



HAL
open science

Architectures supramoléculaires hiérarchiques à base de cyclodextrines

Dmitri Colesnic

► **To cite this version:**

Dmitri Colesnic. Architectures supramoléculaires hiérarchiques à base de cyclodextrines. Chimie organique. Université Pierre et Marie Curie - Paris VI, 2015. Français. NNT : 2015PA066616 . tel-01623042

HAL Id: tel-01623042

<https://theses.hal.science/tel-01623042>

Submitted on 25 Oct 2017

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Thèse

présentée à

Sorbonne Universités

Université Pierre et Marie Curie

Ecole Doctorale : Chimie moléculaire – ED 406

Par Dmitri COLESNIC

pour obtenir le grade de Docteur

Specialité : Chimie Organique

Architectures Supramoléculaires Hiérarchiques à Base de Cyclodextrines

Directeurs de recherche : Dr. Laurent BOUTEILLER et Pr. Matthieu SOLLOGOUB

Soutenance prévue le : 23 octobre 2015

Devant la commission d'examen formée de :

M. Mir Wais HOSSEINI	Professeur, Université de Strasbourg	Rapporteur
M. Gerhard WENZ	Professeur, Université de la Sarre	Rapporteur
M. José Vázquez TATO	Professeur, Université de Saint-Jacques-de-Compostelle	Examineur
Mme Christine MÉNAGER	Professeur, Université Pierre et Marie Curie	Examineur
M. Laurent BOUTEILLER	Docteur, Université Pierre et Marie Curie	Directeur de thèse
M. Matthieu SOLLOGOUB	Professeur, Université Pierre et Marie Curie	Directeur de thèse
M. Mickaël MÉNAND	Docteur, Université Pierre et Marie Curie	Invité

À ma famille

Remerciements

Premièrement je souhaiterais remercier Messieurs les Pr. Mir Wais Hosseini et Gerhard Wenz pour avoir accepté de juger cette thèse.

Egalement je remercie le Pr. José Vázquez Tato et le Pr. Christine Ménager d'avoir participé au jury de cette thèse.

Ces trois ans au sein de la Team GOBS auront été très riches tant sur le plan scientifique que personnel et pour cela il me faudrait remercier de nombreuses personnes. En premier lieu mes encadrants, le Pr. Matthieu Sollogoub, le Dr. Mickaël Ménand et le Dr. Laurent Bouteiller pour le temps consacré au suivi de mon travail, la confiance accordée sur les différents projets et leurs précieux conseils. Votre façon de travailler m'a toujours permis de garder la tête haute, malgré les obstacles qu'on a pu rencontrer, et pour cela je vous en serai toujours reconnaissant. Merci pour la passion que vous avez pour la science et pour tout ce que vous avez pu me transmettre. Ce fut un véritable plaisir de travailler avec vous et d'échanger également sur de nombreux sujets non scientifiques.

Merci à la Team GOBS d'avoir rendu ces trois ans riches en moments inoubliables :

le Dr. Sylvain Roland, le Dr. Yongmin Zhang, le Dr. Guillaume Vives, le Pr. Berni Hazenknopf et le Dr. Olivia Bistri pour leur gentillesse et les riches discussions que nous avons pu avoir,

Sylvie Paller-Jammes qui veille au bon déroulement du travail au labo,

Maxime Guitet, pour son accueil et pour tous ses conseils, pour être toujours resté « fair-play » et avoir accepté les défaites à Fifa le vendredi soir (on la connaît tous celle-là Maxime : « Mais j'avais un problème de manette ! »),

Pinglu Zhang, pour les discussions interculturelles qu'on a pu avoir,

Ngan Diem Tran, pour sa gentillesse et les expériences gustatives qu'elle a pu nous procurer,

Jérémy Malinge, sans qui on n'aurait jamais su que Tryo était en concert à Paris,

Anh Tuan Tran, qui nous a fait découvrir le meilleur porc laqué de Paris,

Julien Rossignol, qui a su partager ses connaissances en matière d'œnologie et de brassage de bière, et pour ses tartes tatin,

Jérémy Scelle, sans qui le congrès ISMSC n'aura pas été aussi intéressant, et pour ses petites adresses de cavistes à Strasbourg,

Renaud Barbeyron, pour avoir été un Disc jokey digne des plus grandes kermesses,

Sha Zhu, pour son expertise en matière de thé et pour les cours de chinois (谢谢),

Pierre Evenou, pour sa bonne humeur et ses petites blagues (ratées parfois),

Gaëlle Pembouong, sans qui les caractérisations physico-chimiques n'auraient jamais été si abouties,

et également Ségolène Adam de Beaumais, Benjamin Doisteau, Wilfried Fredy, Huanhuan Qu, Dan Lu, Shaoping Wu, Bo Wang, Hongxi Lei, Xiaolei Zhu, Jorge Mejjide ainsi que les nombreux stagiaires : Clément, David, Marie, Ameena, Boris, Guillaume, Julien, Estelle, Lucrezia qui ont toujours participé à la bonne ambiance de l'équipe et que je m'excuse de ne pas évoquer plus longuement.

Je remercie les nombreux permanents de l'IPCM avec qui j'ai pu interagir tout au long de cette thèse, et en particulier :

Elsa Caytan, pour avoir partagé ses connaissances en RMN et m'avoir accordé une utilisation privilégiée des appareils,

Lise Marie Chamoreau, pour sa gentillesse et son aide à la résolution des structures cristallines,

Aurélien Bernard, pour m'avoir fait découvrir l'appareil caché de HPLC du 7^{ème} étage, et pour ses cookies fait maison,

et également mes camarades : Elise, Mélanie, Frida, Coralie, Avassaya.

Plus particulièrement je tiens à remercier tous mes amis qui ont été à mes côtés durant ces trois ans et avec qui j'ai pu vivre des moments magiques : Victor, Nicoleta, Lilou, Max, Polo, Marion, Brinky, Rudy, Angélique, Antoine, Barth, Chloé, Adrian, Sandu, Eugen.

Je souhaiterais remercier le Pr. Vasile Cucos qui est à l'origine de ma passion pour la chimie et sans qui je n'aurais jamais pris cette voie. Merci pour tout le temps que vous avez bien voulu consacrer à me faire découvrir la science.

Je finirai par le plus important en remerciant ma famille, qui a toujours cru en moi et sans qui je n'aurais jamais pu en arriver jusque-là. Merci à Cristina, mon épouse, pour son infaillible soutien et ses encouragements inconditionnés. Merci à mon petit frère, dont je suis très fier. Et finalement, un grand MERCI à mes parents qui ont connu beaucoup de sacrifices pour que je fasse mes études en France et à qui je ne cesserai jamais d'exprimer ma gratitude. Merci pour les valeurs que vous m'avez transmises et qui font de moi l'homme que je suis aujourd'hui.

Sommaire

Remerciements.....	5
Abbréviations.....	11
Introduction	15
Chapitre 1 : Introduction à la chimie supramoléculaire. La cyclodextrine en tant que brique moléculaire pour la construction de polymères supramoléculaires linéaires	21
I. Chimie supramoléculaire	23
A. Interactions non-covalentes	24
1. Interactions ioniques	24
2. Les interactions π	25
3. L'interaction de van der Waals	25
4. Les liaisons hydrogène (liaisons H).....	26
5. L'effet hydrophobe.....	26
II. Polymères supramoléculaires (PS).....	28
A. Définition.....	28
B. Mécanismes de polymérisation supramoléculaire	29
C. Techniques de caractérisation de polymères supramoléculaires en solution	30
1. Viscosité	30
2. Spectroscopie RMN	31
3. Diffusion dynamique de la lumière (DLS).....	34
4. Microscopie.....	34
5. Diffusion de neutrons aux petits angles (SANS)	35
6. Osmométrie à pression de vapeur (VPO)	36
D. Types de polymères supramoléculaires en solution	36
1. PS à base de liaisons hydrogène	36
2. PS à base de coordination métallique	37
3. PS à base d'interaction hôte-invité	38
III. Cyclodextrines (CDs).....	42
A. PS à base de cyclodextrine à l'état solide.....	44
B. PS à base de cyclodextrine en solution.....	48
1. Polymères supramoléculaires de type AB.....	48
2. Polymères supramoléculaires de type AABB.....	63
3. Polymères supramoléculaires de type A_nB_m	66
C. Polymères supramoléculaires hiérarchiques.....	70
Chapitre 2 : Di-fonctionnalisation des cyclodextrines. Mise en évidence du phénomène d'auto-inclusion	79
I. Difonctionnalisation des cyclodextrines	81
A. Débenzylation sélective des CDs	81

B.	PS en série β -CD: études précédentes	85
C.	PS en série β -CD : nouvelle stratégie	87
1.	Synthèse du témoin neutre 23	88
2.	Synthèse du dérivé ammonium 29	89
3.	Synthèse du dérivé acide carboxylique 32	90
4.	Etude d'assemblage en solution des dérivés β -CD.....	90
D.	PS en série α -CD : étude en parallèle	98
1.	Synthèse du dérivé amide 38	98
2.	Etude d'assemblage en solution du composé amide 38	99
E.	Conclusion des études	105
Chapitre 3 : Pontage des cyclodextrines di-fonctionnalisées. Etude d'assemblages supramoléculaires en solution et à l'état solide		
109		
I.	Difonctionnalisation de l' α -CD : stratégie de pontage	111
A.	Choix du pont alkyle	111
1.	Synthèse du précurseur ponté diamine 41	113
B.	Fonctionnalisation du pont diamine 41	113
1.	Synthèses des dérivés amide 43 et 45 utilisant la stratégie du couplage peptidique 114	
2.	Synthèse des dérivés ammonium 47 et 49 utilisant la stratégie de l'amination réductrice	115
3.	Etude d'assemblage en solution des composés monosubstitués.....	119
4.	Etude d'assemblage en solution du composé di-ammonium 49	130
5.	Variation de l'état de charge du composé disubstitué 49	132
6.	Etude d'assemblage à l'état solide du composé diamide 45	136
C.	Difonctionnalisation asymétrique du dérivé ponté 41	145
1.	Synthèses des composés asymétriques.....	145
2.	Etude d'assemblage en solution des composés asymétriques	147
D.	Conclusion des études.....	148
Chapitre 4 : Utilisation d'une matrice d'ADN pour construire un assemblage supramoléculaire hiérarchique		
151		
I.	Assemblage supramoléculaire hiérarchique utilisant une matrice d'ADN double brin 153	
A.	Compaction d'ADN : état de l'art	153
B.	Cyclodextrine : agent de compaction de l'ADN.....	155
II.	Contrôle de la structure primaire du PS utilisant une matrice d'ADN simple brin	158
A.	Etat de l'art	158
B.	Synthèse des monomères di-fonctionnalisés	161
1.	Synthèse du monomère difonctionnalisé 64	162
2.	Synthèse du monomère 67 contenant l'anticodon.....	165

C. Etude en présence d'une matrice d'ADN simple brin	166
D. Conclusion des études.....	174
Conclusion générale et perspectives	177
Annexes.....	187
A. Détermination de l'auto-inclusion du composé 23	189
B. Simulation théorique : repliement du simple brin et formation du homoduplexe.	194
C. Oligonucléotides : HPLC	197
1. Suivi de la conversion du produit monomère α -CD 64	197
Experimental part	201
Bibliographie	279

Abbreviations

Ada	Adamantane
Bn	Benzyl
C	Concentration
CCG	Nucléobases Cytosine (C) et Guanine (G)
CCM	Chromatographie sur Couche Mince
CD	Cyclodextrine
Cin	Cinnamoyl
COSY	CORrelation SpectroscopY
cryo-TEM	cryogenized Transmission Electron Microscopy
CuAAC	Cycloaddition Azoture-Alcyne catalysée au Cu(I)
d	doublet
DCM	dichlorométhane
DEPT	Distortionless Enhancement by Polarization Transfer
DIBAL-H	Di-isobutylaluminium hydride
DIPEA	Di-isopropyléthylamine
DLS	Dynamic Light Scattering
DMF	<i>N,N'</i> -Diméthylformamide
DMP	Dess-Martin Periodinane
DMSO	Diméthylsulfoxyde
DRX	Diffraction des Rayons X
EDCI	1-Éthyl-3-(3-diméthylaminopropyl)carbodiimide
eq	équivalents
ESI-TOF	ElectroSpray Ionization – Time of Flight
Et	Ethyle
EtOAc ou AcOEt	Acétate d'éthyle
HMBC	Heteronuclear Multiple Bond Correlation
HOBt	<i>N</i> -Hydroxybenzotriazole
HPLC	High Performance Liquid Chromatography
HRMS	High Resolution Mass Spectrometry
HSQC	Heteronuclear Single-Quantum Coherence

HyCin	Hydrocinnamoyl
ITC	Isothermal titration calorimetry
IUPAC	International Union of Pure and Applied Chemistry
m	multiplet
Ms	méthanesulfonyle
NOESY	Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy
pFB	pentafluorobenzène
Ph	phényle
Pr	propyle
<i>Rf</i>	Rapport frontal
ROESY	Rotating frame nuclear Overhauser Effect Spectroscopy
Rt	Room temperature
s	singlet
SANS	Small Angle Neutron Scattering
t	triplet
TEM	Transmission Electron Microscopy
TFA	Acide trifluoroacétique
THF	tetrahydrofurane
THPTA	tris(3-hydroxypropyltriazolylmethyl)amine
TOCSY	TOTAL Correlation Spectroscopy
UV	UltraViolet

Introduction

Introduction

Compte tenu de l'évolution historique de la chimie qui a consisté d'abord à préparer des petites molécules, ensuite des macromolécules et plus récemment des supermolécules, il est évident que l'étape suivante serait de construire, de façon totalement contrôlée, des systèmes moléculaires ayant des dimensions entre 10-1000 nm. Les structures de ce type, appelées « nanomolécules » sont ubiquitaires dans la nature et permettent d'accomplir de nombreuses fonctions biologiques complexes. Pour essayer de bâtir ce type de nanomolécules artificiellement il est nécessaire de combiner les connaissances de la chimie moléculaire, macromoléculaire et supramoléculaire. Malgré le grand intérêt porté pour ce domaine, il n'existe pas encore, à l'heure actuelle, un système capable de former des objets bien définis et monodisperses, où la structure peut être contrôlée à l'échelle moléculaire dans la gamme 1-10 nm. Dans ce contexte nous souhaitons développer un tel système en utilisant des briques moléculaires à base de cyclodextrines di-fonctionnalisées.

Après une brève introduction du domaine de la chimie supramoléculaire incluant les principales forces d'interaction entre les supermolécules, nous allons aborder dans le premier chapitre une catégorie importante d'assemblages supramoléculaires que sont les polymères supramoléculaires (PS). Tout au long de ce chapitre, nous allons décrire les principaux types de PS, ainsi qu'un certain nombre de techniques permettant leur caractérisation en solution. Les PS à base de cyclodextrines (CDs) mono-fonctionnalisées seront évoqués plus en détail avec notamment une étude bibliographique approfondie des systèmes existants dans la littérature.

Dans le deuxième chapitre, l'idée a été de construire des assemblages supramoléculaires hiérarchiques en utilisant le système β -CD/Adamantane qui présente une forte constante d'association. En utilisant la méthode de fonctionnalisation sélective du col primaire de la CD développée au laboratoire, la préparation de briques moléculaires possédant deux interactions orthogonales (hôte-invité et électrostatique) a été réalisée. Toutefois, nous allons voir qu'un phénomène parasite (auto-inclusion) empêche la formation de polymères supramoléculaires.

Pour empêcher l'auto-inclusion, une nouvelle stratégie sera adoptée et fera l'objet d'une étude détaillée dans le troisième chapitre. Cette stratégie consistera à attacher les deux sucres, portant les groupements destinés à générer des interactions non covalentes, par un pont alkyle avec une longueur bien choisie. Les briques moléculaires seront synthétisées en utilisant deux stratégies principales : le couplage peptidique et l'amination réductrice. Nous étudierons en détail ces composés en solution ainsi qu'à l'état solide.

Confrontés à la formation, en solution, d'oligomères plutôt que de polymères supramoléculaires, nous avons cherché à améliorer notre système. L'idée développée dans le

quatrième chapitre serait d'utiliser une matrice d'ADN pour former des assemblages supramoléculaires hiérarchiques. Dans ce contexte, deux stratégies seront envisagées : la première impliquerait l'utilisation d'une large matrice d'ADN double brin (150 kpb) en tant que matrice polyanionique pour effectuer une étude de compaction de cette dernière. La deuxième utiliserait une matrice simple brin et des monomères de CD contenant des paires de bases, dans le but de construire un assemblage supramoléculaire hiérarchique par des interactions hôte-invité et appariement des nucléobases. Pour ce faire, nous allons développer des monomères contenant un groupement hydrophobe et une triade de nucléobases.

Enfin, nous verrons les différentes perspectives pour les projets en cours.

Chapitre 1 :

Introduction à la chimie
supramoléculaire. La cyclodextrine en
tant que brique moléculaire pour la
construction de polymères
supramoléculaires linéaires

I. Chimie supramoléculaire

Les fondations de la chimie supramoléculaire ont été posées depuis moins de 50 ans par les chimistes Jean-Marie Lehn, Charles. J Pedersen et Donald J. Cram, qui ont vu leur travail récompensé par le Prix Nobel de Chimie en 1987. Selon la définition proposée par Lehn la chimie supramoléculaire est « la chimie au-delà de la molécule ». ^[1]

Le concept des « supermolécules » étant déjà introduit dans les années 1930,^[2] Lehn le développe en évoquant le rôle des interactions non-covalentes. Les interactions non-covalentes comprennent les interactions électrostatiques, les liaisons hydrogène, interactions π - π et l'effet hydrophobe ou solvophile. Elles constituent la base de la chimie supramoléculaire et sont caractérisées par des énergies de liaisons beaucoup plus faibles que celles des liaisons covalentes.^[3]

La chimie supramoléculaire est un domaine multidisciplinaire qui recouvre plusieurs autres domaines. La chimie organique et inorganique permettent la synthèse des précurseurs des supermolécules. La physico-chimie étudie les propriétés de ces systèmes supramoléculaires. Et finalement la modélisation moléculaire permet la compréhension et l'élucidation du comportement complexe de ces systèmes.

La nature elle-même est pleine de systèmes supramoléculaires comme l'acide deoxyribonucléique (ADN), par exemple, qui est constitué de deux simples brins s'assemblant *via* des liaisons hydrogène et des interactions π - π pour donner la fameuse structure en double hélice de l'ADN.

A. Interactions non-covalentes

Les interactions non-covalentes participent au maintien des espèces supramoléculaires ensemble. Elles sont considérablement plus faibles (2 à 300 kJ/mol) que les liaisons covalentes (150 à 450 kJ/mol). Néanmoins, l'utilisation de ces forces faibles de manière coopérative va permettre l'existence des assemblages supramoléculaires. Les principales interactions non-covalentes sont présentées dans le Tableau 1.^[4]

Tableau 1 : Interactions non-covalentes

Interaction	Type	Energie (kJ mol⁻¹)	Exemple
<i>Ionique</i>	Ion-ion	200-300	NaCl
	Ion-dipôle	50-200	Cryptands
	Cation- π		K ⁺ avec benzène
<i>Interaction π</i>	Anion- π	5-80	Iodure & C ₆ F ₆
	π - π		Benzène/graphite
	CH- π		Protéines
	Dipôle - dipôle		Acétone & Acétone
<i>van der Waals</i>	Dipôle - dipôle induit	5-50	Acétone & <i>n</i> -hexane
	Dipôle induit - dipôle induit		<i>n</i> -octane & <i>n</i> -hexane
<i>Liaison H</i> <i>Effet hydrophobe</i>	-	4-120	H ₂ O
	-	Interaction solvant-solvant	Complexes d'inclusion de cyclodextrines

1. Interactions ioniques

Les interactions ioniques se présentent sous forme de deux types d'interaction :

- Ion-ion
- Ion-dipôle

Ces interactions ont un rôle très important dans la nature, lors de nombreux processus biologiques, tel que le repliement d'une protéine. L'exemple le plus courant constitue le pont salin formé, à partir de l'anion carboxylate (Acide aspartique ou glutamique) et des cations ammonium (Lysine) ou guanidinium (Arginine).^[5]

2. Les interactions π

Il existe plusieurs types d'interactions π :

- Cation – π
- π – π
- Anion – π
- C-H – π

L'interaction cation - π se fait entre un système π riche en électrons (alcène, benzène, etc.) et un cation (Na^+ , K^+). Cette interaction joue un rôle important dans la nature, particulièrement dans la reconnaissance moléculaire. Un des exemples constitue le récepteur nicotinique de l'acétylcholine qui est un récepteur perméable aux ions sodium et potassium et qui est sensible à l'acétylcholine.^[6] En effet, l'interaction du cation de l'acétylcholine avec un résidu tryptophane du récepteur entraînera l'ouverture du canal ionique.

L'interaction π - π est appelée plus couramment « π - π stacking » (empilement π - π). Elle se caractérise par la capacité des systèmes π -délocalisés à s'empiler par recouvrement de leurs orbitales p . Dans la nature, cette interaction est impliquée dans le maintien de la double hélice d'ADN.

Plus récemment, des études cristallographiques et de modélisation moléculaire ont permis de démontrer l'existence des interactions anion – π .^[7] Cela a été possible en utilisant des systèmes π pauvres en électrons tel que l'hexafluorobenzène qui présente un moment quadripolaire positif.

L'interaction C-H – π a été observée à l'intérieur des protéines, participant à la stabilité de leur structure tertiaire.^[8] Les groupements aromatiques en tant que donneur (C-H) ou accepteur (π) constituent le système le plus répandu à l'intérieur de la protéine. Ce type d'interaction a été observé dans la littérature entre l'adénine et le β -D-galactopyranose, par exemple. En effet, le sucre augmente la solubilité de l'adénine dans l'eau en formant, d'une part, des interactions C-H – π avec le noyau aromatique et, d'autre part, des interactions entre les OH et les molécules d'eau.^[9]

3. L'interaction de van der Waals

La force de van der Waals représente une interaction électrostatique de faible intensité, composée de trois interactions majeures :

- L'interaction électrostatique entre deux dipôles permanents (forces de Keesom).
- L'interaction entre un dipôle permanent et un dipôle induit (forces de Debye).
- L'interaction entre deux dipôles induits (forces de London).

Les forces de Keesom sont aussi appelées forces d'orientation, car les deux moments dipolaires interagissant sont orientés dans un sens donné. Cette interaction dipôle-dipôle est plus faible que l'interaction ion-dipôle due à la présence des charges partielles. Dans le cas des forces de Debye, appelées également forces d'induction, le dipôle induit, par son approche, la création d'un dipôle instantané. Finalement, les forces de London, appelées aussi forces de dispersion, constituent une interaction générée par les fluctuations spatiales des électrons. Ces fluctuations génèrent des dipôles instantanés qui vont entraîner une cohésion entre les molécules. La probabilité de création de dipôles instantanés est liée à la propriété des molécules à osciller et à se déformer.

4. Les liaisons hydrogène (liaisons H)

Les liaisons hydrogène représentent le système le plus souvent rencontré dans les structures supramoléculaires, ceci étant expliqué par leur robustesse et leur grand degré de directionnalité. Cette interaction se fait entre un donneur d'hydrogène, groupement qui possède un atome d'hydrogène lié à un atome électronégatif (oxygène, azote), et un accepteur d'hydrogène, groupement qui dispose d'un doublet non liant. Outre l'interaction, π - π stacking, la structure en double hélice de l'ADN est également gouvernée par les liaisons hydrogène entre les paires de bases.

5. L'effet hydrophobe

L'effet hydrophobe est caractérisé par l'exclusion de molécules (complexes d'inclusion) ou de groupements (repliement des protéines) des solutions aqueuses. C'est une situation plus favorable du point de vue énergétique, car les molécules d'eau interagissent entre-elles ou avec d'autres groupements plus polaires.

Cette interaction a un rôle très important dans les systèmes biologiques, notamment lors du repliement ou des associations de protéines. Elle participe également à l'interaction enzyme-substrat car souvent le site actif de l'enzyme forme une poche hydrophobe. En effet, un substrat hydrophobe en solution casse le réseau de liaisons hydrogène de l'eau, créant ainsi une couche hautement ordonnée de molécules d'eau (clathrate hydrate) à la surface de celui-ci.^[10] Une fois que le substrat interagit avec le site actif, les molécules d'eau présentes à sa surface sont éjectées en solution générant, par conséquent, une augmentation d'entropie (Figure 1).

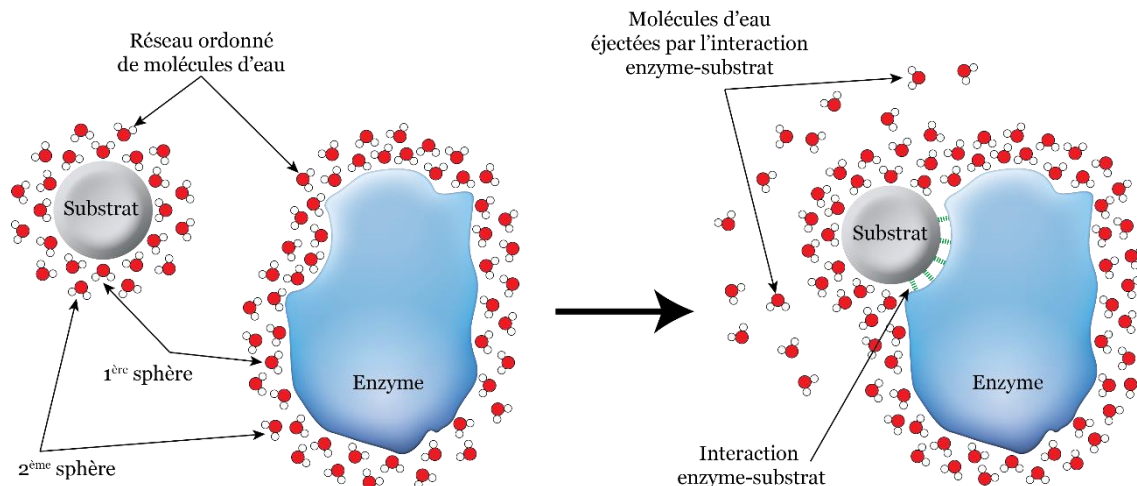


Figure 1 L'effet hydrophobe participe à l'interaction enzyme-substrat

Par ailleurs, l'effet hydrophobe est caractérisé par deux composantes énergétiques : effet hydrophobe enthalpique et effet hydrophobe entropique.

De la même manière que pour l'interaction enzyme-substrat, l'effet hydrophobe participe à la formation de complexes d'inclusion impliquant des cyclodextrines. Dans le cas des cyclodextrines, les molécules d'eau à l'intérieur de la cavité ont un état d'énergie élevé. Quand le substrat interagit avec la cavité (forces de van der Waals) les molécules d'eau sont éjectées de la cavité (Figure 2). Les molécules d'eau éjectées reforment des liaisons hydrogène dans le solvant donc leur niveau d'énergie est abaissé (effet hydrophobe enthalpique). De plus, une augmentation de l'entropie est observée car les molécules d'eau passent d'un état organisé, à l'intérieur de la cavité, à un état désorganisé dans le solvant (effet hydrophobe entropique).

A l'arrivée, le complexe d'inclusion est aussi formé avec une diminution du niveau d'énergie, compte tenu des enthalpies de la cyclodextrine et du substrat.

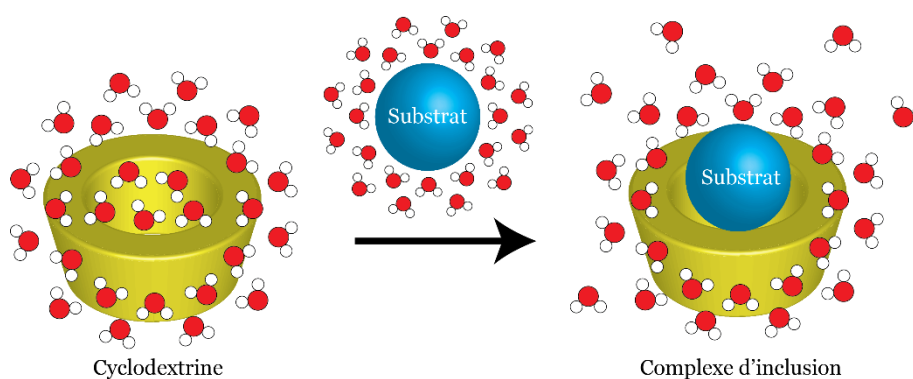


Figure 2 Effet hydrophobe enthalpique et effet hydrophobe entropique

En conclusion, la réversibilité des interactions non-covalentes permet la conception de systèmes supramoléculaires assemblés linéaires ou réticulés. Ces systèmes peuvent être décrits

comme étant des polymères supramoléculaires (PS) assemblés par reconnaissance moléculaire.^[11]

Dans la suite de ce chapitre nous allons nous concentrer sur les polymères supramoléculaires.

II. Polymères supramoléculaires (PS)

A. Définition

La notion de polymère supramoléculaire est pour la première fois introduite en 1990 par J. M. Lehn pour décrire des espèces polymériques supramoléculaires associées à partir de deux composants ditopiques complémentaires.^[12]

Par la suite, en 2001, E. W. Meijer propose une définition selon laquelle « un polymère supramoléculaire est un assemblage d'unités monomériques maintenues ensemble par des interactions réversibles et hautement directionnelles et qui présente des propriétés polymériques en solution ».^[13] Contrairement aux polymères conventionnels, la liaison entre les monomères est non-covalente. Ceci implique que l'assemblage est formé dans des conditions d'équilibre thermodynamique. De ce fait, la longueur des chaînes dépend directement de la force des interactions non-covalentes, de la concentration de monomère et de la température. Cette réversibilité des polymères supramoléculaires peut engendrer de nouvelles propriétés comme : l'auto-cicatrisation et la réponse à des stimuli extérieurs.

Comme un hommage au remarquable travail de W. H. Carothers,^[14] les polymères supramoléculaires sont classés selon le même modèle qu'il a utilisé pour caractériser la polymérisation covalente des macromolécules. Ainsi **A** et **B** étant les deux unités directionnelles de l'entité monomérique, deux types de monomères sont distingués : le monomère hétéro-ditopique (**A-B**) et le monomère homo-ditopique (**A-A**). Suivant le type de monomère utilisé les polymères supramoléculaires peuvent être classés en trois catégories principales (Figure 3) :

- Polymères type AA
- Polymères type AB
- Polymères type AABB

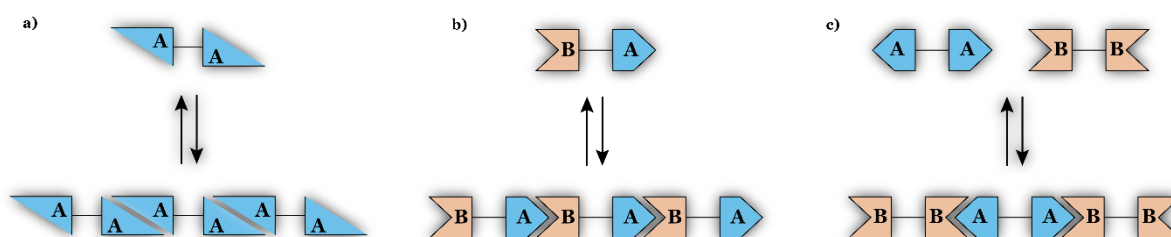


Figure 3 Polymère supramoléculaire : a) Type AA ; b) Type AB ; c) Type AABB

B. Mécanismes de polymérisation supramoléculaire

La polymérisation supramoléculaire d'un monomère ditopique, est fortement dépendante des interactions opérant à chacune de ses extrémités. Contrairement aux polymères covalents, le degré de polymérisation subit un grand changement lors de la variation de température ou de la concentration du monomère. La polymérisation supramoléculaire a lieu selon trois modèles différents, à savoir, le modèle isodesmique, le modèle « ring-chain » et le modèle coopératif (Figure 4).^[15]

a) Modèle isodesmique

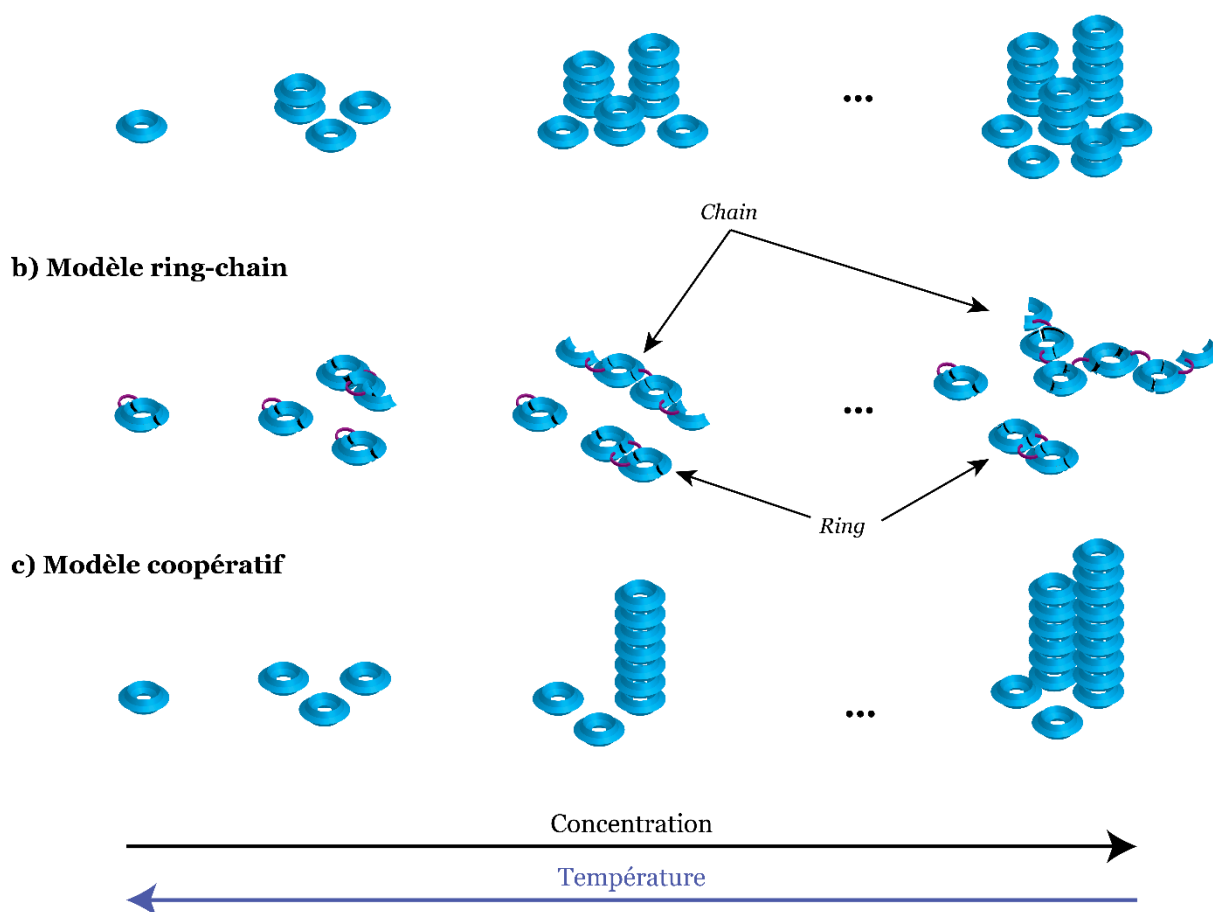


Figure 4 Mécanismes de polymérisation supramoléculaire

Le modèle isodesmique (Figure 4-a) est caractérisé par une forte dépendance du degré de polymérisation par rapport à la constante d'association. Chaque addition de monomère est équivalente et il n'y a pas de concentration critique de polymérisation ou de température critique d'assemblage.^[16]

Le deuxième type de polymérisation, le modèle « ring-chain » (Figure 4-b), a lieu quand un monomère ditopique est susceptible de former des oligomères/polymères cycliques. Dans ce cas, un équilibre entre les agrégats linéaires et leurs homologues cycliques apparaît. De ce fait, au-delà d'une concentration critique, la formation de polymères linéaires est privilégiée et la

croissance polymérique est initiée. La concentration critique devient dépendante de la rigidité et de la longueur des monomères.

La croissance des polymères selon le *modèle coopératif* (Figure 4-c) est régie par des interactions supplémentaires, outre celles qui forment les polymères linéaires. Du point de vue thermodynamique on distingue deux phases d'assemblage : la nucléation, la moins favorisée, suivie de l'élongation qui l'est beaucoup plus. Au début du processus de polymérisation, l'interaction entre les monomères est faible, ceci jusqu'à la formation d'un noyau d'une certaine taille. Après la formation de ce noyau, l'addition de nouveaux monomères devient plus facile et la croissance du polymère est initiée. Ainsi une transition d'un milieu ne contenant que le monomère à un milieu où quasiment toute la matière est présente sous forme de longs polymères, est observée.

C. Techniques de caractérisation de polymères supramoléculaires en solution

En raison du comportement dynamique des polymères supramoléculaires, les techniques classiques de caractérisation des polymères peuvent s'avérer non adaptées. Il est donc nécessaire de combiner plusieurs techniques pour obtenir des informations quantitatives (poids moléculaire, degré de polymérisation, etc.).

Nous allons, dans la suite de cette partie, aborder les principales techniques de caractérisation des polymères supramoléculaires en solution.

1. Viscosité

La mesure de la viscosité (η) est une méthode classique pour caractériser la formation de polymères supramoléculaires. Le principe de cette technique est d'utiliser, par exemple, un viscosimètre à chute de bille pour mesurer la viscosité dynamique des fluides newtoniens (Figure 5). Le temps de chute de la bille, soumise à son propre poids, est chronométré dans un tube incliné (20° , 70°), rempli de l'échantillon. Plusieurs mesures sont effectuées et un temps moyen de chute est déterminé, qui ensuite est converti en valeur de viscosité. Plus la viscosité est grande, plus les chaînes sont longues.

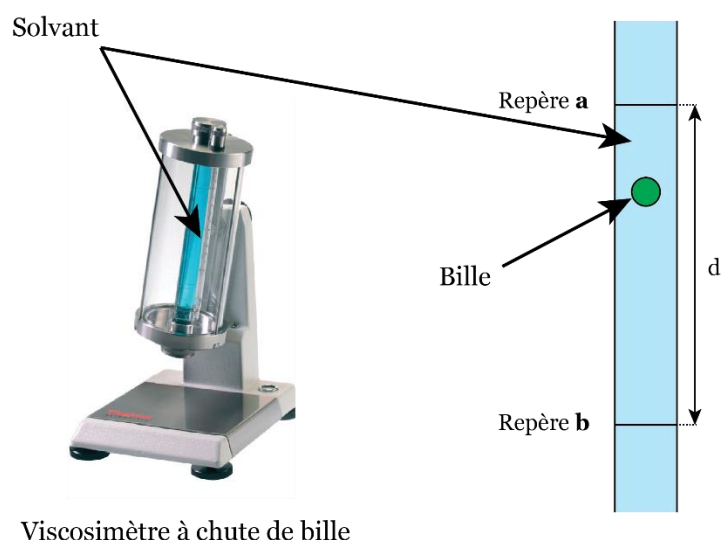


Figure 5 Principe du viscosimètre à chute de bille

Généralement, la viscosité intrinsèque (η) augmente avec l'augmentation du poids moléculaire (M) et cette propriété peut être caractérisée par l'équation de Mark-Houwink-Sakurada [Equation (1)]:

$$[\eta] = KM^\alpha \quad (1)$$

avec

- K, α : constantes^[17]

Cependant, pour déterminer K et α , il faut procéder à des mesures de calibration avec un modèle de polymère covalent ayant les caractéristiques de taille et de poids adéquates et précises. Il est toutefois très compliqué d'obtenir un polymère covalent d'une taille et d'un poids précisément contrôlé, ressemblant au polymère supramoléculaire. Par conséquent, la viscosité reste une méthode qualitative dans la majorité des cas.^[18-20]

2. Spectroscopie RMN

Une autre technique largement utilisée pour déterminer la formation de polymères supramoléculaires est la spectroscopie RMN. Pour étudier la polymérisation par RMN, une étude à concentration variable peut être effectuée. Ainsi, plus la concentration de monomère augmente, plus les signaux du spectre deviennent larges, indiquant la formation d'espèces intermoléculaires.^[21] Cet élargissement du spectre RMN est dû à la relaxation longitudinale des spins (T_1), qui est plus longue quand la taille de l'assemblage supramoléculaire est grande. En effet, la relaxation longitudinale est liée à l'environnement moléculaire du noyau. Donc, pour une valeur fixée du délai de relaxation (d_1), le polymère relaxe plus lentement que le monomère, ce qui explique l'élargissement des signaux du spectre RMN d'un polymère supramoléculaire.

De plus, la RMN DOSY (Diffusion Ordered Spectroscopy) est devenu un outil puissant pour l'analyse de mélanges complexes en solution.^[22,23] Cette méthode permet de mesurer les coefficients d'autodiffusion translationnelle des molécules dans une solution. Le principe de la DOSY est basé sur l'expérience d'écho de spin à gradients de champs pulsés (PFG-SE : Pulsed Field Gradient Spin Echo) (Figure 6).^[24] Après une impulsion magnétique de 90° , un gradient de champ pulsé (PFG) de durée δ est appliqué et induit un déphasage de l'aimantation globale. Ensuite, après un délai de diffusion $\Delta/2$, une autre impulsion de 180° est appliquée de sorte à inverser l'aimantation. Finalement, un autre PFG, identique au premier, rétablit le phasage et l'enregistrement du signal est réalisé.

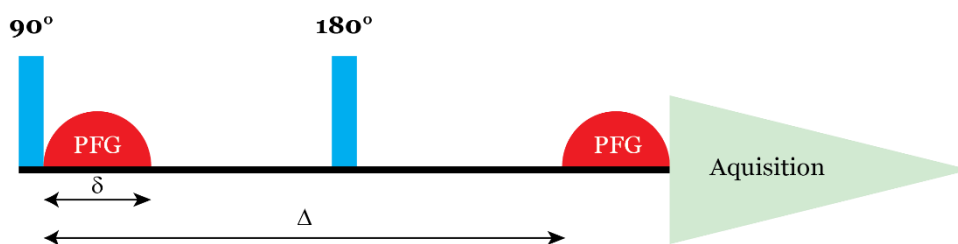


Figure 6 L'expérience d'écho de spin à gradients de champs pulsés (PFG-SE)

De ce fait, si les spins ne diffusent pas durant le délai Δ , alors le déphasage et le phasage se compensent et l'écho de spin reste le même (Figure 7).

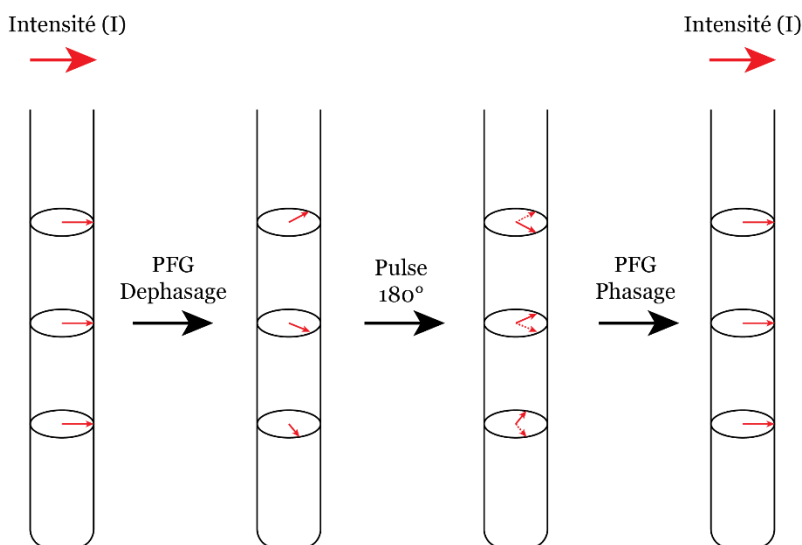


Figure 7 Comportement des spins lorsqu'il n'y a pas de diffusion

Autrements, si la diffusion a lieu, alors la diminution de l'intensité du signal (Figure 8) est une fonction exponentielle du coefficient de diffusion (D). L'expérience PFG-SE est répétée plusieurs fois en variant la puissance du gradient (g) et en gardant le délai de diffusion (Δ) constant.

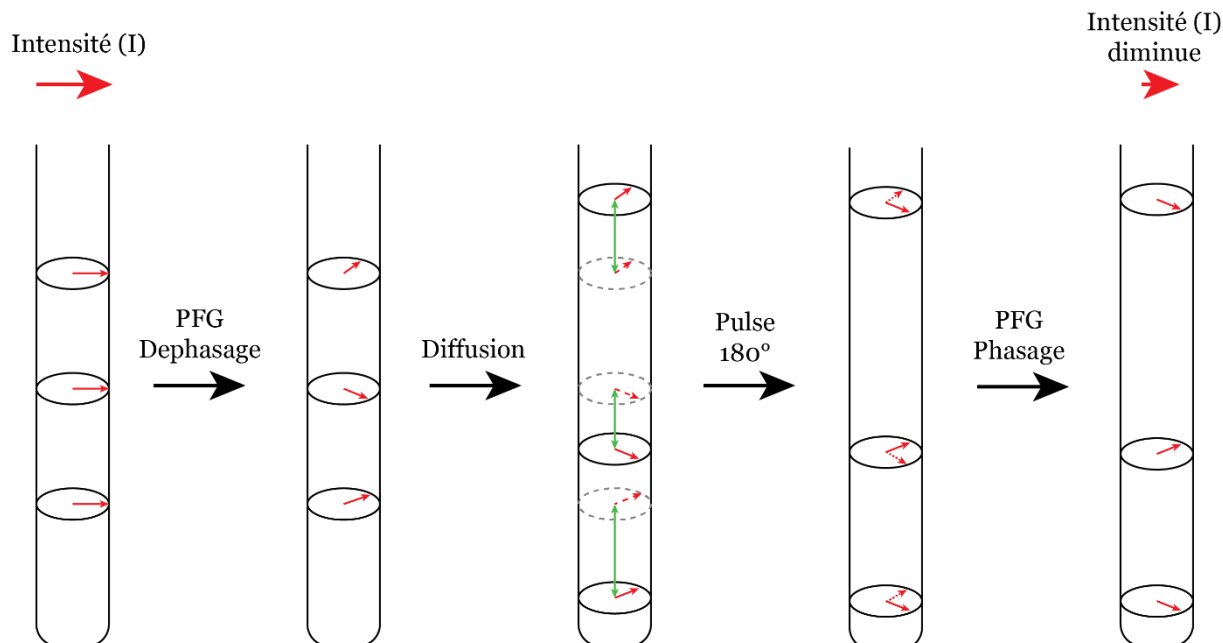


Figure 8 Comportement des spins lorsqu'il y a diffusion

En traçant l'intensité (I) en fonction de la puissance du gradient (g), il est possible d'extraire le coefficient de diffusion à partir de la relation suivante :

$$I \propto e^{-(\gamma g \delta)^2 D (\Delta - \frac{\delta}{3})} \quad (2)$$

Avec

- γ : rapport gyromagnétique (proton : $4\,257\text{ s}^{-1}\text{ G}^{-1}$)
- g : puissance du gradient
- δ : durée du gradient
- Δ : délai de diffusion
- D : coefficient de diffusion

Par conséquent, il est possible de calculer le rayon hydrodynamique des espèces moléculaires présentes à partir du coefficient de diffusion. En effet, ce dernier est inversement proportionnel à la taille des espèces supramoléculaires, selon l'équation de Stokes-Einstein :

$$D = \frac{k_b T}{6\pi\eta r_H} \quad (3)$$

Avec :

- k_b : constante de Boltzmann
- T : température
- η : viscosité du solvant
- r_H : rayon hydrodynamique d'une sphère

Toutefois, le modèle de Stokes-Einstein est valable pour une sphère parfaite, ce qui n'est pas toujours la topologie des polymères supramoléculaires. Ainsi, l'estimation de la taille moyenne du polymère est faite grossièrement et peut être loin de la valeur réelle.

3. Diffusion dynamique de la lumière (DLS)

La DLS est une technique bien connue pour déterminer la distribution de taille (le rayon hydrodynamique, r_H) d'objets en solution.^[25] Elle peut être utilisée pour des particules ayant un r_H de 2 à 500 nm. Le principe consiste à mesurer l'intensité de la lumière diffusée au cours du temps, après avoir envoyé un rayon de lumière de longueur d'onde connue à travers l'échantillon. Suivant la taille des particules et leur mobilité en solution, l'intensité de la lumière diffusée ne varie pas de la même façon (Figure 9).

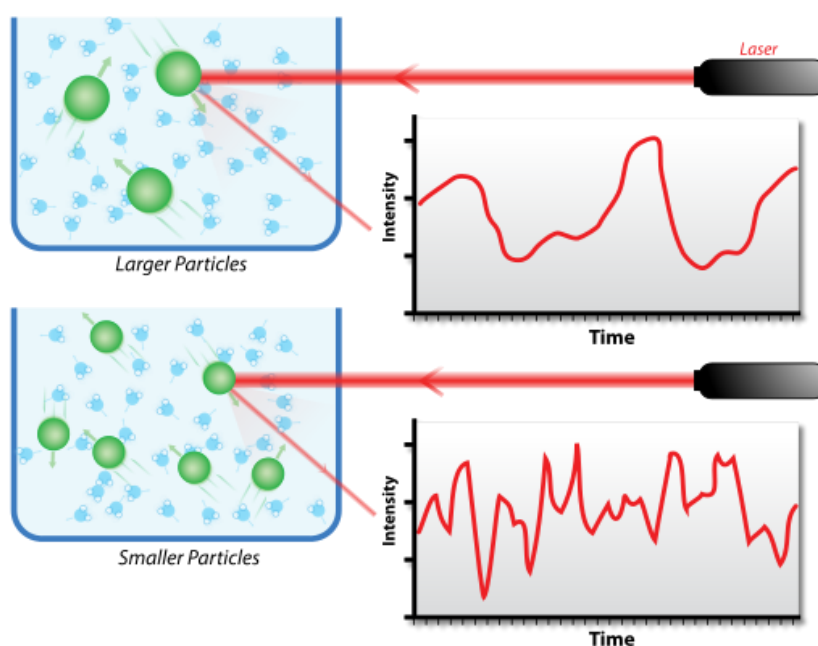


Figure 9 Intensité de la lumière diffusée en fonction de la taille des particules pour un temps donné

De ce fait, plus les objets sont grands, plus l'intensité diffusée fluctue lentement signifiant que les particules diffusent lentement. Par opposition, l'intensité de diffusion des petites particules fluctue plus vite au cours du temps.

Cependant, la quantification des composés reste délicate, car les gros agrégats peuvent très facilement masquer les petites particules et fausser la distribution des tailles.

4. Microscopie

Il existe plusieurs techniques microscopiques pour analyser les assemblages supramoléculaires : (1) la microscopie électronique en transmission (TEM : Transmission Electron Microscopy) ; (2) la cryo-microscopie électronique (Cryo-TEM : Cryogenized

Transmission Electron Microscopy) ; (3) la microscopie à force atomique (AFM : Atomic Force Microscopy).

Le principe de la TEM et de la cryo-TEM est d'envoyer un faisceau d'électrons à travers un échantillon contenant le produit. Tout d'abord, une goutte de l'échantillon est adsorbée à la surface d'une grille métallique recouverte d'un film de carbone très fin. L'interaction entre les électrons et l'échantillon fournit une image électronique sur un écran phosphorescent qui est transformée ensuite en image optique. La différence entre la TEM et la Cryo-TEM se situe dans la préparation de l'échantillon avant l'analyse. En effet, lors de la Cryo-TEM l'échantillon est congelé (cryofixé), permettant l'étude des agrégats supramoléculaires à leur état natif. La solution est vitrifiée, ce qui fournit une image des architectures supramoléculaires à un instant précis.^[26,27]

Le principe de l'AFM est un peu différent des deux techniques évoquées précédemment et se base sur les forces d'attraction/répulsion entre les atomes d'une pointe nanométrique et les atomes de la surface d'un échantillon.^[28] En général, la surface sur laquelle l'échantillon est déposé est le mica, un matériau avec lequel il est facile d'avoir une surface plane et propre à l'échelle atomique. La pointe nanométrique, placée à l'extrémité d'un micro-levier flexible, oscille à une fréquence propre de résonance avec une certaine amplitude. Au moment où elle interagit avec les objets de la surface de l'échantillon, l'amplitude change étant donné que la fréquence change également. L'analyse des flexions du micro-levier permet de constituer la topographie de la surface indiquant la forme des objets déposés.

Le principal inconvénient des techniques impliquant l'adsorption de l'échantillon sur un support (TEM, AFM) reste l'évaporation du solvant qui peut changer le comportement des agrégats supramoléculaires. Par conséquent, faire l'analogie avec la forme réelle des objets en solution peut être risqué.

5. Diffusion de neutrons aux petits angles (SANS)

La diffusion de neutrons aux petits angles (Small Angle Neutron Scattering) est une technique qui permet de déterminer la taille et la forme de l'assemblage supramoléculaire dans un milieu homogène.^[29] Le principe de la SANS est similaire à celui de la diffusion de rayons X aux petits angles et consiste à appliquer sur l'échantillon un faisceau de neutrons d'une longueur d'onde connue (λ). Le faisceau de neutrons interagit avec les noyaux des atomes ou avec le moment magnétique des doublets non-liants pour être ensuite diffusé dans toutes les directions de l'espace. L'intensité diffusée (I) et l'angle de diffusion (θ) sont mesurés à l'aide du détecteur. De plus, θ et λ donnent accès à un autre paramètre qui est le vecteur de diffusion (q). Ce vecteur de diffusion est inversement proportionnel à la distance entre les objets mesurés. Ainsi en traçant $I(q) = f(q)$ il est possible d'obtenir la forme et la taille de l'assemblage

supramoléculaire. Lorsque la pente de la courbe est proche de q^{-1} , il s'agit alors d'un objet rigide (bâtonnet) ; proche de q^{-2} , il s'agit des chaînes flexibles ; proche de q^{-4} , il s'agit d'une interface nette (particules en suspension).

6. Osmométrie à pression de vapeur (VPO)

La VPO (Vaporised Pressure Osmometry) est une méthode basée sur la différence de pression de vapeur d'une solution de polymère supramoléculaire par rapport à celle du solvant pur, dans les mêmes conditions de température et de pression. Le principe est basé sur la loi empirique de Raoult, qui indique que « Dans une solution idéale, la pression partielle en phase vapeur d'un constituant est proportionnelle à sa fraction molaire en phase liquide ». Par conséquent, dans une solution binaire composée de solvant (majoritaire) et soluté (minoritaire), plus la quantité de soluté est importante, plus la pression de vapeur saturante du solvant diminue. Cette technique couvre une gamme de masse molaire de 250 à 35 000 g/mol et a été beaucoup utilisée par Harada.^[30,31] Néanmoins, la VPO est liée à l'hypothèse d'une solution idéale, donc l'estimation du poids moléculaire peut être erronée.

D. Types de polymères supramoléculaires en solution

En considérant un monomère ditopique, il est possible de distinguer plusieurs types de polymères supramoléculaires. Ces polymères sont gouvernés par des interactions faibles comme les liaisons hydrogène, la coordination avec un métal et l'interaction hôte-invité.

1. PS à base de liaisons hydrogène

En 1990, Lehn a été le premier à avoir rapporté des polymères supramoléculaires à base de liaisons hydrogène (Figure 10). Il a présenté un polymère formé via un réseau de triples liaisons hydrogène entre des monomères di-fonctionnels de diamidopyridine et d'uracil.^[32] Le polymère de type AABB affichait des propriétés intéressantes comparables à celles d'un cristal liquide.

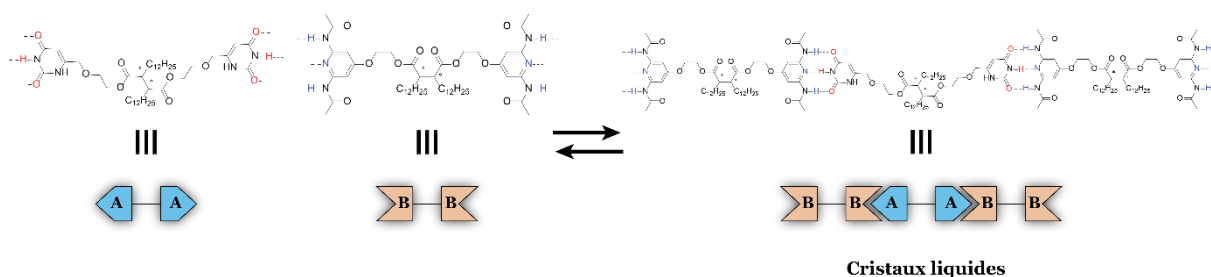


Figure 10 Polymère supramoléculaire type AABB à base de liaisons hydrogène

Par la suite, Lehn a développé des polymères supramoléculaires en solution en utilisant des motifs barbiturate/cyanurate-isophtaloyldiamidopyridine.^[33] En 1997, le groupe de Meijer a montré la formation des polymères supramoléculaires de type AA à base de dérivés de 2-ureido-pyrimidinone (UPy).^[34] Les dérivés auto-complémentaires de UPy forment dans ce cas

un réseau de quatre liaisons hydrogène et affichent une constante de dimérisation de l'ordre de 10^6 dans le CHCl_3 (Figure 11). Avec une si grande constante d'association, le degré de polymérisation (DP) s'élève à 700 vers 40 mM dans le CHCl_3 . Depuis la découverte des motifs à base de liaison hydrogène pour la formation de polymères supramoléculaires, de nombreux autres exemples ont été apportés, notamment par les équipes de Meijer et de Zimmerman.^[18,35,36]

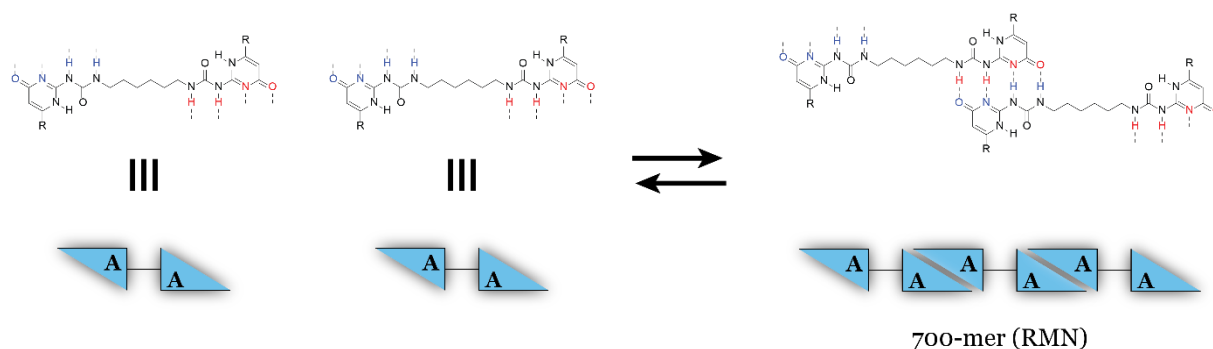


Figure 11 Polymère supramoléculaire type AA à base de liaisons hydrogène développés par Meijer

2. PS à base de coordination métallique

Les polymères supramoléculaires de coordination possèdent des propriétés mixtes de polymères organiques et des propriétés magnétiques, électroniques, optiques ou encore catalytiques de métaux.^[37]

Le premier exemple de polymère supramoléculaire à base de métaux est apporté par le groupe de Reahn avec l'utilisation du cuivre.^[38] Le monomère est constitué de deux motifs *o*-phenanthroline connectés par un bras rigide à base de *p*-terphenylene (Figure 12). En ajoutant une quantité équimolaire de $[\text{Cu}(\text{MeCN})_4]\text{PF}_6$ au monomère, dans un solvant non-coordinant comme le 1,1,2,2-tetrachloroéthane, un élargissement des signaux en RMN ^1H a été observé. Grâce à ce dosage RMN, la taille du PS a été estimée à un 30-mer.

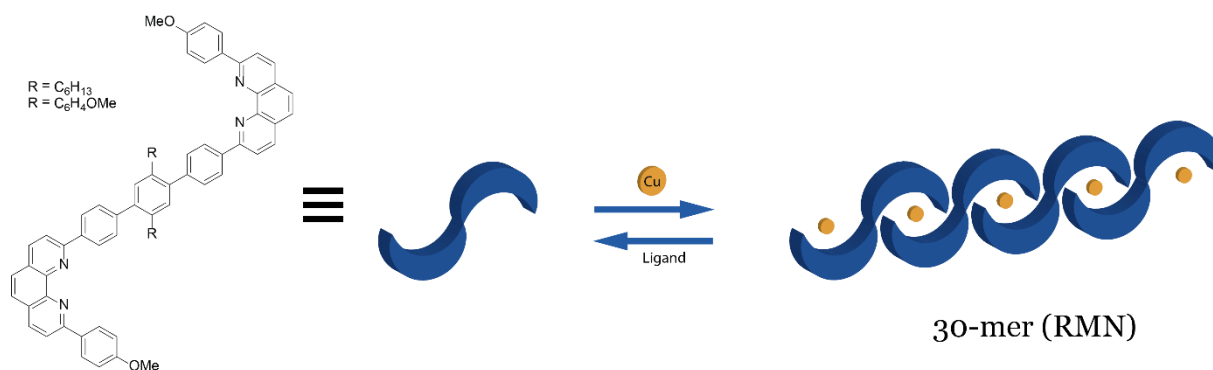


Figure 12 Polymère supramoléculaire à base de coordination avec un métal

Néanmoins, l'ajout d'un solvant coordonnant (Acétonitrile) ou d'un ligand compétitif peut déstabiliser le polymère. En effet, l'acétonitrile permet au polymère d'avoir un comportement dynamique, car il se coordine sur le métal et joue le rôle de compétiteur.

En outre, Wurthner a préparé un polymère avec un DP de 15 à base de terpyridine et Zn (II) contenant un motif perylène bis-imide.^[39,40] D'autres polymères basés sur l'utilisation de terpyridine et de métaux de transition (Co, Zn, Fe), ont été développés par Schubert.^[41]

3. PS à base d'interaction hôte-invité

L'interaction hôte-invité est la force motrice des complexes d'inclusion, impliquant une variété d'interactions non-covalentes (effet hydrophobe, liaisons H, forces de van der Waals, interactions ioniques). Les systèmes hôte-invité les plus couramment utilisés dans la littérature sont à base de cyclodextrines, d'éthers couronnes, de cucurbit[n]urils, de calix[n]arènes et de pillar[n]arènes.^[42]

Dans cette sous-partie, nous allons voir quelques exemples choisis de PS de type AB.

Avec le développement de la chimie des éthers couronnes et les travaux préliminaires de Stoddart,^[43] de nombreux exemples de polymères supramoléculaires à base d'éthers couronne ont été rapportés.^[43,44] Les équipes de Gibson et de Huang ont beaucoup contribué au développement de ce domaine.

Huang a développé des monomères à base d'éther couronne (hôte) et de viologen^[45] (Figure 13) ou diarylammonium^[46] (invité) (Figure 14) qui se sont avérés efficaces pour former des oligomères, voire des polymères supramoléculaires linéaires dans des solvants organiques (acétonitrile, acétone, chloroforme).

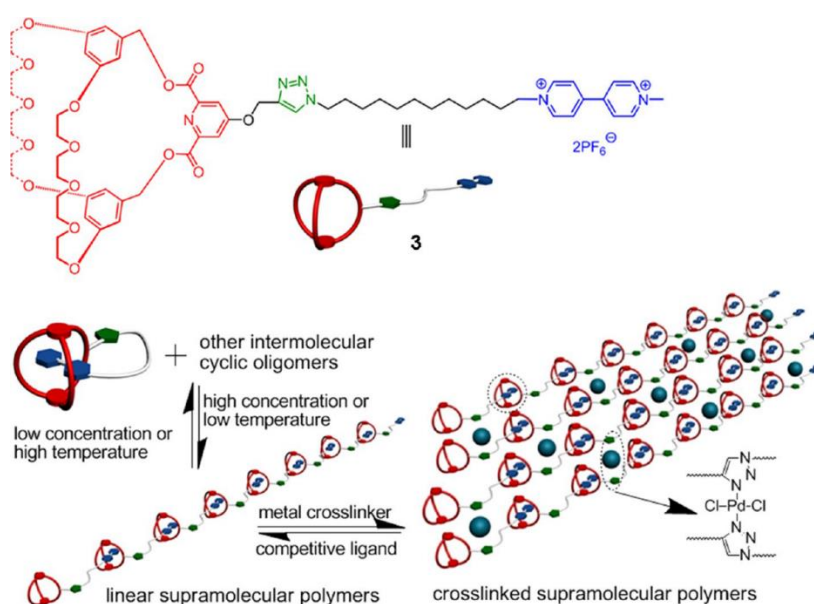


Figure 13 PS à base d'éther couronne et de viologen (Adaptation à partir de la ref. 45)

Ils ont notamment montré que l'espaceur joue un rôle important dans le mécanisme de polymérisation. En effet, plus il est flexible, plus la concentration critique de polymérisation (CCP) diminue indiquant la formation de larges espèces polymériques. Dans ce cas, la flexibilité de l'espaceur facilite la formation de l'auto-assemblage, générant des polymères plus grands.

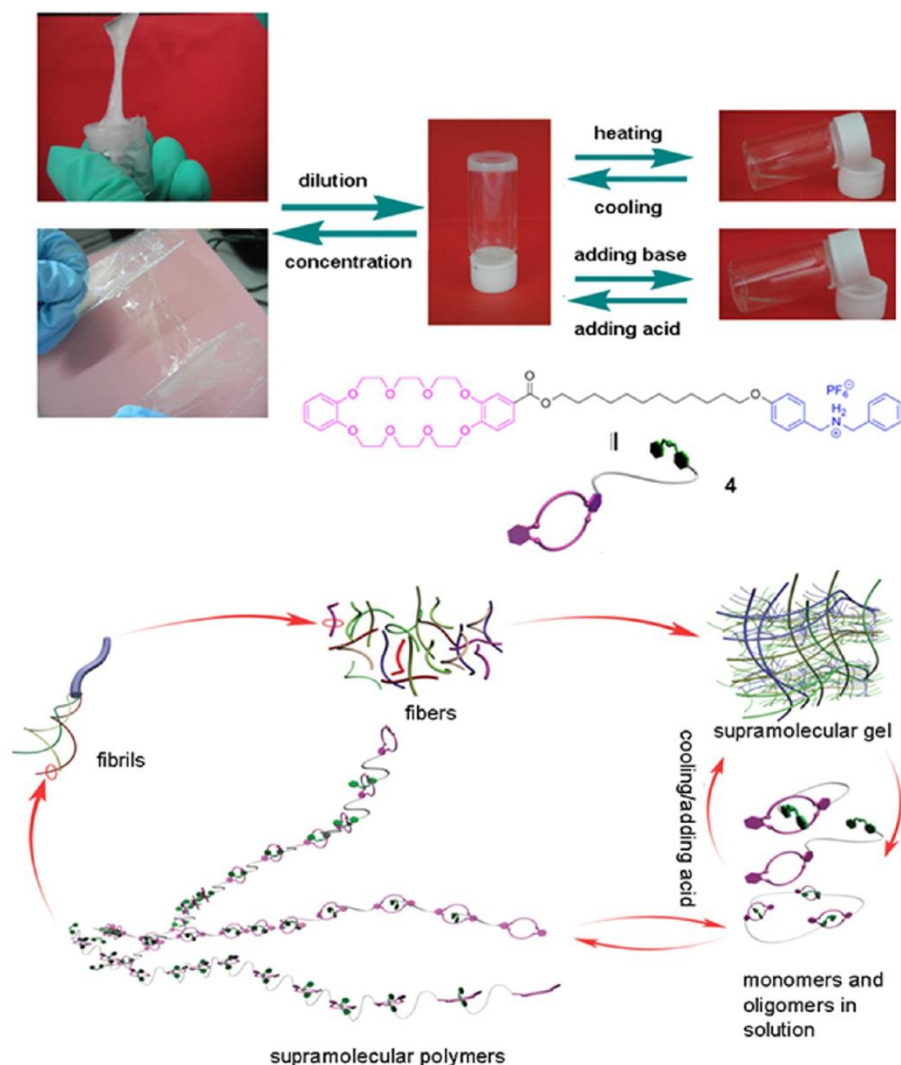


Figure 14 PS à base d'éther couronne et de diarylammonium (Adaptation à partir de la ref. 46)

D'autres polymères supramoléculaires ont été développés avec des calix[n]arènes.^[47] Parisi a développé un monomère de calix[5]arène portant un invité alkylamine qui une fois protoné s'inclut dans une cavité adjacente et donne des oligomères supramoléculaires (Figure 15).

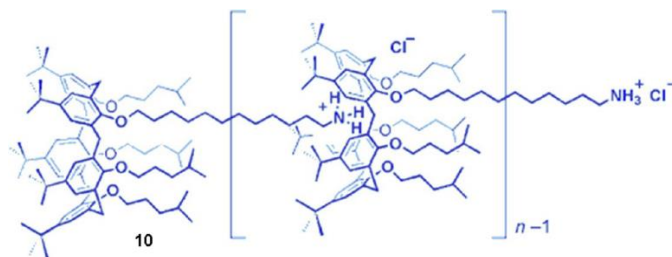


Figure 15 PS à base de calix[5]arène (Adaptation à partir de la ref. 47)

Ils ont montré que le contre-ion de l'ammonium joue un rôle primordial dans la formation des oligomères. Le plus grand degré de polymérisation est obtenu avec le picrate (DP = 20) à 40 mM dans une solution de CH_2Cl_2 . Un autre polymère supramoléculaire dans le dichlorométhane a été publié par Dalcanale, à partir d'un monomère hétéroditopique de tetraphosphonate calix[4]arène portant un groupe methylpyridinium comme invité (Figure 16).^[48]

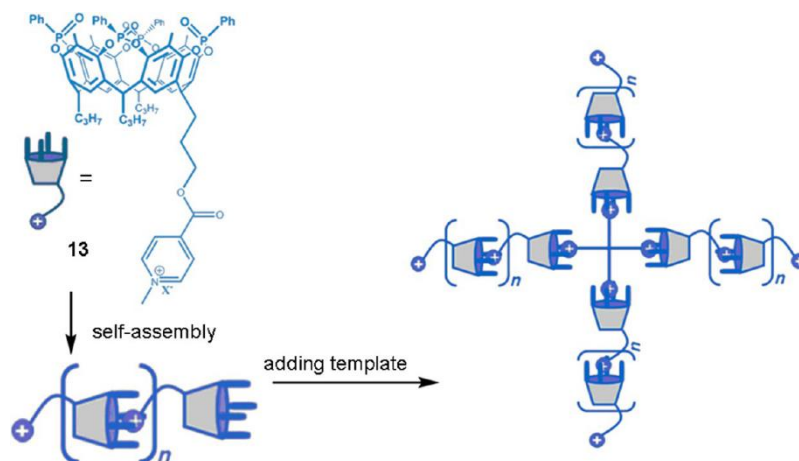


Figure 16 PS à base de calix[4]arène (Adaptation à partir de la ref. 48)

La taille du polymère, déterminée par diffusion statique de la lumière a été estimée à un 18-mer en moyenne à 12 mM. De plus, ils ont ajouté un invité tetratopique qui a dirigé le système linéaire vers la formation de polymères supramoléculaires branchés en étoile.

Les pillar[n]arènes sont des analogues de calix[n]arènes mais plus rigides et plus facilement fonctionnalisés. Récemment, Huang a publié un polymère supramoléculaire à partir d'un pillar[5]arène, mono-fonctionnalisé par une chaîne alkyle (Figure 17).^[49] Ainsi, par de multiples interactions CH- π , des polymères linéaires d'un DP de 36 ont été formés dans le chloroforme à 768 mM.

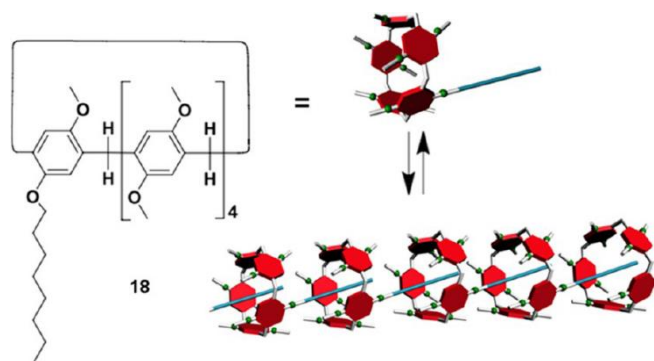


Figure 17 PS à base de pillar[5]arène (Adaptation à partir de la ref. 49)

Plus récemment, d'autres exemples de PS à base de pillar[5]arène ont été développés par Stoddart.^[50]

Pour la totalité des exemples de polymères supramoléculaires hôte-invité présentés dans cette partie, la polymérisation s'effectue dans un solvant organique. Or, la totalité des processus dans le vivant (transcription, synthèse de protéines, etc.) a lieu dans un environnement aqueux. De par sa structure très simple, l'eau représente le solvant le plus complexe qui effectue un nombre important d'interactions avec les substrats présents en solution (solubilisation des charges, interaction avec les cavités, formation de clathrate, etc). C'est pourquoi, la construction de polymères supramoléculaires hydrosolubles, compte tenu de toutes ces interactions, constitue un grand défi à relever pour les scientifiques. De plus, il faut avoir des briques moléculaires solubles dans l'eau pour pouvoir envisager la formation des structures supramoléculaires.

Pour répondre à ce cahier des charges, les chercheurs utilisent des macrocycles naturellement solubles dans l'eau, telles que les cyclodextrines.

Dans la suite de ce chapitre nous allons couvrir plus en détail les différents polymères supramoléculaires à base de cyclodextrines à l'état solide et en solution.

III. Cyclodextrines (CDs)

Les cyclodextrines α , β , et γ sont des oligosaccharides cycliques, composés respectivement de 6, 7, ou 8 unités d' α -1,4-*D*-glucopyranoses, obtenues par dégradation enzymatique de l'amidon à l'échelle industrielle (Figure 18).^[51]

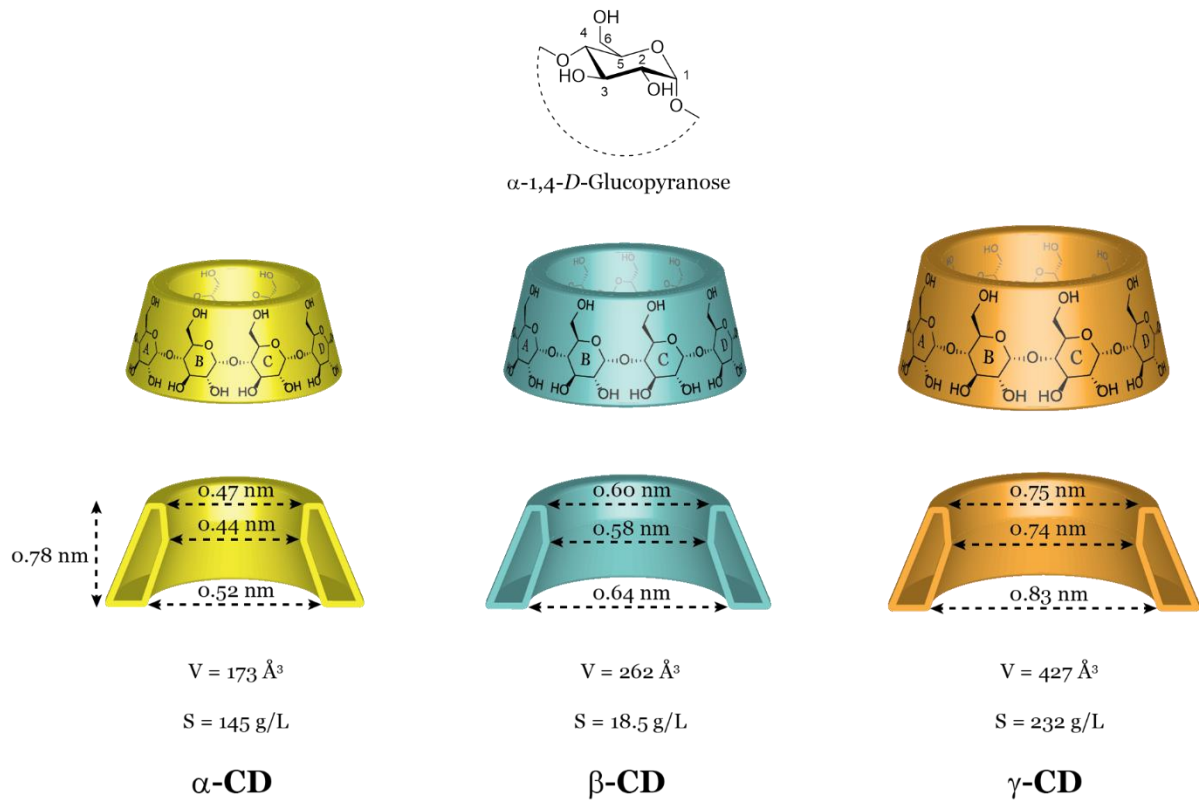


Figure 18 Les caractéristiques des cyclodextrines

Les CDs disposent de deux couronnes hydrophiles (primaire, secondaire) et d'une cavité pouvant accueillir des molécules hydrophobes (Figure 19). Cette dernière propriété constitue l'interaction hôte-invité et est largement exploitée, notamment dans de nombreux secteurs de l'industrie (pharmaceutique, alimentaire, chimique, cosmétiques, etc.).^[52,53]

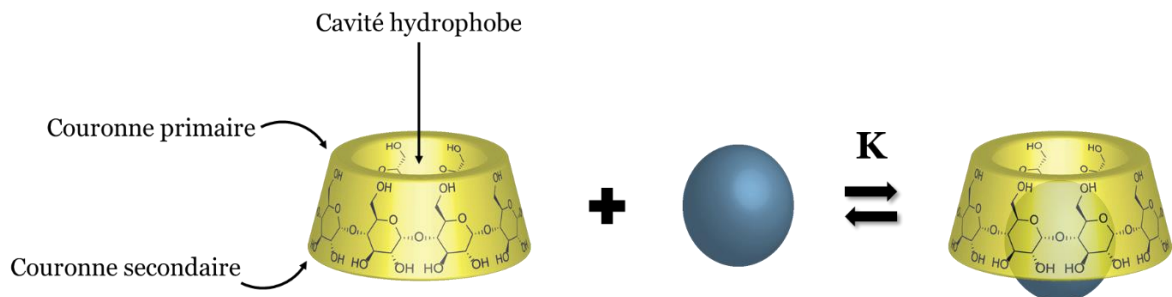


Figure 19 Formation de complexe d'inclusion

La formation de complexes d'inclusion à base de CD, n'est pas uniquement contrôlée par la seule interaction hôte-invité, mais également par des interactions des CDs entre elles et des

invités entre eux. De ce fait, Wenz a décrit plusieurs types de complexes d'inclusions évoquant également leur solubilité dans l'eau.^[54]

Le premier type de complexe d'inclusion est constitué de l' α -CD et d'un invité hydrophobe (Figure 20-*Type 1*) et est généralement insoluble dans l'eau, formant une structure en colonne qui sera décrite dans la partie sur les PS à base de CD à l'état solide. En général, il suffit d'avoir un groupement hydrophile (ex : ammonium) présent sur l'invité pour solubiliser le complexe d'inclusion, comme c'est le cas pour le type 2 (Figure 20-*Type 2*). Le fait d'avoir l'inclusion de la partie hydrophobe et l'interaction de la partie hydrophile avec l'eau augmente la solubilité du système. Un autre type de complexe d'inclusion est formé impliquant un invité bola-amphiphile (molécule possédant deux extrémités hydrophiles et un centre hydrophobe) qui est parfaitement soluble dans l'eau (Figure 20-*Type 3*). De plus, il n'est pas toujours nécessaire d'avoir la partie hydrophile présente sur l'invité, car un autre type de complexe d'inclusion hydrosoluble peut être formé à partir d'une CD chargée et d'un invité entièrement hydrophobe (Figure 20-*Type 4*).

En effet, la solvataion et l'interaction répulsive entre les parties hydrophiles permettent la solubilisation des complexes d'inclusion et empêchent la formation d'espèces insolubles.

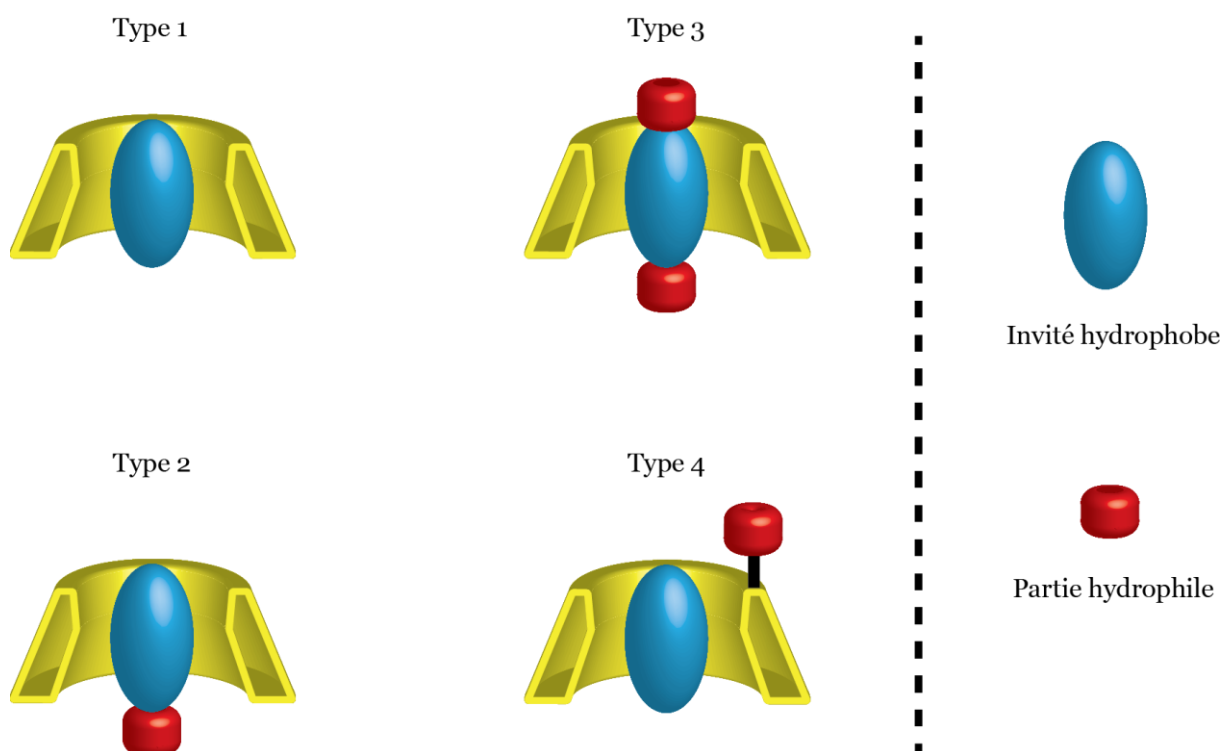


Figure 20 Types de complexe d'inclusion

La diversité de l'utilisation des CD dans l'industrie ou dans la recherche fondamentale, requiert continuellement de nouveaux dérivés encore plus sophistiqués. Par conséquent, une synthèse organique bien maîtrisée de ces espèces est indispensable.

Bien que les cyclodextrines disposent de nombreux sites de fonctionnalisation, la réactivité des alcools primaires (C6-OH) et secondaires (C2-OH ou C3-OH) diffère de manière significative. Les hydroxyles de la couronne primaire (C6-OH) sont le moins stériquement encombrés et généralement les plus nucléophiles. Les hydroxyles de la couronne secondaire présentent deux réactivités différentes selon leur position. Dû à la proximité du groupement acétal du glucose, les hydroxyles C2-OH sont les plus acides ($pK_a = 12$) et peuvent être déprotonés facilement. Quant aux hydroxyles C3-OH, ils sont moins réactifs et sont généralement fonctionnalisés une fois que les C2-OH et C6-OH sont protégés.

Concernant la nomenclature utilisée pour les cyclodextrines, selon IUPAC des chiffres romains sont attribués à chaque unité glucopyranose (I, II, etc.). Cependant, la nomenclature la plus courante reste celle utilisant les lettres majuscules (A, B, etc.) dans le sens trigonométrique, la CD étant vue par le col primaire (Figure 21).^[55]

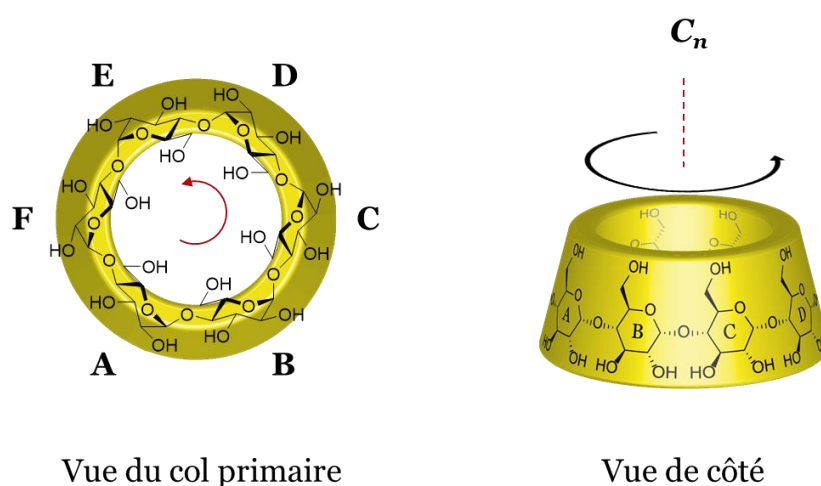


Figure 21 Nomenclature des cyclodextrines

A. PS à base de cyclodextrine à l'état solide

La diffraction des rayons X (DRX) est une technique très puissante et une source d'information précieuse pour visualiser la structure des complexes hôte-invité à l'état solide.

De nombreux exemples de CDs monosubstituées, qui permettent de former des architectures supramoléculaires en solution comme à l'état solide, existent dans la littérature.^[56] Dans les complexes solides à base de CD, la structure du réseau cristallin est généralement gouvernée par l'arrangement des molécules de CD. Toutefois, cet arrangement n'est pas unique pour tous

les systèmes, mais varie selon l'invité utilisé. Ainsi, il existe trois types d'arrangement des complexes solides à base de CD (Figure 22) : en cage, en colonne et en couche.^[57]

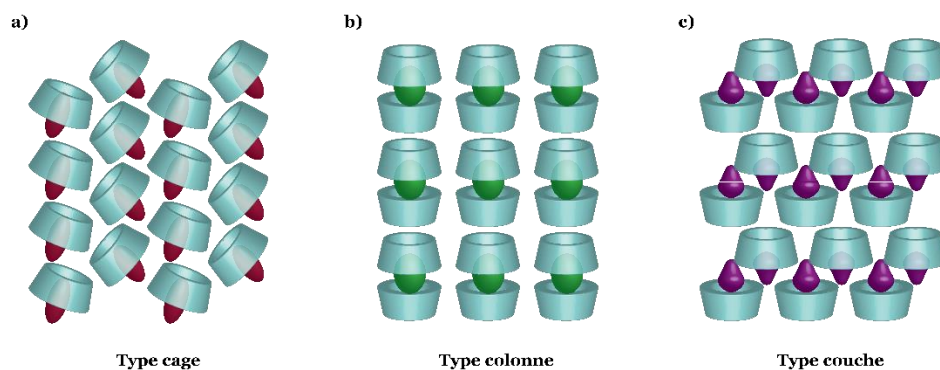


Figure 22 Types de réseau cristallin des complexes hôte-invité à base de CD: a) Cage ; b) Colonne ; c) Couche

Il existe de nombreux exemples de polymères supramoléculaires à base de CD mono-fonctionnalisés. Le premier exemple de PS caractérisé par DRX a été rapporté dans les années 1980 par Tabushi.^[58] Le monomère mono-fonctionnalisé β -CD-6-S-tBu permet la formation d'un polymère supramoléculaire de type AB par inclusion du *tert*-butyle par la couronne secondaire d'un autre monomère (Figure 23-a). Par la suite, Tabushi a développé un autre polymère supramoléculaire à l'état solide, à partir du monomère β -CD-6-S-Ph.^[59] De la même manière l'inclusion de l'invité phényle s'effectue à travers le col secondaire, pour donner un polymère hélicoïdal (Figure 23-b).

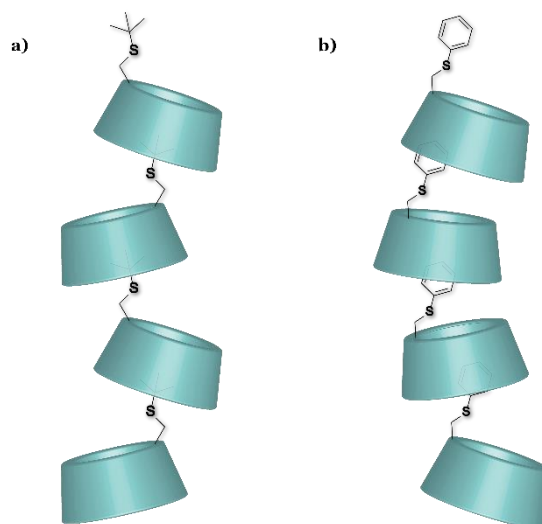


Figure 23 Polymères supramoléculaires à l'état solide à base de β -CD développés par Tabushi

Un autre exemple de PS à base de CD à l'état solide a été présenté par Hanessian avec l'exemple de l' α -CD mono-azoture.^[60] Malgré la petite taille du groupement azoture, les travaux de

Hanessian montrent bien qu'il peut très bien remplir le rôle d'invité et interagir avec la cavité de l' α -CD (Figure 24-a).

De Rango a développé une autre structure polymérique à l'état solide formée à partir d'une β -CD monosubstituée en position 6 par la 1,6-hexyldiamine.^[61] L'insertion de l'hexylamine s'effectue à travers la couronne secondaire et les deux fonctions amines disponibles forment des liaisons hydrogène avec des molécules d'eau (Figure 24-b).

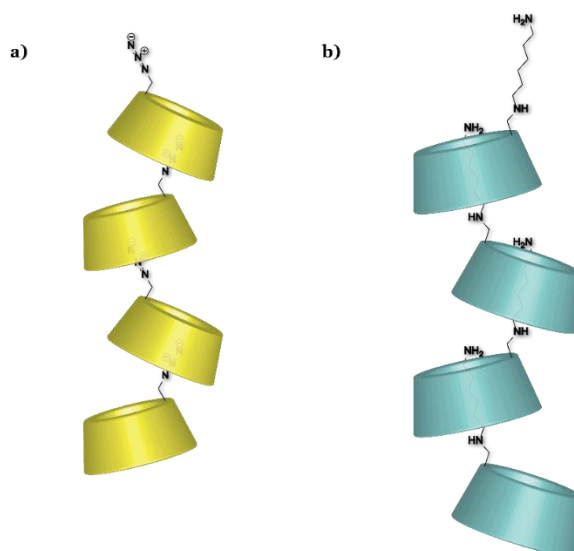


Figure 24 Polymères supramoléculaires à l'état solide à base de α - et β -CD développés par Hanessian et De Rango

Des exemples un peu plus récents ont été rapportés par Liu qui utilise un monomère de β -CD substitué en position 6 par le 4-formyl-phénol.^[62] Dans ces travaux, l'invité benzaldéhyde traverse quasiment la cavité de la β -CD et sort par le col primaire formant des liaisons hydrogène avec le C3-OH du col secondaire (Figure 25-a). L'allure de l'assemblage peut faire penser à un pseudo-rotaxane ou la CD joue le rôle de macrocycle et de bouchon à la fois. D'autres structures similaires ont été développées par la même équipe utilisant d'autres invités phényles (Figure 25-b,c).^[63]

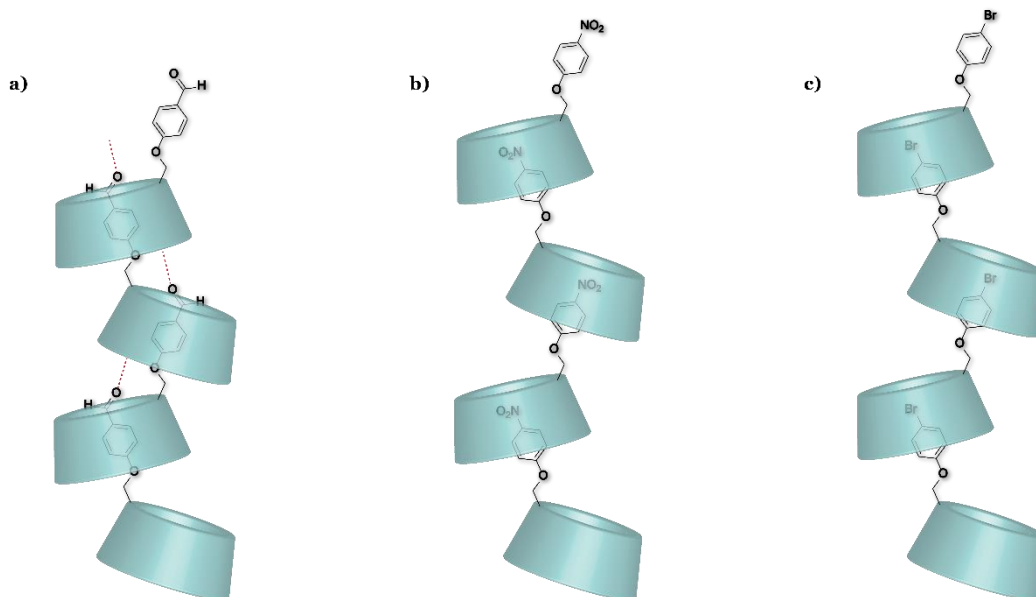


Figure 25 Polymères supramoléculaires à l'état solide à base de β -CD développés par Liu

Tato a décrit un polymère supramoléculaire à l'état solide utilisant un monomère de β -CD reliée à un adamantane par une liaison amide.^[64] Ce monomère se caractérise par une structure assez rigide car l'invité est attaché sans aucun espaceur à la cyclodextrine (Figure 26). De ce fait, il est très peu soluble dans l'eau et les cristaux sont obtenus par une diffusion lente de l'eau dans une solution de DMF/H₂O (1 : 1).

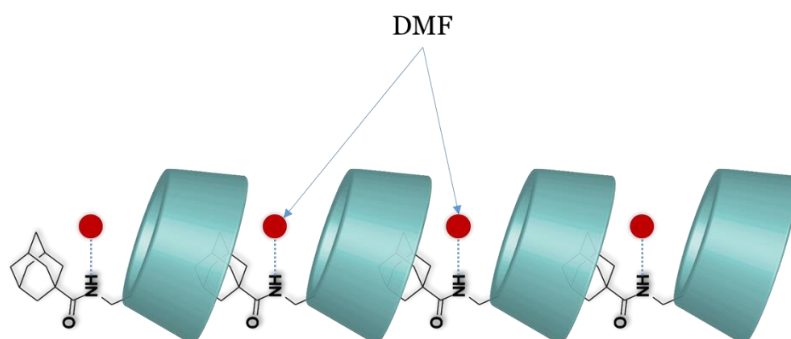


Figure 26 Polymère supramoléculaire à l'état solide à base de β -CD développé par Tato

D'après la structure RX, l'adamantane entre dans la cavité d'une cyclodextrine adjacente à travers le col secondaire. Bien que l'adamantane rentre parfaitement dans la cavité de la β -CD, dans cet assemblage il se situe à la surface de la β -CD et ne dépasse pas le plan défini par les oxygènes anomériques. Entre l'adamantane et la couronne primaire, une molécule de DMF forme une liaison hydrogène avec l'amide du bras, tandis que les molécules d'eau sont impliquées dans des liaisons hydrogène entre les colonnes du PS, permettant de stabiliser la structure cristalline.

Le comportement des complexes d'inclusions n'est pas nécessairement le même à l'état solide qu'en solution, car des interactions soluté-solvant entrent en jeu et peuvent déstabiliser les

interactions faibles soluté-soluté. Par conséquent de nombreux travaux ont été effectués pour étudier le comportement supramoléculaire des cyclodextrines fonctionnalisées par des motifs hydrophobes.

Dans la suite de ce chapitre nous allons décrire les différents types d'oligomères et polymères supramoléculaires à base de cyclodextrines en solution.

B. PS à base de cyclodextrine en solution

1. Polymères supramoléculaires de type AB

De nombreux efforts ont été réalisés pour fonctionnaliser les cyclodextrines avec des groupements hydrophobes afin d'étudier leur comportement en solution.^[65] En effet, quand un invité est attaché de manière covalente à la cyclodextrine, le nouveau monomère formé peut donner des complexes d'inclusion intra- ou intermoléculaires.

L'un des premiers exemples a été montré par Tai, utilisant un monomère de β -CD portant en position 6 un motif benzoylé.^[66] Le but est d'utiliser le benzoate comme une sonde en dichroïsme circulaire pour étudier la complexation d'invités hydrophobes par la β -CD (Figure 27-a). En effet, au départ le benzoate est inclus dans la cavité de la CD et présente un effet Cotton négatif. Une fois qu'un autre invité vient occuper la cavité, l'effet Cotton négatif diminue jusqu'à être nul. Cependant, ils ont étudié le comportement du monomère seul, avant ajout d'invité et ils ont observé qu'en variant la concentration, l'effet Cotton passe de négatif à positif à haute concentration. Par conséquent, l'hypothèse émise est qu'un dimère (tête à tête ou tête à queue) pourrait être formé (Figure 27-b), mais aucune autre étude n'est venue confirmer cette idée.

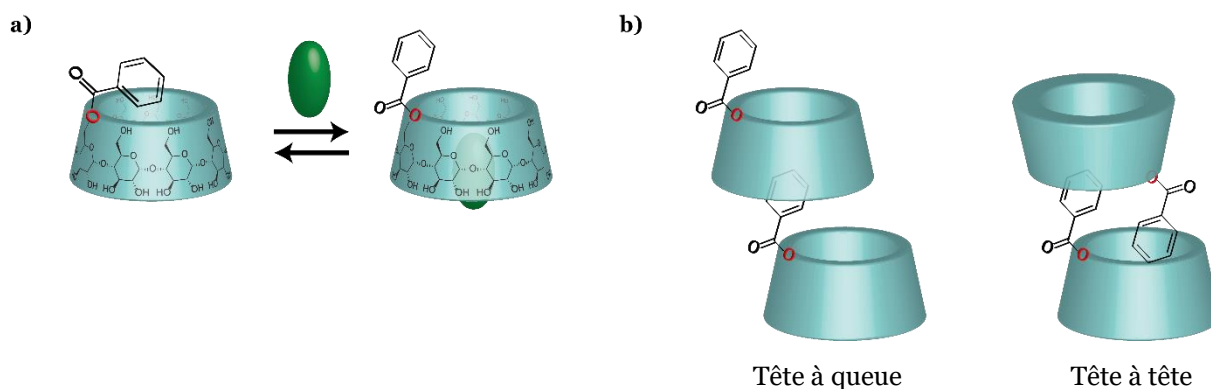


Figure 27 a) Sonde fluorescente à base de β -CD ; b) Proposition de structure de dimère

S'inspirant de cet exemple Harada, a présenté un autre type de monomère AB.^[67] Il a notamment pris en compte certains paramètres (espaceur, type d'invité, rigidité) qui vont devenir capitaux pour la construction des architectures supramoléculaires à base de CD par la suite. Dans une étude préliminaire plusieurs monomères à base d' α - et β -CD contenant un

bras flexible (hydrocinnamoyl) ou rigide (cinnamoyl) sur le col primaire ont été préparés (Figure 28).

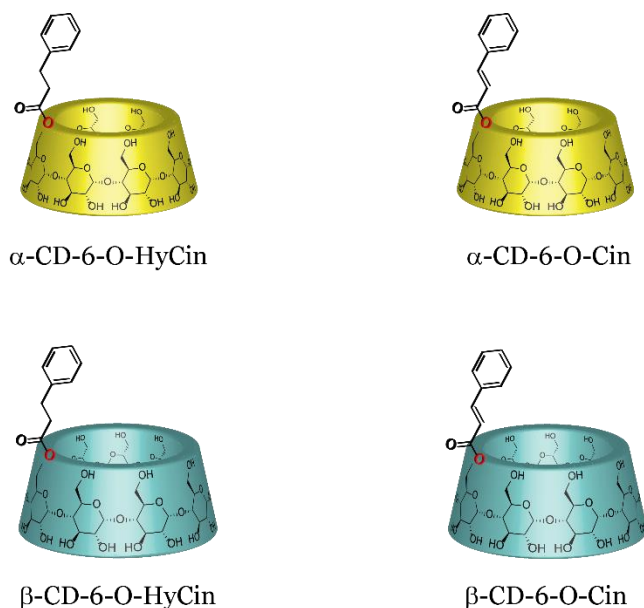


Figure 28 Monomères mono-fonctionnalisés à base de α -et β -CD contenant une liaison ester

Dans un premier temps, les monomères contenant un bras flexible ont été étudiés par RMN.^[68] Il a été montré par ROESY que le composé β -CD-6-O-HyCin est sous forme auto-incluse et que l' α -CD-6-O-HyCin forme un dimère (Figure 29).

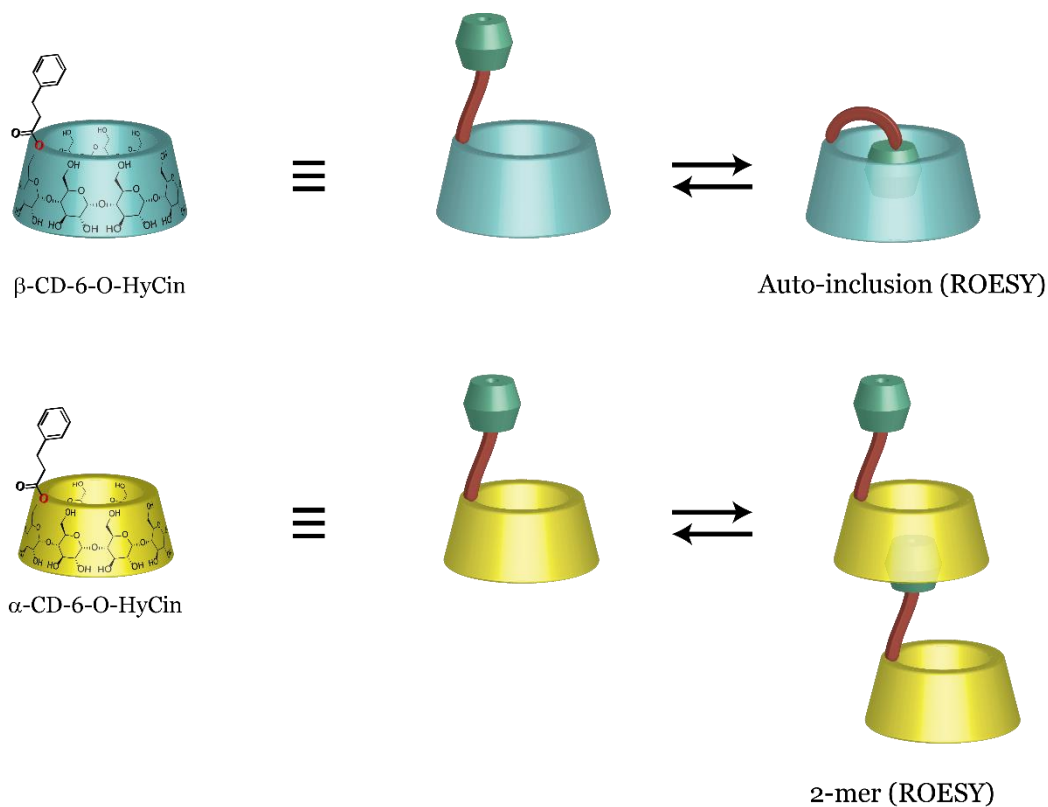


Figure 29 Monomères contenant un bras flexible (Hydrocinnamoyl)

Par conséquent, le bras flexible a été abandonné au profit du motif cinnamoyl qui est plus rigide, grâce à la double liaison. Ainsi, en utilisant la ROESY, il a été montré que les protons du phényle du composé **α -CD-6-O-Cin** corrélaient avec les protons situés à l'intérieur de la cavité (H3 et H5), ce qui indique la formation d'un complexe intermoléculaire. Le poids moléculaire de ce complexe a été mesuré par VPO donnant une valeur de 3000 g/mol à la saturation, ce qui représente un 3-mer. Par ailleurs, aucun polymère en solution n'a été obtenu pour le monomère **β -CD-6-O-Cin**, qui s'est avéré très peu soluble dans l'eau. Toutefois, le composé a pu être solubilisé par ajout d'un invité compétiteur (*p*-iodoaniline) ayant plus d'affinité avec la β -CD que le cinnamoyl. L'hypothèse de la formation d'un PS à l'état solide a été émise et a été confirmée par la suite par diffraction de rayons X de poudre. Cette étude de DRX de poudre a montré une structure cristalline de type cage.

D'autre part, le composé **α -CD-6-O-Cin-p-NH₂** a montré des résultats similaires à son homologue sans la fonction amine. Pour piéger le complexe intermoléculaire, le monomère **α -CD-6-O-Cin-p-NH₂** est traité avec une solution de 2,4,6-trinitrobenzènesulfonate de sodium (Figure 30-Méthode 2). Après précipitation et purification, le complexe isolé est caractérisé par MALDI TOF comme étant un oligomère cyclique, avec notamment un signal en masse correspondant à 4009 g/mol ($3 \times M_{\text{mon}} + \text{Na}^+$). Pour prouver la formation de l'espèce supramoléculaire, la même réaction est réalisée en présence d'un invité compétiteur (*p*-iodophénol) et, par conséquent, uniquement le monomère est observé (Figure 30-Méthode 1).^[67]

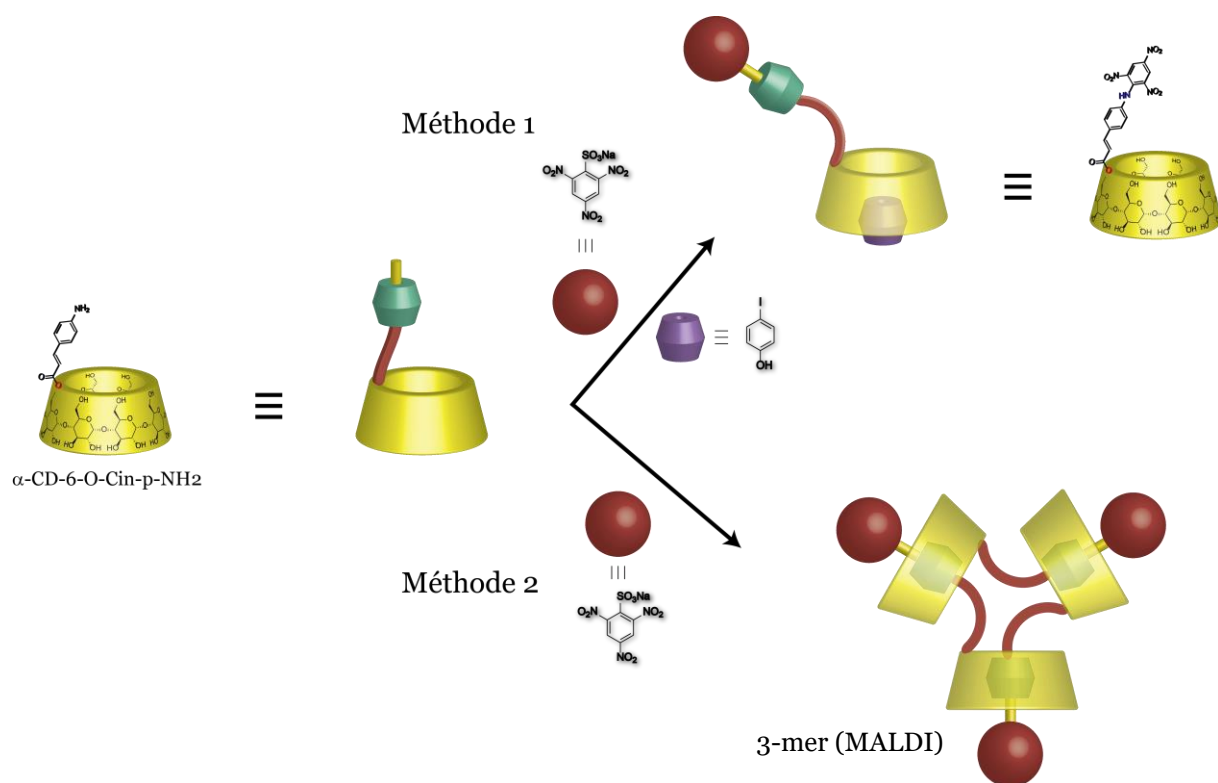


Figure 30 Préparation du trimère cyclique à base d' α -CD

Dans le but d'avoir plus de rigidité, la liaison ester est remplacée par une liaison amide pour donner les composés α -CD-6-NH-Cin et β -CD-6-NH-Cin (Figure 31).

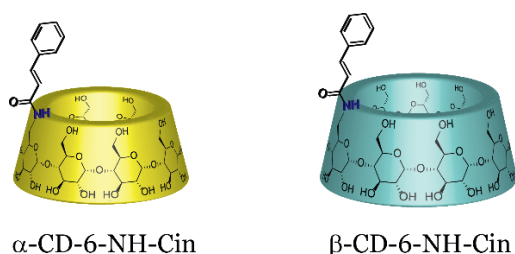


Figure 31 Monomères mono-fonctionnalisés à base de α - et β -CD contenant une liaison amide

De manière similaire à l'ester, le produit β -CD-6-NH-Cin est insoluble dans l'eau et forme un polymère supramoléculaire à l'état solide de type couche.^[69] Egalement, pour le composé α -CD-6-NH-Cin, il a été montré, par DOSY et VPO, qu'un dimère est le produit le plus stable thermodynamiquement (Figure 32).

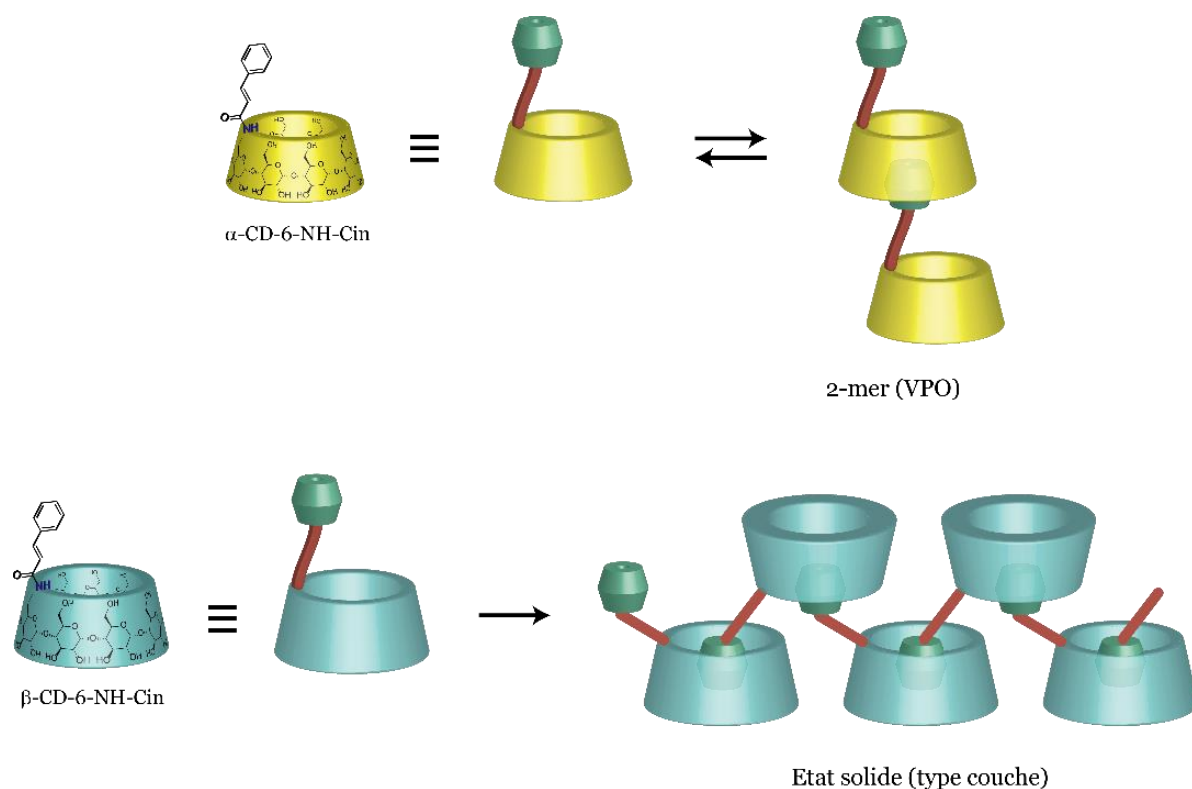


Figure 32 Assemblage supramoléculaire à base de monomères contenant une liaison amide

D'autres monomères fonctionnalisés en position 6 ont été développés par Ritter, en attachant par chimie « click » un bras fluorophore, 5-méthyle-2-(pyridin-2-yle)thiazol-4-ol, à la β -CD mono-azoture. L'assemblage a été caractérisé par ROESY dans l'eau, indiquant l'inclusion du bras dans la cavité de la CD. Toutefois, aucune donnée ne permet de déterminer le sens de l'inclusion. Des études de fluorescence ont montré que lors de l'ajout d'un invité compétiteur (Ada-COOK) l'intensité de la fluorescence du conjugué fluorophore-CD diminue. Ce phénomène s'explique par le fait que l'inclusion du fluorophore dans la cavité de la CD cause une augmentation de la fluorescence, alors que son expulsion de la cavité par l'Ada-COOK entraîne une diminution de la fluorescence par quenching. Cette expérience montre que le fluorophore est initialement inclus dans la cavité de la CD. La taille des espèces supramoléculaires a été étudiée par DLS et a indiqué des objets d'un diamètre hydrodynamique d'environ 200 nm. L'ajout de l'invité Ada-COOK provoque la chute de la taille des objets de 200 nm à 5 nm. Suite à ces données, les auteurs ont conclu à la formation de polymères supramoléculaires linéaires (Figure 33).

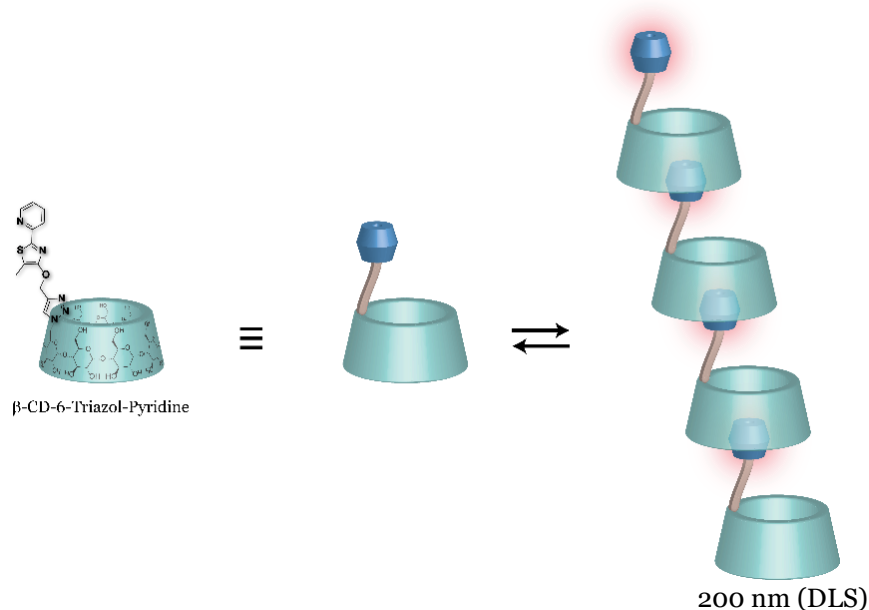


Figure 33 Polymère supramoléculaire fluorophore à base de β-CD

Pour aller plus loin, une expérience de fractionnement par couplage flux force^[70] a été réalisée, qui est une technique de séparation et de caractérisation de polymères, macromolécules et nanoparticules. Le principe de cette technique consiste à appliquer, sur un éluant contenant l'échantillon liquide et situé dans un canal d'écoulement, un champ externe perpendiculairement à l'écoulement laminaire (Figure 34). La force appliquée peut être de différente nature (écoulement liquide, gradient de température, force de centrifugation, force de gravité). Ainsi, une séparation en fonction de la taille des particules est réalisée. Suite à cette expérience, une taille d'objets de 200 nm ainsi qu'un poids moléculaire de 100 000 g/mol, en utilisant un détecteur de diffusion de lumière à différents angles, ont pu être déterminés, ce qui pourrait correspondre à un 71-mer, tenant compte de la masse moléculaire du monomère.

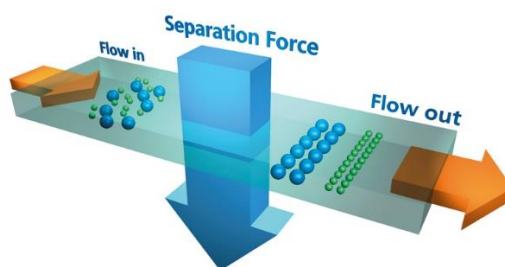


Figure 34 Principe de la technique de séparation par fractionnement par couplage flux force (Source : www.postnova.com)

Ritter a également étudié la formation des polymères supramoléculaires avec un monomère contenant un bras ferrocényle.^[71] Le dérivé **β-CD-6-Triazole-Fe** a été solubilisé dans un mélange DMSO/H₂O 1 : 1 et des études de DLS et de Cryo-TEM ont été réalisées. La DLS montre des objets d'une taille de 90 nm. De plus, les images de Cryo-TEM indiquent des objets

ronds d'une centaine de nm de diamètre, ce qui laisse supposer la formation d'oligomères cycliques supramoléculaires (Figure 35).

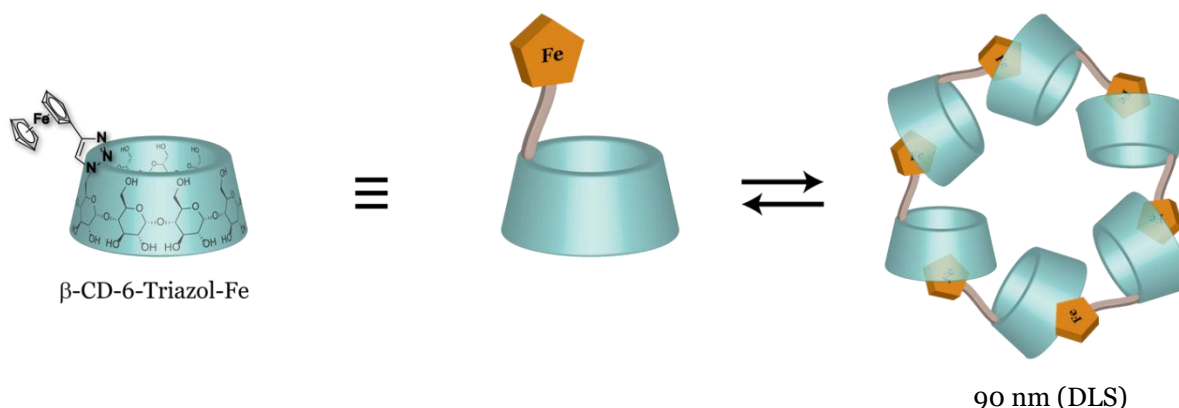


Figure 35 Polymère supramoléculaire cyclique à base de $\beta\text{-CD-6-Triazole-Fe}$

Pour étudier l'assemblage de ces espèces, une expérience de compétition en DLS a été réalisée avec l'invité nonafluorobutanosulfonate de 1-butyl-3-vinylimidazolium qui a une constante d'association plus grande avec la $\beta\text{-CD}$ que le ferrocène. L'ajout de l'invité provoque une diminution de la taille des objets de 90 nm à 1.5 nm, ce qui laisse penser qu'il remplace le ferrocène dans la cavité de la CD et crée le désassemblage du polymère.

Récemment, les hydrogels ont tout particulièrement attiré l'attention des chercheurs.^[72] Du fait de leur capacité à répondre à un stimulus extérieur, les hydrogels peuvent jouer un rôle important, par exemple dans le transport des médicaments.^[73] Cependant, la construction de ces gels à partir de petites molécules requiert, dans un premier temps, la formation de longs polymères sous forme de fibres et ensuite l'enchevêtrement de ces fibres pour immobiliser les molécules de solvants à l'échelle macroscopique. Harada a développé un hydrogel à partir d'un monomère de $\beta\text{-CD}$ mono-fonctionnalisée sur le col primaire par un groupement cinnamoyl et trinitrobenzène (Figure 36), formant un poly[2]rotaxane.^[74]

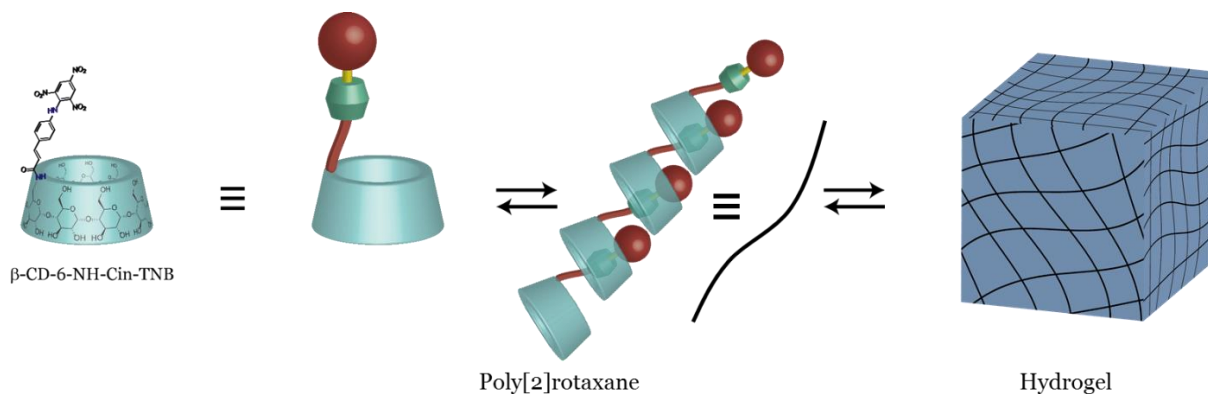


Figure 36 Formation d'hydrogel à partir d'un monomère AB à base de $\beta\text{-CD}$

L'expérience de ROESY a montré que le motif cinnamoyl est inclus dans la cavité par la face secondaire et que le groupement trinitrobenzène joue le rôle de stoppeur permettant la formation d'un poly[2]rotaxane. En utilisant la VPO, un poids moléculaire de 16 000 g/mol a été mesuré à 5 mM, montrant la stabilité et la formation des fibres avant la gélification. Par la suite, une solution saturée du monomère a permis la formation d'un hydrogel avec une température de transition de phase de 50°C.

Ces quelques exemples de monomères de CD substitués en position 6 par un groupement hydrophobe montrent que la formation de PS linéaires n'est visiblement pas favorisée. De ce fait, l'utilisation d'une nouvelle stratégie s'impose.

Cette nouvelle stratégie a consisté à fonctionnaliser la position 3 pour orienter ainsi l'inclusion du bras vers la face primaire d'une autre CD (Figure 37). Ainsi, des études DOSY sur le composé **α -CD-3-NH-Cin** ont montré une diminution du coefficient de diffusion avec l'augmentation de la concentration en monomère, ce qui implique la formation d'espèces supramoléculaires plus larges. Ensuite, des mesures de VPO ont été effectuées et ont montré un poids moléculaire à saturation arrivant à 16 000 g/mol, ce qui correspond à un DP de 12. Ceci est le premier exemple indiquant que la position de l'invité affecte considérablement la structure supramoléculaire dans l'eau.^[69]

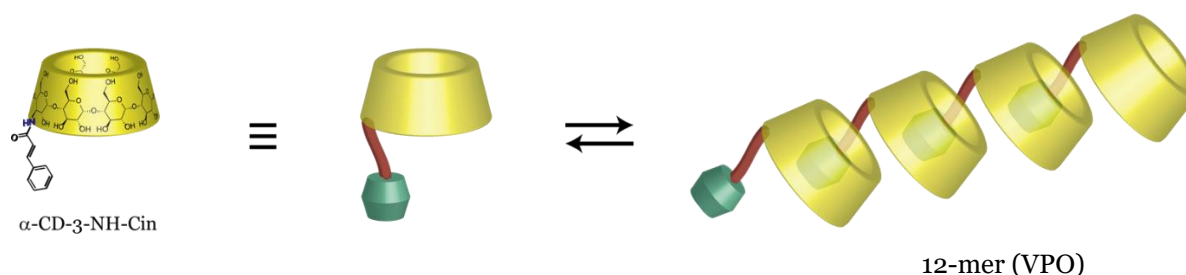


Figure 37 Polymère supramoléculaire à base de α -CD mono-fonctionnalisée sur le col secondaire

Par la suite, cette stratégie a été largement exploitée par Harada, pour former des polymères type AB ou AABB ou encore d'autres structures plus complexes comme des poly[2]rotaxanes.^[56]

Un des exemples constitue le polymère supramoléculaire hélicoïdal (Figure 38) formé par le composé α -CD-3-NH-Cin-p-NHBoc.^[30]

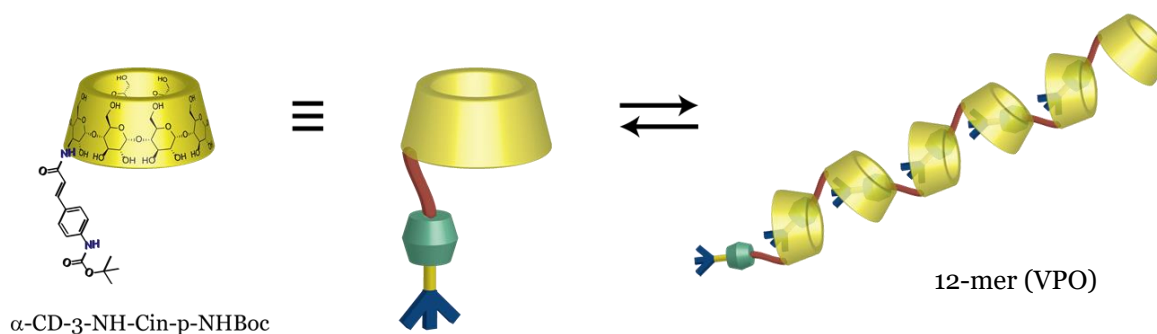


Figure 38 Polymère supramoléculaire hélicoïdal à base de α -CD

La formation de ce polymère a été confirmée par plusieurs techniques de caractérisation. Notamment, une augmentation de la viscosité du milieu lors de l'augmentation de la concentration a été observée. De même par DOSY, une diminution du coefficient de diffusion a été notée. Ceci prouve la formation d'un polymère supramoléculaire d'un poids moléculaire d'environ 20 000 g/mol à 40 mM, mesuré par VPO. Par ailleurs, en effectuant des mesures de microscopie à effet tunnel, des chaînes de structure hélicoïdale ont été observées, ce qui pourrait correspondre à un polymère de taille supérieure à 20 nm. Cependant, il est difficile de corréler la structure du polymère d'un échantillon adsorbé sur la grille de dépôt avec celle d'un polymère en solution.

Dans la nature, il existe de nombreux exemples de systèmes supramoléculaires constitués de deux types d'entités moléculaires différentes.^[75] C'est le cas, par exemple, des microtubules qui sont des fibres de grande importance dans la formation du cytosquelette. L'entité principale formant la structure des microtubules est un hétérodimère, la tubuline, qui est constitué de deux monomères, l' α - et la β -tubuline. L'alternance de ces deux monomères, permet aux microtubules d'avoir une stabilité structurale importante et de former des fibres d'un diamètre bien contrôlé.

De ce fait, de nombreux chercheurs s'intéressent au développement de polymères supramoléculaires formés par l'alternance de deux types de monomères. Harada a notamment développé un nouveau polymère, alternant les monomères de cyclodextrines α et β .^[76] Le principe de ce polymère consiste à substituer le monomère α -CD en position 3 par un groupement adamantane et le monomère β -CD en position 6 par un motif cinnamoyl. L'adamantane ayant une constante d'affinité plus importante avec β -CD qu'avec α -CD, il s'inclut parfaitement dans sa cavité, tandis que le groupement contenant un noyau phényle forme un complexe d'inclusion plus stable avec l' α -CD (Figure 39).^[77]

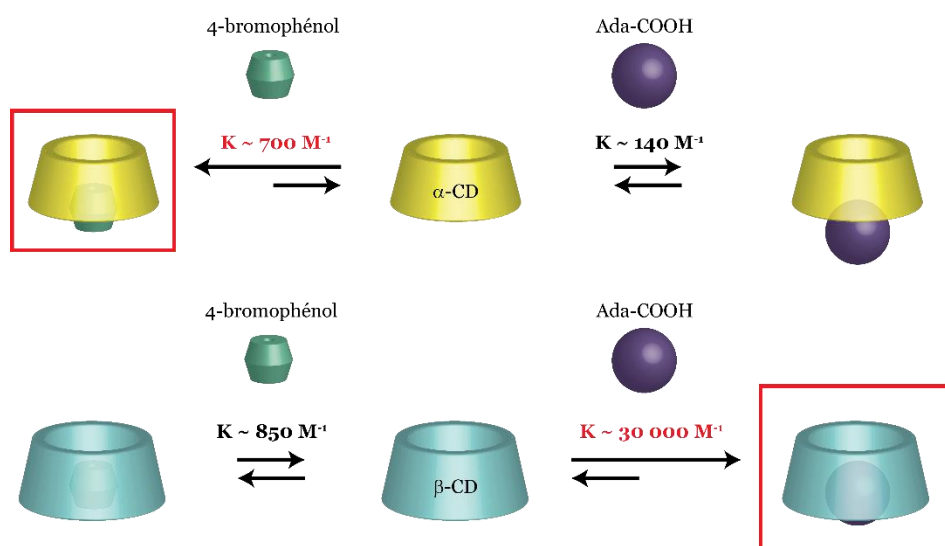


Figure 39 Thermodynamique d'inclusion pour chaque type d'invité

La forte constante entre l'adamantane et la β -CD entraîne, dans un premier temps, la formation d'un hétérodimère de cyclodextrines α et β . A son tour, cet hétérodimère sert de brique moléculaire pour la construction du polymère supramoléculaire de type ABA'B' (Figure 40).

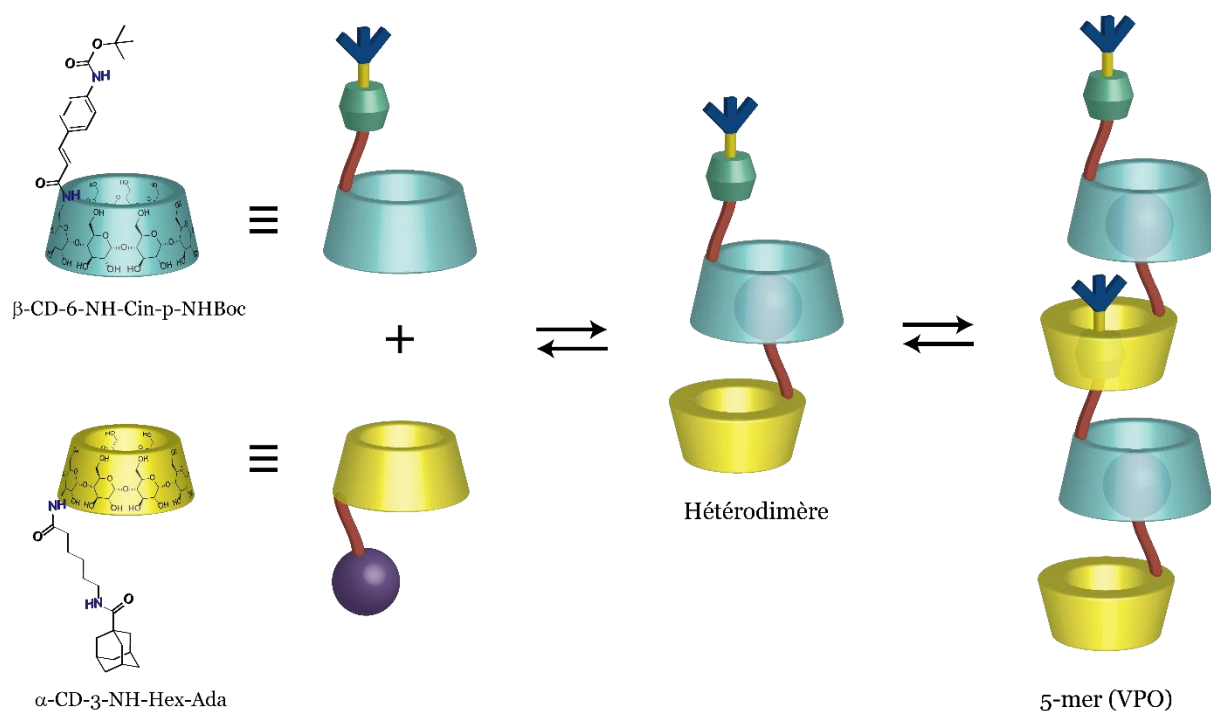


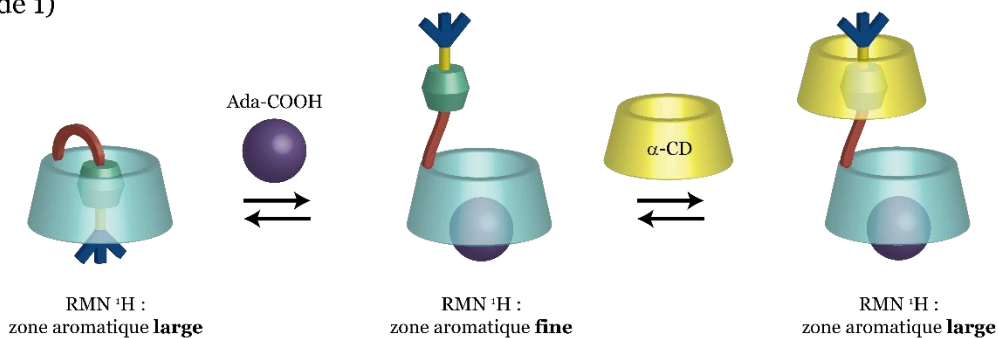
Figure 40 Polymère supramoléculaire alternant α - et β -CD

Pour confirmer le mécanisme de polymérisation décrit précédemment, une étude de compétition avec l'invité acide adamantanecarboxylique (Ada-COOH) est réalisée sur le monomère β -CD-6-NH-Cin-p-NHBoc (Figure 41).

Avant l'ajout d'Ada-COOH, la signature des protons du motif cinnamoyl (zone aromatique) en RMN ^1H est large. Par contre, lors de l'ajout d'Ada-COOH la signature des protons s'affine,

indiquant que l'invité cinnamoyl sort de la cavité de la β -CD. Lors de l'ajout d'un excès d' α -CD, les signaux des protons du cinnamoyl redeviennent larges et leurs déplacements chimiques varient, prouvant la complexation de ce dernier par l' α -CD (Figure 41-Etude 1). D'autre part, si l'on ajoute directement de l' α -CD au monomère β -CD-6-NH-Cin-p-NHBoc en l'absence d'Ada-COOH aucun changement n'a lieu en RMN ^1H (Figure 41-Etude 2). La taille du copolymère formé a été mesurée par VPO, atteignant un poids moléculaire de 10 000 g/mol (pentamère) à 10 mM.

Etude 1)



Etude 2)

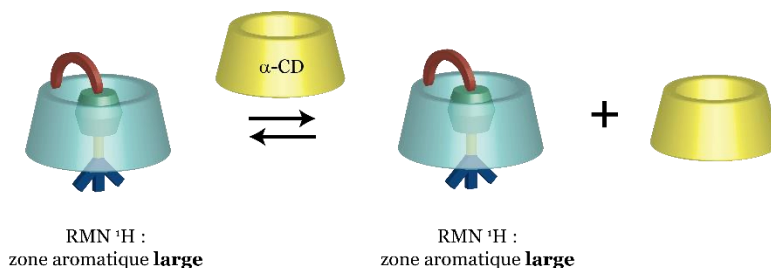


Figure 41 Etude de compétition sur le monomère β -CD-6-NH-Cin-p-NHBoc

Un autre exemple d'oligomère supramoléculaire alternant deux isomères différents a été développé par Harada en utilisant deux isomères d' α -CD substitués en position 2 et 3.^[78] Pour cela, les composés α -CD-2-O-Cin et α -CD-3-O-Cin ont été synthétisés et étudiés séparément, ainsi qu'en mélange (Figure 42). Chaque monomère étudié séparément montre le même comportement, à savoir un changement du déplacement chimique des protons aromatiques lors de la dilution, ce qui implique la formation des complexes intermoléculaires.

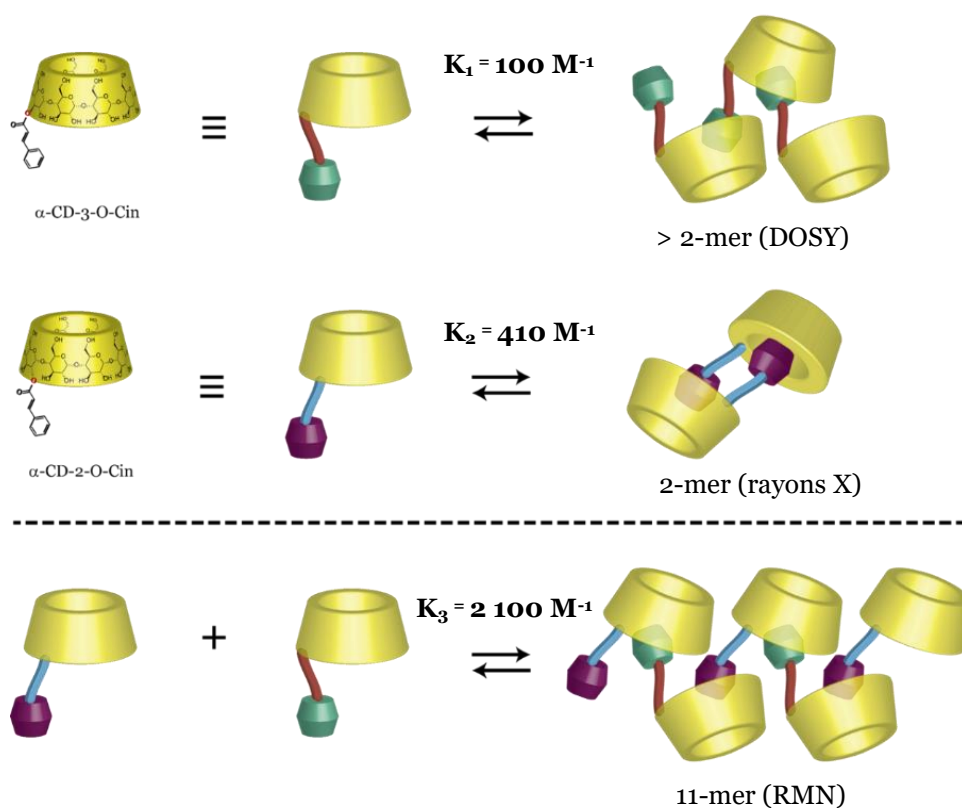


Figure 42 Oligomère supramoléculaire alternant deux régio-isomères d' α -CD

De plus, il a été montré par ROESY que, dans les deux cas, le groupement cinnamoyl est inclus à travers la face secondaire et non à travers la face primaire comme dans les exemples précédents (cf page 55). Les mesures des coefficients de diffusion par DOSY ont indiqué que le composé $\alpha\text{-CD-3-O-Cin}$ forme des espèces plus grandes que le monomère $\alpha\text{-CD-2-O-Cin}$. Pour ce dernier, la diffraction des rayons X a permis de mettre en évidence la formation d'un dimère tête à tête avec une inclusion de l'invité à travers le col secondaire.

Pour un mélange 1 : 1 des deux isomères, les mêmes études ont été réalisées, indiquant que la formation de l'oligomère supramoléculaire a lieu par alternance des deux isomères. Ceci a pu être confirmé par ROESY, où les protons aromatiques du composé $\alpha\text{-CD-3-O-Cin}$ corrélaient avec les protons situés à l'intérieur de la cavité du composé $\alpha\text{-CD-2-O-Cin}$ et vice-versa (Figure 43).

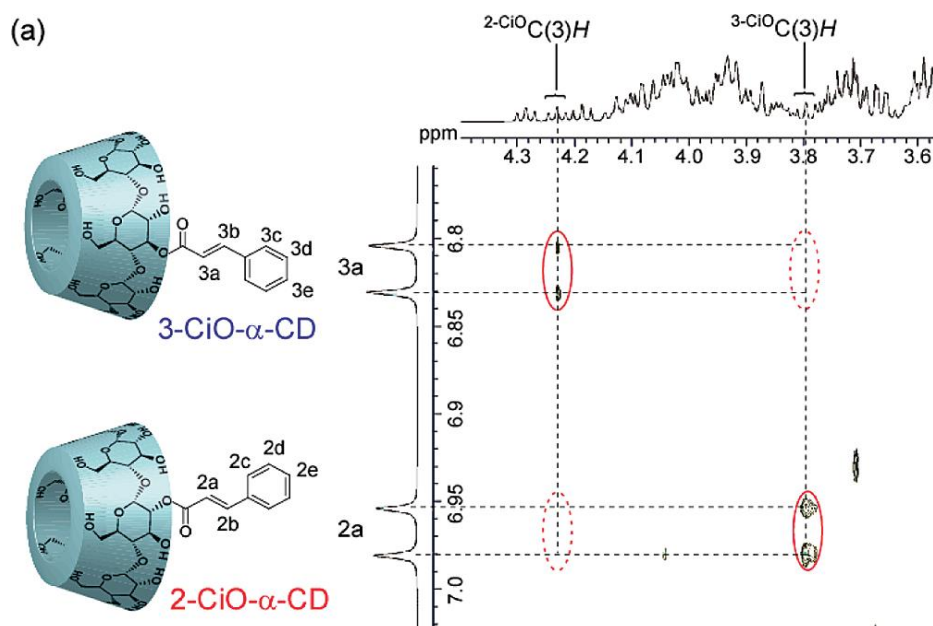


Figure 43 Spectre ROESY du mélange 1:1 des régioisomères α -CD-3-O-Cin et α -CD-2-O-Cin (Adaptation à partir de la réf. 78)

Grâce à l'étude de dilution par RMN, des valeurs de constantes d'association ont pu être calculées. Ainsi, il a été montré que le mélange alternant les deux régioisomères est le système le plus favorable ($K_3 > K_2 > K_1$) qui donnerait un 11-mer, à 64 mM.

Pour aller plus loin dans la catégorie des polymères supramoléculaires de type AB, Harada s'est intéressé aux assemblages supramoléculaires plus complexes, notamment à ceux qui répondent à un stimulus extérieur comme la lumière, par exemple. Ainsi, l' α -CD a été fonctionnalisée en position 3 par un motif *trans*-stilbène, qui, sous irradiation avec de la lumière visible ($\lambda = 340$ nm), s'isomérisé en *cis*-stilbène.^[79] En effet, Wenz a montré auparavant que les constantes d'association pour le *trans*- et *cis*-stilbène avec l' α -CD sont différentes ($K_{trans} = 1520$ M⁻¹ et $K_{cis} = 360$ M⁻¹).^[80] D'où l'intérêt d'utiliser un motif stilbène pour pouvoir assembler et désassembler le polymère supramoléculaire. Les premières études ont montré que l'isomère α -CD-3-NH-*trans*-Sti n'est pas très soluble dans l'eau et donne un dimère tête à tête, caractérisé par diffraction des rayons X (Figure 44).

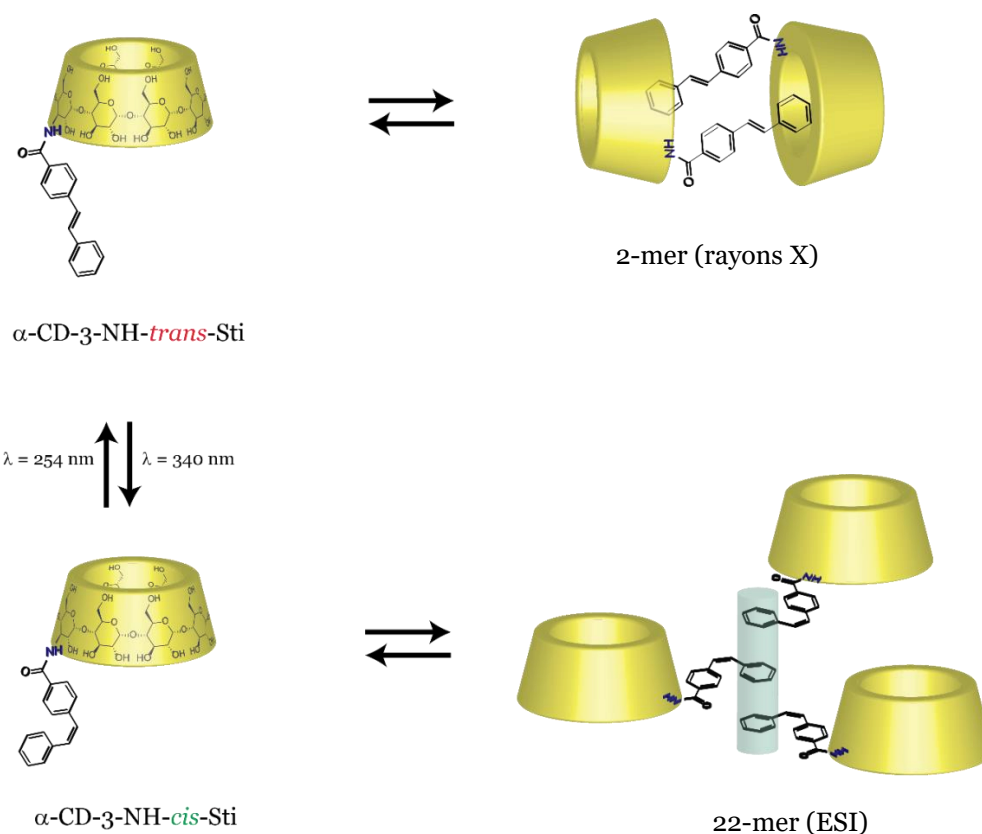


Figure 44 Polymère supramoléculaire photosensible à base de $\alpha\text{-CD}$

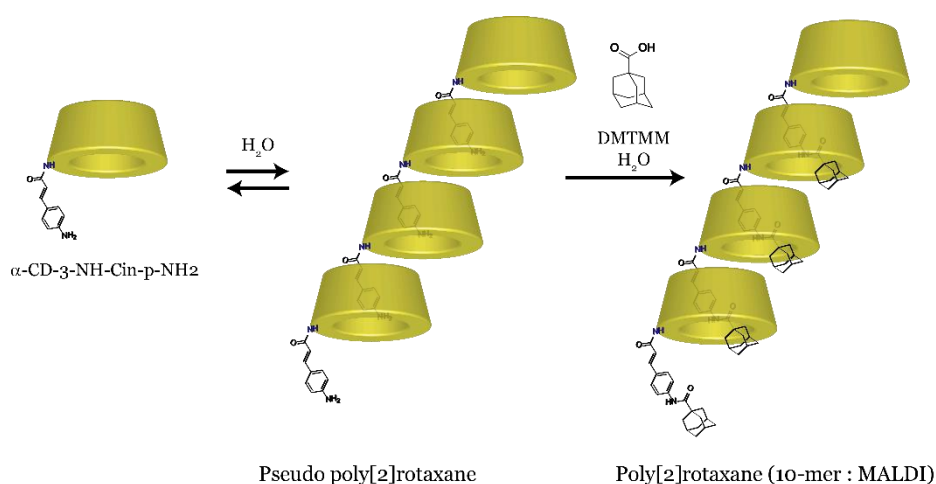
Après irradiation à 340 nm, l'isomère **$\alpha\text{-CD-3-NH-cis-Sti}$** est obtenu. L'expérience de dichroïsme circulaire et l'étude de DOSY ont montré la formation d'un assemblage supramoléculaire dépendant de la concentration. Cependant, d'après la ROESY aucune corrélation entre les protons aromatiques du stilbène et ceux de la cavité de la CD n'est observée, ce qui laisse supposer que l'assemblage supramoléculaire serait dirigé par une interaction autre que l'interaction hôte-invité. Compte tenu de la structure du monomère, la polymérisation pourrait avoir lieu dans ce cas par $\pi\text{-}\pi$ stacking. Par ailleurs, le calcul de DP reste difficile et l'unique information qualitative concernant la taille est apportée par la spectrométrie de masse, indiquant un 22-mer.

Dans un autre contexte, pour contrôler la formation de poly[2]rotaxane et d'assemblage supramoléculaire, Harada a eu l'idée d'utiliser un seul monomère dans des conditions différentes de réaction.^[81] Il a été prouvé auparavant que le composé **$\alpha\text{-CD-3-NH-Cin-p-NH}_2$** formait dans l'eau un polymère supramoléculaire sous forme de pseudo-poly[2]rotaxane.^[69] Pour avoir un complexe supramoléculaire plus stable, le pseudo-poly[2]rotaxane peut être piégé avec de l'acide adamantancarboxylique (Ada-COOH) qui joue le rôle de bouchon et permet la formation d'un poly[2]rotaxane (Figure 45-Méthode 1). Le poly[2]rotaxane a été caractérisé par spectrométrie de masse, montrant des décimères.

D'autre part, le monomère α -CD-3-NH-Cin-p-NH-Ada, obtenu après une réaction dans le DMF, peut former un assemblage supramoléculaire dans l'eau, malgré la taille trop importante de l'adamantane par rapport à la cavité de l' α -CD. Cependant, même si l'invité est trop grand, d'autres interactions peuvent participer à la formation d'espèces supramoléculaires comme observé auparavant par la même équipe. Dans ce cas, la synergie des interactions hôte-invité et des interactions π - π contribue à la formation de l'oligomère à partir du composé α -CD-3-NH-Cin-p-NH-Ada, observé par dichroïsme circulaire et par DOSY. La taille de cet oligomère a été estimée par spectrométrie de masse ESI-TOF à un 5-mer (Figure 45-Méthode 2).

Ainsi, à partir de la même brique moléculaire, α -CD-3-NH-Cin-p-NH-Ada, deux assemblages supramoléculaires différents ont pu être obtenus.

Méthode 1



Méthode 2

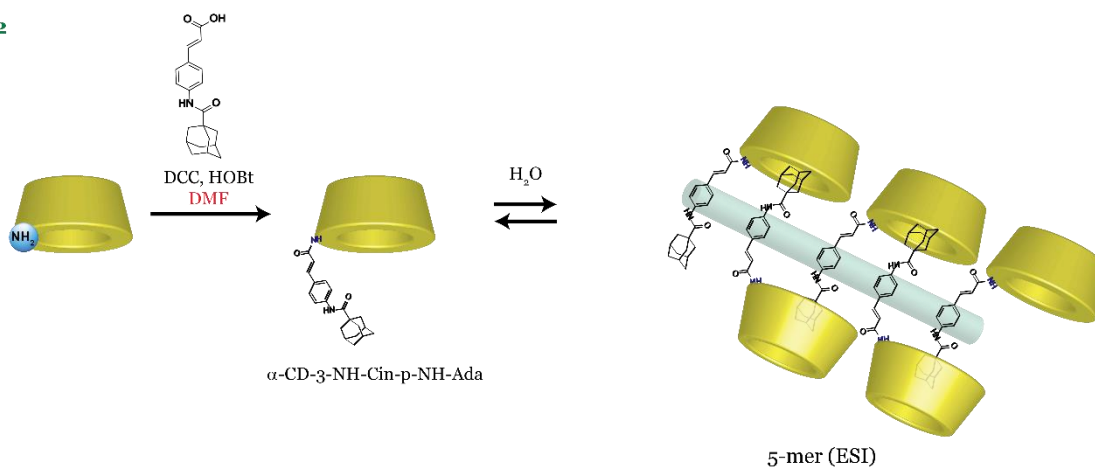


Figure 45 Poly[2]rotaxane vs oligomère supramoléculaire

2. Polymères supramoléculaires de type AABB

Comme évoqué précédemment les polymères de type AABB sont formés à partir de monomères hétéro- ou homo-ditopiques.

Harada a réussi à développer un polymère supramoléculaire à partir d'un hôte homoditopique à base de β -CD et d'un invité homoditopique à base d'adamantane (Figure 46).^[31] L'originalité de ces travaux est qu'en jouant sur la flexibilité de l'invité il est possible de contrôler le type d'assemblage supramoléculaire. Pour tout type d'invité (rigide ou flexible), il a été montré par ROESY qu'il y a inclusion de l'adamantane dans la cavité de la CD.

Dans un premier temps, l'étude utilisant l'invité rigide C_0 , a montré la formation de polymères supramoléculaires d'un poids moléculaire de 90 000 g/mol à 15 mM, mesuré par VPO. Les auteurs affirment qu'il s'agit d'un polymère supramoléculaire linéaire, cependant cette hypothèse n'a été confirmée par aucune autre donnée expérimentale.

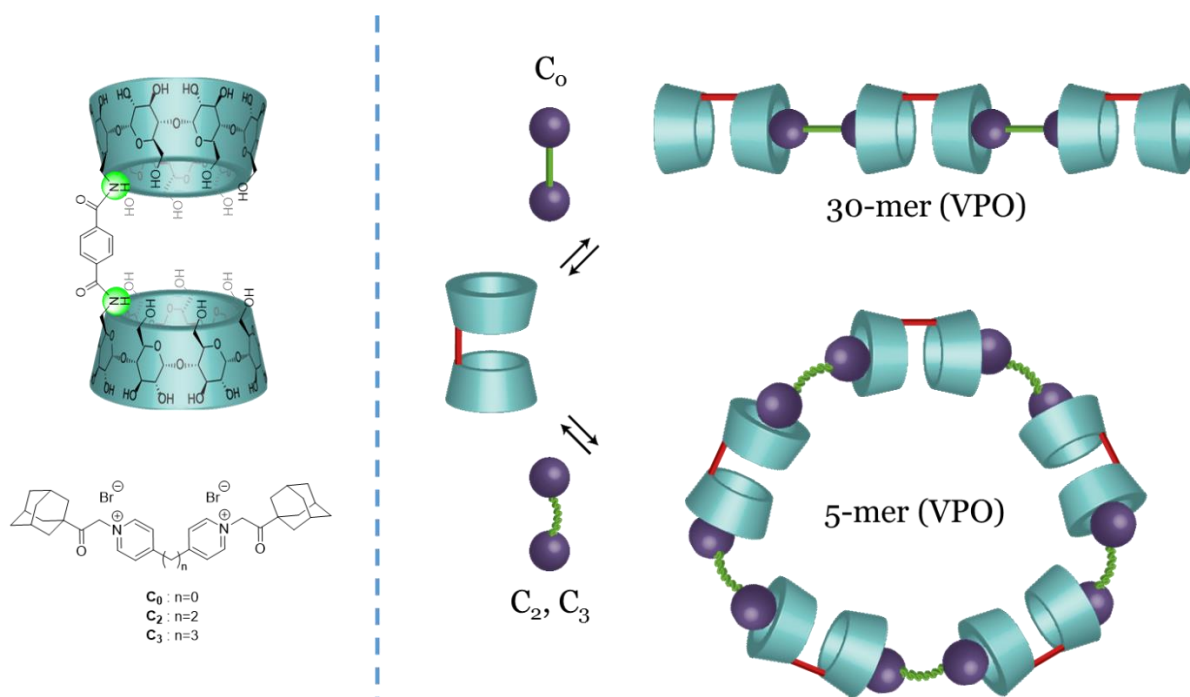


Figure 46 Polymère supramoléculaire linéaire vs oligomère supramoléculaire cyclique

Par la suite, l'assemblage avec les invités ditopiques plus flexibles C_2 et C_3 a été étudié et a permis de mettre en évidence un autre comportement. Les mesures de poids moléculaires par VPO ont indiqué, notamment, des poids moléculaires plus petits qu'avec l'invité rigide : 9 400 g/mol pour le C_2 à 8 mM et 15 000 g/mol pour le C_3 à 8 mM également. A l'aide de la microscopie AFM il a été observé, pour l'invité C_3 , des objets cycliques ce qui a permis de maintenir l'hypothèse qu'avec des invités plus flexibles la formation de polymères cycliques serait favorisée. Toutefois l'AFM ne permet pas d'avoir une réponse nette quant à la forme des objets en solution.

Un autre exemple, développé par Harada, met en évidence la construction d'un polymère supramoléculaire à base de dimères homoditopiques de β -CD et d'adamantane liés par un espaceur type polyéthylenglycol (PEG) (Figure 47).^[82] Des études préalables de constante d'affinité ont indiqué une association entre l'adamantane et la β -CD de $12\ 100\ \text{M}^{-1}$. L'inclusion de l'adamantane par la couronne secondaire de la CD a été démontrée par ROESY.

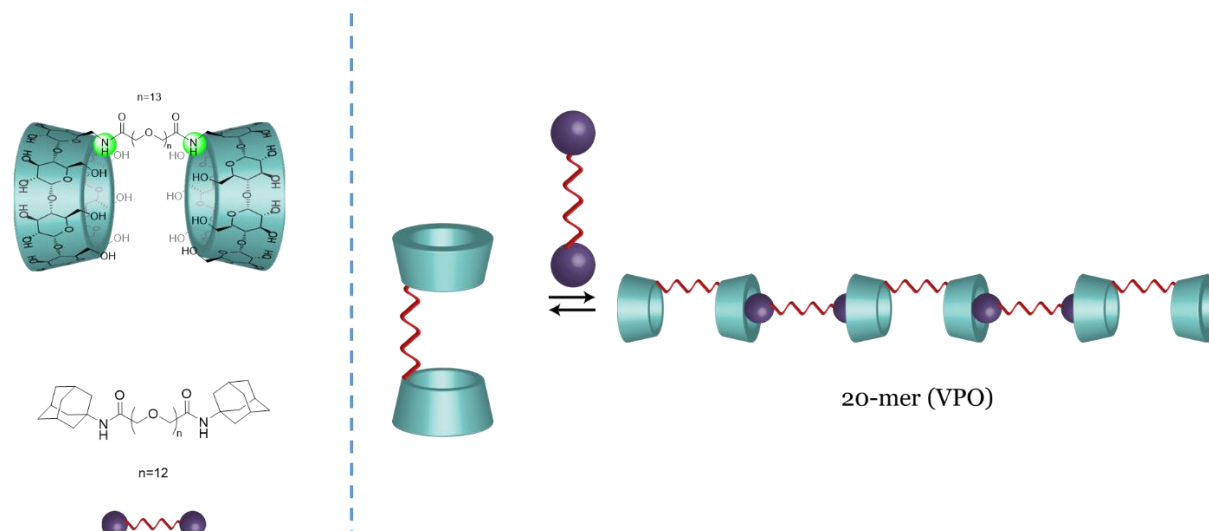


Figure 47 Polymère supramoléculaire AABB à base de β -CD utilisant un bras flexible (PEG)

L'expérience DOSY a révélé une variation des coefficients de diffusions (D) en fonction de la concentration. Cependant, les coefficients de diffusion restent des valeurs apparentes, étant donné la difficulté à solubiliser les produits. Finalement, la mesure de poids moléculaire par VPO a indiqué une valeur de $100\ 000\ \text{g/mol}$ à $20\ \text{mM}$, l'hypothèse étant qu'il s'agirait d'un polymère supramoléculaire linéaire. Cette valeur semble, tout de même, un peu élevée compte tenu du domaine des poids moléculaires couverts par la VPO (250 à $35\ 000\ \text{g/mol}$).

Un autre défi a été relevé par Harada, consistant à fabriquer un polymère supramoléculaire à partir d'un hôte hétéroditopique α -CD/ β -CD et d'un invité hétéroditopique adamantane/cinnamoyl (Figure 48). Deux types d'invités ont été utilisés : le **Ada-Cin-NHBoc** et le **Ada-Cin-NH₂**.^[83]

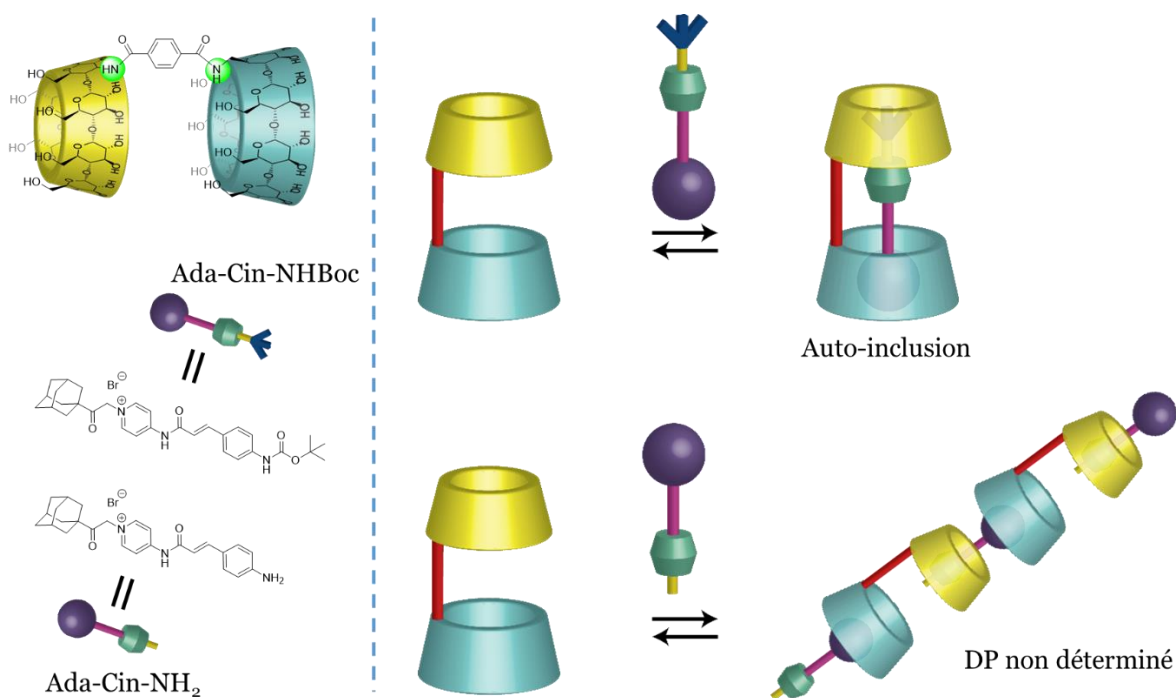


Figure 48 Polymère supramoléculaire hétéroditopique type ABB

Dans un premier temps, l'inclusion de l'adamantane et du cinnamoyl dans les cavités des CDs a été prouvée par ROESY, cependant il a été difficile de s'avancer sur le type d'assemblage (dimère auto-inclus ou polymère supramoléculaire). Par la suite, une étude de compétition avec Ada-COOH a été réalisée, indiquant un changement de signature du spectre RMN ^1H dans le cas de l'invité **Ada-Cin-NHBoc**, ce qui laisse supposer un changement du mode d'association de l'espèce supramoléculaire. Cependant, aucun changement en RMN n'a été observé pour l'invité **Ada-Cin-NH₂** montrant une espèce de départ différente dans ce cas et qui n'est pas perturbée par l'ajout du compétiteur.

Il a été montré, par la suite, par DOSY que dans le cas de l'invité **Ada-Cin-NHBoc**, le coefficient de diffusion (D) varie légèrement avec la concentration, tandis que pour **Ada-Cin-NH₂** il diminue beaucoup plus. Ceci indique la formation d'un dimère auto-inclus pour l'**Ada-Cin-NHBoc** et d'un oligomère supramoléculaire pour le **Ada-Cin-NH₂**. Finalement, pour déterminer l'aspect de l'auto-assemblage, la microscopie AFM a été utilisée et des fibres d'une taille différente selon les invités ont été observées : 20 nm pour **Ada-Cin-NHBoc** et 250 nm pour **Ada-Cin-NH₂**. Cependant, l'AFM ne donne pas d'information directe sur l'assemblage en solution et aucun degré de polymérisation n'a pu être identifié.

D'autres équipes se sont intéressées aux polymères supramoléculaires de type $(\beta\text{-CD})_2$ et Ada-Ada (Figure 49), notamment, celle de Tato qui a essayé de comprendre quel facteur inhibe l'obtention de polymères supramoléculaires plus longs.^[84]

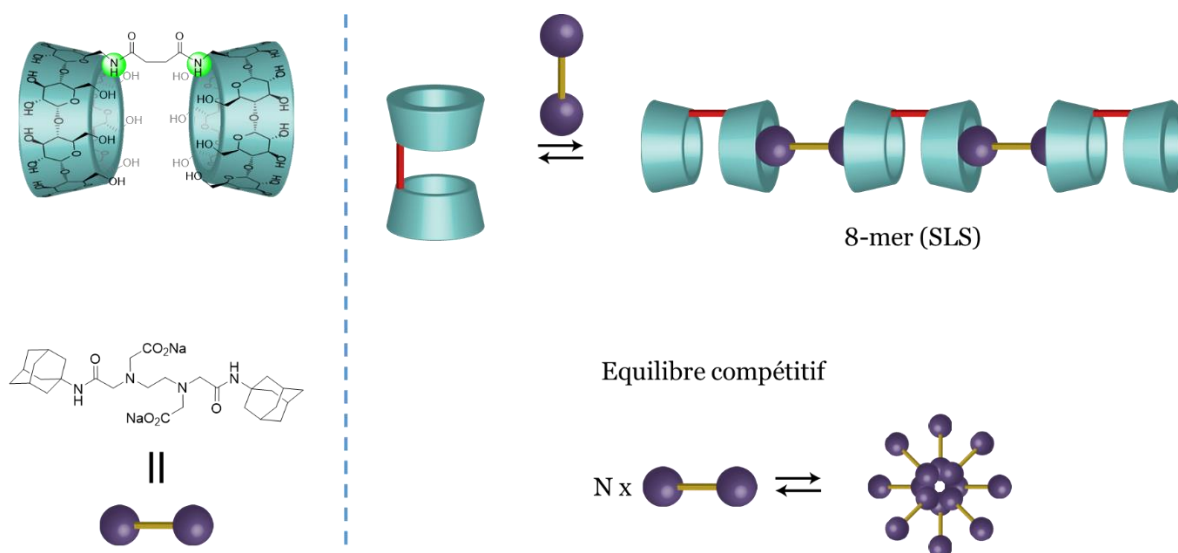


Figure 49 Oligomère supramoléculaire ABB développé par Tato

En effet, il a été supposé précédemment^[31,82] que la formation d'oligomères cycliques empêche l'obtention de polymères linéaires plus longs. Tato, quant à lui, a montré que l'agrégation des invités Ada-Ada peut sensiblement être en compétition avec la polymérisation supramoléculaire. Dans leur cas, un DP de 8 a été calculé par diffusion des rayons X aux petits angles (SAXS : Small Angle X-ray Scattering), ce qui montre encore une fois la grande difficulté à former des polymères supramoléculaire en solution.

3. Polymères supramoléculaires de type A_nB_m

Les polymères supramoléculaires branchés sont des assemblages qui nécessitent la synthèse de monomères plus sophistiqués. L'introduction d'unités ramifiées pourrait conduire à une augmentation de la taille du polymère ainsi que de la viscosité du milieu.

Pour arriver à ce but, Harada a préparé un monomère type AB, α -CD-3-NH-Hex-Cin, et un monomère type AB₂, α -CD-3-NH-(Hex-Cin)₂ (Figure 50).^[85] Il s'avère que le monomère AB₂ est très peu soluble dans l'eau, arrivant très vite à saturation à 2 mM. Pour pouvoir former des polymères supramoléculaires, il a été mélangé au monomère AB et des études de DOSY ont montré une variation de D en fonction de la concentration, descendant à $1.8 \times 10^{-10} \text{ m}^2 \text{ s}^{-1}$ à 34 mM. Des études de viscosité ont montré, également, une nette augmentation de la viscosité du mélange par rapport au seul monomère AB. De plus, par spectrométrie de masse ESI-TOF des pics moléculaires ont été observés, correspondant à un 6-mer pour le monomère AB, à un 4-mer pour le mélange AB₂/AB et à un 5-mer pour le monomère AB₂.

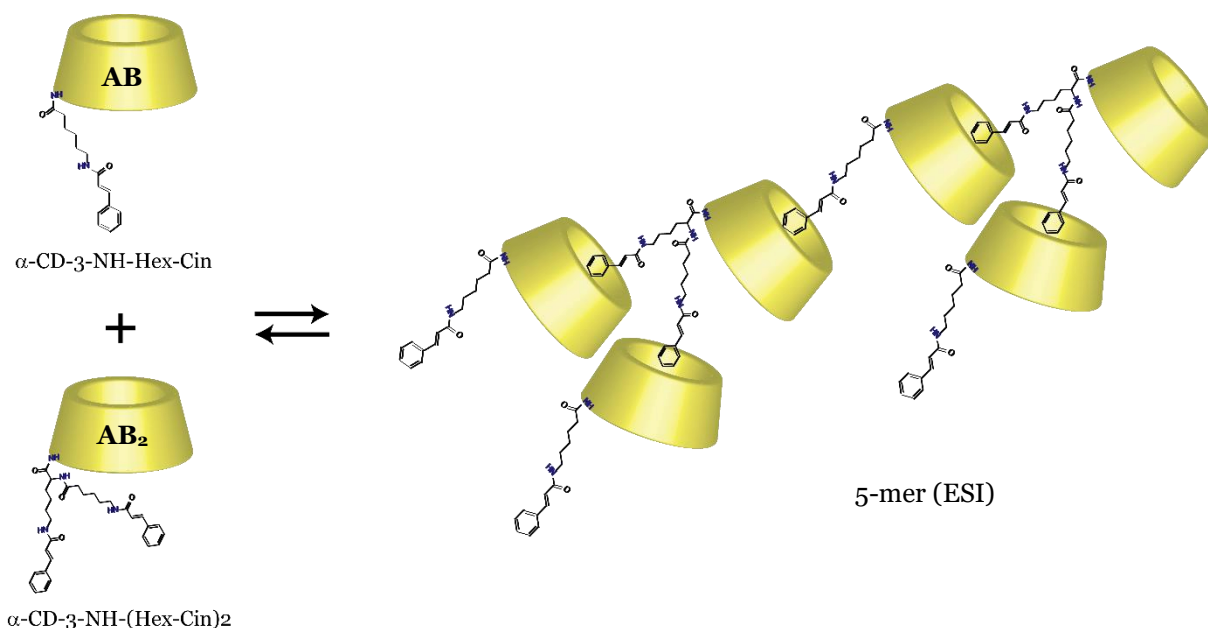


Figure 50 Oligomère supramoléculaire branché à base de $\alpha\text{-CD}$

Après avoir estimé les différentes constantes d'association possibles, il a été prouvé que le mélange AB₂/AB est principalement constitué du monomère AB. D'après les auteurs, les valeurs de la viscosité surpassent les résultats théoriques estimés à partir de la constante trouvée par RMN. Cependant, aucune information sur la taille du polymère n'est donnée, autre que par spectrométrie de masse ESI-TOF. Il est donc directement supposé qu'outre l'interaction hôte-invité, d'autres interactions peuvent participer à la formation du polymère supramoléculaire branché (agrégation hydrophobe, liaisons hydrogène).

Avant Harada, Tato s'est intéressé aux structures de type dendrimères non covalents à base de monomères tritopiques ($\beta\text{-CD}$)₃ et de deoxycholate de sodium (NaDC) (Figure 51).^[86] Les dendrimères sont des structures covalentes à la base, dans lesquelles les segments qui lient les différents points ramifiés sont les mêmes. En faisant des études de cinétique par RMN ¹H, une stoechiométrie de 1 : 3 du complexe est déterminée et est atteinte 90 jours après la préparation du mélange. Cette cinétique lente a entraîné l'étude d'un autre mélange ($\beta\text{-CD}$)₃/NaDC 1 : 2 par microscopie à balayage, quelques mois après la préparation de la solution. Différents objets ramifiés ont été observés, ce qui laisse supposer qu'une structure de type dendrimère est formée.

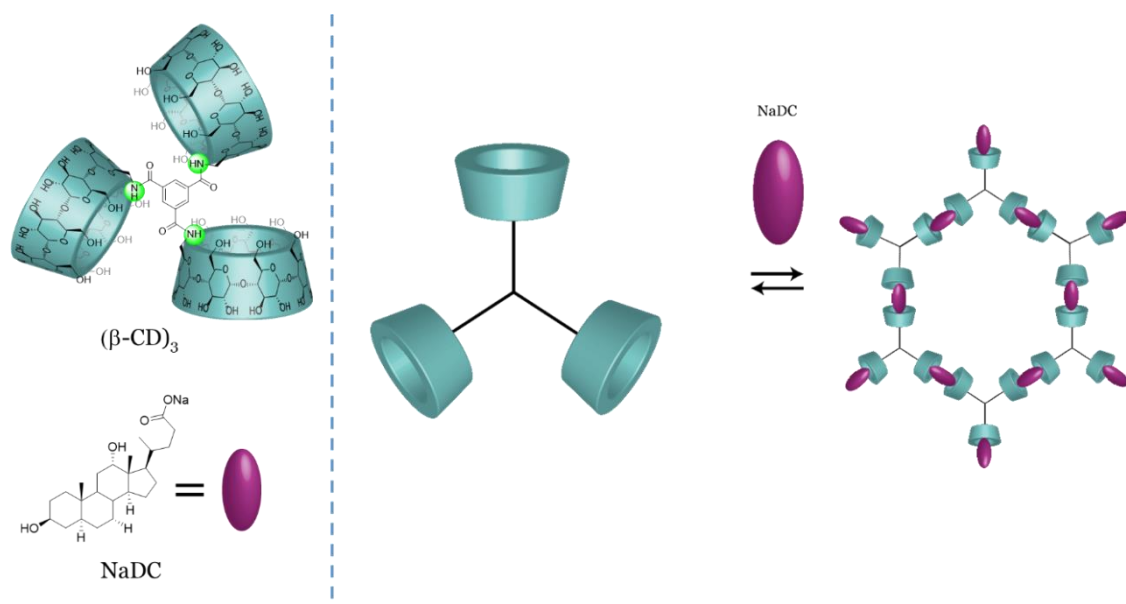


Figure 51 Polymère supramoléculaire de type Cayley tree à base de β -CD et de NaDC

Par la suite, Tato a développé un autre PS similaire à un dendrimère composé d'un monomère homotritopique à base de β -CD et un invité homoditopique à base d'adamantane (Figure 52).^[87] L'adamantane, s'adaptant parfaitement à la cavité de la β -CD, permet d'obtenir des constantes d'association très élevées (de l'ordre de 10^5 M^{-1}).^[77] La formation de polymères supramoléculaires devrait être favorisée dans ce cas.

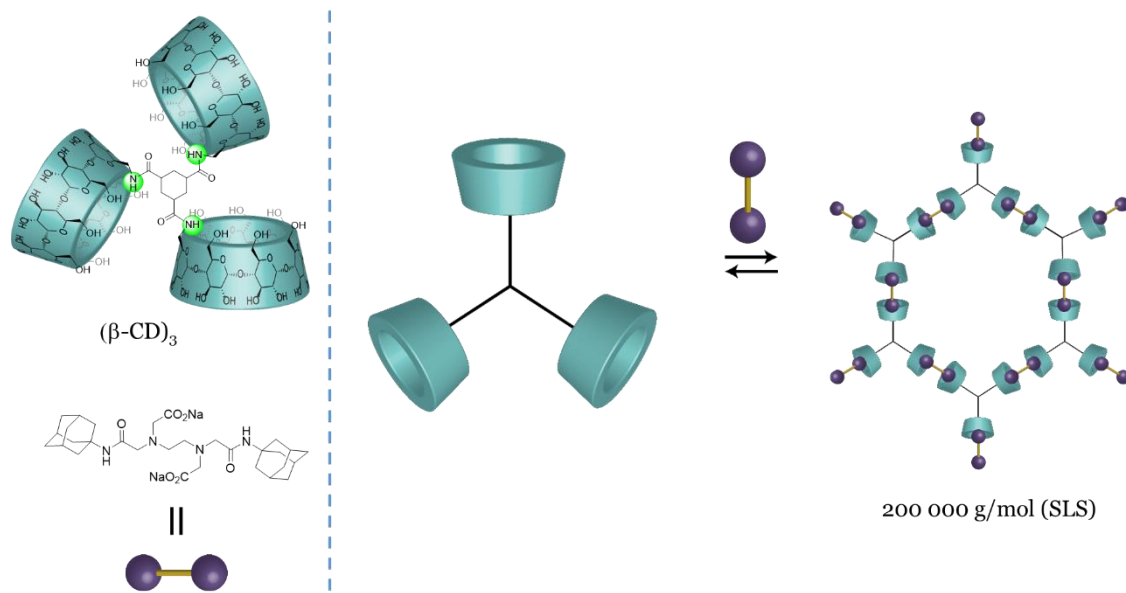


Figure 52 Polymère supramoléculaire de type dendrimère à base de β -CD et d'adamantane

Tato a montré, par diffusion statique et dynamique de la lumière (SLS), la formation de polymères supramoléculaires avec un poids moléculaire de 200 000 g/mol et un r_H de 15 nm. De même, des objets ramifiés ont été observés par AFM, laissant supposer qu'il s'agit de

structures de type dendrimères. Néanmoins, toutes ces données sont insuffisantes pour déterminer la topologie d'assemblage en solution.

D'autres systèmes branchés ont été développés à partir de monomères types A_2B , par Liu, permettant la formation de polymères supramoléculaires branchés thermosensibles.^[88] Dans ce cas, le monomère contient un invité adamantane et deux cavités β -CD reliés par un espaceur polyacrylamide (Figure 53). L'auto-assemblage en solution a été caractérisé par viscosimétrie, indiquant une augmentation de la viscosité avec la concentration et un poids moléculaire de 450 000 g/mol a été mesuré par SLS à haute concentration. Compte tenu de la masse moléculaire du monomère, un DP de 61 a été calculé.

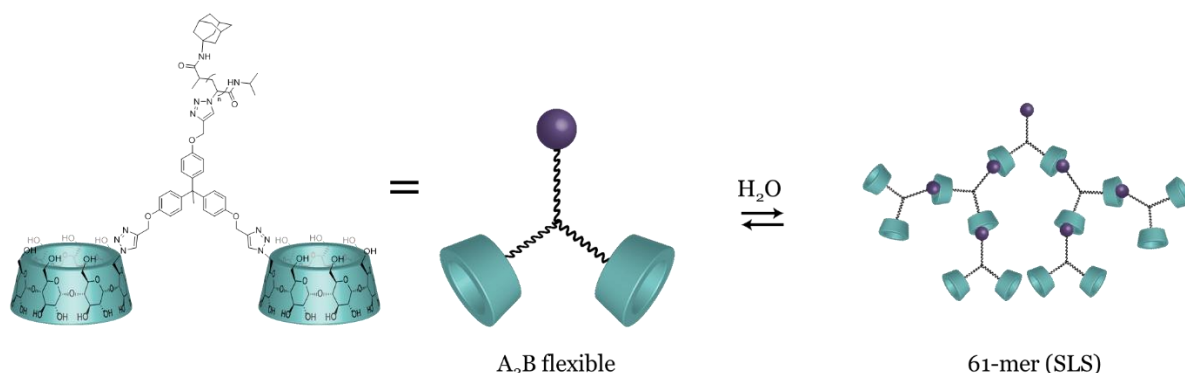


Figure 53 Polymère supramoléculaire branché développé par Liu

Un autre exemple de polymère A_2B un peu plus rigide a été développé, très récemment, par Zhang dans le but de moduler la structure et la morphologie d'un système supramoléculaire (Figure 54).^[89] Pour cela un monomère, portant un adamantane et deux β -CD reliés par des triazols, a été synthétisé et son comportement a été étudié par plusieurs techniques dans un mélange DMF/ H_2O (1 : 1). Malgré le fait que le DMF soit un solvant inhibant la formation des complexes d'inclusion, il a été montré par NOESY que l'adamantane s'inclut, malgré tout, dans la cavité de la β -CD.

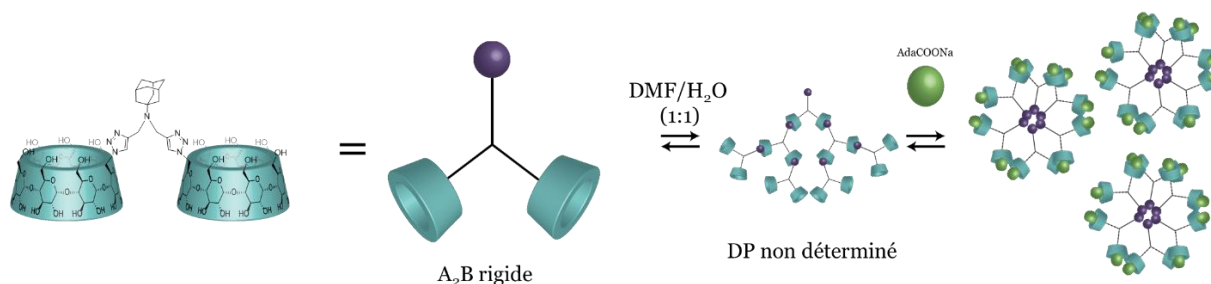


Figure 54 Polymère supramoléculaire branché développé par Zhang

Les mesures de viscosité ont permis de déterminer une concentration de polymérisation critique (CPC) qui est inférieure à 1 mM. Il a été observé, également, une forte augmentation de la viscosité à partir de la CPC, indiquant la formation d'espèces intermoléculaires plus grandes. Une image de TEM a permis d'observer des objets ramifiés, atteignant une taille de 1 μm . Après l'ajout d'un invité compétiteur, tel que l'adamantancarboxylate de sodium (Ada-COONa), la morphologie de l'assemblage est modifiée comme observée par TEM. En effet, l'Ada-COONa casse l'assemblage branché pour donner des complexes d'inclusion monomériques. Ces nouveaux monomères amphiphiles s'agrègent par des interactions hydrophobes entre les adamantanes libres, pour former des micelles. Ce changement de morphologie a été confirmé par des mesures de potentiel zeta qui ont indiqué un changement de signe pour l'état de charge global. Cependant, encore une fois les résultats présentés par les auteurs se basent sur les images de microscopie TEM, qui ne constituent pas une preuve directe de la forme de l'assemblage en solution.

D'après ces nombreux exemples, force est de constater que la construction de polymère supramoléculaires à base de CD s'avère être plus laborieuse en pratique qu'en théorie. En effet, dans une bonne partie des exemples existants dans la littérature, les assemblages de CDs se présentent, plutôt, sous forme d'oligomères que de polymères supramoléculaires.

Or, la Nature forme des assemblages hiérarchiques de polymères supramoléculaires et maîtrise à la perfection les interactions non-covalentes entre chaque niveau d'assemblage. D'où l'intérêt, pour les systèmes artificiels, de bien choisir les briques moléculaires de départ et introduire des interactions non-covalentes supplémentaires qui permettront de réaliser l'assemblage de façon hiérarchique.

Dans la partie suivante, nous allons décrire quelques exemples de PS hiérarchiques dans la Nature et comment les scientifiques tentent de les reproduire de façon artificielle.

C. Polymères supramoléculaires hiérarchiques

L'auto-assemblage hiérarchique est un processus réalisé étape par étape dans lequel les constituants sont amenés ensemble de manière contrôlée par des interactions non-covalentes. Les unités formées à chaque niveau, servent à construire le niveau de complexité suivant de l'auto-assemblage. Pour ce type d'approche, il suffit de construire les petites briques moléculaires de manière covalente pour minimiser les risques d'erreur de synthèse à plus grande échelle. La coopérativité des interactions non-covalentes et « l'information encodée » dans les petits constituants devraient induire la formation de larges structures bien définies sans aucun stimulus extérieur.

La Nature utilise souvent cette approche pour construire des objets qui réalisent de nombreuses fonctions complexes. Un des exemples qui a été beaucoup étudié est le virus de la

mosaïque du tabac (TMV).^[90] Le TMV est un simple virus constitué d'un seul type de protéine et d'acide ribonucléique (ARN) qui contient l'information génétique (Figure 55).

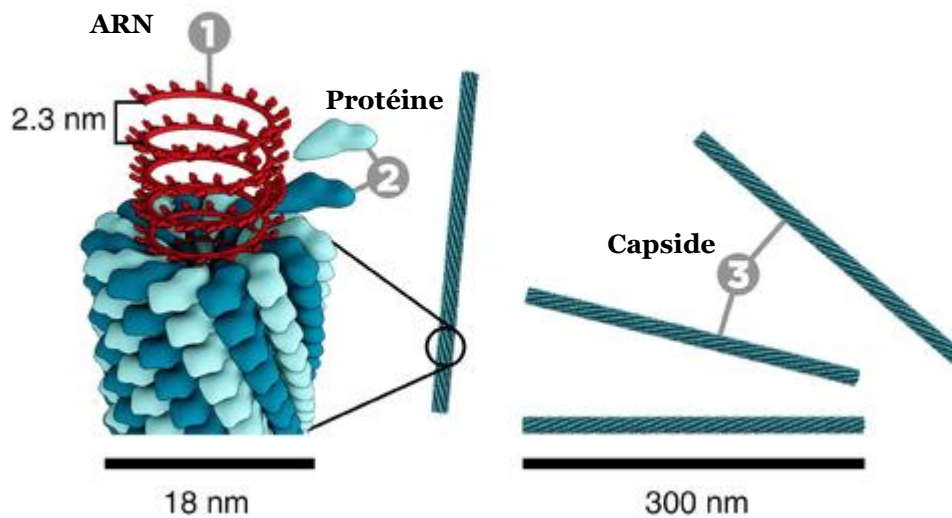


Figure 55 Auto-assemblage du virus de la mosaïque du tabac (source : www.scistyle.com)

L'ARN joue le rôle de matrice autour de laquelle s'enroule la protéine en nombre de 16,33 unités par tour d'ARN pour donner des capsides en forme d'hélice, d'une longueur de 300 nm et un diamètre de 18 nm. Bien évidemment, la longueur de la capside dépend directement de la longueur de l'ARN. Remarquablement, la protéine est aussi capable de s'auto-assembler en une structure de forme hélicoïdale même en absence d'ARN ce qui prouve qu'elle contient déjà toute l'information nécessaire à l'auto-assemblage, avant l'arrivée de l'ARN. Des études ont décrit que l'auto-assemblage de la protéine est un processus très compliqué et encore mal compris, car il dépend de beaucoup de paramètres (pH, force ionique, concentration).^[91]

Le collagène est un autre exemple de structure auto-assemblée de manière hiérarchique et constitue la protéine la plus abondante dans le corps humain.^[92] Il fournit une stabilité structurale à une large variété de tissus.

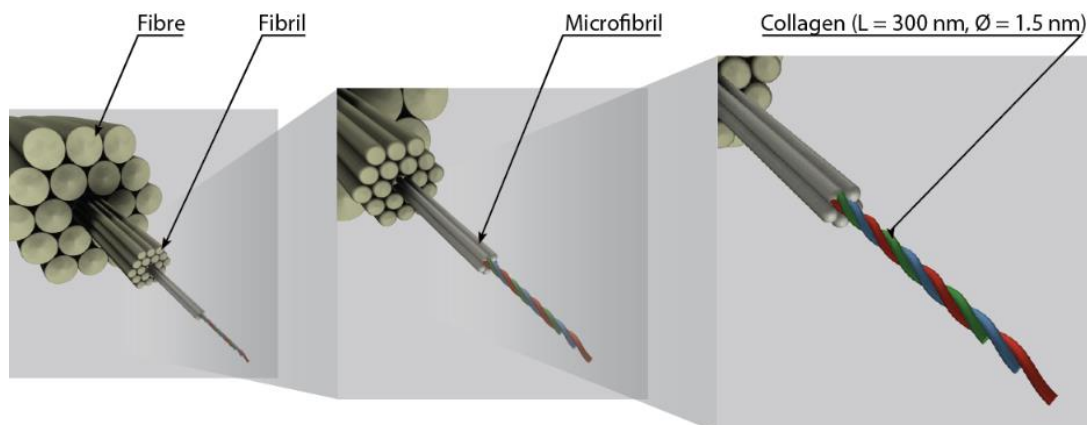


Figure 56 Auto-assemblage hiérarchique du collagène

L'auto-assemblage du collagène commence par la formation de la brique moléculaire de départ qui est une triple hélice constituée de chaînes polypeptidiques (Figure 56). Cette triple hélice s'assemble, dans un premier temps, de façon axiale et latérale en microfibrilles de forme hexagonale. Les microfibrilles s'assemblent à leur tour en fibrilles qui, par la suite, finissent par s'assembler en fibres. Ce processus multi-étapes montre que des structures bien définies peuvent créer des auto-assemblages hiérarchiques, mais que leur formation est finement gouvernée par de nombreuses conditions extérieures.

Inspirés par ces exemples biologiques, plusieurs systèmes artificiels sont actuellement à l'étude.^[93] Hosseini a, notamment, développé de nombreux exemples de systèmes basés sur la tectonique moléculaire, qui est une extension de la chimie supramoléculaire, à l'état cristallin.^[94] Cette approche utilise des briques moléculaires appelées *tectons* afin de générer des architectures supramoléculaires hiérarchiques complexes. En utilisant, par exemple, le motif 1,1'-spirobi(indane), un assemblage hiérarchique sous forme d'une quadruple hélice a été développé (Figure 57-a).^[95] Le même groupe a utilisé des calix[4]arènes 1,3-altérées pour construire un assemblage supramoléculaire hiérarchique hélicoïdal à l'état solide, qui présente trois niveaux de hiérarchie (Figure 57-b).^[96]

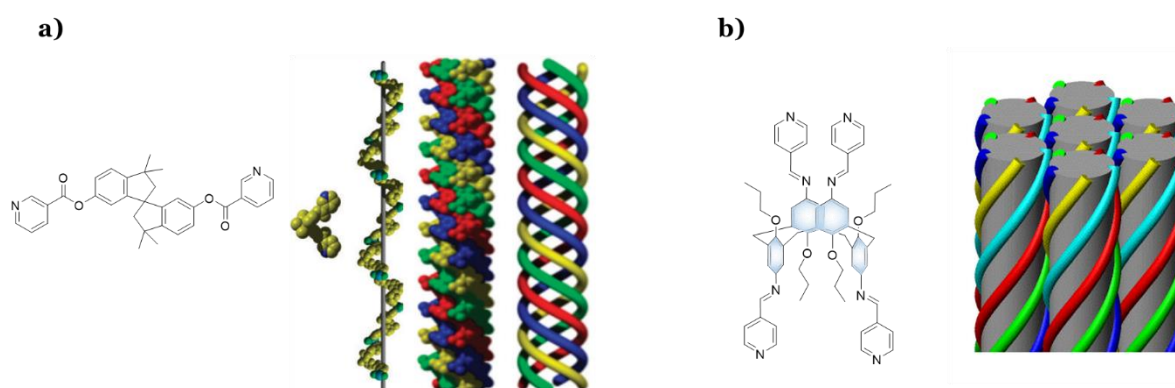


Figure 57 Auto-assemblages hiérarchiques à l'état solide développés par Hosseini (Adaptation à partir des réf. 95 et 96)

Un autre exemple de polymère supramoléculaire hiérarchique a été également montré par Wennemers en combinant le chromophore perylène monoimide (PMI) avec des oligoprolines, dans un mélange de THF/H₂O 30 : 70 (Figure 58).^[97] La topologie de l'assemblage peut être contrôlée par la variation de la longueur de la brique moléculaire PMI-oligoproline permettant la formation d'objets en formes de fils, fibres ou rubans.

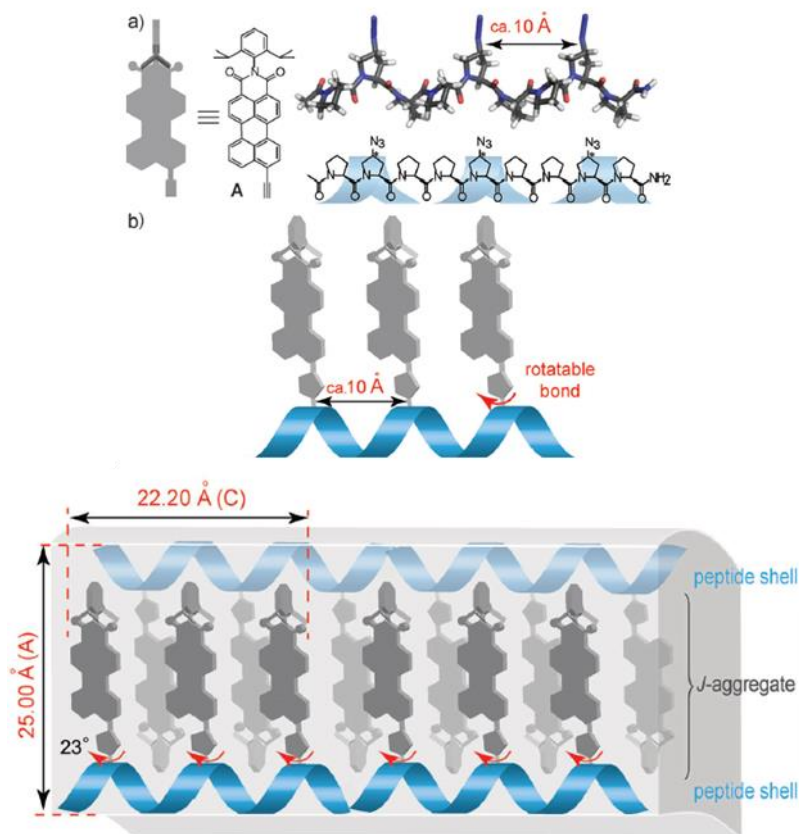


Figure 58 Assemblage hiérarchique supramoléculaire à base de PMI et d'oligoproline (adaptation à partir de la réf. 97)

D'autres équipes, comme celle de Giuseppone ont développé des systèmes supramoléculaires hiérarchiques appliqués aux transferts de charges.^[98] Ces auto-assemblages à base de motifs triarylamine (Figure 59), répondant à un stimulus extérieur, se sont avérés très efficaces en tant qu'inter-connecteurs entre deux électrodes métalliques.^[99]

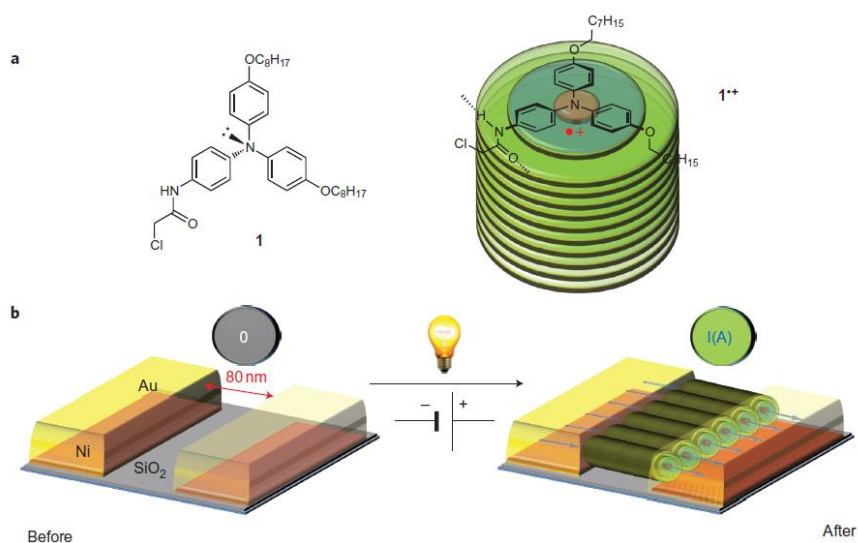


Figure 59 Auto-assemblage hiérarchique photo-sensible dans le $C_2H_2Cl_4$ à base de motif triarylamine (adaptation à partir de la réf. 99)

En ce qui concerne les objets 1D, comme ceux présentés ci-dessus, beaucoup d'exemples ont été décrits à l'état solide, dans des solvants organiques ou encore dans des mélanges eau/solvant organique. Cependant, à notre connaissance, aucune architecture contrôlable n'a été développée uniquement dans l'eau. En effet, les seuls exemples de structures contrôlables et prévisibles impliquent la modification de bio-macromolécules tel que l'ADN^[100] ou les protéines.^[101] Leur utilisation représente un net inconvénient quant à leur développement à plus large échelle.

Par ailleurs, un polymère supramoléculaire hiérarchique à base de CD a été développé dans notre laboratoire. La cristallisation de di-azoture α -CD a révélé la formation d'un auto-assemblage hiérarchique hélicoïdal impliquant plusieurs interactions des groupements azoture (Figure 60).^[102]

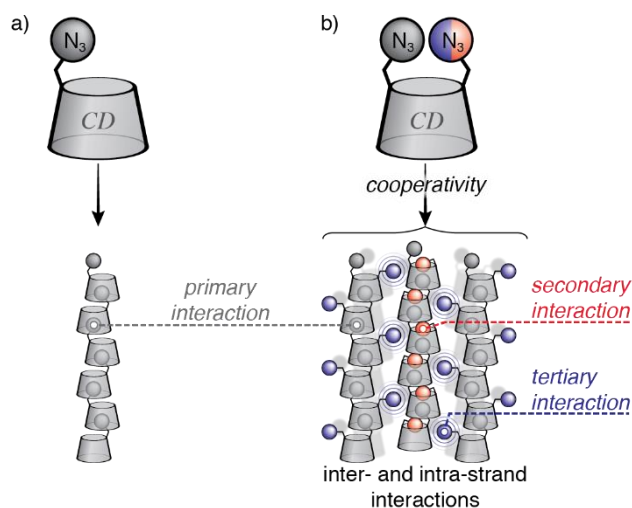


Figure 60 Assemblages supramoléculaires à base d' α -CD mono et di-fonctionnalisées : a) PS linéaire b) PS hiérarchique (adaptation à partir de la réf. 102)

L'interaction primaire est l'inclusion d'un groupement azoture dans la cavité de l' α -CD, assistée ensuite par une interaction dipolaire secondaire entre les deux formes mésomères des azotures. La combinaison de ces deux interactions donne un PS hélicoïdal qui constitue le premier niveau de hiérarchie. Ensuite, une interaction tertiaire, impliquant des liaisons hydrogène entre une fonction azoture et les hydroxyles de la CD, vient former le deuxième niveau de hiérarchie. Ce système représente le seul exemple de PS hiérarchique à base de CD di-fonctionnalisée existant dans la littérature.

Pour continuer dans cette direction, notre but est de développer des architectures supramoléculaires hiérarchiques solubles dans l'eau, dans lesquels la brique moléculaire serait fonctionnalisée avec des fonctions orthogonales à des endroits bien précis. Dans ce contexte, nous devrions être capables de contrôler précisément la longueur, le diamètre et la rigidité de ces objets 1D en solution.

Pour conclure ce chapitre, dans les exemples précédents de polymère supramoléculaires à base de cyclodextrines, excepté celui du di-azoture α -CD, il est remarquable que seule l'interaction hydrophobe axiale ait été exploitée ce qui implique l'utilisation de cyclodextrines monofonctionnalisées.^[65] Cependant, aucune autre interaction latérale, mise à part l'agrégation, ne peut diriger le système vers un assemblage supramoléculaire hiérarchique (Figure 61).

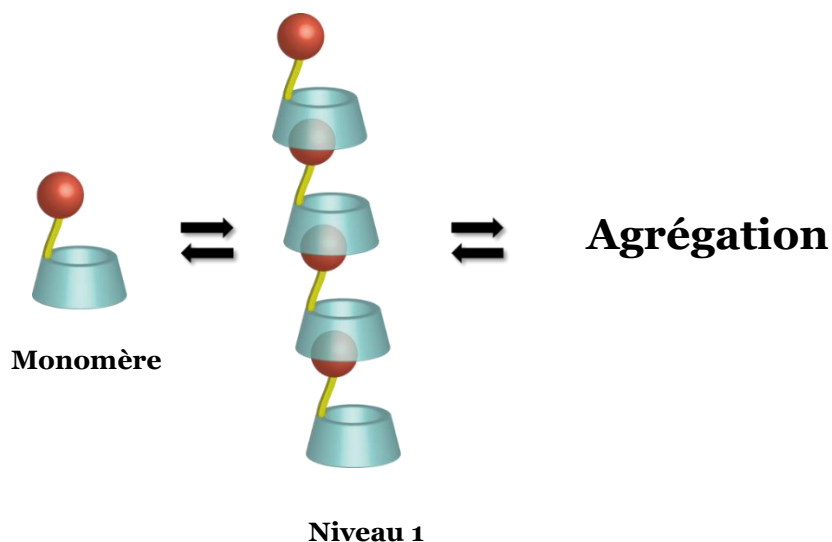


Figure 61 Polymères supramoléculaires existants dans la littérature

La stratégie envisagée par notre laboratoire pour obtenir des architectures supramoléculaires hiérarchiques est d'utiliser des cyclodextrines di-fonctionnalisées sur le col primaire (Figure 62).

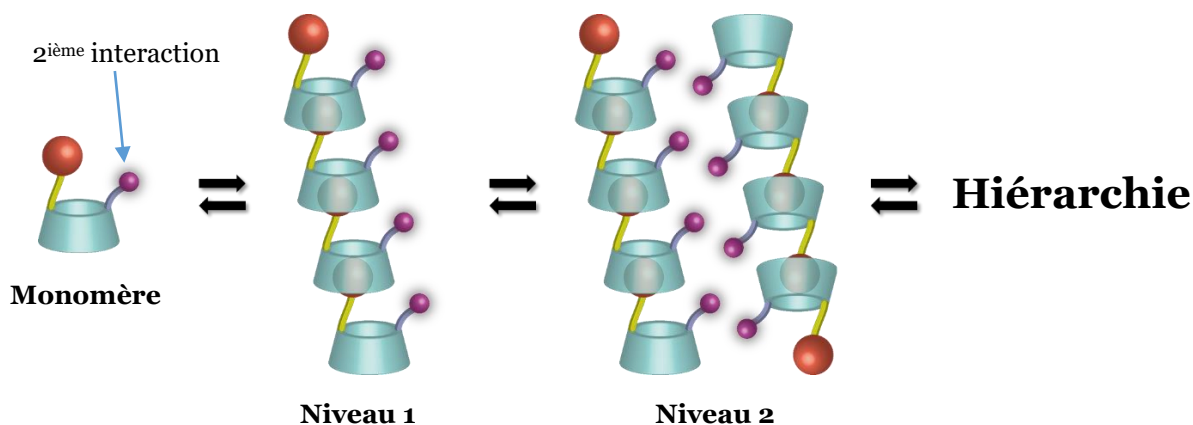


Figure 62 Stratégie d'auto-assemblage hiérarchique utilisant une CD di-fonctionnalisée

La première fonction permettrait, dans un premier temps, de construire le polymère supramoléculaire et la deuxième fonction servirait ensuite à déclencher la formation d'architectures supramoléculaires hiérarchiques. Cette deuxième interaction pourrait être de nature hydrophobe, électrostatique ou encore sous forme de paire de bases complémentaires. L'auto-assemblage devra avoir lieu par effet de coopérativité des deux interactions non-

covalentes et permettra, éventuellement, d'avoir une réponse à l'échelle macroscopique (fibres, hydrogel, etc.).

Chapitre 2 :
Di-fonctionnalisation des
cyclodextrines. Mise en évidence du
phénomène d'auto-inclusion

I. Difonctionnalisation des cyclodextrines

A. Débenzylation sélective des CDs

Les cyclodextrines sont des macrocycles cycliques, composés de glucopyranoses, de symétrie C_n (n : nombre d'unités de glucopyranose) qui présentent de nombreux sites de fonctionnalisation.

Pendant de nombreuses années, les fonctionnalisations d'un seul ou de tous les alcools à la fois ont été les transformations chimiques les plus utilisées sur les CDs.^[103] A cette même période, les réactions développées pour ajouter ne serait-ce que deux fonctions étaient caractérisées par une faible régiosélectivité, une difficulté de purification des produits et des faibles rendements.^[104,105]

Durant la dernière décennie, notre laboratoire a beaucoup œuvré à effacer ces inconvénients. Ainsi, une méthode très efficace de fonctionnalisation de la couronne primaire des CDs a été développée.^[106,107] Le principe de cette méthode consiste à protéger la cyclodextrine native par des groupements benzyles, ensuite de débenzyler sélectivement le col primaire à l'aide d'hydrure de diisobutylammonium (DIBAL-H) pour obtenir le diol **3** (Schéma 1). L'étape de protection est réalisée dans le DMSO, en présence de NaH et BnCl, selon le mode opératoire décrit par Sato.^[108] Une fois protégée, la CD perbenzylée **1** présente l'avantage d'être soluble dans les solvants organiques, ce qui facilite nettement sa purification par chromatographie sur gel de silice.

La CD perbenzylée **1** réagit ensuite avec un excès de DIBAL-H dans le toluène à 50°C pour donner le diol **3**, déprotégé de façon sélective, avec d'excellents rendements. Il a été prouvé, lors de la même étude, que le monol **2** pouvait être formé en réduisant le temps de la réaction. Ce dernier engagé dans une réaction avec le DIBAL-H donne le diol **3** correspondant avec un rendement quantitatif montrant que l'obtention du diol est réalisée suite à une réaction séquentielle (Schéma 1).

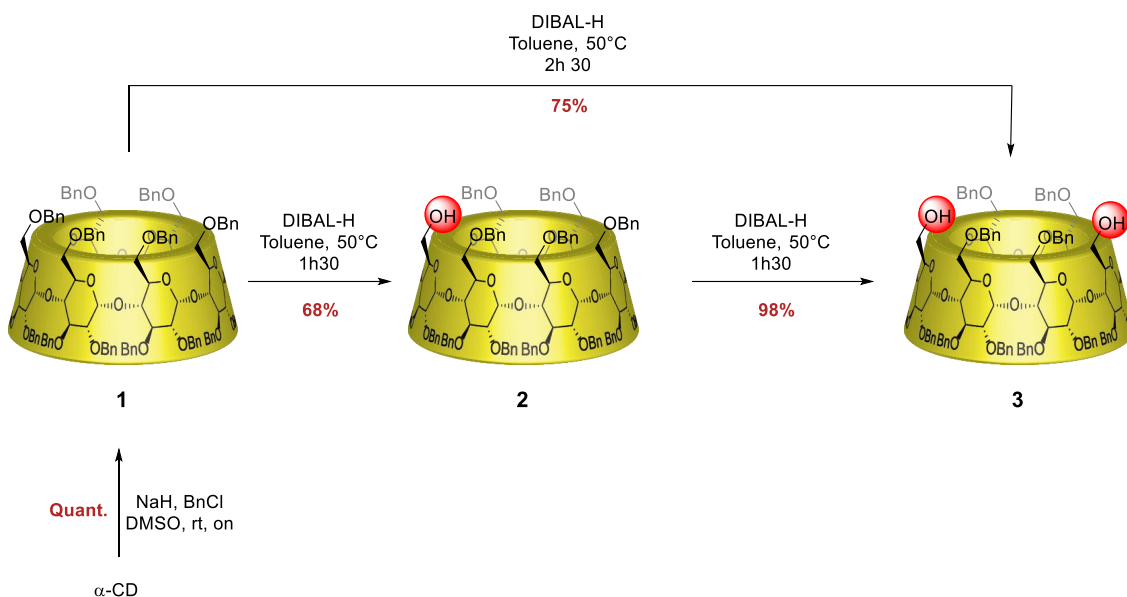


Schéma 1 Synthèse du composé diol α -CD 3

Le mécanisme proposé pour la débenzylation à l'aide du DIBAL-H pour un monosaccharide est décrit dans le Schéma 2.^[107]

La réaction commence par la chélation d'une molécule de DIBAL-H pour former la pince chélate O5-O6, **5**. Ensuite, une deuxième molécule de DIBAL-H vient se coordiner à l'atome d'oxygène le moins encombré (O6) pour donner le dérivé di-aluminium **6**. Par l'activation de la liaison C-O, le transfert d'hydrure permet le départ d'une molécule de toluène pour donner après hydrolyse l'alcool déprotégé **8**.

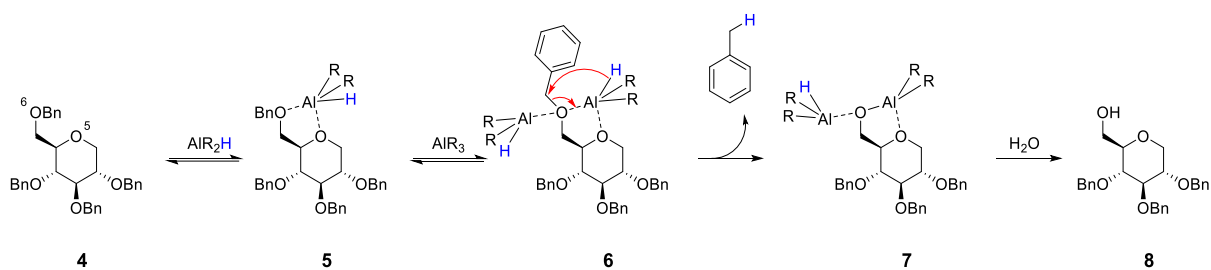


Schéma 2 Mécanisme proposé pour la débenzylation de monosaccharide à l'aide du DIBAL-H

Dans le cas de la CD, la débenzylation sélective est réalisée à partir du monol **2** en passant par un complexe oxyde d'aluminium **9** pour obtenir le diol correspondant. En effet, l'encombrement stérique généré par le DIBAL-H est suffisant pour diriger la deuxième débenzylation sur la face opposée de la CD et donner le diol **3** (Schéma 3).

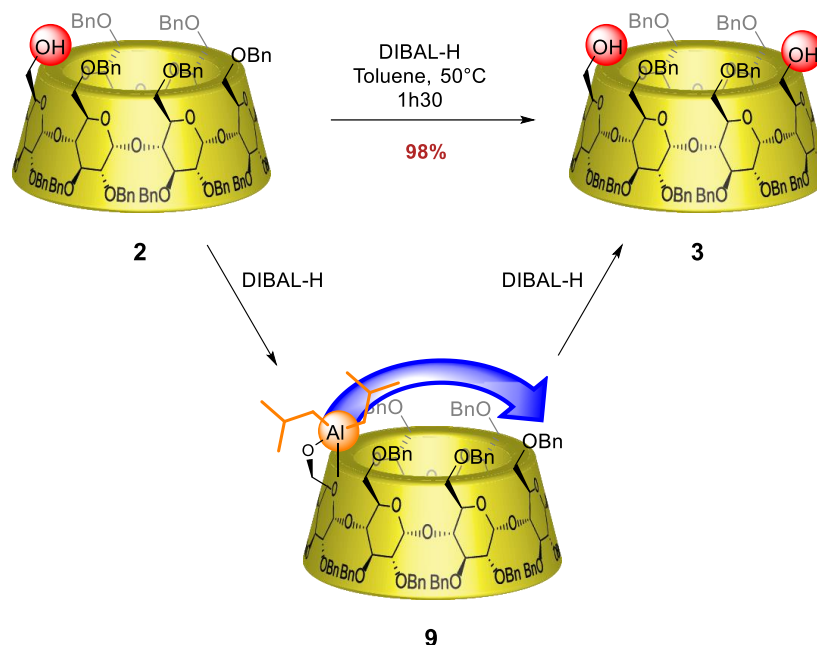


Schéma 3 Débenzylation sélective du monol **2** à l'aide du DIBAL-H

Par la suite, d'autres études de notre équipe ont montrées, qu'il est possible de remplacer le premier groupement directeur hydroxyle par une fonction azoture pour obtenir le composé mono-azoture **10**. De cette façon, après la réduction de l'azoture en amine **11**, il a été possible d'obtenir le dérivé aminoalcool de manière sélective.^[109] Lors de cette réaction, en prenant l'exemple de la β -CD et compte tenu du fait qu'elle présente sept unités glucopyranose, la déprotection donne lieu à deux régioisomères **12** (AD : 20%) et **13** (AE : 80%) (Schéma 4). La régiosélectivité pourrait s'expliquer par une approche plus aisée de la deuxième molécule de DIBAL-H, impliquée dans la débenzylation, sur le sucre le plus éloigné (sucre E).

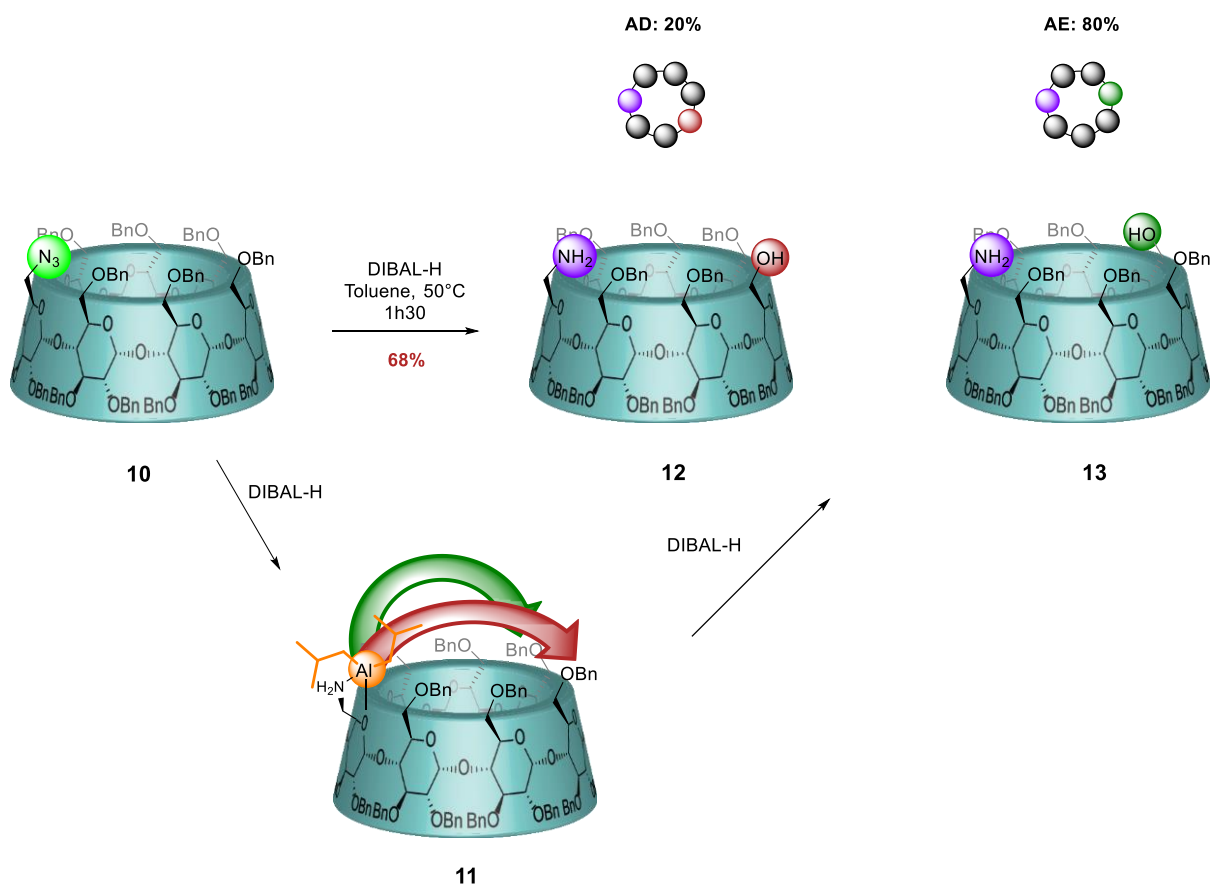


Schéma 4 Réaction en cascade : réduction d'azoture ensuite débénzylation sélective pour donner l'aminoalcool correspondant (AD/AE)

Très récemment, notre équipe a réussi l'exploit d'hexa-différencier le col primaire de l' α -CD en y plaçant six groupements différents (Figure 63).^[110]

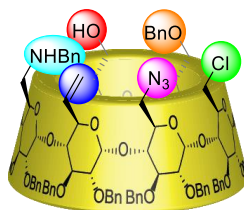


Figure 63 α -CD hexa-hétéro-fonctionnalisée

Pour avoir une idée de la complexité de la tâche, il est important de noter que pour l' α -CD qui dispose de six sites fonctionnalisables, il existe 14 façons de placer deux jeux de six fonctions, 130 façons de placer trois jeux de six fonctions, 700 façons de placer quatre jeux de six fonctions, 2 635 façons de placer cinq jeux de six fonctions et 7 826 façons de placer six jeux de six fonctions. Par conséquent, cette réalisation sans précédent ouvre la voie à de nombreuses briques moléculaires à haute valeurs ajoutées.

Cette méthode efficace de débenzylation sélective a donné lieu à une nouvelle ère dans la chimie des cyclodextrines, dans laquelle de plus en plus de motifs sont accessibles. Ces motifs pourraient avoir une application dans la conception de nouveaux systèmes supramoléculaires.

Nous allons, maintenant, explorer la capacité des nouvelles CDs di-fonctionnalisées à former des assemblages supramoléculaires hiérarchiques de façon contrôlée.

B. PS en série β -CD: études précédentes

Précédemment, dans le but d'avoir un système supramoléculaire hydrosoluble et de former des objets 1D bien définis en solution, le laboratoire a utilisé la chimie « click » pour concevoir les premières briques moléculaires **14-17** (Figure 64).^[111]

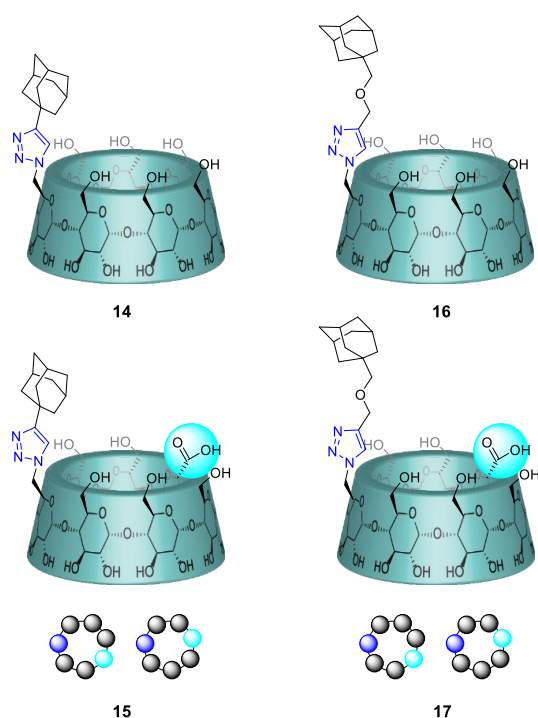


Figure 64 Dérivé de β -CD di-fonctionnalisés **15, 17** et leur témoins mono-fonctionnalisés **14, 16**

Plusieurs monomères mono- et di-fonctionnalisés de β -CD, portant un invité adamantane, ont été synthétisés et étudiés au laboratoire. L'adamantane connu dans la littérature pour sa forte constante d'affinité avec la β -CD,^[77] est introduit par une réaction de cycloaddition azoture-alcyne catalysée par le cuivre (CuAAC) dans le but de créer l'interaction primaire (hôte-invité). La fonction acide, dans le cas des dérivés di-fonctionnalisés, permet d'avoir une interaction supplémentaire pour la construction de l'assemblage hiérarchique. Ainsi, deux types de monomères ont été obtenus se différenciant par le degré de flexibilité de l'espaceur entre l'adamantane et la CD. Les dérivés rigides **14** et **15** sont attachés directement à la CD, tandis que les dérivés flexibles **16** et **17** disposent d'un groupement supplémentaire (-CH₂OCH₂-) entre le triazole et l'adamantane.

Malheureusement, ces différents produits se sont avérés totalement insolubles dans l'eau et ont nécessité l'ajout d'un solvant tel que le DMSO pour pouvoir les étudier par RMN et réaliser les mesures physico-chimiques. L'interaction primaire d'inclusion de l'adamantane dans la cavité de la CD pour le composé **17** a été confirmée par ROESY. Bien que des complexes d'inclusion dans le DMSO aient déjà été observés,^[112] le DMSO reste un solvant compétitif pour la formation d'assemblages supramoléculaires. Il a fallu trouver un compromis entre hydrophobie et solubilité et après optimisation, le composé **17** a été totalement dissout dans un mélange DMSO/H₂O (1 : 1).

Tout d'abord, les mesures de viscosités n'ont présentées aucune augmentation de la viscosité relative, ce qui n'est pas en accord avec la formation d'espèces intermoléculaires. Ensuite les valeurs du rayon hydrodynamique, r_H , de la DLS ont indiqué des objets de petite taille (2 nm) et la présence d'un milieu polydisperse. Finalement, des techniques comme la Cryo-TEM et le SANS ont été également utilisées, mais aucune trace d'assemblage supramoléculaire n'a été détectée. La présence du motif triazole, qui est tout de même assez rigide pourrait être à l'origine de l'insolubilité des produits dans l'eau, rendant l'étude de l'assemblage en solution quasiment impossible. Cette rigidité de l'espaceur était aussi un problème probable pour Tato et pourrait expliquer l'obtention, dans son cas, d'un polymère supramoléculaire à base de β -CD à l'état solide.^[64]

Malgré ces premiers résultats décevants, nous avons continué ce travail en développant, en collaboration avec Tato,^[113] des monomères contenant un espaceur plus flexible (succinyle) et plus long, censé améliorer la solubilité et faciliter l'assemblage supramoléculaire. Dans le but d'introduire une interaction supplémentaire nous avons préparé plusieurs monomères difonctionnalisés possédant une charge positive ou négative sur le col primaire de la CD (Figure 65).

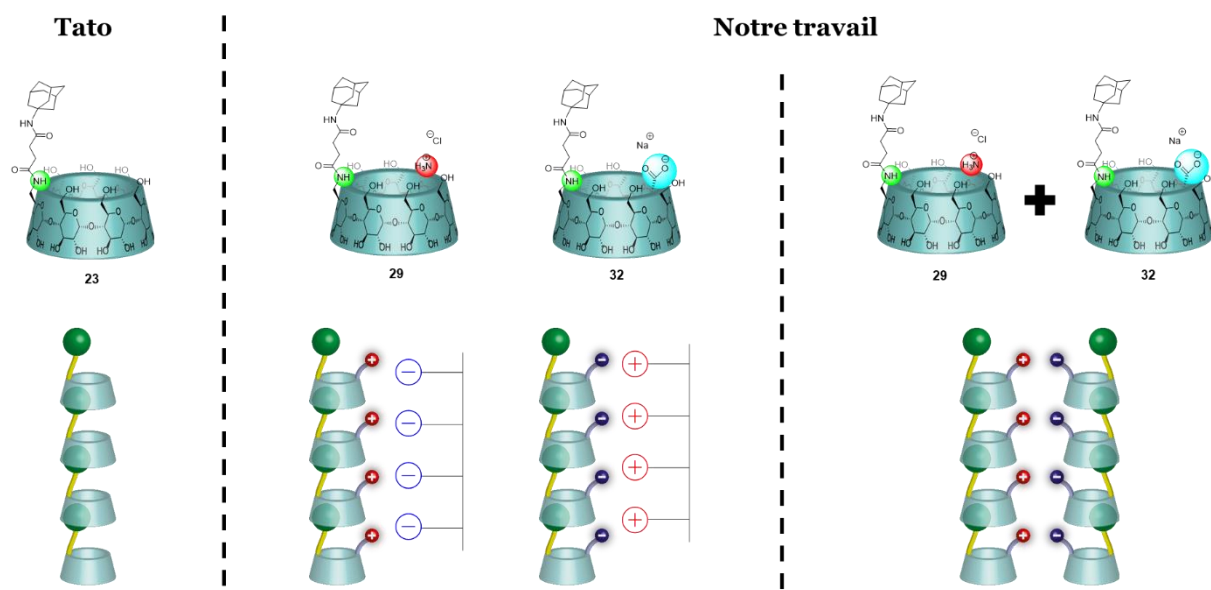


Figure 65 Monomères de β -CD et stratégies envers la formation d'assemblages supramoléculaires hiérarchiques

L'idée au départ a été d'utiliser un système, développé par Tato, qui s'assemble sous forme de polymère supramoléculaire linéaire et d'introduire, ensuite, une charge positive ou négative, dans le but de former un assemblage supramoléculaire hiérarchique. La hiérarchie serait obtenue soit en utilisant une matrice de polymères de charges opposées, soit par mélange des deux monomères de β -CD.

C. PS en série β -CD : nouvelle stratégie

Avant de procéder à la synthèse des composés substitués par l'adamantane, il a fallu préparer le précurseur commun pour les trois dérivés, le composé mono-azoture **19**.

La synthèse du précurseur commun mono-azoture **19** a été réalisée selon la méthode développée au laboratoire (Schéma 5).^[109]

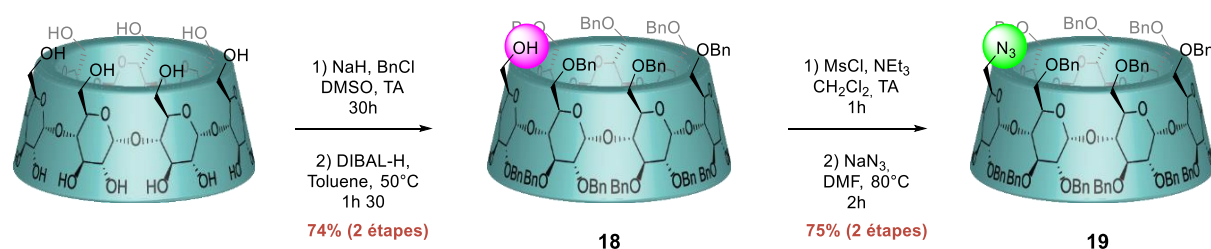


Schéma 5 Synthèse du précurseur mono-azoture **19**

La synthèse commence par l'étape de perbenzylation de la β -CD native. Ensuite, la CD perbenzylée est soumise à une réaction de debenzilylation sélective à l'aide du DIBAL-H pour donner le monol **18** correspondant, avec un rendement de 74 % sur 2 étapes. Le monol **18** est engagé dans une réaction de mésylation, puis de substitution nucléophile par l'azoture de

sodium dans le DMF à 80°C, ce qui permet l'obtention du précurseur β -CD mono-azoture **19**, avec un rendement de 75% sur deux étapes.

1. Synthèse du témoin neutre **23**

Après avoir obtenu le monoazoture **19**, la synthèse du témoin **23** est réalisée (Schéma 6).

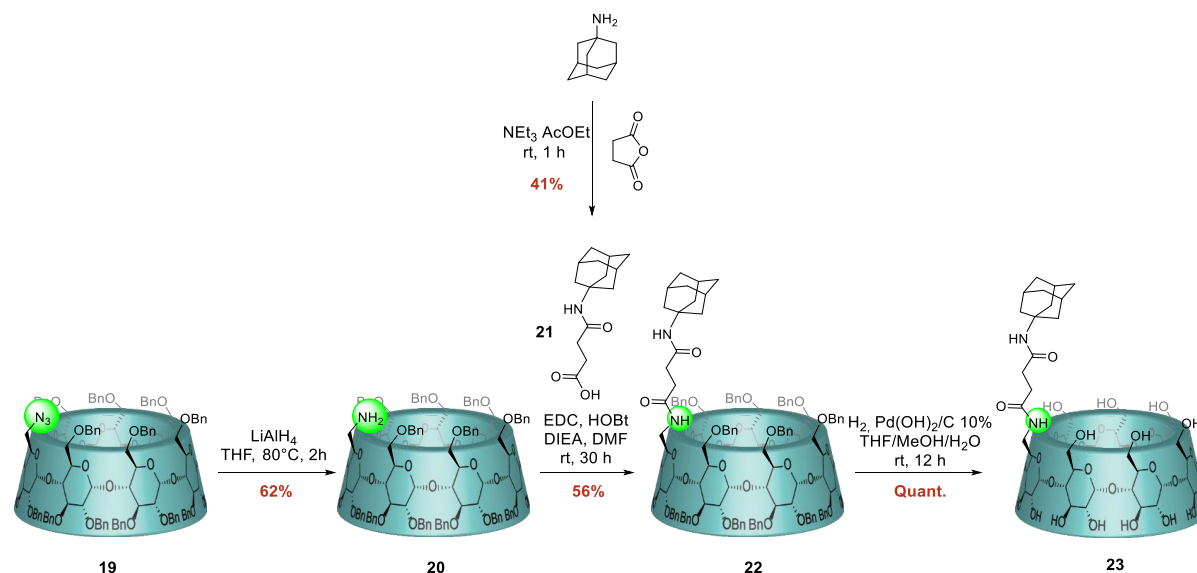


Schéma 6 Synthèse du dérivé neutre **23**

Le précurseur azoture **19** subit une réaction de réduction, avec l'hydruire d'aluminium de lithium (LAH) dans le THF à 80°C, pour donner avec un rendement de 62% le dérivé amino **20**. Ce dernier à son tour est engagé dans une réaction de couplage avec le dérivé acide succinyladamantane **21**, en présence de HOBt, d'EDCI et de diisopropylethylamine, dans le DMF, pour obtenir le dérivé **22** substitué par le bras succinile. Par ailleurs, le bras succinile est obtenu avec un rendement de 41% après une réaction de l'adamantylamine sur l'anhydride succinique, dans l'AcOEt. Finalement, après hydrogénolyse du dérivé **22** en présence d'hydroxyde de palladium (II) sur charbon, dans le mélange THF/MeOH/H₂O (10 : 4 : 1), le produit désiré **23** est obtenu avec un rendement quantitatif.

2. Synthèse du dérivé ammonium **29**

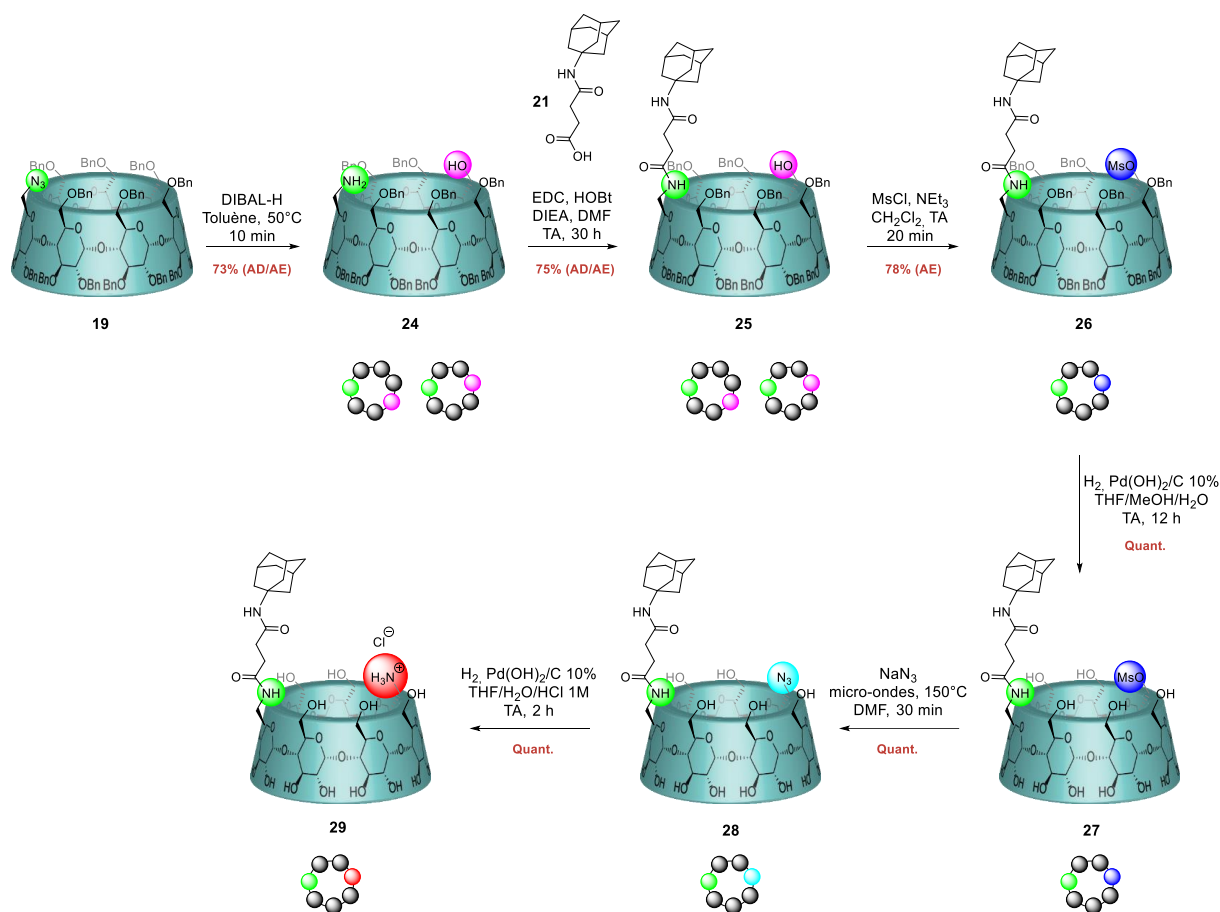


Schéma 7 Synthèse du dérivé ammonium **29**

La synthèse du dérivé **29** (Schéma 7) débute par une réaction de débénzylation sélective du précurseur mono-azoture **19** commun à l'aide du DIBAL-H,^[109] pour donner l'aminoalcool **24** sous forme d'un mélange de régioisomères AD/AE en proportion de 25 : 75, avec un rendement de 73%. Ensuite, l'aminoalcool AD/AE est engagé dans une réaction de couplage peptidique avec le dérivé acide succiniladamantane **21**, en présence d'agents de couplages (HOBt, EDCI) et de la diisopropyléthylamine, dans le DMF, pour former le dérivé **25**, avec un rendement de 75%. Le dérivé alcool **25** est soumis à une réaction de mésoylation, pour donner le dérivé mésoylé **26**, avec un rendement de 78%. Lors de cette étape, il a été possible de séparer les deux régioisomères par chromatographie sur gel de silice et isoler le majoritaire (AE). Le régioisomère AE mésoylé **26** est engagé ensuite dans une réaction d'hydrogénolyse en présence d'hydroxyde de palladium (II) sur charbon pour obtenir le dérivé mésoylé β-CD natif **27**, avec un rendement quantitatif. Le dérivé mésoylé natif est ensuite soumis à une substitution nucléophile, pour obtenir le dérivé azoture **27** avec un rendement quantitatif. Finalement, la réduction de l'azoture dans les conditions d'hydrogénation en présence d'acide, a permis l'obtention du produit ammonium désiré **29** avec un rendement quantitatif.

3. Synthèse du dérivé acide carboxylique **32**

La synthèse du dérivé acide carboxylique **32** a été réalisée au laboratoire par le Dr. Tran (Schéma 8) et commence comme précédemment par l'étape de débenzylation sélective du précurseur monoazoture **19** à l'aide du DIBAL-H pour donner, avec un rendement de 80%, le dérivé aminoalcool correspondant **24** sous forme d'un mélange de régioisomères AD/AE 27 : 73. L' aminoalcool est alors engagé dans une réaction de couplage peptidique avec l'acide succiniladamantane **21**, en présence des agents de couplage (HOBT, EDCI) et d'une base (DIEA), pour donner le dérivé alcool **25** avec un rendement de 51%. Ce dernier subit une réaction d'oxydation en présence du periodinane de Dess-Martin dans le DCM pour donner le dérivé aldéhyde **30** correspondant, avec un rendement quantitatif. L'aldéhyde est ensuite engagé dans une réaction, pour obtenir l'acide **31** correspondant avec un rendement de 91%. Finalement, le dérivé acide carboxylique **32** est obtenu après l'hydrogénéolyse de la CD perbenzylé en présence d'hydroxyde de palladium (II) sur charbon, avec un rendement de 97%.

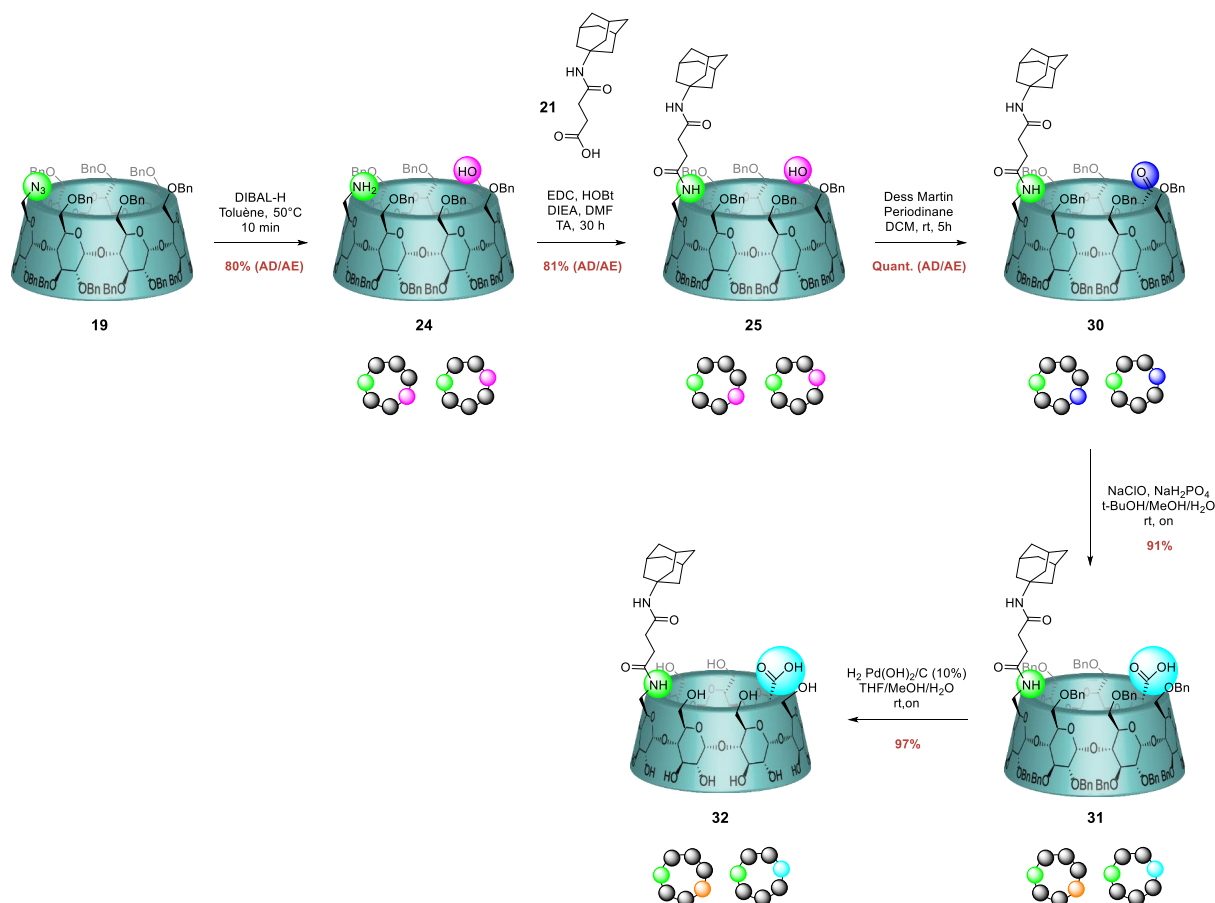


Schéma 8 Synthèse du composé acide carboxylique **32**

4. Etude d'assemblage en solution des dérivés β -CD

Les composés natifs synthétisés ont été, tout d'abord, étudiés par RMN, en réalisant une étude de dilution dans l'espoir d'avoir un changement de déplacement chimique, ce qui montrerait

la formation de complexes intermoléculaires. Les spectres sont assez fins, dès les concentrations les plus élevées, et tout au long de la dilution aucun changement de déplacement chimique n'est observé (Figure 66). Ceci est en désaccord avec la formation de complexe intermoléculaire, car aucune dépendance à la concentration n'est observée.

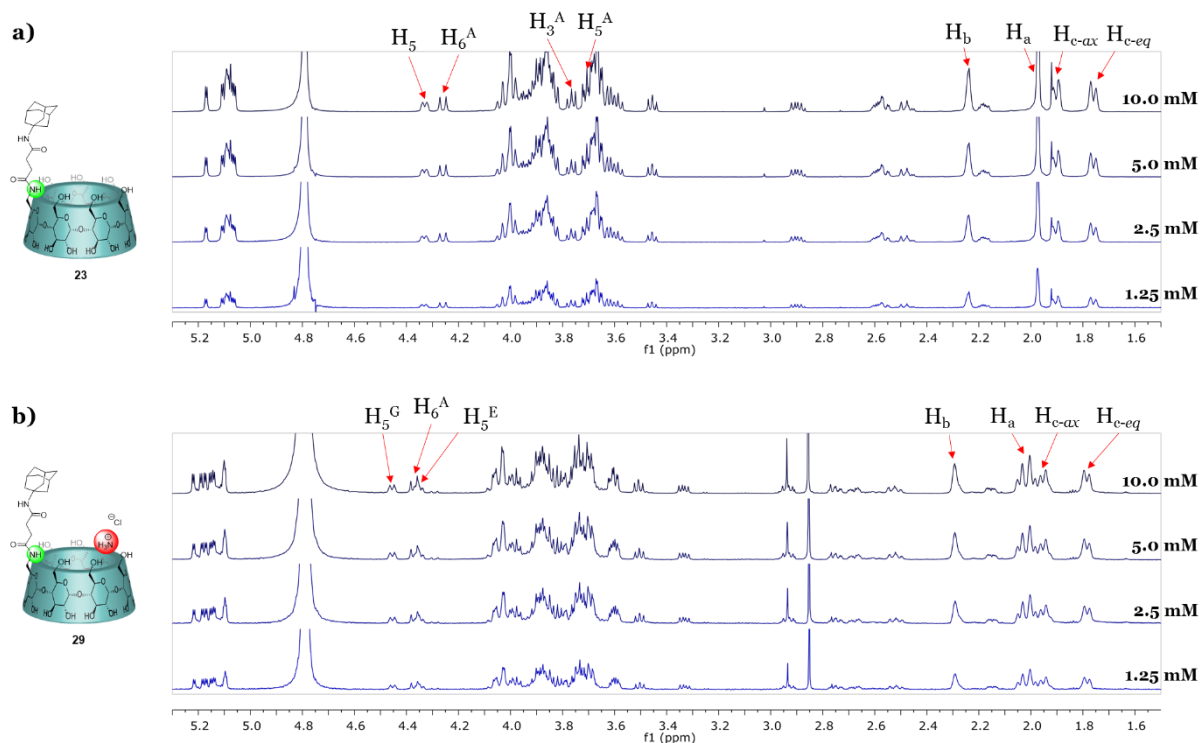


Figure 66 Etude de dilution en RMN (D_2O , 600 MHz, 300 K) du : a) dérivé neutre **23**
b) dérivé ammonium **29**

Nous avons, ensuite, réalisé une étude de RMN DOSY (Figure 67) qui a montré des valeurs constantes de coefficients de diffusion, quelle que soit la concentration. En effet, nos valeurs des coefficients de diffusion sont similaires aux coefficient de la β -CD native ($D = 2,6 \times 10^{-10} \text{ m}^2 \text{ s}^{-1}$) rapporté récemment par Söderman,^[114] ce qui nous permet d'affirmer l'existence d'un monomère unique en solution.

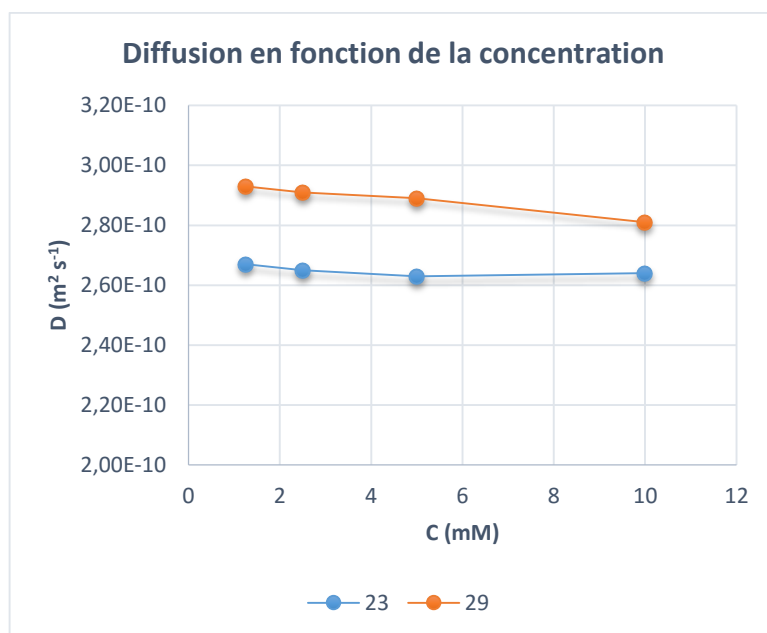
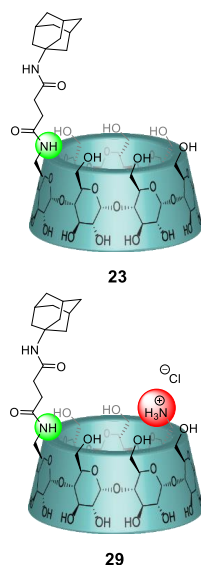


Figure 67 DOSY en fonction de la concentration (D_2O , 600 MHz, 300 K) des composés **23** et **29**

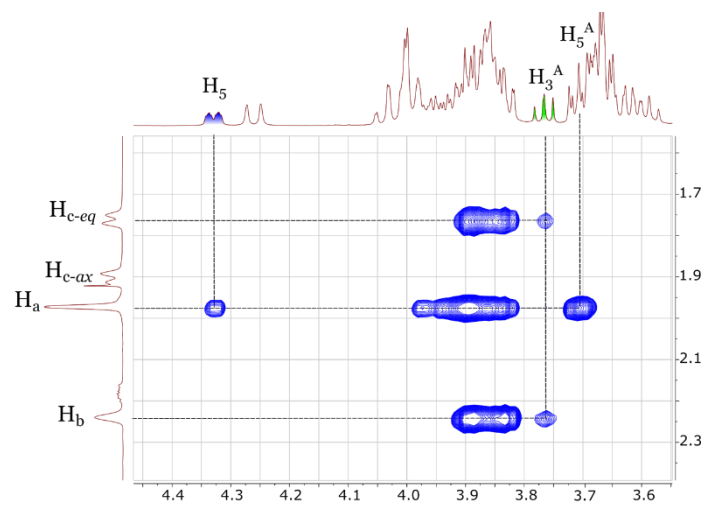
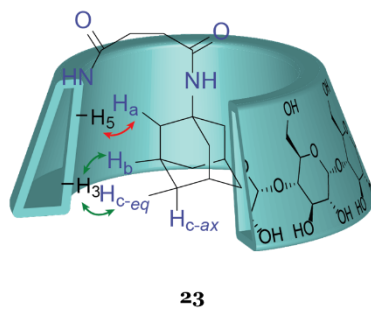
Pour étudier l'inclusion de l'adamantane dans la cavité de la β -CD, nous avons effectué une expérience de ROESY. La très bonne résolution du spectre RMN 1H et son interprétation détaillée nous ont permis d'identifier des signaux isolés correspondant aux H₅ et H₃ situés à l'intérieur de la cavité de la β -CD (cf Annexe A).

En effet, les spectres ROESY des deux composés montrent clairement que l'adamantane est inclus dans la cavité, mais à notre surprise l'inclusion n'est pas dans le sens attendu (Figure 68). Dans le cas du composé neutre **23** cette information a pu être tirée des corrélations entre H₅ et H_a de l'adamantane, ainsi que de celles entre H₃-A et H_b/H_{c-eq} (Figure 68-a).

En ce qui concerne le dérivé ammonium **29**, nous avons constaté le même comportement d'auto-inclusion, car de nouveau des corrélations entre H₅-G/H₅-E et H_a de l'adamantane ont été observées (Figure 68-b). De plus, la nouvelle corrélation entre H₃-A et H_a semble indiquer une position basse de l'adamantane comparé au composé neutre. Ceci pourrait être dû à la présence de l'ammonium sur la couronne primaire qui empêcherait l'enfouissement de l'adamantane dans la cavité.

En parallèle, le Dr. Tran a réalisé les mêmes études sur le composé carboxylate **32**, qui a été préparé en utilisant un tampon phosphate (pH = 10). Malheureusement, les études se sont soldées par un échec, car le composé **32** montre un comportement similaire à ses analogues, aboutissant, également, à l'auto-inclusion.

a)



b)

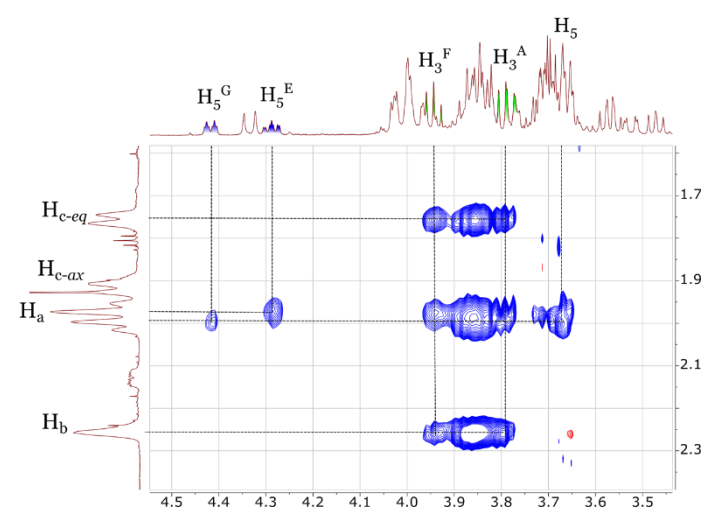
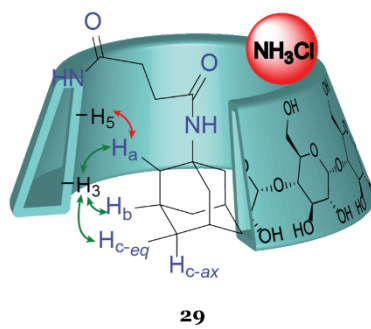


Figure 68 Spectres T-ROESY (D_2O , 600 MHz, 300 K) du composé : a) neutre **23** ; b) ammonium **29**

Nous nous sommes concentrés, ensuite, exclusivement sur le composé neutre **23** et nous avons réalisé des mesures de viscosité, mais aucune différence entre notre composé et le témoin (β -CD) n'a été observée. De plus, des études d'ITC à des concentrations inférieures à 2.5 mM, ont permis de montrer un faible échange de chaleur, qui s'est avéré être indépendant de la concentration (Figure 69-courbe noire). En revanche, la dilution d'un mélange équimolaire de β -CD et de bras acide succiniladamantane **21** a produit un fort échange de chaleur qui a pu être corrélé avec un modèle d'association 1 : 1 avec une constante de $3.5 \times 10^4 \text{ M}^{-1}$ ($\Delta H = -4.4 \text{ kcal mol}^{-1}$) (Figure 69-courbe rouge). Cette observation indique que, dans la gamme de concentration étudiée en ITC (2.5-0.01 mM), le dérivé neutre **23** n'est pas affectée par la concentration, ce qui n'est pas en accord avec la présence de polymères supramoléculaires.

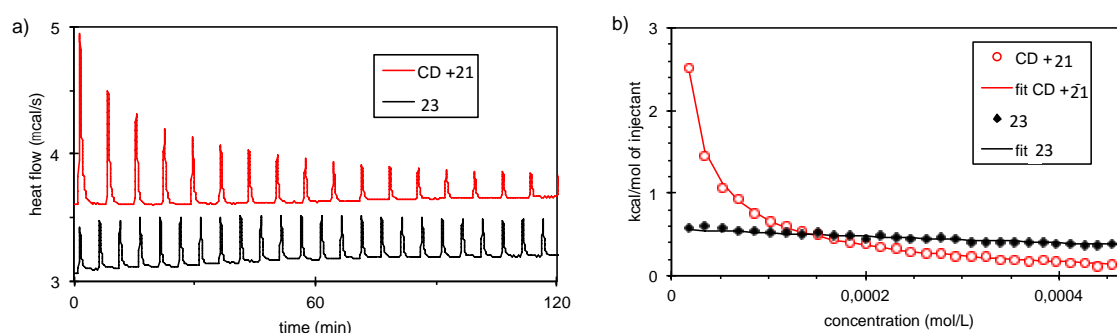


Figure 69 Courbes d'ITC : Dilution du composé neutre **23** (noir) et du mélange β -CD/**21** (1 : 1) (rouge) dans l'eau

Pour étudier la stabilité de l'espèce auto-incluse, nous avons réalisé une expérience de compétition avec l'invité adamantanecarboxylate de sodium (Ada-COONa). Il a fallu un large excès d'invité Ada-COONa pour observer un commencement de modification de déplacement chimique des signaux en RMN ^1H (Figure 70). Ceci prouve encore une fois la grande stabilité du complexe auto-inclus.

Ada-COONa

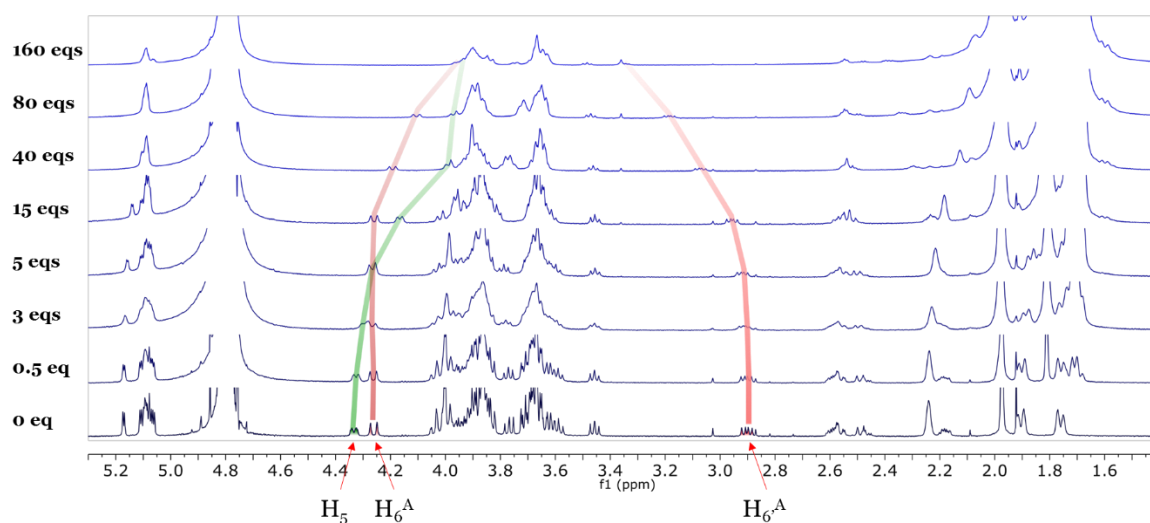


Figure 70 Etudes de compétition par RMN ^1H (D_2O , 600 MHz, 300 K) du composé neutre **23** ($C = 2,5 \text{ mM}$) avec l'invité Ada-COONa

Par ailleurs, des études de DLS du composé neutre **23** à une concentration de 5 mM montrent des objets larges d'un diamètre hydrodynamique de 145 nm. Cette valeur est beaucoup plus grande que celle qu'on attendrait pour un complexe auto-inclus, compte tenu de la taille du monomère (~1 nm). De plus, les études réalisées auparavant sont en désaccord avec la DLS ce qui nous laisse croire que cette augmentation de la taille des objets correspond au phénomène bien connu d'agrégation des CDs en solution.^[26,115,116] De nombreuses études sur l'agrégation des β -CD indiquent la formation de clusters d'une taille de 200 nm, dans une gamme de concentration de 4,4 à 13,2 mM, bien avant la saturation de la β -CD native (~16 mM).^[117] Ce phénomène survient suite aux nombreuses liaisons hydrogène qui peuvent se former entre les monomères de CD. De ce fait, les propriétés de complexation des CDs en solution peuvent être drastiquement affectées.

Par ailleurs, le phénomène d'auto-inclusion a déjà été évoqué par Lincoln lors de la préparation du dérivé β -CD **34**, portant un adamantane espacé par une chaîne aliphatique hexyle.^[118] Les auteurs ont supposé que cette auto-inclusion pourrait provenir de l'étape de synthèse du composé, où le bras serait déjà inclus dans la cavité de la β -CD formant un complexe type « nœud coulant » **34'** (Schéma 9).

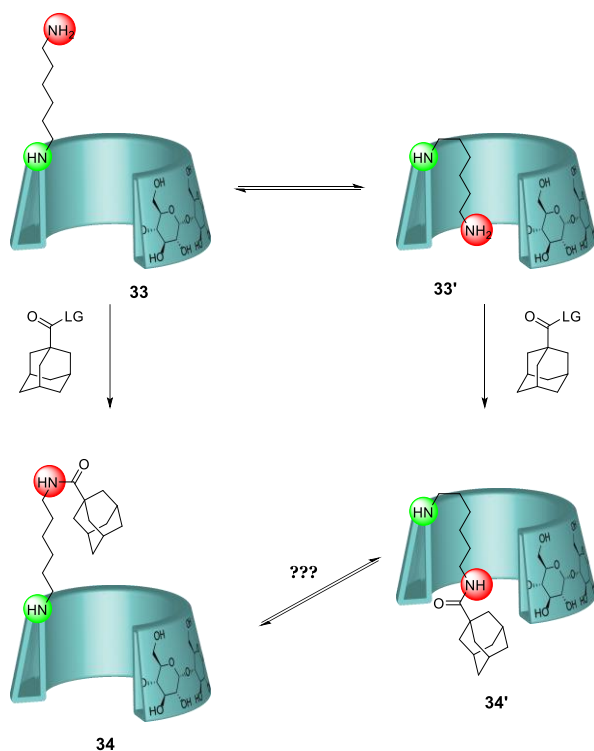


Schéma 9 Auto-inclusion obtenue lors de la synthèse du monomère **34** (LG : leaving group)

Dans notre cas, cette hypothèse peut être écartée, car l'attachement du bras adamantane est effectué sur une CD perbenzylée dans un solvant organique, ce qui exclut l'auto-inclusion à ce stade. De ce fait, l'auto-inclusion pourrait survenir par un mécanisme de rotation de 360° du sucre portant l'invité hydrophobe (Figure 71), ce qui a été déjà observé dans la littérature par Monflier pour des dimères de CD.^[119–121] D'autre part, la complexation de l'adamantane par le col secondaire est favorisée par une différence de 12.2 kJ mol⁻¹,^[122] par rapport à celle effectuée par le col primaire, ce qui pourrait confirmer d'avantage ce mécanisme d'auto-inclusion. De plus le diamètre de l'adamantane ($\varnothing = 0.72$ nm) est plus grand que celui du col primaire de la β -CD ($\varnothing = 0.58$ nm) ce qui limite son intrusion directement par ce col.

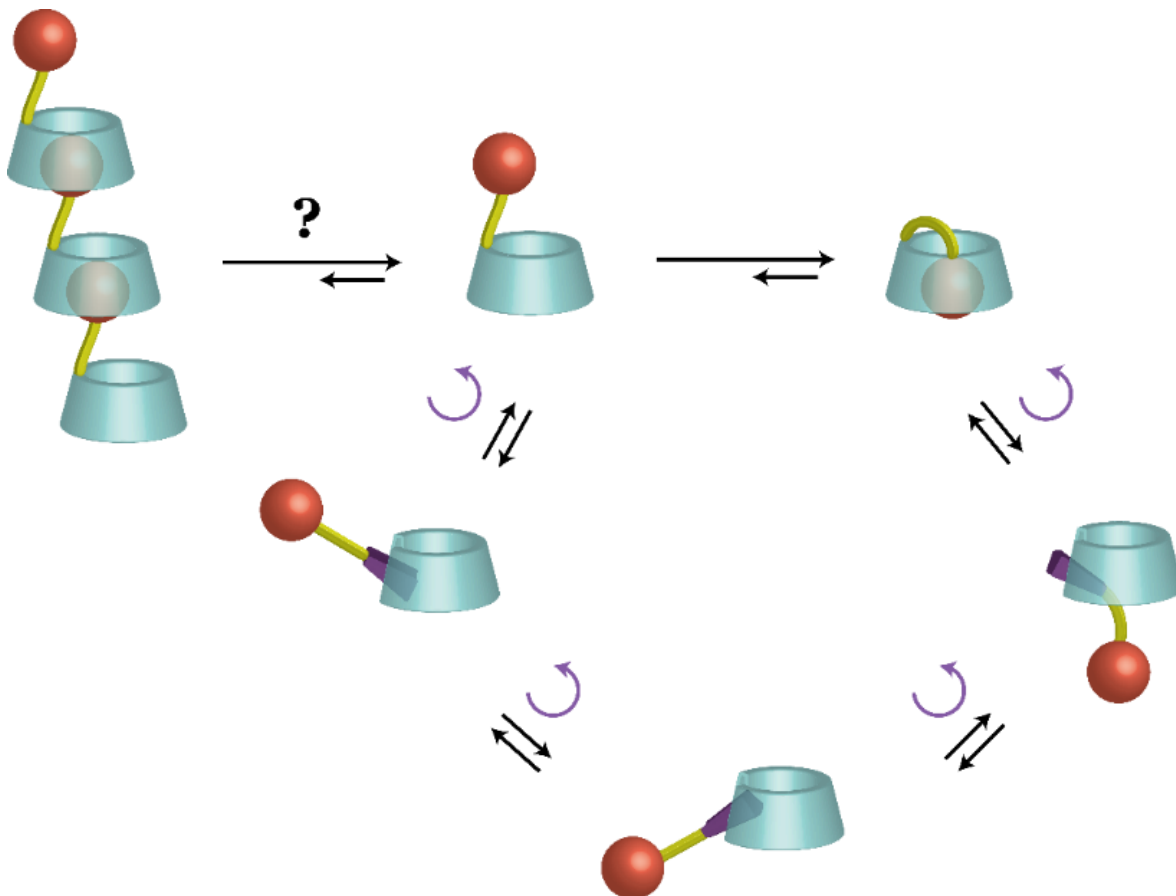


Figure 71 Mécanisme proposé pour l'auto-inclusion du dérivé neutre **23**

En conclusion, l'attachement d'un motif hydrophobe sur la β -CD confère au monomère des propriétés différentes : si l'espaceur entre les deux est trop rigide le monomère s'agrègera et sera insoluble. D'autre part, si l'espaceur est trop flexible, le monomère aura tendance à s'auto-inclure.

Avec ces différentes études réalisées et malgré tous les exemples de la littérature, nous nous sommes aperçus que la formation de polymères supramoléculaires à partir de monomères fonctionnalisés sur le col primaire pouvait être une tâche ardue avec la β -CD. Nous avons également étudié en parallèle l' α -CD qui, d'un point de vue de synthèse, peut être fonctionnalisée plus facilement. En nous inspirant des travaux de Harada,^[69] nous avons voulu étudier le comportement d'un monomère α -CD monosubstitué sur le col primaire.

D. PS en série α -CD : étude en parallèle

1. Synthèse du dérivé amide **38**

Dans un premier temps, la synthèse du composé **38** substitué par un bras hydrocinnamoyl a été réalisée suivant la stratégie présentée ci-dessous (Schéma 10).

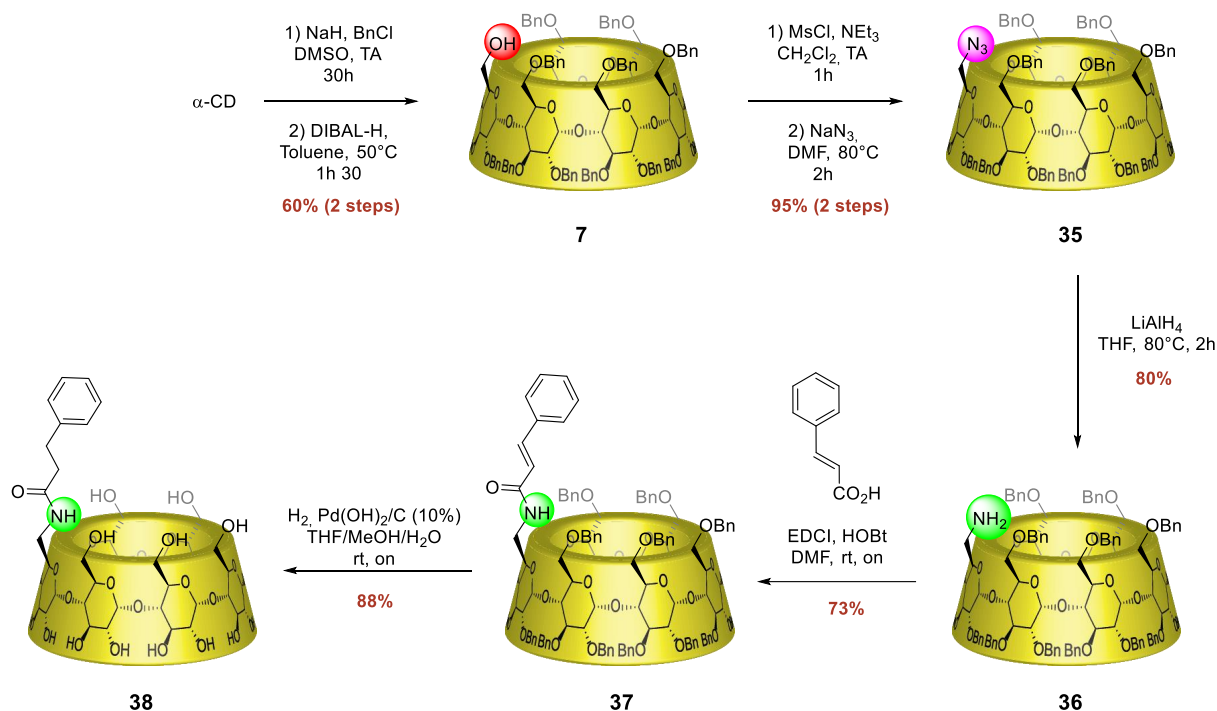


Schéma 10 Voie de synthèse du composé amide **38**

La synthèse commence par l'étape de protection de la CD native selon la méthode de Sato, pour donner la CD perbenzylée. Cette dernière est sélectivement débenzylée par le DIBAL-H pour donner le monol **7** avec un rendement de 60% sur deux étapes. Le monol subit, ensuite, une réaction de méthylation, pour donner le dérivé métylé qui est engagé ensuite dans une réaction de substitution nucléophile avec l'azoture de sodium pour obtenir la CD mono-azoture **35**, avec un rendement de 95% sur deux étapes. Le dérivé azoture est engagé dans une réaction de réduction en présence de LAH pour donner l'amine correspondante **36**, avec un rendement de 80%. Le bras hydrophobe est attaché par une réaction de couplage pseudo-peptidique entre l'acide *trans*-cinnamique en présence des agents de couplages (HOBt, EDCI) pour donner le dérivé amide **37**. La dernière étape consiste à déprotéger la cyclodextrine perbenzylée, par hydrogénéolyse en utilisant l'hydroxyde de palladium (II) sur charbon, pour obtenir finalement le produit amide natif **38** avec un rendement de 88%.

2. Etude d'assemblage en solution du composé amide **38**

Dans un premier temps, une étude de dilution en RMN ^1H a été réalisée pour déterminer la présence de complexes intermoléculaires (Figure 72).

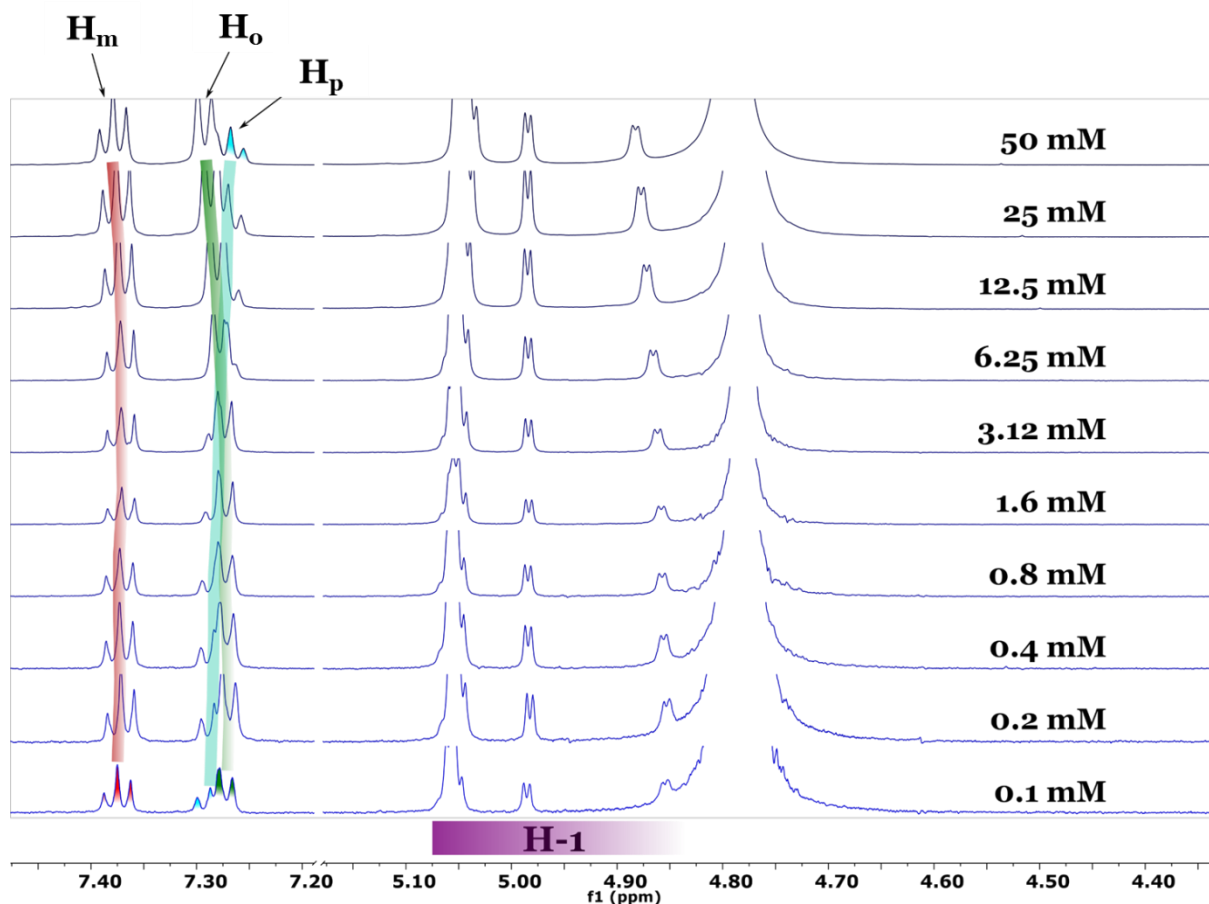


Figure 72 Etude de dilution par RMN ^1H (D_2O , 600 MHz, 300 K) du composé **38**

Une légère variation des déplacements chimiques a été observé, et ce notamment dans la zone aromatique, ce qui indique la formation de complexes intermoléculaires. En effet, le proton aromatique en position para (H_p) subit un léger déplacement vers les hauts champs qui est dû à l'effet blindant de la cavité des CDs (environnement riche en électrons).

Tandis que les protons aromatiques en position ortho (H_o) et méta (H_m) subissent un léger déblindage, dû probablement à leur proximité avec les groupements hydroxyles de la couronne secondaire lors de l'inclusion. Ces données, indiquant la formation de complexes intermoléculaires, nous ont conduites à regarder la position du phényle dans la cavité de la CD. Pour cela nous avons réalisés une expérience de T-ROESY qui nous a permis de déterminer deux modes d'inclusion pour le phényle (Figure 73).

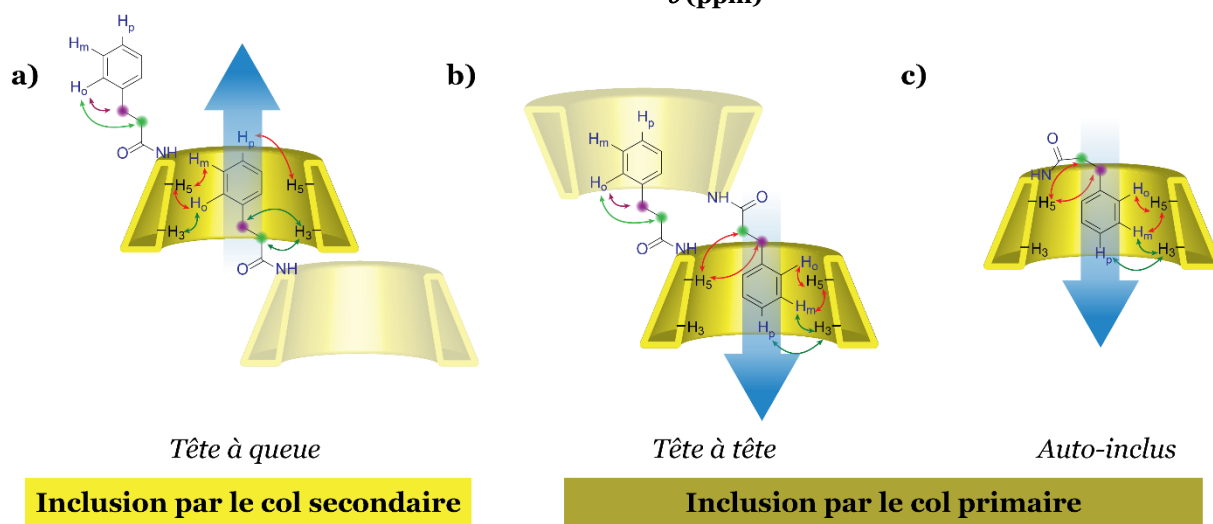
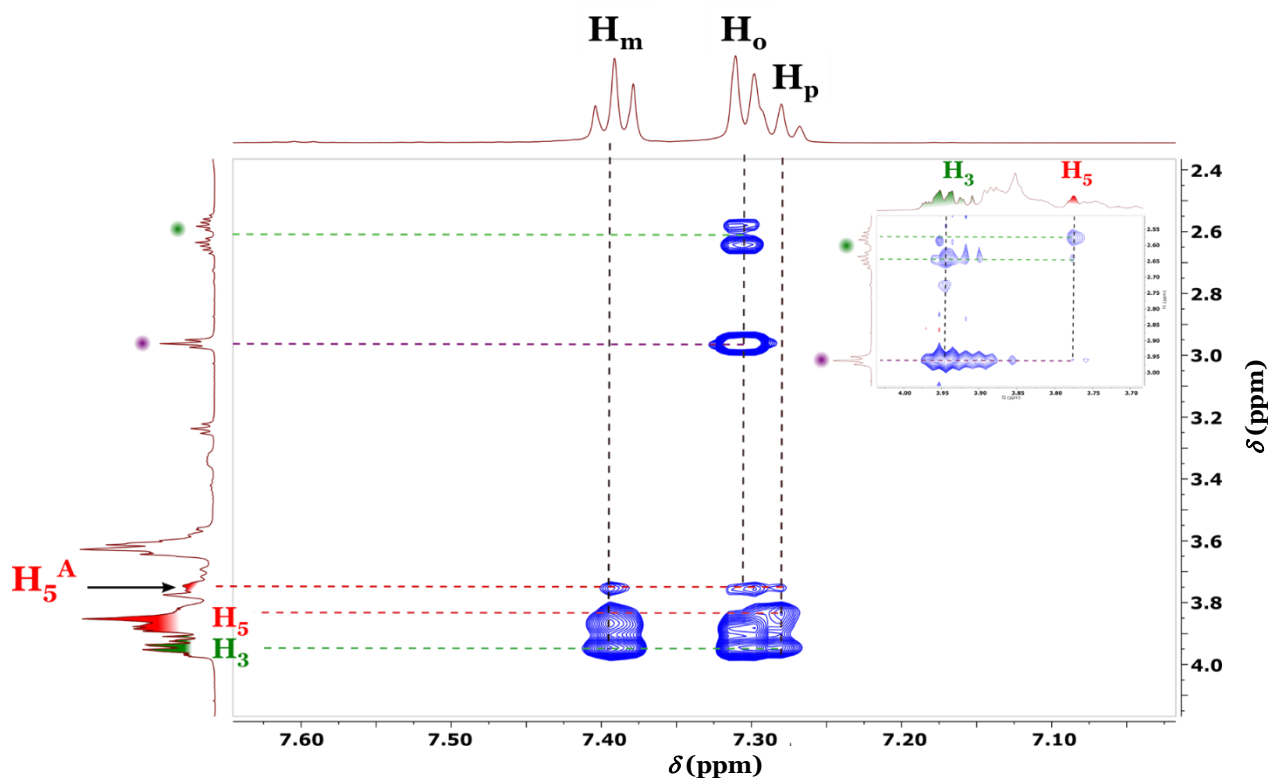


Figure 73 Spectre T-ROESY (D_2O , 600 MHz, 300 K) de l'amide **38** et les complexes d'inclusion possibles: a) tête à queue ; b) tête à tête ; c) auto-inclus

Dans un premier temps, la corrélation entre le proton ortho (H_o) et H_5 -A pourrait correspondre aux deux types de complexes formés : le monomère *auto-inclus* (Figure 73-c) et/ou le dimère *tête à tête* (Figure 73-b).

De plus, les corrélations entre les protons en position α et β de l'amide et les protons situés à l'intérieur de la cavité (H_3 et H_5) indiquent que le bras peut être inclus par les deux cols de la CD, montrant également la présence du complexe tête à queue (Figure 73-a).

Par conséquent, le monomère **38** pourrait exister sous forme de plusieurs espèces supramoléculaires en solution, qui seront en compétition avec le polymère supramoléculaire

désiré (*tête à queue*). L'équilibre envisagé entre les différentes espèces est présenté dans la Figure 74.

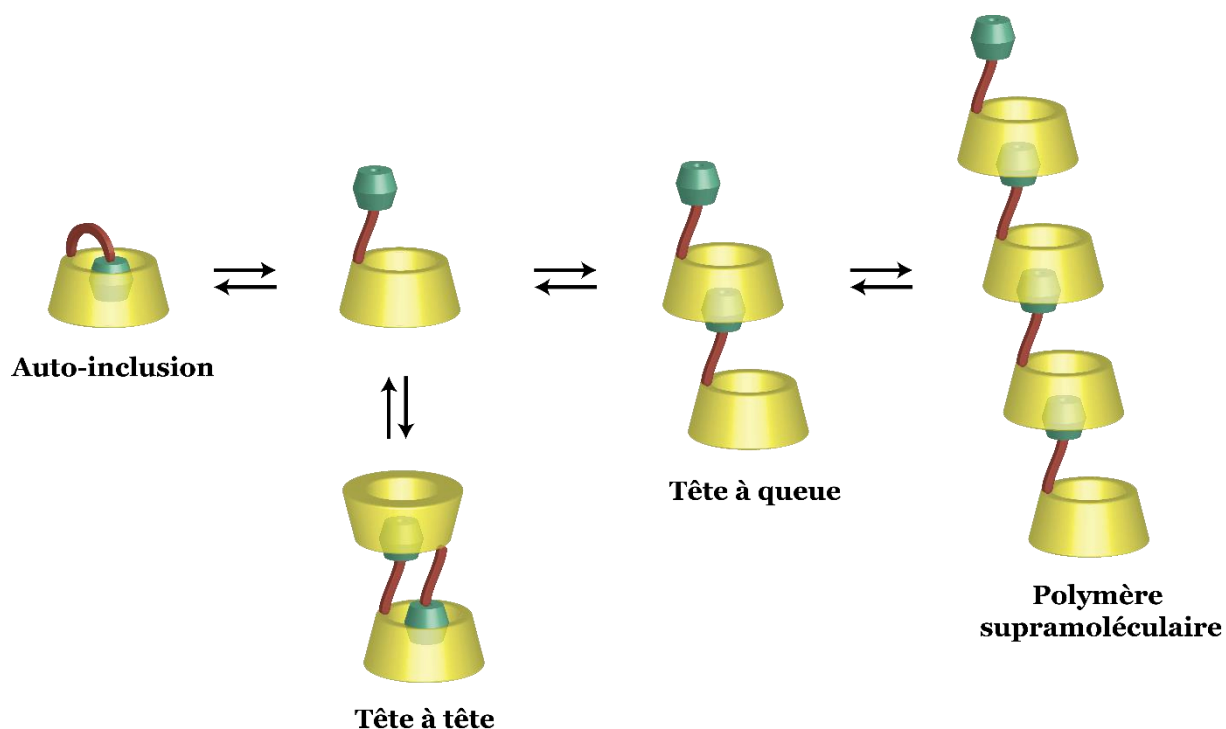


Figure 74 Equilibre en solution pour le composé amide **38**

Le monomère amide **38** serait donc en équilibre avec sa forme *auto-incluse*, le dimère *tête à tête*, le dimère *tête à queue* et d'autres formes oligomériques et/ou polymériques.

Par la suite, pour avoir une idée potentielle de la taille des espèces en solution une étude DOSY en fonction de la concentration a été réalisée (Figure 75-a).

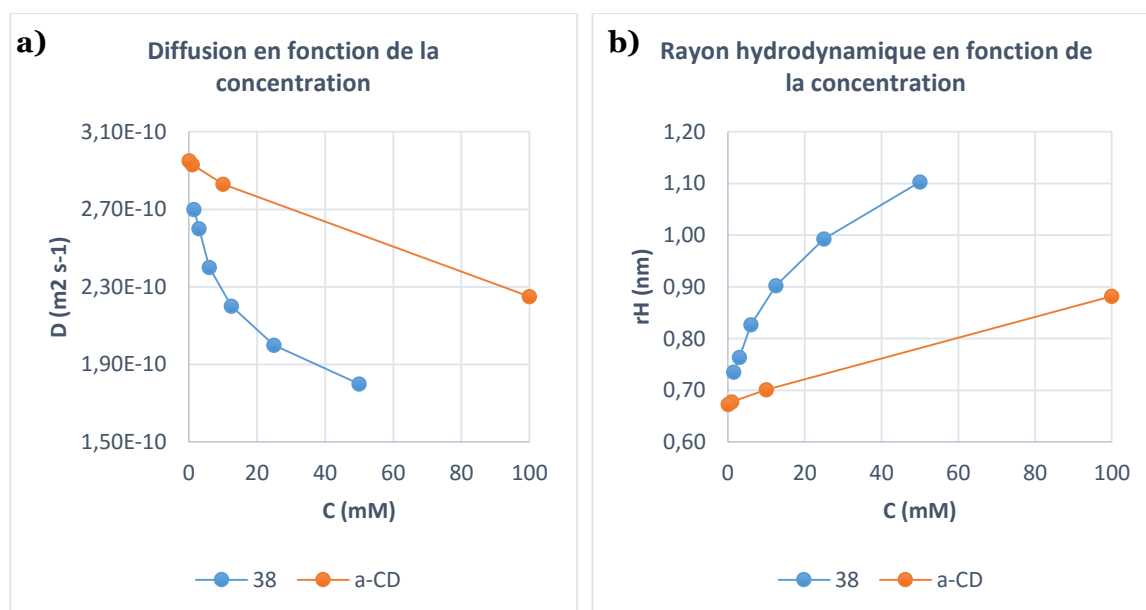


Figure 75 DOSY (D₂O, 600 MHz, 300 K) et r_H en fonction de la concentration du composé **38**

Une diminution non linéaire de D est observée quand la concentration augmente, ce qui implique la présence en solution d'espèces intermoléculaires. En revanche, une décroissance linéaire de D est observée pour l' α -CD ce qui correspond à un phénomène caractéristique des particules colloïdales et qui serait dû à l'augmentation de la concentration de ces particules en solution.^[114] Le rayon hydrodynamique a été calculé à partir des coefficients de diffusion, utilisant l'équation de Stokes-Einstein (Equation 3 : Chapitre 1). Tandis que le r_H de l' α -CD connaît une légère croissance linéaire (0,7-0,9 nm), le composé **38** enregistre une croissance exponentielle, arrivant à la saturation du composé en solution à un r_H de 1,1 nm (Figure 75-b).

Nous avons également réalisé une étude de viscosité pour confirmer les observations de la DOSY et une augmentation de la viscosité relative du dérivé **38** a été notée comparée au témoin α -CD.

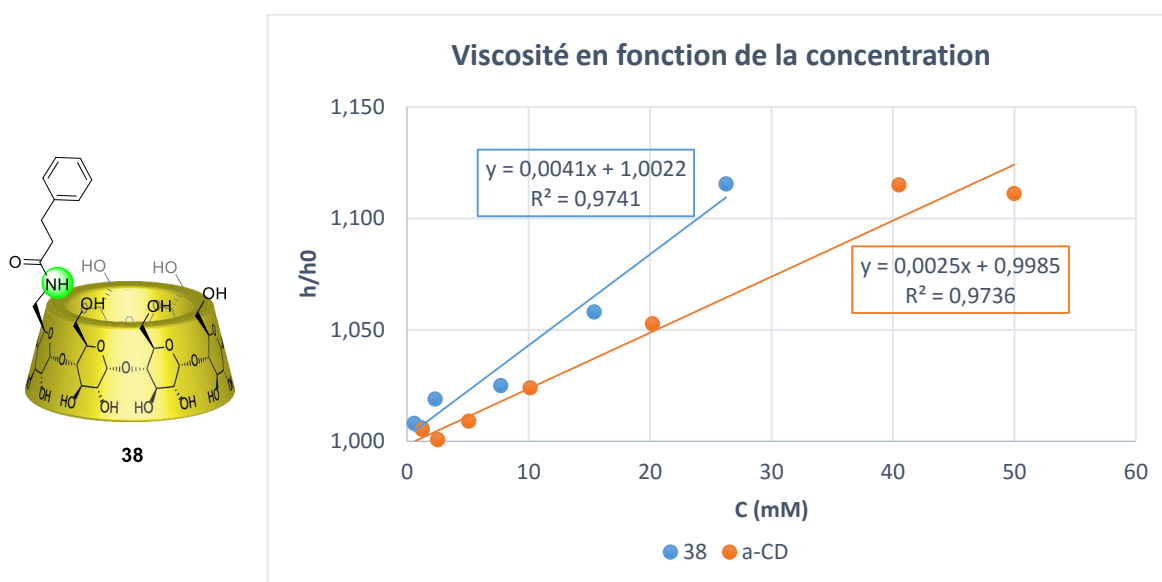
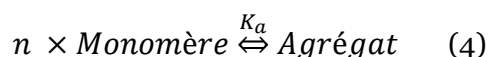


Figure 76 Etude de la viscosité en fonction de la concentration du composé **38**

Les expériences de DOSY et la viscosimétrie montrent clairement que la formation d'assemblages en solution est due à la présence de l'invité hydrophobe phényle. Cependant, il reste encore impossible de déterminer la taille ainsi que la topologie de ces assemblages en solution.

Un des outils qui pourrait nous donner une information qualitative concernant la taille de l'assemblage serait la constante d'association (K_a). Compte tenu des différents équilibres existants, la constante K_a décrit l'auto-assemblage basé sur l'équilibre où n monomères forment un agrégat constitué de n motifs répétitifs :



Avec la constante d'association :

$$K_a = \frac{C_{ag}}{(C_{mono})^n} \quad (5)$$

De nombreuses études montrent qu'il est possible de déterminer K_a et n en utilisant la spectroscopie RMN ^1H .^[123-125] Dans notre cas, en raison de nombreux équilibres présents en solution, la valeur de la constante correspond à une constante apparente d'association. Ainsi, nous nous sommes servis des données enregistrées lors de la précédente étude de dilution par RMN (Figure 72-page 99) lors de laquelle nous avons observé un changement du déplacement chimique.

Les signaux des spectres sont en échange rapide à l'échelle de temps de la RMN et le déplacement chimique observé (δ_{obs}) représente la somme des déplacements chimiques du monomère (δ_{mono}) et des oligomères/polymères (δ_{ag}) normalisés par les fractions molaires.

$$\delta_{obs} = \frac{C_{mono}}{C_{tot}} \times \delta_{mono} + \frac{nC_{ag}}{C_{tot}} \times \delta_{ag} \quad (6)$$

En utilisant les équations (5) et (6) pour le modèle isodesmique, l'équation (7) est obtenue :

$$\ln(A) = n \times \ln(B) + Q \quad (7)$$

avec

- $A = C_{tot} \times (|\delta_{obs} - \delta_{mono}|)$
- $B = C_{tot} \times (|\delta_{ag} - \delta_{obs}|)$
- $Q = \ln(n \times K_a) + \ln(n) - (n-1) \times \ln(|\delta_{ag} - \delta_{mono}|)$

Après avoir tracé $\ln(A)$ en fonction de $\ln(B)$ (Figure 77), la pente de la droite donne n et l'ordonnée à l'origine permet de calculer K_a .

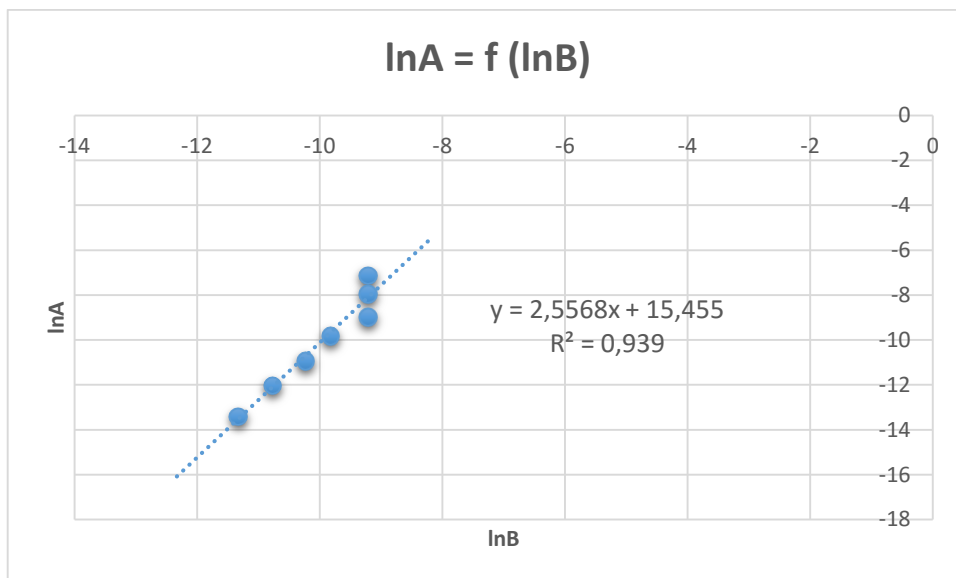


Figure 77 Détermination de n et de K_a

Cependant, pour pouvoir calculer n et K_a il est indispensable de connaître les valeurs des déplacements chimiques de l'agrégat δ_{ag} et du monomère δ_{mono} . En effet, en traçant les valeurs du déplacement chimique observé (δ_{obs}) en fonction de la concentration totale (C_{tot}), la valeur de δ_{mono} est calculée par extrapolation de la concentration à zéro. De la même façon en extrapolant la concentration à l'infini, δ_{ag} est déterminé (Figure 78).

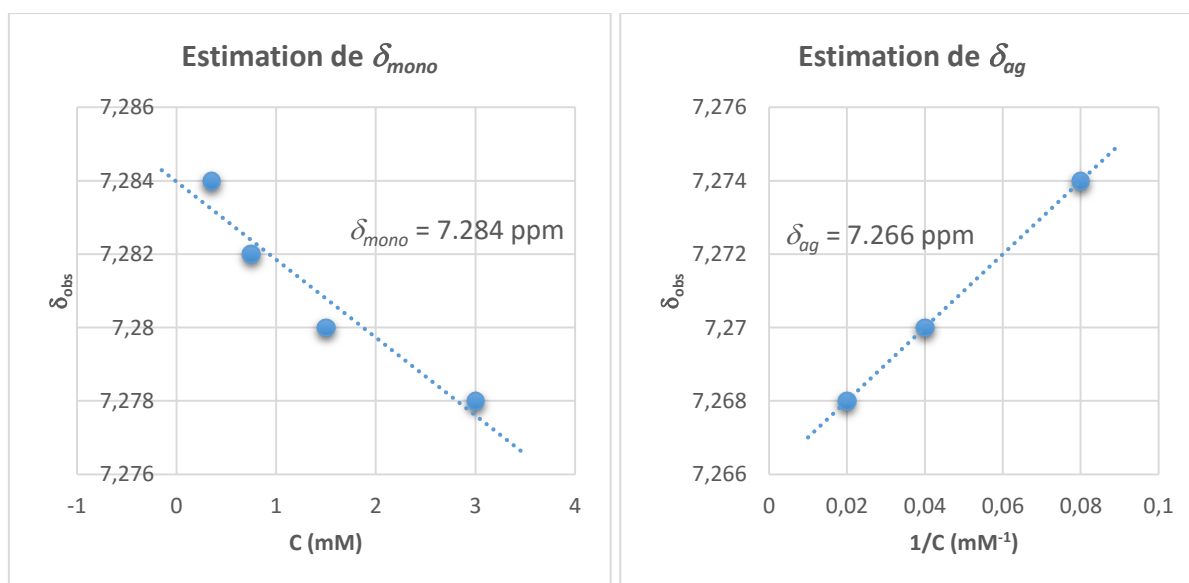


Figure 78 Extrapolation de la concentration à zéro et à l'infini pour déterminer les valeurs de δ_{ag} et δ_{mono}

Suite à ces calculs, une valeur de $n = 2,6$ a été obtenue, dans la gamme de concentration entre 0,75 et 50 mM, ce qui indique probablement la présence majoritaire d'espèces dimériques. Egalement, une valeur de K_a de 3 900 M^{-1} a été calculée, qui se montre plus élevée que les valeurs existantes dans la littérature pour les substrats de type cinnamoyl ($K_a = 1000 M^{-1}$).^[77] Cependant, la valeur de la constante ainsi que le degré de polymérisation doivent être pris en

compte avec prudence, car nous avons supposé que pour chaque concentration un seul type d'espèce est majoritaire. De plus, l'extrapolation des déplacements chimiques pourrait aussi affecter largement ces valeurs.

Toutefois, les calculs effectués suggèrent que l'espèce prédominante serait sous forme de dimère plutôt que sous forme auto-incluse, ce qui serait en accord avec les travaux réalisés par Harada sur un monomère de structure équivalente au notre (cf Chapitre 1).^[69] Notre composé semblerait tout de même avoir un comportement différent car le coefficient de diffusion ne se stabilise pas à la saturation, mais continue à décroître. Cela nous incite à supposer que la formation d'espèces plus larges serait envisageable (Figure 79).

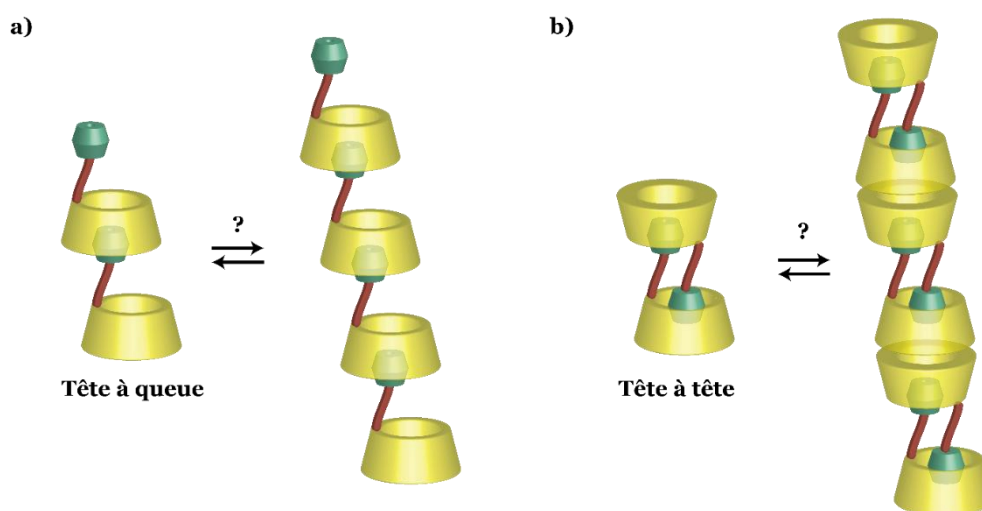


Figure 79 Assemblages supramoléculaire possibles à partir du dimère formé par le dérivé amide **38**

En effet, les dimères tête à tête auraient une tendance prononcée à être plus stables et à former des polymères supramoléculaire à l'état solide (Figure 79-b) comme il a été observé auparavant par d'autres équipes.^[63] De plus, la possibilité de former un réseau de liaisons hydrogène entre les deux cols secondaire augmente la probabilité de former des polymères supramoléculaire de ce type.

E. Conclusion des études

Pour conclure ce chapitre, la méthode très efficace de di-fonctionnalisation du col primaire développée au laboratoire nous a permis de synthétiser deux monomères hydrosoluble en série β -CD, chargés positivement (**29**) et négativement (**32**). Les deux interactions non-covalentes orthogonales (hôte-invité et ionique) introduites, avaient pour but de former un assemblage supramoléculaire hiérarchique.

De même, le dérivé non chargé **23** a été préparé pour effectuer les études sur la formation de polymère supramoléculaire linéaire. Dans les trois cas, l'inclusion de l'adamantane a été confirmée par RMN.

A notre grande surprise et contrairement à ce qui est décrit dans la littérature, l'orientation de l'adamantane n'a pas été celle attendue, formant un complexe intramoléculaire et non intermoléculaire. Ce phénomène a été confirmé par des études de dilution par RMN, ITC et DOSY. Par conséquent, un mécanisme a été proposé, impliquant le retournement à 360° du sucre portant l'invité adamantane.

En réalité, l'attachement d'un invité hydrophobe sur le col primaire de la β -CD serait une tâche ardue, car si l'espaceur, entre la β -CD et l'invité est trop court, le monomère s'agrège et est insoluble dans l'eau. Autrement, si l'espaceur est trop long le monomère forme un complexe auto-inclus par retournement du sucre portant l'invité.

Parallèlement à notre investigation sur les dérivés β -CD, nous avons également exploré la série α -CD, en synthétisant un monomère mono-fonctionnalisé (**38**), similaire à ceux utilisés par Harada.^[69] Contrairement à Harada nous avons pu obtenir des composés beaucoup plus hydrosolubles (< 50 mM). L'inclusion du phényle a également pu être confirmée par RMN. Ensuite des études de dilution ont montré la formation de complexes intermoléculaires, observés également par DOSY et par viscosimétrie. La taille de l'assemblage a pu être estimée indiquant la formation d'au moins un dimère en solution ($n = 2,6$). Contrairement au système de Harada, notre dimère semblerait former des espèces plus larges, comme prouvé par des études de DOSY et de viscosimétrie. Une explication serait la formation de polymères supramoléculaires par reconnaissance des cols secondaires du dimère tête à tête, impliquant des liaisons hydrogène.

Suite à ces études, il nous a fallu proposer de nouvelles idées et stratégies pour s'affranchir des phénomènes parasites (l'auto-inclusion et la dimérisation tête à tête) présents dans le processus de formation des polymères supramoléculaires linéaires. Pour ce faire nous avons adopté une nouvelle stratégie consistant à attacher les deux sucres (A, D) qui portent les fonctions principales par un pont alkyle (Figure 80). De cette manière nous allons, d'une part bloquer la rotation du sucre A portant l'invité et d'autre part empêcher la pénétration des invités à travers le col primaire pour obtenir exclusivement l'inclusion par le col secondaire.

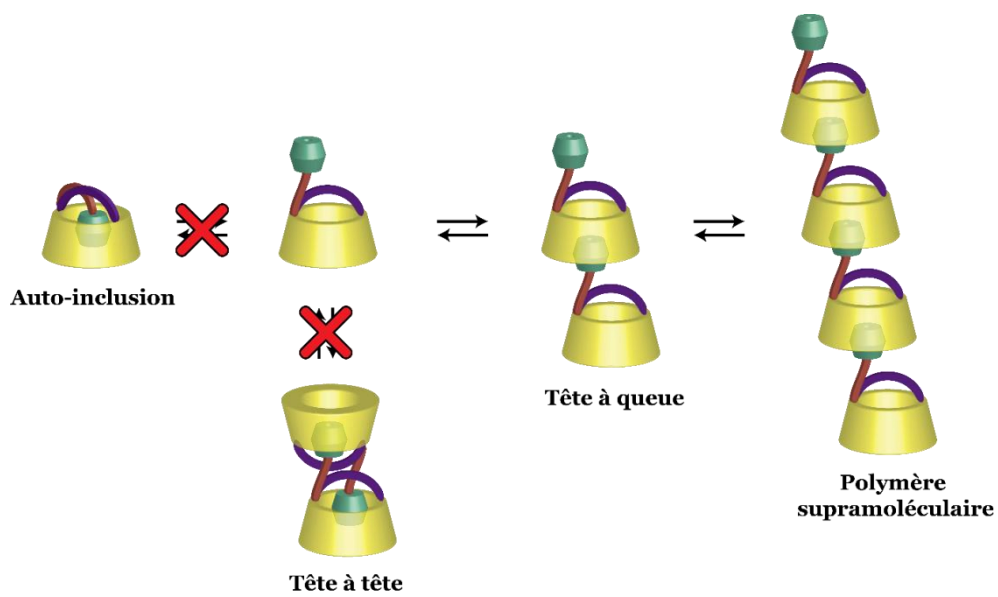


Figure 80 Nouvelle stratégie de pontage par une chaîne alkyle

Chapitre 3 :
Pontage des cyclodextrines di-
fonctionnalisées.
Etude d'assemblages
supramoléculaires en solution et à
l'état solide

I. Difonctionnalisation de l' α -CD : stratégie de pontage

A. Choix du pont alkyle

La nouvelle stratégie consiste à attacher les sucres (A, D) portant les fonctions nécessaires à la construction de l'assemblage supramoléculaire. Pour ce faire, nous avons opté pour un pont alkyle attaché à la CD via des liaisons amines (Figure 81). Par ailleurs, les CDs possédant des groupements amine sont des composés intéressants, capables de former des complexes d'inclusion stables grâce à des interactions de van der Waals, des liaisons hydrogènes ou encore des interactions électrostatiques. De plus, cette approche nous donne accès à des molécules possédant deux sites de fonctionnalisation sous forme d'amine secondaire.

L'accès à ces synthons peut se faire à partir du diol α -CD **3** préparé selon la méthodologie développée au laboratoire.^[107] Ensuite, la méthode la plus rapide pour attacher le pont alkyle consiste à oxyder le diol en di-aldehyde et à utiliser une réaction d'amination réductrice impliquant une alkylediamine terminale [$\text{H}_2\text{N}-(\text{CH}_2)_n-\text{NH}_2$].

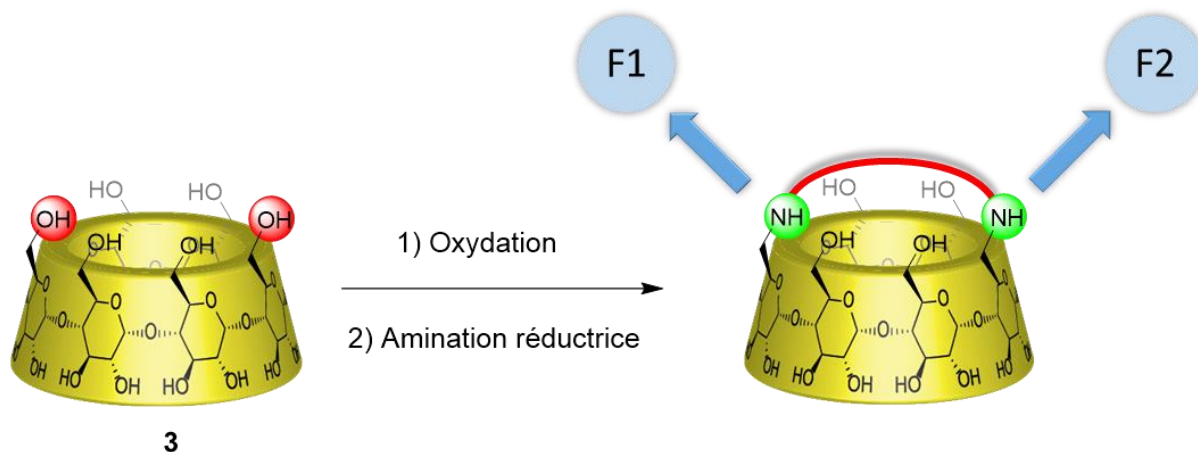
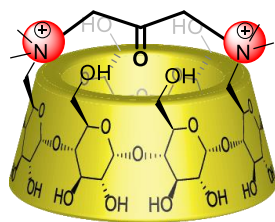


Figure 81 Stratégie d'accès au précurseur ponté possédant des liaisons amines (deux sites de fonctionnalisation)

La réaction d'amination réductrice a été utilisée plusieurs fois dans la littérature pour attacher notamment des dérivés d'acide hyaluronique^[126] et des porphyrines^[127] aux CDs. En outre, la même approche a été utilisée par Bols pour développer le dérivé ponté ammonium **39** dans le but de mimer des enzymes et notamment des oxydases (Figure 82).^[128]



39

Figure 82 Dérivé ponté ammonium **39** à base d' α -CD développé par Bols

Dans notre cas, il a fallu tout d'abord choisir la bonne longueur de pont alkyle pour ne pas perturber les propriétés de complexation de l' α -CD. De ce fait, nous avons utilisé un logiciel de modélisation moléculaire (Avogadro) pour regarder l'impact de la longueur du pont alkyle sur la structure de l' α -CD. La modélisation a été réalisée en utilisant un pont avec 2, 4 et 6 carbones et la bonne longueur semble être le pont contenant 4 carbones (Figure 83-b).

En effet, un pont trop court (Figure 83-a) provoque une inclinaison des sucres A/D rendant la CD plus déformée, ce qui peut affecter fortement la formation des complexes d'inclusion. D'autre part, un pont trop long (Figure 83-c) ne déforme que très peu la CD mais peut rentrer dans la cavité par le col primaire et minimiser les chances de complexation d'un autre invité par le col secondaire.

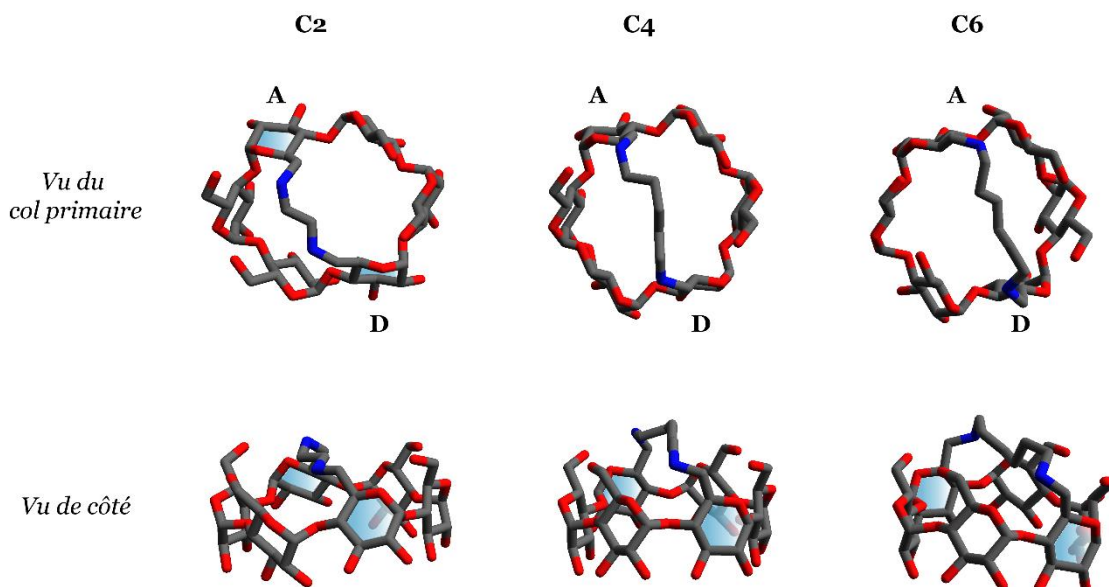


Figure 83 Modélisation moléculaire sur Avogadro (UFF) des ponts C2, C4 et C6

Par ailleurs, notre équipe a montré récemment qu'en utilisant un pont plus long (C8) sur la β -CD aucun complexe d'inclusion n'a été détecté avec l'adamantane acétate de sodium (Ada-

COONa), ce qui prouve que le pontage peut affecter les propriétés de complexation des CD.^[129] Une explication à cette observation pourrait être le fait que le pont rentre à l'intérieur de la CD et bloque l'accès de l'Ada-COONa. Or, en ROESY aucune corrélation n'a été détectée entre le pont et les protons situés à l'intérieur de la cavité (H₅, H₃) ce qui indique qu'un autre phénomène inconnu pourrait avoir lieu qui empêcherait la formation du complexe d'inclusion.

1. Synthèse du précurseur ponté diamine **41**

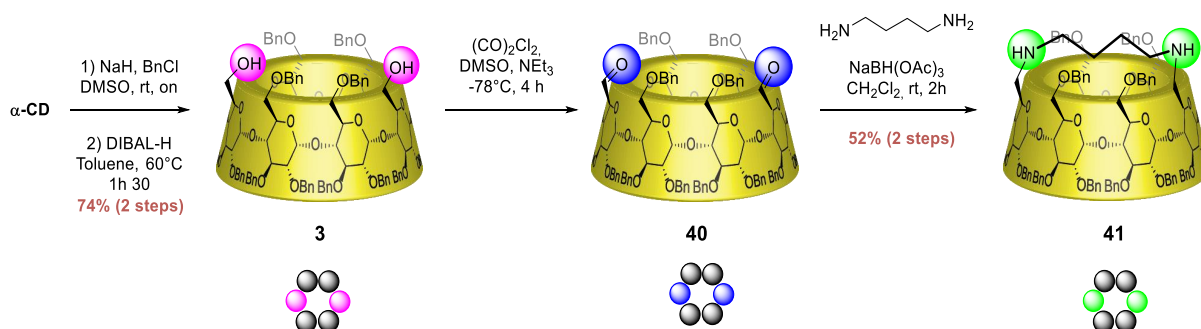


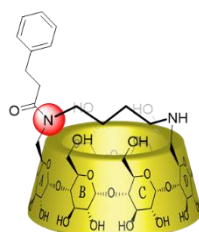
Schéma 11 Synthèse du composé ponté diamine **41**

La synthèse du dérivé ponté diamine **41** commence par une étape de perbenzylation de l' α -CD native, suivie d'une réaction de débenzylation sélective en présence du DIBAL-H, pour donner le diol **3**, avec un rendement de 74% sur deux étapes. Ensuite le diol est oxydé grâce à une réaction de Swern, pour donner le dialdéhyde **40** correspondant. Le dialdéhyde est à son tour engagé dans une réaction d'amination réductrice avec le 1,4-diaminobutane, pour obtenir le composé ponté **41** avec un rendement de 52% sur deux étapes.

B. Fonctionnalisation du pont diamine **41**

Une fois le composé ponté **41** obtenu, l'étape suivante est l'attachement du bras hydrophobe phényle pour former le PS par interaction hôte-invité. Pour ce faire, nous avons envisagé deux stratégies reposant sur la réactivité de la fonction amine : le couplage peptidique et l'amination réductrice. Dans le cas du couplage peptidique nous obtenons un bras attaché par une liaison amide (Figure 84-a), tandis que dans le cas de l'amination réductrice le bras est attaché par une liaison amine tertiaire (Figure 84-b).

Couplage peptidique



Amination réductrice

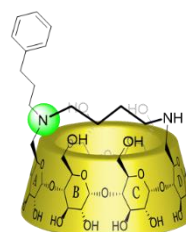


Figure 84 Composés pontés mono-fonctionnalisés cibles

En nous basant sur les résultats précédents (cf Chapitre 2), une chaîne à trois carbones est utilisée comme espaceur entre le phényle et la CD.

1. Synthèses des dérivés amide **43** et **45** utilisant la stratégie du couplage peptidique

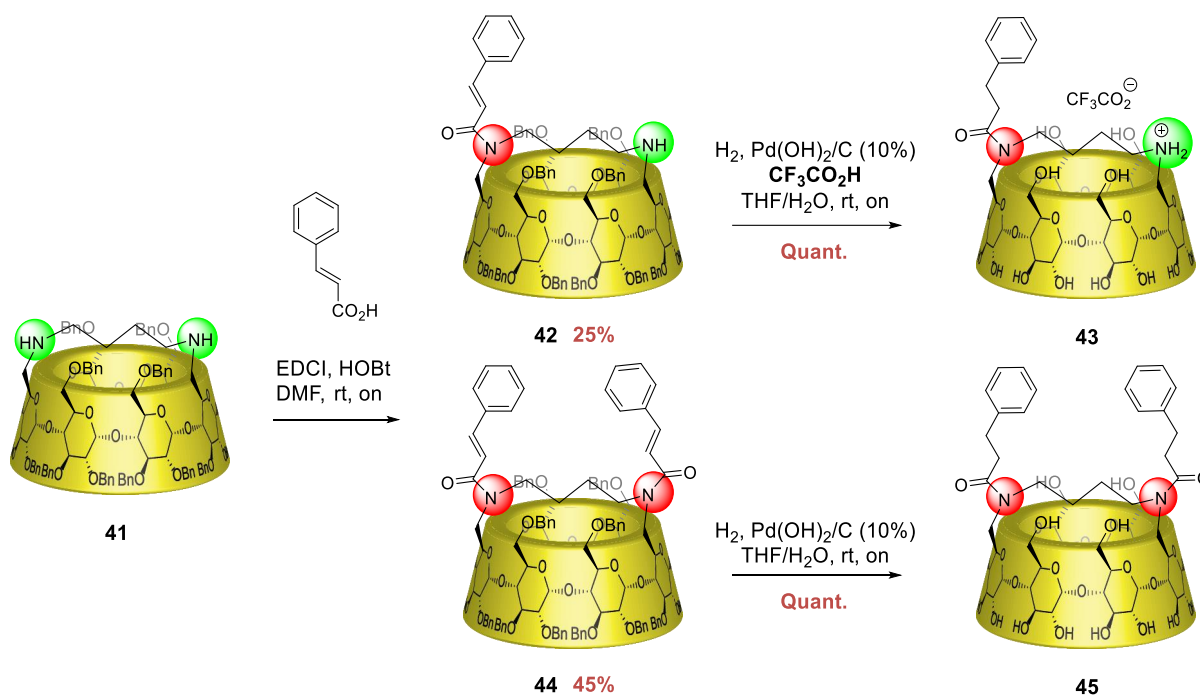


Schéma 12 Synthèse des composés amide **43** et **45** via le couplage peptidique

La synthèse des dérivés mono- et di-substitués (**43** et **45**) (Schéma 12), commence par une réaction de couplage entre le composé diamine ponté **41** et l'acide *trans*-cinnamique, en présence d'agents de couplage (EDCI, HOBt), pour donner un mélange statistique de produits composé des dérivés **42**, **44** et du composé de départ **41**. Après purification par chromatographie sur gel de silice, les dérivés mono- et di-substitués perbenzylés subissent une réaction d'hydrogénolyse pour donner les composés désirés à l'état natif **43** et **45**, avec un rendement quantitatif.

2. Synthèse des dérivés ammonium **47** et **49** utilisant la stratégie de l'amination réductrice

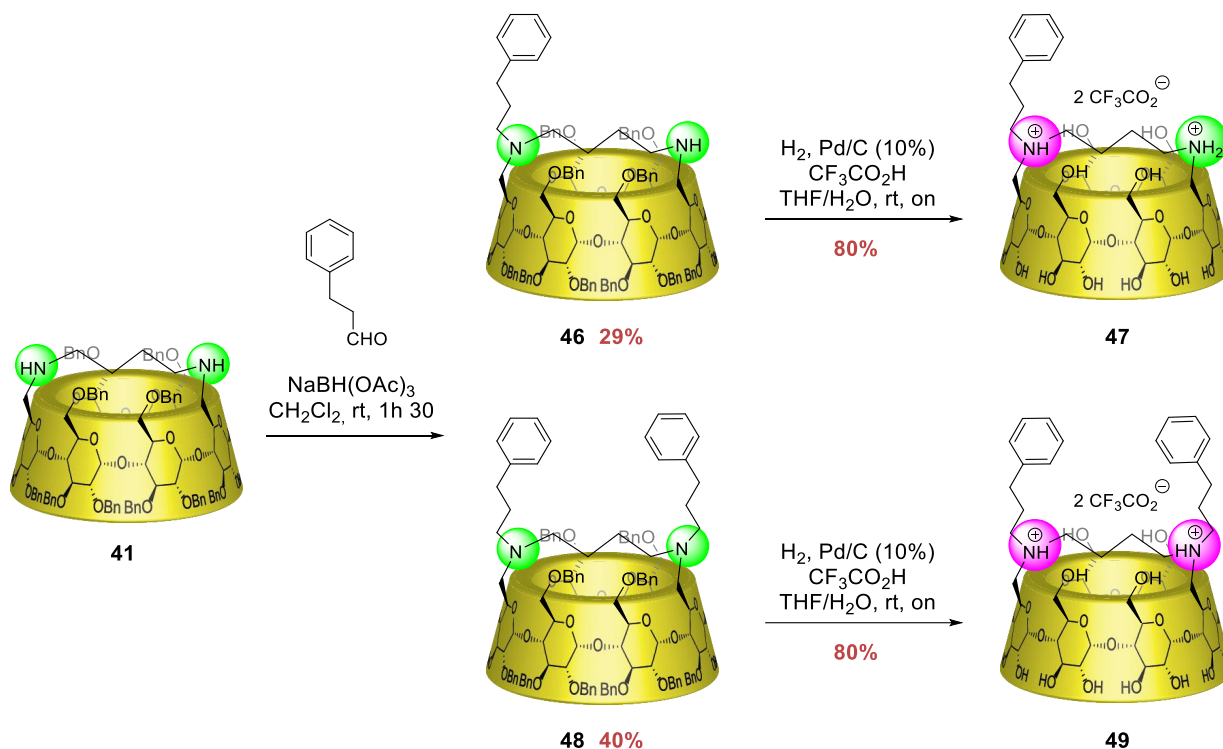


Schéma 13 Synthèse des composés ammonium **47** et **49** via l'amination réductrice

La synthèse des dérivés mono- et di-substitué **47** et **49** (Schéma 13), démarre par une réaction d'amination réductrice entre le composé ponté diamine **41** et le 3-phénylpropional, pour donner un mélange statistique de produits constitués des dérivés **46**, **48** et du composé de départ **41**. Après purification par chromatographie sur gel de silice les dérivés perbenzylés mono- et di-substitués sont engagés dans une réaction d'hydrogénolyse pour donner les ammoniums mono- et di-substitués **47** et **49** sous forme de sels de trifluoroacétate, avec un rendement de 80% dans les deux cas.

Concernant le produit di-substitué **49** des traces non-négligeables de produits secondaires ont été détectés par ESI-TOF et RMN ^1H .

Tout d'abord en analysant le spectre RMN ^1H du composé **49**, l'existence de deux types de protons aromatiques a été notée, indiquant deux espèces différentes (Figure 85). L'espèce majoritaire correspond à un produit de symétrie C_2 ce qui laisse deviner qu'il s'agit du composé **49** attendu. En revanche la symétrie de l'espèce minoritaire a été impossible à trouver faute de preuves suffisantes apportées par les différentes expériences RMN.

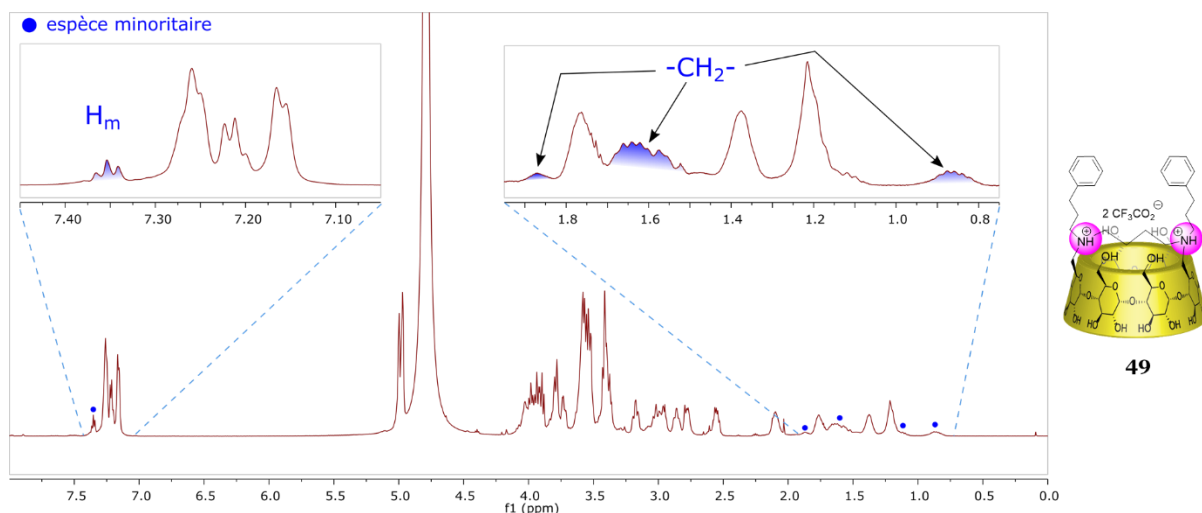


Figure 85 Spectre RMN ^1H (D_2O , 600 MHz, 300 K) du composé di-substitué **49**

En analysant notre produit par ESI-TOF, nous avons observé un massif isotopique qui correspond à $[\text{M}+\text{H}+96]^+$ avec M, la masse de notre produit attendu **49**. Suite à cette observation la différence de 96 unités pourrait correspondre à un motif cyclohexyle résultant de la sur-réduction du benzyle lors la réaction d'hydrogénolyse (Schéma 14).

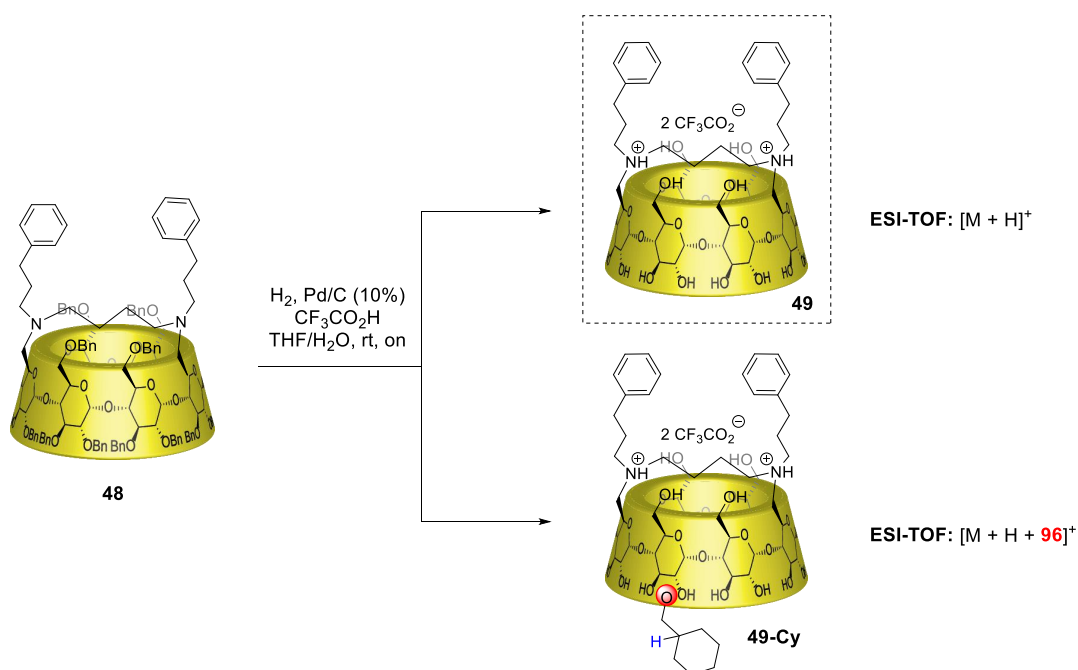


Schéma 14 Réaction secondaire pendant l'étape de l'hydrogénation du composé di-amine perbenzylé **48**

Cette hypothèse est confirmée par HSQC (Figure 86) qui nous a permis d'identifier des corrélations caractéristiques du cyclohexyle (C-H notamment). De plus, des corrélations entre C'H et les signaux des méthylènes (C'H₂) en TOCSY prouvent qu'il s'agit bien du cyclohexyle (Figure 86). Par ailleurs, les méthylènes du cyclohexyles corrént, en T-ROESY, avec des protons situés à l'intérieur de la cavité (H₃) ce qui nous permet de dire que le cyclohexyle est situé sur la couronne secondaire de la CD.

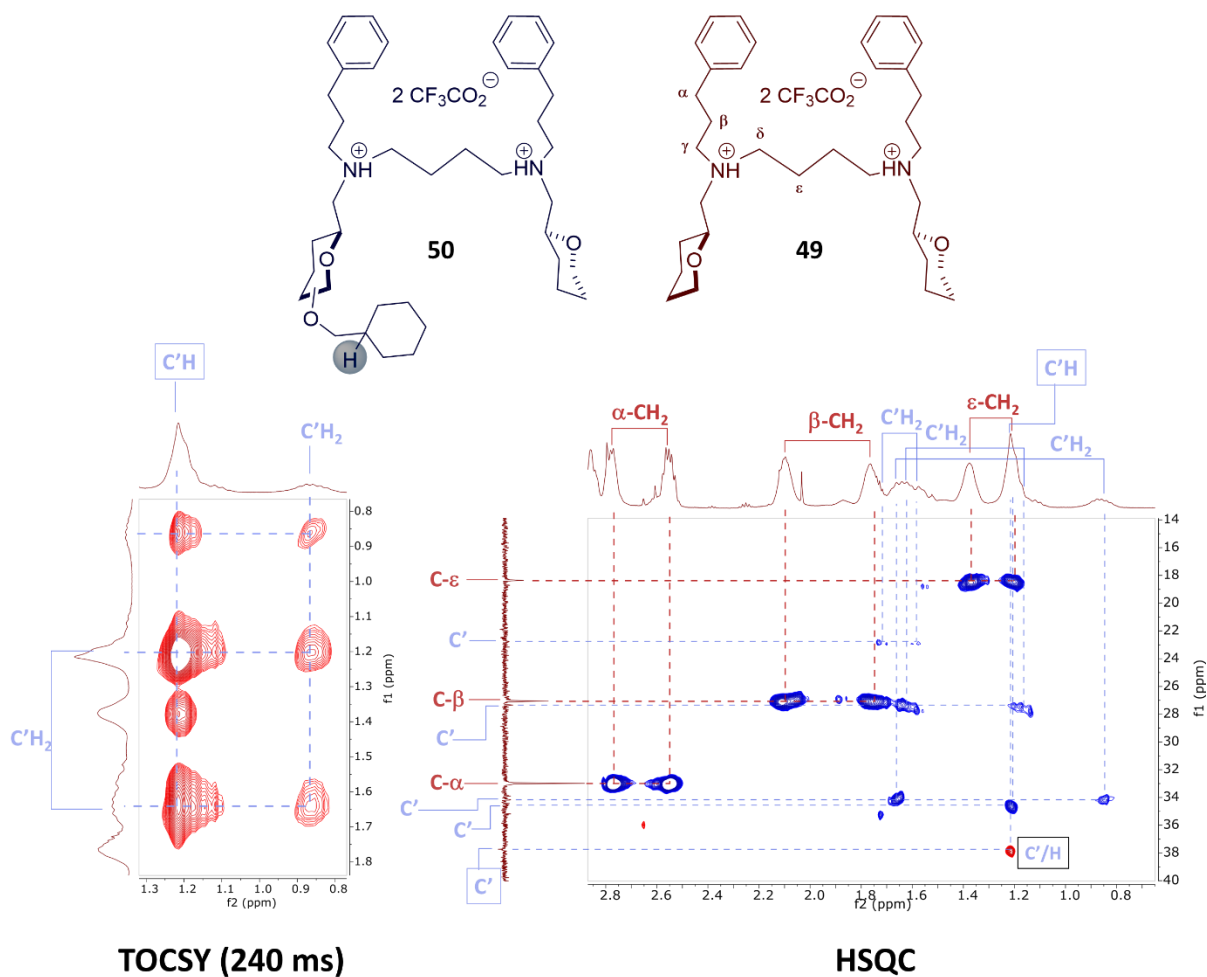


Figure 86 Spectres TOCSY (240 ms) et HSQC (D₂O, 600 MHz, 300 K) du composé **49** (C = 20 mM)

Avant de commencer l'étude d'assemblage en solution il a fallu trouver un moyen pour purifier le mélange de produits. Tout d'abord, des essais en phase normale ont été effectués en utilisant la chromatographie sur gel de silice et un mélange d'éluants à base de DCM/MeOH/NH₃, mais ces tests se sont soldés par un échec. Ensuite, nous sommes passés en phase inverse en utilisant un gel de silice greffé avec des chaînes alkyle (C-18) et un mélange d'éluants Acétonitrile/eau, mais la proximité des rapports frontaux des deux produits a rendu la purification très difficile. Finalement, l'HPLC préparative RP-C18 (Reversed Phase) a été utilisée pour permettre la purification du dérivé **49**. Le produit a été détecté à l'aide d'un détecteur UV à 210 nm. Par ailleurs, cette méthode de purification basée sur la HPLC Prep RP-C18, a pu être adaptée à l'ensemble de nos produits lorsque des produits secondaires étaient détectés en RMN ou ESI-TOF.

Pour vérifier la pureté du dérivé **49**, une expérience RMN ¹H a été réalisée n'indiquant aucune trace de produit secondaire (Figure 87).

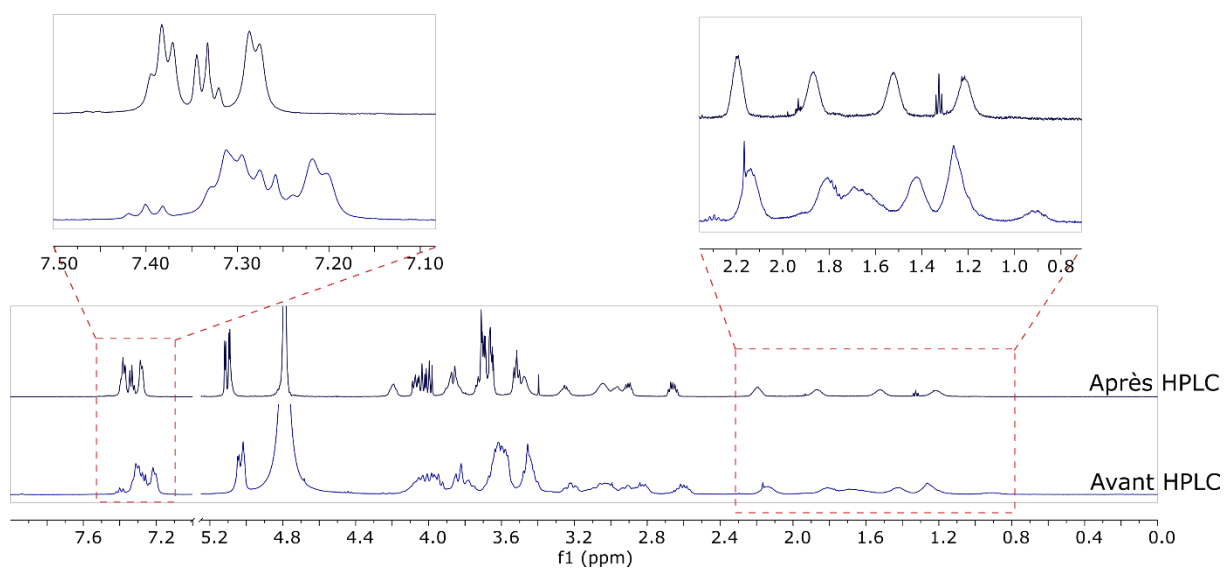


Figure 87 Spectre RMN ¹H (D₂O, 600 MHz, 300 K) avant et après purification par HPLC du composé **49** (C = 30 mM)

3. Etude d'assemblage en solution des composés monosubstitués

Pour vérifier l'inclusion du groupement phényle dans la cavité de la CD nous avons réalisé dans un premier temps une expérience de T-ROESY (Figure 88).

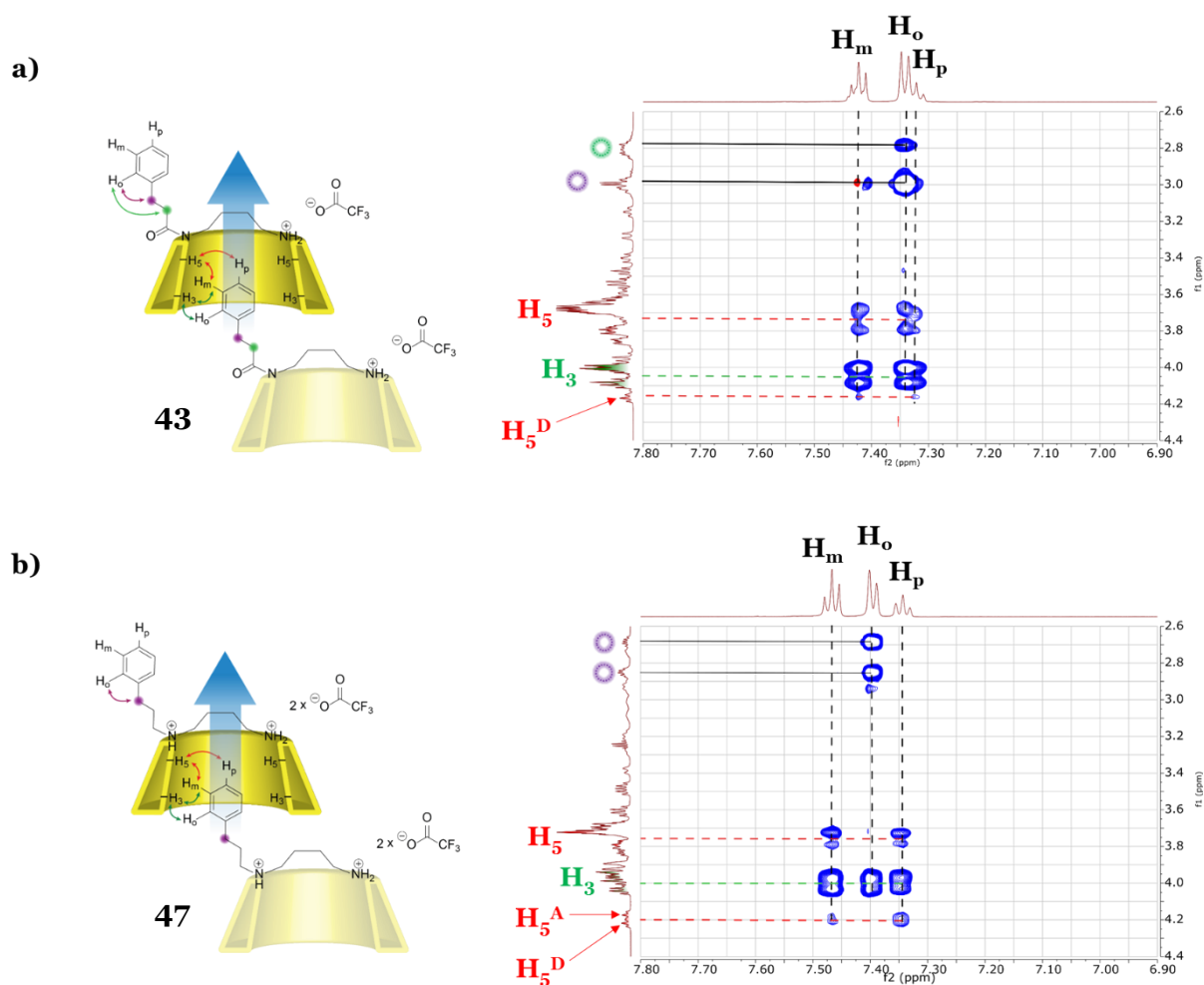


Figure 88 Spectre T-ROESY (D_2O , 600 MHz, 300 K) des composés : a) amide **43** ; b) amine **47**

Suite à cette expérience, il s'est avéré que pour les deux composés monosubstitués, le groupement phényle est inclus dans le sens attendu, c'est-à-dire par le col secondaire. Cette information a pu être tirée des corrélations entre H_5 et H_p/H_m , ainsi que des corrélations entre H_3 et H_m/H_o (Figure 88). Cependant, aucune corrélation entre les protons de l'espaceur et la cavité n'a été observée, indiquant que le phényle n'est pas très profondément enfoui dans la cavité, mais reste plutôt en surface. Le complexe d'inclusion en surface est connu dans la littérature sous le nom de complexe d'inclusion superficiel (« shallow inclusion complex »).^[130] L'étude de T-ROESY constitue une preuve de la formation de complexes intermoléculaires, compte tenu du design de notre monomère.

Ensuite, une étude de dilution a été réalisée lors de laquelle nous avons également mesuré les coefficients de diffusion des complexes en solution à chaque concentration (Figure 89).

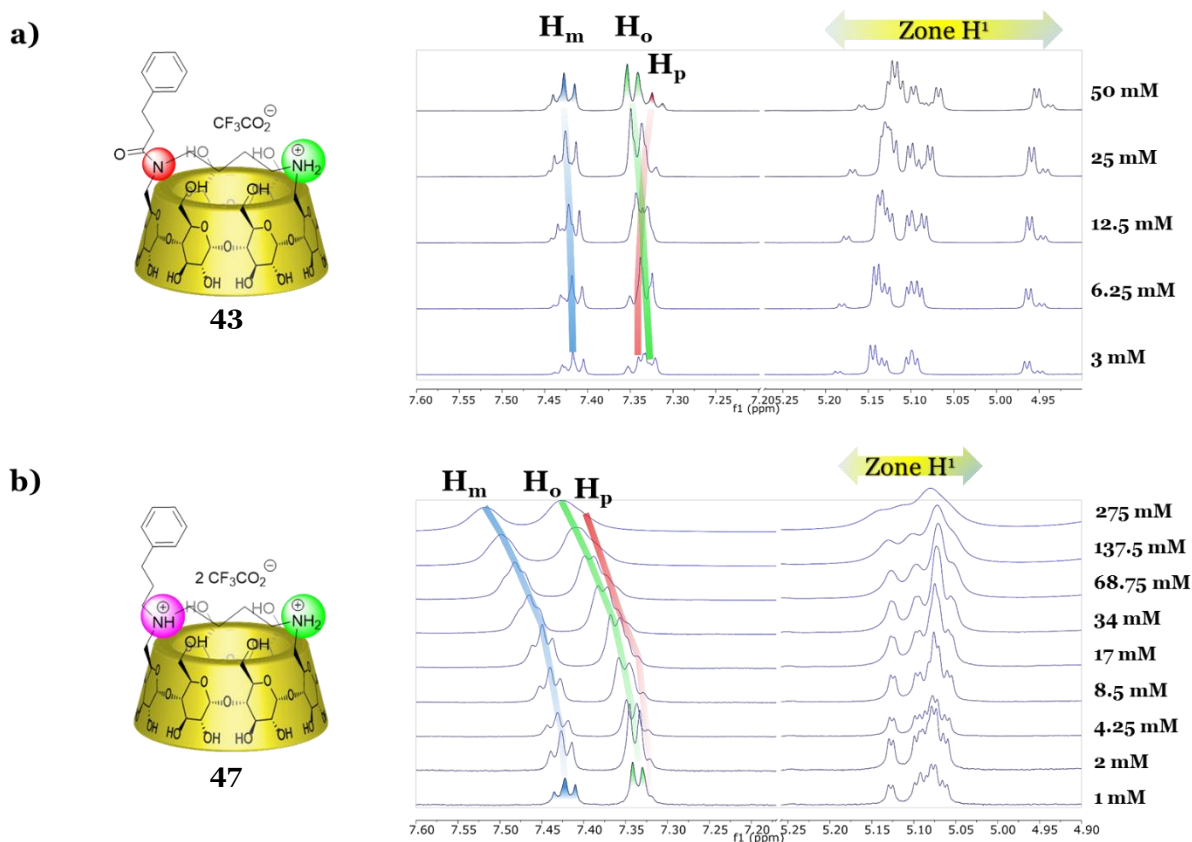


Figure 89 Etude de dilution en RMN (D_2O , 600 MHz, 300 K) des composés : a) **43** ; b) **47**

Lors de cette étude de dilution, un changement de déplacement chimique des protons, notamment dans la zone aromatique a été observé indiquant une dépendance des complexes intermoléculaires à la concentration. Les protons en position méta (H_m) et ortho (H_o) subissent un déblindage, lors de l'augmentation de la concentration, qui serait dû à leur proximité avec les hydroxyles de la couronne secondaire au moment de l'inclusion. Concernant le proton para (H_p) un comportement différent a été observé au vu des deux composés étudiés. Il subit notamment un léger déblindage dans le cas du dérivé **47** qui pourrait être expliqué par un environnement plus électro attractif lorsqu'on a deux ammoniums sur la couronne primaire.

Afin d'étudier le comportement en solution de ces deux composés, nous avons également mesuré les coefficients de diffusion à différentes concentrations. Pour rappel, si aucun assemblage supramoléculaire n'est formé, l'allure de la courbe est linéaire, tandis que si des espèces intermoléculaires sont présentes la courbe décroît de façon non-linéaire (cf Chapitre 2).^[114]

En effet, la courbe des coefficients de diffusion de l' α -CD native décroît linéairement, alors que nos composés enregistrent une décroissance non-linéaire avec l'augmentation de la

concentration (Figure 90). Toutefois le composé qui forme les espèces les plus larges en solution semble être le dérivé di-chargé **47** qui atteint un coefficient de diffusion de $1,08 \times 10^{-10} \text{ m}^2 \text{ s}^{-1}$ à 225 mM. Cette valeur du coefficient de diffusion est beaucoup plus basse que celle du monomère monosubstitué $\alpha\text{-CD-NH-Cin}$ développé par Harada (*cf* Chapitre 1, page 55), qui forme un 12-mer ($2,12 \times 10^{-10} \text{ m}^2 \text{ s}^{-1}$ à 40 mM, mesuré par VPO).^[69] Dans notre cas, une concentration de 225 mM devrait conduire à des PS ayant un DP supérieur à 12.

Le composé mono-chargé **43**, quant à lui, arrive à saturation à 50 mM indiquant un coefficient de diffusion de $2,30 \times 10^{-10} \text{ m}^2 \text{ s}^{-1}$ à cette concentration.

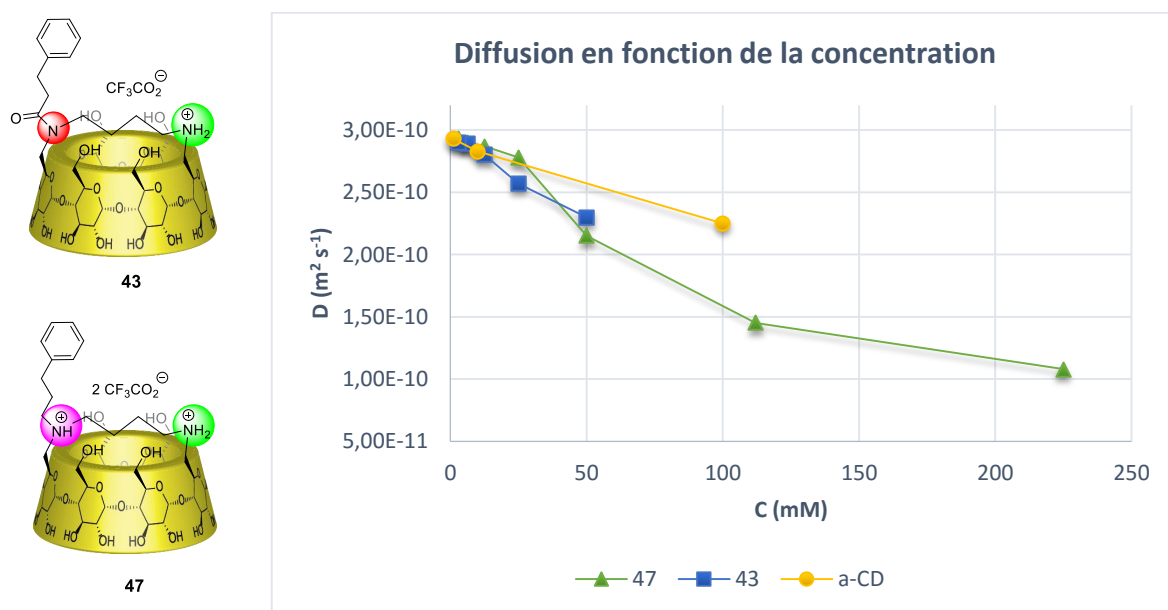


Figure 90 DOSY en fonction de la concentration (D_2O , 600 MHz, 300 K)

Néanmoins, pour montrer la formation d'espèces supramoléculaires l'étude de DOSY ne suffit pas, par conséquent nous avons mesuré également la viscosité en fonction de la concentration (Figure 91). La pente des droites des deux composés étudiés est plus forte que la pente de la droite du témoin ($\alpha\text{-CD}$ native), ce qui est en accord avec la formation de polymères supramoléculaires linéaires.

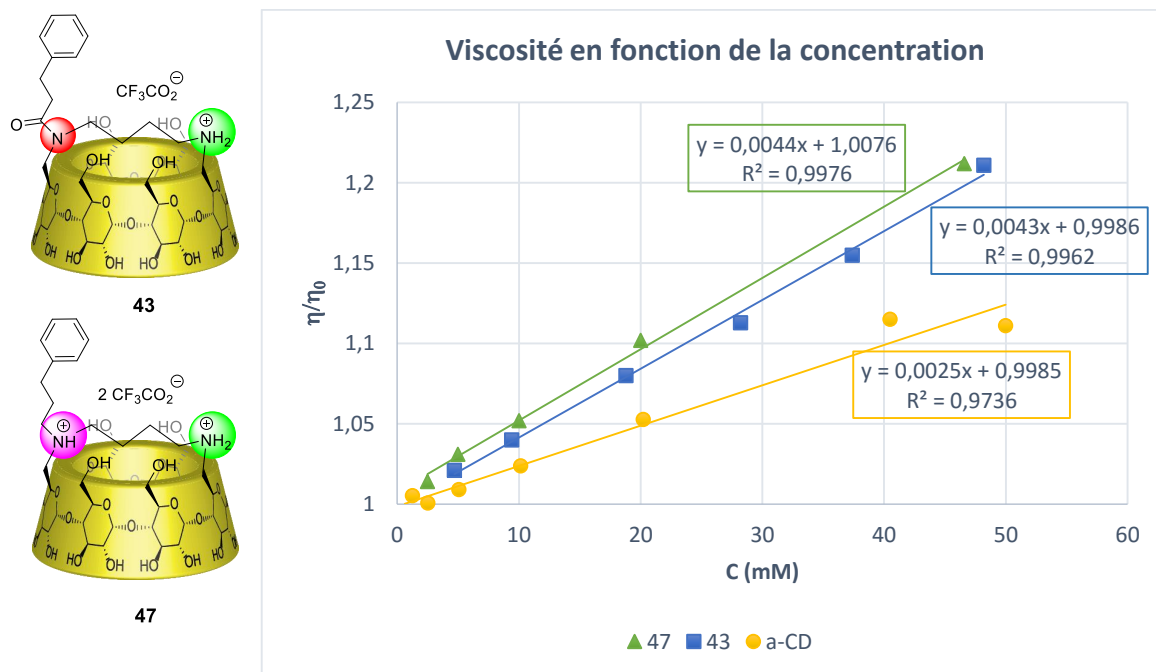
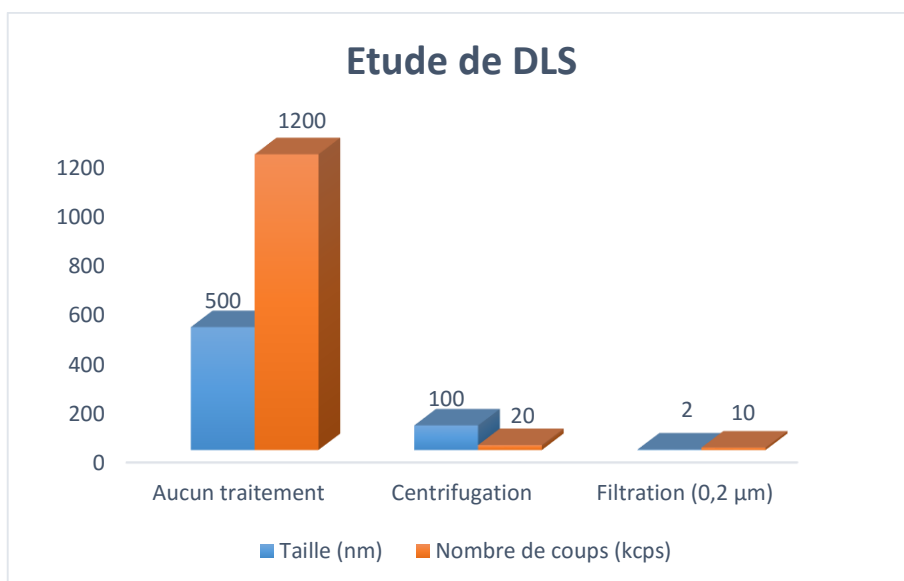
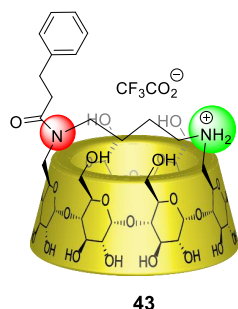


Figure 91 Etude de viscosité en fonction de la concentration

Des études de DLS ont été également réalisées sur le composé amide **43** pour déterminer la taille des objets présents en solution à saturation (Figure 92). De façon similaire aux autres CDs étudiées précédemment par DLS, nous avons observé des objets d'une taille moyenne de 500 nm à 50 mM, ce qui montre encore une fois que le phénomène d'agrégation des CDs n'est pas négligeable et nécessite d'être maîtrisé. Pour ce faire, nous avons procédé à la centrifugation du composé (11 000 rpm pendant 30 min) ce qui a diminué la taille des objets observés en solution à 100 nm en moyenne. Cette taille reste tout de même très grande compte tenu de ce qu'on attend si le modèle isodésmique est considéré. Pour une constante de l'ordre de $1\ 000\ \text{M}^{-1}$ et à une concentration de 50 mM, il faudrait s'attendre à un heptamère, donc une taille d'environ 7-10 nm.

L'étape suivante consiste à filtrer les solutions sur un microfiltre ($0,2\ \mu\text{m}$) pour enlever et quantifier les agrégats. Suite à cette opération, une nette chute de la taille des particules est enregistrée indiquant des objets en moyenne de 2 nm toujours à la concentration de 50 mM. Néanmoins, le nombre de coups étant très faible (10 kcps), indiquant très peu de particules en suspension, il se peut que les valeurs obtenues ne reflètent pas la vraie composition de la solution. En revanche, nous avons pu quantifier, grâce à ce mode opératoire, le pourcentage d'agrégation qui s'élève à 10%.



*Figure 92 Etude de DLS à 50 mM du composé amide **43***

Par ailleurs, il est important de noter la nette différence de solubilité des deux composés, qui dans le cas du composé dichargé **47** (275 mM) dépasse même la limite de solubilité de l' α -CD (150 mM). A notre connaissance il n'existe pas de monomère de CD possédant un bras hydrophobe, qui présente une si grande solubilité dans l'eau.

La valeur inférieure de solubilité (~50 mM) du dérivé amide **43** pourrait être expliquée par la rigidité de la connexion du phényle avec la CD, ainsi que par le nombre réduits de charges. Pour ce composé, le phényle est attaché via une liaison amide qui est plus rigide qu'une liaison amine du fait de sa géométrie trigonale plane.

En outre, la liaison amide a une importance fondamentale dans les systèmes biologiques, et est à l'origine de la connexion des acides aminés pour donner des peptides et/ou des protéines. La liaison amide est soumise à un équilibre conformationnel donnant deux isomères *cis/trans* (Figure 93), appelés aussi rotamères qui peuvent déterminer le mode de repliement d'une protéine par exemple.

Cet équilibre joue un rôle essentiel dans la conformation et l'activité des peptides et de protéines, ce qui explique le considérable intérêt porté à la compréhension de son mécanisme.^[131] De façon similaire aux oléfines, une préférence pour l'isomère *trans* est attendue, pour lequel la gêne stérique est minimale. Généralement, la différence d'enthalpie pour l'interconversion entre les deux rotamères étant faible (0,5-2,5 kcal/mol),^[132-134] les deux isomères sont présents en quantité équivalente.

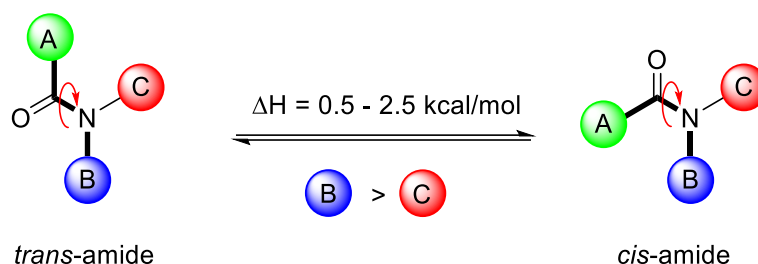


Figure 93 Equilibre d'isomérisation *cis/trans* d'une liaison amide

Dans notre cas, la présence d'une contrainte stérique supplémentaire, due au méthylène du pont peut rendre les deux rotamères davantage proches en énergie (Figure 94).

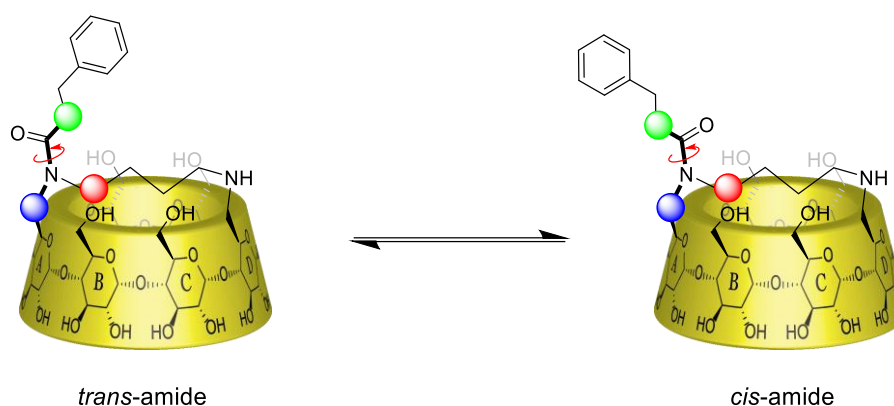


Figure 94 Equilibre d'isomérisation de l'amide tertiaire

Il n'en demeure pas moins que la présence de la CD peut forcer le système à adopter une conformation privilégiée. En effet, les deux isomères sont en échange lent à l'échelle du temps RMN avec un ratio de 85/15.

Nous avons réalisé ensuite une expérience de T-ROESY pour déterminer le rotamère majoritaire (Figure 95).

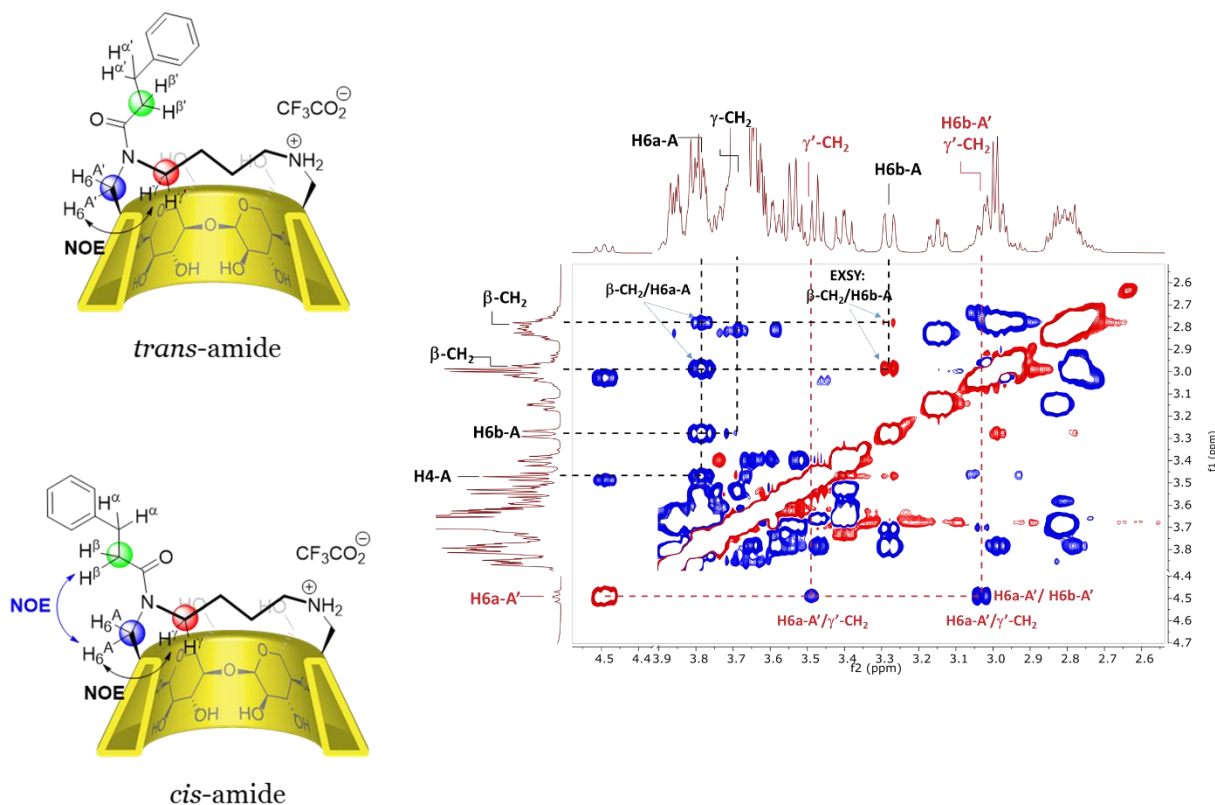


Figure 95 Spectre T-ROESY (D_2O , 600 MHz, 300 K) du composé amide **43**

Le rotamère majoritaire a été déterminé grâce aux corrélations dans l'espace (effet NOE) des protons H6. En effet, l'isomère majoritaire H6-A corrèle avec les protons du bras β -CH₂, alors qu'aucune corrélation n'est observée entre H6-A' et β' -CH₂ pour l'isomère minoritaire (Figure 95). Ceci prouve que le rotamère majoritaire est le *cis*-amide.

Pour comprendre la nature de l'équilibre des isomères *cis/trans* du composé amide **43** une étude de RMN ¹H à température variable a été réalisée (Figure 96). Suite à cette étude nous avons constaté un début de coalescence (363 K) indiquant que l'équilibre entre les deux isomères devient plus rapide à partir de 363 K, à l'échelle du temps de la RMN.

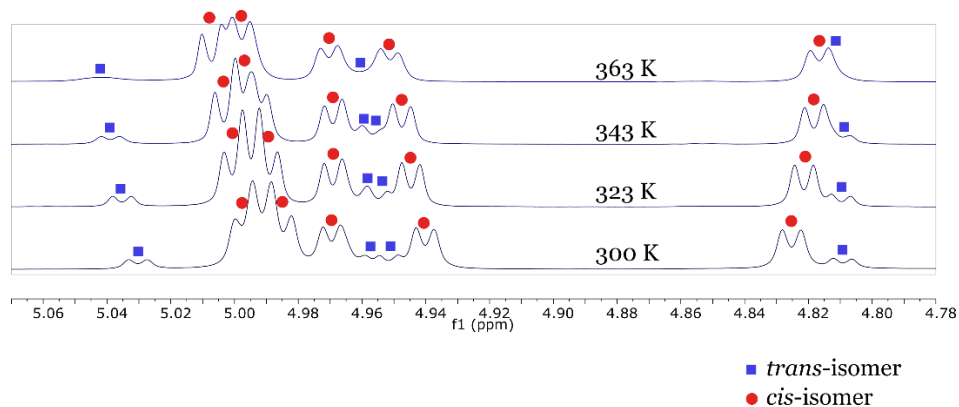
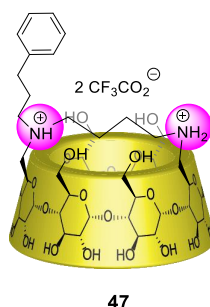


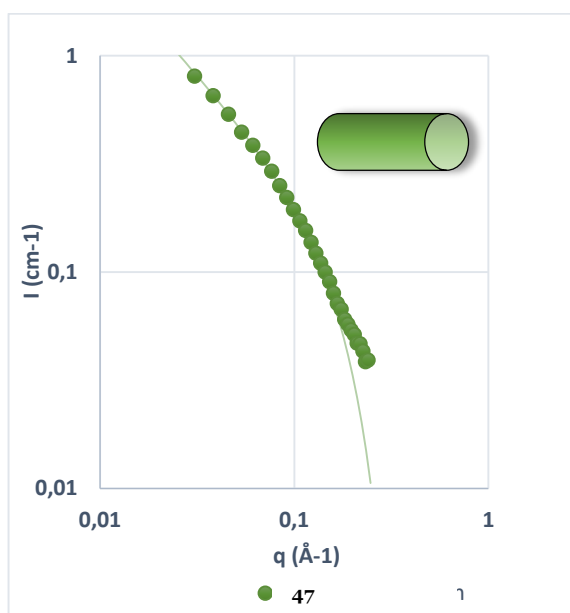
Figure 96 RMN ¹H (D_2O , 600 MHz) à température variable du composé amide **43**

Compte tenu du mélange des isomères *cis/trans* et de la moindre solubilité du composé amide **43**, nous nous sommes par la suite concentrés sur l'étude du dérivé di-chargé **47** qui est parfaitement soluble dans l'eau (>200 mM).



Etant donné la formation d'espèces intermoléculaires en solution, observées notamment par DOSY et viscosimétrie, nous avons voulu aller plus loin et déterminer la taille et la forme de ces assemblages en solution. Pour ce faire, la diffusion des neutrons aux petits angles (SANS) a été utilisée. En effet, un signal transitoire nous a permis de tracer l'intensité de diffusion (I) en fonction du vecteur de diffusion (q) pour obtenir un comportement en q^{-1} (présence d'un bâtonnet rigide). Le signal obtenu peut correspondre à deux modèles d'assemblages supramoléculaires : un cylindre de section circulaire (Figure 97-a) ou un cylindre de section elliptique (Figure 97-b).

a)



b)

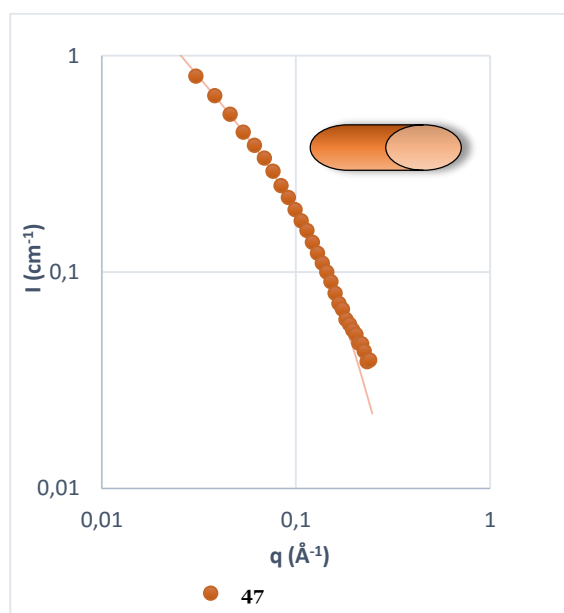


Figure 97 Etude de SANS dans le D_2O du composé **47** : a) cylindre de section circulaire ; b) cylindre de section elliptique

Utilisant le modèle du cylindre de section circulaire nous avons pu avoir accès à des paramètres comme la longueur minimale du cylindre (30 Å) ainsi que le diamètre de la section circulaire

(22 Å). Compte tenu de la taille potentielle de nos monomères (~10 Å) nous pouvons envisager un assemblage supramoléculaire au sein du bâtonnet.

En effet, le diamètre de la section circulaire (22 Å) correspondrait à deux monomères situés l'un à côté de l'autre. Ensuite la longueur minimale (30 Å) du cylindre équivaldrait à un trimère obtenu par inclusion du phényle dans la CD adjacente. Tout cela impliquerait la formation de deux chaînes polymériques l'une à côté de l'autre, donnant un bâtonnet rigide (Figure 98).

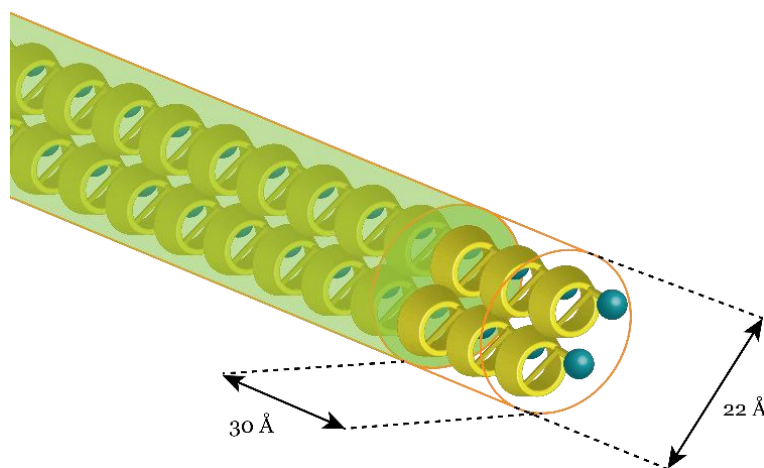


Figure 98 Représentation graphique de l'assemblage supramoléculaire sous forme de bâtonnet de section circulaire

Il est, cependant, important de mentionner qu'un tel assemblage supramoléculaire se présente avec une organisation comportant deux niveaux de hiérarchie. Or, aucune deuxième interaction destinée à promouvoir un niveau hiérarchique supérieur n'est encore introduite. Un tel assemblage impliquerait la formation d'un réseau de liaisons hydrogènes entre deux chaînes polymériques.

En ce qui concerne l'autre modèle concernant un cylindre de section elliptique, les paramètres, caractéristiques d'une ellipse, comme le petit et le grand axe, mesurent respectivement 5 et 15 Å. De manière similaire au modèle de section circulaire, la longueur minimale du cylindre est de 30 Å.

Pour former un cylindre aplati de section elliptique, il est possible d'envisager un assemblage supramoléculaire contenant des monomères décalés. Ainsi la longueur du petit axe correspondrait au seul diamètre du monomère (~6 Å), tandis que la longueur du grand axe correspondrait au deux monomères décalés (Figure 99).

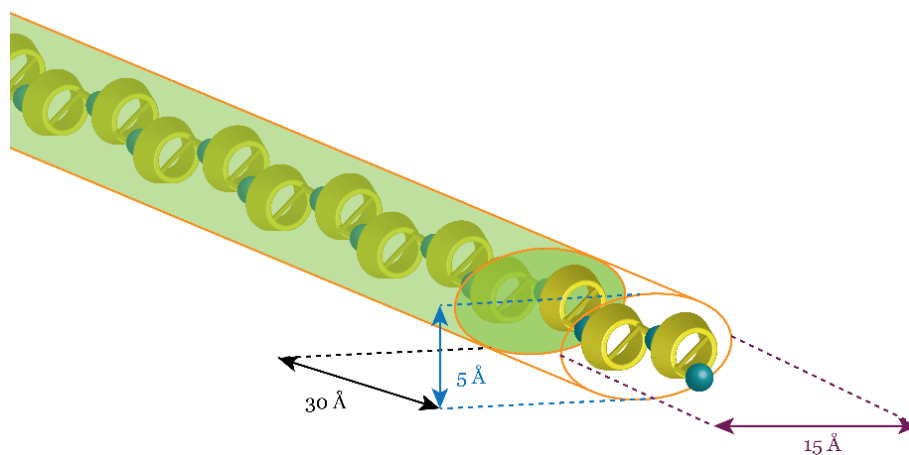


Figure 99 Représentation graphique de l'assemblage supramoléculaire sous forme de bâtonnet de section elliptique

De cette manière un olygomère supramoléculaire linéaire serait formé. Néanmoins, ces interprétations doivent être prises en compte avec précaution car nous les avons observées de manière transitoire et de nombreux problèmes de reproductibilité ont été rencontrés.

D'autres techniques d'analyse, comme la microscopie (TEM et cryo-TEM) ont été utilisées pour caractériser l'assemblage supramoléculaire du composé **47**. Tout d'abord pour l'étude en TEM, une goutte de l'échantillon à 20 mM a été déposée sur une grille métallique et le solvant a été évaporé à température ambiante pendant un certain temps. A une concentration de 20 mM dans l'eau, le composé forme un fin film sur la grille, donnant par conséquent des images très contrastées inexploitable. Après plusieurs dilutions et à une concentration de 1,5 mM, des images plus claires ont été obtenues qui montrent des agrégats de microfilaments, ayant une grande taille (plusieurs microns).

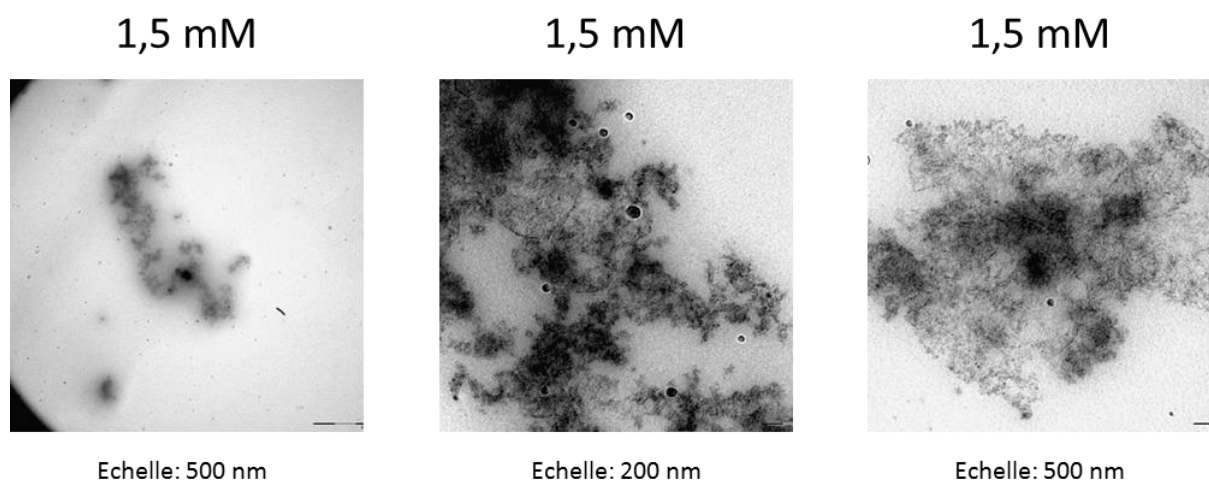


Figure 100 Images TEM du composé **47** ($C = 1,5 \text{ mM}$)

Aucune information structurale n'a donc pu être relevée car il semble que dans les conditions de la TEM notre produit ait une tendance à s'agréger plutôt qu'à former des fibres comme attendu. Il est très probable, que lors du dépôt de l'échantillon sur la grille, le comportement du système soit modifié.

Pour s'affranchir de ce phénomène d'évaporation du solvant et de l'effondrement du système nous avons utilisé la cryo-TEM qui consiste à cryofixer la solution aqueuse dans l'éthane liquide. Ainsi la solution est vitrifiée montrant les espèces supramoléculaires à leur état natif. L'étude de cryo-TEM a été réalisée à différentes concentrations (100 mM, 50 mM, 20 mM) montrant des objets d'une taille de 500 nm en moyenne (Figure 101).

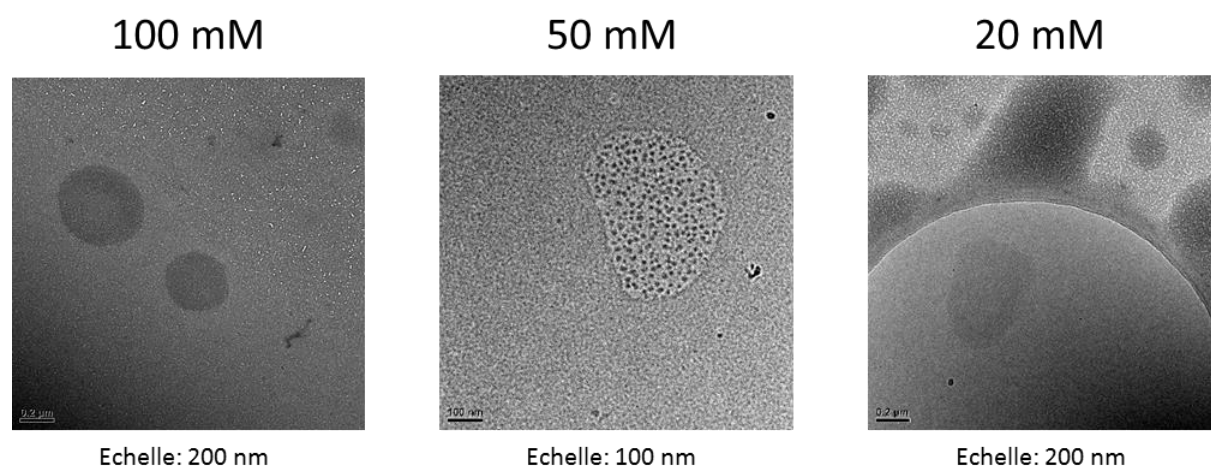


Figure 101 Images cryo-TEM du composé 47 (100 mM, 50 mM, 20 mM)

La taille de ces agrégats est équivalente à celle trouvée en DLS ce qui confirme qu'aux concentrations étudiées la même taille de particules en suspension est observée. En revanche la concentration de matière à l'intérieur de ces particules semble varier et diminuer avec la dilution. Les images des échantillons montrent bien une différence de contraste pour les particules en suspension, avec notamment l'exemple de l'échantillon à 50 mM. A cette concentration la taille de la particule reste la même, tandis que sa contenance varie indiquant une diminution de la quantité des objets noirs. En agrandissant un peu plus l'image, nous avons relevé la taille des petits objets noirs qui est de 10-15 nm en moyenne. Cette taille pourrait correspondre à une espèce supramoléculaire ayant un degré de polymérisation de 10, compte tenu de la taille de notre monomère. Néanmoins il est très risqué de s'avancer sur la taille ou la forme de l'assemblage supramoléculaire, car le niveau de résolution des images ne le permet pas.

Suite à tous ces résultats nous avons estimé la constante d'association du système selon la même méthode énoncée dans le chapitre précédent (cf. Chapitre 2). La valeur de K_a trouvée suite à ce calcul est de 288 M^{-1} ce qui est assez bas pour un complexe d'inclusion α -CD/phényle

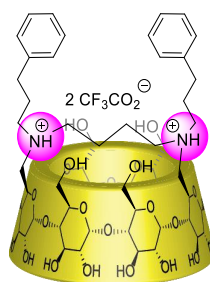
($K_a \sim 1000 \text{ M}^{-1}$), tandis que la valeur du degré de polymérisation moyen (n) n'est que de 2,4. Dans ce contexte, il a fallu choisir un complexe d'inclusion avec une constante beaucoup plus grande, tel que le système adamantane/ β -CD ($K_a \sim 10\ 000 \text{ M}^{-1}$) constituant l'objet d'un nouveau sujet de thèse dans notre laboratoire effectué par J. Rossignol.

En conclusion sur l'étude des composé mono-fonctionnalisés à base d' α -CD, nous avons éliminé les équilibres compétitifs en solution (l'auto-inclusion et la dimérisation tête à tête). Cependant, les nouveaux assemblages supramoléculaires sont très difficiles à caractériser en solution, malgré les nombreuses techniques de caractérisation utilisées. Il est ainsi d'autant plus difficile, de s'avancer sur la taille des assemblages mais elle semble tout de même être petite aux concentrations étudiées (un tetramère à 50 mM).

Néanmoins, la formation de ces espèces, certes sous forme d'oligomères, nous encourage à penser qu'en ajoutant une interaction supplémentaire (hydrophobe, paire de base, etc.) nous serions capables de créer une synergie des deux interactions qui donnerait un système assemblé de manière hiérarchique. Pour cela nous allons décrire dans la partie suivante les systèmes di-substitués possédant une interaction hydrophobe supplémentaire.

4. Etude d'assemblage en solution du composé di-ammonium **49**

Le composé di-ammonium **49** a été facilement solubilisé dans l'eau, arrivant à saturation à une concentration supérieure à 200 mM.



49

Après avoir confirmé l'inclusion par le col secondaire de notre composé par T-ROESY, nous avons étudié son comportement en solution par DOSY à concentration variable (Figure 102). De manière similaire aux autres composés, le dérivé **49** enregistre une baisse non-linéaire du coefficient de diffusion quand la concentration augmente, impliquant de ce fait la formation d'espèces intermoléculaires. Il est important de noter que les coefficients de diffusion sont plus petits, comparé au composé monosubstitué **47**, ce qui indique la formation d'espèces supramoléculaire de plus grande taille. Néanmoins, l'ordre de grandeur du coefficient de

diffusion (10^{-10}) ne change pas, suggérant également la formation d'oligomères supramoléculaires.

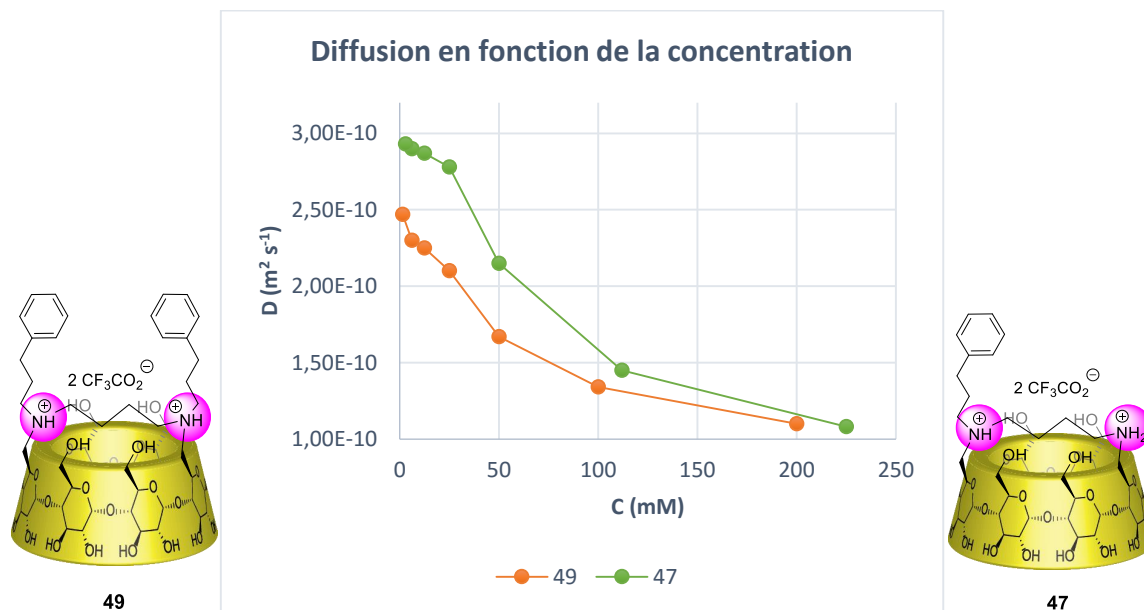


Figure 102 Etude de DOSY (D_2O , 600 MHz, 300 K) en fonction de la concentration des composés **47** et **49**

Des mesures de viscosité en solution ont été également réalisées, mais à notre surprise le résultat obtenu n'a pas été celui attendu (Figure 103). En effet, les valeurs de viscosité ainsi que la pente de la droite du composé di-substitué **49** sont légèrement inférieures aux valeurs du composé mono-substitué **47**. Cette mesure est contradictoire avec l'expérience de DOSY réalisée auparavant qui indique la présence des espèces supramoléculaires plus grandes pour le composé di-substitué dans la gamme de concentration 50-1 mM.

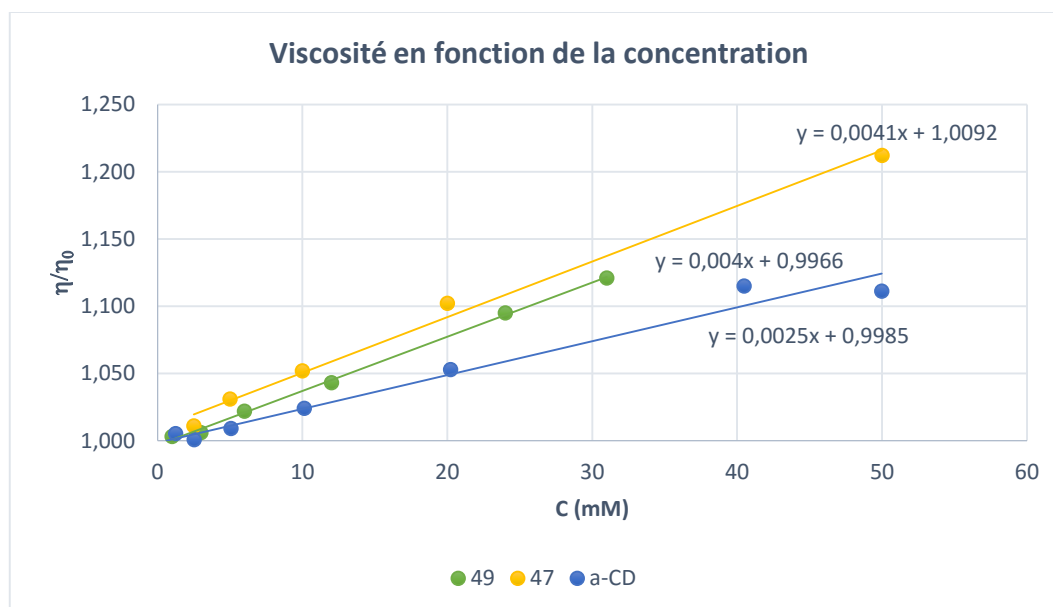


Figure 103 Etude de viscosité des composés **47**, **48** et du témoin α -CD

Par ailleurs, aucune valeur de constante d'association (K_a) ni de degré de polymérisation (n) n'ont pu être calculées avec la méthode décrite auparavant (cf. Chapitre 2), car la variation du déplacement chimique des protons est très faible, ce qui peut entraîner une erreur de lecture du δ_{mono} et δ_{ag} . De ce fait, les valeurs de K_a et n peuvent être fortement impactées.

5. Variation de l'état de charge du composé disubstitué **49**

La forte solubilité dans l'eau de notre système est certainement due à la présence des ammoniums (partie hydrophile) qui permettent une plus grande solvatation du composé. De ce fait, se basant sur la classification des complexes d'inclusion proposée par Wenz (cf Chapitre 1) notre composé **49** appartient au type 4, où la partie hydrophile est attachée à la CD (Figure 104).

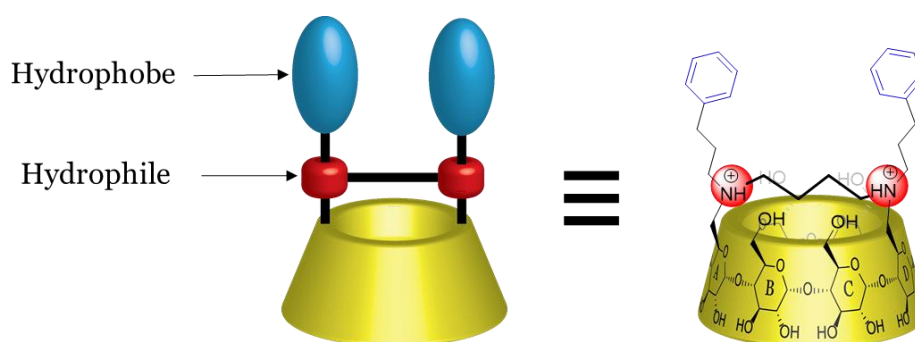


Figure 104 Composé **49** qui peut former un complexe d'inclusion de type 4

Par conséquent, nous avons décidé de faire varier l'état de charge de notre composé pour étudier son comportement en solution une fois que la partie hydrophile est enlevée. Pour ce faire, un suivi de déprotonation en RMN ^1H à une concentration de 3 mM (Figure 105) a été réalisé en utilisant une base faible (K_2CO_3). Au fur et à mesure de l'addition de carbonate de potassium, un blindage logique des protons à proximité des ammoniums est observé, indiquant la disparition de l'effet électroattracteur des charges positives et donc la neutralisation des ammoniums.

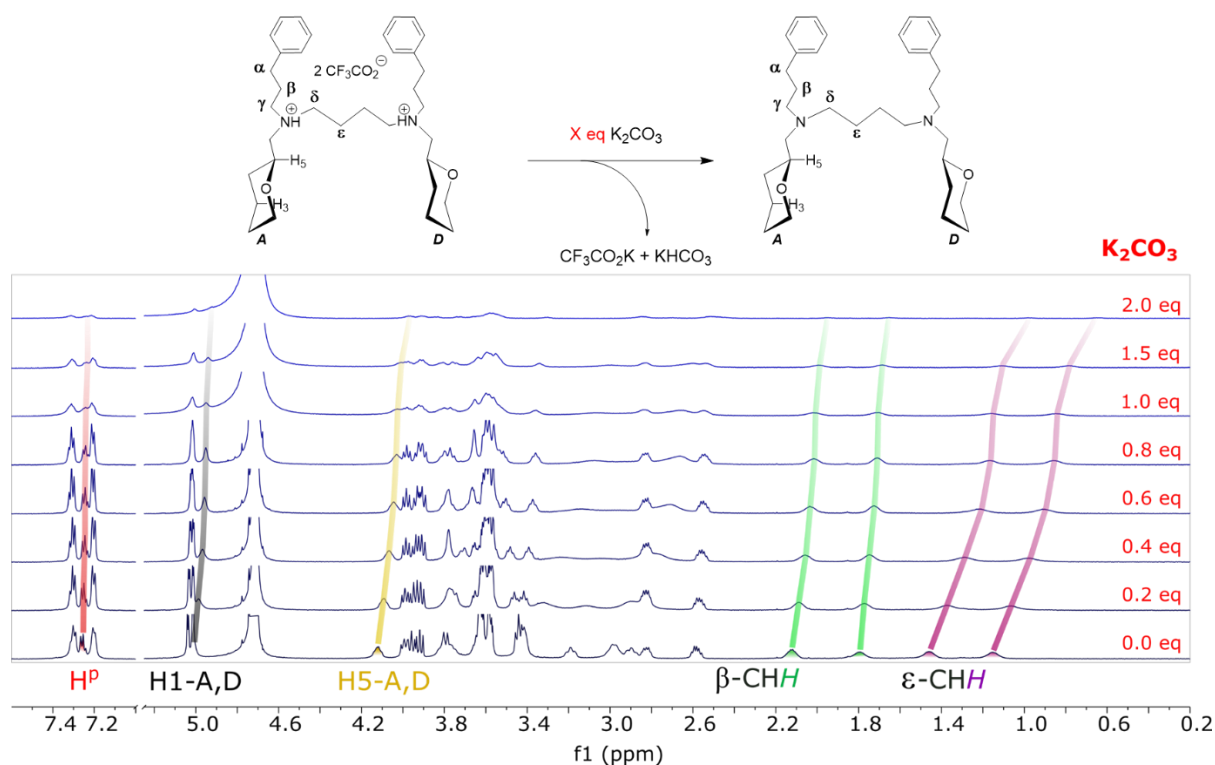


Figure 105 Suivi de l'ajout de K_2CO_3 en RMN (D_2O , 600 MHz, 300 K) du composé **49** à $C = 3 \text{ mM}$

Par ailleurs, les protons aromatiques subissent eux aussi un changement d'environnement chimique, car un léger blindage du H_p est observé, dû à l'effet blindant de la cavité. La déprotonation des ammoniums permet donc une inclusion plus profonde du phényle dans la cavité d'un autre monomère.

Lorsque 1 eq de K_2CO_3 est ajouté, le composé commence à s'extraire de la solution, montrant un élargissement et une diminution de l'intensité des signaux en RMN. Ensuite après 2 eq de base, quasiment la totalité du produit précipite.

Parallèlement, les valeurs de pKa du composé **49** ont été estimées en utilisant le logiciel MarvinSketch. Suite à ces simulations, des diagrammes de prédominances ainsi que les courbes de distribution des espèces acido-basiques ont été tracées (Figure 106).

Il est important de noter que les répulsions électrostatiques entre les ammoniums, dans le cas d'une polyamine, contribuent de manière non négligeable à la détermination des valeurs de pKa. Pour les diamines séparées par une chaîne alkyle, comme pour notre composé, la première protonation aura un impact sur la seconde protonation impliquant une diminution du caractère basique de la deuxième amine.^[135] Ce phénomène se traduit, dans notre cas, par une légère différence de pKa de 0,6 unités. Cette différence n'est pas très grande car la chaîne alkyle à quatre carbones éloigne suffisamment les ammoniums pour diminuer la répulsion électrostatique.

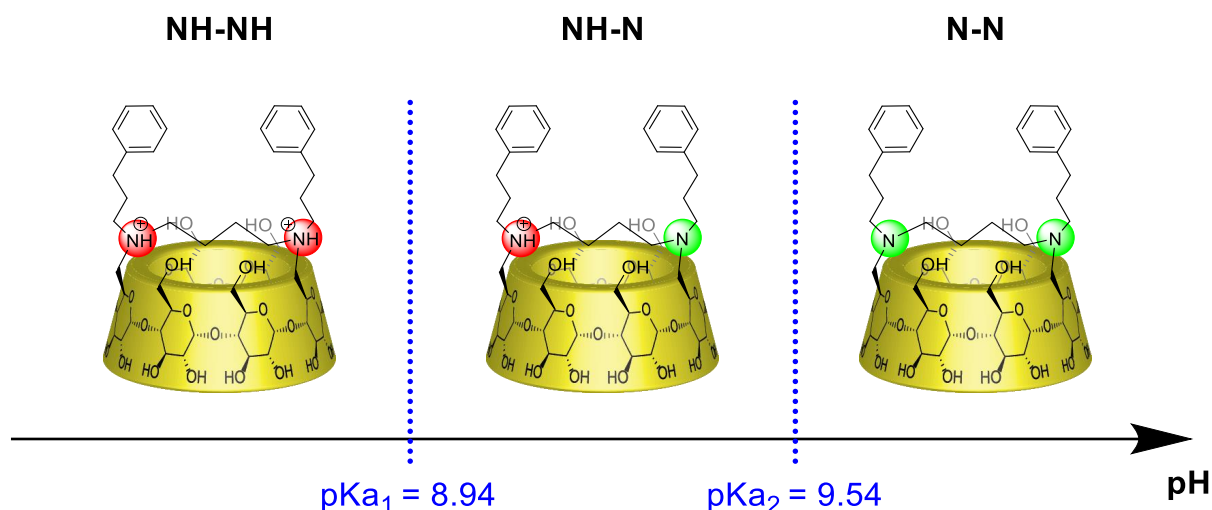


Figure 106 Diagramme de prédominance des espèces acido-basiques du composé **49** en fonction du pH

Dans notre cas, à pH = 7, l'espèce prédominante est le composé di-chargé (Figure 107-NH-NH). Au fur et à mesure que l'on augmente le pH et notamment à une valeur de 9,2, l'espèce majoritaire (50%) devient le composé mono-chargé (Figure 107-NH-N) qui coexiste avec le dérivé di-chargé (20%) et avec le dérivé neutre (30%).

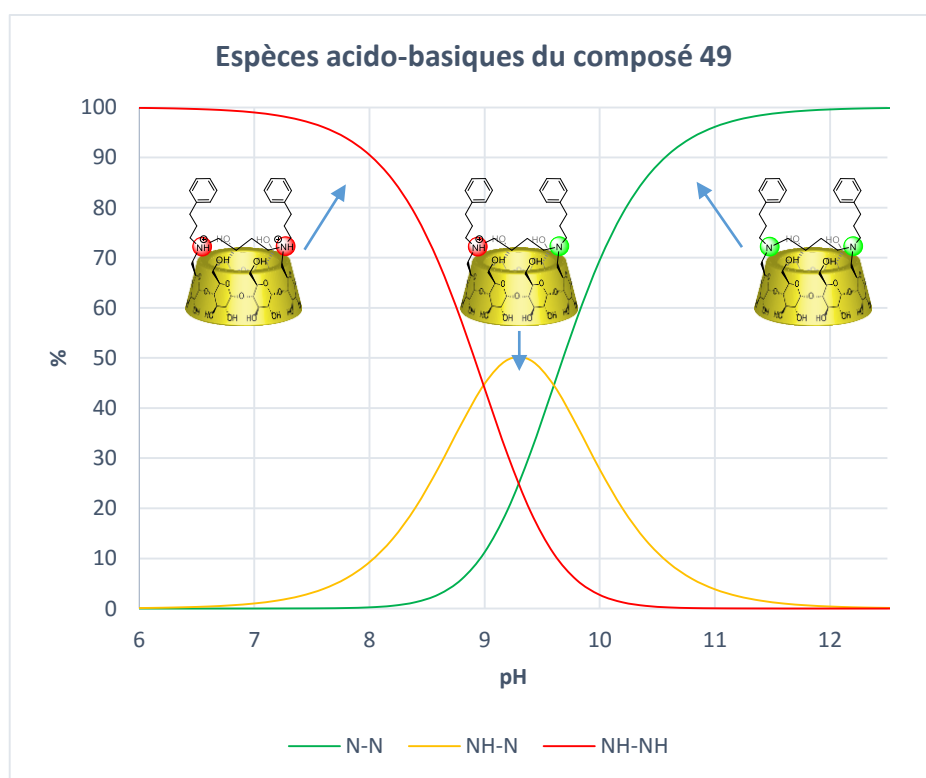


Figure 107 Courbes de distribution des espèces acido-basiques du composé **49** en fonction du pH

Au pH = 9,2, un mélange de trois espèces est observé avec notamment le composé mono-chargé qui est l'espèce majoritaire. Dans ces conditions on peut imaginer le début de

précipitation du composé totalement neutralisé qui s'accroît au fur et à mesure que l'on ajoute la base.

Par ailleurs, cette extraction immédiate peut provenir d'une agrégation non-discrète ou d'un assemblage défini.

Pour vérifier cette hypothèse, la même étude de déprotonation a été réalisée sur le dérivé monosubstitué **47** (Figure 108). Lors de l'ajout de K_2CO_3 , les protons subissent le même effet de blindage observé auparavant pour le composé di-substitué. De plus, les protons aromatiques montrent le même comportement, indiquant la formation d'un complexe d'inclusion plus enfoui dans la cavité de la CD. En revanche, contrairement au composé di-substitué le dérivé **47** reste soluble après ajout d'un équivalent de base. De manière plus surprenante, même après la neutralisation totale du composé, ce dernier reste soluble dans l'eau à une concentration de 10 mM.

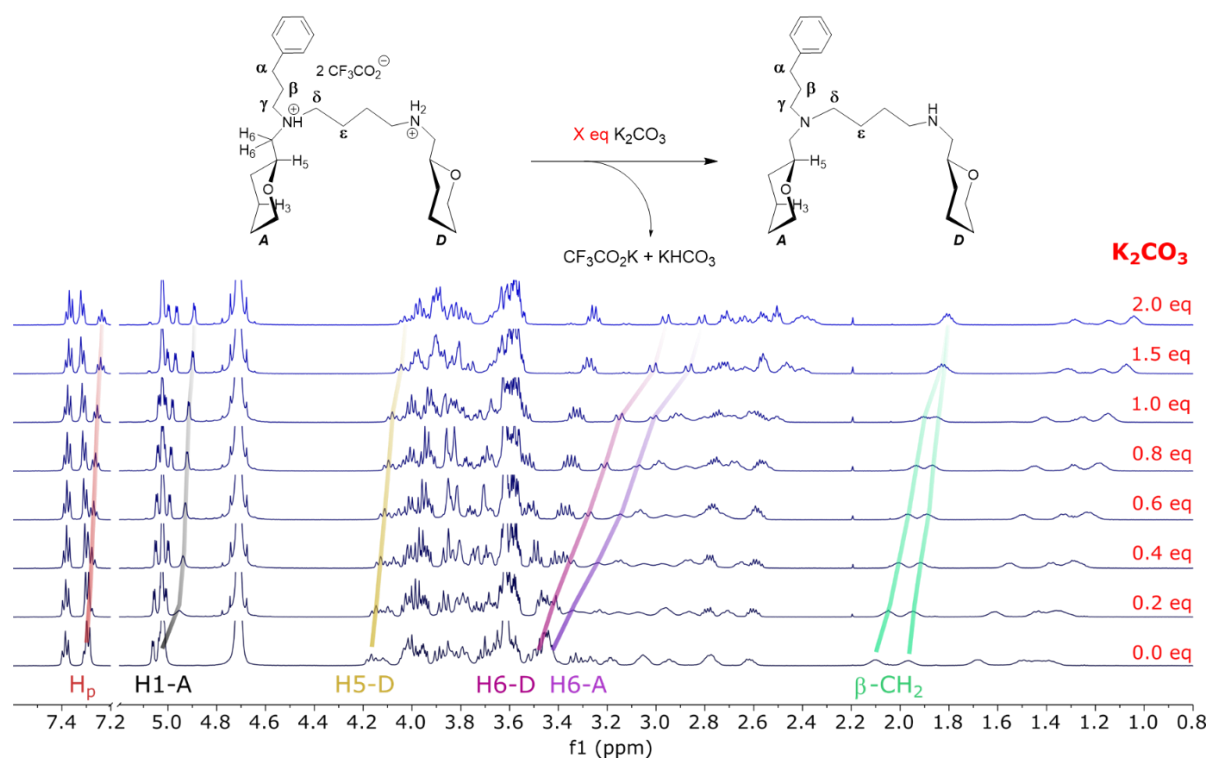


Figure 108 Suivi de l'ajout de K_2CO_3 en RMN (D_2O , 600 MHz, 300 K) du composé **47** ($C = 10$ mM)

Cette étude nous conforte encore plus dans l'idée que l'extraction de solution du dérivé di-substitué **49** pourrait être due à une coopérativité des interactions hôte-invité et hydrophobe. Pour visualiser l'aspect d'un assemblage supramoléculaire hiérarchique à l'échelle moléculaire la DRX reste une technique incontournable et requiert en l'occurrence l'obtention d'un monocristal.

Puisque notre composé précipite en solution, la technique de cristallisation utilisée est de se placer au début de la précipitation (0,9-1,0 eq de base). Une fois que le précipité commence à

apparaître, la solution est filtrée sur un microfiltre PTFE (0,2 μm), chauffée pendant plusieurs heures à 60°C et laissée revenir lentement à température ambiante. Ainsi par évaporation lente de l'eau, des cristaux sous forme de prismes hexagonales (Figure 109) ont été obtenus. L'interprétation des tâches de diffraction est en cours d'investigation mais demeure, pour l'instant, compliquée suite à une forme inhabituelle des tâches de diffractions observées.

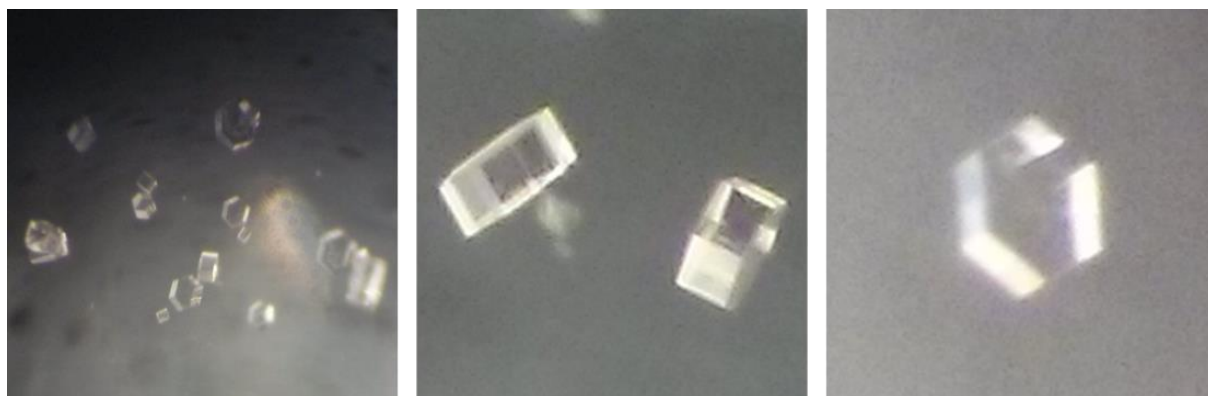


Figure 109 Cristaux sous forme de prismes hexagonales du composé disubstitué **49**

En parallèle, une autre étude de déprotonation a été réalisée avec une base organique cette fois-ci (NEt_3). Or, le même comportement est remarqué, à savoir l'extraction du produit du milieu à 1 eq de triéthylamine. Par conséquent, une cristallisation du système avec la triéthylamine a été réalisée donnant des cristaux en forme de bâtonnets (Figure 110), ce qui nous incite à croire que la forme de l'assemblage est différente de celle générée avec le carbonate de potassium.



Figure 110 Cristaux sous forme de bâtonnets du composé disubstitué **49**

6. Etude d'assemblage à l'état solide du composé diamide **45**

Le composé di-amide non chargé **45** est difficilement soluble dans l'eau arrivant à la saturation à une concentration inférieure à 0,5 mM. De ce fait, son étude en solution a été quasiment impossible. Toutefois, le composé est parfaitement soluble dans le MeOD (Figure 111) et a pu être entièrement caractérisé.

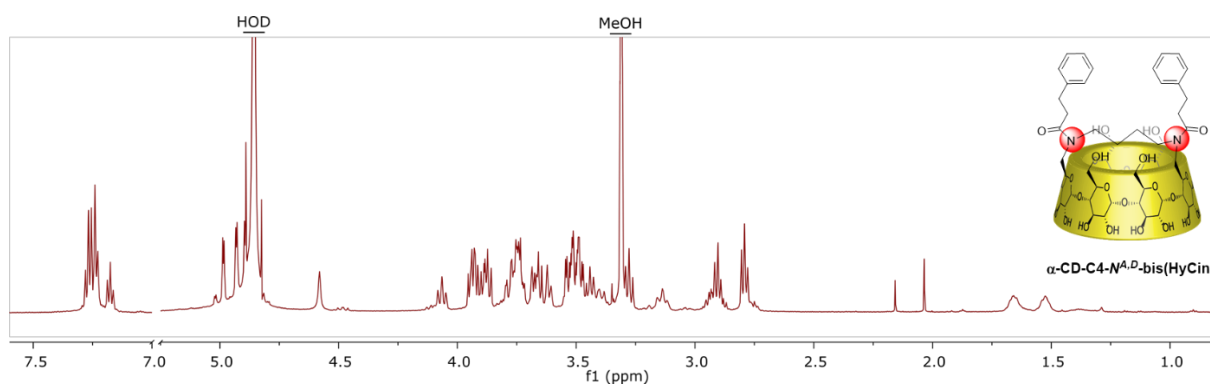


Figure 111 Spectre RMN ^1H (MeOD, 600 MHz, 300 K) du composé **45**

Faute de solubilité du composé, des essais de cristallisation dans l'eau ont été réalisés dans le but d'observer un assemblage supramoléculaire à l'état solide. Par conséquent des cristaux sous forme de petites aiguilles (Figure 112) ont été obtenus après évaporation lente de l'eau.



Figure 112 Cristaux sous forme d'aiguilles du composé **45**

Avec l'aide précieuse de Lise Marie Chamoreau de l'IPCM, une structure cristallographique du composé **45** a été obtenue (Figure 113). L'analyse de la maille cristalline du composé a montré que le rotamère cristallin est sous forme *cis-cis* sur les trois possibles, ce qui est en accord avec les résultats en solution pour les composés substitués en version amide (cf Chapitre 4, page 125).

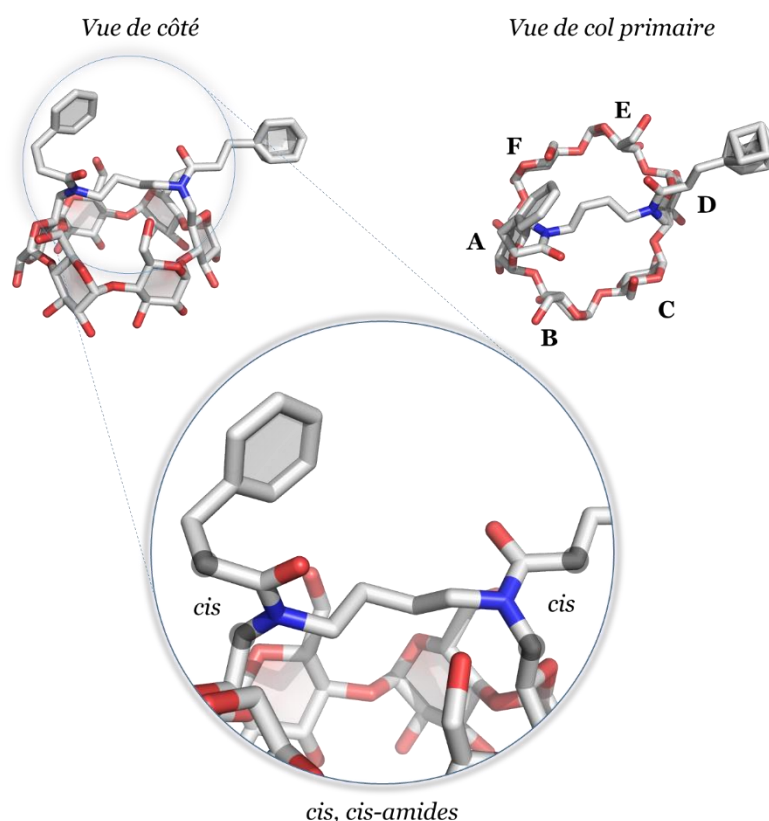


Figure 113 Représentation « stick » du composé **45** sans les hydrogènes et le solvant de cristallisation (H_2O)

Bien que le composé soit de symétrie C_2 en solution, nous observons qu'à l'état solide nous avons une désymétrisation des deux phényles : un est situé dans l'axe de la CD (sucre A) et l'autre est perpendiculaire à l'axe de la CD (sucre D). Par ailleurs le deuxième phényle (sucre D) présente une structure désordonnée, indiquant plusieurs possibilités d'arrangement dans la maille cristalline.

Il est également, important de mentionner que le tore de la cyclodextrine n'est pas déformé, malgré la présence du pont alkyle, ce qui prouve le bon choix de longueur à quatre carbones pour le pont. Par conséquent, aucun changement conformationnel des glucoses n'est observé en particulier, la conformation 4C_1 étant préservée. De ce fait, le réseau intramoléculaire des liaisons hydrogène entre le C2-OH et le C3-OH remplit parfaitement son rôle de stabilisation du tore de la CD. Il est cependant à noter que cette liaison hydrogène de stabilisation du tore de la CD est absente entre les sucres A et B où trois molécules d'eau (O2-W, O10-W, O5-W) jouent le rôle de pont entre les deux (Figure 114).

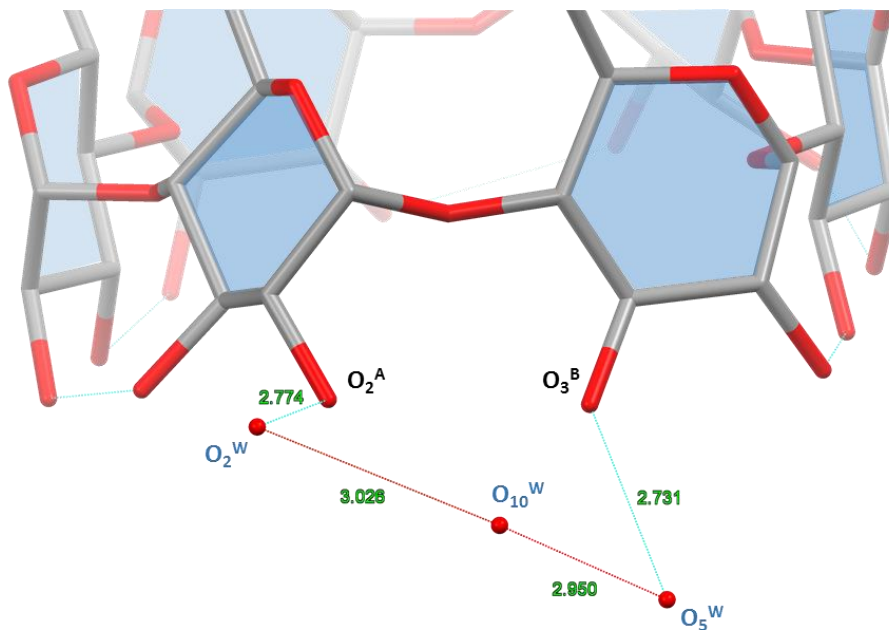


Figure 114 Pont de trois molécules d'eau entre le C2-A-OH et C3-B-OH

En regardant la maille cristalline plus en détail, nous avons observé que le phényle situé sur le sucre A, est inclus dans la cavité d'une autre cyclodextrine formant un polymère supramoléculaire en colonne avec un espacement entre les monomères de **10,1 Å** (Figure 115).

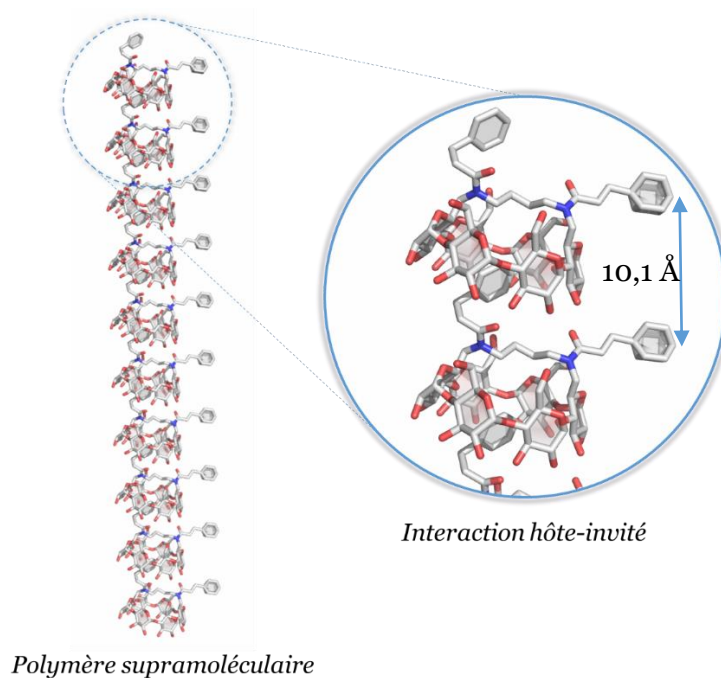


Figure 115 Polymère supramoléculaire en colonne obtenu par l'interaction primaire hôte-invité

La formation de ce polymère est possible grâce à l'effet hydrophobe et aux interactions de van der Waals qui permettent l'inclusion du phényle dans la cavité de la cyclodextrine.

Le polymère est également stabilisé par un réseau de liaison hydrogène (liaison H) impliquant les atomes d'oxygènes des cols primaire et secondaire ainsi que les oxygènes de la liaison amide (O^A et O^D) (Figure 116).

En effet, l'oxygène du premier amide (O^A) est impliqué dans deux liaisons hydrogènes avec notamment O_3-C ($d_{O^A-O_3^C} = 2.627 \text{ \AA}$) ainsi qu'avec une molécule d'eau ($O_{14}-W$, $d_{O^A-O_{14}^W} = 2.742 \text{ \AA}$) qui sert de relais entre O^A et O_3-C . Quant à l'oxygène du deuxième amide (O^D), des liaisons hydrogène ont été observées avec O_2-D ($d_{O^D-O_2^D} = 2.778 \text{ \AA}$) et O_3-D ($d_{O^D-O_3^D} = 2.894 \text{ \AA}$).

De plus de nombreuses liaisons H ont été recensées entre les hydroxyles de la couronne primaire (O_6-B , O_6-C , O_6-F) et ceux de la couronne secondaire (O_2-B , O_3-C , O_2-C , O_3-E , O_2-E , O_3-F) interagissant par des ponts de molécules d'eau et permettant la stabilisation du complexe d'inclusion. Ainsi, la synergie de toutes ces interactions participe à la formation du polymère supramoléculaire linéaire à l'état solide.

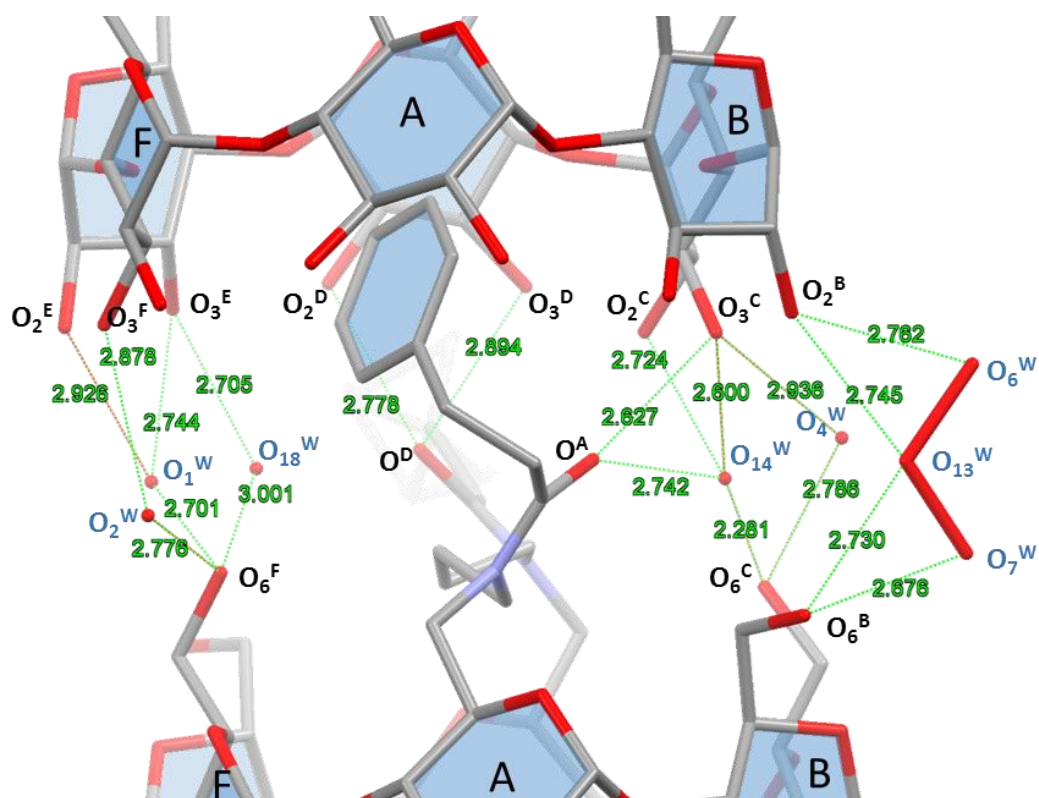


Figure 116 Réseau de liaisons hydrogène permettant la stabilisation du complexe d'inclusion

Puisque le premier phényle (A) joue le rôle d'invité et forme le polymère supramoléculaire linéaire, le deuxième phényle (D) permet la construction d'un assemblage supramoléculaire hiérarchique. Grâce au domaine hydrophobe formé par ce deuxième phényle, une structure hexagonale de polymères supramoléculaire en colonne est formée (Figure 117).

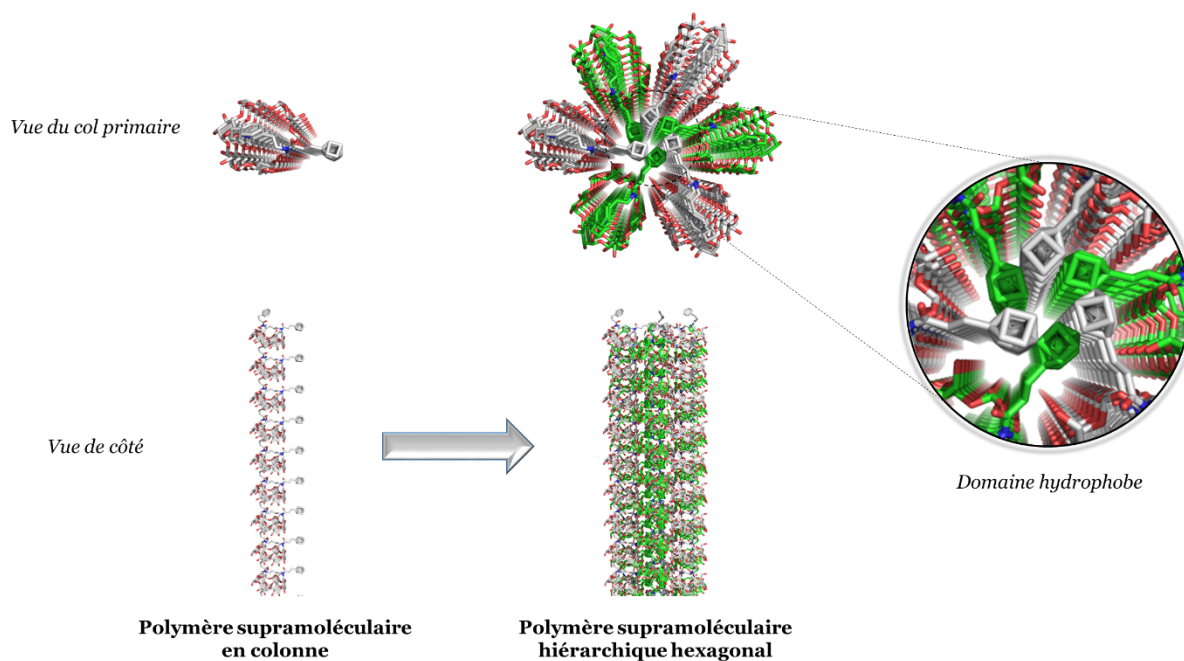


Figure 117 Formation du polymère supramoléculaire hiérarchique sous forme hexagonale

En effet, la création du domaine hydrophobe au milieu est due à l'interaction entre les phényles D des six colonnes de polymères supramoléculaires linéaires (Figure 117 : 3 colonnes grises et 3 colonnes vertes). Ainsi la forme hexagonale en colonne provient de l'empilement de deux trimères décalés de 60° l'un par rapport à l'autre (Figure 118). Par ailleurs, la distance entre les plans formés par les trimères verts et les trimères gris est de $5,041 \text{ \AA}$ ce qui est deux fois plus petite que la distance entre les monomères d'une seule colonne ($10,1 \text{ \AA}$).

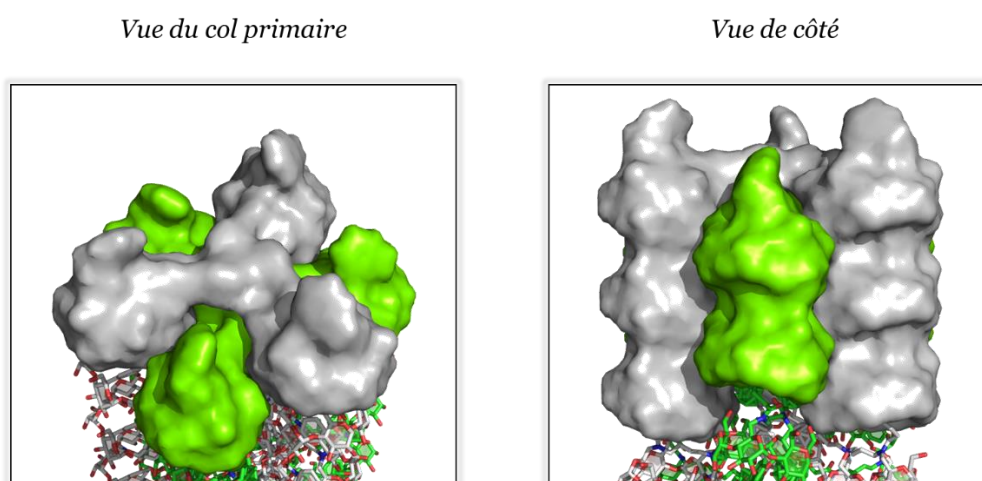


Figure 118 Interaction hydrophobe entre les trimères et auto-assemblage sous forme hexagonale

Cette organisation particulière pourrait être expliquée par la nécessité du système à minimiser la gêne stérique entre deux CDs situées côte à côte. De plus, la longueur du deuxième bras qui crée le domaine hydrophobe pourrait ne pas être assez grande pour permettre la disposition des cyclodextrines l'une à côté de l'autre.

En regardant plus en détail la structure cristalline, nous pouvons remarquer que la somme de plusieurs types d'interactions guide le polymère supramoléculaire en colonne vers la formation d'un niveau de hiérarchie supérieur.

Dans un premier temps, en déterminant le barycentre du phényle D il est possible de calculer la distance entre chaque phényle impliqué dans la formation du trimère. Ceci nous amène à un triangle équilatéral de 5,194 Å de côté, ainsi qu'à la distance entre les barycentres des deux trimères $d_{b-d} = 5,866$ Å (Figure 119). Le fait de n'avoir aucune molécule d'eau à proximité des phényles D, prouve que cette orientation est principalement régie par l'effet hydrophobe. Il se peut également que le désordre généré soit dû à des faibles interactions de π - π stacking qui serait plutôt sous forme de « T-stacking ». Néanmoins, les distances entre les phényles sont un peu élevées comparées aux distances classiques d'interactions π - π stacking (3,5-4 Å).^[136]

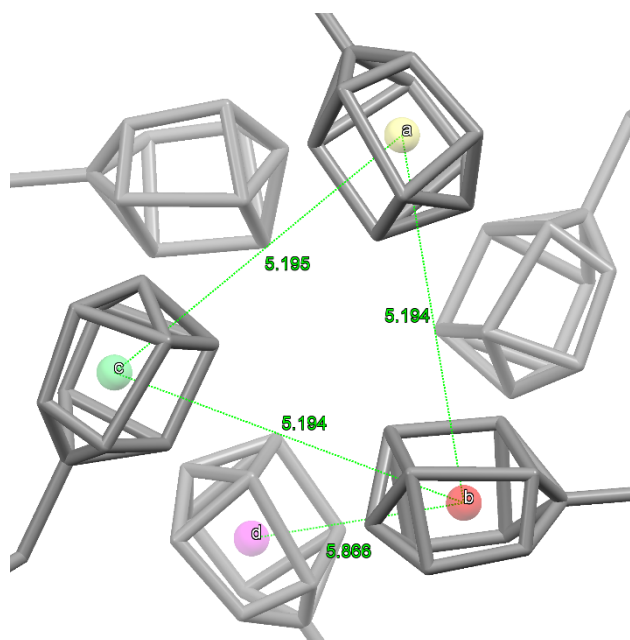


Figure 119 Triangle décrit par les barycentres au sein du trimère

Le réseau de liaisons H constitue un autre paramètre non négligeable dans la formation et la stabilisation de l'assemblage hiérarchique hexagonal. Les liaisons H participent également à l'adoption privilégiée de la structure décalée entre les deux trimères. Cela est notamment rendu possible grâce aux interactions entre les hydroxyles de la couronne primaire (O6-B, O6-C, O6-E, O6-F) et ceux de la couronne secondaire (O3-D, O2-E, O3-E, O2-F, O3-F). De plus, l'oxygène anomérique de l'unité C (O_5^c) et les oxygènes des molécules d'eau servant de pont de liaison H (Figure 120) permettent de stabiliser cette structure hexagonale.

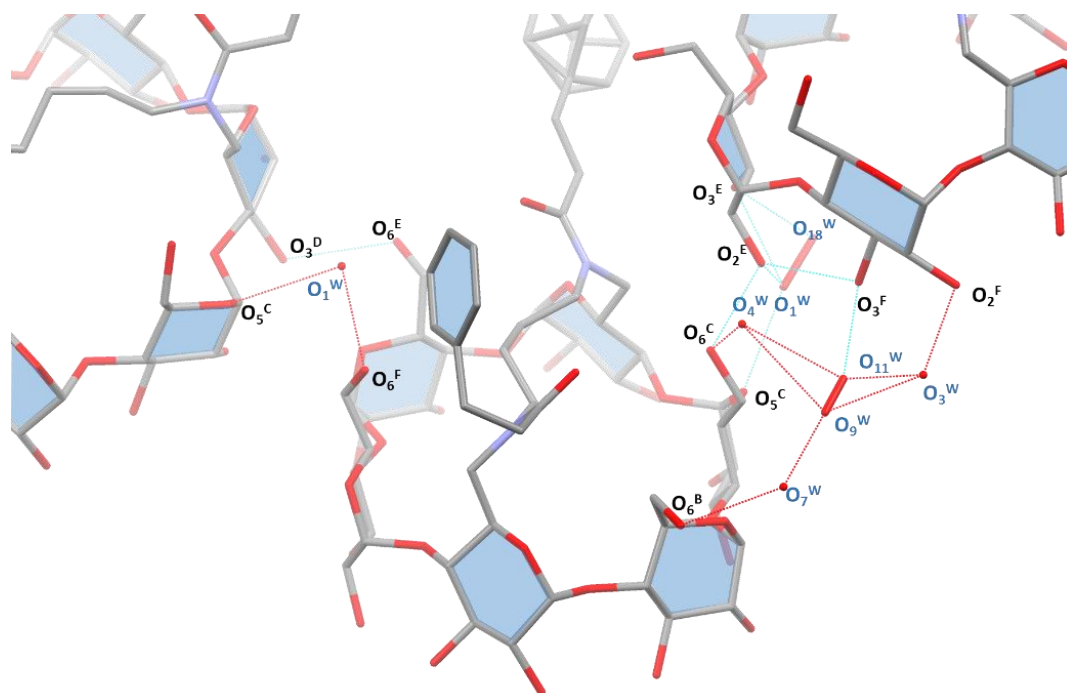


Figure 120 Réseau de liaison H participant à la formation d'assemblage supramoléculaire hiérarchique

Le système continue son organisation supramoléculaire en passant à un niveau de hiérarchie supérieur. Par l'intermédiaire d'un réseau complexe de liaisons hydrogène l'assemblage supramoléculaire hiérarchique hexagonal évolue vers un réseau cristallin hexagonal qui représente le dernier niveau de hiérarchie de l'assemblage supramoléculaire (Figure 121).

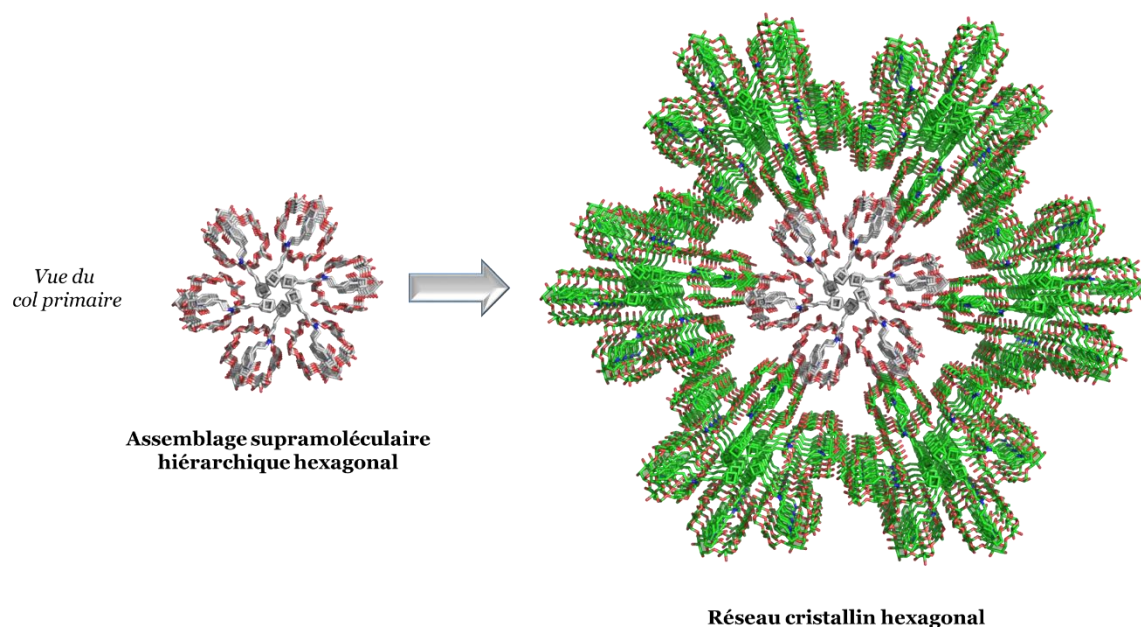


Figure 121 Formation d'un réseau hexagonal de polymères supramoléculaires hexagonaux

De cette manière, à partir du monomère **45** nous avons réussi à construire un assemblage supramoléculaire hiérarchique à l'état solide. Cet assemblage, à 3 niveaux de hiérarchie, a pu

être obtenu grâce notamment à la deuxième fonction hydrophobe (Figure 122). L'organisation à chaque niveau est possible grâce à la synergie de plusieurs types d'interactions non-covalentes :

- **Niveau 1** : effet hydrophobe, interactions de van der Waals, liaisons hydrogène.
- **Niveau 2** : effet hydrophobe, π - π stacking, liaisons hydrogène.
- **Niveau 3** : liaisons hydrogène.

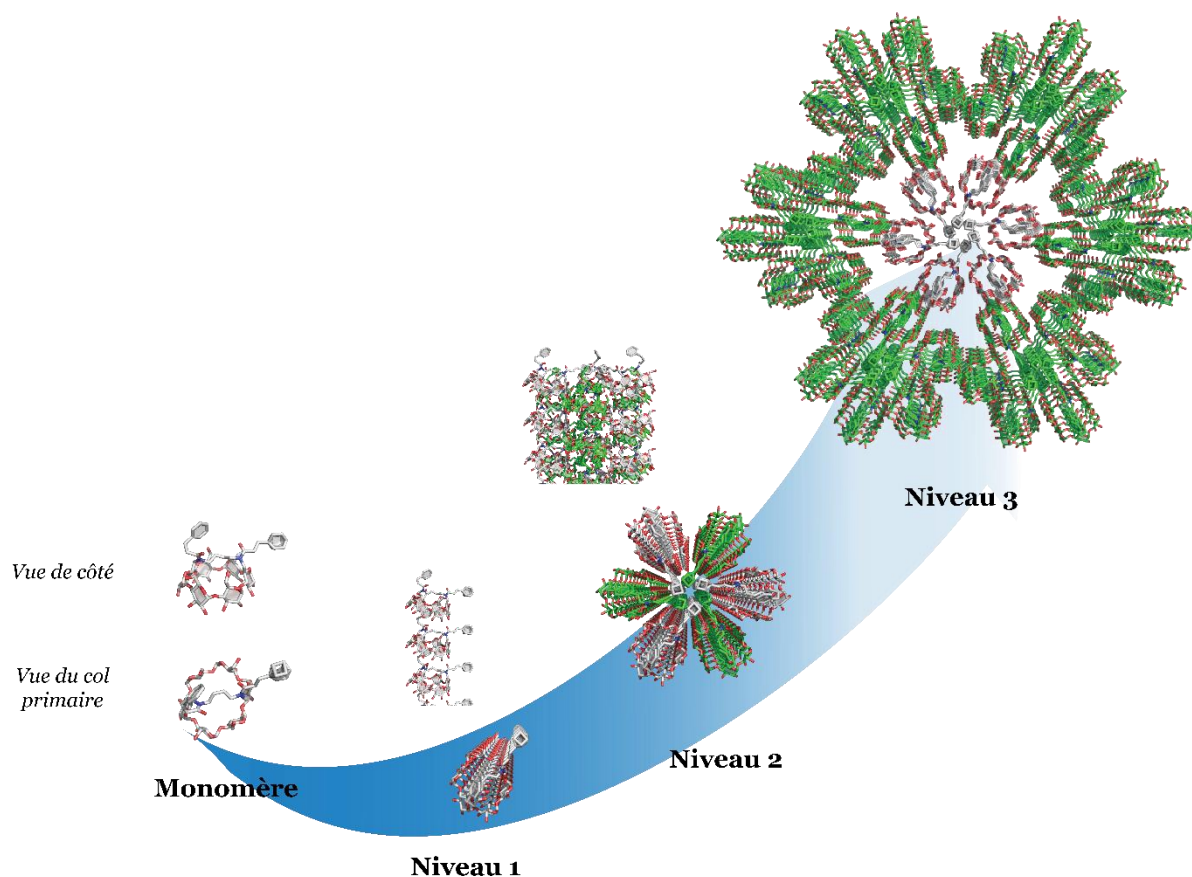


Figure 122 Assemblage supramoléculaire hiérarchique sous forme hexagonale du composé **45**

Cette observation à l'état solide nous conforte dans l'hypothèse que la di-fonctionnalisation des CDs est une stratégie efficace pour obtenir de nouvelles structures supramoléculaires hiérarchiques. Néanmoins, l'obtention d'assemblages hiérarchiques en solution reste notre plus grand défi et pour y parvenir nous avons décidé de di-fonctionnaliser le composé ponté **41** de manière asymétrique, au regard à l'axe de symétrie C_2 .

Cette étude sera décrite dans la partie suivante.

C. Difonctionnalisation asymétrique du dérivé ponté **41**

Etant donné que notre but est d'obtenir un assemblage supramoléculaire hiérarchique en solution, nous nous sommes tournés vers la stratégie permettant d'obtenir des composés solubles dans l'eau (l'amination réductrice). De plus, compte tenu des premiers résultats du composé symétrique **49** qui montrent la formation d'oligomères supramoléculaires en solution, nous avons décidé d'augmenter le caractère hydrophobe de la seconde fonction en remplaçant le phényle par un adamantane (Ada) ou encore par un groupement pentafluorobenzène (pFB) (Figure 123).

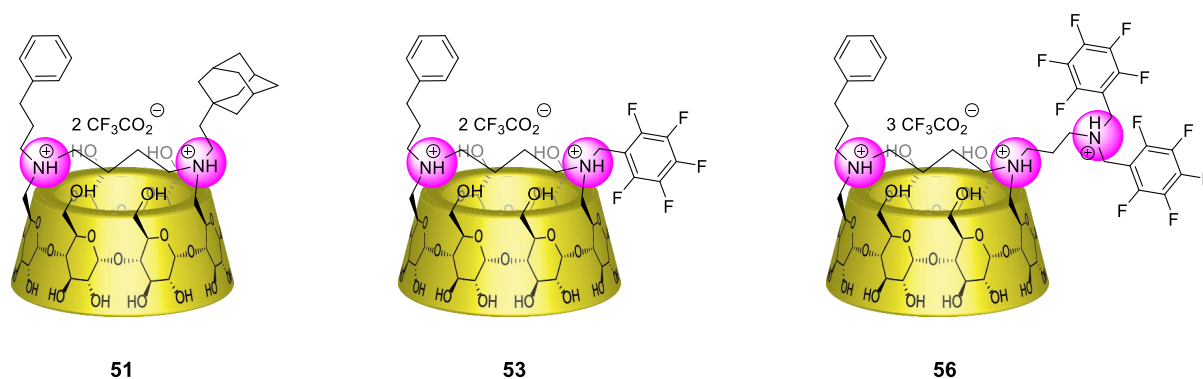


Figure 123 Composés asymétriques possédant une seconde fonction hydrophobe

1. Synthèses des composés asymétriques

Les composés asymétriques ont été synthétisés à partir du composé mono substitué **46** utilisant les deux stratégies suivantes : l'amination réductrice pour les composés **51** et **53** et la substitution nucléophile pour le dérivé **56**.

La synthèse du produit **51** (Schéma 15) est réalisée à partir du dérivé monosubstitué **46** en utilisant une réaction d'amination réductrice avec le 2-adamantyléthanal en présence de triacétoxyborohydrure de sodium dans le DCM pendant 1h 30 à température ambiante, pour donner le dérivé **50** avec un excellent rendement de 94%. Ensuite ce dernier a été engagé dans une réaction d'hydrogénolyse en présence de palladium (0) sur charbon et d'acide trifluoroacétique pour donner le composé souhaité **51** avec un rendement de 50% après purification par HPLC.

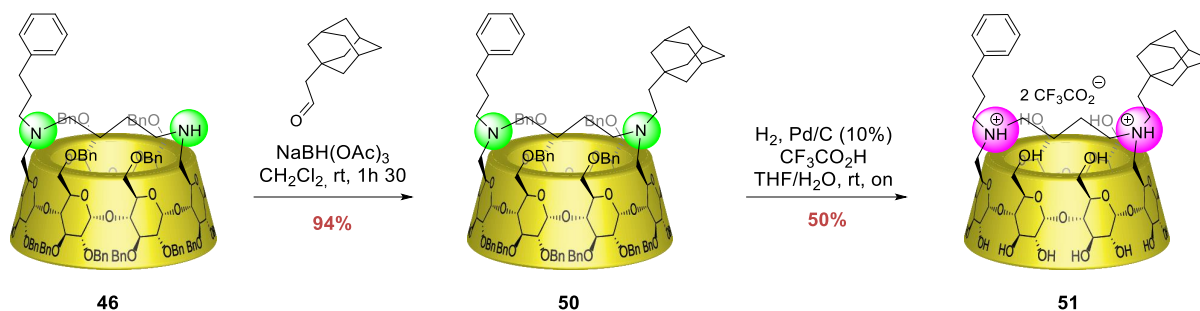


Schéma 15 Synthèse du composé adamantane 51

La synthèse du produit **53** (Schéma 16) commence également par une réaction d'amination réductrice entre le pentafluorobenzaldehyde et le dérivé monosubstitué **46** pour donner le dérivé **52** avec un rendement de 76%. Ensuite ce dernier est engagé dans une réaction d'hydrogénolyse en présence de palladium (o) sur charbon et d'acide trifluoroacétique pour donner le composé souhaité **53** avec un rendement de 71%, après purification par HPLC.

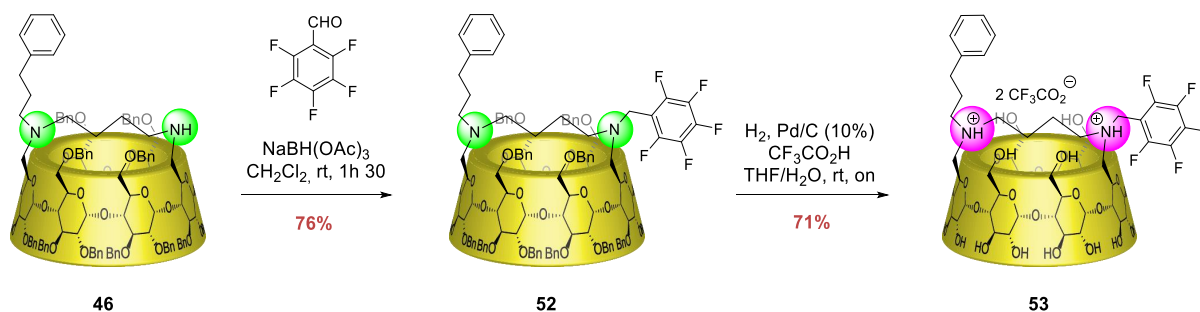


Schéma 16 Synthèse du composé 53

La synthèse du composé **56** (Schéma 17) nécessite tout d'abord la préparation de l'intermédiaire de réaction **54** qui est synthétisée après une étape de double amination réductrice à partir de pentafluorobenzaldehyde et de 3-bromo-propanamine, pour donner le composé souhaité avec un rendement de 39%. Ensuite ce dernier est engagé dans une réaction de substitution nucléophile avec le dérivé **46** en présence de carbonate de potassium et d'iodure de potassium pour donner le dérivé **55** avec un rendement de 45%. Finalement le composé perbenzylé subit une réaction d'hydrogénolyse en présence de palladium (o) sur charbon et d'acide trifluoroacétique pour donner le composé souhaité **56** avec un rendement de 87%.

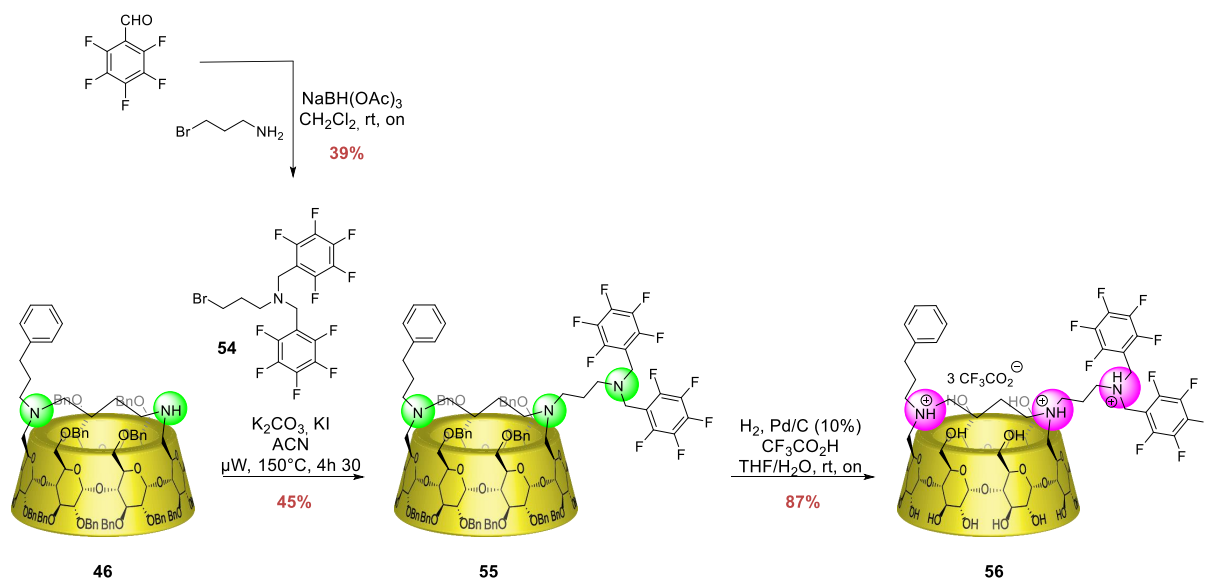


Schéma 17 Synthèse du composé **56**

2. Etude d'assemblage en solution des composés asymétriques

Des tests de solubilité ont été réalisés pour les composés asymétriques et nous avons constaté que les composés di-chargés **51** et **53** sont solubles dans l'eau, tandis que le dérivé tri-chargé **56** n'est absolument pas soluble malgré les trois charges présentes. De ce fait l'étude d'assemblages en solution a été réalisée sur les composés di-chargés, pendant que des tests de cristallisation ont été réalisés sur le composé tri-chargé.

Après avoir confirmé l'inclusion du phényle dans la cavité de la CD par T-ROESY pour les deux composés, des études de DOSY et de viscosité ont été réalisées pour pouvoir effectuer la comparaison avec le composé symétrique **49**. Par ailleurs une solubilité assez élevée a été également enregistrée pour les deux composés étudiés : 175 mM pour le dérivé **51** et 190 mM pour le dérivé **53**.

Suite à ces études nous remarquons que le comportement de ces composés est similaire à celui du composé symétrique, à savoir la dépendance du coefficient de diffusion à la concentration ainsi que l'augmentation de la viscosité du milieu. Malgré l'effet exacerbé du caractère hydrophobe de la seconde fonction, il n'y a pas de différence flagrante en DOSY et en viscosimétrie, quant à la taille de l'assemblage supramoléculaire formé (Figure 124).

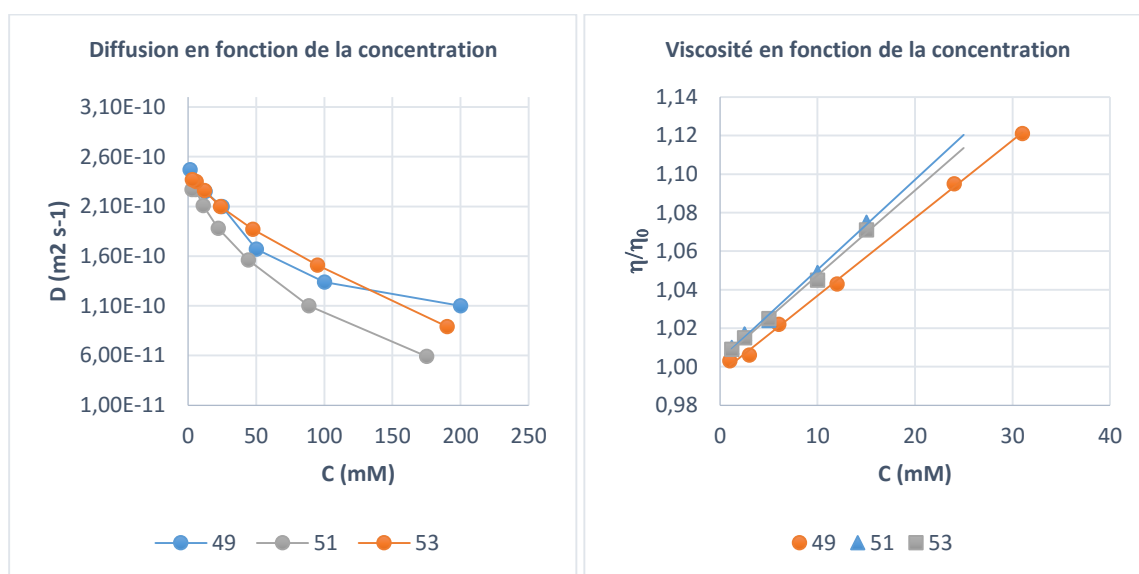
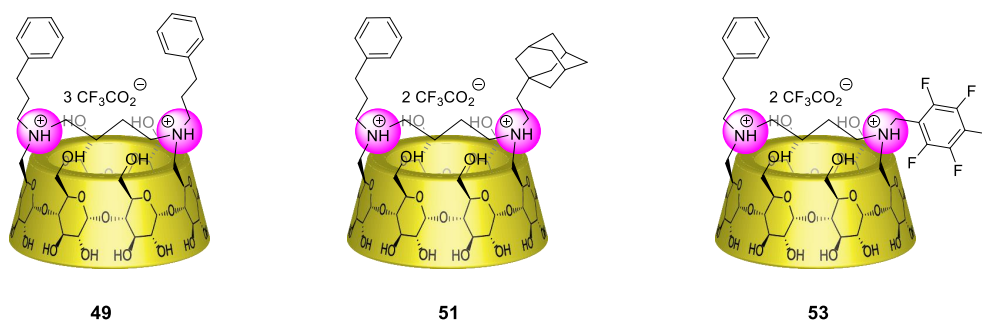


Figure 124 Etude de DOSY (D_2O , 600 MHz, 300 K) et de viscosité des composés **49**, **51** et **53**

Nous espérons ainsi pouvoir cristalliser ces composés pour étudier leur comportement à l'état solide. Des études de cristallisation sont actuellement en cours pour regarder si les composés asymétriques adoptent une organisation privilégiée à l'état solide.

D. Conclusion des études

Pour conclure ce chapitre, nous avons développé de nouvelles briques moléculaires difonctionnalisés à base d' α -CD en appliquant une stratégie de pontage pour éviter la formation d'espèces compétitives comme le dimère tête à tête et le composé auto-inclus. Pour cela nous avons utilisé un pont alkyle à 4 carbones qui s'est avéré par la suite être la bonne longueur pour ainsi garder les propriétés de complexation de la CD native. Nous avons ensuite mono- et difonctionnalisés le précurseur ponté en utilisant deux stratégies (l'amination réductrice et le couplage peptidique) qui ont abouti à des composés au comportement différent.

Par conséquent, les composés contenant un seul bras hydrophobe solubles dans l'eau n'ont montré que des oligomères supramoléculaires en solution d'après les nombreuses techniques de caractérisation utilisés (RMN, Viscosimétrie, cryo-TEM, SANS). En introduisant un second bras hydrophobe, nous avons obtenu à l'état solide un assemblage supramoléculaire hiérarchique original s'organisant en trois niveaux. D'autres études en solution ont été

réalisées sur les composés avec deux bras hydrophobes, mais à nouveau que des oligomères supramoléculaires ont été observés, montrant que l'obtention de PS en solution s'avère être une tâche ardue. De ce fait, des investigations sont en cours pour étudier leur comportement à l'état solide.

Suite à ces travaux, et dans le but d'augmenter la taille de nos oligomères, l'utilisation d'une matrice rigide qui permettrait de former un assemblage supramoléculaire hiérarchique a été envisagée. Puisque nos composés possèdent des charges positives, notre choix s'est tourné vers l'ADN. Dans ce contexte l'obtention d'un assemblage supramoléculaire hiérarchique serait possible grâce aux interactions impliquant les ammoniums des monomères de CD et les phosphates de la matrice d'ADN (Figure 125).

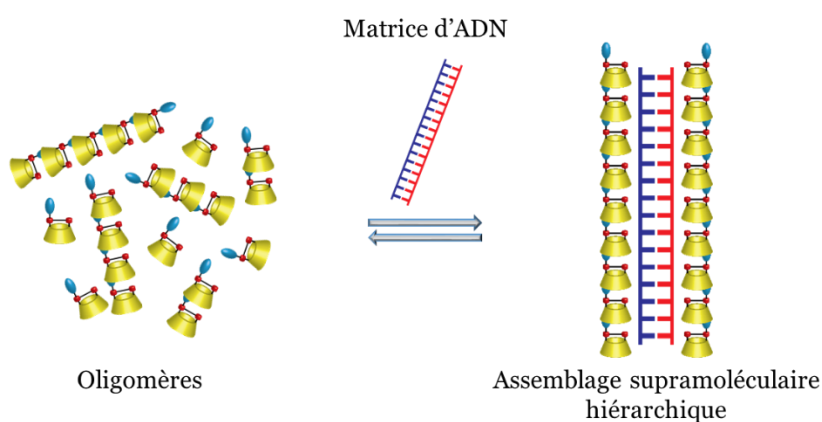


Figure 125 Stratégie de construction d'un assemblage supramoléculaire hiérarchique en utilisant des monomères de CD et une matrice d'ADN

La stratégie de l'utilisation d'une matrice d'ADN pour former un assemblage supramoléculaire hiérarchique à base de CD fera l'objet d'une étude décrite dans le chapitre suivant.

Chapitre 4 :
Utilisation d'une matrice d'ADN pour
construire un assemblage
supramoléculaire hiérarchique

I. Assemblage supramoléculaire hiérarchique utilisant une matrice d'ADN double brin

A. Compaction d'ADN : état de l'art

Dans le milieu naturel, l'ADN génomique est très long, fortement chargé et plutôt rigide ce qui sous-entend qu'il doit subir une compaction importante pour tenir dans des espaces confinés (ex : le noyau des cellules eucaryotes). Pour cela la cellule dispose d'outils comme les protéines histones qui permettent la condensation de l'ADN en chromatine.^[137] Un des principaux intérêts de la compaction est la régulation de l'expression des gènes, mais elle peut être utilisée également pour la protection de l'ADN du stress chimique, biochimique et mécanique.^[138,139]

Ce processus de compaction peut également être reproduit *in vitro* et de nombreuses recherches sont déjà menées dans ce domaine.^[140] Le repliement de l'ADN a lieu suite à des interactions intramoléculaires des monomères (bases) de l'ADN survenues après l'ajout d'un agent de compaction approprié. Il faut savoir qu'en solution l'ADN adopte une structure enroulée, due à la répulsion des charges négatives des groupements phosphate. De ce fait, en ajoutant un agent de compaction, l'ADN est replié sur lui-même pour donner une structure sous forme globulaire (Figure 126).

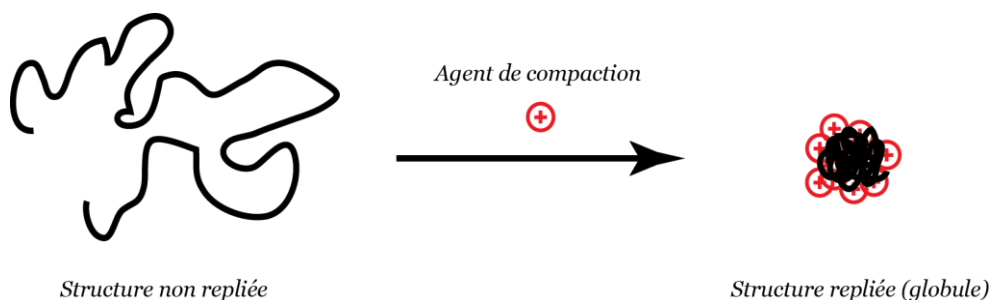


Figure 126 Représentation graphique du repliement d'ADN en solution en présence d'un agent de compaction

Par conséquent, suivant l'agent de compaction utilisé il existe trois principaux modes de compaction (Figure 127).^[141] Le premier mode est appelé « tout ou rien » (all-or-none) au cours duquel il n'y a aucun état intermédiaire de repliement. Ce mode est caractérisé par une coexistence entre la forme non repliée et la forme totalement repliée. Le deuxième mode implique une transition progressive de la forme non repliée à la forme repliée. Et finalement le troisième mode de compaction utilise des objets nanométriques sur lesquels l'ADN s'adsorbe et s'enroule progressivement.

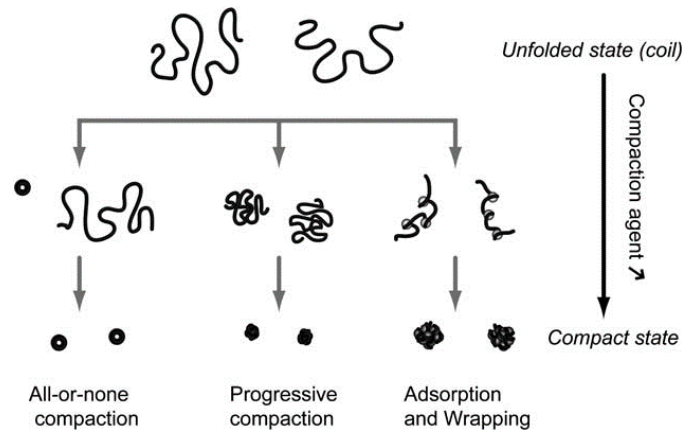


Figure 127 Modes de compaction de l'ADN (adaptation à partir de la réf. 140)

En règles générales, pour réaliser une compaction d'ADN il est nécessaire d'avoir des agents de compaction chargés positivement, pour interagir avec les phosphates. Toutefois, il est important de noter que la neutralisation des phosphates n'est pas directement responsable du repliement de l'ADN, mais est plutôt utilisée dans le but d'estimer le début de compaction. Il a été prouvé que pour une large gamme d'agents de compaction et de conditions expérimentales, la compaction de l'ADN a lieu à un taux de neutralisation (θ) de 89%.^[142] De plus, aucune compaction n'a été observée avec des agents de compaction ayant un nombre de charge $Z = 1, 2$ malgré une valeur optimale du taux de neutralisation $\theta = 76\%$ et 88% respectivement. En revanche, les espèces cationiques avec $Z \geq 3$ (ex : spermidine) peuvent compacter l'ADN à condition d'avoir une densité de charges critique (ρ^*) assez élevée (Figure 128).

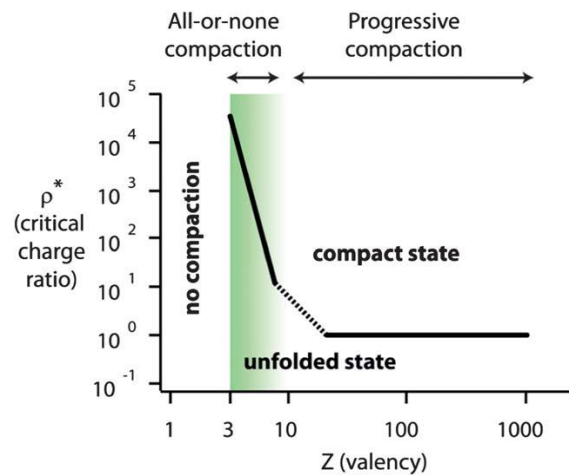


Figure 128 Modes de compaction de l'ADN tenant compte de la densité de charges critique (ρ^*) et le nombre de charges (Z) de l'agent de compaction (adaptation à partir de la réf. 140)

B. Cyclodextrine : agent de compaction de l'ADN

Dans la littérature, il existe très peu d'exemples de compaction d'ADN impliquant l'utilisation de cyclodextrines. Généralement, les CDs sont utilisées plutôt dans le but de décompacter l'ADN lorsque des agents de compaction de type tensioactifs sont utilisés.^[143] Dans ce cas, en formant un complexe d'inclusion CD/Tensioactif, la concentration effective de l'agent de compaction est réduite ce qui entraîne la décompaction de l'ADN.

Néanmoins, il existe quelques exemples où les CDs permettent la compaction de l'ADN. Amiel a notamment développé un polymère covalent à base de β -CD qui en présence d'un invité cationique de type adamantane, forme un complexe d'inclusion et permet la compaction de l'ADN par interaction hôte-invité.^[144]

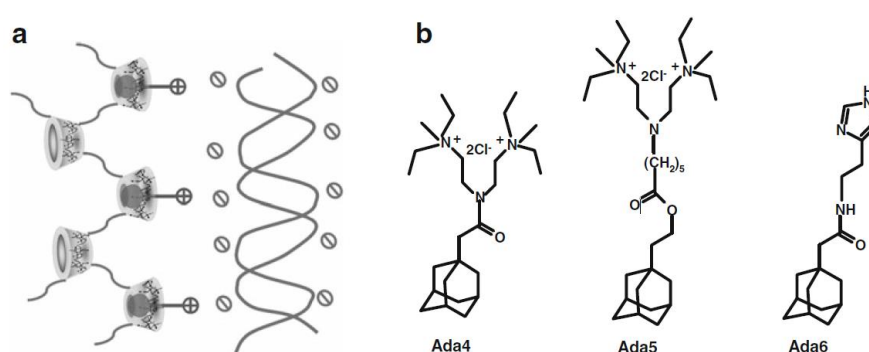


Figure 129 Compaction de l'ADN impliquant l'utilisation de β -CD : a) Polyplexe formé par un polymère covalent de β -CD, d'invité Ada chargé positivement et d'ADN chargé négativement ; b) Invités cationiques type Ada

Un autre exemple décrit par Feng, emploie un pseudopolyrotaxane 2D contenant des monomères de β -CD mono-chargés enfilés sur l'axe du rotaxane, ainsi qu'un pourcentage donné de cucurbit[6]urils.^[145] Le pouvoir de compaction est différent selon la quantité de cucurbit[6]uril utilisée, et le système le plus efficace est atteint avec 70% de cucurbit[6]uril.

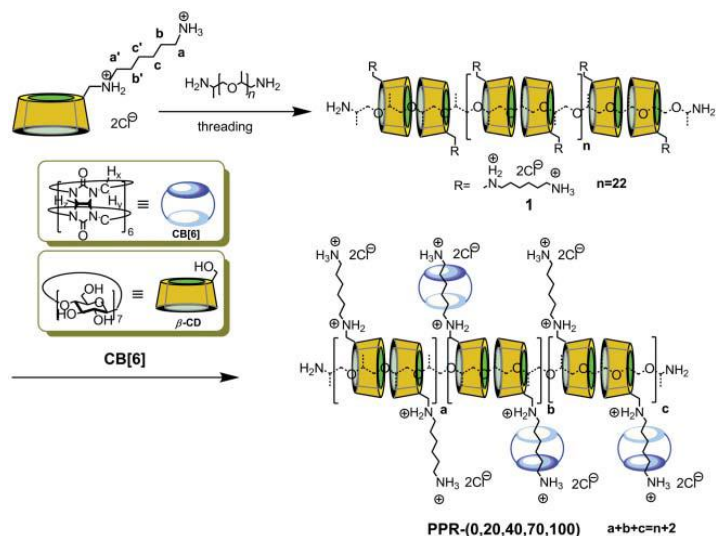


Figure 130 Préparation du pseudopolyrotaxane 2D utilisé pour la compaction de l'ADN

En collaboration avec le Pr Baigl de l'Ecole Normale Supérieure, nous nous sommes intéressés à la compaction d'ADN utilisant les monomères di-chargés développés au laboratoire. Par conséquent, notre idée a été de former un polymère supramoléculaire par effet « template » qui permettra ensuite le repliement de la molécule d'ADN. Dans ce contexte, l'ADN joue le rôle de matrice anionique et permet la formation de manière locale d'un assemblage hiérarchique supramoléculaire responsable de la compaction (Figure 131).

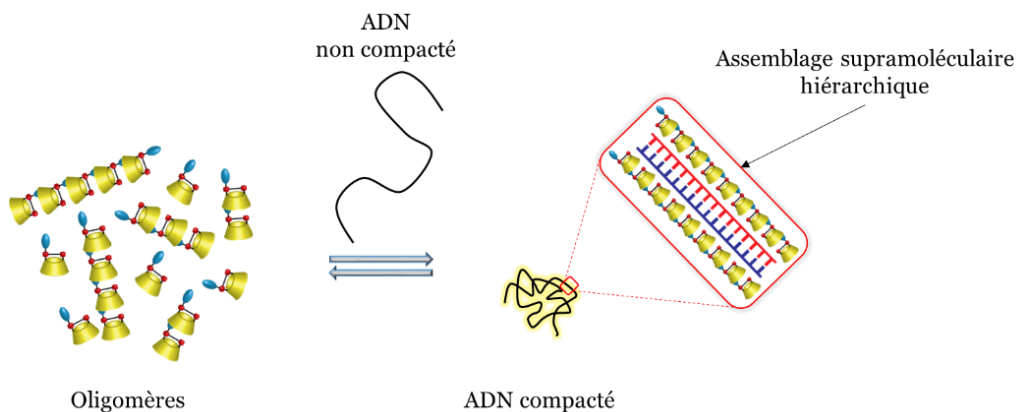


Figure 131 Formation locale d'un assemblage supramoléculaire hiérarchique permettant la compaction d'une molécule d'ADN

Plusieurs composés en version α -CD mono et di-chargés ont été envisagés et les expériences ont été réalisées dans le cadre d'un nouveau sujet de thèse au laboratoire réalisée par J. Rossignol (Figure 132).

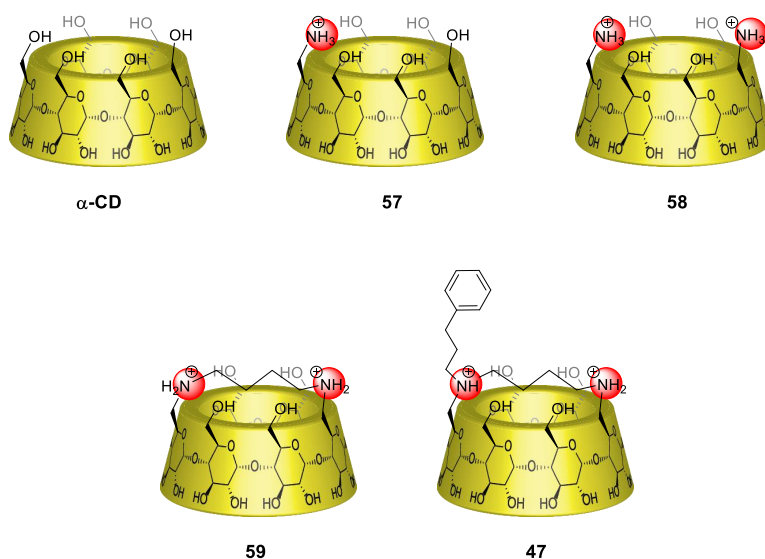


Figure 132 Agents de compaction di-chargés en version α -CD

L'étude de la compaction d'ADN est réalisée en utilisant la microscopie par fluorescence en temps réel, ce qui implique la présence d'un intercalant (YOYO-1 iodide) dont la fluorescence

augmente une fois l'ADN replié. Une grande molécule d'ADN (T4-DNA : 150 Kpb) est utilisée, le tout dans un milieu tamponné (Tris-HCl). Ainsi, après décompte du nombre de molécules d'ADN, un diagramme de prédominance des espèces non compactées et compactés est construit en fonction de la concentration (Figure 133).

Dans un premier temps, pour l'étude contrôle avec l' α -CD native, aucune compaction n'a été observée, d'où la nécessité d'avoir des charges. Ensuite, un début de compaction a été observé avec les composés mono- et di-chargé non pontés (**57**, **58**) ce qui constitue une nouveauté par rapport à ce qui est décrit dans la littérature. En améliorant notre système et notamment en introduisant le pont alkyle (**59**), la compaction a lieu à partir de 150 μ M, similaire à la spermidine ($Z = 3$, $C_{\text{compaction}} = 200 \mu\text{M}$).^[141] De plus, la concentration de compaction est encore plus petite pour le composé monosubstitué **47** (25 μ M), ce qui indique clairement que cette baisse est due à la présence du groupement phényle. En effet, ce comportement peut être expliqué par une coopérativité des interactions hydrophobes et électrostatiques qui permet une augmentation locale de la densité de charges provoquant le repliement de l'ADN.

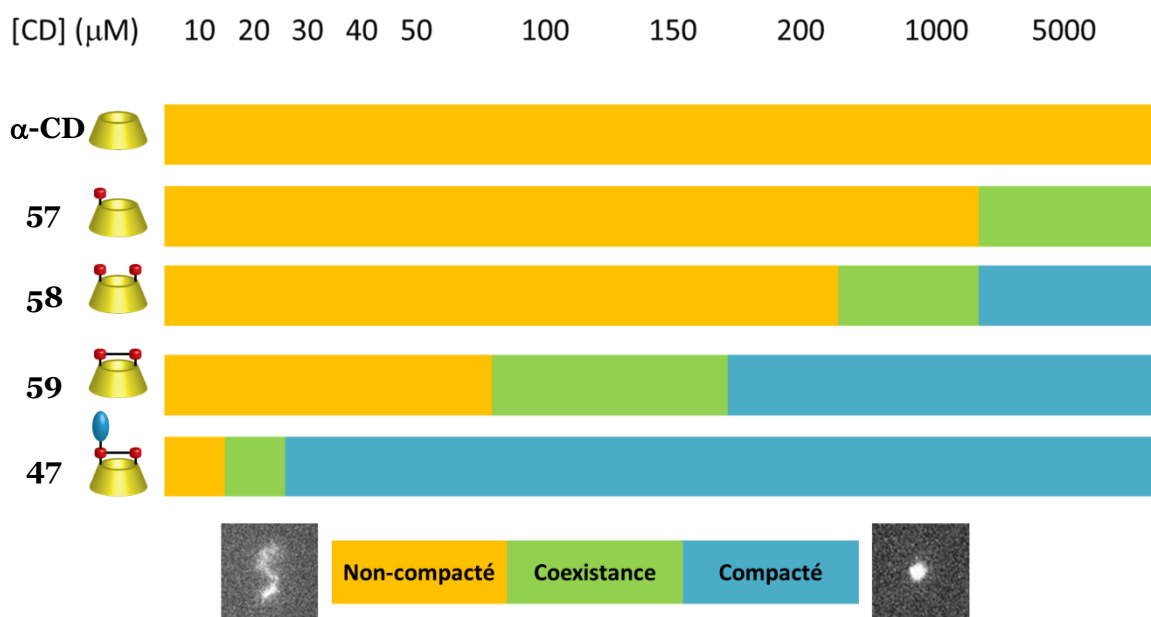


Figure 133 Etude de compaction et diagramme de prédominance des espèces en fonction de la concentration des agents de compactions

Cette découverte constitue une nouveauté par rapport à ce qui est décrit dans la littérature, car à notre connaissance il n'existe pas de système di-chargé et encore moins à base de polymère supramoléculaire de CD permettant de compacter l'ADN. D'autres études sont en cours d'investigation, notamment, sur des dérivés cationiques de β -CD.

II. Contrôle de la structure primaire du PS utilisant une matrice d'ADN simple brin

A. Etat de l'art

Les bio-macromolécules telles que les enzymes et les virus accomplissent de nombreuses fonctions complexes grâce à leur contrôle structural exquis. L'emplacement optimal de leurs groupements fonctionnels demande une maîtrise absolue de la structure primaire (1D) et secondaire (3D). C'est pourquoi, le contrôle de la structure primaire, c'est-à-dire la séquence des monomères, d'un polymère est un défi scientifique majeur, tandis que le but ultime serait la maîtrise de la structure secondaire (structure 3D).

Durant les dernières décennies, de nombreux scientifiques ont cherché à synthétiser des polymères de séquences contrôlées en utilisant une matrice d'ADN. D'énormes progrès dans ce domaine ont été réalisés par Liu, qui a développé la polymérisation d'acides peptidonucléiques (APN) à l'aide d'une matrice d'ADN.^[146,147] Il utilise des pentamères d'APN liés de façon covalente à la matrice d'ADN qui lui permet ensuite de contrôler la séquence du polymère (Figure 134).

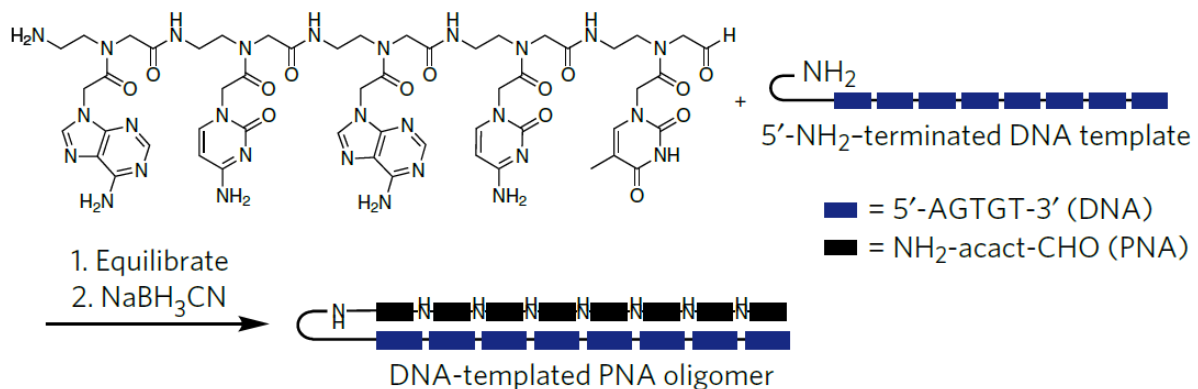


Figure 134 Polymérisation d'un pentamère d'APN (H₂N-acact-CHO) en utilisant une matrice d'ADN (adaptation à partir de la réf. 146)

Plus récemment, le même groupe a développé une stratégie capable de générer un polymère avec une séquence contrôlée et dont les monomères n'ont pas nécessairement besoin de s'hybrider directement sur la matrice d'ADN.^[148] Pour ce faire, un macrocycle contenant un site de reconnaissance d'ADN clivable (*PNA adapter*) a été préparé pour chaque brique moléculaire (Figure 135).

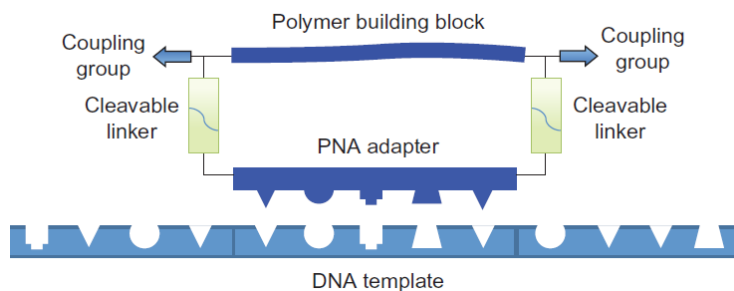


Figure 135 Substrat macrocyclique pour la synthèse de polymère de séquence contrôlée (adaptation à partir de la réf. 148)

Le principe de cette méthode est que le substrat macrocyclique vient s'hybrider sur la matrice d'ADN, organisant les briques moléculaires le long de la matrice. Ensuite une réaction de couplage (réaction CuAAC) attache les monomères entre eux et finalement l'espaceur (*cleavable linker*) est coupé pour libérer l'adaptateur APN et donner le polymère de séquence contrôlée (Figure 136).

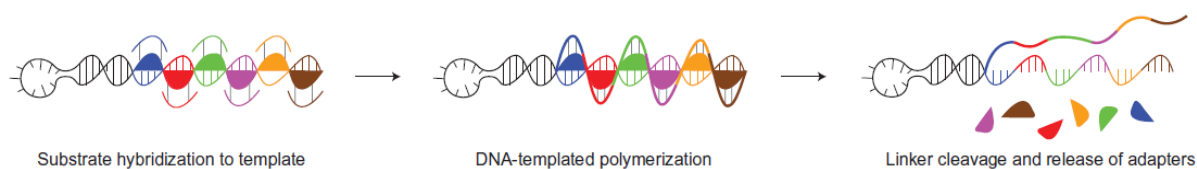


Figure 136 Polymérisation covalente à base de monomères macrocycliques (adaptation à partir de la réf. 148)

Ce système a un énorme potentiel pour le développement de toute une librairie de polymères synthétiques à l'échelle du laboratoire et pour révéler le potentiel évolutif des macromolécules. Néanmoins, l'inconvénient de cette stratégie est la liaison covalente entre les monomères et la limitation de groupements fonctionnels qui ne déforment pas les APNs.

A ce jour, le contrôle de la séquence d'un polymère supramoléculaire n'a jamais été réalisé. Seule la taille des polymères supramoléculaires a pu être maîtrisée par Meijer.^[149] Cela a été rendu possible en utilisant une matrice d'ADN simple brin composé de 40 thymines (**dTq**) avec des monomères à base de naphthalène (**G1-G2**) (Figure 137).

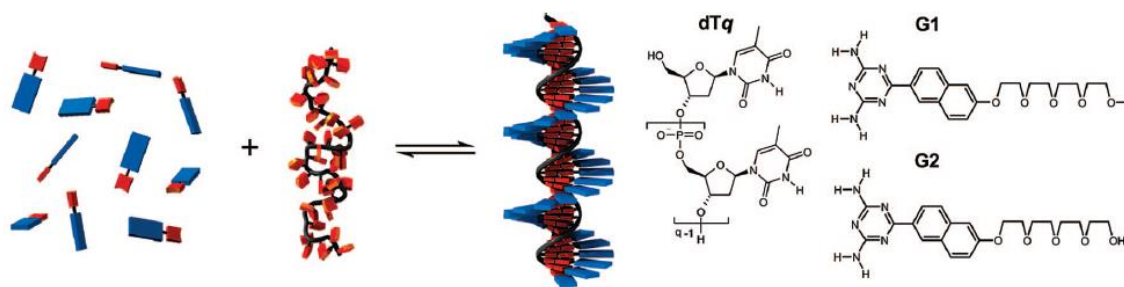


Figure 137 Contrôle de la taille d'un assemblage supramoléculaire utilisant une matrice d'ADN (adaptation à partir de la réf. 149)

Dans ce contexte, notre objectif est de contrôler dans un premier temps la taille et ensuite la séquence d'un assemblage supramoléculaire à base de CD en jouant sur le côté dynamique des interactions intermoléculaires.

La stratégie repose sur la synthèse de CDs di-fonctionnalisées en combinant l'interaction hôte-invité avec l'interaction des paires de nucléobases qui inclue les liaisons hydrogène et l'empilement π - π .

Dans la double hélice d'ADN, la distance entre les nucléobases est d'environ 3,4 Å alors que dans le polymère supramoléculaire hiérarchique qu'on a obtenu à l'état solide la distance entre les monomères est d'environ 10,1 Å (cf Chapitre 3, page 139). Ainsi, une triade de nucléobases (10,2 Å) a été envisagée pour s'adapter à l'hélice de la matrice d'ADN.

Le monomère contiendra donc un groupement hydrophobe (R) pour réaliser l'interaction primaire hôte-invité et un set de trois nucléobases (anticodon) pour l'interaction avec la matrice d'ADN simple brin (Figure 138).

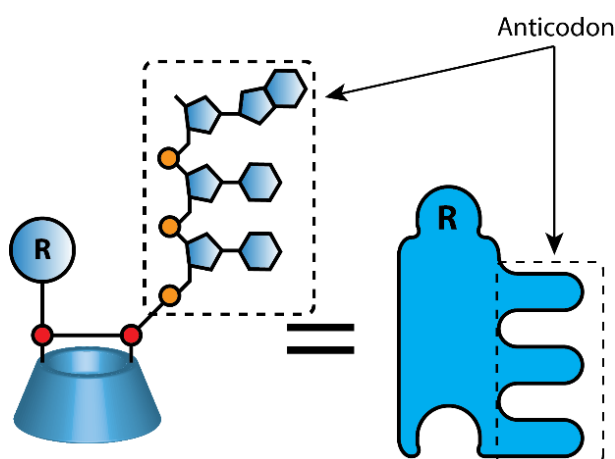


Figure 138 Monomère avec des interactions orthogonales coopératives (hôte-invité et paire de bases)

En solution, le monomère difonctionnalisé contenant l'anticodon pourra s'assembler pour donner des oligomères de taille aléatoire. Pour contrôler la taille de l'assemblage supramoléculaire, il suffirait d'ajouter la bonne taille de matrice avec la séquence trimérique complémentaire répétée n fois (Figure 139). En prenant, par exemple, une matrice qui contient 3 répétitions de trimères (**M9**), nous obtiendrons un oligomère supramoléculaire de taille contrôlé.

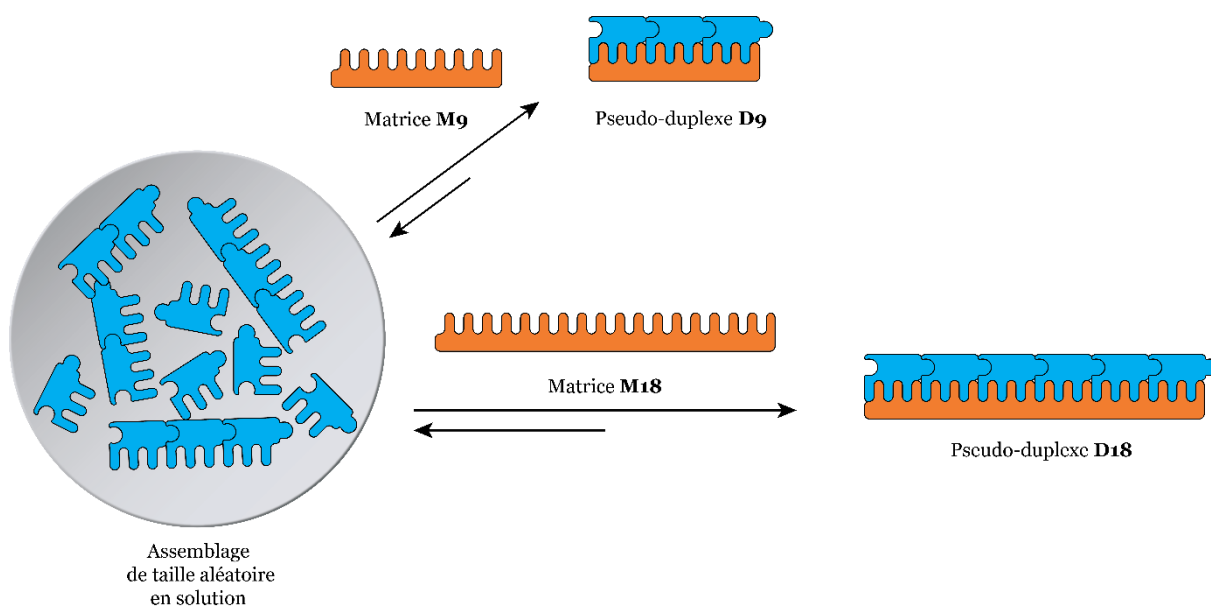


Figure 139 Contrôle de la taille d'un polymère supramoléculaire à base de CD utilisant une matrice d'ADN simple brin de différentes longueurs (**M9**, **M18**)

B. Synthèse des monomères di-fonctionnalisés

En collaboration avec le Pr. Brown de l'université d'Oxford (Angleterre), les bases cytosine (C) et guanine (G) ont été sélectionnées pour leur forte interaction, comparé à la paire adénine (A) et thymine (T). En effet, la paire de bases G-C possède un site de liaison hydrogène en plus, rendant l'interaction entre les deux plus forte (Figure 140).

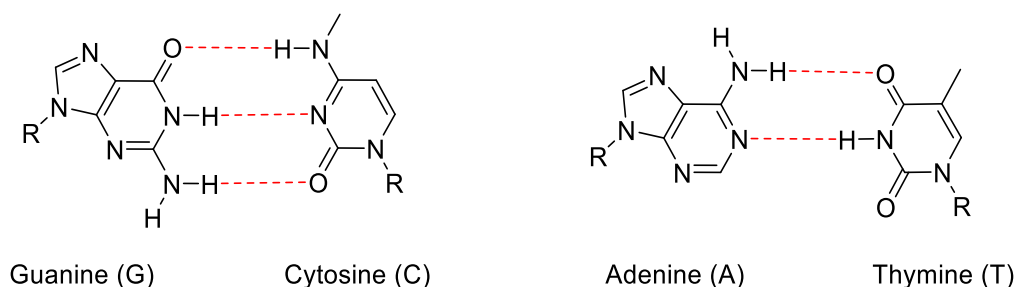
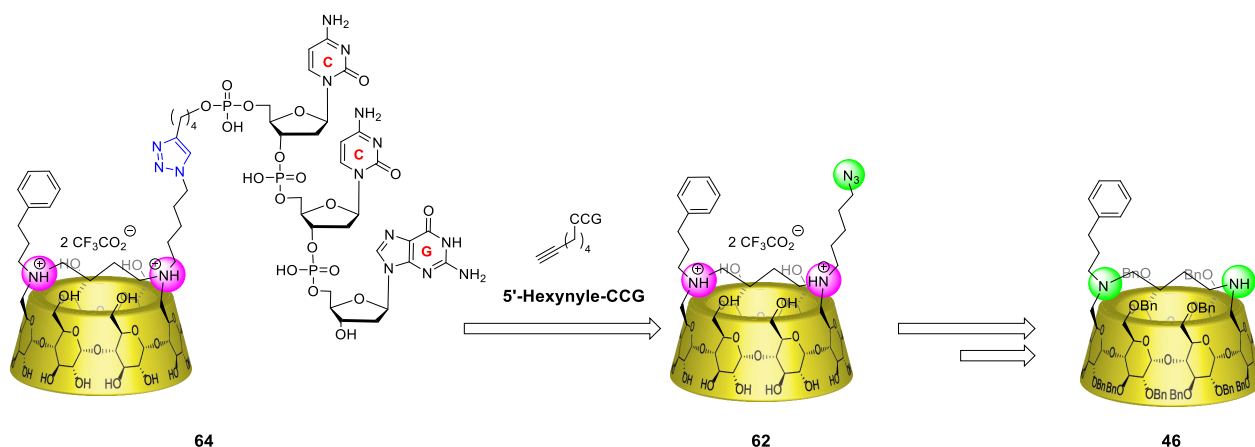


Figure 140 Liaisons hydrogène entre les paires de bases G-C et A-T

Utilisant la méthodologie de pontage développée au laboratoire, le monomère **64** a été synthétisé en suivant le chemin rétrosynthétique indiqué ci-dessous (Schéma 18). L'oligonucléotide utilisé présente en position 5' un espaceur hexynyle terminal qui servira à attacher le trimère CCG à la CD par une réaction de CuAAC. Le dérivé azoture **62** quant à lui sera obtenu après plusieurs étapes à partir du dérivé monosubstitué **46**.



*Schéma 18 Rétrosynthèse du composé **64** contenant un anticodon*

1. Synthèse du monomère difonctionnalisé **64**

Pour la synthèse du composé en série α -CD il a fallu tout d'abord préparer le composé azoture **62** (Schéma 19). Initialement la stratégie la plus simple a été de partir du composé monosubstitué **46** en version perbenzylée et réaliser une réaction d'amination réductrice dans les conditions standards avec le 5-chloropentanal disponible commercialement, pour donner le composé **60** avec un rendement de 87%. Ensuite le dérivé **60** a été engagé dans une hydrogénolyse en présence de palladium (o) sur charbon et de l'acide trifluoroacétique pour arriver au dérivé **61** natif. Ce dernier a subi ensuite une réaction de substitution nucléophile en présence d'azoture de sodium dans le DMF aux microondes à 120°C. A la place de notre produit, un mélange complexe de produits a été obtenu résultant notamment de l'élimination du groupement chlorure. Des conditions plus douces ont été également utilisées, mais les différents tests se sont soldés par un échec.

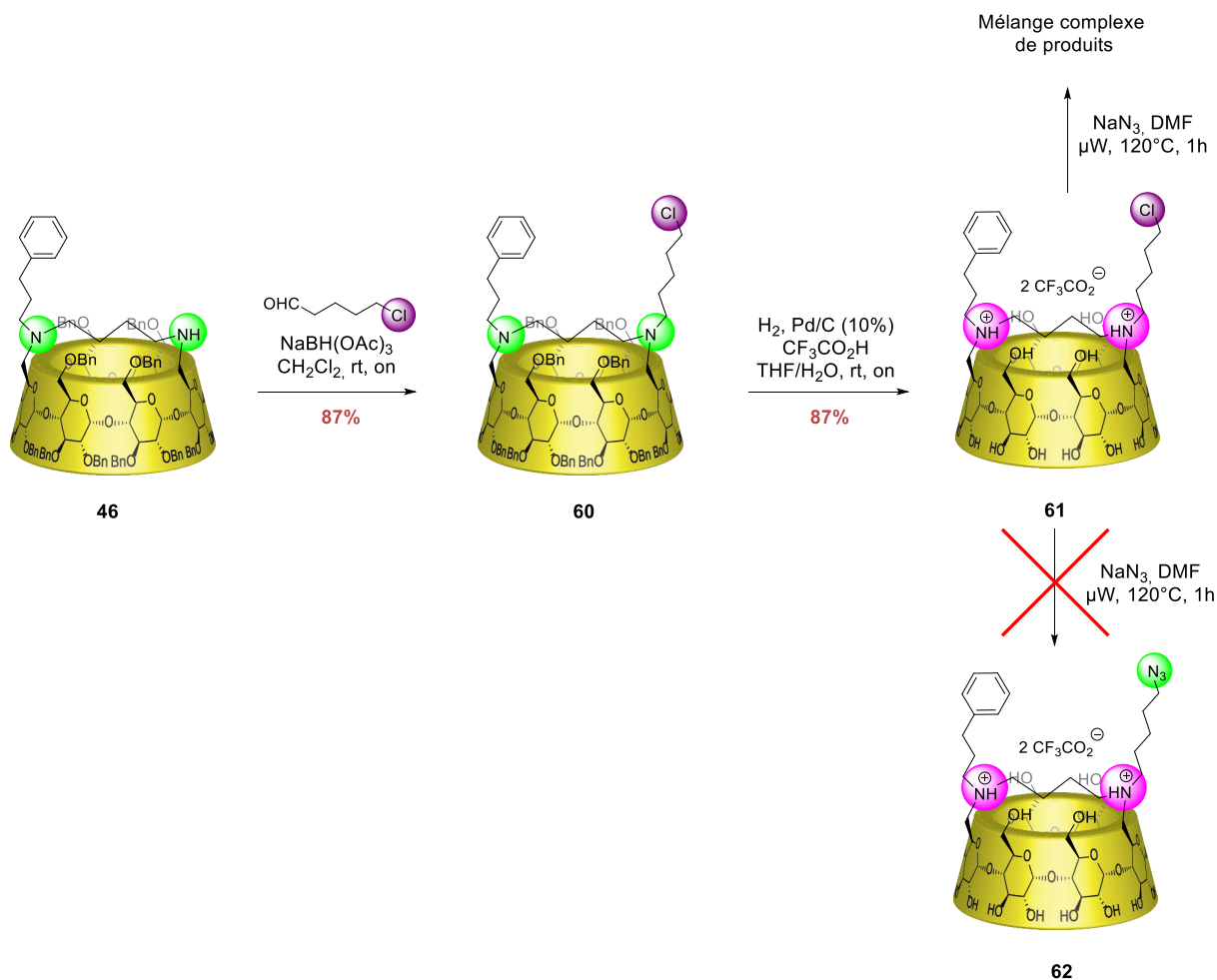


Schéma 19 Problème lors de la synthèse du précurseur azoture **62**

Pour contourner ce problème nous avons adopté une autre stratégie en synthétisant d'abord le 5-azidopentanal **63** dans les mêmes conditions (NaN₃, microondes à 120°C pendant 1 h) à partir du dérivé commercial 5-chloropentanal (Schéma 20). En parallèle le dérivé perbenzylé **46** a été déprotégé par une hydrogénéolyse classique pour donner le composé **47** avec un rendement quantitatif. Ensuite, une réaction d'amination réductrice en présence de triacétoxyborohydrure de sodium entre le dérivé **47** et le composé **63** a permis d'obtenir le précurseur azoture **62** avec un rendement quantitatif.

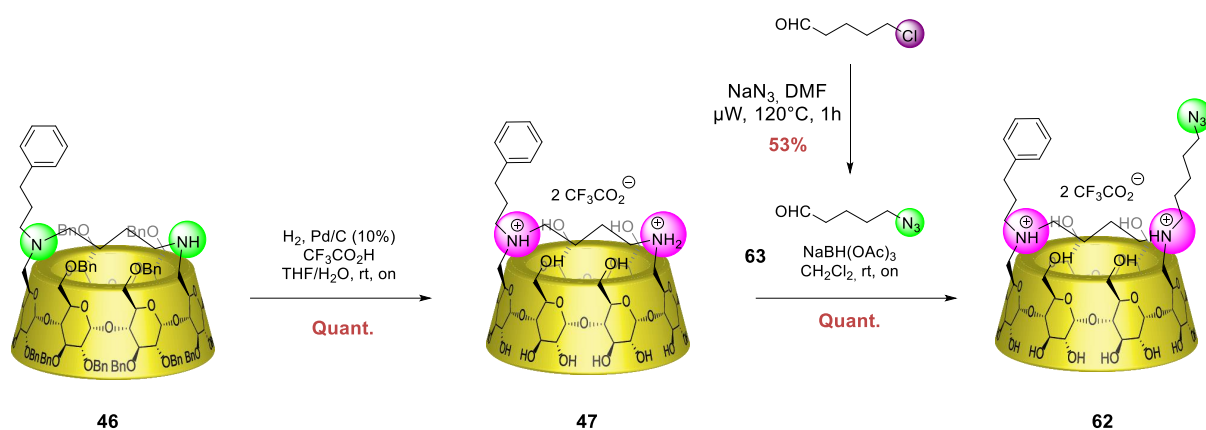


Schéma 20 Synthèse du précurseur azoture 62

Une fois le précurseur azoture obtenu, des tests de réactions CuAAC avec l'oligonucléotide 5'-Hexynyl-CCG ont été réalisés utilisant un mode opératoire proposé par le Pr. Brown.^[150] Ce mode opératoire implique notamment l'utilisation d'un ligand hydrosoluble [THPTA : tris (3-hydroxypropyltriazolylmethyl)amine] qui accélère la réaction CuAAC.

Le mode opératoire utilisé nécessite la préparation de toutes les solutions dans un tampon 0,2 M de NaCl. La réaction commence par la complexation du sulfate de cuivre (II) (20 eq) par le THPTA (140 eq) pour donner un complexe de couleur bleue, et est suivie de l'ajout de l'ascorbate de sodium (200 eq), de l'oligonucléotide 5'-Hexynyle-CCG et de l'azoture **62**. La réaction est suivie par ESI-TOF.

En appliquant ce mode opératoire, aucune trace de produit n'est observée, malgré l'utilisation d'un excès d'alcyne (Tableau 2 : entrée 2) ou de l'azoture (Tableau 2 : entrée 3) ou encore de l'allongement du temps de réaction (Tableau 2 : entrée 4). Ayant des problèmes d'ionisation des produits en ESI-TOF nous avons décidé de réaliser la réaction dans l'eau miliQ, mais à nouveau aucune trace de produit n'a été observée (Tableau 2 : entrée 5).

Pour une meilleure solvataion des constituants, les solutions de THPTA et du dérivé azoture **62** ont été préparées dans le DMSO, tout en dégazant les solutions aqueuses de Cu (II) et celle d'ascorbate de sodium avec de l'argon. De plus nous avons changé la quantité des réactifs et après optimisation, le produit **64** a été obtenu avec 60% de conversion en HPLC (Tableau 2 : entrée 10). Le produit a, finalement, été obtenu avec une conversion quasi-totale après deux ajouts successifs de Cu(I) et d'azido (Tableau 2 : entrée 11).ⁱ

ⁱ Le gradient utilisé en HPLC ainsi que la conversion sont présentés en annexe (cf. Annexe C)

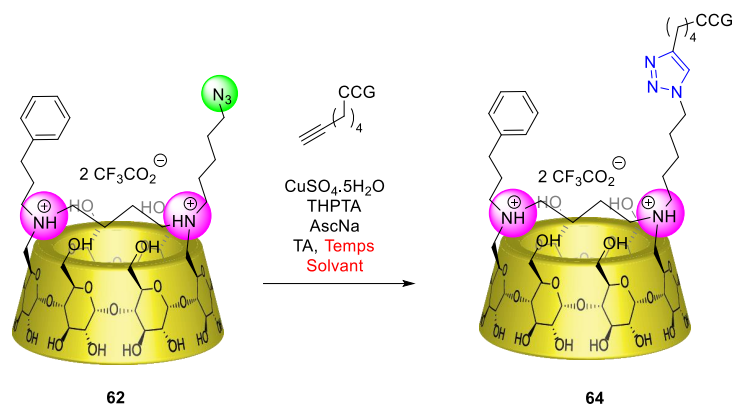


Tableau 2 Mise au point de la réaction de CuAAC pour obtenir le monomère 64

Entrée	THPTA	Cu (II)	AscNa	Alkyne	62	t (h)	Solvant	Réaction
1	140 eq	20 eq	200 eq	1	1	12	NaCl (0,2 M)	×
2	140 eq	20 eq	200 eq	5	1	12	NaCl (0,2 M)	×
3	140 eq	20 eq	200 eq	1	5	12	NaCl (0,2 M)	×
4	140 eq	20 eq	200 eq	1	1	72	NaCl (0,2 M)	×
5	140 eq	20 eq	200 eq	1	1	12	H ₂ O	×
6	140 eq	20 eq	200 eq	1	1	12	H ₂ O	×
7	-	0,5 eq	5 eq	1	5	12	DMSO/H ₂ O (5:1)	×
8	-	1 eq	10 eq	1	1	12	DMSO/H ₂ O (5:1)	×
9	20	10 eq	50 eq	1	1	12	DMSO/H ₂ O (5:1)	×
10 ^a	1,5 eq	1 eq	10 eq	1	1,2	2	DMSO/H ₂ O (5:1)	✓
11 ^b	3 eq	2 eq	20 eq	1	2,5	4	DMSO/H ₂ O (5:1)	✓

a) conversion 60% (HPLC) ; b) conversion 95% (HPLC)

Une fois la méthode de synthèse validée, le choix de s'orienter vers un système qui forme des complexes d'inclusions plus stables a été effectué. Par conséquent, en collaboration avec J. Rossignol et P. Evenou au sein du laboratoire, nous avons décidé de travailler sur le système β -CD/Ada en raison de la forte constante d'association entre la β -CD et l'adamantane.^[77]

2. Synthèse du monomère 67 contenant l'anticodon

Le composé 67 est synthétisé suivant le mode opératoire mis au point précédemment (Schéma 21). Le dérivé 65 synthétisé par J. Rossignol et P. Evenou est engagé dans une réaction d'amination réductrice avec le 5-azidopentanal pour donner le précurseur azoture 66 avec un rendement quantitatif. Ce dernier subit une réaction de CuAAC avec le 5'-Hexynyle-CCG dans

les conditions standards, pour donner après purification par HPLC le produit souhaité avec un rendement de 20%.ⁱⁱ Le rendement du produit est déterminé par dosage UV à 260 nm.

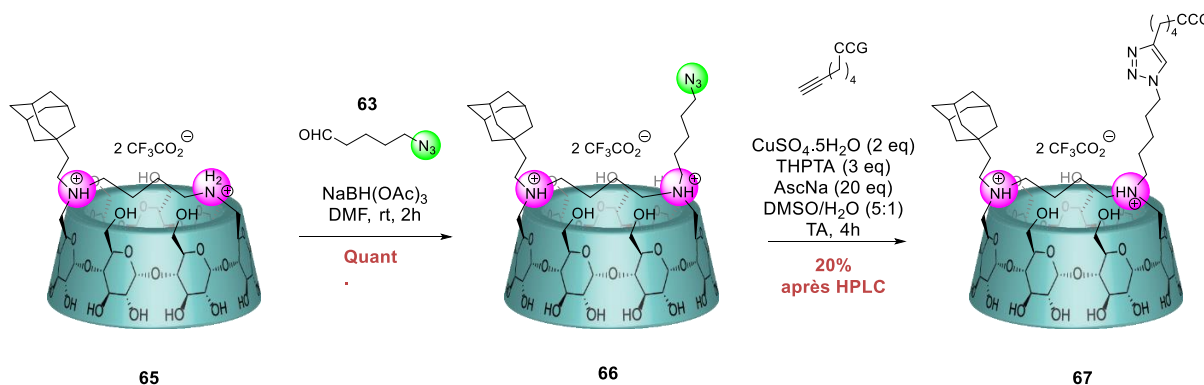


Schéma 21 Synthèse du monomère 67

En parallèle à cette synthèse le Dr. Renaud Barbeyron a préparé le composé **68** servant de contrôle (Figure 141), utilisant la même voie de synthèse.

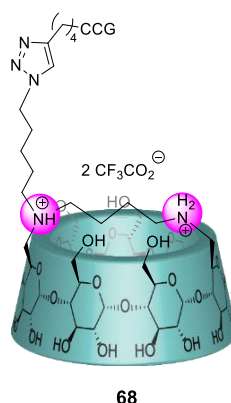


Figure 141 Composé **68** sans invité hydrophobe servant de blanc

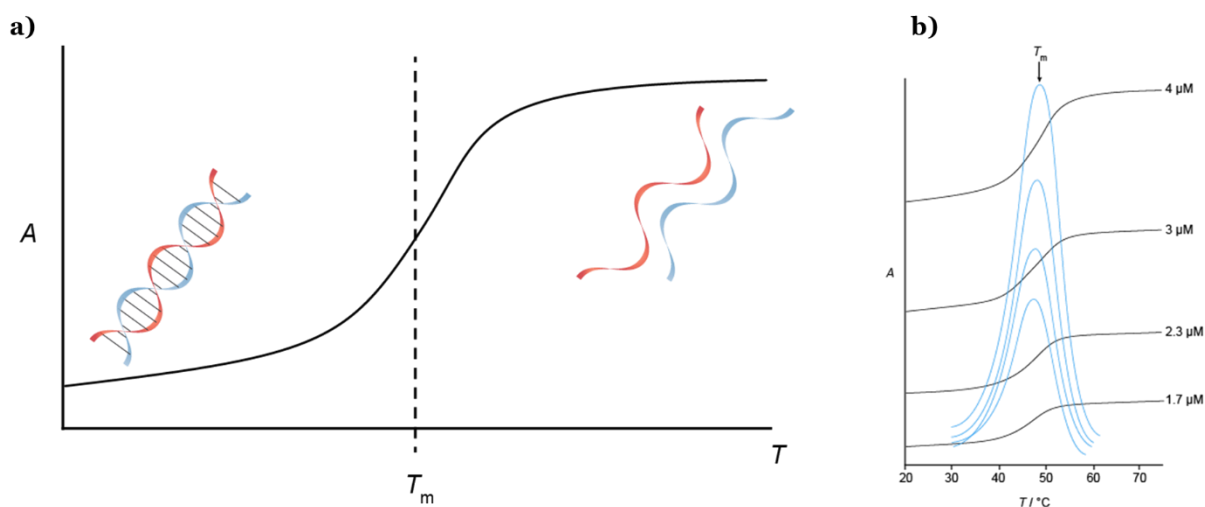
C. Etude en présence d'une matrice d'ADN simple brin

La capacité du composé **67** à former un assemblage supramoléculaire avec une matrice d'ADN est étudiée par dénaturation thermique suivie par spectrophotométrie UV.^[151]

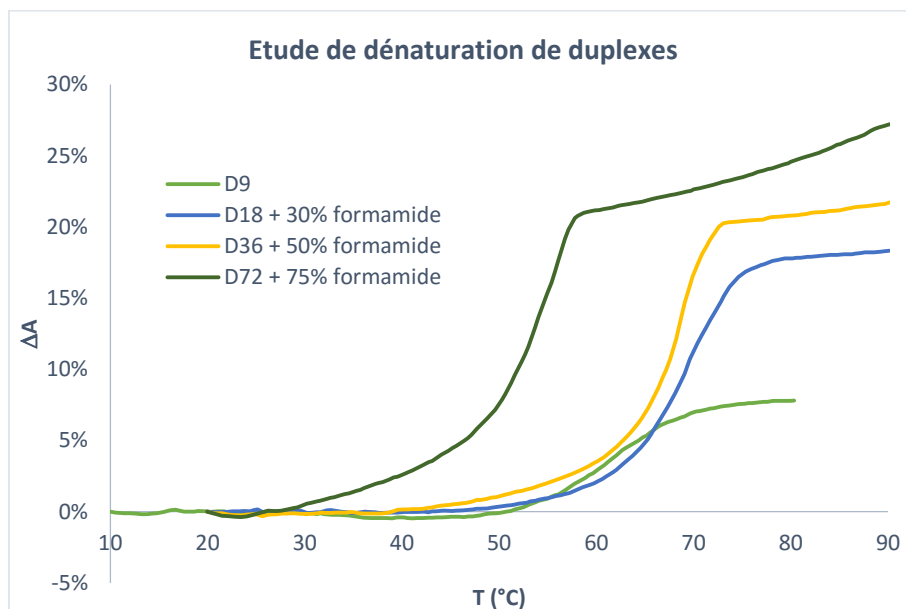
La dénaturation de l'ADN est un processus au cours duquel, la double hélice d'ADN est dissociée en deux simples brins par rupture des liaisons hydrogènes entre les nucléobases. Contrairement aux protéines, la dénaturation de l'ADN est parfaitement réversible et peut être provoquée par la température, par certains solvants, par le changement de force ionique etc. La dénaturation peut être suivie par spectroscopie d'absorption UV (260 nm) du fait de l'existence d'un effet hyperchrome accompagnant la fusion du duplexe. Cette hyperchromicité est due au changement de l'environnement des nucléobases qui sont mieux solvatées et dans un état plus désordonné lorsqu'elles sont sous forme simple brin.

ⁱⁱ Pour des raisons qui nous échappent, seul 20% du produit est récupéré après chaque purification.

Généralement, la dénaturation est suivie par UV et la température à laquelle 50% de molécules d'ADN sont dénaturées est appelée température de fusion moléculaire (T_m) (Figure 142-a). Le T_m correspond au gradient maximum d'absorbance (dA/dT) (Figure 142-b).



Avant d'étudier le comportement de notre composé, une étude de dénaturation thermique a été réalisée sur la double hélice d'ADN formé par les matrices $(CGG)_{n=3,6,12,24}$ (**M9**, **M18**, **M36**, **M72**) et leur brin complémentaire $(CCG)_{n=3,6,12,24}$. Ainsi, quatre duplexes de différentes longueurs ont été étudiés : **D9**, **D18**, **D36** et **D72** (Figure 143).



Suite à cette étude les valeurs de la température de fusion trouvée sont assez élevées, preuve que l'interaction entre les bases G-C est assez forte. Pour **D9** la valeur de T_m est déjà de 66,4

°C (Tableau 3 : **D9**). De plus, pour pouvoir mesurer une température de fusion dans le cas des duplexes plus longs, il a fallu ajouter du formamide qui permet d'abaisser la valeur de T_m en agissant comme agent dénaturant (Tableau 3 : **D18**, **D36**, **D72**).

Tableau 3 Détermination de la température de fusion moléculaire

Duplexe	Conc° (μM)	Matrice	Brin complémentaire	Formamide (%)	T_m (°C)
D9	8	CGG-CGG-CGG	CCG-CCG-CCG	-	66,4
D18	3	CGG-(CGG) ₄ -CGG	CCG-(CCG) ₄ -CCG	30	69,9
D36	1,5	CGG-(CGG) ₁₀ -CGG	CCG-(CCG) ₁₀ -CCG	50	68,9
D72	0,6	CGG-(CGG) ₂₂ -CGG	CCG-(CCG) ₂₂ -CCG	75	54,5

En parallèle, une étude contrôle de dénaturation thermique a été réalisée sur les matrices simple brin **M9**, **M18** et **M36** dans le but de vérifier la formation de structures secondaires. En effet, les matrices possédant des motifs répétitifs (CGG)_n (n : nombre de répétitions) sont connues dans la littérature pour former des structures secondaires de type quadruplex et/ou structure en épingle (hairpin) (Figure 144).^[152]

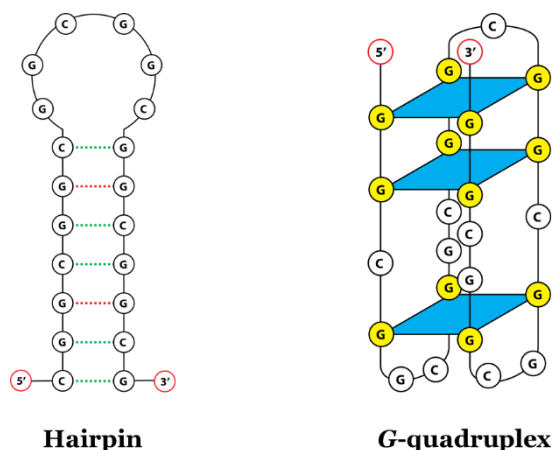


Figure 144 Structures secondaires de l'ADN: Hairpin et G-Quadruplex

Par exemple, chez l'homme ayant des gènes mutés avec beaucoup trop de répétitions de triades, ces structures secondaires peuvent empêcher la synthèse de différentes protéines et provoquer certaines maladies. Le syndrome de l'X fragile (syndrome de l'Escalante) se caractérise par l'absence de la protéine FMRP (Fragile X Mental Retardation Protein) nécessaire pour un développement neuronal normal (connexion synaptique).^[153] De ce fait, les individus atteints de ce syndrome présentent un retard cognitif.

Suite à l'étude de dénaturation thermique des matrices simples brins **M9**, **M18** et **M36**, un effet hyperchrome est observé (Figure 145), qui est caractéristique de la présence de structure secondaire (hairpin, quadruplexe) ou encore de la formation de homoduplexes.

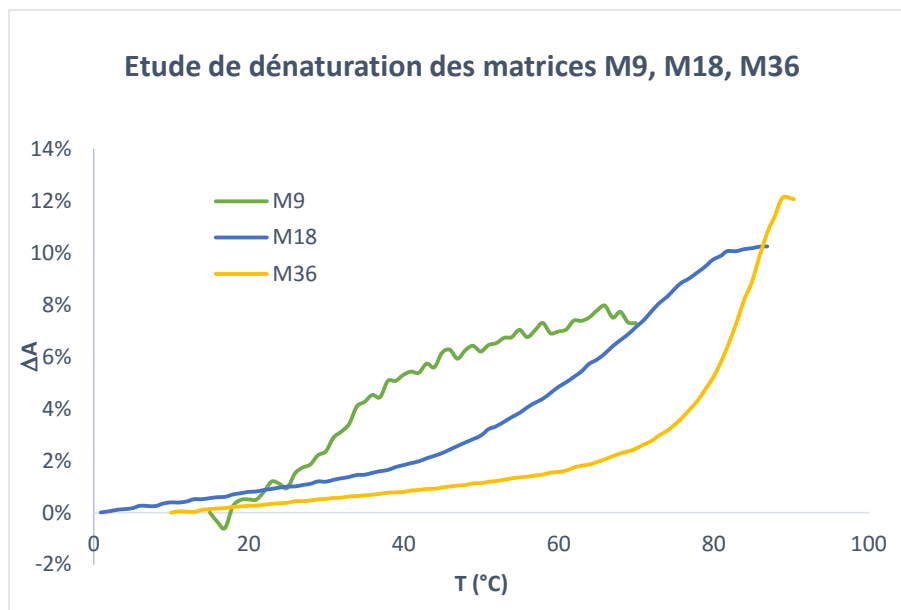


Figure 145 Courbes de dénaturation thermique des matrices simple brins

Cependant, il est difficile de savoir quelle structure est présente uniquement à partir des données de dénaturation thermique. Il est important de noter que les valeurs de T_m sont assez grandes pour des simples brins (Tableau 4) ce qui indique une forte stabilité des structures secondaires.

Tableau 4 Température de fusion moléculaire des matrices M9, M18 et M36

Matrice	Conc° (μM)	Séquence	T_m ($^{\circ}\text{C}$)
M9	8	CGG-CGG-CGG	32,1
M18	3	CGG-(CGG) ₄ -CGG	71,1
M36	1,5	CGG-(CGG) ₁₀ -CGG	84,9

Plusieurs études ont montré qu'à une concentration de 100 μM les simples brins contenant deux ou trois répétitions CGG forment des homoduplexes, alors que les oligonucléotides contenant quatre ou cinq répétitions donnent simultanément des homoduplexes et des hairpins.^[154] Finalement, les simples brins contenant six répétitions ou plus forment majoritairement des hairpins.

Dans notre cas, les solutions sont beaucoup plus diluées ce qui défavoriserait la formation des homoduplexes. Pour vérifier cette hypothèse, des simulations de structures en fonction de la séquence ont été réalisées en utilisant l'application *Quickfold* disponible sur le serveur du RNA Institute (Univeristy at Albany). Cette application permet de calculer les modes de repliement des simples brins d'ADN, de déterminer la stabilité des hétéro- et homoduplexes ainsi que de simuler les courbes de dénaturation thermique dans des conditions expérimentales bien définies.

Suite à ces simulations, la structure secondaire présente pour les matrices **M9**, **M18** et **M36** semble être le hairpin compte tenu des valeurs de T_m obtenues (Tableau 5). Le détail des structures simulées pour chaque matrice sont disponibles dans l'annexe **B**.

Tableau 5 Calcul théorique des T_m des hairpins et des homoduplexes des matrices M9, M18, et M36

Matrice	Conc° (μM)	T_m^{exp} ($^{\circ}\text{C}$)	$T_m^{\text{théo}}$ ($^{\circ}\text{C}$)	
			Hairpin	Homoduplexe
M9	8	32,1	32,6	37,5
M18	3	71,1	64,4	62,7
M36	1,5	84,9	81,2	77,2

Ainsi, l'équilibre étudié lors de l'expérience de dénaturation thermique des matrices simple brin implique la transition de l'hairpin vers le brin non replié (Figure 146) permettant de déterminer la température de fusion moléculaire T_m^H .

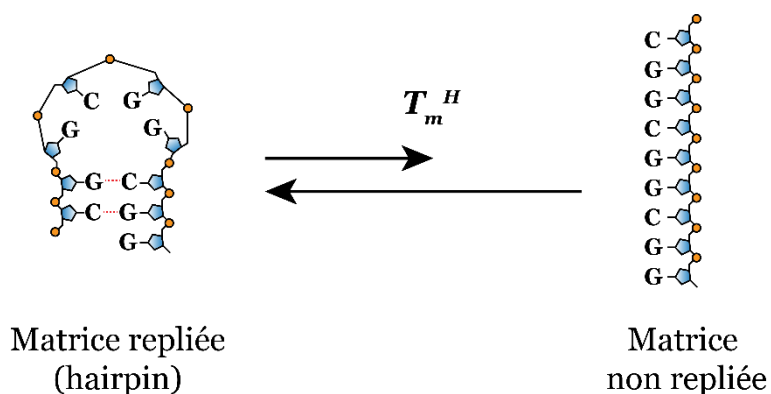


Figure 146 Etude de dénaturation thermique d'une matrice simple brin (ex : matrice **M9**)

Avec l'aide du Dr. R. Barbeyron, nous avons procédé aux mesures de dénaturation thermique en utilisant la matrice **M9**. Dans un premier temps l'étude contrôle est réalisée avec le composé **68 (CD2)** qui ne possède pas d'adamantane. Faute d'invité hydrophobe, aucun oligomère supramoléculaire ne devrait être formé, signifiant qu'aucun pseudo-duplexe ne serait observé. En effet, l'interaction de la triade de nucléobases du monomère n'est pas suffisante pour déstabiliser l'hairpin (Figure 147).

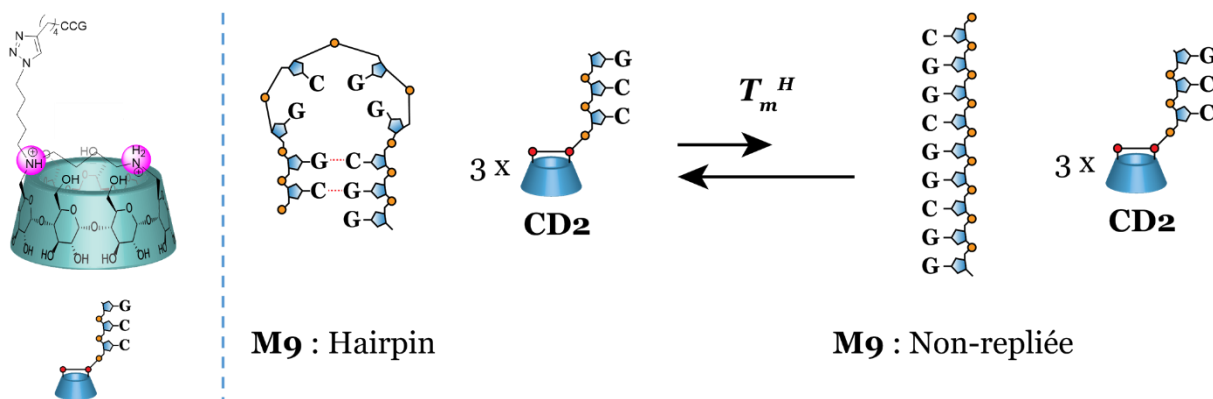


Figure 147 Equilibre de transition non affecté par la présence du monomère 68 (CD2)

Le premier test réalisé avec 3 nmoles (1 eq) de matrice **M9** et 9 nmoles (3 eq) de monomère **68 (CD2)** ne montre aucun changement de T_m . Même après un excès de monomère (9 eq) le T_m reste similaire à la valeur du T_m^H , indiquant la présence de l'hairpin (Figure 148).

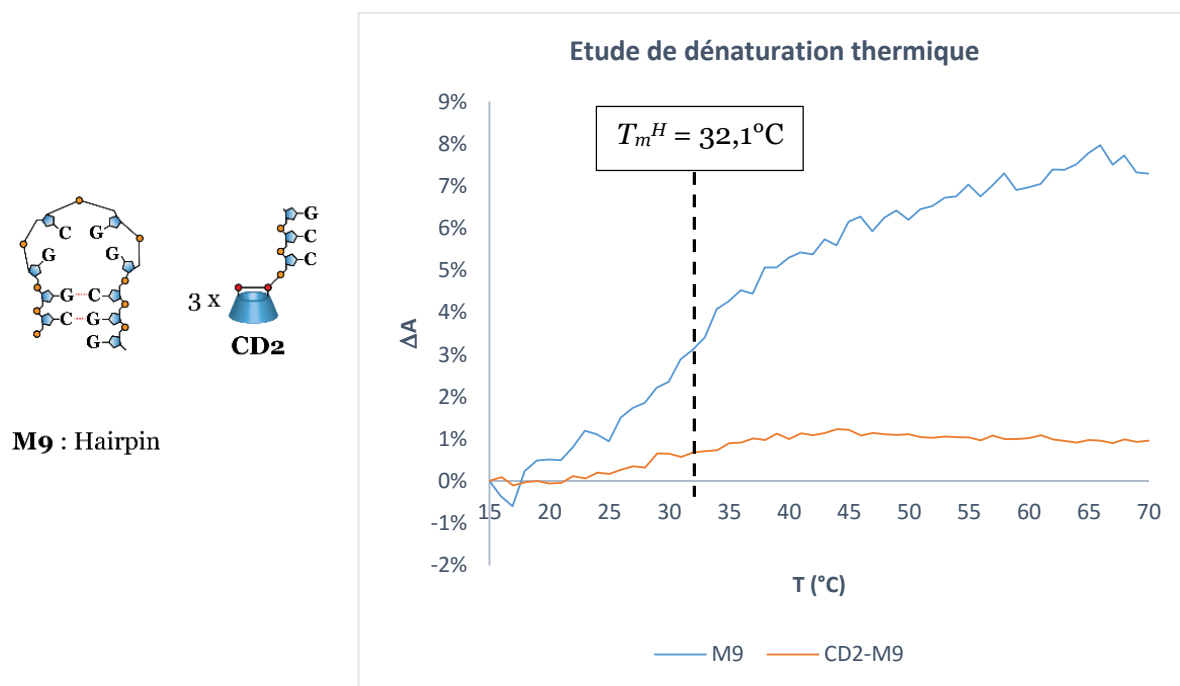


Figure 148 Courbes de dénaturation thermique de la matrice **M9** et du composé contrôle **68 (CD2)**

La même étude est réalisée sur le composé **67 (CD1)** avec l'adamantane qui lui devrait déstabiliser l'hairpin et permettre la formation d'un pseudo-duplexe stable, avec une augmentation de T_m comparé au T_m^H de l'hairpin (Figure 149).

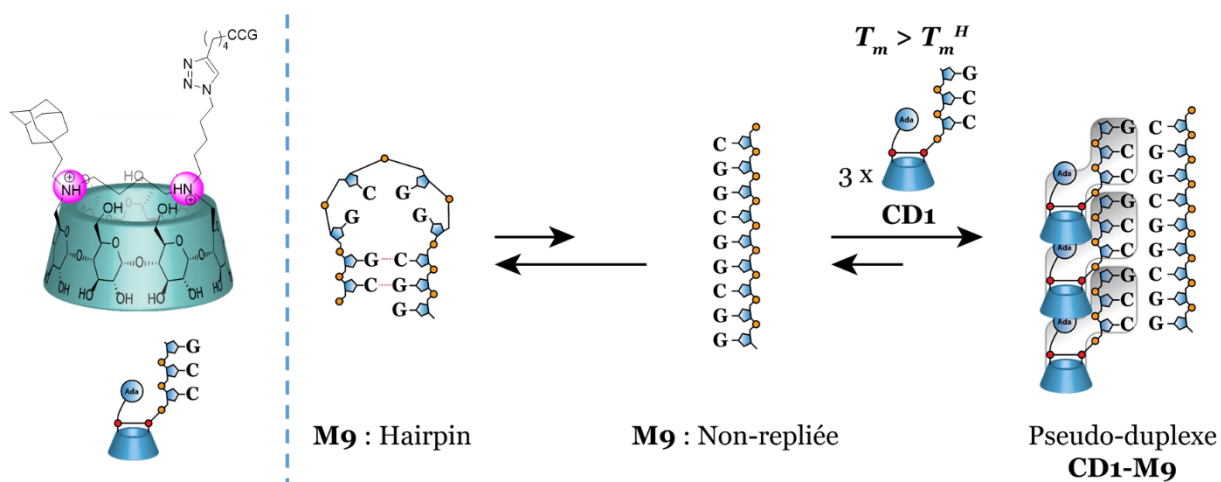


Figure 149 Equilibre dynamique déplacé vers la formation de pseudo-duplexe stabilisé **CD1-M9**

Comme dans le cas du composé sans invité hydrophobe, le premier test avec 3 nmoles (1 eq) de matrice **M9** et 3 eq de monomère **67** (**CD1**) ne montre aucun changement de T_m . En revanche, en présence d'un excès de 9 eq de monomère **67**, une augmentation de T_m de +6°C est observée indiquant la formation d'un pseudo-duplexe plus stable que l'hairpin (Figure 150). En effet, la formation d'oligomère supramoléculaire par interaction hydrophobe participe à la stabilisation du pseudo-duplexe et permet une augmentation de T_m .

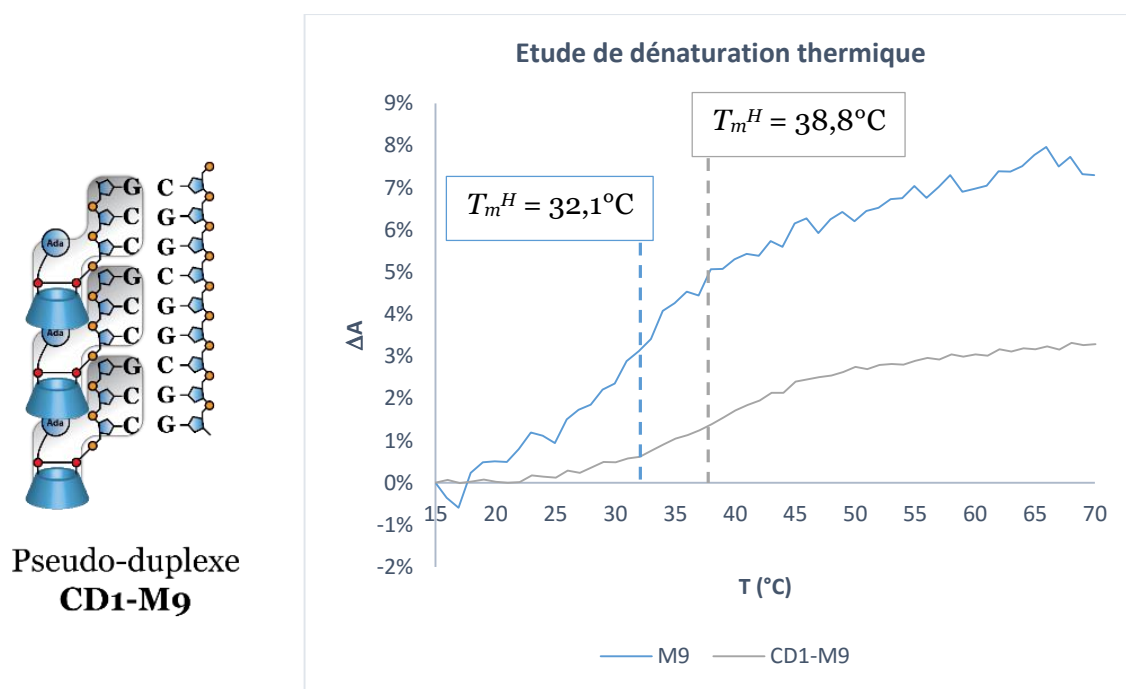


Figure 150 Courbes de dénaturation thermique de l'hairpin et du pseudo-duplexe **CD1-M9**

Cette valeur de $\Delta T_m = 6^\circ\text{C}$ entre l'hairpin et le pseudo-duplexe **CD1-M9** permet d'avoir une preuve de la fonctionnalité du concept. Toutefois, ce système nécessite une certaine

amélioration qui nous permettra d'avoir une réponse nette quant à la formation du pseudo-duplexe supramoléculaire.

Par ailleurs, comme observé précédemment, pour la séquence de répétition $(CGG)_n$ plus la longueur de la matrice est grande plus la formation de structures compétitrices est favorisée, ce qui va nécessiter une quantité plus importante de CD qui risque même de ne pas suffire à déplier le hairpin. Pour s'affranchir de ce phénomène parasite en solution, nous avons repensé le design de la matrice en inversant les séquences de la CD et de la matrice. Ainsi, les nouvelles matrices contiendront le motif de répétition $(CCG)_n$ pour lequel la formation de structures secondaire est moins favorisée, d'après les simulations théoriques (cf. Annexe **B**). En effet, les structures secondaires qui présentent un mésappariement G-G sont plus stables que celle présentant un mésappariement C-C.^[155]

Dans cette optique, une étude de dénaturation thermique des matrices **M'18** et **M'36** de séquence $(CCG)_n$ a été réalisée, permettant de constater que la structure de l'hairpin est moins stable comparée au motif $(CGG)_n$. Aucune transition n'est observée, par exemple, pour la matrice **M'18** ce qui nous permettra d'avoir une réponse nette quant à la formation du pseudo-duplexe en présence du monomère de CD (Figure 151-a). Toutefois, en augmentant la taille de la matrice (**M'36**) la formation de l'hairpin est inévitable (Figure 151-b) et dans ce cas nous espérons le déstabiliser avec le monomère à base de CD.

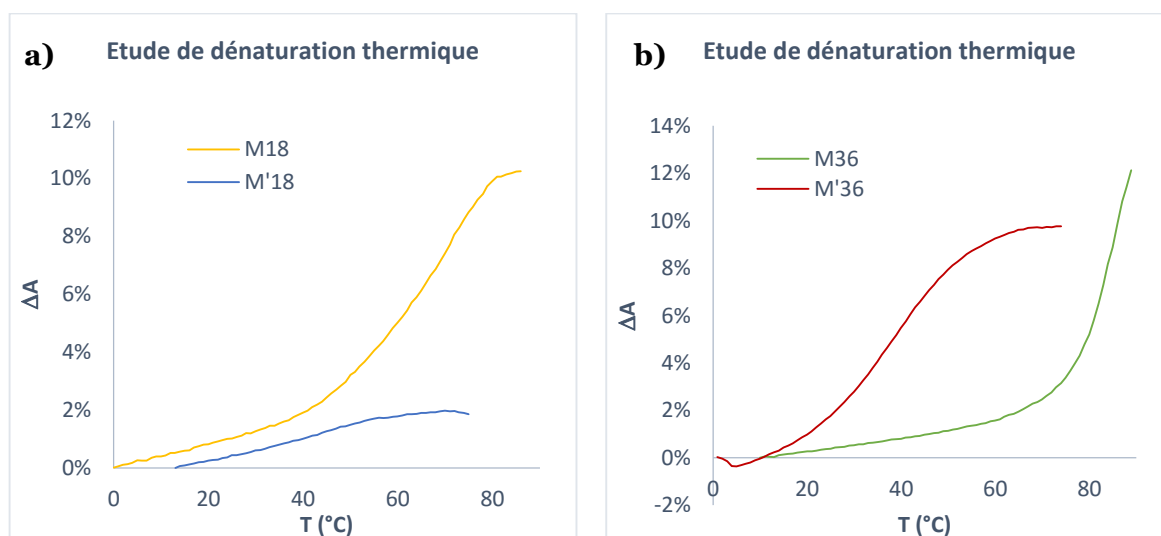


Figure 151 Courbes de dénaturation thermique de matrices possédant la séquence de répétition CGG (**M18**, **M36**) et CCG (**M'18**, **M'36**)

Des études sont actuellement en cours pour synthétiser le monomère de CD avec l'anticodon CGG pour ensuite analyser son comportement en présence des matrices $(CCG)_n$ correspondantes.

D. Conclusion des études

En conclusion de ce chapitre nous avons développé deux nouvelles stratégies dans le but de construire un assemblage supramoléculaire hiérarchique en utilisant notamment une matrice d'ADN.

La première stratégie a impliqué l'utilisation de l'ADN double brin en tant que matrice anionique qui en présence de monomères de CD chargés positivement donnerait un assemblage supramoléculaire hiérarchique. Pour ce faire, nous avons étudié en collaboration avec le Pr Baigl (ENS) le phénomène de compaction d'ADN. Suite à cette investigation, le dérivé di-chargé contenant un bras phényle **47** a permis de compacter l'ADN à une concentration inférieure comparée aux agents de compaction tri-chargés classiques (spermidine). Cela représente une nouveauté dans ce domaine, car jusqu'à présent aucun composé di-chargé n'a été capable de compacter l'ADN. L'originalité de notre agent de compaction serait la formation locale d'un polycation supramoléculaire, par interaction hôte-invité, qui augmenterait la densité de charges positives et permettrait la compaction de l'ADN à l'échelle macroscopique. Pour confirmer notre hypothèse des études de compétition avec un invité sont actuellement en cours. De plus, d'autres monomères notamment en version β -CD sont présentement à l'étude.

La deuxième stratégie a consisté à utiliser une matrice d'ADN simple brin qui permettrait de contrôler dans un premier temps la taille d'un PS et ultérieurement la séquence de ce dernier. Pour ce faire, nous avons synthétisé deux monomères de CD di-fonctionnalisés (**64** et **67**) avec des interactions coopératives orthogonales (hôte-invité et hybridation de nucléobases). Nous avons dans un premier temps développé et validé la voie de synthèse en série α -CD (composé **64**), mais pour les études en solution le monomère en version β -CD (composé **67**) a été utilisé, du fait de la robustesse de l'interaction entre l'adamantane et la β -CD. Un autre monomère sans groupement hydrophobe (**68**) a été également préparé afin de réaliser des études contrôles.

En collaboration avec le Pr Brown une première matrice a été choisie contenant des motifs de répétition $(CGG)_n$. Les études de dénaturation thermique des matrices de différentes longueurs (**M9**, **M18**, **M36**) ont montré l'existence de structures secondaires en épingle (hairpin) très stables. Néanmoins, en combinant le monomère **67** et la matrice **M9**, la structure du hairpin a pu être déstabilisée pour donner un pseudo-duplexe **CD1-M9**, ce qui nous a permis d'avoir une preuve de concept de notre système. Toutefois, il a fallu trouver une solution pour s'affranchir des structures secondaires en solution et pour cela nous avons modifié la séquence des matrices en $(CCG)_n$, ce qui nous permet de réduire fortement la stabilité des hairpins, d'après les premières études de dénaturation thermiques réalisées. Cela nous permettra par

exemple pour la matrice **M'18** d'avoir une réponse nette concernant la formation du pseudo-duplexe.

Ces résultats préliminaires ouvrent la voie vers de nouvelles possibilités de contrôle de la séquence 1D d'un polymère supramoléculaire, chose qui n'a été jamais réalisée jusqu'à présent. Des études sont actuellement en cours pour incorporer des fonctions supplémentaire sur les monomères de CD et réaliser le contrôle de la séquence du polymère.

Conclusion générale et perspectives

Conclusion générale et perspectives

Les travaux de cette thèse ont été axés sur l'idée de construire un assemblage hiérarchique supramoléculaire à base de CDs. Dans la littérature il existe de nombreux exemples d'assemblages supramoléculaires linéaires ou cycliques à base de CD monofonctionnalisés. En nous inspirant de ces exemples, notre objectif a été d'utiliser la méthode de polyfonctionnalisation des CDs, développée au laboratoire, pour introduire des fonctions supplémentaires permettant de déclencher un niveau de hiérarchie supérieur de l'assemblage.

La première stratégie a été de combiner l'interaction hôte-invité et l'interaction électrostatique pour construire un assemblage supramoléculaire en version β -CD. Pour cela plusieurs monomères ont été préparés portant une charge positive, négative ou étant sous forme neutre (Figure 152).

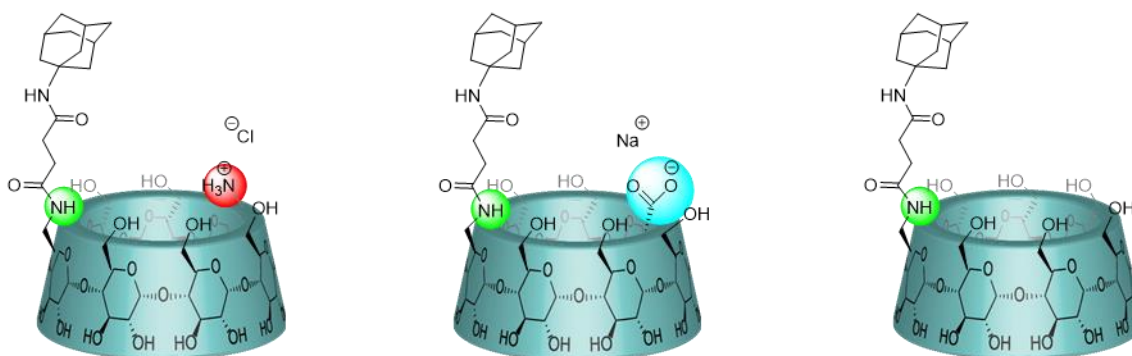


Figure 152 Briques moléculaires à base de β -CD

Contrairement à ce qui est décrit dans la littérature et à notre propre attente, les trois composés ont montré une seule espèce en solution qui s'est avéré être le monomère auto-inclus. Le composé auto-inclus a pu être étudié par de nombreuses techniques de caractérisation, notamment par RMN, ITC et DLS. Le mécanisme de cette auto-inclusion repose sur la rotation de 360° du sucre portant l'invité hydrophobe. Parallèlement à cette investigation, une autre étude a été réalisée en version α -CD qui a montré l'existence d'une autre espèce compétitive en solution sous forme de dimère tête à tête.

Pour s'affranchir de ces espèces en compétition avec le PS souhaité, une stratégie de pontage a été adoptée, consistant à attacher les deux sucres portant les fonctions. Ainsi deux familles de produits (Figure 153) ont été obtenues présentant des comportements différents.

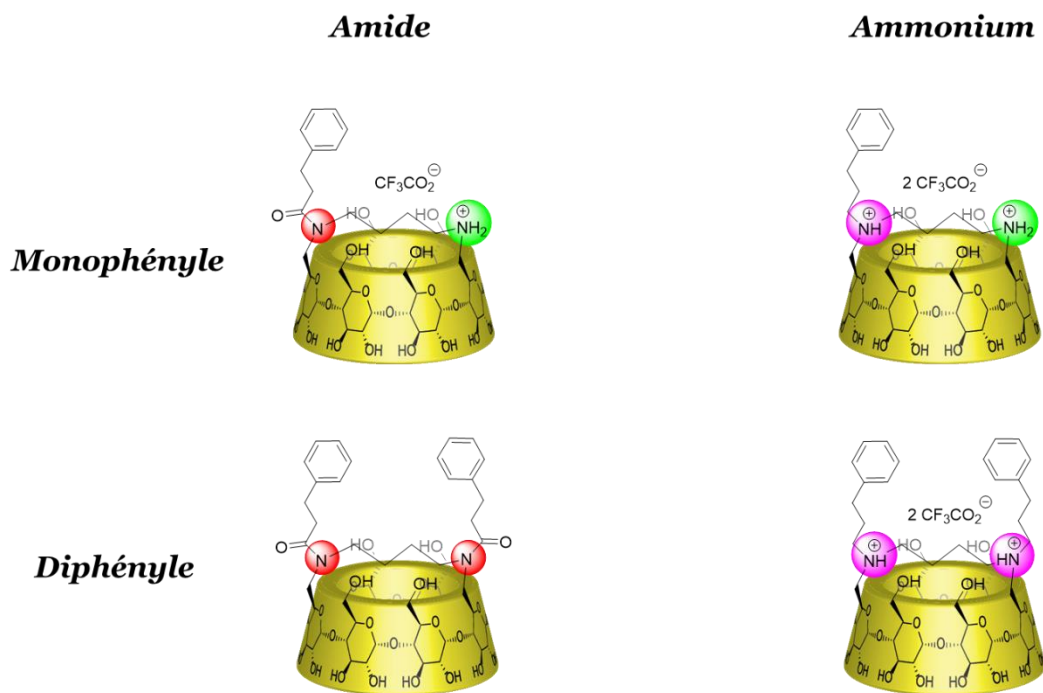


Figure 153 Composés monomériques mono- et difonctionnalisés à base d' α -CD

Une palette variée de techniques de caractérisation (DOSY, Viscosimétrie, SANS, cryo-TEM, DLS) a été utilisée pour étudier les composés solubles dans l'eau (monophényle amide et ammonium, diphényle ammonium) et force est de constater qu'il est difficile de former des polymères supramoléculaire à base de CD. Dans notre cas, les espèces formées se présentent plutôt sous forme d'oligomères dont la taille exacte est difficile à calculer. Néanmoins, le composé diphényle amide conduit à l'état solide à un assemblage supramoléculaire hiérarchique organisé en trois niveaux (Figure 154).

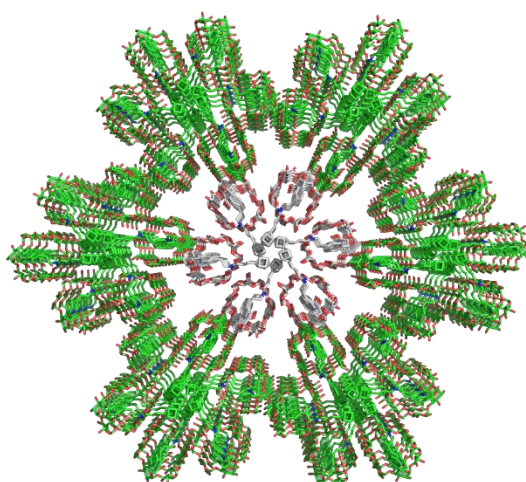


Figure 154 Assemblage supramoléculaire hiérarchique à base de CD difonctionnalisée

Des études à l'état solide sont, également, en cours pour le composé diphenyle ammonium qui une fois neutralisé permet l'obtention de cristaux de différentes formes selon la base utilisée.

Pour augmenter la taille de nos espèces en solution ainsi qu'obtenir un assemblage supramoléculaire hiérarchique, une stratégie potentielle serait de combiner l'interaction hydrophobe avec la coordination métallique. Pour ce faire, un motif de type acide chélidamique pourrait être attaché au monomère de CD jouant le rôle de ligand pour la coordination du métal. En effet, plusieurs exemples dans la littérature ont présenté des assemblages supramoléculaires à base d'acide chélidamique tant en solution^[156] qu'à l'état solide.^[157]

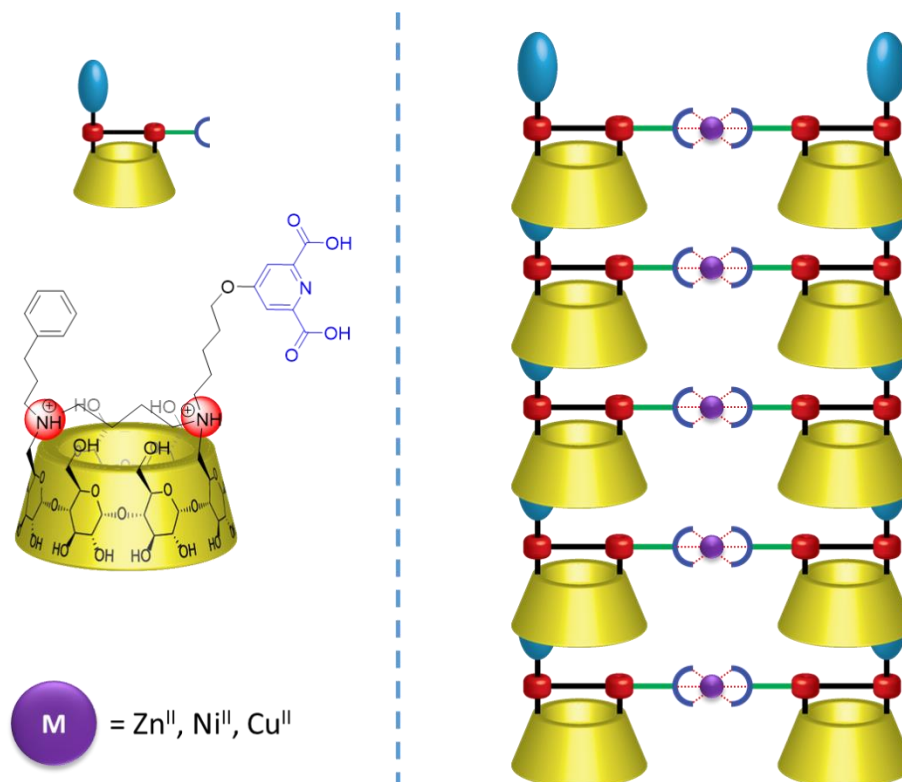


Figure 155 Assemblage hiérarchique supramoléculaire formé par coordination métallique

Le synthon à base d'acide chélidamique (Figure 156) est en cours de préparation pour ensuite être attaché au monomère de CD.

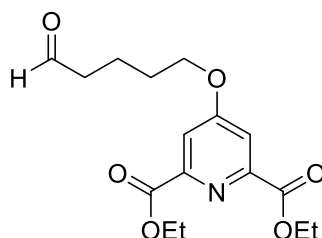


Figure 156 Synthon à base d'acide chélidamique

Compte tenu de la structure chargée positivement de nos monomères de CD, un assemblage supramoléculaire hiérarchique pourrait être imaginé en présence d'une matrice d'ADN. Dans cette optique, une matrice d'ADN double brin a été utilisée, d'une part, pour des études de compaction en présence de notre monomère monophényle ammonium avec $Z = 2$ (Z : nombre

de charges). A une concentration de 25 μM notre composé permet la compaction de l'ADN à l'échelle macroscopique. Ce résultat est une nouveauté par rapport à la littérature, car il n'existe pas de composé dichargé arrivant à compacter l'ADN. Dans ce contexte, il est supposé que notre composé forme localement un assemblage supramoléculaire hiérarchique impliquant l'interaction hôte-invité et l'interaction électrostatique. Pour vérifier cette hypothèse, des études de compétition avec d'autres invités hydrophobes sont en cours.

Ces premiers résultats nous permettent d'envisager l'utilisation de ce type de système supramoléculaire pour la thérapie génique et notamment pour la transfection de l'ADN plasmide ou du siRNA (small interfering RiboNucleic Acid).

D'autre part, une matrice d'ADN simple brin pourrait être utilisée pour contrôler la taille et ultérieurement la séquence d'un PS à base de CD. Pour ce faire, un monomère disposant de deux interactions orthogonales (hôte-invité et paire de base) a été construit (Figure 157). En effet, les anticodons vont interagir avec les bases de la matrice pour former une double hélice de polymère supramoléculaire de taille contrôlée.

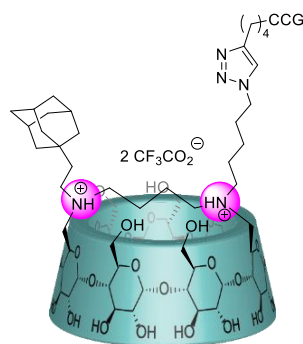


Figure 157 Monomère contenant un invité hydrophobe et une triade de nucléobases

Des études de dénaturation thermique suivies par spectrométrie UV ont montrées la formation d'un pseudo-duplexe d'ADN supramoléculaire qui nous permet de valider notre hypothèse et d'ouvrir la voie vers le contrôle de la structure primaire d'un PS. Toutefois, la présence de structure secondaire (hairpin) stable a nécessité de revoir le design de la matrice. Des études sont actuellement en cours avec la nouvelle séquence pour avoir une réponse nette concernant la formation de pseudo-duplexe.

Pour aller plus loin dans ce projet, une fonction particulière (fluorophore, ligand, etc.) peut être attachée à chaque monomère synthétisé. Le monomère contiendra ainsi un groupement hydrophobe (R) pour réaliser l'interaction primaire hôte-invité, un anticodon pour l'interaction avec la matrice d'ADN et une fonction (F) pour générer une propriété de la structure 3D du polymère (Figure 158).

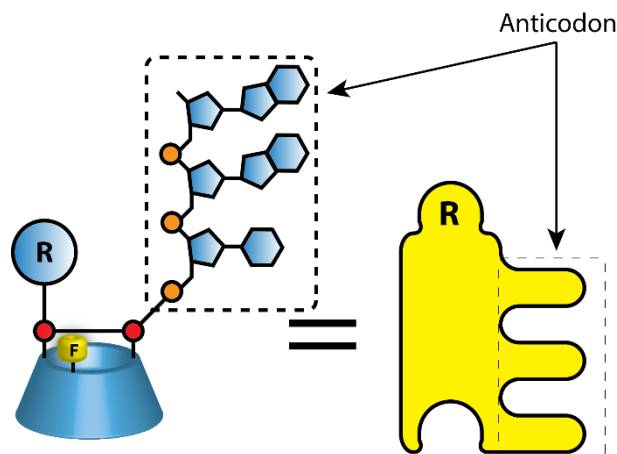


Figure 158 Monomère contenant des interactions orthogonales et une fonction particulière (couleur jaune)

Une fois en solution, des assemblages supramoléculaires aléatoires peuvent être formés grâce à l'interaction hydrophobe (Figure 159). Au moment de l'ajout d'une matrice spécifique (*ADN-1*), la formation d'un pseudo-duplexe va conduire à l'assemblage supramoléculaire le plus stable. La séquence peut être changée à volonté, en ajoutant au milieu un brin complémentaire (*ADN-2*) de la matrice *ADN-1*. Ainsi, due à une interaction plus forte une double hélice (*ADN-1/ADN-2*) sera formée laissant notre assemblage réagir avec une autre matrice (*ADN-3*) de séquence modifiée. Si nécessaire, cet assemblage parfaitement contrôlé en taille et en séquence pourra être lié de manière covalente (CuAAC, amination réductrice, etc.), sinon la réversibilité du système pourra être exploitée pour réécrire la séquence du polymère en utilisant une autre matrice. Dans les deux cas, un arrangement spécifique des groupements fonctionnels (F) est obtenu.

De telle manière, non seulement nous serions capables de contrôler la structure primaire du polymère, mais également nous pourrions associer les monomères à volonté, pour réécrire d'autres combinaisons. A long terme, cette approche nous permettra d'encoder de l'information à l'échelle moléculaire, utilisant des monomères de CD avec différentes fonctions (chromophore, fluorophore, etc.).

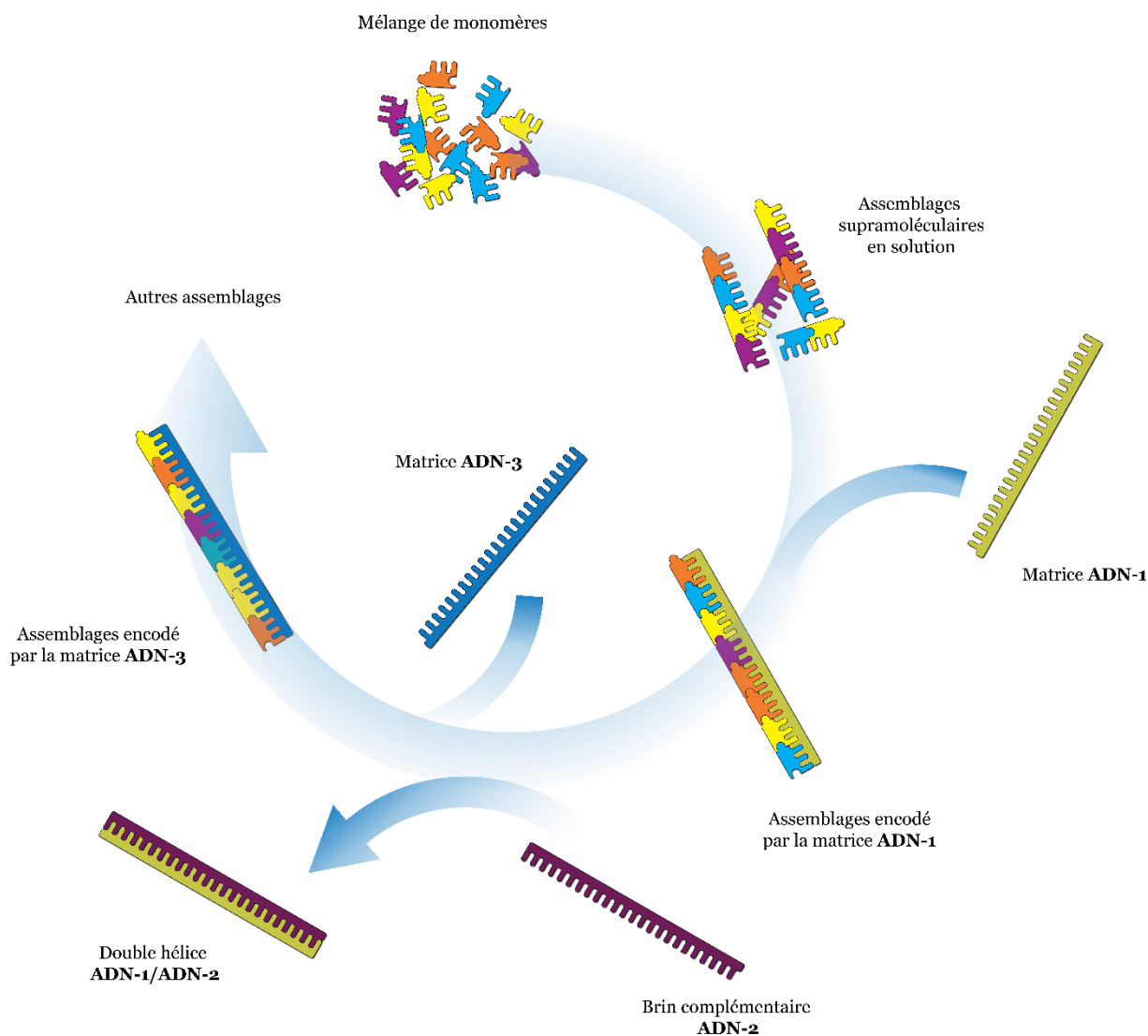


Figure 159 Contrôle de la taille et de la séquence d'un polymère supramoléculaire à base de CD

Par ailleurs, l'introduction de trois nucléobases sur chaque CD permet l'obtention de 64 combinaisons possibles de bases, ce qui signifie 64 fonctions différentes. De plus, l'association de trois bases et d'une fonction rappelle la structure de l'ARN de transfert, où les nucléobases jouent le rôle d'anticodon interagissant avec l'ARN messenger.

Annexes

Annexes

A. Détermination de l'auto-inclusion du composé **23**

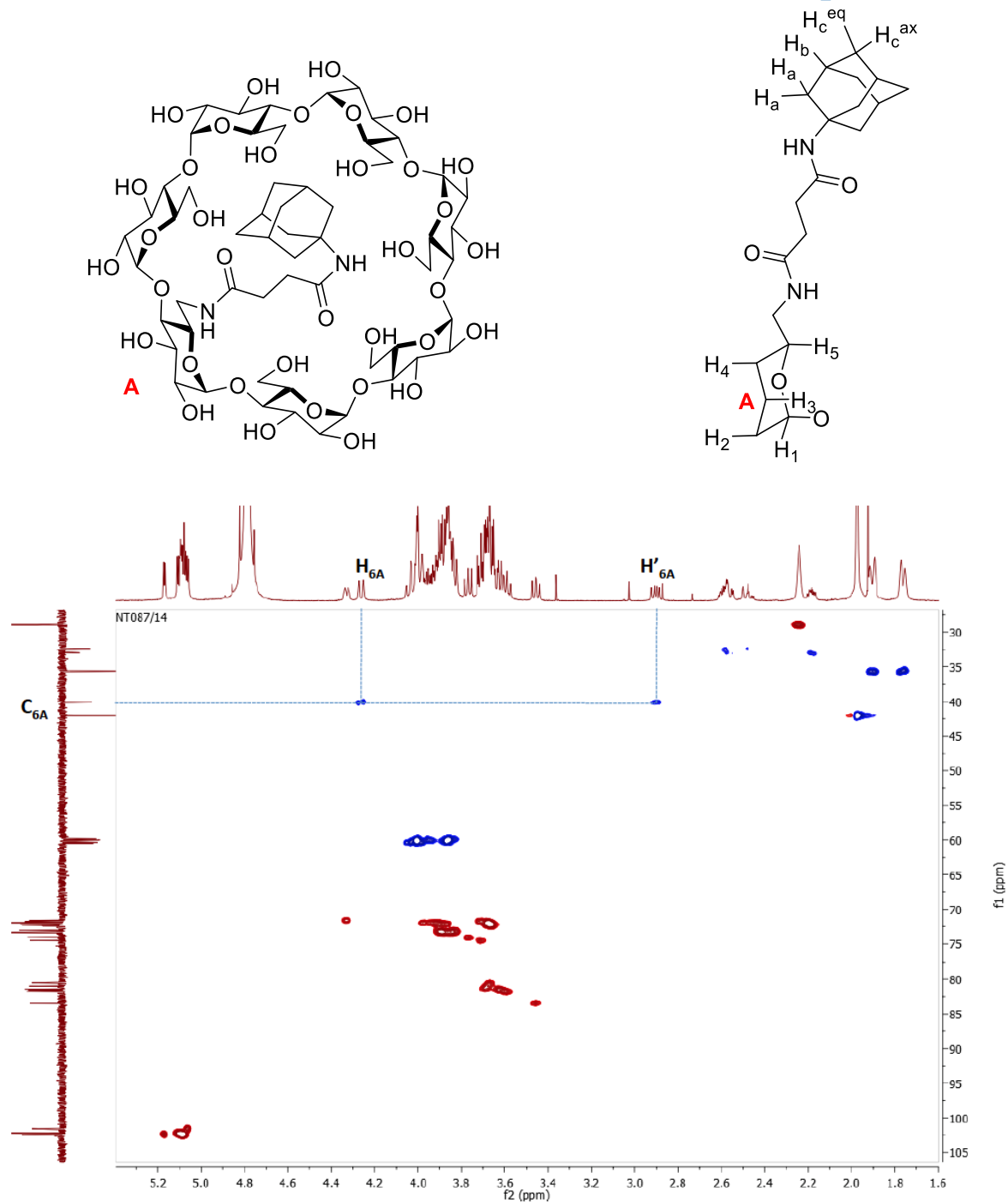


Figure Annexe 1 : RMN HSQC: corrélations C6-A/H6-A et C6-A/H6'-A

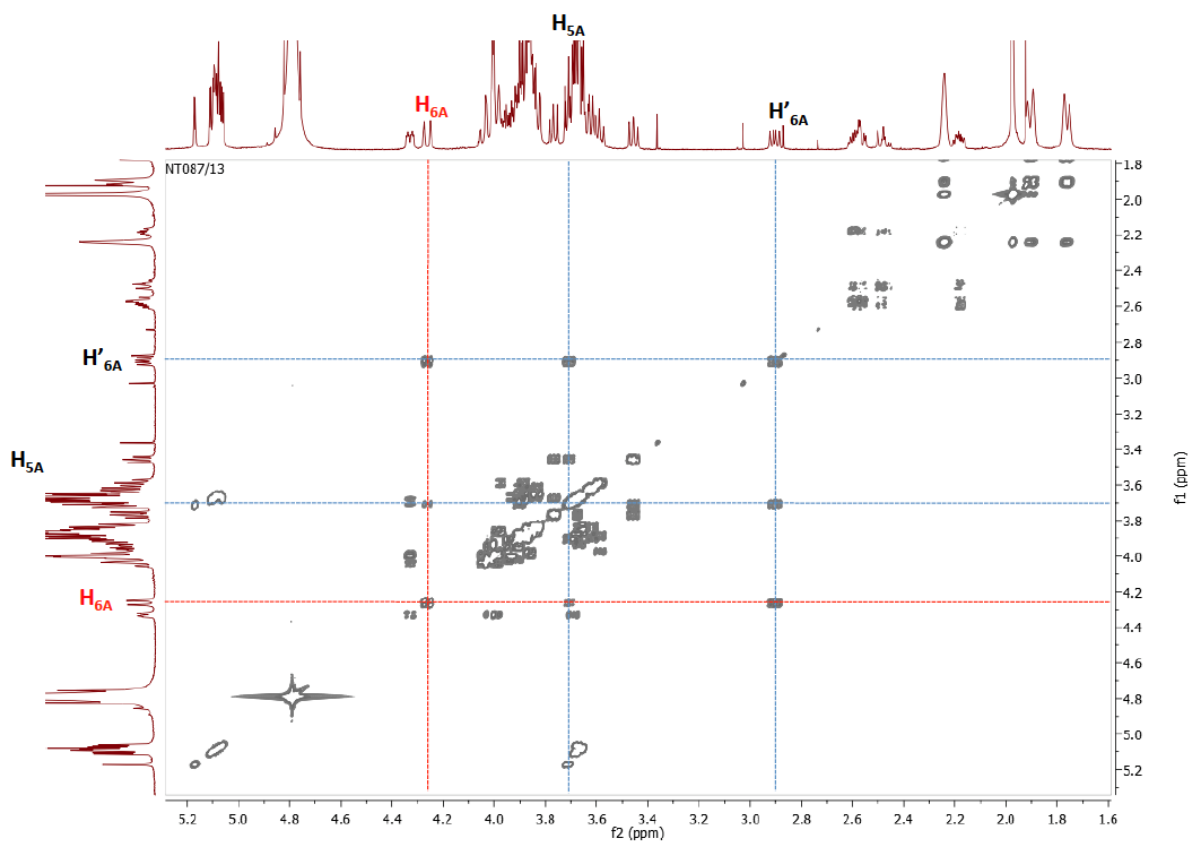


Figure Annexe 2 RMN COSY: corrélations H6-A/H5-A et H6'-A/H5-A

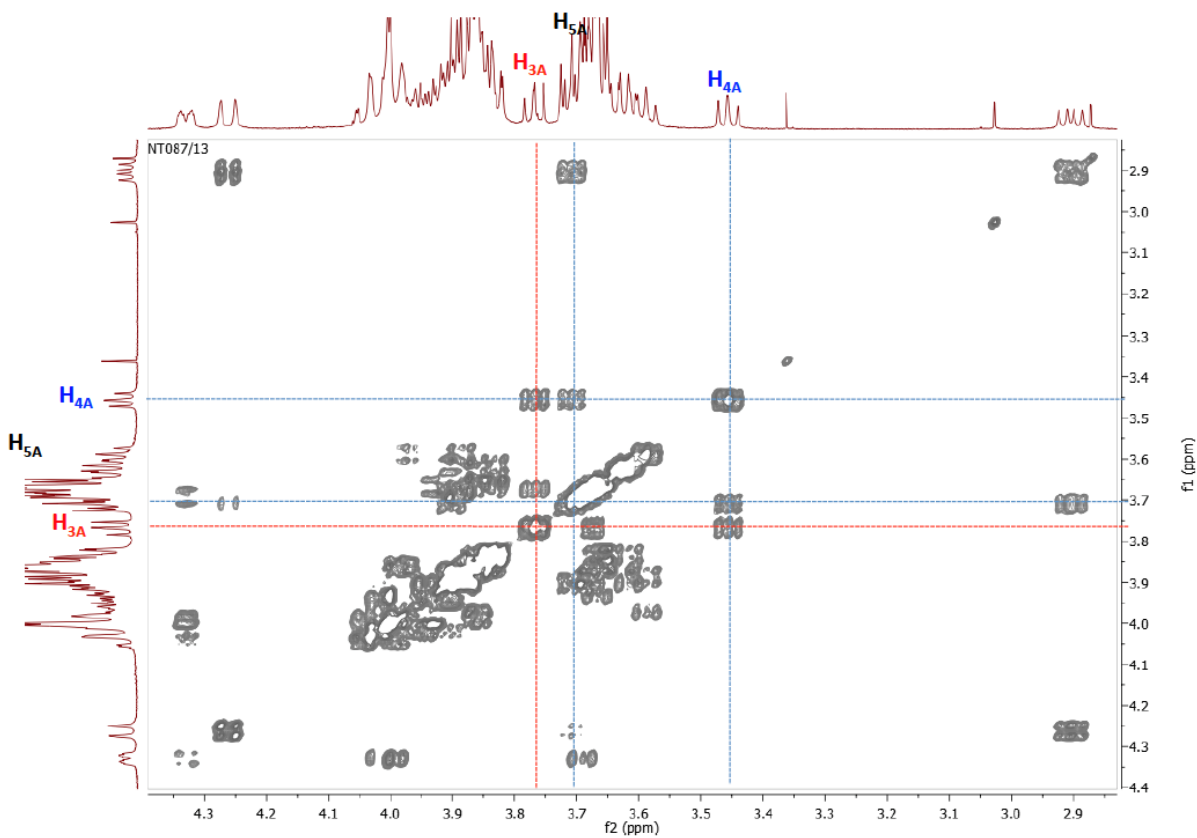


Figure Annexe 3 RMN COSY : corrélations H5-A/H4-A et H4-A/H3-A

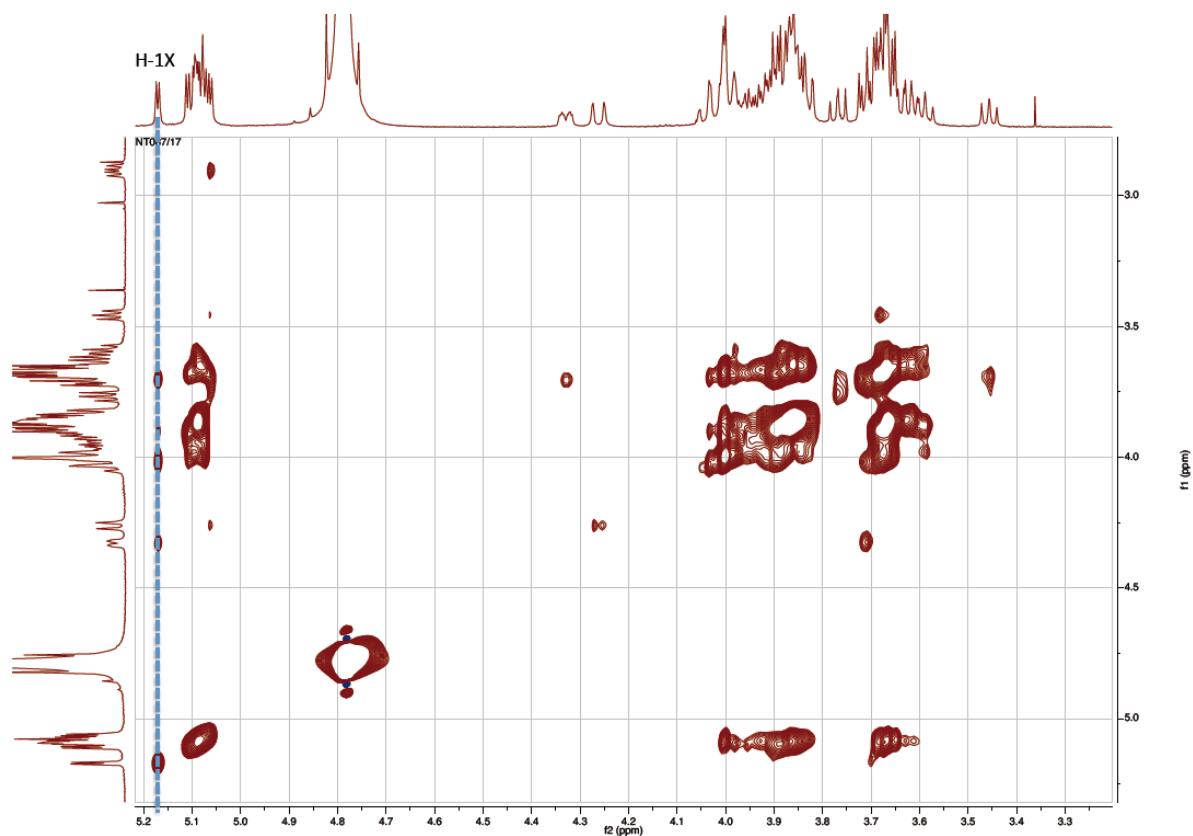


Figure Annexe 4 RMN TOCSY (240 ms) : protons du sucre X

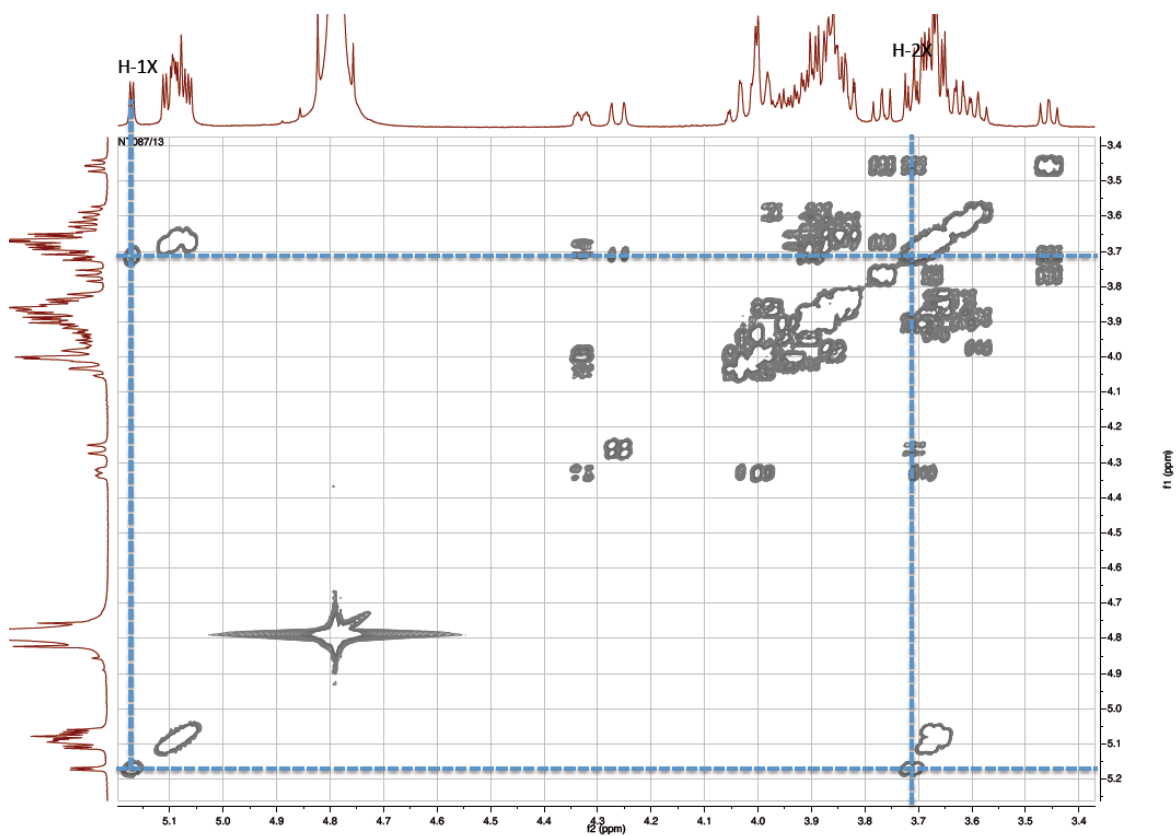


Figure Annexe 5 RMN COSY: corrélation H1-X/H2-X

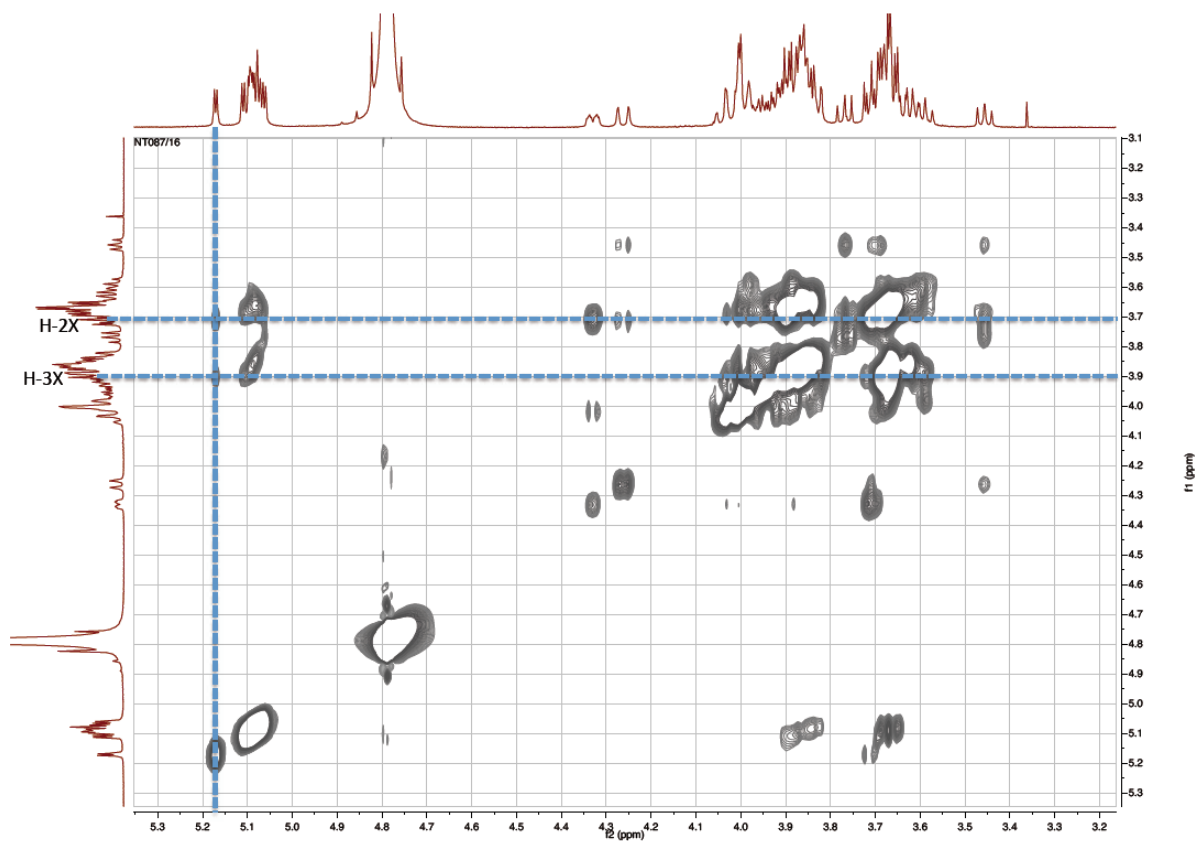


Figure Annexe 6 RMN TOCSY (60 ms): corrélation H1-X/H2-X et H1-X/H3-X (attribution du H3-X par déduction car H2-X a déjà été identifié)

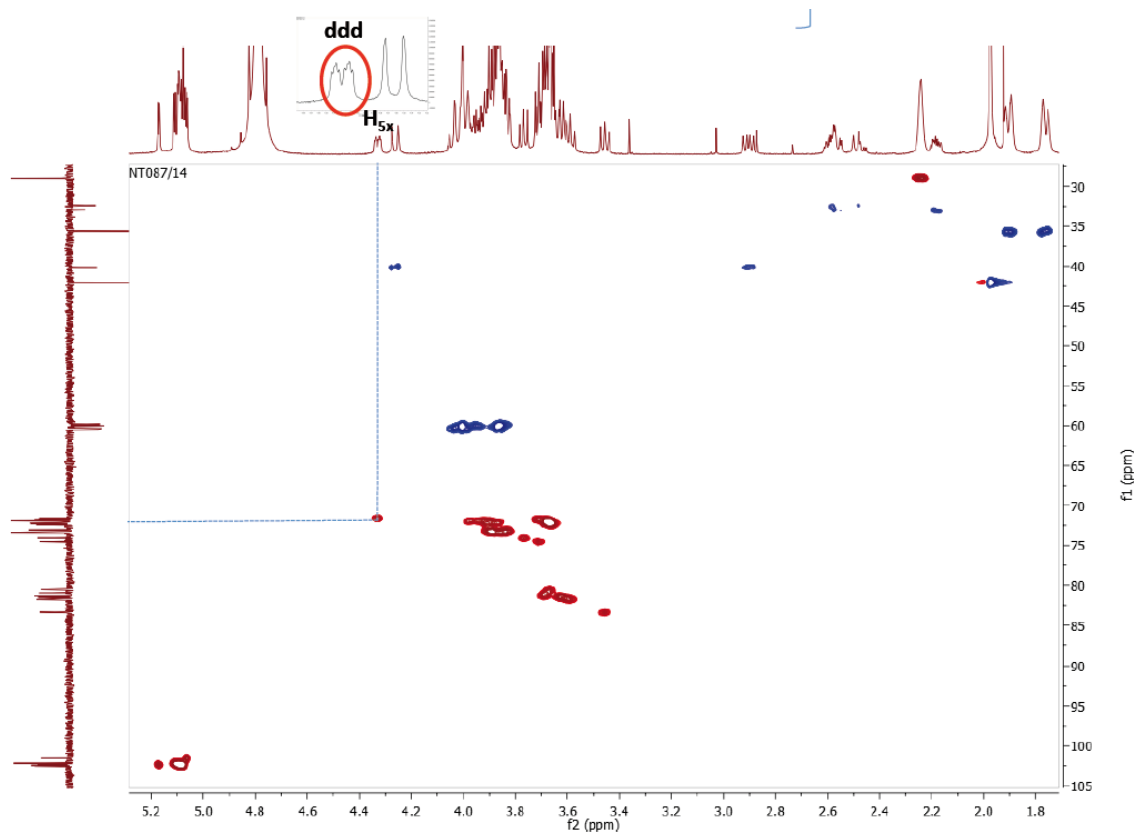


Figure Annexe 7 RMN HSQC: corrélation C5-X/H5-X (le proton à 4,33 ppm ne peut pas être un H6)

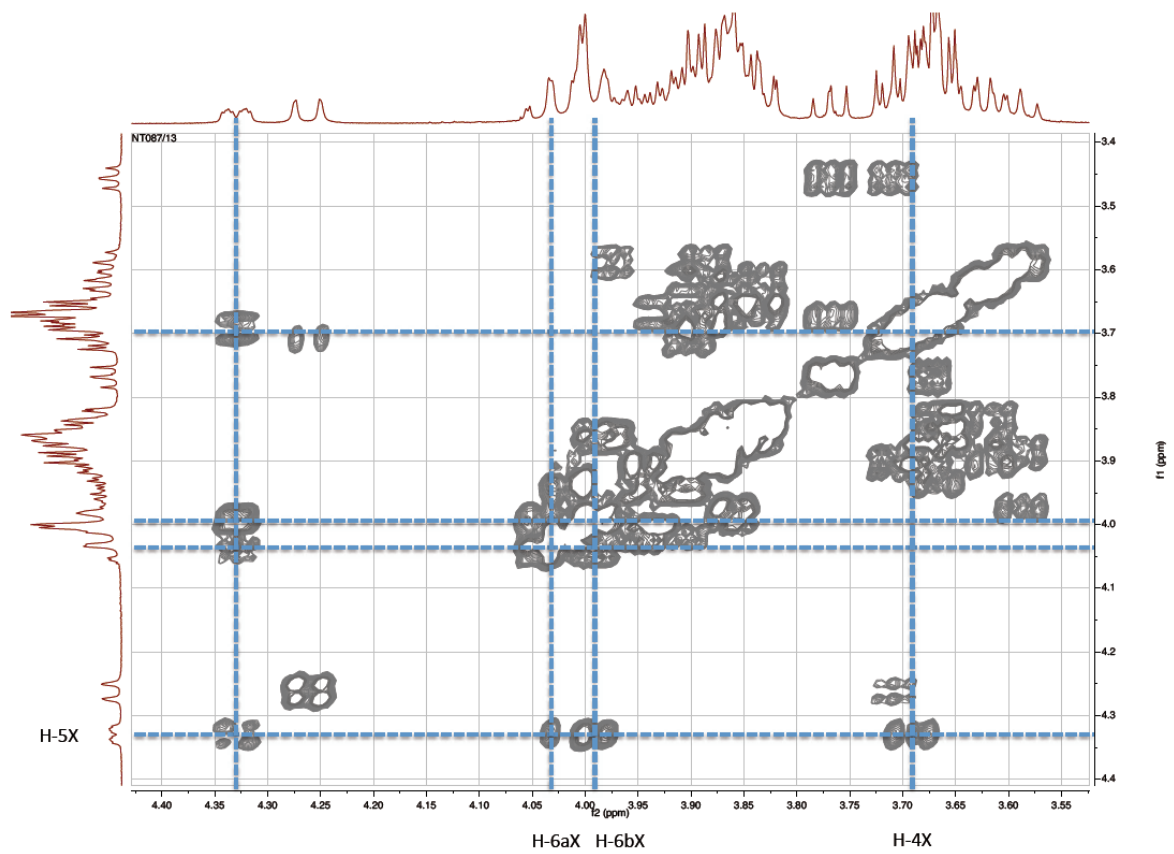


Figure Annexe 8 RMN COSY : corrélations $H5-X/H-4X$ (3,69 ppm), $H5-X/H6-X$ (4,03 ppm) et $H5-X/H6'-X$ (3,99 ppm)

B. Simulation théorique : repliement du simple brin et formation du homoduplexe

Les simulations théoriques ont été réalisées à l'aide de l'application Quickfold (<http://unafold.rna.albany.edu/?q=DINAMelt/Quickfold>) aux même concentrations et forces ioniques que les tests fait au laboratoire.

- Matrice **M9**

	Simple brin	Homoduplexe
Tm (°C)	32,6	37,5
Structure		

- Matrice **M18**

	Simple brin	Homoduplexe
Tm (°C)	64,4	62,7
Structure		

- Matrice **M36**

	Simple brin	Homoduplexe
Tm (°C)	81,2	77,2
Structure	<p>dG = -14,718 A</p>	<p>dG = -39,772 dH = 274,5 A.B</p>

- Matrice **M9**

	Simple brin	Homoduplexe
Tm (°C)	26,7	-
Structure	<p>dG = 0,603 A</p>	-

- Matrice M'18

	Simple brin	Homoduplexe
Tm (°C)	13,9-31,2	9,3
Structure	14 possibilités	<p>Diagram of a 10-base DNA homoduplex with 10 GC pairs. The top strand is 3' to 5' (G-C-C-G-C-C-G-C-C-G) and the bottom strand is 5' to 3' (C-C-G-C-C-G-C-C-G-C). The GC content is 100%. Thermodynamic data: $dG = -0.579$, $dH = -74$ A.B.</p>

- Matrice M'36

	Simple brin	Homoduplexe
Tm (°C)	14,0-35,1	22,6
Structure	26 possibilités	<p>Diagram of a 26-base DNA homoduplex with 26 GC pairs. The top strand is 3' to 5' (G-C-C-G-C-C-G-C-C-G-C-C-G-C-C-G-C-C-G-C-C-G-C-C-G-C-C-G) and the bottom strand is 5' to 3' (C-C-G-C-C-G-C-C-G-C-C-G-C-C-G-C-C-G-C-C-G-C-C-G-C-C-G-C). The GC content is 100%. Thermodynamic data: $dG = -0.897$, $dH = -150.8$ A.B.</p>

C. Oligonucléotides : HPLC

1. Suivi de la conversion du produit monomère α -CD **64**

Les éluants utilisés sont préparés à partir d'une solution stock commune de TEAA (triéthylammonium acetate) à 2 mol/L. Pour la préparation de toutes les solutions de l'eau MiliQ est utilisée.

Eluants :

- **A** : TEAA 0.1 M + 0.5% ACN
- **B** : TEAA 0.1 M + 80% ACN

Gradient :

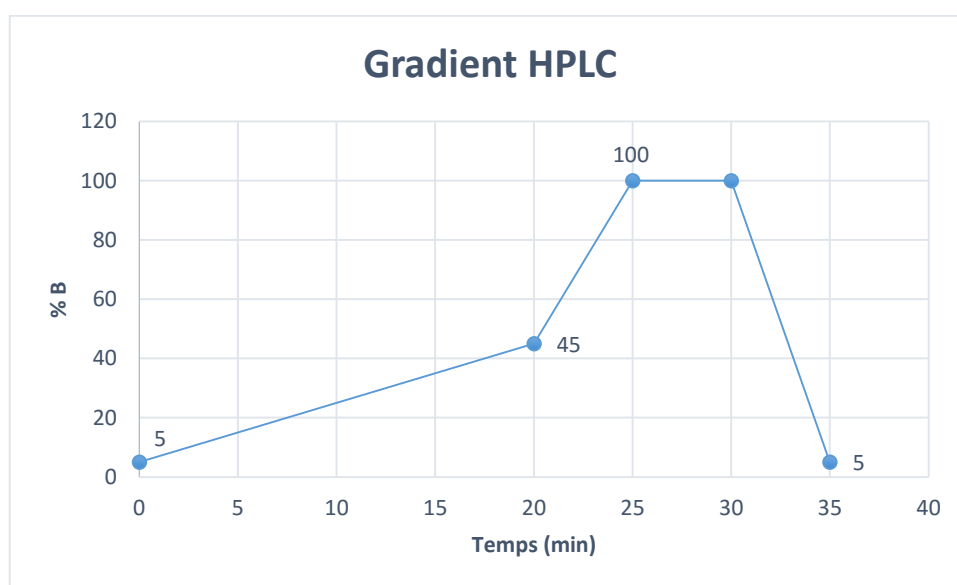


Figure Annexe 9 Gradient HPLC utilisé pour le suivi et purification des produits CD-oligonucléotides

Suivi de réaction CuAAC pour obtenir le monomère **64** (détection UV 260 nm) :

- $t_0 + 2h$ [1 eq Cu (I)]

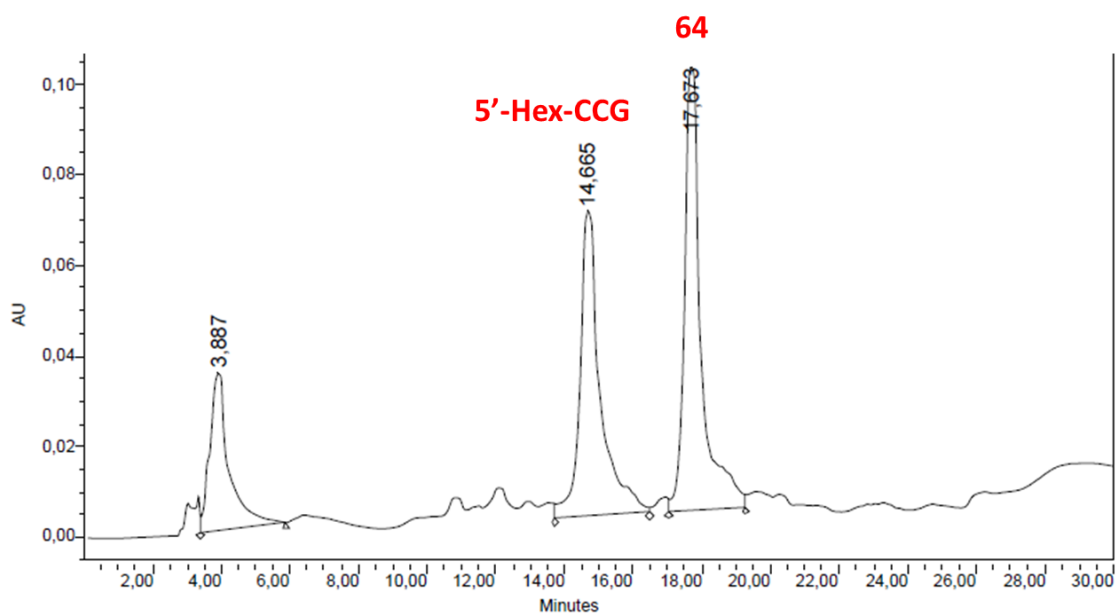


Figure Annexe 10 Chromatogramme du produit **64** : 60% de conversion ($t_r = 17,67$ min)

- $t_0 + 4h$ [2 eq Cu (I)]

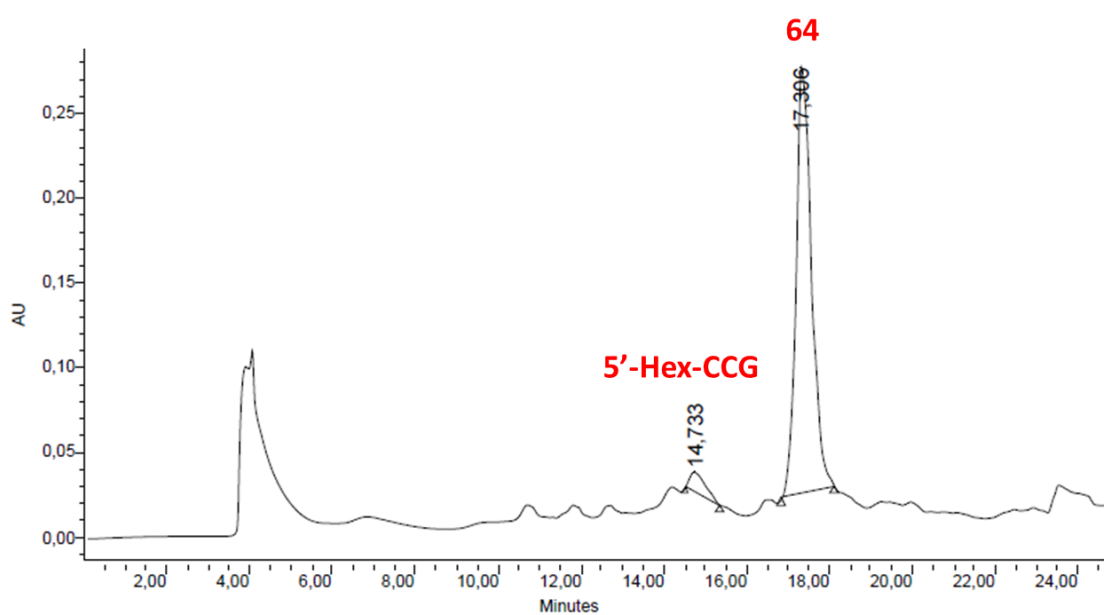


Figure Annexe 11 Chromatogramme du produit **64** : 95% de conversion ($t_r = 17,31$ min)

Experimental part

General information

Reactants were purchased from commercial sources and used without purification. The solvents were freshly distilled by standard methods: dichloromethane on P₂O₅, THF on sodium/benzophenone and toluene on sodium.

High Resolution Mass Spectrometry (HRMS) was performed on a Bruker microTOF spectrometer using Agilent ESI-L Low Concentration Tuning-Mix as reference.

Optical rotations were measured on a Perkin-Elmer 341 digital polarimeter with a path length of 1 dm.

NMR spectra were recorded on a Bruker AM-400 MHz or Bruker Avance 600 MHz using solvents as CDCl₃, DMSO-*d*₆, D₂O, MeOD-*d*₄, ACN-*d*₃ and assignments were done using COSY, HSQC, HMBC, TOCSY, NOESY, T-ROESY and Jres experiments.

DOSY NMR diffusion measurement were carried out by using the Longitudinal Eddy current BiPolar Gradient Pulse (LEDBPGP) sequence. Sixteen spectra were acquired with gradient pulses (δ) of 4 ms ranging in strength from 0.28 to 5.33 G/mm for the TXI 1.7 mm NMR probe and from 0.28 to 5.26 G/mm for the BBFO 5 mm NMR probe. A diffusion delay (Δ) from 50 to 150 ms was used and the diffusion coefficients (*D*) were calculated with Topspin 3.0.

Viscosimetry measurements were performed at 20°C on an automatic Anton-Paar AMVn viscometer using a capillary with an internal diameter of 1.8 mm and a ball diameter of 1.5 mm. The six different values of falling time of the ball were recorded at each tilted angle (20°, 70°) and were then converted to relative diffusion values. The sample was prepared 24 hrs prior to the measurement, centrifugated 30 min at 15 000 rpm and filtered on PTFE micro-filters (0.2 μ m).

Dynamic Light scattering (DLS) were done using Malvern Zetasizer Nano S90 with a 5 mW He-Ne laser at a wavelength of 633 nm and a Peltier temperature controller. A scattering angle of 90° was used to measure the hydrodynamic radius of the objects in solution.

Isothermal Titration Calorimetry (ITC) measurements were carried at 20°C with a VP-ITC instrument from Microcal Inc.. The result were analyzed using “Origin for ITC” software supplied with VP-ITC Microcalorimeter.

Cryo-TEM measurements were performed using a JEOL JEM2100F equipped with a GATAN Ultrascan 4000 camera. The sample was fast frozen using a mixture of liquid ethane and liquid nitrogen. The acquisition was performed with a low electron beam intensity (10 e⁻ Å⁻² s⁻¹).

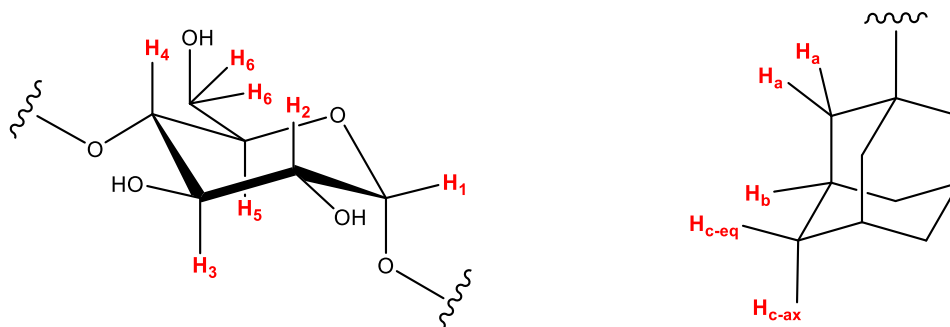
Small Angle Neutron Scattering (SANS) measurements were done at the LLB (CEA Saclay, France) on the Pace instrument, at two distance wavelength combinations to cover a range of

the q vector from $6.9 \cdot 10^{-3}$ to 0.37 \AA^{-1} . Data were recorded for the empty cell signal and the solute and solvent incoherent background. A light water standard was used to normalize the scattered intensities to cm^{-1} units.

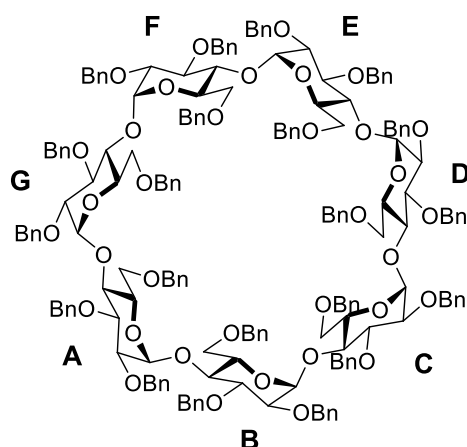
UV-Melting studies were carried out on a JASCO XX UV Spectrum equipped with a Peltier temperature controller. The rate of the temperature is $1^\circ\text{C}/\text{min}$ in a range from 0 to 80°C for DNA duplexes and from 15 to 70°C for templated studies. The melting curves are obtained by plotting the UV absorption at 260 nm versus the temperature.

Preparative HPLC separation was performed by injecting 5 mL of filtered aqueous extract onto a Agilent ($30 \times 250 \text{ mm}$, 100 \AA , 10 \mu m) C-18 reversed-phase HPLC column. Elution was performed using Shimadzu LC-8A pumps to deliver a constant flow rate of $20 \text{ mL}/\text{min}$. The solvent system consisted acetonitrile and water, starting always with 0% of acetonitrile for 3 min to desalt the media then a gradient was applied as specified for each product. Compound containing phenyl moiety were detected by UV at 210 nm.

Nomenclature for protons:



2^{A-F},3^{A-F},6^{A-F}-per-*O*-benzyl- β -cyclodextrin



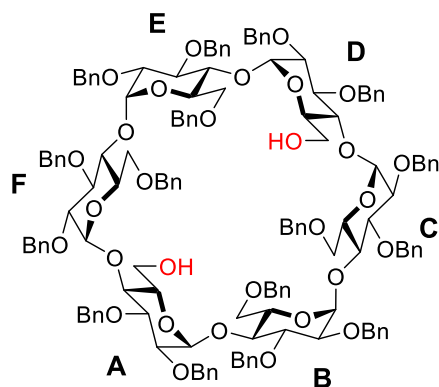
Chemical Formula: C₁₈₉H₁₉₆O₃₅
Exact Mass: 3025,36

Protocol: Before being used the β -cyclodextrin was lyophilized overnight. Then NaH (13.32 g, 333 mmol) (60% w/w) was then added portionwise to a stirred solution of dried α -CD (OH) (9 g, 7.93 mmol, 1 eq) in DMSO (Volume: 165 ml), under argon at room temperature. Benzyl chloride (38.7 ml, 333 mmol) was then added dropwise over 2h. After 18 h, the reaction mixture was then carefully hydrolysed with MeOH (50 mL), diluted with water (400 mL) and extracted with Et₂O (3x250 mL). The combined organic layers were washed with brine (500 mL), dried (MgSO₄), filtered and concentrated. After purification by silica gel chromatography (cyclohexane/EtOAc 3:1), the perbenzylated cyclodextrin (19.3 g, 80%) was obtained as a white foam.

The structure of the product was confirmed by comparison with the literature.^[107]

6^A,6^D-Dideoxy-6^A,6^D-diol

2^{A-F},3^{A-F},6^B,6^C,6^E,6^F-hexadeca-*O*-benzyl- α -cyclodextrin (3)

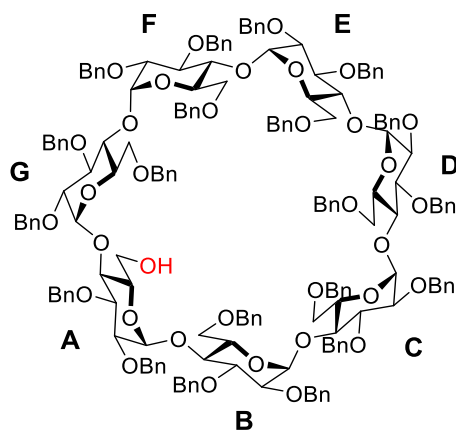


Chemical Formula: C₁₄₈H₁₅₆O₃₀
Exact Mass: 2413,07

Protocol: To a solution of perbenzylated α -cyclodextrin (14 g, 5.39 mmol, 1 eq.) in toluene (36 mL) under nitrogen atmosphere, DIBAL-H (1.5 M in toluene, 72 mL, 108 mmol, 20 eq.) was added dropwise at r.t. The reaction mixture was heated at 60 °C for 90 min and poured on ice. HCl solution (200 mL, 1 M in water) and EtOAc (400 mL) were added and the solution was stirred during 3 h. The aqueous layer was extracted with EtOAc (3 x 300 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under vacuum. After purification by silica gel chromatography (Cyclohexane/EtOAc 3:1), the diol α -cyclodextrin (9.8 g, 75%) was obtained as a white foam. The structure of the product was confirmed by comparison with the literature.^[107]

6^A-Deoxy-6^A-Hydroxyl-

2^{A-G},3^{A-G},6^B,6^C,6^D,6^E,6^F,6^G-icosa-O-benzyl-β-cyclodextrin (18)



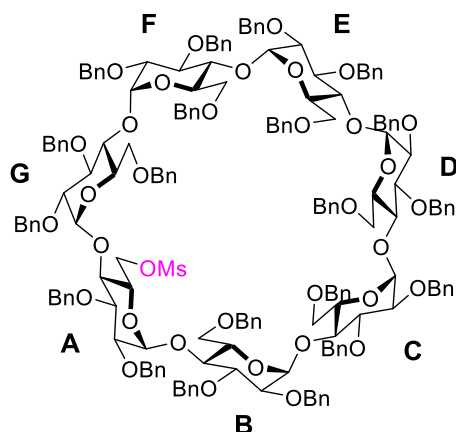
Chemical Formula: C₁₈₂H₁₉₀O₃₅
Exact Mass: 2935,31

Protocol: To a solution of perbenzylated β-cyclodextrin (13.6 g, 4.5 mmol, 1 eq.) in toluene (20 mL) under nitrogen atmosphere, DIBAL-H (1.5 M in toluene, 60 mL, 90 mmol, 20 eq.) was added dropwise at r.t. The reaction mixture was heated at 60 °C for 30 min and poured on ice. HCl solution (150 mL, 1 M in water) and EtOAc (200 mL) were added and the solution was stirred during 1 h. The aqueous layer was extracted with EtOAc (3 x 100 mL). The combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered and concentrated under vacuum. After purification by silica gel chromatography (cyclohexane/EtOAc 3:1) the monol β-cyclodextrin (8.2 g, 62%) was obtained as a white foam.

The structure of the product was confirmed by comparison with the literature.^[107]

6^A-Deoxy-6^A-O-Methanesulfonyl-

2^{A-G},3^{A-G},6^B,6^C,6^D,6^E,6^F,6^G-icosa-O-benzyl-β-cyclodextrin



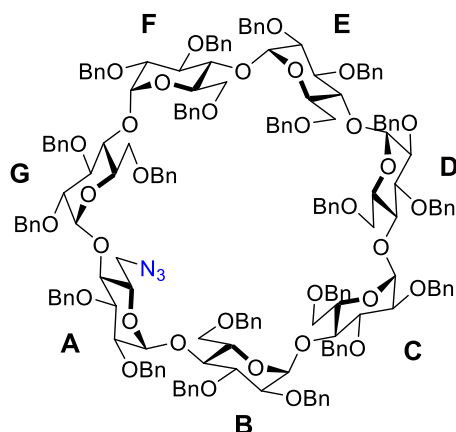
Chemical Formula: C₁₈₃H₁₉₂O₃₇S
Exact Mass: 3013,29

Protocol: To a solution of monol β-cyclodextrin (10.9 g, 3.71 mmol, 1 eq.) in CH₂Cl₂ (47 mL) were added Et₃N (1.0 mL, 7.43 mmol, 2 eq.) and MsCl (0.6 mL, 7.43 mmol, 2 eq.). The reaction mixture was stirred at r.t. for 25 min under argon, washed with water (150 mL), the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (3×100 mL). The combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered and concentrated. Silica gel chromatography of the residue (cyclohexane/EtOAc 4:1) afforded the mesylated β-cyclodextrin (9.4 g, 84 %) as a white foam.

The structure of the product was confirmed by comparison with the literature.^[109]

6^A-Deoxy-6^A-Azido-

2^{A-G},3^{A-G},6^B,6^C,6^D,6^E,6^F,6^G-icosa-O-benzyl-β-cyclodextrin (19)



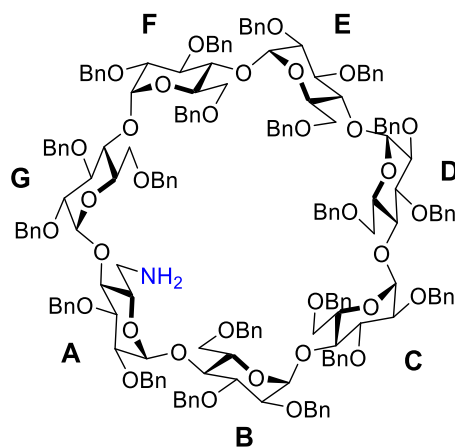
Chemical Formula: C₁₈₂H₁₈₉N₃O₃₄
Exact Mass: 2960,32

Protocol: To a solution of previously formed mesylated β-cyclodextrin (9.4 g, 3.12 mmol, 1 eq.) in DMF (52 mL) was added NaN₃ (0.8 g, 12.47 mmol, 4 eq.) at rt. The reaction mixture was stirred at 80°C for 2 h under nitrogen, then cooled down to rt and evaporated to dryness. The crude was dissolved in EtOAc (100 mL), washed with water (200 mL) and the aqueous layer was extracted with EtOAc (3×100mL). The combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered and concentrated. Silica gel chromatography of the residue (cyclohexane/EtOAc 5:1) afforded the azido β-cyclodextrin (8.3 g, 90 %) as a white foam.

The structure of the product was confirmed by comparison with the literature.^[109]

6^A-Deoxy-6^A-Amino-

2^{A-G},3^{A-G},6^B,6^C,6^D,6^F,6^G-icosa-O-benzyl-β-cyclodextrin (20)

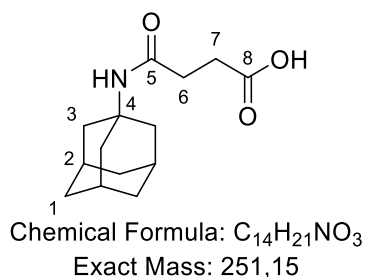


Chemical Formula: C₁₈₂H₁₉₁NO₃₄
Exact Mass: 2934,32

Protocol: To a solution of monoazide β-cyclodextrin (2.45 g, 0.828 mmol, 1 eq.) in THF (33 mL) was added LAH (0.19 g, 4.97 mmol, 6 eq) under nitrogen at rt. The reaction mixture was stirred at 50°C during 2 hrs and then the reaction was quenched with MeOH. Some water (35 mL) was added to the solution and the aqueous layer was extracted with EtOAc (3×50 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered, and concentrated under vacuum. Silica gel chromatography of the residue (DCM/MeOH 96:4) gave the amino β-cyclodextrin (1.5 g, 62 %) as a white foam.

The structure of the product was confirmed by comparison with the literature.^[158]

4-((3s,5s,7s)-adamantan-1-ylamino)-4-oxobutanoic acid (21)



Protocol: To a solution of dihydrofuran-2,5-dione (0.31 g, 3.31 mmol, 1 eq) in EtOAc (21 mL) was added adamantylamine (0.5 g, 3.31 mmol, 1 eq) and the mixture was stirred at rt for 1h. The precipitate was filtrated and resolubilized in water. The mixture was acidified (pH=1-2) and the organic product was extracted with DCM, washed with brine and water and was concentrated under vacuum to give the desired product without purification as a colorless liquid (0.34 g, 41%).

The structure of the product was confirmed by comparison with the literature.^[113]

RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃): δ = 5.41 (br.s, 1 H, NH), 2.66-2.63 (m, 2 H, 2 H-6/7), 2.48-2.46 (m, 2 H, 2 H-7/6), 2.09 (s, 3 H, 3 H-2), 2.00 (s, 6 H, 6 H-3), 1.68 (s, 6H, 6 H-1).

RMN ¹³C (150 MHz, CDCl₃): δ = 172.19 (C-5), 52.85 (C-q-Ada), 41.63 (3 x C-3), 36.39 (3 x C-1), 31.80 (C-6/7), 30.58 (C-7/6), 29.55 (3 x C-2).

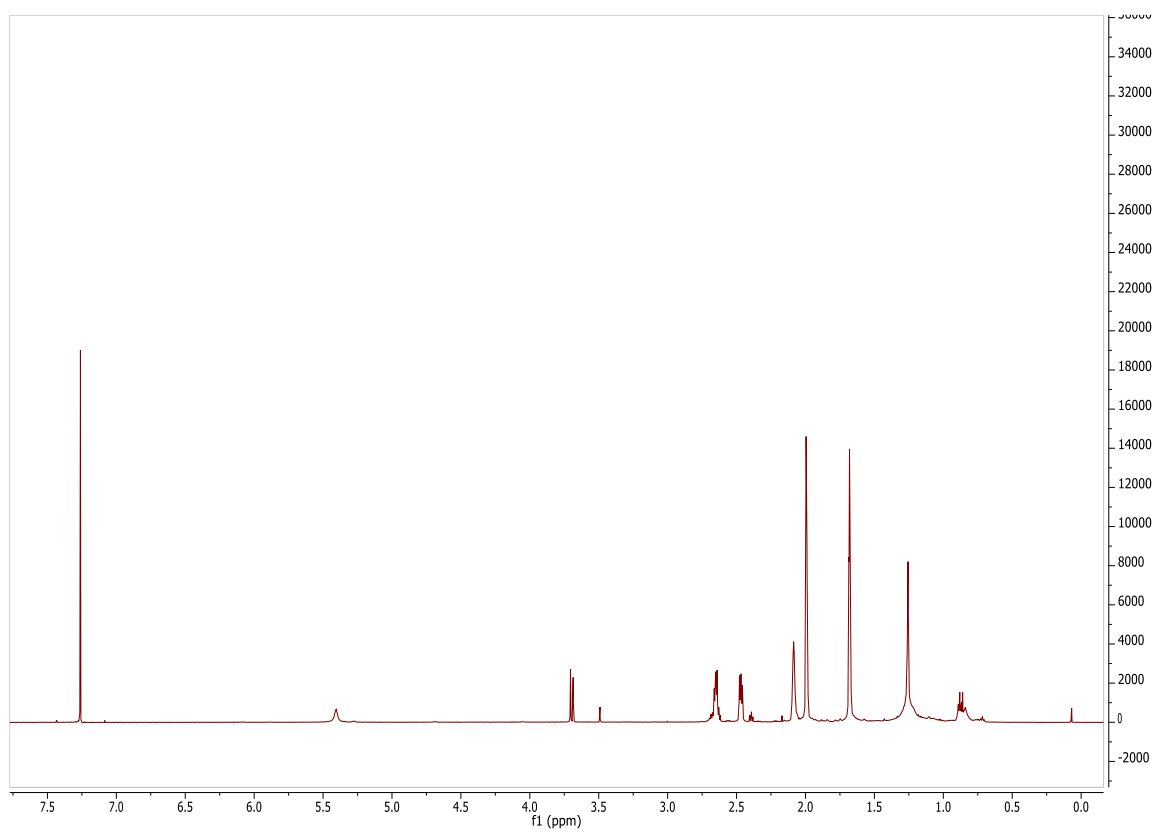


Figure Exp 1 RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3 , 300 K) du composé **21**

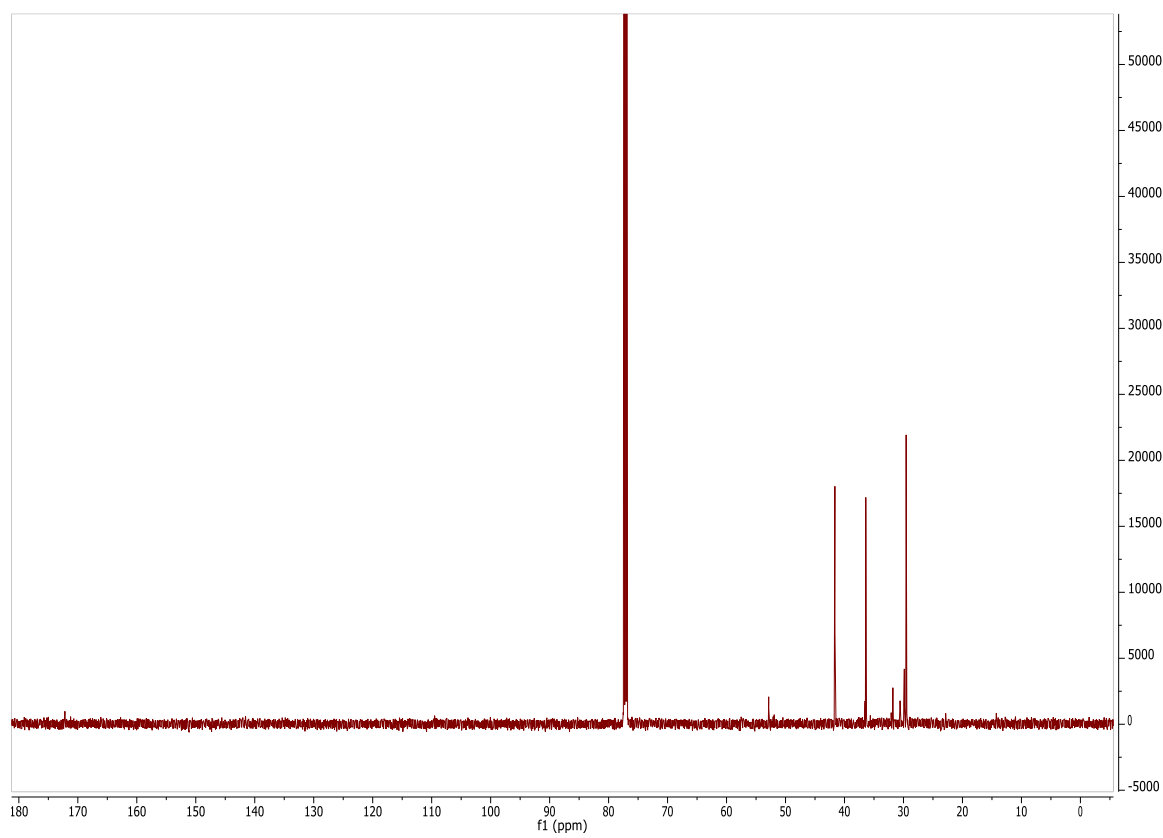
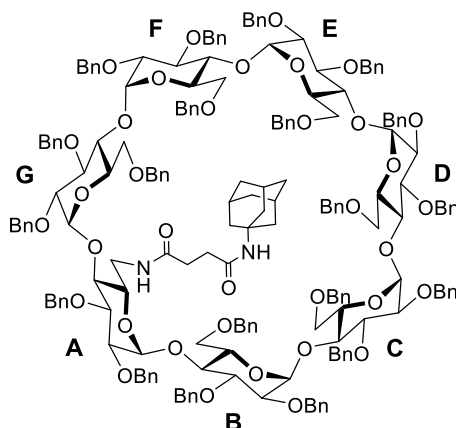


Figure Exp 2 RMN ^{13}C (150 MHz, CDCl_3 , 300 K) du composé **21**

**6^A-Monodeoxy-6^A-N-((3s,5s,7s)-adamantan-1-yl)-N-ethylsuccinamide-
2^{A-G},3^{A-G},6^{B-G}-enneadeca-O-benzyl-β-cyclodextrin (22)**



Chemical Formula: C₁₉₆H₂₁₀N₂O₃₆
Exact Mass: 3167.47

Protocol: HOBT (78 mg, 0.51 mmol, 1 eq) and EDCI (87 mg, 0.56 mmol, 1.1 eq) were added to a solution of 4-((3s,5s,7s)-adamantan-1-ylamino)-4-oxobutanoic acid (128 mg, 0.51 mmol, 1 eq) in dry DMF (20 mL). The mixture was stirred at room temperature for 10 min. Then amino β-cyclodextrin (1.5 g, 0.51 mmol, 1 eq) dissolved in dry DMF (20 mL) and the DIEA (0.11 mL, 0.66 mmol, 1.3 eq) were added and the reaction mixture was stirred at room temperature for 22h. The aqueous layer was extracted with EtOAc (3×100 mL). The combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered, and concentrated. Silica gel flash chromatography of the residue (Cyclohexane/AcOEt 65:35) gave the product (0.9 g, 56 %) as a white foam.

RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃): δ = 7.27-7.06 (m, 100 H, 100 H^{Ar}), 6.02 (br. s, 1 H, 1 NH), 5.48 (s, 1 H, 1 NH), 5.31 (d, ³J_{H1-H2} = 3.7 Hz, 1 H, 1 H-1), 5.24 (s, 1 H, 1 H-1), 5.17 (m, 2 H, 2 H-1), 5.14 (d, ³J_{H1-H2} = 3.4 Hz, 1 H, 1 H-1), 5.12 (d, ³J_{H1-H2} = 3.4 Hz, 1 H, 1 H-1), 5.07 (m, 4 H, H-1, 3 CHHPh), 5.00 (d, ²J = 11.0 Hz, 1 H, CHHPh), 4.98 (d, ²J = 11.4 Hz, 1 H, CHHPh), 4.93 (d, ²J = 9.6 Hz, 1 H, CHHPh), 4.82 (d, ²J = 10.9 Hz, 1 H, CHHPh), 4.77-4.32 (m, 33 H, 33 CHHPh), 4.05-3.91 (m, 26 H, 7 H-3, 6 H-4, 7 H-5, 6 H-6), 3.72 (d, ²J = 10.3 Hz, 2 H, 2 H-6), 3.57-3.42 (m, 13 H, 6 H-2, H-4, 6 H-6), 3.36 (dd, ³J_{H2-H3} = 9.1 Hz, ³J_{H1-H2} = 3.5 Hz, 1 H, H-2), 2.30 (m, 2 H, CH₂), 2.23 (m, 2 H, CH₂), 1.98 (s, 3 H, 3 H-b-Ada), 1.92 (s, 6 H, 6 H-a-Ada), 1.59 (s, 6 H, 6 H-c-Ada).

RMN ¹³C (150 MHz, CDCl₃): δ = 172.18, 171.03 (2 x N-C=O), 139.52-138.30 (20 x C-q-Ar), 128.45-126.95 (100 x CH-Ar), 98.74 (2C), 98.80, 98.49, 98.42, 98.25, 98.05 (7 x C-1), 81.13-78.36 (7 x C-2, 7 x C-3, 7 x C-4), 75.71-72.59 (20 x CH₂-Ph), 72.12, 71.68, 71.66 (3C), 71.59 (3C), 70.63 (7 x C-5), 69.51, 69.40, 69.34 (3C), 68.91 (6 x C-6), 51.87 (3 x C-q-Ada), 41.71 (3 x CH₂-a-Ada), 40.16 (C-6), 36.44 (3 x CH₂-c-Ada), 32.90, 31.84 (2 x CH₂-Succ), 29.50 (3 x CH-b-Ada).

HRMS (ESI): calcd. for [C₁₉₆H₂₁₀N₂O₃₆ + Na]⁺ 3192.4556; found 3192.4852

[α]²⁰_D = +43.0 (c = 1, CH₂Cl₂)

R_f = 0.30 (Cyclohexane/AcOEt 65:35)

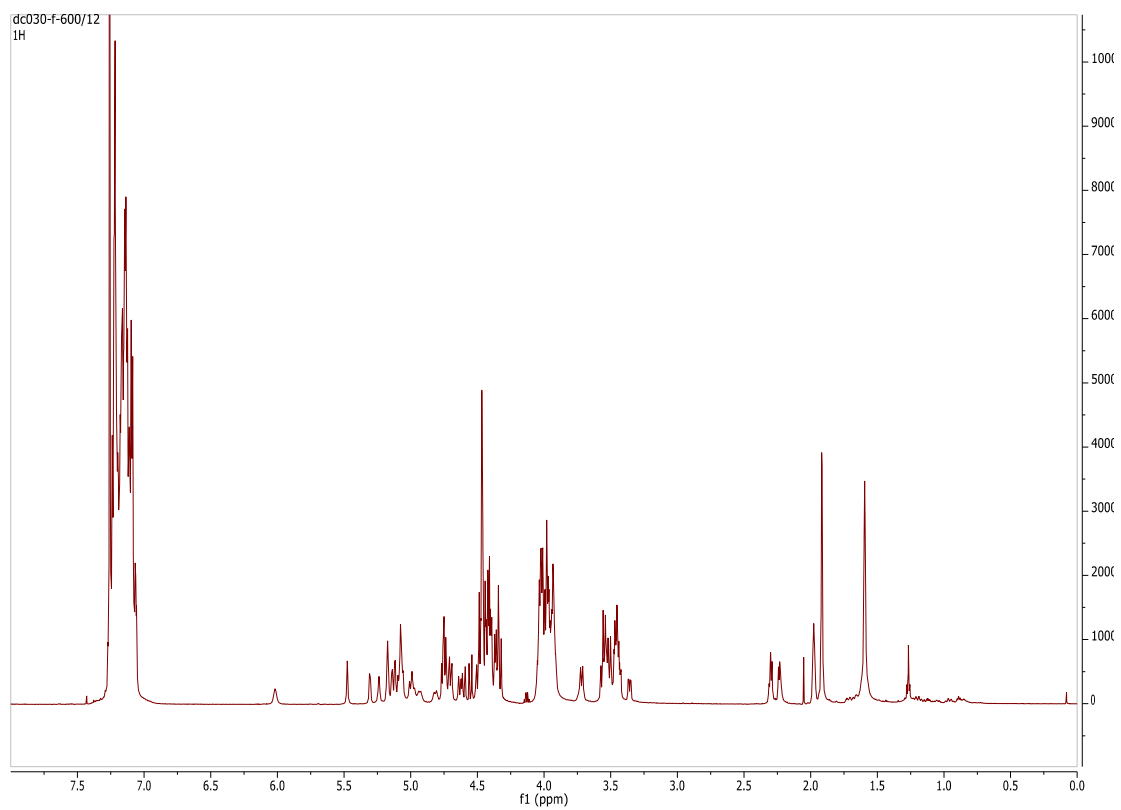


Figure Exp 3 RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3 , 300 K) du composé **22**

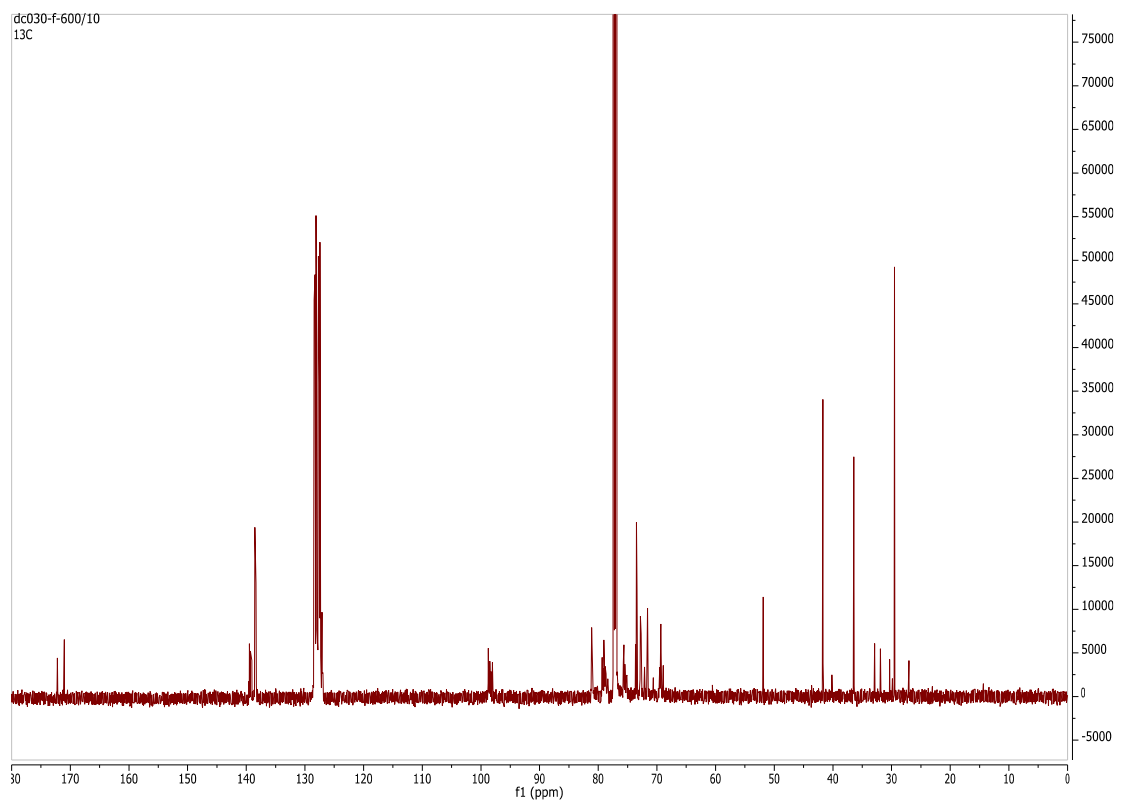
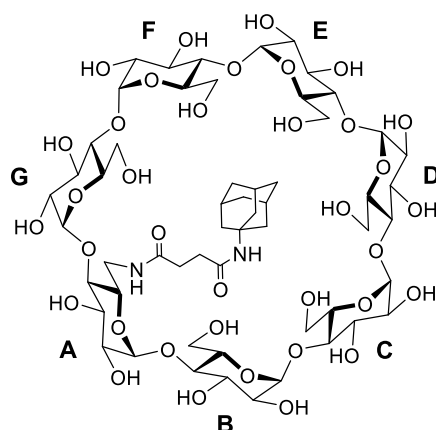


Figure Exp 4 RMN ^{13}C (150 MHz, CDCl_3 , 300 K) du composé **22**

6^A-Monodeoxy-6^A-N-((3s,5s,7s)-adamantan-1-yl)-N-ethylsuccinamide-***β*-cyclodextrin (23)**

Chemical Formula: C₅₆H₉₀N₂O₃₆
Exact Mass: 1366,53

Protocol: The perbenzylated *β*-cyclodextrin (0.4 g, 0.13 mmol, 1 eq) was dissolved in THF/MeOH/H₂O (120 mL, 10:4:1) under nitrogen. Pd(OH)₂/C (10 %, 0.4 g, 1 equiv. wt.) was added and the reaction mixture was stirred under H₂ atmosphere for 12 h. Then the mixture was purged under nitrogen, filtered through a pad of Celite and washed with MeOH/H₂O. The organic solvents were evaporated under vacuum and the residue was lyophilized. The desired product was obtained as a white amorphous powder (140 mg, 81%).

RMN ¹H (600 MHz, D₂O): δ = 5.17 (d, ³J_{H1-H2} = 3.6 Hz, 1 H, H-1_X), 5.11 (d, ³J_{H1-H2} = 3.7 Hz, 1 H, H-1), 5.10 (d, ³J_{H1-H2} = 3.8 Hz, 1 H, H-1), 5.09 (d, ³J_{H1-H2} = 3.6 Hz, 1 H, H-1), 5.08 (d, ³J_{H1-H2} = 4.2 Hz, 1 H, H-1), 5.07 (d, ³J_{H1-H2} = 4.2 Hz, 1 H, H-1), 5.06 (d, ³J_{H1-H2} = 3.6 Hz, 1 H, H-1_A), 4.33 (ddd, ³J_{H4-H5} = 10.1 Hz, ³J_{H5-H6} = 4.0 Hz, ³J_{H5-H6'} = 2.2 Hz, 1 H, H-5_X), 4.26 (dd, ²J_{H6-H6'} = 14.6 Hz, ³J_{H5-H6} = 1.6 Hz, 1 H, H-6_A), 4.06-3.82 (m, 21 H, 12 H-6, 9 (H-3, H-5)), 3.77 (dd, ³J_{H2-H3} = 10.1 Hz, ³J_{H3-H4} = 8.7 Hz, 1 H, H-3_A), 3.72 (dd, ³J_{H2-H3} = 10.2 Hz, ³J_{H1-H2} = 3.6 Hz, 1 H, H-2_X), 3.71 (dd, ³J_{H4-H5} = 10.2 Hz, ³J_{H5-H6'} = 8.4 Hz, 1 H, H-5_A), 3.69-3.57 (m, 14 H, 6 H-4, 6 H-2, 2 (H-3, H-5)), 3.46 (dd, ³J_{H4-H5} = 10.2 Hz, ³J_{H3-H4} = 8.7 Hz, 1 H, H-4_A), 2.90 (dd, ²J_{H6-H6'} = 14.4 Hz, ³J_{H5-H6'} = 8.4 Hz, 1 H, H-6'_A), 2.61-2.55 (m, 2 H, CHH-Succ, CHH-Succ), 2.48 (m, 1 H, CHH-a), 2.24 (s, 3 H, 3 H-b-Ada), 2.18 (m, 1 H, CHH-b), 1.97 (s, 6 H, 6 H-a-Ad), 1.91 (d, ²J_{c-eq,c-ax} = 12.0 Hz, 3 H, 3 H-c_{ax}-Ada), 1.76 (d, ²J_{c-eq,c-ax} = 12.0 Hz, 3 H, 3 H-c_{eq}-Ad).

RMN ¹³C (150 MHz, D₂O): δ = 173.93, 173.54 (2 x C=O), 102.53, 102.45, 102.38, 102.33, 102.18 (2C), 101.55 (7 x C-1), 83.39 (C-4_A), 81.80, 81.56, 81.40, 81.38, 80.96, 80.50 (6 x C-4), 74.53 (C-5_A), 74.09 (C-3_A), 73.39 (2C), 73.31, 73.27, 73.06 (2C), 72.43, 72.36, 72.31, 72.24, 72.18, 71.98, 71.96, 71.94 (3C), 71.79, 71.74 (6 x C-3, 5 x C-5, 7 x C-2), 71.61 (C-5), 60.46, 60.35, 60.04, 60.00, 59.92, 59.82 (6 x C-6), 52.15 (C-q-Ada), 42.07 (3 x CH₂-a-Ad), 40.15 (C-6_A), 35.62 (3 x CH₂-c-Ad), 32.98, 32.40 (2 x CH₂-Succ), 28.97 (3 x CH-b-Ad).

HRMS (ESI): calcd. for [C₅₆H₉₀N₂O₃₆ + Na]⁺ 1389.5165; found 1389.5292

[α]²⁰_D = +82.2 (c = 0.1, H₂O)

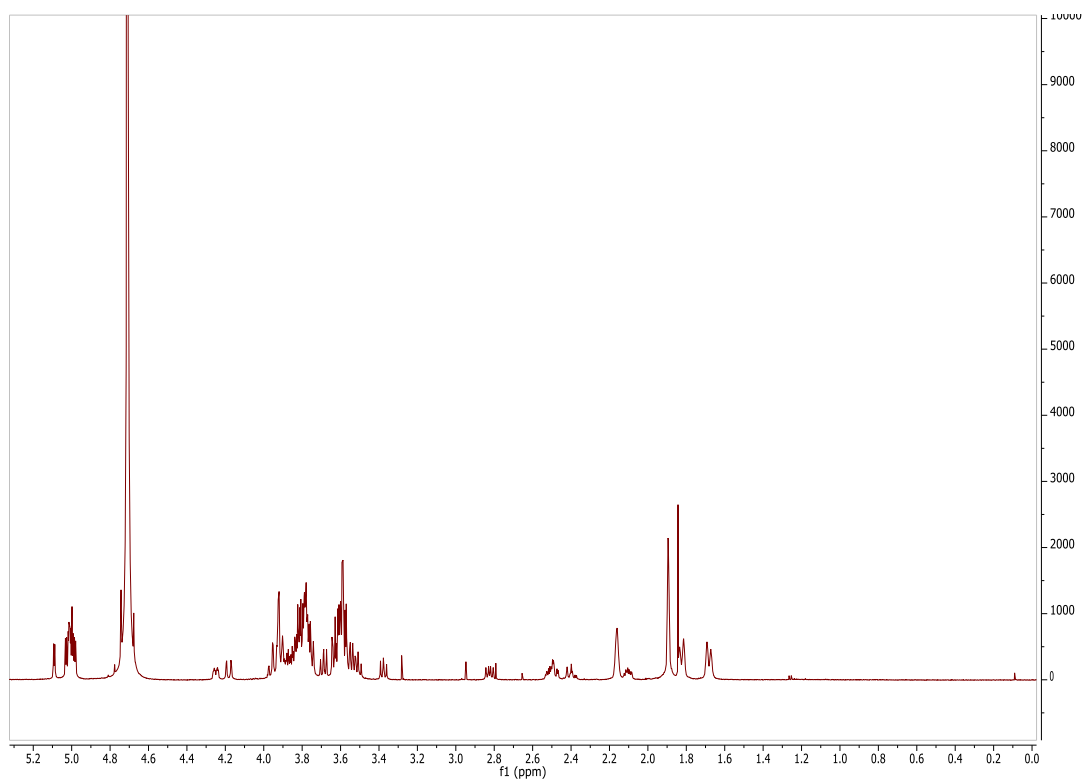


Figure Exp 5 RMN ^1H (600 MHz, D_2O , 300 K) du composé **23**

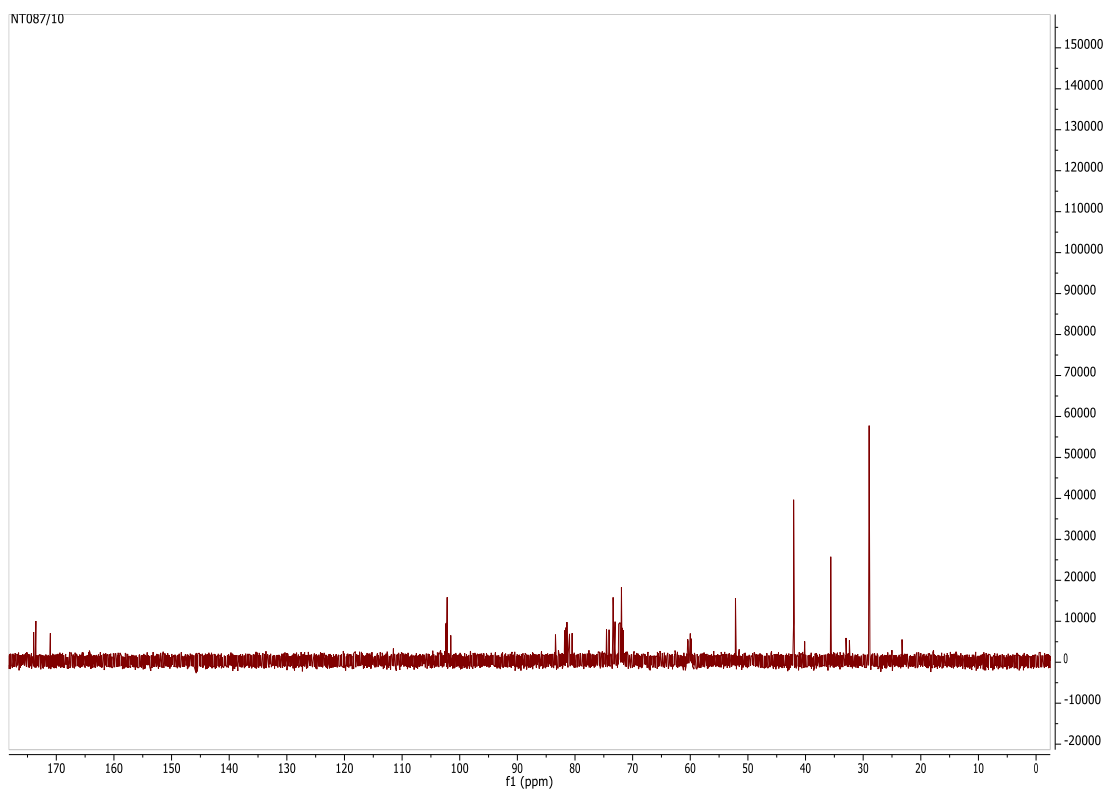
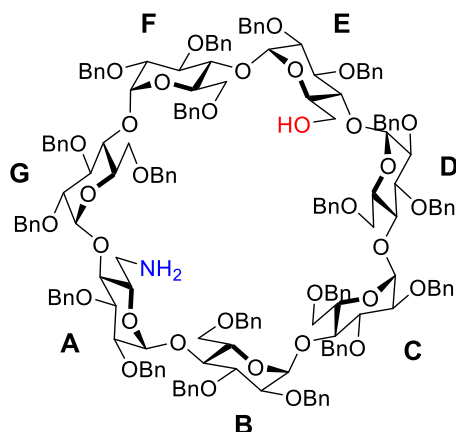


Figure Exp 6 RMN ^{13}C (150 MHz, D_2O , 300 K) du composé **23**

6^A,6^E-Dideoxy-6^A,6^E-Aminoalcohol-

2^{A-G},3^{A-G},6^B,6^C,6^D,6^F,6^G-enneadeca-*O*-benzyl- β -cyclodextrin (24)

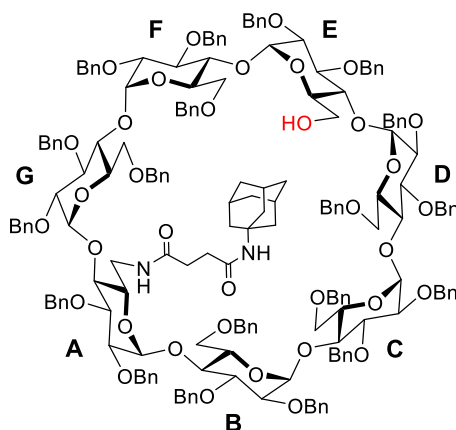


Chemical Formula: C₁₇₅H₁₈₅NO₃₄
Exact Mass: 2844,28

Protocol: DIBAL-H (1.5 M in toluene, 18 mL, 27 mmol, 20 eq.) was slowly added to a solution of azido β -cyclodextrin (4 g, 1.351 mmol, 1 eq.) in toluene (9 mL) under nitrogen at r.t. The reaction mixture was stirred at 50°C during 35 min, then poured on ice. NaOH (250 mL, 1 M in water) and EtOAc (250 mL) were added and the solution was stirred during one hour. The aqueous layer was extracted with EtOAc (3×250 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered, and concentrated under vacuum. Silica gel chromatography of the residue (Cyclohexane/AcOEt 75:25 and then CH₂Cl₂/AcOEt 80:20) gave the aminoalcohol β -cyclodextrin (2.9 g, 75 %) as a white foam.

The structure of the product was confirmed by comparison with the literature.^[109]

6^A,6^E-Dideoxy-6^A-N-((3s,5s,7s)-adamantan-1-yl)-N-ethylsuccinamide-6^E-Hydroxyl-2^{A-G},3^{A-G},6^B,6^C,6^D,6^F,6^G-enneadeca-O-benzyl-β-cyclodextrin (25)



Chemical Formula: C₁₈₉H₂₀₄N₂O₃₆
Exact Mass: 3077.42

Protocol: HOBt (88 mg, 0.580 mmol, 1.1 eq) and EDCI (90 mg, 0.580 mmol, 1.1 eq) were added to a solution of 4-((3s,5s,7s)-adamantan-1-ylamino)-4-oxobutanoic acid (130 mg, 0.527 mmol, 1 eq) in dry DMF (20 mL). The mixture was stirred at room temperature for 10 min. Then aminoalcohol β-cyclodextrin (1.5 g, 0.527 mmol, 1 eq) dissolved in dry DMF (21 mL) and the DIEA (0.12 mL, 0.686 mmol, 1.3 eq) were added and the reaction mixture was stirred at room temperature for 30h. The aqueous layer was extracted with EtOAc (3×100 mL). The combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered, and concentrated. Silica gel flash chromatography of the residue (Gradient: Cyclohexane/AcOEt 90:10=>75:25) gave the product (1.2 g, 75 %) as a white foam.

RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃): δ = 7.31-6.98 (m, 95 H, 95 H-Ar), 6.09 (br. s, 1 H, NH-CO-Sugar), 5.53-5.50 (m, 2 H, 1 H-1, 1 NH-CO-Ada), 5.32 (d, 1 H, ³J_{H1-H2} = 3.15 Hz, 1 H-1), 5.27-5.20 (m, 3 H, 1 H-1, 2 CHH-Ph), 5.13-5.07 (m, 2 H, 2 CHH-Ph), 5.03-5.02 (m, 2 H, 2 H-1), 4.93-4.91 (m, 2 H, 1 H-1, 1 CHH-Ph), 4.84-4.34 (m, 34 H, 1 H-1, 33 CHH-Ph), 4.22 (dd, ³J_{H6-H6'} = 11.03 Hz, ³J_{H5-H6} = 2.30 Hz, 1 H, 1 H-6), 4.10-3.72 (m, 29 H, 7 H-3, 6 H-4, 7 H-5, 9 H-6), 3.57-3.49 (m, 6 H, 3 H-2, 3 H-6), 3.44-3.40 (m, 4 H, 3 H-2, 1 H-4), 3.32 (dd, ³J_{H2-H3} = 9.44 Hz, ³J_{H1-H2} = 3.25 Hz, 1 H, 1 H-2), 3.29-3.23 (m, 1 H, 1 H-6), 2.31-2.13 (m, 4 H, 2 CHH-Succ), 1.99 (s, 3 H, 3 CH-b-Ada), 1.92 (s, 6 H, 6 CHH-a-Ada), 1.60 (s, 6 H, 6 CHH-c-Ada).

RMN ¹³C (150 MHz, CDCl₃): δ = 172.22 (sugar-NH-CO), 171.00 (Ada-NH-CO), 139.52, 139.50, 139.49, 139.36, 139.23, 139.15, 139.11, 138.72, 138.69, 138.63, 138.61, 138.47 (2C), 138.43, 138.41, 138.38, 138.25, 138.24, 138.22 (19 x C-q-Ar), 128.48-126.92 (95 x CH-Ar), 99.49, 98.70, 98.36 (2C), 98.22, 98.03, 97.82 (7 x C-1), 81.13 (4C), 80.85 (2C), 80.68 (2C), 80.60, 80.41, 80.36, 79.88, 79.60, 79.14 (2C), 78.81 (2C), 78.52, 77.95 (7 x C-2, 7 x C-3, 5 x C-4), 76.79 (C-4), 76.25, 76.14, 75.74, 75.24 (4 Ph-CH₂), 75.06 (C-4), 74.82, 74.36, 73.55 (2C), 73.52, 73.49, 73.34, 73.18, 73.04, 72.93, 72.76, 72.76, 72.71, 72.58, 72.32 (15 Ph-CH₂), 72.04, 71.91, 71.87, 71.79, 71.75, 71.48, 70.21 (7 x C-5), 69.41, 69.25, 69.20, 69.07, 68.72 (5 x C-6), 61.96 (C-6), 51.95 (C-q-Ada), 41.69 (3 x CH₂-a-Ada), 40.63 (C-6), 36.42 (3 x CH-b-Ada), 32.85, 31.94 (2 x CH₂-Succ), 29.49 (3 x CH₂-c-Ada).

HRMS (ESI): calcd. for $[C_{189}H_{204}N_2O_{36} + Na + Li]^{2+}$ 1553.7121; found 1553.7102
 $[\alpha]^{20}_D$ = +46.8 (c = 0.1, CH_2Cl_2)
Rf = 0.33 (Cyclohexane/AcOEt 65:35)

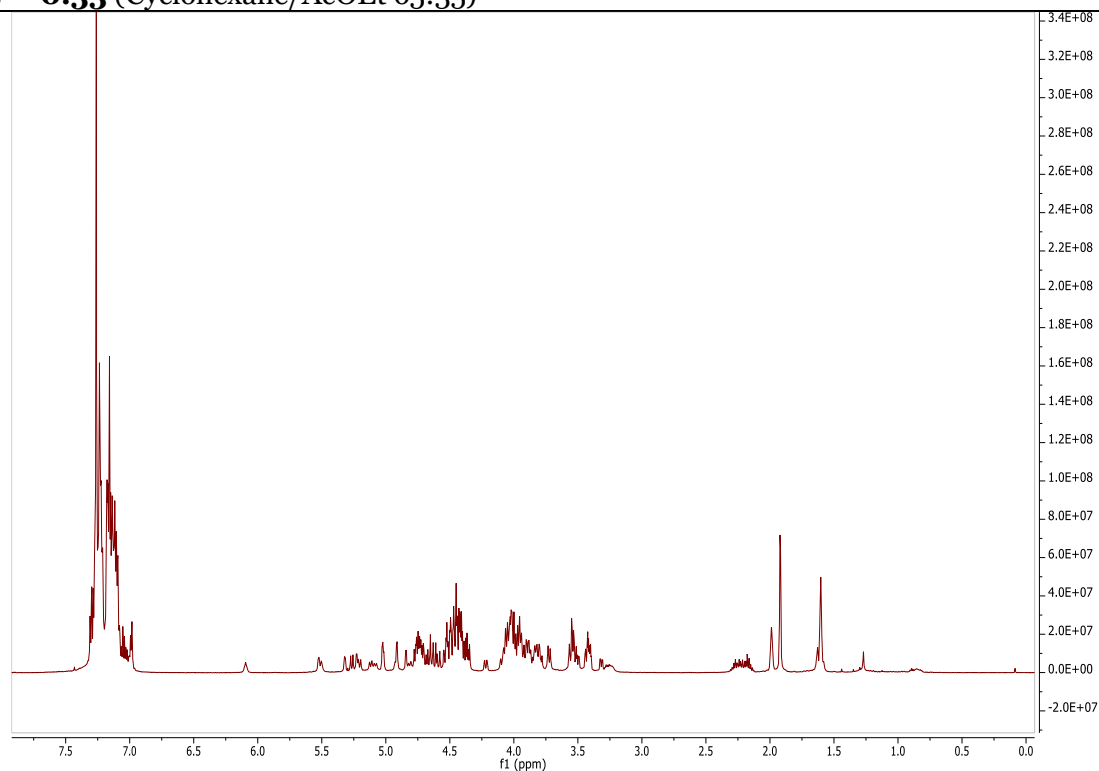


Figure Exp 7 RMN ¹H (600 MHz, $CDCl_3$, 300 K) du composé **25**

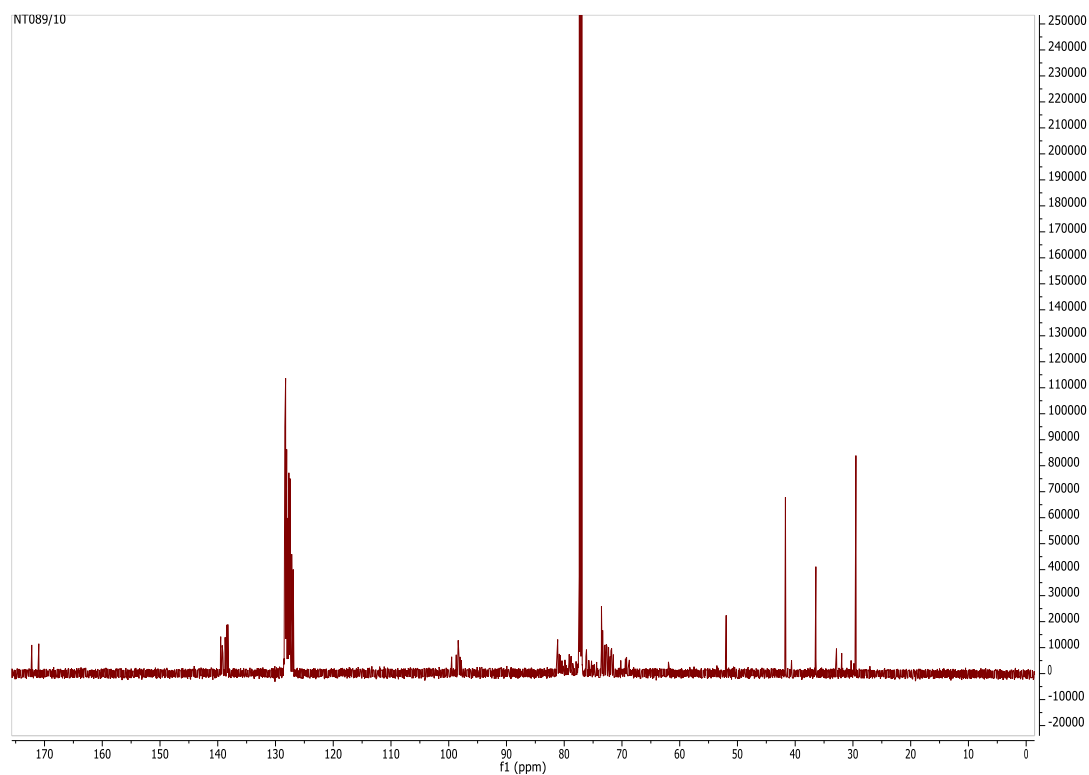
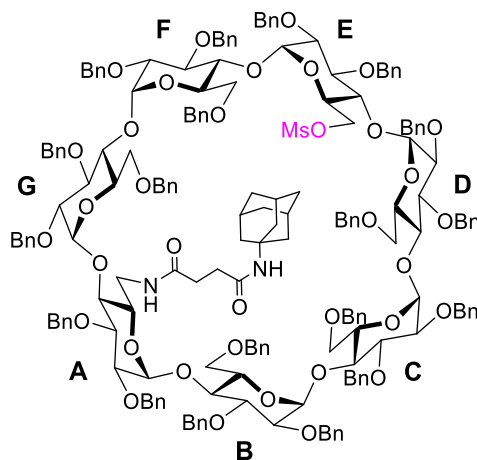


Figure Exp 8 RMN ¹³C (150 MHz, $CDCl_3$, 300 K) du composé **25**

6^A,6^E-Dideoxy-6^A-N-((3s,5s,7s)-adamantan-1-yl)-N-ethylsuccinamide-6^E-O-methanesulfonyl-2^{A-G},3^{A-G},6^B,6^C,6^D,6^F,6^G-enneadeca-O-benzyl-β-cyclodextrin (26)



Chemical Formula: C₁₉₀H₂₀₆N₂O₃₈S
Exact Mass: 3155,40

Protocol: MsCl (0.5 mL, 6.49 mmol, 20 eq) and triethylamine (0.87 mL, 6.49 mmol, 20 eq) were added to a solution of alcohol β-cyclodextrin (1.0 g, 0.325 mmol, 1 eq) in dry DCM (15 mL). After stirring for 20 min at room temperature the aqueous layer was extracted with DCM (3×100 mL). The combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered, and concentrated under vacuum. Silica gel flash chromatography of the residue (Gradient: Cyclohexane/AcOEt 85:15=>65:35) gave the product (0.8 g, 78 %) as a white foam.

RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃): δ = 7.30-7.06 (m, 95 H, 95 H-Ar), 6.10 (bs, 1 H, NH-CO-sugar), 5.54 (s, 1 H, NH-CO-Ada), 5.31 (bs, 1 H, 1 H-1), 5.28 (bs, 1 H, 1 H-1), 5.26 (bs, 1 H, 1 H-1), 5.21 (d, ²J = 10.80 Hz, 1 H, 1 CHH-Ph), 5.16 (d, ²J = 10.76 Hz, 1 H, 1 CHH-Ph), 5.11 (bs, 1 H, 1 H-1), 5.09-5.07 (m, 2 H, 1 H-1, 1 CHH-Ph), 5.04-5.00 (m, 3 H, 2 H-1, 1 CHH-Ph), 4.92 (d, ²J = 11.54 Hz, 1 H, 1 CHH-Ph), 4.86-4.36 (m, 35 H, 2 H-6, 33 CHH-Ph), 4.16-3.89 (m, 25 H, 7 H-3, 5 H-4, 7 H-5, 6 H-6), 3.76-3.68 (m, 4 H, 1 H-4, 3 H-6), 3.60-3.49 (m, 7 H, 3 H-2, 1 H-4, 3 H-6), 3.47-3.45 (m, 2 H, 2 H-2), 3.40-3.36 (m, 2 H, 2 H-2), 2.76 (s, 3 H, CH₃-OMs), 2.36-2.27 (m, 4 H, 4 CHH-Succ), 1.99 (s, 3 H, 3 CH-b-Ada), 1.94 (s, 6 H, 6 CHH-a-Ada), 1.62 (s, 6 H, 6 CHH-c-Ada).

RMN ¹³C (150 MHz, CDCl₃): δ = 172.29 (sugar-NH-CO), 171.13 (Ada-NH-CO), 139.34 (2C), 139.36, 139.28, 139.19, 139.08 (2C), 138.59, 138.57, 138.53, 138.51, 138.46 (2C), 138.42, 138.39, 138.34, 138.31 (2C), 138.06 (19 x C-Ar-quat.), 128.48-126.96 (95 x CH-Ar), 99.27, 98.61, 98.50 (3C), 98.41, 98.09, (7 x C-1) 80.99 (4 x C-3, C-4), 80.86 (C-3, C-4), 80.60 (C-3, C-4), 80.02 (C-4), 79.91 (C-2, C-3), 79.54 (C-4), 79.10, 79.03, 78.88 (5 x C-5), 78.11 (C-2), 77.48 (C-4), 76.84 (C-4), 76.02, 75.88, 75.78, 75.73, 75.22, 74.97, 74.82, 73.56, 73.54, 73.52, 73.50, 73.39, 73.16, 73.06, 72.92, 72.78, 72.73, 72.57, 72.46 (19 x Ph-CH₂), 72.08 (2C), 71.73, 71.58, 71.49, 70.48, 69.61 (7 x C-5), 69.47, 69.32 (2C), 69.14, 69.10, 68.91 (6 x C-6), 51.85 (C-q-Ada), 41.68 (3 x CH₂-a-Ada), 40.21 (C-6), 37.31 (CH₃-SO₂), 36.42 (3 x CH-b-Ada), 32.87, 31.91 (2 x CH₂-Succ), 29.48 (3 x CH₂-c-Ada).

HRMS (ESI): calcd. for [C₁₉₀H₂₀₆N₂O₃₈S + Na]⁺ 3178.3862; found 3178.4015

$[\alpha]^{20}_D = +47.82$ (c = 0.1, CH_2Cl_2)
 $R_f = 0.25$ (Cyclohexane/AcOEt 65:35)

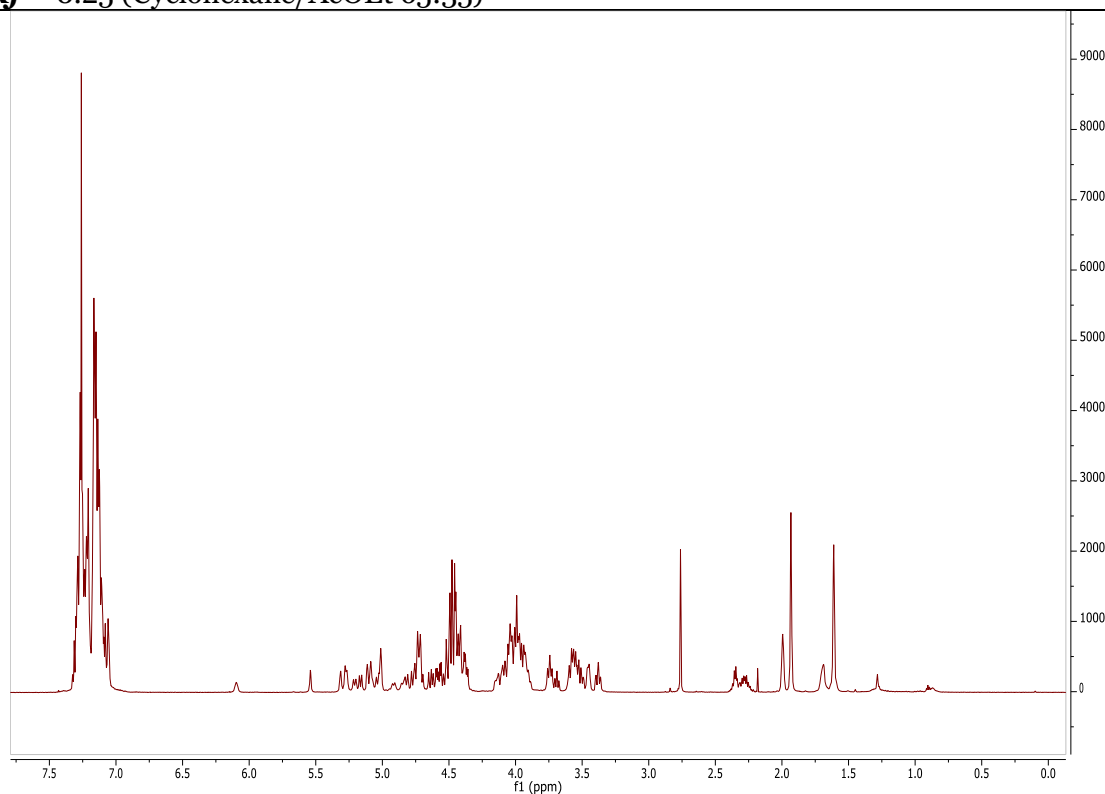


Figure Exp 9 RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3 , 300 K) du composé **26**

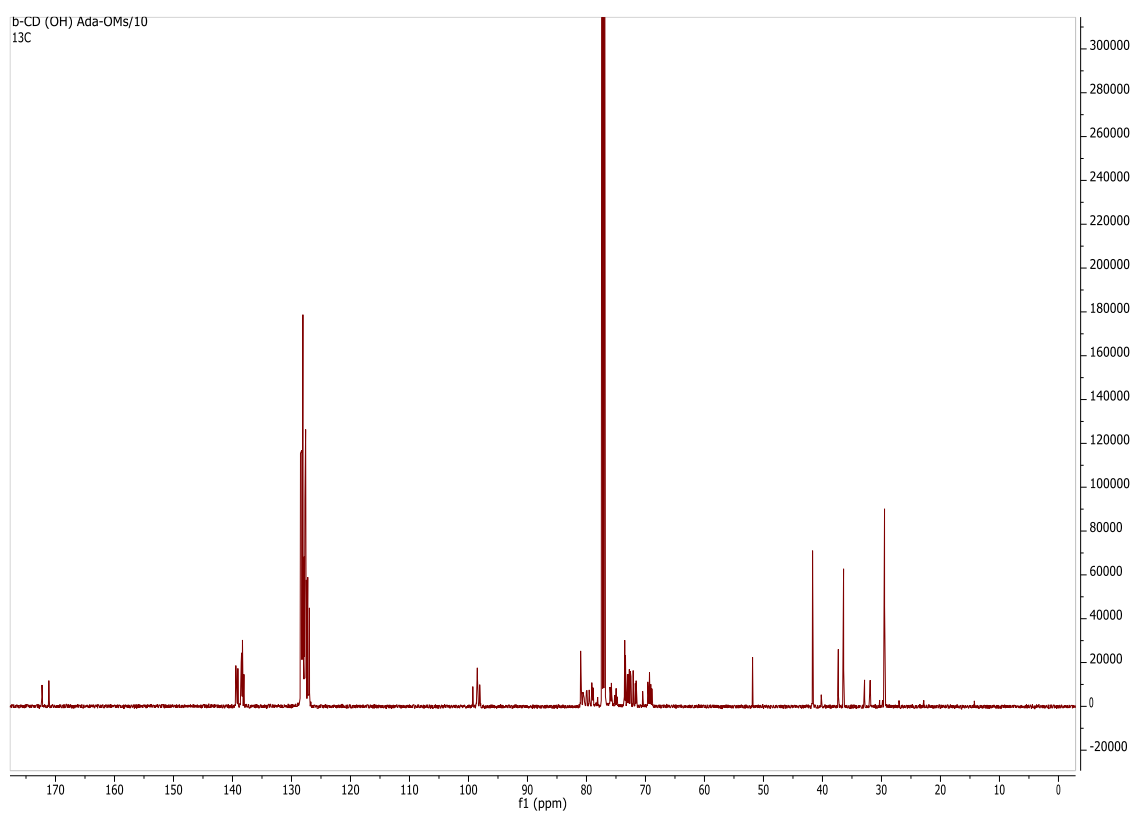
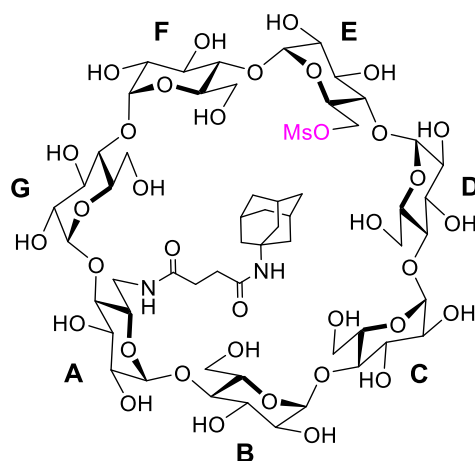


Figure Exp 10 RMN ^{13}C (150 MHz, CDCl_3 , 300 K) du composé **26**

6^A,6^E-Dideoxy-6^A-N-((3s,5s,7s)-adamantan-1-yl)-N-ethylsuccinamide-6^E-O-methanesulfonyl-β-cyclodextrin (27)



Chemical Formula: C₅₇H₉₂N₂O₃₈S
Exact Mass: 1444,50

Protocol: The perbenzylated mesylated β-cyclodextrin (0.54 g, 0.168 mmol, 1 eq) was dissolved in THF/MeOH/H₂O (88.5 mL, 10:4:1) under nitrogen. Pd(OH)₂/C (10 %, 0.54 g, 1 equiv. wt.) was added and the reaction mixture was stirred under H₂ atmosphere for 12 h. Then the mixture was purged under nitrogen, filtered through a pad of Celite and washed with MeOH/H₂O. The organic solvents were evaporated under vacuum and the residue was lyophilized. The desired product was obtained as a white amorphous powder (0.19 g, 78%).

RMN ¹H (600 MHz, D₂O): δ = 5.16 (d, ³J_{H1-H2} = 10.80 Hz, 1 H, 1 H-1), 5.12-5.05 (m, 6 H, 6 H-1), 4.64 (d, ³J_{H6-H6'} = 10.94 Hz, 1 H, 1 H-6'E), 4.52 (dd, ³J_{H6-H6'} = 11.29 Hz, ³J_{H5-H6} = 6.06 Hz, 1 H, 1 H-6E), 4.27-4.25 (m, 1 H, 1 H-5), 4.21 (d, ³J_{H6-H6'} = 14.32 Hz, 1H, 1 H-6'A), 4.12-3.57 (m, 36 H, 7 H-2, 7 H-3, 6 H-4, 6 H-5, 10 H-6), 3.46 (t, ³J_{H4-H3} = ³J_{H4-H5} = 9.49 Hz, 1 H, 1 H-4A), 3.25 (s, 3 H, CH₃-OMs), 4.52 (dd, ³J_{H6-H6'} = 14.53 Hz, ³J_{H5-H6} = 8.19 Hz, 1 H, 1 H-6), 2.58-2.45 (m, 3 H, 3 CHH-Succ), 2.24 (m, 4 H, 1 CHH-Succ, 3 CH-b-Ada), 1.97 (s, 6 H, 6 CHH-a-Ada), 1.90 (d, ²J_{ax-eq} = 11.91 Hz, 3 H, 3 CHH-c_{ax}-Ada), 1.76 (d, ²J_{ax-eq} = 11.96 Hz, 3 H, 3 CHH-c_{eq}-Ada).

RMN ¹³C (150 MHz, D₂O): δ = 175.43 (sugar-NH-CO), 174.88 (Ada-NH-CO), 104.03, 103.88, 103.78, 103.76, 103.64, 103.10 (7 x C-1), 83.15, 83.30, 83.08, 83.02, 82.98, 82.59, 82.18 (7 x C-4), 75.72, 75.45 (2 x C-3), 74.82-73.15 (7 x C-2, 5 x C-3, 6 x C-5), 71.22 (C-5), 70.92, 61.81, 61.79, 61.57 (2C), 61.20 (6 x C-6), 53.55 (C-q-Ada), 43.56 (3 x CH₂-a-Ada), 41.76 (C-6), 38.07 (CH₃-SO₂), 37.06 (3 x CH₂-c-Ada), 34.62, 33.84 (2 x CH₂-Succ), 30.40 (3 x CH-b-Ada).

HRMS (ESI): calcd. for [C₅₇H₉₂N₂O₃₈S + Na]⁺ 1467.4941; found 1467.5043
[α]²⁰_D = +95.90 (c = 0.1, H₂O)

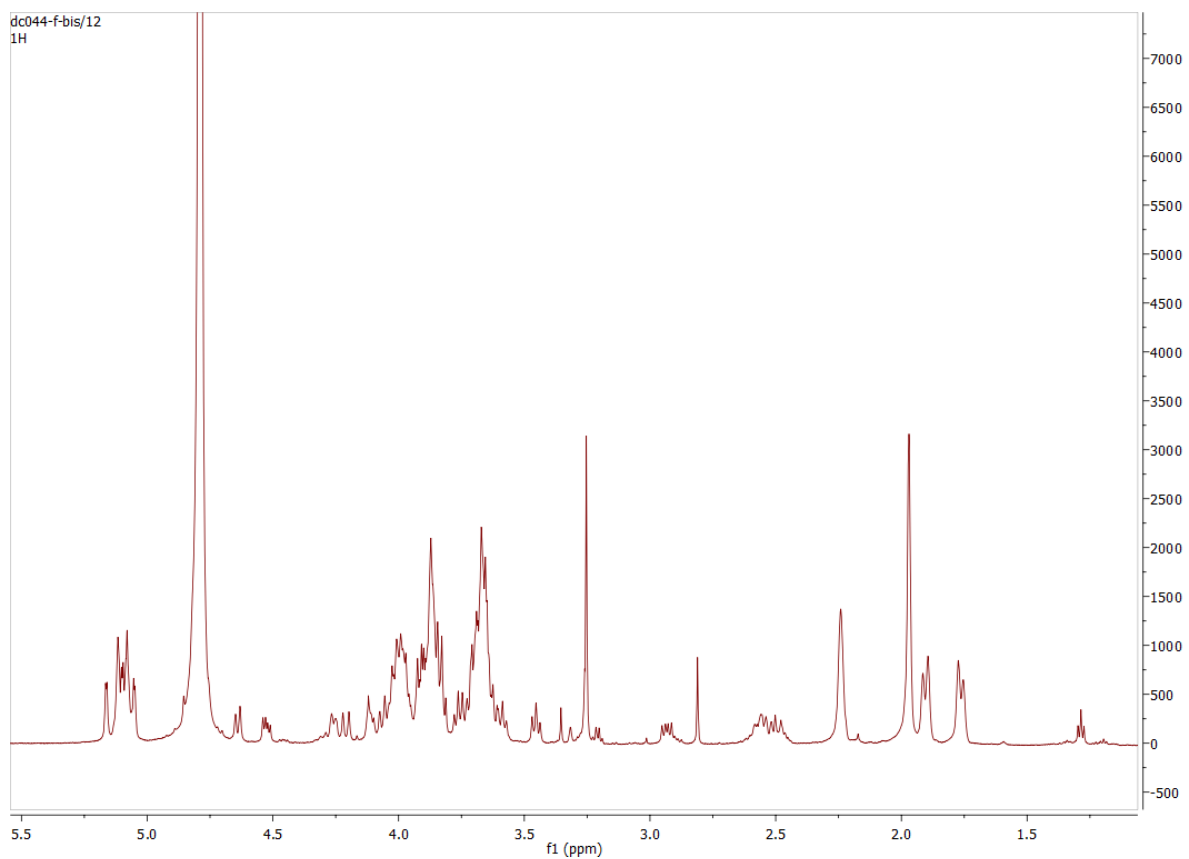


Figure Exp 11 RMN ^1H (600 MHz, D_2O , 300 K) du composé **27**

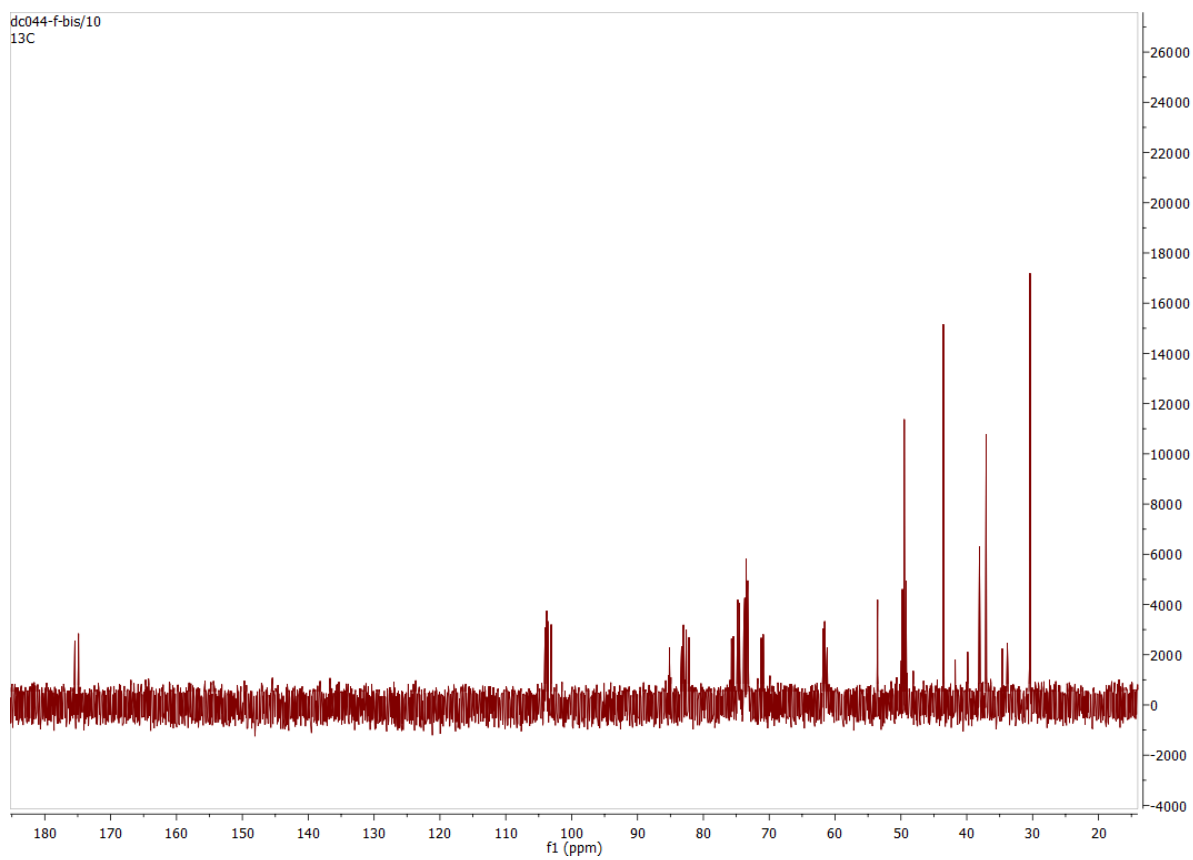
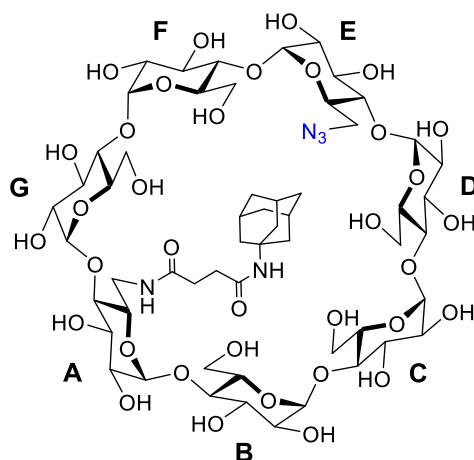


Figure Exp 12 RMN ^{13}C (600 MHz, D_2O , 300 K) du composé **27**

6^A,6^E-Dideoxy-6^A-N-((3s,5s,7s)-adamantan-1-yl)-N-ethylsuccinamide-6^E-azido-***β*-cyclodextrin (28)**

Chemical Formula: C₅₆H₈₉N₅O₃₅
Exact Mass: 1391,53

Protocol: In a microwave tube (2-5 mL), sodium azide (11 mg, 0.173 mmol, 5 eq.) was added to a solution of native mesylated *β*-cyclodextrin (50 mg, 0.035 mmol, 1 eq.) in dry DMF (2.7 mL) under N₂ atmosphere. The tube was microwaved at 150°C for one hour then the mixture was filtered through cotton and washed with DMF (5 mL) and concentrated under vacuum. After a Sephadex G-25 (medium) column with 100% water, the residue was lyophilized and the desired product was obtained as a brown amorphous powder (47 mg, quant.)

RMN ¹H (600 MHz, D₂O): δ = 5.19 (d, $^3J_{H_1-H_2}$ = 3.58 Hz, 1 H, 1 H-1), 5.13-5.08 (m, 6 H, 6 H-1), 4.31-4.25 (m, 2 H, 1 H-5, 1 H-6), 4.09-3.54 (m, 38 H, 7 H-2, 7 H-3, 6 H-4, 6 H-5, 12 H-6), 3.48 (t, $^3J_{H_4-H_5}$ = $^3J_{H_4-H_3}$ = 9.36 Hz, 1 H, 1 H-4), 2.96-2.90 (m, 1 H, 1 H-6), 2.63-2.46 (m, 3 H, 3 CHH-Succ), 2.26 (m, 4 H, 1 CHH-Succ, 3 CH-b-Ada), 2.00 (s, 6 H, 6 CHH-a-Ada), 1.94-1.92 (m, 3 H, 6 CHH-c_{ax}-Ada), 1.78 (d, $^2J_{ax-eq}$ = 12.48 Hz, 3 H, 3 CHH-c_{eq}-Ada).

RMN ¹³C (150 MHz, D₂O): δ = 175.36 (sugar-NH-CO), 175.06 (Ada-NH-CO), 102.47 (2C), 102.37, 102.30 (2C), 102.16, 101.61 (7 x C-1), 83.55, 82.88, 82.06, 81.57, 81.11, 80.63 (7 x C-4), 74.41, 74.05 (2 x C-3), 73.38 (3C), 73.27, 73.17, 73.10, 73.04, 72.42, 72.38, 72.28 (3C), 72.28, 72.23, 72.16, 71.93 (3C), 71.68, 70.84 (7 x C-2, 5 x C-3, 7 x C-5), 60.73, 60.34, 60.13, 60.02, 59.91 (5 x C-6), 52.17 (C-q-Ada), 51.10 (C-6), 42.13 (3 x CH₂-a-Ada), 40.11 (C-6), 35.63 (3 x CH-b-Ada), 33.10, 32.42 (2 x CH₂-Succ), 28.99 (3 x CH₂-c-Ada).

HRMS (ESI): calcd. for [C₅₆H₈₉N₅O₃₅ + Na]⁺ 1414.5230; found 1414.5195
[α]²⁰_D = +64.78 (c = 0.1, H₂O)

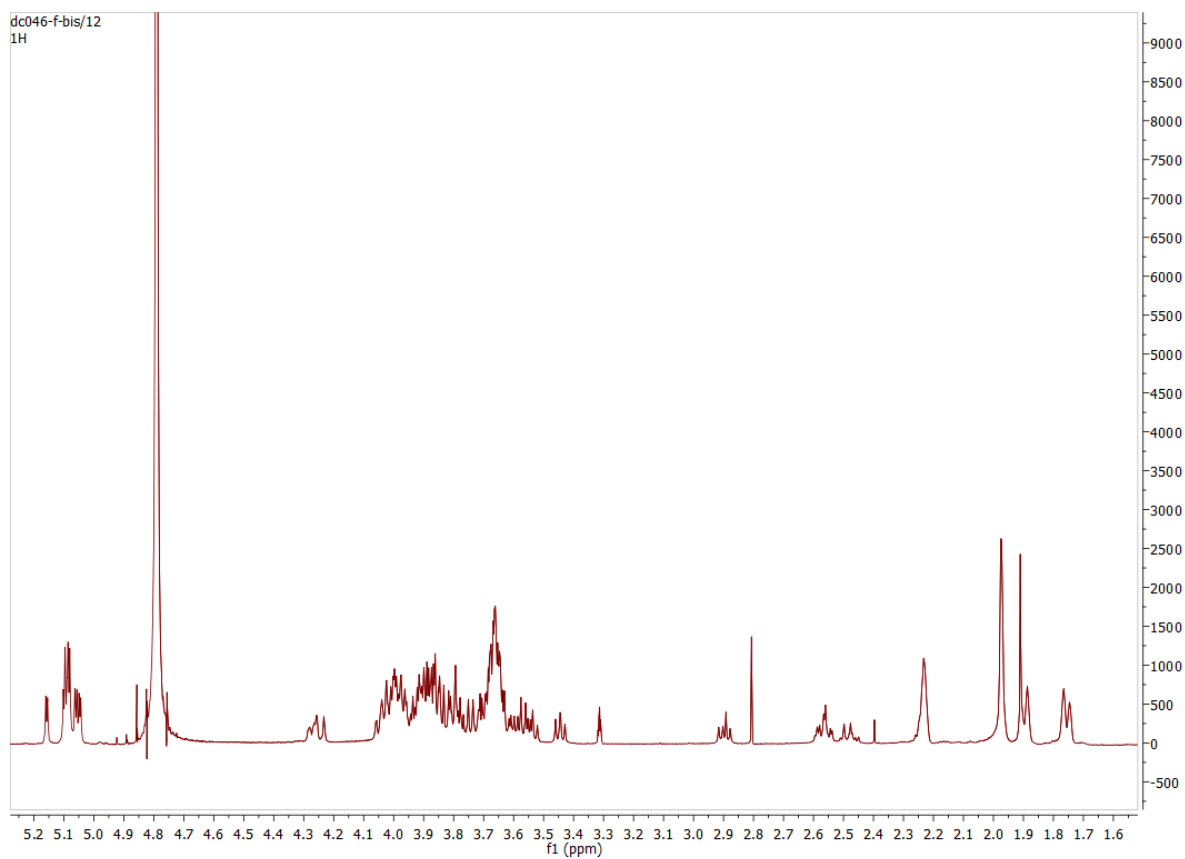


Figure Exp 13 RMN ^1H (600 MHz, D_2O , 300 K) du composé **28**

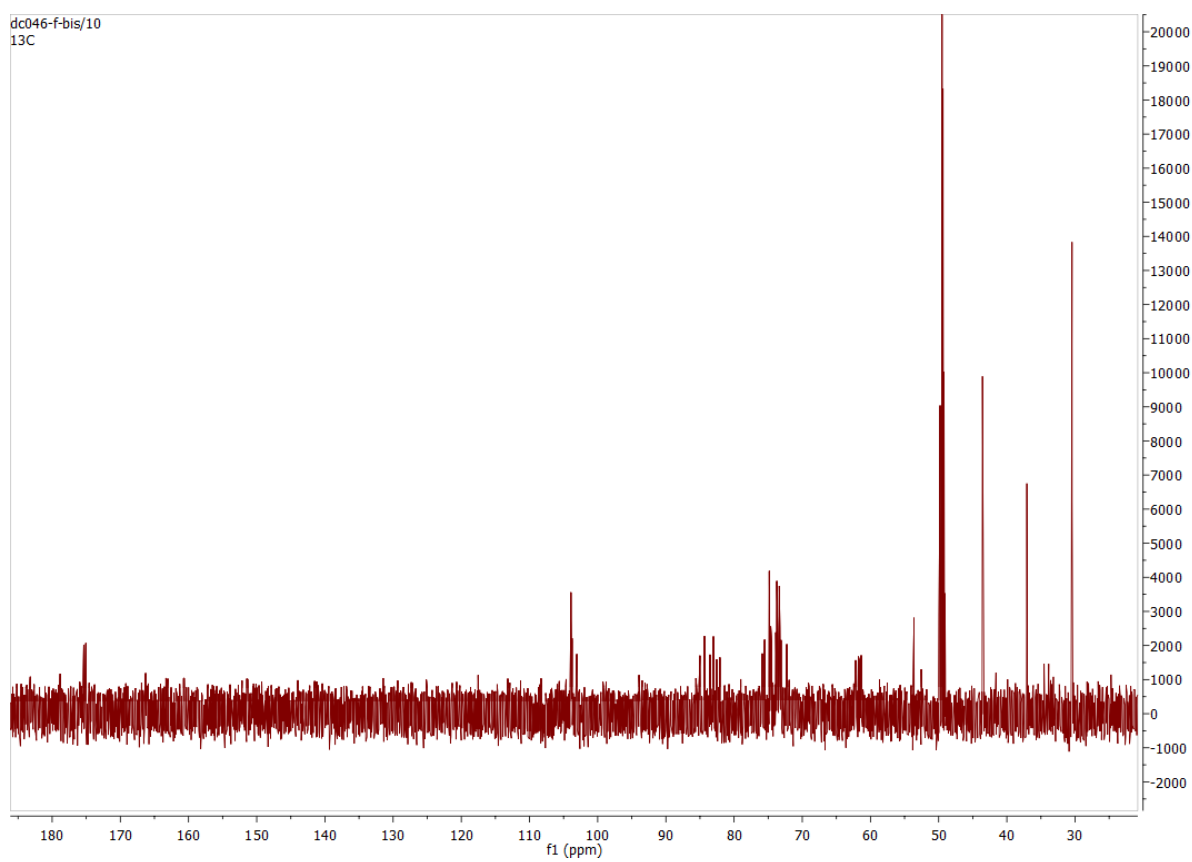
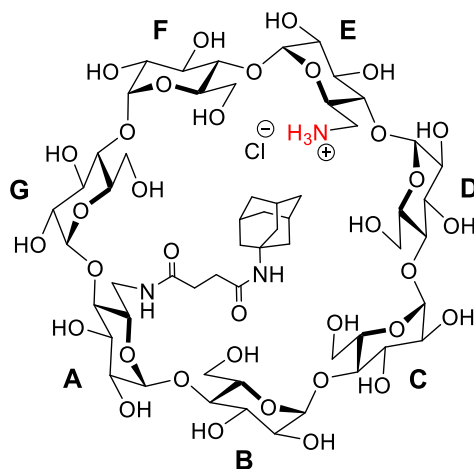


Figure Exp 14 RMN ^{13}C (150 MHz, D_2O , 300 K) du composé **28**

6^A,6^E-Dideoxy-6^A-N-((3*S*,5*S*,7*S*)-adamantan-1-yl)-N-ethylsuccinamide-6^E-ammonio-β-cyclodextrin chloride (29)



Chemical Formula: C₅₆H₉₂N₃O₃₅⁺

Exact Mass: 1366,55

Molecular Weight: 1402,78

Protocol: The native azido β-cyclodextrin (70 mg, 0.05 mmol, 1 eq) was dissolved in THF/H₂O (24 mL, 1:5) under nitrogen. Pd(OH)₂/C (10 %, 35 mg, 0.5 equiv. wt.) was added and the reaction mixture was stirred under H₂ atmosphere for 12 h. Then the mixture was purged under nitrogen, filtered through a pad of Celite and washed with H₂O. The organic solvents were evaporated under vacuum and the residue was lyophilized. The desired product was obtained as a white amorphous powder (70 mg, quant).

RMN ¹H (600 MHz, D₂O): δ = 5.18 (d, ³J_{H1-H2} = 3.56 Hz, 1 H, 1 H-1), 5.15 (d, ³J_{H1-H2} = 3.69 Hz, 1 H, 1 H-1), 5.13-5.06 (m, 5 H, 5 H-1), 4.42-4.39 (m, 1 H, 1 H-5), 4.33 (d, ²J_{H6-H6'} = 14.34 Hz, 1 H, 1 H-6'_A), 4.25-4.24 (m, 1 H, H-5_E), 4.04-3.54 (m, 36 H, 7 H-2, 7 H-3, 6 H-4, 5 H-5, 10 H-6), 3.49-3.46 (m, 2 H, 1 H-4, 1 H-6'_E), 3.23-3.20 (m, 1 H, 1 H-6_E), 2.92-2.88 (m, 1 H, 1 H-6_A), 2.71-2.61 (m, 2 H, 2 CHH-Succ), 2.51-2.46 (m, 1 H, 1 CHH-Succ), 2.26 (m, 3 H, 3 CH-b-Ada), 2.15-2.11 (m, 1 H, 1 CHH-Succ), 2.02-1.95 (m, 6 H, 6 CHH-a-Ada), 1.93-1.92 (m, 3 H, 3 CHH-c_{ax}-H^{Ad}), 1.76 (d, ²J_{ax-eq} = 12.33 Hz, 3 H, 3 CHH-c_{eq}-Ada).

RMN ¹³C (150 MHz, D₂O): δ = 175.62 (sugar-NH-CO), 175.41 (Ada-NH-CO), 103.80, 103.78, 103.67, 103.62 (2C), 103.46, 102.78 (7 x C-1), 84.63, 84.41, 83.19, 82.86, 82.64, 82.48, 81.64 (7 x C-4), 76.44 (C-2), 75.64, 74.96 (2 x C-3), 74.49, 74.42 (2C), 74.37, 74.29, 73.82 (2C), 73.74, 73.65, 73.56 (2C), 73.49, 73.11, 73.07 (3C), 72.94 (6 x C-2, 5 x C-3, 6 x C-5), 69.66 (C-5), 61.80 (2C), 61.42, 61.26 (5 x C-6), 53.52 (C-q-Ada), 43.16 (3 x CH₂-a-Ada), 41.79, 41.54 (2 x C-6), 37.03 (3 x CH₂-c-Ada), 34.49, 33.81 (2 x CH₂-Succ), 30.35 (3 x CH-b-Ada).

HRMS (ESI): calcd. for [C₅₆H₉₁N₃O₃₅ + H]⁺ 1366.5506; found 1366.5482
[α]²⁰_D = +46.44 (c = 0.1, H₂O)

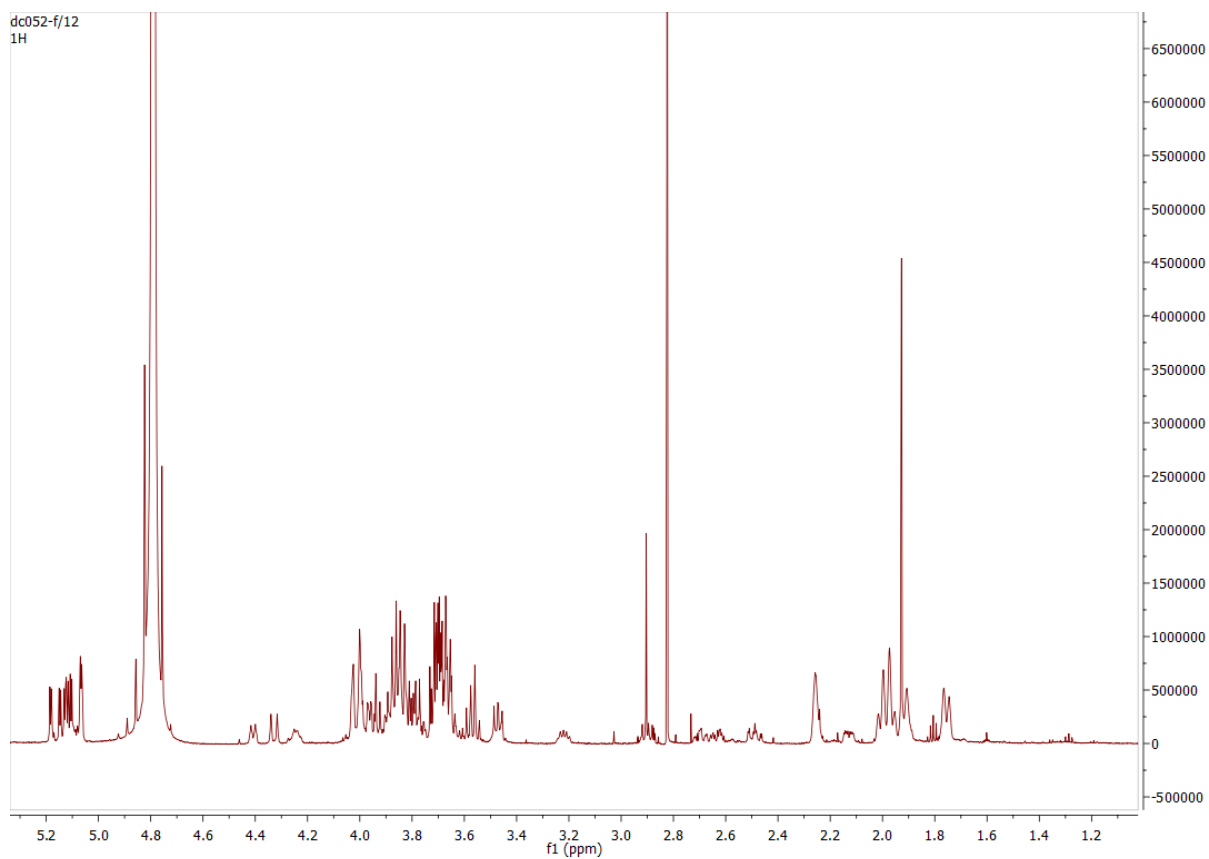


Figure Exp 15 RMN ^1H (600 MHz, D_2O , 300 K) du composé **29**

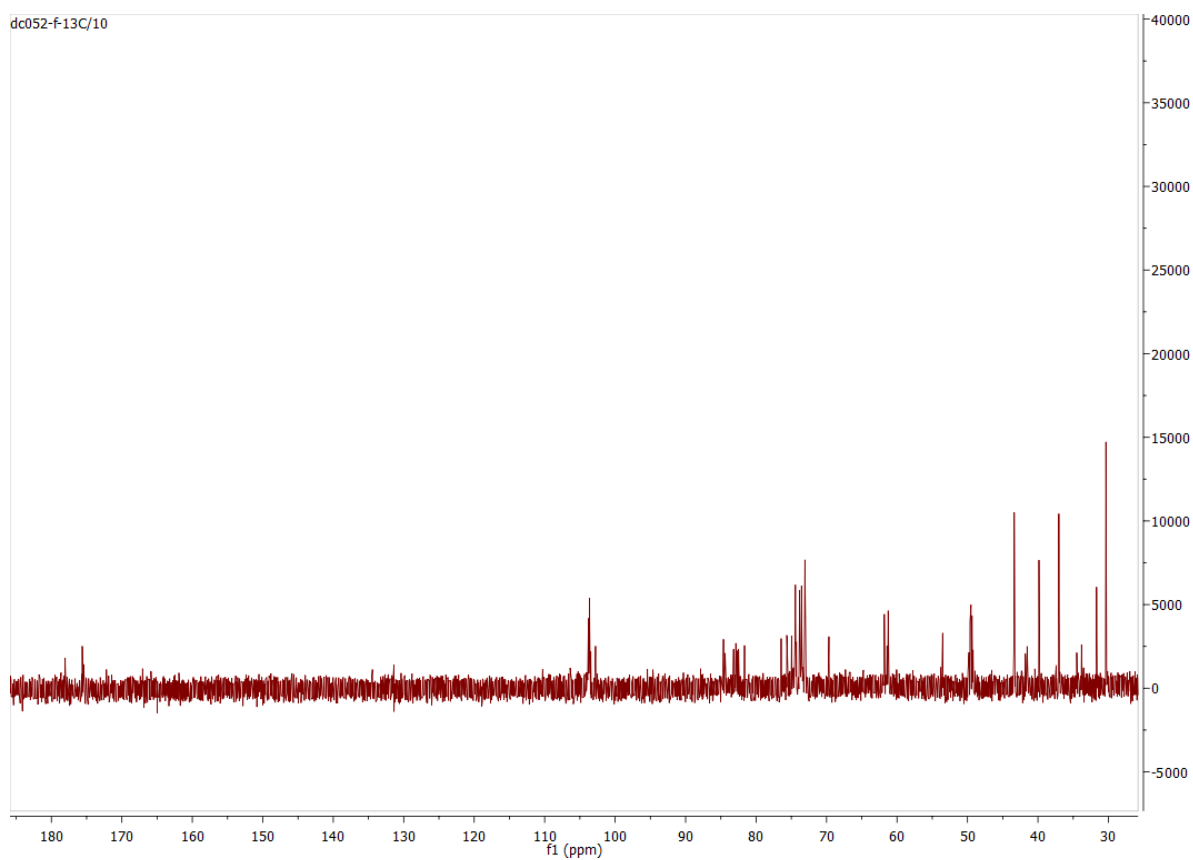
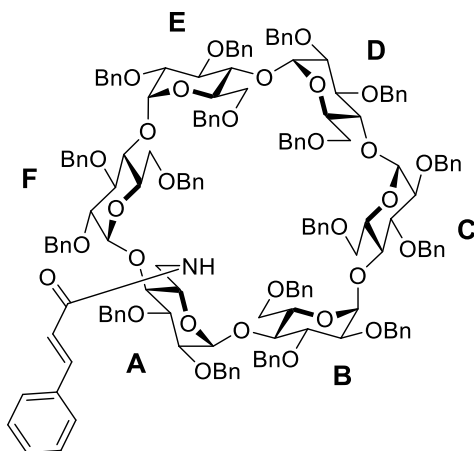


Figure Exp 16 RMN ^{13}C (150 MHz, D_2O , 300 K) du composé **29**

6^A-Deoxy-6^A-*N*-cinnamamide

2^{A-F},3^{A-F},6^B,6^C,6^D,6^E,6^F-heptadeca-*O*-benzyl- α -cyclodextrin (37)



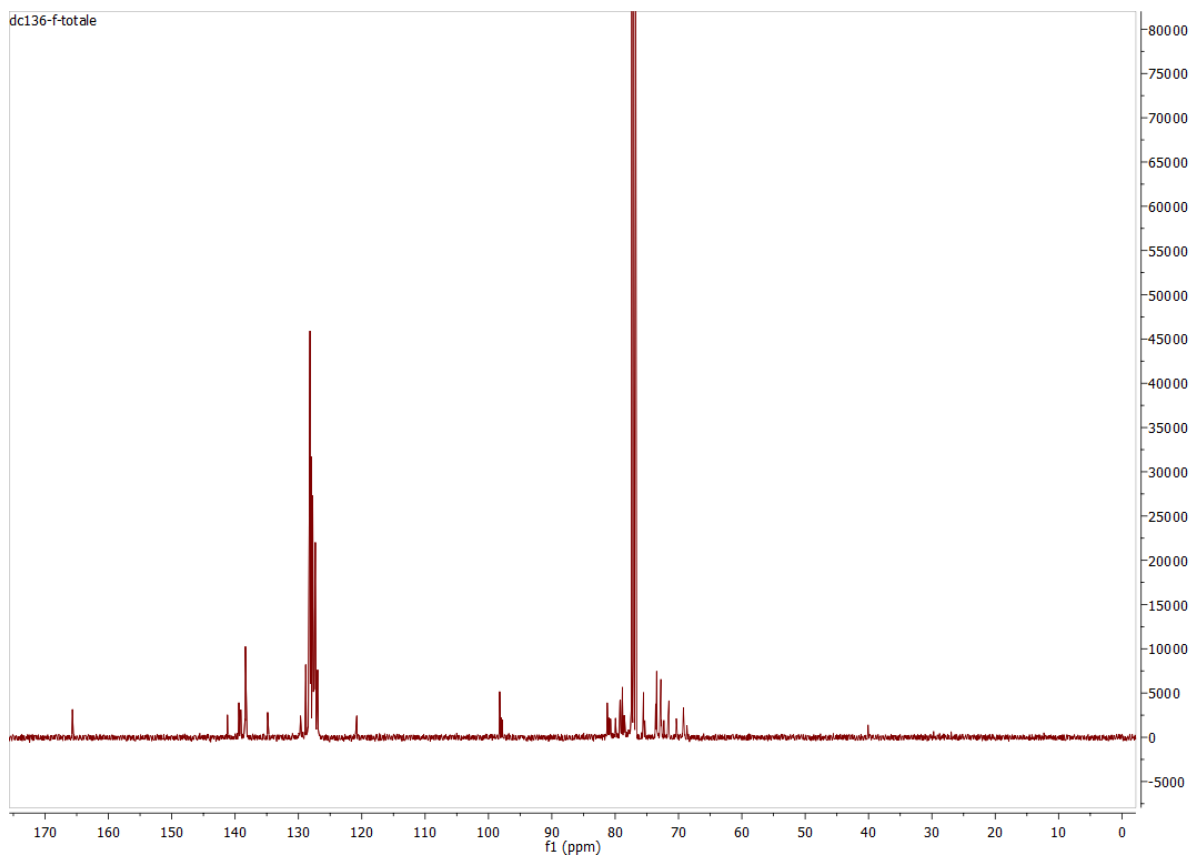
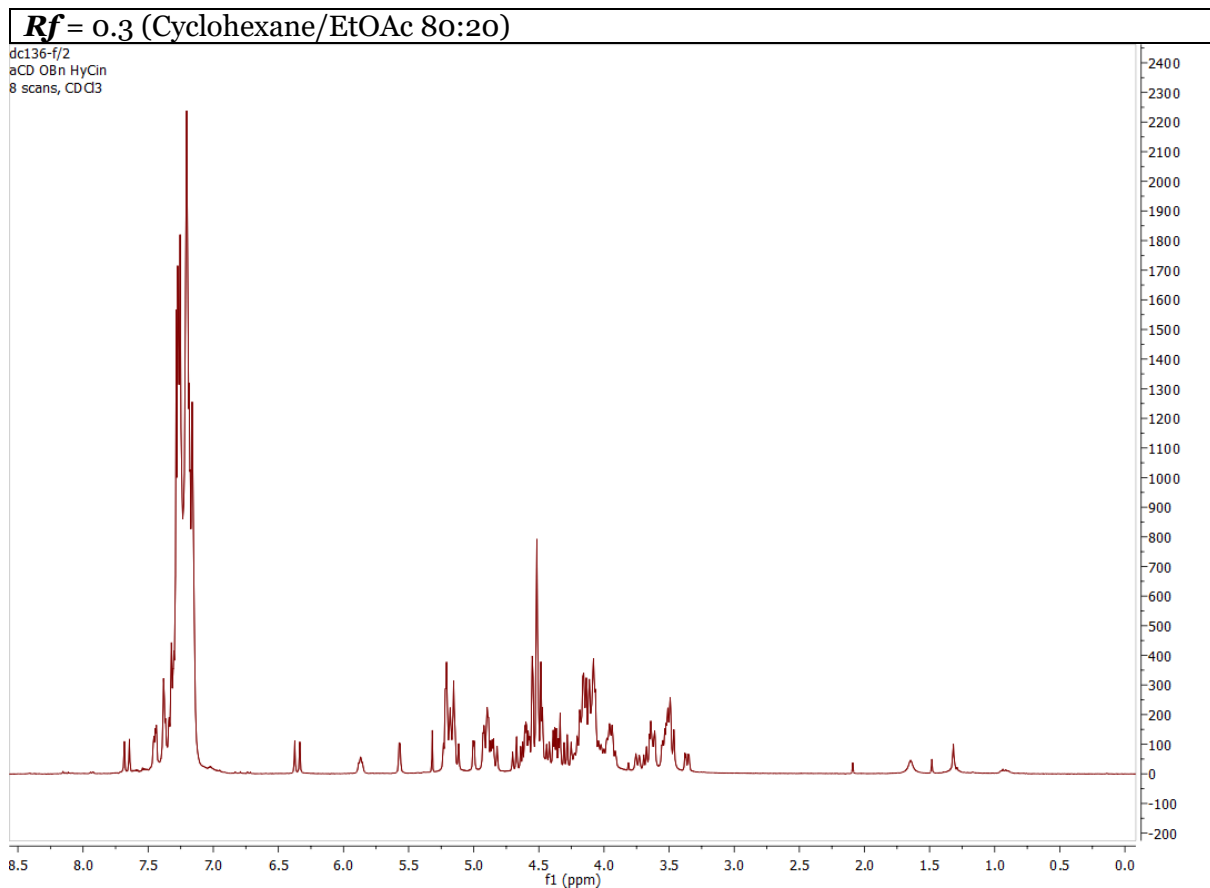
Chemical Formula: C₁₆₄H₁₆₉NO₃₀
Exact Mass: 2632,17

Protocol: To a solution of cinnamic acid (20 mg, 0.132 mmol, 1.1 eq) in dry DMF (5 mL) under nitrogen were added HOBt (20 mg, 0.132 mmol, 1.1 eq) and EDCI (21 mg, 0.132 mmol, 1.1 eq) and the mixture was stirred at room temperature for 20 min. Then a solution of amine α -cyclodextrin (0.3 g, 0.120 mmol, 1 eq) in dry DMF (5 mL) was added to the mixture of the activated acid. Finally the DIEA (0.024 mL, 0.144 mmol, 1.2 eq) was added and the reaction mixture was stirred at rt for 24h. The aqueous layer was extracted with AcOEt (3×50 mL). The combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered, and concentrated under vacuum. Silica gel chromatography of the residue (Cyclohexane/AcOEt 80:20) gave the product (0.23 g, 73 %) as a white foam.

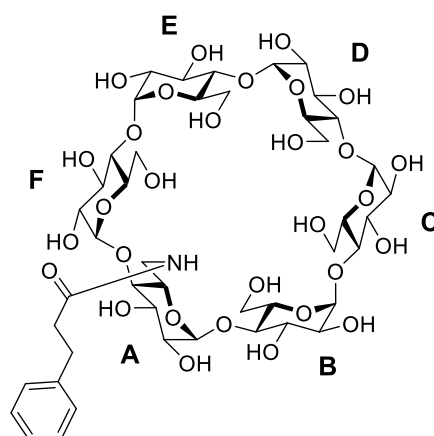
RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃): δ = 7.64 (d, ³J_{CH=CH} = 15.52 Hz, 1 H, 1 CH=CH-Ph), 7.44-7.12 (m, 90 H, 90 H-Ar), 6.33 (d, ³J_{CH=CH} = 15.58 Hz, 1 H, 1 CH=CH-Ph), 5.85 (dd, ³J_{NH-H6} = 7.19 Hz, ³J_{NH-H6'} = 4.69 Hz, 1 H, 1 NH-CO), δ = 5.54 (d, ³J_{H1-H2} = 3.47 Hz, 1 H, 1 H-1), 5.21-5.09 (m, 8 H, 4 H-1, 4 CHH-Ph), 4.98 (d, ³J_{H1-H2} = 3.45 Hz, 1 H, 1 H-1), 4.91-4.80 (m, 4 H, 4 CHH-Ph), 4.68-3.89 (m, 49 H, 6 H-3, 6 H-4, 6 H-5, 5 H-6, 26 CHH-Ph), 3.72 (d, ²J_{H6-H6'} = 10.05 Hz, 1 H, 1 H-6), 3.67-3.59 (m, 4 H, 2 H-2, 2 H-6), 3.53-3.44 (m, 7 H, 3 H-2, 4 H-6), 3.34 (dd, ³J_{H2-H3} = 9.73 Hz, ³J_{H1-H2} = 3.42 Hz, 1 H, 1 H-2).

RMN ¹³C (150 MHz, CDCl₃): δ = 165.78 (NH-CO), 141.31 (CH=CH-Ph), 139.53, 139.51, 139.47, 139.45, 139.32, 139.18, 138.52 (2C), 138.47 (3C), 138.44, 138.42, 138.40, 138.38, 138.36, 138.34 (17 x C-q-Ar), 134.97 (C-q-Ph), 129.77-127.01 (90 x CH-Ar), 120.89 (CH=CH-Ph), 98.34 (3C), 98.24, 98.06, 97.92 (6 x C-1), 81.36 (2C), 81.29, 81.09, 80.90, 80.81 (6 x C-4), 80.05 (C-2), 79.34 (2C), 79.28 (2C), 79.12, 78.97 (3C), 78.77, 78.65, 78.60 (5 x C-2, 6 x C-3), 75.71, 75.64 (2C), 75.42, 73.71, 73.60 (3C), 73.56 (3C), 73.03, 72.98, 72.92 (3C), 72.90 (17 x CH₂-Ph), 72.40, 71.74 (2C), 71.62 (2C), 70.45 (6 x C-5), 69.32 (3C), 69.22, 68.77, 40.17 (6 x C-6).

HRMS (ESI): calcd. for [C₁₆₄H₁₆₉N O₃₀+ Na]⁺ 2655.1622; found 2655.1750
[α]²⁰_D = +45.89 (c=1, CHCl₃)



6^A-Deoxy-6^A-N-cinnamamide- α -cyclodextrin (38)



Chemical Formula: C₄₅H₆₉NO₃₀
Exact Mass: 1103,39

Protocol: The perbenzylated amide α -cyclodextrin (0.19 g, 0.072 mmol, 1 eq) was dissolved in THF/MeOH/H₂O (37.5 mL, 10:4:1) under nitrogen. Pd(OH)₂/C (10 %, 0.2 g, 1 equiv. wt.) was added and the reaction mixture was stirred under H₂ atmosphere for 12 h. Then the mixture was purged under nitrogen, filtered through a μ -filter (0.2 μ m) and washed with MeOH/H₂O (1:1). The organic solvents were evaporated under vacuum and the residue was lyophilized. The desired product was obtained as a white amorphous powder (70 mg, 88%).

RMN ¹H (600 MHz, D₂O): δ = 7.52 (t, $^3J_{\text{Hm-Hp}} = ^3J_{\text{Hm-Ho}} = 7.52$ Hz, 2 H, H-*meta*), 7.30-7.27 (m, 3 H, 2 H-*ortho*, 1 H-*para*), 5.07-5.05 (m, 4 H, 4 H-1), 5.00 (d, $^3J_{\text{H1-H2}} = 3.35$ Hz, 1 H, H-1_A), 4.88 (d, $^3J_{\text{H1-H2}} = 3.47$ Hz, 1 H, H-1), 3.99-3.55 (m, 34 H, 6 H-2, 6 H-3, 5 H-4, 6 H-5, 11 H-6), 3.36-3.33 (m, 1 H, 1 H-6'), 3.23 (t, $^3J_{\text{H3-H4}} = ^3J_{\text{H4-H5}} = 9.14$ Hz, 1 H, H-4_A), 2.96 (t, $^3J = 9.14$ Hz, 2 H, 2 CH₂-CHH-Ph), 2.67-2.55 (m, 2 H, 2 CHH-CH₂-Ph).

RMN ¹³C (150 MHz, D₂O): δ = 176.94 (NH-C=O), 142.06 (C-q-Ph), 130.00 (2 x CH-*meta*), 139.91 (2 x CH-*ortho*), 127.72 (CH-*para*), 102.99-102.87 (6 x C-1), 84.22, 82.52, 82.48 (2C), 82.40, 82.29 (6 x C-4), 74.75 (2C), 74.72 (2C), 74.66, 74.39 (6 x C-3), 73.33, 73.28 (2C), 73.24, 73.22 (5 x C-5), 73.09, 73.06, 73.04 (2C), 73.01, 72.91 (6 x C-2), 71.79 (C-5), 61.61 (4C), 61.25, 41.27 (6 x C-6), 38.82 (CH₂- β -Ph), 32.76 (CH₂- α -Ph).

HRMS (ESI): calcd. for [C₄₅H₆₉N O₃₀ + Na]⁺ 1126.3797; found 1126.4301
[α]²⁰_D = +113.18 (c = 0.1, H₂O)

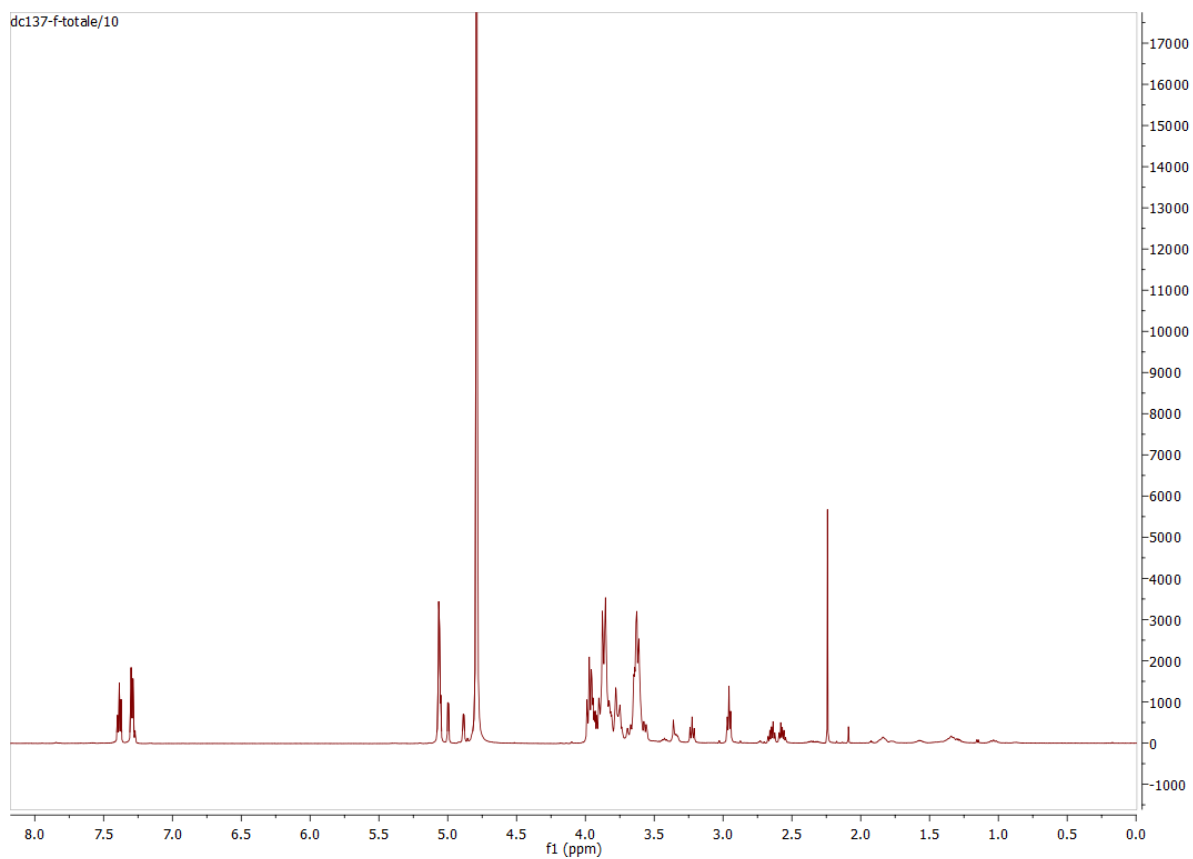


Figure Exp 19 RMN ^1H (600 MHz, D_2O , 300 K) du composé **38**

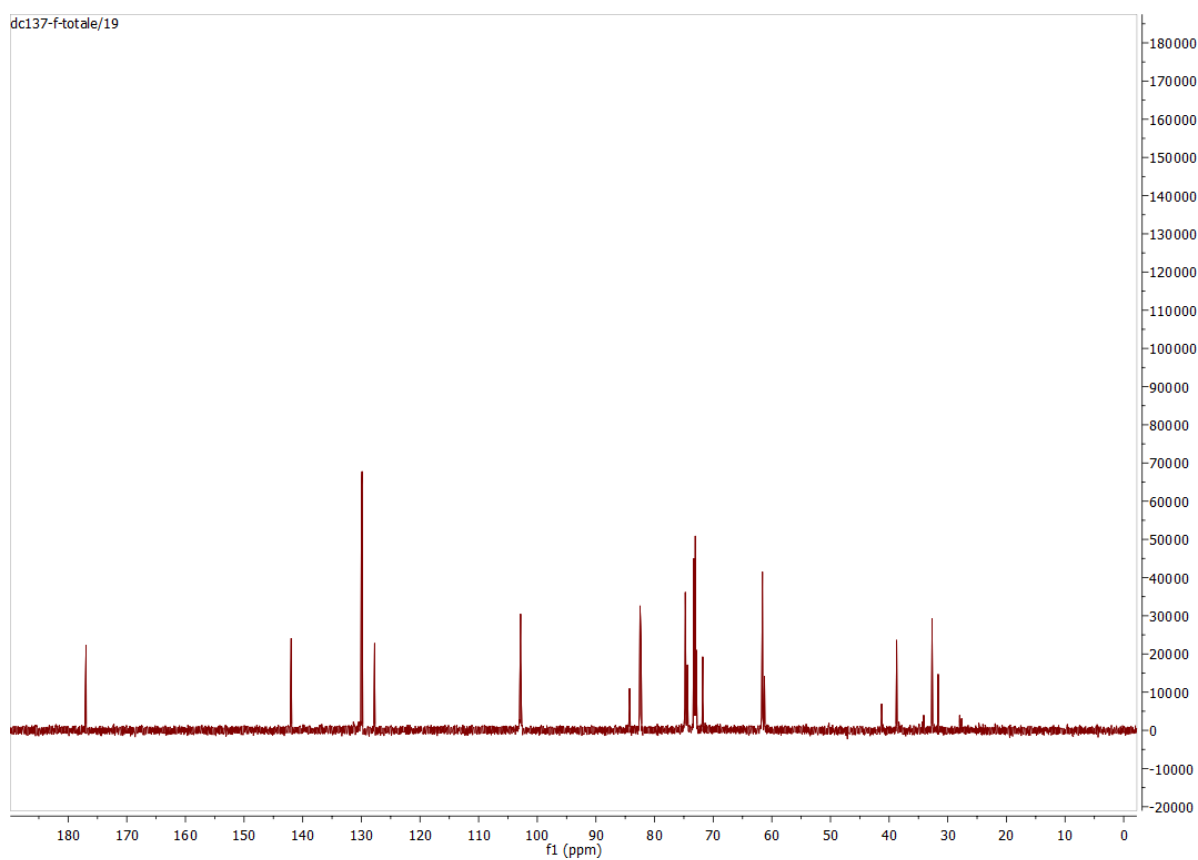
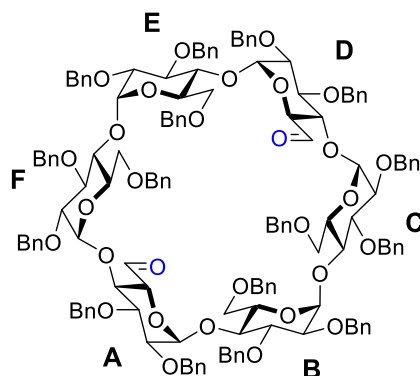


Figure Exp 20 RMN ^{13}C (150 MHz, D_2O , 300 K) du composé **38**

6^A,6^D-Dideoxy-6^A,6^D-dicarbaldehyde

2^{A-F},3^{A-F},6^B,6^C,6^E,6^F-hexadeca-*O*-benzyl- α -cyclodextrin (40)

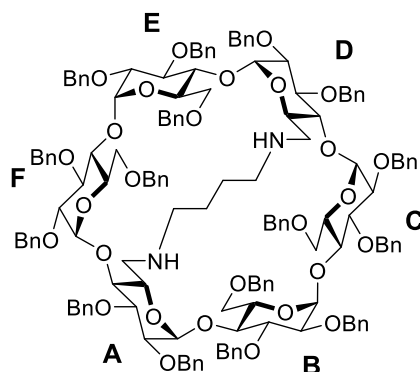


Chemical Formula: C₁₄₈H₁₅₂O₃₀
Exact Mass: 2409,04

Protocol: The Dess-Martin periodinane (1.75 g, 4.14 mmol, 5 eq.) was added to a solution of diol α -cyclodextrin (2 g, 0.83 mmol, 1 eq.) in DCM (90 mL). The reaction mixture was stirred at room temperature for 1h and then quenched by addition of Et₂O (100 mL) and saturated aqueous NaHCO₃ containing 5 g of Na₂S₂O₃. After being stirred for another 2 h the solution was diluted with Et₂O (200 mL) and washed with saturated aqueous NaHCO₃ (100 mL) and water (100 mL). The organic phase was dried with MgSO₄ and concentrated under vacuum. After purification by silica gel chromatography (cyclohexane/EtOAc 3:1), the dialdehyde α -cyclodextrin (1.5 g, 75%) was obtained as a white foam.

The structure of the product was confirmed by comparison with the literature.^[159]

**6^A,6^D-Dideoxy-6^A,6^D-Diamino-*N,N'*-butyl-
2^{A-F},3^{A-F},6^B,6^C,6^E,6^F-hexadeca-*O*-benzyl- α -cyclodextrin (41)**



Chemical Formula: C₁₅₂H₁₆₄N₂O₂₈
Exact Mass: 2465,15

Protocol: The butane-1,4-diamine (55 mg, 0.622 mmol, 1 eq.) was dissolved in DMF (2.4 mL). NaBH(OAc)₃ (1.3 g, 6.22 mmol, 10 eq.) and Glacial AcOH (18 μ L, 0.311 mmol, 0.5 eq) were added next to the solution of diamine. Finally the dialdehyde α -cyclodextrin (1.5 g, 0.622 mmol, 1 eq.) dissolved in DCM (25 mL) was added to the mixture and the reaction mixture was stirred at r.t. for 1h. Then the mixture was washed with saturated NaHCO₃ (3x25 mL) and brine (3x25 mL). The organic phases were separated, dried with MgSO₄ and concentrated under vacuum. The crude product was purified by silica gel chromatography with Cyclohexane/AcOEt 1:3 and the desired product (1.2 g, 78%) was obtained as a colorless foam.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.36-7.00 (m, 80 H, 80 H-Ar), 5.50 (d, ²J = 10.68 Hz, 2 H, 2 CHH-Ph), 5.26 (d, ²J = 10.51 Hz, 2 H, 2 CHH-Ph), 5.17 (d, ³J_{H₁-H₂} = 3.60 Hz, 2 H, 2 H-1), 5.04 (d, ²J = 10.69 Hz, 2 H, 2 CHH-Ph), 4.92-4.81 (m, 8 H, 2 H-1, 6 CHH-Ph), 4.64 (d, ³J_{H₁-H₂} = 2.98 Hz, 2 H, 2 H-1), 4.60-4.35 (m, 12 H, 12 CHH-Ph), 4.28-4.18 (m, 10 H, 2 H-3, 8 CHH-Ph), 4.13-3.93 (m, 12 H, 4 H-3, 2 H-4, 2 H-5, 4 H-6), 3.86-3.81 (m, 6 H, 2 H-4, 4 H-5), 3.70 (br. d, ³J_{H_{6a}-6b} = 10.34 Hz, 2 H, 2 H-6), 3.51 (dd, ³J_{H₂-H₃} = 9.91 Hz, ³J_{H₁-H₂} = 3.56 Hz, 2 H, 2 H-2), 3.41-3.35 (m, 4 H, 2 H-2, 2 H-6), 3.28 (dd, ³J_{H₂-H₃} = 9.86 Hz, ³J_{H₁-H₂} = 2.93 Hz, 2 H, 2 H-2), 3.22 (t, ³J_{H₄-H₅} = ³J_{H₃-H₄} = 9.86 Hz, 2 H, 2 H-4), 2.93 (br. d, ³J_{H_{6a}-6b} = 14.04 Hz, 2 H, 2 H-6), 3.70 (dd, ³J_{H_{6a}-6b} = 14.19 Hz, ³J_{H₅-H₆} = 9.95 Hz, 2 H, 2 H-6), 2.36 (br. s, 2 H, CHH-NH), 2.00 (br. s, 2 H, CHH-NH), 1.5 (br. s, 2 H, NH), 1.35 (br. s, 2 H, CHH-CH₂-NH), 1.04 (br. s, 2 H, CHH-CH₂-NH).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ = 139.95 (2C), 139.67 (2C), 139.62 (2C), 138.90 (2C), 138.53 (2C), 138.31 (2C), 138.30 (2C), 137.81 (16 x C-q-Ar), 128.63-126.24 (80 x CH-Ar), 101.21 (2C), 100.73 (2C), 99.30 (6 x C-1), 84.20 (2C), 82.30 (2C), 81.68 (6 x C-4), 80.87 (2C), 80.56 (2C), 80.46 (6 x C-3), 80.08 (2C), 78.78 (2C), 78.08 (6 x C-2), 76.57 (3C), 76.23, 74.39, 73.70 (3C), 73.55 (3C), 73.07, 72.73, 72.32 (16 x Ph-CH₂), 72.22 (2C), 71.78 (4 x C-5), 69.19 (2C), 69.32 (4 x C-6), 67.63 (2 x C-5), 52.00 (2 x C-6), 47.66 (2 x CH₂-N), 28.87 (2 x CH₂-CH₂-N).

HRMS (ESI): calcd. for $[C_{152}H_{164}N_2O_{28} + H]^+$ 2466.1543; found 2466.1538
 $[\alpha]^{20}_D = +18.08$ (c = 0.1, CH_2Cl_2)
R_f = 0.4 (Cyclohexane/AcOEt 25:75)

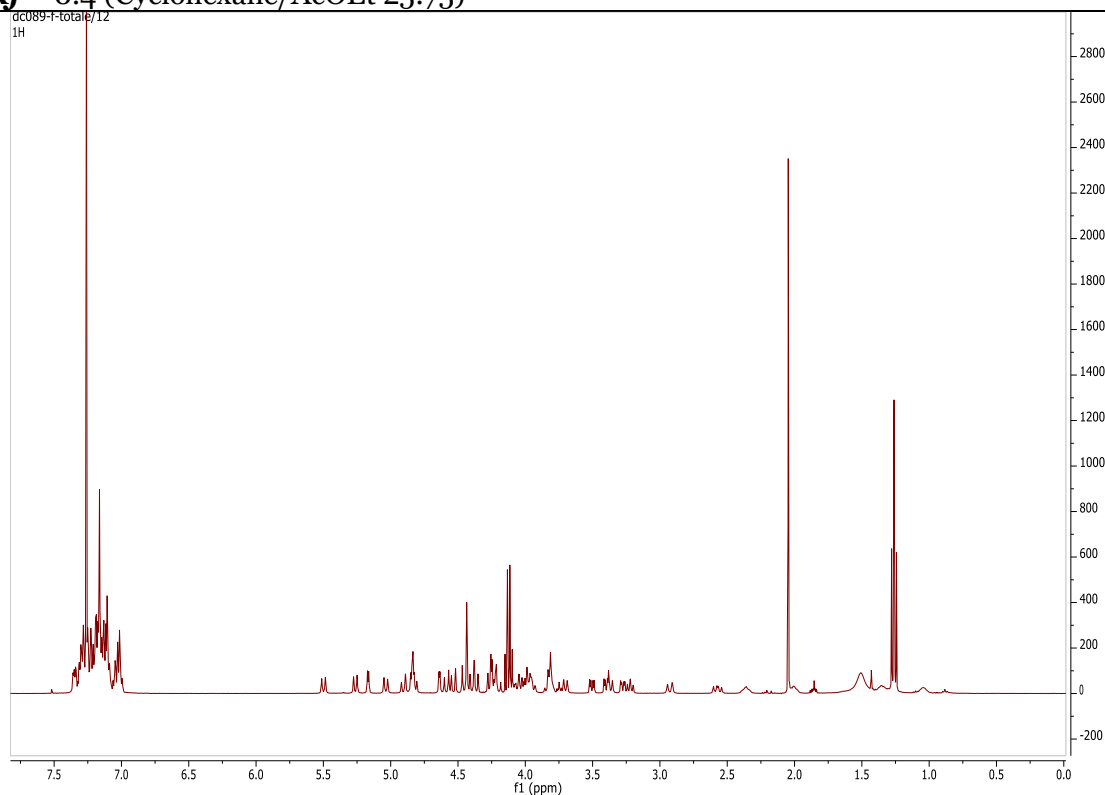


Figure Exp 21 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300 K) du composé **41**

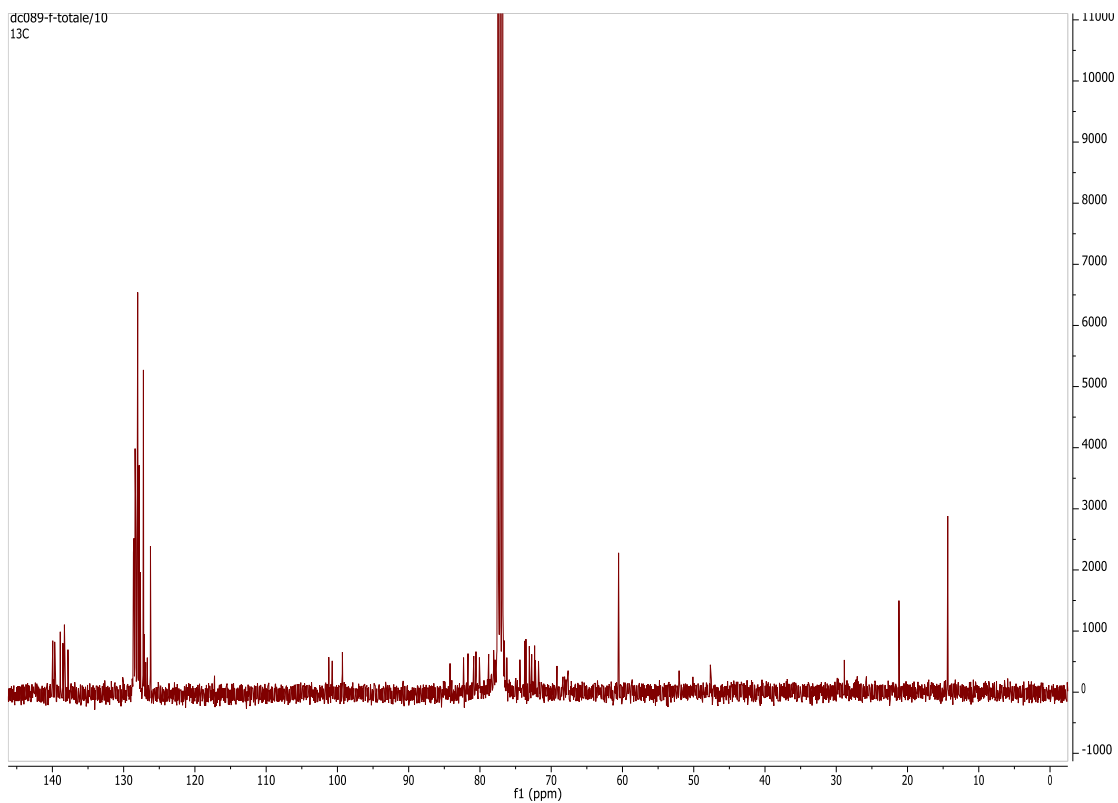
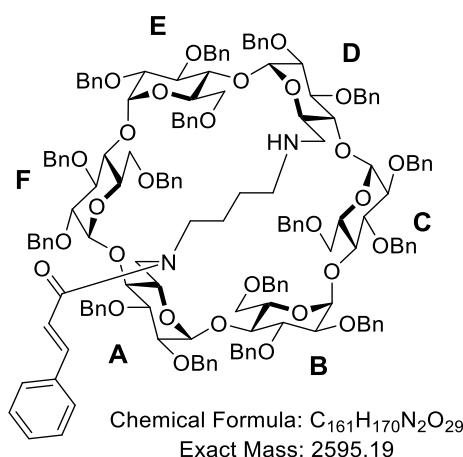


Figure Exp 22 RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, 300 K) du composé **41**

6^A,6^D-Dideoxy-6^A,6^D-N,N'-butyl-N-trans-cinnamide-N'-amine-**2^{A-F},3^{A-F},6^B,6^C,6^E,6^F-hexadeca-O-benzyl- α -cyclodextrin (42)**

Protocol: To a solution of cinnamic acid (48 mg, 0.324 mmol, 1 eq) in dry DMF (5 mL) under nitrogen were added HOBt (54 mg, 0.357 mmol, 1.1 eq) and EDCI (55 mg, 0.357 mmol, 1.1 eq) and the mixture was stirred at room temperature for 20 min. Then a solution of diamine α -cyclodextrin (0.324 mmol, 1 eq) in dry DMF (20 mL) was added to the mixture of the activated acid. Finally the DIEA (1 g, 0.389, 1.2 eq) was added and the reaction mixture was stirred at room temperature for 20h. The aqueous layer was extracted with EtOAc (3×50 mL). The combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered, and concentrated under vacuum. Silica gel chromatography of the residue (Cyclohexane/AcOEt 70:30=>30:70) gave the product (0.21 g, 25 %) as a white foam.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.61 (d, ³J_{CH=CH} = 15.51 Hz, 1 H, 1 CH=CH-CO), 7.40-7.05 (m, 85 H, 85 H-Ar), 6.98 (d, ³J = 15.46 Hz, 1 H, 1 CH=CH-Ph), 5.46-5.24 (m, 5 H, 5 CHH-Ph), 5.12 (d, ³J_{H1-H2} = 3.65 Hz, 1 H, 1 H-1), 5.07-4.84 (m, 13 H, 3 H-1, 10 CHH-Ph), 4.79 (d, ³J_{H1-H2} = 2.93 Hz, 1 H, 1 H-1), 4.65 (d, ³J_{H1-H2} = 3.20 Hz, 1 H, 1 H-1), 4.58-3.71 (m, 41 H, 6 H-3, 4 H-4, 6 H-5, 8 H-6, 17 CHH-Ph), 3.56-3.20 (m, 12 H, 6 H-2, 2 H-4, 2 H-6, 2 CHH-NHCO), 3.06 (br. d, ³J_{H6a-6b} = 13.92 Hz, 1 H, 1 H-6), 2.64 (dd, ³J_{H6a-6b} = 14.19 Hz, ³J_{H5-H6} = 9.95 Hz, 1 H, 1 H-6), 2.46-2.29 (m, 2 H, CHH-NH), 1.34-1.13 (m, 4 H, CHH-CH₂).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ = 167.42 (C=O), 141.89 (CH=CH-Ph), 139.96, 139.74, 139.70, 139.60, 139.53 (2C), 138.89, 138.78, 138.46, 138.42, 138.27 (3C), 137.91, 137.81, 137.69 (16 x C-q-Ar), 135.75 (C-q-Ph), 129.43-126.37 (85 x CH-Ar), 119.35 (CH=CH-Ph), 102.18, 101.74, 101.58, 101.35, 99.25, 99.08 (6 x C-1), 86.36, 84.55, 82.65 (2C), 82.53 (6 x C-4), 81.99, 80.74, 80.62, 80.40, 80.29, 80.18 (6 x C-3), 79.98, 79.37, 79.00, 78.56, 78.16 (6 x C-2), 76.60, 75.94, 74.75, 73.76, 73.62, 73.56, 72.89 (2C), 72.80 (2C), 72.73, 72.67, 72.66, 72.51 (15 x CH₂-Ph), 72.09 (2 x C₅), 71.76 (2 x C-5, 1 x CH₂-Ph), 69.23, 69.11, 68.87, 68.72 (4 x C-6), 68.33 (2 x C-5), 51.69, 50.95 (2 x C-6), 47.98 (CH₂-NH), 46.29 (CH₂-N-CO), 29.84, 28.51 (2 x CH₂-CH₂).

HRMS (ESI): calcd. for [C₁₆₁H₁₇₀N₂O₂₉ + H]⁺ 2596.1962; found 2596.1916

[α]²⁰_D = +30.21 (c = 0.8, CH₂Cl₂)

R_f = 0.37 (Cyclohexane/AcOEt 75:25)

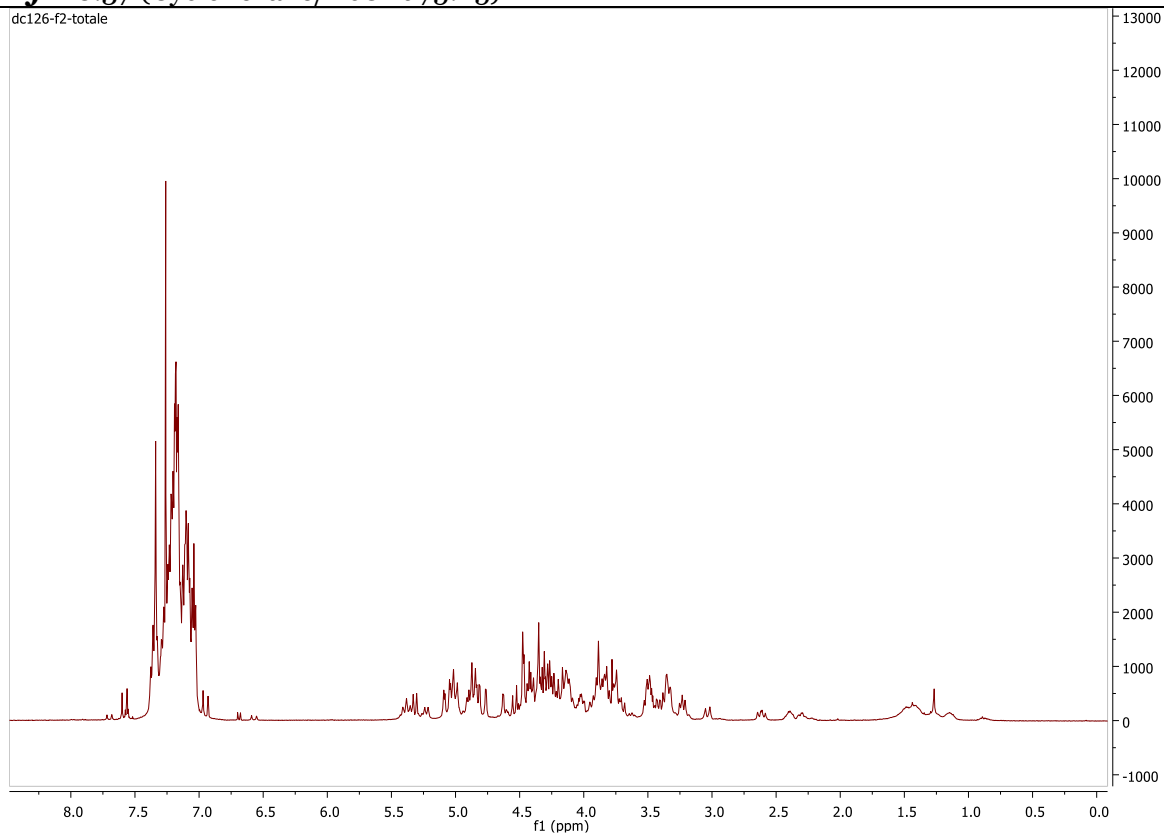


Figure Exp 23 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300 K) du composé **42**

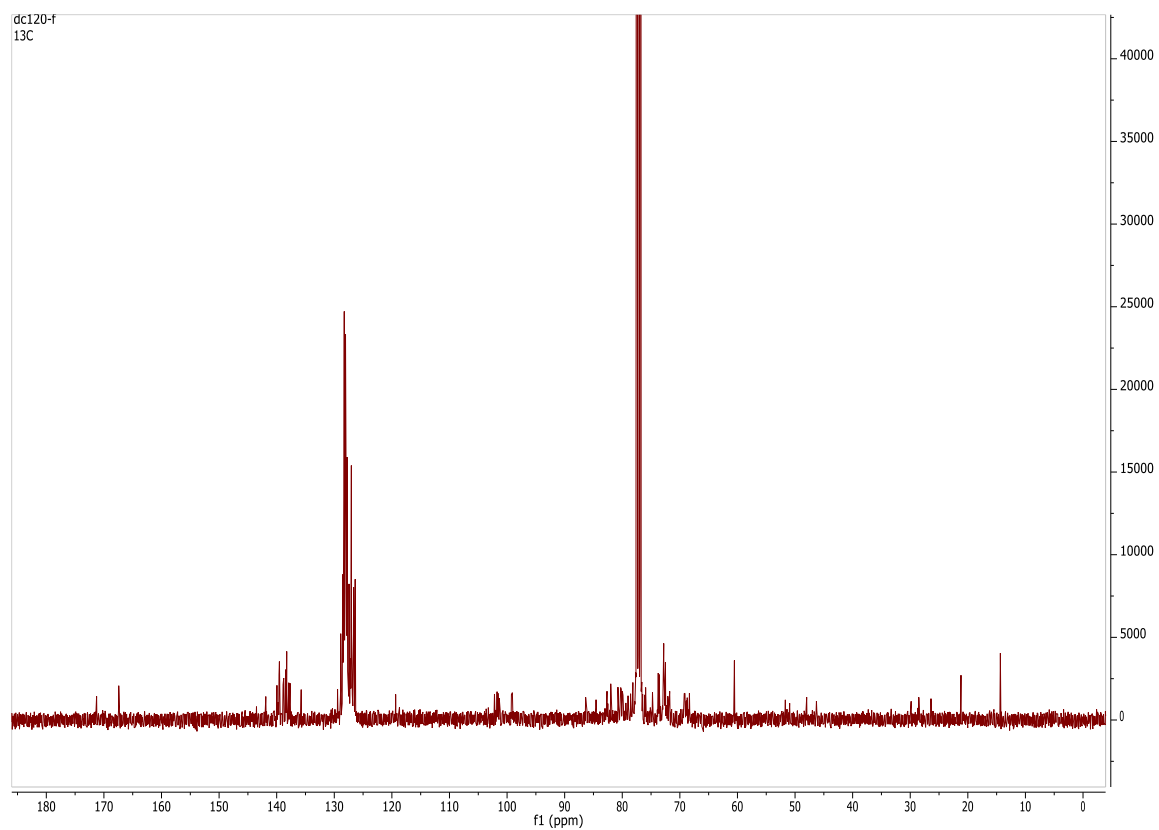
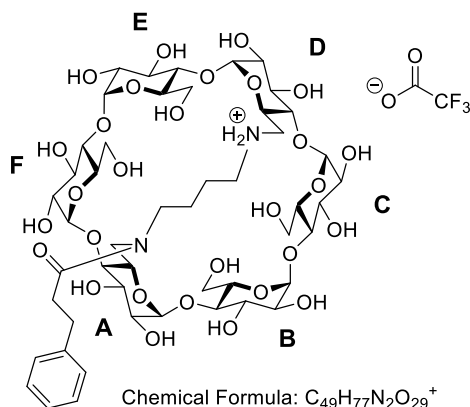


Figure Exp 24 RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, 300 K) du composé **43**

6^A,6^D-Dideoxy-6^A,6^D-N,N-butyl-N-trans-cinnamide-N²-ammonio- α -cyclodextrin trifluoroacetate (43)



Chemical Formula: C₄₉H₇₇N₂O₂₉⁺

Exact Mass: 1157,46

Molecular Weight: 1271,16

Protocol: The perbenzylated diamine α -cyclodextrin (0.2 g, 0.077 mmol, 1 eq) was dissolved in THF/H₂O (16 mL, 3:1) under nitrogen. Pd/C (10 %, 0.25 g, 1.2 equiv. wt.) and trifluoroacetic acid (74 μ L, 0.77 mmol, 10 eq) were added and the reaction mixture was stirred under H₂ atmosphere for 12 h. Then the mixture was purged under nitrogen, filtered through a micro-filter and washed with H₂O. The organic solvents were evaporated under vacuum and the residue was purified by HPLC PREP C-18 column using a gradient of ACN/Water (%ACN: 0 => 7.5% in 20 min). The desired product was obtained as a white amorphous powder (80 mg, 82%).

RMN ¹H (600 MHz, D₂O): δ = 7.42 (m, ³J_{Ho-Hm} = ³J_{Hp-Hm} = 7.55 Hz, 2 H, 2 H-*meta*), 7.35-7.31 (m, 3 H, 2 H-*ortho*, 1 H-*para*), 5.12-5.10 (m, 3 H, 3 H-1), 5.09 (d, ³J_{H1-H2} = 3.41 Hz, 1 H, 1 H-1_D), 5.06 (d, ³J_{H1-H2} = 3.41 Hz, 1 H, 1 H-1), 4.95 (d, ³J_{H1-H2} = 3.50 Hz, 1 H, 1 H-1_A), , 4.19-4.15 (m, 1 H, 1 H-5_D), 4.11-3.92 (m, 9 H, 6 H-3, 1 H-5_A, 2 H-6), 3.87-3.51 (m, 24 H, 6 H-2, 5 H-4, 4 H-5, 6 H-6, 1 H-6_A, 1 H-6_D, 1 CHH-NCO), 3.47 (t, ³J_{H3-H4} = ³J_{H4-H5} = 9.20 Hz, 1 H, 1 H-4_A), 3.40 (dd, ²J_{H6a-6b} = 14.26 Hz, ³J_{H6-H5} = 11.21 Hz, 1 H, 1 H-6'_D), 3.28 (br. d, ²J_{H6a-6b} = 15.63 Hz, 1 H, 1 H-6'_A), 3.15 (td, ²J = 12.88 Hz, ³J = 3.58 Hz, 1 H, 1 CHH-NH), 3.04-2.96 (m, 3 H, 2 CHH-Ph, 1 CHH-CO), 2.86-2.76 (m, 3 H, 1 CHH-NCO, 1 CHH-CO, 1 CHH-NCO), 1.83-1.57 (m, 2H, CHH-CH₂-NH), 1.47-1.39 (m, 2H, CHH-CH₂-NCO).

RMN ¹³C (150 MHz, D₂O): δ = 177.57 (C=O), 142.24 (C-q-Ph), 130.07 (2 x CH-*ortho*), 130.03 (2 x CH-*meta*), 127.70 (CH-*para*), 103.56, 103.48, 103.32, 103.15, 101.92, 101.32 (6 x C-1), 85.42, 84.92, 83.31, 82.88, 81.94, 81.43 (6 x C-4), 75.03-72.73 (6 x C-2, 6 x C-3, 4 x C-5), 67.26, 66.06 (2 x C-5), 62.05, 61.92, 61.61, 60.97, 49.10, 46.52 (6 x C-6), 44.37 (CH₂-N), 44.30 (CH₂-N), 35.40 (CH₂-CO), 32.67 (CH₂-Ph), 25.37, 24.26 (2 x CH₂-CH₂-N).

HRMS (ESI): calcd. for [C₄₉H₇₆N₂O₂₉ + H]⁺ 1157.4607; found 1157.4762
[α]²⁰_D = +38.78 (c = 0.1, H₂O)

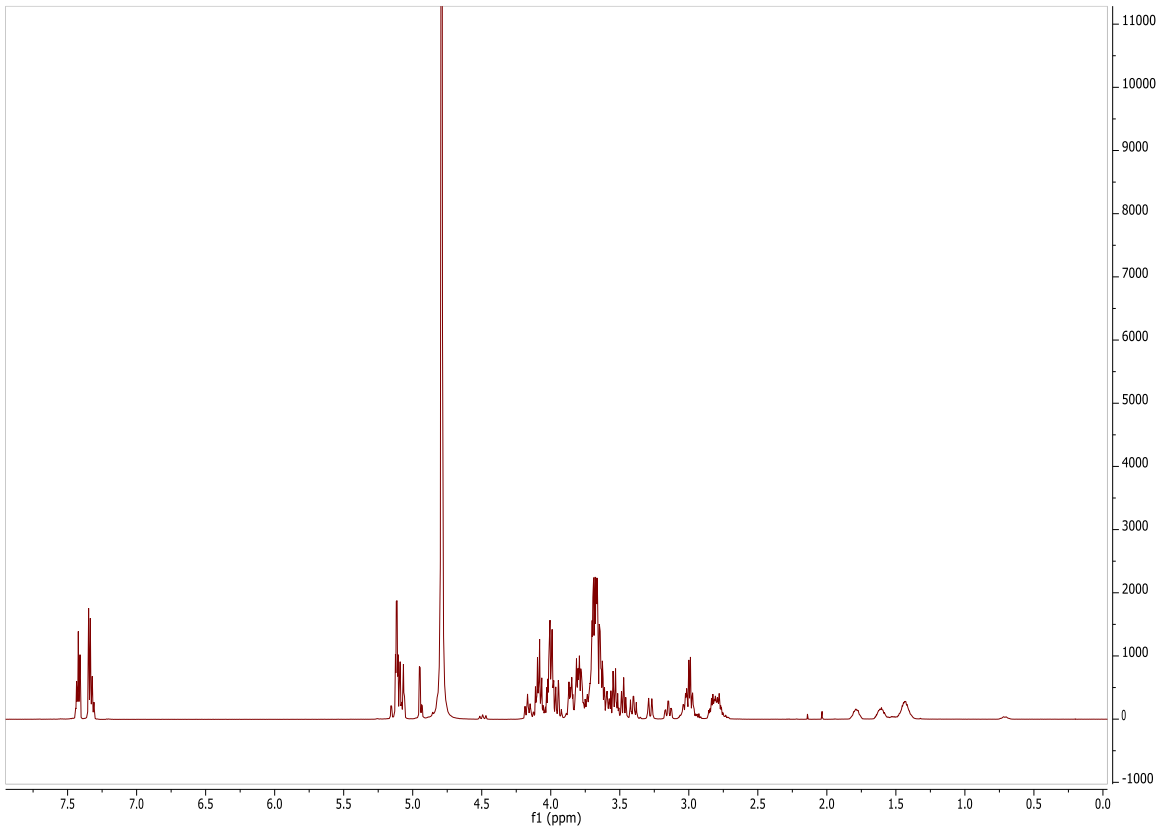


Figure Exp 25 RMN ^1H (600 MHz, D_2O , 300 K) du composé **43**

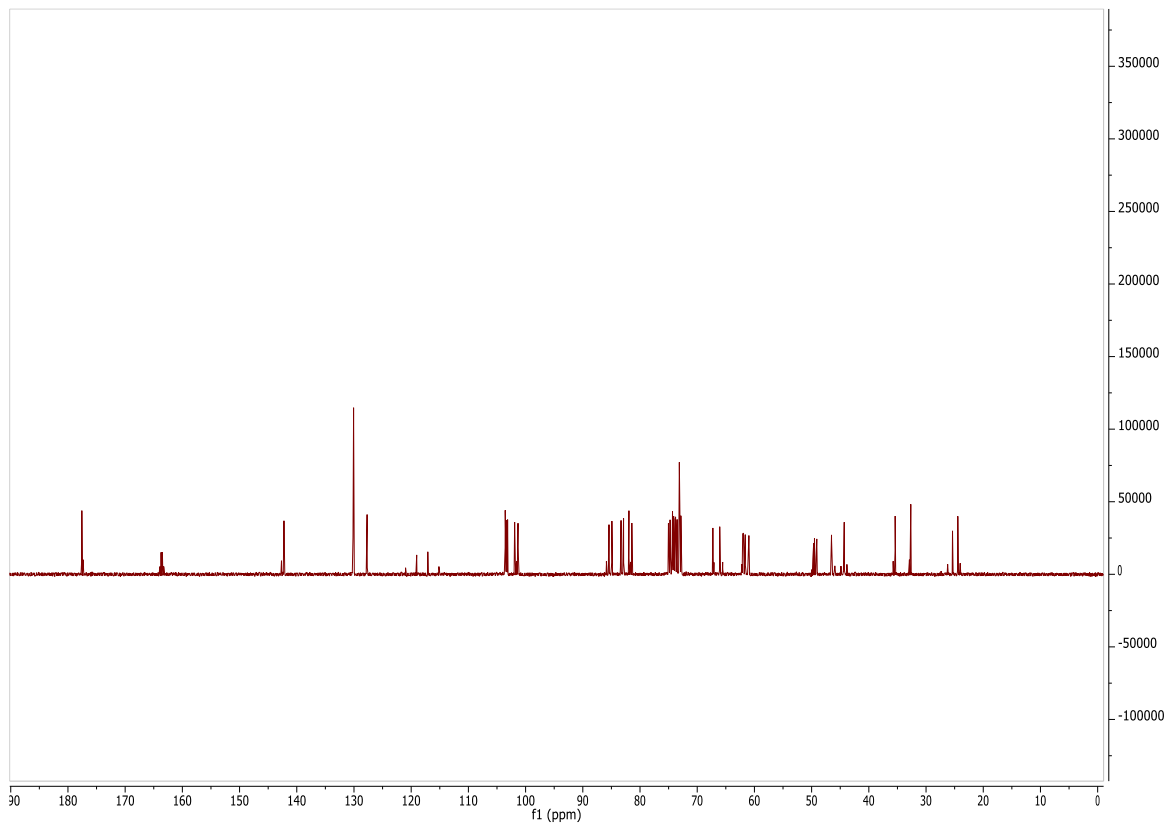
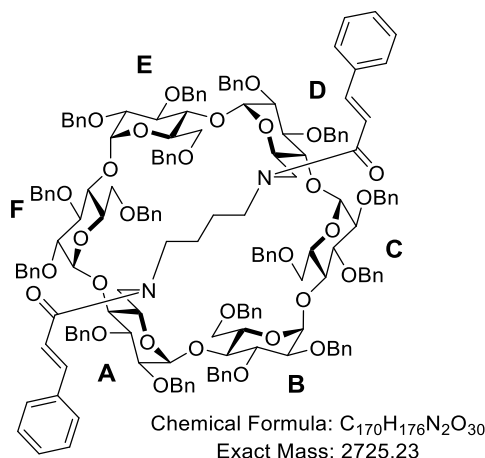


Figure Exp 26 RMN ^{13}C (150 MHz, D_2O , 300 K) du composé **43**

**6^A,6^D-Dideoxy-6^A,6^D-Diamido- *N,N'*-butyl-*N,N'*-bis(*trans*-cinnamide)-
2^{A-F},3^{A-F},6^B,6^C,6^E,6^F-hexadeca-*O*-benzyl- α -cyclodextrin (44)**



Protocol: To a solution of cinnamic acid (13 mg, 0.089 mmol, 2.2 eq) in dry DMF (2.5 mL) under nitrogen were added HOBt (13.6 mg, 0.089 mmol, 2.2 eq) and EDCI (14.6 mg, 0.089 mmol, 2.2 eq) and the mixture was stirred at room temperature for 20 min. Then a solution of bridged diamino α -cyclodextrin (100 mg, 0.041 mmol, 1 eq) in dry DMF (2.5 mL) was added and the reaction mixture was stirred at room temperature for 24h. The aqueous layer was extracted with EtOAc (3×50 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered, and concentrated under vacuum. Silica gel chromatography of the residue (Cyclohexane/AcOEt 75:25) gave the product (60 mg, 55 %) as a white foam.

RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃): δ = 7.66 (d, ³J_{CH=CH} = 15.56 Hz, 2 H, 2 CH- α -Ph), 7.43-6.99 (m, 92 H, 2 CH- β -Ph, 90 H-Ar), 5.35-5.27 (m, 4 H, 4 CHH-Ph), 5.09-4.82 (m, 14 H, 6 H-1, 8 CHH-Ph), 4.48-3.69 (m, 46 H, 6 H-3, 2 H-4_{B,E}, 2 H-4_{C,F}, 6 H-5, 2 H-6_{B,E}, 4 H-6,6'_{A,D}, 4 H-6,6'_{C,F}, 20 CHH-Ph), 3.60-3.37 (m, 12 H, 6 H-2, 2 H-4_{A,D}, 2 H-6'_{B,E}, 2 CHH-NCO), 3.29-3.23 (m, 2 H, 2 CHH-NH), 1.77-1.52 (m, 4 H, CHH-CH₂-NH).

RMN ¹H (150 MHz, CDCl₃): δ = 167.30 (2 x C=O.), 141.89 (2 x Ph- $\underline{\text{C}}\text{H}=\text{CH}$), 139.71 (2C), 139.60 (2C), 139.40 (2C), 138.77 (2C), 138.28 (2C), 138.24 (2C), 137.88 (2C), 137.75 (2C), 135.75 (18 x C-q-Ar), 129.44-126.49 (90 x $\underline{\text{C}}\text{H}$ -Ar), 119.53 (2 x CO- $\underline{\text{C}}\text{H}=\text{CH}$), 102.12 (2C), 101.83 (2C), 99.81 (6 x C-1), 85.70 (2C), 82.55 (2C), 81.60 (6 x C-4), 80.27 (2C), 80.10 (2C), 80.01 (6 x C-3), 79.35 (2C), 78.74 (2C), 77.85 (6 x C-2), 76.46 (2C), 75.65 (2C), 75.27 (2C), 73.69 (2C), 72.90 (2C), 72.88 (2C), 72.67 (14 x Ph- $\underline{\text{C}}\text{H}_2$), 72.58 (2C), 72.13 (4 x C-5), 71.85 (2 Ph- $\underline{\text{C}}\text{H}_2$), 70.06 (2 x C-5), 69.45 (2C), 68.90 (2C), 51.45 (6 x C-6), 47.68 (2 x $\underline{\text{C}}\text{H}_2$ -NCO), 25.78 (2 x $\underline{\text{C}}\text{H}_2$ -CH₂).

HRMS (ESI): calcd. for [C₁₇₀ H₁₇₆ N₂ O₃₀ + Na]⁺ 2748.2200; found 2748.2339

[α]²⁰_D = -0.42 (c = 1.0, CHCl₃)

R_f = 0.4 (Cyclohexane/AcOEt 70:30)

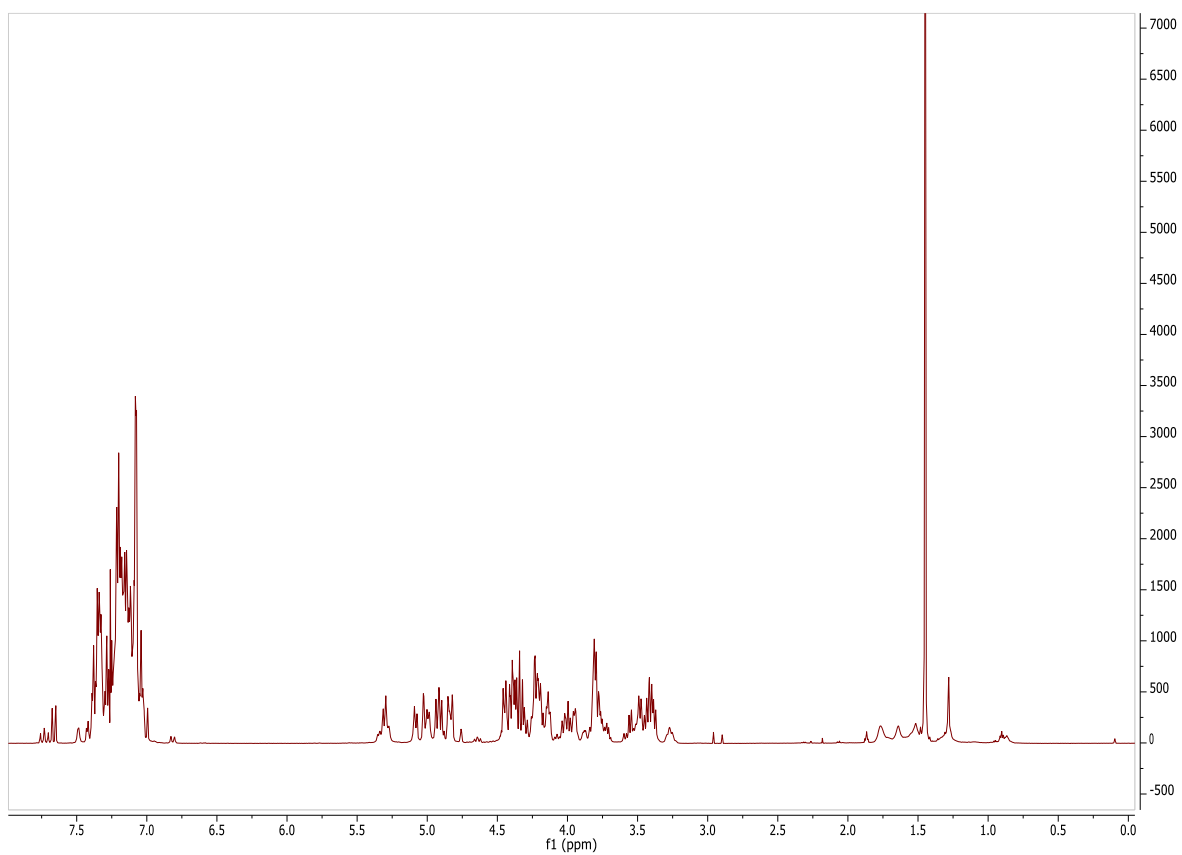


Figure Exp 27 RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3 , 300 K) du composé **44**

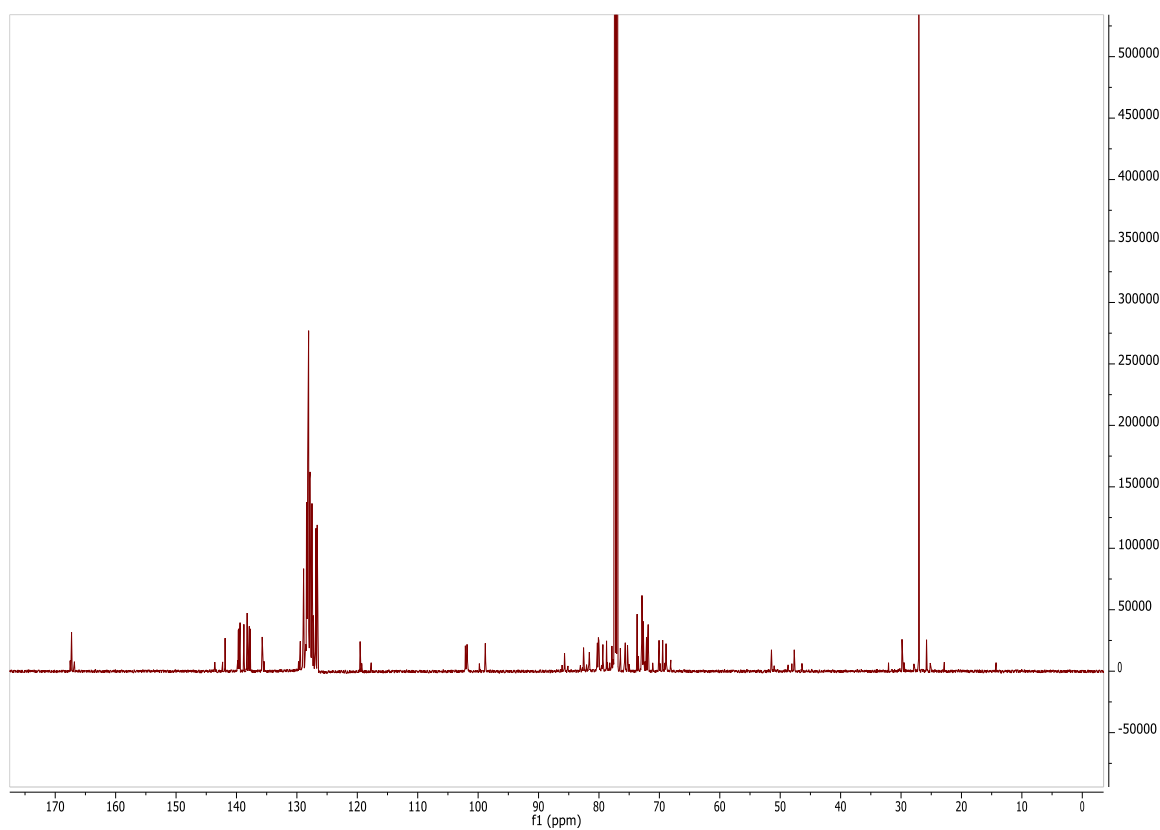
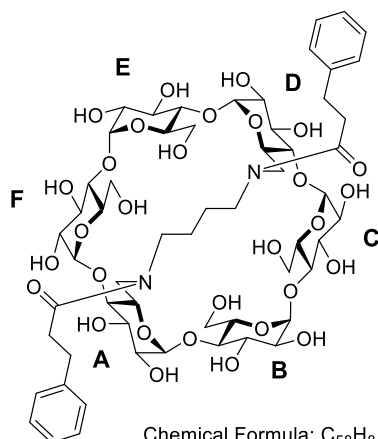


Figure Exp 28 RMN ^{13}C (150 MHz, D_2O , 300 K) du composé **44**

6^A,6^D-Dideoxy-6^A,6^D-Diamido-*N,N'*-butyl-*N,N'*-bis(*trans*-cinnamide)- α -cyclodextrin (45)



Chemical Formula: C₅₈H₈₄N₂O₃₀
Exact Mass: 1288,51

Protocol: The perbenzylated disubstituted α -cyclodextrin (60 mg, 0.022 mmol, 1 eq) was dissolved in THF/MeOH/H₂O (12 mL, 10:4:1) under nitrogen. Pd(OH)₂/C (10 %, 0.06 g, 1 equiv. wt.) was added and the reaction mixture was stirred under H₂ atmosphere for 12 h. Then the mixture was purged under nitrogen, filtered through a pad of Celite and washed with MeOH/H₂O. The organic solvents were evaporated under vacuum and the residue was purified by HPLC PREP C-18 column using a gradient of ACN/Water (%ACN: 0 => 15% in 20 min). The desired product was obtained after lyophilisation as a white amorphous powder (20 mg, 71%).

RMN ¹H (600 MHz, MeOD): δ = 7.31-7.26 (m, 8 H, 4 H-*ortho*, 4 H-*meta*), 7.21 (t, ³J = 7.11 Hz, 2 H, 2 H-*para*), 5.02 (d, ³J_{H1-H2} = 3.32 Hz, 2 H, 2 H-1_{C,F}), 4.96 (d, ²J = 3.02 Hz, 2 H, 2 H-1_{B,E}), 4.92 (d, ²J = 3.36 Hz, 2 H, 2 H-1_{A,D}), 4.10 (t, ³J_{H4-H5} = ³J_{H3-H4} = 10.23 Hz, 2 H, 2 H-5_{A,D}), 3.98-3.89 (m, 8 H, 2 H-3_{B,E}, 2 H-3_{A,D}, 2 H-3_{C,F}, 2 H-6_{a_{C,F}}), 3.83-3.64 (m, 14 H, 2 H-4_{B,E}, 2 H-5_{B,E}, 2 H-5_{C,F}, 2 H-6_{b_{C,F}}, 4 H-6_{B,E}, 2 H-6_{a_{A,D}}), 3.58-3.42 (m, 12 H, 2 H-2_{A,D}, 2 H-2_{B,E}, 2 H-2_{C,F}, 2 H-4_{C,F}, 2 H-6_{b_{A,D}}, 2 CHH-NH), 3.31 (t, ³J_{H4-H3} = ³J_{H4-H5} = 9.24 Hz, 2 H, 2 H-4_{A,D}), 3.17 (t, ³J_{CHH-CH2} = 12.13 Hz, 2 H, 2 CH₂-CHH-NH), 2.98-2.90 (m, 4 H, 4 CHH-Ph), 2.83 (d, ³J_{CHH-CH2} = 7.72 Hz, 4 H, 4 CHH-CO), 1.69-1.56 (m, 4 H, 4 CHH-CH₂-N).

RMN ¹³C (150 MHz, MeOD): δ = 176.37 (2 x C=O), 143.14 (2 x C-q-Ph), 130.02 (4 x CH-*ortho*), 129.94 (4 x CH-*meta*), 127.62 (2 x CH-*para*), 104.56 (2C), 104.43 (2C), 102.47 (6 x C-1), 86.65 (2C), 84.29 (2C), 82.17 (6 x C-4), 76.19 (2C), 75.43 (2C), 75.19 (6 x C-3), 74.54 (2C), 74.48 (2C), 74.27 (6 x C-2), 74.15 (2C), 73.88 (2C), 70.62 (6 x C-5), 62.58 (2C), 61.65 (2C), 51.61 (6 x C-6), 48.43 (2 x CH₂-NH), 36.79 (2 x CH₂-CO), 33.13 (2 x CH₂-Ph), 26.72 (2 x CH₂-CH₂).

HRMS (ESI): calcd. for [C₅₈H₈₄N₂O₃₀ + Na]⁺ 1311.5001; found 1311.5002
[α]²⁰_D = + 61.77 (c = 0.5, MeOH)

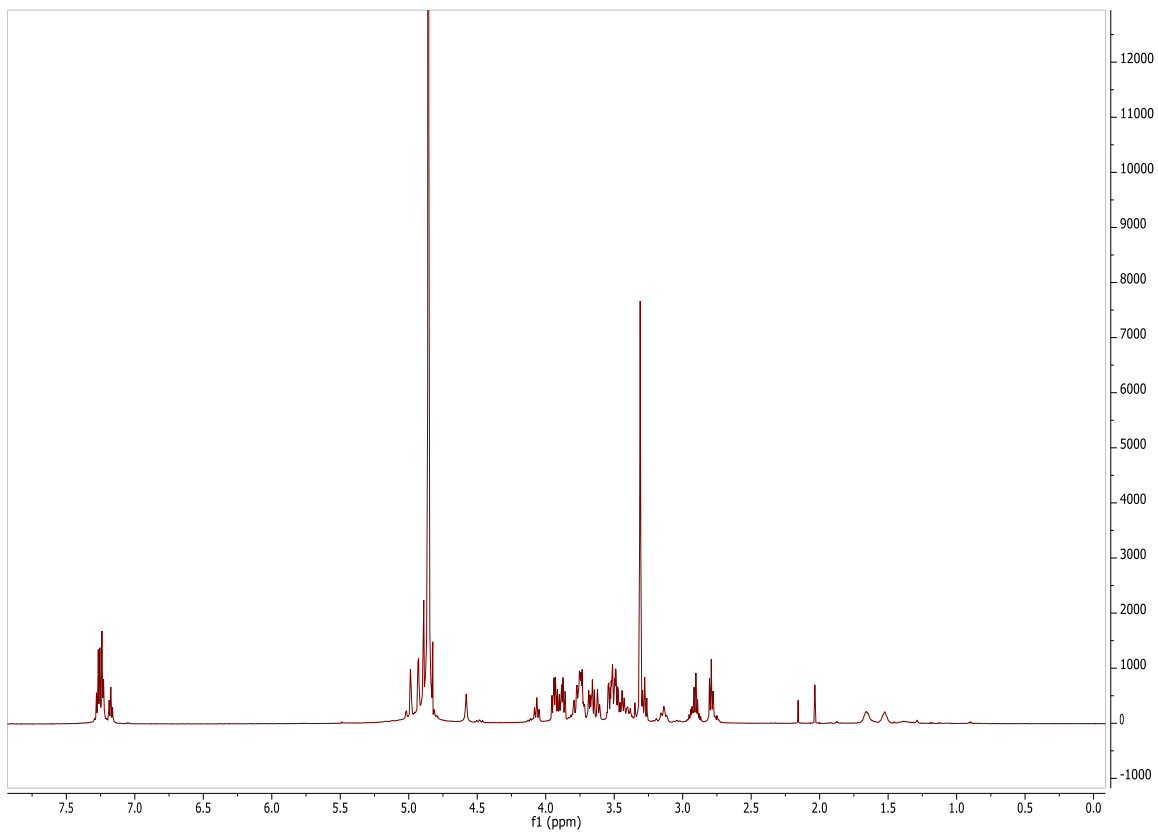


Figure Exp 29 RMN ^1H (600 MHz, MeOD, 300 K) du composé **45**

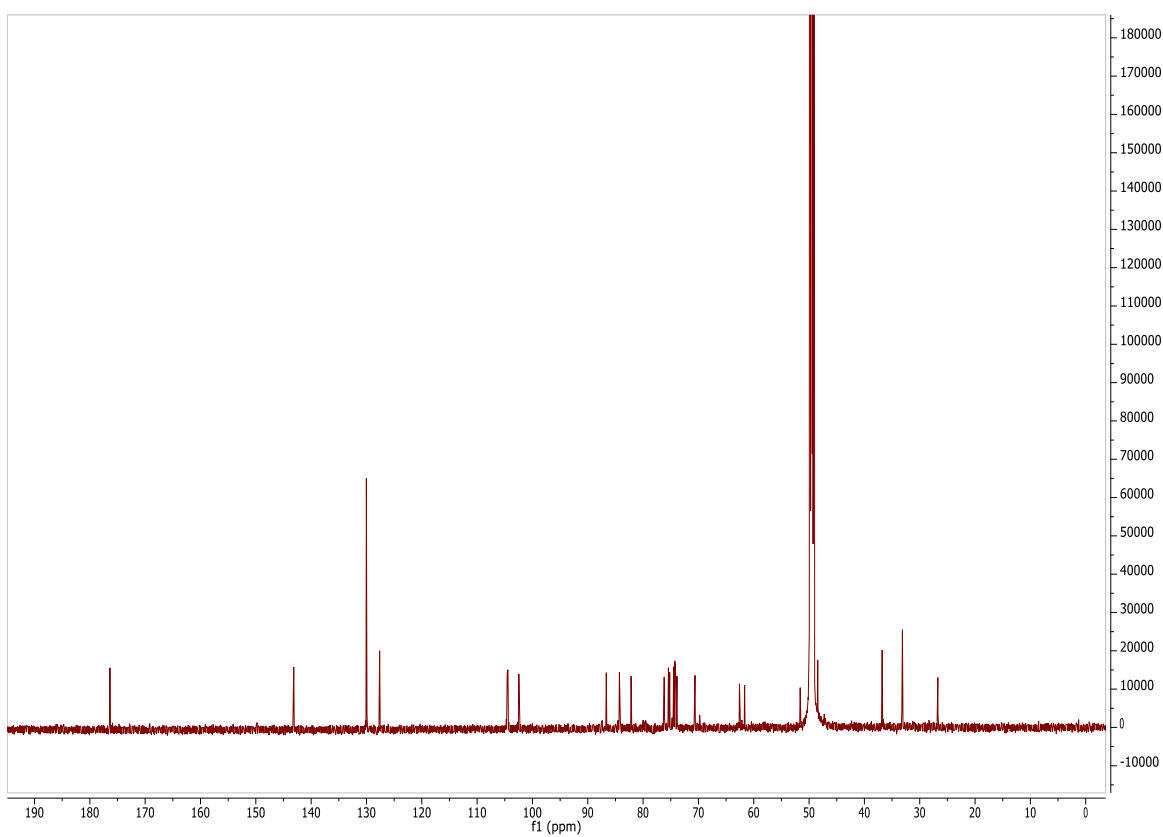
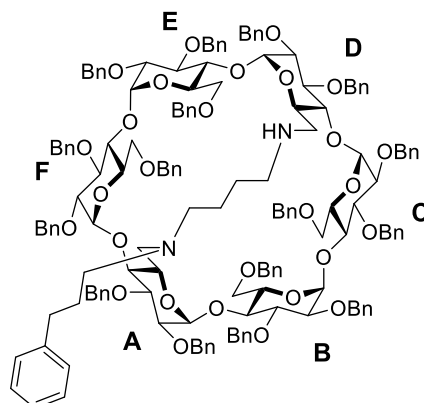


Figure Exp 30 RMN ^{13}C (150 MHz, MeOD, 300 K) du composé **45**

**6^A,6^D-Dideoxy-6^A,6^D-Diamino-*N,N'*-butyl-*N*-(3-phenylpropyl)-*N'*-amino-
2^{A-F},3^{A-F},6^B,6^C,6^E,6^F-hexadeca-*O*-benzyl- α -cyclodextrin (46)**



Chemical Formula: C₁₆₁H₁₇₄N₂O₂₈
Exact Mass: 2583,23

Protocol: To a solution of bridged diamino α -cyclodextrin (1 g, 0.405 mmol, 1 eq) in dry DCM (200 mL) was slowly added 3-phenylpropanal (27 μ L, 0.203 mmol, 0.5 eq). Then NaBH(OAc)₃ (0.34 g, 1.621 mmol, 4 eq) was added to the mixture and the reaction mixture was stirred for 2h. Then the mixture was washed with saturated NaHCO₃ (3x100 mL) and brine (3x100 mL). The organic phases were separated, dried with MgSO₄ and concentrated under vacuum. Silica gel chromatography of the residue (Cyclohexane/AcOEt 80:20=>40:60) gave the product (0.31 g, 29 %) as a white foam.

RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃): δ = 7.37-7.05 (m, 85H, 85 H^{Ar}), 5.45 (d, ²J = 11.00 Hz, 1H, 1 CHH-Ph), 5.42 (d, ²J = 10.95 Hz, 1H, 1 CHH-Ph), 5.31-5.27 (m, 2H, 2 CHH-Ph), 5.09 (d, ³J_{H₁-H₂} = 3.57 Hz, 1 H, 1 H-1_C), 5.07-4.98 (m, 5 H, 1 H-1_F, 4 CHH-Ph), 4.93-4.91 (m, 2 H, 1 H-1_E, 1 CHH-Ph), 4.89-4.83 (m, 5 H, 1 H-1_A, 1 H-1_B, 3 CHH-Ph), 4.62 (d, ³J_{H₁-H₂} = 3.12 Hz, 1 H, 1 H-1_D), 4.55-4.36 (m, 17 H, 1 H-6_B, 16 CHH-Ph), 4.31-4.21 (m, 5 H, 1 H-3_C, 1 H-3_F, 3 CHH-Ph), 4.18-3.94 (m, 11 H, 1 H-3_A, 1 H-3_B, 1 H-3_D, 1 H-3_E, 1 H-4_C, 1 H-4_C, 1 H-5_D, 1 H-6_C, 1 H-6_F, 1 H-6_E, 1 CHH-Ph), 3.88-3.74 (m, 7 H, 6 H-5, 1 H-4_E), 3.70-3.68 (m, 1 H, 1 H-6'_C), 3.62-3.61 (m, 2 H, 1 H-6'_B, 1 H-6'_F), 3.54 (d, ³J_{H₅-H₆} = 10.49 Hz, 1 H, 1 H-6'_E), 3.50-3.45 (m, 2 H, 1 H-2_C, 1 H-2_F), 3.42-3.37 (m, 2 H, 1 H-2_B, 1 H-2_E), 3.34 (dd, ³J_{H₁-H₂} = 2.79 Hz, ³J_{H₂-H₃} = 9.91 Hz, 1 H, 1 H-2_A), 3.31 (dd, ³J_{H₁-H₂} = 3.02 Hz, ³J_{H₂-H₃} = 9.83 Hz, 1 H, 1 H-2_D), 3.20 (t, ³J_{H₃-H₄} = ³J_{H₄-H₅} = 8.77 Hz, 1 H, 1 H-4_D), 3.17 (t, ³J_{H₃-H₄} = ³J_{H₄-H₅} = 8.73 Hz, 1 H, 1 H-4_A), 3.03 (br. d, ³J_{H₆-6'} = 14.60 Hz, 1 H, 1 H-6'_D), 2.87 (br. d, ³J_{H₆-6'} = 13.69 Hz, 1 H, 1 H-6'_A), 2.72-2.71 (m, 1 H, 1 H-6_D), 2.65 (dd, ³J_{H₆-6'} = 14.49 Hz, ³J_{H₅-H₆} = 9.87 Hz, 1 H, 1 H-6_D), 2.59-2.42 (m, 5 H, 1 H-6_A, 2 CHH- α -Ph, 1 CHH- γ -Ph, 1 CHH-NH^D), 2.38-2.28 (m, 2 H, 1 CHH- γ -Ph, 1 CHH-NH^A), 2.18-2.14 (m, 1 H, 1 CHH-NH^D), 2.08-2.04 (m, 1 H, 1 CHH-NH^A), 1.69-1.62 (m, 2 H, 2 CHH- β -Ph), 1.23-1.09 (m, 4 H, 4 CHH-CH₂).

RMN ¹³C (150 MHz, CDCl₃): δ = 142.43 (C-q-Ph), 140.08, 139.95, 139.80, 139.72 (2C), 139.62, 138.88, 138.82, 138.73, 138.63, 138.54, 138.36, 138.32 (2C), 138.19, 137.83 (16 x C-q-Ar), 128.64-125.88 (85 x $\underline{\text{C}}\text{H-Ar}$), 102.10, 101.64, 101.23, 100.97, 99.95, 99.23 (6 x C-1), 86.55, 84.70, 82.29 (2C), 82.25, 82.15 (6 x C-4), 80.81, 80.64, 80.57, 80.48, 80.36, 80.22 (6 x C-3), 80.03, 79.62, 79.08, 78.54, 78.42, 78.11 (6 x C-2), 76.54, 76.50, 76.19, 76.07, 74.94, 74.75, 73.71, 73.49, 73.46, 73.00, 72.92, 72.82, 72.67, 72.61, 72.45 (15 x $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-Ph}$), 72.425, 72.39, 71.79, 71.76 (4 x C-5), 71.71($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-Ph}$), 70.28 (C-5), 69.50, 69.12, 68.97, 68.88 (4 x C-

6), 68.57 (C-5), 57.97 (C-6), 56.06 ($\text{CH}_2\text{-N}^{\text{A}}$), 54.18 ($\text{CH}_2\text{-}\gamma\text{-Ph}$), 52.06 (C-6), 48.88 ($\text{CH}_2\text{-N}^{\text{D}}$), 39.96 ($\text{CH}_2\text{-}\alpha\text{-Ph}$), 28.87 (2 x $\text{CH}_2\text{-CH}_2$), 27.73 ($\text{CH}_2\text{-}\beta\text{-Ph}$).

HRMS (ESI): calcd. for $[\text{C}_{161}\text{H}_{174}\text{N}_2\text{O}_{28} + \text{H}]^+$ 2584.2326; found 2584.2134

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +27.03$ (c = 0.1, CHCl_3)

R_f = 0.35 (Cyclohexane/AcOEt 60:40)

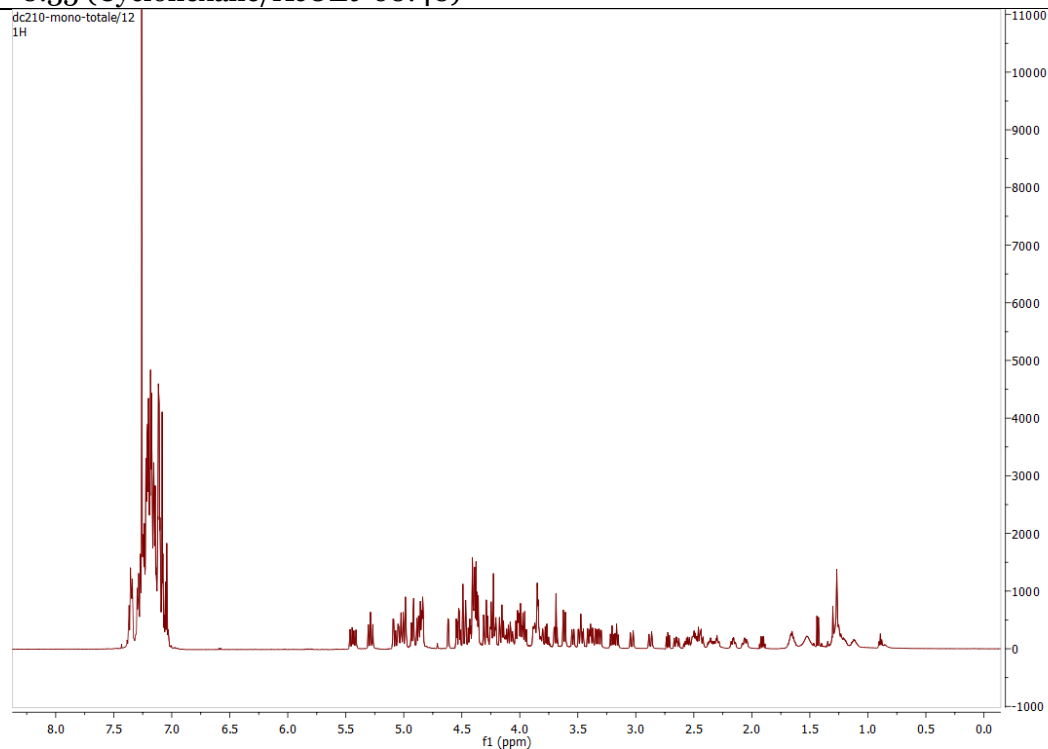


Figure Exp 31 RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3 , 300 K) du composé **46**

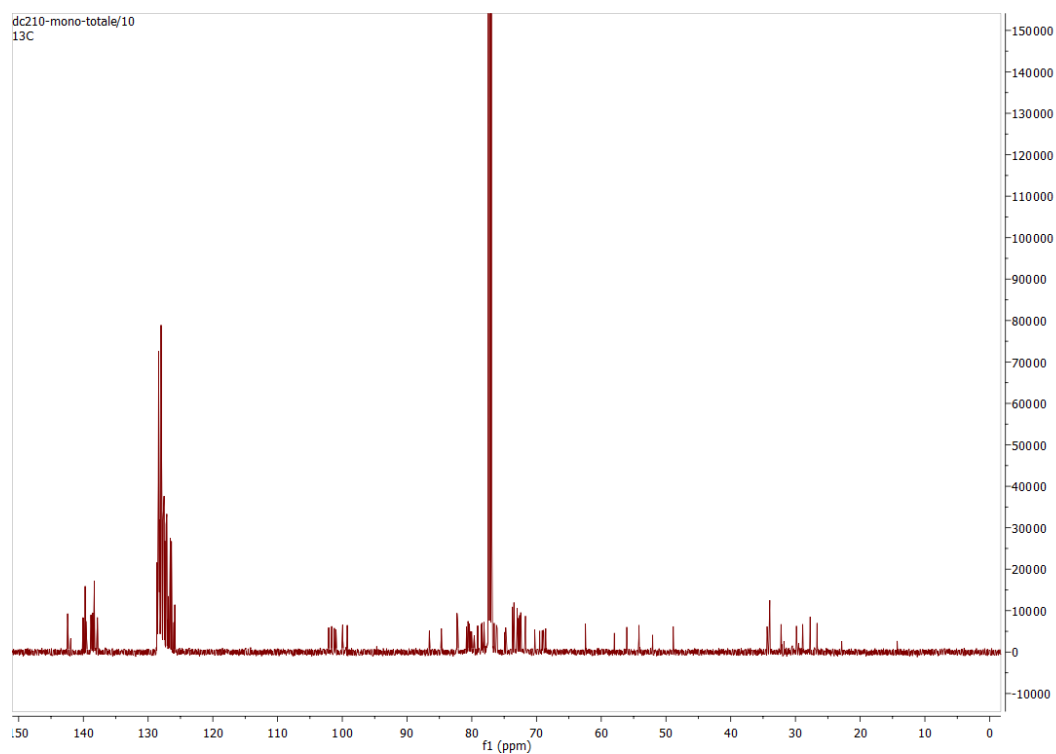
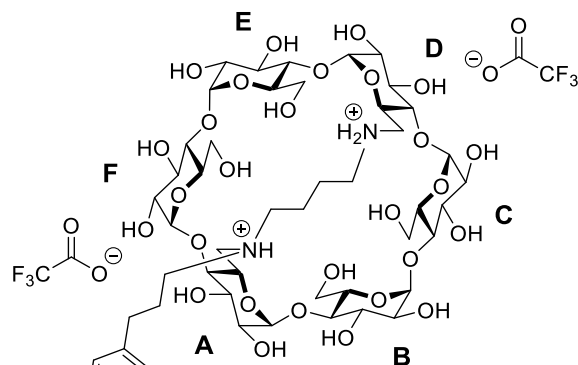


Figure Exp 32 RMN ^{13}C (150 MHz, CDCl_3 , 300 K) du composé **46**

6^A,6^D-Dideoxy-6^A,6^D-Diammonio-*N,N'*-butyl-*N*-(3-phenylpropyl)- α -cyclodextrin bis-trifluoroacetate (47)



Chemical Formula: C₄₉H₈₀N₂O₂₈²⁺

Exact Mass: 1144,49

Molecular Weight: 1371,20

Protocol: The perbenzylated monosubstituted α -cyclodextrin (260 mg, 0.093 mmol, 1 eq) was dissolved in THF/H₂O (20 mL, 3:1) under nitrogen. Pd(OH)₂/C (10 %, 0.26 g, 1 equiv. wt.) and TFA (71 μ L, 0.928 mmol, 10 eq.) were added and the reaction mixture was stirred under H₂ atmosphere for 12 h. Then the mixture was purged under nitrogen, filtered through μ -filter (0.2 μ m)s and washed with MeOH/H₂O. The organic solvents were evaporated under vacuum and the residue was purified by HPLC PREP C-18 column using a gradient of ACN/Water (%ACN: 0 => 7.5% in 20 min). The desired product was obtained as a white amorphous powder (120 mg, 94%).

RMN ¹H (600 MHz, D₂O): δ = 7.43 (t, ³J_{H_o-H_m} = ³J_{H_p-H_m} = 7.59 Hz, 2 H, 2 H-*meta*), 7.35-7.32 (m, 3 H, 2 H-*ortho*, 1 H-*para*), 5.11 (d, ³J_{H₁-H₂} = 3.01 Hz, 1 H, 1 H-1), 5.08-5.04 (m, 5 H, 5 H-1), 4.15 (t, ³J_{H₄-H₅} = ³J_{H₅-H₆} = 9.33 Hz, 1 H, 1 H-5_D), 3.99-3.57 (m, 32 H, 6 H-2, 6 H-3, 4 H-4, 5 H-5, 11 H-6), 3.57-3.51 (m, 2 H, 2 H-4), 3.36 (dd, ²J_{H_{6a}-6b} = 13.02 Hz, ³J_{H₅-H₆} = 8.90 Hz, 1 H, 1 H-6_{aD}), 3.16-3.04 (m, 6 H, 6 CHH-N), 2.76 (t, ³J_{CH₂-CH₂} = 7.6 Hz, 2 H, CHH- α -Ph), 2.03 (p, ³J_{CH₂-CH₂} = 7.59 Hz, 2 H, CHH- β -Ph), 1.80-1.75 (m, 4 H, CHH-CH₂-N).

RMN ¹³C (150 MHz, D₂O): δ = 142.18 (C-q-Ar), 130.22 (2 x CH-*meta*), 129.88 (2 x CH-*ortho*), 127.86 (CH-*para*), 102.99, 102.96 (2C), 102.94, 102.92, 102.66 (6 x C-1), 84.63, 83.06, 82.81 (2C), 82.74, 82.69 (6 x C-4), 74.86-72.83 (6 x C-3, 6 x C-2, 5 x C-5), 69.31 (1 x C-5), 62.21, 62.03, 61.85, 61.83, 61.81, 49.73 (6 x C-6), 49.01, 48.49, 48.11 (3 x CH₂-N), 33.31 (CH₂- α -Ph), 28.68 (CH₂- β -Ph), 24.21, 23.98 (2 x CH₂-CH₂-N).

HRMS (ESI): calcd. for [C₄₉H₇₈N₂O₂₈ + H]⁺ 1143.4814; found 1143.4892
[α]²⁰_D = +109.70 (c = 1, H₂O)

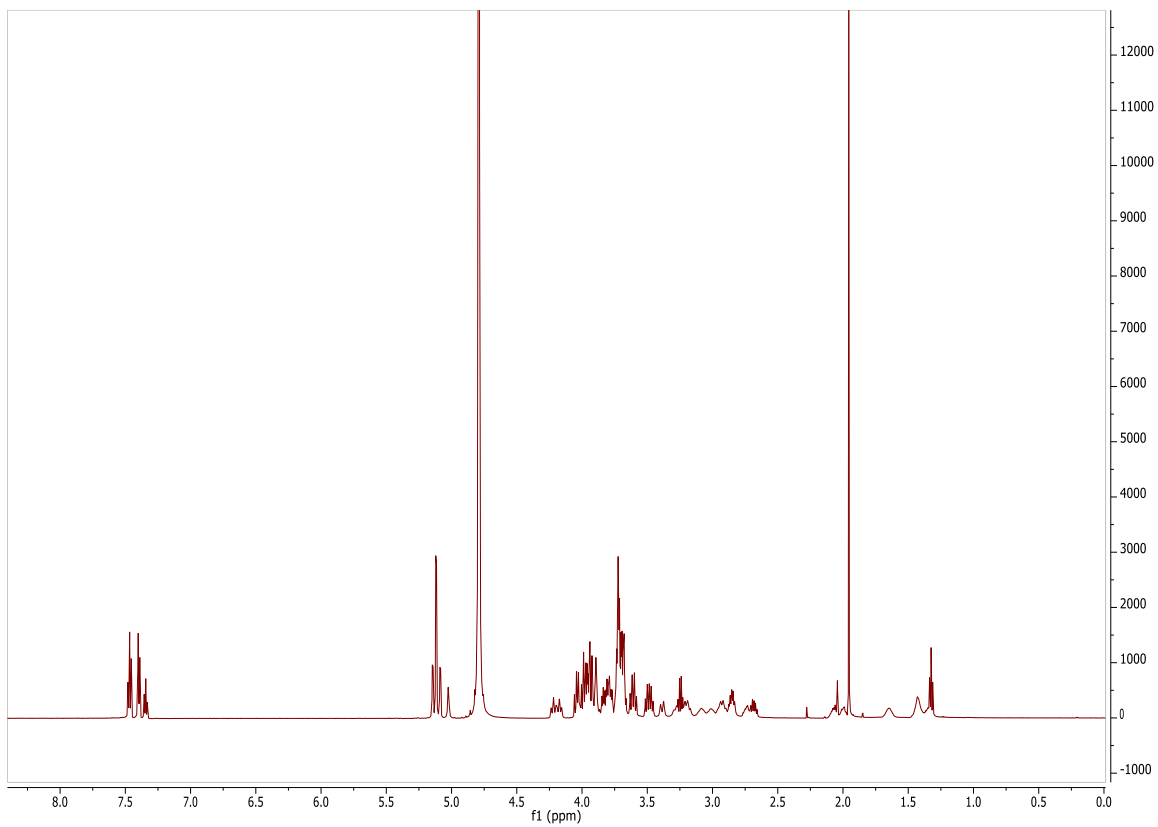


Figure Exp 33 RMN ^1H (600 MHz, D_2O , 300 K) du composé **47**

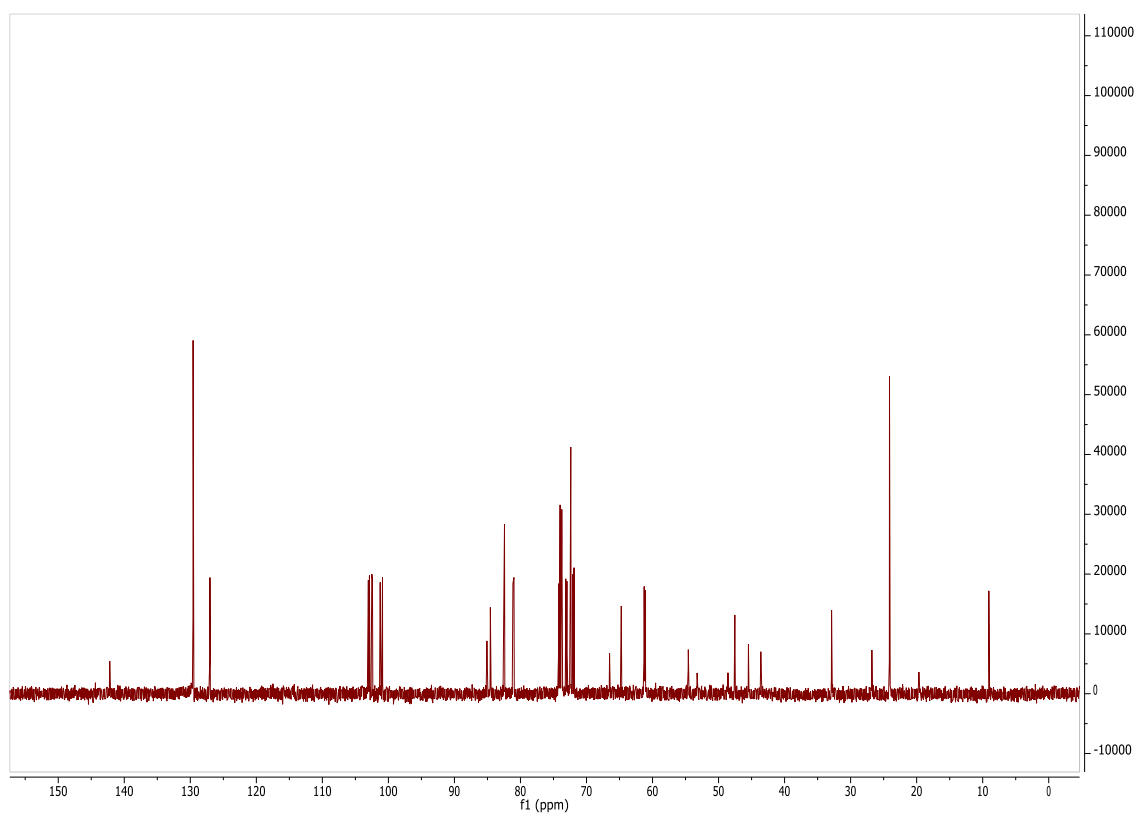
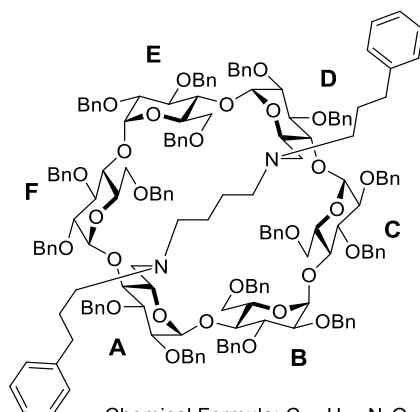


Figure Exp 34 RMN ^{13}C (150 MHz, D_2O , 300 K) du composé **47**

6^A,6^D-Dideoxy-6^A,6^D-Diamino-*N,N'*-butyl-*N*-bis(3-phenylpropyl)**2^{A-F},3^{A-F},6^B,6^C,6^E,6^F-hexadeca-*O*-benzyl- α -cyclodextrin (48)**

Chemical Formula: C₁₇₀H₁₈₄N₂O₂₈
Exact Mass: 2701,30

Protocol: To a solution of bridged diamino α -cyclodextrine (140 mg, 0.057 mmol, 1 eq) in DCM (5 mL) were added 3-phenylpropanal (15 μ L, 0.114 mmol, 2 eq) and NaBH(OAc)₃ (0.12 g, 0.568 mmol, 10 eq) and the reaction was stirred for 2 h. The organic layer was then extracted 3 x 25 mL with DCM, washed with saturated NaHCO₃ and brine, dried with MgSO₄ and concentrated under vacuum. Silica gel chromatography of the residue (Cyclohexane/EtOAc 80:20) gave the desired compound (120 mg, 78 %) as a white foam.

RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃): δ = 7.29-7.07 (m, 90 H, 90 H-Ar), 5.43 (d, ²*J* = 11.01 Hz, 2 H, 2 CHH-Ph), 5.30 (d, ²*J* = 10.72 Hz, 2 H, 2 CHH-Ph), 5.07-4.98 (m, 6 H, 2 H-1_{C,F}, 4 CHH-Ph), 4.92-4.83 (m, 8 H, 2 H-1_{A,D}, 2 H-1_{B,E}, 4 CHH-Ph), 4.53-4.31 (m, 17 H, 2 H-6_{B,E}, 15 CHH-Ph), 4.27-4.15 (m, 9 H, 2 H-3_{B,E}, 2 H-3_{C,F}, 5 CHH-Ph), 4.07 (t, ³*J*_{H₃-H₂} = ³*J*_{H₃-H₄} = 9.06 Hz, 2 H, 2 H-3_{A,D}), 4.02 (br. d, ³*J*_{H₆-6'} = 8.18 Hz, 2 H, 2 H-6_{C,F}), 3.97 (t, ³*J*_{H₄-H₅} = ³*J*_{H₃-H₄} = 9.12 Hz, 2 H, 2 H-4_{C,F}), 3.89-3.85 (m, 8 H, 6 H-5, 2 H-4_{B,E}), 3.66-3.64 (m, 4 H, 2 H-6'_{B,E}, 2 H-6'_{C,F}), 3.46 (dd, ³*J*_{H₂-H₃} = 10.02 Hz, ³*J*_{H₁-H₂} = 3.40 Hz, 2 H, 2 H-4_{C,F}), 3.39 (dd, ³*J*_{H₂-H₃} = 10.10 Hz, ³*J*_{H₁-H₂} = 3.03 Hz, 2 H, 2 H-4_{B,E}), 3.35 (dd, ³*J*_{H₂-H₃} = 9.84 Hz, ³*J*_{H₁-H₂} = 2.78 Hz, 2 H, 2 H-4_{A,D}), 3.17 (t, ³*J*_{H₄-H₅} = ³*J*_{H₃-H₄} = 8.85 Hz, 2 H, 2 H-4_{A,D}), 2.88 (br. d, ³*J*_{H₆-6'} = 13.94 Hz, 2 H, 2 H-6_{A,D}), 2.59-2.15 (m, 14 H, 2 H-6'_{A,D}, 8 CHH-NH, 4 CHH-Ph), 1.73-1.68 (m, 4 H, 4 CHH- β -Ph), 1.22-1.20 (m, 4 H, CHH-CH₂).

RMN ¹³C (150 MHz, CDCl₃): δ = 142.46 (2C), 140.16 (2C), 139.86 (2C), 139.82 (2C), 138.92 (2C), 138.70 (2C), 138.41 (2C), 138.35 (16 x C-q-Ar), 132.71 (2 x C-q-Ph), 130.98-125.92 (90 x $\underline{\text{C}}\text{H-Ar}$), 102.15 (2C), 101.24 (2C), 99.75 (6 x C-1), 86.02 (2C), 82.50 (2C), 82.32 (6 x C-4), 80.75 (2C), 80.55 (2C), 80.44 (6 x C-3), 79.92 (2C), 79.14 (2C), 78.58 (6 x C-2), 76.54 (2C), 76.14 (2C), 74.92 (2C), 73.51 (2C), 73.15 (2C), 72.92 (2C), 72.68 (14 x $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-Ph}$), 72.47 (2 x C-5), 71.93 (2 x $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-Ph}$), 71.86 (2C), 71.44 (4 x C-5), 70.00 (2C), 69.16 (2C), 58.53 (6 x C-6), 57.25 (2C), 56.01 (4 x $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-N}$), 34.08 (2 x CH₂- α -Ph), 28.23 (2 x $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-}\beta\text{-Ph}$), 27.21 (2 x $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-CH}_2\text{-N}$).

HRMS (ESI): calcd. for [C₁₇₀H₁₈₄N₂O₂₈ + H]⁺ 2702.3108; found 2702.3157

[α]²⁰_D = +28.59 (c = 0.1, CHCl₃)

R_f = 0.6 (Cyclohexane/EtOAc 80:20)

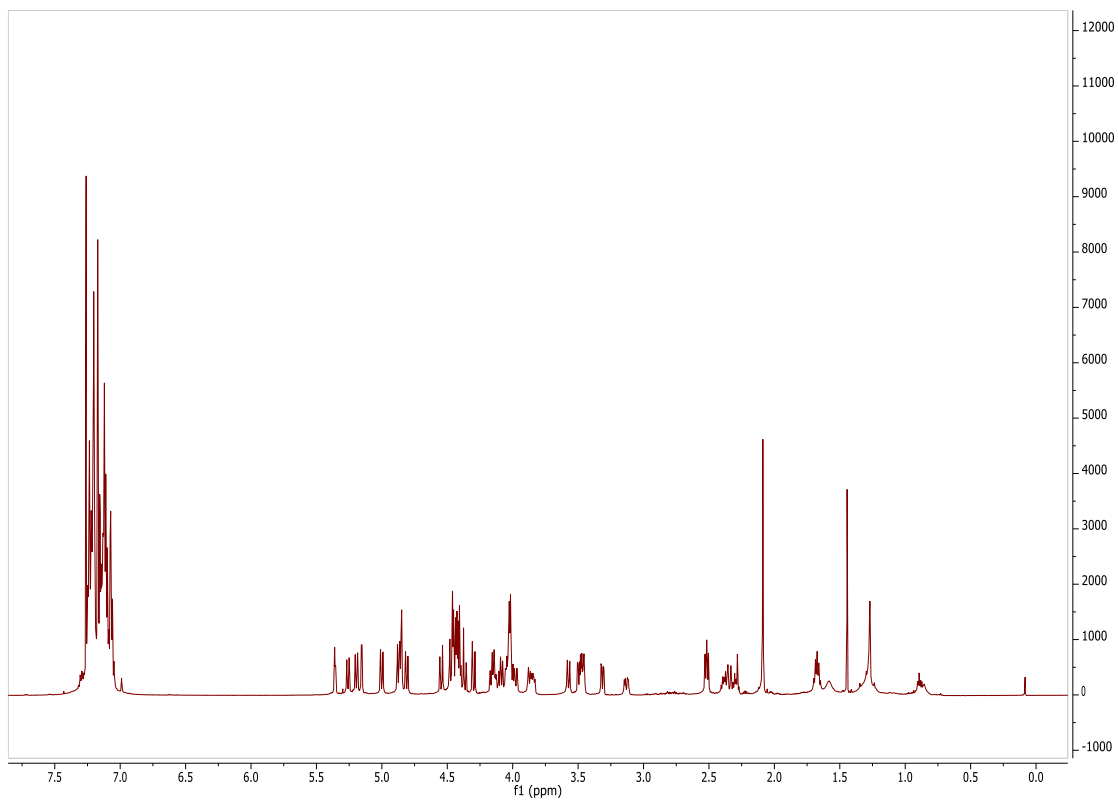


Figure Exp 35 RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃, 300 K) du composé **48**

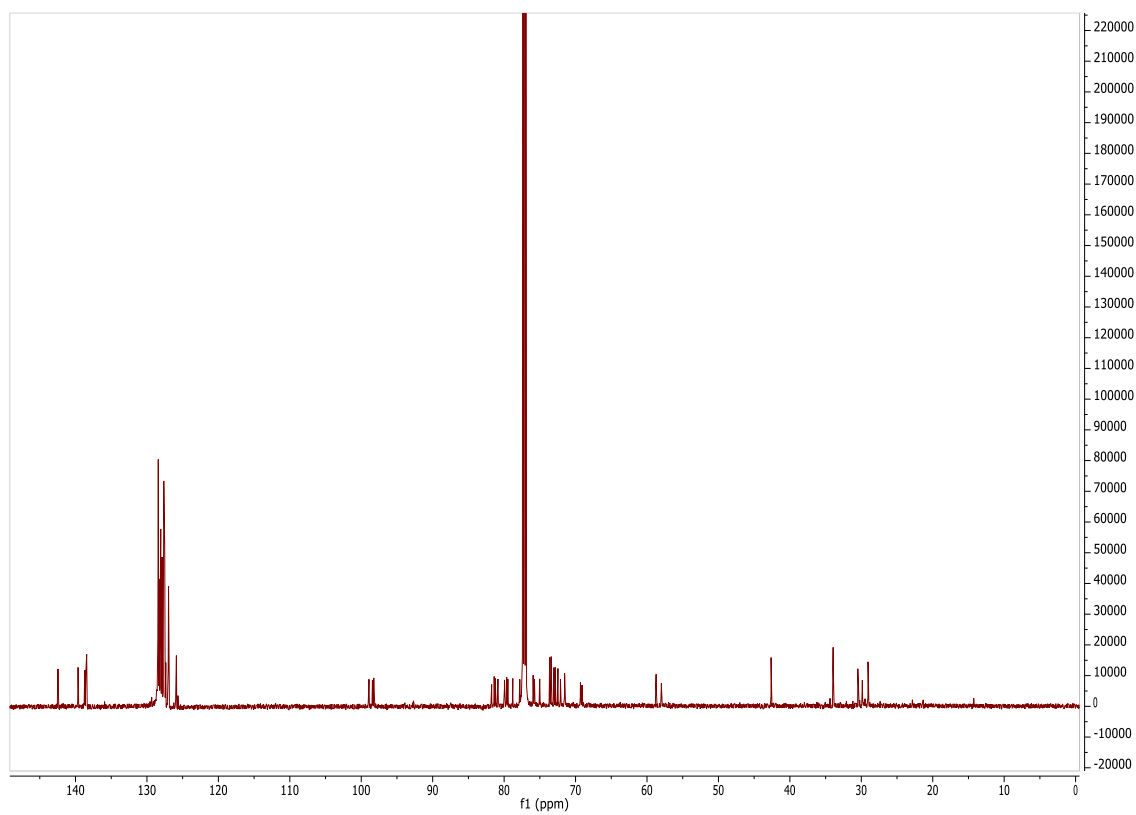
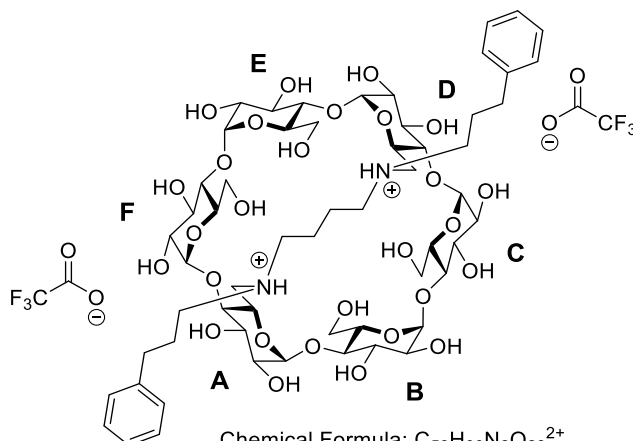


Figure Exp 36 RMN ¹³C (150 MHz, CDCl₃, 300 K) du composé **48**

6^A,6^D-Dideoxy-6^A,6^D-Diammonio-*N,N'*-butyl-*N,N'*-bis(3-phenylpropyl)- α -cyclodextrin bis-trifluoroacetate (49)



Chemical Formula: C₅₈H₉₀N₂O₂₈²⁺

Exact Mass: 1262,57

Molecular Weight: 1489,37

Protocol: The perbenzylated disubstituted α -cyclodextrin (135 mg, 0.048 mmol, 1 eq) was dissolved in THF/H₂O (12 mL, 3:1) under nitrogen. Then Pd/C (10 %, 135 mg, 1 equiv. wt.) and TFA (37 μ L, 0.481 mmol, 10 eq) were added and the reaction mixture was stirred under H₂ atmosphere for 24 h. After that the mixture was purged under nitrogen, filtered through a μ -filter (0.2 μ m) and washed with H₂O. The organic solvents were evaporated under vacuum and the residue was purified by HPLC PREP C-18 column using a gradient of ACN/Water (%ACN: 0 => 15% in 20 min). The desired product was obtained after lyophilisation as a white amorphous powder (57 mg, 79%)

RMN ¹H (600 MHz, D₂O): δ = 7.39-7.27 (m, 10 H, 4 H-ortho, 4 H-meta, 2 H-para), 5.10-5.06 (m, 6 H, 2 H-1_{A,D}, 2 H-1_{B,E}, 2 H-1_{C,F}), 4.13-4.00 (m, 8 H, 2 H-3_{A,D}, 2 H-3_{B,E}, 2 H-3_{C,F}, 2 H-5_{A,D}), 3.91-3.83 (m, 6 H, 4 H-6,6'_{B,E}, 2 H-6_{C,F}), 3.74-3.61 (m, 14 H, 2 H-2_{A,D}, 2 H-2_{B,E}, 2 H-2_{C,F}, 2 H-4_{B,E}, 2 H-5_{B,E}, 2 H-5_{C,F}, 2 H-6'_{C,F}), 3.52-3.45 (m, 8 H, 2 H-4_{A,D}, 2 H-4_{C,F}, 4 H-6,6'_{A,D}), 3.30-3.25 (m, 2 H, 2 CHH- γ -Ph), 3.12-3.09 (m, 4 H, 2 CHH- γ -Ph, 2 CHH-N), 3.00-2.87 (m, 4 H, 2 CHH- α -Ph, 2 CHH-N), 2.68-2.63 (m, 2 H, 2 CHH- α -Ph), 2.25-2.13 (m, 2 H, 2 CHH- β -Ph), 1.94-1.82 (m, 2 H, 2 CHH- β -Ph), 1.55-1.28 (m, 4 H, 4 CHH-CH₂-N).

RMN ¹³C (150 MHz, D₂O): δ = 141.79 (2 x C-q-Ph), 130.28 (4 x CH-meta), 129.99 (4 x CH-ortho), 128.08 (2 x CH-para), 103.46 (2C), 102.94 (2C), 101.64 (6 x C-1), 84.86 (2C), 83.47 (2C), 81.48 (6 x C-4), 74.30-72.56 (6 x C-2, 6 x C-3, 5 x C-5), 65.89 (2 x C-5), 62.49 (2C), 61.71 (4 x C-6), 54.56 (2 x CH₂- γ -Ph), 54.05 (2 x C-6), 47.29 (CH₂-N), 32.98 (2 x CH₂- α -Ph), 27.03 (2 x CH₂- β -Ph), 18.46 (2 x CH₂-CH₂-N).

HRMS (ESI): calcd. for [C₅₈H₈₈N₂O₂₈ + H]⁺ 1261.5596; found 1261.5947
[α]²⁰_D = +76.22 (c = 0.1, H₂O)

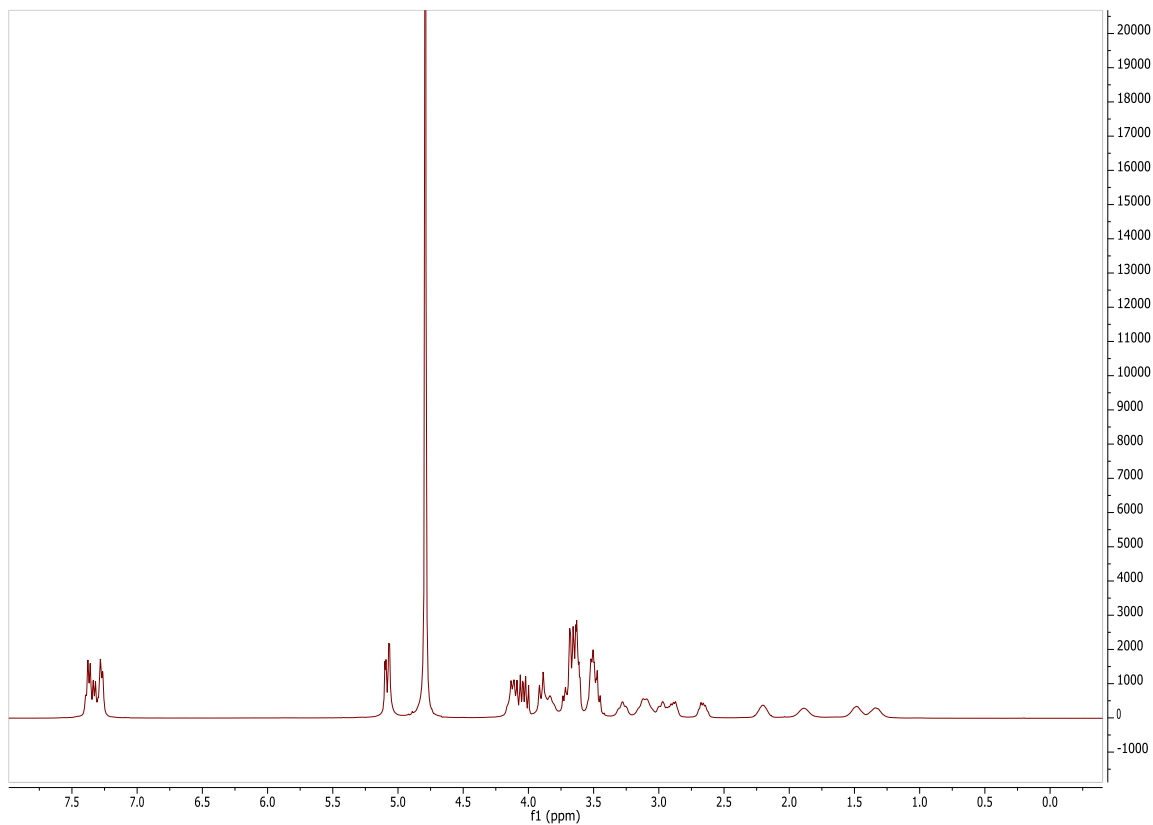


Figure Exp 37 RMN ^1H (600 MHz, D_2O , 300 K) du composé **49**

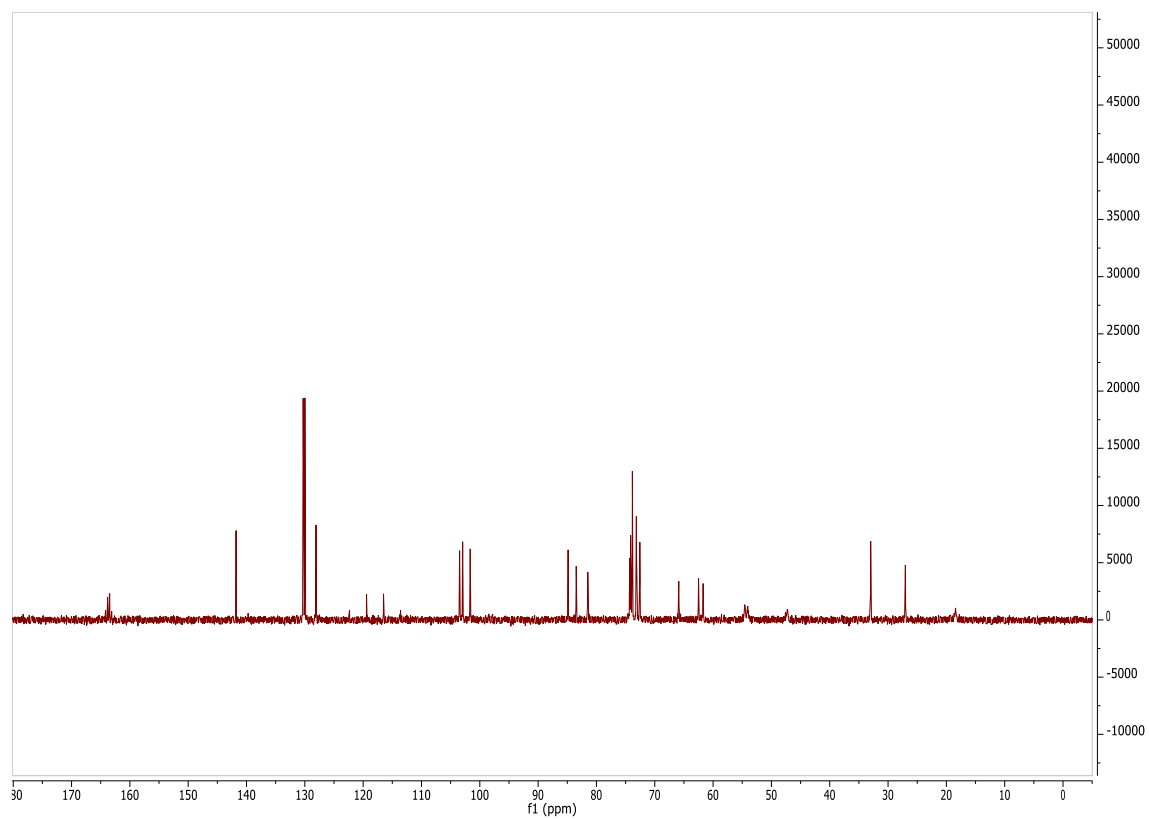
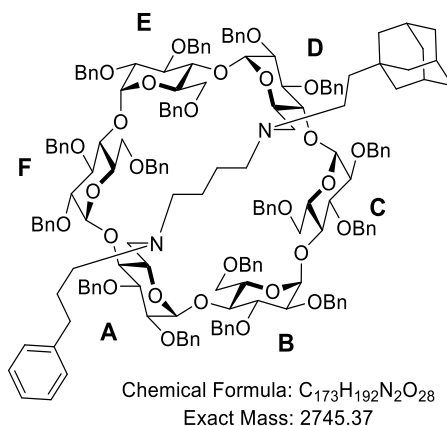


Figure Exp 38 RMN ^{13}C (150 MHz, D_2O , 300 K) du composé **49**

6^A,6^D-Dideoxy-6^A,6^D-Diamino-*N,N'*-butyl-*N*-(3-phenylpropyl)-*N'*-(2-((3*r*,5*r*,7*r*)-adamantan-1-yl)ethyl) 2^{A-F},3^{A-F},6^B,6^C,6^E,6^F-hexadeca-*O*-benzyl- α -cyclodextrin (50)



Protocol: To a solution of diamine monosubstituted α -cyclodextrin (100 mg, 0.039 mmol, 1 eq) in CH₂Cl₂ (5 mL) were added 2-((3*r*,5*r*,7*r*)-adamantan-1-yl)acetaldehyde (10.5 mg, 0.059 mmol, 1.52 eq) and NaBH(OAc)₃ (41 mg, 0.193 mmol, 5 eq) and the reaction was stirred at rt for 2h. After adding Et₂O (50 mL) the organic phase was extracted and washed with saturated NaHCO₃, brine and H₂O and dried with MgSO₄ and finally concentrated under vacuum. Silica gel chromatography of the residue (Cyclohexane/EtOAc 80:20) gave the desired compound (98 mg, 94 %) as a white foam.

RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃): δ = 7.36-7.08 (m, 85 H, H-Ar), 5.44-5.42 (m, 2 H, 2 CHH-Ph), 5.32-5.29 (m, 2 H, 2 CHH-Ph), 5.08-5.06 (m, 2 H, 2 CHH-Ph), 5.03-5.01 (m, 2 H, 2 CHH-Ph), 4.99 (d, ³J_{H1-H2} = 3.42 Hz, 1 H, 1 H-1), 4.97 (d, ³J_{H1-H2} = 3.39 Hz, 1 H, 1 H-1), 4.94-4.84 (m, 8 H, 4 H-1, 4 CHH-Ph), 4.63-4.54 (m, 3 H, 2 H-6, 1 CHH-Ph), 4.50-4.30 (m, 15 H, 15 CHH-Ph), 4.25-4.11 (m, 8 H, 4 H-3, 4 CHH-Ph), 4.09-3.96 (m, 6 H, 2 H-3, 2 H-4, 2 H-6), 3.91-3.83 (m, 8 H, 2 H-4, 6 H-5), 3.68-3.64 (m, 4 H, 4 H-6'), 3.49-3.34 (m, 6 H, 6 H-2), 3.19-3.15 (m, 2 H, 2 H-4), 2.90 (br. d, ²J_{H6-H6'} = 13.86 Hz, 1 H, 1 H-6), 2.83 (br. d, ²J_{H6-H6'} = 13.98 Hz, 1 H, 1 H-6), 2.59-2.29 (m, 10 H, 2 H-6'_{A,D}, 2 CHH- β -Ada, 2 CHH- α -Ph, 2 CHH- γ -Ph, 2 CHH-N), 2.21-2.13 (m, 2 H, 2 CHH-N), 1.94 (s, 3 H, 3 CH-b-Ada), 1.72-1.61 (m, 8 H, 2 CHH- β -Ph, 6 CHH-c-Ada), 1.44 (s, 6 H, 6 CHH-a-Ada), 1.30-1.11 (m, 6 H, 2 CHH- α -Ada, 4 CHH-CH₂-N).

RMN ¹³C (150 MHz, CDCl₃): δ = 142.43 (C-q-Ph), 140.14, 140.11, 139.84 (2C), 139.76 (2C), 138.97, 138.92, 138.90, 138.87, 138.68 (2C), 138.42, 138.39, 138.28, 138.26 (16 x C-q-Ar), 128.49-125.91 (85 x \underline{C} -Ar), 102.20, 102.16, 101.36, 101.30, 99.77, 99.70 (6 x C-1), 86.12, 85.96, 82.45 (2C), 82.33, 82.26 (6 x C-4), 80.72, 80.69, 80.57, 80.52, 80.44, 80.38 (6 x C-3), 79.77 (2C), 78.99 (2C), 78.48, 78.46 (6 x C-2), 76.60, 76.55, 76.17, 76.14, 75.03, 74.97, 73.49 (2C), 73.05 (2C), 72.82 (2C), 72.63, 72.60 (14 x \underline{C} H₂-Ph), 72.38, 72.34 (2 x C-5), 71.85 (\underline{C} H₂-Ph), 71.81 (C-5), 71.74 (\underline{C} H₂-Ph), 71.72, 71.56, 71.46 (3 x C-5), 69.98, 69.94, 69.14, 69.07, 58.54, 58.31 (6 x C-6), 57.36 (\underline{C} H₂- γ -Ph), 56.18, 55.83 (2 x \underline{C} H₂-N), 50.98 (2 x \underline{C} H₂- β -Ada), 42.76 (3 x \underline{C} H₂-a-Ada), 39.61 (\underline{C} H₂- α -Ada), 37.37 (3 x \underline{C} H₂-c-Ada), 34.06 (\underline{C} H₂- α -Ph),

31.80 (C-q-Ada), 28.83 (3 x CH₂-b-Ada), 28.15 (2 x CH₂-β-Ph), 27.32, 27.26 (2 x CH₂-CH₂-N).

HRMS (ESI): calcd. for [C₁₇₃H₁₉₂N₂O₂₈ + H]⁺ 2746.3734; found 2746.3746

[α]²⁰_D = +24.55 (c=1, CHCl₃)

R_f = 0.53 (Cyclohexane/EtOAc 80:20)

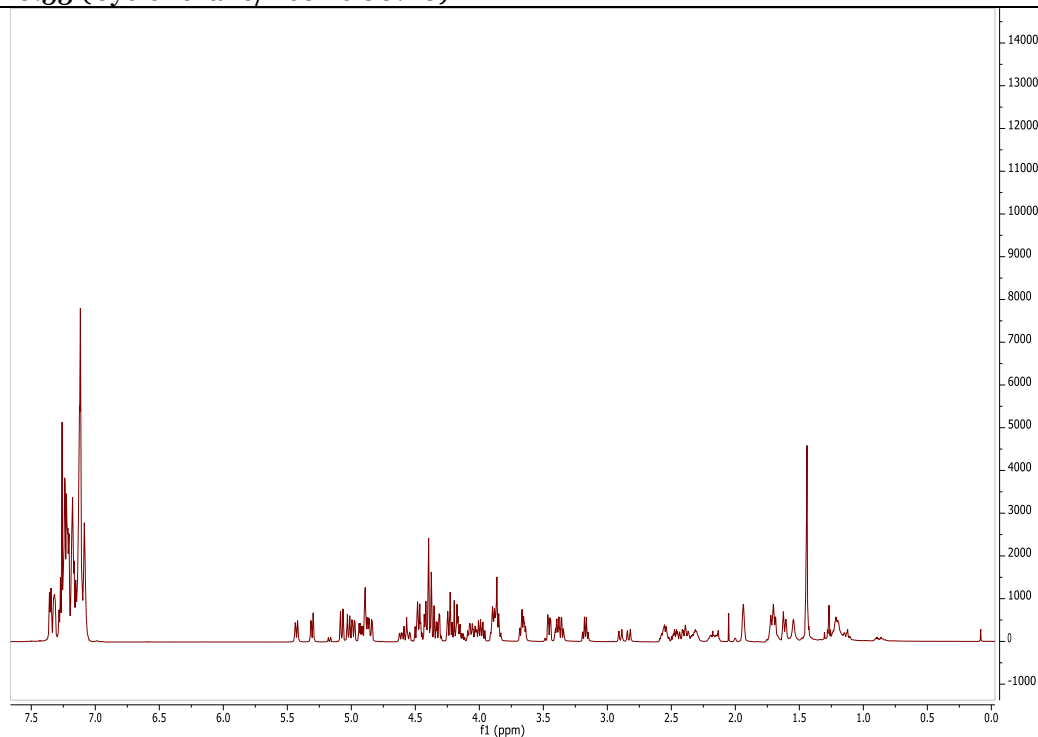


Figure Exp 39 RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃, 300 K) du composé **50**

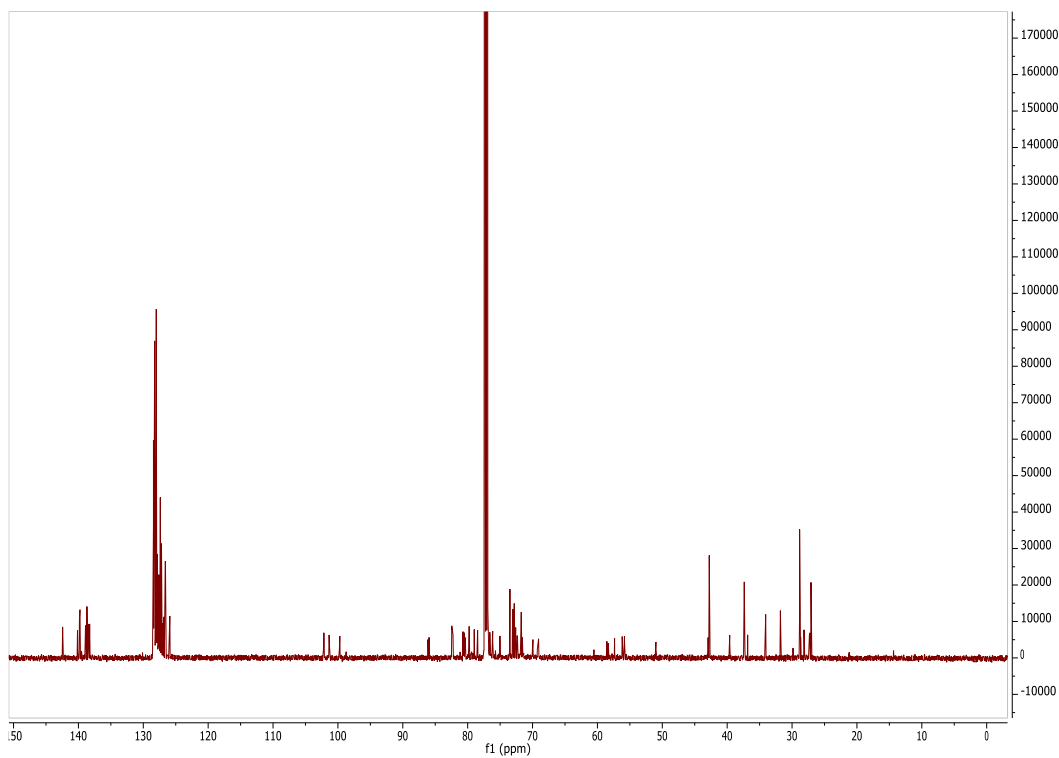
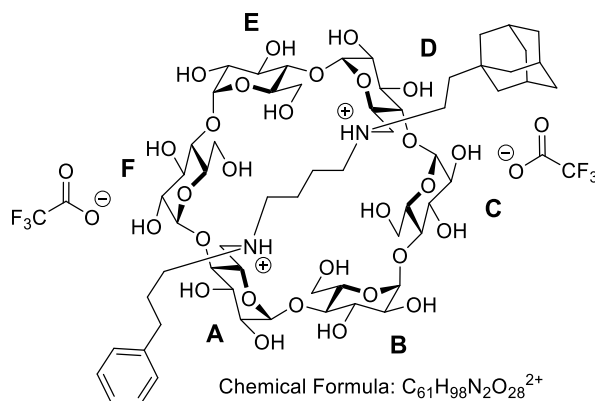


Figure Exp 40 RMN ¹³C (150 MHz, CDCl₃, 300 K) du composé **50**

6^A,6^D-Dideoxy-6^A,6^D-Diammonio-*N,N'*-butyl-*N*-(3-phenylpropyl)-*N'*-(2-((3*r*,5*r*,7*r*)-adamantan-1-yl)ethyl)- α -cyclodextrin bis-trifluoroacetate (51)



Chemical Formula: C₆₁H₉₆N₂O₂₈²⁺

Exact Mass: 1306,63

Molecular Weight: 1533,47

Protocol: The perbenzylated disubstituted α -cyclodextrin (98 mg, 0.036 mmol, 1 eq) was dissolved in THF/H₂O (8 mL, 3:1) under nitrogen. Pd/C (10 %, 100 mg, 1 equiv. wt.) and TFA (25 μ L, 0.328 mmol, 9 eq) were added and the reaction mixture was stirred under H₂ atmosphere for 24 h. Then the mixture was purged under nitrogen, filtered through a μ -filter and washed with water. The organic solvents were evaporated under vacuum and the residue was purified by HPLC PREP C-18 column using a gradient of ACN/Water (%ACN: 0 => 50% in 30 min). The desired product was obtained as a white amorphous powder (27.6 mg, 50 %).

RMN ¹H (600 MHz, D₂O): δ = 7.43 (m, 2 H, 2 H-*meta*), 7.35-7.32 (m, 3 H, 2 H-*ortho*, 1 H-*para*), 5.13-5.07 (m, 6 H, 6 H-1), 4.14-4.11 (m, 2 H, 2 H-5), 4.05-3.82 (m, 12 H, 6 H-3, 6 H-6), 3.73-3.13 (m, 28 H, 6 H-2, 6 H-4, 4 H-5, 6 H-6, 2 CHH-N, 2 CHH- β -Ad, 2 CHH- γ -Ph), 3.04-2.96 (m, 2 H, 2 CHH-N), 2.87-2.68 (m, 2 H, 2 CHH- α -Ph), 2.18-2.15 (m, 2 H, 2 CHH- β -Ph), 2.00 (br. s, 3 H, 3 CH-b-Ada), 1.75-1.64 (m, 6 H, CHH-c-Ada), 1.55-1.37 (m, 12 H, 6 CHH-a-Ad, 2 CHH- α -Ad, 4 CHH-CH₂-N).

RMN ¹³C (150 MHz, D₂O): δ = 141.80 (C-q-Ph), 130.36 (2 x $\underline{\text{C}}\text{H-}i\text{meta}$), 130.01 (2 x $\underline{\text{C}}\text{H-}i\text{ortho}$), 128.16 ($\underline{\text{C}}\text{H-}i\text{para}$), 103.53 (2C), 102.93 (2C), 101.82 (6 x C-1), 84.89 (2C), 83.84, 83.53, 81.91 (6 x C-4), 74.78, 74.75, 74.45 (6 x C-3), 74.41 (2C), 74.03 (4 x C-5), 72.97 (2C), 72.94 (2C), 72.37 (6 x C-2), 66.15 (2 x C-5), 62.85, 62.56, 61.81 (4 x C-6), 54.88 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-}\gamma\text{-Ph}$), 54.08, 53.90 (2 x C-6), 51.46 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-}\beta\text{-Ada}$), 47.51 (2 x $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-}\alpha\text{-N}^{\text{Bridge}}$), 42.88 (3 x $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-a-Ada}$), 38.74 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-}\alpha\text{-Ada}$), 37.83 (3 x $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-c-Ph}$), 33.21 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-}\alpha\text{-Ph}$), 32.97 (C-quat-Ada), 29.62 (3 x $\underline{\text{C}}\text{H-}i\text{b-Ada}$), 26.94 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-}\beta\text{-Ph}$), 18.75 (2 x $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-CH}_2\text{-N}$).

HRMS (ESI): calcd. for [C₆₁H₉₆N₂O₂₈ + H]⁺ 1305.6222; found 1305.6215
[α]²⁰_D = + 78.63 (c = 0.2, Water)

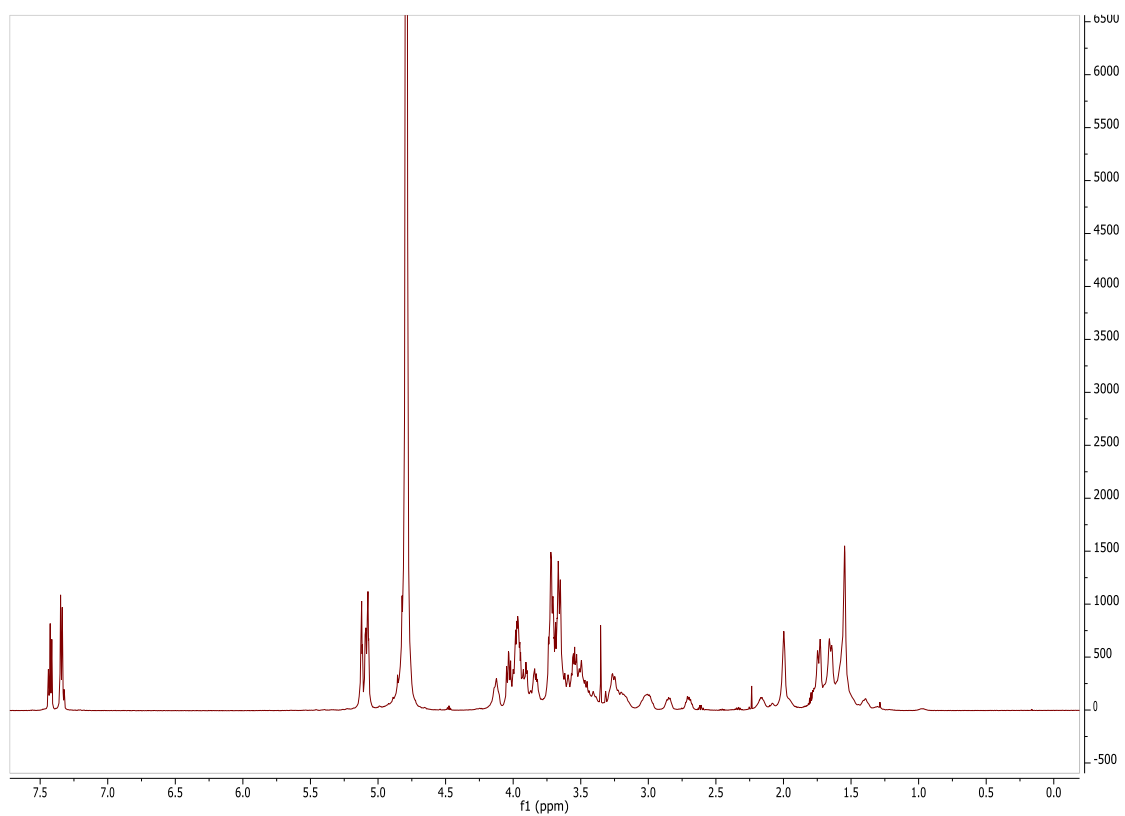


Figure Exp 41 RMN ^1H (600 MHz, D_2O , 300 K) du composé **51**

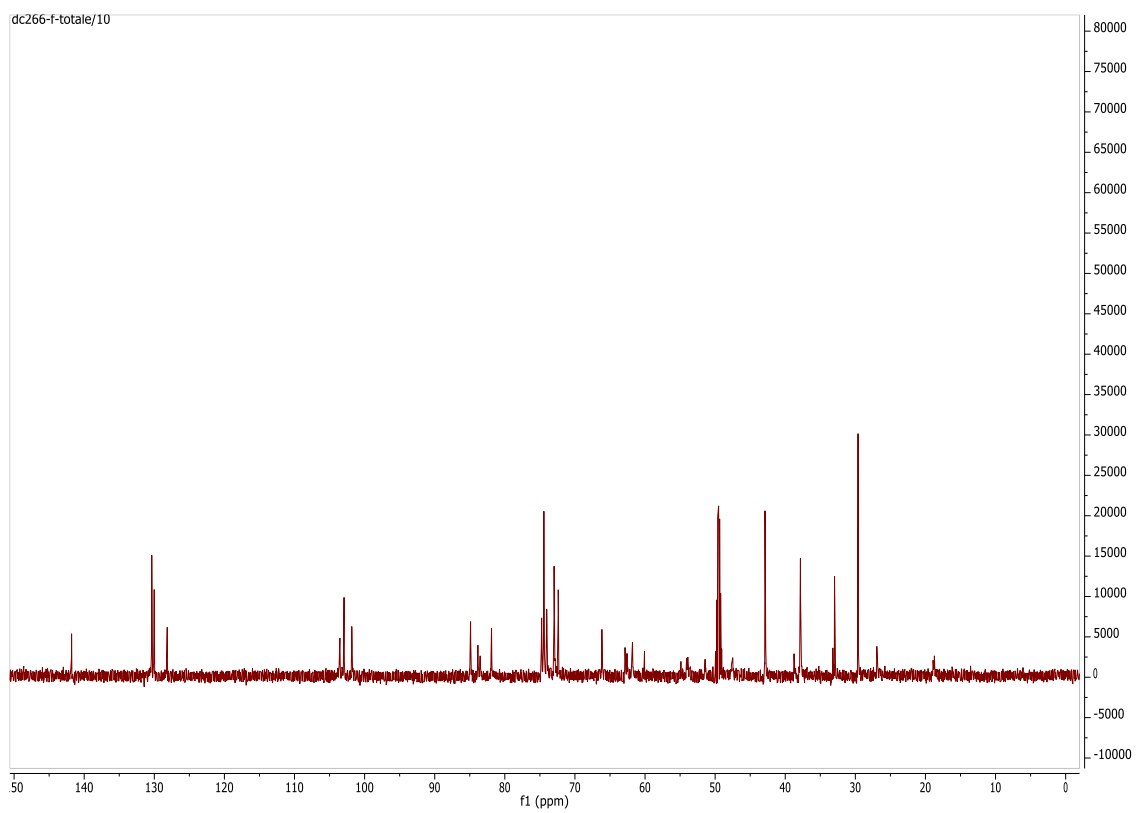
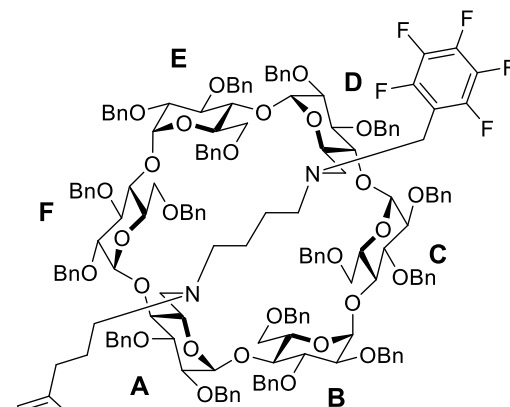


Figure Exp 42 RMN ^{13}C (150 MHz, D_2O , 300 K) du composé **51**

6^A,6^D-Dideoxy-6^A,6^D-Diamino-*N,N'*-butyl-*N*-(3-phenylpropyl)-*N'*-((perfluorophenyl)methyl) 2^{A-F},3^{A-F},6^B,6^C,6^E,6^F-hexadeca-*O*-benzyl- α -cyclodextrin (52)



Chemical Formula: C₁₆₈H₁₇₅F₅N₂O₂₈
Exact Mass: 2763,23

Protocol: To a solution of mono-substituted α -cyclodextrin (125 mg, 0.048 mmol, 1 eq.) in CH₂Cl₂ (5 ml) were added 2,3,4,5,6-pentafluorobenzaldehyde (60 μ L, 0.484 mmol, 10 eq) and NaBH(OAc)₃ (100 mg, 0.484 mmol, 10 eqs) and the reaction was stirred at rt for 3h. After adding Et₂O (50 ml) and water (50 ml) the organic layer was extracted with Et₂O (3 x 50 mL), washed with saturated NaHCO₃ and water, dried with MgSO₄ and finally concentrated under vacuum. Silica gel chromatography of the residue (Cyclohexane/EtOAc 80:20) gave the desired compound (100 mg, 75 %) as a white foam.

RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃): δ = 7.34-7.05 (m, 85 H, 85 H^{Ar}), 5.42-5.39 (m, 2 H, 2 CHH-Ph), 5.30-5.27 (m, 2 H, 2 CHH-Ph), 5.04-4.99 (m, 4 H, 4 CHH-Ph), 4.97 (d, ³J_{H1-H2} = 3.44 Hz, 2 H, 2 H-1_{C,F}), 4.91-4.85 (m, 4 H, 4 CHH-Ph), 4.83 (d, ³J_{H1-H2} = 3.02 Hz, 2 H, 2 H-1_{B,E}), 4.79 (d, ³J_{H1-H2} = 3.02 Hz, 2 H, 2 H-1_{A,D}), 4.50-4.46 (m, 4 H, 1 H-6_{C,F}, 3 CHH-Ph), 4.41-4.37 (m, 11 H, 1 H-6_{C,F}, 10 CHH-Ph), 4.33-4.28 (m, 3 H, 3 CHH-Ph), 4.25-4.11 (m, 8 H, 2 H-3_{C,F}, 2 H-3_{B,E}, 4 CHH-Ph), 4.08-3.83 (m, 14 H, 2 H-3_{A,D}, 2 H-4_{B,E}, 2 H-4_{C,F}, 6 H-5, 2 H-6_{B,E}), 3.72 (br. d, ³J_{H6-H6'} = 14.23 Hz, 1 H, 1 H-6'_{B,E}), 3.68-3.65 (m, 3 H, 2 H-6'_{C,F}, 1 CHH-C₆F₅), 3.51-3.42 (m, 4 H, 2 H-2_{C,F}, 1 H-6'_{B,E}, 1 CHH-C₆F₅), 3.39-3.30 (m, 4 H, 2 H-2_{B,E}, 2 H-2_{A,D}), 3.19-3.14 (m, 2 H, 2 H-4_{A,D}), 2.89-2.86 (m, 2 H, 2 H-6_{A,D}), 2.61-2.18 (m, 8 H, 2 H-6'_{A,D}, 2 CHH- α -Ph, 6 CHH-N), 1.75-1.66 (m, 2 H, CHH- β -Ph), 1.37-1.18 (m, 4 H, CHH-CH₂-N).

RMN ¹³C (150 MHz, CDCl₃): δ = 142.39 (C-q-Ph), 140.08, 140.03, 139.80, 139.76, 139.71, 139.68, 138.87, 138.85, 138.75, 138.69, 138.64, 138.54, 138.34, 138.29, 138.23, 138.10 (16 x C-q-Ar), 128.50-125.93 (85 x $\underline{\text{C}}\text{H-Ar}$), 102.06, 101.99, 101.30, 101.25, 99.69, 99.57 (6 x C-1), 85.88, 85.70, 82.41, 82.34, 82.31, 82.29 (6 x C-4), 80.71, 80.61, 80.53, 80.45, 80.39, 80.23 (6 x C-3), 79.76, 79.73, 78.97, 78.95, 78.48, 78.27 (6 x C-2), 76.54 (2C), 76.11, 76.08, 74.89 (2C), 73.56, 73.40, 73.28, 73.10, 72.87, 72.82, 72.67 (14 x $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-Ph}$), 72.52, 72.36, 71.89 (3 x C-5), 71.85 (2 x $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-Ph}$), 71.79, 71.36, 71.29 (3 x C-5), 69.85 (2C), 69.06 (2C), 58.47, 57.19 (6 x C-6), 57.07, 55.98, 55.21 (3 x $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-N}$), 47.41 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-C}_6\text{F}_5$), 34.01 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-}\alpha\text{-Ph}$), 28.29 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-}\beta\text{-Ph}$), 27.02, 26.99 (2 x $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-CH}_2\text{-N}$).

HRMS (ESI): calcd. for [C₁₆₈H₁₇₅F₅N₂O₂₈ + H]⁺ 2764.2324 ; found 2764.2201

$[\alpha]^{20}_D = +18.60$ ($c = 0.5$, CHCl_3)
 $R_f = 0.68$ (Cyclohexane/EtOAc 75:25)

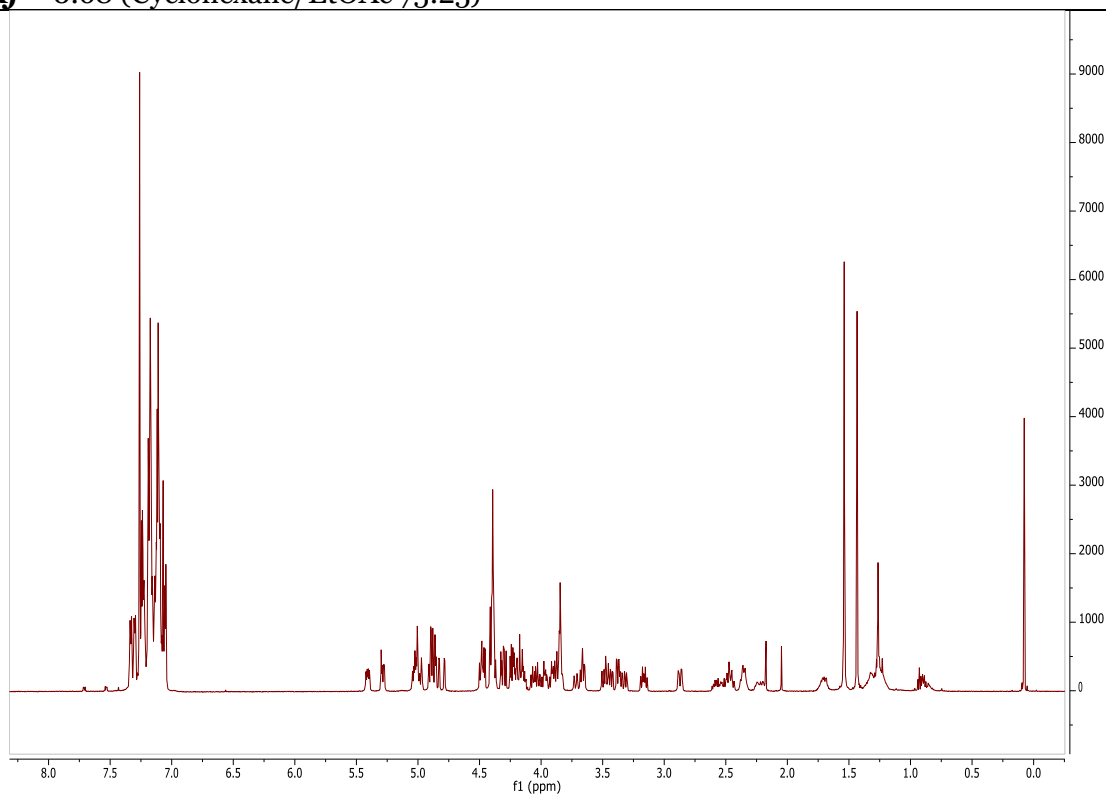


Figure Exp 43 RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3 , 300 K) du composé **52**

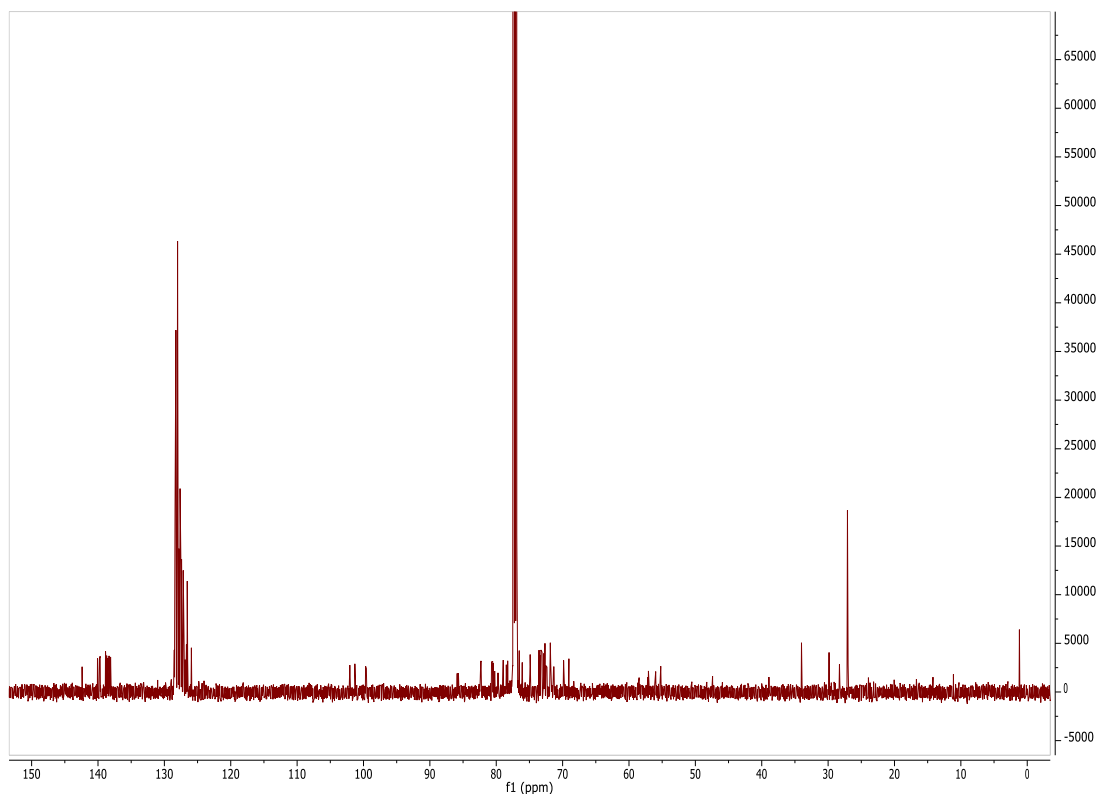
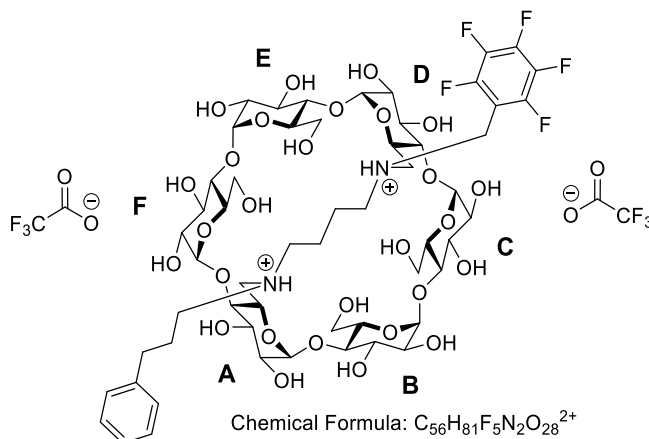


Figure Exp 44 RMN ^{13}C (150 MHz, CDCl_3 , 300 K) du composé **52**

6^A,6^D-Dideoxy-6^A,6^D-Diammonio-*N,N'*-butyl-*N,N'*-(3-phenylpropyl)-*N'*-((perfluorophenyl)methyl)- α -cyclodextrin bis-trifluoroacetate (53)



Chemical Formula: C₅₆H₈₁F₅N₂O₂₈²⁺

Exact Mass: 1324,49

Molecular Weight: 1551,27

Protocol: The perbenzylated α -cyclodextrin (90 mg, 0.033 mmol, 1eq) was dissolved in THF/H₂O (8 mL, 3:1) under nitrogen. Pd/C (10 %, 45 mg, 0.5 equiv. wt.) and TFA (0.33 mmol, 1 eq) were added and the reaction mixture was stirred under H₂ atmosphere for 48 h. Then the mixture was purged under nitrogen, filtered through a μ -filter and washed with water. The organic solvents were evaporated under vacuum and the residue was purified by HPLC PREP C-18 column using a gradient of ACN/Water (%ACN: 0 => 50% in 30 min). The desired product was obtained as a white amorphous powder (42 mg, 71 %).

RMN ¹H (600 MHz, D₂O): δ = 7.40 (t, ³J = 7.59 Hz, 2 H, 2 H-*meta*), 7.34-7.30 (m, 3 H, 2 H-*ortho*, 1 H-*para*), 5.11-5.03 (m, 6 H, 6 H-1), 4.62 (d, ²J = 14.30 Hz, 1 CHH-C₆F₅), 4.54 (d, ²J = 14.35 Hz, 1 H, 1 CHH-C₆F₅), 4.20-4.17 (m, 2 H, 2 H-5_{A,D}), 4.07-3.88 (m, 10 H, 6 H-3, 4 H-6), 3.83-3.58 (m, 19 H, 6 H-2, 2 H-4, 4 H-5, 7 H-6), 3.54-3.41 (m, 6 H, 4 H-4, 1 H-6, 1 CHH-N), 3.27-3.05 (m, 5 H, 5 CHH-N), 2.80-2.74 (m, 2H, 2 CHH- α -Ph), 2.16-2.03 (m, 2H, 2 CHH- β -Ph), 1.91-1.57 (m, 4H, 4 CHH-CH₂).

RMN ¹³C (150 MHz, D₂O): δ = 141.78 (C-q-Ph), 130.27 (2 x CH-*meta*), 130.02 (2 x CH-*ortho*), 128.05(CH-*para*), 103.69, 103.49, 102.97, 102.91, 101.71, 101.61 (6 x C-1), 85.09, 84.88, 83.65, 83.57, 81.64, 81.58 (6 x C-4), 74.56-74.05 (6 x C-3, 4 x C-5), 73.12 (2C), 73.06 (2C), 72.59, 72.49 (6 x C-2), 66.65, 66.00 (2 x C-5), 62.75, 62.60, 61.88 (4 x C-6), 55.08 (CH₂- γ -Ph), 54.48, 54.19 (2 x C-6), 49.93, 48.03 (2 x CH₂- α -N), 47.05 (CH₂-C₆F₅), 33.10 (CH₂- α -Ph), 26.51 (CH₂- β -Ph), 19.55, 19.03 (2 x CH₂-CH₂).

HRMS (ESI): calcd. for [C₅₆H₇₉F₅N₂O₂₈ + H]⁺ 1323.4812 ; found 1323.4733
[α]²⁰_D = + 78.69 (c = 0.1, H₂O)

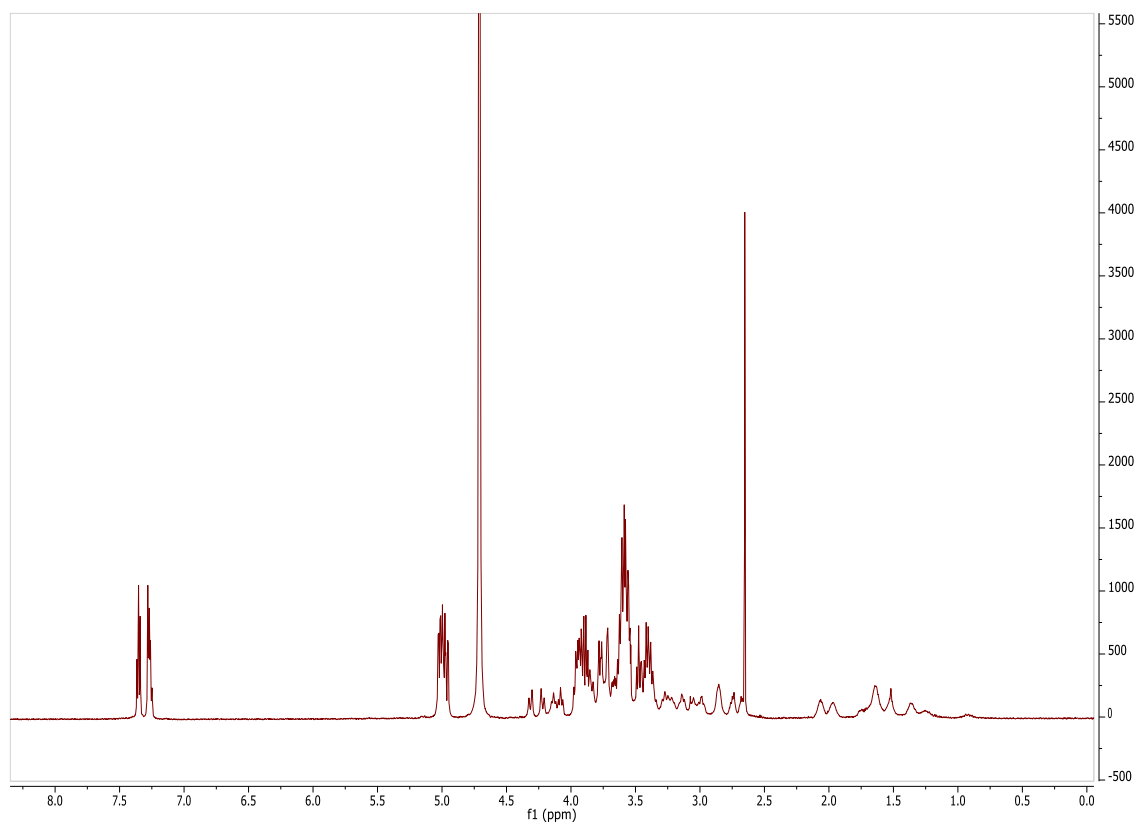


Figure Exp 45 RMN ^1H (600 MHz, D_2O , 300 K) du composé **53**

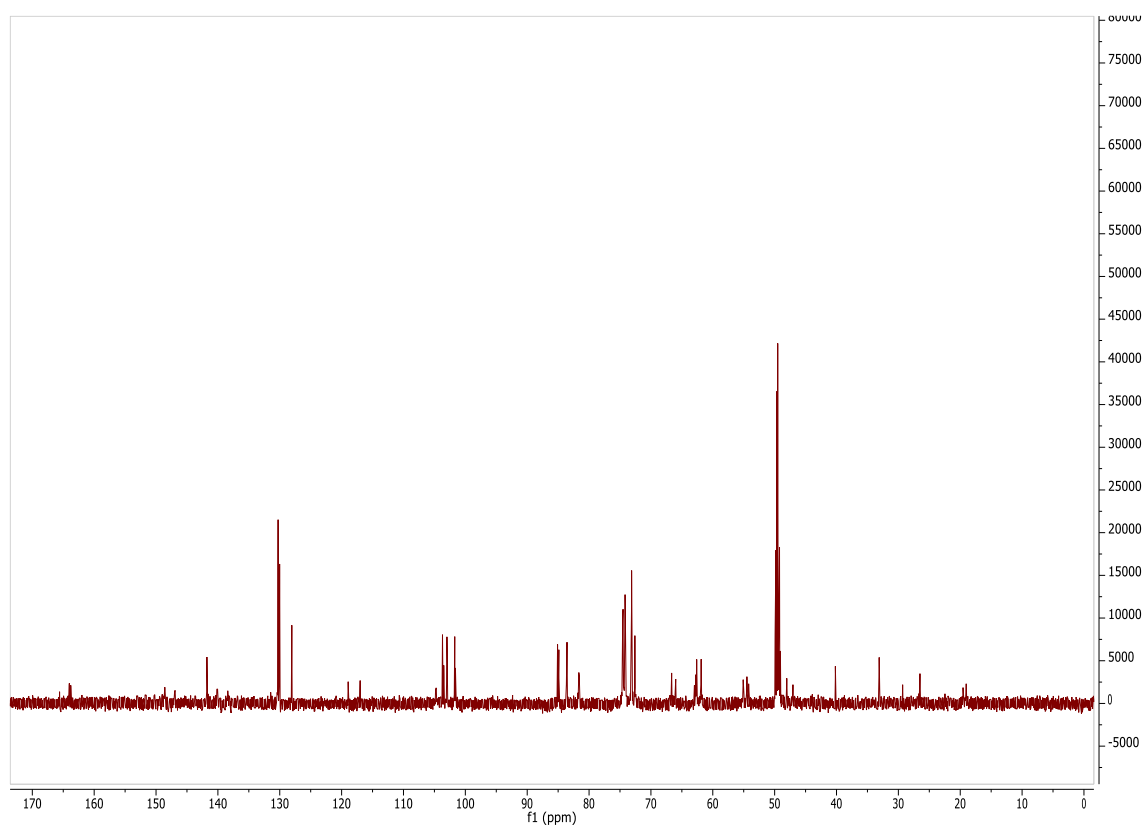
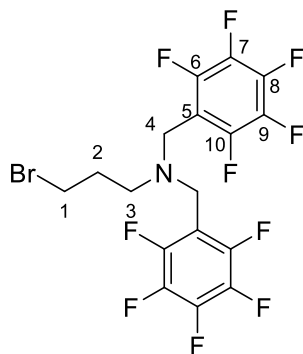


Figure Exp 46 RMN ^{13}C (150 MHz, D_2O , 300 K) du composé **53**

3-bromo-*N,N*-bis((perfluorophenyl)methyl)propan-1-amine (54)



Chemical Formula: C₁₇H₁₀BrF₁₀N

Exact Mass: 496,98

Protocol: To a solution of 3-bromopropan-1-amine (250 mg, 1.14 mmol, 1 eq) in DCM (10 mL) were added 2,3,4,5,6-pentafluorobenzaldehyde (0.3 mL, 2.40 mmol, 2 eq) and NaBH(OAc)₃ (1.2 g, 5.71 mmol, 5 eq) and the reaction mixture was stirred at rt overnight. The DCM was evaporated and the silica gel chromatography of the residue (Cyclohexane/EtOAc 70:30) gave the desired compound (220 mg, 39%) as a colorless oil.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 3.71 (s, 4 H, 4 H-4), 3.37 (t, ³J_{H1-H2} = 5.98 Hz, 2 H, 2 H-1), 2.60 (t, ³J_{H3-H2} = 6.11 Hz, 2 H, 2 H-3), 1.98 (qt, ³J_{H2-H3} = ³J_{H2-H1} = 6.00 Hz, 2 H, 2 H-2).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ = 147.11, 144.64 (2 x C-q-C₆F₅), 134.28 (2 x C-para-C₆F₅), 130.26 (4 x C-meta-C₆F₅), 111.64 (4 x C-ortho-C₆F₅), 49.66 (2 x C-4), 45.21 (C-3), 31.37 (C-2), 29.79 (C-1).

HRMS (ESI): calcd. for [C₁₇ H₁₀ Br F₁₀ N + H]⁺ 497.9910; found 497.9922

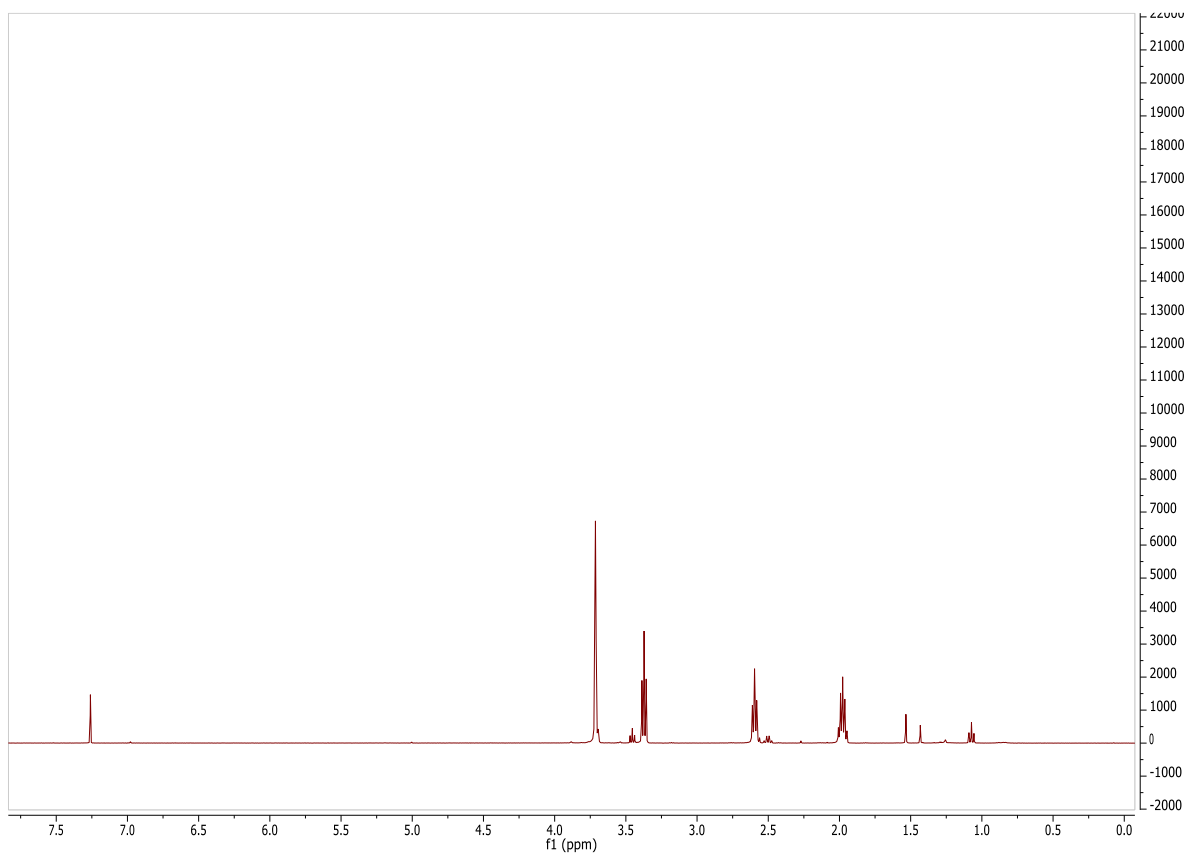


Figure Exp 47 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , 300 K) du composé **54**

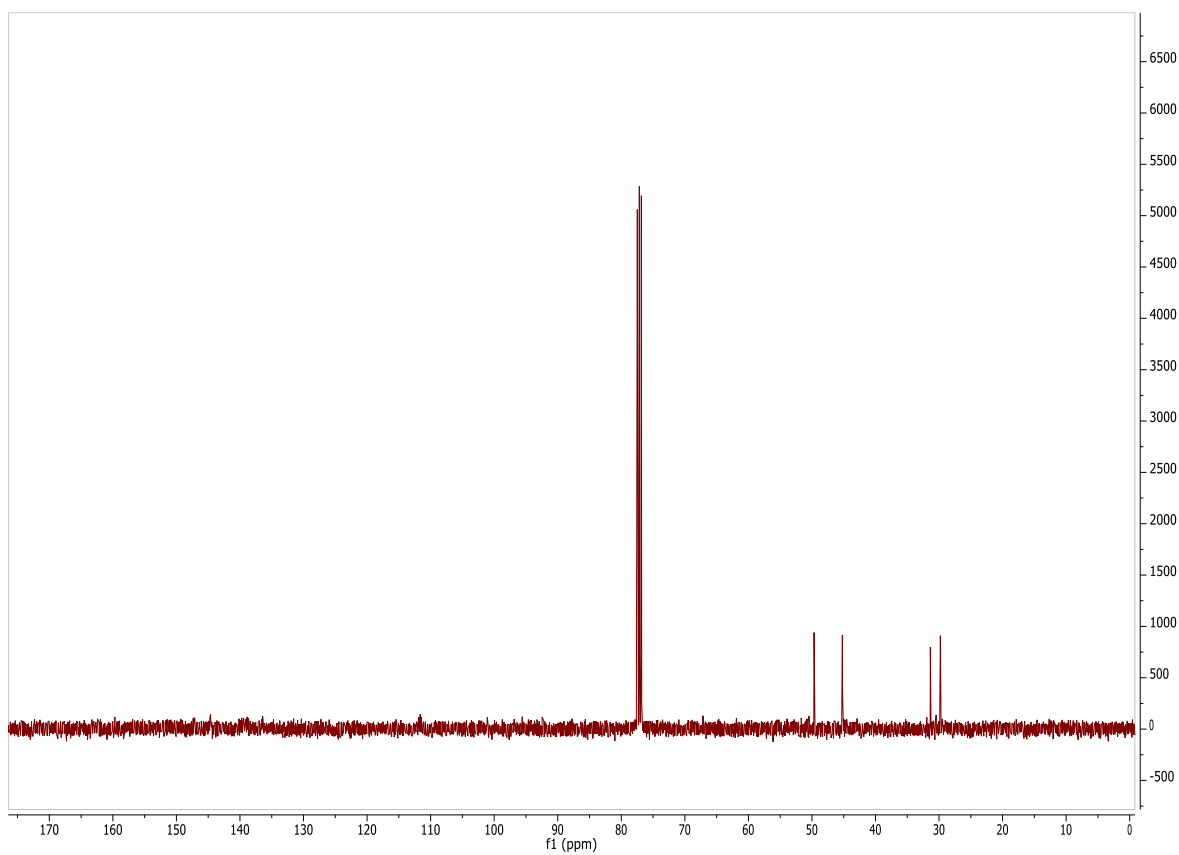
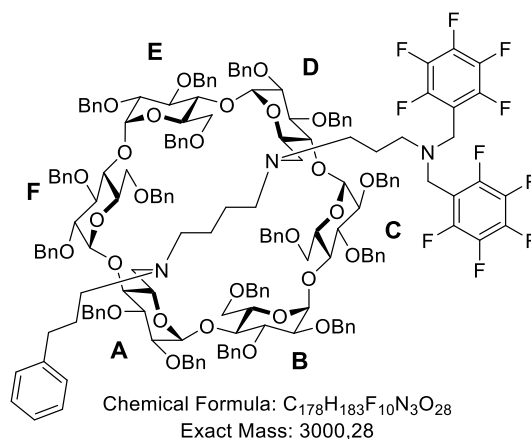


Figure Exp 48 RMN ^{13}C (400 MHz, CDCl_3 , 300 K) du composé **54**

6^A,6^D-Dideoxy-6^A,6^D-Diamino-*N,N'*-butyl-*N*-(3-phenylpropyl)-*N'*-(3-bis((perfluorophenyl)methyl)amino)propyl) 2^{A-F},3^{A-F},6^B,6^C,6^E,6^F-hexadeca-*O*-benzyl- α -cyclodextrin (55)



Protocol: To a solution of monosubstituted α -cyclodextrin (50 mg, 0.019 mmol, 1 eq) in Acetonitrile (10 mL) were added respectively potassium dicarbonate (20 mg, 0.19 mmol, 10 eq), 3-bromo-*N,N*-bis((perfluorophenyl)methyl)propan-1-amine (47 mg, 0.095 mmol, 5 eq) and potassium iodide (31 mg, 0.190 mmol, 10 eq) and the reaction was microwaved at 150°C for 4h 30. The organic layer was extracted with EtOAc, washed with brine, dried with MgSO₄ and concentrated under vacuum. Silica gel chromatography of the residue (Cyclohexane/EtOAc 90:10) gave the desired product as a white foam (25 mg, 45%).

RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃): δ = 7.35-7.06 (m, 85 H, 85 H-Ar), 5.43-5.42 (br. d., 2 H, 2 CHH-Ph), 5.31-5.28 (m, 2 H, 2 CHH-Ph), 5.01-4.99 (m, 3 H, 3 CHH-Ph), 4.99 (d, ³J_{H1-H2} = 3.24 Hz, 1 H, H-1_F), 4.97 (d, ³J_{H1-H2} = 3.41 Hz, 1 H, H-1_B), 4.96-4.84 (m, 8 H, 4 CHH-Ph, 4 H-1), 4.57 (d, ²J_{H6-H6'} = 10.99 Hz, ³J_{H6-H5} = 3.09 Hz, 1 H, H-6_B), 4.56-4.31 (m, 18 H, 1 H-6_E, 17 CHH-Ph), 4.25-4.14 (m, 8 H, 4 H-3, 4 CHH-Ph), 4.09-4.04 (m, 4 H, 2 H-3, H-6_C, H-6_F), 3.99-3.96 (m, 2 H, H-4_C, H-4_F), 3.89-3.81 (m, 8 H, 6 H-5, H-4_B, H-4_E), 3.72-3.57 (m, 8 H, H-6'_B, H-6'_C, H-6'_E, H-6'_F, 4 CHH-C₆F₅), 3.46-3.44 (m, 2 H, H-2_C, H-2_F), 3.40-3.34 (m, 4 H, 4 H-2), 3.19-3.14 (m, 2 H, H-4_A, H-4_D), 2.89-2.86 (m, 2 H, H-6_A, H-6_D), 2.59-2.12 (m, 14 H, H-6'_A, H-6'_D, CHH- α -Ph, CHH- γ -Ph, 8 CHH- α -N), 1.75-1.66 (m, 2 H, CHH- β -Ph), 1.62-1.56 (m, 4 H, 4 CHH-CH₂-N), 1.23-1.18 (m, 2 H, 2 CHH-CH₂-N).

RMN ¹³C (150 MHz, CDCl₃): δ = 146.60, 144.91 (2 x C-q-C₆F₅), 142.43 (C-q-Ph), 140.11, 140.09, 139.81 (2C), 139.74 (2C), 138.90, 138.87, 138.85, 138.75, 138.66, 138.64, 138.38, 138.34, 138.30, 138.28 (16 x C-q-Ar), 134.65 (2 x C-*para*-C₆F₅), 130.83 (4 x C-*meta*-C₆F₅), 128.45-125.87 (85 x \underline{C} H-Ar), 118.80 (4 x C-*ortho*-C₆F₅), 102.23, 102.17, 101.36, 101.24, 99.83, 99.67 (6 x C-1), 86.11, 85.98, 82.57, 82.37, 82.29 (6 x C-4), 80.70, 80.66, 80.51 (2C), 80.42, 80.34 (6 x C-3), 79.78, 79.76, 79.03, 78.97, 78.45 (6 x C-2), 76.56, 76.17, 75.03, 74.94, 73.47, 73.43, 73.18 (2C), 73.05 (2C), 72.86 (2C), 72.63 (14 x \underline{C} H₂-Ph), 72.42, 71.83 (4 x C-5), 71.78 (2 x \underline{C} H₂-Ph), 71.32 (2 x C-5), 70.12, 69.93, 69.21, 69.13, 58.44, 58.29 (6 x C-6), 57.08, 56.36, 56.02, 55.25, 51.41 (5 x CH₂- α -N), 45.05 (2 x \underline{C} H₂-C₆F₅), 34.05 (2 x \underline{C} H₂- β -Ph), 28.14 (2C), 27.2 (3 x \underline{C} H₂-CH₂-N).

HRMS (ESI): calcd. for $[C_{178} H_{183} F_{10} N_3 O_{28} + H]^+$ 3001.2901; found 3001.3107
 $[\alpha]_{20}^D$ = + 18.80 (c = 1.0, $CHCl_3$)
Rf = 0.25 (Cyclohexane/EtOAc 90:10)

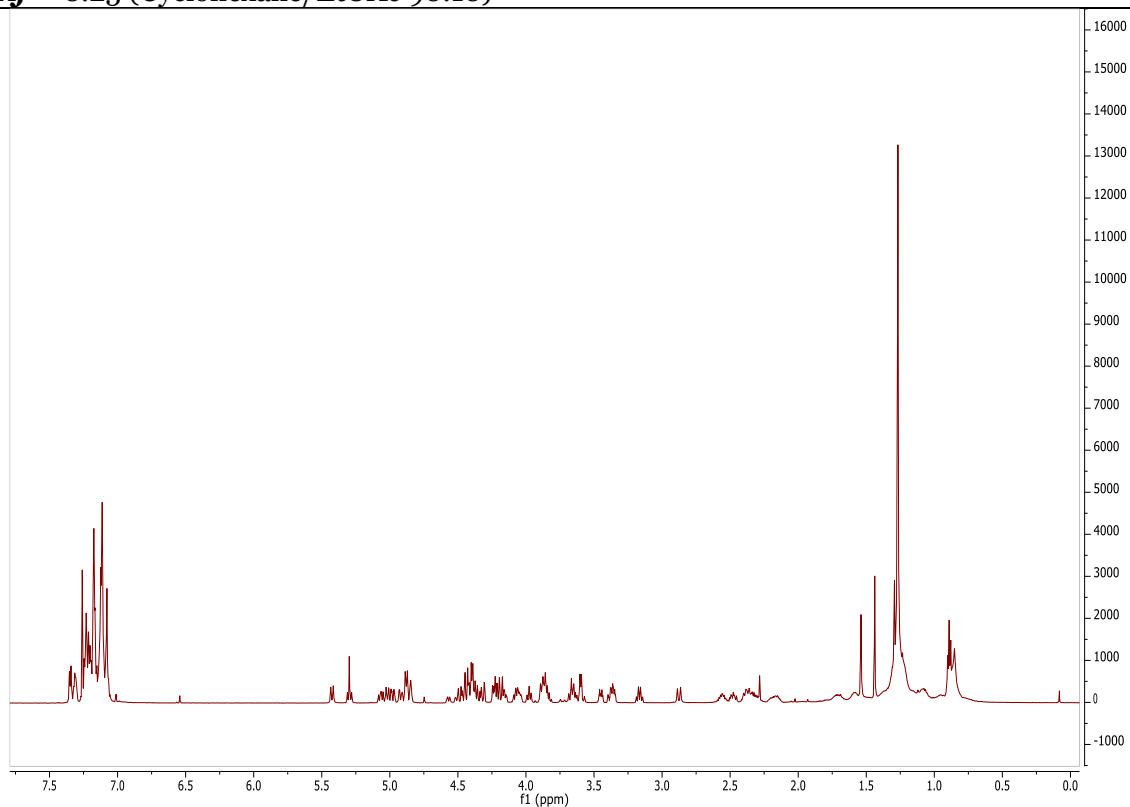


Figure Exp 49 RMN 1H (600 MHz, $CDCl_3$, 300 K) du composé **55**

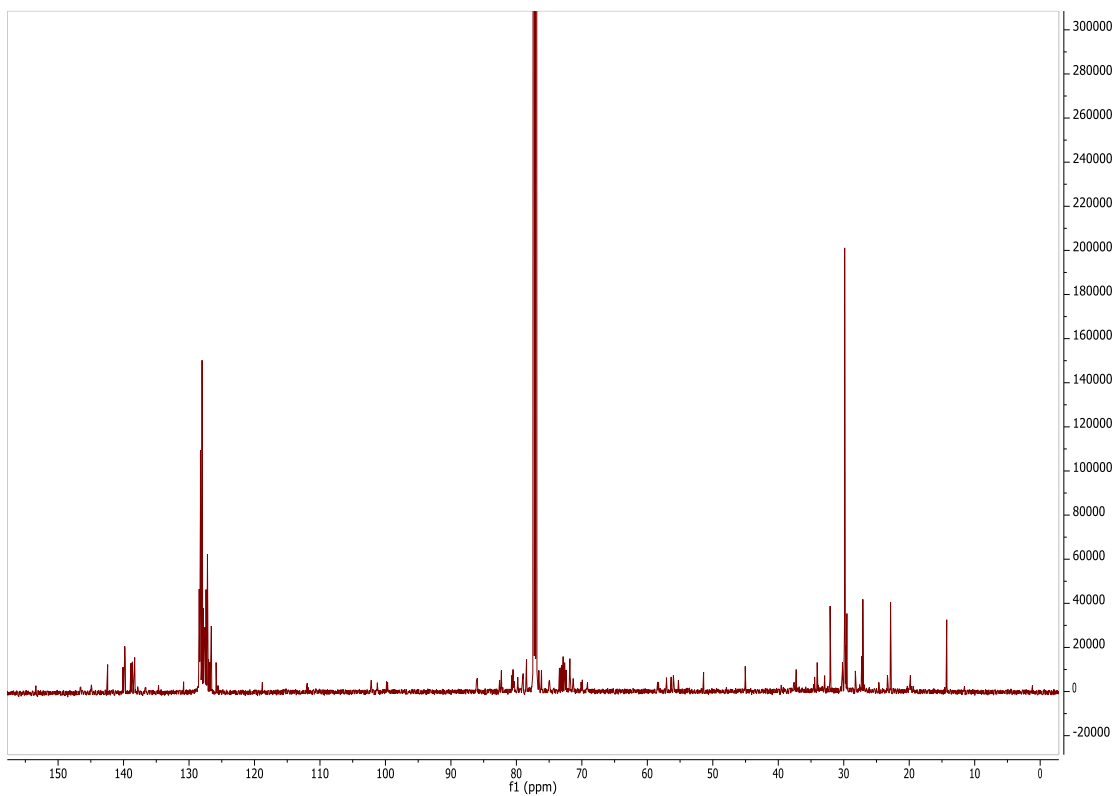
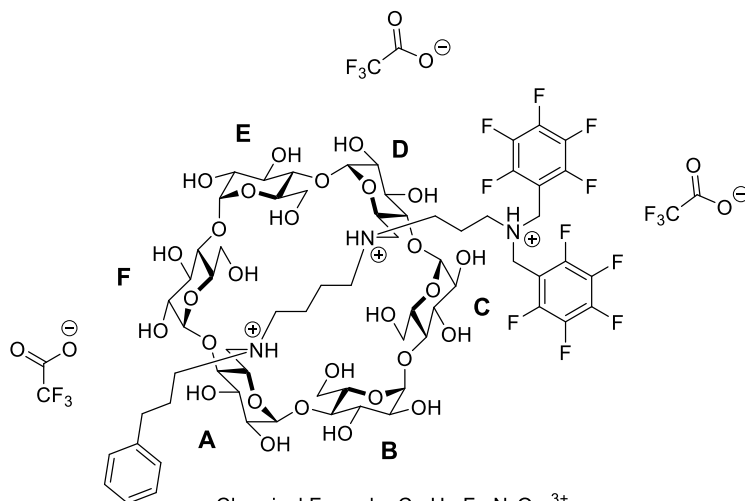


Figure Exp 50 RMN ^{13}C (600 MHz, $CDCl_3$, 300 K) du composé **55**

6^A,6^D-Dideoxy-6^A,6^D-Diammonio-*N,N'*-butyl-*N*-(3-phenylpropyl)-*N'*-(3-bis((perfluorophenyl)methyl)amino)propyl)- α -cyclodextrin tris-trifluoroacétate (56)



Chemical Formula: C₆₆H₉₀F₁₀N₃O₂₈³⁺

Exact Mass: 1562,55

Molecular Weight: 1902,47

Protocol: The perbenzylated α -cyclodextrin (15 mg, 5 μ mol, 1 eq) was dissolved in THF/H₂O (8 mL, 3:1) under nitrogen. Pd/C (10 %, 15 mg, 1 equiv. wt.) and TFA (4 μ L, 0.05 mmol, 10 eq) were added and the reaction mixture was stirred under H₂ atmosphere for 48 h. Then the mixture was purged under nitrogen, filtered through a μ -filter and washed with water. The organic solvents were evaporated under vacuum and the residue was lyophilized. Then the obtained powder was solubilized in MeOH and the compound was purified by HPLC PREP C-18 column using a gradient of ACN/Water (%ACN: 0 => 80% in 30 min). The desired product was obtained as a white amorphous powder (8.3 mg, 87%).

RMN ¹H (600 MHz, MeOD): δ = 7.27-7.24 (m, 4 H, 2 H-ortho, 2 H-meta), 7.18-7.14 (m, 1 H, 1 H-para), 5.01-4.99 (m, 4 H, 2 H-1_{A,D}, 2 H-1), 4.93-4.92 (m, 2 H, 2 H-1), 4.34-4.25 (m, 2 H, 2 H-5), 4.09-4.00 (m, 2 H, 2 H-6), 3.96-3.47 (m, 30 H, 6 H-2, 6 H-3, 2 H-4, 4 H-5, 8 H-6, 4 CHH-C₆F₅), 3.39-2.94 (m, 14 H, 4 H-4, 2 H-6, 8 CHH-N), 2.75-2.67 (m, 2 H, 2 CHH- α -Ph), 2.61-2.51 (m, 2 H, 2 CHH-N-(CH₂-C₆F₅)₂), 2.20-1.95 (m, 4 H, 2 CHH- β -Ph, 2 CHH-CH₂-N), 1.79-1.57 (m, 4 H, 4 CHH-CH₂-N).

RMN ¹³C (150 MHz, MeOD): δ = 148.39, 146.73 (2 x C-q-C₆F₅), 141.98 (C-q-Ph), 140.11 (4 x C-meta-C₆F₅), 138.48 (2 x C-para-C₆F₅), 130.09, 129.85 (2 x CH-ortho, 2 x C-meta), 127.93 (1 x CH-para), 113.80, 113.69, 113.66, 113.58 (4 x C-ortho-C₆F₅), 104.49 (2C), 104.07 (2C), 102.74, 102.68 (6 x C-1), 86.39, 86.31, 85.14 (2C), 82.92, 82.83 (6 x C-4), 75.70-73.53 (6 x C-2, 6 x C-3, 4 x C-5), 67.16, 66.97 (2 x C-5), 63.80, 63.77, 62.91, 62.72 (4 x C-6), 56.28 (CH₂-N), 54.64 (CH₂-N), 54.35 (2 x C-6), 51.46 (3 x CH₂-N), 46.28 (2 x CH₂-C₆F₅), 34.02 (CH₂- α -Ph), 27.84 (CH₂- β -Ph), 27.42 (2 x CH₂-CH₂-N), 23.47 (CH₂-CH₂-N).

HRMS (ESI): calcd. for [C₆₆ H₈₇ F₁₀ N₃ O₂₈ + H]⁺ 1560.5389; found 1560.5429

$[\alpha]_{20}^D = + 39.24$ (c = 0.1, MeOH)

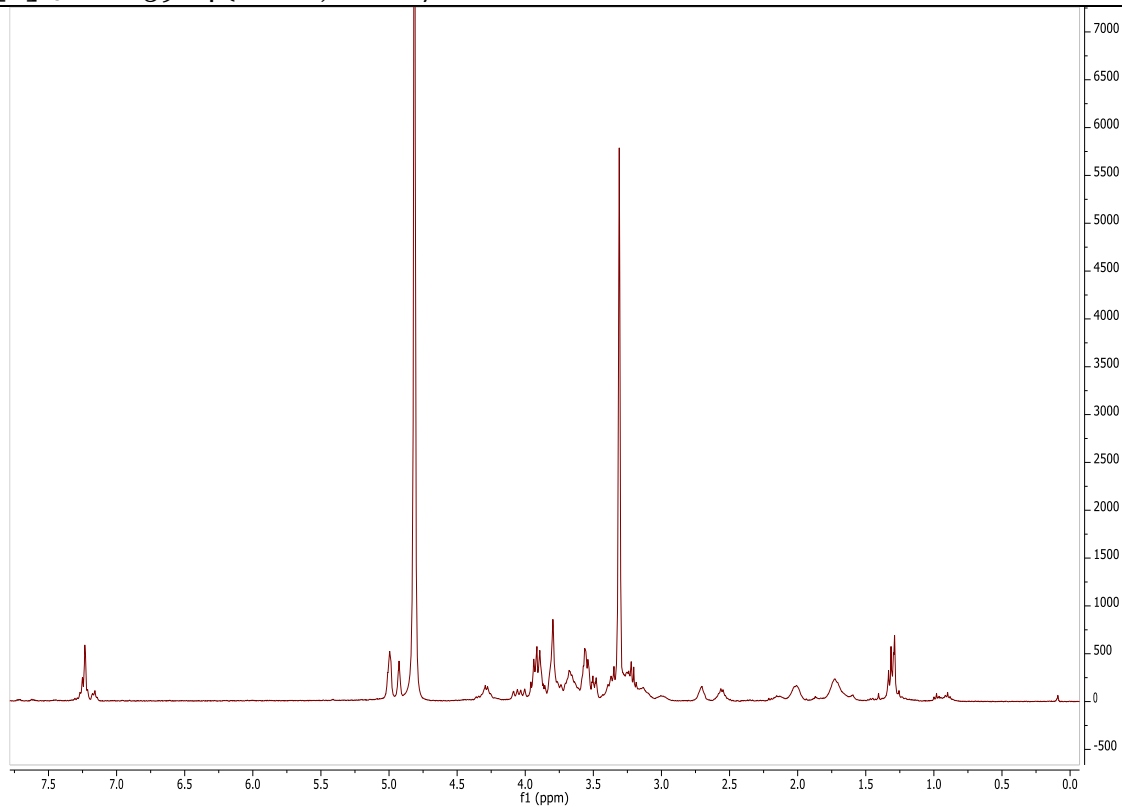


Figure Exp 51 RMN ^1H (600 MHz, MeOD, 300 K) du composé **56**

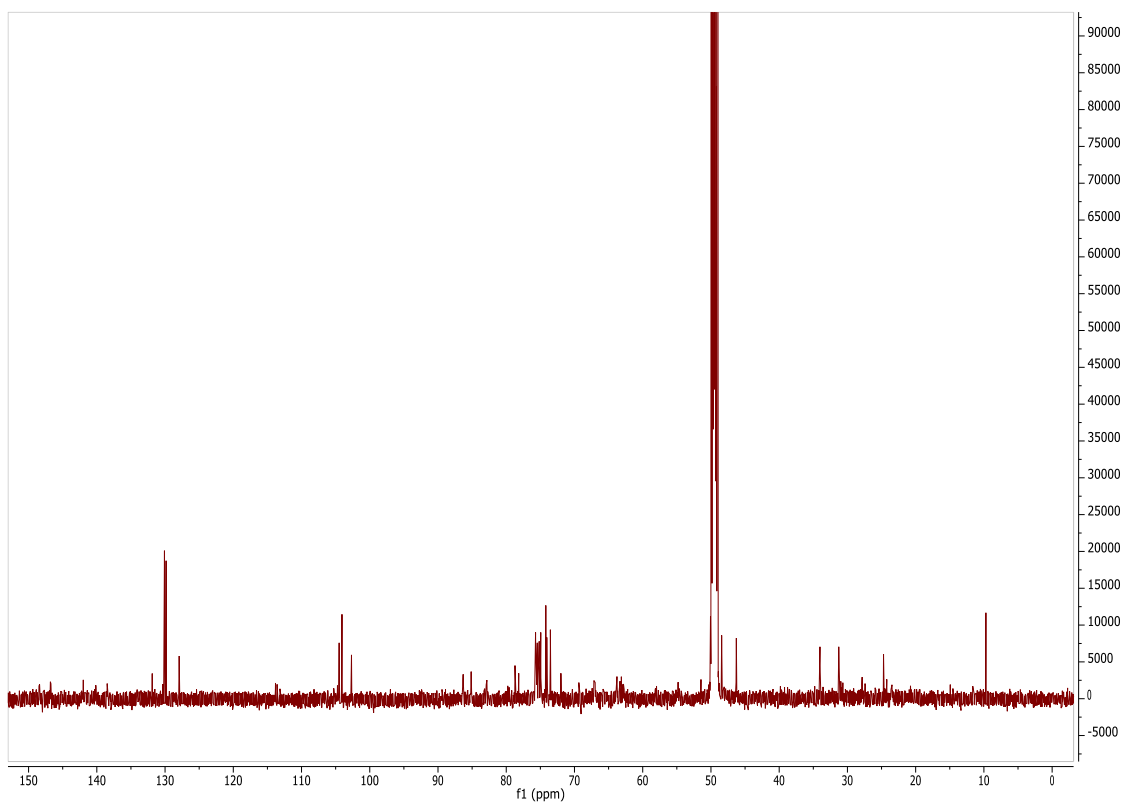
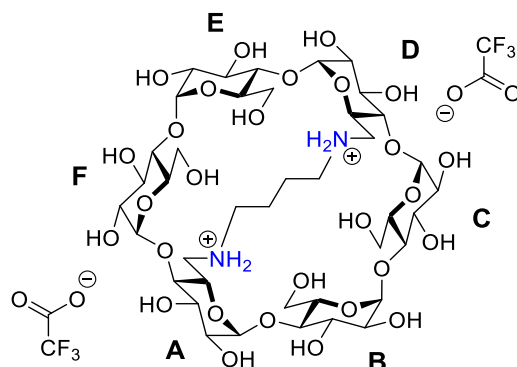


Figure Exp 52 RMN ^{13}C (600 MHz, MeOD, 300 K) du composé **57**

6^A,6^D-Dideoxy-6^A,6^D-Diammonio-*N,N'*-butyl- α -cyclodextrin bis-trifluoroacetate (59)



Chemical Formula: $C_{40}H_{70}N_2O_{28}^{2+}$

Exact Mass: 1026,41

Molecular Weight: 1253,02

Protocol: The perbenzylated diamino α -cyclodextrin (220 mg, 0.089 mmol, 1 eq) was dissolved in THF/H₂O (20 mL, 3:1) under nitrogen. Pd/C (10 %, 0.25 g, 1.2 equiv. wt.) was added and the reaction mixture was stirred under H₂ atmosphere for 12 h. Then the mixture was purged under nitrogen, filtered through a pad of Celite and washed with MeOH/H₂O. The organic solvents were evaporated under vacuum and the residue was purified by HPLC PREP C-18 column using a gradient of ACN/Water (%ACN: 0 => 5% in 10 min). The desired product was obtained as a white amorphous powder (110 mg, quant.).

RMN ¹H (600 MHz, D₂O): δ = 5.10 (d, $^3J_{H_1-H_2}$ = 3.50 Hz, 2 H, 2 H-1_{C,F}), 5.06 (d, 2J = 3.33 Hz, 2 H, 2 H-1_{B,E}), 5.04 (d, 2J = 3.33 Hz, 2 H, 2 H-1_{A,D}), 4.27 (t, $^3J_{H_4-H_5}$ = $^3J_{H_3-H_4}$ = 9.86 Hz, 2 H, 2 H-5_{A,D}), 4.02-3.89 (m, 10 H, 2 H-3_{B,E}, 2 H-3_{A,D}, 2 H-3_{C,F}, 2 H-6a-_{C,F}, 2 H-6a-_{B,E}), 3.82-3.61 (m, 16 H, 2 H-2_{B,E}, 2 H-2_{C,F}, 2 H-2_{A,D}, 2 H-4_{B,E}, 2 H-5_{B,E}, 2 H-5_{C,F}, 2 H-6b-_{C,F}, 2 H-6b-_{B,E}), 3.53-3.50 (m, 6 H, 2 H-4_{A,D}, 2 H-4_{C,F}, 2 H-6a-_{A,D}), 3.35-3.31 (m, 2 H, 2 H-6b-_{A,D}), 3.22 (t, $^3J_{CHH-CH_2}$ = 12.63 Hz, 2 H, 2 CH₂-CHH-NH), 2.86 (t, $^3J_{CHH-CH_2}$ = 12.41 Hz, $^2J_{CHH-CH_2}$ = 4.82 Hz, 2 H, 2 CH₂-CHH-NH), 1.81-1.63 (m, 4 H, 4 CHH-CH₂-NH).

RMN ¹³C (150 MHz, D₂O): δ = 101.97 (2C), 101.57 (2C), 100.10 (6 x C-1), 83.36 (2C), 81.84 (2C), 80.00 (6 x C-4), 73.13 (4 x C-3), 72.87 (2 x C-3, 2 x C-5), 72.42 (2 x C-5), 71.58 (4 x C-2), 71.10 (2 x C-2), 63.97 (2 x C-5), 60.73 (2 x C-6), 60.24 (2 x C-6), 44.56 (2 x C-6), 42.17 (2 x CH₂-NH), 22.22 (2 x CH₂-CH₂).

HRMS (ESI): calcd. for [C₄₀H₆₈N₂O₂₈ + H]⁺ 1024.4031; found 1025.4029
[α]²⁰_D = +28.06 (c = 0.1, H₂O)

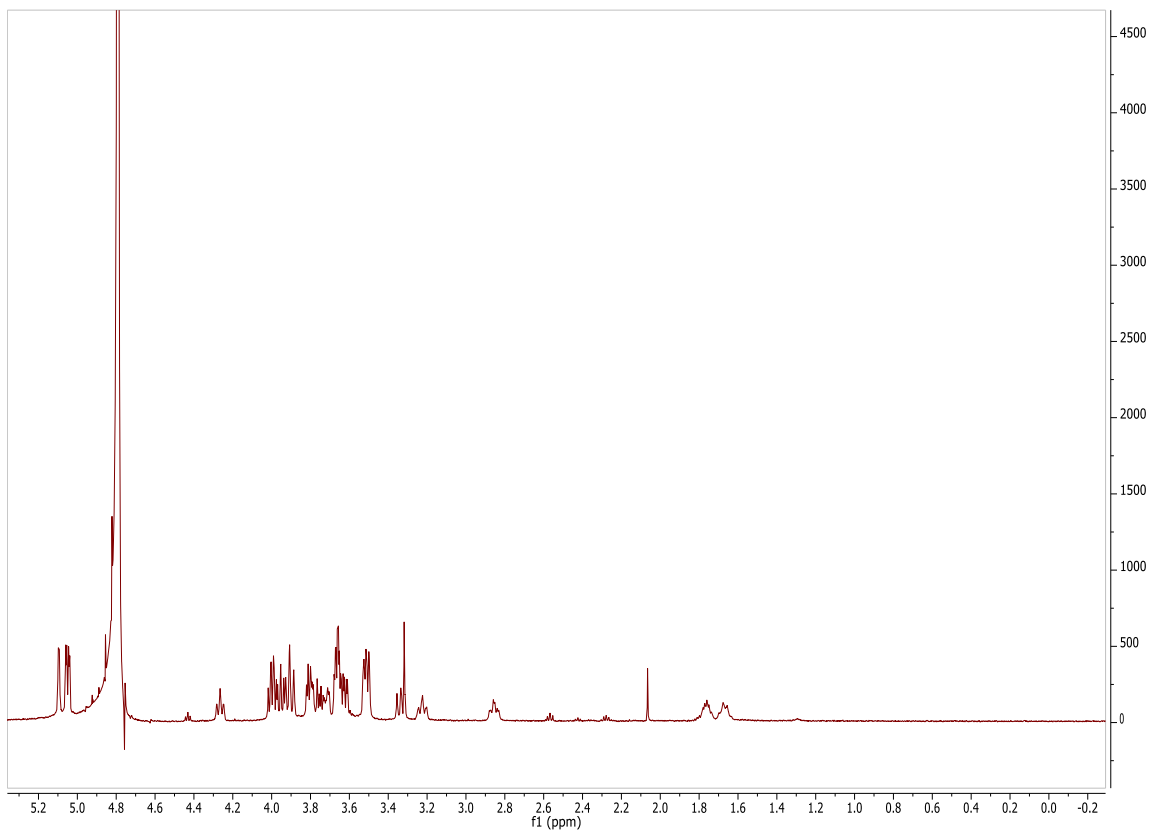


Figure Exp 53 RMN ^1H (600 MHz, D_2O , 300 K) du composé **59**

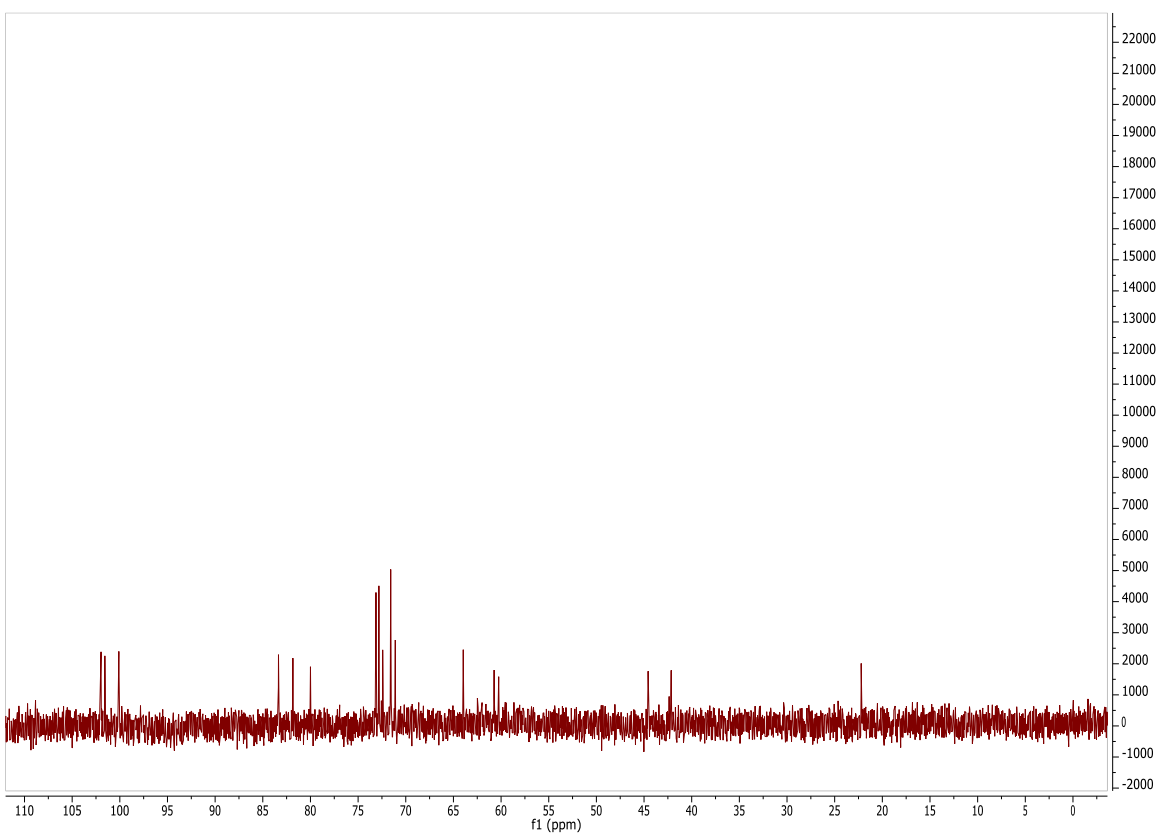
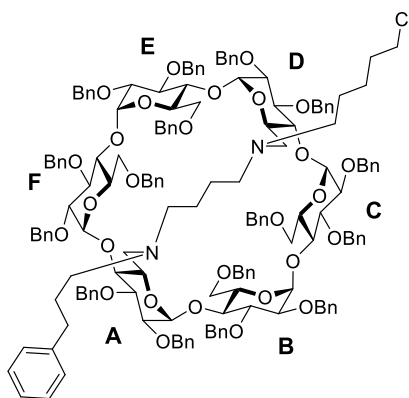


Figure Exp 54 RMN ^{13}C (150 MHz, D_2O , 300 K) du composé **59**

6^A,6^D-Dideoxy-6^A,6^D-Diamino-*N,N'*-butyl-*N*-(3-phenylpropyl)-*N'*-(5-chloropentyl)-2^{A-F},3^{A-F},6^B,6^C,6^E,6^F-hexadeca-*O*-benzyl- α -cyclodextrin (60)



Chemical Formula: C₁₆₆H₁₈₃ClN₂O₂₈
Exact Mass: 2687.26

Protocol: To a solution of mono-phenyl α -CD (150 mg, 0.058 mmol, 1 eq) in DCM (5 mL) was added the 5-chloropentanal (6.95 μ L, 0.058 mmol, 1 eq) and the mixture was stirred at rt for 10 min. Then NaBH(OAc)₃ (0.061 g, 0.290 mmol, 5 eq) was finally added and the reaction mixture was stirred at rt for 1h30. After quenching the reaction with 50mL of Et₂O, the organic layer was washed with 3x50 mL of saturated NaHCO₃, dried with MgSO₄ and concentrated under vacuum. Purification by silica gel column chromatography (CyHex/EtOAc 4:1) gave the desired di-tertiary amine compound as a white foam (110 mg, 71%).

RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃): δ = 7.36-6.99 (m, 85 H, 85 H-Ar), 5.44 (d, ²J = 10.98 Hz, 2 H, 2 CHH-Ph), 5.31 (d, ²J = 10.76 Hz, 2 H, 2 CHH-Ph), 5.07 (d, ²J = 11.70 Hz, 2 H, 2 CHH-Ph), 5.02 (d, ²J = 10.77 Hz, 2 H, 2 CHH-Ph), 5.01 (m, 2 H, 2 H-1_{C,F}), 4.94-4.88 (m, 6 H, 2 H-1_{B,E}, 4 CHH-Ph), 4.84 (d, ³J_{H1-H2} = 3.05 Hz, 2 H, 2 H-1_{A,D}), 4.54-4.31 (m, 17 H, 2 H-6'_E, 15 CHH-Ph), 4.25-4.09 (m, 9 H, 2 H-3_{B,E}, 2 H-3_{C,F}, 5 CHH-Ph), 4.08 (t, ³J_{H3-H2} = ³J_{H3-H4} = 9.19 Hz, 2 H, 2 H-3_{A,D}), 4.03 (br. d, ³J_{H6-6'} = 9.94 Hz, 2 H, 2 H-6_{C,F}), 3.97 (m, 2 H, 2 H-4_{C,F}), 3.90-3.85 (m, 8 H, 2 H-4_{B,E}, 6 H-5), 3.68-3.65 (m, 4 H, 2 H-6'_{B,E}, 2 H-6'_{C,F}), 3.50-3.35 (m, 8 H, 6 H-2, 2 CHH-Cl), 3.18 (td, ³J_{H4-H5} = 8.97 Hz, ³J_{H3-H4} = 3.48 Hz, 2 H, 2 H-4_{A,D}), 2.87 (m, 2 H, 2 H-6_{A,D}), 2.60-2.15 (m, 12 H, 2 H-6'_{A,D}, 8 CHH-NH, 2 CHH- α -Ph), 1.74-1.66 (m, 4H, 2 CHH- β -Ph, 2 CHH-CH₂-Cl), 1.39-1.16 (m, 8H, CH₂-CHH).

RMN ¹³C (150 MHz, CDCl₃): δ = 167.42 (C-q-Ph), 140.08 (2C), 139.81 (2C), 139.72 (2C), 138.88 (2C), 138.82, 138.80, 138.65 (2C), 138.36, 138.34, 138.23 (16 x C-q-Ar), 128.49-125.91 (85 x $\underline{\text{C}}\text{H-Ar}$), 102.18, 102.15, 101.31, 101.26, 99.73, 99.71 (6 x C-1), 86.01, 85.99, 82.47, 82.44, 82.28, 82.26 (6 x C-4), 80.69 (2C), 80.51 (2C), 80.37 (6 x C-3), 79.72 (2C), 78.96 (2C), 78.42 (6 x C-2), 76.56 (2C), 76.14, (2C), 74.98 (2C), 73.47, 73.44, 73.11, 73.05, 72.83 (2C), 72.61 (14 x Ph- $\underline{\text{C}}\text{H}_2$), 72.34 (2 x C-5), 71.82 (2 x Ph- $\underline{\text{C}}\text{H}_2$), 71.74 (2C), 71.39 (4 x C-5), 69.97, 69.92, 69.06 (2C), 58.42, 58.30 (6 x C-6), 57.33, 57.22, 55.97 (4 x $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-NH}$), 45.19 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-Cl}$), 34.04 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-}\alpha\text{-Ph}$), 32.70 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-}\beta\text{-Ph}$), 28.18 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-CH}_2\text{-Cl}$) 27.16-25.02 (4 x $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-CH}_2$).

HRMS (ESI): calcd. for [C₁₆₆ H₁₈₃ Cl N₂ O₂₈ + Cl]⁻ 2722.2340; found 2722.2214

$[\alpha]_{20}^D = +32.81$ (c = 1.0 CHCl₃)
 $R_f = 0.55$ (Cyclohexane/EtOAc 80:20)

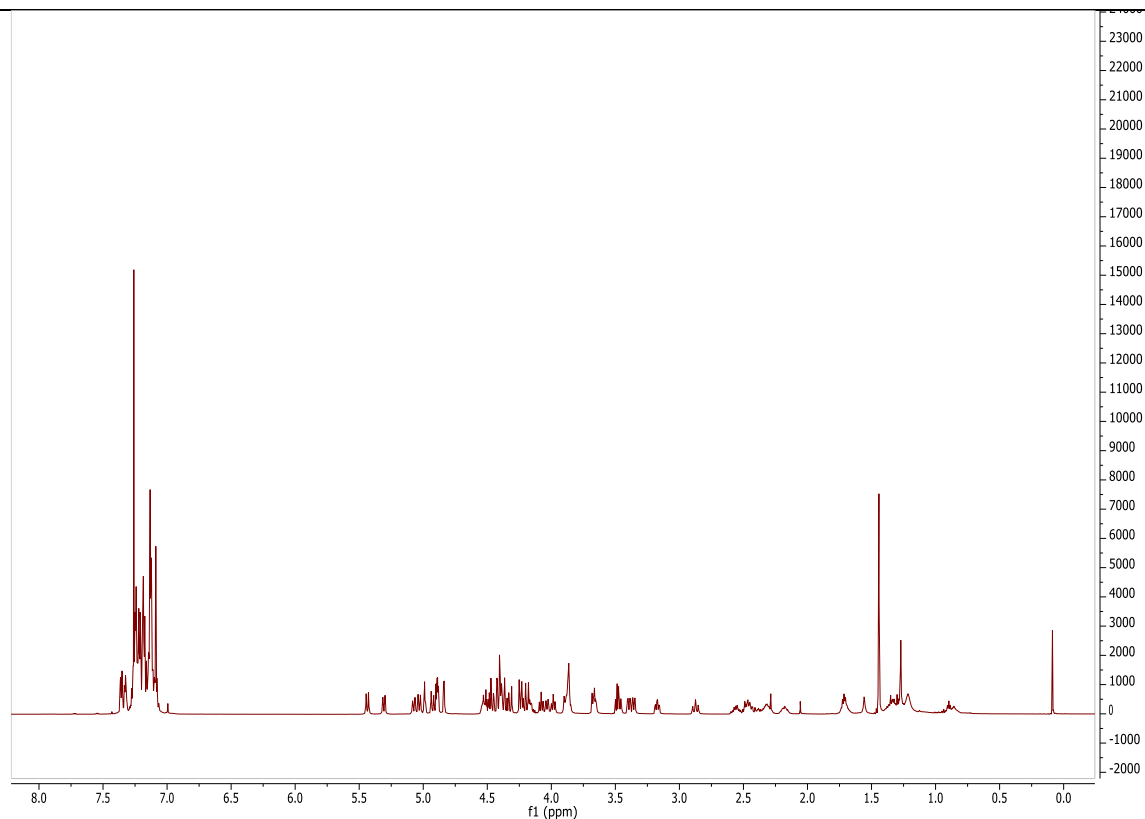


Figure Exp 55 RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃, 300 K) du composé **60**

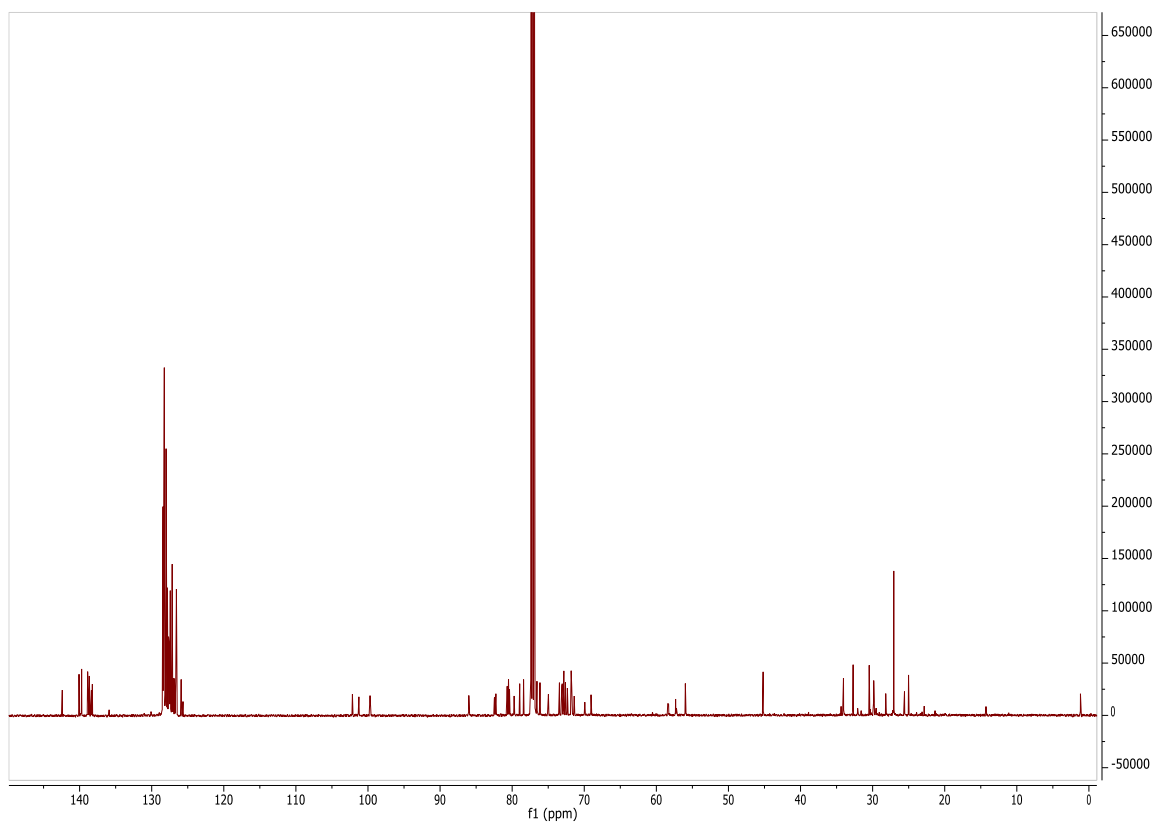
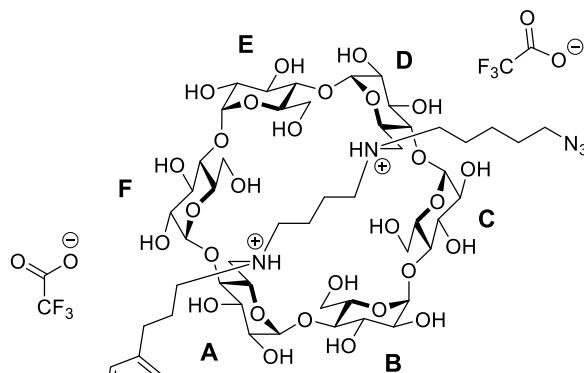


Figure Exp 56 RMN ¹³C (600 MHz, CDCl₃, 300 K) du composé **60**

6^A,6^D-Dideoxy-6^A,6^D-Diammonio-*N,N'*-butyl-*N*-(3-phenylpropyl)-*N'*-(5-azidopentyl)- α -cyclodextrin bis-trifluoroacetate (62)

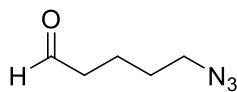


Chemical Formula: C₅₄H₈₉N₅O₂₈²⁺
Exact Mass: 1255,57
Molecular Weight: 1482,34

Protocol: To a solution of monosubstituted α -cyclodextrin (4.8 mg, 3.5 μ mol, 1 eq) in dry DMF were added 5-azidopentanal (1.02 mg, 8.05 μ mol, 2.5 eq) and NaBH(OAc)₃ (3.7 mg, 17.5 μ mol, 5 eq) and the mixture was stirred at rt for 30 min. After that time the DMF was coevaporated several times with toluene. The residue was solubilized in a little amount of water and the cyclodextrin product was precipitated with acetone to remove the excess of azidoaldehyde. After centrifugation for 30 min at 4000 rpm the precipitate was dried under vacuum, resolubilized in water and lyophilized to give the desired compound (5.2 mg, 3.5 μ mol, quant.) as a yellowish powder.

HRMS (ESI): calcd. for [C₅₄ H₈₇ N₅ O₂₈ + H]⁺ 1254.5610; found 1254.5647

5-azidopentanal (63)



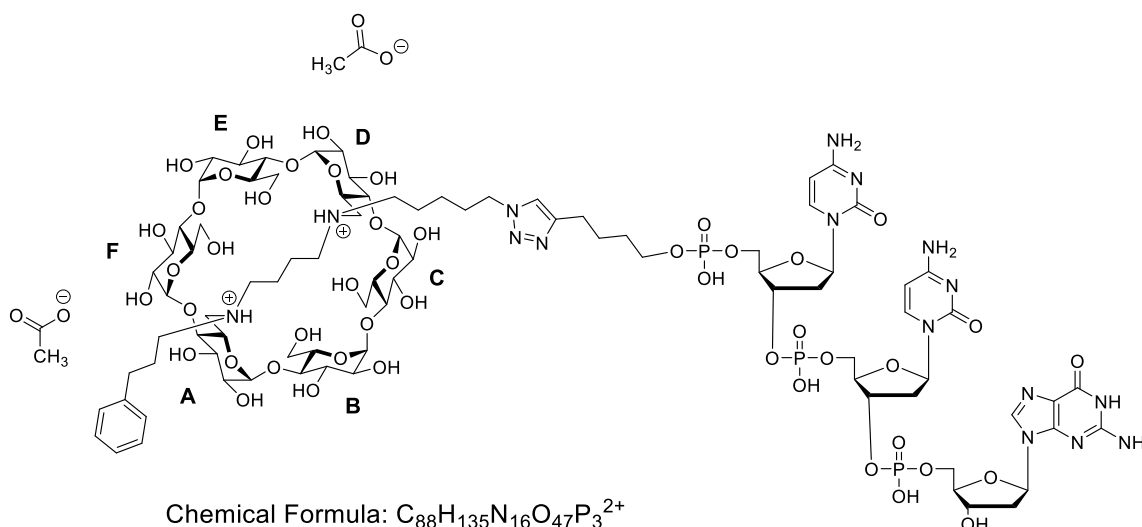
Chemical Formula: C₅H₉N₃O

Exact Mass: 127,07

Protocol: To a solution of 5-chloropentanal (0.62 mmol, 1 eq) in DMF (0.35 mL) under nitrogen, was added sodium azide (0.689 mmol, 1.1 eq) and the reaction was microwaved at 120°C for 1h. The residue was filtered through a micro-filter (0.2 μm, PTFE) and the DMF was co-evaporated several times with toluene to give the desired product (0.33 mmol, 53%) without purification.

The structure of the product was confirmed by comparison with the literature.^[160]

6^A,6^D-Dideoxy-6^A,6^D-Diammonio-*N,N'*-butyl-*N*-(3-phenylpropyl)-*N'*-pentyltriazolebutyl(5'-CCG)- α -cyclodextrin bis-acétate (64)

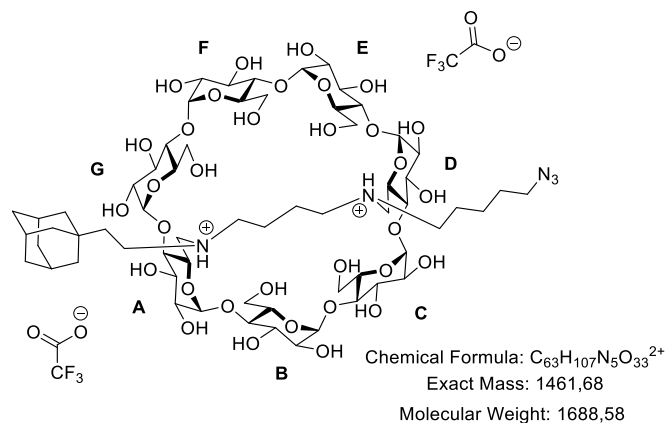


Reaction protocol: To a solution of $Cu.SO_4 \cdot 5H_2O$ (40 μ L, 0.068 μ mol, 2 eq) was added the THPTA (1.4 μ L, 0.102 μ mol, 3 eq) and the mixture was vortexed slowly giving a blue color solution. Then the sodium ascorbate (1.2 μ L, 0.68 μ mol, 20 eq) was added and the solution became colorless. The oligonucleotide alkyne (13 μ L, 0.034 μ mol, 1 eq) was then added together with the α -cyclodextrin azide (44.7 μ L, 0.076 μ mol, 2.5 eq) and the mixture was stirred for 4 hrs.

HPLC protocol: Purification of the residue was carried out reversed phase HPLC on a Thermofischer column (C18) 4.6 x 250 mm, particle size 5 μ m. The following protocol was used: run time, 35 min; flow rate 1 mL per min; binary system. Gradient (time in mins (% buffer B)): 0 (5), 20 (45), 25 (100), 30 (100), 35 (5). Elution buffers: (A) 0.1 M triethylammonium acetate with 0.5% acetonitrile, pH 7.4; (B) 0.1 M triethylammonium acetate with 80% acetonitrile, pH 7.4; Elution of clicked oligonucleotides was monitored by UV absorption at 260 nm. After HPLC purification, the products were lyophilized and stored at -20°C. A yield of 14% was obtained by UV titration at 260 nm.

HRMS (ESI): calcd. for $[C_{88}H_{133}N_{16}O_{47}P_3 + H]^+$ 2258.7795; found 2259.7696

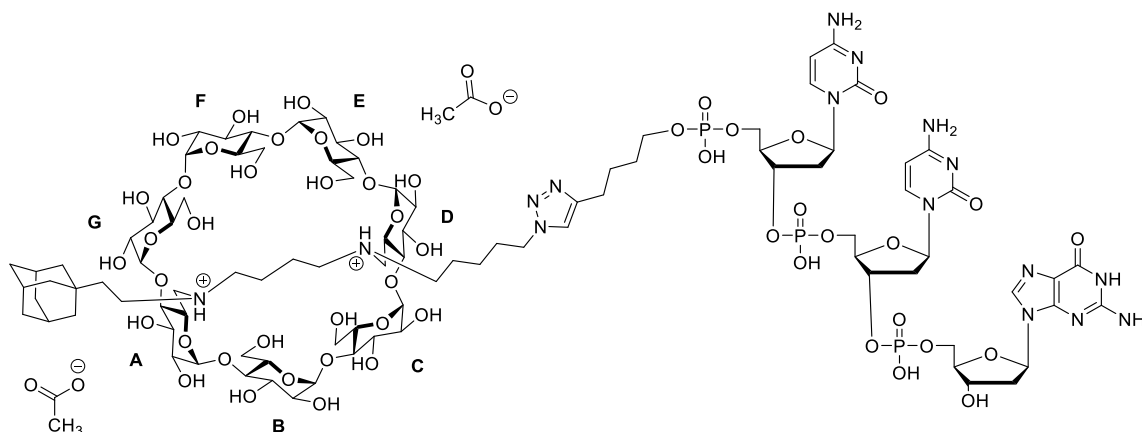
6^A,6^D-Dideoxy-6^A,6^D-Diamonio-*N,N'*-butyl-*N*-(2-ethyladamantane)-*N'*-(5-azidopentyl)- β -cyclodextrin bis-trifluoroacetate (66)



Protocol: To a solution of monosubstituted β -cyclodextrin (3 mg, 2.2 μ mol, 1 eq) in dry DMF (0.75 mL) were added 5-azidopentanal (1 mg, 7.78 μ mol, 3 eq) and NaBH(OAc)₃ (2.35 mg, 11.0 μ mol, 5 eq) and the mixture was stirred at rt for 1h 30 min. After that time the DMF was coevaporated several times with toluene. The residue was solubilized in a little amount of water and the cyclodextrin product was precipitated with acetone to remove the excess of azidoaldehyde. After centrifugation for 30 min at 4000 rpm the precipitate was dried under vacuum, resolubilized in water and lyophilized to give the desired compound (1.5 mg, 46%) as a yellowish powder.

HRMS (ESI): calcd. for [C₆₃ H₁₀₅ N₅ O₃₃ + H]⁺ 1460.6765; found 1460.6701

6^A,6^D-Dideoxy-6^A,6^D-Diammonio-*N,N'*-butyl-*N*-(2-adamantylethyl)-*N'*-pentyltriazolebutyl(5'-CCG)- β -cyclodextrin bis-acétate (67)



Chemical Formula: $C_{97}H_{153}N_{16}O_{52}P_3^{2+}$

Exact Mass: 2466,90

Molecular Weight: 2586,36

Reaction protocol: To a solution of $Cu.SO_4.5H_2O$ (2.3 μ L, 0.096 μ mol, 2 eq) was added the THPTA (1.7 μ L, 0.144 μ mol, 3 eq) and the mixture was vortexed slowly giving a blue color solution. Then the sodium ascorbate (1.6 μ L, 0.96 μ mol, 20 eq) was added and the solution became colorless. The oligonucleotide alkyne (18.5 μ L, 0.048 μ mol, 1 eq) was then added together with the β -cyclodextrin azide (116 μ L, 0.120 μ mol, 2.5 eq) and the mixture was stirred for 4 hrs.

HPLC protocol: Purification of the residue was carried out reversed phase HPLC on a Thermofischer column (C18) 4.6 x 250 mm, particle size 5 μ m. The following protocol was used: run time, 35 min; flow rate 1 mL per min; binary system. Gradient (time in mins (% buffer B)): 0 (5), 20 (45), 25 (100), 30 (100), 35 (5). Elution buffers: (A) 0.1 M triethylammonium acetate with 0.5% acetonitrile, pH 7.4; (B) 0.1 M triethylammonium acetate with 80% acetonitrile, pH 7.4; Elution of clicked oligonucleotides was monitored by UV absorption at 260 nm. After HPLC purification, the products were lyophilized and stored at $-20^\circ C$. A yield of 14% was obtained by UV titration at 260 nm.

HRMS (ESI): calcd. for $[C_{97}H_{151}N_{16}O_{52}P_3 + 2H]^{2+}$ 1233.4511; found 1233.4508

Bibliographie

Bibliographie

- [1] J. M. Lehn, *Pure Appl. Chem.* **1978**, *50*, 871–892.
- [2] P. Pfeiffer, *Organische Molekülverbindungen*, F. Enke, **1922**.
- [3] H. Dodziuk, *Introduction to Supramolecular Chemistry*, **2002**.
- [4] J. W. Steed, D. R. Turner, K. J. Wallace, *Core Concepts in Supramolecular Chemistry and Nanochemistry*, **2007**.
- [5] E. V. Anslyn, D. A. Dougherty, *Modern Physical Organic Chemistry*, University Science Books, **2006**.
- [6] V. Itier, D. Bertrand, *FEBS Lett.* **2001**, *504*, 118–125.
- [7] D. Quiñonero, C. Garau, C. Rotger, A. Frontera, P. Ballester, A. Costa, P. M. Deyà, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3389–3392.
- [8] M. Brandl, M. S. Weiss, A. Jabs, J. Sühnel, R. Hilgenfeld, *J. Mol. Biol.* **2001**, *307*, 357–377.
- [9] M. Maresca, A. Derghal, C. Carravagna, S. Dudin, J. Fantini, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2008**, *10*, 2792–2800.
- [10] S. Gao, W. House, W. G. Chapman, **2005**, 19090–19093.
- [11] T. F. a De Greef, E. W. Meijer, *Nature* **2008**, *453*, 171–173.
- [12] J. M. Lehn, *Angew. Chemie - Int. Ed. English* **1990**, *29*, 1304–1319.
- [13] L. Brunsveld, B. J. B. Folmer, E. W. Meijer, R. P. Sijbesma, *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 4071–4098.
- [14] W. H. Carothers, *Chem. Rev.* **1931**, *8*, 353–426.
- [15] T. F. A. De Greef, M. M. J. Smulders, M. Wolfs, A. P. H. J. Schenning, R. P. Sijbesma, E. W. Meijer, *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 5687–5754.
- [16] J. Dudowicz, K. F. Freed, J. F. Douglas, *J. Chem. Phys.* **2003**, *119*, 12645–12666.
- [17] S. Abed, S. Boileau, L. Bouteiller, *Polymer (Guildf)*. **2001**, *42*, 8613–8619.
- [18] O. a. Scherman, G. B. W. L. Ligthart, R. P. Sijbesma, E. W. Meijer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2072–2076.
- [19] Z. Niu, F. Huang, H. W. Gibson, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 2836–2839.
- [20] F. Huang, D. S. Nagvekar, X. Zhou, H. W. Gibson, *Macromolecules* **2007**, *40*, 3561–3567.

- [21] X. Yan, M. Zhou, J. Chen, X. Chi, S. Dong, M. Zhang, X. Ding, Y. Yu, S. Shao, F. Huang, *Chem. Commun.* **2011**, 47, 7086–7088.
- [22] T. Haino, A. Watanabe, T. Hirao, T. Ikeda, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 1473–1476.
- [23] Y. Cohen, L. Avram, L. Frish, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 520–554.
- [24] T. D. W. Claridge, in *High Resolut. NMR Tech. Org. Chem.*, **2009**.
- [25] P. Zakharov, F. Scheffold, *Light Scatt. Rev. 4* **2009**, 433–467.
- [26] M. Bonini, S. Rossi, G. Karlsson, M. Almgren, P. Lo Nostro, P. Baglioni, *Langmuir* **2006**, 22, 1478–1484.
- [27] J. L. S. Milne, M. J. Borgnia, A. Bartesaghi, E. E. H. Tran, L. a. Earl, D. M. Schauder, J. Lengyel, J. Pierson, A. Patwardhan, S. Subramaniam, *FEBS J.* **2013**, 280, 28–45.
- [28] N. Jalili, K. Laxminarayana, *Mechatronics* **2004**, 14, 907–945.
- [29] M. Shibayama, *Polym. J.* **2011**, 43, 18–34.
- [30] M. Miyauchi, Y. Takashima, H. Yamaguchi, A. Harada, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 2984–2989.
- [31] K. Ohga, Y. Takashima, H. Takahashi, Y. Kawaguchi, H. Yamaguchi, A. Harada, *Macromolecules* **2005**, 38, 5897–5904.
- [32] C. Fouquey, J.-M. Lehn, A.-M. Levelut, *Adv. Mater.* **1990**, 2, 254–257.
- [33] V. Berl, M. Schmutz, M. Krische, R. Khoury, J.-M. Lehn, *Chem. Eur. J.* **2002**, 8, 1227–1244.
- [34] R. P. Sijbesma, F. H. Beijer, L. Brunsveld, B. J. Folmer, J. H. Hirschberg, R. F. Lange, J. K. Lowe, E. W. Meijer, *Science* **1997**, 278, 1601–1604.
- [35] T. Park, S. C. Zimmerman, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 13986–13987.
- [36] T. Park, E. M. Todd, S. Nakashima, S. C. Zimmerman, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 18133–18142.
- [37] M. Rehahn, *Acta Polym.* **1998**, 49, 201–224.
- [38] U. Velten, M. Rehahn, *Chem. Commun.* **1996**, 2639–2640.
- [39] R. Dobrawa, F. Würthner, *Chem. Commun.* **2002**, 1878–1879.
- [40] R. Dobrawa, M. Lysetska, P. Ballester, M. Grüne, F. Würthner, *Macromolecules* **2005**, 38, 1315–1325.
- [41] S. Schmatloch, A. M. J. Van Den Berg, A. S. Alexeev, H. Hofmeier, U. S. Schubert, *Macromolecules* **2003**, 36, 9943–9949.

- [42] S. Dong, B. Zheng, F. Wang, F. Huang, *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 1982–1994.
- [43] P. R. Ashton, I. W. Parsons, F. M. Raymo, J. F. Stoddart, A. J. P. White, J. David, R. Wolf, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1913–1916.
- [44] Z. Niu, H. W. Gibson, *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 6024–6046.
- [45] F. Wang, J. Zhang, X. Ding, S. Dong, M. Liu, B. Zheng, S. Li, L. Wu, Y. Yu, H. W. Gibson, et al., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 1090–1094.
- [46] S. Dong, Y. Luo, X. Yan, B. Zheng, X. Ding, Y. Yu, Z. Ma, Q. Zhao, F. Huang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 1905–1909.
- [47] L. Yang, X. Tan, Z. Wang, X. Zhang, *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 7196–7239.
- [48] R. M. Yebeutchou, F. Tancini, N. Demitri, S. Geremia, R. Mendichi, E. Dalcanale, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4504–4508.
- [49] Z. Zhang, Y. Luo, J. Chen, S. Dong, Y. Yu, Z. Ma, F. Huang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 1397–1401.
- [50] N. L. Strutt, H. Zhang, M. a Giesener, J. Lei, J. F. Stoddart, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 1647–1649.
- [51] Q. Qi, W. Zimmermann, *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **2005**, *66*, 475–485.
- [52] E. M. M. Del Valle, *Process Biochem.* **2004**, *39*, 1033–1046.
- [53] G. Crini, *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 10940–10975.
- [54] A. Abe, W. H. De Jeu, S. Kobayashi, L. Leibler, T. E. Long, I. Manners, O. Nuyken, E. M. Terentjev, M. Vicent, B. Voit, et al., *Inclusion Polymers*, Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, **2009**.
- [55] R. Breslow, J. B. Doherty, G. Guillot, C. Lipsey, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 3227–3229.
- [56] A. Harada, Y. Takashima, H. Yamaguchi, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 875–882.
- [57] Helena Dodziuk, *Cyclodextrins and Their Complexes Edited by Helena Dodziuk*, **2006**.
- [58] K. Hirotsu, T. Higuchi, K. Fujita, T. Ueda, A. Shinoda, T. T. Imoto, I. Tabushi, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 1143–1144.
- [59] S. Kamitori, K. Hirotsu, T. Higuchi, K. Fujita, H. Yamamura, T. Imoto, I. Tabushi, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1987**, *6*, 7–14.
- [60] S. Hanessian, A. Benalil, M. Simard, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 10149–10158.
- [61] D. Mentzafos, A. Terzis, A. W. Coleman, C. de Rango, *Carbohydr. Res.* **1996**, *282*, 125–135.

- [62] Y. Liu, Z. Fan, H.-Y. Zhang, C.-H. Diao, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 251–254.
- [63] Y. Liu, Z. Fan, H. Zhang, Y. Yang, F. Ding, S. Liu, X. Wu, T. Wada, Y. Inoue, *J. Org. Chem.* **2003**, 8345–8352.
- [64] V. H. S. Tellini, A. Jover, L. Galantini, F. Meijide, J. Vázquez Tato, *Acta Crystallogr. Sect. B Struct. Sci.* **2004**, *60*, 204–210.
- [65] A. Harada, A. Hashidzume, *Aust. J. Chem.* **2010**, *63*, 599–610.
- [66] L.-H. Tong, H. Zhi-Jie, I. Yoshihisa, A. Tai, *J. Chem. Soc. Perkin Trans 2* **1992**, 1253–1257.
- [67] T. Hoshino, M. Miyauchi, Y. Kawaguchi, H. Yamaguchi, A. Harada, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 9876–9877.
- [68] A. Harada, Y. Kawaguchi, T. Hoshino, *J. Incl. Phenom.* **2001**, 115–121.
- [69] M. Miyauchi, Y. Kawaguchi, A. Harada, *J. Incl. Phenom.* **2004**, *50*, 57–62.
- [70] J. Chmelik, *Proteomics* **2007**, *7*, 2719–2728.
- [71] M. Munteanu, U. Kolb, H. Ritter, *Macromol. Rapid Commun.* **2010**, *31*, 616–618.
- [72] W. Deng, H. Yamaguchi, Y. Takashima, A. Harada, *Chem. - An Asian J.* **2008**, *3*, 687–695.
- [73] E. Caló, V. V. Khutoryanskiy, *Eur. Polym. J.* **2014**, *65*, 252–267.
- [74] W. Deng, H. Yamaguchi, Y. Takashima, A. Harada, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 5144–5147.
- [75] C. Janke, *J. Cell Biol.* **2014**, *206*, 461–472.
- [76] M. Miyauchi, A. Harada, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 11418–11419.
- [77] M. V. Rekharsky, Y. Inoue, *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 1875–1918.
- [78] N. Tomimasu, A. Kanaya, Y. Takashima, H. Yamaguchi, A. Harada, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 12339–12343.
- [79] K. Yamauchi, Y. Takashima, A. Hashidzume, H. Yamaguchi, A. Harada, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 5024–5025.
- [80] W. Herrmann, S. Wehrle, G. Wenz, *Chem. Commun.* **1997**, 1709–1710.
- [81] A. Miyawaki, M. Miyauchi, Y. Takashima, H. Yamaguchi, A. Harada, *Chem. Commun.* **2008**, *2*, 456–458.
- [82] Y. Hasegawa, M. Miyauchi, Y. Takashima, H. Yamaguchi, A. Harada, *Macromolecules* **2005**, *38*, 3724–3730.

- [83] H. Takahashi, Y. Takashima, H. Yamaguchi, A. Harada, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 4878–4883.
- [84] C. Leggio, M. Anselmi, A. Di Nola, L. Galantini, A. Jover, F. Meijide, N. V. Pavel, V. Hugo, S. Tellini, D. Chimica, et al., *Macromolecules* **2007**, *40*, 5899–5906.
- [85] A. Miyawaki, Y. Takashima, H. Yamaguchi, A. Harada, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 8355–8361.
- [86] E. Alvarez-Parrilla, P. Ramos Cabrer, W. Al-Soufi, F. Meijide, E. Rodríguez Núñez, J. Vázquez Tato, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *112*, 2978–2980.
- [87] V. H. Soto Tellini, A. Jover, J. Carrazana García, L. Galantini, F. Meijide, J. Vázquez Tato, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 5728–5734.
- [88] Z. Ge, H. Liu, Y. Zhang, S. Liu, *Macromol. Rapid Commun.* **2011**, *32*, 68–73.
- [89] Y. Bai, X. Fan, W. Tian, T. Liu, H. Yao, Z. Yang, H. Zhang, W. Zhang, *Polym. Chem.* **2015**, *6*, 732–737.
- [90] A. Klug, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1983**, *22*, 565–582.
- [91] P. J. G. Butler, *Philos. Trans. R. Soc. B Biol. Sci.* **1999**, *354*, 537–550.
- [92] G. a. Di Lullo, S. M. Sweeney, J. Körkkö, L. Ala-Kokko, J. D. San Antonio, *J. Biol. Chem.* **2002**, *277*, 4223–4231.
- [93] Y. Yang, C. Wang, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 2576–2589.
- [94] M. W. Hosseini, *Acc. Chem. Res.* **2005**, *38*, 313–323.
- [95] M.-J. Lin, A. Jouaiti, N. Kyritsakas, M. W. Hosseini, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 115–117.
- [96] W. Jaunky, M. W. Hosseini, J. M. Planeix, A. De Cian, N. Kyritsakas, J. Fischer, *Chem. Commun.* **1999**, *1*, 2313–2314.
- [97] U. Lewandowska, W. Zajaczkowski, L. Chen, F. Bouillière, D. Wang, K. Koynov, W. Pisula, K. Müllen, H. Wennemers, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 12537–12541.
- [98] E. Moulin, F. Niess, M. Maaloum, E. Buhler, I. Nyrkova, N. Giuseppone, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 6974–6978.
- [99] V. Faramarzi, F. Niess, E. Moulin, M. Maaloum, J.-F. Dayen, J.-B. Beaufrand, S. Zanettini, B. Doudin, N. Giuseppone, *Nat. Chem.* **2012**, *4*, 485–490.
- [100] K. V. Gothelf, T. H. LaBean, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 4023–4037.
- [101] a Aggeli, I. a Nyrkova, M. Bell, R. Harding, L. Carrick, T. C. McLeish, a N. Semenov, N. Boden, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2001**, *98*, 11857–11862.
- [102] M. Ménand, S. Adam de Beaumais, L.-M. Chamoreau, E. Derat, S. Blanchard, Y. Zhang, L. Bouteiller, M. Sollogoub, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 7238–7242.

- [103] G. Wenz, *Angew. Chemie Int. Ed. English* **1994**, *33*, 803–822.
- [104] D. Armspach, D. Matt, *Carbohydr. Res.* **1998**, *310*, 129–133.
- [105] D. Armspach, L. Poorters, D. Matt, B. Benmerad, F. Balegroune, L. Toupet, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 2588–2592.
- [106] A. J. Pearce, P. Sinaÿ, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3610–3612.
- [107] T. Lecourt, A. Herault, A. J. Pearce, M. Sollogoub, P. Sinaÿ, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 2960–2971.
- [108] T. Sato, H. Nakamura, Y. Ohno, T. Endo, *Carbohydr. Res.* **1990**, *199*, 31–35.
- [109] S. Guieu, M. Sollogoub, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 7060–7063.
- [110] B. Wang, E. Zaborova, S. Guieu, M. Petrillo, M. Guitet, Y. Blériot, M. Ménand, Y. Zhang, M. Sollogoub, *Nat. Commun.* **2014**, *5*, 5354–5360.
- [111] S. Adam de Beaumais, Apport de La Chimie Click À La Diversité Des Applications de Cyclodextrines Fonctionnalisées, Sorbonne Universités - UPMC, **2012**.
- [112] B. Siegel, R. Breslow, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 6869–6870.
- [113] Á. A. Queijo, Arquitecturas Supramoleculares Generadas Por Nuevos Derivados de Ciclodextrinas Y Ácidos Biliares, Santiago de Compostela, **2008**.
- [114] A. J. M. Valente, R. A. Carvalho, O. Söderman, *Langmuir* **2015**, *31*, 6314–6320.
- [115] A. W. Coleman, I. Nicolis, N. Keller, J. P. Dalbiez, *J. Incl. Phenom. Mol. Recognit. Chem.* **1992**, *13*, 139–143.
- [116] Y. He, P. Fu, X. Shen, H. Gao, *Micron* **2008**, *39*, 495–516.
- [117] M. Messner, S. V Kurkov, P. Jansook, T. Loftsson, *Int. J. Pharm.* **2010**, *387*, 199–208.
- [118] B. L. May, P. Clements, J. Tsanaktsidis, C. J. Easton, S. F. Lincoln, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2000**, 463–469.
- [119] S. Menuel, N. Azaroual, D. Landy, N. Six, F. Hapiot, E. Monflier, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 3949–3955.
- [120] K. Yamauchi, A. Miyawaki, Y. Takashima, H. Yamaguchi, A. Harada, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 1040–1046.
- [121] J. Potier, S. Menuel, N. Azaroual, E. Monflier, F. Hapiot, *European J. Org. Chem.* **2014**, *2014*, 1547–1556.
- [122] J. Carrazana, A. Jover, F. Meijide, V. H. Soto, J. V. Tato, *J. Phys. Chem. B* **2005**, *109*, 9719–9726.
- [123] J. Rotzler, S. Drayss, O. Hampe, D. Häussinger, M. Mayor, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 2089–2101.

- [124] X. Huang, Y. Han, Y. Wang, Y. Wang, *J. Phys. Chem. B* **2007**, *111*, 12439–12446.
- [125] J. Rotzler, M. Mayor, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, 44–62.
- [126] A. Charlot, A. Heyraud, P. Guenot, M. Rinaudo, R. Auzély-Velty, *Biomacromolecules* **2006**, *7*, 907–913.
- [127] T. Carofiglio, R. Fornasier, V. Lucchini, L. Simonato, U. Tonellato, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 9013–9021.
- [128] L. G. Marinescu, E. G. Doyagüez, M. Petrillo, A. Fernández-Mayoralas, M. Bols, *European J. Org. Chem.* **2010**, *2010*, 157–167.
- [129] O. Bistri-Aslanoff, Y. Blériot, R. Auzely-Velty, M. Sollogoub, *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 3437–3443.
- [130] S. Simova, H.-J. Schneider, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **2000**, 1717–1722.
- [131] C. Dugave, L. Demange, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2475–2532.
- [132] T. Ozawa, Y. Isoda, H. Watanabe, T. Yuzuri, H. Suezawa, K. Sakakibara, M. Hirota, *Magn. Reson. Chem.* **1997**, *35*, 323–332.
- [133] M. W. MacArthur, J. M. Thornton, *J. Mol. Biol.* **1991**, *218*, 397–412.
- [134] D. E. Stewart, A. Sarkar, J. E. Wampler, *J. Mol. Biol.* **1990**, *214*, 253–260.
- [135] A. Bencini, A. Bianchi, E. Garcia-España, M. Micheloni, J. A. Ramirez, *Coord. Chem. Rev.* **1999**, *188*, 97–156.
- [136] C. a Hunter, J. K. M. Sanders, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 5525–5534.
- [137] M. W. Hsiang, R. D. Cole, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **1977**, *74*, 4852–4856.
- [138] L. Cinque, Y. Ghomchi, Y. Chen, A. Bensimon, D. Baigl, *ChemBioChem* **2010**, *11*, 340–343.
- [139] I. Nayvelt, M. T. Hyvönen, L. Alhonen, I. Pandya, T. Thomas, A. R. Khomutov, J. Vepsäläinen, R. Patel, T. a. Keinänen, T. J. Thomas, *Biomacromolecules* **2010**, *11*, 97–105.
- [140] A. Estévez-Torres, D. Baigl, *Soft Matter* **2011**, *7*, 6746–6756.
- [141] K. Yoshikawa, M. Takahashi, V. Vasilevskaya, a. Khokhlov, *Phys. Rev. Lett.* **1996**, *76*, 3029–3031.
- [142] D. Baigl, K. Yoshikawa, *Biophys. J.* **2005**, *88*, 3486–3493.
- [143] J. Carlstedt, D. Lundberg, R. S. Dias, B. Lindman, *Langmuir* **2012**, *28*, 7976–7989.
- [144] V. Wintgens, C. Leborgne, S. Baconnais, V. Burckbuchler, E. Le Cam, D. Scherman, A. Kichler, C. Amiel, *Pharm. Res.* **2012**, *29*, 384–396.

- [145] C.-F. Ke, S. Hou, H.-Y. Zhang, Y. Liu, K. Yang, X.-Z. Feng, *Chem. Commun.* **2007**, 3374–3376.
- [146] Y. Brudno, M. E. Birnbaum, R. E. Kleiner, D. R. Liu, *Nat. Chem. Biol.* **2010**, *6*, 148–155.
- [147] X. Li, D. R. Liu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4848–4870.
- [148] J. Niu, R. Hili, D. R. Liu, *Nat. Chem.* **2013**, *5*, 282–292.
- [149] P. G. a Janssen, S. Jabbari-Farouji, M. Surin, X. Vila, J. C. Gielen, T. F. a De Greef, M. R. J. Vos, P. H. H. Bomans, N. a J. M. Sommerdijk, P. C. M. Christianen, et al., *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 1222–1231.
- [150] A. H. El-Sagheer, T. Brown, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 3958–3964.
- [151] M. A. Liebert, J. Mergny, L. Lacroix, *Oligonucleotides* **2003**, *537*, 515–537.
- [152] J. M. Darlow, D. R. Leach, *J. Mol. Biol.* **1998**, *275*, 3–16.
- [153] C. R. L. Teo, H. Y. Law, C. G. Lee, S. S. Chong, *Clin. Chem.* **2012**, *58*, 568–579.
- [154] M. Broda, E. Kierzek, Z. Gdaniec, T. Kulinski, R. Kierzek, *Biochemistry* **2005**, *44*, 10873–10882.
- [155] A. Tikhomirova, I. V. Beletskaya, T. V. Chalikian, *Biochemistry* **2006**, *45*, 10563–10571.
- [156] T. Vermonden, J. Van Der Gucht, P. De Waard, A. T. M. Marcelis, N. a M. Besseling, E. J. R. Sudhölter, G. J. Fleer, M. a. Cohen Stuart, *Macromolecules* **2003**, *36*, 7035–7044.
- [157] G. Marinescu, S. Ferlay, N. Kyritsakas, M. W. Hosseini, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 11209–11211.
- [158] S. Guieu, Synthèse de Cyclodextrines Multidifférenciées et Mise En Évidence de La Chiralité de Plateforme Par La Catalyse, Sorbonne Universités - UPMC, **2008**.
- [159] C. Rousseau, F. Ortega-Caballero, L. U. Nordstrøm, B. Christensen, T. E. Petersen, M. Bols, *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 5094–5101.
- [160] W. H. Pearson, K. C. Lin, Y. F. Poon, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5814–5819.

Dmitri COLESNIC**Architectures Supramoléculaires Hiérarchiques à Base de Cyclodextrines**

Résumé

La Nature crée des assemblages, de structure primaire (1D) et secondaire (3D) bien maîtrisées, qui réalisent des fonctions biologiques complexes. Dans ce contexte, notre but est de construire des assemblages supramoléculaires hiérarchiques utilisant des monomères de cyclodextrines (CDs), préparés selon la méthode de polyfonctionnalisation des CDs, développée au laboratoire. L'existence d'équilibres compétitifs (auto-inclusion et dimérisation tête à tête) empêchant l'accès aux polymères supramoléculaires (PS) de plus grande taille, a été démontrée. Ainsi, pour s'affranchir de ces espèces compétitives, une stratégie de pontage a été adoptée. Deux familles de composés (mono- et disubstitués) ont été développées montrant des comportements différents. Les composés monosubstitués forment des oligomères supramoléculaires en solution, tandis qu'un assemblage supramoléculaire hiérarchique à l'état solide (trois niveaux) est obtenu avec les dérivés disubstitués. Par ailleurs, le monomère monosubstitué chargé positivement a conduit à une compaction efficace d'une matrice d'ADN double brin, grâce à l'assistance de l'interaction hydrophobe. D'autre part, dans le but de contrôler la taille d'un polymère supramoléculaire à base de CD, un monomère possédant deux fonctions orthogonales (hôte-invité et paire de base) a été développé. En présence d'une matrice simple brin, la formation d'un pseudo-duplexe d'ADN a été observée, stabilisé grâce à la synergie de l'interaction hydrophobe et de l'appariement des paires de bases.

Mots clés : cyclodextrines, polymères supramoléculaires, hiérarchie, hôte-invité, ADN

Résumé en anglais

Biological macromolecules and their assemblies (such as enzymes or viruses) perform extremely complex functions, thanks to their structural control. Our aim is to mimic such elaborated tools and build synthetic hierarchical assemblies using building blocks of cyclodextrin (CD). Using the known DIBAL-H reactivity for polyfunctionalization of CDs several monomers were prepared containing host-guest and electrostatic interactions. Thus, we demonstrated that a competitive self-inclusion and head to head dimerization prevent the formation of larger species in solution. To overcome this problem, a bridging strategy was used to cap the CD monomer and attach the two functionalized sugar units. This led to two types of building blocks (mono- and di-substituted) that showed different behaviour. The monosubstituted compounds formed supramolecular oligomers in solution while disubstituted ones led to a hierarchical supramolecular self-assembly in the solid-state. Furthermore, efficient DNA compaction was performed involving hydrophobic interaction as a result of the use of monosubstituted positively charged CD building blocks. On the other hand, a single stranded DNA was used to control the size of CD-based supramolecular polymers. For this purpose, a CD monomer containing a hydrophobic moiety and a trinucleotide was developed. The host-guest and base pair interaction synergy allowed the formation of a stable DNA pseudo-duplex.

Key-words: cyclodextrins, supramolecular polymers, hierarchy, host-guest, DNA
