



HAL
open science

Synthèses de nouveaux podants et coilants bipyridines-alpha-cyclodextrine et caractérisation de leurs complexes métallo-supramoléculaires

Florian Moretti

► **To cite this version:**

Florian Moretti. Synthèses de nouveaux podants et coilants bipyridines-alpha-cyclodextrine et caractérisation de leurs complexes métallo-supramoléculaires. Chimie de coordination. Université de Lorraine, 2016. Français. NNT : 2016LORR0343 . tel-01757300

HAL Id: tel-01757300

<https://theses.hal.science/tel-01757300>

Submitted on 3 Apr 2018

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.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>



UNIVERSITÉ
DE LORRAINE



Université de Lorraine – Faculté des Sciences et Technologies

Ecole Doctorale Synthèses, Expériences, Simulations, Applications : de la Molécule aux Edifices
Supramoléculaires (SESAMES)

Thèse

Présentée pour l'obtention du titre de

Docteur de l'Université de Lorraine

En Chimie et Physicochimie Moléculaires

Par

Florian MORETTI

Soutenance publique le 13/01/2016

Synthèses de nouveaux Podants et Coilants Bipyridines- α - Cyclodextrine et Caractérisation de leurs Complexes Métallo-Supramoléculaires

Membres du jury :

Pr. Sophie Fourmentin	Université du Littoral Côte d'Opale, UCEIV, MRE11 (Rapporteur)
Dr. Nathalie Jarroux	Université d'Evry, LAMBE, UMR 8587 (Rapporteur)
Dr. Philippe Gros	DR CNRS, Université de Lorraine, SRSMC, UMR 7565 (Examineur)
Dr. Stéphane Manuel	Université d'Artois, UCCS, UMR 8181 (Examineur)
Pr. Alain Marsura	Université de Lorraine, SRSMC, UMR 7565 (Directeur de thèse)
Dr. Florence Dumarçay	Université de Lorraine, SRSMC, UMR 7665 (Co-Directrice de thèse)

Laboratoire Structure et Réactivité des Systèmes Moléculaires Complexes (SRSMC) - UMR 7565
Faculté des Sciences et Technologies
BP 239, 54506 Vandoeuvre-lès-Nancy

A Titouan, mon fils

A Amandine, ma compagne

Cette thèse a été réalisée au laboratoire
Structure et Réactivité des Systèmes Moléculaires Complexes (UMR SRSMC 7565),
au sein de l'équipe HéCRIN
à la Faculté des Sciences et Technologies, Université de Lorraine.

Je remercie Madame le professeur **Sophie Fourmentin** et Madame le docteur **Nathalie Jarroux** pour avoir accepté de corriger ce travail en tant que rapporteurs. Je remercie également Monsieur le docteur **Philippe Gros** et Monsieur le docteur **Stéphane Menuel** pour avoir accepté d'être examinateur de cette thèse.

Je remercie Monsieur le professeur **Alain Marsura** pour m'avoir accueilli au sein de son équipe, pour avoir dirigé cette thèse, pour m'avoir guidé et conseillé tout au long de ce doctorat et pour sa sympathie et son affabilité.

Je remercie Madame le docteur **Florence Dumarçay** pour la qualité de son encadrement, sa disponibilité, son enthousiasme, ses précieux conseils qui m'ont aidé à prendre les bonnes décisions et sa gentillesse.

Je remercie tout particulièrement Monsieur **Tioga Gulon**, pour m'avoir fait gagner un temps précieux en synthétisant les quantités nécessaires de molécules de base utilisées au cours de mon travail ainsi que pour sa sympathie.

Je remercie également Madame **Brigitte Fernette** et Madame le docteur **Françoise Chrétien** pour le service de RMN 400, Madame **Sandrine Adach** pour le service de microanalyse et Monsieur le docteur **Fabien Lachaud** pour le service de spectrométrie de masse ainsi que pour sa gentillesse et ses précieux conseils.

Je remercie Monsieur le docteur **Sebastien Giroux**, Monsieur **Stéphane Parant** et Madame le docteur **Katalin Selmeczi** pour l'étude physico-chimique, leur implication et leurs nombreux conseils.

Je remercie Monsieur **Jonathan Lafouge** pour m'avoir épaulé pour la synthèse de molécules lors de son stage de Licence.

Je remercie Monsieur **Thibaut Duchanois**, Monsieur **Robin Cisneros** et Monsieur le docteur **Nicolas Nérainbourg** pour leur bonne humeur quotidienne au sein du laboratoire. Je les remercie également avec tous les membres de l'association Rock Universitaire de Nancy pour les bons moments musicaux et conviviaux passés ensemble.

Je remercie chaleureusement Madame le docteur **Corinne Comoy** pour m'avoir appris de très nombreuses choses au cours de mes études et lors de mes premiers pas dans ce laboratoire et grâce à qui j'ai pu arriver jusqu'ici.

Je remercie ma compagne **Amandine** pour m'avoir soutenu (et subi) pendant ces longues et parfois difficiles années de thèse.

Enfin je remercie chaleureusement tous les permanents et étudiants du laboratoire SRSMC que j'ai côtoyés pour leur sympathie tout au long de cette thèse et avec qui j'ai aimé travailler.

Table des abréviations.....	9
Introduction générale.....	11
Chapitre I : Etat de l'art antérieur.....	13
1. Les cyclodextrines : Généralités et Applications.....	15
1.1. Structure des cyclodextrines	15
1.2. Nomenclature des cyclodextrines	16
1.3. Propriétés d'inclusion.....	17
1.4. Production des cyclodextrines	18
1.5. Utilisation des cyclodextrines.....	19
2. Cyclodextrines modifiées	19
2.1. Monofonctionnalisation	20
2.2. Difonctionnalisation	20
2.3. Trifonctionnalisation.....	22
2.4. Tétrafonctionnalisation	26
2.5. Perfonctionnalisation	27
3. Métalocyclodextrines	27
3.1. Catalyseurs et biomimes	28
3.2. Systèmes photo-actifs	32
4. Conclusion.....	35
Chapitre II : Travaux personnels.....	37
1. Molécules cibles	39
2. Synthèse des systèmes difonctionnels.....	39
2.1. Synthèse des unités cyclodextrines.....	39
2.2. Synthèse des unités bipyridines	41
2.3. Etude de l'assemblage direct.....	43
2.4. Etude de la variation de l'électrophile	44
2.5. Etude de la variation de la base	46
2.6. Etude de la variation du nucléophile.....	48
2.7. Autres facteurs pouvant influencer la réaction.....	49
3. Synthèse des systèmes trifonctionnels	51
3.1. Synthèse des unités cyclodextrines trifonctionnalisées.....	51
3.2. Synthèse des unités bipyridines asymétriques	54
3.2.1. Différenciation par substitution sélective	54
3.2.2. Différenciation par protection sélective.....	55
3.2.2.1. Le groupement protecteur Fmoc.....	57
3.2.2.2. Le groupement protecteur Boc.....	59
3.3. Synthèse des systèmes bipyridines-cyclodextrines.....	59
3.3.1. La réaction Staudinger-Aza-Wittig.....	59
3.3.2. Synthèse du tripode A,C,E-tris(bipyridyl)- α -CD.....	60
3.3.3. Synthèse du tripode protégé Boc	63

3.3.4. Déprotection du tripode protégé Boc	64
3.3.5. Tentative de synthèse du coilant.....	66
4. Conclusion.....	67
Chapitre III : Propriétés physicochimiques.....	69
1. Matériel et méthodes	71
1.1. Titration UV-visible	71
1.2. Méthode de variation continue.....	72
1.3. Calcul des constantes d'association	73
1.4. Dichroïsme circulaire	74
1.4.1. Principe.....	74
1.4.2. Effet Cotton	76
1.5. Mesures de fluorescence	77
2. Spectroscopie UV-visible.....	78
2.1. Titrations UV-visible	78
2.1.1. Théorie HSAB.....	78
2.1.2. Titrations avec les métaux mous.....	79
2.1.3. Titrations avec les métaux frontières.....	83
2.1.4. Titrations avec les métaux durs.....	90
2.2. Calcul des constantes d'association	94
3. Dichroïsme circulaire	94
4. Fluorescence	98
Conclusion et perspectives	101
Partie Expérimentale.....	103
Liste des références.....	118
Synopsis moléculaire.....	Erreur ! Signet non défini.

Table des abréviations

α -CD	Cyclomaltohexaose (α -cyclodextrine)
AcOEt	Acétate d'éthyle
AIBN	2,2'-azo-bis-isobutironitrile
AQS	Anthraquinone Sulfate
ATR	Attenuated total reflectance (technique et appareillage infra rouge)
β -CD	cyclomaltoheptaose (β -cyclodextrine)
Bn	Benzyl
Boc	<i>tert</i> -butoxycarbonyl (groupe protecteur)
CCM	Chromatographie sur couche mince
CD	Cyclodextrine (terme général)
C_m	Concentration massique
δ_H, δ_C	Déplacement chimique RMN par rapport au TMS
d	doublet (RMN)
Da	Dalton (SM)
DCTB	<i>trans</i> -2-[3-(4- <i>tert</i> -Butylphenyl)-2-méthyl-2-propenylidene]malononitrile
DHB	Acide 2,5-Dihydroxybenzoïque
DIBAL-H	Hydruide de diisobutylaluminium
DMAP	4-diméthylaminopyridine
DMF	Diméthylformamide
DMSO	Diméthylsulfoxyde
éq.	Nombre d'équivalents
F	Point de fusion
Fmoc	9-fluorènylméthoxycarbonyl (groupe protecteur)
γ -CD	cyclomaltooctaose (γ -cyclodextrine)
IES-SMHR	Ionisation électrospray – Spectrométrie de masse haute résolution
IR	Infrarouge
<i>J</i>	Constante de couplage en RMN
KHMDS	bis(triméthylsilane)amidure de potassium (Potassium HexaMethylDiSilazide)
m	multiplet (RMN)
<i>m/z</i>	Rapport masse sur charge (SM)
MALDI	Matrix Assisted Laser Desorption/Ionisation (spectrométrie de masse)
NBS	N-bromosuccinimide
ppm	Partie par million
Rdt	Rendement de la réaction
R_f	Rapport frontal (CCM)
RMN	Résonance magnétique nucléaire
s	singulet (RMN)
SAW	réaction de Staudinger-Aza-Wittig
SM	Spectrométrie de masse
^sTr	tris(4- <i>tert</i> -butylphenyl)méthyl (super-trityl, groupement protecteur)
Su	Succinimide
t	triplet (RMN)
T_A	Température ambiante
TBDGU	Tétrabromo-diphénylglycoluril
THP	Tétrahydropyranyle (groupe protecteur)
Tr	Triphénylméthyle (trityl, groupe protecteur)
TMS	Tétraméthylsilane
UV	Ultra-violet

Introduction générale

Depuis toujours, la chimie s'oriente vers des objets de plus en plus sophistiqués pour répondre à des besoins applicatifs de plus en plus précis. En ce sens, la chimie supramoléculaire a pour vocation de permettre de faire tendre la synthèse en laboratoire vers des objets aux propriétés uniques se rapprochant des mécanismes que l'on trouve dans le monde du vivant. Ces architectures moléculaires se retrouvent fréquemment dans des domaines d'applications variés tels que l'électronique moléculaire, la chimie pharmaceutique, la photonique ou encore l'optique non linéaire.

Dans ce cadre, notre laboratoire et notre équipe s'intéressent depuis plusieurs années à explorer la chimie supramoléculaire et les propriétés de ses objets. Les cyclodextrines y ont une place forte en vertu de leurs propriétés et forment la base d'édifices supramoléculaires complexes.

La synthèse de différentes molécules coordinantes de type cyclodextrine-bishétérocycles nous a permis de démontrer l'énorme potentiel applicatif de ce type de complexes avec des métaux de transition ou des lanthanides par leurs propriétés singulières. La réalisation de molécules de type cyclodextrine-tris(bipyridine) possédant deux sites de complexation distincts a montré des propriétés de complexation sélectives en fonction de la nature du métal et une structure hélicoïdale fortement chirale pour certains métaux.

Au cours de ce travail, nous nous sommes donc penchés sur la synthèse totale de nouvelles structures coordinantes appelées « coilants » constituées d'unités cyclodextrines et de deux ou trois unités bipyridines. Nous avons également réalisé une étude approfondie des propriétés de coordinations d'un nouveau podant (tripode) cyclodextrine-tris(bipyridine) avec des cations de transition.

Chapitre I

Etat de l'art antérieur

1. Les cyclodextrines : Généralités et Applications

1.1. Structure des cyclodextrines

Les cyclodextrines sont des oligosaccharides cycliques formées d'unités glucopyranose (D-glucose) liées entre elles en α -(1,4) (Schéma 1). Parmi les cyclodextrines, s'en distinguent trois dont le nombre de sous-unités glucose sont respectivement de 6 pour l' α -cyclodextrine (α -CD **1**), de 7 pour la β -cyclodextrine (β -CD **2**) et de 8 pour la γ -cyclodextrine (γ -CD **3**) (Schéma 2).

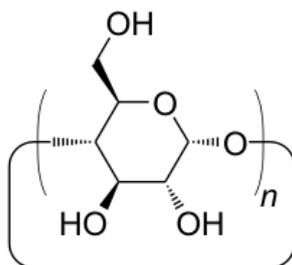


Schéma 1 : Structure générale des cyclodextrines

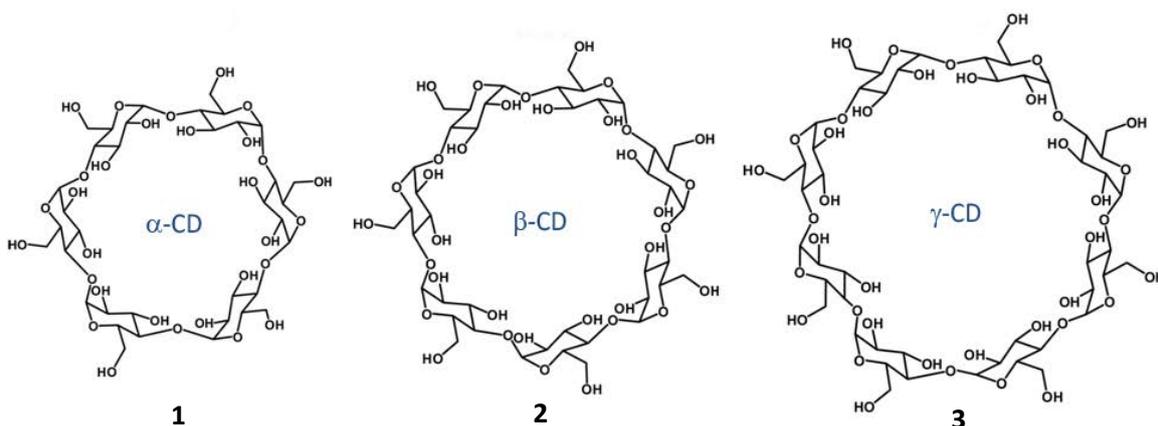


Schéma 2 : Structure développée (glucoses en forme chaise) des trois principales cyclodextrines

La stéréochimie des sous unités glucose et la façon dont elles sont reliées entre elles donnent aux cyclodextrines une forme globale tronconique (forme couramment utilisée pour les représenter) sur laquelle les fonctions hydroxyles des glucoses sont disposées sur deux faces (Schéma 3).



Schéma 3 : Représentation tronconique des trois principales cyclodextrines

La face la plus resserrée est appelée face primaire en raison de la présence des hydroxyles primaires de chaque unité glucose et l'autre est appelée face secondaire en raison de la présence des

hydroxyles secondaires de chaque unité glucose. Pour alléger la lecture, les cyclodextrines sont usuellement représentées sous la forme schématique d'un tronc de cône duquel ressortent les hydroxyles primaires et secondaires (Schéma 4).

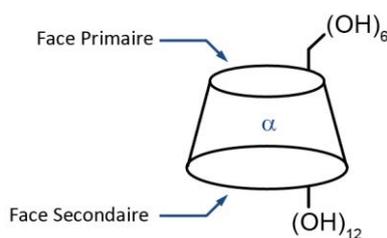


Schéma 4 : Représentation tronconique simplifiée de l'α-cyclodextrine 1

1.2.Nomenclature des cyclodextrines

Les cyclodextrines sont nommées d'après la nomenclature classique des sucres. Ainsi, les positions des atomes sur les sous-unités glucose sont numérotées de 1 à 6 en partant du carbone anomérique. Par ailleurs, les unités glucose d'une cyclodextrine sont numérotées selon l'IUPAC en chiffres romains, mais il est plus courant de les trouver numérotées en lettres majuscules (de A à F de manière contiguë pour l'α-cyclodextrine) nomenclature usuelle proposée par Breslow¹ en 1978.

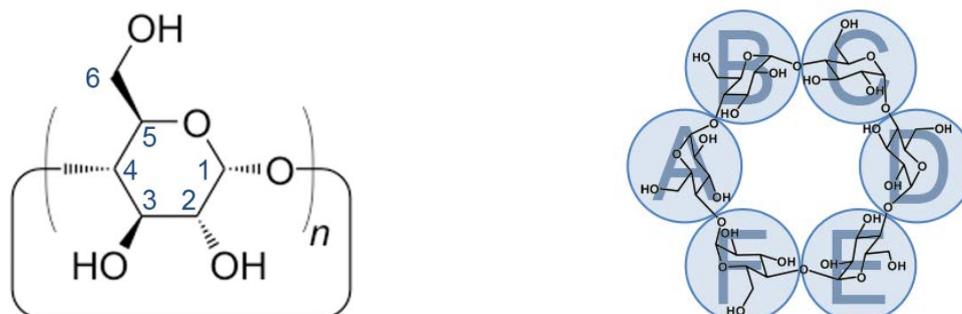


Schéma 5 : Numérotation des unités glucose (gauche) et numérotation des différentes unités glucoses sur l'α-CD 1 (droite)

La nomenclature IUPAC servant à ne laisser aucun doute sur la structure d'une molécule, les noms des cyclodextrines fonctionnalisées deviennent rapidement compliqués. De ce fait, il est d'usage d'utiliser un nom simplifié, plus spécifique à la chimie des cyclodextrines pour en alléger la lecture ; il en sera de même dans ce manuscrit. Ainsi la molécule $2^A, 2^B, 2^C, 2^D, 2^E, 2^F, 3^A, 3^B, 3^C, 3^D, 3^E, 3^F, 6^A, 6^B, 6^C, 6^D, 6^E, 6^F$ -octadecakis-O-(phénylméthyl)-cyclomaltohexaose pourra être simplifiée en *perbenzyle-α-CD* (**4**).

Par souci de légèreté d'écriture, les différentes cyclodextrines utilisées dans ce manuscrit seront souvent représentées sous la forme tronconique sur lequel les fonctions ayant des positions non-triviales seront précisées. Les autres positions identiques (généralement les autres fonctions hydroxyles, méthoxy et benzoxy) apparaitront simplement sur le côté du tronc de cône pour préciser que ces fonctions apparaitront partout ailleurs sur la cyclodextrine, aussi bien sur la face primaire que la face secondaire (Schéma 6).

¹ Breslow, R. ; Doherty, J.B. ; Guillot, G. ; Lipsey, C. *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, *100*, 3227-3229.

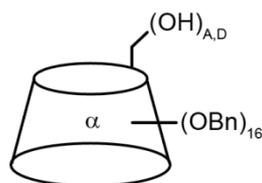


Schéma 6 : Représentation tronconique de la molécule A,D-dihydroxy-perbenzyl-α-cyclodextrine 4

1.3. Propriétés d'inclusion

Cette forme tronconique des cyclodextrines leur permet d'être des molécules possédant une cavité hydrophobe offrant la possibilité de former des complexes d'inclusion avec de petites molécules. En effet, la stéréochimie des unités glucose est telle que les fonctions hydroxyles des cyclodextrines sont situées sur l'extérieur du tronc de cône, le rendant hydrophile. A l'inverse, l'intérieur des cyclodextrines est plutôt hydrophobe en raison du positionnement des groupes CH des unités glucose.

Ces complexes hôte-invité ou complexes d'inclusion sont le résultat de l'interaction entre un hôte (la cyclodextrine) et un invité (molécule organique). La formation d'un complexe d'inclusion en solution aqueuse se fait lorsque les molécules d'eau à l'intérieur de la cavité sont retirées et qu'une molécule invitée (hydrophobe) les remplace. La somme de ces deux opérations est énergétiquement favorable en raison de la diminution d'enthalpie du système². En effet, le système initial est très défavorisé par les interactions hydrophobes entre la molécule invitée et le solvant d'une part et entre les molécules de solvant à l'intérieur de la cyclodextrine et la paroi hydrophobe de la cyclodextrine d'autre part (Schéma 7). Ainsi, la constante d'association K traduisant la formation du complexe CD-invité entre une cyclodextrine CD et un invité sera comprise entre 0 et 10⁵ (où 0 traduit l'impossibilité à former le complexe et 10⁵ la valeur maximale pour un complexe d'inclusion³).

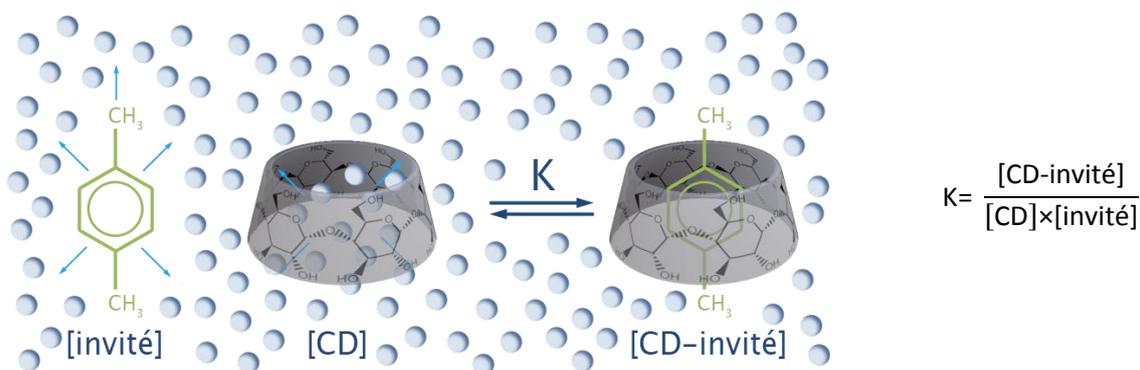


Schéma 7 : Représentation de la formation d'un complexe d'inclusion et constante d'association

Il est possible de suivre la formation d'un complexe d'inclusion entre une CD hôte et une molécule invitée en regardant par exemple les déplacements chimiques en RMN des protons H₃ et H₅ (pointant vers l'intérieur de la cavité), par spectroscopie infrarouge ou encore par diffraction des rayons-X .

² Saenger, W. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1980**, *19*, 344-362.

³ Thomson, D. O. *Crit. Rev. Ther. Drug*, **1997**, *14*, 1-104.

1.4. Production des cyclodextrines

Découvertes en 1891 par Villiers⁴, les cyclodextrines (nommées à l'époque « celluloses ») sont des molécules aux propriétés proches de la cellulose issues de la digestion de la bactérie *Bacillus amylobacter*. Aujourd'hui encore, les cyclodextrines sont produites industriellement par dégradation de l'amidon par des bactéries comme *Paenibacillus macerans* (Schéma 8), *Bacillus circulans* ou encore *Alcalophylicacilli*⁵.

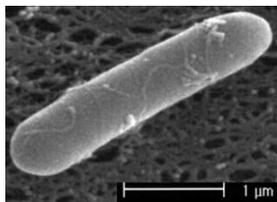


Schéma 8 : Image par microscopie électronique de *Paenibacillus macerans*

Ces bactéries sont dotées en effet d'enzymes, les cyclodextrines glucosyl transférases (CGTases), donnant un mélange d'oligosaccharides. Des précipitations sélectives par différents solvants comme le 1-décanol, le toluène ou la cyclohexadeca-8-ène permettent d'obtenir respectivement l' α -CD, le β -CD et la γ -CD avec des rendements corrects de 40 à 60% (Schéma 9).

Par ailleurs, par manipulation génétique sur ces bactéries, il est également possible de créer des enzymes spécifiques à la formation de chaque cyclodextrine et ainsi obtenir de façon quasi-quantitative les cyclodextrines voulues sans avoir à les séparer d'un mélange⁶.

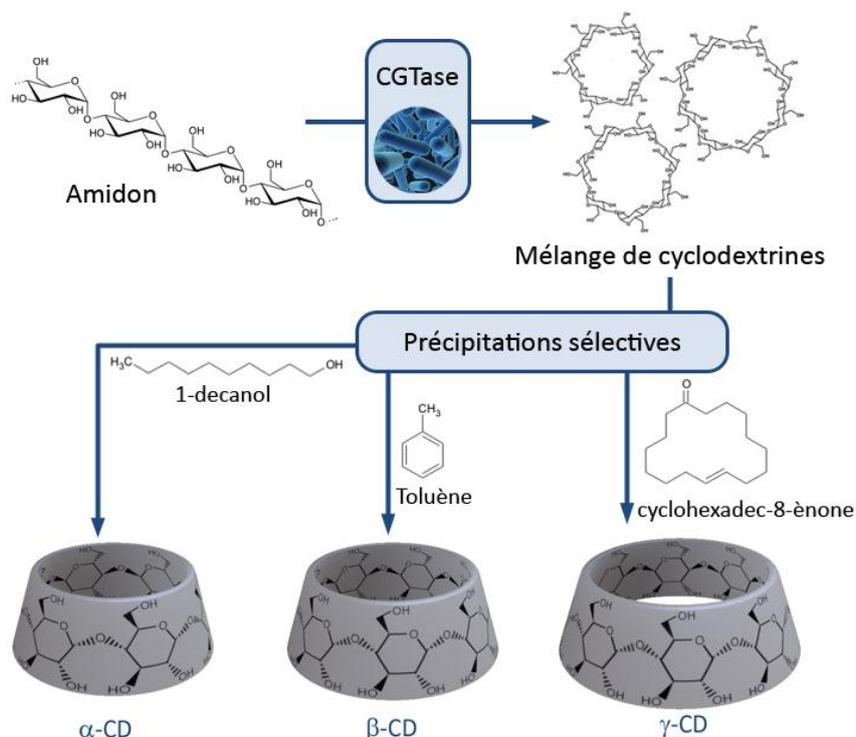


Schéma 9 : Voie de production industrielle des trois cyclodextrines

⁴ Villiers, A. C. R. *Acas. Sci.*, **1891**, 112, 536.

⁵ Szejtli, J. "Cyclodextrin Technology" in *Topics in Inclusion Science*, **1988**, J.E.D Davies, Kluwer, Dordrecht

⁶ Toth, B. *Wacker World Wide Corporate Magazine* 3.5, **2005**, 28-33

1.5. Utilisation des cyclodextrines

Grâce aux méthodes de production permettant d'avoir des cyclodextrines à bas prix (environ 2€/g pour une β -cyclodextrine de qualité pharmaceutique) et par leurs propriétés chimiques et physico-chimiques intéressantes, les cyclodextrines font l'objet d'un intérêt croissant que ce soit dans la recherche académique ou dans leur utilisation dans l'industrie. Ainsi, le nombre de publications concernant les cyclodextrines a augmenté de manière exponentielle depuis les années 1980 (Figure 1).

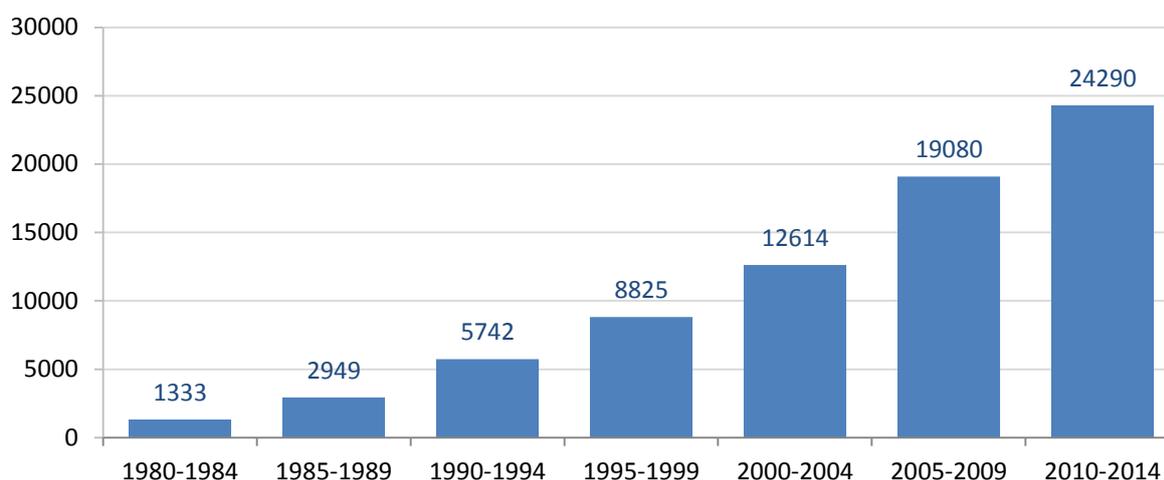


Figure 1 : Nombre de publications comprenant le terme 'cyclodextrin' de 1980 à 2014

Dans l'industrie, on trouve également les cyclodextrines sous diverses formes dans des médicaments (les patchs anti-tabac *Nicorette*[®] *Microtab*, contenant un complexe β -cyclodextrine/nicotine), dans l'alimentaire comme additif (E 459 pour la β -cyclodextrine) dans de nombreuses préparations de type boissons instantanées en poudre et « amuse-gueules » ou comme émulsifiant (utilisation par exemple en substitution à l'œuf dans une mousse au chocolat light) ou dans la cosmétique et les produits ménagers pour fixer les molécules odorantes (Febreze[®]).

2. Cyclodextrines modifiées

Les cyclodextrines étant porteuses de trois fonctions hydroxyles chimiquement différentes par sous unité glucoses (OH-2, OH-3 et OH-6), il est possible de les fonctionnaliser sélectivement. Les hydroxyles primaires (OH-6) étant les moins encombrés, les plus basiques et nucléophiles, ils sont généralement les premiers à réagir sur les électrophiles.

Dans ce manuscrit, nous nous intéresserons uniquement à l' α -cyclodextrine. En effet, sa structure à 6 glucoses offre la possibilité d'obtenir des cyclodextrines modifiées par 2 ou 3 fonctions réparties symétriquement. Ces cyclodextrines modifiées présentent alors un grand intérêt pour l'élaboration d'édifices moléculaires de structure contrôlée.

Dans cette partie, nous traiterons quelques exemples de fonctionnalisations sélectives de l' α -cyclodextrine ainsi que des réactions clés permettant l'obtention des molécules étudiées dans ce manuscrit.

2.1. Monofonctionnalisation

La monofonctionnalisation d'une cyclodextrine native réside principalement dans l'utilisation d'un défaut de réactif. Une des réactions les plus utilisées permettant l'accès à différentes cyclodextrines mono-fonctionnalisées est la mono-tosylation. La réaction entre une cyclodextrine native et le chlorure de tosylo dans la pyridine donne après recristallisation dans l'eau, la cyclodextrine mono-tosylée **5** avec un rendement d'environ 30%^{7,8}. Ce faible rendement peut être expliqué non seulement par l'utilisation d'un défaut de réactif (0.5 éq.) mais également par l'élimination partielle du tosylate par la pyridine formant une cyclodextrine insaturée⁹.

Cette cyclodextrine mono-tosylée permet ensuite d'avoir accès à une grande diversité de dérivés en remplaçant le groupe partant tosylate par un nucléophile (Schéma 10), ou d'être utilisé comme monomère en vue d'un greffage sur polymères^{10,11}.

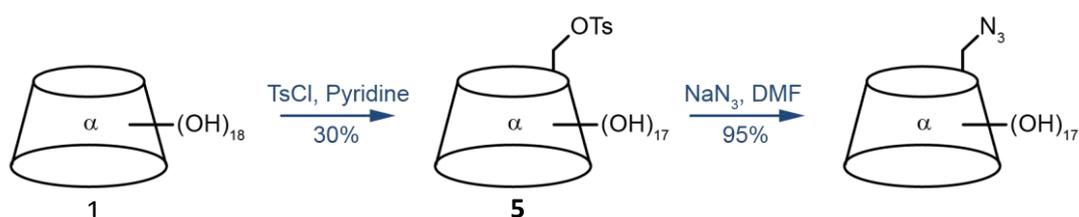


Schéma 10 : Exemples de synthèses de cyclodextrines mono-fonctionnalisées

2.2. Difonctionnalisation

Du fait de leur structure, la difonctionnalisation en position 6 d'une α -CD peut conduire à trois cyclodextrines différentes. En effet, en partant d'une cyclodextrine fonctionnalisée en position A, cinq molécules peuvent être formées par une deuxième fonctionnalisation (AB, AC, AD, AE et AF) mais seules trois de ces molécules sont uniques par symétrie C_6 (AF est identique à AB et AC est identique à AE) (Schéma 11).

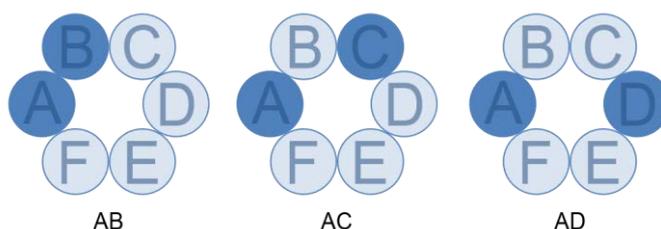


Schéma 11 : Les trois α -CD possibles d'une difonctionnalisation en position 6

Dans ce contexte, il est aisément compréhensible qu'une difonctionnalisation non sélective conduira à un mélange statistique de ces trois cyclodextrines. Pour obtenir un seul de ces isomères de manière conséquente, il est donc nécessaire de trouver des méthodes plus sélectives.

Une des méthodes utilisées est le pontage de la cyclodextrine par un réactif difonctionnel. L'espace entre les deux fonctions sur le réactif permet d'être sélectif envers un seul des régioisomères de

⁷ Melton, L. D. ; Slessor, K. N. *Carbohydrate Research*, **1971**, *18*, 29-37.

⁸ Takahashi, K. ; Hattori, K. ; Toda, F. *Tetrahedron Letters*, **1984**, *25*, 3331-3334.

⁹ Croft, A. P. ; Bartsch, R. A. *Tetrahedron*, **1983**, *39*, 1417-1474.

¹⁰ Jiang, L. Y. ; Chung, T. S. *J. Membr. Sci.*, **2010**, *346* (1), 45-58.

¹¹ Gosselet, N. M. ; Naranjo, H. ; Renard, E. Amiel, C. ; Sebillé, B. *Eur. Polym. J.*, **2002**, *38* (4), 649-654.

cyclodextrine. Ainsi, Armspach, Matt et coll.¹², ont pu obtenir une α -cyclodextrine fonctionnalisée en A,B grâce à des 1,3-bis[bis(aryl)chlorométhyl]benzenes avec des rendements allant jusqu'à 55%. De manière similaire, Fujita et coll.¹³ ont réussi à obtenir une α -cyclodextrine fonctionnalisée en A,C grâce au dichlorure de dibenzofurane-2,8-disulfonyle (Schéma 12).

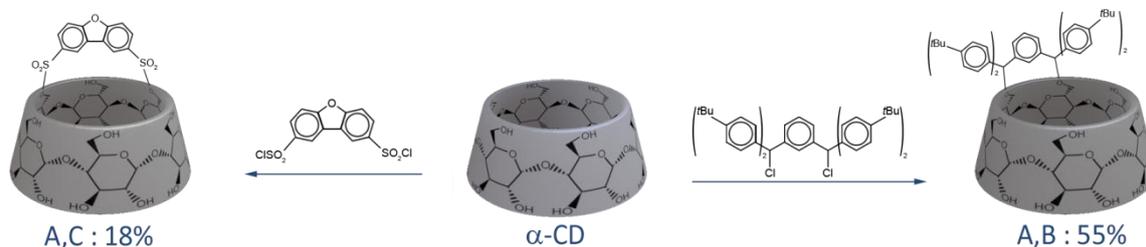


Schéma 12 : Difonctionnalisation sélective par pontage de l' α -cyclodextrine

Une autre méthode très utilisée est celle développée par Sinaÿ et Sollogoub^{14,15,16}. Elle consiste en la déprotection sélective de l' α -cyclodextrine perbenzylée **12** par un hydrure d'aluminium (TIBAL et DIBAL-H) et conduisant à la A,D-dihydroxy-perbenzyle- α -CD **4** avec de très bons rendements pouvant aller jusqu'à 83% (Schéma 13).

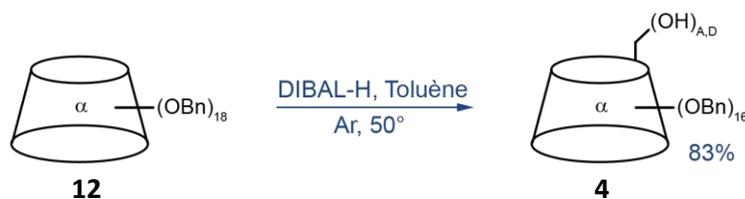


Schéma 13 : Synthèse de la A,D-dihydroxy-perbenzyle- α -CD **4**

La grande sélectivité en position 6 de l'unité glucose est expliquée par la complexation du DIBAL sur les doublets des oxygènes 6 et anomérique et la régiosélectivité en A,D est expliquée par l'encombrement généré par le positionnement de molécules de DIBAL coordonnées sur la face primaire (Schéma 14).

¹² Armspach, D. ; Poorters, L. ; Matt, D. ; Benmerad, B. ; Balegroune, F. ; Toupet, L. *Org. Biomol. Chem.*, **2005**, 3, 2588-2592.

¹³ Koga, K. ; Yuan, D. ; Fujita, K. *Tetrahedron Letters*, **2000**, 41, 6855-6857

¹⁴ Pearce, A.J. ; Sinaÿ, P. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2000**, 39, 3610-3612.

¹⁵ Wang, W. ; Pearce, A. J. ; Zhang, Y. ; Sinaÿ, P. *Tetrahedron: Asymetry*, **2001**, 12, 517-523

¹⁶ Lecourt, T. ; Herault, A. ; Pearce, A. J. ; Sollogoub, M. ; Sinaÿ, P. *Chem. Eur. J.*, **2004**, 10, 2960-2971.

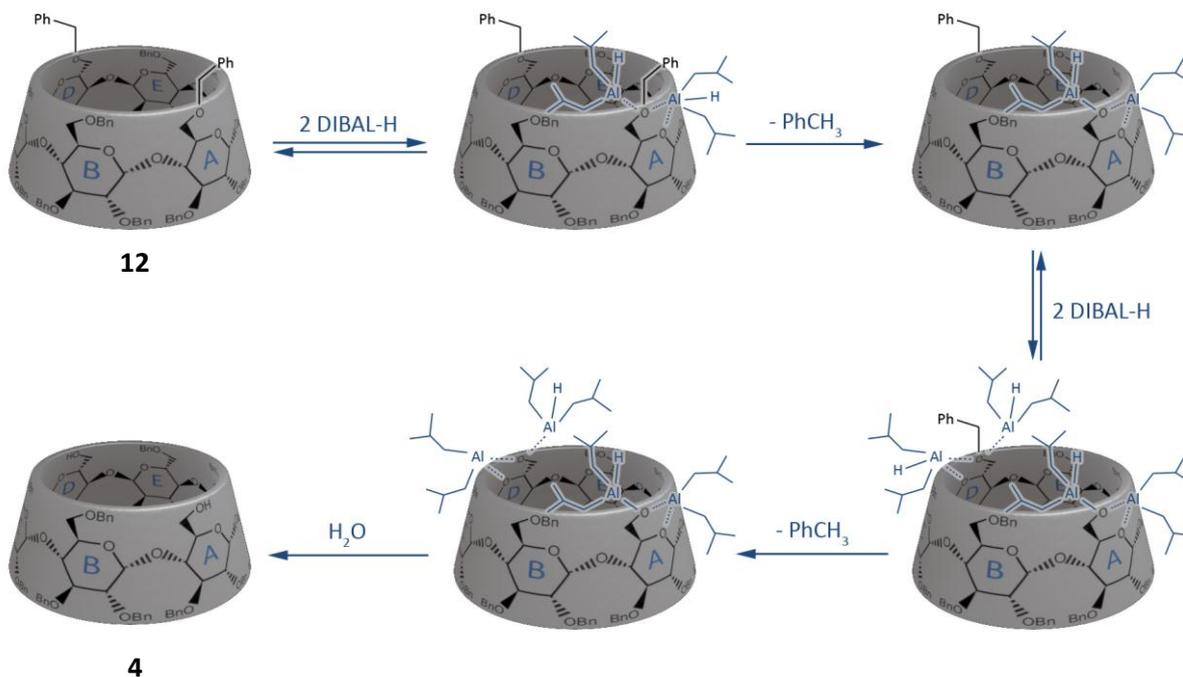


Schéma 14 : Mécanisme de di-débenzylation sélective

Cette réaction étant réalisée grâce à l'action conjointe de molécules de DIBAL-H complexées sur la cyclodextrine, son succès est très dépendant des conditions de dilution et de la température¹⁷ (Tableau 1).

DIBAL-H	Conditions	di-débenzylée	Mono-débenzylée
120 éq.	0,5M, 50°C, 2h	82%	0%
30 éq.	1M, 50°C, 3h	82%	0%
30 éq.	0,1M, TA, 2h	21%	64%
10 éq.	1M, 50°C, 30min	0%	49%
2 éq.	1M, 50°C, 2h	0%	58%

Tableau 1 : Débenzylations en fonction des conditions opératoires

2.3. Trifonctionnalisation

De la même manière que pour la difonctionnalisation, la trifonctionnalisation aléatoire sur les positions 6 d'une α -cyclodextrine native pourra conduire à quatre régioisomères différents (les autres combinaisons étant redondantes par symétrie C6).

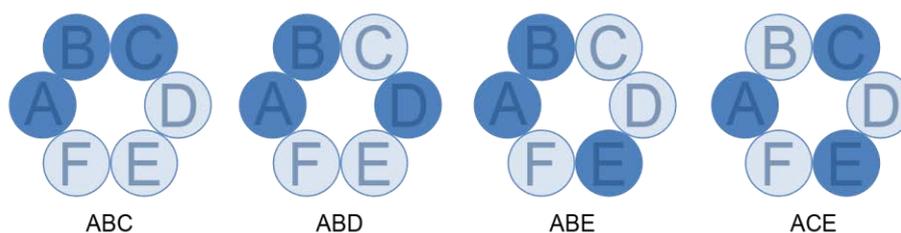


Schéma 15 : Les quatre α -cyclodextrines possibles d'une trifonctionnalisation en position 6

Parmi ces quatre régioisomères, seul la ACE présente un intérêt dans l'élaboration d'édifices moléculaires symétriques. Malheureusement, au regard de la statistique, il existe 20 façons

¹⁷ Guieu, S. ; Sollogoub, M. *Journal of Organic Chemistry*, **2008**, 73, 2819-2828.

différentes de positionner trois fonctionnalités sur les six disponibles (coefficient binomial 3 parmi 6) et seules deux de ces façons correspondent à la ACE (ACE et BDF) (Tableau 2). Utiliser une méthode aléatoire pour trifonctionnaliser une cyclodextrine pourrait donc, en considérant que tout a été trifonctionnalisé, conduire au mieux à un rendement de 10%.

$C_n^k = \frac{n!}{k!(n-k)!}$	$C_6^3 = 20$	ABC	ACE	BCD	BEF
		ABD	ACF	BCE	CDE
		ABE	ADE	BCF	CDF
		ABF	ADF	BDE	CEF
		ACD	AEF	BDF	DEF

Tableau 2 : Les 20 possibilités d'arranger 3 fonctions sur les 6 sites disponibles

Il est donc nécessaire d'utiliser des fonctionnalisations plus sélectives pour obtenir l'isomère voulu. Pourtant, il existe peu de méthodes sélectives décrites dans la littérature pour la trifonctionnalisation symétrique (ACE) des positions 6 de l' α -cyclodextrine.

Pour essayer de cerner la difficulté pour obtenir des cyclodextrines trifonctionnalisées symétriques, il est important de regarder tout ce qui peut se produire. En partant du principe que les différentes fonctionnalisations se font les unes après les autres, on peut connaître les différentes voies de fonctionnalisation des positions 6 de l' α -cyclodextrine (Schéma 16).

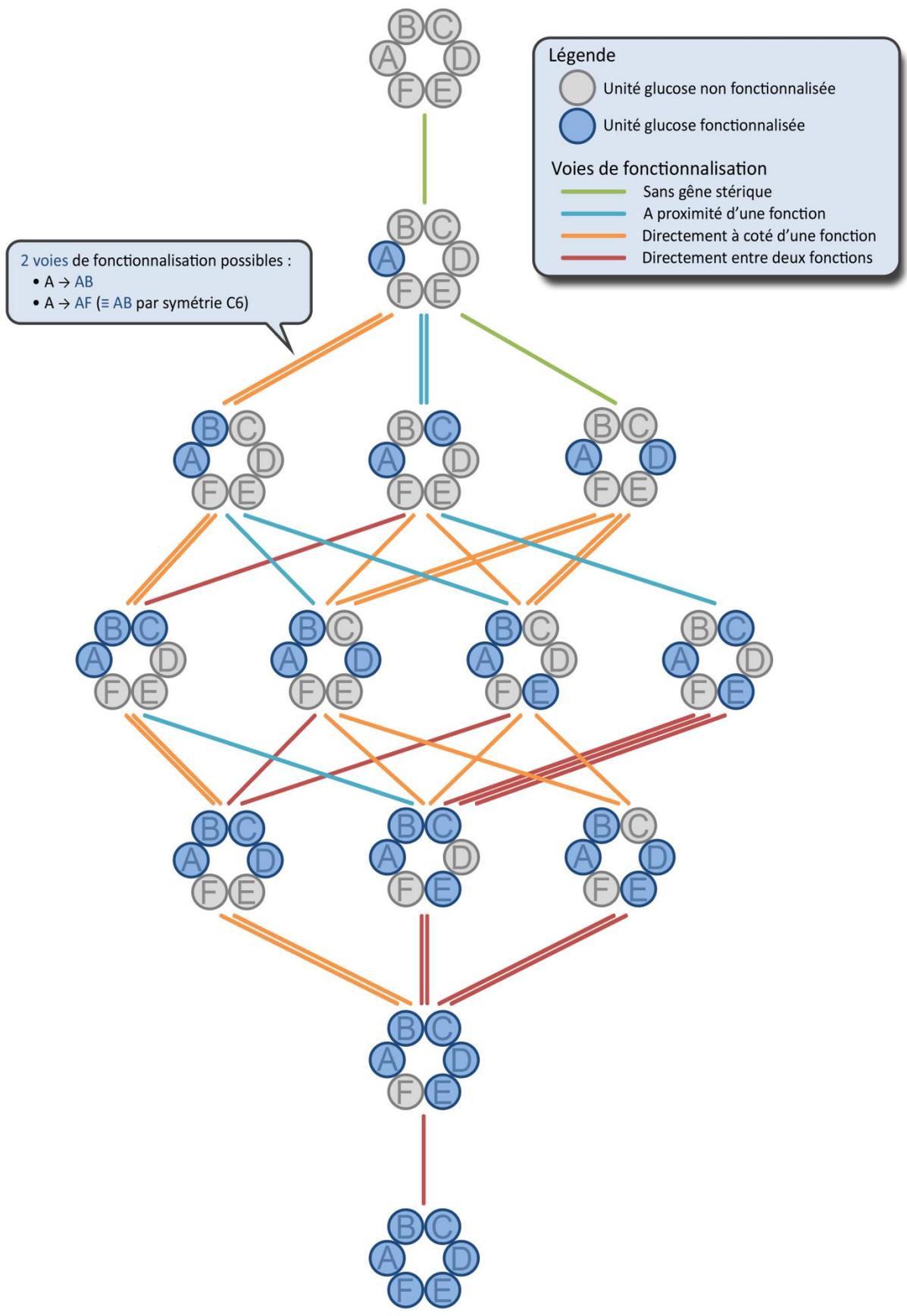


Schéma 16 : Voies de fonctionnalisation de la position 6 de l'α-cyclodextrine

Sur ce schéma, les voies de fonctionnalisation sont différenciées selon qu'elles mènent à une fonctionnalisation sur une position sans gêne stérique (e.g. AD, trait vert), avec un voisin proche (e.g. AC, trait bleu), avec un voisin direct (e.g. AB, trait orange), ou avec deux positions voisines déjà fonctionnalisées (e.g. ABC, trait rouge). Il est également important de préciser, pour la justesse statistique, que certaines voies sont doublées ou triplées lorsqu'elles mènent à deux ou trois cyclodextrines identiques par symétrie C₆ (e.g. AB et AF).

On se rend ici compte que les voies menant à la trifonctionnalisation symétrique ACE ne comportent que des voies où les fonctionnalisations successives se font sur des unités glucoses n'ayant pas de voisin direct déjà fonctionnalisé. Ainsi, l'utilisation de groupes fonctionnels encombrants pourra privilégier la formation de cyclodextrines ACE. Cependant, la formation intermédiaire d'une cyclodextrine difonctionnelle de type AD (non gênée stériquement) sera compétitive et mènera aux cyclodextrines de type ABD et ABE.

Avec ces constatations, on peut imaginer une réaction hypothétique idéale où les fonctionnalisations sur des positions ayant déjà au moins un voisin fonctionnalisé (voies oranges et rouges) sont interdites par gêne stérique et où les autres fonctionnalisations (voies vertes et bleues) sont totales. Cette réaction conduira donc statistiquement au mieux à la formation d'une cyclodextrine trifonctionnalisée ACE avec un rendement de 67% et d'une cyclodextrine difonctionnalisée AD avec un rendement de 33% (Schéma 17).

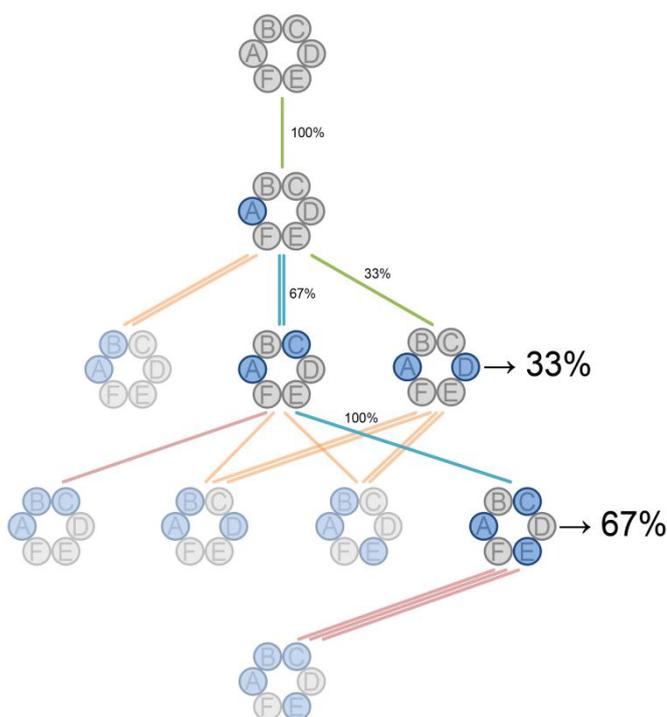


Schéma 17 : Réaction hypothétique idéale de trifonctionnalisation symétrique

Dans la réalité, il est probablement impossible d'interdire stériquement certaines voies tout en ayant une conversion totale sur les autres. Les méthodes existantes sont donc un équilibre entre bonne fonctionnalisation et bonne sélectivité.

Une de ces méthodes est celle développée par Coleman et coll. et fait utilisation d'un groupe protecteur encombré : le groupement trityl (triphénylméthyl, abrégé Tr). Cette méthode permet en

effet d'obtenir l'isomère ACE **6** avec un rendement moderé de 23%¹⁸ (Schéma 18). Cette méthode nécessite une purification délicate, soit en phase inverse¹⁹ (éluant méthanol/eau) soit en phase normale après perméthylation des hydroxyles restants (éluant éther de *tert*-butyl et de méthyl/hexane), pour isoler le produit des autres régioisomères et des sous produits issus de la di- et tétrafonctionnalisation.

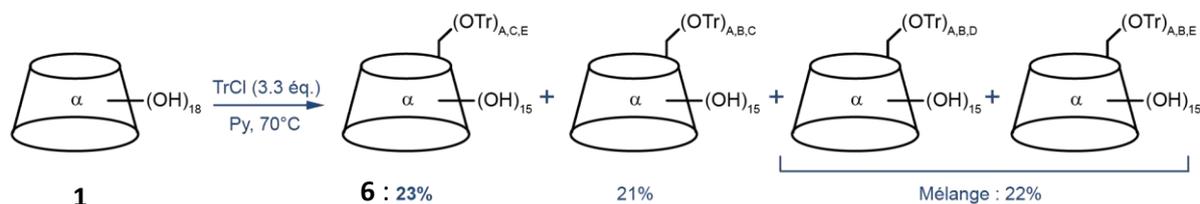


Schéma 18 : Trifonctionnalisation de la position 6 par le groupement trityl

Une deuxième méthode pour la trifonctionnalisation directe des positions 6 de l' α -cyclodextrine est celle développée au laboratoire²⁰, utilisant la triphénylphosphine et le N-bromosuccinimide (NBS). Cette méthode permet, après une simple recristallisation dans l'acétonitrile, d'obtenir le régioisomère ACE **7** avec un rendement de 52% ainsi que le produit tétrafonctionnalisé ABDE **8** avec un rendement de 13% (Schéma 19).

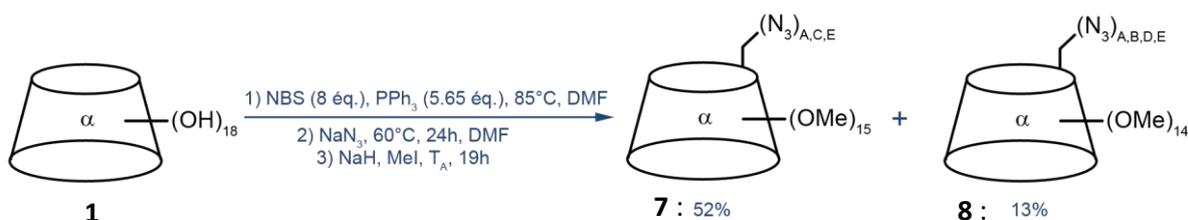


Schéma 19 : Méthode de trifonctionnalisation avec NBS et PPh₃

2.4. Tétrafonctionnalisation

Certaines méthodes ont également été développées pour tétrafonctionnaliser sélectivement les positions 6 d'une α -cyclodextrine. Coleman et coll.¹⁸ par exemple ont étendu leur méthode de fonctionnalisation à l'aide du groupe protecteur trityl à la tétrafonctionnalisation. En effet, l'utilisation de 4.5 équivalents de chlorure de trityl permet ainsi d'obtenir l'isomère symétrique ABDE **9** avec un rendement de 25% (Schéma 20).

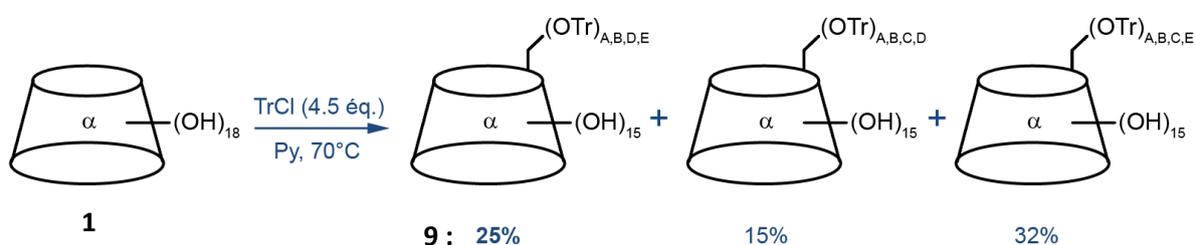


Schéma 20 : Tétrafonctionnalisation de la position 6 par le groupement trityl

¹⁸ Ling, C. C. ; Coleman, A. W. ; Miocque, M. *Carbohydrate Research*, **1992**, 223, 287-291.

¹⁹ Krejčí, L. ; Buděšinský, M. ; Císařová, I. ; Kraus, T. *Chem. Commun.*, **2009**, 1557-1559.

²⁰ Heck, R. ; Jiscinsky, L. ; Marsura, A. *Tetrahedron Letters*, **2003**, 44, 5411-5413.

En 2003, Armspach, Matt et coll.²¹ sont allés plus loin en utilisant un groupement encore plus encombré : le super-trityl²² (tris(4-*tert*-butylphenyl)methyl, abrégé ^sTr). Cette méthode permet d'obtenir l'isomère symétrique ABDE **10** avec un rendement allant jusqu'à 70% (Schéma 21).

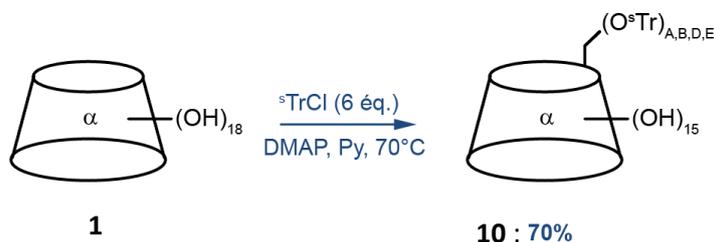


Schéma 21 : Tétrafonctionnalisation par le groupement super-trityl

2.5. Perfonctionnalisation

Les réactions de perfonctionnalisation des cyclodextrines font en général usage d'un excès de réactif et conduisent à la formation du produit désiré de manière quasi quantitative. Elles sont généralement utilisées pour protéger les fonctions hydroxyles de la cyclodextrine ainsi que pour permettre son utilisation dans des solvants organiques aprotiques ou apolaires.

Ainsi, l'utilisation d'un excès d'hydruure de sodium suivi d'un excès d'iodométhane sur l' α -cyclodextrine native **1** conduit à la formation de la perméthyle- α -CD **11** avec un rendement isolé de 88%²³.

De même, l'utilisation d'un excès d'hydruure de sodium suivi d'un excès de chlorure de benzyle sur l' α -cyclodextrine native **1** conduit à la formation de la perbenzyle- α -CD **12** avec un rendement de 95%²⁴ (Schéma 22).

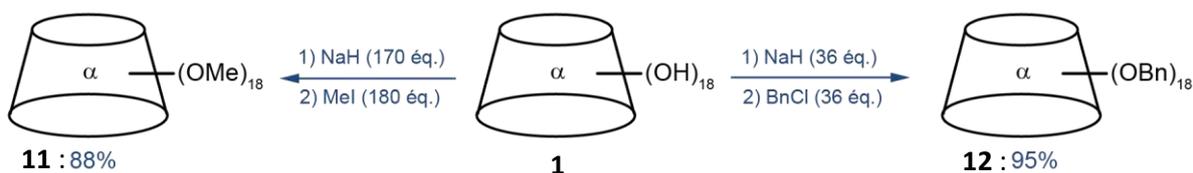


Schéma 22 : Exemples de réactions de perfonctionnalisation de l' α -cyclodextrine

3. Métallocyclodextrines

Les métallocyclodextrines sont des édifices supramoléculaires dans lesquels une ou plusieurs cyclodextrines modifiées forment un complexe de coordination avec un ou plusieurs ions métalliques. Les modifications de l'unité cyclodextrine peuvent aller de la simple déprotonation des hydroxyles secondaires à l'élaboration complète d'une structure moléculaire complexe où la cyclodextrine joue le rôle de plateforme structurante.

²¹ Poorters, L. ; Armspach, D. ; Matt, D. *Eur. J. Org. Chem.*, **2003**, 1377-1381

²² Armspach, D. ; Matt, D. *Carbohydrate Research*, **1998**, 310, 129-133.

²³ Cézard, C. ; Trivelli, X. ; Aubry, F. ; Djedâini-Pilard, F. ; Dupradeau, F. Y. *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **2011**, 13, 15103-15121.

²⁴ Lecourt, T. ; Herault, A. ; Pearce, A. J. ; Sollogoub, M. ; Sinaÿ, P. *Chem. Eur. J.*, **2004**, 10, 2960-2971.

Par exemple, la réaction entre une α -cyclodextrine native et du nitrate de cuivre en présence de LiOH donne un réseau cristallin dont la structure a pu être déterminée par diffraction des rayons X²⁵. Ce réseau bimétallique où les ions Cu^{2+} et Li^+ s'alternent entre les hydroxyles secondaires de deux cyclodextrines « tête-bêche » (Schéma 23).

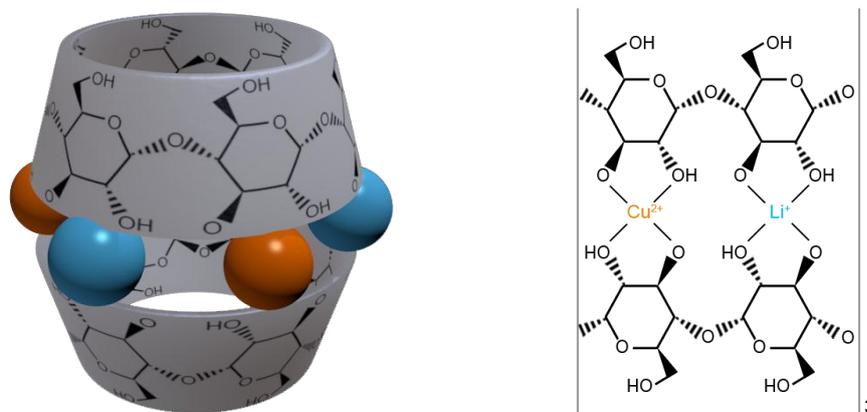


Schéma 23 : Représentation du complexe $[\text{Li}_3\text{Cu}_3(\alpha\text{-CDH}_6)_2]^{3-}$

Plus généralement, les métallocyclodextrines sont construites avec des unités ligands, pouvant être aussi bien une fonction coordinante (base de Lewis) qu'un système hétérocyclique (bipyridine, porphyrine, etc...), greffés de manière covalente sur des unités cyclodextrines modifiées chimiquement. Par ailleurs, la plupart des systèmes métallocyclodextrines développés ont pour objectif d'imiter des systèmes catalytiques naturels (mimes d'enzymes) ou de présenter des propriétés physiques et physico-chimiques singulières (systèmes photo-actifs).

3.1.Catalyseurs et biomimes

On trouve souvent des exemples de mimes d'enzymes utilisant des métallo-cyclodextrines. En effet, les cyclodextrines possédant une cavité hydrophobe, elles sont un atout important dans les systèmes catalytiques en permettant de rapprocher et maintenir le substrat et le centre réactionnel (généralement le métal) et ainsi améliorer l'efficacité de la réaction.

En 1995, Breslow et coll.²⁶ ont développé une porphyrine au manganèse possédant quatre unités β -cyclodextrines (molécule **13** Schéma 24).

²⁵ Klüfers, P. ; Piotrowski, H. ; Uhlendor, J. *Chem. Eur. J.*, **1997**, 3, 601.

²⁶ Breslow, R. *Acc. Chem. Res.*, **1995**, 28 (3), 146-153.

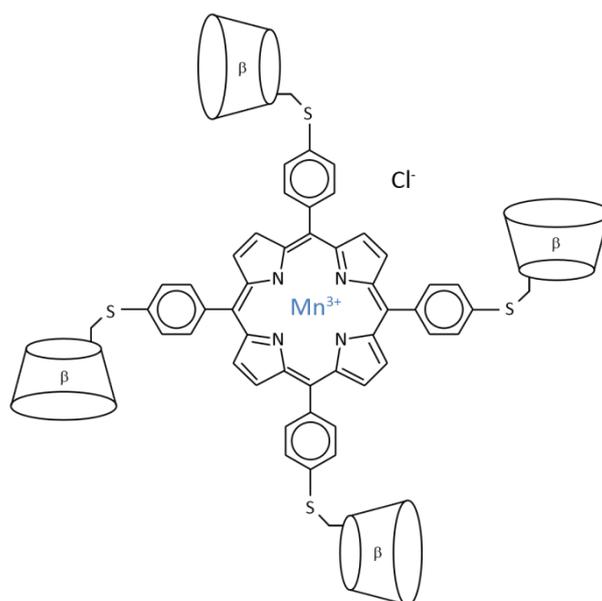


Schéma 24 : Métallo-cyclodextrine **13** de Breslow comportant une porphyrine au manganèse

Cette métallocyclodextrine est un mime du cytochrome P450, protéine comportant une porphyrine au fer et présente dans de nombreuses réactions d'oxydo-réduction biologiques. Elle a été mise en jeu dans diverses réactions comme des époxydations et des hydroxylations sélectives^{27,28,29}.

Dans le cas de l'époxydation sélective de l'oléfine **14**, le substrat vient former un complexe d'inclusion avec deux des unités β-cyclodextrines du catalyseur **13**, se rapprochant ainsi du centre actif. Le cycle catalytique est ici similaire à celui du cytochrome P450 : le manganèse accepte un oxygène provenant de l'iodosobenzène qui est ensuite transféré sur le substrat inclus dans les cyclodextrines avant de libérer le produit formé **15** et le catalyseur à son degré d'oxydation initial.

²⁷ Breslow, R. ; Zhang, X. ; Xu, R. ; Maletic, M. ; Merger, R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, *118*, 11678-11679.

²⁸ Breslow, R. ; Zhang, X. ; Huang, Y. *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, *119*, 4535-4536.

²⁹ Breslow, R. ; Huang, Y. ; Zhang, X. ; Yang, J. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **1997**, *94*, 11156-11158.

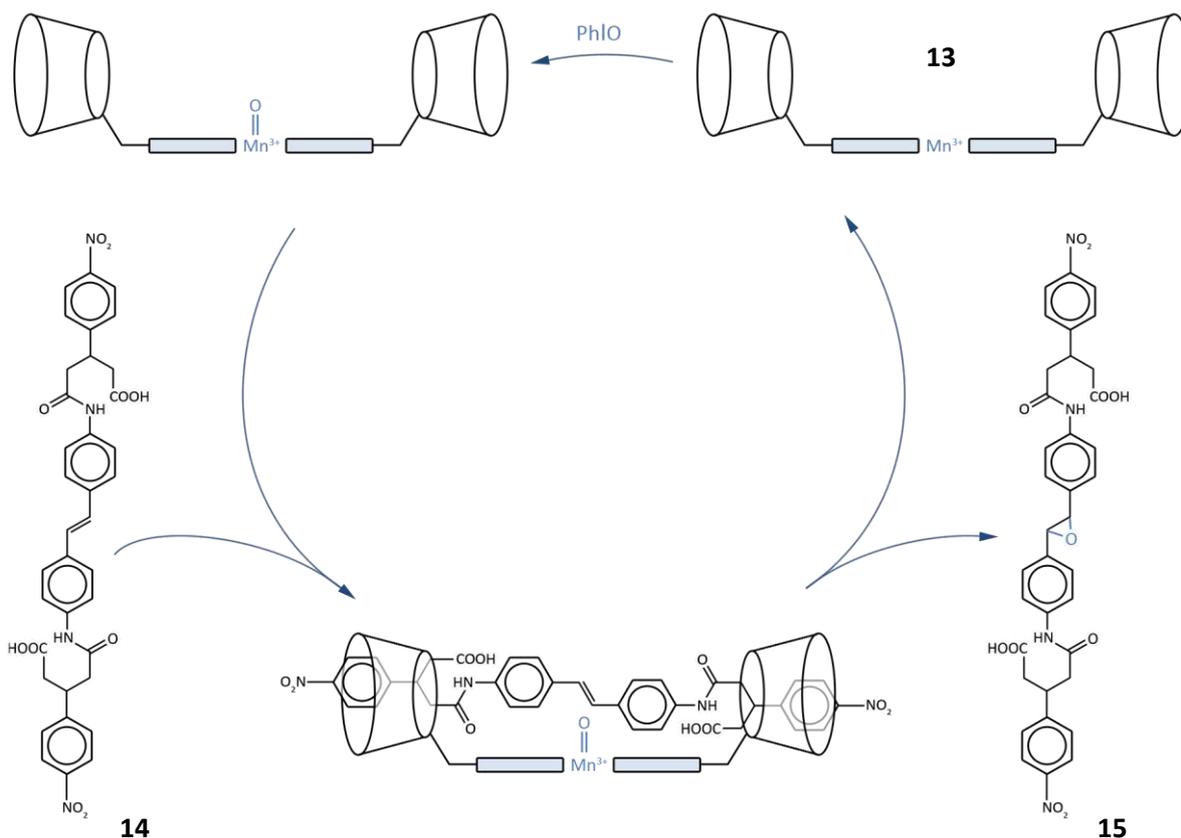


Schéma 25 : Cycle catalytique du mime du cytochrome P450

Ce même catalyseur a également été utilisé dans l'hydroxylation en position benzylique du dihydrostilbène **16** (isostère du stilbène **14**) pour donner de manière quantitative le dérivé **17** en utilisant seulement 7% molaire de catalyseur et un excès d'iodosobenzène. Enfin cette même réaction a été réalisée sur le dérivé stéroïdien **18** pour donner sélectivement et de manière quantitative le dérivé **19** avec 10% molaire de catalyseur et dans un mécanisme similaire où les groupements *tert*-butylphényl sont inclus dans deux cyclodextrines du catalyseur. (Schéma 26)

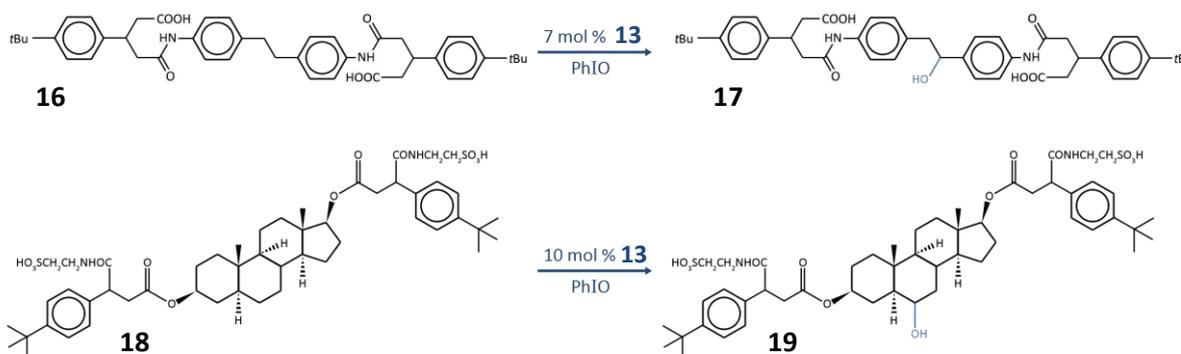
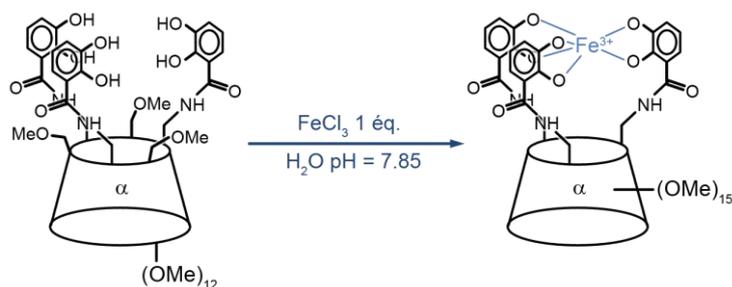


Schéma 26 : Réactions d'hydroxylation avec le mime de cytochrome P450

A la suite de leurs travaux de trifonctionnalisation de l' α -cyclodextrine via le groupement trityl, Coleman et coll. ont réalisé la synthèse d'un mime de sidérophore, une cyclodextrine fonctionnalisée de trois groupements catéchol capable de complexer le Fe^{III} (Schéma 27).



$$K_{\text{FeL}^{3-}} = \frac{[\text{FeL}^{3-}]}{[\text{Fe}^{3+}][\text{L}^{6-}]} = 10^{39}$$

Schéma 27 : Mime de Sidérophore de Coleman et coll.

Cette cyclodextrrine modifiée a une structure comparable à celle de l'entérobactine, une molécule présente dans de nombreuses bactéries et dont le rôle est lui aussi de chélater le cation Fe^{3+} . Bien que le sidérophore de Coleman ait une constante d'association avec le Fe^{3+} de 10^{39} inférieure à celle de l'entérobactine³⁰ ($K=10^{52}$), elle reste comparable à d'autres mimes de sidérophores connus³¹ (CYCAM : $K=10^{40}$, MECAMS : $K=10^{41}$ Schéma 28), elle est bien supérieure à la constante d'association entre l'EDTA³² et le Fe^{3+} (10^{25}) et possède l'avantage de disposer d'une cavité offrant la possibilité de complexer des molécules actives.

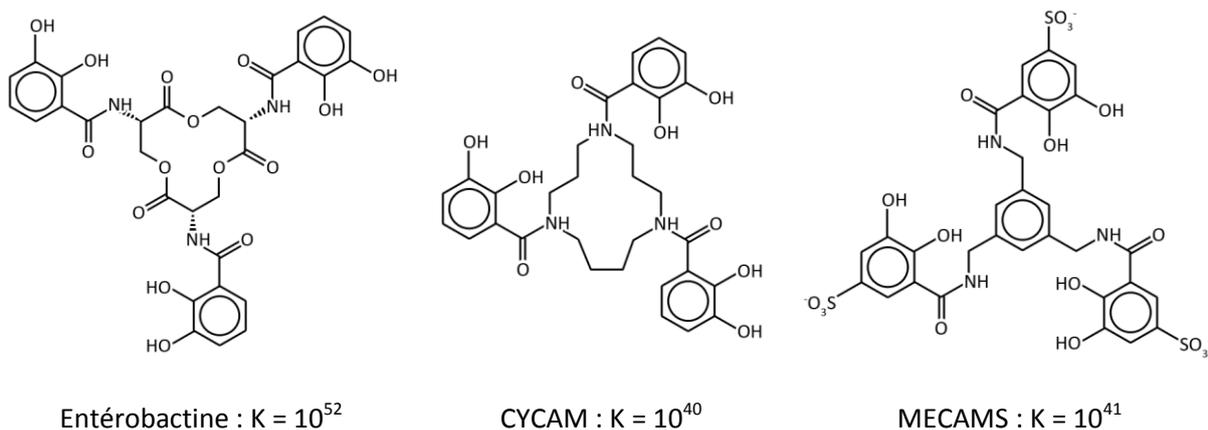


Schéma 28 : D'autres sidérophores naturels et synthétiques et leurs constantes d'association avec le Fe^{3+}

Par ailleurs, malgré leurs structures proches, les différences de constantes d'association entre ces sidérophores et le fer peuvent être expliquées non seulement par le pKa des hydroxyles ou leur facilité à se déprotoner (et donc de l'influence des groupements attracteurs sur le noyau catéchol comme le groupement sulfonate sur le sidérophore MECAMS) mais également par la géométrie et la taille de la cage formée. Ainsi, l'entérobactine doit avoir ses noyaux catéchol à une distance idéale pour complexer l'ion ferrique Fe^{3+} .

En 2013, Sollogoub et coll.³³ ont réalisé la synthèse d'une série de cyclodextrines comportant deux bras carbènes N-hétérocycles (imidazolidiène pour le catalyseur **20** et triazolidiène pour le catalyseur **21**) et permettent de complexer de manière stable le palladium (Schéma 29 gauche).

³⁰ Carrano, C. J. ; Raymond, K. N. *Journal of the American Chemical Society*, **1979**, *101*, 19, 5401-5404.

³¹ Raymond, K. N. ; Müller, G. ; Matzanke, B. F. *Topics in Current Chemistry*, **1984**, *123*, 50-102.

³² Walsh, C. T. ; Liu, J. ; Rusnak, F ; Sakaitani, M. *Chemical Reviews*, **1990**, *90*, 7, 1105-1129.

³³ Guitet, M. ; Marcelo, F. ; Adam de Beaumais, S. ; Zhang, Y. ; Jiménez-Barbero, J. ; Tilloy, S. ; Monflier, E. ; Ménand, M. ; Sollogoub, M. *Eur. J. Org. Chem.*, **2013**, 3691-3699.

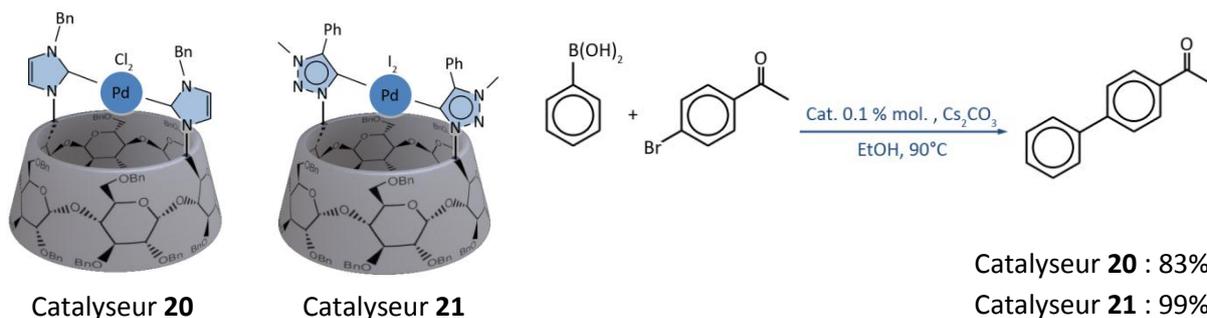


Schéma 29 : Catalyseurs cyclodextrine-carbène de Sollogoub (gauche) et réaction de Suzuki-Miyaura (droite)

Ces métallocyclodextrines ont été utilisées comme catalyseurs dans des réactions de couplage de Suzuki-Miyaura avec de bons rendements (Schéma 29 droite). Les meilleurs résultats sont obtenus dans l'utilisation de dérivés bromés avec des rendements allant jusqu'à 99% (et des conversions totales) pour le catalyseur cyclodextrine-triazolodiène **21**. La métallocyclodextrine comportant deux unités imidazolodiène a également été synthétisée via une cyclodextrine perméthylée permettant son utilisation dans cette même réaction avec l'eau pour solvant et a montré également de très bons rendements (95% dans le cas du substrat bromé).

3.2. Systèmes photo-actifs

En dehors des applications dans le domaine de la catalyse, on retrouve également des métallocyclodextrines structurées pour leurs propriétés photophysiques. Dans ce cas précis, la cavité de la cyclodextrine est bien souvent exploitée pour inclure des molécules qui vont influencer sur les propriétés photophysiques de la métallocyclodextrine.

Un des exemples est la β -cyclodextrine fonctionnalisée par un groupement dansyle (groupement fluorescent) développée en 1997 par Corradini et coll.³⁴ En solution aqueuse, le groupement dansyle hydrophobe est replié à l'intérieur de la cavité de la β -cyclodextrine. Mais la présence d'ion Cu²⁺ venant se coordonner au niveau des atomes d'azote de l'espacer éthylènetriamine contraint alors le groupement dansyle à sortir partiellement ou complètement de la cavité de la cyclodextrine (Schéma 30) et modifie le signal de fluorescence. Ce « quenching » de la fluorescence est linéairement proportionnel à la quantité de cuivre présent dans le milieu avec une quasi-extinction de la fluorescence pour le complexe 1:1. De plus, la coordination de l'ion Cu²⁺ est sélective vis-à-vis de Co²⁺, Ni²⁺, Zn²⁺ et Fe²⁺ ce qui en fait donc un capteur d'ions Cu^{II} en solution aqueuse.

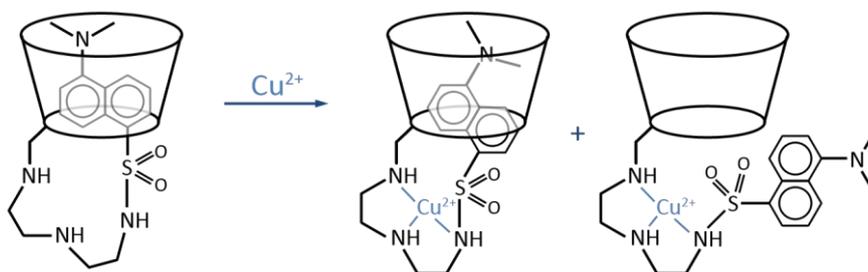


Schéma 30 : Cyclodextrine fonctionnalisée du groupement dansyle pour la détection du Cu^{II}

³⁴ Corradini, R. ; Dossena, A. ; Galaverna, G. ; Marchelli, R. ; Panagia, A. ; Sartor, G. *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, 6283-6289.

Ce type de système peut être également utilisé pour la reconnaissance énantiosélective de la D-proline³⁵. Dans ce cas, le complexe de cuivre non fluorescent est mis en présence de D-proline qui est un meilleur complexant de Cu^{II}. Ainsi, le cuivre formera préférentiellement un complexe avec la D-proline en le décoordinant du bras espaceur et le groupement dansyle ira s'inclure dans la cavité de la cyclodextrine révélant sa fluorescence (Schéma 31). On obtient donc un marqueur fluorescent de la D-proline en solution aqueuse.

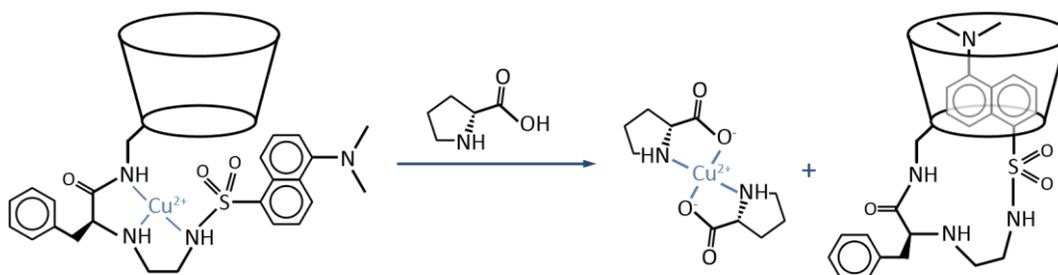


Schéma 31 : Reconnaissance énantiosélective de la D-proline par une métallocyclodextrine à groupement dansyle

Un autre type de propriétés photophysiques des métallocyclodextrines a été exploité au sein de notre laboratoire. Contrairement à l'exemple précédent, c'est ici le métal (un lanthanide) qui donne ces propriétés de fluorescence via un ligand qui absorbe l'énergie lumineuse. Ce phénomène appelé « effet d'antenne » sera décrit plus précisément dans le chapitre « propriétés physicochimiques » page 77.

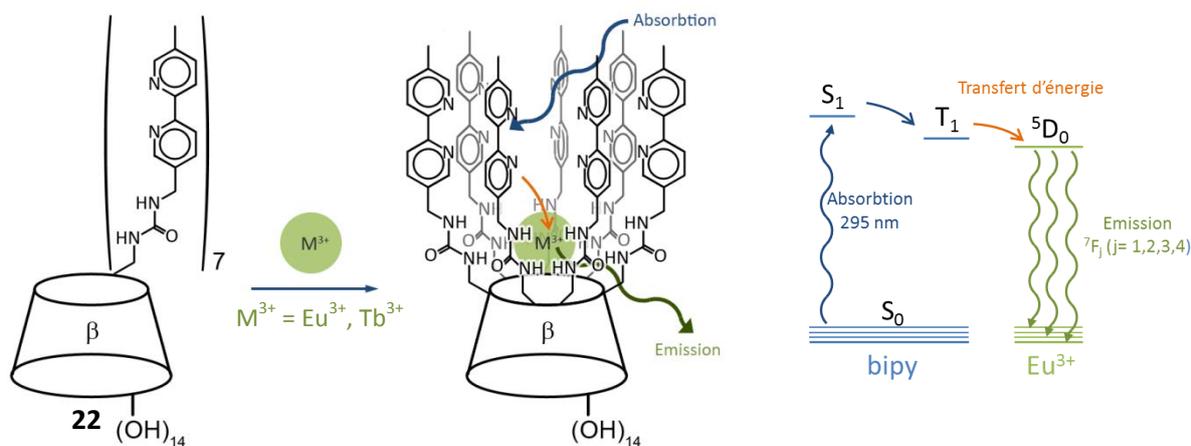


Schéma 32 : bipyridyl-β-cyclodextrine **22**, ses complexes de lanthanides correspondants et mécanisme de fluorescence avec l'euporium

Dans cet exemple^{36,37}, des unités 6,6'-bipyridines sont greffées sur une β-cyclodextrine par l'intermédiaire de liaisons urées (molécule **22**, voir Schéma 32). Les lanthanides (Eu³⁺ et Tb³⁺) sont complexés au niveau des fonctions urées mais on observe un transfert de l'énergie lumineuse absorbée par les bipyridines vers le lanthanide donnant un spectre d'émission de fluorescence

³⁵ Pagliari, S. ; Corradini, R. ; Galaverna, G. ; Sforza, S. ; Dossena, A. ; Montali, M. ; Prodi, L. ; Zaccheroni, N. ; Marchelli, R. *Chem. Eur. J.*, **2004**, *10*, 2749-2758.

³⁶ Charbonnier, F. ; Humbert, T. ; Marsura, A. *Tet. Lett.*, **1999**, *40*, 4047-4050.

³⁷ Charbonnier, F. *Ph. D. Thesis*, Université Nancy I, France, **1999**.

caractéristique du cation impliqué (raies de transitions $^5D_0 \rightarrow ^7F_{1,2,3,4}$ pour l'euporium). Le complexe avec l'euporium possède une durée de vie de 0.44 ms dans le méthanol et il est à noter que la présence d'eau dans le milieu ne diminue que faiblement la fluorescence grâce à la cage (formée par les unités bipyridines) protégeant le métal, ce qui peut permettre son utilisation dans un milieu biologique. Par contre, il est possible d'effectuer un « quenching » de la fluorescence du complexe en ajoutant au milieu une faible quantité (0.4 équivalent) d'un cation de dureté intermédiaire (Co^{2+} , Ni^{2+} , Cu^{2+}) venant se complexer au niveau des unités bipyridines.

Depuis 1998, Pikramenou et coll. développent des complexes ruthénium-terpyridines^{38,39} et – bipyridines⁴⁰ greffés d'une ou plusieurs cyclodextrines pour la détection de petites molécules (benzoquinone, anthraquinone carbonate, anthraquinone sulfate). Dans le cas du complexe **23**, l'émission de la bande MLCT (à 630 nm) est diminuée jusqu'à 88% par addition d'anthraquinone sulfate (AQS). L'AQS venant se complexer à l'intérieur de la cavité de la cyclodextrine, l'état excité du complexe est alors transféré sur l'AQS (via le transfert d'un électron) plutôt que de revenir à l'état fondamental en émettant un photon (Schéma 33).

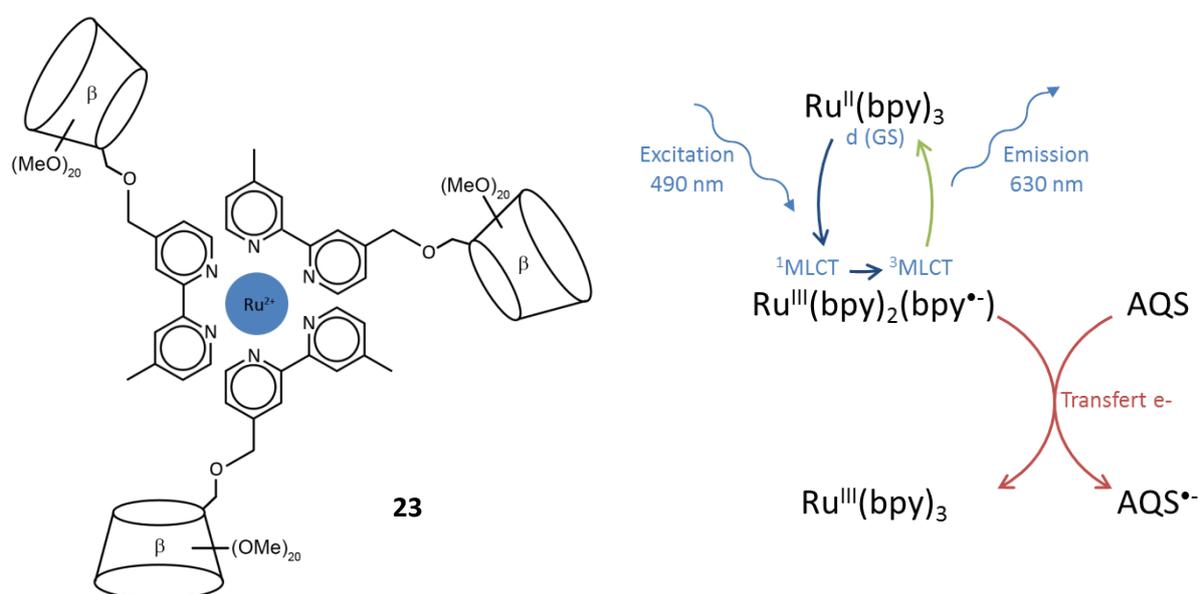


Schéma 33 : Complexe Ru(II)-tris(bipy-cyclodextrine) **23** et mécanisme de désactivation par l'AQS

Ce même complexe a été utilisé pour l'inclusion dans les cavités des cyclodextrines de complexes terpyridiniques d'osmium et d'iridium^{41,42}. Ici, le transfert d'énergie se fait entre les deux types de complexes (Schéma 34). Dans le cas de l'osmium, la modulation du signal de fluorescence montre que l'énergie absorbée par le complexe de ruthénium est transférée au complexe d'osmium. A l'inverse, dans le cas de l'iridium, l'énergie absorbée par le complexe d'iridium est transférée au complexe de ruthénium.

³⁸ Weidner, S. ; Pikramenou, Z. *Chem. Commun.*, **1998**, 14, 1473-1474.

³⁹ Haider, J. M. ; Chavarot, M. ; Weidner, S. ; Sadler, I. ; Williams, R. M. ; De Cola, L. ; Pikramenou, Z. *Inorg. Chem.*, **2001**, 40, 3912-3921.

⁴⁰ Preira Silva, M. J. J. ; Haider, J. M. ; Heck, R. ; Chavarot, M. ; Marsura, A. ; Pikramenou, Z. *Supramol. Chem.*, **2003**, 15, 563-571.

⁴¹ Haider, J. M. ; Williams, R. M. ; De Cola, L. ; Pikramenou, Z. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2003**, 42, 1830-1833.

⁴² Haider, J. M. ; Pikramenou, Z. *Chem. Soc. Rev.*, **2005**, 34, 120-132.

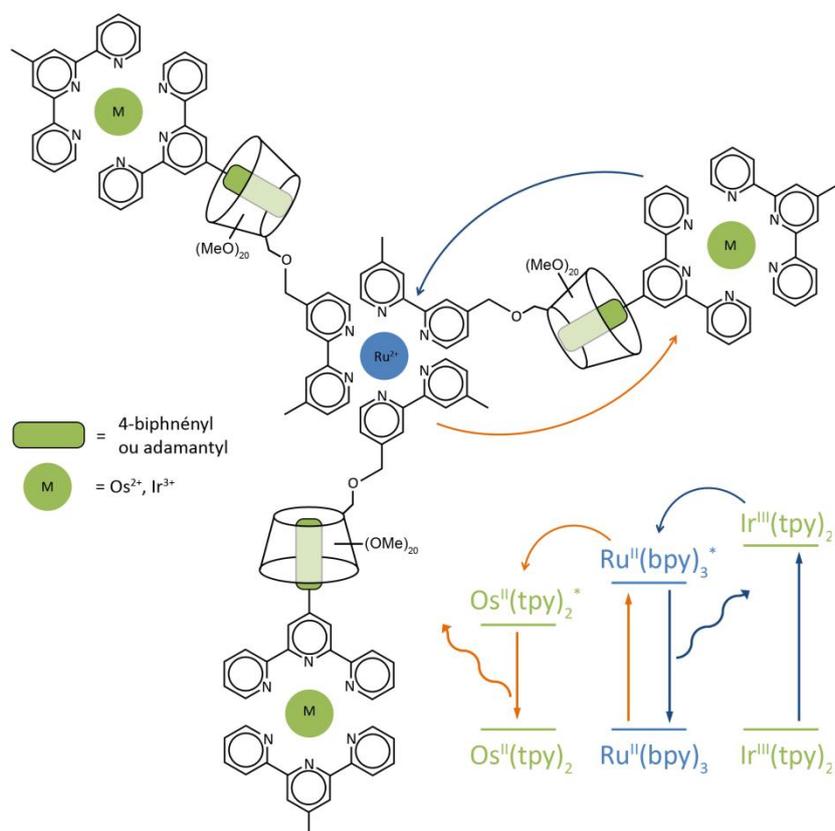


Schéma 34 : Système bimétallique de transfert d'énergie versatile

Cette communication intermétallique à distance et la versatilité du système (donneur ou accepteur) peut ainsi permettre l'utilisation de ce genre d'architecture dans des applications d'électronique moléculaire.

4. Conclusion

Au regard de ces quelques exemples d'utilisations de cyclodextrines dans la littérature, leur choix dans l'élaboration de systèmes supramoléculaires complexes est donc judicieux. En effet, l' α -cyclodextrine notamment peut être vue comme une plateforme parfaitement adaptable, dont la géométrie est contrôlable, les accroches diverses et la solubilité variable.

Les cyclodextrines ont également l'avantage de posséder une cavité permettant d'y inclure diverses molécules, ce qui en font des unités de choix dans la construction de catalyseurs et de systèmes supramoléculaires.

Enfin, les cyclodextrines sont un bon choix de plateformes pour l'élaboration de molécules complexantes où l'effet chélate permet d'obtenir de meilleures constantes d'association qu'avec des ligands isolés. L'utilisation de complexes métalliques à base de cyclodextrines transparentes en UV permet également l'étude sans perturbation d'effets photophysiques comme la fluorescence.

Chapitre II

Travaux personnels

1. Molécules cibles

Nos molécules cibles sont des édifices capables de coordonner des métaux composés de plusieurs sous-unités et dont chacune d'entre elles apporte des propriétés spécifiques. Elles se décomposent en trois sous-unités distinctes suivantes :

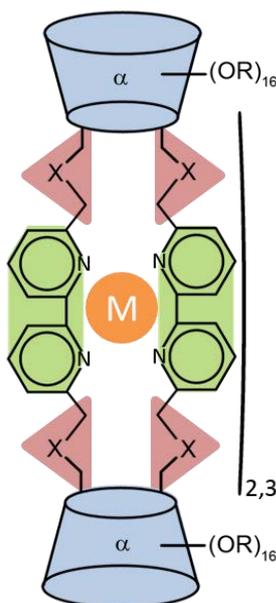


Schéma 35 : Structure générale des molécules cibles

- Une ou deux **sous-unités cyclodextrines** : elles sont utilisées à la fois comme plateforme pour imposer une symétrie et une géométrie à l'édifice et comme cage moléculaire utilisant leur cavité à caractère hydrophobe susceptible de former des complexes d'inclusion avec de petites molécules organiques. Leur fonctionnalisation avec divers groupements (R = hydrogène, méthyle, benzyle, acétyle) permet également une modularité de la solubilité de la molécule. Enfin, la chiralité même des unités glucose pourrait permettre d'influer sur la topologie globale de la molécule et entre autre permettre de former des structures hélicoïdales.
- Deux ou trois **sous-unités bipyridines** : utilisées pour constituer le site principal de coordination des **métaux** tétravalents (Cu^I , Pd^{II} , Ag^I) ou hexavalents (Fe^{II} , Co^{II} , Ni^{II} ...). Leur aromaticité leur donne aussi des propriétés photophysiques exploitables en spectroscopie UV-visible qui permettent de réaliser un « effet d'antenne » avec le métal complexé.
- Une **fonction d'accroche** : qui permet de relier les deux précédentes sous-unités et dont la nature peut être changée (X = éther, ester, amine, amide, urée) pour moduler la taille du bras espaceur entre la cyclodextrine et la bipyridine mais également pour créer un deuxième site de complexation.

Ces molécules composées de deux ou trois unités bipyridines structurées par deux unités cyclodextrines sont désignées selon le terme générique de « coilants » en raison de leur topologie schématique de « bobine » (*coil* en anglais).

La synthèse de ces différentes molécules cibles sera divisée en deux parties : la synthèse des systèmes difonctionnels (pour la complexation de métaux tétravalents) et la synthèse des systèmes trifonctionnels (hexavalents).

2. Synthèse des systèmes difonctionnels

2.1.Synthèse des unités cyclodextrines

L'obtention de systèmes difonctionnels passe par la synthèse d'une molécule clé : la A,D-dihydroxy-perbenzyle- α -cyclodextrine **4**. Cette cyclodextrine différenciée sur deux positions symétriques a été

synthétisée par Sinaÿ, Sollogoub et coll. et sa préparation déjà évoquée page 20 a fait l'objet de nombreuses études^{16,17}.

La première étape est la protection de tous les hydroxyles de l' α -cyclodextrine native **1** par des groupements benzyles. L'utilisation en excès d'hydrure de sodium suivi de bromure de benzyle (BnBr) permet d'obtenir la perbenzylation avec un très bon rendement de 95% (Schéma 36).

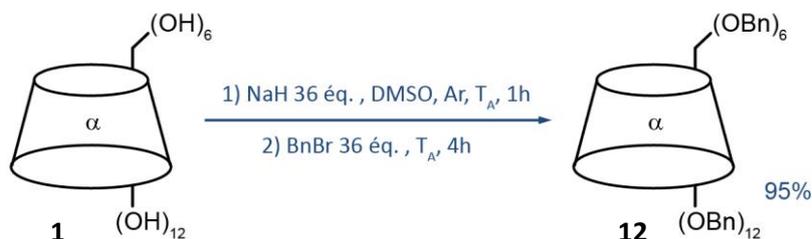
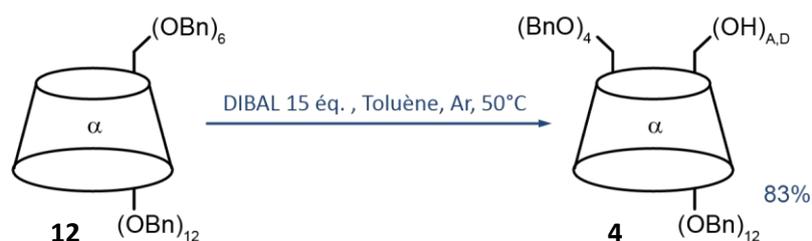


Schéma 36 : Perbenzylation de l' α -cyclodextrine native

La seconde étape est la débenzylation sélective de deux groupements benzyles par un hydrure, l'hydrure de diisobutylaluminium (DIBAL ou DIBAL-H).



La réussite de cette réaction nécessite des conditions parfaitement anhydres, un contrôle de la concentration en réactif et une température particulière dans le milieu. Sans ces conditions, la réaction s'arrête généralement à la mono-débenzylation même après addition de 40 équivalents de DIBAL. De plus, nous avons remarqué qu'il était nécessaire d'attendre un certain temps (2 à 4 heures) pour que la débenzylation soit optimale, mais qu'il était également nécessaire d'arrêter la réaction avant que des débenzylations supplémentaires ne se produisent.



éq. DIBAL	Toluène	Concentration	Temps	(OH)	(OBn)
15	20 mL	$1.3 \cdot 10^{-1}$ M	20 min	0%	0%
15	20 mL	$1.3 \cdot 10^{-1}$ M	40 min	21%	0%
15	20 mL	$1.3 \cdot 10^{-1}$ M	1h30	5%	79%
15	35 mL	$8 \cdot 10^{-2}$ M	24h	2%	0%
15	25 mL	$1.1 \cdot 10^{-1}$ M	24h	37%	0%
55	45 mL	$3.8 \cdot 10^{-1}$ M	5h	20%	56%
30	45 mL	$1.8 \cdot 10^{-1}$ M	3h30	0%	78%
105	2 mL	1 M	48h	23%	12%
15	0 mL	1.2 M	4h	0%	67%

Tableau 3 : Rendement de débenzylation de la perbenzyle- α -CD **12** en fonction des conditions opératoires

Au regard de ces résultats, il devient difficile de déterminer précisément les facteurs influençant le déroulement de la réaction. On voit qu'en dehors du temps de réaction, les concentrations à la fois en cyclodextrine et en DIBAL dans le milieu sont plus importantes que le nombre d'équivalents de DIBAL. Il est donc possible d'imaginer que le mécanisme proposé par Sollogoub⁴³ est sans doute incomplet et que le solvant y intervient.

Pour vérifier cette hypothèse, la réaction de débenzylation sélective a été réalisée en ajoutant du xylène (mélange d'isomères) à la place du toluène initial. Les différents essais réalisés n'ont donné qu'une faible conversion de la perbenzyle- α -CD en dérivé en mono-hydroxylé, ce qui tend à démontrer que la réaction est fortement dépendante de la nature du solvant.

Par ailleurs, il est intéressant de constater que des rendements satisfaisants sont obtenus lorsque le DIBAL (solution commerciale de 1.2 M dans le toluène) est utilisé directement sans ajouter une quantité de toluène anhydre supplémentaire. Une étude plus approfondie est en cours au laboratoire avec par exemple l'utilisation de DIBAL pur pour tenter de déterminer les conditions optimales de la di-débenzylation ainsi que pour mieux en appréhender son mécanisme.

2.2.Synthèse des unités bipyridines

Toutes les unités coordinantes des systèmes supramoléculaires synthétisés au cours de ce travail partent d'un même synthon clé : la 6,6'-diméthyle-2,2'-bipyridine **24**, préparée par couplage au nickel à partir de la 6-bromopicoline^{44,45} (Schéma 37). Après élimination des sels de nickel par filtration dans l'acétone et de la phosphine par précipitation dans l'eau, la bipyridine **24** est obtenue avec un bon rendement de 88%.

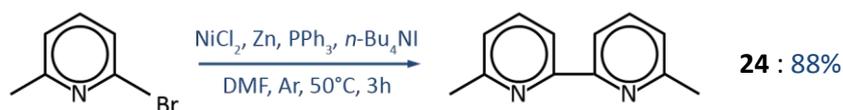


Schéma 37 : synthèse de la 6,6'-diméthyle-bipyridine

La bipyridine est alors fonctionnalisée par différents groupements en vue d'être greffée sur la cyclodextrine. La principale voie de fonctionnalisation passe par la bromation de l'un ou des deux méthyles de la bipyridine et cette fonctionnalisation a fait l'objet de nombreuses études au sein du laboratoire.

Cette réaction est réalisée dans des conditions radicalaires avec un agent bromant comme le N-bromosuccinimide (NBS) et un initiateur de radicaux comme l'azobisisobutyronitrile (AIBN). Il est ainsi possible d'obtenir 20% de bipyridine mono-bromée **25** en utilisant 1.1 équivalent de NBS et 24% de bipyridine di-bromée **26** en utilisant 2 équivalents de NBS (Tableau 4). La réaction radicalaire étant peu contrôlable, elle génère de nombreux sous-produits comme des bipyridines possédant deux atomes de brome sur le même méthyle (gem-dibromée) ainsi que d'autres avec trois ou quatre atomes de brome, ce qui explique les faibles rendements.

⁴³ Lecourt, T. ; Herault, A. ; Pearce, A. J. ; Sollogoub, M. ; Sinaï, P. *Chem. Eur. J.*, **2004**, *10*, 2960-2971.

⁴⁴ Cassol, T. M. ; Demnitz, F. W. J. ; Navarro, M. ; de Neves, E. A. *Tetrahedron Lett.*, **2000**, *41* (43), 8203.

⁴⁵ Iyoda, M. ; Otsuka, H. ; Sato, K. ; Nisato, N. ; Oda, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1990**, *63*, 80-87.

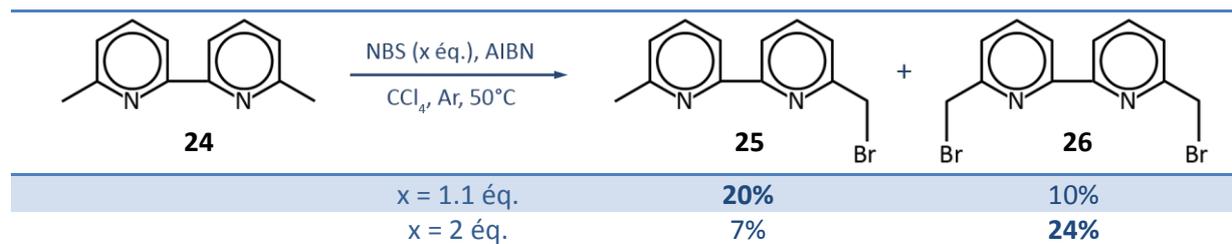


Tableau 4 : Bromation de la 6,6'-diméthyl-2,2'-bipyridine **24** par le NBS

Cependant, il est possible d'obtenir ces dérivés avec de meilleurs rendements en utilisant un réactif de bromation issu du laboratoire⁴⁶. Ce réactif est un dérivé tétra-halogéné du diphenylglycolurile, le tétrabromo-diphénylglycolurile **27** (TBDGU), qui a montré une grande sélectivité pour l'halogénéation en position benzylique de systèmes aromatiques variés (xylènes, pyridines, diphenyls, bipyridines, bis-triazines...). Le tétrabromo-diphénylglycolurile **27** (TBDGU) est préparé à partir du diphenylglycolurile et de dibrome.

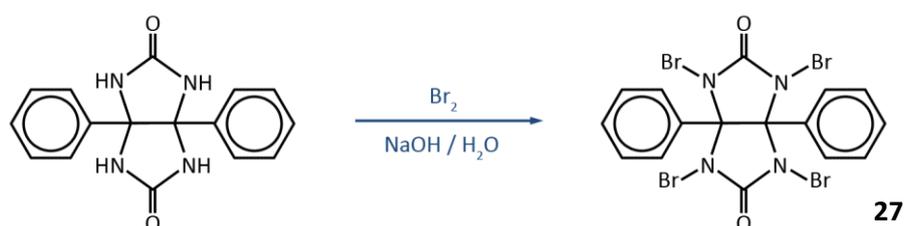


Schéma 38 : Préparation du réactif de bromation TBDGU

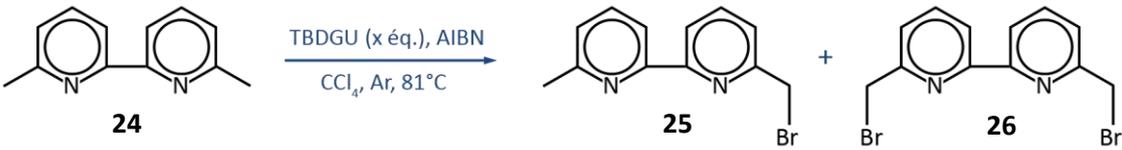
Le Tableau 5 reprend à titre indicatif quelques résultats de l'utilisation de 1 équivalent de TBDGU avec différents systèmes aromatiques.

<table border="1"> <tr> <td style="text-align: center;"></td> <td style="text-align: center;">0%</td> <td style="text-align: center;">99%</td> <td style="text-align: center;">0%</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;"></td> <td style="text-align: center;">0%</td> <td style="text-align: center;">20%</td> <td style="text-align: center;">61%</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;"></td> <td style="text-align: center;">3%</td> <td style="text-align: center;">8%</td> <td style="text-align: center;">38%</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;"></td> <td style="text-align: center;">0%</td> <td style="text-align: center;">1%</td> <td style="text-align: center;">61%</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;"></td> <td style="text-align: center;">59%</td> <td style="text-align: center;">41%</td> <td style="text-align: center;">0%</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;"></td> <td style="text-align: center;">2%</td> <td style="text-align: center;">45%</td> <td style="text-align: center;">34%</td> </tr> </table>		0%	99%	0%		0%	20%	61%		3%	8%	38%		0%	1%	61%		59%	41%	0%		2%	45%	34%
	0%	99%	0%																					
	0%	20%	61%																					
	3%	8%	38%																					
	0%	1%	61%																					
	59%	41%	0%																					
	2%	45%	34%																					

Tableau 5 : bromation de différents systèmes aromatiques par le TBDGU

⁴⁶ Poisson, G. *Ph. D. Thesis*, Université de Lorraine, France, **2012**.

Dans le cas de la 6,6'-diméthyle-2,2'-bipyridine, l'utilisation du TBDGU conduit à des résultats bien meilleurs qu'avec le NBS. Ainsi, selon le nombre d'équivalents de TBDGU, il est possible d'obtenir jusqu'à 41% de mono-bromation (avec 0.25 équivalent) et 61% de di-bromation (avec 1 équivalent) (Tableau 6).



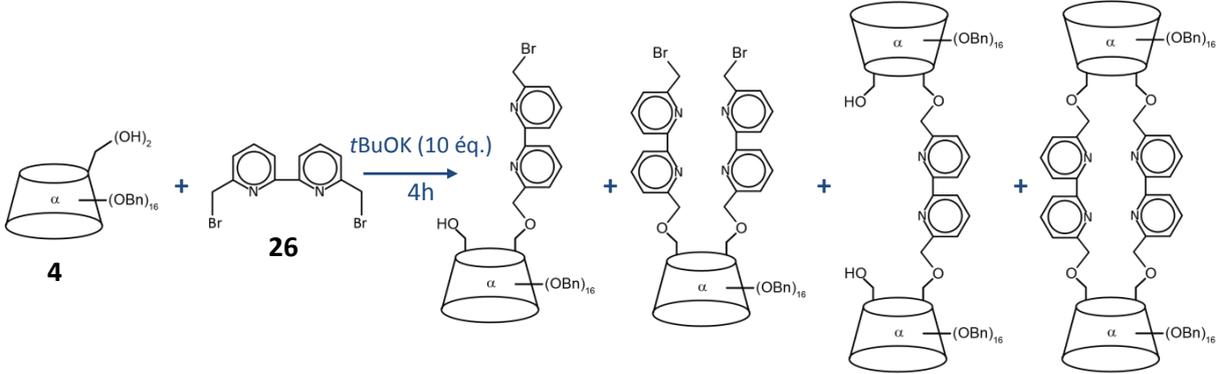
	25	26
x = 0.25 éq.	41%	4%
x = 0.5 éq.	39%	37%
X = 1 éq.	15%	61%

Tableau 6 : bromation de la diméthyle-bipyridine **24** par le TBDGU

2.3. Etude de l'assemblage direct

A partir des deux molécules clés que sont la A,D-dihydroxy-perbenzyle- α -CD **4** et la dibromo-bipyridine **26**, nous nous sommes proposés de réaliser leur assemblage direct via une réaction de substitution nucléophile afin d'obtenir une molécule avec un seul site de complexation, un tel objet est idéal pour engager la complexation des unités bipyridines avec des métaux tétracoordinés (les liaisons éther formées étant ici faiblement coordinantes).

L'assemblage de ces unités est permis par la substitution nucléophile d'ordre 2 (S_N2) du brome de la bipyridine par un alcoolate de la cyclodextrine. Pour se faire, la A,D-dihydroxy-perbenzyle- α -CD **4** est déprotonnée par une base forte, le *tert*-butylate de potassium (*t*BuOK). Le Tableau 7 donne les taux de conversion en fonction du nombre d'équivalents de dibromo-bipyridine **26**.



Cyclodextrine	Bipyridine	Solvant	Taux de conversion		
1 éq.	1 éq.	MeCN	9%	-	-
1 éq.	1 éq.	DMF	5%	10%	-
1 éq.	4 éq.	<i>t</i> BuOH	-	-	-
1 éq.	4 éq.	THF	100%	-	-
1 éq.	8 éq.	THF	88%	10%	-

Tableau 7 : Assemblage direct entre la A,D-dihydroxy-perbenzyle- α -CD **4** et la dibromo-bipyridine **26**

Ces premiers résultats montrent une très faible réactivité de la cyclodextrine vis-à-vis de la dibromo-bipyridine, puisque même l'utilisation de 8 équivalents de bipyridine par cyclodextrine ne donne majoritairement que l'accroche d'une seule unité bipyridine. Par ailleurs, il a été également observé par spectrométrie de masse le sous-produit **28** issu du pontage d'une bipyridine sur les deux fonctions hydroxyles de la cyclodextrine en formant ainsi une « anse » (Schéma 39). La structure de

cette cyclodextrine est comparable à celle synthétisée en 2001 par Armspach, Matt et coll.⁴⁷ pour la complexation de Pd^{II} et Ag^I. Cependant, ce sous-produit n'a pu être isolé pour être caractérisé et n'a pas fait l'objet de plus d'investigation.

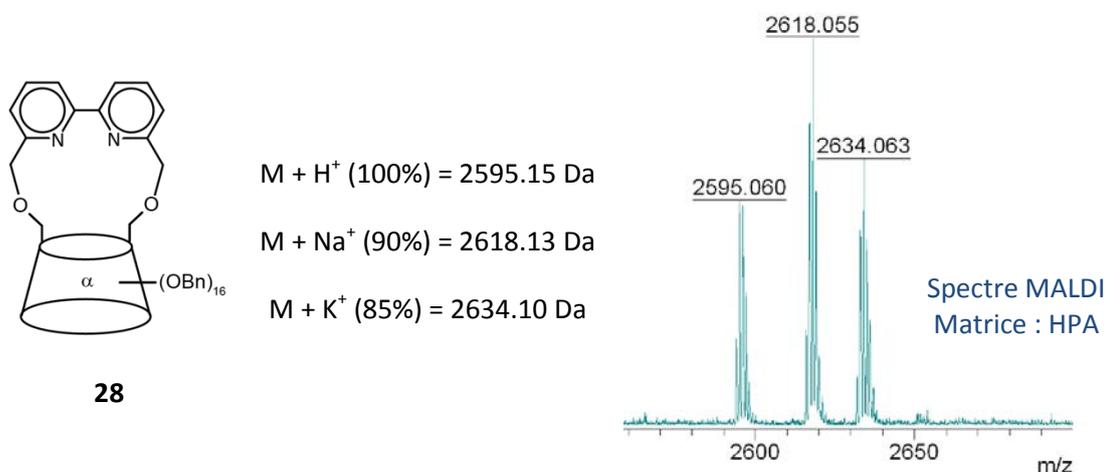


Schéma 39 : cyclodextrine-bipyridine pontée **28** et son signal en spectrométrie de masse MALDI

Afin de comprendre cette faible réactivité, nous nous sommes ensuite intéressés à l'étude des différents acteurs de cette réaction. En effet, cette réaction étant soumise à un mécanisme bimoléculaire SN₂ (le groupe partant est ici porté par un carbone primaire), sa réactivité dépend donc à la fois du groupe partant (bromure) et du nucléophile (alcoolate).

2.4. Etude de la variation de l'électrophile

Afin de savoir si la faible réactivité observée avec la dibromo-bipyridine provenait du groupe partant, nous avons synthétisé deux nouvelles bipyridines portant d'autres fonctions plus électrophiles telles qu'un groupe partant « tosylate » ou un « chlorure d'acide ».

La synthèse de la 6,6'-di(tosylméthyl)-2,2'-bipyridine **29** est réalisée via la synthèse de la 6,6'-di(hydroxyméthyl)-2,2'-bipyridine **30** développée par Schubert, Newkome et coll.⁴⁸

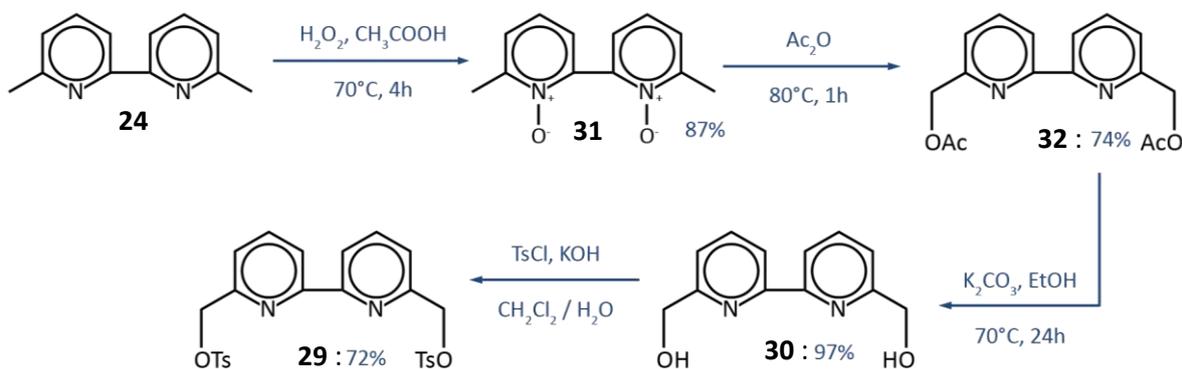


Schéma 40 : Voie de synthèse de la 6,6'-di(tosylméthyl)-2,2'-bipyridine **29**

⁴⁷ Armspach, D. ; Matt, D. ; Kyritsakas, N. *Polyhedron*, **2001**, *20*, 663-668.

⁴⁸ Schubert, U. S. ; Newkome, G. R. ; Göldel, A. ; Pemp, A. ; Kersten, J. L. ; Eisenbach, C. D. *Heterocycles*, **1998**, *48* (10), 2141-2148.

La première étape est une oxydation de la bipyridine par H_2O_2 en dérivé di-N-oxyde **31** dans l'acide acétique suivie de la fonctionnalisation des méthyles en fonctions acétyles (molécule **32**) via un mécanisme de réarrangement de Boeckelheide (Schéma 41).

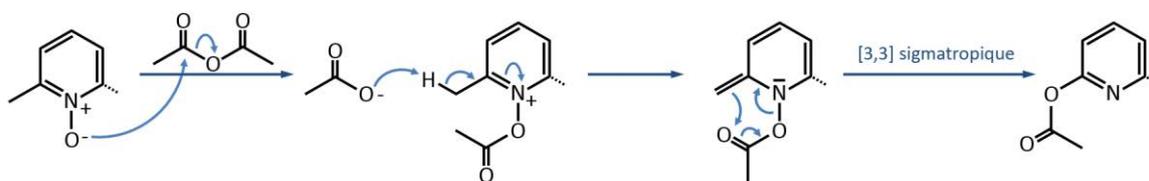


Schéma 41 : Formation de la fonction acétyle par le réarrangement de Boeckelheide

La saponification des groupements esters ou acétyles de la bipyridine en milieu carbonate de potassium / éthanol suivie de la tosylation des groupements hydroxyles permet ainsi d'obtenir la 6,6'-di(tosylméthyl)-2,2'-bipyridine **29** avec un rendement global de 45%.

La synthèse de la 6,6'-di(chlorocarbonyle)-2,2'-bipyridine **33** est réalisée par l'oxydation en acide (molécule **34**) des méthyles de la 6,6'-diméthyl-bipyridine **24** par $KMnO_4$ suivie d'une chloration par $SOCl_2$ avec un rendement global de 95%⁴⁹ (Schéma 42).

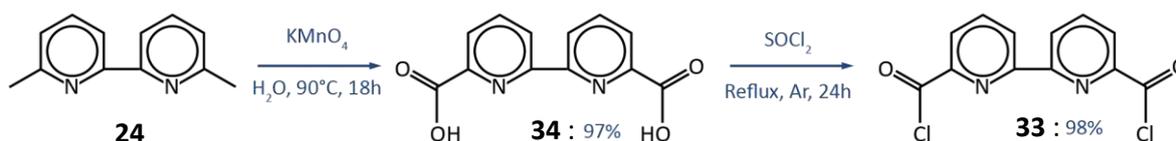
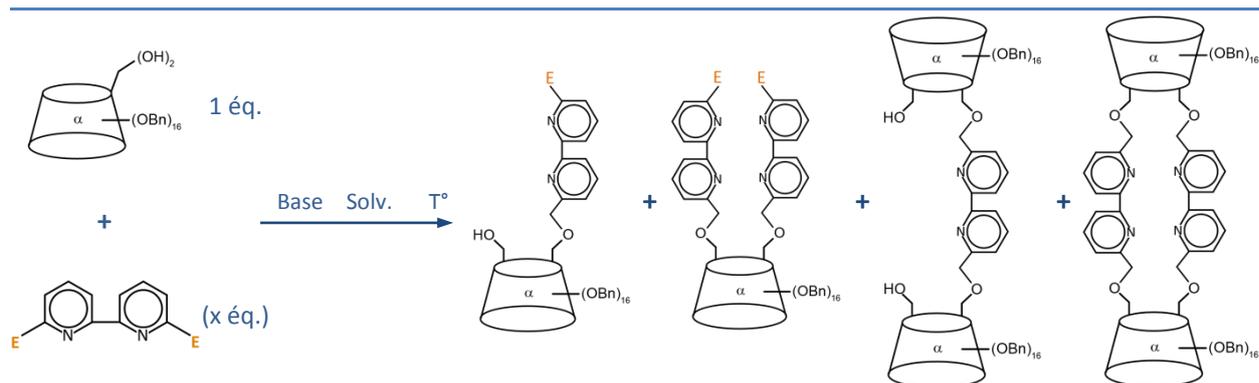


Schéma 42 : Synthèse de la 6,6'-di(chlorocarbonyle)-2,2'-bipyridine **33**

Le Tableau 8 donne les résultats d'essais avec les deux unités bipyridines dans différentes conditions opératoires.

⁴⁹ Qi, H. ; Teesdale, J. J. ; Pupillo, R. C. ; Rosenthal, J. ; Bard, A. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **2013**, *135*, 13558-13566.



E : CH ₂ -OTs (4 éq.)	tBuOK	THF	20°C	76%	3%	-	-
E : CH ₂ -OTs (4 éq.)	tBuOK	THF	65°C	43%	57%	-	-
E : C(O)-Cl (1 éq.)	tBuOK	THF	65°C	-	-	-	-
E : C(O)-Cl (1 éq.)	Et ₃ N	DMF	50°C	-	-	-	-
E : C(O)-Cl (1 éq.)	Et ₃ N	Tol.	80°C	2%	-	-	-

Tableau 8 : Etude de la variation de l'électrophile dans la formation du coilant

Ces résultats montrent là encore que les fonctions hydroxyles de la cyclodextrine ont une faible réactivité vis-à-vis de ces bipyridines. Comme dans le cas de la dibromo-bipyridine, la substitution du groupe partant par l'anion hydroxyde lors de l'hydrolyse en fin de réaction formant des produits trop polaires, toute séparation est rendue impossible et de ce fait l'utilisation des intermédiaires synthétisés pour envisager l'accroche d'une seconde cyclodextrine dans une deuxième étape.

Cependant, une nette amélioration a été observée lors de l'utilisation de la 6,6'-di(tosylméthyl)-2,2'-bipyridine **29**. D'autres conditions sont actuellement à l'étude pour améliorer ces résultats.

Nous nous sommes ensuite penché sur la question de la réactivité du nucléophile, en commençant par la variation de la base utilisée pour la déprotonation des fonctions hydroxyles de la cyclodextrine.

2.5. Etude de la variation de la base

Il est trivial de rappeler que de par sa structure électronique et sa charge, l'anion alcoolate est bien plus nucléophile que l'alcool correspondant. L'utilisation d'une base forte non nucléophile lors d'une réaction de substitution nucléophile avec un alcool est donc indispensable.

La valeur du pKa des fonctions alcool primaire de la A,D-dihydroxy-perbenzyle- α -CD **4** n'étant pas connue dans la littérature, nous ne pouvons en donner qu'une estimation comparée à d'autres valeurs de pKa de fonctions alcool connues dans la littérature (Tableau 9). Dans le cas de la β -CD, la proximité de l'oxygène anomérique électroattracteur diminue la valeur du pKa de l'alcool en position 6 comparé à celle d'un alcool aliphatique.

Alcool	pKa (ROH / RO ⁻)	Ref.
	15.5	50
	15.9	50
	14.4	51

⁵⁰ Ballinger, P. ; Long, F.A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1960**, 82 (4), 795–798.

⁵¹ Screening Assessment for the Challenge 2-methoxypropanol, Environment Canada – Health Canada, **2009**.

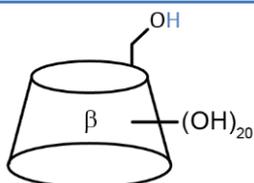


Tableau 9 : Valeurs de pKa de quelques alcools

L'utilisation d'une base forte ($pK_a > 14$) est très certainement indispensable pour déprotoner correctement les alcools en position 6 de la cyclodextrine.

Ainsi, trois réactions de couplage entre la A,D-dihydroxy-perbenzyle- α -CD et la monobromo-bipyridine **25** ont été réalisées avec trois bases fortes différentes : *t*BuOK, bis(triméthylsilane)amidure de potassium (KHMDS) et NaH (Schéma 43). L'utilisation d'autres bases fortes trop nucléophiles comme le *n*-buthyllithium n'est pas réalisable en présence de la bipyridine **25** qui subirait une substitution nucléophile avec la base au lieu de la déprotonation voulue. Les résultats de l'utilisation de ces bases sont donnés dans le Tableau 10.

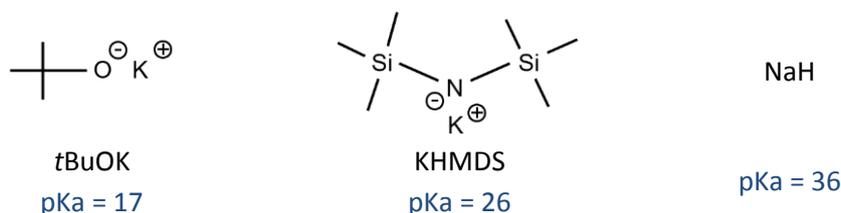
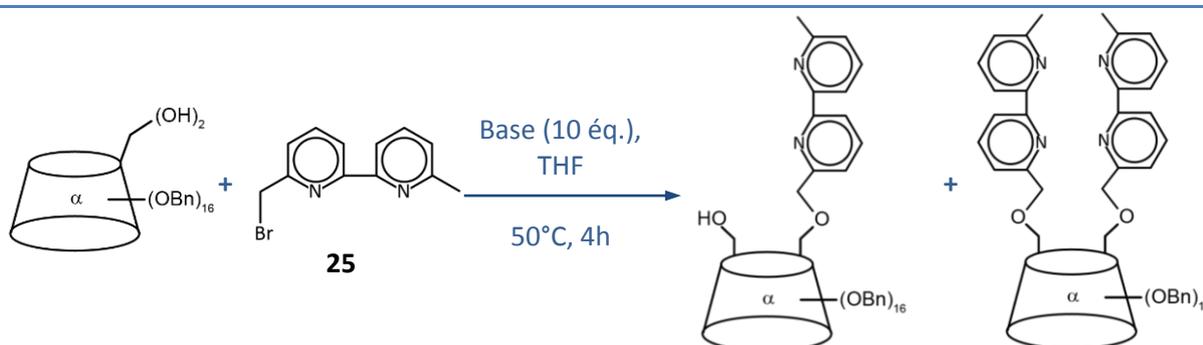


Schéma 43 : Valeurs de pKa des bases fortes utilisées



1 éq.	4 éq.	<i>t</i> BuOK	97%	2%
1 éq.	4 éq.	KHMDS	3%	-
1 éq.	4 éq.	NaH	Fonctionnalisation multiple (débenzyltion partielle)	

Tableau 10 : Etude de la variation de la base dans la réaction entre la cyclodextrine et la bipyridine **25**

Dans un premier temps, ces résultats montrent que KHMDS, malgré un pK_a plus élevé que *t*BuOK et NaH, ne permet pas d'observer de substitution nucléophile par les hydroxyles primaires de la cyclodextrine du brome de la bipyridine contrairement à *t*BuOK. Dans un second temps, des résultats surprenants ont été constatés avec l'utilisation de NaH. En effet, la spectrométrie de masse MALDI a révélé la présence de molécules comprenant trois voire quatre unités bipyridines (Schéma 44).

⁵² Gaidamauskas, E. ; Norkus, E. ; Butkus, E. ; Crans, D. C. ; Grinciene, G. *Carbohydrate Research*, **2009**, *344*, 250-254.

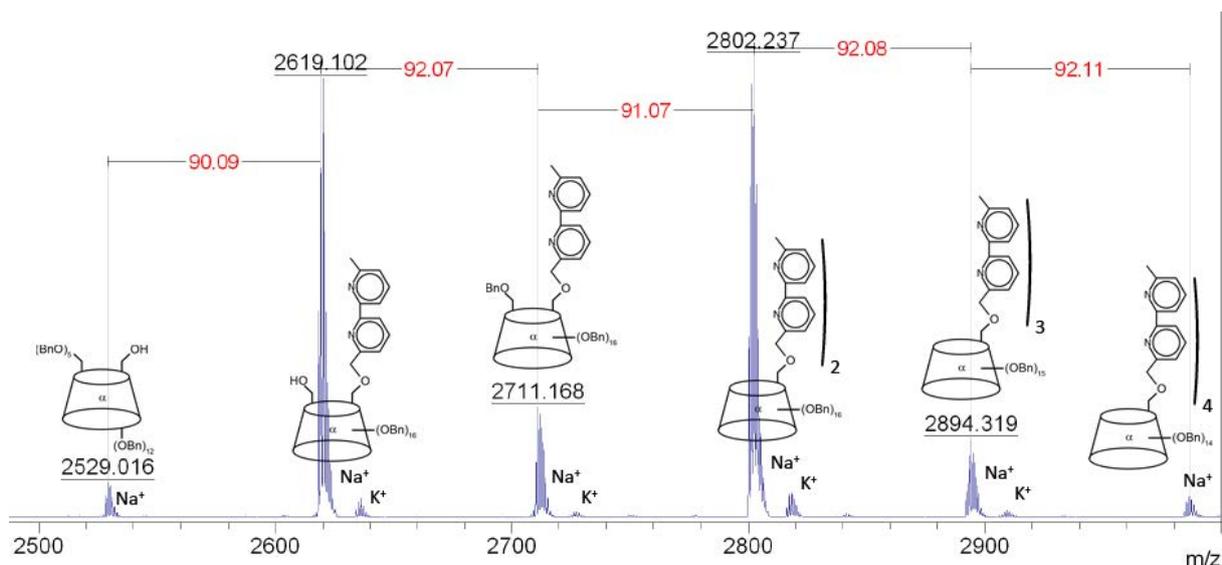


Schéma 44 : Spectre de masse MALDI (matrice DCTB) lors de l'utilisation de NaH

Cela peut être expliqué par une débenzylation partielle et aléatoire des hydroxyles de la cyclodextrine qui peuvent ensuite réagir avec des bipyridines. Cependant, nous n'avons pas encore réalisé les analyses qui nous permettront de préciser si ce sont des groupements benzyles en position 2, 3 ou 6.

Cette étude utilisant différentes bases nous a donc montré que *t*BuOK, suffisamment basique et non-nucléophile reste encore la meilleure base pour déprotoner les deux hydroxyles primaires de la cyclodextrine et permettre ainsi de réaliser une substitution nucléophile du brome de deux unités bipyridines et de créer ainsi la liaison éther entre la cyclodextrine et les bipyridines.

2.6. Etude de la variation du nucléophile

Le troisième paramètre à étudier dans cette réaction est la variation du groupe nucléophile. L'idée ici est de remplacer la fonction alcool de la cyclodextrine par une fonction amine plus nucléophile.

La synthèse de la A,D-diamino-perbenzyle- α -CD **35** a été réalisée via la A,D-diazido-perbenzyle- α -CD **36** par deux voies différentes, la première par bromation des fonctions alcools par le tétrabromométhane en présence de triphénylphosphine (molécule **37**), la seconde en fonctionnalisant les alcools par un bon groupe nucléofuge mésylate (molécule **38**), obtenu par estérification avec le méthylchlorosulfonate (MsCl). La voie « mésylate » s'est avérée être la plus intéressante puisqu'elle permet d'obtenir la A,D-diazido-perbenzyle- α -CD **36** avec un bon rendement de 91% (Schéma 45).

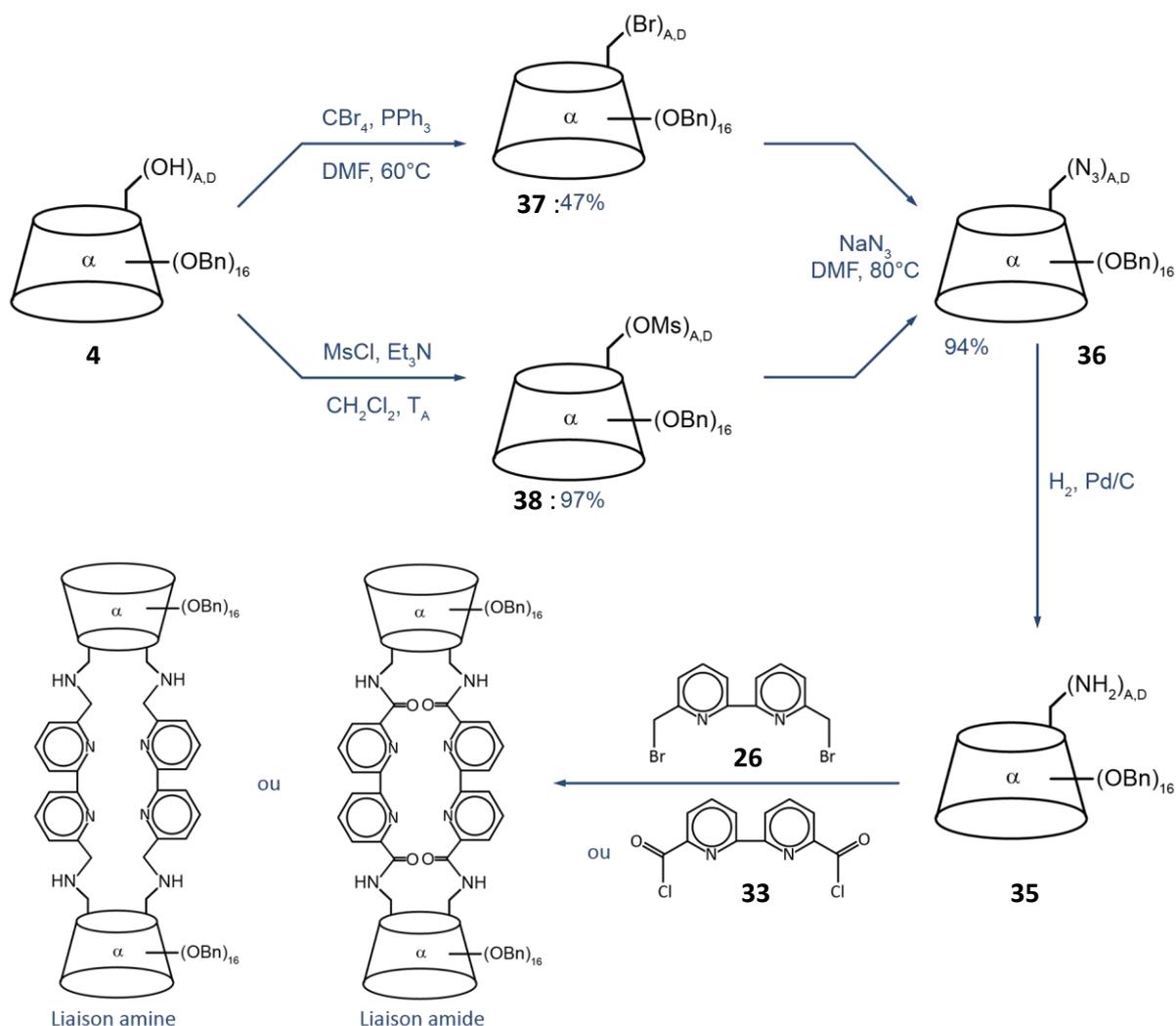


Schéma 45 : Voies de synthèses des coillants avec la A,D-diamino-perbenzyle- α -CD **35**

La suite de cette voie de synthèse est en cours et l'obtention de la A,D-diamino-perbenzyle- α -CD pourra conduire à la formation de coillants comportant une liaison amine (avec l'utilisation de la dibromo-bipyridine **26**) ou une liaison amide (avec l'utilisation de la di(chlorocarbonyle)-bipyridine **33**).

2.7. Autres facteurs pouvant influencer la réaction

En dehors des facteurs propres à la réaction de substitution nucléophile, d'autres facteurs sont à étudier pour améliorer la réactivité et éviter la formation de produits secondaires (tels que des cyclodextrines portant des unités bipyridine « pontées »).

L'un des facteurs que l'on peut envisager est l'encombrement stérique. En effet, la A,D-dihydroxy-perbenzyle- α -CD est une molécule très encombrée du fait de la présence des groupements benzyles en position 2, 3 et 6 (pour quatre unités sucres). De par leur taille volumineuse, les groupements benzyles peuvent créer une gêne stérique et empêcher alors la réaction de substitution par les hydroxyles de la cyclodextrine des bromes des unités bipyridines. La cyclodextrine ne peut alors plus approcher suffisamment des bipyridines

Une des façons de s'abroger de cet encombrement stérique serait de changer les groupements benzyles en méthyles. L'encombrement autour des sites hydroxyles réactifs serait alors considérablement réduit ce qui améliorerait certainement la réactivité.

Pour ce faire, il est nécessaire de protéger intermédiairement les deux fonctions hydroxyles avant de retirer les groupements benzyles sans quoi la fonctionnalité et la symétrie A,D seraient perdue. L'utilisation ici du groupement protecteur tétrahydropyranyle (THP) est adaptée aux conditions réactionnelles nécessaires pour la débenzylation et la méthylation qui suivent.

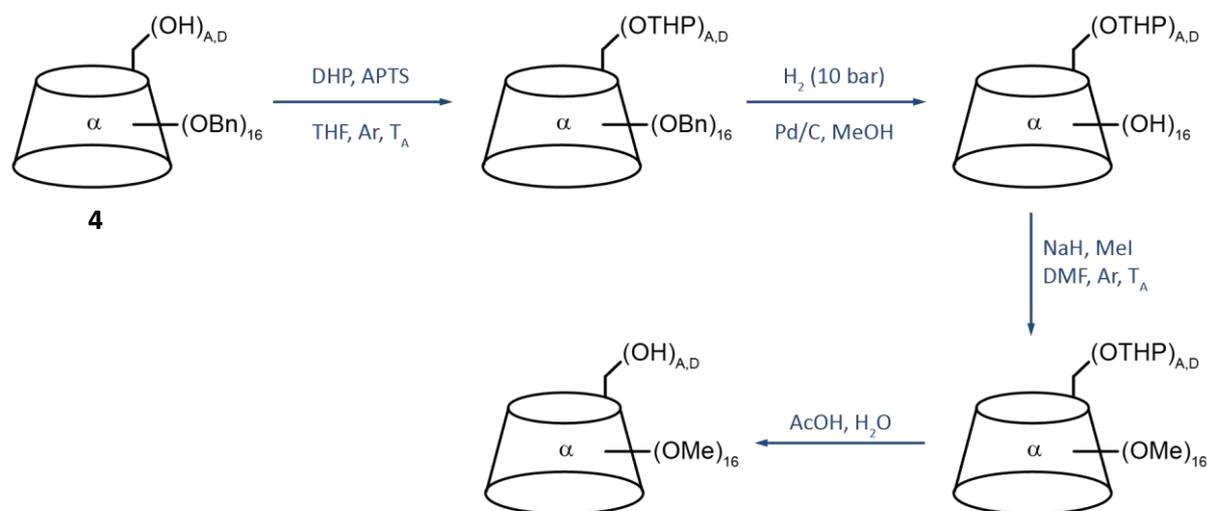


Schéma 46 : Voie de synthèse de la A,D-dihydroxy-perméthyle- α -CD

D'autres stratégies peuvent également être mises en place pour accéder à la molécule cible. La formation préliminaire d'un complexe de bipyridine avec un métal tétravalent avant la fonctionnalisation pourrait pré-organiser le système par effet « template » et favoriser la formation de la molécule souhaitée. Un essai a été réalisé en préparant in situ au préalable un complexe Cu^I -bipyridine (1:2) et en utilisant ce complexe comme électrophile dans la réaction de substitution nucléophile en présence de A,D-dihydroxy-perbenzyle- α -CD **4** en milieu basique ($t\text{BuOK}$) (Schéma 47). Malheureusement, la couleur orangée caractéristique du complexe cuivre-bipyridine a vite disparu au profit d'un précipité brun dénotant une instabilité de Cu^I en milieu basique.

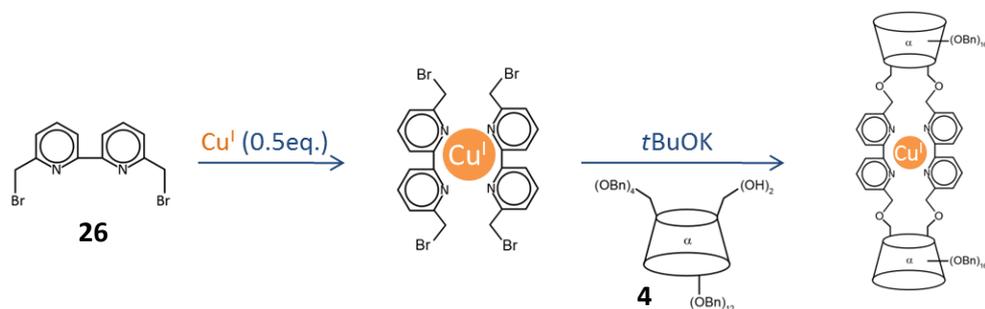


Schéma 47 : Stratégie de synthèse de la molécule cible par effet « template »

3. Synthèse des systèmes trifonctionnels

3.1. Synthèse des unités cyclodextrines trifonctionnalisées

La synthèse de supermolécules coordinantes trifonctionnelles pour la complexation de métaux hexacoordinés passe par l'obtention de cyclodextrines symétriquement trifonctionnalisées. Au vu de la littérature, peu de méthodes existent pour synthétiser de telles cyclodextrines. Cette partie de ce manuscrit traitera de la comparaison de deux des méthodes les plus décrites : celle de Coleman et coll.⁵³ utilisant le groupement protecteur trityl et celle du laboratoire⁵⁴ utilisant la triphénylphosphine et le N-bromosuccinimide.

Pour l'obtention de supermolécules complexantes possédant des liaisons urées ou thiourées entre la cyclodextrine et les unités bipyridines, il est nécessaire de synthétiser la A,C,E-triazido-perméthyle- α -CD **7**. Le choix des groupements protecteurs méthyles étant motivé par la bonne solubilité qu'ils apportent à la molécule et leur faible encombrement. Le Schéma 48 résume les deux différentes voies de synthèse conduisant à la cyclodextrine **7**.

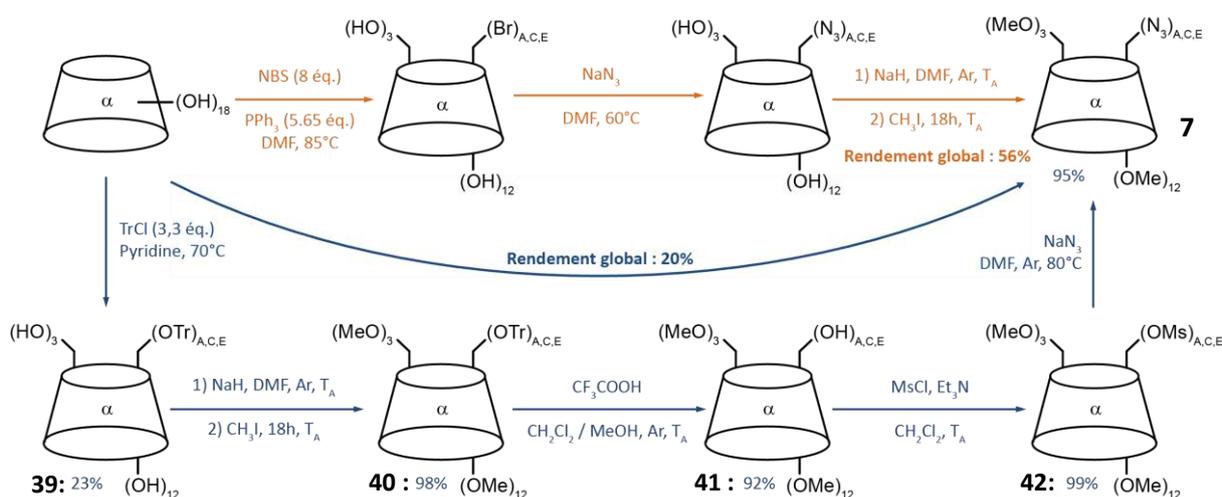


Schéma 48 : Voies de synthèse de la A,C,E-triazido-perméthyle- α -CD **7**.

La voie de synthèse décrite par Coleman (voie bleu sur le Schéma 48) passe par :

- La fonctionnalisation symétrique de la cyclodextrine native par des groupements trityls (obtention de la molécule **39** avec un rendement de 23%)
- La protection des hydroxyles restants par des groupements méthyles (obtention de la molécule **40** avec un rendement de 98%)
- La déprotection des trois groupements trityls en milieu acide trifluoroacétique (obtention de la molécule **41** avec un rendement de 92%)
- La méthylation des trois hydroxyles libres (obtention de la molécule **42** avec un rendement de 99%)
- Leur substitution nucléophile par l'azoture de sodium (obtention de la molécule **7** avec un rendement de 95%)

Ce qui permet d'obtenir la cyclodextrine **7** en cinq étapes avec un rendement global de 20%.

⁵³ Ling, C. C. ; Coleman, A. W. ; Miocque, M. *Carbohydrate Research*, **1992**, 223, 287-291.

⁵⁴ Heck, R. ; Jiscinsky, L. ; Marsura, A. *Tetrahedron Letters*, **2003**, 44, 5411-5413.

D'autre part, la voie de synthèse développée au laboratoire (voie orange sur le Schéma 48) passe par la bromation symétrique de trois hydroxyles primaires de la cyclodextrine native, suivie de leur azoturation puis de la protection des hydroxyles restants par des groupements méthyles et permet d'obtenir la cyclodextrine **7** en seulement trois étapes avec un rendement global de 56%.

Malheureusement, la méthode développée en 2003 conjointement entre la société CYCLOLAB et notre équipe n'a pas pu être reproduite pour des raisons encore inconnues. En effet les tentatives renouvelées de synthèses ont conduit à une faible réactivité (faibles rendements de trifonctionnalisation et présence majoritaire des produits mono- et difonctionnalisés) accompagnée d'une perte totale de la symétrie de fonctionnalisation, comme le montrent les signaux étalés en RMN (Schéma 49). La RMN est en effet le seul outil à notre disposition pour déterminer si la molécule est symétrique ou non.

Dans le cas de la cyclodextrine **7** synthétisée à partir de la méthode de Coleman⁵³, le spectre RMN (Schéma 49-a) est relativement simple et peut se résumer à deux unités glucose différentes compte tenu de la symétrie de la molécule. Deux éléments importants sont observables et attendus dans ce spectre : la présence de seulement deux doublets proches (ressemblant à un triplet) correspondant aux deux protons H₁ de chaque unité glucose et la présence de seulement cinq singulets pour les cinq méthyles différents chimiquement sur la molécule **7**. Cette symétrie est également visible sur les spectres RMN des cyclodextrines intermédiaires (**39** à **42**) et celui de la A,C,E-tris(tributyl)- α -CD (**39**) est identique à celui décrit par Coleman.

Dans le cas de la voie de synthèse développée au laboratoire passant par l'utilisation de N-bromosuccinimide et de triphénylphosphine pour l'étape de synthèse du précurseur A,C,E-tribromo- α -CD, après azoturation et méthylation, une séparation sur colonne de silice donne bien une triazido-perméthyle- α -CD unique en spectrométrie de masse ($M + Na^+ = 1280.56$ Da) mais le spectre RMN complexe, dénote une absence de symétrie. Sur ce spectre en effet (Schéma 49-b), les deux doublets des protons H₁ ont laissé place à un massif large et les cinq signaux des groupements méthyles sont démultipliés comme le reste des signaux. Cette démultiplication est la preuve d'une absence de symétrie et d'un mélange des différents isomères (ABC, ABD, ABE et ACE).

Les mêmes élargissements et démultiplications des signaux sont observés pour le spectre RMN ¹³C de ces deux molécules.

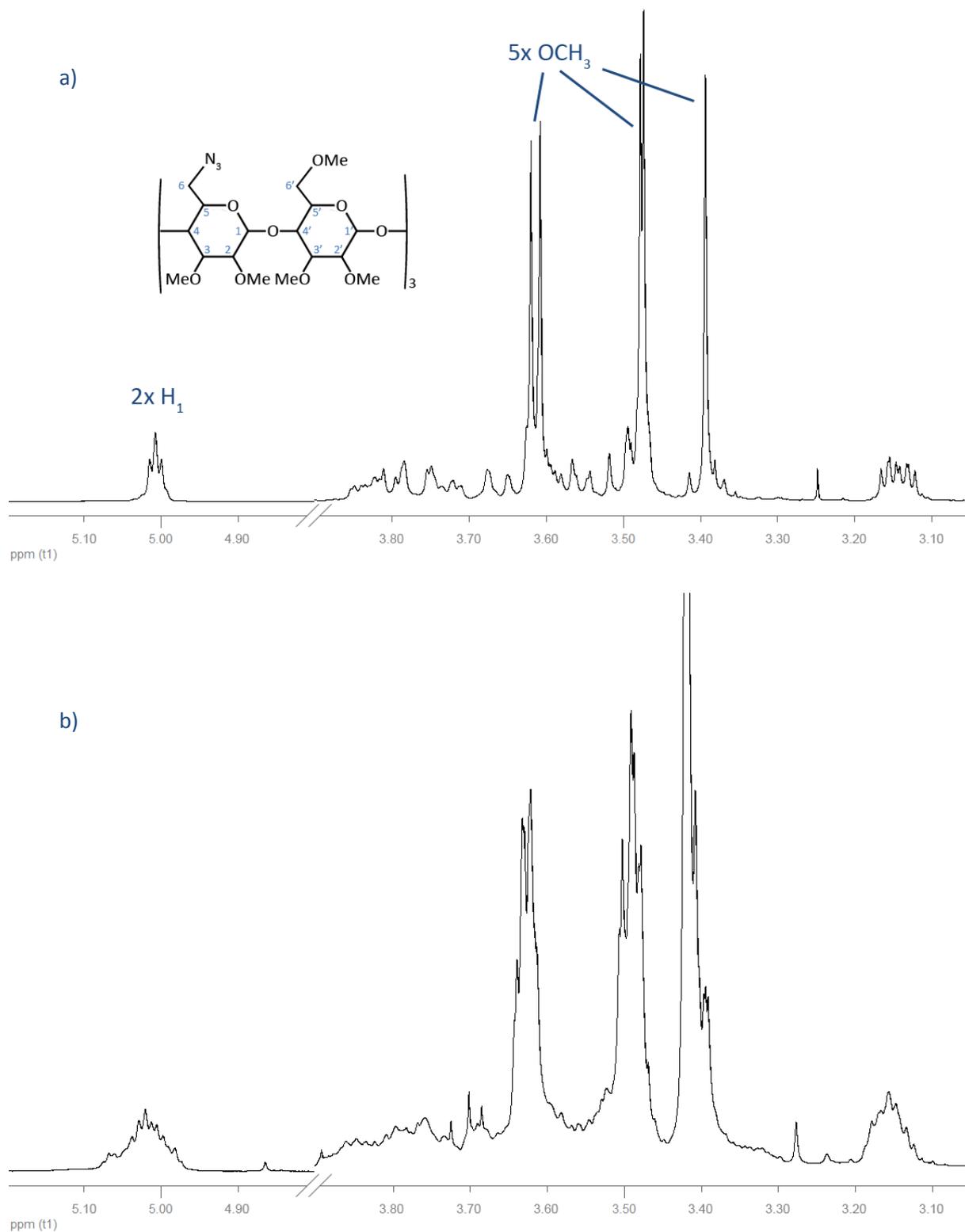


Schéma 49 : Spectres RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz) des triazido-perméthyle- α -CD **7**. a) obtenue via tritylation. b) obtenue via bromation.

Malgré de nombreux essais visant à vérifier tous les paramètres de la réaction (conditions anhydres, qualité, ordre et vitesse d'ajout des réactifs, température d'ajout des réactifs, température de

maintien de la réaction, etc...), nous ne sommes pas parvenus pour le moment à retrouver les résultats initiaux de cette réaction. Nous avons donc été contraint de passer par la méthode de Coleman, moins efficace et plus coûteuse.

3.2.Synthèse des unités bipyridines asymétriques

L'obtention d'un coilant trifonctionnel tel que souhaité se fait par la création de six liaisons entre deux unités cyclodextrine et trois unités bipyridine. Dans ce cas de figure, il est inconcevable de passer par une stratégie d'assemblage direct comme pour les systèmes difonctionnels, le nombre de sous-produits potentiels étant ici trop grand.

L'idée est de réaliser l'assemblage en deux étapes clés : l'accroche de trois unités bipyridines sur une unité cyclodextrine dans un premier temps formant un tripode (podant), puis l'accroche de la seconde unité cyclodextrine dans un second temps (Schéma 50). Ce principe en deux étapes nécessite donc une différenciation des deux sites fonctionnels de l'unité bipyridine.

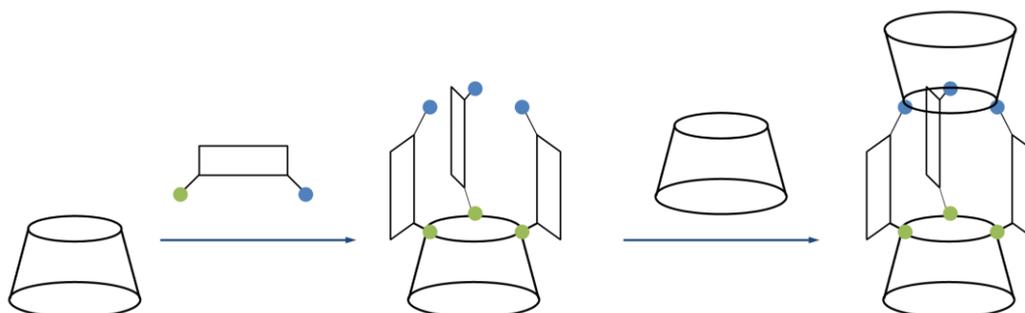


Schéma 50 : Stratégie globale d'assemblage en deux étapes des coilants trifonctionnels

3.2.1. Différenciation par substitution sélective

La première stratégie de différenciation des deux fonctions en position 6 et 6' de la bipyridine est la substitution sélective d'un seul groupe partant tosylate par un groupement azoture. La voie de synthèse menant à la 6-aminométhyle,6'-tosylméthyl-2,2'-bipyridine **43** est donnée sur le Schéma 51.

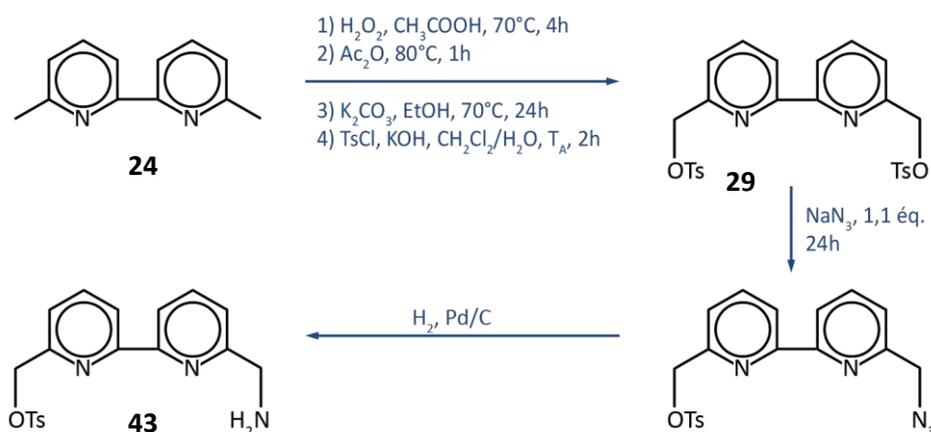


Schéma 51 : Voie de synthèse de la 6-aminométhyle,6'-tosylméthyl-2,2'-bipyridine **43**

La synthèse de la 6,6'-di(tosylméthyl)-2,2'-bipyridine **29** est la même que décrite dans le Schéma 40 (page 44) et les conditions de synthèse et les résultats de la mono-azoturation qui suit sont donnés dans le Tableau 11 ci-dessous.

Solvant	Température	46%	1%	53%
DMF	50°C	46%	1%	53%
DMSO	50°C	46%	0%	54%
CH ₂ Cl ₂	T _A	100%	0%	0%
CH ₂ Cl ₂ / H ₂ O	T _A	94%	3%	3%

Tableau 11 : Mono-azoturation de la 6,6'-di(tosylméthyl)-2,2'-bipyridine **29**

Ces résultats nous montrent tout d'abord que dans le cas de l'utilisation des solvants DMF et DMSO, la réaction conduit directement à la double substitution du groupe partant tosylate par l'azoture (molécule **44**) et que seules quelques traces du produit monosubstitué attendu sont observées. De surcroît, la dilution du milieu (concentrations en substrat de $1 \cdot 10^{-2}$, $3 \cdot 10^{-3}$ et $1 \cdot 10^{-3}$ mol / L) ne change rien à ces résultats. L'utilisation ici d'un bon nucléophile et d'un bon nucléofuge conduit irrémédiablement à la formation quantitative du produit di-azoturé.

Par ailleurs, l'utilisation d'un solvant organique aprotique polaire comme le dichlorométhane ne permet pas de solubiliser suffisamment l'azoture de sodium et aucune réaction n'a lieu. Enfin, l'utilisation d'un milieu biphasique CH₂Cl₂ / H₂O et d'un agent de transfert de phase (Kryptofix® 21) permet de démarrer une réaction, mais ne permet d'avoir au mieux que 3% de produit attendu.

L'utilisation de cette stratégie de différenciation de l'unité bipyridine n'est donc pas satisfaisante pour son utilisation dans la voie de synthèse de coilants cibles.

3.2.2. Différenciation par protection sélective

La seconde stratégie de différenciation est la protection sélective de la 6,6'-diaminométhyl-2,2'-bipyridine. Le groupe protecteur utilisé doit non seulement être sélectif mais aussi bien sûr être compatible avec les conditions réactionnelles des étapes suivantes. Le Schéma 52 ci-dessous donne les différentes voies de synthèse menant à la 6,6'-diaminométhyl-2,2'-bipyridine **45**.

La première voie de synthèse (Schéma 52, gauche) est identique à celle décrite en Schéma 51 mais utilise dans ce cas un excès d'azoture de sodium dans le DMSO pour obtenir quantitativement la bipyridine di-azoturée. Sa réduction par le dihydrogène en présence de palladium sur charbon conduit à la diamino-bipyridine **45** attendue avec un rendement global de 44%.

Une seconde voie de synthèse plus rapide et plus efficace a été également utilisée pour obtenir le composé **45** à l'aide de TBDGU pour former la bipyridine intermédiaire dibromée **26**. L'azoturation et la réduction qui suivent ont permis d'obtenir la bipyridine **45** avec un rendement global de 57%. Remarquons ici que les bromes de la dibromo-bipyridine **26** étant de moins bons groupes partant que les groupements tosylates, l'azoturation nécessite une température plus élevée et un temps de réaction plus long pour obtenir un rendement équivalent.

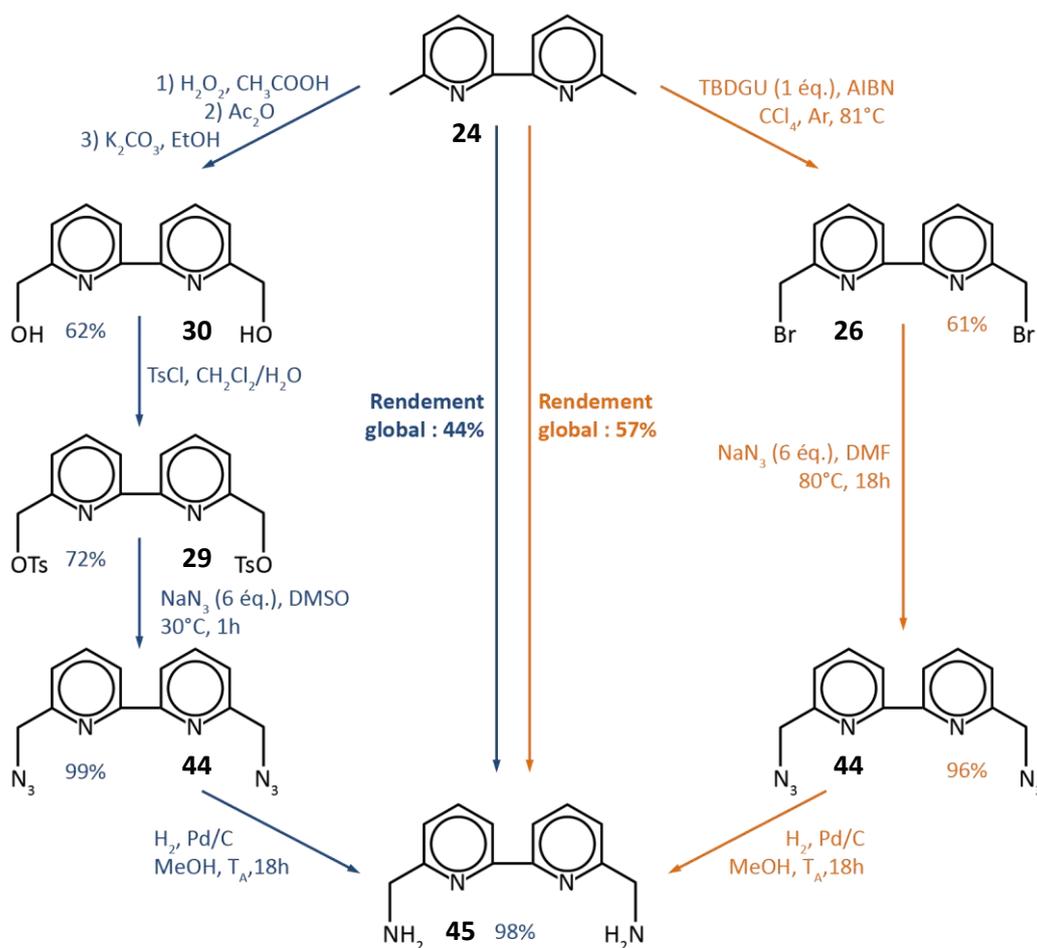


Schéma 52 : Voies de synthèse de la 6,6'-diaminométhyle-2,2'-bipyridine 45

Pour l'étape clé de mono-protection de l'amine, un large choix de groupements protecteurs est disponible. Le Tableau 12 donne une liste non exhaustive de groupements protecteurs couramment utilisés pour la protection d'amines.

Groupe protecteur	Protection	Déprotection	Réf.
Fmoc	Fmoc-OSu, H ₂ O/MeCN, T _A	- Pipérazine - Morpholine	55,56
Boc	Boc ₂ O	- TFA - AlCl ₃	57,58,59,60,61
Cbz (Z)	CbzCl, Et ₃ N, Dioxane	- AcCl, MeOH H ₂ , Pd/C	62,63

⁵⁵ Sigler, G. F. ; Fuller, W. D. ; Chaturvedi, N. C. ; Goodman, M. ; Verlander, M. *Biopolymers*, **1983**, 22 (10), 2157-2162.

⁵⁶ Carpino, L. A. ; Mansour, E. M. E. ; Knapczyk, J. J. *Org. Chem.*, **1983**, 48 (5), 666-665.

⁵⁷ Tarbell, D. S. ; Yamamoto, Y. ; Pope, B. M. *Proc. Natl. Acad. Sci., USA*, **1972**, 69 (3), 730-732.

⁵⁸ Ponnusamy, E. ; Fotadar, U. ; Spini, A. ; Fiat, D. *Synthesis*, **1986**, 48-49.

⁵⁹ Lundt, B. F. ; Johansen, N. L. ; Vølund, A. ; Markunssen, J. *Int. J. Pept. Protein Res.*, **1978**, 12 (5), 258-268.

⁶⁰ Tsuji, T. ; Kataoka, T. ; Yoshioka, M. ; Sendo, Y. ; Nishitani, Y. ; Hirai, S. ; Maeda, T. ; Nagata, W. *Tetrahedron Lett.*, **1979**, 30, 2793-2796.

⁶¹ Nudelman, A. ; Bechor, Y. ; Falb, E. ; Fischer, B. ; Wexler, B. A. *Synth. Commun.*, **1998**, 28 (3), 471-474.

⁶² Sennyey, G. ; Barcelo, G. ; Senet, J.P. *Tetrahedron Lett.*, **1986**, 27 (44), 5375-5376.

Phtalimide	- Anhydride phtalique, ZnBr ₂ , HMDS - Anhydride Phtalique, TaCl ₅ /SiO ₂	- Hydrazine - NaBH ₄	64,65,66,67,68,69
Bn	BnCl, K ₂ CO ₃ , H ₂ O BnBr, Et ₃ N	H ₂ , Pd/C	70,71,72
Tr	TrCl, Et ₃ N	-HCl, Acétone -TFA	73,74
Ts	TsCl, Et ₃ N	- Li, -78°C - Ti(OiPr) ₄ , Me ₃ SiCl, Mg	75,76,77

Tableau 12 : Groupes protecteurs d'amines usuels

Deux groupements protecteurs compatibles avec les conditions de synthèse ont été choisis pour la protection d'une des fonctions amine de la bipyridine **45** : le groupement fluorénylméthoxycarbonyle (Fmoc) et le groupement *tert*-butoxycarbonyle (Boc) (Schéma 53).



Schéma 53 : Groupes protecteurs des amines : Fmoc et Boc

3.2.2.1. Le groupement protecteur Fmoc

Nous avons finalement choisi le groupement protecteur fluorénylméthoxycarbonyle (Fmoc) du fait de son encombrement stérique facilitant la mono-protection plutôt que la di-protection.

La protection de l'amine par le groupement protecteur Fmoc est réalisée par addition lente d'un équivalent de Fmoc-OSu dans un mélange eau / acétonitrile à température ambiante. Après 2h de réaction, un seul produit ayant précipité a été récupéré et toute la bipyridine-diamine a été consommée.

⁶³ Bergmann, M. ; Zervas, L. *Ber.*, **1932**, 65 (7), 1192-1201.

⁶⁴ Sasaki, T. ; Minamoto, K. ; Itoh, H. *J. Org. Chem.*, **1978**, 43 (12), 2320-2325.

⁶⁵ Reddy, P. Y. ; Kondo, S. ; Toru, T. ; Ueno, Y. *J. Org. Chem.*, **1997**, 62 (8), 2652-2654.

⁶⁶ Chandrasekhar, S. ; Takhi, M. ; Uma, G. *Tetrahedron Lett.*, **1997**, 38 (46), 8089-8091.

⁶⁷ Khan, M. N. *J. Org. Chem.*, **1995**, 60 (14), 4536-4541.

⁶⁸ Dasgupt, F. ; Garegg, P. J. *J. Carbohydr. Chem.*, **1988**, 7 (3), 701-707.

⁶⁹ Osby, J. O. ; Martin, M. G. ; Ganem, B. *Tetrahedron Lett.*, **1984**, 25 (20), 2093-2096.

⁷⁰ Velluz, L. ; Amiard, G. ; Heymes, R. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1954**, 1012.

⁷¹ Gray, B. D. ; Jeffs, P. W. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1987**, 18, 1329-1330.

⁷² El Amin, B. ; Anantharamaiah, G. M. ; Royer, G. P. ; Means, G. E. *J. Org. Chem.*, **1979**, 44 (19), 3442-3444.

⁷³ Applegate, H. E. ; Cimarusti, C. M. ; Dolfini, J. E. ; Funke, P. T. ; Koster, W. H. ; Puar, M. S. ; Slusarchyk, W. A. ; Young, M. G. *J. Org. Chem.*, **1979**, 44 (5), 811-818.

⁷⁴ Alsina, J. ; Giralt, E. ; Albericio, F. *Tetrahedron Lett.*, **1996**, 37 (24), 4195-4198.

⁷⁵ Sakakibara, S. ; Fujii, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1969**, 42 (5), 1466.

⁷⁶ Alonso, E. ; Ramón, D. J. ; Yus, M. *Tetrahedron*, **1997**, 53 (42), 14355-14368.

⁷⁷ Shohji, N. ; Kawaji, T. ; Okamoto, S. *Org. Lett.*, **2011**, 13(10), 2626-2629.

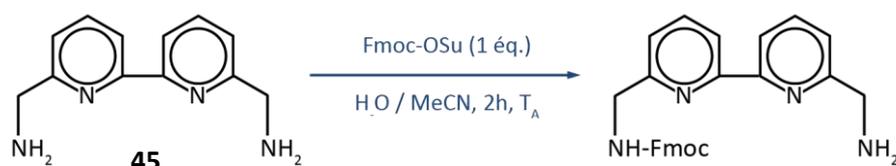


Schéma 54 : Conditions de synthèse de la bipy-mono-Fmoc

Malheureusement, la spectroscopie de masse montre que nous avons obtenu une molécule de masse correspondant à la perte d'une molécule de CO_2 (Schéma 55).

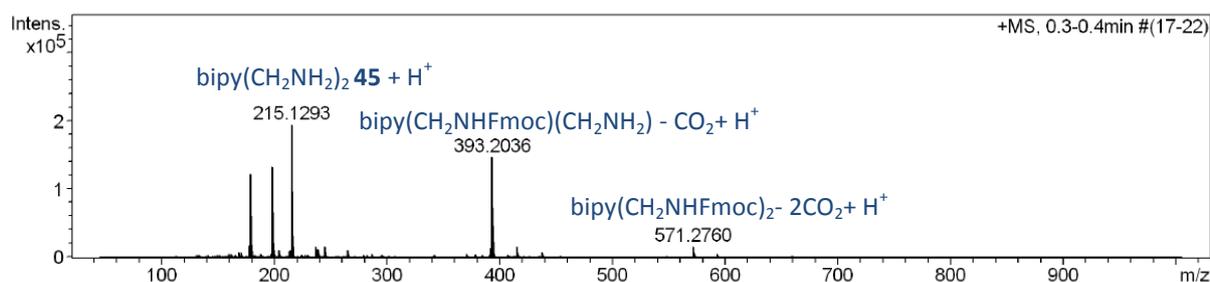


Schéma 55 : Spectre ESI-MS du produit de la mono-protection de l'amine par le groupement protecteur Fmoc

Ce sous-produit suggère que l'amine (voisine ou provenant d'une autre bipyridine) est suffisamment basique pour réaliser la déprotection du groupement Fmoc (Schéma 56). La présence de bipyridine-diamine quant à elle provient uniquement de l'ionisation à l'intérieur du spectromètre de masse comme l'a montré une seconde analyse MS-MS sur le pic à 393 Da.

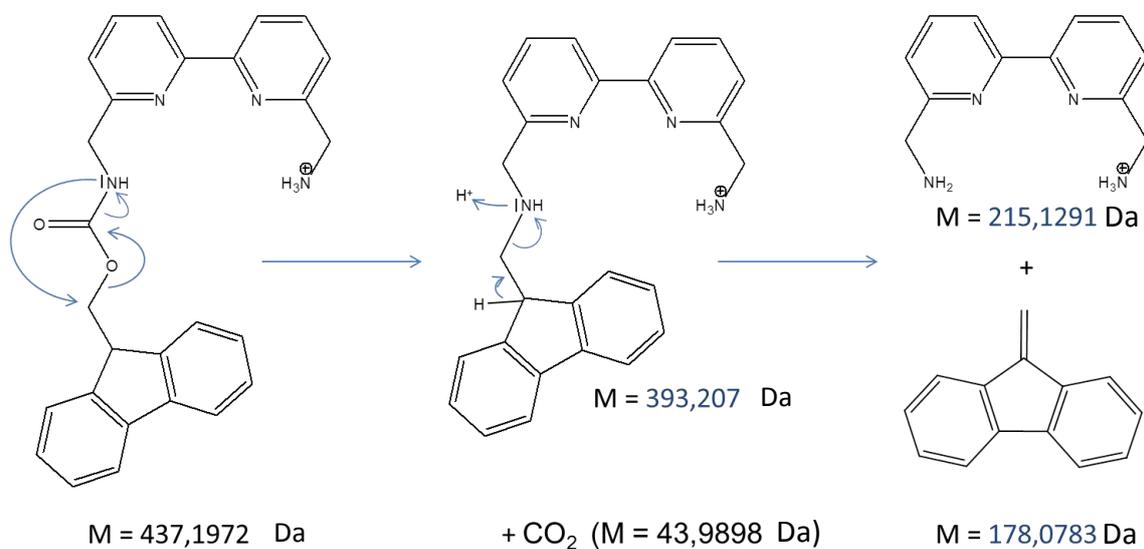


Schéma 56 : mécanisme proposé pour la déprotection spontanée de la mono-Fmoc-bipyridine

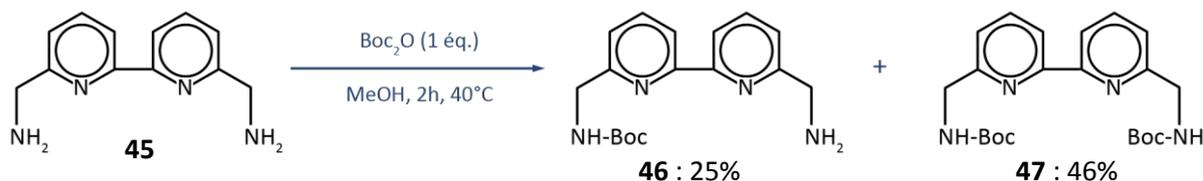
Par ailleurs, du fait de la très mauvaise solubilité du produit dans les solvants deutérés disponibles (CDCl_3 , Méthanol- d_4 , DMF- d_7 , DMSO- d_6 et D_2O), aucun spectre RMN ^{13}C n'a pu être réalisé pour confirmer cette déprotection spontanée.

En absence de certitude quant à l'obtention de cette molécule clé, nous avons préféré utiliser un autre groupement protecteur.

3.2.2.2. Le groupement protecteur Boc

Le deuxième groupe protecteur utilisé pour la différenciation de la bipyridine est le groupement *tert*-butoxycarbonyl (Boc). Ce groupe protecteur est moins encombrant que le groupement Fmoc mais présente surtout la propriété de ne pas être sensible aux milieux basiques.

La protection de la diamine **45** par le groupement protecteur Boc est réalisée en ajoutant lentement un équivalent de Boc₂O sur la diamine solubilisée dans du méthanol.



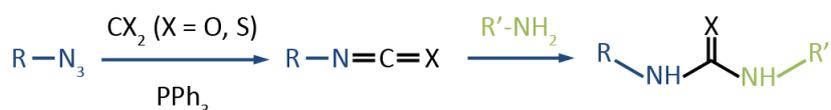
Une séparation sur colonne chromatographique flash permet d'obtenir la bipy-mono-Boc **46** avec un rendement de 25% ainsi que la bipyridine doublement protégée **47** avec un rendement de 46%.

3.3.Synthèse des systèmes bipyridines-cyclodextrines

A partir des synthons cyclodextrines et bipyridines précédemment obtenus, les macromolécules cibles avec des liaisons urées sont synthétisées par la réaction Staudinger-Aza-Wittig (SAW). Cette réaction a été adaptée aux cyclodextrines au sein du laboratoire et permet d'obtenir efficacement des dérivés variés de cyclodextrines^{78,79,80,81,82,83,84,85} (urées, thiourées, isocyanates et carbodiimides) à partir du dérivé azoturé correspondant.

3.3.1. La réaction Staudinger-Aza-Wittig

Dans le cas de nos molécules cibles, la réaction SAW est utile pour créer une liaison urée (ou thiourée) entre les unités cyclodextrines et les unités bipyridines. Cette réaction utilise de la triphénylphosphine greffée sur résine en présence de CO₂ gazeux (ou CS₂ pour les fonctions thiourées respectivement) permet d'obtenir in situ les dérivés tris-isocyanates (ou tris-isothiocyanates) à partir de la triazido-CD puis les dérivés urées ou thiourées par attaque nucléophile de l'amine de la bipyridine⁸⁶ (Schéma 58).



⁷⁸ Sallas, F. ; Kovàs, K. ; Pintér, I. ; Jicsinsky, L. ; Marsura, A. *Tetrahedron Lett.*, **1996**, 37, 4011.

⁷⁹ Charbonnier, F. Thèse de doctorat, Université Henry Poincaré – Nancy I, **1999**.

⁸⁰ Charbonnier, F. ; Humbert, T. ; Marsura, A. *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 39 (21), 3481-3484.

⁸¹ Charbonnier, F. ; Humbert, T. ; Marsura, A. *Tetrahedron Lett.*, **1999**, 40 (21), 4047-4050.

⁸² Charbonnier, F. ; Marsura, A. ; Pintér, I. *Tetrahedron Lett.*, 1999, 40 (36), 6581-6583.

⁸³ Charbonnier, F. ; Marsura, A. Roussel, K. ; Kovàs, J. ; Pintér, I. *Helv. Chim. Acta*, **2001**, 84 (3), 535-551.

⁸⁴ Wagner, M. ; Engrand, P. ; Regnouf-de-Vains, J.-B. ; Marsura, A. *Tetrahedron Lett.*, **2001**, 42 (31), 5207-5209.

⁸⁵ Heck, R. ; Marsura, A. *Tetrahedron Lett.*, **2003**, 44 (8), 1533-1536.

⁸⁶ Pintér, I. ; Kovàs, J. ; Toth, G. *Carbohydrate Research*, **1995**, 273 (1), 99-108.

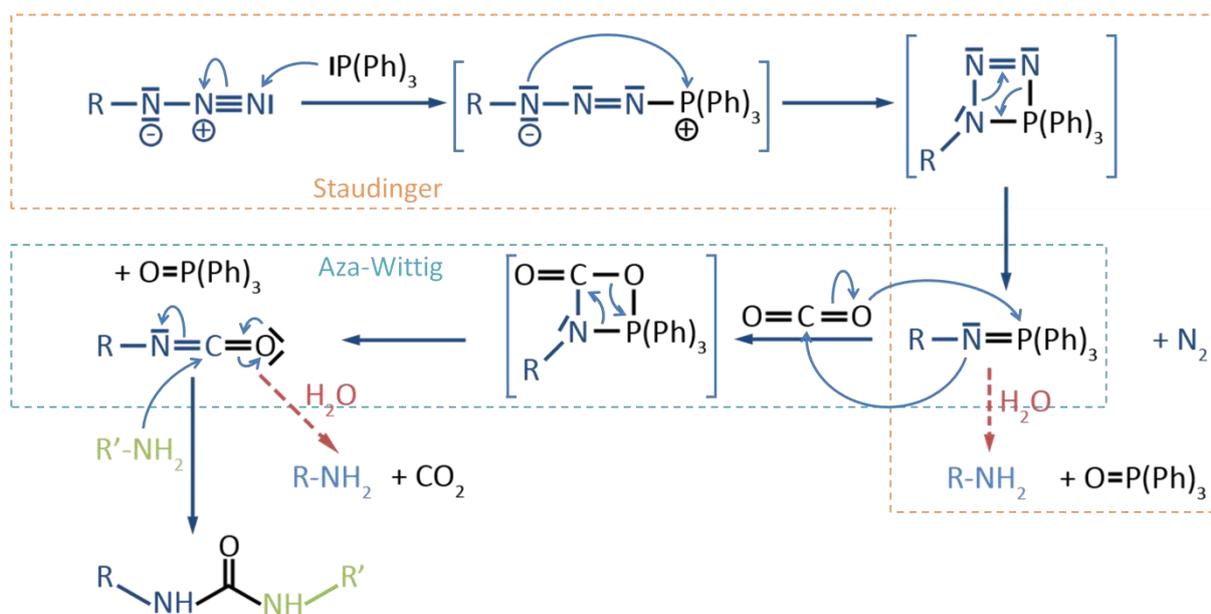


Schéma 59: Mécanisme de la réaction Staudinger-Aza-Wittig

En regardant le mécanisme (étudié via des calculs semi-empiriques⁸⁷) de la réaction SAW (Schéma 59), on se rend compte que cette réaction est sensible à l'eau et que le dérivé azoturé peut être réduit en amine à deux endroits possibles du mécanisme : lors de la formation de l'aza-ylure et lors de la formation de l'isocyanate. Ces deux intermédiaires réactionnels étant très réactifs vis-à-vis de l'eau, des conditions parfaitement anhydres sont requises pour mener à bien cette réaction et éviter la formation de sous-produits non désirés. Ainsi, le solvant (DMF) est fraîchement distillé et dégazé à l'argon avant d'être utilisé, les réactifs sont séchés sur pompe à palette et le CO₂ est passé sur acide sulfurique concentré pour enlever toute trace d'eau.

3.3.2. Synthèse du tripode A,C,E-tris(bipyridyl)- α -CD

En premier lieu, nous avons réalisé la synthèse du tripode A,C,E-tris(bipyridyl)-perméthyle- α -CD **48** à partir de triazido-perméthyle- α -CD **7** et de 6-aminométhyle,6'-méthyle-2,2'-bipyridine **49**. La synthèse de la monoamino-bipyridine **49** (Schéma 60) via la molécule **50** est identique à celle de la diamino-bipyridine **45** décrite dans le paragraphe 3.2.2 ci-dessus en page 55.

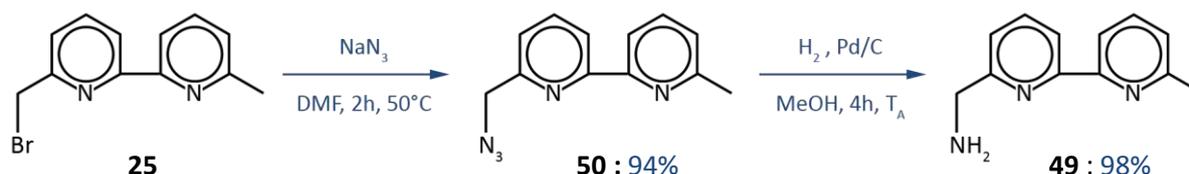


Schéma 60 : Synthèse de la 6-aminométhyle,6'-méthyle-2,2'-bipyridine **49**

La liaison urée entre la cyclodextrine et les unités bipyridines a été réalisée dans les conditions citées dans le paragraphe 3.3.1 ci-dessus et permet après séparation sur colonne chromatographique flash d'obtenir le tripode avec un rendement de 34%.

⁸⁷ Friant-Michel, P. ; Marsura, A. ; Kovàs, P. ; Pintér, I. ; Rivail, J.-L. *Theochem*, **1997**, 395-396, 61-69.

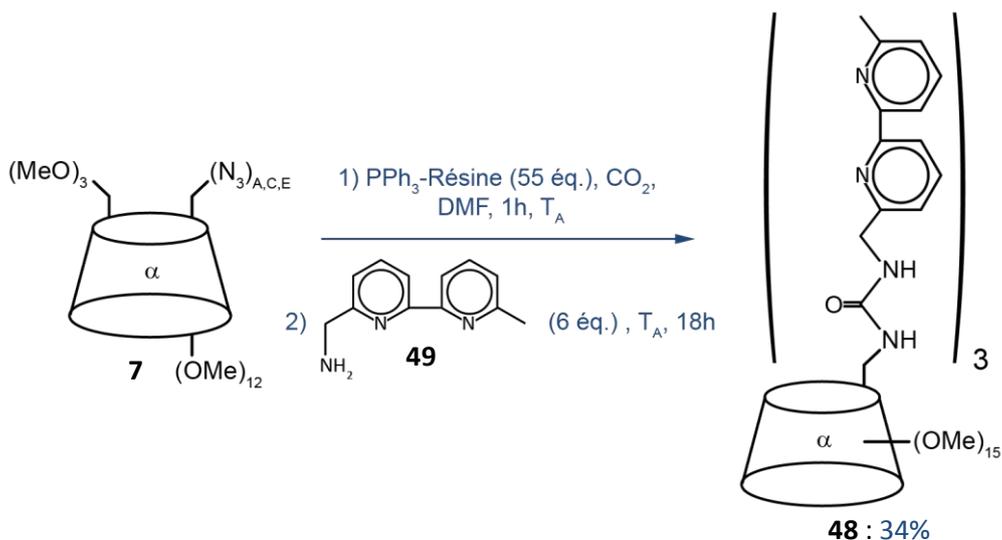


Schéma 61 : Conditions de synthèse du tripode **48**

Il est à noter que nous utilisons ici de la phosphine greffée sur polymère (polystyrène : 3 mmol de phosphine pour 1 g de résine) qui permet de réaliser la réaction dans des conditions douces et une élimination plus facile de l'oxyde de phosphine formé dans le milieu réactionnel.

Les spectres RMN ^1H (Schéma 62-a) et ^{13}C (Schéma 62-b) du tripode **48** présentent une faible variété de signaux, preuve de la symétrie A,C,E de la molécule. L'attribution des pics a été résolue grâce aux spectres à deux dimensions COSY, HMBC et HMQC.

Par ailleurs, nous avons observé que dans un solvant aprotique (ici le CDCl_3), un effet électronique de type liaison hydrogène a lieu entre l'urée et le premier cycle pyridinique. Les signaux correspondant sont déplacés et élargis (Schéma 63) montrant une interaction entre l'azote de la pyridine et un hydrogène labile de l'urée.

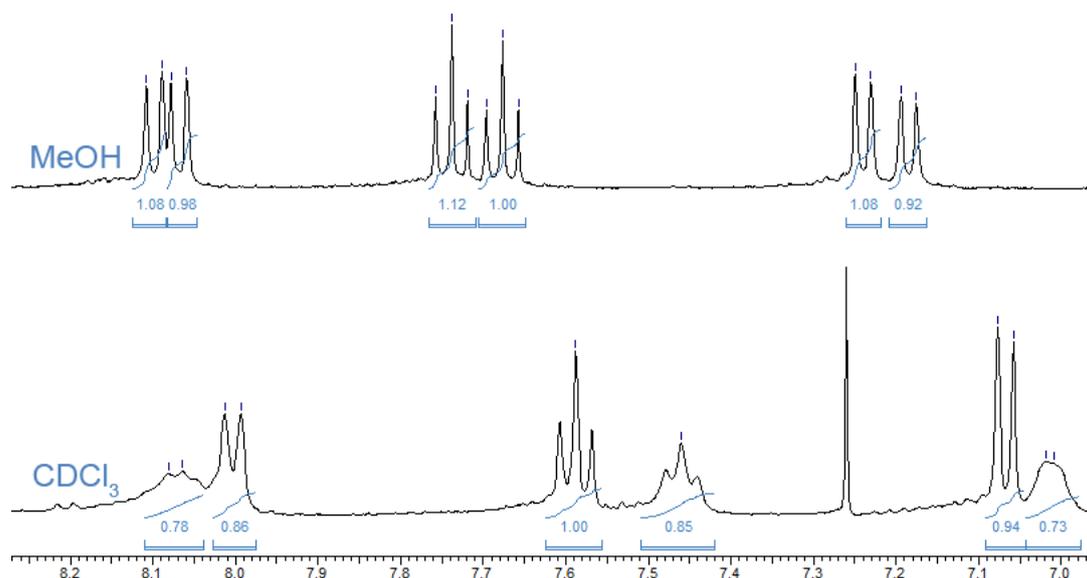


Schéma 63 : Spectres RMN ^1H (400 MHz) du tripode **48** dans MeOH- d_4 (haut) et CDCl_3 (bas)

Les propriétés de complexation avec les métaux de transition ainsi que les propriétés d'effet d'antenne pour la fluorescence des lanthanides de ce tripode **48** est décrite dans le chapitre suivant.

3.3.3. Synthèse du tripode protégé Boc

Après la synthèse du tripode **48**, nous avons réalisé la synthèse du tripode protégé **51** à partir de la triazido-perméthyle- α -CD **7** et de la 6-(aminométhyle),6'-(Boc-aminométhyle)-2,2'-bipyridine **46**.

Cette synthèse a été réalisée dans les mêmes conditions que celles utilisées pour la préparation du tripode **48** (Schéma 64). Elle conduit après séparation par chromatographie flash au produit désiré avec un rendement de 31%.

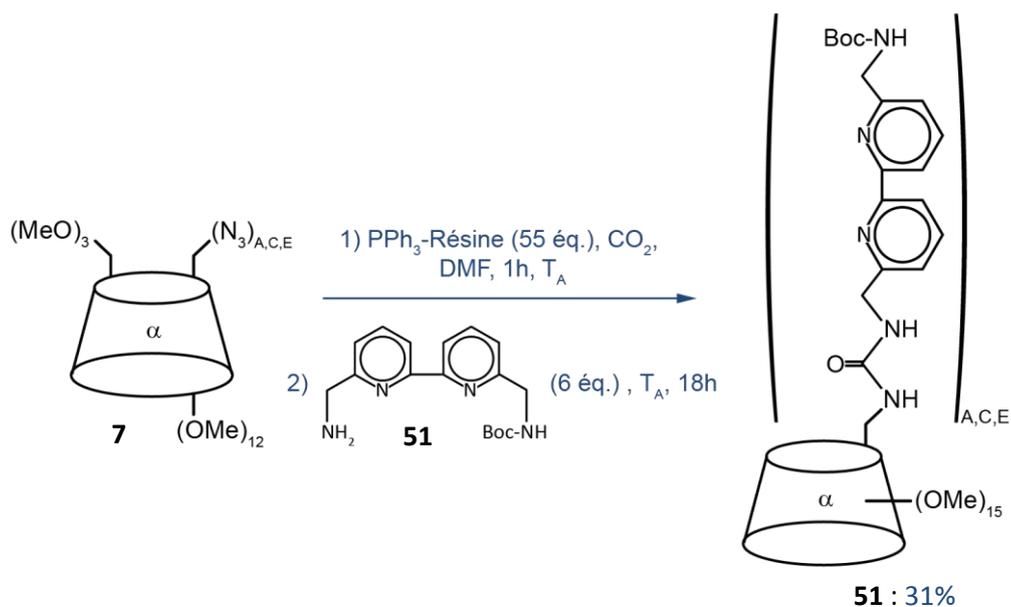
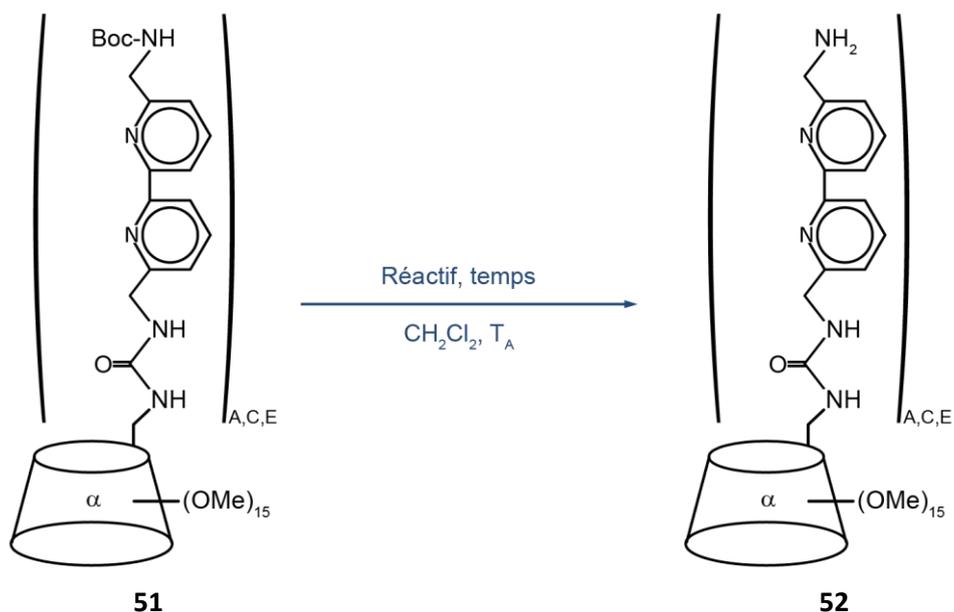


Schéma 64 : Conditions de synthèse du tripod 51

Il est intéressant de constater que le rendement en tripod protégé est semblable à celui du tripod **48**. Ceci indique que ni la structure chimique ni l'encombrement stérique ne gênent le greffage des unités bipyridine sur la cyclodextrine.

3.3.4. Déprotection du tripod protégé Boc

L'étape suivante est la déprotection du groupement protecteur Boc pour libérer les trois amines terminales et former le tripod **52**. Les différentes conditions de déprotection données ci-dessous ont été testées :



	Réactifs	Temps de réaction	
1	TFA (130 éq.)	18h	Déprotection incomplète
2	TFA (130 éq.) + Me ₂ S (6 éq.)	4h	Déprotection incomplète
3	AlCl ₃ (60 éq.) + Me ₂ S (6 éq.)	4h	Déprotection complète Déméthylation partielle
4	TFA (300 éq.) + Me ₂ S (6 éq.)	72h	Déprotection complète

Tableau 13 : Conditions de déprotection du tripode **52**

La première réaction de déprotection (Tableau 13, entrée 1) utilise de l'acide trifluoroacétique (TFA) couramment utilisé pour déprotéger le groupement Boc en solvant organique. Dans ces conditions, la déprotection s'est avérée incomplète et une partie des carbocations *tert*-butyl libérés lors de la déprotection viennent alkyler l'amine. Par ailleurs, il est impossible d'effectuer une séparation par chromatographie, le tripode désiré étant trop polaire pour être élué sur phase normale même avec du méthanol et trop apolaire pour être élué sur phase inverse.

La seconde réaction de déprotection (Tableau 13, entrée 2) utilise du diméthylesulfure comme « scavenger » afin de piéger les carbocations libérés. Là encore, la déprotection reste incomplète et le produit désiré n'est pas isolable.

La troisième réaction de déprotection (Tableau 13, entrée 3) utilise du chlorure d'aluminium comme agent de déprotection. Cet acide de Lewis puissant permet une déprotection complète du groupement Boc mais vient malheureusement aussi déprotéger partiellement la couronne méthylée de la cyclodextrine (Schéma 65).

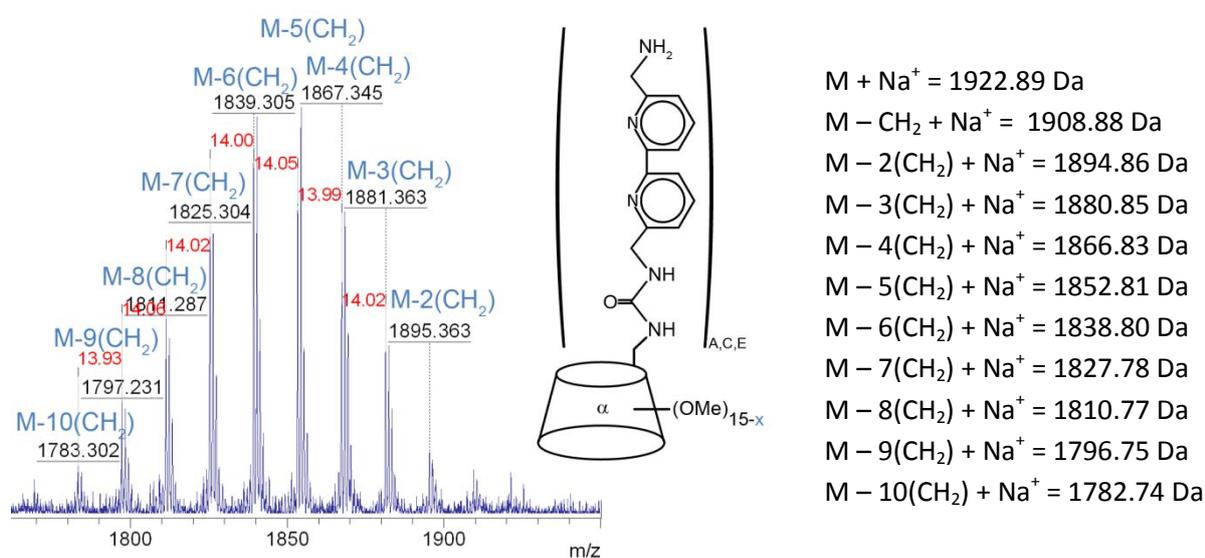


Schéma 65 : Spectre de masse Maldi (matrice DHB) de la déprotection avec AlCl₃

Enfin la quatrième réaction de déprotection (Tableau 13, entrée 4) utilise à nouveau le TFA en plus large excès et avec un temps de réaction beaucoup plus long de 72h. Grâce à ces nouvelles conditions, nous avons pu obtenir la molécule désirée **52** de manière quantitative à la suite d'une simple neutralisation par NaHCO₃ et d'un lavage H₂O / CH₂Cl₂.

3.3.5. Tentative de synthèse du coilant

La dernière étape de synthèse à réaliser pour l'obtention de la molécule cible est le greffage d'une seconde unité cyclodextrine. Cette étape est réalisée dans les mêmes conditions que pour le greffage des unités bipyridines sur la première cyclodextrine à la seule différence que les unités bipyridines ne sont ici plus libres ni isolées.

Ce petit changement apporte de grosses conséquences sur la stratégie de synthèse puisque de nombreux sous-produits peuvent apparaître : des isomères de position dans la formation intramoléculaire du coilant et des ramifications intermoléculaires de types oligomères en plus des fonctionnalisations incomplètes déjà rencontrées lors de la formation des tripodes.

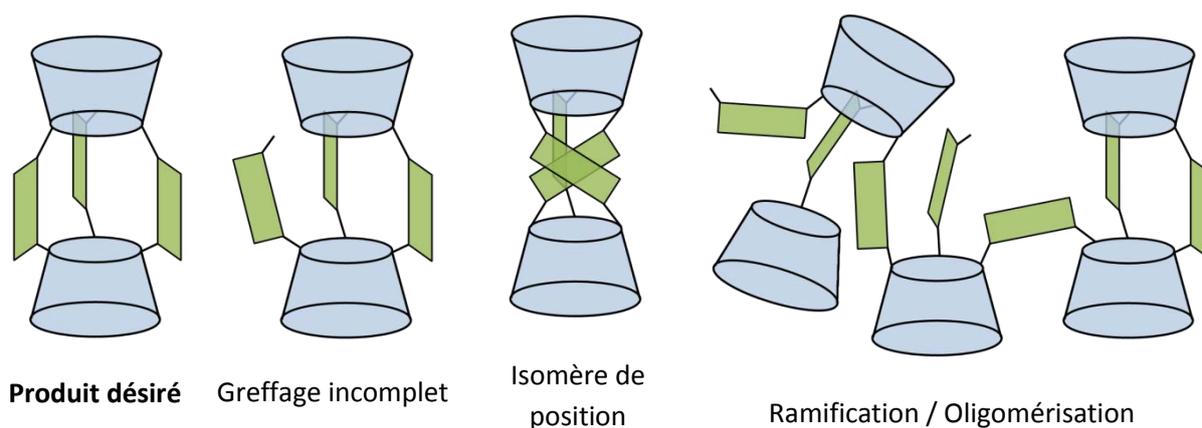


Schéma 66 : Différentes possibilités de sous-produits lors du greffage de la seconde cyclodextrine

La stratégie pour orienter le greffage de la seconde cyclodextrine vers le produit désiré consiste à pré-organiser les trois unités bipyridines dans la bonne géométrie. Pour ce faire, nous avons opté pour une addition d'un métal « template » qui viendra se coordonner entre les unités bipyridines le temps de la synthèse (Schéma 67).

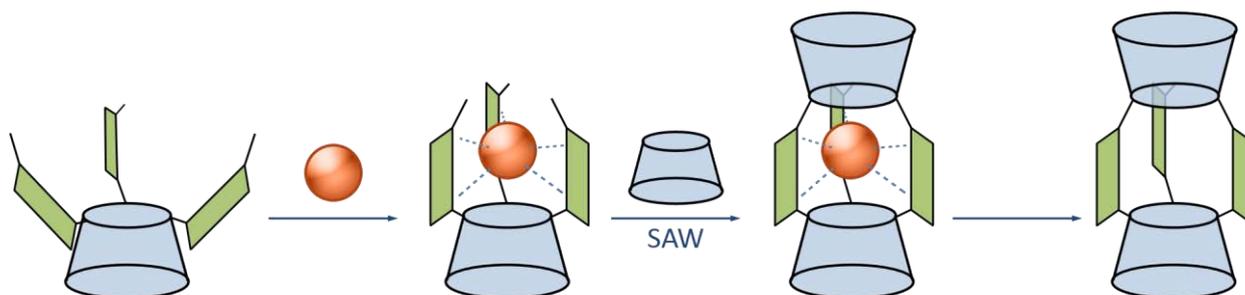


Schéma 67 : Stratégie de synthèse par « template » via coordination d'un cation

Ce métal doit donc à la fois coordonner efficacement les unités bipyridines dans la géométrie souhaitée et être suffisamment labile pour pouvoir être retiré en fin de synthèse afin de pouvoir déterminer par la suite les propriétés de complexation de la molécule avec d'autres métaux.

Nous avons donc réalisé la synthèse du coilant **53** par la réaction de Staundinger-Aza-Wittig en ajoutant du carbonate de sodium. Le cation sodium est en effet un cation peu coordonnant suffisamment labile pour être retiré par extraction dans l'eau. Le contre-anion carbonate a été choisi pour augmenter le caractère nucléophile des amines intervenant dans la réaction.

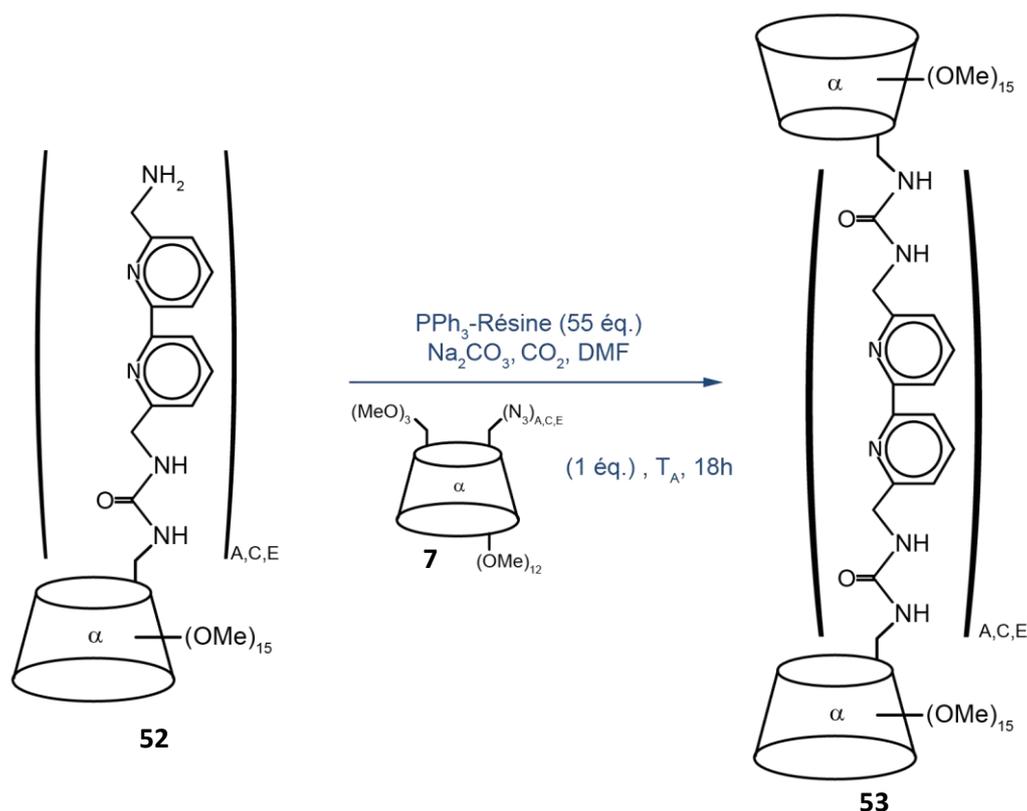


Schéma 68 : Conditions de synthèse du coilant **53**

Dans les premiers essais réalisés jusqu'à présent, aucune trace du produit attendu n'a été détectée. Seuls les substrats (tripode **52** et cyclodextrine **7**) sont identifiables en fin de réaction et aucun des sous-produits cités plus haut n'est détecté.

Ces résultats traduisent un manque de réactivité des substrats dans ces conditions. Il est également probable que l'ajout de Na_2CO_3 vienne perturber la réaction. D'autres conditions opératoires sont à élaborer pour obtenir le coilant désiré.

4. Conclusion

Au cours de ce travail, une vaste exploration dans la synthèse totale des molécules cibles a été effectuée. La réactivité des différents intermédiaires réactionnels a été étudiée et nous a permis de mieux comprendre et maîtriser les différentes approches vers ces systèmes.

L'étude du TBDGU, un réactif développé au sein du laboratoire nous a permis notamment d'améliorer grandement les rendements de synthèses de synthons hétérocycliques. Une large palette de dérivés bipyridiniques ont également été synthétisés au cours de ce travail.

Nous avons également mis au jour diverses molécules d'un grand intérêt synthétique ainsi qu'un système cyclodextrine-tris-bipyridine fortement symétrique dont l'étude physico-chimique vis-à-vis des métaux fait l'objet du prochain chapitre.

Enfin, d'autres voies sont encore à sonder et explorer, mais un grand pas a été fait vers des objets complexes d'un intérêt fondamental mais aussi vers des applications futures.

Chapitre III

Propriétés physicochimiques

1. Matériel et méthodes

Dans ce chapitre nous traiterons les résultats des analyses physicochimiques du tripode **48** vis-à-vis des cations métalliques. Les différentes mesures réalisées en titration UV-visible, dichroïsme circulaire ainsi que le calcul des constantes d'association correspondantes vont nous permettre ici de caractériser la nature des complexes de coordination formés. Les premières mesures des propriétés de fluorescence sont également décrites ici.

1.1. Titration UV-visible

En premier lieu, nous avons réalisé la titration du tripode **48** (le ligand) par une quantité croissante d'un cation métallique afin de déterminer la position du site de complexation (urée ou bipyridine). Ce titrage nous permet de suivre l'évolution du spectre UV-visible du ou des complexes formés et de tirer des informations en suivant le déplacement de bandes caractéristiques.

Pour ce faire, nous avons placé une quantité connue de ligand ($2 \cdot 10^{-5}$ mmol dans 2.75 mL de méthanol) dans une cuve de spectroscopie UV-visible, puis nous ajoutons des aliquotes du métal étudié ($5 \mu\text{L}$ par ajouts, solution de $4 \cdot 10^{-4}$ mol/L dans le méthanol, soit 0.1 équivalent). Un spectre UV-visible (entre 210 et 600 nm avec un pas de 0.5 nm) est enregistré pour le ligand seul et 2 minutes après chaque ajout.

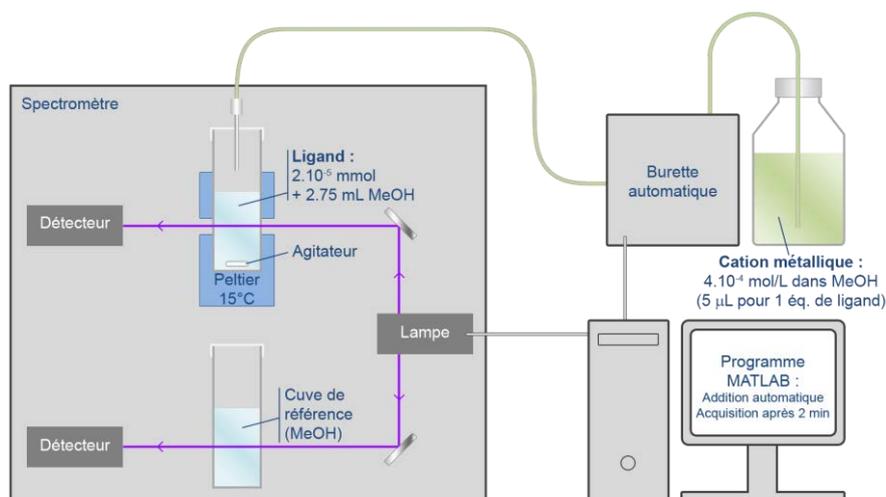


Schéma 69 : Montage de la titration UV-visible

Il est également important de préciser que le méthanol est utilisé pour solubiliser à la fois le ligand et les sels métalliques. Pour éviter un effet de concentration dû à l'évaporation progressive du méthanol au cours de la titration, la cuve est scellée par du film plastique et refroidie dans le spectromètre à 15°C grâce à une cellule Peltier.

Par ailleurs, les ajouts d'aliqotes sont réalisés par un titrateur automatique (*Metrohm[®] titrino*), pour garantir une grande précision, et synchronisés avec le spectromètre (*Perkin Elmer[®] Lambda 1050*) par un programme *MATLAB* qui réalise l'acquisition du spectre UV-visible après deux minutes d'agitation de la cuve.

1.2.Méthode de variation continue

Pour déterminer la stœchiométrie dominante du ou des complexes formés, nous avons utilisé la méthode de variation continue (ou méthode de Job) en spectroscopie UV-visible. Cette méthode consiste en une série de spectres de fractions molaires en ligand et métal différentes mais dont la concentration molaire totale est constante.

Pour ce faire, nous avons préparé une série de solutions à partir de solutions mères de ligand et de métal (chacune de concentration 1.10^{-5} mol/L) dont les proportions en ligand / métal sont de 10/0, 8/2, 6/4, 5/5, 4/6, 2/8 et 0/10.

Pour chaque solution préparée, un spectre UV-visible est enregistré entre 210 et 600 nm avec un pas de 1 nm. En prenant l'évolution de l'intensité lumineuse reçue à une longueur d'onde spécifique du complexe formé, on peut tracer une courbe de tendance (par deux droites ou par hyperbole) en fonction de la fraction molaire. Cette courbe de tendance possède une intersection (dans le cas de deux droites) ou un maxima (dans le cas de l'hyperbole) caractéristiques de la stœchiométrie majoritaire du complexe. En effet, étant à concentration totale constante, l'intensité d'une longueur d'onde caractéristique du complexe sera maximale aux bonnes proportions de ligand et de métal formant ce complexe.

Pour donner un exemple, dans le cas de la formation d'un complexe ligand/métal 1:1, l'intensité lumineuse reçue à une longueur d'onde caractéristique du complexe sera nulle pour les solutions contenant uniquement le ligand (proportion 10/0) ou le métal (proportion 0/10) car le complexe n'est pas formé. Elle sera cependant maximale pour la solution de proportion 5/5 (la solution contient en effet uniquement le complexe sans excès du métal ou du ligand) (Schéma 70).

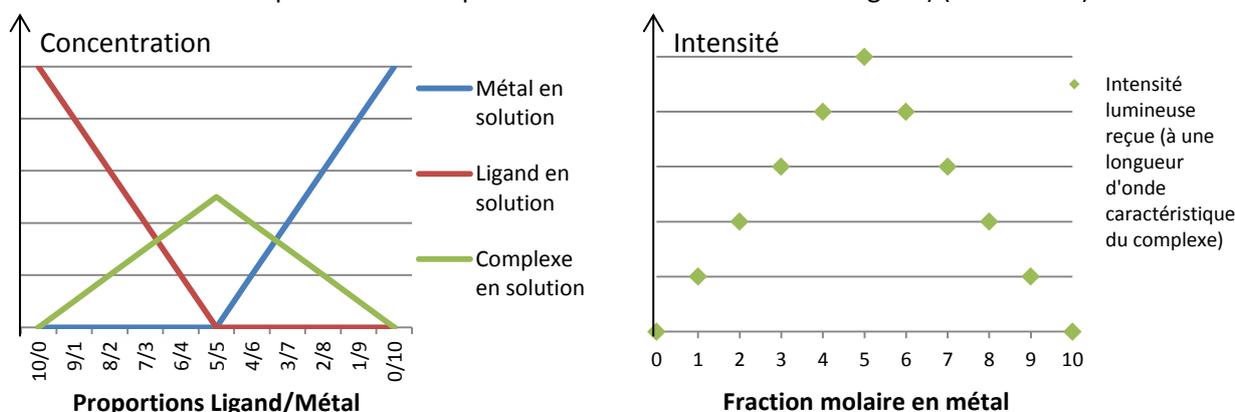


Schéma 70 : Exemple de la méthode de Job pour un complexe 1:1 : Espèces en présence pour une série à concentration totale constante (gauche) et intensité lumineuse reçue à une longueur d'onde caractéristique du complexe (droite)

Nous avons ici choisi de travailler avec une courbe de tendance polynomiale d'ordre 2 car elle permet de retrouver simplement par résolution d'équation d'ordre 2, la fraction molaire d'intensité maximale. Par ailleurs la méthode de courbe de tendance par deux droites peut induire en erreur dans la mesure où l'intersection des deux droites est directement influencée par la construction même de ces droites.

La courbe de tendance est construite sur une longueur d'onde où les variations d'intensité sont importantes pour minimiser l'erreur de calcul. Pour éviter également d'induire d'autres erreurs et dans le cas où le ligand et/ou le métal absorbent à une même longueur d'onde que le complexe, il

convient de corriger les valeurs d'intensité en fixant à zéro les valeurs d'intensité aux fractions molaires 0 et 1 (Schéma 71). Ceci est simplement réalisé en traçant une droite entre les points de fractions molaire 0 et 1. Les valeurs d'intensité sont ensuite corrigées en soustrayant « l'intensité » (abscisse) de la droite de correction à la valeur initiale de l'intensité.

Droite de correction : $y = ax + b$

Où $a = \frac{y_1 - y_0}{x_1 - x_0}$ et $b = y_0$

Valeurs d'intensité corrigées :

$$y'(x) = y(x) - (ax + b)$$

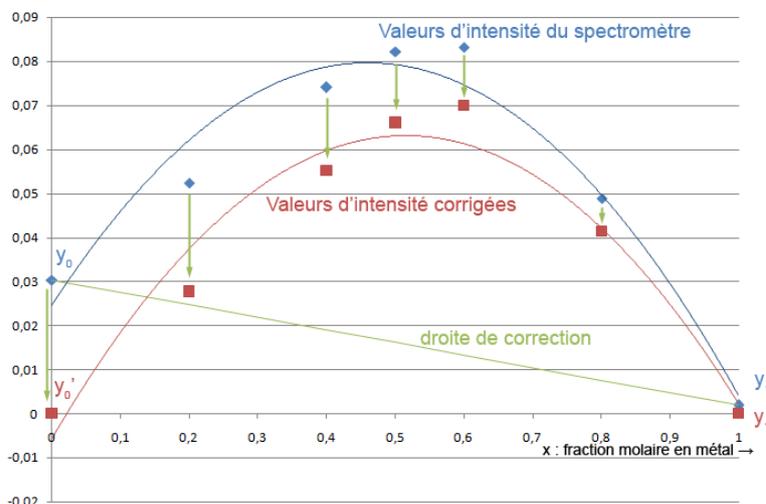
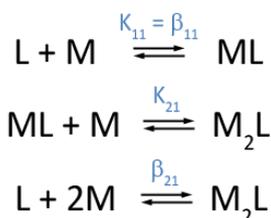


Schéma 71 : Méthode de correction utilisée pour les valeurs d'intensité dans la méthode de Job

1.3. Calcul des constantes d'association

Au cours des titrations, des complexes sont formés entre le ligand (L) et le métal (M). Ces différents complexes sont associés à des équilibres tels que :



Les constantes d'associations des complexes sont données sous la forme de $\log(\beta_{xy})$ caractéristique de la formation du complexe M_xL_y à partir de xM et de yL .

Ces constantes d'associations des complexes formés ont été calculées avec le logiciel *Hyperquad*[®] *Hypspec*. Ce logiciel utilise une reconstruction de spectres grâce aux hypothèses suivantes :



- Nombre de réactifs (ici deux : le ligand et le métal)
- Espèces colorées ou non (i.e. possèdent un spectre UV-visible ou non)
- Concentration des réactifs au cours du titrage
- Nombre et valeurs estimées de la constante d'association des complexes formés (β_{11} , β_{12} , β_{21} ...)
- Spectres de la titration
- Spectre des réactifs libres (facultatif ; permet une plus grande précision) : le spectre du ligand libre est issu du premier spectre de titration, celui du métal libre est issu du spectre de la méthode de Job

Avec toutes ces données, le logiciel est capable de reconstituer les spectres de la titration par superposition (addition) des spectres des espèces en présence et ajuste les constantes d'association par itération pour se rapprocher au mieux des valeurs expérimentales.

Ce système étant une résolution à plusieurs inconnues (constantes d'association, spectres des complexes), il est nécessaire de procéder en plusieurs étapes pour calculer les différentes valeurs de constantes d'association.

Par ailleurs, le logiciel dispose également d'un outil d'analyse factorielle permettant de déterminer la cohérence des complexes formés. Dans l'exemple ci-dessous (Schéma 72), l'analyse factorielle nous indique que seules deux espèces colorées sont pertinentes (ligand libre et un complexe) pour ajuster correctement les courbes (la troisième « courbe » étant fortement bruitée, une troisième espèce colorée (i.e. un second complexe) n'est pas corrélée avec les variables).

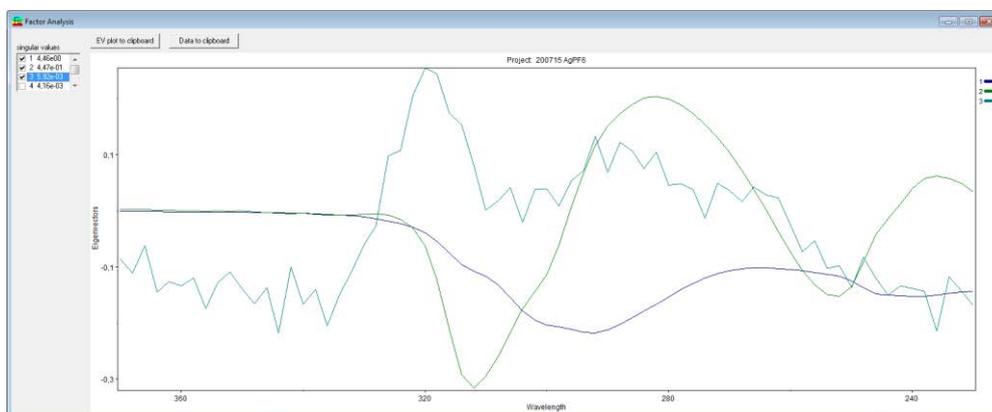


Schéma 72 : Outil d'analyse factorielle dans *Hypspec*

En utilisant ce logiciel, il est également nécessaire de connaître ou du moins d'avoir une idée sur les complexes formés et les espèces présentes. Par exemple, en donnant en hypothèse un nombre trop grand de complexes formés, la liberté de calcul est souvent trop grande et les valeurs obtenues sont incohérentes (le logiciel pourra reconstituer un spectre très proche de celui obtenu expérimentalement tout en proposant des spectres d'absorption incohérents comportant des valeurs négatives).

1.4. Dichroïsme circulaire

1.4.1. Principe

Lorsque deux lumières circulairement polarisées gauche et droite de même fréquence et de même amplitude sont combinées, on obtient une lumière polarisée selon un plan (Schéma 73). Lorsque celles-ci traversent un milieu comportant une molécule optiquement active, le plan de polarisation de la lumière est alors dévié d'un angle α (phénomène de rotation optique).

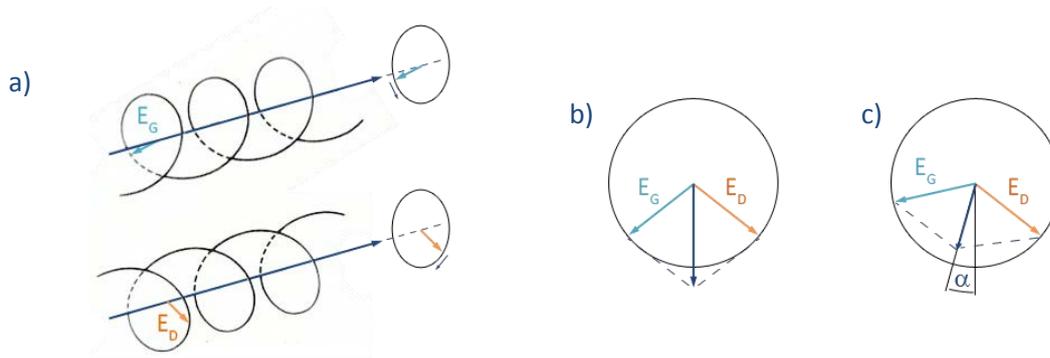


Schéma 73 : a) Lumière polarisée gauche et droite. b) Combinaison des lumières circulaires gauche et droite (lumière polarisée selon un plan). c) Déphasage dû à un composé optiquement actif (phénomène de rotation optique)

Ces lumières circulairement polarisées gauches et droites sont absorbées différemment lorsqu'elles traversent des molécules optiquement actives. Ainsi, les valeurs d'absorbance des lumières circulairement polarisées gauche et droite (respectivement A_G et A_D) seront différentes. Ainsi les cercles décrits par E_G et E_D n'ont plus le même rayon et la projection de l'extrémité du vecteur résultant est une ellipse.

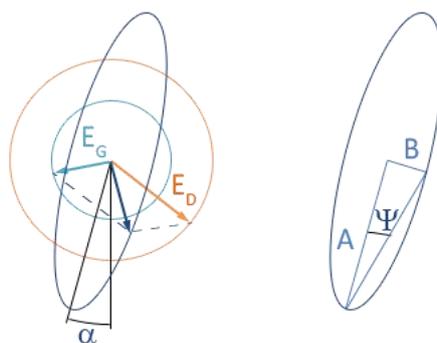


Schéma 74 : Lumière polarisée elliptiquement

On définit ΔA , la différence entre ces deux lumières, dépendant de la longueur d'onde :

$$\Delta A = A_G - A_D \neq 0$$

D'après la loi de Beer-Lambert, on peut exprimer ΔA en fonction des absorptivités molaires ϵ_G et ϵ_D , de la concentration molaire C et de la longueur du chemin optique l (épaisseur de la cuve) :

$$\Delta A = (\epsilon_G - \epsilon_D) \times C \times l$$

On définit le dichroïsme circulaire comme étant :

$$\Delta \epsilon = \epsilon_G - \epsilon_D$$

Cette différence est due à la géométrie propre de la molécule, sa chiralité ou sa conformation. Cette grandeur n'étant pas directement accessible par l'expérience, on mesure l'ellipticité Ψ , telle que :

$$\tan \Psi = \frac{B}{A}$$

Où A et B sont respectivement le petit et grand axe de l'ellipse. Comme la valeur de Ψ est très petite, on utilise généralement l'approximation $\tan(\Psi) \approx \Psi$. Par ailleurs, on utilise usuellement l'ellipticité molaire $[\theta]_\lambda$:

$$[\theta]_\lambda = \frac{\Psi}{C \times l} \times \frac{M}{100}$$

De même il existe également une approximation entre $\Delta \epsilon$ et θ pour de petites valeurs de θ :

$$\Delta \epsilon = 3298 \times [\theta]_\lambda$$

Les mesures de dichroïsme circulaire sont réalisées par ajouts successifs d'une solution du métal étudié ($C = 4 \cdot 10^{-4}$ mol/L dans le méthanol, 50 μ L pour un équivalent de ligand) dans une solution de 2 mL ($C = 1 \cdot 10^{-5}$ mol/L dans le méthanol) contenant le ligand.

Les différents spectres sont enregistrés pour le ligand seul puis par ajouts d'aliquotes de 0.5 équivalent de métal entre 210 et 350 nm avec un pas de 1 nm.

1.4.2. Effet Cotton

Ce qui nous intéresse tout particulièrement avec cette étude de dichroïsme circulaire, c'est de savoir si les complexes formés possèdent une hélicité (ou chiralité axiale) au niveau des unités bipyridines. Cette information est accessible grâce à l'effet Cotton qui découle du dichroïsme circulaire. Cet effet est notamment couramment utilisé pour déterminer la structure en hélice alpha dans des protéines^{88,89} ainsi que la chiralité axiale de petites molécules organiques^{90,91,92}.

Lorsqu'une molécule présente une bande d'absorption centrée sur une longueur d'onde λ_1 , le spectre de dispersion optique rotatoire prend une allure particulière en changeant de signe à la longueur d'onde λ_1 (Schéma 75, centre). Ce type de courbe est appelé « effet Cotton » ou couplage exciton et est qualifié de positif ou de négatif selon le signe du signal de dichroïsme circulaire.

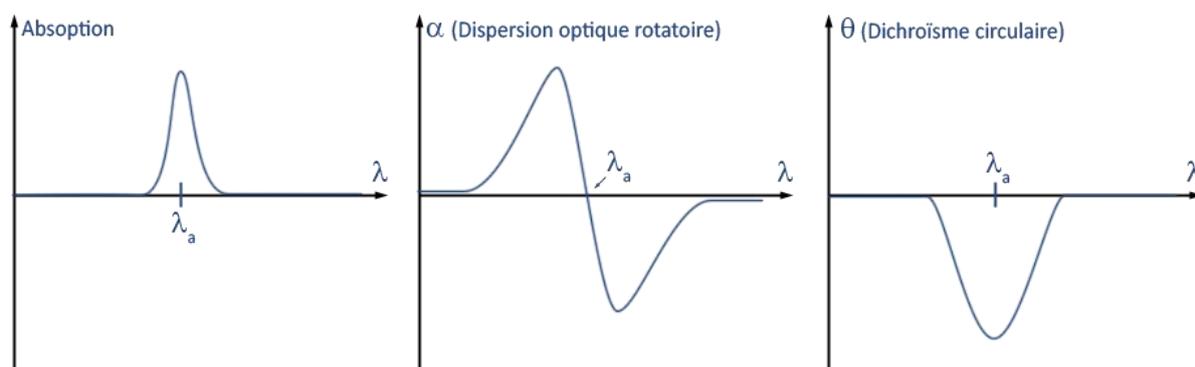


Schéma 75 : Relation entre absorption, dispersion optique rotatoire et dichroïsme circulaire, exemple d'un effet Cotton négatif

Ce couplage exciton provient du fait qu'un élément de symétrie axiale dans une molécule absorbant la lumière n'absorbera pas la lumière polarisée circulairement gauche et droite de la même manière. Cet effet positif ou négatif est donc une indication quant au sens de cet élément de symétrie.

Dans le cas général, il est admis que de fortes valeurs de θ indiquent une grande stéréospécificité⁹³. De plus, il a été montré que dans le cas de tripodes d' α -CD à bras espaceurs courts avec du Fe^{III} et formant des complexes de géométrie en Δ -hélice (P) que le dichroïsme circulaire possède un effet

⁸⁸ Miyoshi, T. ; Yamamichi, R. ; Maruyama, T. ; Otagiri, M. *Pharm. Res.*, **1992**, 9 (7), 845-849.

⁸⁹ Heyn, M. P. ; Weischet, W.O. *Biochemistry*, **1975**, 14 (13), 2962-2968.

⁹⁰ Katoono, R. ; Tanaka, Y. ; Kusaka, K. Fujiwara, K. ; Suzuki, T. *J. Org. Chem.*, **2015**, 80 (15), 7613-7625.

⁹¹ Olszewska, T. ; Herman, A. ; Sikorski, A. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2015**, 26 (12-13), 662-665.

⁹² Qiaozhen, S. ; Yan, B. ; Guangjie, H. ; Chunying, D. ; Zhihua, L. Qingjin, M. *Chem. Commun.*, **2006**, 26, 2777-2779.

⁹³ Zarges, W. ; Hall, J. ; Lehn, J.M. *Helv. Chim. Acta*, **1991**, 74, 1843-1852.

Cotton négatif dans tous les solvants^{94,95}. Dans le cas contraire, les tripodes à bras espaceurs longs forment des Δ -hélices (M) et donnent des effets Cotton positifs (Schéma 76).

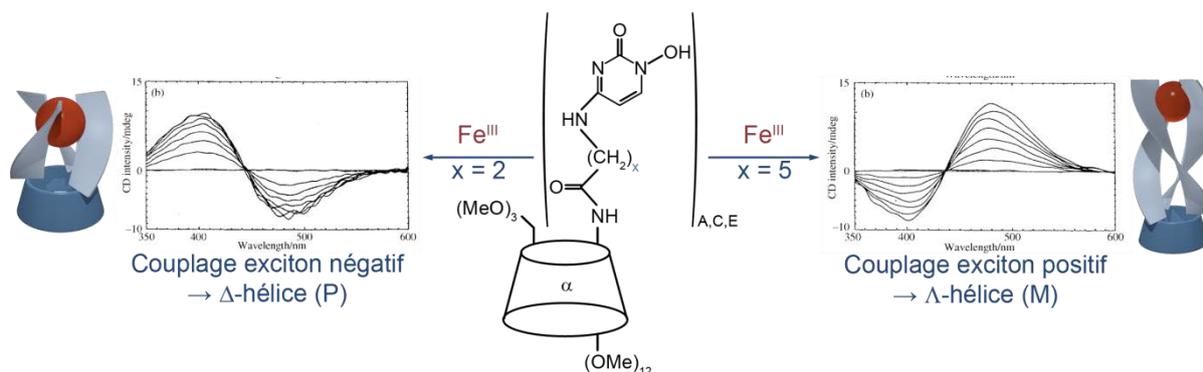


Schéma 76 : Exemple de détermination d'une structure en hélice sur des tripodes d' α -CD par titration en dichroïsme circulaire

La valeur du dichroïsme circulaire est donc une source d'information quant à la structure et la stéréospécificité de molécules pouvant former des hélices.

1.5. Mesures de fluorescence

Une dernière partie de mesures physicochimiques est consacrée aux mesures de fluorescence des complexes formés avec des lanthanides.

Le but ici est de caractériser « l'effet d'antenne » observé pour ce type de complexes. Cet effet déjà évoqué dans le chapitre bibliographique permet de réaliser des dispositifs moléculaires aux propriétés photophysiques très intéressantes. Cet effet d'antenne provient de l'association de deux ou plusieurs unités complémentaires dont chacune apporte des propriétés photophysiques complémentaires.

Dans le cas du système simplifié représenté sur le Schéma 77, deux unités complémentaires sont distinguées :

- Des collecteurs de lumière (antennes) qui permettent d'absorber une lumière à une longueur d'onde λ_1
- Un émetteur de lumière qui va collecter l'énergie des antennes pour émettre une lumière d'une longueur d'onde λ_2 .

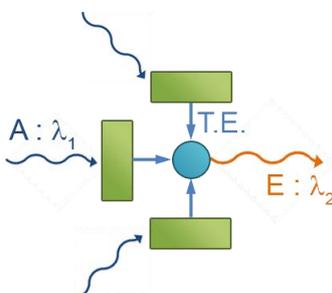


Schéma 77 : Effet d'antenne

⁹⁴ Hori, Y. ; Hayashi, J.I. ; Tamagaki, S. *Nippon Kagaku Kaishi*, **1998**, 6, 417-424.

⁹⁵ Masuda, T. ; Hayashi, J.I. ; Tamagaki, S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **2000**, 161-167.

Ce processus de conversion entre une lumière absorbée à λ_1 et une lumière émise à λ_2 se fait en trois étapes (A – T.E. – E) :

- Absorption (A) par un chromophore à la longueur d'onde λ_1
- Transfert d'énergie (T.E.) entre le collecteur et l'émetteur
- Emission (E) de lumière de l'émetteur à la longueur d'onde λ_2

Si l'on représente ces étapes sur un diagramme en énergie (diagramme de Jablonski, Schéma 78), on peut décrire le processus comme l'élévation d'un électron du collecteur à un niveau excité (S_1) grâce à l'absorption d'un photon à une longueur d'onde λ_1 , suivie éventuellement d'une conversion inter-système (passage de l'état singulet S_1 à l'état triplet T_1), puis transfert d'énergie entre un état excité du collecteur vers un état excité de l'émetteur (E^*), avant de revenir sur l'état fondamental de l'émetteur (E) par émission de photon à une longueur d'onde λ_2 .

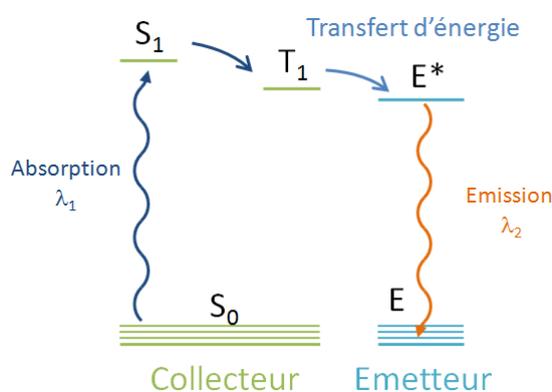


Schéma 78 : Diagramme en énergie du processus A-T.E.-E

Du fait de la déperdition d'énergie au cours des différentes étapes du processus, l'énergie d'émission sera inférieure à l'énergie d'absorption et λ_1 sera plus bas que λ_2 . Il n'est pas rare en effet de trouver des systèmes à effet d'antenne possédant des collecteurs absorbant dans l'UV et un émetteur renvoyant de la lumière dans le visible.

Pour réaliser ces mesures de fluorescence, nous avons préparé des solutions de concentration 1.10^{-4} mol/L dans le méthanol du complexe 1:1.

2. Spectroscopie UV-visible

2.1. Titrations UV-visible

2.1.1. Théorie HSAB

Les différents cations et anions du tableau périodique peuvent être classés d'après la théorie « Hard and Soft Acids and Bases » (HSAB) ou concept acide-base de Pearson^{96,97}. Cette théorie permet de prévoir le comportement chimique des acides et bases de Lewis en fonction de leur état de charge électronique. La théorie HSAB part du principe qu'un acide va réagir préférentiellement avec une base de même dureté.

⁹⁶ Pearson, R. G. *Journal of Chemical Education*, **1968**, 45 (9), 581-587.

⁹⁷ Pearson, R. G. *Journal of Chemical Education*, **1968**, 45 (10), 643-648.

Dans cette théorie, un acide ou une base sont considérés comme « durs » si leur charge électronique est très localisée. Plus précisément, un cation sera « dur » quand son rayon ionique sera petit et que sa charge formelle sera grande. Un acide ou une base sont considérés comme « mous » dans le cas contraire.

On distingue également les acides et les bases « frontières » ou « ambigus » qui ne peuvent pas être catalogués dans l'une ou l'autre des catégories et qui peuvent réagir préférentiellement avec des bases ou des acides durs ou mous selon les conditions.

Dans notre cas, les acides de Lewis sont des cations de transitions. Ces cations ont un comportement chimique bien connu et ont été classifiés selon la théorie HSAB par Pearson (Schéma 79).

Sc ^{III}	Ti	V	Cr ^{III} / Cr ^{II}	Mn ^{II}	Fe ^{III} / Fe ^{II}	Co ^{III} / Co ^{II}	Ni ^{II}	Cu ^{II} / Cu ^I	Zn ^{II}
Y	Zr	Nb	Mo	Tc	Ru ^{II}	Rh ^{III}	Pd ^{II}	Ag ^I	Cd ^{II}
	Hf	Ta	W	Re	Os ^{II}	Ir ^{III}	Pt ^{II}	Au ^I	Hg ^{II} / Hg ^I

Cati

Cati

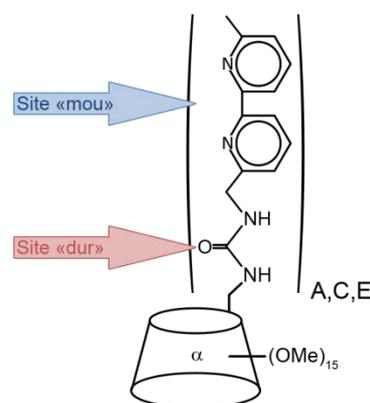
Cati

Non

Schéma 79 : Classification HSAB de cations de transition selon Pearson

D'autre part, les bases de Lewis sont dans notre cas les fonctions coordinantes du ligand **48**. Ce dernier comporte deux sites distincts de coordination :

- Un site bipyridine : considéré comme mou dans la théorie HSAB du fait de l'électronégativité modérée des atomes d'azote et de la π -déficiency induite par l'hétérocycle.
- Un site urée : considéré comme dur dans la théorie HSAB du fait de la forte électronégativité des atomes d'oxygène ainsi que des formes mésomères faisant apparaître une charge négative partielle sur l'oxygène.



2.1.2. Titrations avec les métaux mous

Une première série de titrations a été réalisée avec des cations classés comme « mous ». Le Schéma 80 donne la titration de **48** par AgBF_4 .

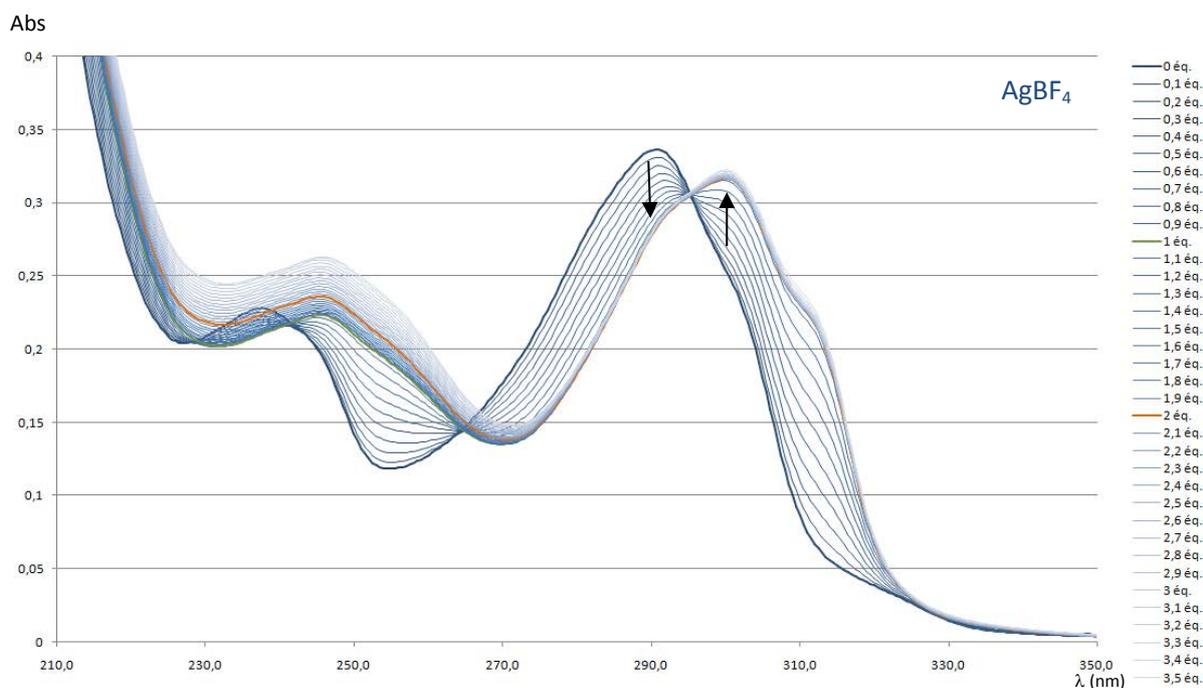


Schéma 80 : Titration UV-Visible de **48** ($7.27.10^{-6}$ mol/L dans le méthanol) par $AgBF_4$ (4.10^{-4} mol/L dans le méthanol). Aliquotes de 0.1 équivalent (5 μ l) de 0 à 3.5 équivalents

L'évolution du spectre présente quatre points isobestiques (à 228, 240, 265 et 295 nm) correspondant aux déplacements bathochromes des deux bandes caractéristiques des unités bipyridines. Ces points isobestiques attestent de la formation d'une nouvelle espèce (complexe) et la bande $\pi-\pi^*$ de la bipyridine à 291 nm s'atténue progressivement et une nouvelle bande à 300 nm apparaît progressivement jusqu'à 1 éq. de métal. Ce déplacement est caractéristique d'un complexe formé au niveau des unités bipyridines comme le prédit la théorie HSAB.

Par ailleurs, le spectre n'évolue plus après un équivalent de métal (sauf dans la région en dessous de 270 nm) ce qui nous montre que nous formons ici un seul complexe de stœchiométrie 1:1 (Schéma 81).

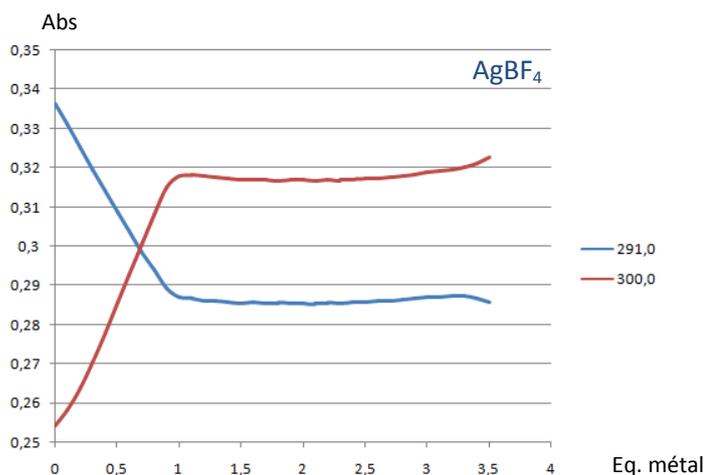


Schéma 81 : Evolution de l'intensité aux longueurs d'ondes 291 et 300 nm en fonction du nombre d'équivalent d' $AgBF_4$ ajouté

L'analyse de la stœchiométrie par la méthode de Job confirme également cette constatation. Le Schéma 82 donne l'évolution de l'intensité en fonction de la fraction molaire en métal (AgBF_4) à 315 nm. La courbe de tendance polynomiale d'ordre 2 est trouvée pour l'équation :

$$y = -0.2598 x^2 + 0.2677 x - 0.0058$$

$$\text{Soit } \frac{dy}{dx} = -0.5196 x + 0.2677$$

$$\text{Donc } x = 0.515$$

La valeur maximale de l'intensité est trouvée pour $x = 0.515$. Cette valeur étant très proche de 0.5, on en conclut que le complexe majoritaire formé est de stœchiométrie 1:1.

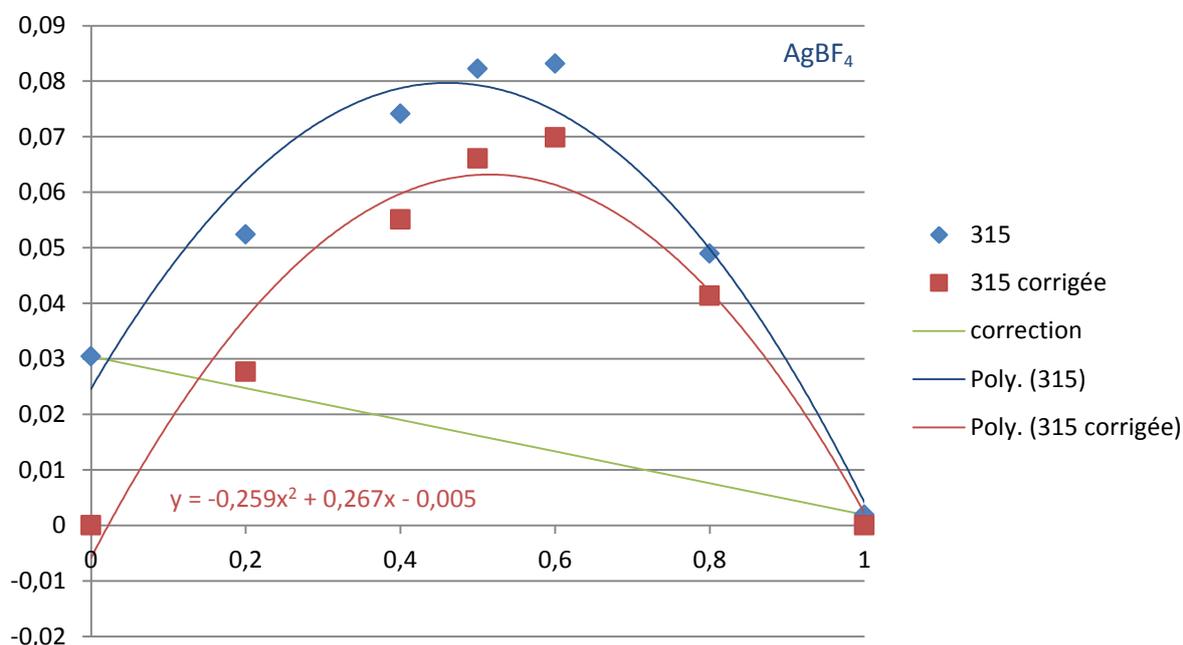


Schéma 82 : Méthode de Job de **48** + AgBF_4 à la longueur d'onde 315 nm (intensité relative en fonction de la fraction molaire en métal)

La titration de **48** par CuPF_6 donnée sur le Schéma 83 montre la présence de points isobestiques (à 272 et 297 nm) ainsi que l'apparition d'une nouvelle bande bathochrome de la bande $\pi-\pi^*$. Ceci nous permet de dire que le métal se complexe au niveau des unités bipyridines ce qui est cohérent avec la théorie HSAB.

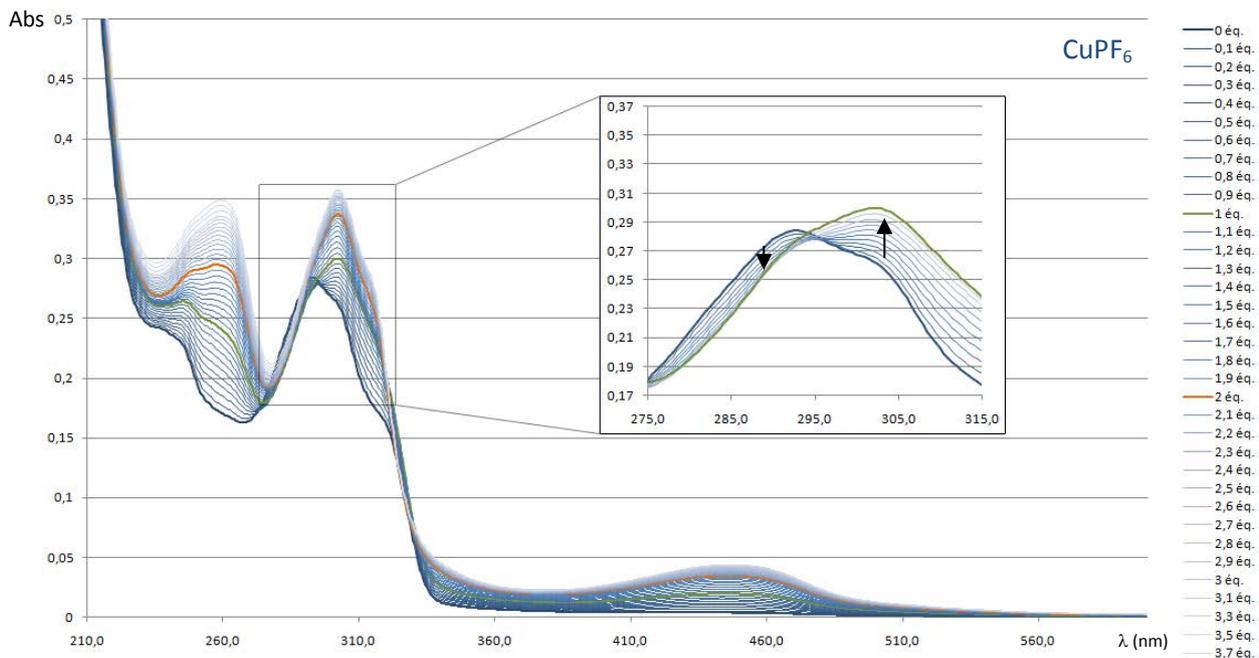


Schéma 83 : Titration UV-Visible de **48** ($7.27 \cdot 10^{-6}$ mol/L dans le méthanol) par CuPF_6 ($4 \cdot 10^{-4}$ mol/L dans le méthanol). Aliquotes de 0.1 équivalent (5 μl) de 0 à 3.7 équivalents

On remarque par ailleurs que le spectre continue d'évoluer même après 3 équivalents. Ceci n'est pas dû à la formation de complexes de stœchiométries élevées en métal (M_3L , $\text{M}_4\text{L}...$) mais est dû à la coloration de CuPF_6 dans le méthanol. Une bande dans le visible de type métal-ligand (MLCT, LMCT, d-d) est également visible à 450 nm même à cette très faible concentration.

La stœchiométrie majoritaire est donnée par la méthode de Job (Schéma 84) à 315 nm. La courbe de tendance polynomiale d'ordre 2 est trouvée pour l'équation :

$$y = -0.4159 x^2 + 0.4269 x - 0.0084$$

$$\text{Soit } \frac{dy}{dx} = -0.8318 x + 0.4269$$

$$\text{Donc } x = 0.513$$

La valeur maximale de l'intensité est trouvée pour $x = 0.513$. Cette valeur étant très proche de 0.5, on en conclut que le complexe majoritaire formé est de stœchiométrie 1:1.

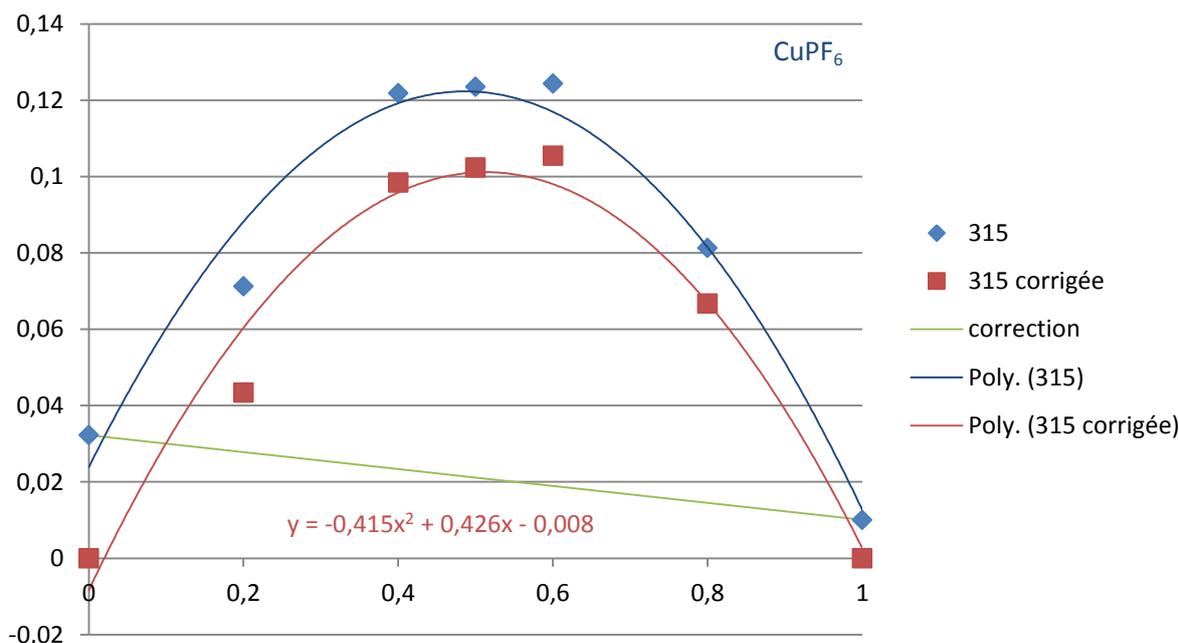


Schéma 84 : Méthode de Job de **48** + CuPF_6 à la longueur d'onde 315 nm (intensité relative en fonction de la fraction molaire en métal)

Le ligand **48** se comporte donc comme prédit par la théorie HSAB avec les cations mous. Le métal est bien situé au niveau des unités bipyridines et les complexes formés sont uniquement de stœchiométrie 1:1.

2.1.3. Titrations avec les métaux frontières

Le comportement de complexation avec les métaux frontières ne semble a priori pas trivialement déterminable par la théorie HSAB. Nous nous intéressons donc à déterminer si ces cations frontières (Fe^{II} , Cu^{II} , Ni^{II}) se coordinent au niveau des unités bipyridines ou des fonctions urées.

L'évolution du spectre d'absorption UV-Visible dans le cas du titrage par FeCl_2 est donnée sur le Schéma 85. Ce dernier montre une allure proche de celle rencontrée avec CuPF_6 dont l'apparition de points isobestiques, ainsi qu'un déplacement bathochrome de la bande π - π^* de la bipyridine.

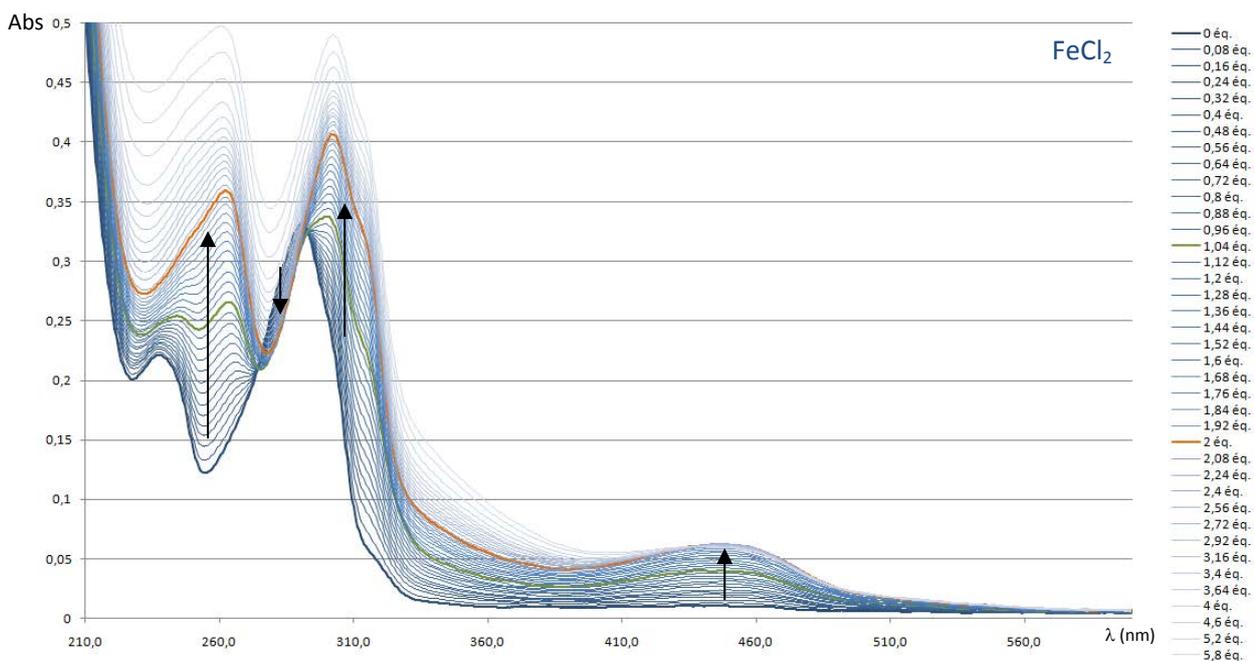


Schéma 85 : Titration UV-Visible de **48** ($7.27 \cdot 10^{-6}$ mol/L dans le méthanol) par FeCl_2 ($4 \cdot 10^{-4}$ mol/L dans le méthanol). Aliquotes de 0.08 équivalent ($4 \mu\text{l}$) de 0 à 5.8 équivalents

Cependant, on constate qu'il existe plusieurs « familles » de points isobestiques sur ces spectres de titration :

- Deux points isobestiques (à 274 et 293 nm) entre 0 et 1 équivalent de métal.
- Une zone isobestique (entre 274 et 293 nm) entre 1 et 2 équivalents.

Ces différents points isobestiques sont visibles en regardant la variation de la valeur de l'absorbance au cours du titrage (Schéma 86). Sur ce schéma, les valeurs d'absorbance qui ont peu changé (entre autre les points isobestiques) apparaissent en rouge alors que celle qui ont beaucoup évolué apparaissent en vert.

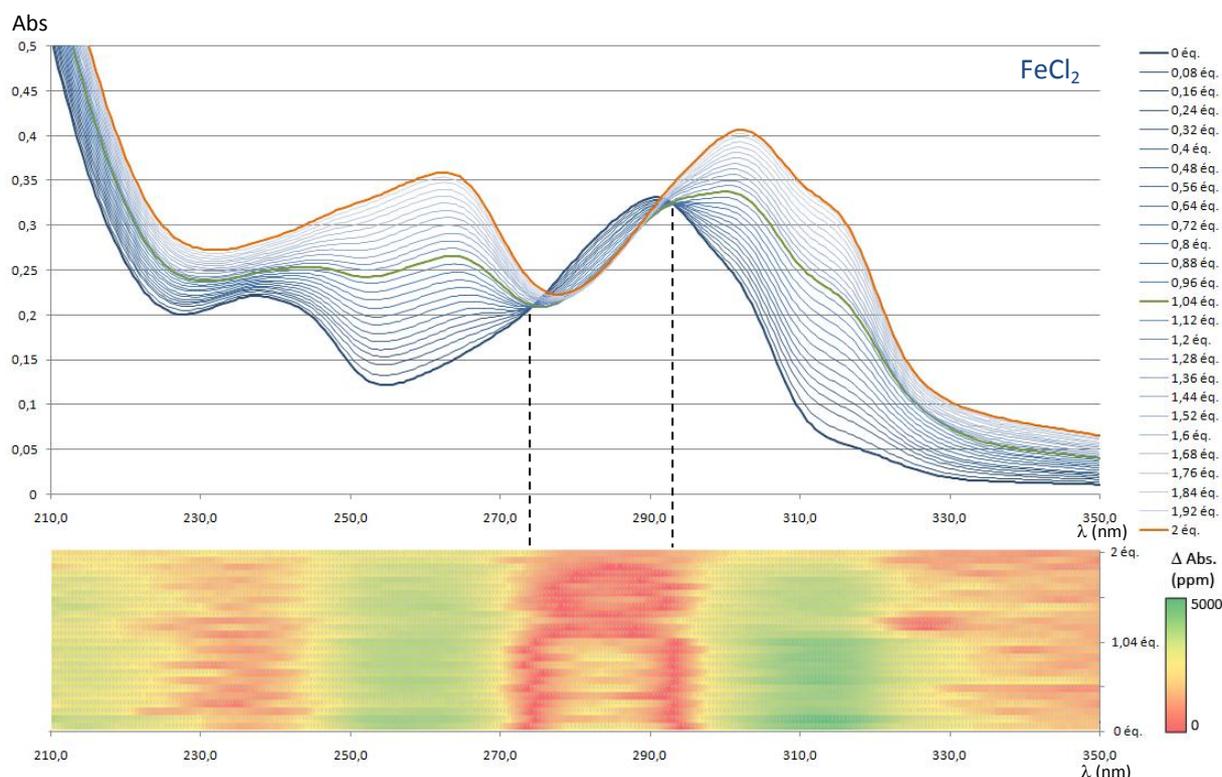


Schéma 86 : Détail des spectres de titration de **48** par FeCl₂ et diagramme de variation de l'absorbance

Ces différents points isobestiques sont également visibles en regardant l'absorption en fonction du nombre d'équivalents de métal ajoutés à 274, 288.5 et 293 nm (Schéma 87). Cette présence de plusieurs points isobestiques à des nombres d'équivalents montre qu'il existe plusieurs complexes formés : un premier de stœchiométrie 1:1 et un deuxième de stœchiométrie 2:1 (M₂L).

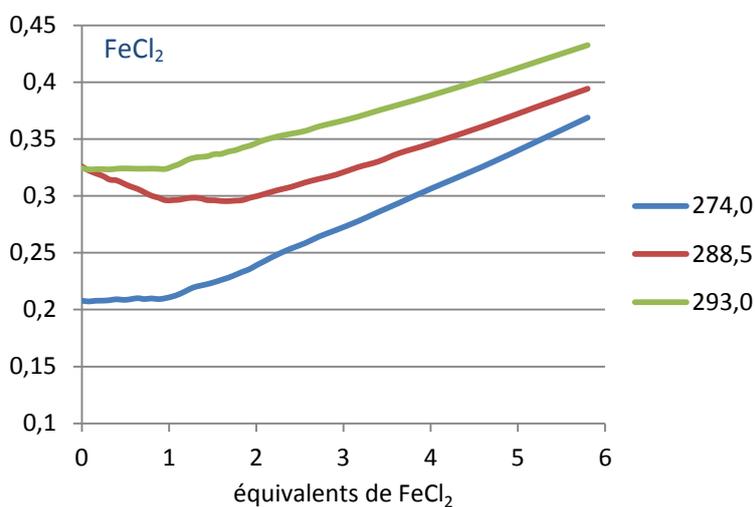


Schéma 87 : Absorption à 274, 288.5 et 293 nm en fonction du nombre d'équivalents de métal ajouté

La méthode de Job (Schéma 88) est réalisée à 315 nm. La courbe de tendance polynomiale d'ordre 2 est trouvée pour l'équation :

$$y = -0.0523 x^2 + 0.0529 x - 0.0011$$

$$\text{Soit } \frac{dy}{dx} = -0.1046x + 0.0529$$

$$\text{Donc } x = 0.506$$

La valeur maximale de l'intensité est trouvée pour $x = 0.506$. Cette valeur étant très proche de 0.5, on en conclut que le complexe majoritairement formé est de stœchiométrie 1:1. Par ailleurs, une légère élévation des points de fraction molaire en métal 0.6 et 0.7 semble également montrer qu'un deuxième complexe de stœchiométrie 2:1 peut exister. Cependant, il n'est pas possible de vérifier la présence d'un deuxième complexe avec cette méthode.

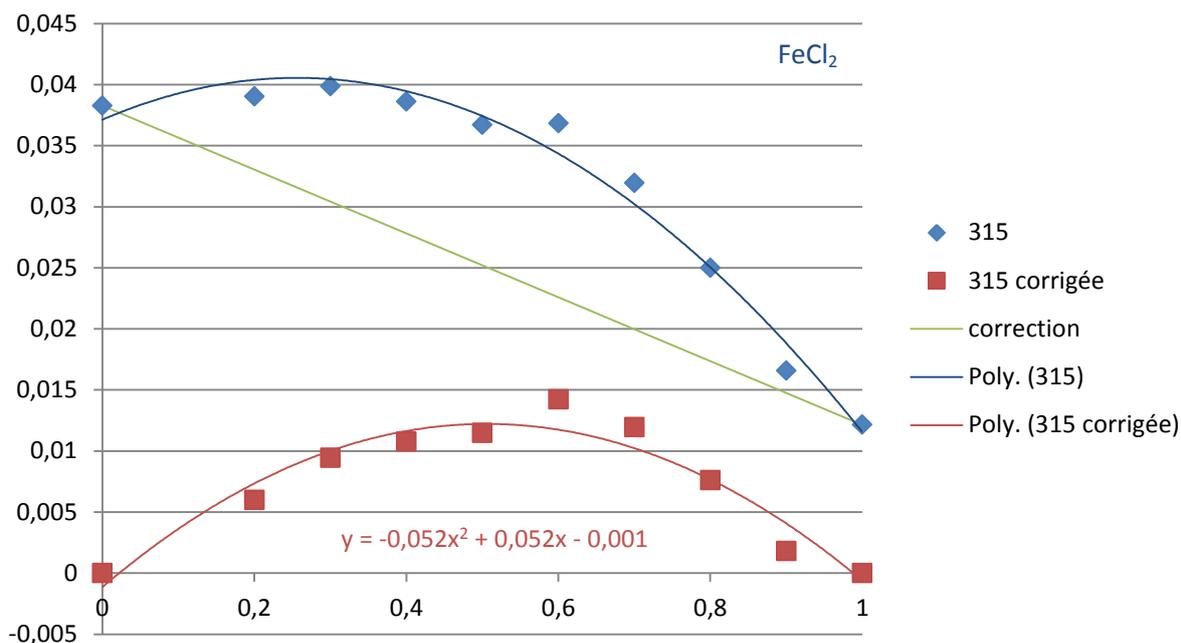


Schéma 88 : Méthode de Job de **48** + FeCl_2 à la longueur d'onde 315 nm (intensité relative en fonction de la fraction molaire en métal)

La titration réalisée avec CuCl_2 est donnée sur le Schéma 89. Comme dans les cas précédents, on remarque la présence de points isobestiques à 270 et 298 nm. Le déplacement bathochrome de la bande $\pi-\pi^*$ des unités bipyridines indique qu'un nouveau complexe apparaît et que le métal se coordine au niveau de ces unités bipyridines.

Par ailleurs, une bande métal-ligand à 450 nm est visible et augmente jusqu'à 2 équivalents de métal. Cette bande de type transition d-d provient sans doute d'une réduction d'une partie du Cu^{II} en Cu^{I} . Ceci nous indique donc qu'un deuxième complexe est généré in-situ avec Cu^{I} .

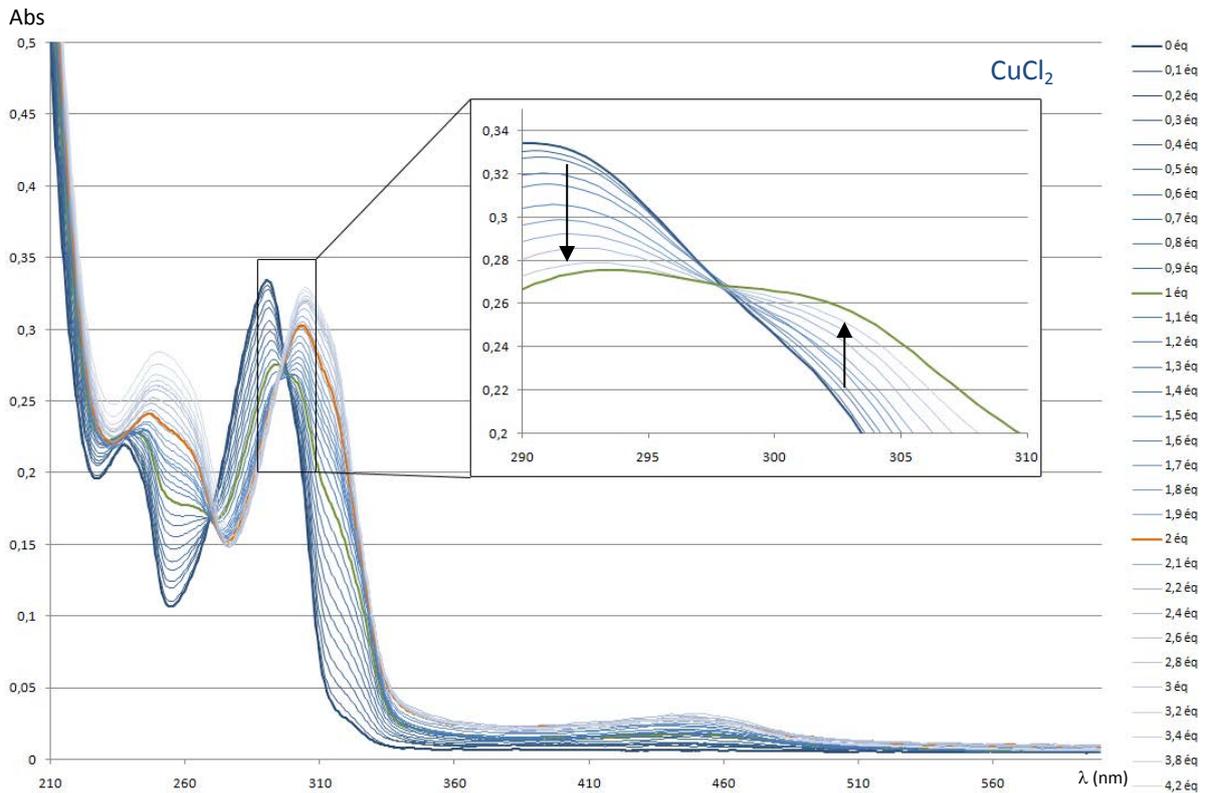


Schéma 89 : Titration UV-Visible de **48** ($7.27 \cdot 10^{-6}$ mol/L dans le méthanol) par CuCl_2 ($4 \cdot 10^{-4}$ mol/L dans le méthanol). Aliquotes de 0.1 équivalent ($5 \mu\text{l}$) de 0 à 4.2 équivalents

La méthode de Job (Schéma 90) est réalisée à 258 nm. La courbe de tendance polynomiale d'ordre 2 est trouvée pour l'équation :

$$y = -0.153 x^2 + 0.154 x$$

$$\text{Soit } \frac{dy}{dx} = -0.306 x + 0.154$$

$$\text{Donc } x = 0.503$$

La valeur maximale de l'intensité est trouvée pour $x = 0.503$. Cette valeur étant très proche de 0.5, on en conclut que le complexe majoritairement formé est de stœchiométrie 1:1.

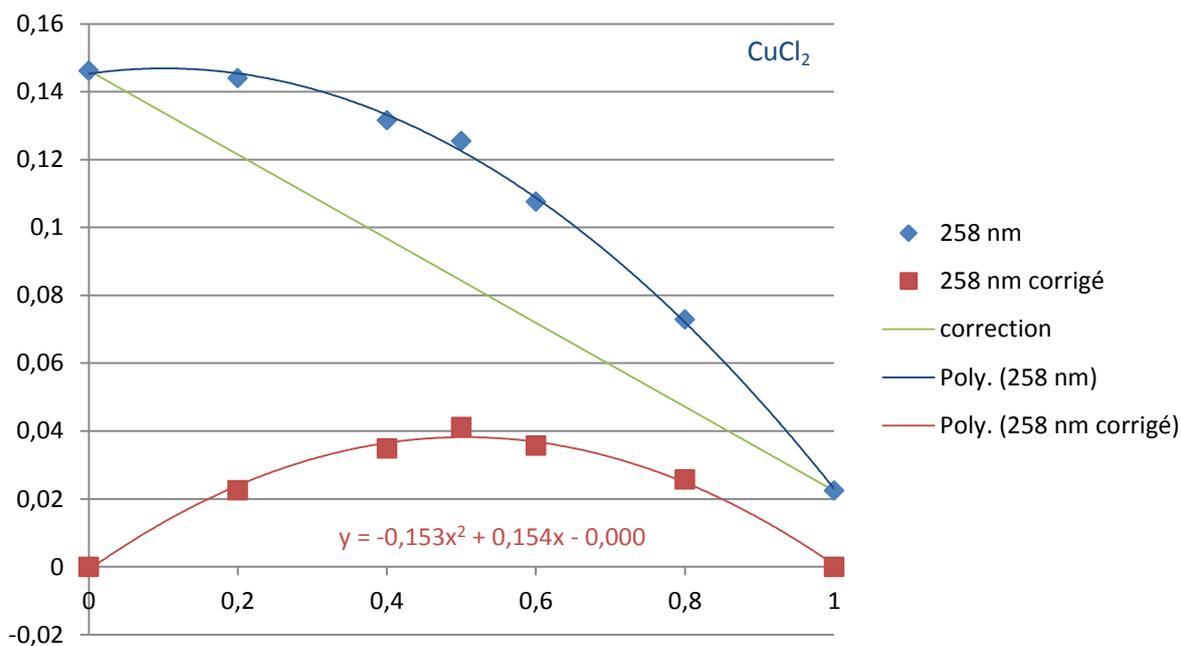


Schéma 90 : Méthode de Job de $\mathbf{48}$ + CuCl_2 à la longueur d'onde 258 nm (intensité relative en fonction de la fraction molaire en métal)

Le dernier cas des métaux frontières traite de la titration par NiCl_2 . Il avait déjà été montré à plusieurs reprises au laboratoire que Ni^{II} a une cinétique de complexation très lente. Le Schéma 91 montre l'évolution du spectre d'une solution contenant L et un équivalent de NiCl_2 entre 0 et 115 minutes et à 15°C.

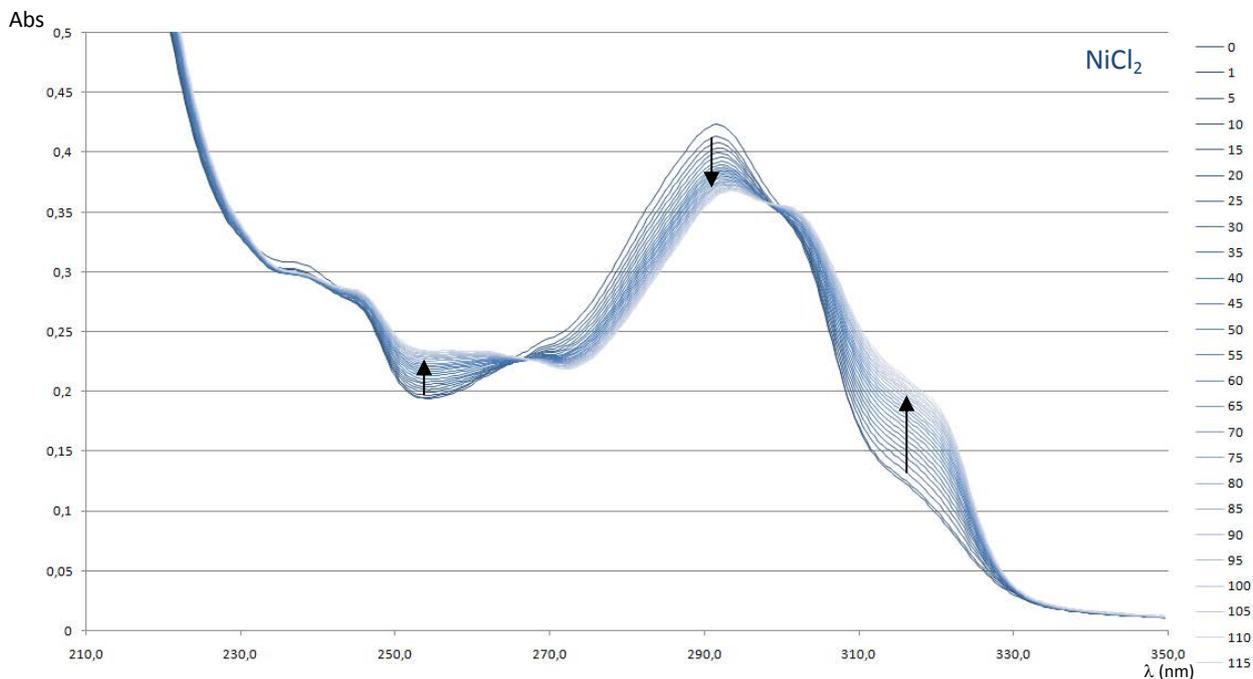


Schéma 91 : Suivi cinétique du spectre d'absorption de $\mathbf{48}$ + 1 éq. NiCl_2 ($C = 1.10^{-5}$ mol/l dans le méthanol). Chaque spectre a été mesuré à 5 minutes d'intervalle

En suivant l'évolution de l'absorbance à 280 nm, on remarque que la valeur de l'absorbance tend de manière logarithmique vers une valeur d'équilibre (Schéma 92).

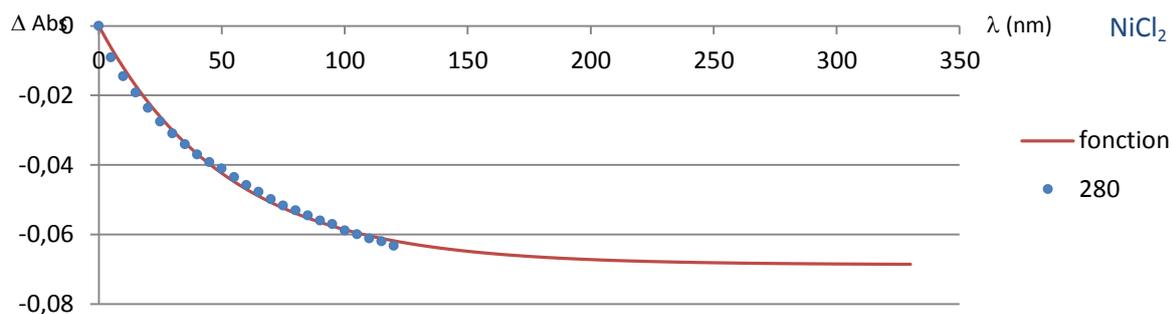


Schéma 92 : Evolution de l'absorbance à 280 nm en fonction du temps

Ces valeurs d'absorbance suivent une courbe d'équation : Absorbance = $A \times (e^{-t/B} - 1)$ où t est le temps en minutes et A et B sont les paramètres de la courbe. L'ajustement des paramètres A et B pour maximiser la valeur des moindres carrés est trouvé pour : $A = 0.0687$ et $B = 52.1$ (avec $R^2 = 0.9951$).

Ainsi, on peut définir le temps de demi-vie de formation du complexe :

$$T_{1/2} = B \cdot \ln(2) = 36.1 \text{ minutes.}$$

Autrement dit, le temps de formation pour obtenir 99% du complexe est de :

$$T_{99\%} = -B \cdot \ln(0.01) \approx 240 \text{ minutes}$$

Le temps de demi-vie et le temps pour voir apparaître 99% du complexe étant très élevés, nous avons réalisé la titration par NiCl_2 en prenant soin d'agiter le milieu pendant 30 minutes après chaque aliquote et avant d'enregistrer le spectre correspondant. Ceci permet d'arriver à 1 équivalent de Ni^{II} au bout de 300 minutes (10 spectres), un temps suffisant pour voir apparaître 99% du complexe. Cette titration (Schéma 93) a été réalisée entre 0 et 1.3 équivalent de NiCl_2 .

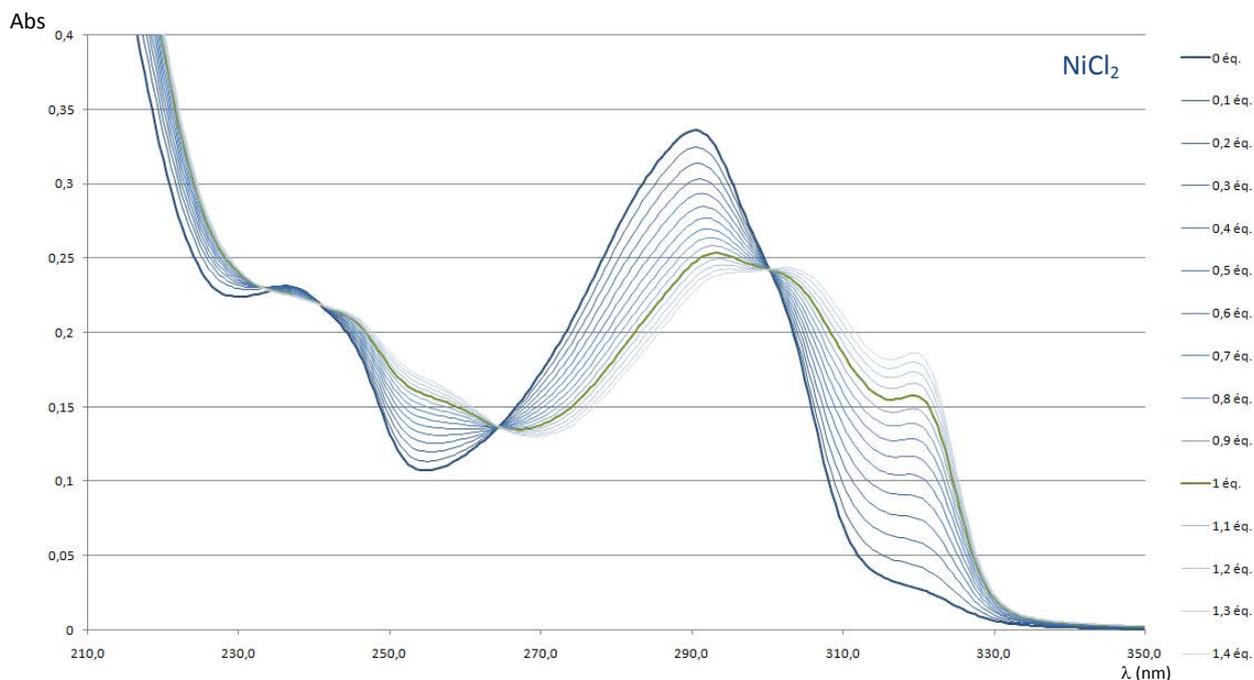


Schéma 93 : Titration UV-Visible de **48** ($7.27 \cdot 10^{-6}$ mol/L dans le méthanol) par NiCl_2 ($4 \cdot 10^{-4}$ mol/L dans le méthanol). Aliquotes de 0.1 équivalent ($5 \mu\text{l}$) toutes les 30 minutes de 0 à 1.4 équivalent

Ce spectre montre à nouveau des points isobestiques (à 264 et 300 nm) et un déplacement bathochrome de 287 à 305 nm de la bande $\pi-\pi^*$ des unités bipyridines. La titration fait également apparaître une nouvelle bande à 322 nm. Tout ceci nous indique que le métal vient se coordonner au niveau des unités bipyridines.

Cette série de titrations avec les cations frontières nous ont montré que ces cations forment majoritairement des complexes 1:1 avec coordination dans le site bipyridinique comme dans le cas des cations mous. Ces cations ont également tendance à former un deuxième complexe de stœchiométrie 2:1, le deuxième métal venant se coordonner au second site : les urées.

2.1.4. Titrations avec les métaux durs

Une dernière série de titrations s'intéresse aux cations classés comme « durs » selon la théorie HSAB.

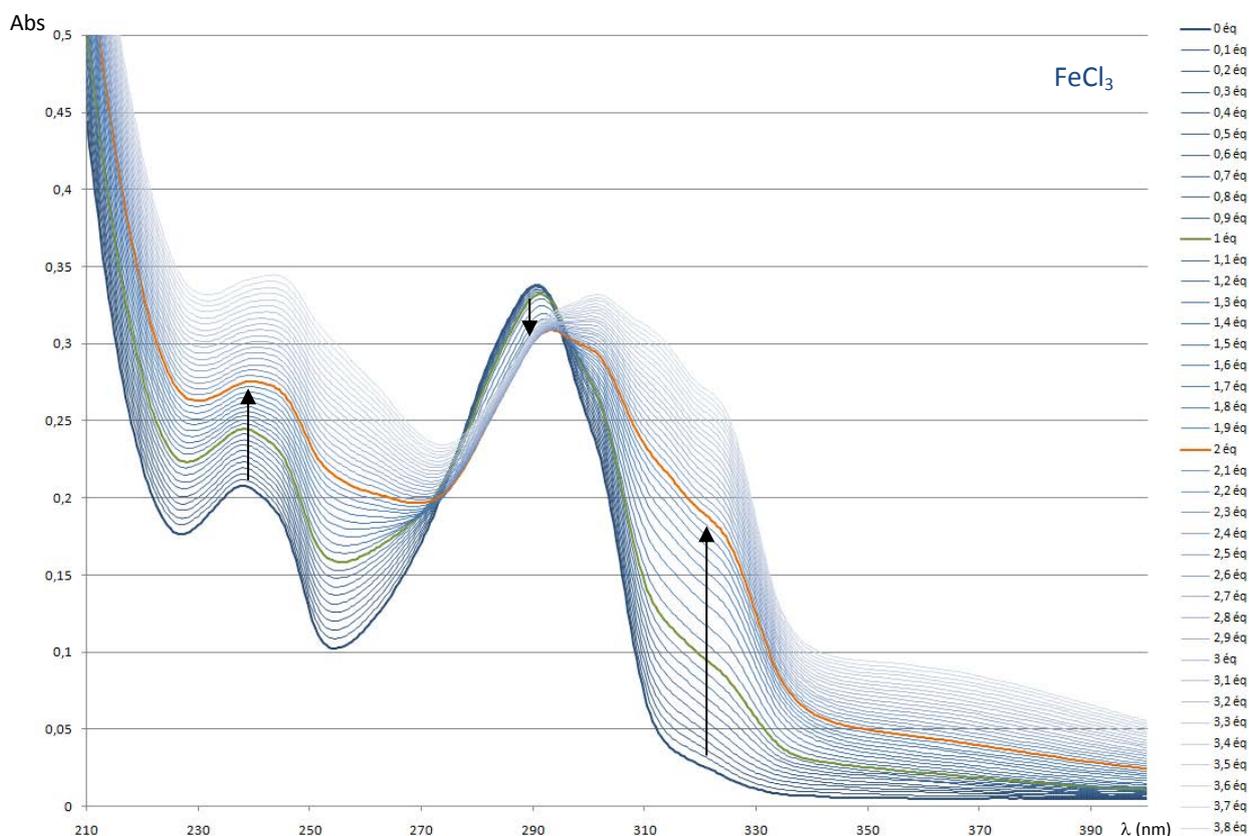


Schéma 94 : Titration UV-Visible de **48** ($7.27.10^{-6}$ mol/L dans le méthanol) par FeCl₃ (4.10^{-4} mol/L dans le méthanol). Aliquotes de 0.1 équivalent (5μl) de 0 à 5.2 équivalents

Les spectres de titration par FeCl₃ semblent montrer un déplacement bathochrome de la bande $\pi-\pi^*$ des unités bipyridines. En réalité, FeCl₃ est fortement coloré dans cette plage de longueur d'ondes même à ces concentrations. Ceci a pour conséquence que seul un effet hypochrome (abaissement de la valeur de l'absorbance) est observé au niveau de la bande $\pi-\pi^*$ jusqu'à 2 équivalents de métal. L'augmentation générale des valeurs d'absorbance pour les spectres après 2 équivalents de métal est uniquement due à l'ajout en excès de FeCl₃.

Le Fe^{III} vient donc se coordonner au niveau des unités urées en accord avec la théorie HSAB. De plus, l'évolution des spectres de titration jusqu'à 2 équivalents de métal laisse à penser qu'un complexe de stœchiométrie 2:1 se forme.

La méthode de Job (Schéma 95) est réalisée à 315 nm. La courbe de tendance polynomiale d'ordre 2 est trouvée pour l'équation :

$$y = -0.1529 x^2 + 0.1562 x$$

$$\text{Soit } \frac{dy}{dx} = -0.3058 x + 0.1562$$

$$\text{Donc } x = 0.511$$

La valeur maximale de l'intensité est trouvée pour $x = 0.511$. Cette valeur étant très proche de 0.5, on en conclut que le complexe majoritaire formé est de stœchiométrie 1:1.

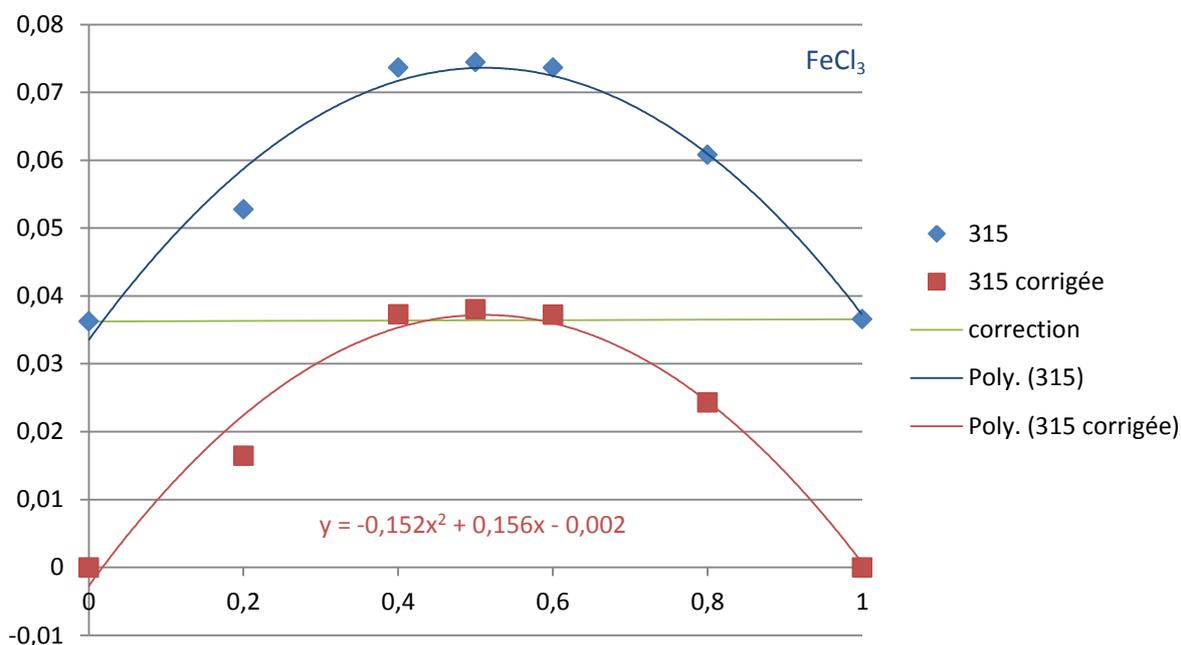


Schéma 95 : Méthode de Job de **48** + FeCl₃ à la longueur d'onde 315 nm (intensité relative en fonction de la fraction molaire en métal)

Le Schéma 96 donne les spectres de titration avec RuCl₃. Dans ce cas, un léger déplacement hyperchrome est observé entre 0 et 1 équivalent de métal ajouté. Ceci nous indique qu'un premier complexe de stœchiométrie 1:1 dans lequel le métal est coordonné aux unités bipyridines se forme.

Après un équivalent de métal ajouté, on observe deux points isobestiques (274 et 293 nm). Nous avons donc la formation d'un second complexe de stœchiométrie 2:1 dont le second site de complexation reste indéterminé.

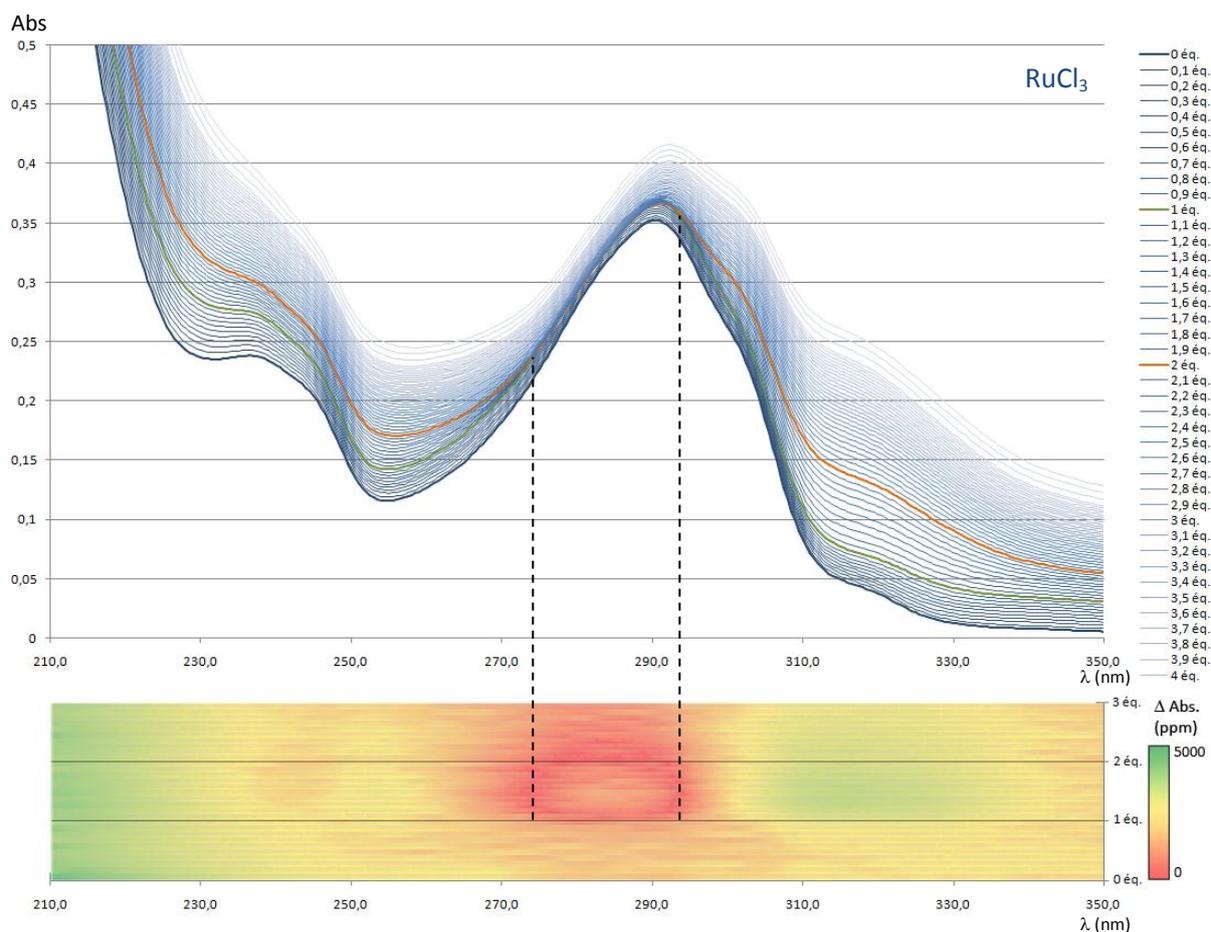


Schéma 96 : Titration UV-Visible de **48** ($7.27 \cdot 10^{-6}$ mol/L dans le méthanol) par RuCl₃ ($4 \cdot 10^{-4}$ mol/L dans le méthanol). Aliquotes de 0.1 équivalent (5 μl) de 0 à 5.6 équivalents et diagramme des variations de l'absorbance

La méthode de Job (Schéma 97) est réalisée à 315 nm. La courbe de tendance polynomiale d'ordre 2 est trouvée pour l'équation :

$$y = -0.0165 x^2 + 0.0188 x + 0.0008$$

$$\text{Soit } \frac{dy}{dx} = -0.033 x + 0.0188$$

$$\text{Donc } x = 0.570$$

La valeur maximale de l'intensité est trouvée pour $x = 0.570$. Cette valeur étant située entre 0.5 et 0.66, aucune stœchiométrie majoritaire ne peut être déterminée. Il est cependant probable que deux complexes de stœchiométrie 1:1 et 2:1 soient en présence.

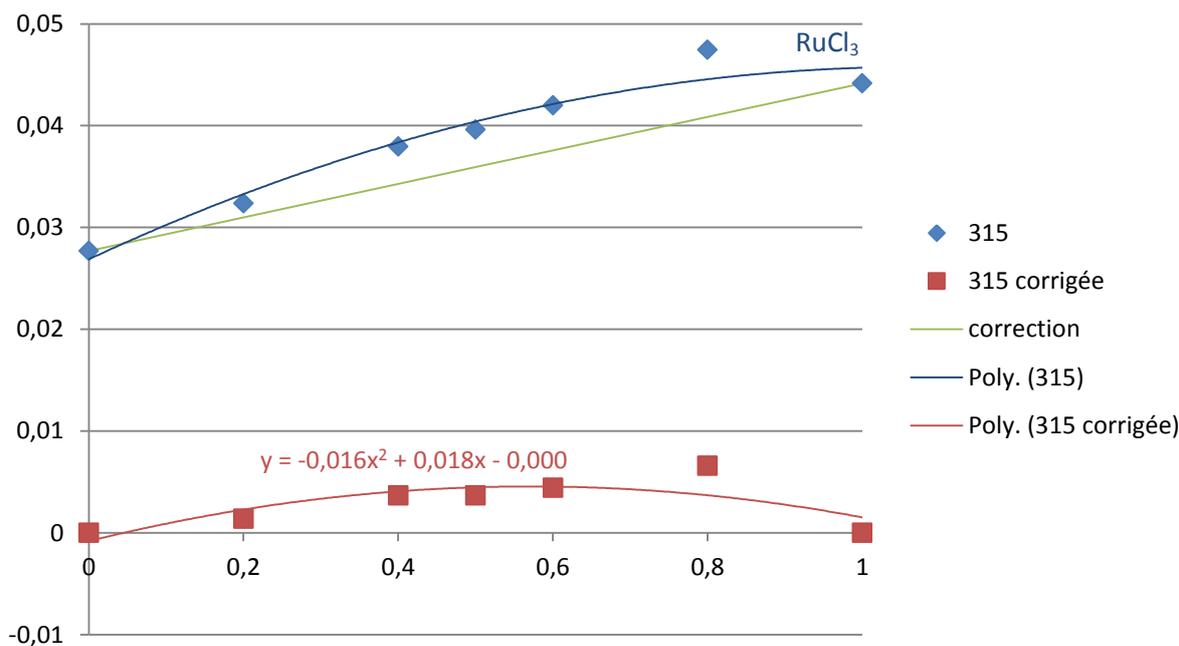


Schéma 97 : Méthode de Job de **48** + RuCl_3 à la longueur d'onde 315 nm (intensité relative en fonction de la fraction molaire en métal)

Un dernier titrage a été réalisé avec EuCl_3 en tant que métal dur. Le Schéma 98 montre l'évolution des spectres d'absorption UV-visibles au cours du titrage. Des points isobestiques sont visibles à 265 et 300 nm mais nous n'observons pas de net déplacement bathochrome au niveau de la bande $\pi\text{-}\pi^*$ des bipyridines.

Le complexe formé est donc cohérent avec la théorie HSAB, l' Eu^{III} venant se coordonner au niveau des fonctions urées.

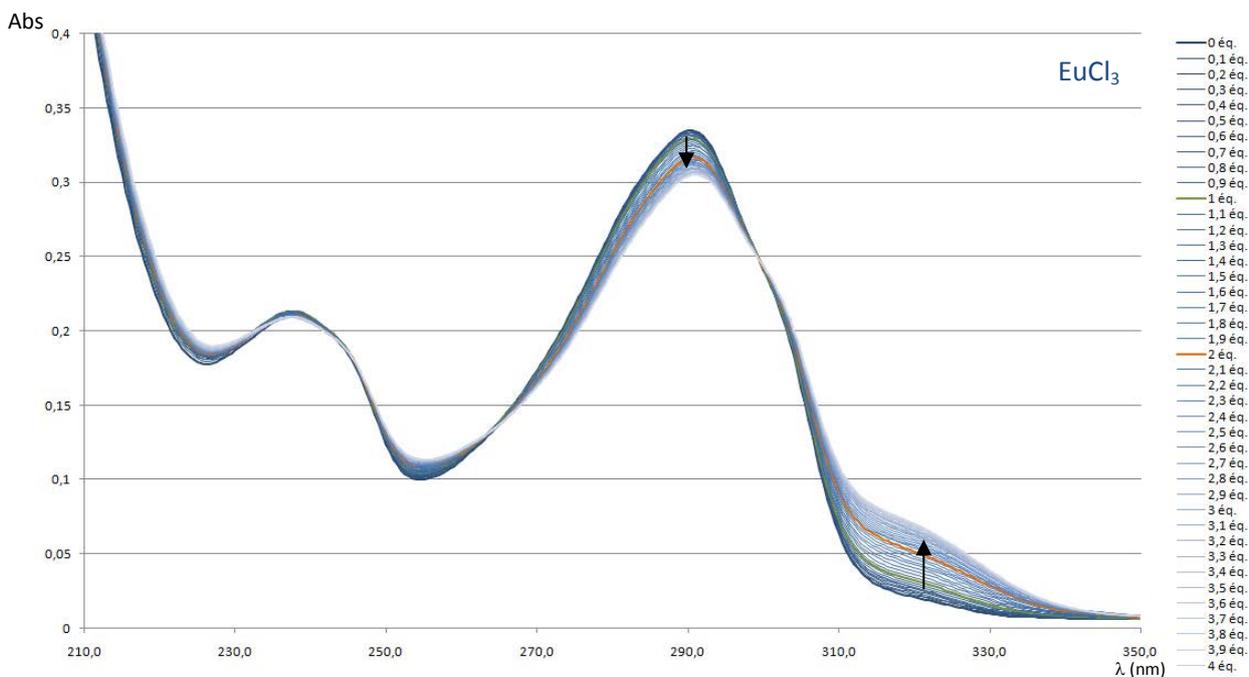


Schéma 98 : Titration UV-Visible de **48** ($7.27 \cdot 10^{-6}$ mol/L dans le méthanol) par EuCl_3 ($4 \cdot 10^{-4}$ mol/L dans le méthanol). Aliquotes de 0.1 équivalent (5 μ l) de 0 à 4 équivalents

Les titrations avec les métaux classés comme « durs » par la théorie HSAB a montré que le ligand forme bien des complexes de stœchiométrie 1:1 où le métal vient se coordiner au niveau des fonctions urées. Un deuxième complexe de stœchiométrie 2:1 est également observé dans certains cas, le deuxième métal venant se coordiner peut être au niveau des fonctions hydroxyles secondaire (site dur) de la cyclodextrine. Cependant, cette hypothèse ne peut pas être vérifiée par cette technique.

2.2. Calcul des constantes d'association

Les résultats suivants sont issus de calculs dont la reconstitution de spectre est cohérente. Les résultats faisant intervenir des spectres d'absorbance partiellement négatifs ont été rejetés.

Sel métallique		Spectroscopie UV-visible		Calculs HypSpec Constante d'association
		Stœchiométrie du complexe observé	Site de coordination	
Ag ^I BF ₄	Mou	ML	Bipyridines	logβ ₁₁ = 5.36 ± 0.15
Cu ^I PF ₆	Mou	ML	Bipyridines	logβ ₁₁ = 6.11 ± 0.08
Fe ^{II} Cl ₂	Frontière	ML	Bipyridines	logβ ₁₁ = 5.35 ± 0.23
		M ₂ L	Bipyridines + Indéterminé	logβ ₂₁ = 10.19 ± 0.03
Cu ^{II} Cl ₂	Frontière	ML	Bipyridines	logβ ₁₁ = 5.88 ± 0.08
		M ₂ L	Bipyridines + Indéterminé	logβ ₂₁ = 12.06 ± 0.07
Ni ^{II} Cl ₂	Frontière	ML	Bipyridines	logβ ₁₁ = 5.45 ± 0.01
Fe ^{III} Cl ₃	Dur	ML	Urées	logβ ₁₁ = 5.49 ± 0.07
		M ₂ L	Urées	logβ ₂₁ = 10.86 ± 0.02
Ru ^{III} Cl ₃	Dur	ML	Urées	logβ ₁₁ = 7.56 ± 0.04
		M ₂ L	Urées + Indéterminé	logβ ₂₁ = 12.60 ± 0.04
Eu ^{III} Cl ₃	Dur	Indéterminée	Urées	logβ ₁₁ = 4.01 ± 0.02

Tableau 14 : Complexes déterminés par spectroscopie UV-visible et constantes d'associations calculées

On remarque qu'une grande majorité des constantes d'association calculées des complexes 1:1 sont comprises entre 10⁵ et 10⁶ quel que soit le métal utilisé. Ces constantes sont assez importantes et montrent que les complexes sont stables dans ces conditions. Il est également intéressant de constater qu'un métal mou se coordine au niveau des unités bipyridines aussi efficacement qu'un métal dur au niveau des unités urées.

Par ailleurs, Dans le cas de FeCl₂, FeCl₃ et RuCl₃, la formation d'un second complexe se fait moins efficacement que celle du premier complexe (car β₂₁ < 2 × β₁₁). Ceci nous indique qu'il est nécessaire d'atteindre un bon excès de métal pour ajouter le deuxième métal. Le deuxième site de complexation est donc très défavorisé par rapport au premier quel que soit le métal donné et suggère plutôt la formation d'un complexe au niveau de la couronne des hydroxyles secondaires de la cyclodextrine.

3. Dichroïsme circulaire

Afin d'observer l'incidence de l'addition du métal sur la topologie finale du ligand **48** (formation potentielle d'hélicates), des analyses de dichroïsme circulaire ont été réalisées avec différents métaux.

Dans le cas des métaux classés comme « mous » selon la théorie HSAB, le dichroïsme circulaire montre un léger effet Cotton positif. Le Schéma 99 donne l'évolution du signal de dichroïsme circulaire en fonction du nombre d'équivalents d'AgBF₄ ajoutés. On remarque que le signal de dichroïsme circulaire est positif à 250 nm avant de devenir négatif à 290 nm. Cette évolution traduit un léger effet Cotton négatif, trop peu significatif pour en déduire une information définitive sur la conformation générale du complexe.

On remarque également que le signal de dichroïsme circulaire n'évolue plus après 1 équivalent de métal ajouté (Schéma 99-b) ce qui confirme la présence d'un unique complexe de stœchiométrie 1:1.

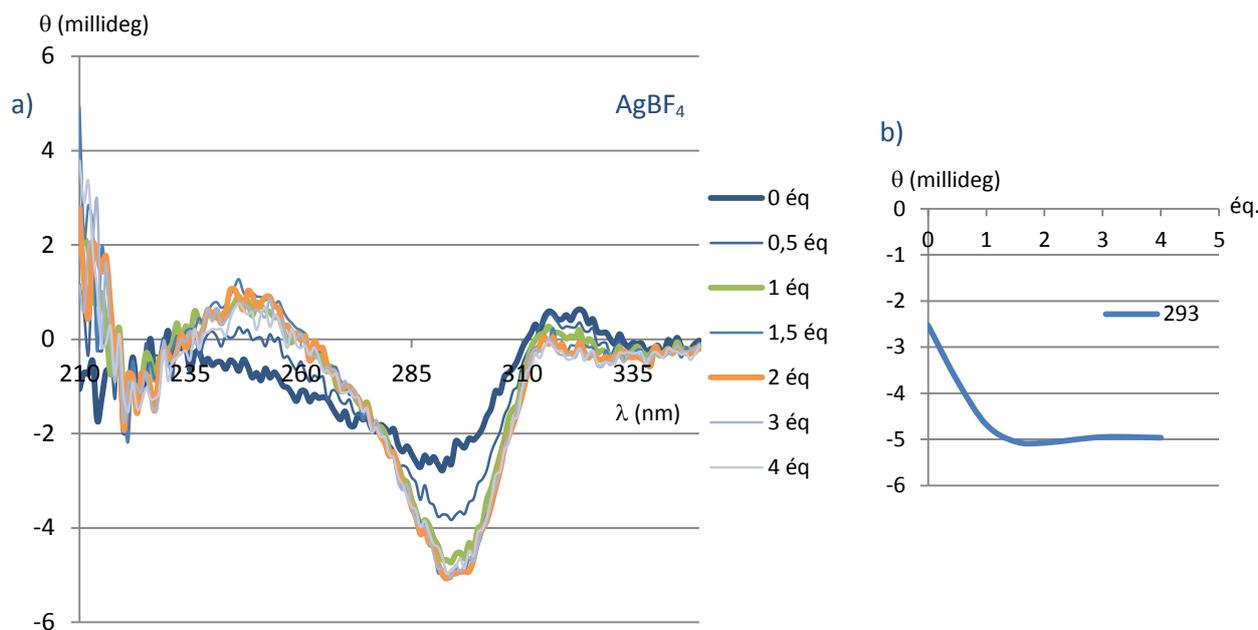


Schéma 99 : a) Titration de dichroïsme circulaire de **48** ($C = 1.10^{-5}$ mol/l dans le méthanol) + AgBF₄ ($C = 4.10^{-4}$ mol/L dans le méthanol) entre 0 et 4 équivalents. b) Evolution de θ à 293 nm en fonction du nombre d'équivalents d'AgBF₄

Par ailleurs, le ligand **48** libre (spectre de dichroïsme circulaire pour 0 équivalent de métal) montre un léger effet Cotton positif entre 290 et 315 nm. Cet effet est également trop faible pour considérer que le ligand seul possède une hélicité au niveau des unités bipyridines. Un comportement identique est observé dans lors de l'addition de CuPF₆.

Les complexes avec les métaux mous de géométrie tétraédrique comme Ag⁺ ou Cu⁺ ne forment donc pas une structure de type hélice au regard du dichroïsme circulaire.

Nous nous sommes ensuite intéressés au cas des cations de transition dits « frontière » selon la théorie HSAB. Aucun signal de dichroïsme n'est observé dans le cas de FeCl₂ (géométrie de coordination octaédrique) qui ne forme pas non plus de structure en hélice bien que possédant une géométrie adaptée. Ce résultat surprenant serait plutôt une conséquence liée au diamètre du cation Fe²⁺ trop importante pour permettre ce type d'arrangement des unités bipyridines autour du métal. Les résultats enregistrés ci-après avec d'autres métaux dont le rayon ionique est inférieur semblent confirmer cette hypothèse.

Les spectres de la titration de **48** par CuCl₂ (Schéma 100) montrent un effet Cotton positif avec un maxima de θ à 318 nm pour 2 équivalents de métal ajoutés. La forte intensité de cet effet Cotton

nous indique que les complexes avec CuCl_2 forment des Λ -hélices (M ou hélices gauche). Le maxima étant atteint pour 2 équivalents de CuCl_2 , l'ajout d'un deuxième métal au niveau des fonctions urées renforce donc la géométrie hélicoïdale du complexe.

Par ailleurs, une baisse du signal de dichroïsme circulaire est observée après 2 équivalents de métal. Ceci indique que l'ajout d'un excès de métal perturbe la géométrie des complexes formés.

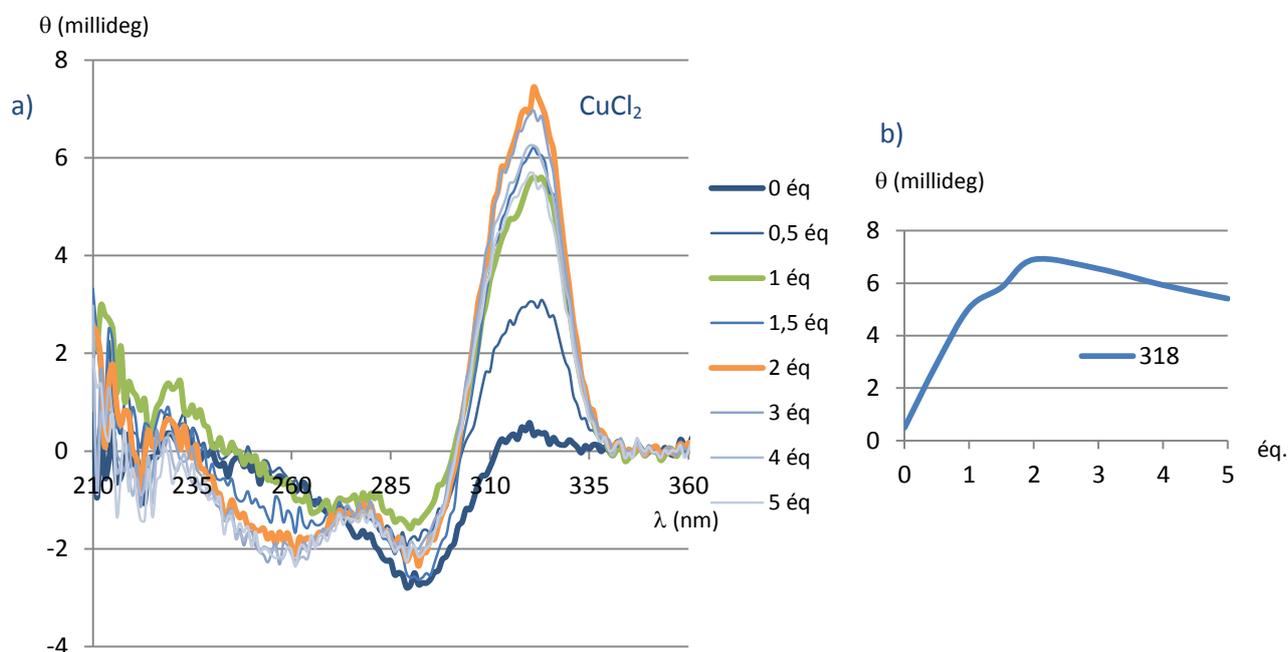


Schéma 100 : a) Titration de dichroïsme circulaire de **48** ($C = 1.10^{-5}$ mol/l dans le méthanol) + CuCl_2 ($C = 4.10^{-4}$ mol/L dans le méthanol) entre 0 et 5 équivalents. b) Evolution de θ à 318 nm en fonction du nombre d'équivalents de CuCl_2

Un effet Cotton fortement positif est également observé dans le cas de NiCl_2 . Ce métal ayant une cinétique de formation des complexes très lente, les différentes solutions utilisées pour le dichroïsme circulaire ont été préalablement préparées 3h avant l'étude. De même que pour CuCl_2 , un maxima de la valeur du dichroïsme circulaire est trouvé pour 320 nm et 2 équivalents de métal. Le fort effet Cotton positif montre à nouveau que NiCl_2 forme des complexes de géométrie en Λ -hélices (M).

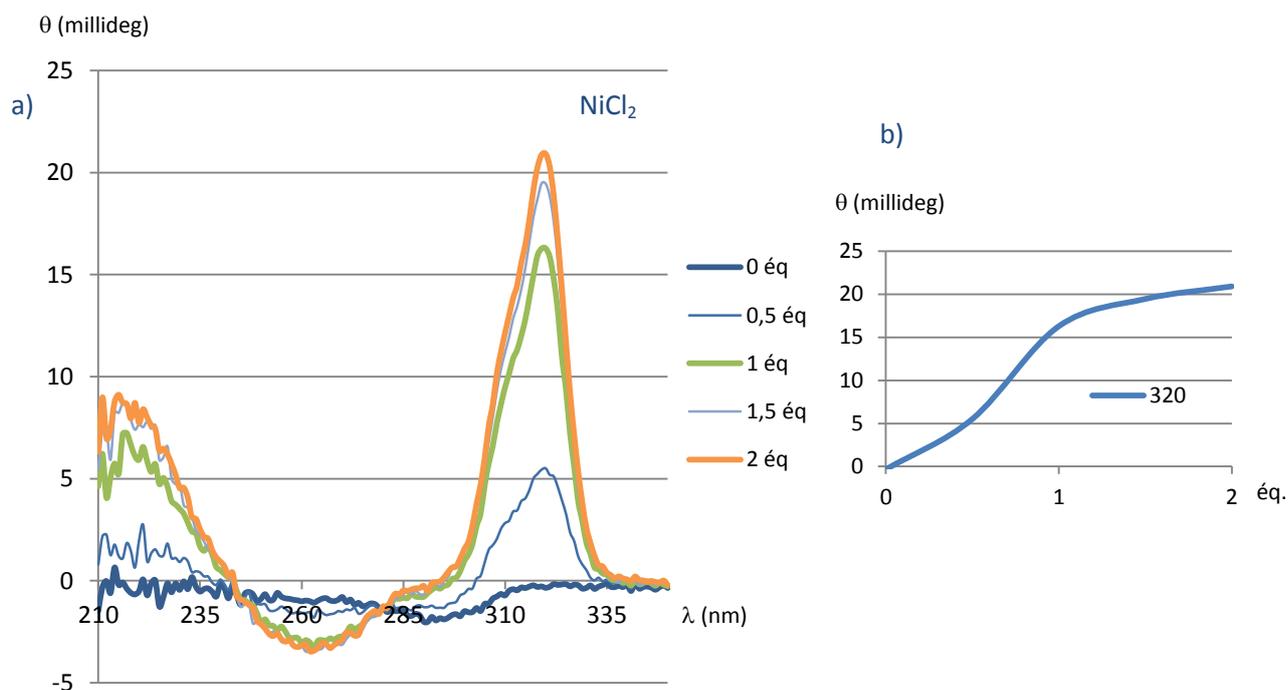


Schéma 101 : a) Titration de dichroïsme circulaire de **48** ($C = 1.10^{-5}$ mol/l dans le méthanol) + $NiCl_2$ ($C = 4.10^{-4}$ mol/L dans le méthanol) entre 0 et 2 équivalents. b) Evolution de θ à 320 nm en fonction du nombre d'équivalents de $NiCl_2$

Le tableau suivant récapitule les valeurs de θ maximales (ou minimales) obtenues pour 1 équivalent de métal lors des titrations de dichroïsme circulaire.

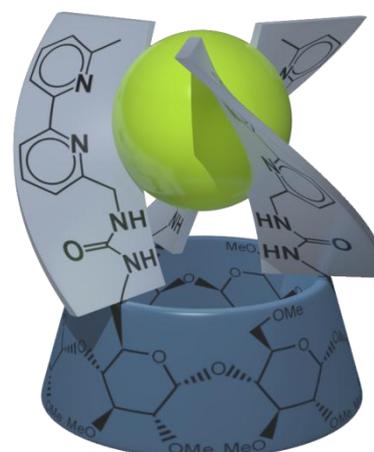
	λ (nm)	θ (millideg)	$[\theta]$ ($deg.M^{-1}.cm^{-1}$)	$\Delta\epsilon$ ($deg.M^{-1}.cm^{-1}$)	Géométrie du complexe
AgPF ₆	294	-4,73	-47300	-14,34	Indéterminée
CuPF ₆	295	-3,19	-31900	-9,67	Indéterminée
FeCl ₂	294	-3,64	-36400	-11,04	Indéterminée
CuCl ₂	320	5,6	56000	16,98	Δ -hélice (M)
NiCl ₂	320	16,28	162800	49,36	Δ -hélice (M)

Tableau 15 : Valeurs du dichroïsme circulaire des complexes et leur géométrie

L'étude du dichroïsme circulaire nous a montré que les cations classés comme « mous » selon la théorie HSAB n'ont pas une géométrie hélicoïdale.

Nous pouvons cependant conclure que dans le cas de $CuCl_2$ et plus particulièrement dans celui de $NiCl_2$, un fort effet Cotton positif était visible. La géométrie des complexes correspondant est donc hélicoïdale avec une grande stéréosélectivité (Δ -hélices).

L'image de droite est une représentation schématique du complexe **48** + Ni^{II} 1:1 dans lequel les unités bipyridines sont en conformation Δ -hélice.



4. Fluorescence

De premiers essais pour mettre en évidence l'effet d'antenne ont été réalisés dans le cas du complexe avec l'euporium. La longueur d'onde d'excitation a été choisie entre 250 et 400 nm (maximum d'absorption des unités bipyridine 280-290 nm) pour une émission maximale tout en évitant les perturbations dues à la diffusion.

Le Schéma 102 donne le spectre d'émission en régime stationnaire du complexe **48** avec EuCl_3 pour une longueur d'onde d'excitation à 280 nm. Ce spectre d'émission est caractéristique de l'ion Eu^{III} pour les transitions $^5\text{D}_0 \rightarrow ^7\text{F}_{1,2,3,4}$. Les différentes transitions observées et leurs énergies correspondantes sont données dans le Tableau 16 ci-dessous.

Transition	λ_{em} (nm)	$\tilde{\nu}(\text{cm}^{-1})$	E (eV)
$^5\text{D}_0 \rightarrow ^7\text{F}_1$	591	16920	2.09
$^5\text{D}_0 \rightarrow ^7\text{F}_2$	611	16367	2.03
$^5\text{D}_0 \rightarrow ^7\text{F}_3$	652	15337	1.90
$^5\text{D}_0 \rightarrow ^7\text{F}_4$	698	14327	1.78

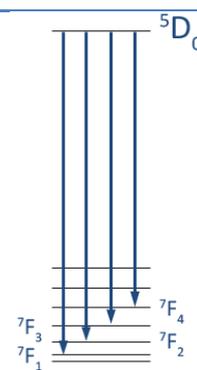


Tableau 16 : Transitions observées sur le spectre d'excitation avec l'euporium

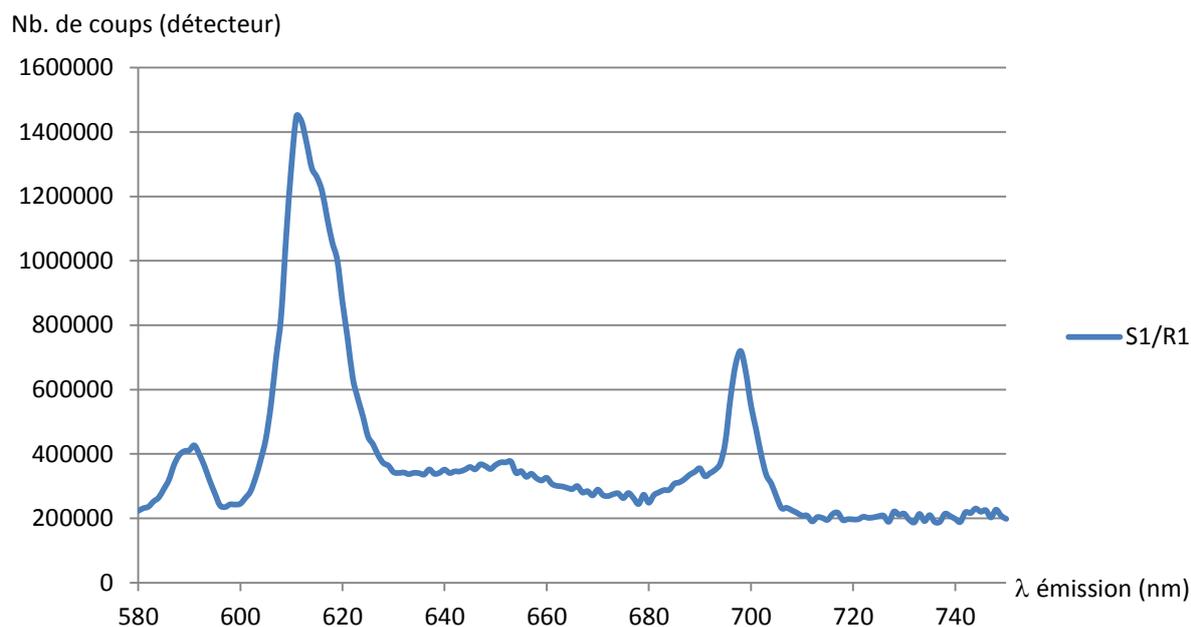


Schéma 102 : Spectre d'émission du complexe **48** + EuCl_3 ($C = 1.10^{-4}$ mol/L) à une longueur d'onde d'excitation de 280 nm

Ces premières mesures montrent que l'effet d'antenne a lieu et que l'énergie absorbée par les unités bipyridines à 280 nm est bien transférée à l'euporium pour donner le spectre ci-dessus.

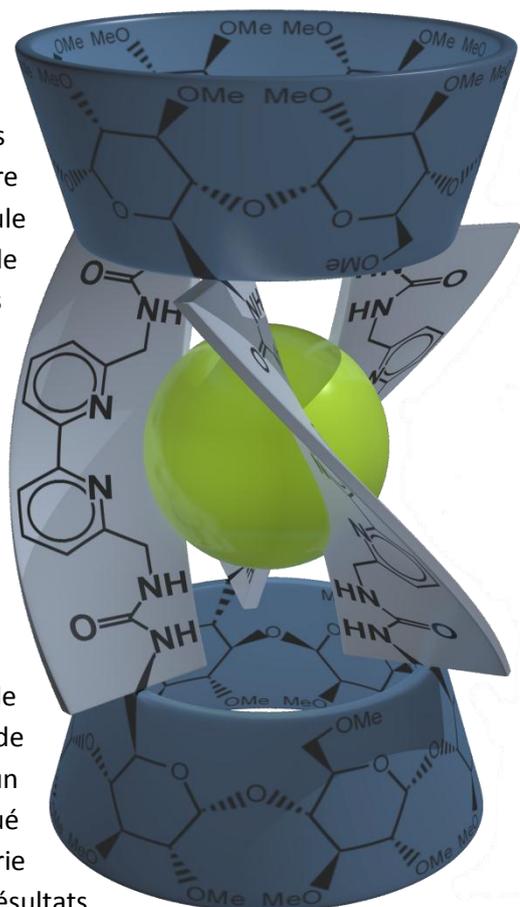
D'autres études sur les propriétés de fluorescence des complexes avec les lanthanides sont en cours (avec Nd^{III} , Sm^{III} et Tb^{III}) pour mettre en évidence cet effet d'antenne. Des mesures de durée de vie de la fluorescence sont également envisagées, un paramètre essentiel pour permettre l'utilisation de ce type de complexes dans des applications de traceurs.

Conclusion et perspectives

Dans une première approche, l'étude des systèmes cyclodextrine-bis(bipyridines) nous a permis de comprendre et de maîtriser plusieurs étapes clés de ces molécules hautement organisées. La réaction de déprotection sélective de la perbenzyle- α -cyclodextrine a été adaptée et optimisée, la synthèse de nombreux synthons bipyridiniques a été réalisée, dont plusieurs nouvelles molécules originales d'intérêt synthétique plus large. Enfin, l'étude de la réaction de substitution nucléophile entre la cyclodextrine et les unités bipyridines problématique a permis de comprendre les facteurs influençant cette réaction. Plusieurs paramètres sont encore à étudier : l'isolement et la caractérisation approfondie de produits secondaires dont les propriétés chimiques et physiques potentielles observées lors de nos travaux restent encore à confirmer.

Dans une seconde approche, l'étude des systèmes cyclodextrine-tris(bipyridines) nous a permis là encore de comprendre les réactions mises en jeu lors des différentes étapes clés de leur synthèse. Une dernière étape reste encore à finaliser pour obtenir une molécule de type « coilant » attendue pour des propriétés de complexation nouvelles, la formation d'architectures moléculaires complexes pouvant conduire à des objets supramoléculaires à fonction dédiée. En préalable, la synthèse d'un nouveau podant cyclodextrine-tris-bipyridine d'une grande symétrie a été réalisée.

Dans une Troisième approche, des études physicochimiques ont été réalisées sur le podant **48** et les propriétés de complexation avec divers métaux ont été étudiées en spectroscopie UV-visible et dichroïsme circulaire. Ces études ont permis notamment de déterminer la sélectivité des deux sites distincts de coordination, permettant de prédire la structure d'un complexe en fonction de la nature du métal impliqué selon la théorie HSAB. Par ailleurs, une géométrie hélicoïdale des complexes a été observée relayant des résultats antérieurs du laboratoire concernant d'autres podants tris-bipyridines. Notamment avec certains métaux de transition quelques complexes ont montré la formation d'hélices chirales stéréospécifiques. A partir des complexes chiraux (hélicates stéréospécifiques), il est possible d'entrevoir des études conduisant à des applications en catalyse asymétrique. D'autres études physicochimiques seraient encore à réaliser afin d'exploiter plus largement les propriétés potentielles (red-ox) de ces systèmes moléculaires, notamment dans le cas de complexes bimétalliques. Enfin, les premières mesures réalisées sur un complexe d'euporium viennent confirmer les propriétés de complexes de lanthanides hautement fluorescents étudiées au laboratoire antérieurement et laissent donc entrevoir un développement possible vers l'obtention de nouveaux traceurs.



Partie Expérimentale

Analyses

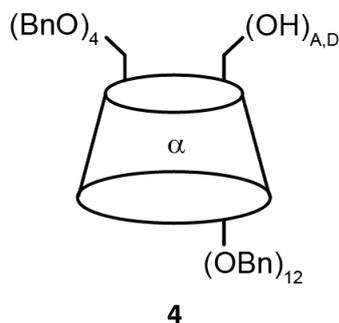
- Les spectres RMN ^1H et ^{13}C sont enregistrés sur des appareils *BRUCKER* à 400, 250 ou 200 MHz et 100, 63 ou 50 MHz respectivement. Les déplacements chimiques sont exprimés en ppm par rapport au signal résiduel du solvant pris comme référence interne (e.g. CDCl_3 : 7.26 ppm). La multiplicité des signaux est notée comme suit : **s** singulet, **d** doublet, **t** triplet, **q** quadruplet, **m** multiplet, **dd** doublet de doublets, **dt** doublet de triplets, **br s** signal large.
- Les spectres IR sont enregistrés sur un spectromètre *SHIMADZU IRAffinity-1* et à l'aide d'un accessoire *ATR PIKE technologies GladiATR*.
- Les spectres SMHR (IES) sont enregistrés sur un appareil *BRUCKER* micrOTOF-Q.
- Les spectres SM (MALDI) sont enregistrés sur un appareil *BRUCKER* UltrafleXtreme et les matrices utilisées sont précisées pour chaque produit.

Réactions, séparations

- Les réactions d'hydrogénation ont été réalisées grâce à un générateur d'hydrogène par électrolyse *Parker Balston H2PEM-260*.
- Les chromatographies flash ont été réalisées à l'aide d'un appareil de chromatographie *GRACE Reveleris X2*, avec des colonnes de silice 40 μm (sauf précisions).

6A,6D-(dihydroxy)-6B,6C,6E,6F-tetra-O-benzyl-hexakis-(2,3-di-O-benzyl)-cyclomaltohexaose 4

De la perbenzyle- α -CD **12** (500 mg, 0.19 mmol, 1 éq.) est mise dans un tricol sous argon. Du DIBAL-H (2.4 mL, 412 mg, 15 éq.) est ajouté lentement sur le substrat à température ambiante, puis le milieu est porté à 50°C et agité pendant 2h. Le milieu est alors abaissé à 0°C puis versé lentement sur de la glace. L'excès de base est neutralisé à l'aide de 10 mL d'HCl (1M). Le produit est ensuite extrait avec AcOEt / H₂O (3x 100 mL), les phases organiques sont rassemblées, séchées sur MgSO₄ et évaporées à sec. Après purification sur colonne chromatographique (éluant Cyclohexane / AcOEt : 95/20 à 80/20), le produit attendu est obtenu sous la forme d'une mousse blanche (370 mg, Rdt : 82%).



Formule brute : $\text{C}_{148}\text{H}_{156}\text{O}_{30}$

Masse molaire : 2414.80 g/mol

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) : δ (ppm) 7.31-7.11 (m, 80H, *H*-aromatiques), 5.77 (d, $^3J_{1,2} = 3.9$ Hz, 2H, H_1), 5.49 (d, $^2J = 10.4$ Hz, 2H, CH_2Ph), 5.23 (d, $^2J = 10.7$ Hz, 2H, CH_2Ph), 4.94 (d, $^2J = 10.4$ Hz, 2H, CH_2Ph), 4.93 (d, $^2J = 11.8$ Hz, 2H, CH_2Ph), 4.83 (d, $^2J = 11.8$ Hz, 2H, CH_2Ph), 4.81 (d, $^2J = 11.0$ Hz, 4H, CH_2Ph), 4.76 (d, $^3J_{1,2} = 3.3$ Hz, 2H, H_1), 4.75 (d, $^3J_{1,2} = 3.4$ Hz, 2H, H_1), 4.60 (d, $^2J = 12.1$ Hz, 2H, CH_2Ph), 4.59 (d, $^2J = 12.4$ Hz, 2H, CH_2Ph), 4.58 (d, $^2J = 12.6$ Hz, 2H, CH_2Ph), 4.54 (d, $^2J = 12.6$ Hz, 2H, CH_2Ph), 4.53-4.51 (m, 6H, CH_2Ph), 4.41 (d, $^2J = 12.6$ Hz, 2H, CH_2Ph), 4.36 (d, $^2J = 12.6$ Hz, 2H, CH_2Ph), 4.25 (br dd, $^3J_{3,2} = 9.7$ Hz, 2H, $^3J_{3,4} = 7.3$ Hz, H_3), 4.14 (br t, $^3J_{3,2} = ^3J_{3,4} = 9.1$ Hz, 2H, H_3), 4.06 (dd, $^3J_{3,2} = 9.6$ Hz, 2H, $^3J_{3,4} = 8.5$ Hz, H_3), 4.04-3.73 (m, 20H), 3.70-3.66 (m, 2H, H_6), 3.61 (dd, $^3J_{2,3} = 9.6$ Hz, $^3J_{2,1} = 3.9$ Hz, 2H, H_2), 3.47-3.44 (m, 4H, H_2), 3.35 (br t, $^3J_{\text{OH},6} = 5.3$ Hz, 2H, OH).

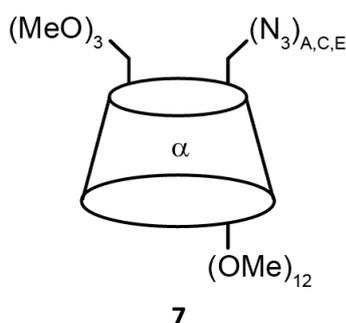
RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) : δ (ppm) 139.2 (2x *C*-aromatiques quaternaires), 139.2, 138.6, 138.2, 137.9, 137.8, 137.7 (6x *C*-aromatiques quaternaires), 128.3-126.3 (*CH*-aromatiques), 98.2, 97.7, 97.6 (3x C_1), 81.7 (C_4), 81.6 (C_3), 81.0 (C_4), 80.9, 80.6 (2x C_3), 79.7, 79.0, 77.6 (3x C_2), 76.4, 76.1 (2x OCH_2Ph), 74.1 (C_4), 73.9, 73.3, 73.25, 73.2, 72.9, 72.1 (6x OCH_2Ph), 72.0, 71.6, 71.2 (3x C_5), 69.6, 69.5, 61.6 (3x C_6).

SM (MALDI, matrice DCTB) : 2436.2 ($[\text{M} + \text{Na}]^+$, 61, calculée : 2436.1), 2452.2 ($[\text{M} + \text{K}]^+$, 61, calculée : 2452.0).

R_f (Silice, éluant Cyclohexane / AcOEt : 3/1) : 0.53 (mono-hydroxy), 0.44 (di-hydroxy)

6^A,6^C,6^E-triazido-6^A,6^C,6^E-trideoxy-6^B,6^D,6^F-tri-*O*-methyl-hexakis-(2,3-di-*O*-methyl)-cyclomaltohexaose 7

La A,C,E-tris(mésylate)-perméthyl- α -CD **42** (120 mg, 0.085 mmol, 1 éq.) est mise en solution dans 1 mL de DMF anhydre dans un ballon sous argon. L'azoture de sodium (66 mg, 1.02 mmol, 12 éq.) est ajouté à T_A et le milieu est mis à 80°C pendant 12h. Le DMF est ensuite évaporé sous pression réduite puis le produit est extrait avec AcOEt/H₂O (3x 100 mL). Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur MgSO₄ et évaporées à sec. Le produit attendu est obtenu sans autre purification sous la forme d'une mousse blanche (m = 58 mg, Rdt = 54%).



Formule brute : C₅₁H₈₇N₉O₂₇

Masse molaire : 1258.28 g/mol

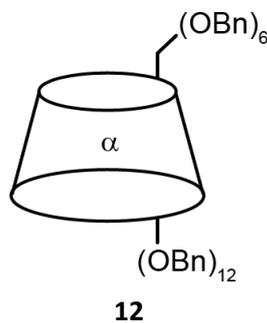
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ (ppm) 5.03 (d, ³J₁₋₂ = 2.8 Hz, 3H, H₁), 5.02 (d, ³J₁₋₂ = 3.0 Hz, 3H), 3.87-3.73 (m, 12H), 3.68 (dd, J = 10.5 Hz, J' = 1.2 Hz, 3H), 3.64 (s, 9H, OCH₃), 3.63 (s, 9H, OCH₃), 3.61-3.51 (m, 12H), 3.50 (s, 9H, OCH₃), 3.49 (s, 9H, OCH₃), 3.43-3.39 (m, 3H), 3.41 (s, 9H, OCH₃), 3.16 (ddd, J = 9.7 Hz, J' = 4.7 Hz, J'' = 3.4 Hz, 6H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) : δ (ppm) 100.4, 99.8 (2x C₁), 83.7, 82.6, 82.3, 82.1, 81.4, 81.3 (6x C₂₋₃₋₄), 71.6, 71.4 (2x C₅), 71.2 (C₆), 62.1, 62.0, 59.3, 58.3, 58.2 (5x OCH₃), 52.3 (C₆).

IES-SMHR (MeOH) : 1280.56 ([M+ Na]⁺, 100, calculée : 1280.56).

hexakis-(2,3,6-tri-*O*-benzyl)-cyclomaltohexaose 12

De l' α -CD (12 g, 12.34 mmol, 1 éq.) préalablement séchée plusieurs jours sous pression réduite et en présence de P₂O₅ est mise en solution dans 500 mL de DMSO sec dans un tricol sous argon. Du NaH (10.7 g, 444 mmol, 36 éq.) est ajouté lentement au milieu vivement agité et refroidi par un bain d'eau froide. Le milieu est agité à T_A pendant 1h. Le bromure de benzyle (53 mL, 444 mmol, 36 éq.) est ajouté goutte à goutte pendant 1h à l'aide d'une ampoule d'addition en contrôlant la température. Le milieu est agité à T_A pendant 18h. Après contrôle de la conversion par CCM (éluant Toluène / AcOEt : 75/25), le milieu est hydrolysé lentement avec 100 mL de méthanol puis 1L d'eau distillée. Le produit est ensuite extrait avec AcOEt / H₂O (3 x 500 mL), la phase organique est séchée sur MgSO₄ et évaporée à sec. Après purification sur silice (toluène puis toluène / AcOEt : 93/7), le produit attendu est obtenu sous forme d'une mousse blanche (30.4 g, Rdt : 95%).



Formule brute : C₁₆₂H₁₆₈O₃₀

Masse molaire : 2595.05 g/mol

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ (ppm) 7.31-7.17 (m, 90H; H-aromatiques), 5.24, 4.92 (AB, J_{AB} = 11.0 Hz, 12H, CH₂Ph), 5.13 (d, ³J_{1,2} = 3.4 Hz, 6H, H₁), 4.54, 4.49 (AB, J_{AB} = 12.6 Hz, 12H, CH₂Ph), 4.44, 4.36 (AB, J_{AB} = 12.1 Hz, 12H, CH₂Ph), 4.19 (t, ³J_{3,2} = ³J_{3,4} = 9.5 Hz, 6H, H₄), 4.09 (t, ³J_{4,3} = ³J_{4,5} = 9.5 Hz, 6H, H₄), 4.04 (dd, ²J = 11.0 Hz, ³J_{6,5} = 2.8 Hz, 6H, H₆), 3.92 (br d, ³J_{5,4} = 9.5 Hz, 6H, H₅), 3.54-3.50 (m, ²J = 11.0 Hz, ³J_{2,3} = 9.5 Hz, ³J_{2,1} = 3.4 Hz, 12H, H₂, H₆).

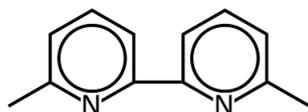
RMN ¹³C (CDCl₃, 50 MHz) : δ (ppm) 139.5, 138.5, 138.3 (3x C-aromatiques quaternaires), 128.4-127.0 (CH-aromatiques), 98.7 (C₁), 81.2 (C₃), 79.3 (C₄), 79.2 (C₂), 75.7, 73.5, 72.9 (3x OCH₂Ph), 71.7 (C₁), 69.2 (C₆).

SM (MALDI, matrice DCTB) m/z : 2616.3 ([M + Na]⁺, 57, calculée : 2616.2), 2632.3 ([M + K]⁺, 57, calculée 2632.1).

R_f (Silice, Cyclohexane / AcOEt : 3/1) : 0.72

6,6'-diméthyl-2,2'-bipyridine 24

La 6,6'-diméthyl-2,2'-bipyridine a été synthétisée d'après la méthode décrite dans la littérature^{44,45}.



24

Formule brute : C₁₂H₁₂N₂

Masse molaire : 184.24 g/mol

F : 105-106°C

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) : δ_H (ppm) 8.18 (dd, *J*=7.7 Hz, *J'*=0.4 Hz, 1H, *H*₃), 7.66 (t, *J*=7.7 Hz, 1H, *H*₄), 7.12 (dd, *J*=7.7 Hz, *J'*=0.4 Hz, 1H, *H*₅), 2.61 (s, 3H, CH₃)

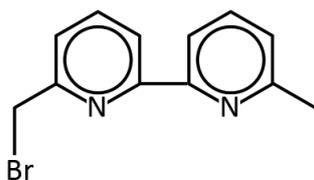
RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) : δ_C (ppm) 157.8 (C₆), 155.9 (C₂), 137.0 (C₄), 123.0 (C₅), 118.2 (C₃), 24.6 (CH₃).

SM : *m/z* 184 (M⁺, 100), 185 (M⁺+1, 12.6)

R_f (Silice, éluant CH₂Cl₂ / MeOH) : 0.69

6-(bromométhyl)-6'-(méthyl)-2,2'-bipyridine 25

La 6,6'-diméthyl-2,2'-bipyridine **24** (2 g, 10.86 mmol, 1 éq.) est mise en solution dans 100 mL de CCl₄ dans un ballon purgé à l'argon. Le NBS (2.12 g, 11.94 mmol, 1.1 éq.) et une pointe de spatule d'AIBN sont ajoutés et le milieu est porté à reflux pendant 4h. Les sels restants de succinimide sont filtrés à chaud sur papier puis le filtrat est évaporé à sec. Le produit brut obtenu est ensuite purifié par chromatographie sur silice (éluant CH₂Cl₂ à CH₂Cl₂/MeOH : 98/2) pour donner le produit attendu sous la forme d'une poudre blanche (*m* = 580 mg, *R* = 20%).



25

Formule brute : C₁₂H₁₁BrN₂

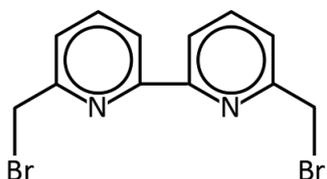
Masse molaire : 263.13 g/mol

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ_H (ppm) 8.40 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.27 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.83 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.76 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.64 (s, 2H, CH₂), 2.69 (s, 3H, CH₃).

IES-MSHR (CH₂Cl₂) : 263.018 ([M + H]⁺, 100, calculée : 263.018) ; 265.015 ([M + H]⁺, 98, calculée : 265.016)

6,6'-di(bromométhyl)-2,2'-bipyridine 26

La 6,6'-diméthyl-2,2'-bipyridine **24** (1 g, 5.43 mmol, 1 éq.) est mise en solution dans 100 mL de CCl₄ dans un ballon purgé à l'argon. Le NBS (1.9 g, 10.86 mmol, 2 éq.) et une pointe de spatule d'AIBN sont ajoutés et le milieu est porté à reflux pendant 4h. Les sels restants de succinimide sont filtrés à chaud sur papier puis le filtrat est évaporé à sec. Le produit brut obtenu est ensuite purifié par chromatographie sur silice (éluant CH₂Cl₂ à CH₂Cl₂/MeOH : 98/2) pour donner le produit attendu sous la forme d'une poudre blanche (*m* = 445 mg, *R* = 24%).



26

Formule brute : C₁₂H₁₀Br₂N₂

Masse molaire : 263.13 g/mol

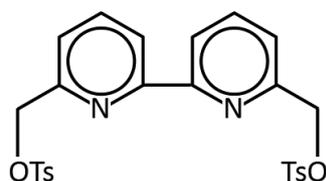
RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz) : δ_H (ppm) 8.38 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.82 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.46 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.62 (s, 2H, CH₂).

IES-MSHR (CH₂Cl₂) : 342.928 ([M + H]⁺, 100, calculée : 342.929) ; 340.928 ([M + H]⁺, 51, calculée : 340.929)

6,6'-di(tosylméthyl)-2,2'-bipyridine 29

La 6,6'-di-(hydroxyméthyl)-2,2'-bipyridine **30** (108 mg, 0.5 mmol, 1 éq.) est mise en solution dans 10 mL de dichlorométhane. Un excès de KOH (4 g, 71 mmol) solubilisé dans 10 mL d'eau est ajouté au milieu sous agitation. Du kryptofix[®] 21 comme agent de transfert de phases en quantité catalytique (5 mg, 0.02 mmol) et du chlorure de tosylé (419 mg, 2.2 mmol, 4.4 éq.) sont ajoutés, puis le milieu est mis sous agitation à 40°C pendant 24h. Le produit est ensuite extrait avec H₂O/CH₂Cl₂ (3 x 100 mL) puis la phase organique est séchée sur MgSO₄ et évaporée sous pression réduite. Le solide

obtenu est lavé avec 30 mL de méthanol pour éliminer les impuretés. Le produit est filtré sur fritté (taille 4) et obtenu sous forme d'une poudre beige (m = 140 mg, Rdt = 53%).



29

Formule brute : $C_{26}H_{24}N_2O_6S_2$

Masse molaire : 524.61 g/mol

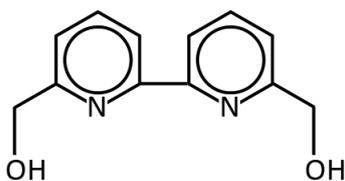
RMN 1H ($CDCl_3$, 200 MHz) : δ_H (ppm) 8.22 (d, $J = 7.66$ Hz, 1H, H_3), 7.84 (d, $J = 8.46$ Hz, 2H, *H-aromatique-tosyle*), 7.78 (t, $J = 7.86$ Hz, 1H, H_4), 7.40 (d, $J = 7.72$ Hz, 1H, H_5), 7.32 (d, $J = 8.04$ Hz, 2H, *H-aromatique-tosyle*), 5.21 (s, 2H, CH_2), 2.42 (s, 3H, CH_3 -tosyle).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 50 MHz) : δ_C (ppm) 155.1 (C_2), 153.2 (C_6), 145.1 (*C-quaternaire-tosyle*), 137.8 (C_4), 132.9 (*C-quaternaire-tosyle*), 129.9 (2C, *CH-tosyle*), 128.1 (2C, *CH-tosyle*), 122.0 (C_5), 120.6 (C_3), 71.9 (CH_2), 21.7 (CH_3 -tosyle).

IES-SMHR (MeCN / HCOOH) : 525.113 ($[M + H]^+$, 100, calculée : 525.115), 547.095 ($[M + Na]^+$, 100, calculée : 547.097).

6,6'-di(hydroxyméthyle)-2,2'-bipyridine 30

Dans un ballon, de la 6,6'-bis(acétoxyéthyle)-2,2'-bipyridine **32** (450 mg, 1.5 mmol, 1 éq.) est mis en suspension dans 40 mL d'EtOH. K_2CO_3 (830 mg, 6 mmol, 4 éq.) est ajouté et le milieu est agité à 70°C pendant 24h. L'excès de K_2CO_3 est éliminé par filtration sur papier, puis le filtrat est évaporé. Le produit est extrait avec AcOEt/H₂O (3 x 100 mL), la phase organique est séchée avec $MgSO_4$ puis évaporée. Le produit attendu est obtenu sous forme d'une poudre blanche-beige (m = 220 mg, Rdt = 68%).



30

Formule brute : $C_{12}H_{12}N_2O_2$

Masse molaire : 216.24 g/mol

F : 146-147°C

RMN 1H ($CDCl_3$, 200 MHz) : δ_H (ppm) 8.36 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, H_3), 7.85 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H, H_4), 7.28 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, H_5), 4.85 (s, 2H, CH_2), 3.95 (br s, 1H, OH).

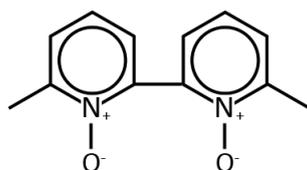
RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 50 MHz) : δ_C (ppm) 154.38 (C_6), 152.37 (C_2), 137.64 (C_4), 120.58 (C_5), 119.34 (C_3), 64.01 (CH_2OH)

IR (KBr, cm^{-1}) : 3400 (OH), 1675, 1440, 1050.

SM : m/z 216 (M^+ , 50), 215 ($M^+ - H$, 100), 197 ($M^+ - H_3O$, 43), 186 ($M^+ - CH_2O$, 36).

6,6'-diméthyl-2,2'-bipyridine-1,1'-di-N-oxyde 31

Dans un ballon, de la 6,6'-diméthyl-2,2'-bipyridine **24** (147 mg, 0.8 mmol, 1 éq.) est diluée dans 2 mL d'acide acétique. H_2O_2 (0.5 mL (solution $C_m=30\%$ dans l'eau), 4.8 mmol, 6 éq.) est ajouté lentement à T_A , puis le milieu est agité à 70°C pendant 1h. Le brut réactionnel est directement évaporé à l'aide d'un évaporateur rotatif (60°C, 1 mbar), puis le résidu obtenu est lavé avec de l'éther diéthylique pour faire précipiter le produit attendu sous forme d'une poudre blanche (m = 123 mg, Rdt = 71%).



31

Formule brute : $C_{12}H_{12}N_2O_2$

Masse molaire : 216.24 g/mol

F : 220°C

RMN 1H ($CDCl_3$, 200 MHz) : δ_H (ppm) 7.97 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H, H_3), 7.70 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H, H_4), 7.58 (dd, $J = 7.7$ Hz, $J' = 1.6$ Hz, 1H, H_5), 2.69 (s, 3H, CH_3).

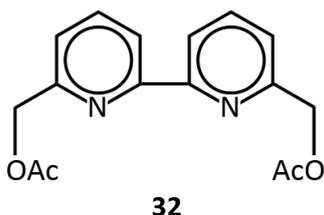
RMN ^{13}C ($CHCl_3$, 50MHz): δ_C (ppm) 149.22 (C_6), 143.12 (C_2), 126.53 (C_4), 125.04 (C_5), 124.18 (C_3), 17.46 (CH_3).

IR (KBr, cm^{-1}): 1610, 1440, 1375, 1220.

SM : m/z 216 (M^+ , 100), 199 ($M^+ - OH$, 65).

6,6'-di(acétoxyéthyl)-2,2'-bipyridine 32

Dans un ballon, de la 6,6'-diméthyl-2,2'-bipyridine-1,1'-di-N-oxyde **31** (173 mg, 0.8 mmol, 1 éq.) est solubilisé dans 3 mL d'anhydride acétique. Le milieu est porté à 60°C puis agité pendant 1h. Après évaporation du solvant, l'huile brune obtenue est extraite avec CH₂Cl₂/H₂O (3 x 100 mL), et la phase aqueuse est neutralisée avec NaHCO₃. La phase organique est évaporée et les impuretés brunes sont éliminées grâce à une courte colonne de silice avec pour éluant CH₂Cl₂/MeOH (99/1). Après évaporation du filtrat, le solide blanc-beige est lavé avec un peu d'éther de pétrole (40-60°C), filtré et séché. Le produit attendu est obtenu sous forme d'un solide blanc (m = 105 mg, Rdt = 43%).



Formule brute : C₁₆H₁₆N₂O₄

Masse molaire : 300.31 g/mol

F : 102-104°C

RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz) : δ_H (ppm) 8.34 (d, J = 7.8 Hz, 1H, H₃), 7.80 (t, J = 7.8 Hz, 1H, H₄), 7.34 (d, J = 7.5 Hz, 1H, H₅), 5.28 (s, 2H, CH₂), 2.17 (s, 3H, CH₃CO).

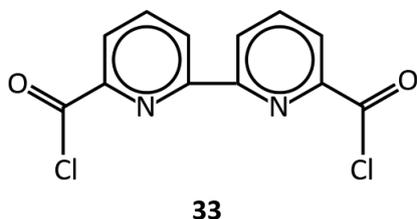
RMN ¹³C (CDCl₃, 50 MHz) : δ_C (ppm) 170.58 (CH₃CO), 155.48 (C₂), 155.24 (C₆), 137.48 (C₄), 121.52 (C₅), 120.19 (C₃), 66.99 (CH₂), 20.90 (CH₃CO).

IR (KBr, cm⁻¹) : 1730 v(C=O), 1580

SM : m/z 300 (M⁺, 15), 257 (M⁺ - C₂H₃O, 100).

6,6'-di(chlorocarbonyl)-2,2'-bipyridine 33

L'acide 2,2'-bipyridine-6,6'-dicarboxylique **34** (0.25 g, 1.36 mmol, 1 éq.) est mis en solution dans 10 mL de SOCl₂ dans un ballon sous argon. Le milieu est porté à reflux (75°C) pendant 24h puis SOCl₂ est évaporé à sec sous pression réduite. Le produit attendu est obtenu sans autre purification sous la forme d'un solide blanc-rose (m = 295 mg, Rdt = 77%).



Formule brute : C₁₂H₆Cl₂N₂O₂

Masse molaire : 281.09 g/mol

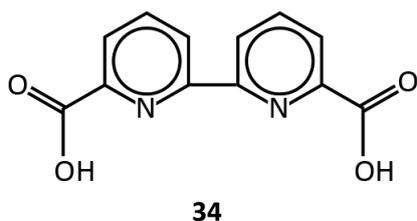
RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz) : δ_H (ppm) 8.96 (d, J = 7.6 Hz, 1H, H₃), 8.21 (t, J = 7.7 Hz, 1H, H₄), 8.11 (d, J = 7.7 Hz, 1H, H₅).

IES-SMHR (CH₂Cl₂): 295.070 ([M + Na]⁺, 100, calculée : 295.070); 311.042 ([M + K]⁺, 100, calculée : 311.043)

Analyse élémentaire (%) : calculé pour C₆H₆Cl₂N₂O₂+HCl : C 46.45, H 2.21, N 9.03 ; obtenu C 46.41, H 2.85, N 9.10.

Acide 2,2'-bipyridine-6,6'-dicarboxylique 34

La 6,6'-diméthyl-2,2'-bipyridine **24** (1 g, 5.43 mmol, 1 éq.) est mise en suspension dans 65 mL d'eau distillée dans un ballon. KMnO₄ (5.58 g, 35.23 mmol, 6.5 éq.) est ajouté et le milieu est agité à 90°C pendant 18h. Le milieu est ramené à température ambiante puis le précipité de MnO₂ est éliminé par filtration sur papier. Le filtrat obtenu est acidifié jusqu'à pH=1 avec une solution d'HCl (1M) pour faire précipiter le produit. Après filtration sur fritté (Taille 4), rinçage à l'eau acide et séchage sur pompe à palettes, le produit attendu est obtenu sous la forme d'une poudre blanche (m = 630 mg, Rdt = 48%).



Formule brute : C₁₂H₈N₂O₄

Masse molaire : 244.40 g/mol

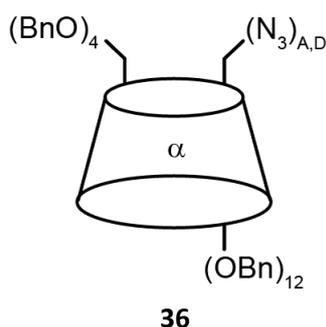
RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) : δ_H (ppm) 8.78 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.22 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 8.0 Hz, 1H).

RMN ¹³C (DMSO-d₆, 100 MHz) : δ_C (ppm) 165.92, 154.46, 148.10, 138.94, 125.24, 124.10.

IES-SMHR : 245.057 ([M + H]⁺, 100, calculée : 245.056)

6^A,6^D-diazido-6^A,6^D-dideoxy-6^B,6^C,6^E,6^F-tetra-*O*-benzyl-hexakis-(2,3-di-*O*-benzyl)-cyclomaltohexaose 36

Le composé **38** (98 mg, 0.038 mmol, 1 éq.) est solubilisé dans 1 mL de DMF anhydre fraîchement distillé dans un ballon sous argon. L'azoture de sodium (20 mg, 0.3 mmol, 8 éq.) est ajouté à T_A et le milieu est porté à 80°C et agité pendant 12h. Le milieu est ensuite évaporé à sec sous pression réduite et le produit est extrait avec AcOEt / H₂O (3x 100 mL). Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur MgSO₄ et évaporées sous pression réduite. Le produit attendu est obtenu sans autre purification sous la forme d'une mousse blanche (m = 88 mg, Rdt = 94%).



Formule brute : C₁₄₈H₁₅₄N₆O₂₈

Masse molaire : 2464.83 g/mol

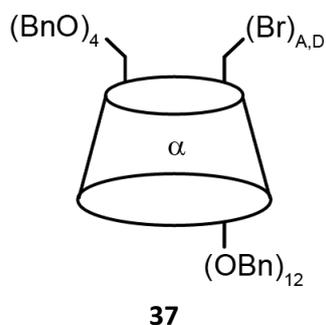
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ_H (ppm) 7.33-7.12 (m, 80H, *Har.*), 5.27 (d, *J* = 10.8 Hz, 2H), 5.19 (d, *J* = 3.6 Hz, 2H), 5.15 (d, *J* = 10.8 Hz, 2H), 5.01 (d, *J* = 11.3 Hz, 2H), 4.95 (t, *J* = 3.2 Hz, 4H), 4.89 (d, *J* = 11 Hz, 2H), 4.85 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 4.82 (d, *J* = 7 Hz, 2H), 4.61 (d, *J* = 12.4 Hz, 2H), 4.52 (d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 4.47-4.36 (m, 14H), 4.15-3.95 (m, 18H), 3.91 (dd, *J* = 9 Hz, *J'* = 1.9 Hz, 2H), 3.85 (dd, *J* = 9.4 Hz, *J'* = 2.7 Hz, 2H), 3.72 (d, *J* = 10.1 Hz, 2H), 3.70 (t, *J* = 9 Hz, 2H), 3.60 (d, *J* = 10.4 Hz, 2H), 3.55-3.45 (m, 6H), 3.41 (dd, *J* = 9.8 Hz, *J'* = 3.3 Hz, 2H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) : δ_C (ppm) 139.4, 139.3, 139.3, 138.5, 138.3, 138.2, 138.1 (8x *C quat. Ar.*), 128.5-126.9 (40x *C ar.*), 99.0, 98.9, 98.3 (3x *C₁*), 80.9, 80.8, 80.7, 80.5, 80.1, 76.7, 79.4, 79.1, 78.5, 75.9, 75.8, 75.1, 73.6, 73.5, 73.2, 72.9, 72.7, 71.9, 71.7, 70.8, 69.5, 68.9, 52.4.

SM (MALDI matrice DCTB) : 2487.23 ([M + Na]⁺, 100, calculée : 2487.82), 2503.23 ([M + K]⁺, 100, calculée : 2503.93)

6^A,6^D-dibromo-6^A,6^D-dideoxy-6^B,6^C,6^E,6^F-tetra-*O*-benzyl-hexakis-(2,3-di-*O*-benzyl)-cyclomaltohexaose 37

De la phosphine (326 mg, 1.24 mmol, 6 éq.) et du CBr₄ (411 mg, 1.24 mmol, 6 éq.) sont solubilisés dans 1.4 mL de DMF anhydre dans un ballon sous argon. Le substrat A,D-di(hydroxy)-perbenzyle-α-CD **4** (500 mg, 0.21 mmol, 1 éq.) est ajouté et le milieu est agité sous atmosphère d'argon à 60°C pendant 24h. La réaction est stoppée en ajoutant 1 mL de méthanol puis le milieu est laissé refroidir à T_A. Le produit est ensuite extrait avec Toluène/H₂O (3 x 100 mL), les phases organiques sont rassemblées, lavées avec 100 mL d'eau salée, séchées sur MgSO₄ et évaporées sous pression réduite. Le produit brut obtenu est purifié sur colonne de silice avec pour éluant Toluène/Acétone (99/1). Le produit attendu est obtenu sous forme d'une huile incolore (507 mg, Rdt = 95%).



Formule brute : C₁₄₈H₁₅₄Br₂O₂₈

Masse molaire : 2540.60 g/mol

RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) : 7.29-7.09 (m, 80H, *Har.*), 5.22 (d, *J* = 10.9 Hz, 2H, *CH₂Ph*), 5.15 (dd, 1H, *H₁*), 5.13 (d, *J* = 10.2 Hz, 2H, *CH₂Ph*), 5.025 (d, *J* = 11.2 Hz, 2H, *CH₂Ph*), 4.97 (dd, 1H, *H₁*), 4.955 (d, 1H, *H₁*), 4.86(d, *J* = 10.9 Hz, 2H, *CH₂Ph*), 4.82 (d, *J* = 10.2 Hz, 2H, *CH₂Ph*), 4.8 (d, *J* = 11.2 Hz, 2H, *CH₂Ph*), 4.55 (d, *J* = 12.5 Hz, 2H, *CH₂Ph*), 4.485 (d, *J* = 11.9 Hz, 2H, *CH₂Ph*), 4.46 (d, *J* = 11.9 Hz, 2H, *CH₂Ph*), 4.45 (d, *J* = 12.6 Hz, 2H, *CH₂Ph*), 4.42 (d, *J* = 12.6 Hz, 2H, *CH₂Ph*), 4.4 (d, *J* = 12.5 Hz, 2H, *CH₂Ph*), 4.385 (d, *J* = 11.9 Hz, 2H, *CH₂Ph*), 4.345 (d, *J* = 11.9 Hz, 2H, *CH₂Ph*), 4.12 (dd, 1H, *H₃*), 4.09 (dd, 1H, *H₃*), 4.07 (dd, 1H, *H₃*), 4.07 (dd, 1H, *H₆*), 4.02 (ddd, 1H, *H₅*), 3.985 (dd, 1H, *H₆*), 3.96 (dd, 1H, *H₄*), 3.94 (dd, 1H, *H₄*), 3.94 (ddd, 1H, *H₅*), 3.89 (ddd, 1H, *H₅*), 3.71

(dd, 1H, H_6), 3.7 (dd, 1H, H_6'), 3.67 (dd, 1H, H_4), 3.63 (dd, 1H, H_6'), 3.55 (dd, 1H, H_6'), 3.49 (dd, 1H, H_2), 3.44 (dd, 1H, H_2), 3.37 (dd, 1H, H_2).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 125.8 MHz): 139.72 (4x CH-ar.), 139.19 (2x CH-ar.), 138.38 (2x CH-ar.), 138.21 (2x CH-ar.), 138.08 (4x CH-ar.), 137.97 (2x CH-ar.), 128.32 (4x CH-ar.), 128.3 (4x CH-ar.), 128.18 (4x CH-ar.), 128.17 (4x CH-ar.), 128.15 (4x CH-ar.), 128.02 (4x CH-ar.), 127.98 (16x CH-ar.), 127.78 (4x CH-ar.), 127.77 (4x CH-ar.), 127.75 (4x CH-ar.), 127.67 (2x CH-ar.), 127.59 (4x CH-ar.), 127.49 (2x CH-ar.), 127.44 (2x CH-ar.), 127.41 (2x CH-ar.), 127.36 (4x CH-ar.), 127.25 (4x CH-ar.), 126.95 (6x CH-ar.), 126.91 (2x CH-ar.), 99.12 (C_1), 99.01 (C_1), 98.37 (C_1), 81.91 (C_4), 80.86 (C_3), 80.72 (C_3), 80.43 (C_3), 80.3 (C_4), 79.99 (C_4), 79.08 (C_2), 78.89 (C_2), 78.46 (C_2), 75.72 (2x CH_2Ph), 75.59 (2x CH_2Ph), 75.23 (2x CH_2Ph), 73.48 (2x CH_2Ph), 73.46 (2x CH_2Ph), 72.96 (2x CH_2Ph), 72.78 (2x CH_2Ph), 72.59 (2x CH_2Ph), 71.8 (C_5), 71.4 (C_5), 70.64 (C_5), 69.29 (C_6), 68.98 (C_6), 34.94 (C_6).

SM (MALDI, matrice DCTB) : 2563.9 ($[\text{M} + \text{Na}]^+$, 100, calculée : 2563.9), 2579.9 ($[\text{M} + \text{K}]^+$, 100, calculée : 2579.9).

R_f (Silice, éluant Toluène / Acétone : 97/3) : 0.59

6^A,6^D-dimesylate-6^B,6^C,6^E,6^F-tetra-*O*-benzyl-hexakis-(2,3-di-*O*-benzyl)-cyclomaltohexaose 38

De l'A,D-dihydroxy-perbenzyle- α -CD **4** (100 mg, 0.041 mmol, 1 éq.) est solubilisée dans 10 mL de dichlorométhane dans un ballon sous argon. De la triéthylamine (0.1 mL) puis du chlorure de mésyle (19 mg, 0.164 mmol, 4 éq.) sont ajoutés au milieu à température ambiante et le milieu est agité à température ambiante pendant une heure. Le produit est ensuite lavé avec $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (3x 100 mL), séché avec du MgSO_4 puis évaporé à sec. La molécule attendue est obtenue sans autre purification sous la forme d'une poudre blanche (102 mg, Rdt = 97%).

Formule brute : $\text{C}_{150}\text{H}_{160}\text{O}_{34}\text{S}_2$

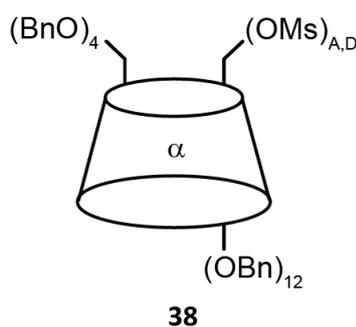
Masse molaire : 2570,99 g/mol

RMN ^1H (CDCl_3 , 300MHz) : δ (ppm) 7.09-7.29 (m, 80H, H_{Ar}), 5.34 (d, 2H, $J = 11.1$ Hz), 5.17 (d, 2H, $J = 10,8$ Hz, $H_{\text{benz.}}$), 5.11 (d, 2H, $H-1^A$ and $H-1^D$, $J = 3,6$ Hz), 5.02 (d, 2H, $H_{\text{benz.}}$, $J = 11.4$ Hz), 4.81-4.95 (m, 12H, $H-1^B$, $H-1^C$, $H-1^E$, $H-1^F$, $H_{\text{benz.}}$), 4.29-4.57 (m, 20H, $H_{\text{benz.}}$, $H-6b^A$, $H-6b^D$), 3.90-4.26 (m, 22H, $H-3^A$, $H-3^B$, $H-3^C$, $H-3^D$, $H-3^E$, $H-3^F$, $H-4^B$, $H-4^C$, $H-4^E$, $H-4^F$, $H-5^A$, $H-5^B$, $H-5^C$, $H-5^D$, $H-5^E$, $H-5^F$, $H-6a^A$, $H-6a^B$, $H-6a^C$, $H-6a^D$, $H-6a^E$, $H-6a^F$), 3.72 (d, 2H, $2 \times H-6b$, $J = 10.5$ Hz), 3,60 (t, 2H, $H-4^A$, $H-4^D$, $J = 9,0$ Hz), 3.47-3.52 (m, 4H, $H-2^A$, $H-2^D$, $2 \times H-6b$), 3.41 (dd, 2H, $2 \times H-2$, $J = 3.2$ Hz and 9.8 Hz), 3.35 (dd, 2H, $2 \times H-2$, $J = 3.2$ and 9.8 Hz), 2.60 (s, 6H, CH_3 mesyl).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) : δ (ppm) 139.9-138.6 (C quat. ar.), 128.7-127.1 (CH-ar.), 100.7, 100.4, 98.9 (3x C_1), 80.9, 81.1, 81.9 (3x C_{3-4}), 80.3 (C_4), 79.6, 79.4, 78.5 (3x C_2), 76.5, 76.3, 75.4, 73.9, 73.8, 73.4, 73.1, 72.8 (8x OCH_2Ph), 72.4, 71.9 (2x C_5), 70.4 (C_6), 70.0 (C_5), 69.6, 69.3 (2x C_6), 37.6 (SO_2CH_3).

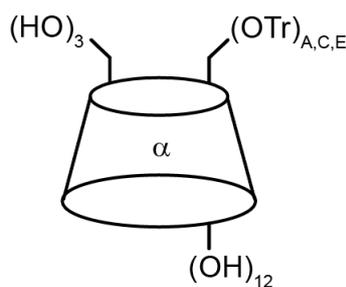
SM (MALDI, matrice DCTB) : 2592.8 ($[\text{M} + \text{Na}]^+$, 100, calculée : 2593.0), 2608.8 ($[\text{M} + \text{K}]^+$, 100, calculée : 2609.0).

R_f (Silice, éluant Cyclohexane, AcOEt : 7/3) : 0.61



6^A,6^C,6^E-tritrityl-cyclomaltohexaose 39

L' α -CD native préalablement séchée sur P₂O₅ (4 g, 4.11 mmol, 1 éq.) et le chlorure de trityl (3.9 g, 14 mmol, 3.4 éq.) sont solubilisés dans un ballon avec 150 mL de pyridine. Le milieu est agité à 70°C pendant 72h, puis la pyridine est évaporée à sec sous pression réduite. Le résidu obtenu est solubilisé dans 200 mL d'éthanol et le produit est précipité dans 500 mL d'eau. Après filtration et séchage, le produit est séparé sur colonne (Silice C-18, H₂O / MeOH : 8/2 à 9/1) et est obtenu sous forme d'une poudre blanche (1.4 g, R = 20%).



39

Formule brute : C₉₃H₁₀₂O₃₀

Masse molaire : 1699.79 g/mol

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) : δ (ppm) 7.34 (d, 18H, ³J_{Ar-a-Ar-b} = 7.7 Hz, H_{Ar-a}), 7.22 (t, 18H, ³J_{Ar-b-Ar-a} = ³J_{Ar-b-Ar-c} = 7.7 Hz, H_{Ar-c}), 7.12 (t, 9H, ³J_{Ar-c-Ar-b} = 7.7 Hz), 5.74 (d, 3H, J = 6.8 Hz, OH), 5.68 (d, 3H, J = 2.2 Hz, OH), 5.54 (d, 3H, J = 7.1 Hz, OH), 5.48 (d, 3H, J = 2.3 Hz, OH), 4.87 (d, 3H, ³J₁₋₂ = 3.1 Hz, H₁), 4.66 (d, 3H, ³J₁₋₂ = 2.9 Hz, H₁), 3.89 (t, 3H, J = 5.4 Hz, OH), 3.79-3.72 (m, 6H), 3.67 (d, 3H, J = 8.4 Hz), 3.54-3.45 (m, 9H), 3.40-3.25 (m, 15H), 2.79 (dd, 3H, J = 10.4 Hz, J' = 3.4 Hz).

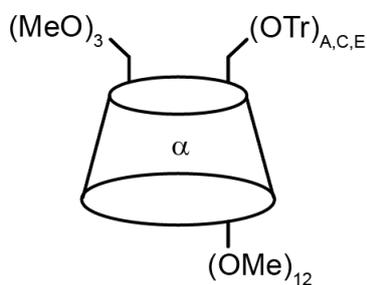
RMN ¹³C (DMSO-d₆, 100 MHz) : δ (ppm) 144.0 (C-aromatique-quaternaire), 128.5, 127.9, 126.9 (3x C-aromatique), 102.5, 101.8 (2x C₁), 86.1 (C-quaternaire), 82.9, 81.1 (2x C₄), 73.4, 73.1 (2x C₃), 72.4 (C₅), 72.3, 72.2 (2x C₂), 70.7 (C₅), 63.1, 59.3 (2x C₆).

SM (MALDI, matrice DCTB): 1722.7 ([M + Na]⁺, 100, calculée : 1722.6), 1738.6 ([M + K]⁺, 100, calculée : 1738.6).

R_f (Silice C-18, H₂O / MeOH : 9/1) : 0.38

6^A,6^C,6^E-tritrityl-6^B,6^D,6^F-tri-O-methyl-hexakis-(2,3-di-O-methyl)-cyclomaltohexaose 40

La A,C,E-tris(trityl)- α -CD 39 (1.7 g, 1 mmol, 1 éq.) est solubilisée dans 50 mL de DMF fraîchement distillé dans un ballon sous argon. Le NaH (1.4 g, 58 mmol, 58 éq.), préalablement lavé au cyclohexane et séché, est ajouté au milieu. Le milieu est agité à l'aide un agitateur mécanique pendant 1h à T_A et sous argon. L'iodure de méthyle (6.7 g, 47 mmol, 47 éq.) est ensuite ajouté lentement (sur 1h) via une ampoule d'addition et le milieu est agité à T_A une nuit. L'excès de NaH est détruit en ajoutant 20 mL de MeOH, puis le produit est lavé avec Et₂O/H₂O (3 x 200 mL), séché sur MgSO₄ et évaporé. Le produit attendu est obtenu sous la forme d'une mousse blanche (m = 1.9 g, Rdt = 98%).



40

Formule brute : C₁₀₈H₁₃₂O₃₀

Masse molaire : 1910.19 g/mol

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ (ppm) 7.42 (dd, ³J_{Ar-a-Ar-b} = 7.2 Hz, ⁴J_{Ar-a-Ar-c} = 1.4 Hz, 18H, H_{Ar-a}), 7.22 (dd, ³J_{Ar-b-Ar-a} = 7.2 Hz, ³J_{Ar-b-Ar-c} = 7.3 Hz, 18H, H_{Ar-b}), 7.16 (tt, ³J_{Ar-c-Ar-b} = 7.3 Hz, ⁴J_{Ar-c-Ar-a} = 1.4 Hz, 9H, H_{Ar-c}), 5.07 (d, ³J₁₋₂ = 3.2 Hz, 3H, H₁), 4.86 (d, ³J₁₋₂ = 3.1 Hz, 3H, H₁), 4.01 (t, ³J₅₋₆ = 9.0 Hz, 3H, H₅), 3.74-2.88 (m, 30H), 3.67, 3.59, 3.54, 3.43, 2.98 (s, 45H, 5x OCH₃), 2.74 (d, J = 9.9 Hz, 3H).

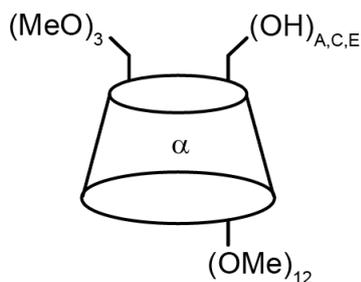
RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) : δ (ppm) 144.4 (C-aromatiques quaternaires), 128.9, 127.6, 126.9 (CH-aromatiques), 100.2, 98.5 (2x C₁), 86.3 (C(Ph)₃), 86.3, 82.3, 82.1, 81.7, 81.5, 81.3, 81.2 (6x C₂₋₃₋₄), 71.8, 70.9 (2x C₅), 70.5, 63.2 (2x C₆), 62.0, 61.6 (2x C₃-OCH₃), 58.6, 58.2, 57.7 (3x C₂₋₆-OCH₃).

IES-SMHR (MeOH) : 1932.87 ([M + Na]⁺, 85, calculée : 1932.87).

R_f (Silice, éluant Cyclohexane / tBuOMe : 35/65) : 0.47

6^A,6^C,6^E-trihydroxy-6^B,6^D,6^F-tri-*O*-methyl-hexakis-(2,3-di-*O*-methyl)-cyclomaltohexaose **41**

De la A,C,E-tris(trityl)-perméthyl- α -CD **40** (330 mg, 0.173 mmol, 1 éq.) est mise en solution dans 7 ml de dichlorométhane et 5 mL de méthanol dans un ballon sous argon. De l'acide trifluoroacétique (3.0 mL, 40 mmol, 230 éq.) est ajouté goutte à goutte à T_A, puis le milieu est agité 4h à T_A. L'excès d'acide est neutralisé avec 50 mL d'une solution saturée en NaHCO₃, puis le produit est extrait avec H₂O/CH₂Cl₂ (3x 100 mL). Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur MgSO₄ et évaporées sous pression réduite. Après une séparation sur colonne de silice (éluant CH₂Cl₂/MeOH : gradient de 100/0 à 50/50), le produit attendu est obtenu sous la forme d'une mousse blanche (m = 305mg, Rdt = 92%).



41

Formule brute : C₅₁H₉₀O₃₀

Masse molaire : 1183.24 g/mol

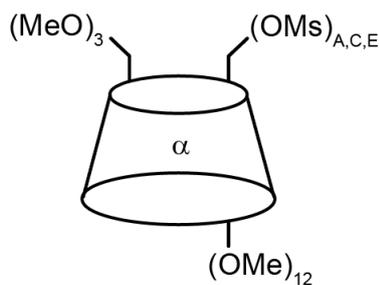
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ (ppm) 5.08 (d, ³J₁₋₂ = 3.4 Hz, 3H, H₁), 5.04 (d, ³J₁₋₂ = 3.4 Hz, 3H, H₁), 3.93 (br s, 6H), 3.84-3.70 (m, 12H), 3.65 (s, 9H, OCH₃), 3.64 (s, 9H, OCH₃), 3.58-3.52 (m, 12H), 3.50 (s, 8H, OCH₃), 3.39 (s, 9H, OCH₃), 3.19-3.13 (m, 6H), 2.47 (t, J = 6.4 Hz, 3H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) : 99.8, 99.4 (2x C₁), 82.2, 82.1, 82.0, 81.8, 81.5, 81.4 (6x C₂₋₃₋₄), 72.6, 71.8 (2x C₅), 71.5, 62.4 (2x C₆), 61.8, 61.7, 59.2, 58.1, 58.0 (5x CH₃)

R_f (Silice, éluant CH₂Cl₂ / MeOH : 9/1) : 0.43

6^A,6^C,6^E-trimesylate-6^B,6^D,6^F-tri-*O*-methyl-hexakis-(2,3-di-*O*-methyl)-cyclomaltohexaose **42**

De l'A,C,E-tris(hydroxy)-perméthyl- α -CD **41** (100 mg, 0.085 mmol, 1 éq.) est solubilisée dans 10 mL de dichlorométhane dans un ballon sous argon. De la triéthylamine (0.1 mL) puis du chlorure de mésyle (58 mg, 0.51 mmol, 6 éq.) sont ajoutés au milieu à température ambiante et le milieu est agité à température ambiante pendant une heure. Le produit est ensuite lavé avec H₂O/CH₂Cl₂ (3x 100 mL), les phases organiques sont rassemblées, séchées avec du MgSO₄ puis évaporées à sec. La molécule attendue est obtenue sans autre purification sous la forme d'une mousse blanche (120 mg, Rdt = 99%).



42

Formule brute : C₅₄H₉₆O₃₆S₃

Masse molaire : 1417.51 g/mol

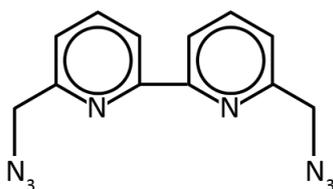
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ (ppm) 5.02 (d, ³J₁₋₂ = 4.2 Hz, 3H, H₁), 5.01 (d, ³J₁₋₂ = 3.4 Hz, 3H, H₁), 4.59 (dd, J = 11.4 Hz, J' = 1.5 Hz, 3H), 4.42 (dd, J = 11.4 Hz, J' = 4.8 Hz, 3H), 4.07 (ddd, J = 10.0 Hz, J' = 4.7 Hz, J'' = 1.4 Hz, 3H), 3.92 (br s, 3H), 3.84 (dd, J = 10.8 Hz, J' = 4.8 Hz, 3H), 3.76 (dd, J = 10.5 Hz, J' = 0.8 Hz, 3H), 3.67 (s, 9H, OCH₃), 3.62 (s, 9H, OCH₃), 3.59-3.53 (m, 6H), 3.50 (s, 9H, OCH₃), 3.49 (s, 9H, OCH₃), 3.39 (dd, J = 8.4 Hz, J' = 1.8 Hz, 3H), 3.39 (s, 9H, OCH₃), 3.18-3.12 (m, 3H), 3.07 (s, 9H, OSO₂CH₃).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) : δ (ppm) 100.5, 99.1 (2x C₁), 82.8, 82.2, 82.1, 81.8, 81.3, 80.9 (6x C₂₋₃₋₄), 71.7, 71.4 (2x C₅), 70.1, 69.7 (2x C₆), 61.9, 91.8, 59.2, 58.3, 57.8 (5x OCH₃), 37.6 (OSO₂CH₃).

R_f (Silice, éluant CH₂Cl₂ / MeOH : 9/1) : 0.70

6,6'-di(azidométhyl)-2,2'-bipyridine **44**

La 6,6'-di(méthyltosyl)-2,2'-bipyridine **29** (263 mg, 0.5 mmol, 1 éq.) est mise en solution dans 10 mL de DMSO. Du NaN₃ (183 mg, 3 mmol, 6 éq.) est ajouté et le milieu est agité à 50°C pendant 2h. Le solvant est ensuite évaporé puis le produit est extrait avec CH₂Cl₂/H₂O (3 x 100 mL) et la phase organique est évaporée pour donner le produit attendu sous forme d'un solide pailleté brun (m = 130 mg, Rdt = 98%).



44

Formule brute : C₁₂H₁₀N₈

Masse molaire : 266.26 g/mol

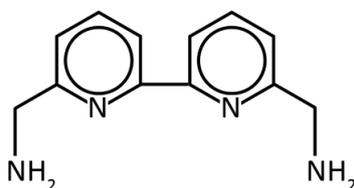
RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz) : δ_H (ppm) 8.42 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, H₃), 7.85 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H, H₄), 7.32 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, H₅), 4.50 (s, 2H, CH₂).

RMN ¹³C (CDCl₃, 50 MHz) : δ_C (ppm) 155.7 (C₂), 155.3 (C₆), 138.1 (C₄), 122.1 (C₅), 120.5 (C₃), 55.3 (CH₂).

IES-SMHR : 289.090 ([M + Na]⁺, 100 calculée : 289.091)

6,6'-di(aminométhyl)-2,2'-bipyridine 45

Dans un tricol préalablement purgé à l'argon, la 6,6'-bis(azidométhyl)-2,2'-bipyridine **44** (133 mg, 0.5 mmol, 1 éq.) est mise en solution dans 10 mL de méthanol. Du palladium sur charbon actif en quantité catalytique (13 mg) est ajouté au milieu. Le milieu est agité 24h à T_A sous courant d'hydrogène (1 atm. de pression est maintenu par le générateur d'hydrogène). Après filtration du catalyseur sur filtre à papier, le solvant est évaporé pour donner le produit attendu sous forme d'un solide blanc (m = 105 mg, Rdt = 98%).



45

Formule brute : C₁₂H₁₄N₄

Masse molaire : 214.27 g/mol

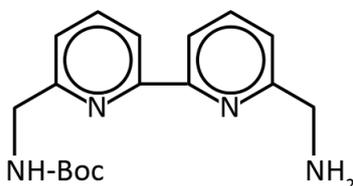
RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz) : δ_H (ppm) 8.26 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.69 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.19 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 3.97 (s, 2H), 1.86 (br s, 2H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 50 MHz) : δ_C (ppm) 161.2 (C₂), 155.0 (C₆), 138.1 (C₄), 122.2 (C₅), 119.5 (C₃), 46.7 (CH₂)

IES-SMHR : 215.125 ([M + H]⁺, 100, calculée : 215.130) ; 237.109 ([M + Na]⁺, 100, calculée : 237.111) ; 253.086 ([M + K]⁺, 100, calculée : 253.085)

6,6'-di(Boc-aminométhyl)-2,2'-bipyridine 46

La 6,6'-di(aminométhyl)-2,2'-bipyridine **45** (0.47 g, 2.19 mmol, 1 éq.) est solubilisée dans 5 mL de MeOH avec de la triéthylamine (0.3 mL, 2.19 mmol, 1 éq.). Boc₂O (0.48 g, 2.19 mmol, 1 éq.) préalablement dilué dans 20 mL de MeOH est ajouté goutte à goutte au milieu vivement agité. Le milieu réactionnel est agité 2h à 40°C avant d'être évaporé à sec sous pression réduite. Le produit est extrait avec H₂O/CH₂Cl₂ (3x 50 mL), les phases organiques sont rassemblées, séchées avec MgSO₄ et évaporées. Le produit est séparé par chromatographie flash (silice, CH₂Cl₂ à CH₂Cl₂/MeOH : 85/15) et est obtenu sous la forme d'un solide beige (m = 175 mg, Rdt = 25%).



46

Formule brute : C₁₇H₂₂N₄O₂

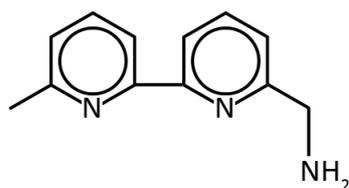
Masse molaire : 314.38 g/mol

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ_H (ppm) 8.36 (d, *J* = 4 Hz, 1H, H₃), 8.30 (d, *J* = 4 Hz, 1H, H₃), 7.78 (t, *J* = 4 Hz, 2H, H₄), 7.27 (d, *J* = 4 Hz, 2H, H₅), 5.67 (br s, 1H, NHBoc), 4.53 (d, *J* = 2 Hz, 2H, CH₂-NHBoc), 4.08 (s, 2H, CH₂-NH₂), 2.66 (br s, 2H, NH₂), 1.51 (s, 9H, CH₃).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) : δ_C (ppm) 160.4 (CO), 156.9, 156.2, 155.6, 155.5 (4x C_{quat. ar.}), 137.6, 137.5, 121.7, 121.5, 119.7, 119.4 (6x C_{ar.}), 79.7 (CMe₃), 47.4 (CH₂-NH₂), 46.0 (CH₂-NHBoc), 28.6 (CH₃).

6-aminométhyl,6'-méthyl-2,2'-bipyridine 49

Le protocole expérimental est identique à celui utilisé pour la préparation de la molécule 45.



49

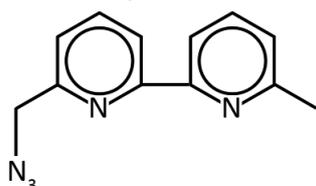
Formule brute : C₁₂H₁₃N₃

Masse molaire : 199.25 g/mol

RMN ¹H (MeOD, 200 MHz) : δ_H (ppm) 8.33 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 8.28 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.99 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.85 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 4.36 (s, 2H, CH₂), 2.65 (s, 3H, CH₃).

6-azidométhyl,6'-méthyl-2,2'-bipyridine 50

Le protocole expérimental est identique à celui utilisé pour la préparation de la molécule 44.



50

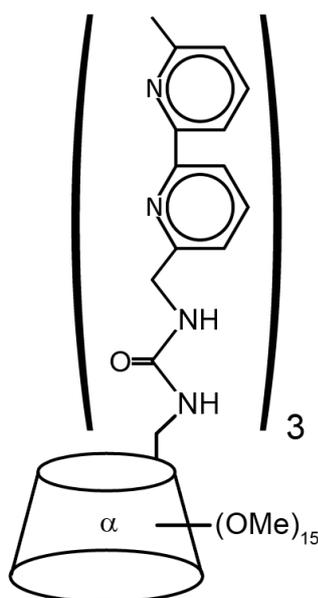
Formule brute : C₁₂H₁₁N₅

Masse molaire : 225.25 g/mol

RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz) : δ_H (ppm) 8.42 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 8.26 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.86 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.74 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H, CH₂), 2.63 (s, 3H, CH₃).

6A,6C,6E,-tris-(6-méthylèneureido-6'-méthyl-2,2'-bipyridine)-6A,6C,6E-trisdeoxy-6B,6D,6F-tris-O-méthyl-hexakis-(2,3-di-O-méthyl)-cyclomaltohexaose 48

La trisazido-cyclodextrine **7** (100 mg, 0.080 mmol, 1 éq.) est mise en solution dans 20 mL de DMF anhydre fraîchement distillé dans un tricol préalablement purgé au CO₂ sec. La triphénylphosphine sur polymère (1460 mg, 4.40 mmol, 55 éq.) est ajoutée et le milieu est agité sur banc d'agitation sous courant de CO₂ sec à T_A pendant 1h. La mono-amino bipyridine **49** (96 mg, 0.48 mmol, 6 éq.) est ensuite ajoutée diluée dans 2 mL de DMF anhydre et le milieu est agité pendant 18h sous courant de CO₂ à T_A. La phosphine sur polymère est enlevée par filtration sur fritté et le solvant est évaporé à sec. Le produit brut est ensuite extrait avec H₂O/AcOEt (3x 100 mL), les phases organiques sont rassemblées, séchées sur MgSO₄ puis évaporées à sec. Le résidu obtenu est enfin purifié par chromatographie sur silice (éluant CH₂Cl₂/MeOH : 100/0 à 90/10) pour donner le produit attendu sous la forme d'un solide blanc (m = 50 mg, Rdt = 34%).



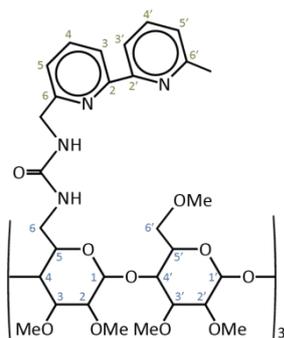
48

Formule brute : C₉₀H₁₂₆N₁₂O₃₀

Masse molaire : 1856.03 g/mol

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 8.07 (d, ³J₅₋₄ = 6.9 Hz, 3H, H₅-bipy), 8.00 (d, ³J_{5'-4'} = 7.8, 3H, H₅'-bipy), 7.59 (t, ³J_{4'-3';5'} = 7.7 Hz, 3H, H₄'-bipy), 7.46 (t, ³J_{4-3;5} = 7.6 Hz, 3H, H₄-bipy), 7.07 (d, ³J₃₋₄ = 7.6 Hz, 3H, H₃-bipy), 7.01 (br-d, 3H, H₃'-bipy), 6.25 (br-s, 3H, NH), 5.73 (br-s, 3H, NH), 5.03 (d, ³J_{1'-2'} = 3.5 Hz, 3H, H₁'), 4.98 (br-d, 3H, H₁), 4.38 (br-d, 6H, CH₂-bipy), 3.90 (d, ³J_{6'-5'} = 6.4 Hz, 6H, H₆'), 3.75-3.40 (m, 24H, H_{3,3',4,4',5,5',6}), 3.65 (s, 9H, C₂-OCH₃), 3.60 (s, 9H, C₂'-OCH₃), 3.48 (s, 9H, C₃-OCH₃), 3.44 (s, 9H, C₃'-OCH₃), 3.22 (s, 9H, C₆'-OCH₃), 3.14 (dd, ³J₂₋₃ = 10.0 Hz, ³J₂₋₁ = 2.8 Hz, 3H, H₂), 3.11 (dd, ³J_{2'-3'} = 10.0 Hz, ³J_{2'-1'} = 2.8 Hz, 3H, H₂'), 2.55 (s, 9H, CH₃-bipy).

RMN ¹H (MeOH-d₄, 400 MHz): δ (ppm) 8.10 (d, ³J_{5'-4'} = 7.8 Hz, 3H, H₅'-bipy), 8.07 (d, ³J₅₋₄ = 7.6 Hz, 3H, H₅-bipy), 7.74 (t, ³J_{4'-3';5'} = 7.8 Hz, 3H, H₄'-bipy), 7.68 (t, ³J_{4-3;5} = 7.8 Hz, 3H, H₄-bipy), 7.24 (d, ³J_{3'-4'} = 7.6 Hz, 3H, H₃'-bipy), 7.19 (d, ³J₃₋₄ = 7.7 Hz, 3H, H₃-bipy), 5.13 (d, ³J₁₋₂ = 3.5 Hz, 3H, H₁), 5.05 (d, ³J_{1'-2'} = 3.2 Hz, 3H, H₁'), 4.38 (q, ²J_{gem} = 16.0 Hz, 6H, CH₂-bipy), 3.99-3.89 (m, 9H, H_{4,6}'), 3.71 (d, ³J = 14.3 Hz, 3H, H₄'), 3.66-3.43 (m, 18H, H_{3,3',5,5',6}), 3.64 (s, 9H, C₂-OCH₃), 3.63 (s, 9H, C₂'-OCH₃), 3.48 (s, 9H, C₃-OCH₃), 3.47 (s, 9H, C₃'-OCH₃), 3.27 (s, 9H, C₆'-OCH₃),



3.11 (t, $^3J_{2'-1'} = 10.1$ Hz, 3H, H_2'), 3.10 (t, $^3J_{2-1} = 10.1$ Hz, 3H, H_2), 2.57 (s, 9H, CH_3 -bipy).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz) : δ (ppm) 159.2 ($C=O$), 159.1 (C_{quat} -bipy), 137.7 (C_4 -bipy), 137.2 (C_4 -bipy), 123.5 (C_3 -bipy), 121.7 (C_3 -bipy), 119.7 (C_5 -bipy), 118.2 (C_5 -bipy), 100.5 (C_1'), 99.0 (C_1), 82.5, 82.2, 81.8, 81.5, 81.3 (5x $C_{2,3,4}$), 71.7 ($C_{5,6}$), 62.0 (C_2 - OCH_3), 61.7 (C_2' - OCH_3), 59.3 (C_6' - OCH_3), 58.5 (C_3 - OCH_3), 57.8 (C_3' - OCH_3), 45.8 (CH_2 -bipy), 41.7 (C_6'), 24.6 (CH_3 -bipy).

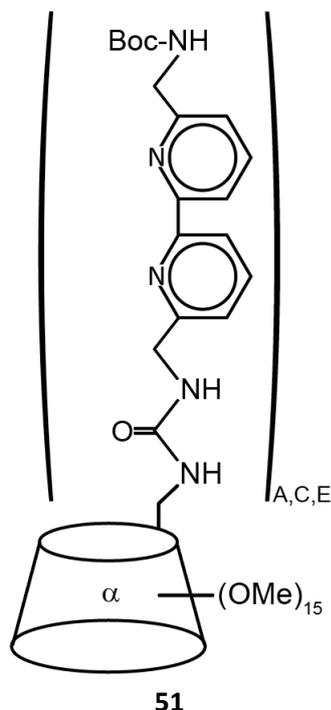
SM (MALDI, matrice DCTB) m/z : 1879.3 ($[M + Na]^+$, 100, calculée : 1878.9), 1895.3 ($[M + K]^+$, 100, calculée : 1894.8).

Analyse élémentaire (%) : calculé pour $C_{90}H_{126}N_{12}O_{30} + CH_2Cl_2$: C 56.31, H 6.65, N 8.66 ; obtenu : C 56.21, H 6.65, N 8.68.

R_f (Silice, éluant CH_2Cl_2 / MeOH : 9/1) : 0.56

6^A,6^C,6^E-tris-(6-méthylèneureido-6'-Boc-aminométhyl-2,2'-bipyridine)-6^A,6^C,6^E-trisdeoxy-6^B,6^D,6^F-tris-O-méthyl-hexakis-(2,3-di-O-méthyl)-cyclomaltohexaose 51

La trisazido-cyclodextrine **7** (100 mg, 0.080 mmol, 1 éq.) est mise en solution dans 20 mL de DMF anhydre fraîchement distillé dans un tricol préalablement purgé au CO_2 sec. La triphénylphosphine sur polymère (1460 mg, 4.40 mmol, 55 éq.) est ajoutée et le milieu est agité sur banc d'agitation sous courant de CO_2 sec à T_A pendant 1h. La mono-Boc bipyridine **46** (150 mg, 0.48 mmol, 6 éq.) est ensuite ajoutée diluée dans 2 mL de DMF anhydre et le milieu est agité pendant 18h sous courant de CO_2 à T_A . La phosphine sur polymère est enlevée par filtration sur fritté et le solvant est évaporé à sec. Le produit brut est ensuite extrait avec $H_2O/AcOEt$ (3x 100 mL), les phases organiques sont rassemblées, séchées sur $MgSO_4$ puis évaporées à sec. Le résidu obtenu est enfin purifié par chromatographie sur silice (éluant $CH_2Cl_2/MeOH$: 100/0 à 94/6) pour donner le produit attendu sous la forme d'un solide blanc ($m = 55$ mg, Rdt = 31%).



Formule brute : $C_{105}H_{153}N_{15}O_{36}$

Masse molaire : 2201.42 g/mol

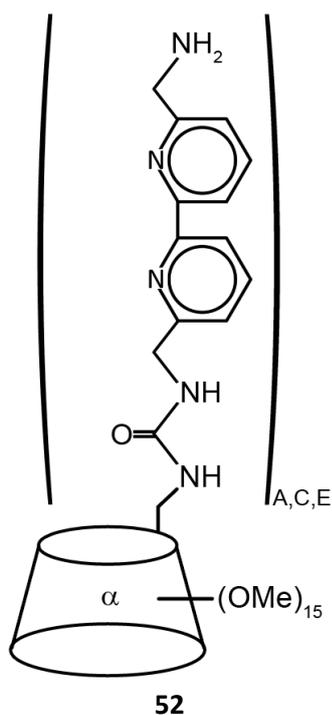
RMN 1H (MeOH- d_4 , 200 MHz) : δ (ppm) 8.09 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H, H_3 -bipy), 8.05 (d, $J = 7.4$ Hz, 3H, H_3 -bipy), 7.68 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H, H_4 -bipy), 7.55 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H, H_4 -bipy), 7.18 (d, $J = 7.7$ Hz, 3H, H_5 -bipy), 7.05 (d, $J = 7.5$ Hz, 3H, H_5 -bipy), 6.54 (br s, 3H, NH), 6.14 (br s, 6H, NH), 5.01 (d, $J = 2.6$ Hz, 3H, H_1), 4.94 (d, $J = 2.5$ Hz, 3H, H_1), 4.28 (br t, 12H, CH_2), 3.86-3.00 (m, 36H), 3.54 (s, 9H, OCH_3), 3.52 (s, 9H, OCH_3), 3.37 (s, 9H, OCH_3), 3.21 (s, 9H, OCH_3), 3.16 (s, 9H, OCH_3), 1.38 (s, 27H, tBu).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz) : δ (ppm) 161.0 ($C=O$), 159.7 ($C=O$), 159.3 (4x C_{quat} -bipy), 138.8 (C_4 -bipy), 138.7 (C_4 -bipy), 122.5 (C_3 -bipy), 122.0 (C_3 -bipy), 120.6 (2x C_5 -bipy), 100.4 (C_1'), 99.7 (C_1), 84.5, 83.5, 83.1, 83.0, 82.1 (5x $C_{2,3,4}$), 80.4 (CMe_3), 72.5 (C_5), 71.8 (C_6), 62.2, 62.9, 59.7, 58.8, 58.4 (5x OCH_3), 46.8 (CH_2 -bipy), 42.6 (C_6'), 28.9 ($C(CH_3)_3$).

SM (MALDI, matrice DCTB) m/z : 2224.6 ($[M + Na]^+$, 100, calculée : 2224.4), 2240.6 ($[M + K]^+$, 100, calculée : 2240.5).

6^A,6^C,6^E-tris-(6-méthylèneureido-6'-aminométhyl-2,2'-bipyridine)-6^A,6^C,6^E-triseoxy-6^B,6^D,6^F-tris-*O*-méthyl-hexakis-(2,3-di-*O*-méthyl)-cyclomaltohexaose 52

Le tripode protégé **51** (19 mg, 0.009 mmol, 1 éq.) est solubilisé dans 20 mL de CH₂Cl₂ avec du diméthylsulfure (3.2 mg, 0.052 mmol, 6 éq.). L'acide trifluoroacétique (296 mg, 2.6 mmol, 300 éq.) est ajouté goutte à goutte à T_A puis le milieu est agité à T_A pendant 36h. L'excès d'acide est neutralisé en ajoutant 10mL d'eau distillée et 20 mL d'une solution saturée en hydrogénocarbonate de sodium. Le produit est ensuite extrait avec CH₂Cl₂/H₂O (3x 50 mL), les phases organiques sont rassemblées, séchées sur MgSO₄ et évaporées sous pression réduite. Le produit attendu est obtenu sans autre étape de purification sous la forme d'un solide blanc (m = 17 mg, Rdt = 99%).



Formule brute : C₉₀H₁₂₉N₁₅O₃₀

Masse molaire : 1901.07 g/mol

RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz) : δ (ppm) 8.10 (d, *J* = 3.9 Hz, 3H, *H*_{3-bipy}), 8.06 (d, *J* = 3.7 Hz, 3H, *H*_{3-bipy}), 7.63 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H, *H*_{4-bipy}), 7.49 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H, *H*_{4-bipy}), 7.15 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, *H*_{5-bipy}), 7.05 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, *H*_{5-bipy}), 6.15 (br s, 3H, *NH*), 5.66 (br s, 3H, *NH*), 4.99 (d, *J* = 2.5 Hz, 3H, *H*₁), 4.93 (d, *J* = 2.5 Hz, 3H, *H*₁), 4.41 (br t, 6H, *CH*₂), 3.9-3.1 (m, 42H), 3.63 (s, 9H, *OCH*₃), 3.58 (s, 9H, *OCH*₃), 3.47 (s, 9H, *OCH*₃), 3.43 (s, 9H, *OCH*₃), 3.23 (s, 9H, *OCH*₃), 2.61 (br s, 6H, *NH*₂).

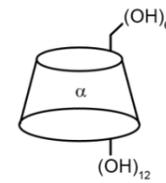
SM (MALDI, matrice DCTB) *m/z* : 1924.4 ([*M* + Na]⁺, 100, calculée : 1924.5), 1941.4 ([*M* + K]⁺, 100, calculée : 1940.2).

Liste des références

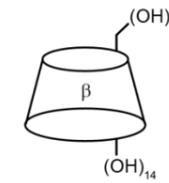
- ¹ Breslow, R. ; Doherty, J.B. ; Guillot, G. ; Lipsey, C. *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, *100*, 3227-3229.
- ² Saenger, W. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1980**, *19*, 344-362.
- ³ Thomson, D. O. *Crit. Rev. Ther. Drug*, **1997**, *14*, 1-104.
- ⁴ Villiers, A. C. R. *Acas. Sci.*, **1891**, *112*, 536.
- ⁵ Szejtli, J. "Cyclodextrin Technology" in *Topics in Inclusion Science*, **1988**, J.E.D Davies, Kluwer, Dordrecht
- ⁶ Toth, B. *Wacker World Wide Corporate Magazine 3.5*, **2005**, 28-33
- ⁷ Melton, L. D. ; Slessor, K. N. *Carbohydrate Research*, **1971**, *18*, 29-37.
- ⁸ Takahashi, K. ; Hattori, K. ; Toda, F. *Tetrahedron Letters*, **1984**, *25*, 3331-3334.
- ⁹ Croft, A. P. ; Bartsch, R. A. *Tetrahedron*, **1983**, *39*, 1417-1474.
- ¹⁰ Jiang, L. Y. ; Chung, T. S. *J. Membr. Sci.*, **2010**, *346* (1), 45-58.
- ¹¹ Gosselet, N. M. ; Naranjo, H. ; Renard, E. Amiel, C. ; Sebillle, B. *Eur. Polym. J.*, **2002**, *38* (4), 649-654.
- ¹² Armspach, D. ; Poorters, L. ; Matt, D. ; Benmerad, B. ; Balegroune, F. ; Toupet, L. *Org. Biomol. Chem.*, **2005**, *3*, 2588-2592.
- ¹³ Koga, K. ; Yuan, D. ; Fujita, K. *Tetrahedron Letters*, **2000**, *41*, 6855-6857
- ¹⁴ Pearce, A.J. ; Sinaÿ, P. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2000**, *39*, 3610-3612.
- ¹⁵ Wang, W. ; Pearce, A. J. ; Zhang, Y. ; Sinaÿ, P. *Tetrahedron: Asymetry*, **2001**, *12*, 517-523
- ¹⁶ Lecourt, T. ; Herault, A. ; Pearce, A. J. ; Sollogoub, M. ; Sinaÿ, P. *Chem. Eur. J.*, **2004**, *10*, 2960-2971.
- ¹⁷ Guieu, S. ; Sollogoub, M. *Journal of Organic Chemistry*, **2008**, *73*, 2819-2828.
- ¹⁸ Ling, C. C. ; Coleman, A. W. ; Mioque, M. *Carbohydrate Research*, **1992**, *223*, 287-291.
- ¹⁹ Krejčí, L. ; Buděšinský, M. ; Císařová, I. ; Kraus, T. *Chem. Commun.*, **2009**, 1557-1559.
- ²⁰ Heck, R. ; Jiscinsky, L. ; Marsura, A. *Tetrahedron Letters*, **2003**, *44*, 5411-5413.
- ²¹ Poorters, L. ; Armspach, D. ; Matt, D. *Eur. J. Org. Chem.*, **2003**, 1377-1381
- ²² Armspach, D. ; Matt, D. *Carbohydrate Research*, **1998**, *310*, 129-133.
- ²³ Cézard, C. ; Trivelli, X. ; Aubry, F. ; Djedaini-Pilard, F. ; Dupradeau, F. Y. *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **2011**, *13*, 15103-15121.
- ²⁴ Lecourt, T. ; Herault, A. ; Pearce, A. J. ; Sollogoub, M. ; Sinaÿ, P. *Chem. Eur. J.*, **2004**, *10*, 2960-2971.
- ²⁵ Klüfers, P. ; Piotrowski, H. ; Uhlendor, J. *Chem. Eur. J.*, **1997**, *3*, 601.
- ²⁶ Breslow, R. *Acc. Chem. Res.*, **1995**, *28* (3), 146-153.
- ²⁷ Breslow, R. ; Zhang, X. ; Xu, R. ; Maletic, M. ; Merger, R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, *118*, 11678-11679.
- ²⁸ Breslow, R. ; Zhang, X. ; Huang, Y. *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, *119*, 4535-4536.
- ²⁹ Breslow, R. ; Huang, Y. ; Zhang, X. ; Yang, J. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **1997**, *94*, 11156-11158.
- ³⁰ Carrano, C. J. ; Raymond, K. N. *Journal of the American Chemical Society*, **1979**, *101*, 19, 5401-5404.
- ³¹ Raymond, K. N. ; Müller, G. ; Matzanke, B. F. *Topics in Current Chemistry*, **1984**, *123*, 50-102.
- ³² Walsh, C. T. ; Liu, J. ; Rusnak, F. ; Sakaitani, M. *Chemical Reviews*, **1990**, *90*, 7, 1105-1129.
- ³³ Guitet, M. ; Marcelo, F. ; Adam de Beaumais, S. ; Zhang, Y. ; Jiménez-Barbero, J. ; Tilloy, S. ; Monflier, E. ; Ménand, M. ; Sollogoub, M. *Eur. J. Org. Chem.*, **2013**, 3691-3699.
- ³⁴ Corradini, R. ; Dossena, A. ; Galaverna, G. ; Marchelli, R. ; Panagia, A. ; Sartor, G. *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, 6283-6289.
- ³⁵ Pagliari, S. ; Corradini, R. ; Galaverna, G. ; Sforza, S. ; Dossena, A. ; Montali, M. ; Prodi, L. ; Zaccheroni, N. ; Marchelli, R. *Chem. Eur. J.*, **2004**, *10*, 2749-2758.
- ³⁶ Charbonnier, F. ; Humbert, T. ; Marsura, A. *Tet. Lett.*, **1999**, *40*, 4047-4050.
- ³⁷ Charbonnier, F. *Ph. D. Thesis*, Université Nancy I, France, **1999**.
- ³⁸ Weidner, S. ; Pikramenou, Z. *Chem. Commun.*, **1998**, *14*, 1473-1474.
- ³⁹ Haider, J. M. ; Chavarot, M. ; Weidner, S. ; Sadler, I. ; Williams, R. M. ; De Cola, L. ; Pikramenou, Z. *Inorg. Chem.*, **2001**, *40*, 3912-3921.
- ⁴⁰ Preira Silva, M. J. J. ; Haider, J. M. ; Heck, R. ; Chavarot, M. ; Marsura, A. ; Pikramenou, Z. *Supramol. Chem.*, **2003**, *15*, 563-571.
- ⁴¹ Haider, J. M. ; Williams, R. M. ; De Cola, L. ; Pikramenou, Z. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2003**, *42*, 1830-1833.
- ⁴² Haider, J. M. ; Pikramenou, Z. *Chem. Soc. Rev.*, **2005**, *34*, 120-132.
- ⁴³ Lecourt, T. ; Herault, A. ; Pearce, A. J. ; Sollogoub, M. ; Sinaÿ, P. *Chem. Eur. J.*, **2004**, *10*, 2960-2971.
- ⁴⁴ Cassol, T. M. ; Demnitz, F. W. J. ; Navarro, M. ; de Neves, E. A. *Tetrahedron Lett.*, **2000**, *41* (43), 8203.
- ⁴⁵ Iyoda, M. ; Otsuka, H. ; Sato, K. ; Nisato, N. ; Oda, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1990**, *63*, 80-87.
- ⁴⁶ Poisson, G. *Ph. D. Thesis*, Université de Lorraine, France, **2012**.
- ⁴⁷ Armspach, D. ; Matt, D. ; Kyritsakas, N. *Polyhedron*, **2001**, *20*, 663-668.

- ⁴⁸ Schubert, U. S. ; Newkome, G. R. ; Göldel, A. ; Pemp, A. ; Kersten, J. L. ; Eisenbach, C. D. *Heterocycles*, **1998**, *48* (10), 2141-2148.
- ⁴⁹ Qi, H. ; Teesdale, J. J. ; Pupillo, R. C. ; Rosenthal, J. ; Bard, A. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **2013**, *135*, 13558-13566.
- ⁵⁰ Ballinger, P. ; Long, F.A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1960**, *82* (4), 795-798.
- ⁵¹ Screening Assessment for the Challenge 2-methoxypropanol, Environment Canada – Health Canada, **2009**.
- ⁵² Gaidamauskas, E. ; Norkus, E. ; Butkus, E. ; Crans, D. C. ; Grinciene, G. *Carbohydrate Research*, **2009**, *344*, 250-254.
- ⁵³ Ling, C. C. ; Coleman, A. W. ; Miocque, M. *Carbohydrate Research*, **1992**, *223*, 287-291.
- ⁵⁴ Heck, R. ; Jiscinszky, L. ; Marsura, A. *Tetrahedron Letters*, **2003**, *44*, 5411-5413.
- ⁵⁵ Sigler, G. F. ; Fuller, W. D. ; Chaturvedi, N. C. ; Goodman, M. ; Verlander, M. *Biopolymers*, **1983**, *22* (10), 2157-2162.
- ⁵⁶ Carpino, L. A. ; Mansour, E. M. E. ; Knapczyk, J. *J. Org. Chem.*, **1983**, *48* (5), 666-665.
- ⁵⁷ Tarbell, D. S. ; Yamamoto, Y. ; Pope, B. M. *Proc. Natl. Acad. Sci., USA*, **1972**, *69* (3), 730-732.
- ⁵⁸ Ponnusamy, E. ; Fotadar, U. ; Spini, A. ; Fiat, D. *Synthesis*, **1986**, 48-49.
- ⁵⁹ Lundt, B. F. ; Johansen, N. L. ; Vølund, A. ; Markunssen, J. *Int. J. Pept. Protein Res.*, **1978**, *12* (5), 258-268.
- ⁶⁰ Tsuji, T. ; Kataoka, T. ; Yoshioka, M. ; Sendo, Y. ; Nishitani, Y. ; Hirai, S. ; Maeda, T. ; Nagata, W. *Tetrahedron Lett.*, **1979**, *30*, 2793-2796.
- ⁶¹ Nudelman, A. ; Bechor, Y. ; Falb, E. ; Fischer, B. ; Wexler, B. A. *Synth. Commun.*, **1998**, *28* (3), 471-474.
- ⁶² Sennyey, G. ; Barcelo, G. ; Senet, J.P. *Tetrahedron Lett.*, **1986**, *27* (44), 5375-5376.
- ⁶³ Bergmann, M. ; Zervas, L. *Ber.*, **1932**, *65* (7), 1192-1201.
- ⁶⁴ Sasaki, T. ; Minamoto, K. ; Itoh, H. *J. Org. Chem.*, **1978**, *43* (12), 2320-2325.
- ⁶⁵ Reddy, P. Y. ; Kondo, S. ; Toru, T. ; Ueno, Y. *J. Org. Chem.*, **1997**, *62* (8), 2652-2654.
- ⁶⁶ Chandrasekhar, S. ; Takhi, M. ; Uma, G. *Tetrahedron Lett.*, **1997**, *38* (46), 8089-8091.
- ⁶⁷ Khan, M. N. *J. Org. Chem.*, **1995**, *60* (14), 4536-4541.
- ⁶⁸ Dasgupt, F. ; Garegg, P. J. *J. Carbohydr. Chem.*, **1988**, *7* (3), 701-707.
- ⁶⁹ Osby, J. O. ; Martin, M. G. ; Ganem, B. *Tetrahedron Lett.*, **1984**, *25* (20), 2093-2096.
- ⁷⁰ Velluz, L. ; Amiard, G. ; Heymes, R. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1954**, 1012.
- ⁷¹ Gray, B. D. ; Jeffs, P. W. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1987**, *18*, 1329-1330.
- ⁷² El Amin, B. ; Anantharamaiah, G. M. ; Royer, G. P. ; Means, G. E. *J. Org. Chem.*, **1979**, *44* (19), 3442-3444.
- ⁷³ Applegate, H. E. ; Cimarusti, C. M. ; Dolfini, J. E. ; Funke, P. T. ; Koster, W. H. ; Puar, M. S. ; Slusarchyk, W. A. ; Young, M. G. *J. Org. Chem.*, **1979**, *44* (5), 811-818.
- ⁷⁴ Alsina, J. ; Giralt, E. ; Albericio, F. *Tetrahedron Lett.*, **1996**, *37* (24), 4195-4198.
- ⁷⁵ Sakakibara, S. ; Fujii, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1969**, *42* (5), 1466.
- ⁷⁶ Alonso, E. ; Ramón, D. J. ; Yus, M. *Tetrahedron*, **1997**, *53* (42), 14355-14368.
- ⁷⁷ Shohji, N. ; Kawaji, T. ; Okamoto, S. *Org. Lett.*, **2011**, *13* (10), 2626-2629.
- ⁷⁸ Sallas, F. ; Kovàs, K. ; Pintér, I. ; Jicsinsky, L. ; Marsura, A. *Tetrahedron Lett.*, **1996**, *37*, 4011.
- ⁷⁹ Charbonnier, F. Thèse de doctorat, Université Henry Poincaré – Nancy I, **1999**.
- ⁸⁰ Charbonnier, F. ; Humbert, T. ; Marsura, A. *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39* (21), 3481-3484.
- ⁸¹ Charbonnier, F. ; Humbert, T. ; Marsura, A. *Tetrahedron Lett.*, **1999**, *40* (21), 4047-4050.
- ⁸² Charbonnier, F. ; Marsura, A. ; Pintér, I. *Tetrahedron Lett.*, **1999**, *40* (36), 6581-6583.
- ⁸³ Charbonnier, F. ; Marsura, A. ; Roussel, K. ; Kovàs, J. ; Pintér, I. *Helv. Chim. Acta*, **2001**, *84* (3), 535-551.
- ⁸⁴ Wagner, M. ; Engrand, P. ; Regnouf-de-Vains, J.-B. ; Marsura, A. *Tetrahedron Lett.*, **2001**, *42* (31), 5207-5209.
- ⁸⁵ Heck, R. ; Marsura, A. *Tetrahedron Lett.*, **2003**, *44* (8), 1533-1536.
- ⁸⁶ Pintér, I. ; Kovàs, J. ; Toth, G. *Carbohydrate Research*, **1995**, *273* (1), 99-108.
- ⁸⁷ Friant-Michel, P. ; Marsura, A. ; Kovàs, P. ; Pintér, I. ; Rivail, J.-L. *Theochem*, **1997**, 395-396, 61-69.
- ⁸⁸ Miyoshi, T. ; Yamamichi, R. ; Maruyama, T. ; Otagiri, M. *Pharm. Res.*, **1992**, *9* (7), 845-849.
- ⁸⁹ Heyn, M. P. ; Weischet, W.O. *Biochemistry*, **1975**, *14* (13), 2962-2968.
- ⁹⁰ Katoono, R. ; Tanaka, Y. ; Kusaka, K. ; Fujiwara, K. ; Suzuki, T. *J. Org. Chem.*, **2015**, *80* (15), 7613-7625.
- ⁹¹ Olszewska, T. ; Herman, A. ; Sikorski, A. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2015**, *26* (12-13), 662-665.
- ⁹² Qiaozhen, S. ; Yan, B. ; Guangjie, H. ; Chunying, D. ; Zhihua, L. ; Qingjin, M. *Chem. Commun.*, **2006**, *26*, 2777-2779.
- ⁹³ Zarges, W. ; Hall, J. ; Lehn, J.M. *Helv. Chim. Acta*, **1991**, *74*, 1843-1852.
- ⁹⁴ Hori, Y. ; Hayashi, J.I. ; Tamagaki, S. *Nippon Kagaku Kaishi*, **1998**, *6*, 417-424.
- ⁹⁵ Masuda, T. ; Hayashi, J.I. ; Tamagaki, S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **2000**, 161-167.
- ⁹⁶ Pearson, R. G. *Journal of Chemical Education*, **1968**, *45* (9), 581-587.
- ⁹⁷ Pearson, R. G. *Journal of Chemical Education*, **1968**, *45* (10), 643-648.

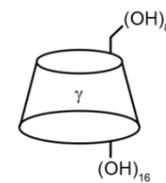
Synopsis moléculaire



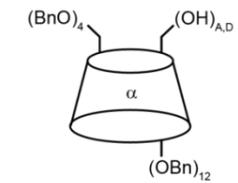
1 : α -cyclodextrine



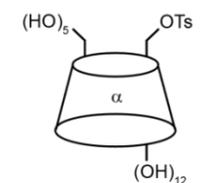
2 : β -cyclodextrine



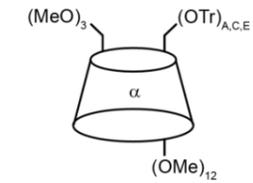
3 : γ -cyclodextrine



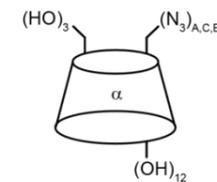
4 : A,D-dihydroxy-perbenzyle- α -CD



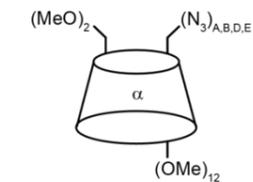
5 : monotosyl- α -CD



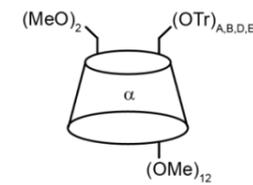
6 : A,C,E-tris(trityl)-perméthyle- α -CD



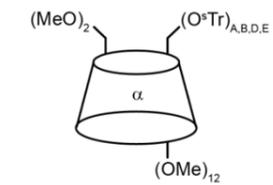
7 : A,C,E-tris(azido)-perméthyle- α -CD



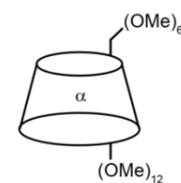
8 : A,B,D,E-tetra(trityl)-perméthyle- α -CD



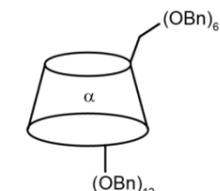
9 : A,B,D,E-tetra(trityl)-perméthyle- α -CD



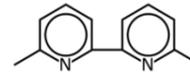
10 : A,B,D,E-tetra(supertrityl)-perméthyle- α -CD



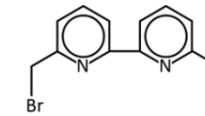
11 : perméthyle- α -CD



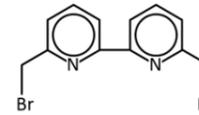
12 : perbenzyle- α -CD



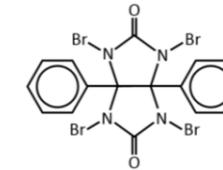
24 : 6,6'-diméthyle-2,2'-bipyridine



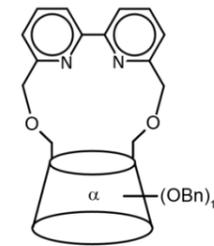
25 : 6-bromométhyl,6'-méthyl-2,2'-bipyridine



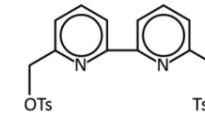
26 : 6,6'-dibromométhyl-2,2'-bipyridine



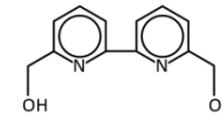
27 : tétrabromo-diphénylglycoluril (TBDGU)



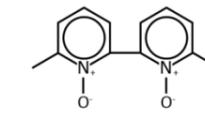
28



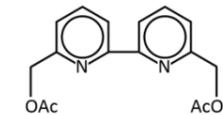
29 : 6,6'-di(méthyletosylate)-2,2'-bipyridine



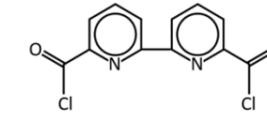
30 : 6,6'-di(hydroxyméthyle)-2,2'-bipyridine



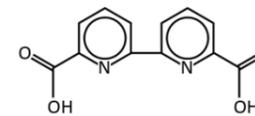
31 : 6,6'-diméthyl-2,2'-bipyridine-1,1'-di-N-oxide



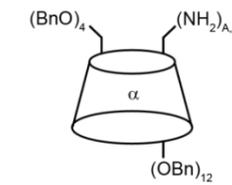
32 : 6,6'-di(acétoxyméthyl)-2,2'-bipyridine



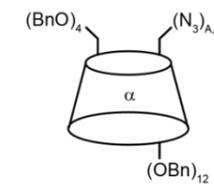
33 : 6,6'-di(chlorocarbonyl)-2,2'-bipyridine



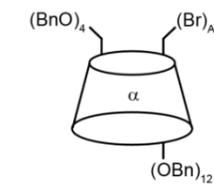
34 : Acide 2,2'-bipyridine-6,6'-dicarboxylique



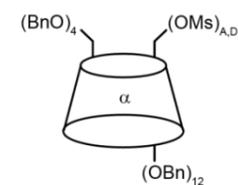
35 : A,D-diamino-perbenzyle- α -CD



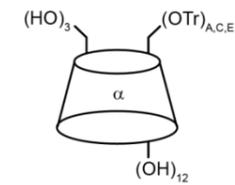
36 : A,D-diazido-perbenzyle- α -CD



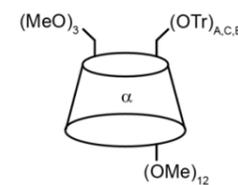
37 A,D-dibromo-perbenzyle- α -CD



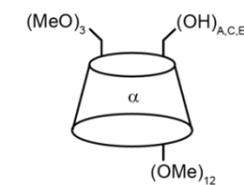
38 : A,D-dimésylate-perbenzyle- α -CD



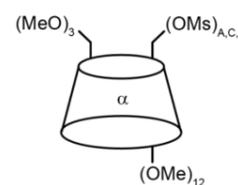
39 : A,C,E-tritrityl- α -CD



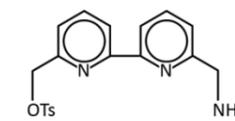
40 : A,C,E-tritrityl-perméthyl- α -CD



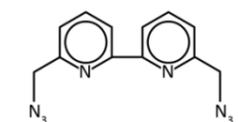
41 : A,C,E-trihydroxy-perméthyle- α -CD



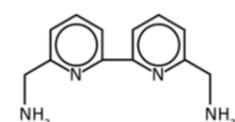
42 : A,C,E-trimésylate-perméthyl- α -CD



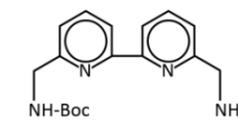
43 : 6-aminométhyle,6'-tosylméthyl-2,2'-bipyridine



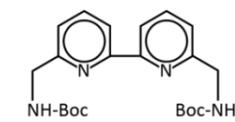
44 : 6,6'-di(azidométhyl)-2,2'-bipyridine



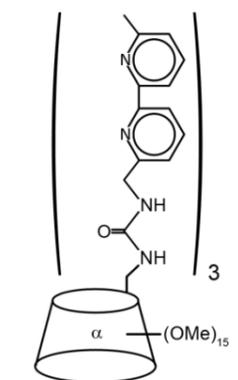
45 : 6,6'-diaminométhyle-2,2'-bipyridine



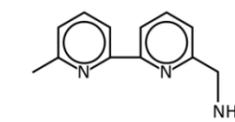
46 : bipy-mono-Boc



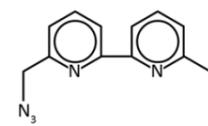
47 : bipy-di-Boc



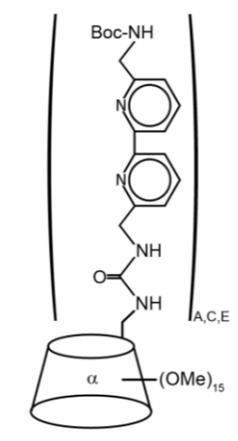
48 : A,C,E-tris(bipyridyl)-perméthyle- α -CD



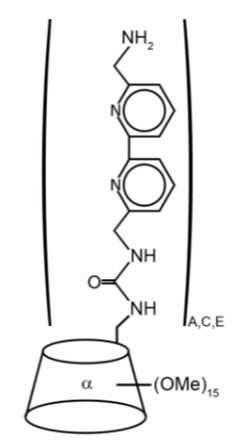
49 : 6-aminométhyle,6'-méthyle-2,2'-bipyridine



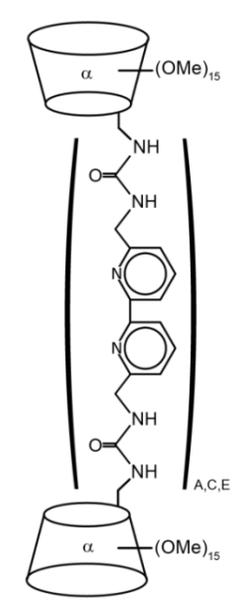
50 : 6-azidométhyl-6'-méthyl-2,2'-bipyridine



51 : A,C,E-tris(Boc-aminobipyridyl)-perméthyle-α-CD



52 : A,C,E-tris(aminobipyridyl)-perméthyle-α-CD



53 : A,C,E-tris-(bipyridyl)-uréido-bis-(perméthyle-α-CD)