



**HAL**  
open science

# Études structurales et propriétés de reconnaissance d'objets auto-assemblés

Emeric Jeamet

► **To cite this version:**

Emeric Jeamet. Études structurales et propriétés de reconnaissance d'objets auto-assemblés. Chimie organique. Université de Lyon, 2018. Français. NNT : 2018LYSE1024 . tel-01807646

**HAL Id: tel-01807646**

**<https://theses.hal.science/tel-01807646>**

Submitted on 5 Jun 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.



N° d'ordre NNT : xxx

# THESE DE DOCTORAT DE L'UNIVERSITE DE LYON

opérée au sein  
l'Université Claude Bernard Lyon 1

Ecole Doctorale N°206  
Chimie, Procédés, Environnement

**Spécialité de doctorat :** Chimie

**Discipline :** Chimie Organique

Soutenue Publiquement le 23/02/2018, par :

**Emeric Jeamet**

---

## ***Etudes structurales et propriétés de reconnaissance d'objets auto-assemblés***

---

Devant le jury composé de :

Popowycz, Florence	Professeure, Université de Lyon 1,	Présidente
Crassous, Jeanne	Directrice de recherche CNRS, Université de Rennes 1	Rapporteure
Martinez, Alexandre	Professeur, Université Aix-Marseille	Rapporteur
Leclaire, Julien	Professeur, Université de Lyon 1,	Directeur de thèse
Vial, Laurent	Chargé de Recherche CNRS, Université de Lyon 1	Invité



# UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON 1

## **Président de l'Université**

Président du Conseil Académique

Vice-président du Conseil d'Administration

Vice-président du Conseil Formation et Vie Universitaire

Vice-président de la Commission Recherche

Directrice Générale des Services

**M. le Professeur Frédéric FLEURY**

M. le Professeur Hamda BEN HADID

M. le Professeur Didier REVEL

M. le Professeur Philippe CHEVALIER

M. Fabrice VALLÉE

Mme Dominique MARCHAND

## ***COMPOSANTES SANTE***

Faculté de Médecine Lyon Est – Claude Bernard

Faculté de Médecine et de Maïeutique Lyon Sud – Charles Mérieux

Faculté d'Odontologie

Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Institut des Sciences et Techniques de la Réadaptation

Département de formation et Centre de Recherche en Biologie Humaine

Directeur : M. le Professeur G.RODE

Directeur : Mme la Professeure C. BURILLON

Directeur : M. le Professeur D. BOURGEOIS

Directeur : Mme la Professeure C. VINCIGUERRA

Directeur : M. X. PERROT

Directeur : Mme la Professeure A-M. SCHOTT

## ***COMPOSANTES ET DEPARTEMENTS DE SCIENCES ET TECHNOLOGIE***

Faculté des Sciences et Technologies

Département Biologie

Département Chimie Biochimie

Département GEP

Département Informatique

Département Mathématiques

Département Mécanique

Département Physique

UFR Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives

Observatoire des Sciences de l'Univers de Lyon

Polytech Lyon

Ecole Supérieure de Chimie Physique Electronique

Institut Universitaire de Technologie de Lyon 1

Ecole Supérieure du Professorat et de l'Education

Institut de Science Financière et d'Assurances

Directeur : M. F. DE MARCHI

Directeur : M. le Professeur F. THEVENARD

Directeur : Mme C. FELIX

Directeur : M. Hassan HAMMOURI

Directeur : M. le Professeur S. AKKOUCHE

Directeur : M. le Professeur G. TOMANOV

Directeur : M. le Professeur H. BEN HADID

Directeur : M. le Professeur J-C PLENET

Directeur : M. Y. VANPOULLE

Directeur : M. B. GUIDERDONI

Directeur : M. le Professeur E.PERRIN

Directeur : M. G. PIGNAULT

Directeur : M. le Professeur C. VITON

Directeur : M. le Professeur A. MOUGNIOTTE

Directeur : M. N. LEBOISNE



## **Remerciements**

Je souhaite en premier lieu remercier les membres du jury, Mme Jeanne Crassous, Directrice de recherche CNRS, M. Alexandre Martinez, Professeur, Mme Florence Popowycz, Professeure, d'avoir accepté d'évaluer ce manuscrit ainsi que ma soutenance.

Je tiens également à remercier tout particulièrement mon directeur de thèse, Julien Leclaire, sans lequel ces travaux n'auraient jamais vu le jour. Je le remercie de m'avoir fait confiance pendant ces trois années, de m'avoir guidé dans les recherches entreprises et dans la rédaction de ce manuscrit. Je le remercie également pour sa patience et pour tout ce qu'il m'a transmis durant ces années.

Un grand merci également aux personnes avec qui j'ai eu le plaisir de collaborer en chimie théorique au cours de ces trois années de thèse, Christophe Gourlaouen, Emmanuelle Bignon et Elise Dumont.

Je remercie aussi tous mes collègues de l'équipe CSAp, Ezter, Nathalie, Marion, Alexandre, Benjamin, Guillaume, Isabelle, Melissa, Goeffroy ainsi que les stagiaires dont Léa que j'ai eu le plaisir d'encadrer. Je remercie plus particulièrement Yoann, Jean, Laurent et Florent pour leur aide dans la rédaction de ce manuscrit. Je tiens bien sûr à remercier l'ensemble des membres des autres équipes et notamment Eral et Quentin avec qui j'ai passé une grande partie de cette thèse. Un merci particulier à mes deux maîtres de stage de Master, Didier Bouyssi et Nuno Monteiro, qui m'ont encouragé à continuer.

Voilà pour oublier personne, je dois aussi remercier l'ensemble des gens avec qui j'ai vécu durant ces trois ans. La liste est plutôt longue mais ça a été un réel plaisir (partagé j'espère) de passer ces années avec vous. Bon alors, tout d'abord Docteur Dodo qui me supporte depuis quatre ans, Bonnet, Saph, Lolo, Bastinou, Hugo, Professeur Coucou, Emma, Michel et tous les autres qui ont été de passage. Je remercie également, mes potes de toujours (ils se reconnaîtront s'ils lisent cette thèse) qui ne comprennent encore pas trop pourquoi j'ai décidé de faire une thèse mais qui vont quand même venir au pot. Tiens toi aussi Francis, je t'ai pas oublié, même si t'es rustre, t'es sympa. Un énorme merci à Nolwenn, dit D.B.D., de m'avoir supporté durant cette rédaction et encouragé malgré la distance.

Enfin je remercie toute ma famille en particulier mes parents qui ont permis ces longues études, m'ont encouragé et fait confiance durant toutes ces années. Merci mam' d'avoir lu et corrigé ces pages durant toutes ces heures. Voilà pour finir, je remercie les gens que je connais et que je ne connais pas qui vont lire cette thèse, j'espère que cela vous plaira.



## ***Abréviations***

**Å** : Ångström

**Ac** : acétyle

**ADN** : acide désoxyribonucléique

**ARN** : acide ribonucléique

**B** : Buckingham (unité du moment quadrupolaire)

**BT** : base de Tröger

**Bu** : butyle

**CCD** : chimie combinatoire dynamique

**DABCO** : 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane

**DCM** : dichlorométhane

**DFT** : « *density functional theory* »

**DM** : dynamique moléculaire

**DMA** : diméthylacétamide

**DMF** : *N,N*-diméthylformamide

**DMSO** : diméthylsulfoxyde

**ESI** : ionisation par électronébuliseur

**Et** : éthyle

**FA** : facteur d'amplification

**HAT** : hexaazatriphénylène

**HPLC** : chromatographie en phase liquide à haute performance

**HOMO** (« *highest occupied molecular orbital* ») : orbitale moléculaire la plus haute occupée

**LUMO** (« *lowest unoccupied molecular orbital* ») : orbitale moléculaire la plus basse occupée

**Me** : méthyle

**MS** : spectrométrie de masse

**NDI** : 1,4,5,8-naphtalenediimide

**NMP** : *N*-méthyl-2-pyrrolidone

**RMN** : résonance magnétique nucléaire

**THF** : tétrahydrofurane

**t.a.** : température ambiante

**TMEDA** : tétraméthyléthylènediamine

**UV** : ultra-violet





# Glossaire

**ab initio** : méthode de calcul quantique utilisant la théorie de la fonction d'onde.

**AMBER** (« **Assisted Model Building and Energy Refinement** ») : famille de champ de force pour la dynamique moléculaire des biomolécules.

**COSY** (« **CO**rrélation **Sp**ectroscop**Y** ») : expérience de spectroscopie de corrélation homonucléaire permettant l'observation de couplage entre les atomes de la molécule à travers deux ou trois liaisons chimiques.

**DFT** (« **Density Functional Theory** ») : méthode de calcul quantique utilisant la théorie de la densité électronique.

**DOSY** (« **Diffusion-Ordered SpectroscopY** ») : expérience de RMN permettant la mesure du coefficient de diffusion par l'utilisation d'un gradient de champs pulsé.

**EC50** : concentration de l'agent où 50 % de l'effet maximal est observé (concentration effective médiane).

**ECD** (« **Electronic Circular Dichroism** ») : un type de spectroscopie basé sur l'absorption différentielle de la lumière polarisée circulaire droite et gauche. Dans un signal CD sont présentées les bandes d'absorption des molécules chirales optiquement actives.

**IC50** : concentration de l'agent compétitif qui inhibe 50% de l'activité de la cible (concentration inhibitrice médiane).

**ITC** (« **Isothermal Titration Calorimetry** ») : analyse thermique quantitative utilisée pour déterminer les paramètres thermodynamiques des interactions en solution ( $K_a$ , enthalpie libre, enthalpie et entropie). Elle est utilisée pour étudier l'association entre une petite molécule (un invité) à des macromolécules plus grandes (récepteur) en enregistrant la chaleur libérée lors du titrage du récepteur par l'invité.

**HeLa** : type de cellule d'une lignée de cellulaire immortelle (capable de se diviser indéfiniment) utilisé en chimie biologique cellulaire et en recherche médicinal.

**HMBC** (« **Heteronuclear Multiple Bond Correlation** ») : expériences de spectroscopie de corrélation hétéronucléaire qui permet d'observer les couplages entre les carbones et les protons qui sont séparés par deux, trois et parfois dans des systèmes conjugués quatre liaisons chimiques.

**MM-PBSA/MM-GBSA** (« **Molecular Mechanics energies combined with the Poisson-Boltzmann or Generalized Born and Surface Area continuum solvation** ») : méthodes de calcul pour estimer les enthalpies libre, enthalpies et entropies d'association lors de l'association d'une petite molécule avec une macromolécule.

**NOESY/EXSY** (« **Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy/Exchange Spectroscopy** ») : expériences de corrélation RMN qui par l'exploitation de l'effet Overhauser permet l'observation de couplage dipolaire ou d'échange chimique.

**SASA (« Solvent-Accessible Surface Area »)** : aire de la surface accessible au solvant

**TRAP (« Telomeric Repeat Amplification Protocol »)** : protocole expérimental permettant une étude de l'activité de la télomérase (enzyme impliqué dans la réplication cellulaire chez les eucaryotes) dans une grande variété de cellules et de tissus humain.

**VMD (« Visual Molecular Dynamics »)** : programme informatique de modélisation moléculaire et de visualisation.

# **Sommaire général**

***Introduction générale.....1***

***Chapitre 1 : Nouveaux macrocycles auto-assemblés : synthèses, structures et propriétés de reconnaissance.....5***

Experimental part.....61

Références Bibliographiques.....80

***Chapitre 2 : Reconnaissance moléculaire dans l'eau de polyamines par des récepteurs synthétiques polyanioniques : Etudes physico-chimiques.....85***

Experimental part.....141

Références Bibliographiques.....153

***Chapitre 3 : Nouvelle voie de synthèse vers des plateformes polyfonctionnalisées : les Dithiocines.....157***

Experimental part.....197

Références Bibliographiques.....230

***Conclusion Générale.....233***



## Introduction Générale

L'analyse et la compréhension des interactions inter- et intra-moléculaires responsables de la formation d'entités macromoléculaires et de complexes (récepteur/invité) constituent le fondement de la chimie supramoléculaire. Au cours de la deuxième moitié du XX<sup>ème</sup> siècle, le développement rapide de cette chimie a notamment été porté par l'étude des mécanismes moléculaires par lesquels la matière s'organise en formant des agrégats ou des complexes définis et fonctionnels.<sup>[1]</sup> Ce phénomène, la reconnaissance moléculaire, est d'intérêt majeur puisqu'il est observable dans de nombreux processus biologiques. L'élaboration de récepteurs moléculaires dédiés à cette application représente donc un challenge. Une des premières avancées dans ce domaine a été réalisée par Pedersen avec la formation d'éthers couronnes, molécules capables de complexer sélectivement des cations métalliques.<sup>[2]</sup> Afin de concevoir des récepteurs toujours plus sélectifs, la Chimie Combinatoire Dynamique, développée dans les années 1990, propose une nouvelle approche qui consiste à l'auto-assemblage de briques moléculaires simples fonctionnalisées dans des conditions douces sous l'impulsion de stimuli de nature chimique ou physique. Par exemple, l'introduction d'une molécule cible (« effet template ») entraîne la sélection et l'amplification d'un récepteur optimal *via* la formation de liaisons non-covalentes intermoléculaires entre les deux partenaires conduisant au complexe le plus stable thermodynamiquement.<sup>[3]</sup> A partir de cette stratégie de nombreux récepteurs moléculaires ont pu être identifiés notamment pour la reconnaissance moléculaire de composés biologiques.<sup>[4]</sup>

Notre étude s'est inscrite dans un contexte de recherche fondamentale basée sur des données recueillies que ce soit par des expériences en laboratoire ou par des calculs en chimie théorique. Nous avons pour but d'étudier la conception, les caractéristiques structurales et les propriétés de reconnaissance d'une nouvelle famille de *para*-cyclophanes : les dyn[n]arènes. Différents membres de cette famille ont pu être obtenus à l'échelle du gramme, à partir de briques moléculaires 1,4-dithiophénol bis- ou tétra-fonctionnalisées *via* une procédure de chimie combinatoire dynamique basée sur la liaison disulfure.<sup>[5-6]</sup>

Dans le premier chapitre, l'utilisation de l'interaction  $\pi$ -anion dans la conception, par « effet template », d'un dyn[n]arène possédant une cavité aromatique pauvre en électron sera explorée. Les caractéristiques structurales et les propriétés de reconnaissance moléculaire de cet objet seront analysées. La génération de dyn[n]arène comportant des briques moléculaires possédant des groupements fonctionnels de nature différente (hétérodynarène) sera ensuite étudiée.

Dans un second chapitre, une étude physico-chimique du phénomène d'association dans l'eau entre deux dyn[n]arènes polyanioniques ( $n = 3$  et  $4$ ) et une série d' $\alpha,\omega$ -alkyle-diamines de longueur de chaîne croissante sera présentée. Nous analyserons en détails l'influence de la structure des complexes formés sur l'affinité entre les différents partenaires. Dans le cas de l'association avec le dyn[4]arène polyanionique, la sélectivité observée sera examinée en profondeur et notamment le rôle crucial du phénomène de solvatation/désolvatation, c'est-à-dire l'association avec l'eau comme un phénomène de compétition.

Finalement, dans le dernier chapitre, nous présenterons une famille de molécules peu étudiée jusqu'à présent, les dithiocines, issues d'une réactivité particulière de la brique moléculaire 2-mercaptopbenzaldéhyde en présence d'amine. La synthèse de dithiocines fonctionnalisées sur deux zones structurales, c'est-à-dire obtenues à partir de 2-mercaptopbenzaldéhydes substitués et d'amines primaires variables sera notamment étudiée. Enfin la formation d'objets complexes basés sur des unités dithiocines a été explorée.

- [1] J. M. Lehn, *Supramolecular Chemistry: Concepts and Perspectives*, VCH, **1995**.
- [2] C. J. Pedersen, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 7017-7036.
- [3] P. T. Corbett, J. Leclaire, L. Vial, K. R. West, J.-L. Wietor, J. K. M. Sanders, S. Otto, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 3652-3711.
- [4] S. Ulrich, P. Dumy, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 5810-5825.
- [5] L. Vial, R. F. Ludlow, J. Leclaire, R. Pérez-Fernández, S. Otto, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 10253-10257.
- [6] P.-T. Skowron, M. Dumartin, E. Jeamet, F. Perret, C. Gourlaouen, A. Baudouin, B. Fenet, J.-V. Naubron, F. Fotiadu, L. Vial, J. Leclaire, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 654-661.

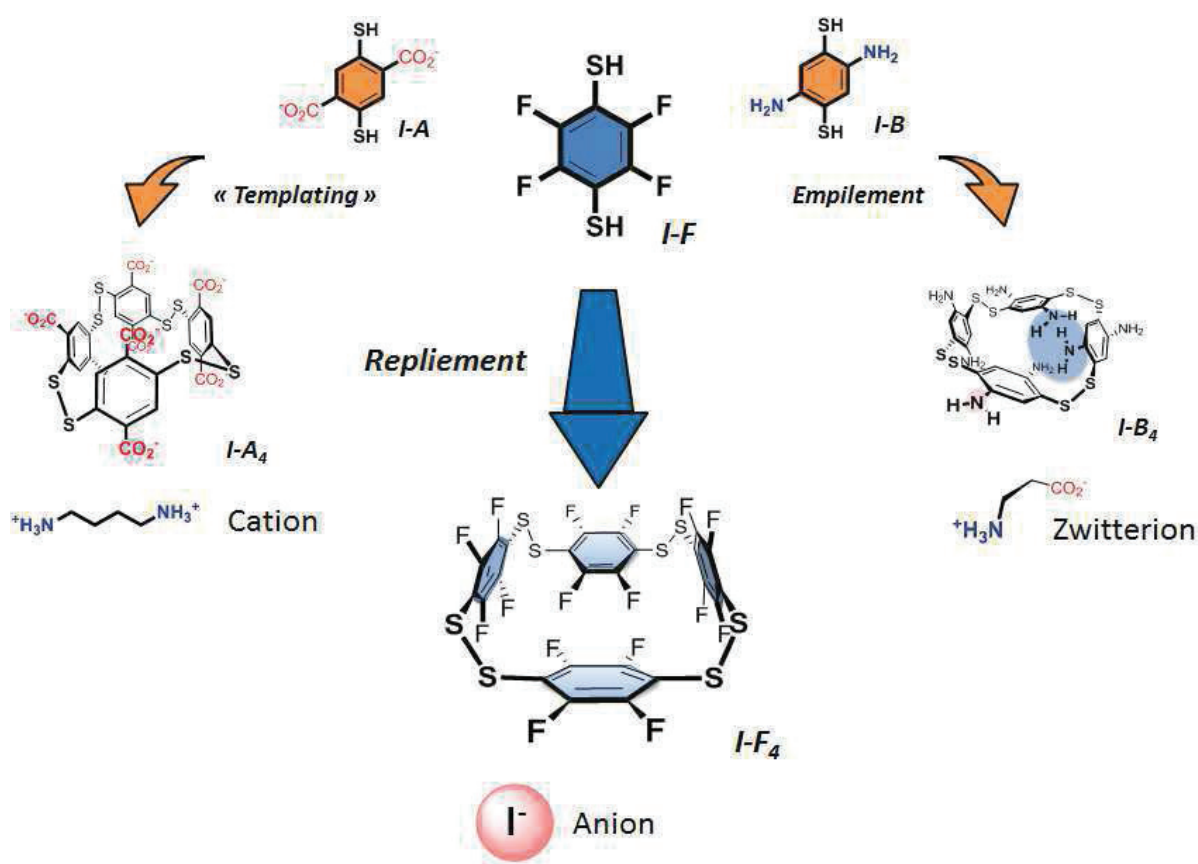






***Chapitre 1:***  
***Nouveaux macrocycles auto-assemblés:***  
***synthèses, structures et propriétés de***  
***reconnaissance***





**Objectifs :** Dans ce chapitre, notre objectif a été de générer une nouvelle famille de *paracyclophanes*, les *dyn[n]arènes*, à partir de briques moléculaires 1,4-dithiophénol par chimie combinatoire dynamique dans l'optique d'obtenir des récepteurs moléculaires à façon. Nous nous sommes plus particulièrement intéressés à l'étude des caractéristiques structurales et des propriétés de reconnaissance moléculaire du *dyn[4]arène* perfluoré **I-F<sub>4</sub>**. Des investigations sur la formation de macrocycles de tailles supérieures, d'objets linéaires et d'hétéro-*dyn[n]arène* à partir du monomère **I-F** ont également été menées.

**Réalisations:** Nous avons décrit la formation, par auto-assemblage spontané *via* une procédure de chimie combinatoire dynamique, des composés **I-A<sub>4</sub>**, **I-B<sub>4</sub>** et **I-F<sub>4</sub>**. Une étude structurale réalisée en phase liquide, solide et par calcul en chimie théorique, a permis de montrer que la force motrice qui guide l'auto-assemblage de **I-F<sub>4</sub>** est le repliement de la structure sous l'effet d'interactions intramoléculaires. Les études sur les propriétés de reconnaissance moléculaire par spectroscopie UV-visible du macrocycle **I-F<sub>4</sub>** ont dévoilé que cet objet est un récepteur sélectif à anion iodure *via* des interactions  $\pi$ -anion. Ces investigations ont également permis de mettre en avant une réactivité particulière entre l'anion hydrogénophosphate et le *dyn[4]arène* **I-F<sub>4</sub>** notamment des réactions d'ouverture de cycle, d'extrusion de soufre et de suroxydation du soufre. Pour finir, des hétéro-*dyn[n]arènes* comportant de trois à cinq monomères ont pu être produits au sein de chimiothèques combinatoires dynamiques à partir de deux ou trois briques moléculaires en milieu aqueux et organique.



<b>1. De la chimie supramoléculaire à la chimie combinatoire dynamique .....</b>	<b>11</b>
1.1. Les récepteurs macrocycliques.....	11
1.2. La chimie combinatoire dynamique.....	12
1.2.1. Présentation .....	12
1.2.2. Utilisation de la CCD basée sur des ponts disulfures pour la reconnaissance moléculaire.....	14
<b>2. Etude Bibliographique : reconnaissance moléculaire d'anions à l'aide de système <math>\pi</math> appauvris .....</b>	<b>16</b>
2.1. L'interaction $\pi$ -anion .....	16
2.1.1. Généralités .....	16
2.1.2. Présentation de l'interaction $\pi$ -anion.....	16
2.1.3. Découverte de l'interaction $\pi$ -anion.....	17
2.2. Grandes familles de récepteurs aromatiques synthétiques à anions .....	18
2.2.1. HAT(CN) <sub>6</sub> (Hexaazatriphénylène-Hexacarbonitrile) .....	19
2.2.2. 1,3,5-Triazine .....	19
2.2.3. NDIs (1,4,5,8-Naphtalenediimide) .....	21
2.3. Les Fluoroarènes .....	23
2.3.1. Mise en évidence de l'interaction $\pi$ -anion en solution impliquant des fluoroarènes.....	23
2.3.2. Utilisation de cavitands à motifs fluoroarène pour l'encapsulation .....	25
2.3.3. Association versus Transport moléculaire.....	26
2.4. Conclusion .....	27
<b>3. Résultats et discussions .....</b>	<b>28</b>
3.1. Présentation de la publication .....	28
3.1.1. Le dyn[4]arène octacarboxylate <b>I-A<sub>4</sub></b> .....	29
3.1.2. Le dyn[4]arène polyamine <b>I-B<sub>4</sub></b> .....	29
3.2. Synthèses, auto-assemblage et études structurales du dyn[4]arène <b>I-F<sub>4</sub></b> .....	30
3.2.1. Synthèse de la 2,3,5,6-tetrafluoro-1,4-dithiophenol <b>I-F</b> .....	30
3.2.2. Formation du dyn[4]arène perfluoré <b>I-F<sub>4</sub></b> .....	30
3.2.3. Etudes structurales.....	31
3.2.4. Forces motrices intervenant lors de l'oligomérisation.....	38
3.3. Propriétés de reconnaissance moléculaire de <b>I-F<sub>4</sub></b> .....	39
3.3.1. Détermination des caractéristiques géométriques.....	39
3.3.2. Complexation des ions halogénures .....	41
3.3.3. Etude sur des anions de géométrie variable .....	43
3.4. Vers l'obtention d'objets de taille et topographie différente par chimie combinatoire dynamique.....	49
3.4.1. Etude sur l'obtention de macrocycle de taille supérieure .....	50
3.4.2. Chimiothèque impliquant un mélange de briques perfluoré mono et 1,4-dithiophénol .....	51
3.5. Chimiothèque impliquant différentes briques moléculaires 1,4-dithiophénols .....	52
3.5.1. Chimiothèques homogènes.....	53
3.5.2. Chimiothèques hétérogènes.....	57
<b>4. Conclusion.....</b>	<b>59</b>
<b>5. Experimental part .....</b>	<b>61</b>
<b>6. Références Bibliographiques .....</b>	<b>80</b>



## 1. De la chimie supramoléculaire à la chimie combinatoire dynamique

Pour reprendre la définition de Jean Marie Lehn, prix Nobel de Chimie en 1987, « *la chimie supramoléculaire est un domaine hautement interdisciplinaire de la science couvrant les caractéristiques chimiques, physiques et biologiques des espèces chimiques, de plus grandes complexités que les molécules elles-mêmes, maintenues ensemble et organisées au moyen d'interactions intermoléculaires non-covalentes.* »<sup>[1]</sup> C'est dans ce contexte que mon travail s'est inscrit et notamment dans l'étude de macrocycles à la surface concave, les cavitands. Lorsque leur structure est constituée d'une succession de cycles aromatiques, ces objets sont appelés des cyclophanes. Nous nous sommes plus particulièrement intéressés à un nouveau membre de cette famille : les dynarènes.

### 1.1. Les récepteurs macrocycliques

Un des enjeux majeur de ce domaine est la sélection et l'association spécifique d'un invité par un récepteur macrocyclique donné *via* des interactions non-covalentes (reconnaissance moléculaire). Cette association se réalise par des processus réversibles conduisant à un équilibre entre l'état dissocié et associé, caractérisé par une constante d'association ( $K_a$ ). Une constante d'association haute est synonyme d'une forte affinité entre l'invité et le récepteur. Pendant longtemps, ces récepteurs macrocycliques ont nécessité une post-fonctionnalisation après l'étape de macrocyclisation afin d'optimiser l'affinité avec l'invité. Ce n'est qu'en 1967, que Pederson a été le premier à obtenir une structure macrocyclique pré-organisée de type éther-couronne **I-1** par effet patron (ou « template ») en présence d'un simple cation inorganique. En effet, lors de la synthèse du bis(2-(2-hydroxyphénoxy)éthyle) éther à partir de sel de sodium de 2-(o-hydroxyphénoxy)tetrahydropyrane et du bis(2-chloroéthyle) éther **I-2**, il a pu mettre en évidence la présence d'un produit secondaire : un éther couronne **I-1**. L'étude de ce macrocycle a été rendu possible grâce à l'obtention de quantité importante du composé **I-1** *via* une synthèse efficace à partir de catéchol **I-3** (**figure 1**). Il s'est avéré que ce macrocycle était capable de former des complexes stables avec de nombreux cations *via* des interactions dipôle-cation en solvant organique. Puisque le cation est présent dans le milieu de synthèse, il a été établi que ces interactions non-covalentes étaient les forces motrices qui guidaient l'auto-assemblage vers ces objets cycliques.<sup>[2]</sup>

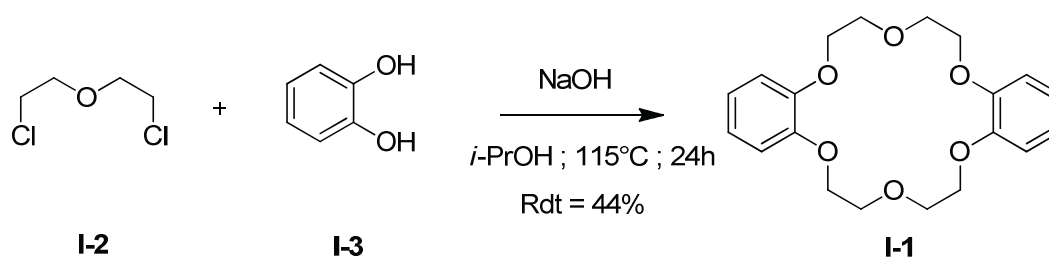


Figure 1 : Première synthèse de l'éther couronne **I-1** en partant du catéchol **I-3** et du bis(2-(2-hydroxyphénoxy)éthyle) éther **I-2**

Suite à cette découverte, plusieurs familles de récepteurs macrocycliques ont été synthétisées. Différents cavitands comme les cyclodextrines **I-4**,<sup>[3]</sup> les cucurbituriles **I-5**,<sup>[4]</sup> ou encore des cyclophanes comme les calixarènes **I-6**,<sup>[5]</sup> ou les pillarènes **I-7** <sup>[6-7]</sup> ont largement



été décrits pour leurs propriétés de reconnaissance moléculaire principalement de cations organiques et inorganiques ou encore de molécules lipophiles (**figure 2**).

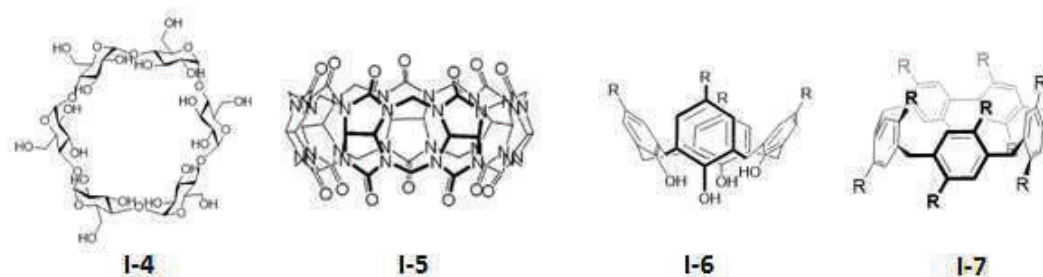


Figure 2 : Représentation des macrocycles largement utilisés pour la reconnaissance moléculaire

Ces objets ont la particularité d'avoir des cavités de formes et de tailles bien définies où l'interaction avec un invité est possible. Leurs synthèses, connues et maîtrisées, font d'eux des objets facilement accessibles à partir de briques moléculaires simples. Néanmoins, les conditions d'oligomérisations dures, fortement basiques pour les calixarènes<sup>[5]</sup> ou acides pour les cucurbituriles,<sup>[4]</sup> ne permettent généralement<sup>[8]</sup> pas l'utilisation d'une large variété de « template » et de groupements fonctionnels sur les monomères de synthèse. Une post-fonctionnalisation est donc nécessaire pour introduire sur ces objets des groupements sur mesure pour la reconnaissance spécifique d'invité choisi.

## 1.2. La chimie combinatoire dynamique

### 1.2.1. Présentation

Afin d'obtenir dans des conditions plus douces des objets fonctionnalisés, une stratégie a vu le jour dans les années 1990 : la chimie combinatoire dynamique (CCD).<sup>[9]</sup> Chimie combinatoire sous contrôle thermodynamique, la CCD est un outil efficace dans la synthèse d'une chimiothèque de structures complexes (chimiothèque combinatoire dynamique) toutes en équilibres entre elles, à partir de briques moléculaires simples fonctionnalisées (**figure 3**). Pour former cette chimiothèque, ces différentes briques se lient par des processus chimiques réversibles comme la formation de liaisons covalentes réversibles ou encore d'interactions non-covalentes. La sélection et l'amplification d'un membre de la chimiothèque peuvent avoir lieu par déplacement de l'équilibre induit à l'aide d'un stimulus de nature physique ou chimique.<sup>[10-11]</sup>

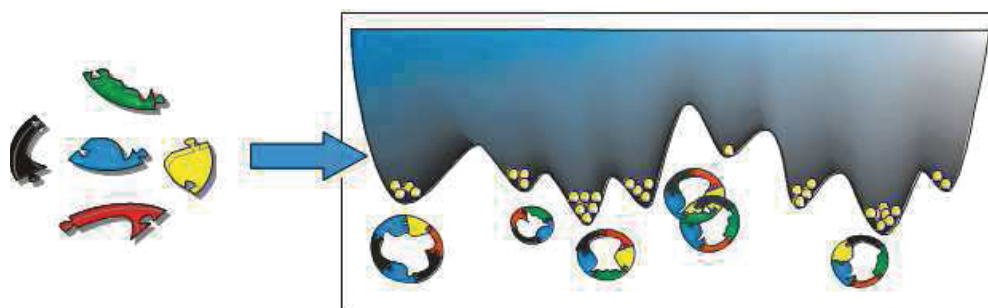


Figure 3 : Une bibliothèque combinatoire dynamique formée par l'association de différentes briques moléculaires. La quantité de présence des différentes espèces est liée à leur stabilité thermodynamique intrinsèque. Illustration adaptée de la référence<sup>[10]</sup>

L'introduction d'une molécule-patron (ou « template ») est un des stimuli chimiques qui peut entraîner l'amplification d'une espèce sélectionnée. Lors de ce phénomène, les briques moléculaires s'assemblent préférentiellement pour former une structure macrocyclique concave servant d'hôte moléculaire (**figure 4a**) ou *a contrario* en une structure convexe tenant le rôle d'invité capable de se lier à l'intérieur de la cavité du « template » (**figure 4b**). En l'absence de molécule-patron, l'auto-sélection des membres d'une chimiothèque peut également avoir lieu grâce à des interactions non-covalentes *intramoléculaires* (**figure 4c**) ou *intermoléculaires* (**figure 4d**).<sup>[10-11]</sup> Des études sur la variation la température,<sup>[12]</sup> ou sur l'introduction d'un champ électrique<sup>[13]</sup>, ont permis de montrer que ces stimuli physiques modifiaient également la composition d'une telle chimiothèque.

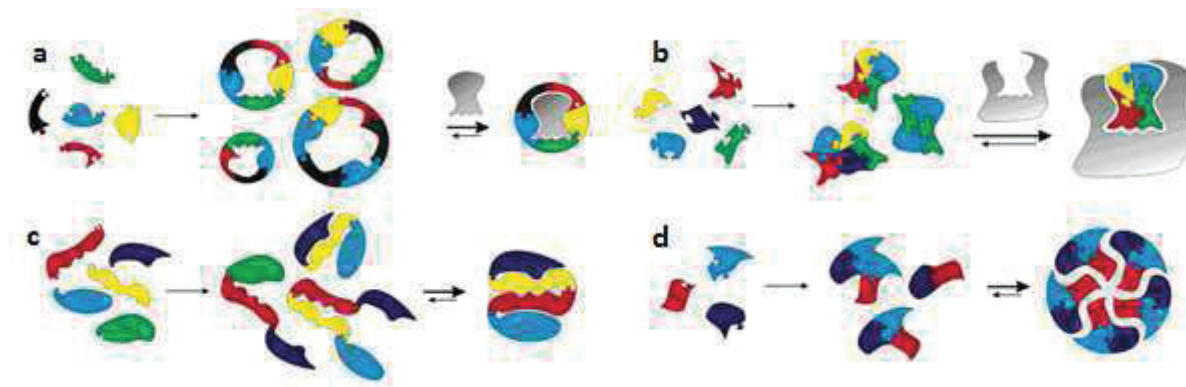


Figure 4 : Les différents modes de sélection et d'amplification des membres spécifiques d'une chimiothèque issue de la CCD, sur les bases d'interactions non-covalentes. (a) sélection par le « template » des membres pouvant servir d'hôte; (b) sélection par le template des membres pouvant servir d'invité; (c) auto-sélection des membres par interaction intramoléculaire; (d) auto-sélection des membres par interaction intermoléculaire. Illustration extraite de la référence<sup>[11]</sup>

Le choix des réactions d'échange de liaison ayant lieu au sein de la chimiothèque combinatoire dynamique est primordial pour obtenir une sélection et une amplification efficaces. Certaines liaisons réversibles covalentes peuvent être utilisées.<sup>[11]</sup> L'échange ou la formation d'imines,<sup>[14]</sup> d'hydrazones,<sup>[15]</sup> ou encore l'échange réversible de ponts disulfures<sup>[16]</sup> font partie des réactions les plus utilisées en CCD. L'aspect réversible de la liaison disulfure ainsi que son importance dans de nombreux processus biochimiques en ont fait une liaison covalente réversible très appréciée pour la CCD. Un des avantages de cette liaison est que sa formation, sa substitution, sa métathèse ou son clivage peuvent se faire dans des conditions douces (**figure 5**) que ce soit en milieu aqueux ou organique.<sup>[11, 16]</sup>

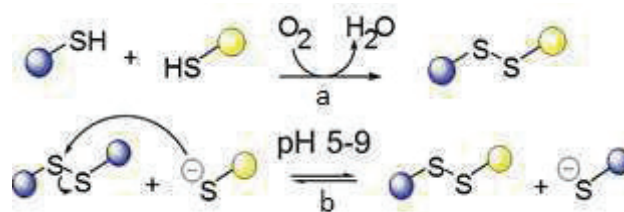


Figure 5 : Schéma représentatif de la formation d'un pont disulfure par oxydation grâce à l'oxygène de l'air (a) et de son échange par substitution à pH neutre (b) en milieu aqueux.

## 1.2.2. Utilisation de la CCD basée sur des ponts disulfures pour la reconnaissance moléculaire

### 1.2.2.1. Reconnaissance de cation

Une des premières études majeures utilisant ce type de liaison au sein d'une chimiothèque combinatoire dynamique pour la formation de récepteurs macrocycliques a été menée par Otto, Furlan et Sander en 2002 (figure 6).<sup>[17]</sup>

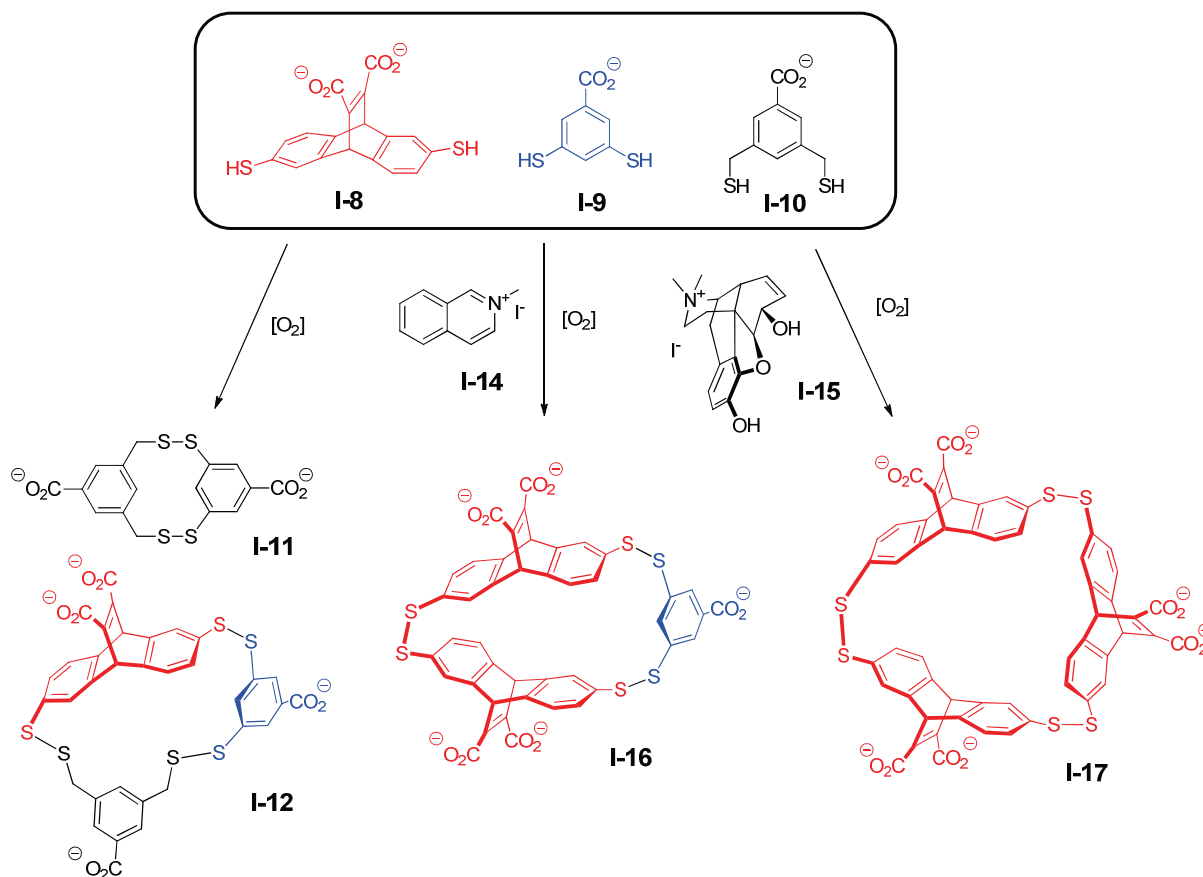
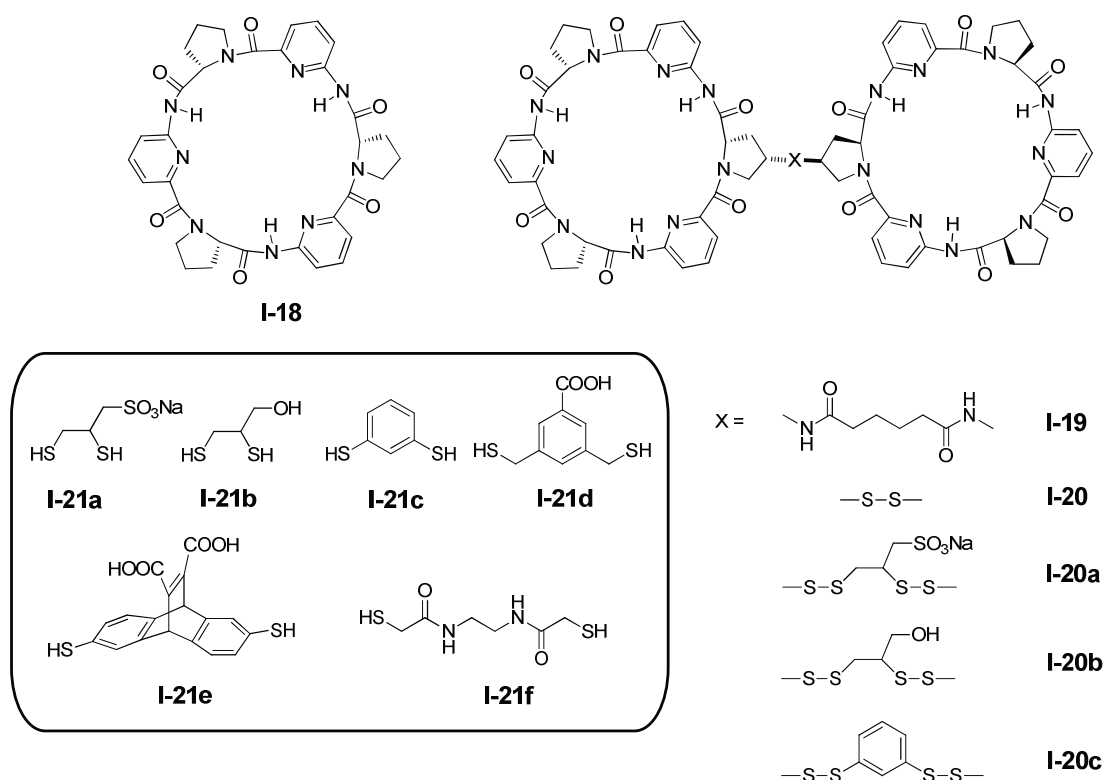


Figure 6 : Représentation des différents macrocycles obtenus lors de la réalisation d'une bibliothèque combinatoire dynamique, avec ou sans « template ». Illustration adaptée de la référence <sup>[17]</sup>

La chimiothèque a été générée en mélangeant différentes briques dithiols **I-8**, **I-9** et **I-10** en présence ou en l'absence de « template » dans l'eau à pH 8-9 en milieu aérobie. La chimiothèque complexe obtenue est constituée de 45 macrocycles dont deux majoritaires **I-11** et **I-12**. La sélection et l'amplification quantitative de structures macrocycliques initialement minoritaires ont été rendues possibles par l'introduction de « template » portant une fonction ammonium quaternaire sur deux squelettes distincts. L'introduction de l'iodure de *N*-méthylisquinolinium **I-14** ou de de morphine *N*-méthylé **I-15** au sein de la même chimiothèque mène à la formation respectivement des cyclophanes **I-16** et **I-17**. Ces deux objets, isolés par HPLC préparative se sont avérés avoir une forte affinité dans l'eau avec les partenaires ammoniums responsables de leur amplification ( $K_a = 2,5 \cdot 10^5 \text{ M}^{-1}$  pour **I-14/I-16** et  $K_a = 7,1 \cdot 10^5 \text{ M}^{-1}$  pour **I-15/I-17**).

### 1.2.2.2. Reconnaissance d'anion

Outre la reconnaissance de cation, Kubik et Otto ont rapporté la formation de récepteurs à anions en utilisant la même stratégie covalente dynamique.<sup>[18-19]</sup> Leur recherche s'est appuyée sur les travaux antérieures de Kubik montrant que le cyclohexapeptide **I-18** est capable de former un complexe sandwich 2:1 avec des ions sulfates ou iodures par liaison hydrogène.<sup>[20]</sup> Des travaux ultérieurs, portant sur l'ajout d'un bras espaceur de type acide adipique entre les deux cyclohexapeptides, ont mené au récepteur **I-19**. L'ajout de ce lien covalent entre les deux unités peptidiques cycliques favorise la formation du complexe sandwich en présence d'iodures ou de sulfates notamment en termes entropiques. Pour donner un ordre de grandeur, en présence de sulfate la constante d'association passe de  $360 \text{ M}^{-1}$  avec **I-18** à  $3,55 \cdot 10^4 \text{ M}^{-1}$  avec le composé **I-19** (**figure 7**).<sup>[21]</sup>



**Figure 7 :** Représentation des macrocycliques récepteurs à anions synthétisé **I-18**, **I-19**, **I-20** ou obtenus par CCD **I-20a**, **I-20b** et **I-20c**. Les briques moléculaires **I-21** utilisées lors de la génération de la chimiothèque combinatoire dynamique sont également représentées. Illustration extraire de la référence<sup>[18]</sup>

Afin d'optimiser l'unité moléculaire assurant la jonction entre cyclopeptides, un criblage combinatoire dynamique d'espaces a été réalisé en présence de composé **I-20**, préalablement synthétisé, et de différentes briques moléculaires dithiols **I-21a** à **I-21f** dans un mélange 2 :1 acétonitrile/eau à pH 8-9. L'addition d'iodure ou de sulfate mène à l'amplification des composés **I-20a**, **I-20b** et **I-20c**. L'isolation et la caractérisation des différents adduits bis(disulfures) a montré que les composés **I-20b** et **I-20c** sont des récepteurs à sulfate et iodure 10 fois plus efficaces que le composé **I-19** (**figure 7**). Pour les récepteur **I-19**, **I-20b** et **I-20c**, deux facteurs sont à prendre en compte lors de cette association. Le facteur entropique semble prédominant lors de l'association avec le sulfate. En effet, c'est la désolvatation de l'anion qui serait la force motrice principale de ce phénomène. Pour l'iodure, anion moins bien solvato dans l'eau, le facteur enthalpique lié à la formation de liaisons hydrogènes entre le récepteur et l'invité devient prédominant.

Lorsque l'on compare les récepteurs **I-20b** et **I-20c** avec le récepteur **I-19**, l'amélioration de l'affinité avec les invités testés semble être due à une contribution enthalpique plus favorable lors de l'association du fait de la formation de liaisons hydrogènes plus fortes entre le récepteur et l'anion.<sup>[18]</sup> Les différents résultats obtenus par Kubik et Otto ont permis de montrer que la CCD peut être un outil puissant pour la formation de récepteurs macrocycliques d'anions en solution aqueuse, qui représente à l'heure actuelle un challenge dans le domaine de la reconnaissance moléculaire.

Dans la suite de ce chapitre, nous avons exploité les différents modes de sélection possibles pour générer quantitativement, à façon, différents membres d'une même famille de cyclophanes dynamiques (**figure 4**). Notre intérêt s'est plus particulièrement porté vers des cyclophanes auto-assemblés par formation de ponts disulfures à partir d'unités 1,4-dimercaptobenzène: les dyn[n]arènes. L'un d'entre eux, objet perfluoré, dont les propriétés ont été explorées dans le cadre de ce travail, reconnaît sélectivement les ions iodures par interactions  $\pi$ -anion. La prochaine section est donc dédiée à l'introduction bibliographique de cette interaction non-covalente.

## 2. Etude Bibliographique : reconnaissance moléculaire d'anions à l'aide de système $\pi$ appauvris

### 2.1. L'interaction $\pi$ -anion

#### 2.1.1. Généralités

Les interactions non-covalentes constituent la boîte à outil du chimiste et de la nature pour la reconnaissance moléculaire. Dans cette boîte à outils, les fragments organiques aromatiques occupent une place de choix. En effet, il a été montré que des interactions du type  $\pi$ -cation ou  $\pi$ - $\pi$  sont impliquées lors d'associations entre protéine-ligand.<sup>[22-23]</sup> Des études réalisées sur des systèmes moléculaires simples de synthèse en phase gaz révèlent que l'interaction  $\pi$ -cation est de l'ordre de -42 à -188 kJ/mol<sup>[24]</sup> alors que l'interaction entre deux aromatiques est de -8 à -21 kJ/mol<sup>[25]</sup>. La valeur énergétique de l'interaction  $\pi$ -cation en milieu aqueux sera présentée dans le chapitre 2. Une nouvelle interaction impliquant les motifs aromatiques a récemment rejoint cette boîte : l'interaction  $\pi$ -anion.

#### 2.1.2. Présentation de l'interaction $\pi$ -anion

Moins connue que les interactions mentionnées précédemment, l'interaction  $\pi$ -anion d'une valeur de -17 à -100 kJ/mol en phase gaz,<sup>[26-27]</sup> correspond à une interaction favorable entre un arène déficient en électrons et un anion. Lors de cette interaction, différents phénomènes sont mis en jeu : une interaction électrostatique et une polarisation de l'arène induite par les anions.<sup>[28-30]</sup>

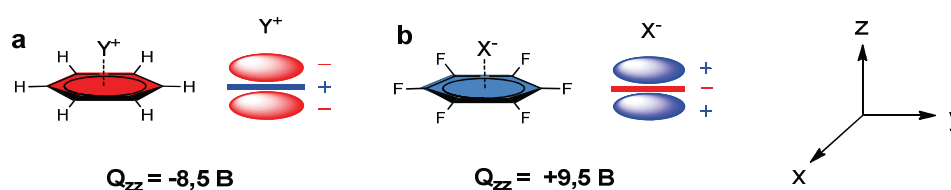


Figure 8 : Représentation schématique des moments quadrupolaires (a) du benzène et de (b) l'hexafluorobenzène et représentation de Lewis de leur association respective avec un cation et un anion. B correspond à l'unité Buckingham utilisée pour mesurer le moment quadrupolaire. Illustration adaptée des références <sup>[28, 30]</sup>

La première peut être expliquée grâce au paramètre qui décrit la distribution des charges d'une molécule selon l'axe perpendiculaire au plan de l'arène (axe z) : le moment quadrupolaire ( $Q_{zz}$ ). D'une valeur négative pour les espèces riches en électrons ( $Q_{zz} = -8,5$  B pour le benzène), il prend une valeur positive pour les espèces pauvres en électrons ( $Q_{zz} = 9,5$  B pour l'hexafluorobenzène) (**figure 8**). Le signe de ce moment quadrupolaire s'explique par la distribution de la densité électronique rencontrée lorsque se déplace en suivant l'axe z centré sur l'arène. Pour le benzène, cette distribution de charge évolue selon la séquence  $\{- + -\}$  et on parle de système aromatique  $\pi$ -basique. L'interaction électrostatique avec des espèces électro-déficientes comme des cations peut se faire par une des extrémités négatives du quadrupôle (**figure 8a**). Lorsque le système aromatique porte des substituants électroattracteurs comme l'hexafluorobenzène, la distribution de charge est inversée et suit la séquence  $\{+ - +\}$  suivant l'axe z, le système est dit  $\pi$ -acide. L'interaction entre l'extrémité positive du quadrupôle et un composé électro-excédentaire tels les anions devient possible (**figure 8b**).

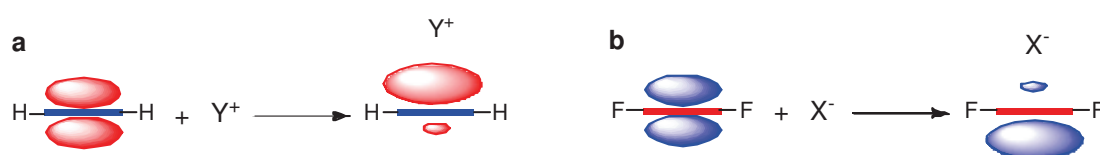


Figure 9 : Représentation de la polarisation induite par l'approche d'un cation (a) ou d'un anion (b). Illustration adaptée de la référence <sup>[28]</sup>

La deuxième contribution correspond à la polarisation induite par l'anion. En effet, à l'approche de l'anion, le quadrupôle va subir une distorsion de son nuage électronique sous l'effet du champ induit par l'espèce électro-excédentaire. A la suite de cette distorsion, une attraction électrostatique a lieu entre l'anion et une des charges partielles positives du quadrupôle (**figure 9b**). Le phénomène inverse est observé lors d'une interaction  $\pi$ -cation (**figure 9a**).<sup>[28-30]</sup>

### 2.1.3. Découverte de l'interaction $\pi$ -anion

Compte tenu de sa faible valeur énergétique, l'interaction  $\pi$ -anion est connue pour être difficile à caractériser. Les premiers à l'avoir mis en évidence sont Schneider *et coll.*<sup>[31]</sup> dans le début des années 90. Grâce à une titration à forte concentration par spectroscopie RMN du proton dans du nitrométhane entre un composé chargé négativement **I-22** et un autre constitué d'aryles polarisables mais non déficients en électrons **I-23**, les auteurs ont pu observer le blindage des signaux correspondant aux protons de l'invité de l'ordre de 0,24 ppm par exemple pour le proton  $H_A$  du composé **I-23** (**figure 10**). Cette observation a été imputée à la présence d'une interaction attractive entre les deux partenaires de l'ordre de -2,0 kJ/mol.

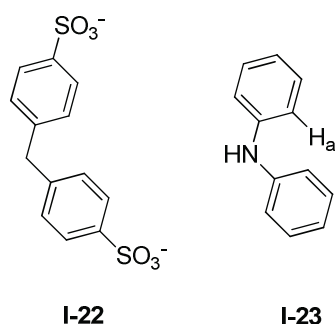


Figure 10 : Structures des composés I-22 et I-23 dont l'interaction a été étudiée par spectroscopie RMN du proton et a permis de mettre à jour l'interaction  $\pi$ -anion.

Dix ans plus tard, des études en chimie théorique par calculs *ab initio* et en DFT réalisées conjointement par Mascall,<sup>[26]</sup> Alkorta,<sup>[32]</sup> Déjà<sup>[33]</sup> sur l'interaction entre des arènes neutres déficients en électrons et des anions, notamment halogénures, ont permis de prouver la stabilité d'un tel complexe avec des énergies d'association allant de -42 kJ/mol à -116 kJ/mol. C'est à ce moment-là que le terme interaction  $\pi$ -anion a été introduit pour la première fois dans la littérature.

## 2.2. Grandes familles de récepteurs aromatiques synthétiques à anions

Comme cela a été décrit précédemment l'interaction  $\pi$ -anion est une interaction favorable entre un composé riche en électrons (un anion) et un arène déficient en électrons. L'étude de cette interaction implique donc des arènes possédant un ou plusieurs groupements électroattracteurs au sein du système aromatique ou le substituant.<sup>[30, 34]</sup> Une des premières études de reconnaissance moléculaire en solution impliquant cette interaction a été menée par Kochi *et coll.*<sup>[35]</sup> sur des composés hétéroaromatiques de type pyrazines ( $Q_{zz} = 0,9$  B pour la dichloropyrazine<sup>[36]</sup>) ou encore des composés aromatiques poly-substitués par des groupements électroattracteurs de type nitro, cyano ou halogénure. Depuis, de nombreuses études ont été réalisées sur des dérivés de la tétrazine ou encore sur des dérivés des nitrobenzènes ( $Q_{zz} = 20$  B pour le trinitrobenzène<sup>[30]</sup>) ou des polycyanobenzènes.<sup>[35, 37-41]</sup>

Dans ce bref état de l'art non exhaustif, nous allons nous concentrer sur quelques familles de récepteurs à anions dont les propriétés structurales et d'association sont particulièrement originales (stœchiométrie de l'association, ajustement induit et transport moléculaire) telles que les dérivées du 1,4,5,8,9,12-hexaazatriphénylène-Hexacarbonitrile **I-24**, les dérivés macrocyclique de triazines de type **I-25** et les dérivés de 1,4,5,8-naphtalenediimides **I-26** (figure 11).

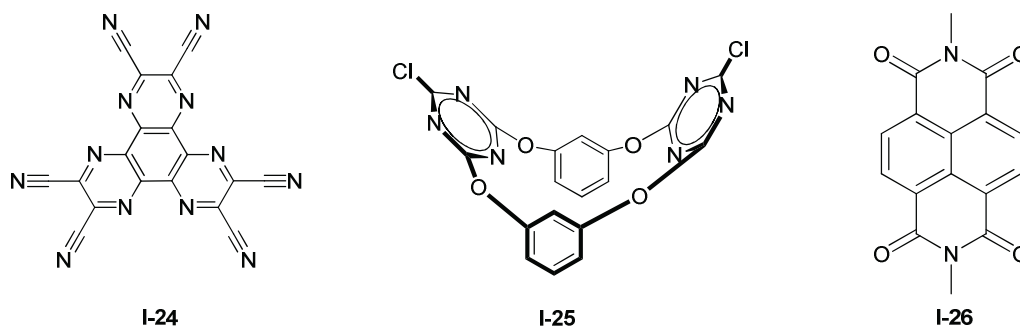


Figure 11 : Structure de l'hexaazatriphénylène-Hexacarbonitrile I-24, du tetraoxacalix[2]arène[2]triazine I-25, et d'un 1,4,5,8-naphtalenediimide I-26.

### 2.2.1. HAT(CN)<sub>6</sub> (Hexaazatriphénylène-Hexacarbonitrile)

Le HAT(CN)<sub>6</sub> est une structure issue des composés hexaazatriphénylènes (HAT) synthétisée une première fois par Czarnik *et coll.* en 1993.<sup>[42]</sup> Contrairement à son homologue dépourvu de groupements électroattracteurs ( $Q_{zz} = -8,53 \text{ B}^{[30]}$ ), le HAT(CN)<sub>6</sub> **I-24** est fortement  $\pi$ -acide. Récemment, Dunbar *et coll.*<sup>[43]</sup> ont reporté la formation de complexe de stœchiométrie 2 :3 lors de l'interaction multi-site du HAT(CN)<sub>6</sub> **I-24** avec différents halogénures (chlorures, bromures, iodures) (**figure 12**).

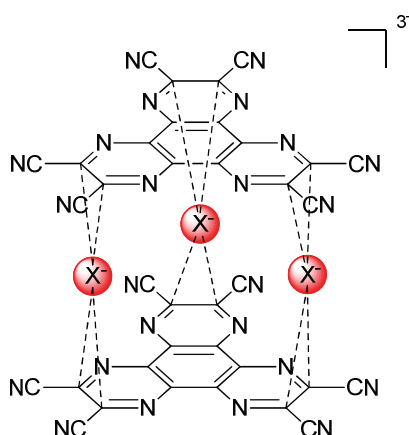


Figure 12 : Représentation de l'interaction multi-sites entre **I-24** et X dans  $[\text{I-24}]_2[\text{X}]_3$  en solution. Illustration adaptée de la référence <sup>[43]</sup>

L'étude de cette interaction par spectroscopie UV-visible révèle l'apparition d'une bande de transfert de charge dans le domaine du visible. Cette bande de transfert de charge correspond à la transition électronique entre la HOMO du donneur d'électrons (l'anion) et la LUMO de **I-24**. Les constantes d'association observées dans le THF avec les anions chlorures, bromures et iodures de tetrabutylammium sont respectivement de  $3780 \text{ M}^{-1}$ ,  $2200 \text{ M}^{-1}$  et  $940 \text{ M}^{-1}$  qui est en accord avec l'ordre de la basicité de Lewis  $\text{Cl}^- > \text{Br}^- > \text{I}^-$  et donc de la capacité électro-donneur des invités. Selon les auteurs, la formation de complexe coloré stable par interaction  $\pi$ -anion lors de l'association du composé **I-24** avec les halogénures pourrait être utilisée dans la conception de récepteurs dédiés à la détection d'anions.

### 2.2.2. 1,3,5-Triazine

En 2002, lors d'une étude *ab initio* en chimie théorique Mascal *et coll.*<sup>[26]</sup> mettent à jour la formation d'interactions entre la triazine ( $Q_{zz} = 0,9 \text{ B}^{[44]}$ ) ou la tétrafluorotriazine et différents anions en phase gaz. Ces complexes stables, formés par interaction  $\pi$ -anion, se sont avérés avoir une énergie d'association de l'ordre de  $-42 \text{ kJ/mol}$  pour la triazine et de  $-84 \text{ kJ/mol}$  avec la tétrafluorotriazine. L'utilisation du motif triazine pour la reconnaissance moléculaire a pu être possible *via* son incorporation dans une structure de type hétéro-calixarène **I-25** par Wang *et coll.*<sup>[45]</sup> Les constantes d'association déterminées en présence de chlorure ( $K_a = 4246 \text{ M}^{-1}$ ) et de fluorure ( $K_a = 4036 \text{ M}^{-1}$ ) dans l'acétonitrile ainsi que la géométrie du complexe d'inclusion constituent un faisceau de preuves concordantes d'une interaction  $\pi$ -anion entre les différents partenaires (**figure 13**).



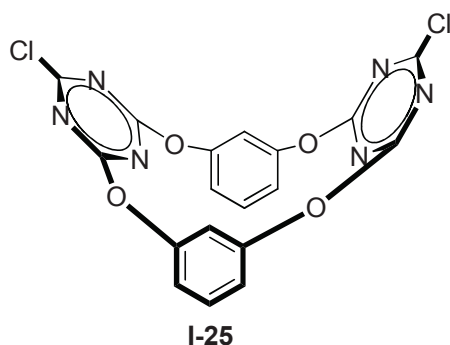


Figure 13 : Structure du tétraoxacalix[2]arène[2]triazine **I-25**. Illustration adaptée de la référence<sup>[46]</sup>

Les auteurs ont étendu la gamme de partenaires anioniques à des géométries non sphériques. Une série d'expériences a pour cela été réalisée dans le même solvant sur des anions de géométrie linéaire ( $\text{NCS}^-$ ), triangulaire ( $\text{NO}_3^-$ ), pyramidale ( $\text{BF}_4^-$ ) et octaédrique ( $\text{PF}_6^-$ ). Les constantes d'association pour la formation du complexe 1 :1 en présence de ces différents anions ont pu être déterminées par titration en spectroscopie d'émission de fluorescence. Une augmentation de la constante d'association entre les partenaires est observée selon l'ordre suivant  $\text{I-25}:\text{NCS}^-$  ( $239 \text{ M}^{-1}$ ) <  $\text{I-25}:\text{PF}_6^-$  ( $291 \text{ M}^{-1}$ ) <  $\text{I-25}:\text{BF}_4^-$  ( $673 \text{ M}^{-1}$ ) <  $\text{I-25}:\text{Cl}^-$  ( $4246 \text{ M}^{-1}$ ) <  $\text{I-25}:\text{NO}_3^-$  ( $16950 \text{ M}^{-1}$ ). La tendance des constantes d'association observée le long de cette série s'explique par la formation d'interactions  $\pi$ -anion et  $\pi$ -doublet non-liant qui apparaissent être plus favorables en présence de l'anion nitrate. Les caractéristiques structurales de ces différents complexes ont pu être étudiées par diffraction des rayons X. Ces analyses révèlent une diminution de la distance entre les deux cycles triazines et de l'angle dièdre formé par ces derniers par rapport aux valeurs observées sur le récepteur **I-25** seul. Le tétraoxacalix[2]arène[2]triazine **I-25** semble donc adapter la taille et la forme de sa cavité en fonction de l'anion présent par un phénomène d'ajustement induit (figure 14).<sup>[46]</sup>

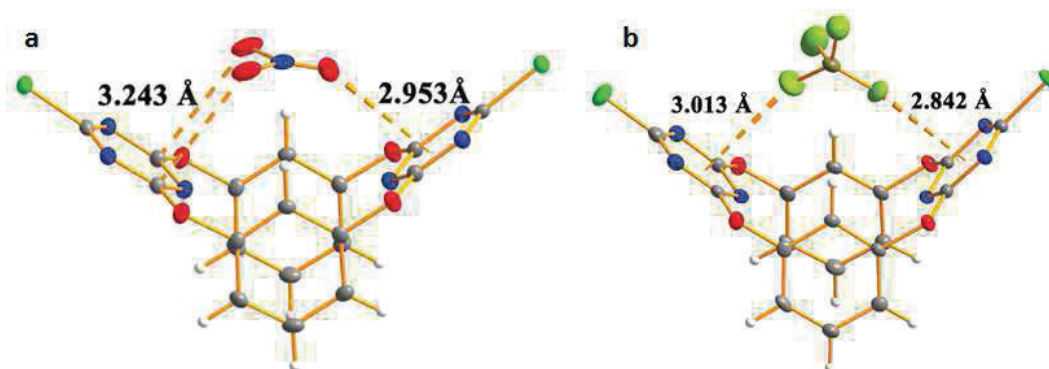


Figure 14 : Structures moléculaires des complexes (a)  $\text{Et}_4\text{N}(\text{I-25}):\text{NO}_3^-$  et (b)  $\text{Et}_4\text{N}(\text{I-25}):\text{BF}_4^-$ . Les contre ions sont omis par clarté. Illustration reprise de la référence<sup>[46]</sup>

Plus récemment, de nouveaux récepteurs amphiphiles à anions ont été conçus en fonctionnalisant la couronne inférieure de l'hétéro-calixarène **I-25**, précédemment décrit, par des amides. D'après les analyses menées en spectroscopie de diffusion de la lumière (DLS), les objets obtenus dans un mélange THF/eau forment par auto-assemblage des vésicules stables dans lesquelles la cavité du macrocycle est positionnée en surface (figure 15). En outre, la présence d'un invité anionique entraîne une augmentation de la taille de la vésicule selon l'ordre suivant  $\text{F}^- < \text{ClO}_4^- < \text{SCN}^- < \text{BF}_4^- < \text{Br}^- < \text{Cl}^- < \text{NO}_3^-$ . L'évolution de la taille de la

vésicule étant presque en adéquation avec celle des constantes d'associations observées en présence du récepteur **I-25**, il apparaît qu'une forte affinité entre les partenaires induit une taille de vésicule plus importante.<sup>[47]</sup> De plus, il semble raisonnable de penser que l'ajustement du calixarène **I-25** induit par la présence d'anions entraîne un phénomène de dilatation ou de contraction de la vésicule.

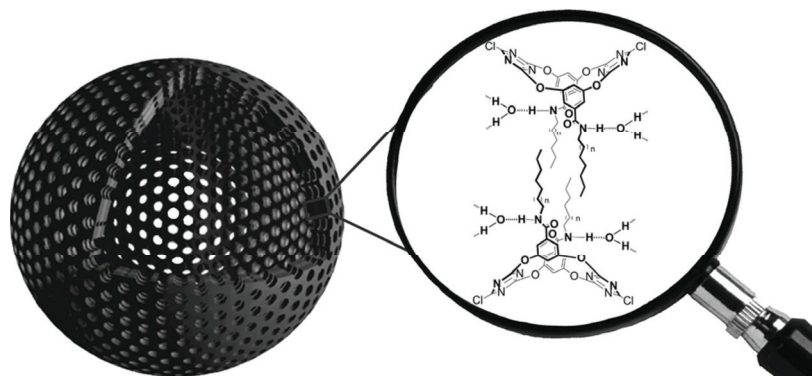


Figure 15 : Illustration schématique d'une vésicule. Illustration reprise de la référence <sup>[47]</sup>

### 2.2.3. NDIs (1,4,5,8-Naphtalenediimide)

Les 1,4,5,8-Naphtalenediimides (NDIs) sont des composés constitués d'un cœur naphthalène substitué par deux groupements imides électro-attracteurs sur les positions notées précédemment. Composés planaires, neutres avec une excellente stabilité thermique et oxydative, ils sont accessibles à partir d'une procédure simple *via* une condensation entre le dianhydride de 1,4,5,8-naphtalenetetracarboxylique commercial et une amine primaire dans un solvant à haut point d'ébullition comme le DMF. Les NDIs portant un substituant alkyle sur l'azote sont souvent fluorescents et possèdent une bande d'absorbance dans le domaine de l'Ultra-Violet proche du visible (~400 nm). Comparé à l'hexafluorobenzène dont le moment quadrupolaire de +9,5 B, le NDIs *N*-méthylé **I-26** (figure 11), possède un moment quadrupolaire de +18,6 B. Son accessibilité synthétique, ses caractéristiques spectrales et électroniques en font donc un candidat de choix pour l'étude de la formation d'interaction  $\pi$ -anion.<sup>[30, 48-50]</sup> La capacité des NDIs à se lier à des partenaires anioniques par interaction  $\pi$ -anion a été mise en évidence par Matile *et coll.*<sup>[51]</sup> sur une série de NDIs en présence des anions chlorure, bromure et nitrate grâce à une analyse par spectrométrie de masse ESI/MS/MS en combinaison avec des calculs théoriques (figure 16). L'ensemble des NDIs étudié forme des complexes stables avec une énergie d'association de -79 à -138 kJ/mol en phase gaz. Cette stabilité décroît avec la diminution de la  $\pi$ -acidité des NDIs selon l'ordre suivant : **I-30** > **I-29** > **I-28** > **I-27**. L'affinité de ces différents récepteurs en présence des invités testés suit l'ordre  $\text{Cl}^- > \text{Br}^- > \text{NO}_3^-$ , sans une explication des auteurs sur la tendance observée.

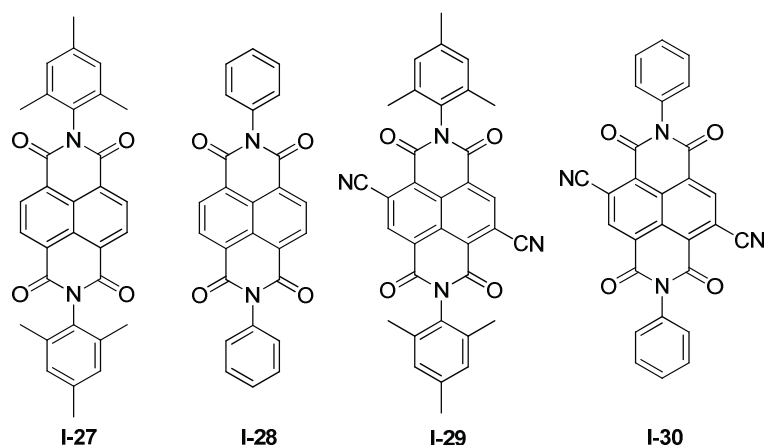


Figure 16 : Structures de NDIs utilisées pour la mise en évidence de l'interaction  $\pi$ -anion.

Par la construction de structures originales constituées d'un noyau polyNDIs adéquat pour l'interaction  $\pi$ -anion, et de bras éthylènediamineglycines *N*-protégées par un groupement tert-butoxycarbonyle, cette équipe a pu réaliser le transport moléculaire de différents anions, principalement des chlorures, à travers une bicouche lipidique dans laquelle le poly(NDI) a été préalablement inséré (**figure 17**).<sup>[52]</sup>

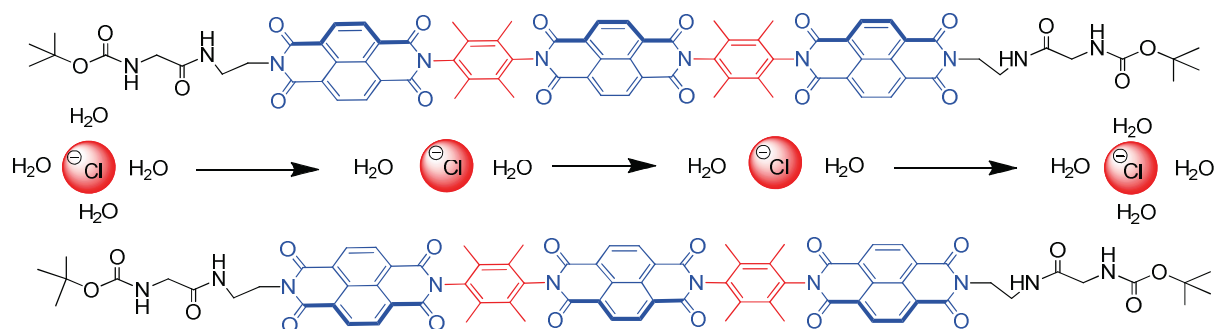


Figure 17 : Représentation du concept de transport d'anions par interaction  $\pi$ -anion. Illustration adaptée de la référence <sup>[52]</sup>

Le transport moléculaire a pu être mis en évidence par spectroscopie d'émission en fluorescence. L'expérience consiste en l'ajout d'une base à une solution contenant un sel à concentration fixée (NaCl par exemple) ainsi qu'un mélange de transporteurs et de vésicules. A l'intérieur de ces vésicules est présent le sel en même concentration qu'à l'extérieur ainsi qu'un fluorophore dont les caractéristiques spectrales sont dépendantes du pH. Ce dernier est absent de la solution externe contenant les vésicules (**figure 18**). Le transport étudié est antiport, c'est-à-dire que lors de l'ajout de base, un échange ionique entre les anions hydroxydes présent à l'extérieur de la vésicule et les anions chlorures à l'intérieur de la vésicule a lieu. Cet échange entraîne une augmentation du pH intra-vésiculaire dont découle une extinction du signal d'émission du fluorophore détectée par spectroscopie de fluorescence. L'expérience est reproduite à différentes concentrations en transporteur. Toutes ces manipulations permettent d'extraire l'EC50 qui correspond à la concentration effective en transporteur où le fluorophore a perdu 50 % d'intensité en émission de fluorescence. Ce paramètre est donc lié à l'activité du transporteur : plus il est bas, plus le composé est un bon transporteur.<sup>[53]</sup>

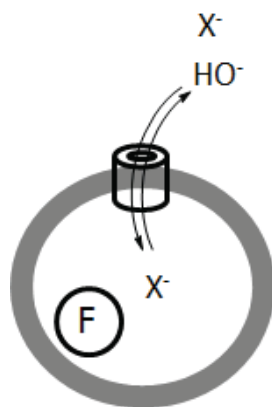


Figure 18 : Illustration de l'expérience menée pour la détection du phénomène de transport moléculaire. F : fluorophore. Illustration adaptée de la référence <sup>[53]</sup>

Des expériences similaires ont été menées avec les monomères **I-27**, **I-28**, **I-29** et **I-30**. Pour chaque monomère l'EC50 a été calculé. Les meilleures activités de transport sont obtenues pour le NDIs le plus  $\pi$ -acide **I-30** avec un EC50 de 0,33  $\mu\text{M}$  par rapport au NDIs **I-27** dont l'EC50 est de 37  $\mu\text{M}$ . Ces résultats semblent montrer que l'interaction  $\pi$ -anion est un outil potentiel pour le transport moléculaire.<sup>[51, 54]</sup>

### 2.3. Les Fluoroarènes

Dans la précédente partie, nous avons vu qu'un nombre important de composés hétérocycliques avait été employé pour l'étude de l'interaction  $\pi$ -anion. Les études théoriques pionnières menées conjointement par Alkorta,<sup>[32]</sup> Déjà<sup>[33]</sup> ont montré que les composés aromatiques poly-substitués par des atomes de fluor (ou fluoroarènes) pouvaient également être impliqués dans des interactions  $\pi$ -anion. Par exemple, l'hexafluorobenzène ( $Q_{zz} = +9,5$  B) établit une interaction favorable en phase gaz de -53,5 kJ/mol en présence d'anions cyanure ou chlorure et de -77,8 kJ/mol avec l'anion fluorure.<sup>[32]</sup> En 2006, il a été démontré, par spectroscopie UV/visible, pour la première fois qu'en solution des fluoroarènes pouvaient établir ce type d'interaction.<sup>[55]</sup> Depuis de nombreux systèmes comprenant des composés aromatiques perfluorés ont confirmé cette propriété.<sup>[44]</sup> Dans la suite de cette partie nous développerons quelques études choisies concernant la mise en évidence de cette interaction en solution ainsi que son utilisation pour l'encapsulation ou le transport moléculaire.

#### 2.3.1. Mise en évidence de l'interaction $\pi$ -anion en solution impliquant des fluoroarènes

Dans le cas des fluoroarènes la stratégie mise en place pour mettre en évidence l'interaction  $\pi$ -anion engage un système moléculaire impliquant deux classes d'interaction avec un partenaire anionique. Le composé **I-31** possède, par exemple, un site donneur de liaisons hydrogènes et un groupement pentafluorophényle déficient en électrons. L'homologue non-fluoré **I-32** sert de système de référence (**figure 19**). Par titration des différents objets **I-31** et **I-32** à l'aide de solutions d'anions chlorure, bromure et iodure par spectroscopie RMN du proton dans du chloroforme, il apparaît que seul le système fluoré **I-31** s'associe avec les ions halogénures, les constantes d'associations restant modestes, de l'ordre 30  $\text{M}^{-1}$  (**figure 19**). L'association entre les deux partenaires est donc possible du fait de la présence des deux sites d'interaction, l'interaction  $\pi$ -anion étant indispensable.

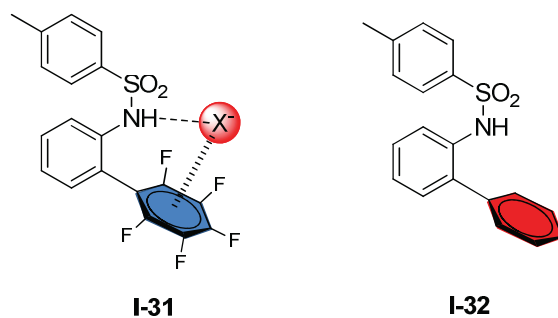


Figure 19 : Représentation des différents systèmes étudiés par Johnson *et coll.* A gauche le système présentant un fluoroarène I-31 qui seul s'associe aux invités testés, à droite son homologue dépourvu de fluor I-32. Illustration adaptée de la référence <sup>[55]</sup>

A l'aide du même type de système moléculaire à deux sites d'interaction par liaison hydrogène et interaction  $\pi$ -anion, Giese *et al.*<sup>[56]</sup> ont réalisé une étude sur trois récepteurs benzylamides (**figure 20**). Les constantes d'associations avec différents halogénures ont pu être obtenues par titration en spectroscopie RMN du proton dans du chloroforme, l'association étant légèrement plus forte avec le composé **I-33** possédant le cycle aromatique pentafluoré en présence de chlorure ( $237 \text{ M}^{-1}$ ) comparativement au composé **I-34** dichloré ( $163 \text{ M}^{-1}$ ). Cette tendance est également observée pour les autres halogénures testés (bromure et iodure). Pour le composé ditopique **I-35**, la constante d'association avec le chlorure est plus de dix fois supérieure à celle observée avec le composé monotopique **I-33**. Lorsque l'on s'attarde sur les caractéristiques thermodynamiques, une additivité des enthalpies libres d'association semble être présente lorsque l'on passe du récepteur **I-33** ( $\Delta G_{\text{I-33/Cl}} = -13,5 \text{ kJ/mol}$ ) et le récepteur **I-35** ( $\Delta G_{\text{I-35/Cl}} = -20,9 \text{ kJ/mol}$ ).

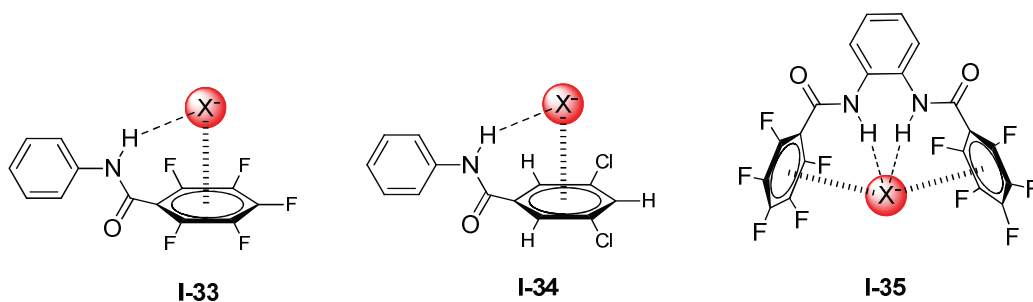


Figure 20 : Représentation des différents systèmes étudiés par Giese *et al.* Illustration adaptée de la référence <sup>[56]</sup>

### 2.3.2. Utilisation de cavitands à motifs fluoroarène pour l'encapsulation

La conception de systèmes de type cavitand ou hemi-cavitand pouvant reconnaître des anions par interaction  $\pi$ -anion a également été reportée par Gosh *et coll.*<sup>[57-58]</sup> (**figure 21**).

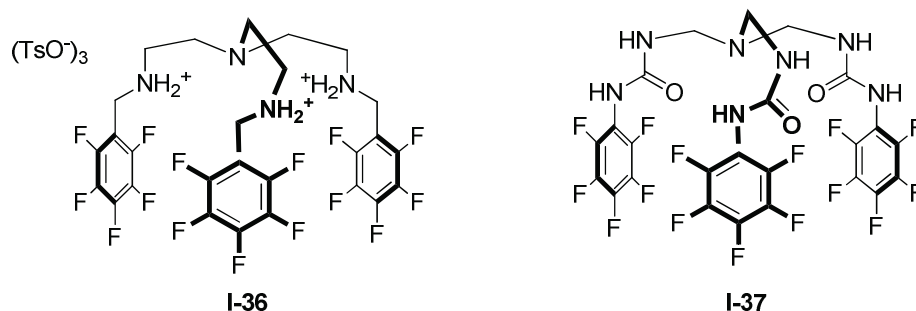


Figure 21 : Structure des amines tripodes I-36 et I-37 capables d'encapsuler des anions.

Une structure de type tris(2-aminoéthyl)amine (tren) substituée par trois groupements pentafluorophényl **I-36** a été choisie pour réaliser cette étude. Les constantes d'association entre **I-36** et les ions bromures et chlorures obtenues par titration en spectroscopie RMN du proton dans du diméthylsulfoxyde sont respectivement 2 à 6 fois plus importantes que celle déterminée avec l'homologue non-fluoré de **I-36** ( $K_a = 109 \text{ M}^{-1}$  et  $363 \text{ M}^{-1}$ ). La structure cristallographique obtenue révèle que l'anion est bien encapsulé, avec une stœchiométrie 1 :1, grâce à plusieurs interactions impliquant un des atomes d'hydrogène de chaque ammonium et deux interactions  $\pi$ -anion (**figure 22**). L'interaction  $\pi$ -anion semble donc avoir une contribution essentielle dans la séquestration de l'anion à l'intérieur de la cavité du récepteur tripodal.<sup>[44, 57]</sup>

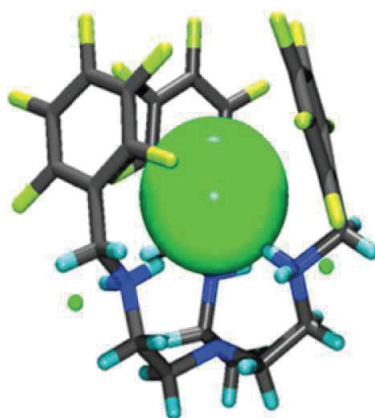


Figure 22 : Représentation d'une partie de la structure cristalline du complexe formé entre l'amine tripode I-36 et un anion chlorure. Illustration reprise de la référence<sup>[57]</sup>

Le composé **I-37** a été synthétisé afin de valider la capacité d'encapsulation d'anion d'un tel système. En comparaison avec la structure **I-36**, le composé **I-37** est un objet neutre impliquant des jonctions urées entre la tren et les unités pentafluorophényl. Une titration en spectroscopie RMN du proton, dans du diméthylsulfoxyde, du composé **I-37** en présence d'une série d'anions montre une forte sélectivité vis-à-vis de l'anion dihydrogène phosphate ( $\text{H}_2\text{PO}_4^-$ ) par rapport aux anions nitrate ( $\text{NO}_3^-$ ), perchlorate ( $\text{ClO}_4^-$ ) ou acétate ( $\text{CH}_3\text{CO}_2^-$ ). De plus la constante d'association avec l'anion  $\text{H}_2\text{PO}_4^-$  ( $K_a = 33 \cdot 10^4 \text{ M}^{-1}$ ) est 10 fois supérieure à celle obtenue par une autre équipe sur le même composé non fluoré.

Comme pour le composé **I-36**, une structure cristallographique a pu être obtenue et révèle la formation d'un complexe 2 :2 impliquant un réseau de liaisons hydrogènes et d'interactions  $\pi$ -anion en phase solide (**figure 23**).<sup>[44, 58]</sup>

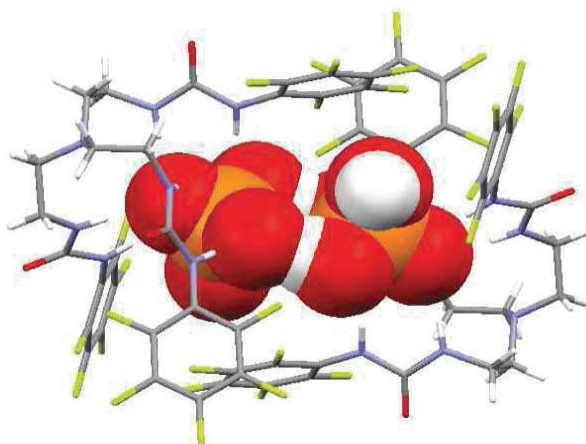


Figure 23 : Représentation mixte d'un dimère de  $\text{H}_2\text{PO}_4^-$  ("Space-filling") à l'intérieur d'une pseudo-cage (bâton) constituée de deux unités I-37. Illustration reprise de la référence<sup>[58]</sup>

### 2.3.3. Association versus Transport moléculaire

Comme cela a été mentionné précédemment, l'unité pentafluorophényle est un monomère potentiel pour élaborer des récepteurs exploitant l'interaction  $\pi$ -anion pour la reconnaissance d'invités.<sup>[44]</sup> En suivant cette démarche, Matile *et coll.*<sup>[59]</sup> ont conçu des cavitands pour le transport d'anions à travers une bicouche lipidique. Leur choix s'est porté sur les calixarènes **I-38** et **I-39** qui offrent à la fois un site d'association avec les cations ammoniums sur la couronne supérieure et une couronne inférieure permettant l'ancrage de groupements fluorophényles adéquate pour l'interaction avec un partenaire anionique (**figure 24**).

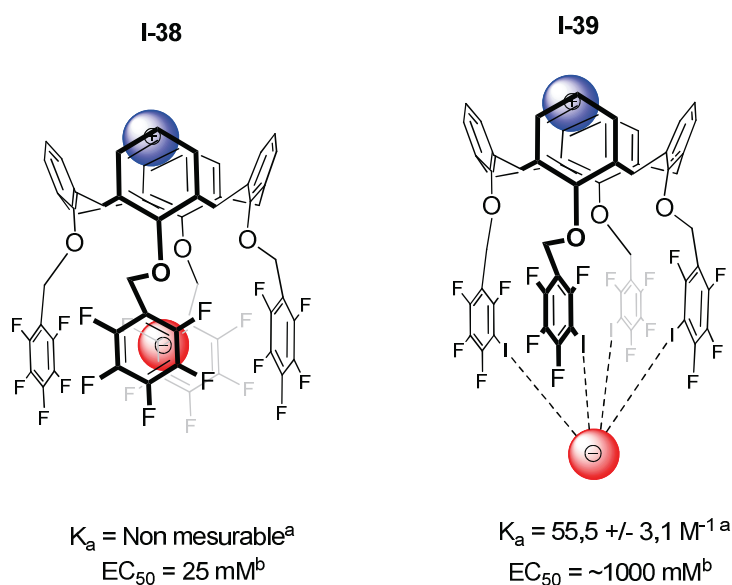


Figure 24 : Structure moléculaire de deux récepteurs ditopiques I-38 et I-39 étudiés par Matile *et coll.* (a) Constante de dissociation obtenue en présence de chlorure de tetraméthylammonium (TMACl) par titration RMN. (b) Concentration effective nécessaire pour atteindre 50% d'activité ( $\text{EC}_{50}$ ). Illustration reprise de la référence<sup>[59]</sup>

D'après les calculs DFT, il apparaît que le composé **I-38** forme exclusivement des interactions  $\pi$ -anion en présence de chlorure contrairement au composé **I-39**. Pour ce dernier, seule la formation de liaisons halogènes entre l'iode du groupement tétrafluorophényle appauvri en électrons et l'anion est observée (**figure 24**).<sup>[60]</sup> L'étude de l'activité de transport de ces calix[4]arènes réalisée par spectroscopie de fluorescence a permis de déterminer leur EC50 (voir paragraphe 2.2.3). Avec un EC50 de 25 mM, le récepteur **I-38**, où seule l'interaction  $\pi$ -anion est possible, montre la plus grande activité de transport. L'introduction d'un donneur de liaison halogène par simple substitution d'un atome de fluor par un atome d'iode entre le calix[4]arène **I-38** et **I-39** montre une hausse significative de l'EC50 (~1000 mM). Une titration par spectroscopie RMN du fluor dans de l'acétone permet de quantifier l'association entre l'anion chlorure et le composé **I-39** ( $K_a = 55,5 \text{ M}^{-1}$ ), association qui n'est pas détectable par la même technique avec le composé **I-38**. L'incapacité de **I-39** à réaliser le transport d'anions peut s'expliquer par une trop forte association impliquant les liaisons halogènes entre le chlorure et les atomes d'iodes du calix[4]arène, entraînant donc une séquestration de l'anion. Selon les auteurs, la meilleure activité de transport obtenue pour le composé **I-38** montre le potentiel de l'interaction  $\pi$ -anion en général et plus particulièrement dans le transport moléculaire.<sup>[59]</sup>

## 2.4. Conclusion

L'interaction  $\pi$ -anion, entre un arène déficient en électrons et un anion, a notamment été étudiée à l'aide de systèmes hétérocycliques aromatiques. En présence d'anion, une variation du déplacement chimique des protons du récepteur permet de détecter cette interaction par spectroscopie RMN du proton. L'apparition d'une bande de transfert de charge correspondant à la transition électronique de la HOMO du donneur d'électrons (l'anion) à la LUMO de l'accepteur d'électron (le récepteur) permet de mettre également en évidence ce phénomène, que cela soit en spectroscopie d'absorption par UV-visible ou d'émission par fluorescence. Néanmoins, il apparaît que la spectroscopie RMN du fluor ne permet pas déterminer la présence d'une association entre un anion et un récepteur perfluoré. Dans ces systèmes moléculaires fluoroarènes, cette interaction est difficile à détecter du fait de sa faible amplitude énergétique. Elle doit généralement être combinée avec une autre interaction non-covalente par exemple de type liaison hydrogène pour avoir une enthalpie libre d'association mesurable macroscopiquement. Pour autant, il semble que l'enthalpie libre d'association croît proportionnellement avec les nombres d'unités perfluoroarènes présent sur un récepteur moléculaire. Du fait de cette caractéristique et de la disponibilité synthétique de précurseurs perfluoroarènes, il apparaît que l'incorporation de ce motif dans une structure macrocyclique soit une alternative de choix dans l'obtention d'objets aptes à reconnaître des anions par interactions  $\pi$ -anion. De plus la conception d'un tel composé pourrait se réaliser par effet « template » et serait une première utilisation de cette interaction non-covalente en chimie combinatoire dynamique.



### 3. Résultats et discussions

#### 3.1. Présentation de la publication

Depuis la découverte des éthers-couronne par Pederson en 1967,<sup>[2]</sup> l'élaboration par « effet template » de macrocycles consacrés à la reconnaissance moléculaire suscite un intérêt croissant de la part de la communauté chimique (partie 1.1 et 1.2). En exploitant l'effet « template » et les forces motrices qui peuvent affecter un auto-assemblage covalent, nous avons récemment obtenu par une procédure « one pot » de chimie combinatoire dynamique une nouvelle famille de *para*-cyclophanes aux propriétés de reconnaissance moléculaire complémentaires, les dyn[n]arènes (**figure 25**).<sup>[61]</sup>

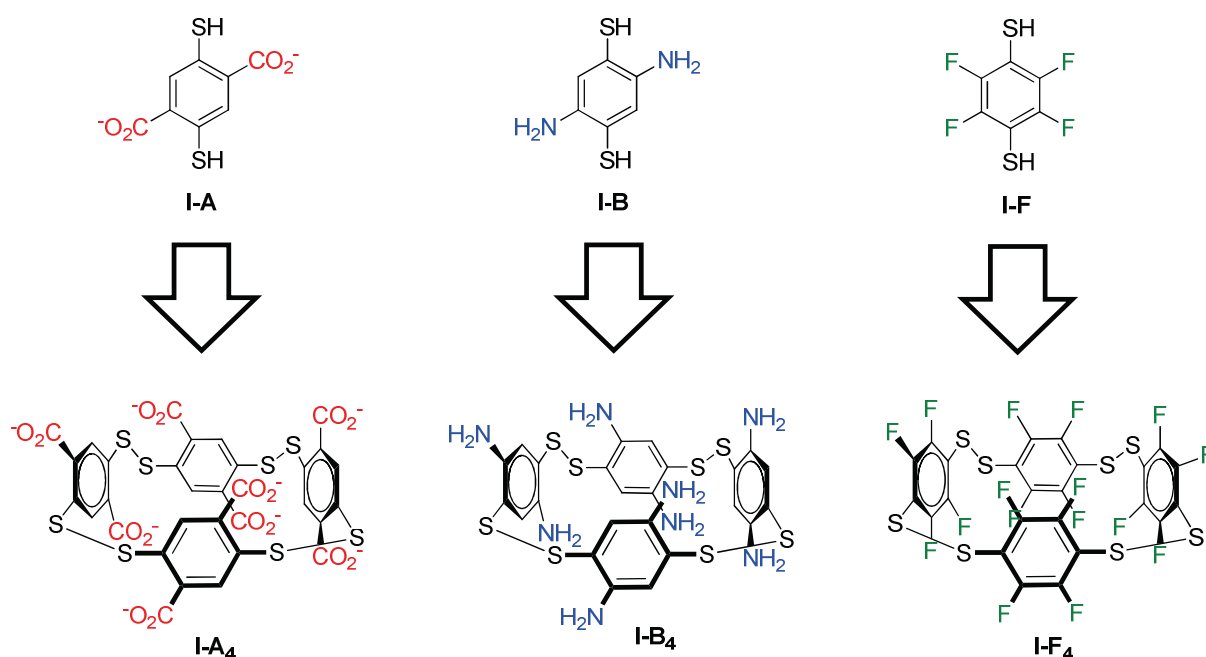


Figure 25 : Représentation des différents membres de la famille de dyn[4]arène I-A<sub>4</sub>, I-B<sub>4</sub> et I-F<sub>4</sub> obtenue par auto-assemblage à partir des briques moléculaires I-A, I-B et I-F.

Basés sur des briques moléculaires de type 1-4-dithiophénol bis- ou tétra-fonctionnalisées reliées par des ponts disulfures, ces *para*-cyclophanes peuvent être générés par auto-assemblage spontané en milieu aqueux neutre ou organique. La séparation du « template »-produit est conduite par précipitation sélective du macrocycle et ouvre la voie vers des synthèses à l'échelle du gramme fournissant assez de matière pour réaliser des études approfondies de ces nouvelles architectures en l'absence et présence de partenaires. Il s'est avéré que la nature de la fonction chimique présente sur le cycle aromatique influençait drastiquement les propriétés de reconnaissance moléculaire de l'objet ainsi que les forces motrices guidant l'auto-assemblage. Dans la suite de cette section, l'étude des dyn[4]arènes I-A<sub>4</sub> et I-B<sub>4</sub>, réalisée en partenariat avec d'autres doctorants de l'équipe, sera brièvement présentée. Nous allons ensuite, plus particulièrement, nous intéresser au dyn[4]arène I-F<sub>4</sub> et notamment à ses caractéristiques structurales et ses propriétés de reconnaissance moléculaire.

### 3.1.1. Le dyn[4]arène octacarboxylate I-A<sub>4</sub>

C'est en 2006 que l'objet octacarboxylate **I-A<sub>4</sub>** a été synthétisé par effet « template », à partir de la brique moléculaire 1,4-dithiophénol-2,5-dicarboxylate **I-A** en milieu aqueux neutre, lors de la recherche d'un récepteur pour un ligand biogénique de l'ADN, la spermine **I-40** (**figure 26**).<sup>[62]</sup> Cet objet, isolé par HPLC-préparative, s'est avéré avoir une forte affinité ( $K_a = 4,5 \cdot 10^7 \text{ M}^{-1}$ ) pour la spermine avec laquelle il forme un complexe d'inclusion.

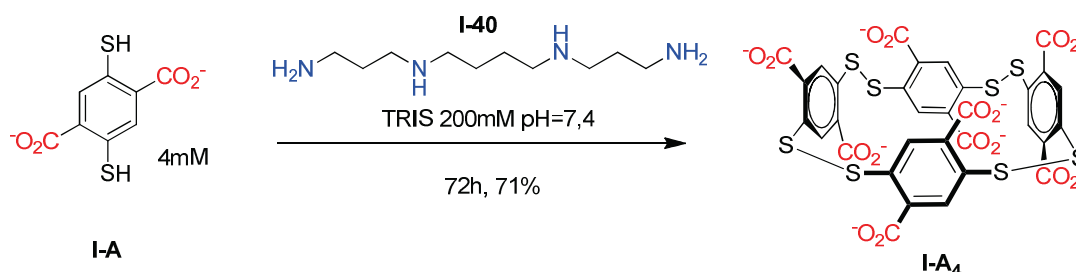


Figure 26 : Schéma de la synthèse de dyn[4]arène I-A<sub>4</sub> par auto-assemblage en présence de spermine I-40 comme "template".

Plus récemment, notre équipe a consolidé la stratégie de synthèse par effet « template » en y adjoignant une procédure de précipitation sélective permettant une séparation « template »-macrocycle et l'obtention de l'objet souhaité quantitativement avec une pureté analytique et à l'échelle du gramme. Une vaste étude de reconnaissance moléculaire par titration microcalorimétrique isotherme (ITC) a pu être réalisée et montre que le dyn[4]arène **I-A<sub>4</sub>**, très riche en électrons, se lie spécifiquement à des polyamines fragments parents de la spermine comme la butane-1,4-diamine ( $K_a = 1,3 \cdot 10^7 \text{ M}^{-1}$ ).<sup>[61]</sup> Une analyse des contributions thermodynamiques responsable de l'affinité et de la sélectivité lors de l'association entre ce macrocycle et une série d' $\alpha,\omega$ -alkyle-diamines, basée sur des données expérimentales et des calculs en chimie théorique, sera présentée dans le chapitre 2 de mon exposé.

### 3.1.2. Le dyn[4]arène polyamine I-B<sub>4</sub>

L'auto-assemblage de la brique moléculaire 2,5-diamino-1,4-dithiophénol **I-B** en milieu aqueux neutre mène exclusivement au tétramère **I-B<sub>4</sub>** que ce soit en présence ou en l'absence de « template » (**figure 27**). Obtenu par précipitation, cet objet n'est soluble que dans le DMSO, solvant fortement dissociant. Les analyses menées par spectroscopie RMN du proton dans ce solvant, à une concentration de 10 mM, montrent que cet objet est partiellement agrégé *via* des liaisons hydrogènes intermoléculaires et replié en raison de liaisons hydrogènes intramoléculaires. L'agrégation et le repliement sont vraisemblablement les forces motrices qui guident l'auto-assemblage de cet objet (**figure 4d**). Les analyses en spectroscopie RMN et les modélisations par calculs DFT en chimie théorique ont permis de proposer un modèle qui révèle deux sites pouvant interagir avec des partenaires zwitterioniques de longueur correspondante. Un ensemble de titrations réalisé en spectroscopie UV-visible dans un mélange DMSO/AcONH<sub>4</sub> (95/5) révèle effectivement que le dyn[4]arène **I-B<sub>4</sub>** reconnaît sélectivement les composés zwitterioniques et plus particulièrement certains amino-acides comme la  $\beta$ -Alanine ( $K_a = 1,6 \cdot 10^4 \text{ M}^{-1}$ ).<sup>[61]</sup>

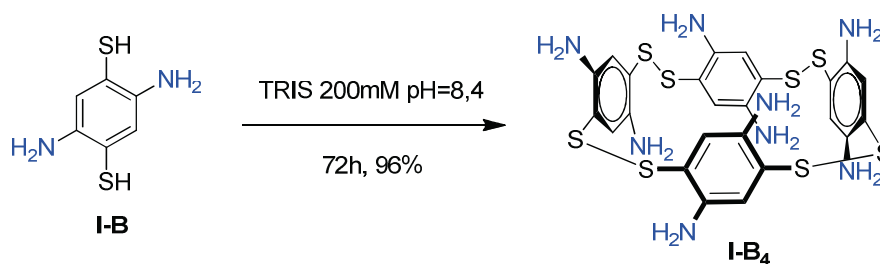


Figure 27 : Schéma de la synthèse par auto-assemblage du dyn[4]arène I-B<sub>4</sub>.

Dans la suite de ce chapitre, nous nous concentrerons plus particulièrement sur le dyn[4]arène perfluoré I-F<sub>4</sub>. La formation de l'objet et ses caractéristiques structurales seront tout d'abord exposées puis ses propriétés de reconnaissance moléculaire seront détaillées. Nous décrirons ensuite les essais menés pour obtenir des objets linéaires ou macrocycliques de tailles supérieures basés sur la même famille de briques. Enfin seront présentées les premières chimiothèques combinatoires dynamiques d'hétérodyn[n]arènes basées sur les briques moléculaires I-A, I-B et I-F.

### 3.2. Synthèses, auto-assemblage et études structurales du dyn[4]arène I-F<sub>4</sub>

#### 3.2.1. Synthèse de la 2,3,5,6-tetrafluoro-1,4-dithiophenol I-F

La brique moléculaire I-F a été obtenue selon la voie de synthèse décrite par Raasch.<sup>[63]</sup> En deux étapes, le composé I-43 est synthétisé grâce à une réaction de carbamatation sans solvant à haute température sur la tetrafluorohydroquinone commerciale I-41, suivi d'un réarrangement thermique de Newmann-Kwart. Par une simple saponification, le composé I-F souhaité peut être obtenu quantitativement. Les rendements obtenus sont sensiblement similaires à ceux décrit par Raasch. Toutefois en doublant le temps de réaction lors de l'étape de réarrangement, on peut améliorer le rendement d'environ 10% par rapport au protocole initial. En outre, l'utilisation de solvant préalablement dégazé et un suivi rigoureux de la réaction permet d'avoir un rendement presque quantitatif pour l'étape de saponification par rapport au rendement de 75% initialement reporté (figure 28).

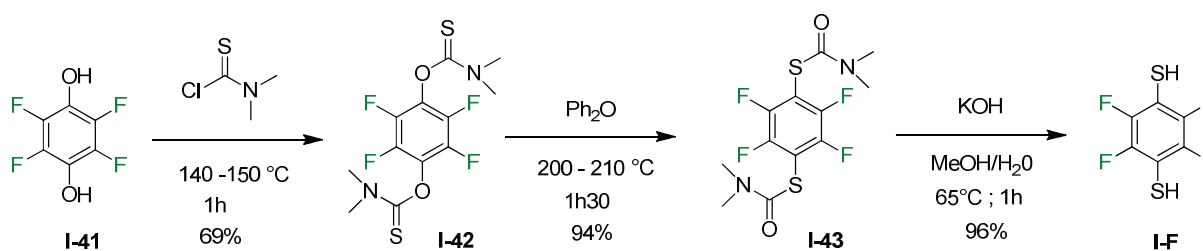


Figure 28 : Schéma de la voie de synthèse de la brique moléculaire I-F

#### 3.2.2. Formation du dyn[4]arène perfluoré I-F<sub>4</sub>

Dans la même publication, Raasch décrit la formation du tétramère I-F<sub>4</sub> par oxydation aérobie de la brique moléculaire I-F dans du DMSO. La même expérience, réitérée avec d'autres composés dithiophénols (le 1,4-benzenedithiol ; le 2,5-dimethoxy-1,4-benzenedithiol et le tetraméthyl-1,4-benzenedithiol), mène majoritairement à la formation de polymères.<sup>[63]</sup> Cette observation amène l'auteur à suggérer que le processus d'oligomérisation du composé I-F obéit à une force motrice particulière. Afin de mieux comprendre ce phénomène, nous

avons revisité l'auto-assemblage dans des conditions de réversibilité avérée, notamment en présence de « template ». Les caractéristiques structurales de l'objet formé **I-F<sub>4</sub>** ont également été étudiée que cela soit en phase liquide ou en phase solide.

L'auto-assemblage de la brique **I-F** a tout d'abord été envisagé dans un autre solvant que le DMSO qui est à la fois dissociant et fortement oxydant. Cette réaction réalisée que ce soit en milieu organique (chloroforme, tétrahydrofurane) avec une quantité catalytique de base (triéthylamine) ou en milieu aqueux tamponné neutre (**figure 29**) mène à la formation exclusive du tétramère cyclique **I-F<sub>4</sub>**. Ce composé, étant constitué de monomères aromatiques pauvres est un récepteur potentiel à anion par interaction  $\pi$ -anion. Afin d'analyser l'influence de la présence d'un partenaire extérieur durant l'auto-assemblage, des chimiothèques combinatoires dynamiques ont donc été générées en présence de « templates » riches tels que les anions halogénures (iodure, bromure, chlorure et fluorure). L'analyse compositionnelles de ces chimiothèques révèlent la formation quantitative du dyn[4]arène **I-F<sub>4</sub>**.

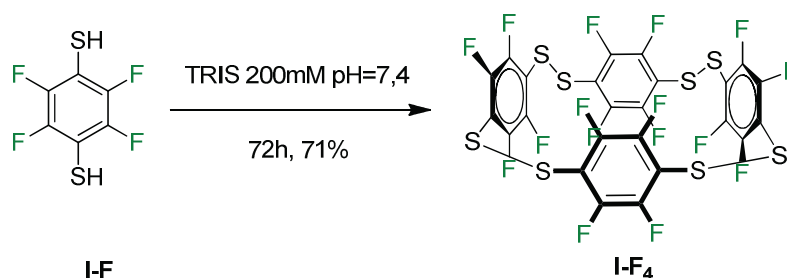


Figure 29 : Schéma de la synthèse par auto-assemblage du dyn[4]arène **I-F<sub>4</sub>**

Ces différents résultats semblent indiquer que le tétramère **I-F<sub>4</sub>** est intrinsèquement stable et que sa formation n'est ni influencée par la nature du solvant de réaction, ni par la présence de partenaires extérieurs. Afin de comprendre la force motrice mise en jeu lors de son auto-assemblage, nous avons étudié les caractéristiques structurales de cet objet par spectroscopie RMN, par diffraction des rayons X et à l'aide de calculs *ab initio* en chimie théorique.

### 3.2.3. Etudes structurales

#### 3.2.3.1. Rappel sur la chiralité de la liaison disulfure

Il a depuis longtemps été établi que la conformation d'un groupement du type R-A-B-R, où A et B sont des hétéroatomes, contenus dans un composé n'est pas linéaire.<sup>[64]</sup> En 1975, une étude en chimie théorique sur le disulfane ( $H_2S_2$ ) et le diméthylsulfane ( $Me_2S_2$ ) a révélé que la conformation la plus stable pour la liaison C-S-S-C correspondrait à un angle dièdre d'environ 90 degrés.<sup>[65]</sup> Il y a donc potentiellement deux structures possibles à ces molécules, correspondant à des stéréoisomères de conformation (conformères) caractérisés par des angles dièdres opposés. En considérant le groupement R comme prioritaire, si pour déplacer ce groupement vers le groupement R' une rotation dans le sens horaire autour de la liaison S-S est nécessaire, le descripteur stéréochimique de l'angle dièdre associé est dit **P** et est de signe positif ; dans le cas d'une rotation dans le sens antihoraire il est dit **M** et de signe négatif (**figure 30**). Il fut également établi sur le composé  $H_2S_2$  que le passage d'un stéréoisomère à l'autre se faisait soit par un état de transition cis avec une barrière de rotation de 31,4 kJ/mol ou trans avec une barrière de rotation de 20,9 kJ/mol (**figure 30**).<sup>[66]</sup>

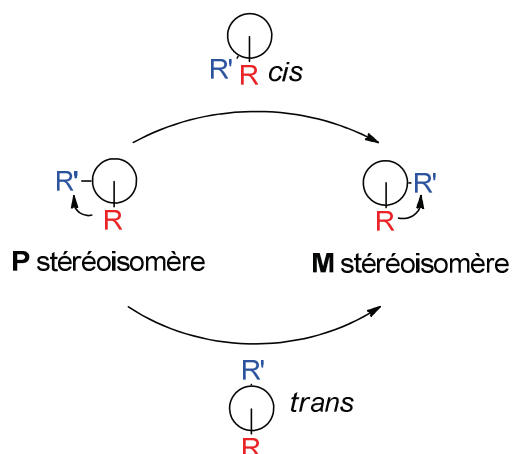


Figure 30 : Représentation schématique des deux stéréoisomères associés à la molécule R'-S-S-R. Dans ce modèle, on considère que le groupement R est prioritaire sur le groupement R' où R=R'. Nomenclature utilisée pour décrire la chiralité hélicoïdale.

En série macrocyclique polydisulfure de taille 4, on a donc potentiellement une grande variété de conformères. En extrapolant ce qui a été obtenu comme valeur d'angle dièdre pour les composés linéaires, on obtient six conformères hypothétiques dont deux composés *meso* (**MMPP**, **MPMP**), un homochiral (**PPPP/MMM**) et un hétérochiral (**PPPM/MMMP**) (figure 31). La tension de cycle pourra potentiellement modifier la valeur des angles dièdres correspondant à des conformères stables.

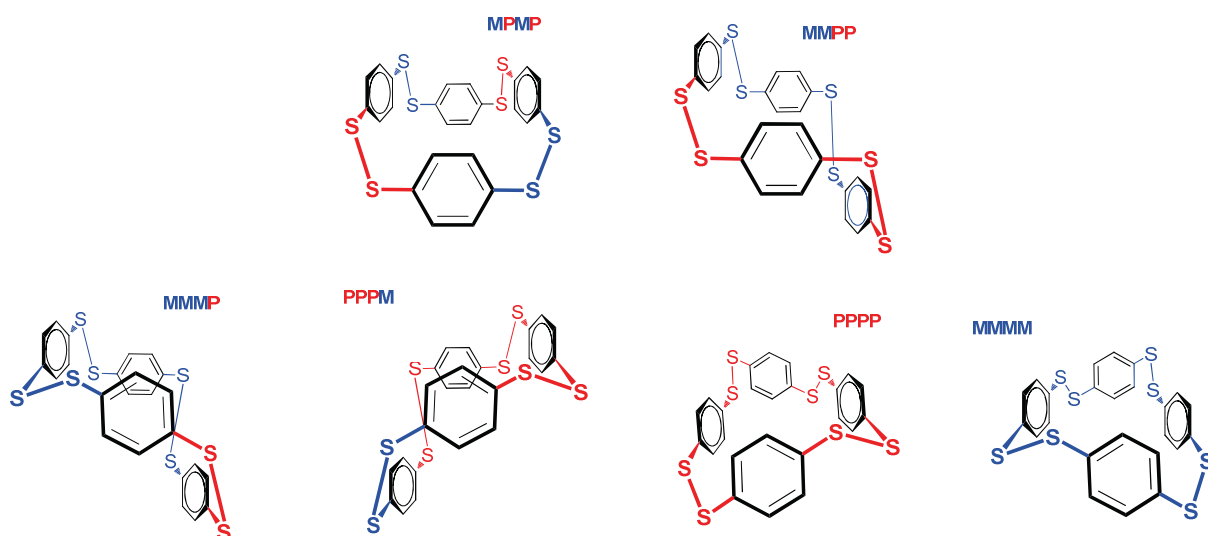


Figure 31 : Conformères potentiels obtenus pour des valeurs d'angles dièdres associés à la liaison C-S-S-C de + ou - 90 degré au sein du dyn[4]arène I-F<sub>4</sub>.

### 3.2.3.2. Analyses structurales en solution par spectroscopie RMN

#### 3.2.3.2.1. Travaux antérieurs

Le composé **I-F<sub>4</sub>** avait précédemment été analysé par spectroscopie RMN du fluor dans du chlorobenzène deutéré par Raasch en 1973. A température ambiante, cette analyse a mis en évidence la présence de trois signaux, deux majoritaires possédant la même intensité à -128,8 ppm et -132,7 ppm et un autre minoritaire à -129,9 ppm. Lors de l'augmentation de la température à 55°C, un phénomène de coalescence entraîne la disparition de tous les signaux RMN et l'apparition d'un seul signal à -131,2 ppm.<sup>[63]</sup> Ce phénomène met en évidence la présence de différentes espèces au sein de la solution. Selon l'hypothèse de l'auteur, quatre conformations du composé **I-F<sub>4</sub>** seraient présentes, chacune se rapportant à une géométrie particulière des liaisons disulfures correspondant à des angles dièdres différents : tous en trans, tous en cis, trans et cis alterné, ou cis-cis-trans-trans. En fonction de l'intensité des différents signaux observés et des conformères proposés, les deux pics majoritaires seraient potentiellement associés à deux groupes d'atomes de fluor qui proviendraient du même conformère dans lequel les ponts disulfures sont soit tous en cis soit tous en trans. Afin de mieux comprendre le paysage conformationnel de ce macrocycle et de discuter l'hypothèse émise par Raasch, des études plus approfondies en spectroscopie RMN du fluor complétées par des calculs *ab initio* en chimie théorique ont été réalisées.

#### 3.2.3.2.2. Résultats expérimentaux

Les analyses menées en spectroscopie RMN du fluor dans du chloroforme deutéré à température ambiante ont mis en lumière la présence de 5 signaux : deux singulets d'aires similaires à -128,1 ppm et -132,3 ppm, deux autres singulets moins intenses et de même aires à -129,1 ppm et -133,0 ppm ainsi qu'un dernier singulet à -129,3 ppm (**figure 32**). Afin d'observer les éventuels couplages scalaires homonucléaires, une expérience de COSY (Correlation Spectroscopy) a été réalisée et a permis d'établir l'existence de pics de corrélation entre les signaux **A** et **B** d'une part et **C** et **D** d'autre part (partie expérimentale, page 64). Ces signaux de même intensité correspondent à des fluors connectés entre eux par l'intermédiaire de liaisons covalentes et donc présents sur le même composé. L'analyse en spectrométrie de masse et en HPLC/UV-visible montrant la présence d'une seule espèce, nous avons supposé que trois conformères de la même espèce isomasse **I-F<sub>4</sub>** étaient présents en solution. Une répartition de ces différents conformères 85 % (**A/B**) ; 11 % (**C/D**) et 4 % (**E**) a pu être déduite par intégration des signaux avec une précision de  $\pm 3\%$ .

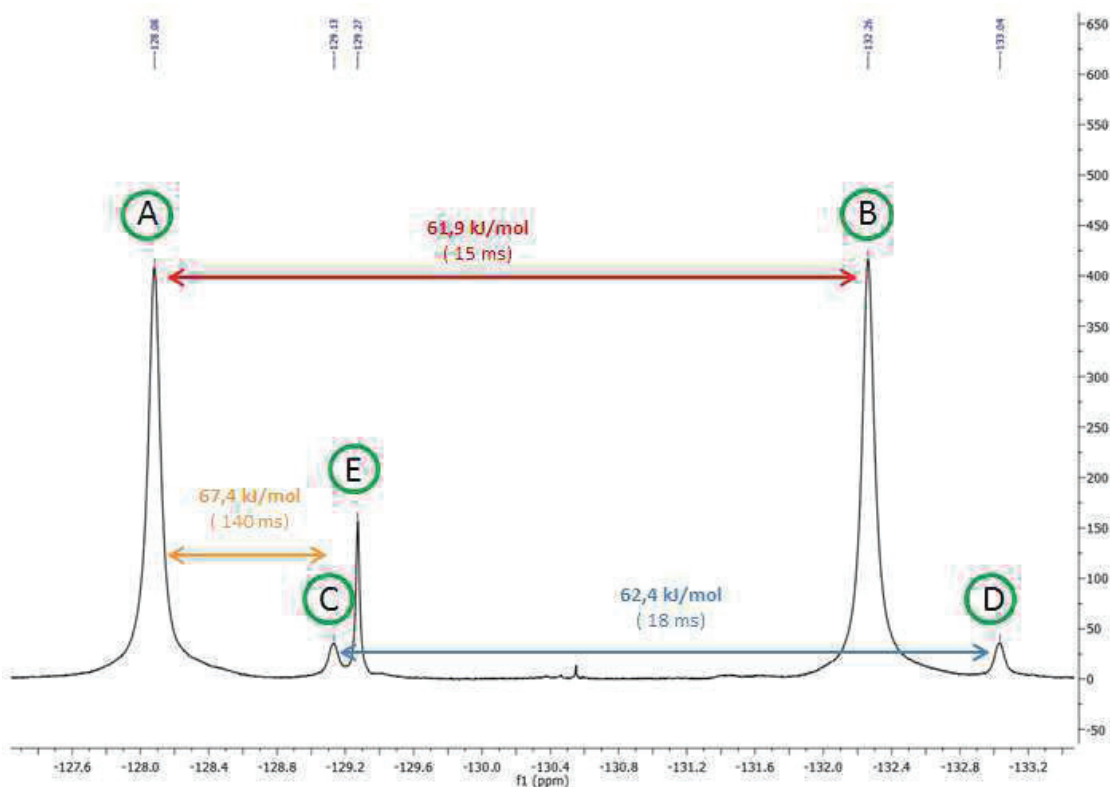


Figure 32 : Spectre RMN  $^{19}\text{F}$  de I-F<sub>4</sub> dans du  $\text{CDCl}_3$ . Barrières de rotation des phényles en rouge et en bleu. Barrière d'inter conversion entre deux conformères en orange.

Une expérience de NOESY (nuclear overhauser effect spectroscopy) a également été menée afin d'étudier l'échange de moment magnétique entre les atomes de fluor des différents composés. Cette expérience permet de mettre en évidence la présence de couplage dipolaire ou encore d'échange chimique, en effet pour des petites molécules ( $M < 2000$ )<sup>[67]</sup> si les pics de corrélation croisés ont le même signe algébrique que les pics diagonaux, on est en présence d'échange chimique. S'ils sont de signe opposé, on est en présence de couplage dipolaire.<sup>[68]</sup>

L'analyse du spectre NOESY réalisée sur le dyn[4]arène I-F<sub>4</sub> montre la présence de pics de corrélation croisés entre le signal **A** et tous les autres signaux, ou encore entre les signaux **C** et **E**, **C** et **D**. Ces pics de corrélation croisé de même signe et d'intensité similaire que les pics diagonaux, suggèrent un échange total et rapide entre ces différents atomes de fluor (**figure 33a**).<sup>[69]</sup> Pour quantifier les paramètres de cet échange, une série de spectres EXSY 1D (exchange spectroscopie) est réalisé pour chacun des signaux **A-E** (**figure 33b**). Ces expériences, nous ont permis d'extraire le temps caractéristique et l'énergie d'activation de l'échange. Un échange rapide est observé entre les signaux des différents fluors se rapportant au même conformère : **A** avec **B** (15 ms ; 61,9 kJ/mol), **C** avec **D** (18 ms ; 62,4 kJ/mol) et semble donc correspondre à la rotation des phényles autour de l'axe formé par les soufres portés par la même unité phénylique au sein du composé. En effet, l'énergie est du même ordre de grandeur que celle obtenue pour la rotation d'unités phényliques sur des pillar[5]arènes substitués (49,8 kJ/mol).<sup>[70]</sup> L'échange moins rapide (140 ms ; 67,4 kJ/mol) entre les signaux **A** et **C** appartenant à des espèces différentes serait quant à lui associé à une inter-conversion entre différents conformères. Ce phénomène sera analysé plus particulièrement dans la section 3.2.3.3.

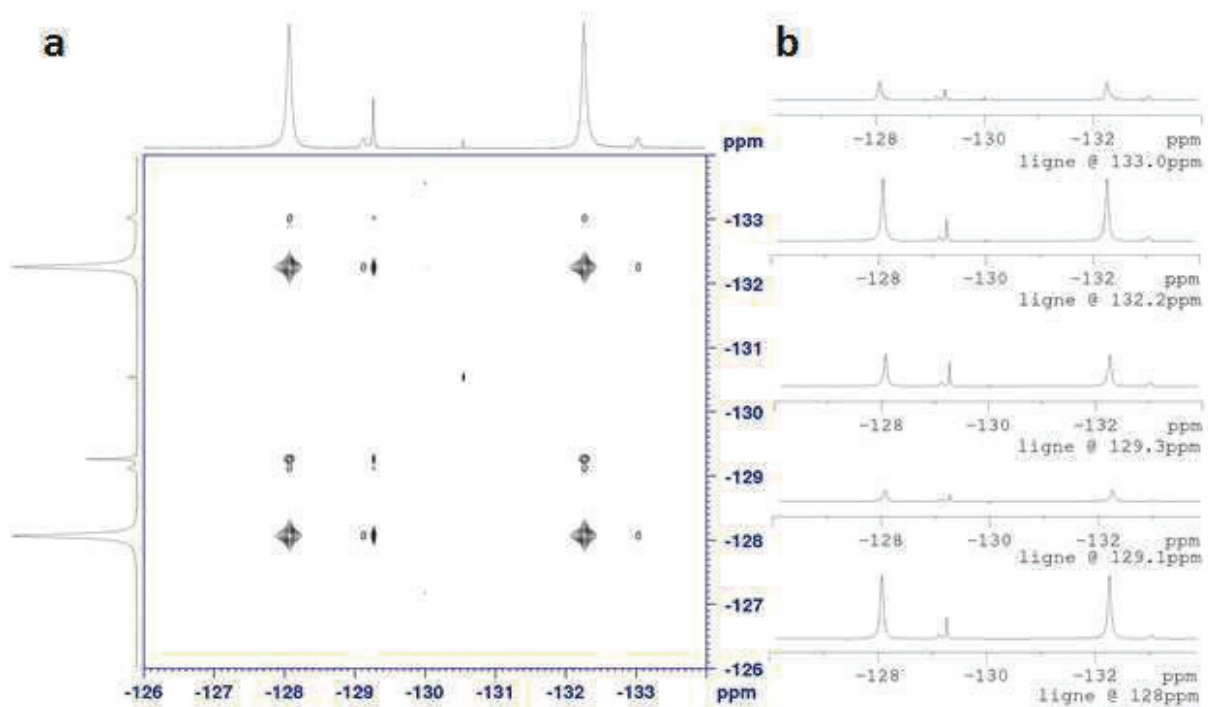


Figure 33 : Représentation des analyses NOESY réalisée sur le dyn[4]arène I-F<sub>4</sub> dans du CDCl<sub>3</sub>. (a) Spectre 2D NOESY de I-F<sub>4</sub>. (b) Spectre 1D EXSY issu de l'irradiation sélective des différents signaux.

Ces différentes analyses permettent de démontrer l'existence de trois conformères en solution et de déterminer leur distribution. Des barrières énergétiques associées à la rotation des phényles sur deux des conformères ou à l'inter-conversion d'un conformère en un autre ont également pu être mesurées grâce à un ensemble d'analyses NOESY (figure 33).

### 3.2.3.3. Etude théorique

Afin d'étayer ces résultats, des calculs *ab initio* ont été réalisés en collaboration avec le Dr. Christophe Gourlaouen du laboratoire de Chimie Quantique de l'université de Strasbourg. La géométrie des différents conformères a été optimisée grâce au logiciel ORCA au niveau de théorie MP2 (figure 34). Une correction pour le solvant (solvant implicite) a été incluse dans le calcul.

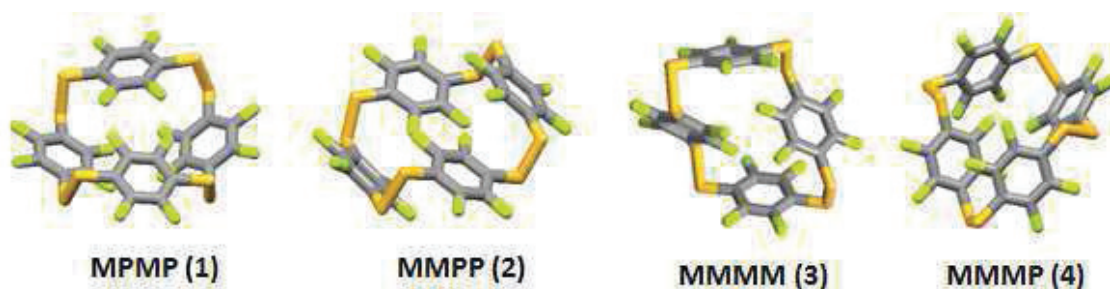


Figure 34 : Structures des différents conformères de I-F<sub>4</sub> obtenues après optimisation.



	E (kcal/mol)	$\Delta E$ (kcal/mol)	$\Delta E$ (J/mol)	Population (%)	Population exp (%)
<b>MPMP (1)</b>	-3566637,4	0,0	0	82,0	85 +/- 3
<b>MMPP (2)</b>	-3566636,4	1,0	4346	14,2	11 +/- 3
<b>MMMP (3)</b>	-3566635,6	1,8	7694	3,7	4 +/- 3
<b>MMMM (4)</b>	-3566632,8	4,6	19323	0,03	/

Tableau 1 : Résultats des énergies de stabilité des différents conformères du dyn[4]arène I-F<sub>4</sub> obtenus par calcul *ab initio* en chimie théorique. Les populations obtenues par le calcul et par intégration du spectre RMN <sup>19</sup>F sont également indiquées.

Après optimisation, le conformère le plus stable s'est avéré être le composé **MPMP**. La stabilité des conformères décroît selon l'ordre suivant **MMPP** > **MMMM** > **MMMP**. Une population théorique a pu être obtenue en utilisant la loi de Maxwell-Boltzmann (équation 1).

$$\frac{x_i}{x_j} = e^{-((\Delta G_i^0 - \Delta G_j^0)/RT)} \text{ avec } \sum x = 1$$

Équation 1: Loi de Maxwell-Boltzmann permettant de passer d'une dépendance énergétique exponentielle à une population. L'espèce la plus stable est utilisée pour le niveau de référence d'énergie zéro.

Nous pouvons observer que la répartition de population obtenue à partir des calculs *ab initio* est en accord avec celle obtenue expérimentalement (tableau 1). De plus l'attribution des différents signaux déterminés en spectroscopie RMN du fluor correspond aux structures des conformères définies par chimie théorique. En effet, pour les deux composés les plus abondants **MPMP** (signaux **A** et **B**) et **MMPP** (signaux **C** et **D**), deux jeux de signaux correspondant aux fluors internes (fluors blindés) et aux fluors externes (fluors déblindés) s'échangeant rapidement à l'échelle de temps de la RMN (environ 15 ms) sont bien observés. Les barrières de rotation des phényles au sein des composés ont également été examinées par calcul *ab initio* (partie expérimentale, pages 68-70). Une nouvelle fois, les résultats numériques fournis par le calcul sont en adéquation avec ceux obtenus par expérience en spectroscopie RMN NOESY (tableau 2). Pour le composé minoritaire **PPPP/MMMM** (signal **E**), l'échange entre les différents fluors est trop rapide à l'échelle du temps de la spectroscopie RMN du fluor pour permettre d'observer des signaux distincts (figure 32). Cette hypothèse est confirmée par le calcul de la barrière de rotation des phényles sur ce conformère à partir de calcul *ab initio* de 33,9 kJ/mol correspondant à un échange de l'ordre de 16,4  $\mu$ s et donc trop rapide pour être observable à l'échelle du temps de la spectroscopie RMN (tableau 2, partie expérimentale, page 70).

	Barrière de rotation calculée <sup>a</sup> (kJ/mol)	Barrière de rotation expérimentale <sup>b</sup> (kJ/mol)
<b>MPMP</b>	59,4	61,9
<b>MMPP</b>	71,5	62,4
<b>MMMM</b>	33,9	/

Tableau 2 : Tableau comparatif des barrières de rotation des phényles au sein des conformères **MPMP** et **MMPP** du dyn[4]arène I-F<sub>4</sub> obtenues par calcul *ab initio*<sup>a</sup> et par expériences en spectroscopie RMN du fluor<sup>b</sup>. La barrière de rotation des phényles pour le conformères **MMMM** obtenue par calculs *ab initio* est également donnée.

Le dernier échange observé, avec un temps caractéristique de 140 ms entre **A** et **C** (**figure 32**), n'a pu encore être étudié en chimie théorique. Néanmoins, on peut supposer que l'échange correspondrait à l'inter-conversion d'un conformère **MPMP** en **MMPP** avec comme intermédiaire le conformère **PPPM/MMMP**, non observé en RMN. En effet, la valeur obtenue pour la barrière d'inter-conversion entre les conformères **MPMP** et **MMPP** de 67,5 kJ/mol, serait supérieure de 15 kJ/mol à celle observée lors de l'inversion de configuration sur un 1-2-diphényle disulfure substitué linéaire<sup>[71]</sup> et légèrement plus basse que celle observé sur une structure aliphatique macrocyclique mono-disulfure (72 kJ/mol).<sup>[72]</sup> Ces différences pourraient s'expliquer par la diminution de la flexibilité de la liaison disulfure due à son incorporation dans une structure macrocyclique. Il apparaît donc que l'inversion des angles dièdres (C-S-S-C) et la rotation du phényle seraient du même ordre de grandeur (environ 65 kJ/mol).

Les angles dièdres associés à la liaison C-S-S-C présents dans les structures des différents conformères obtenues par calculs ont également été étudiés (**tableau 3**). Contrairement à l'hypothèse émise par Raasch,<sup>[63]</sup> la valeur absolue des angles est proche de 90 degrés comme observé sur les composés disulfures acycliques,<sup>[65]</sup> avec des variations dues à des contraintes de cycle. De plus, il semble que la stéréochimie relative des angles dièdres impacte sur leurs valeurs. En effet, pour les composés présentant une stéréochimie (**MMPP**, **MMMP** et **MMMM**) les valeurs d'angles dièdres sont plus éloignées de 90 degrés que pour le composé présentant une séquence alternée **MPMP**. Une moins grande déformation est en effet observée pour ce conformère pouvant donc expliquer sa plus grande stabilité relative.

	Angles dièdres (degré)			
	$\Phi_1$	$\Phi_2$	$\Phi_3$	$\Phi_4$
<b>MMPP</b>	-74,15	-92,89	79,66	101,10
<b>MPMP</b>	-83,59	88,71	-82,23	90,32
<b>MMMP</b>	-59,91	-88,30	-66,81	85,71
<b>MMMM</b>	-60,33	-90,47	-60,33	-90,48

Tableau 3: Tableau représentatif des différents angles dièdres associés à la liaison C-S-S-C pour les quatre conformères de I-F<sub>4</sub>.

#### 3.2.3.4. Etude en phase solide par diffraction de rayon X

La structure cristallographique du dyn[4]arène I-F<sub>4</sub> a pu être obtenue par diffraction des rayons X après une recristallisation dans un mélange DCM/MeOH. D'après l'analyse de cette structure le macrocycle est exclusivement présent en phase solide sous la forme du conformère **MPMP**, composé *meso* achiral (**figure 35**).

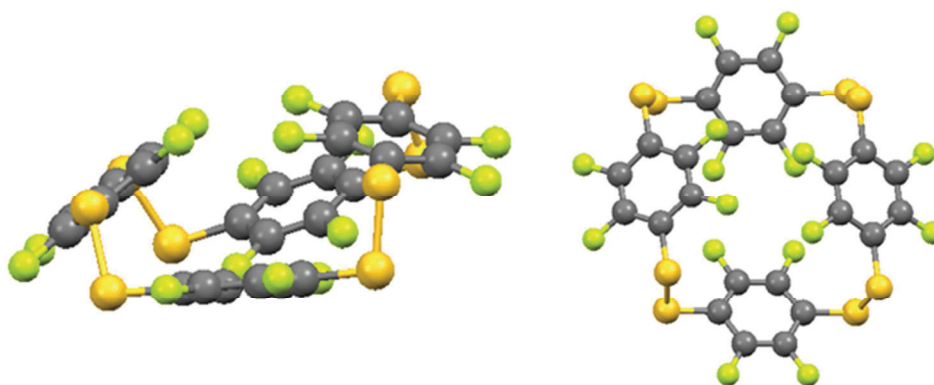


Figure 35 : Structures cristallographiques résolues par diffraction des rayons X du conformère MPMP du composé I-F<sub>4</sub>

Si l'on examine attentivement la structure de ce conformère, on observe que les unités phényles opposées sont inclinées d'environ 55 degrés par rapport au plan moyen décrit par les atomes de soufre, formant ainsi une structure en forme de bipyramide à base carrée. Les angles dièdres associés aux liaisons C-S-S-C pour une structure en phase solide sont proches de 90 degrés et sont similaires avec les résultats obtenus par calcul théorique qui décrit une situation stable en solution (**tableau 4**). Jusqu'à présent seule une structure cristallographique de tétramère poly-disulfure avait été obtenue par Dehean *et coll.*<sup>[73]</sup> à partir d'unité monomérique 1,4-diméthoxybenzène. Cette structure dans laquelle les unités phényles sont perpendiculaires au plan moyen décrit par les atomes de soufre, a une conformation homochirale **MMMM/PPPP**.

	Angles dièdres (degré)			
	$\Phi_1$	$\Phi_2$	$\Phi_3$	$\Phi_4$
<b>Structure cristallographique</b>	-82,90	89,90	-82,90	89,90
<b>Structure obtenue par le calcul</b>	-83,59	88,71	-82,23	90,32

Tableau 4 : Tableau comparatif des angles dièdres associé à la liaison C-S-S-C sur le conformère MPMP du dyn[4]arène I-F<sub>4</sub> obtenu par diffraction de rayon X et par calcul en chimie théorique.

### 3.2.4. Forces motrices intervenant lors de l'oligomérisation

Les différentes techniques d'analyse utilisées montrent que l'objet étudié est fortement replié que ce soit en phase liquide ou en phase solide. L'origine de ce repliement a pu être identifiée par l'analyse des interactions non-covalentes intramoléculaires intervenant au sein du macrocycle grâce au calculs par une procédure NCI<sup>[74]</sup> On constate la présence de deux types d'interactions non-covalentes dominantes. La plus importante correspond à des forces dispersives de London entre les atomes de fluor des différents phényles (**figure 36, zone en vert**). Cette interaction, analogue de l'interaction C-H/ $\pi$  dans le cas de systèmes aromatiques appauvris en électrons, a déjà été décrite par calculs DFT et *ab initio* comme étant attractive<sup>[75]</sup> et également observée dans la structure cristalline de la 1,2-(bis(perfluorophenyle)méthylène)hydrazine.<sup>[76]</sup> La présence d'interaction électrostatique entre un atome de fluor et le carbone du phényle opposé peut également être notée. Un fragment C-F peut ainsi interagir avec un autre fragment F-C du monomère opposé (**figure 36, zone vert/bleu, exemples entourés en blanc**). La moins grande stabilité du conformère **MMMP**, s'explique donc par la rupture partielle de ce réseau dense d'interactions non-covalentes.

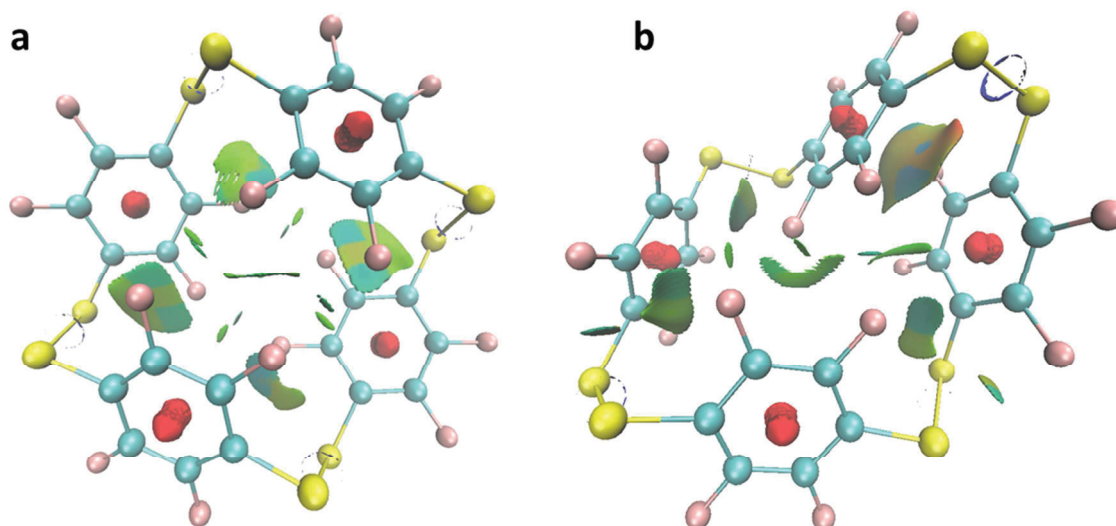


Figure 36 : Analyse de la localisation des interactions non-covalentes sur les conformères MPMP (a) et PPPM (b) du composé I-F<sub>4</sub>. Les zones en rouge correspondent à la répulsion due à la congestion stérique, en vert à la force de dispersion de London et en bleu/vert aux forces attractions électrostatiques. Analyse obtenue grâce à une procédure NCI.

A partir de ce faisceau de données expérimentales et théoriques convergents, on peut émettre l'hypothèse raisonnable que la force motrice qui guide l'oligomérisation de la brique 2,3,5,6-tetrafluoro-1,4-dithiophénol I-F vers un tétramère cyclique est le repliement de la structure obtenue. Ce repliement semble favorisé par la formation d'un réseau dense d'interactions non-covalentes intramoléculaires (**figure 4c**) entraînant la stabilisation de la structure cyclique de taille 4.

### 3.3. Propriétés de reconnaissance moléculaire de I-F<sub>4</sub>

Nous avons vu précédemment que le macrocycle perfluoré I-F<sub>4</sub> se forme spontanément à partir du précurseur 2,3,5,6-tetrafluoro-1,4-dithiophénol I-F y compris en l'absence de « template » anionique. Cette observation, qui traduit une forte stabilité intrinsèque de l'objet, n'exclut pas pour autant une éventuelle affinité pour les anions. Nous avons donc étudié la formation de complexes entre ce cyclophane et différents anions *via* des interactions de type  $\pi$ -anion. Pour guider le choix des anions, il a été essentiel d'appréhender les différentes caractéristiques géométriques et électroniques du macrocycle.

#### 3.3.1. Détermination des caractéristiques géométriques

##### 3.3.1.1. Rayon hydrodynamique

Le rayon hydrodynamique, que l'on peut assimiler au rayon d'une sphère dans laquelle le macrocycle (sous sa conformation la plus stable) ainsi que sa première sphère de solvation peut être inscrit, a pu être déterminé par une expérience en spectroscopie RMN <sup>19</sup>F DOSY (Diffusion-Ordered Spectroscopy). Grâce à une série de spectres 1D, la méthode de DOSY fournit le coefficient de diffusion D des espèces présentes dans le milieu. En partant de ce coefficient de diffusion, l'équation Stokes-Einstein (**équation 2**) permet de déterminer le rayon hydrodynamique ( $k_B$  étant la constante de Boltzmann, T la température et  $\eta$  la viscosité). Cette équation est applicable seulement pour les molécules sphériques et non agrégées.

$$R_H = \frac{k_B T}{6\pi\eta D}$$

Équation 2 : Equation de Stockes-Einstein

Cette équation s'applique à toute molécule en solution, y compris une molécule de référence, dont le coefficient de diffusion et le rayon hydrodynamique sont connus. L'utilisation d'une référence permet de s'affranchir de la viscosité effective (qui peut être affectée par la présence des solutés) et d'extraire le rayon hydrodynamique de la molécule souhaitée (équation 3).

$$R_H = \frac{R_H(ref)D(ref)}{D}$$

Équation 3 : Détermination du rayon hydrodynamique

Le rayon hydrodynamique obtenu par cette technique pour le macrocycle perfluoré **I-F<sub>4</sub>** est de 8,2 Å (partie expérimentale, pages 65-66), du même ordre de grandeur que le dyn[4]arène **I-B<sub>4</sub>** (8,2 Å) et plus petit que celui du dyn[4]arène octacarboxylate **I-A<sub>4</sub>** (9,2 Å). Pour ce dernier cas, la présence des groupements polaires carboxylates augmente la taille de la sphère de solvatation.<sup>[61]</sup>

### 3.3.1.2. Taille de la cavité

Afin d'estimer la taille et les caractéristiques géométriques de la cavité du macrocycle, un modèle géométrique sommaire a été proposé (figure 37).

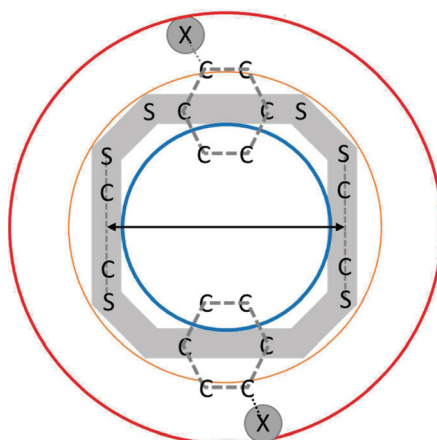


Figure 37 : Représentation géométrique simplifiée du dyn[4]arène perfluoré **I-F<sub>4</sub>**. Rouge : diamètre externe sur une structure replié. Orange : diamètre externe si l'objet est assimilé à un cylindre. Bleu : diamètre maximal effectif de la cavité. Noir : Diamètre interne maximum.

Le diamètre théorique de la cavité a été estimé à partir de la structure cristallographique en phase solide. Ce diamètre, de l'ordre de 7,4 Å, correspond au diamètre de la sphère maximal pouvant être inscrite dans le macrocycle, c'est-à-dire à la distance entre deux atomes de carbones en regard sur les cycles phényles opposés de la structure bipyramide à base carrée (figure 37, segment noir). Un diamètre maximal effectif de cavité (figure 37, cercle bleu) de 5,3 Å est obtenu en soustrayant au diamètre précédent le rayon atomique de l'atome de carbone en regard<sup>[77]</sup> comme décrit par Haung *et coll.*<sup>[78]</sup> sur les pillar[5]arènes. Ce diamètre est du même ordre de grandeur que celle observée pour les dyn[4]arènes<sup>[61]</sup> **I-B<sub>4</sub>** et **I-A<sub>4</sub>** ou encore pour d'autres cavitants mentionnés dans le tableau 5.

Cavitands	Diamètre maximal effectif de la cavité
Dyn[4]arène <b>I-F<sub>4</sub></b>	5,3
Dyn[4]arène <b>I-B<sub>4</sub></b>	5,9
Dyn[4]arène <b>I-A<sub>4</sub></b>	6,0
Pillar[5]arène	5,6 <sup>[78]</sup>
Curcubit[7]uril	5,4 <sup>[4]</sup>
$\alpha$ -cyclodextrine	4,7-5,3 <sup>[79]</sup>

Tableau 5 : Comparaison des diamètres maximaux de cavité interne pour différents cavitands : les dyn[4]arènes I-F<sub>4</sub>, I-B<sub>4</sub> et I-A<sub>4</sub>, le cucurbit[7]uril, le pillar[5]arène et l' $\alpha$ -cyclodextrine.

Le diamètre externe du composé (**figure 37, cercle rouge**) est quant à lui obtenu en additionnant deux rayons atomiques du fluor au diamètre externe de la structure bipyramide à base carrée (**figure 37, cercle orange**). Ce diamètre de 14,5 Å est en accord avec le diamètre hydrodynamique mesuré par expérience RMN <sup>19</sup>F DOSY de 16,4 Å. La différence correspond à la sphère de solvatation qui est prise en compte dans le calcul du diamètre hydrodynamique.

### 3.3.2. Complexation des ions halogénures

Nous avons criblé une série d'anions dont la géométrie est compatible avec celle de la cavité sphérique et dont les caractéristiques électroniques permettent l'établissement d'interactions  $\pi$ -anion. Tout d'abord notre choix s'est porté vers les halogénures. En effet, les ions iodures, chlorures, bromures et fluorures sont sphériques avec respectivement un diamètre de 4,12 Å ; 3,64 Å ; 3,34 Å et 2,38 Å<sup>[80]</sup> ce qui en font des candidats potentiels pour la formation de complexe d'inclusion avec **I-F<sub>4</sub>**.

Les propriétés de reconnaissance ont été étudiées par titration en spectroscopie UV-visible. L'expérience consiste en l'ajout progressif et dosé d'une solution d'halogénure de tétrabutylammonium ( $2,0 \cdot 10^{-4}$  M dans CHCl<sub>3</sub>) dans une solution de macrocycle **I-F<sub>4</sub>** ( $2,0 \cdot 10^{-2}$  M dans CHCl<sub>3</sub>). Le cation tétrabutylammonium est choisi comme contre ion du fait de son caractère peu coordonnant vis-à-vis des anions.<sup>[43, 56, 81]</sup> Ces expériences sont réalisées sur les quatre ions halogénures pris individuellement. Seul l'ion iodure induit un changement significatif du spectre UV-visible du macrocycle **I-F<sub>4</sub>** (diminution de l'absorbance à une longueur d'onde de 255 nm et l'apparition d'une bande de transfert de charge ( $\lambda = 310$ nm) que l'on peut attribuer à la présence d'un complexe). On peut également noter la présence d'un point isobestique à une longueur d'onde de 269 nm caractéristique de la présence de deux espèces chromophores en équilibre dans le milieu (**figure 38**).

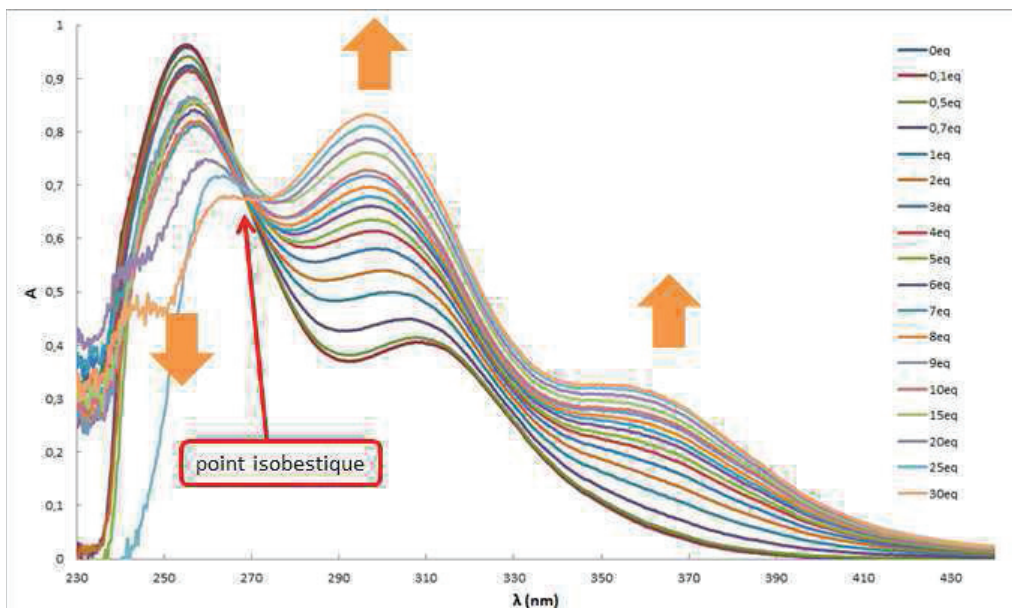


Figure 38 : Spectres de titration en UV-Visible de I-F<sub>4</sub> par Bu<sub>4</sub>NI

La stœchiométrie de ce complexe a pu être déterminée par la méthode des variations continues ou méthode de Job. Dans cette méthode, deux solutions de même concentration (une de l'hôte et l'autre de l'invité) sont mélangées en différentes proportions sans variation du volume total. Pour chaque solution, l'absorbance est mesurée à la longueur d'onde où l'absorbance est maximale (ici 255 nm). Traditionnellement, la différence d'absorbance ( $\Delta A = A_{\text{hôte}} - A_{\text{lu}}$ ) est reporté en fonction de la fraction molaire de l'hôte. Récemment, Matile *et coll.*<sup>[59]</sup> ont montré qu'il était possible de reporter graphiquement  $X \cdot \Delta A = f(X)$  où X est la fraction molaire de l'hôte afin d'obtenir une courbe de Job plus précise (**figure 39**). La courbe obtenue présente un maximum dont la fraction molaire correspondante indique la stœchiométrie du complexe. Dans notre cas, le maximum est atteint pour une fraction molaire de 0,5 qui indique la formation d'un complexe 1 :1 (un hôte pour un invité).

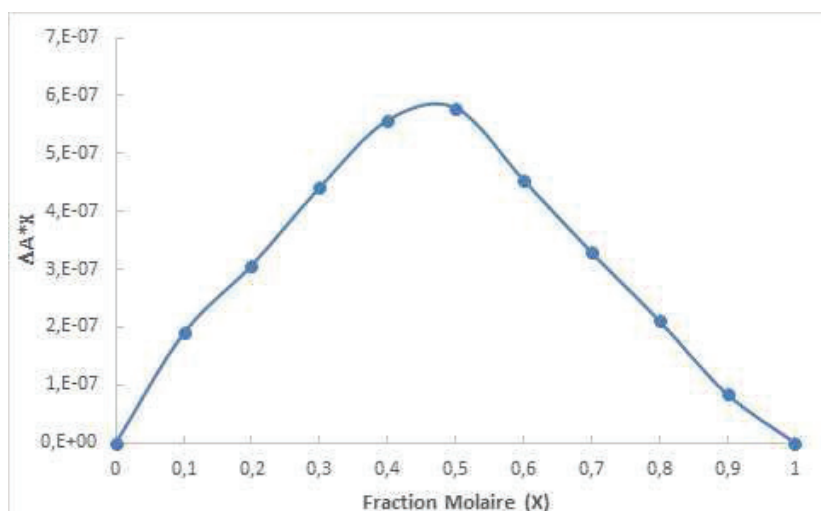


Figure 39 : Courbe obtenue en utilisant la méthode des variations continues en UV-visible à une longueur d'onde de 255 nm.

Grâce à ces différentes données, une constante d'association de  $9,2 \cdot 10^3 \text{ M}^{-1}$  a pu être obtenue (voir partie expérimentale, pages 70-73). Nous avons voulu également déterminer si la variation de la force ionique induite par ajout de l'invité au cours de la titration avait une influence sur la force de l'association. Pour cela, nous avons réalisé une série d'expériences à force ionique constante en utilisant l'hexafluorophosphate de tetrabutylammonium ( $\text{Bu}_4\text{NPF}_6$ ,  $2 \cdot 10^{-2} \text{ M}$ ) comme sel de fond en excès. Conformément à la littérature, des essais préliminaires ont montré que cet anion était très peu coordinant, plutôt mou et ne conduisait à aucune association avec le cyclophane **I-F<sub>4</sub>**. La titration en milieu fortement salin, a été réalisée en suivant le protocole décrit précédemment et a conduit à une constante d'association de  $4,2 \cdot 10^3 \text{ M}$ , plus de deux fois inférieure à celle observée sans sel de fond. La salinité du milieu module donc l'association de nature électrostatique (interaction  $\pi$ -anion), entre l'anion iodure et le macrocycle **I-F<sub>4</sub>**. Les expériences ultérieures ont été réalisées sans sel de fond.

En accord avec la littérature<sup>[59, 82]</sup> aucune variation de déplacement chimique relatif au récepteur n'est constatée par spectroscopie RMN du fluor lors de l'ajout de l'anion iodure. Cette observation peut s'expliquer par le fait que la conformation moyenne de l'hôte reste inchangée lors de l'association avec l'invité. Il semble donc vraisemblable que le macrocycle **I-F<sub>4</sub>** n'ait besoin d'aucun changement conformationnel significatif entre l'état dissocié et l'état associé avec l'iodure. Cette pré-organisation réduirait le coût entropique à l'association entre partenaire. La taille de l'anion iodure permettrait une accommodation optimale dans la cavité du macrocycle dont découlerait cette absence de changement conformationnel entre l'état associé et dissocié. Cette hypothèse pourrait expliquer la sélectivité du macrocycle vis-à-vis de l'iodure par rapport aux autres halogénures.

### 3.3.3. Etude sur des anions de géométrie variable

Nous avons exploré la capacité de reconnaissance moléculaire du dyn[4]arène **I-F<sub>4</sub>** par interaction  $\pi$ -anion avec des anions de géométrie variable. Grâce aux liaisons disulfures flexibles qui relient les unités monomériques aromatiques, les dyn[4]arènes semblent disposer d'une aptitude d'ajustement induit<sup>[83]</sup> lui permettant à priori la reconnaissance d'objets de géométrie variable. Cette aptitude a déjà été observée sur d'autre membre de la famille des cyclophanes, par exemple, l'hétérocalixarène synthétisé par Wang *et coll.*<sup>[46]</sup> (partie 2.2.2) est capable d'adapter la taille et la forme de sa cavité pour interagir avec une large variété d'anions par interactions  $\pi$ -anion.

Contrairement aux anions halogénures de géométrie sphérique, les anions poly-atomiques possèdent une large diversité structurelle. Notre choix s'est porté sur différents anions poly-atomiques commerciaux linéaires comme l'anion cyanure **I-44** ou hydroxy **I-45** et sur des anions tétraédriques tels que le perchlorate **I-46**, l'hydrogénosulfate **I-47** et dihydrogénophosphate **I-48** dont le diamètre autorise la formation de complexes d'inclusion avec le cyclophane **I-F<sub>4</sub>** (**tableau 6**). Nous nous sommes également intéressés aux anions sulfate **I-47a** et hydrogénophosphate **I-48a**, di-chargés et générés à partir de l'acide correspondant et de l'hydroxyde de tetrabutylammonium.<sup>[84]</sup> Ces bases conjuguées des ions mono-chargés correspondants ont été testés pour déterminer si l'augmentation de la charge de l'anion influençait la reconnaissance moléculaire. Notre objectif à long terme était de valider l'utilisation du composé **I-F<sub>4</sub>** comme agent de détection par spectroscopie UV-visible d'anions, autre que l'iodure, notamment des anions sulfate (**I-47**, **I-47a**) et phosphate (**I-48**, **I-48a**) connus pour jouer un rôle clef dans les organismes vivants.<sup>[85]</sup>



De plus, le phosphate est une ressource qui au niveau minier tend à se raréfier.<sup>[86]</sup> L'obtention d'un objet séquestrant sélectivement l'anion phosphate à partir de déchets agricoles, en vue d'un possible recyclage représente un enjeu technologique majeur.



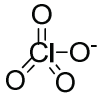
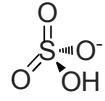
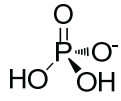
					
<b>Diamètre ionique (Å)</b>	3,82 <sup>[87]</sup>	2,66 <sup>[87]</sup>	4,80 <sup>[88]</sup>	4,6 <sup>[88]</sup>	4,76 <sup>[88]</sup>

Tableau 6 : Diamètres ioniques des différents anions poly-atomiques testés.

En utilisant le protocole décrit précédemment pour les halogénures, nous avons réalisé des titrations UV-visible sur l'ensemble des anions linéaires et tétraédriques. Le dichlorométhane a été utilisé à la place du chloroforme pour éviter la présence de traces d'acide dans les solutions. Il s'est avéré qu'aucune association n'était observable pour les anions tétraédriques mono-chargés perchlorate **I-46**, hydrogénosulfate **I-47** et dihydrogénophosphate **I-48**. Néanmoins, lors des titrations réalisées en présence des anions linéaires **I-44**, **I-45** et des anions di-chargés sulfate **I-47a** et hydrogénophosphate **I-48a**, un changement significatif du spectre UV-visible du macrocycle ainsi que l'apparition d'une bande de transfert de charges ( $\lambda = 337$  nm) est constatée (**figure 40**). Cette évolution du signal ne correspond à aucune association moléculaire de stœchiométrie bien définie. En particulier, les absorbances présentent un comportement monotone et non asymptotique en excès d'ions partenaires. Nous avons donc supposé que le phénomène en présence ne correspondait pas à une association non-covalente mais plutôt à de la réactivité entre les deux partenaires. Afin d'explorer cette hypothèse, nous avons focalisé nos analyses sur le macrocycle **I-F<sub>4</sub>** et l'anion hydrogénophosphate **I-48a**. En effet, ce couple de partenaires présente l'avantage de pouvoir être à la fois étudié par spectroscopie RMN du phosphore et du fluor.

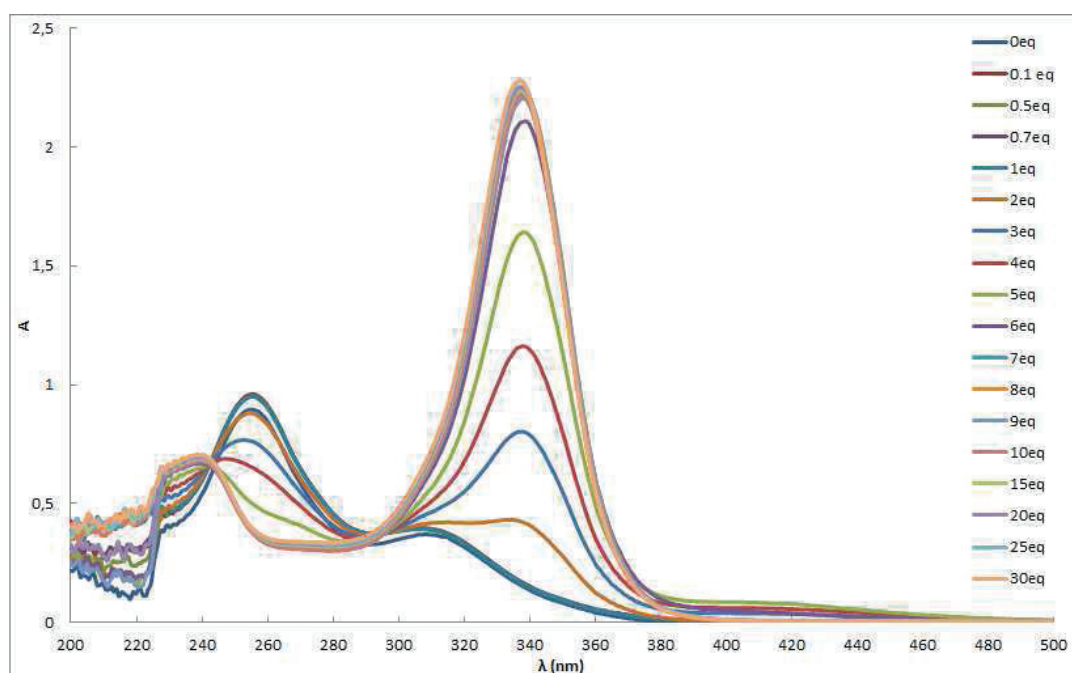


Figure 40 : Spectre de titration UV/visible de I-F<sub>4</sub> par Bu<sub>4</sub>NCN (I-44)

Un échantillon équimolaire ( $c = 5 \text{ mM}$ ) de macrocycle **I-F<sub>4</sub>** et de l'anion hydrogénophosphate **I-46a** a été tout d'abord préparé en un milieu biphasique DCM/eau. Dès la mise en contact des partenaires sous forte agitation, une coloration jaune intense de la phase organique est observée contenant le dyn[4]arène **I-F<sub>4</sub>**. Un suivi par spectroscopie UV-visible à une longueur d'onde de 500 nm montre que la coloration de la solution se stabilise après trois heures d'agitation (partie expérimentale, pages 73-74). Cette expérience, qui met en évidence une évolution lente dans le temps des caractéristiques spectrales et donc électroniques du mélange équimolaire des différents partenaires, semble confirmer l'hypothèse d'une réactivité entre les deux partenaires.

Afin de caractériser les adduits formés, la même expérience a été réalisée en présence d'un excès (10 équivalent) de sel d'hydrogénophosphate de tetrabutylammonium **I-48a**  $(\text{Bu}_4\text{N})_2\text{HPO}_4$  et de **I-F<sub>4</sub>** dans du tétrahydrofurane (milieu monophasique). Après trois heures d'agitation une analyse en spectroscopie RMN du fluor révèle l'absence des signaux caractéristiques des fluors du dyn[4]arène **I-F<sub>4</sub>** et la présence d'un mélange complexe de signaux. Des analyses plus approfondies par spectroscopie RMN  $^{19}\text{F}$  COSY et DOSY montrent respectivement la présence de cinq espèces en solution auxquelles sont associées trois tailles d'objets différents (**figure 41**, partie expérimentale, pages 64 et 66-67). Par comparaison avec le trifluorotoluène, utilisé comme référence ( $R_H = 2,44 \text{ \AA}$ ), il apparaît que le rayon hydrodynamique associé au signal **5'** est du même ordre de grandeur ( $R_H = 2,39 \text{ \AA}$ ) et donc correspondrait à une unité phénylique. En spectroscopie RMN du phosphore le seul signal détecté correspond au déplacement chimique de l'hydrogénophosphate de tetrabutylammonium **I-48a**.

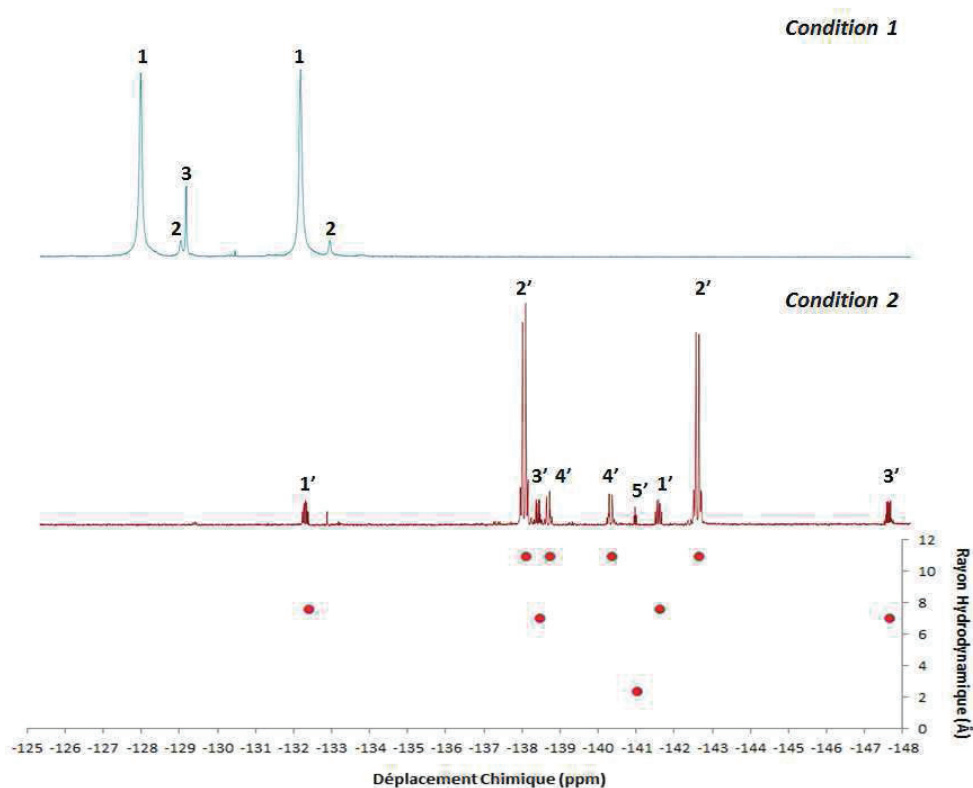
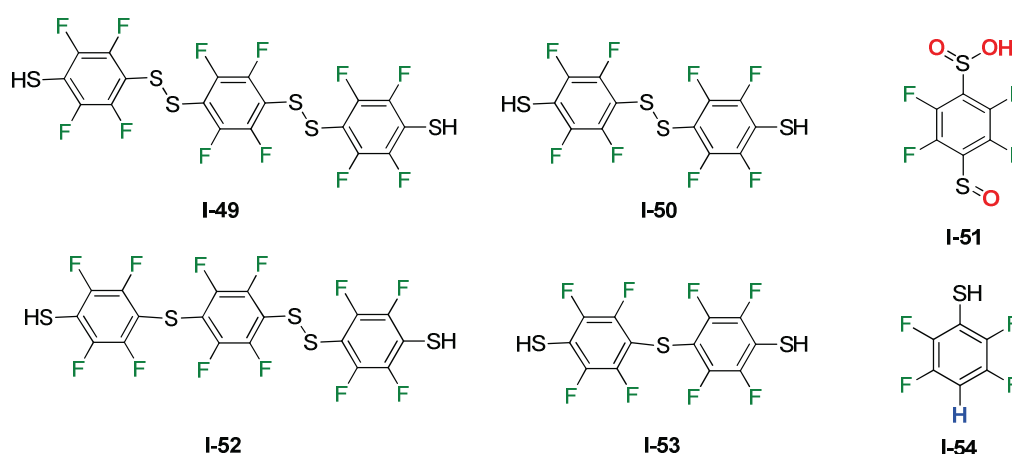


Figure 41 : Spectre RMN  $^{19}\text{F}$  de **I-F<sub>4</sub>** seul (Condition 1). Spectre RMN  $^{19}\text{F}$  du brut réactionnel de l'expérience réalisée en présence de **I-F<sub>4</sub>** et de 10 équivalents de  $(\text{Bu}_4\text{N})_2\text{HPO}_4$  **I-48a** (Condition 2). Les rayons hydrodynamiques déterminés grâce à une expérience RMN  $^{19}\text{F}$  DOSY sur le brut réactionnel sont également représentés.

Une analyse réalisée en spectroscopie de masse de type ESI a mené à l'identification de plusieurs espèces constitutives de ce mélange. Sont présents dans ce mélange le trimère et le dimère linéaire **I-49** et **I-50** ainsi que de la forme oxydée **I-51** du monomère. Des analogues (**I-52** et **I-53**) de ces composés oligomériques linéaires ayant subi une extrusion de soufre sont également observés ainsi que le monomère **I-54**, qui correspond sans doute un fragment de ces composés (**figure 42**). On remarque donc la présence de différents objets possédant trois tailles différentes, ce qui semble en accord avec les résultats obtenus par spectroscopie RMN  $^{19}\text{F}$  DOSY. De plus, on peut noter qu'aucun adduit contenant un atome de phosphore n'est détectée. Il apparaît donc que le sel d'hydrogénophosphate ne s'associe pas de manière covalente avec le dyn[4]arène perfluoré **I-F<sub>4</sub>**, mais plutôt induit, voire catalyse des réactions de rupture de ponts disulfure et d'extrusion de soufre.



**Figure 42** : Représentation des structures des différentes espèces, présentes dans le brut réactionnel, déterminée par spectrométrie de masse.

Le brut réactionnel a été ensuite lavé à l'eau et extrait dans du dichlorométhane. Les phases organiques et aqueuses ont été séparées et analysées par spectroscopie RMN dans les mêmes conditions que le brut réactionnel. L'analyse de la phase aqueuse par spectroscopie RMN du phosphore et du fluor révèle l'absence de signal en fluor et la présence d'un signal phosphore dont le déplacement chimique similaire correspond à l'hydrogénophosphate. Conduites sur la phase organique, les mêmes analyses indiquent une absence de signal en phosphore et une multitude de signaux en fluor, qui diffèrent toutefois de ceux observés sur le brut réactionnel (**figure 43**, partie expérimentale, page 65). Ces différentes analyses confirment donc l'hypothèse selon laquelle le sel d'hydrogénophosphate **I-48a** ne s'associerait pas de manière covalente au composé **I-F<sub>4</sub>**. En outre, au vu des différences entre les spectres RMN du fluor et les tailles des adduits (partie expérimentale, page 67), avant et après extraction, il semble que le traitement aqueux ait conduit à des réactions entraînant la formation de nouvelles espèces (**figure 43**). De plus, il apparaît, au vu des tailles des adduits observés après lavage, que la présence d'objets à une unité monomérique soit majoritaire.

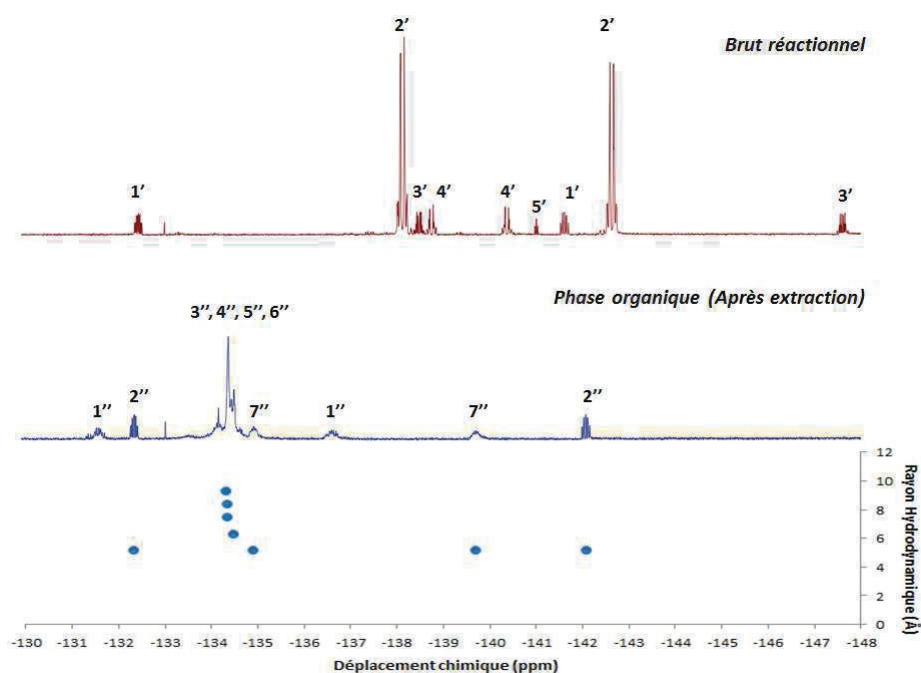


Figure 43 : Spectre du brut réactionnel correspondant à la mise en contact à température ambiante entre I-F<sub>4</sub> et 10 équivalents de (Bu<sub>4</sub>N)<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> I-48a dans du THF. Le spectre RMN <sup>19</sup>F de la phase organique après extraction ainsi que les rayons hydrodynamiques associés aux différentes espèces présentes en solution sont également représentés.

Afin de caractériser ces nouvelles espèces, une analyse par spectrométrie de masse a été réalisée et a révélée la présence des monomères I-51 et I-54 déjà observés dans le brut réactionnel ainsi qu'une des formes oxydées du monomère I-54, le composé I-55 (figure 44). Plus étonnant, on note la présence des dimères I-56 et I-57 et du trimère I-58, composés fortement oxydés et découlant d'une réaction d'extrusion de soufre. En outre, il apparaît que ces composés ont subi une réaction de substitution nucléophile aromatique d'un fluor par un anion hydroxyde, réaction déjà observée entre des fluoroarènes et divers nucléophiles en milieu basique.<sup>[89-91]</sup> Il semble donc que du traitement en milieu aqueux découle une suroxydation des composés formés en sulfoxyde, sulfone ou acide sulfonique ainsi qu'à des substitutions d'un ou plusieurs atome de fluor par des anions hydroxydes (figure 44).

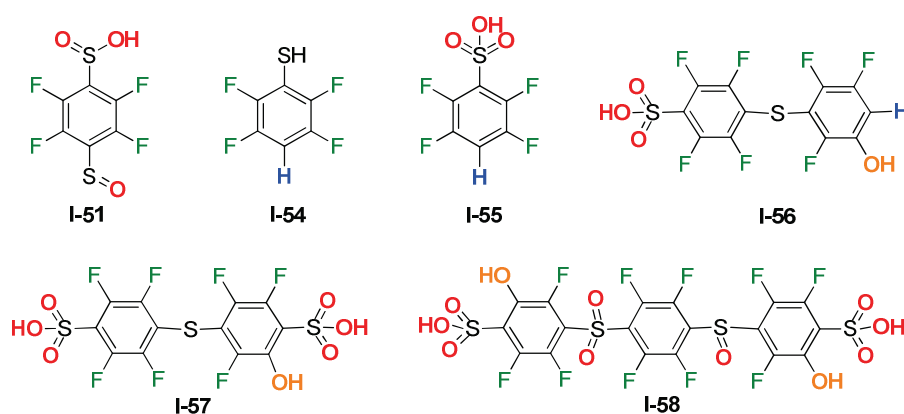


Figure 44 : Représentation des structures des différentes espèces, présentes dans la phase organique, déterminées par spectrométrie de masse.

L'introduction du sel d'hydrogénophosphate **I-48a** dans une solution contenant du dyn[4]arène **I-F<sub>4</sub>** induit donc une suite de réactions entraînant la formation de différents composés suroxydés et ayant subi une extrusion de soufre. Afin d'interpréter ces résultats expérimentaux, un mécanisme réactionnel a été proposé (**figure 45**). Nous avons tout d'abord supposé qu'une réaction d'oxydoréduction entre le sel d'hydrogénophosphate **I-48a** et le disulfure **I-59** (**I-F<sub>4</sub>** ou autres composés issus de l'ouverture du macrocycle) menant à l'ion hydrogénophosphite **I-60** et à la sulfone **I-61** était l'étape d'initiation du phénomène global (**figure 45**). Pour le moment, cette hypothèse n'a pas pu être vérifiée du fait de l'absence de littérature décrivant cette réaction d'oxydoréduction. A priori la liaison P=O étant plus stable que la liaison S=O, le processus est peu favorisé thermodynamiquement. Pour valider cette hypothèse, il faudrait réaliser des calculs en DFT de la barrière d'activation ainsi que les niveaux énergétiques des différents composés réactifs et des produits. Le phosphite trivalent **I-60** réagit ensuite *via* une attaque nucléophile sur le pont disulfure du composé **I-59** et mène aux intermédiaires **I-62** et **I-63**. Le composé phosphothiolate **I-62** peut alors subir une attaque nucléophile d'une molécule d'eau, présente dans le milieu, menant à la formation de thiol **I-64** et régénérant le sel d'hydrogénophosphate **I-48a** (**figure 45, mécanisme 1, voie 1**). Le composé **I-63** peut également réagir par attaque nucléophile sur le carbone en alpha du soufre du composé **I-62** pour mener au composé **I-66** et à l'ion hydrogénophosphine sulfide **I-65** (**figure 45, mécanisme 1, voie 2**) comme cela est décrit dans la littérature pour de nombreux dérivés phosphorés trivalents, notamment le trialkylphosphite (P(OR)<sub>3</sub>) et des composés disulfures.<sup>[92-95]</sup> Un mécanisme radicalaire activé par voie photochimique peut également être envisagé pour expliquer la formation du composé **I-66** à partir des composés **I-60** et **I-59** (**figure 45, mécanisme 2**).<sup>[96-97]</sup>

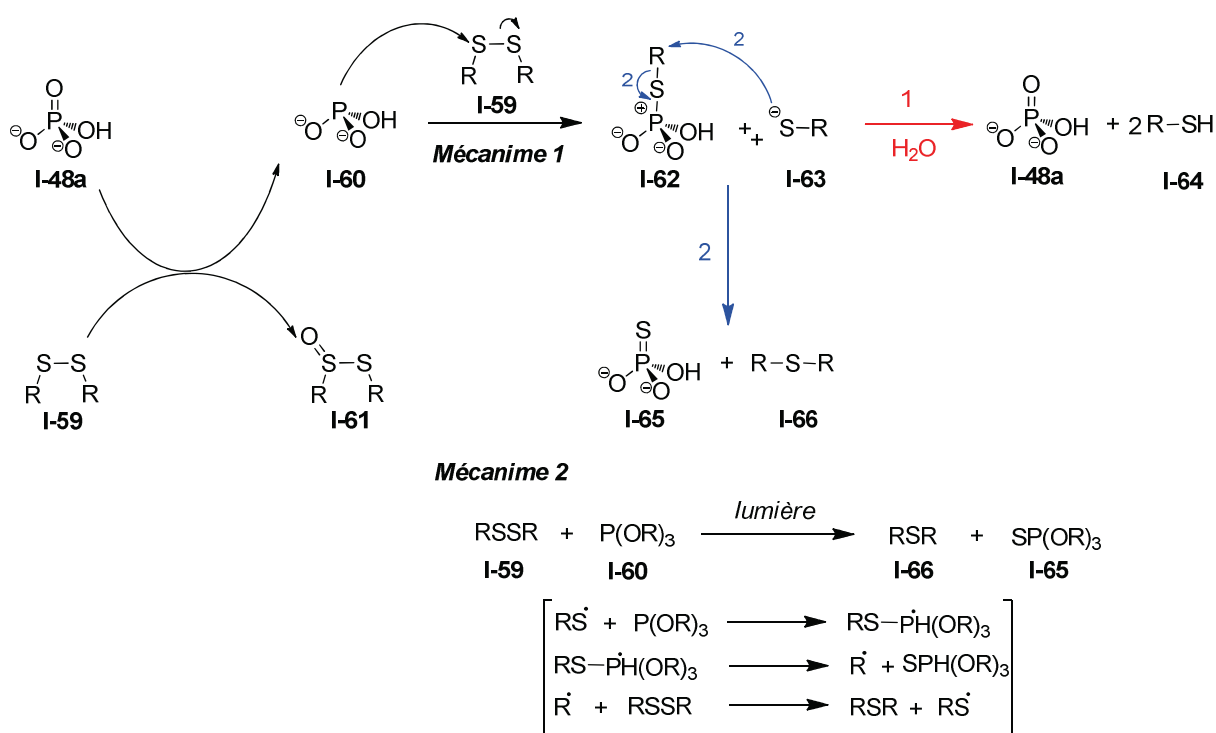
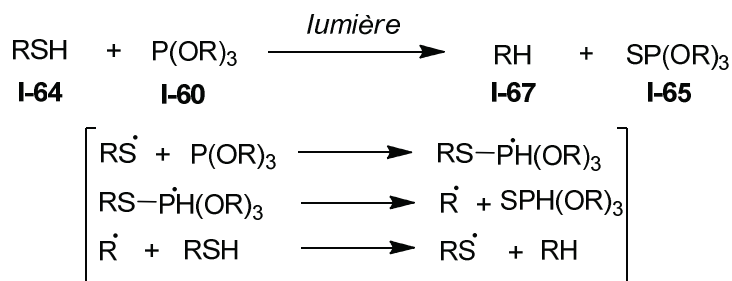


Figure 45 : Mécanisme de formation des composés **I-64** et **I-66** à partir du sel d'hydrogénophosphate **I-48a** et du disulfure **I-59** (**I-F<sub>4</sub>** ou autres composés issus de l'ouverture du macrocycle). Deux mécanismes menant à la formation du composé **I-66** sont proposés : un ionique (Mécanisme 1) et un radicalaire (Mécanisme 2).

La formation du composé désulfuré **I-67** peut quant à lui être expliquée à l'aide d'un mécanisme radicalaire, induit par la lumière et impliquant l'ion hydrogénophosphate **I-60** préalablement formé et le thiol **I-64** (**figure 46**). Comme pour le mécanisme radicalaire présenté dans la **figure 45**, le mécanisme de la désulfuration (**figure 46**) a déjà été décrit sur des composés disulfures en présence de trialkylphosphite.<sup>[96-99]</sup>



**Figure 46** : Mécanisme proposé pour la formation du composé **I-67** à partir des intermédiaires **I-64** et **I-60** préalablement formés lors de la réaction entre l'anion d'hydrogénophosphate **I-48a** et un composé disulfure **I-59** (**figure 45**).

Le produit thiophosphate **I-65**, qui apparaît dans les différents mécanismes proposés, n'a pour le moment pas pu être détecté. Des études physico-chimiques menées par un autre doctorant du laboratoire sont actuellement en cours sur des monodisulfures linéaires afin d'isoler et caractériser cet éventuel composé phosphaté (**I-65**) et de confirmer la validité des mécanismes proposés. Ces expériences permettraient également de déterminer si la réactivité entre le phosphate **I-48a** et le dyn[4]arène **I-F<sub>4</sub>** est propre à tous les poly(disulfures) ou au macrocyclique **I-F<sub>4</sub>** en particulier.

Le phosphate ( $\text{HPO}_4^{2-}$ ) est largement utilisé comme tampon en biologie et en chimie pour fixer le pH à des valeurs proches des valeurs physiologiques et est compatible avec une large gamme de fonctions chimiques et de réactions. Néanmoins, il apparaît qu'il existe une réactivité atypique et peu documentée entre l'ion phosphate et le dyn[4]arène **I-F<sub>4</sub>** entraînant une ouverture du macrocycle, des processus d'extrusions de soufre et de suroxydation ainsi que des substitutions nucléophiles aromatiques.

### 3.4. Vers l'obtention d'objets de taille et topographie différente par chimie combinatoire dynamique

Dans la suite de ce chapitre, nous avons voulu étendre le champ des récepteurs accessibles à des objets macrocycliques de tailles supérieures ou linéaires. L'objectif était notamment, à partir de la chimiothèque combinatoire dynamique d'obtenir par effet « template » des macrocycles de tailles supérieures possédant une cavité permettant la reconnaissance de composés plus volumineux, riche en électrons. Pour ce qui est des objets linéaires, nous avons étudiées la conception de d'homo et d'hétéro-oligomères linéaires à partir du précurseur **I-F** et de son homologue perfluoré mono-thiol 2,3,4,5,6-pentafluorothiophenol **I-68** par chimie combinatoire dynamique (**figure 49**). Notre objectif était de vérifier, si les oligomères linéaires pouvaient être plus performants pour la reconnaissance moléculaire que les objets macrocycliques.

### 3.4.1. Etude sur l'obtention de macrocycle de taille supérieure

Nous avons vu précédemment que, du fait de ses caractéristiques structurales et électroniques, le dyn[4]arène **I-F<sub>4</sub>** est un récepteur sélectif pour l'anion iodure par interactions  $\pi$ -anion. Dans cette section, en utilisant une approche combinatoire dynamique, nous avons voulu savoir s'il était possible d'obtenir par effet « template », des récepteurs de tailles supérieures. Un criblage de différents « templates » a été conduit au sein de chimiothèques combinatoires dynamiques distinctes en présence du monomère **I-F** (4 mM,  $\text{CHCl}_3$ , 0,1 éq  $\text{Et}_3\text{N}$ ) en suivant le protocole décrit dans la partie 3.2.2 (partie expérimentale, pages 74-75). Des « templates » aromatiques riches en électrons ont été choisis pour leur potentiel interactions donneur/accepteur avec le monomère perfluoré **I-F** pauvre en électrons au sein de structures oligomériques (**figure 47**). Cette interaction donneur/accepteur impliquant des composés perfluorés a déjà été mise en évidence pour la première fois il y a environ 80 ans *via* la formation d'un complexe solide 1 :1 hexafluorobenzène/benzène possédant un point de fusion différent des constituants séparés.<sup>[100]</sup> Depuis, différentes études théoriques<sup>[101-102]</sup> et expérimentales<sup>[103-104]</sup> ont montré le caractère attractif de l'interaction entre ces différents partenaires, de l'ordre de 15,5 kJ/mol<sup>[101]</sup> en phase gaz.

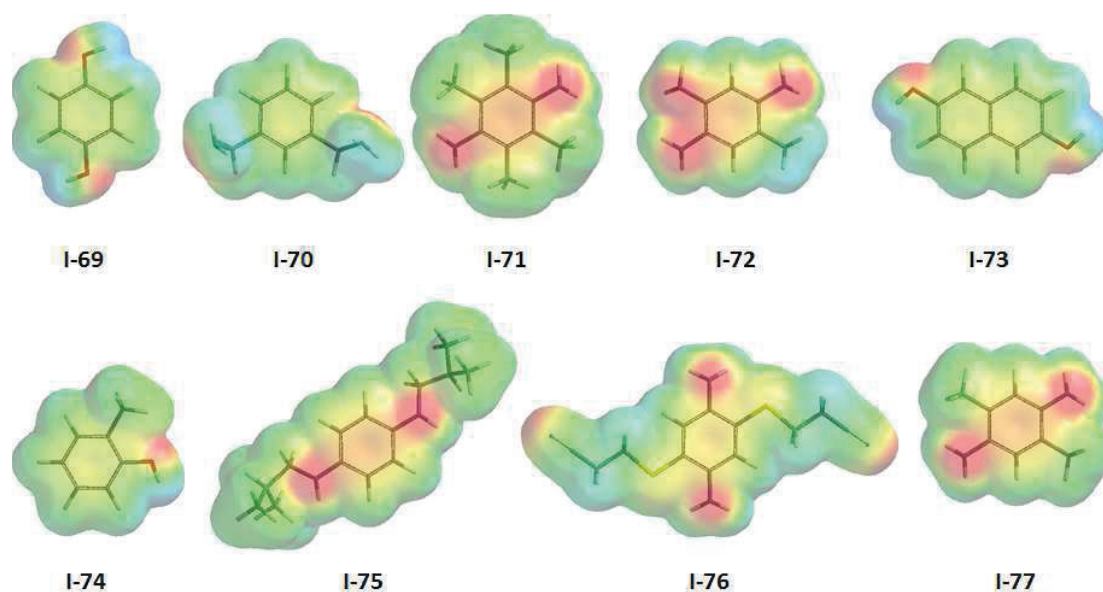
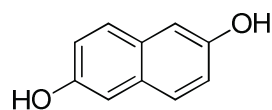


Figure 47 : Représentation des différents "templates" utilisés pour la formation de macrocycle de taille supérieure ainsi que leur surface de potentiel électrostatique.

Du fait du manque de solubilité du composé **I-69** dans le chloroforme, l'expérience avec celui-ci a été menée dans du tétrahydrofurane (THF). La chimiothèque avec le « template » **I-73**, a également été réalisée en présence de différents solvants afin d'étudier son influence dans le processus d'oligomérisation du monomère **I-F** par CCD (**figure 48**).



**I-73**

### **Solvants utilisés**

CHCl<sub>3</sub>

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>

DMF

Acétone

Et<sub>2</sub>O

THF

MeOH

Isopropanol

Figure 48 : Liste des solvants utilisés dans la génération d'une chimiothèque combinatoire dynamique en présence de la brique moléculaire I-F et du "template" I-73.

Après équilibration, l'analyse des différentes chimiothèques par HPLC-UV/Visible révèle qu'elles ont toutes convergé vers la formation quantitative du composé **I-F<sub>4</sub>**. L'introduction des « templates » testés ne permet donc d'induire la formation d'un complexe possédant une enthalpie libre inférieure à celle du tétramère cyclique **I-F<sub>4</sub>** et de la molécule invitée séparée.

### **3.4.2. Chimiothèque impliquant un mélange de briques perfluoré mono et 1,4-dithiophénol**

Du fait de leur structure pré-organisée (faible pénalité entropique accompagnant l'association)<sup>[105]</sup> l'énergie de complexation des récepteurs macrocycliques est habituellement plus stabilisante que celle de leurs homologues linéaires. Néanmoins, le manque de flexibilité d'une telle structure peut limiter son habitude à adopter une conformation appropriée pour se lier de façon optimale avec un invité. Contrairement aux objets macrocycliques, les récepteurs linéaires peuvent adapter à façon leur conformation pour perfectionner leur association avec un partenaire, avec un coût entropique toutefois non négligeable. Dans la nature, les acides nucléiques et les protéines sont des exemples de polymères linéaires nativement repliés et ayant de remarquables propriétés de reconnaissance moléculaires.

En 2011, Sanders *et coll.*<sup>[106]</sup> ont montré qu'il était possible d'amplifier préférentiellement à partir d'une chimiothèque combinatoire dynamique d'objets macrocycliques et linéaires, la seconde catégorie d'objet par effet « template ». Ce récepteur linéaire basé sur une valine fonctionnalisée par un ferrocène s'est avéré avoir une forte affinité avec l'anion dihydrogénophosphate ( $K_1K_2 = 8.10^5 \text{ M}^{-2}$ ) avec lequel il forme un complexe 1 :2 dans un mélange CHCl<sub>3</sub>/MeOH (96/4). Cette affinité serait due à la flexibilité du récepteur, capable d'adapter sa forme pour optimiser les interactions intermoléculaires avec les partenaires entraînant un fort gain enthalpique contrebalançant le coût entropique lié à la perte des degrés de liberté du récepteur.

En suivant cette démarche, nous avons généré une chimiothèque combinatoire dynamique à partir du 2,3,4,5,6-pentafluorothiophénol **I-68** et de la brique moléculaire **I-F** en quantité stœchiométrique dans les conditions décrites précédemment (**figure 49**, partie expérimentale page 75). L'impact de la concentration (10 mM et 50 mM) sur la répartition des différents membres de la chimiothèque a également été étudié.



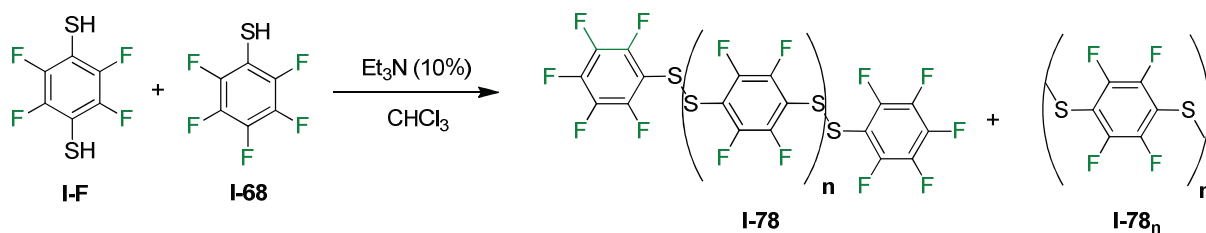


Figure 49 : Schéma de la réaction entre le monomère mono-thiol I-68 et le dithiol I-F. Les formules génériques des composés linéaires I-78 ou cycliques possibles I-78<sub>n</sub> issues de l'auto-assemblage de ces deux monomères sont aussi représentées.

L'avancement de la réaction de formation des ponts disulfures, décrite comme étant plus lente que l'échange lui-même, est suivi grâce au test d'Ellman, qui permet de détecter la présence de thiol libre *via* la génération d'un chromophore absorbant dans le domaine du visible. En effet, tout thiol résiduel réagit avec le composé disulfure I-79 très électrophile par échange de ponts disulfures pour former les composés I-80 et I-81 (figure 50). A pH neutre, le composé I-81, est ionisé en di-anion et correspond au chromophore ( $\lambda_{\max} = 412 \text{ nm}$ ).

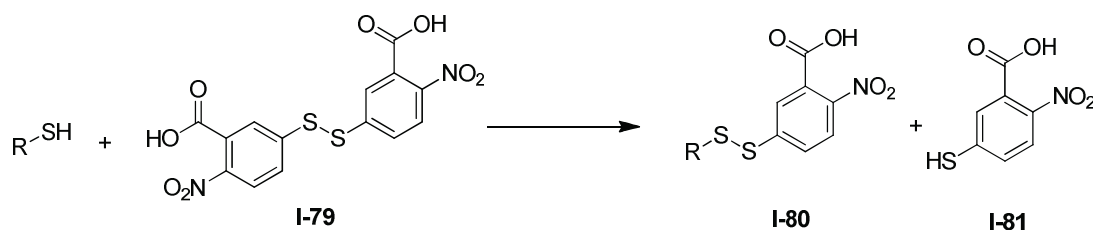


Figure 50 : Réaction de la 5,5'-dithiobis-acide-2-nitrobenzoïque I-79 sur un thiol libre, réaction constituant le test d'Ellman.

Dans les conditions opératoires suivies, le test d'Ellman est négatif après 4 jours d'incubation et les différentes chimiothèques combinatoires dynamiques sont alors analysées par HPLC/UV-visible. L'analyse du chromatogramme montre que la chimiothèque est uniquement constituée de deux homo-oligomères : le dimère I-78 ( $n = 0$ ) et le tétramère cyclique I-78<sub>4</sub> (I-F<sub>4</sub>) (figure 49). L'ensemble des études réalisées dans cette section indique que la présence du co-monomère I-68 ou des différents « templates » testés dans des chimiothèques distinctes n'entraîne pas la formation d'objet possédant une enthalpie libre inférieure à celle du tétramère cyclique I-F<sub>4</sub> et de l'additif, du fait de la forte stabilité intrinsèque de cet objet replié.

### 3.5. Chimiothèque impliquant différentes briques moléculaires 1,4-dithiophénols

Nous avons enfin étudié la formation de chimiothèques mixtes composées des différentes briques moléculaires I-A, I-B et I-F. L'objectif de cette étude était de déterminer s'il était possible de générer, d'amplifier et d'isoler des hétérodyn[n]arènes au sein d'une chimiothèque mixte soit grâce à la formation d'espèces intrinsèquement stables (auto-sélection) ou soit par effet « template » et ce malgré la stabilité intrinsèque des tétramères I-B<sub>4</sub><sup>[61]</sup> et I-F<sub>4</sub>.

Les concentrations des dyn[n]arènes mixtes formés dans les différentes chimiothèques combinatoires dynamiques ont été obtenues à partir des aires des pics HPLC/UV-visible correspondantes à ces espèces après avoir déterminé le coefficient de réponse de chaque brique moléculaire I-A, I-B et I-F au sein d'un homo-oligomère. En 2013, il a été démontré

par Otto *et coll.*<sup>[107]</sup> que, dans une chimiothèque combinatoire dynamique basée sur l'échange de ponts disulfures, l'absorbance d'un monomère reste constante quel que soit le membre de la chimiothèque dans lequel il est incorporé. Le coefficient de réponse d'un monomère « oligomérisé » peut donc être obtenu expérimentalement à partir du coefficient de réponse de l'homo-tétramère correspondant. Notre système étant basé sur la même jonction réversible entre monomère, nous avons pu déterminer les coefficients de réponse de chaque monomère *via* une régression linéaire par HPLC/UV-visible à partir des coefficients de réponse des homodyn[4]arènes **I-F<sub>4</sub>**, **I-A<sub>4</sub>** et **I-B<sub>4</sub>**. En utilisant ces valeurs, il est maintenant possible de convertir l'aire d'un pic enregistré par HPLC/UV-visible pour un hétérodyn[n]arène à sa concentration grâce à l'**équation 4** (exemplifié pour **I-B<sub>n</sub>F<sub>m</sub>**):

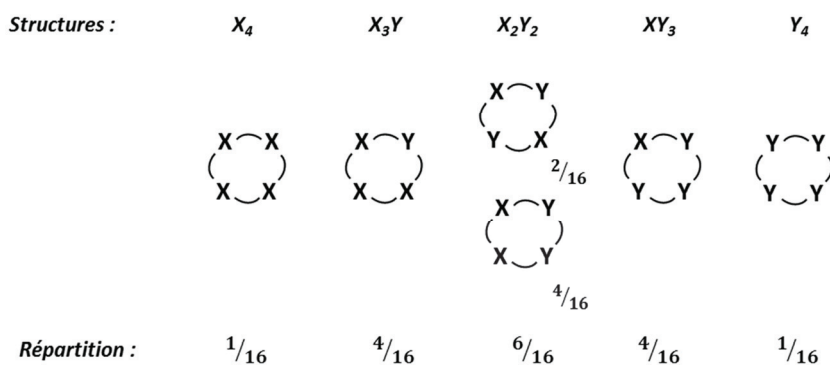
$$[B_n F_m] = A_{B_n F_m} / (n\varepsilon_B + m\varepsilon_F)$$

**Équation 4 :** Equation permettant de déterminer la concentration des hétérodyn[n]arène présent dans la chimiothèque combinatoire dynamique à partir des données obtenues par HPLC-UV/visible. A étant l'absorbance et  $\varepsilon$  le coefficient de réponse.

Il est à noter que cette équation est valide tant que le coefficient de réponse du monomère n'est pas modifié sous l'effet d'interactions électroniques fortes intervenant dans la structure dans laquelle il est présent. Cette équation se vérifie dans l'étude présentée par Otto où les deux monomères utilisés ont des caractéristiques électroniques similaires (briques carboxylates anioniques).<sup>[107]</sup> Dans notre cas, les monomères ont des caractéristiques électroniques contrastées et potentiellement complémentaires, ce qui peut impacter le coefficient de réponse des monomères. Néanmoins, les bilans matière obtenus sur les chimiothèques mixtes homogènes constituées de deux briques moléculaires semblent indiquer que l'**équation 4** est raisonnablement valide dans notre étude (partie expérimentale, page 78).

### 3.5.1. Chimiothèques homogènes

Lorsqu'on réalise une chimiothèque constituée de différentes briques moléculaires en quantité équimolaire, la situation de référence (aucune stabilisation intrinsèque particulière) correspond à une répartition statistique au sein de chaque classe de taille donnée c'est-à-dire à un ensemble d'objets possédant la même enthalpie de formation par liaison. Par exemple, pour les tétramères cycliques, les espèces formées à partir de deux briques moléculaires, suivent dans ce cas la répartition décrite **figure 51**.



**Figure 51 :** Représentation de la répartition statistique d'un mélange équimolaire de deux briques moléculaires.

Une première chimiothèque combinatoire dynamique a été réalisée à partir des briques moléculaires 2,5-diamino-1,4-dithiophenol **I-B** et 2,3,5,6-tetrafluoro-1,4-dithiophenol **I-F** (DMSO, 4 mM) et analysée par HPLC-UV/ESI-MS (partie expérimentale, pages 75-76). On observe, après équilibration, la formation d'un mélange exclusivement constitué de tétramères cycliques mais dont la répartition s'écarte fortement de la distribution statistique théorique (**figure 52**). Plus surprenant, malgré sa forte stabilité intrinsèque<sup>[61]</sup> le tétramère polyaminé **I-B<sub>4</sub>** n'est pas présent dans la chimiothèque. On observe néanmoins le dyn[4]arène **I-F<sub>4</sub>** avec un facteur d'amplification (FA) de 1,65 par rapport à la proportion statistique. Le facteur d'amplification peut être utilisé pour quantifier l'amplification de n'importe quel oligomère présent dans une chimiothèque selon la formule:  $FA = [XY] / [XY]_s$  où  $[XY]$  représente la concentration des oligomères déterminée expérimentalement dans la chimiothèque et  $[XY]_s$  la concentration statistique théorique des oligomères. L'espèce majoritairement obtenue (54 %) est l'un des deux hétéro-oligomères soit alterné **I-(BF)<sub>2</sub>** ou soit bloc **I-B<sub>2</sub>F<sub>2</sub>**. Ces composés étant iso-masse, leur séquence exacte n'a pu être déterminée. L'amplification de cette espèce (d'un facteur de 1,45) peut s'expliquer par la formation de fortes interactions intramoléculaires donneur-accepteur au sens large entre la brique **I-B** riche en électrons et **I-F** pauvre en électrons. De plus, au vu de la faible proportion des homo-tétramères obtenue dans cette chimiothèque, il apparaît que les interactions non-covalentes intermoléculaires induisant l'auto-agrégation et intramoléculaires par repliement favorisant respectivement **I-B<sub>4</sub>** et **I-F<sub>4</sub>** soient moins importantes que les interactions donneur-accepteur entre les différentes briques moléculaires.

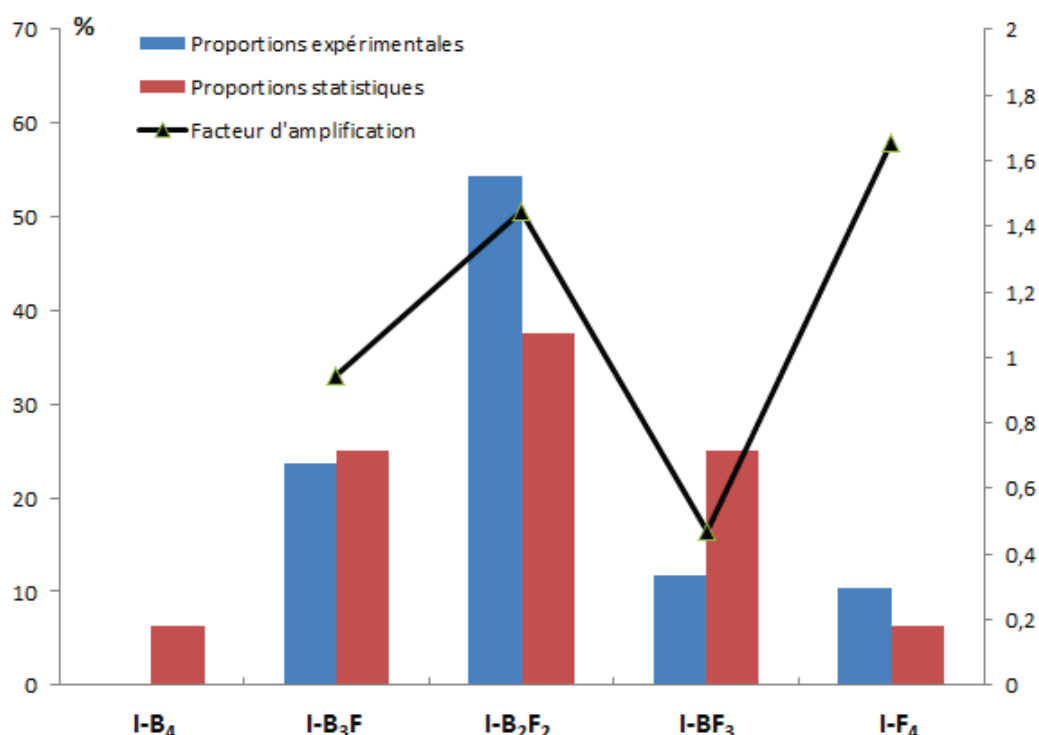


Figure 52 : Histogramme représentant les différentes proportions des espèces obtenues expérimentalement (bleu) et attendue statistiquement (rouge) dans la chimiothèque mixte constituée des briques moléculaires **I-B** et **I-F**. Le facteur d'amplification par rapport aux proportions attendues statistiquement est également représenté.

Une autre chimiothèque combinatoire dynamique a également été générée dans un mélange THF/H<sub>2</sub>O (tampon TRIS 200 mM) (50/50) à partir du composé 2,3,5,6-tetrafluoro-1,4-dithiophenol **I-F** et du 1,4-dithiophénol-2,5 dicarboxylate **I-A** (4 mM). L'analyse de cette chimiothèque par HPLC-MS montre la formation quasi-exclusive de trois composés : les deux homo-tétramères **I-A<sub>4</sub>** et **I-F<sub>4</sub>** et l'hétéro-tétramère **I-(AF)<sub>2</sub>** ou **I-A<sub>2</sub>F<sub>2</sub>** (figure 53, partie expérimentale, pages 76-77). Comme pour la chimiothèque constituée des briques moléculaires **I-B** et **I-F**, le composé majoritaire est constitué de deux briques moléculaires **I-A** et **I-F** avec un facteur d'amplification de 1,30 par rapport à la statistique. Dans cette chimiothèque, on observe également l'amplification importante des homo-tétramères, d'un facteur 4,52 pour le composé **I-A<sub>4</sub>** et 3,66 pour le composé **I-F<sub>4</sub>**. Il apparaît donc que, dans ces conditions opératoires, l'introduction d'une brique moléculaire enrichie électroniquement (**I-B** ou **I-A**) dans une chimiothèque générée à l'aide de **I-F** entraîne la formation majoritaire d'un hétéro-tétramère particulièrement stabilisé. Celle-ci serait favorisée du fait d'interactions donneur-accepteur entre les différentes briques au sein de la structure macrocyclique. Néanmoins, au regard des proportions importantes d'homo-tétramères observées dans cette chimiothèque, il semble que les interactions donneur/accepteur soient moins favorisées en présence de la brique **I-A** qu'en présence de la brique **I-B**, sans doute de fait de la plus grande richesse électronique du noyau aromatique de **I-B** (les surfaces de potentiel électrostatique des briques **I-A** et **I-B** sont représentées en partie expérimentale, page 79).

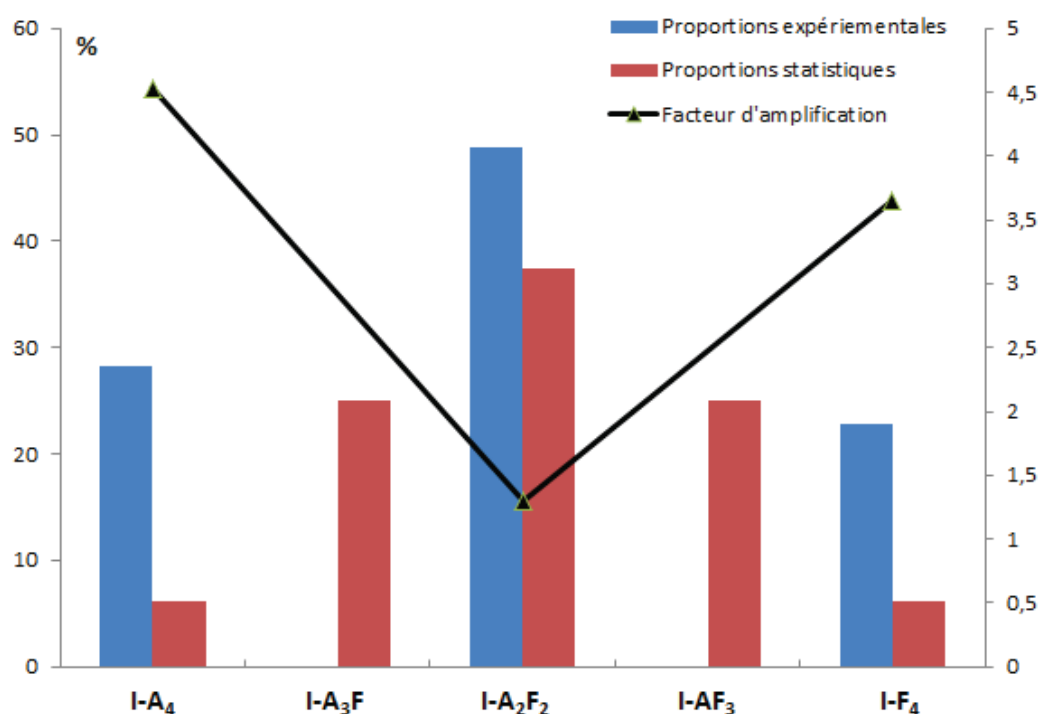


Figure 53 : Histogramme représentant les différentes proportions des espèces obtenues expérimentalement (bleu) et attendue statistiquement (rouge) dans la chimiothèque mixte constituée des briques moléculaires **I-A** et **I-F**. Le facteur d'amplification par rapport aux proportions attendues statistiquement est également représenté.

Nous nous sommes enfin penchés sur la chimiothèque combinatoire dynamique mixte issue des trois briques moléculaires **I-A**, **I-B** et **I-F** (4 mM dans un mélange CHCl<sub>3</sub>/DMSO (50/50)). L'analyse de la chimiothèque après équilibration par HPLC-MS montre la présence majoritaire de tétramères principalement composés de deux co-monomères distincts (**figure 54**, partie expérimentale, page 77). Seul l'hétéro-tétramère **I-A<sub>2</sub>BF**, composé des trois briques moléculaires est présent dans une proportion d'environ 4,5%. On peut observer une amplification très importante de l'homo-tétramère **I-F<sub>4</sub>** par rapport aux chimiothèques présentées précédemment. Comme dans la chimiothèque générée à l'aide des briques **I-A** et **I-F**, le composé majoritaire est l'hétérodyn[4]arène **I-A<sub>2</sub>F<sub>2</sub>** (29%) mais on note également la présence importante (17%) du composé **I-BF<sub>3</sub>**, espèce très peu amplifiée dans la sous-chimiothèque composée de ces deux briques moléculaires. De plus, on observe la formation de macrocycles de taille variable : l'hétéro-trimère **I-AB<sub>2</sub>** (~4,5%) et deux hétéro-pentamères **I-A<sub>3</sub>BF** et **I-A<sub>3</sub>F<sub>2</sub>** à raison de 8% chacun (**figure 54**). Lorsque l'on examine le bilan matière de cette chimiothèque, nous pouvons également remarquer un défaut de brique moléculaire **I-B** (21%) et **I-A** (3%) ainsi qu'un excès de brique moléculaire **I-F** (24,1%) (partie expérimentale, page 78). Il est vraisemblable que la précipitation sous forme d'agrégats non-visibles à l'œil nu d'objets impliquant les briques moléculaires **I-B** et **I-A** ait lieu, faussant ainsi le bilan matière déterminé à partir de l'analyse HPLC/UV-visible. La chimiothèque générée avec trois briques moléculaires distinctes donne accès à une diversité importante de séquence et de taille de macrocycles. Néanmoins compte tenu du niveau de complexité moléculaire, il apparaît plus difficile de proposer des rationalisations quantitatives quant aux tendances observées, contrairement aux sous-chimiothèques précédentes.

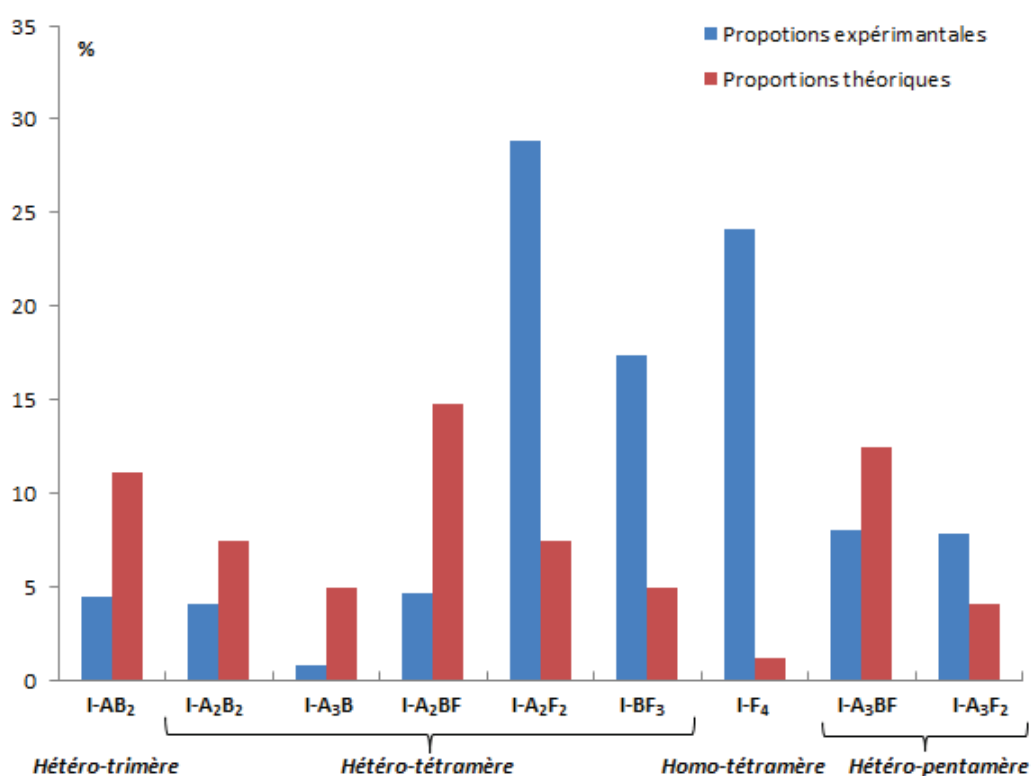


Figure 54 : Histogramme représentant les différentes proportions des espèces obtenues expérimentalement (bleu) et attendues statistiquement (rouge) dans la chimiothèque mixte constituée des briques moléculaires I-A, I-B et I-F.

### 3.5.2. Chimiothèques hétérogènes

Nous avons vu qu'il était possible d'obtenir des dyn[4]arènes mixtes en incorporant la brique moléculaire **I-F**. En effet, la présence de monomères riches en électrons comme **I-A** ou **I-B** durant l'auto-assemblage semble favoriser la formation d'oligomères cycliques mixtes. Dans cette section, nous avons voulu utiliser l'auto-empilement en réseau solide comme force motrice pour la sélection d'une espèce provenant d'une des chimiothèques combinatoires dynamiques précédemment étudiées. En suivant le protocole décrit pour la synthèse des homodyn[4]arènes,<sup>[61]</sup> les briques **I-B**, **I-F** ont été placées dans une solution aqueuse neutre (TRIS 200 mM, pH = 7,4). Dès le début de l'agitation, un précipité apparaît. Après équilibration de la chimiothèque, le précipité est collecté, dissous dans du DMSO et analysé par HPLC-MS (partie expérimentale, page 78). Malheureusement, cette analyse indique la présence d'un mélange d'homo et d'hétéro-tétramères (**figure 55**). Par comparaison avec la chimiothèque homogène correspondante, nous pouvons néanmoins noter une sélectivité dans la précipitation. En effet, on observe que le composé **I-BF<sub>3</sub>** est plus largement représenté (50%). De plus, on remarque une proportion nettement moins importante du tétramère **I-B<sub>3</sub>F** (4%) dans ce solide, comparée au 24 % dans la solution homogène (**figure 55**). Dans cette chimiothèque, il apparaît donc que le phénomène d'agrégation en phase solide (précipitation) correspondrait à une nouvelle force motrice entraînant la sélection de macrocycles différents.

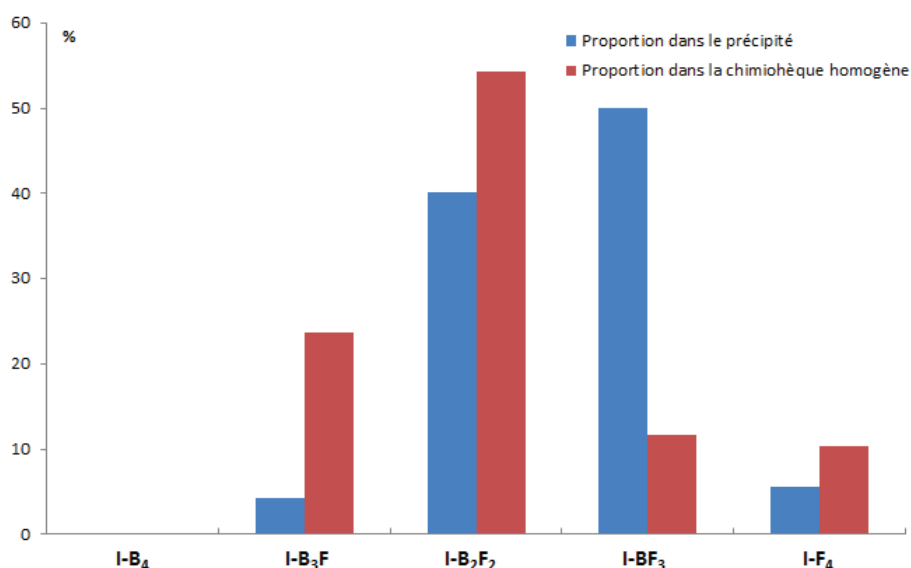


Figure 55 : Histogramme représentant les différentes proportions des espèces obtenues expérimentalement dans le précipité obtenu issu de la chimiothèque réalisé dans tampon TRIS (200 mM) pH 7,4 (bleu) et dans la chimiothèque homogène réalisée dans du DMSO (rouge) à partir des briques moléculaires I-B et I-F.

Ces différentes études sur la formation de chimiothèques combinatoires dynamiques à partir des briques moléculaires **I-F**, **I-B** et **I-A** a permis de démontrer qu'il était possible d'obtenir des hétéro-oligomères et cela malgré la stabilité intrinsèque du tétramère cyclique **I-F<sub>4</sub>**. Dans une chimiothèque homogène constituée de deux briques moléculaires, la formation d'hétérodyn[4]arènes semble favorisée par des interactions donneur-accepteur entre les différents monomères. L'auto-assemblage en réseau solide semble également être un levier permettant de sélectionner certains objets et mériterait d'être approfondi et optimisé.

D'après les résultats obtenus, l'introduction d'un « template » dans de telle chimiothèque ne perturberait que très peu la répartition des différentes espèces observées du fait de la stabilité intrinsèque des macrocycles formés. Néanmoins, ces espèces, isolées par précipitation ou par technique chromatographique, pourraient potentiellement s'avérer être des récepteurs potentiels pour certains invités à l'instar des dyn[4]arènes **I-F<sub>4</sub>** et **I-B<sub>4</sub>**. En effet, de tels objets constitués de motifs  $\pi$ -donneur et  $\pi$ -accepteur au sein d'une structure macrocyclique ont déjà été reportés dans la littérature et se sont avérés être pertinents pour la conception de sondes moléculaires ou encore de matériaux fonctionnels du fait de leurs propriétés spectroscopiques et électronique.<sup>[108-110]</sup>

## 4. Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons présenté la formation d'une nouvelle famille de *para*-cyclophanes, nommé les dyn[n]arènes, par auto-assemblage spontané *via* une procédure de chimie combinatoire dynamique basée sur la liaison disulfure. Ces objets, obtenus à l'échelle du gramme par précipitation sélective, sont générés dans des conditions douces autorisant la présence d'une large variété de groupements chimiques sur le cycle aromatique. Il s'est avéré que la nature de ce groupement fonctionnel affectait les forces motrices guidant l'auto-assemblage ainsi que les propriétés de reconnaissance moléculaire des objets formés. En effet, l'interaction du « template », l'empilement ou encore le repliement entraîne la sélection et l'amplification d'une espèce au sein de la chimiothèque combinatoire dynamique et est responsable respectivement de l'obtention quantitative des objets **I-A<sub>4</sub>**, **I-B<sub>4</sub>** et **I-F<sub>4</sub>**. De taille de cavité similaire, ces objets possèdent des caractéristiques géométriques et électroniques contrastées qui font d'eux des récepteurs sélectifs à cations polyamines (**I-A<sub>4</sub>**), anions iodure (**I-F<sub>4</sub>**) et à zwitterions comme certains acide-aminés (**I-B<sub>4</sub>**) grâce à une complémentarité électronique et structurale avec l'invité.

Mon étude s'est plutôt concentrée sur le dyn[4]arène perfluoré **I-F<sub>4</sub>**, dont la sélection et l'amplification au sein du chimiothèque combinatoire dynamique ont lieu *via* la formation d'interactions non-covalentes intramoléculaires dont découle la forme repliée observée que cela soit en phase liquide ou solide. Constitué de briques moléculaires aromatiques appauvries en électrons, le dyn[4]arène **I-F<sub>4</sub>** est un récepteur sélectif à anion iodure *via* des interactions  $\pi$ -anion. Des investigations portant sur la capacité de ce macrocycle à s'associer avec un anion hydrogénophosphate ont révélé une incompatibilité entre les deux partenaires entraînant des réactions d'ouverture de cycle, d'extrusions de soufre, de substitutions nucléophiles aromatiques et de suroxydations du soufre. Cet anion phosphate ( $\text{HPO}_4^{2-}$ ), habituellement utilisé comme tampon en biologie et en chimie, apparaît donc comme ayant une réactivité inhabituelle en présence du dyn[4]arène **I-F<sub>4</sub>**. Des études sont actuellement en cours sur des mono-disulfures linéaires afin de déterminer si la réaction de cet anion est propre au macrocycle **I-F<sub>4</sub>** ou peut s'étendre à d'autres co-monomères poly(disulfures).

Ce macrocycle étant intrinsèquement très stable, la présence de monomère perfluoré mono-thiophénol ou de différents « templates » dans des chimiothèques combinatoires dynamiques distinctes constituées du monomère **I-F** n'entraîne pas la formation d'objets ou supramolécules plus stables énergétiquement. Néanmoins, la combinaison du monomère **I-F** et d'un co-monomère riche en électrons (**I-B** et/ou **I-A**) favorise la formation d'oligomères cycliques mixtes *a priori* *via* des interactions donneur-accepteur au sens large entre les unités monomériques. Davantage d'investigations devront être réalisées dans l'optique de sélectionner et d'amplifier au sein d'une chimiothèque combinatoire dynamique mixte un ou plusieurs hétérodyn[n]arènes possédant des tailles et des séquences différentes, fournissant ainsi à façon des objets aux propriétés électroniques et spectroscopiques originales.

Dans le chapitre suivant, nous nous sommes plus particulièrement intéressés au dyn[4]arène **I-A<sub>4</sub>** et à son homologue de taille inférieure **II-A<sub>3</sub>**. Dans un premier temps les différents stéréoisomères de ces objets ainsi que leur paysage conformationnel seront étudiés par chimie théorique *via* des calculs réalisés en dynamique moléculaire et en DFT. Une étude sur le phénomène d'association dans l'eau du composés **I-A<sub>4</sub>** avec une série d' $\alpha,\omega$ -diamines de longueur variable, basée sur des données expérimentales et des calculs en dynamique moléculaire, sera ensuite exposées. Ces analyses seront ensuite mises en parallèle avec



une étude similaire réalisée sur **II-A<sub>3</sub>** afin d'examiner l'influence de la structure du récepteur sur la complexation. Pour finir, nous analyserons en détail les différentes contributions responsables de l'affinité et de la sélectivité observée lors de l'association entre **I-A<sub>4</sub>** et les différents invités testés et notamment le rôle du phénomène de solvation/désolvation.

## 5. Experimental part

### 5.1. General information

#### 5.1.1. Reagents and solvent

Commercially available reagents were obtained from Sigma-Aldrich, TCI Chemicals and ACROS Organics. The solvents were obtained from Sigma-Aldrich, Carlo-Erba and VWR. Dry solvents (DCM, THF, DMF, Et<sub>2</sub>O and toluene) were obtained from a PureSolv solvent purification system from Innovative Technology. Analytical Thin Layer Chromatography (TLC) was carried out on Macherey-Nagel silica gel 60 F254 and revealed with a UV lamp at 254nm. Flash chromatography was conducted with a Sigma-Aldrich silica gel 60 Å (230 – 400 mesh).

#### 5.1.2. Nuclear Magnetic Resonance (NMR)

<sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, <sup>19</sup>F, COSY, NOESY and DOSY were conducted on Bruker spectrophotometers: AV400, DRX300 and AV500 at 298 K in the CCRMN of the University of Lyon. The chemical shifts are indicated in ppm (parts per million) in reference to the TMS (trimethylsilyl). Coupling constants (*J*) are indicated in Hz (Hertz). The abbreviation used for the multiplicity is s (singlet).

#### 5.1.3. High Resolution Masse Spectroscopy (HRMS)

High Resolution Mass Spectroscopy was performed on a QToF – MicroTOF QII (50 - 20000 m/z) from Bruker. Low Resolution Mass Spectroscopy was performed on a linear quadrupole ion trap LCQ Advantage (50-2000 m/z) from Thermofinnigan. Electrospray ionization was used in both cases.

#### 5.1.4. Melting points

Melting points were determined with a Büchi Melting B-540.

#### 5.1.5. UV/visible

UV/visible titration experiments were performed on a SHIMADZU UV-2401PC spectrophotometer using a quartz cell of 10 mm at 298 K. All measurements have been run at least in triplicate. All spectra were carried out in quartz UV cuvettes (*l* = 1 cm).

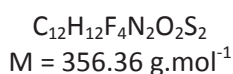
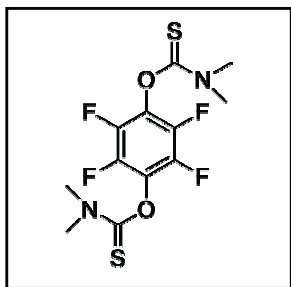
#### 5.1.6. High Performance Liquid Chromatography (HPLC)

An Agilent 1260 Infinity system equipped with a quaternary pump, an auto-sampler, a diode array detector was used to record the chromatograms. The chromatographic separation was performed at room temperature (~25°C). An Agilent Infinitylab Poroshell 120 EC-C8 column (2.1 x 50 mm 2.7-Micron) was used along with a guard column with a flow rate of 0.5 mL/min. The chromatograms were recorded at 250 nm. Additionally, MS detection was carried out using ESI interface and the same condition that those described above.

## 5.2. Synthesis

### 5.2.1. Building block synthesis<sup>[61]</sup> <sup>[63]</sup>

#### ➤ O,O'-(perfluoro-1,4-phenylene) bis(dimethylcarbamothiolate) I-42



2,3,5,6-tetrafluorohydroquinone **I-41** (98%)(4 g, 21.97 mmol) and dimethylthiocarbamyl chloride (6.73 g, 54.48 mmol) was placed in room bottom flask and heated under nitrogen atmosphere at 145°C during 1 h 30 min. The mixture liquefied, hydrogen chloride was evolved, and the product then crystallized. The product was cooled and washed with methanol and dried under vacuum.

**Aspect:** with powder. **Yield:** 5.318 g (68 %)

**TLC (EP/AcOEt, 70/30, v/v):** Rf = 0.60

**Melting point:** 194.5 – 196.5 °C

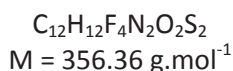
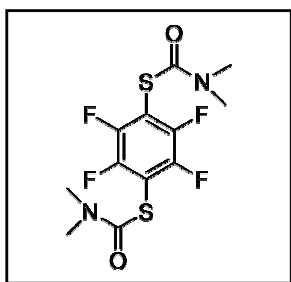
**<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ(ppm):** 3.46 (s, 6H) ; 3.38 (s, 6H)

**<sup>13</sup>C NMR (75MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ(ppm):** 184.8 ; 140.1 ; 140.0 ; 139.8 ; 44.2 ; 39.2

**<sup>19</sup>F NMR (282MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ(ppm):** -153.79

**HRMS (ESI +):** m/z: Calcd for  $C_{12}H_{12}N_2O_2S_2F_4Ag^+$  = 462.9322 [M+Ag]<sup>+</sup>, Found = 462.9323

#### ➤ S-S'-(perfluoro-1,4-phenylene) bis(dimethylcarbamothiolate) I-43



Compound **I-42** (900 mg, 2.53 mmol) was suspended in 3 mL of diphenyl ether under nitrogen atmosphere and heated on a sand bath to 200 - 210 °C for 1 h 30 min. The reaction mixture was allowed to slowly cool to room temperature. The reaction mixture was poured on 200 mL of petroleum ether under strong stirring. The resulting precipitate was then filtered, extensively washed with large amount of petroleum ether, and then dried under vacuum.

**Aspect:** white powder. **Yield:** 0.850 mg (94 %)

**TLC (EP/AcOEt, 70/30, v/v):** Rf = 0.30

**Melting point:** 237.6 – 239.8°C

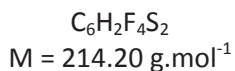
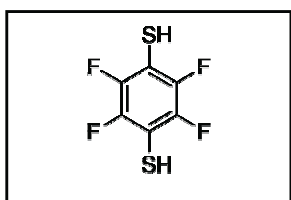
**<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ(ppm):** 3.15 (s, 6H) ; 3.03 (s, 6H)

**<sup>13</sup>C NMR (75MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ(ppm):** 161.9 ; 145.8 ; 145.7 ; 145.6 ; 37.4

**<sup>19</sup>F NMR (282MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ(ppm):** -131.10

**HRMS (ESI +):** m/z: Calcd for  $C_{12}H_{13}N_2O_2S_2F_4^+$  = 357.0349 [M+H]<sup>+</sup>, Found = 357.0350

➤ 2,3,5,6-tetrafluorobenzene-1,4-dithiol I-F



Compound **I-43** (1 g, 2.808 mmol) was suspended under nitrogen in 6 mL of degassed solution of KOH in MeOH/H<sub>2</sub>O (5/1). The mixture was then refluxed for 1 h 30 min. The reaction mixture was allowed to cool to room temperature, and degassed water (26 mL) was added to the solution followed by HCl (10 %, 5 mL) to afford a white precipitate. The precipitate was filtered, washed with degassed water, and dried under vacuum.

**Aspect:** white powder. **Yield:** 593 mg (98%)

**Melting point:** 65.0 – 67.0 °C

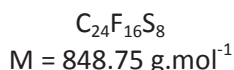
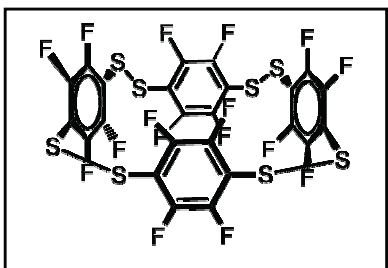
<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta(\text{ppm})$ : 3.66 (s, 2H)

<sup>13</sup>C NMR (126MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta(\text{ppm})$ : 143.65 ; 143.61 ; 108.43

<sup>19</sup>F NMR (471MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta(\text{ppm})$ : -136.95

### 5.2.2. Macrocycle synthesis

➤ Dyn[4]arene I-F<sub>4</sub>



A 932 mg amount of **I-F** was dissolved into 900 mL in 200 mM TRIS buffer pH = 7.4. The reaction mixture was stirred for 72 h. The resulting precipitate was then filtered, washed with degassed methanol, and dried under vacuum. Crystal suitable for X-ray analyses were obtained upon recrystallization in chloroform-methanol.

**Aspect:** pale yellow powder. **Yield:** 656 mg (71%)

**Melting point:** 248.0 – 251.0 °C (decomposition)

<sup>19</sup>F NMR (471MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta(\text{ppm})$ : -128.1 (s, MPMP) ; -129.1 (s, MMPP) ; -129.3 (s, MMMM + PPPP) ; -132.2 (s, MPMP) ; -133.0 (s, MMPP)

<sup>13</sup>C NMR (126MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta(\text{ppm})$ : 119.0 ; 147.0

**HRMS (ESI -):** m/z: Calcd for C<sub>24</sub>H<sub>16</sub>S<sub>8</sub>Cl<sup>-</sup> = 882.7204 [M+Cl]<sup>-</sup>, Found = 882.7238

**IR (ATR, cm<sup>-1</sup>):** 538 (S-S) ; 1250 (C-F) ; 1464 (C=C) ; 1618 (C=C)

## 5.3. NMR studies

### 5.3.1. COSY experiences

#### 5.3.1.1. Dyn[4]arene I-F<sub>4</sub>

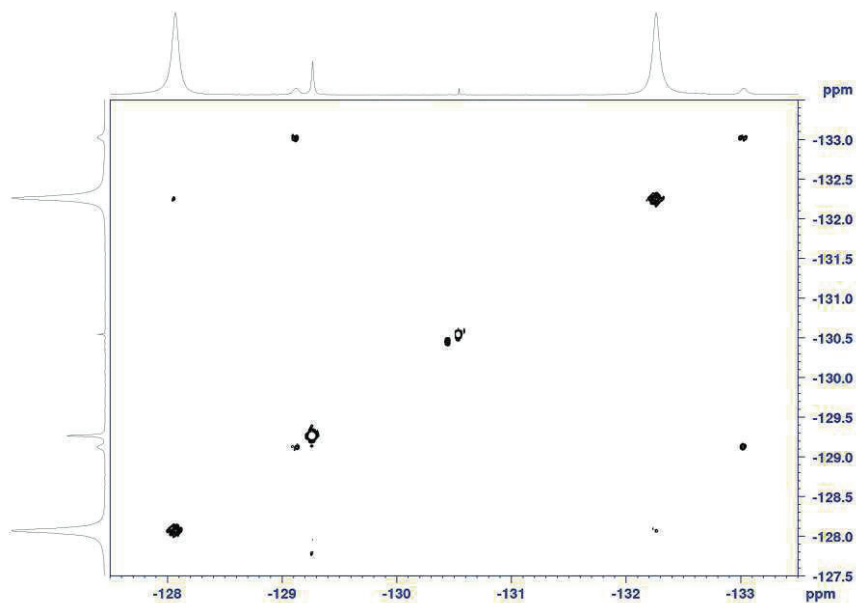


Figure 56 : <sup>19</sup>F COSY spectrum of I-F<sub>4</sub> in CDCl<sub>3</sub> at 295 K.

#### 5.3.1.2. Reaction between I-F<sub>4</sub> and hydrogen phosphate: crude mixture

To realize this COSY the crude mixture was put in NMR tube with capillary containing DMSO d<sup>6</sup> inside.

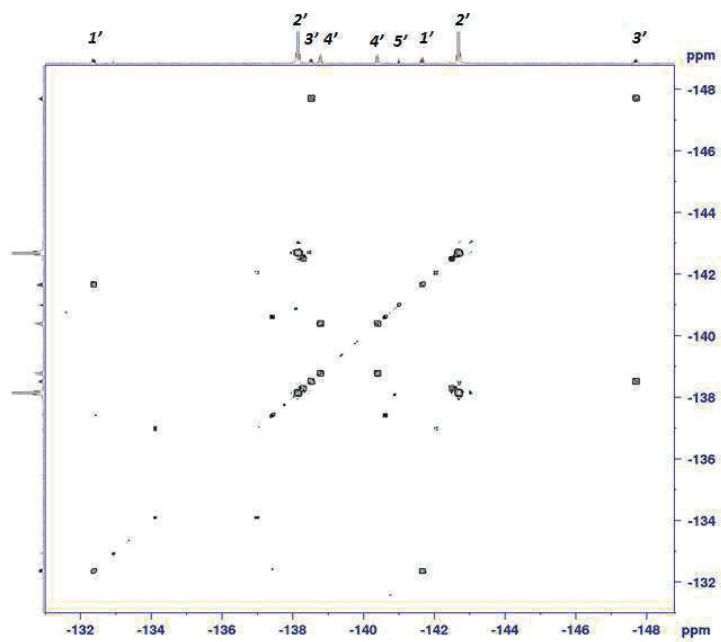


Tableau 7 : <sup>19</sup>F COSY spectrum of the crude mixture of I-F<sub>4</sub> and I-48a (10eq) in THF at 297 K

### 5.3.1.3. Reaction between I-F<sub>4</sub> and hydrogen phosphate: after extraction

To realize this COSY the crude mixture was put in NMR tube with capillary containing DMSO d<sup>6</sup> inside.

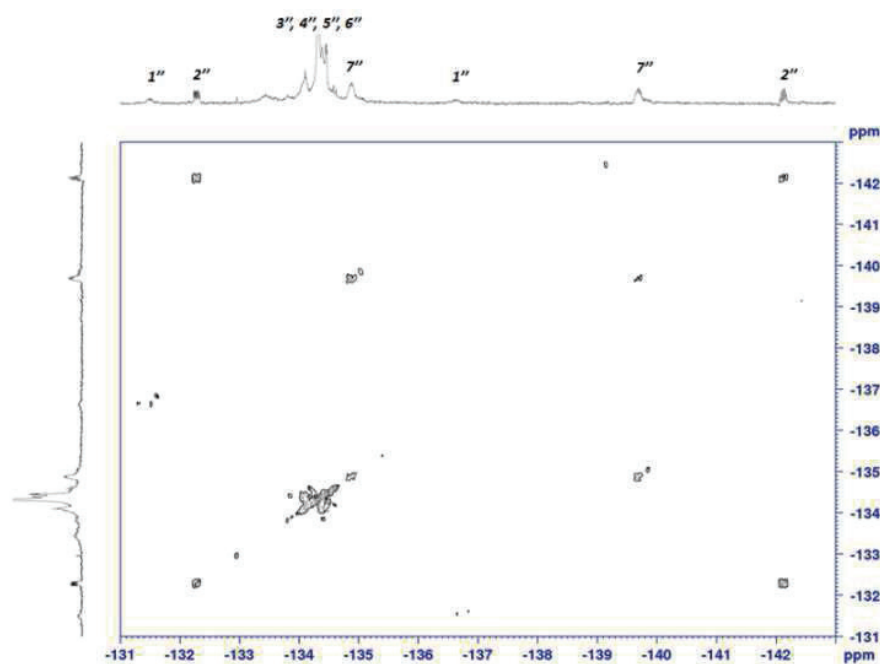


Tableau 8 : <sup>19</sup>F COSY spectrum of the crude mixture of I-F<sub>4</sub> and I-48a (10eq) in THF at 297 K

### 5.3.2. DOSY experiences

DOSY experiments were driven on a 500 MHz NMR Bruker Avance III spectrometer with BBFO or BBI probes standard 50 G/cm Z gradient. To avoid convection due to inhomogeneous temperature in the sample, the height of liquid was limited to approximately 37 mm. Pulses were calibrated prior acquisition. The standard lebbpgp1s were generally used, except when convection was suspected we used the standard dstepg3s sequence. A long temperature stabilization time was needed when analyzing samples at 243 K. The gradient pulses  $\delta$  and the delay  $\Delta$  were adjusted to reach an attenuation of approximately 95% at maximum gradient. Processing used the Topspin package, Dynamics center or DOSY module of NMRnotebook. Stokes-Einstein equation (**equation 2**) and **equation 3** was used to evaluate hydrodynamic radii in the solvent of analysis from diffusion coefficient.

#### 5.3.2.1. Dyn[4]arene I-F<sub>4</sub>

Compound	$D \cdot 10^{10} (m^2 \cdot s^{-1})$	$R_H (\text{Å})$
CHCl <sub>3</sub>	8.35	2.50
TMS	6.90	2.98
I-F <sub>4</sub>	2.50	8.22 ; 8.38

Tableau 9: Diffusion coefficient and hydrodynamic radii of internal references and dyn[4]arene I-F<sub>4</sub>.

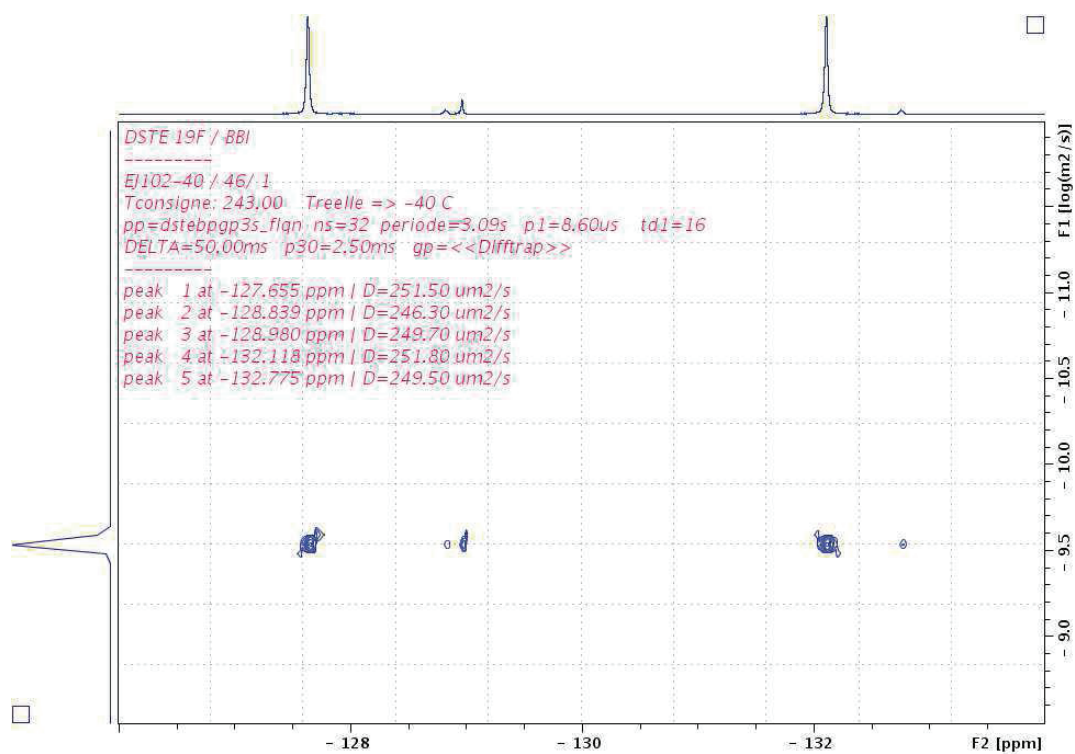


Figure 57 :  $^{19}\text{F}$  DOSY analysis of I- $\text{F}_4$  in  $\text{CDCl}_3$  at 243 K in the presence of TMS as a reference.

### 5.3.2.2. Reaction between I- $\text{F}_4$ and hydrogen phosphate: crude mixture

To realize this DOSY, the crude mixture was placed in NMR tube with capillary containing  $\text{DMSO-}d^6$  inside.

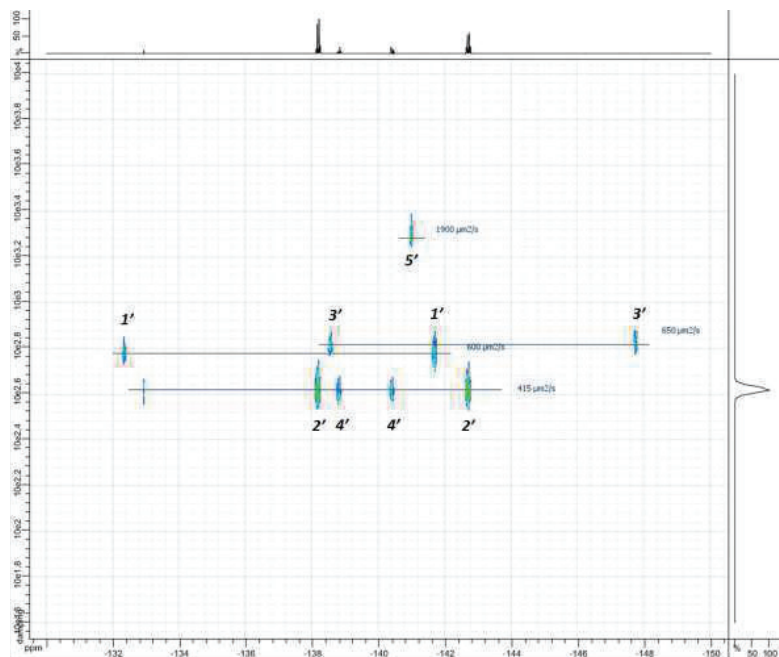


Figure 58 :  $^{19}\text{F}$  DOSY analysis of the crude mixture of I- $\text{F}_4$  and I-48a (10eq) in THF at 297 K in the presence of  $\alpha$ -trifluorotoluene as a reference.

Compound	$D \cdot 10^{-10} \text{ (m}^2 \cdot \text{s}^{-1}\text{)}$	$R_H \text{ (Å)}$
$\alpha$ -trifluorotoluene	18.7	2.44
1'	6.0	7.58
2'	4.15	10.96
3'	6.50	7.00
4'	4.15	10.96
5'	19.0	2.39

Tableau 10 : Diffusion coefficient and hydrodynamic radii of internal references and different compounds present.

### 5.3.2.3. Reaction between I-F<sub>4</sub> and hydrogen phosphate: after extraction

To realize this DOSY, the mixture was placed in NMR tube with capillary containing DMSO d<sup>6</sup> inside.

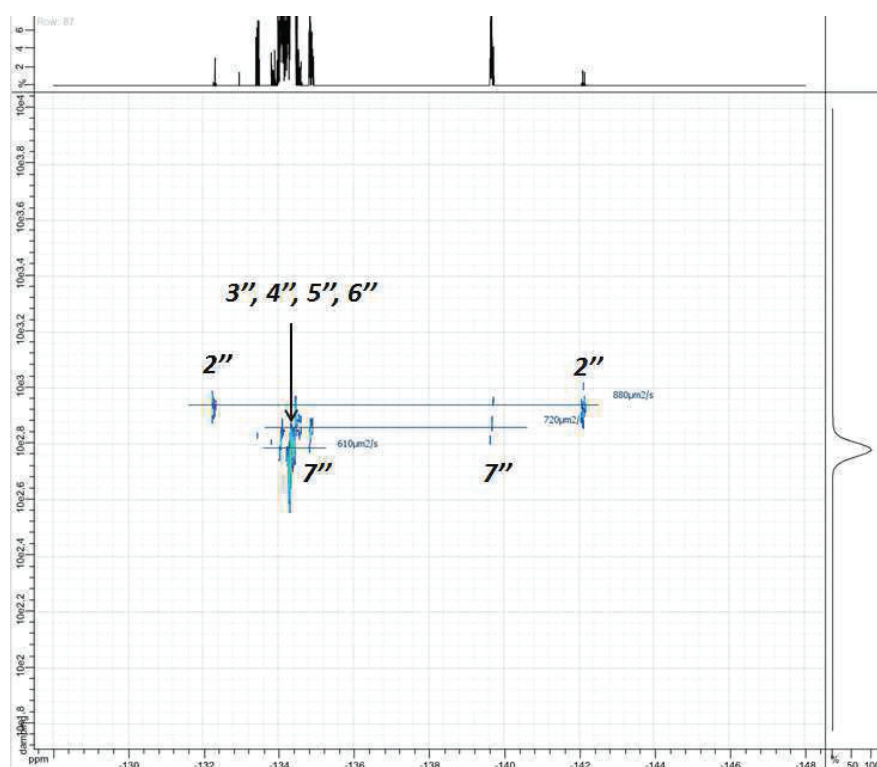


Figure 59 : <sup>19</sup>F DOSY analysis of the mixture I-F<sub>4</sub> and I-48a (10eq) after extraction in THF at 297 K in the presence of  $\alpha$ -trifluorotoluene as a reference.

Compound	$D \cdot 10^{-10} \text{ (m}^2 \cdot \text{s}^{-1}\text{)}$	$R_H \text{ (Å)}$
A-trifluorotoluene	23.3	1.95
2''	8.80	5.17
3''	4.90	9.28
4''	5.40	8.42
5''	6.10	7.45
6''	7.20	6.32
7''	8.80	5.17

Tableau 11 : Diffusion coefficient and hydrodynamic radii of internal references and different compounds present.



## 5.4. Computational details

### 5.4.1. Structures optimization

Calculations were performed using ORCA software. Geometry optimizations were conducted at the MP2 level of theory with the DEF2-SVP basis set.<sup>[111]</sup> Solvent corrections (dichloromethane) were included through the COSMO model.<sup>[112]</sup> Weak interactions in the system were investigated by mean of Non Covalent Interactions (NCI)<sup>[74]</sup> analysis on the basis of the theoretically optimized geometries.

The structures of the four conformers of **I-F<sub>4</sub>**, namely **PPPP**, **PPPM**, **MMPP** and **MPMP** were optimized with solvent corrections. The most stable structure was found to correspond to the **MPMP** conformer. The **MMPP** and **PPPP** structures are slightly less stable, with energies higher by 4.2 and 7.5 kJ/mol respectively. The less stable conformer is the **PPPM** structure, whose energy is 19.2 kJ/mol, higher than for the **MPMP**. This scheme is consistent with the abundance found by NMR analysis, with one major compound (around 85%) and two minor species (15% total).

	E (kcal/mol)	$\Delta E$ (kcal/mol)	$\Delta E$ (J/mol)	Population (%)
<b>MPMP</b>	-3566637.4	0.0	0	82.0
<b>MMPP</b>	-3566636.4	1.0	4346	14.2
<b>PPPP</b>	-3566635.6	1.8	7694	3.7
<b>MMMP</b>	-3566632.8	4.6	19323	0.03

Tableau 12 : MP2-modelled energies and populations of dyn[4]arene I-F<sub>4</sub>.

### 5.4.2. Rotational barrier calculation

Rotational barrier calculations were performed in the same conditions. Different optimizations under constraints have been realized. The rotation curve was computed by manually varying the dihedral angle  $\phi$  (**angle S<sub>1</sub>-S<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>**, **figure 59**) and optimizing all the other degrees of freedom. The value of the angle was increased by 10 degree at each step until a rotation of 180 degree. We defined the phenyl rotational barrier as the highest computed energy.



Figure 60 : Representative scheme of the dihedral angle chosen on the structure of I-F<sub>4</sub> for the implementation of a constraint in the calculation.

The calculations were carried out for all conformer of **I-F<sub>4</sub>**. Due to the non-equivalence of the phenyl in the conformère **MMPP** (**figure 60**) and **MMMP** (**figure 62**), respectively three and two barriers were determined for these structures.

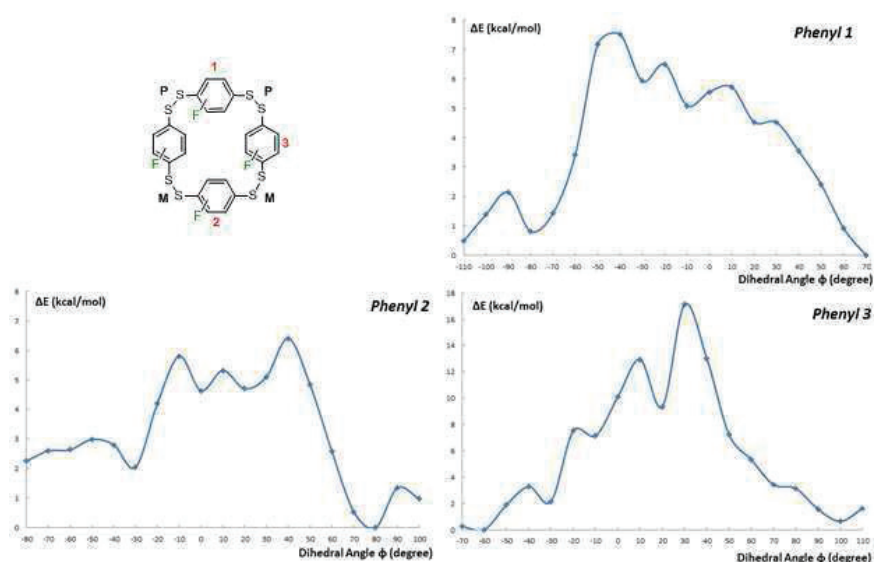


Figure 61 : Presentation of the rotational barrier calculation for the MMPP stereoisomer of the dyn[4]arene I-F<sub>4</sub>. The most stable species is used for the zero energy level.

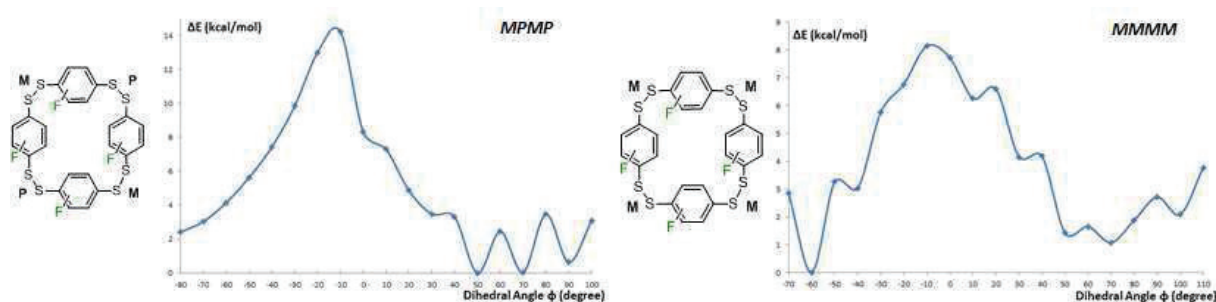


Figure 62 : Presentation of the rotational barrier calculation for stereoisomers MPMP and MMMM of the dyn[4]arene I-F<sub>4</sub>. The most stable species is used for the zero energy level.

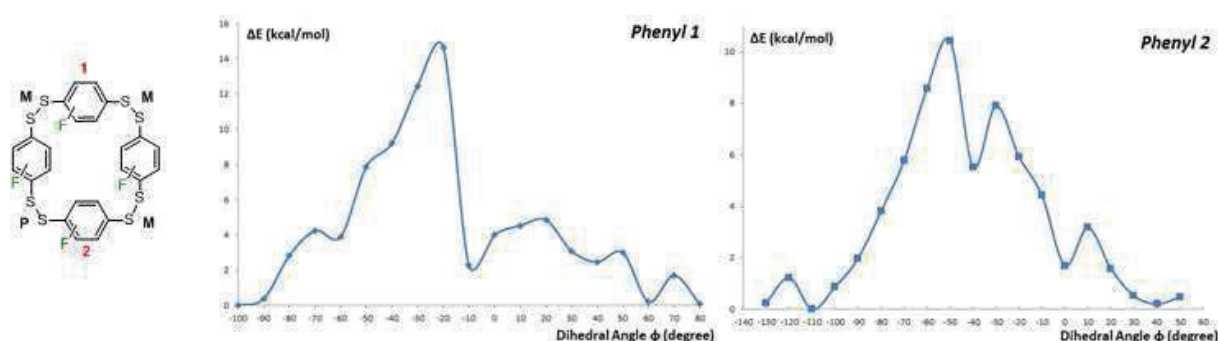


Figure 63: Presentation of the rotational barrier calculation for the MMMP stereoisomer of the dyn[4]arene I-F<sub>4</sub>. The most stable species is used for the zero energy level.

In the conformer **MMPP**, where three phenyls are not chemically identical, only the rotational barrier of 71.5 kJ/mol was observed in NMR spectroscopy (**tableau 13**). In fact, the rotational barriers of 31.4 and 26.8 kJ/mol represent a phenyl rotation too fast to be observed in NMR. This observation is confirmed by the fact that the rotational barrier of **MMMM** (33.0 kJ/mol) cannot be observed in NMR (**tableau 13**).

	Phenyl 1		Phenyl 2		Phenyl 3	
	kcal/mol	kJ/mol	kcal/mol	kJ/mol	kcal/mol	kJ/mol
<b>MMPP</b>	7.5	31.4	6.4	26.8	<b>17.1</b>	<b>71.5</b>
<b>MPMP</b>	<b>14.2</b>	<b>59.4</b>				
<b>MMMM</b>	8.1	33.9				
<b>MMMP</b>	14.6	61.1	10.4	43.5		

Tableau 13 : Phenyl rotational barriers of the four conformers of I-F<sub>4</sub>.

	Rotational Barrier Exp (kJ/mol)	Exchange time exp (s)	Rotational Barrier calculated (kJ/mol)	Exchange time calculated (Kj/mol)
<b>MMPP</b>	61.9	1.5.10 <sup>-2</sup>	59.4	5.4.10 <sup>-3</sup>
<b>MPMP</b>	62.4	1.8.10 <sup>-2</sup>	71.5	7,4.10 <sup>-1</sup>
<b>MMMM</b>	/	/	33.9	1.6.10 <sup>-7</sup>

Tableau 14: Phenyl Rotational barriers and exchanges times. Exchange time was calculated with the Eyring law.

$$\frac{1}{t} = \frac{TK_B}{h} e^{\frac{-\Delta G}{RT}} \text{ where } k_B \text{ is Boltzmann's constant, } h \text{ Planck's constant, } R \text{ gaz constant, } T \text{ temperature.}$$

## 5.5. UV/visible studies

### 5.5.1. UV/visible titration

Spectroscopic grade solvent chloroform, dichloromethane and analytical grade salt *n*Bu<sub>4</sub>NPF<sub>6</sub> were used. Similarly, anion-π interactions between I-F<sub>4</sub> and anionic guest iodine were probed both in the presence and absence of *n*Bu<sub>4</sub>NPF<sub>6</sub> to rule out any solvatochromic effect.

#### 5.5.1.1. Binding constant determination

Solutions were prepared in the following conditions:

- Host: I-F<sub>4</sub> 2.10<sup>-5</sup> M in CHCl<sub>3</sub> or in 2.10<sup>-2</sup> M *n*Bu<sub>4</sub>NPF<sub>6</sub> in CHCl<sub>3</sub>.
- Guests: *n*Bu<sub>4</sub>NX (X = F, Cl, Br, I, CN, OH, ClO<sub>4</sub>, H<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, HSO<sub>4</sub>, PF<sub>6</sub>) : 2.10<sup>-4</sup> M in CHCl<sub>3</sub> or in 2.10<sup>-2</sup> M *n*Bu<sub>4</sub>NPF<sub>6</sub> in CHCl<sub>3</sub>.

Or

- Host: I-F<sub>4</sub> 2.10<sup>-5</sup> M in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.
- Guests: *n*Bu<sub>4</sub>NX (X = CN<sup>-</sup>, HO<sup>-</sup>, ClO<sub>4</sub><sup>-</sup>, H<sub>2</sub>PO<sub>4</sub><sup>-</sup>, HSO<sub>4</sub><sup>-</sup>, HPO<sub>4</sub><sup>2-</sup>, HSO<sub>4</sub><sup>2-</sup>) : 2.10<sup>-4</sup> M in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.

1 ml of the host solution was placed in a quartz cuvette equipped with a stirred bar and the spectrum was measured at ambient temperature. Aliquots of guests were sequentially added, the cuvette stirred for 30s and the resulting spectrum recorded.

In the case of iodide, the addition of guest led to a progressive decrease of absorption at λ = 255 nm and the increase of a CT (charge transfer) band at λ = 310 nm. Both wavelength were used for binding constant and complex stoichiometry determination and lead to the same values within experimental error (< 5 %).

Preliminary UV spectra were recorded by addition of excess of guest solution into the solvent system without host. This test confirms that the contribution of the free guest in terms of absorbance could be neglected during the titration process.

As templates were silent at the working wavelength and Job plot indicated a 1:1 binding scenario,  $K_a$  could be extracted using the following equations (H = host; G = guest; A = absorbance):

$$\begin{aligned} A &= A_{HG} + A_H \\ &= \varepsilon_{HG} \times l \times [HG] + \varepsilon_H \times l \times [H] \\ &= \varepsilon_{HG} \times l \times [HG] + \varepsilon_H \times l \times ([H]_0 - [HG]) \end{aligned}$$

$$A - A_0 = l \times (\varepsilon_{HG} - \varepsilon_H)[HG]$$

The 1:1 binding model leads to the quadratic expression:

$$[HG] = \frac{1}{2} \left[ \left( ([G]_0 - [H]_0 - \frac{1}{K_a}) \right) - \sqrt{\left( [G]_0 - [H]_0 - \frac{1}{K_a} \right)^2 + 4 \frac{[G]_0}{K_a}} \right]$$

After correction of the data by the dilution factor, binding constants were obtained by curve – fitting of the corrected Absorbance at  $\lambda_{max}$  using the quadratic model  $A - A_0 = f([G]_0)$  implemented in the Prism software.

### 5.5.1.2. Stoichiometry determination

The continuous variation method has been used to determine the stoichiometry of the complexes. Two solutions of equal concentration ( $2 \times 10^{-5}$  M) in Host and Guest were prepared in ( $\text{Bu}_4\text{N}^+\text{PF}_6^- 2 \times 10^{-2}$  M in  $\text{CHCl}_3$ ). The two solutions were mixed in different proportions at constant total volume of 1 mL, so as to vary the molar ratio of host and guest between 0 and 1. The absorbance ( $A_{read}$ ) of each solution was measured at 255 nm. The absorbance change ( $\Delta A$ ) was then calculated ( $\Delta A = A_{HOST} - A_{READ}$ ).

The Job plots  $X\Delta A = f(X)$  ( $X = \frac{[HOST]}{[HOST]+[GUEST]}$ )<sup>[59]</sup> showed a maximum at the specific molar ratio indicating the stoichiometry of the complexes.

### 5.5.1.3. Spectrums of Host – Guest titration

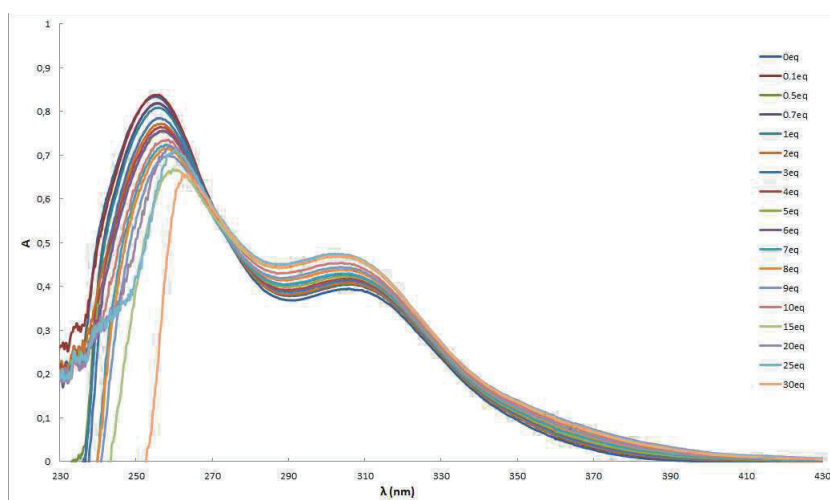


Figure 64 : UV titration of I-F<sub>4</sub> ([HOST] = 2.10<sup>-5</sup> M with iodine guest in CHCl<sub>3</sub>, Bu<sub>4</sub>NPF<sub>6</sub> 2.10<sup>-2</sup> M

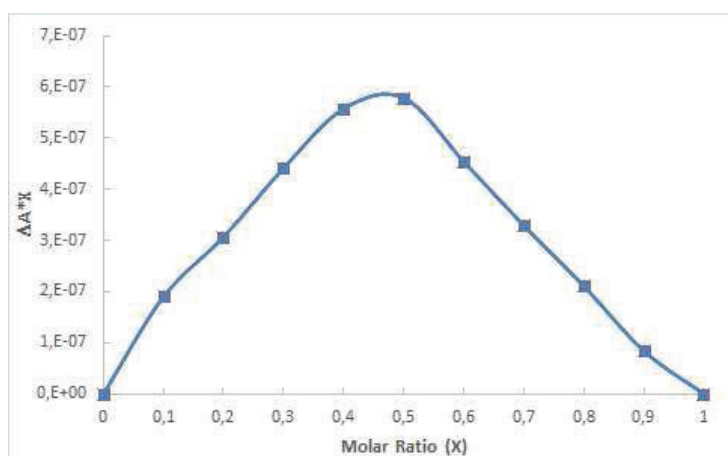


Figure 65 : Job plot between I-F<sub>4</sub> and iodine at = 255 nm ([I<sub>2</sub> + I<sup>-</sup>] = 2.10<sup>-5</sup>) in CHCl<sub>3</sub> Bu<sub>4</sub>NPF<sub>6</sub> 2.10<sup>-2</sup> M

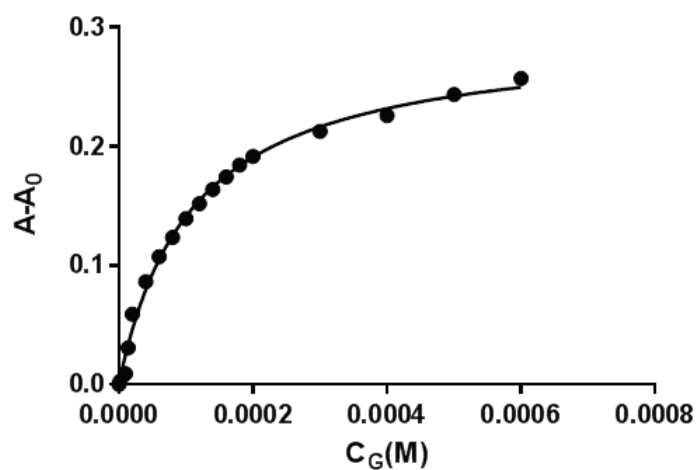


Figure 66 : Increase in corrected absorbance at 305 nm during the titration of I-F<sub>4</sub> by Iodine and curve fitting with 1:1 binding model.  $K_a = 4.2 \cdot 10^3$  ( $\pm 4.5 \cdot 10^2$ ) ;  $R^2 = 0.987$  (four series of data)

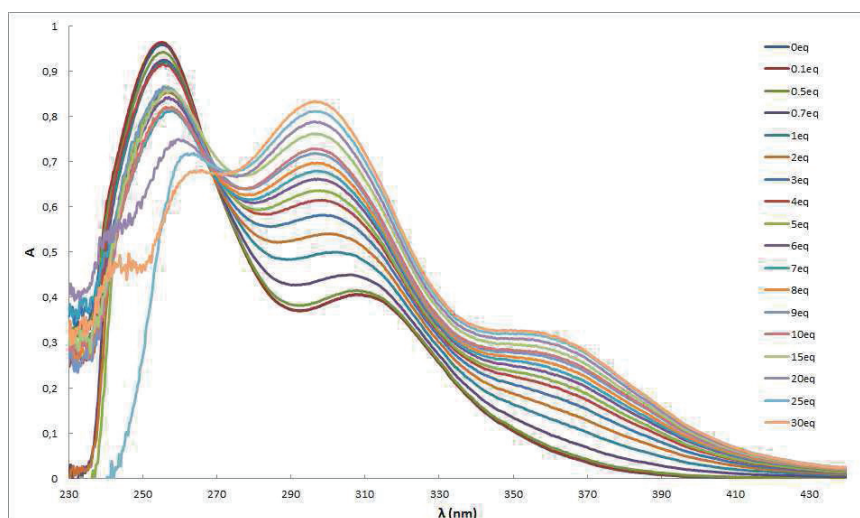


Figure 67 : UV titration of I-F<sub>4</sub> ([HOST] = 2.10<sup>-5</sup> M) with iodine guest in CHCl<sub>3</sub>

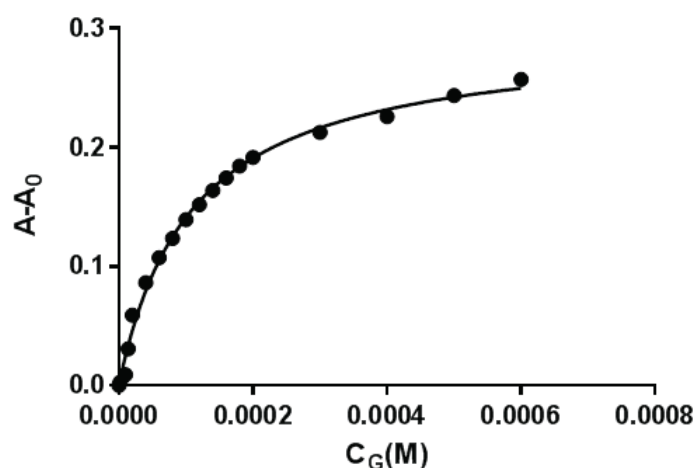


Figure 68 : Increase in corrected absorbance at 305 nm during the titration of I-F<sub>4</sub> by iodine and curve fitting with a 1:1 bidding model.  $K_d = 9.2 \cdot 10^3$  (+/- 5.6  $10^2$ ) ;  $R^2 = 0.9948$  (four series of data)

## 5.5.2. Biphasic studies

### 5.5.2.1. Solution preparation

The mother solution of guest was prepared with phosphoric acid (15.6 mg, 1.6  $10^{-3}$  mol) diluted in 40 mL of pure water. The pH of this solution was adjusted at pH 8 by adding tetrabutylammonium hydroxide 30-hydrate (CAS: 147741-30-8). The solution obtained is composed of tetrabutylammonium phosphate mono-hydrate ((Bu<sub>4</sub>N)<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>) **I-48a** at a concentration of 40 mM. The guest solution was obtained by diluting by four the mother solution. The same procedure was used for the guest solution of sulfate ((Bu<sub>4</sub>N)<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) **I-47a** but with sulfuric acid (156.6 mg, 1.6  $10^{-3}$  mol). Host solution was prepared with I-F<sub>4</sub> (10 mg, 1.6  $10^{-5}$  mol) in 1.2 mL of dichloromethane. 1.2 mL of guest solution was mixed with the organic one. After a few minutes yellow coloration appears.

### 5.5.2.2. Kinetic studies

All the measurement was taken after the same pause time (1 min 10 s) but a variable time of stirring: five with 30 s, six with 1 min, 5 with 2 min, 3 with 5 min and finally eleven with 10 min of stirring. The absorbance of the solution was followed at a wavelength of 500 nm. This absorbance was stabilized after 3 h 8 min and 20 s.

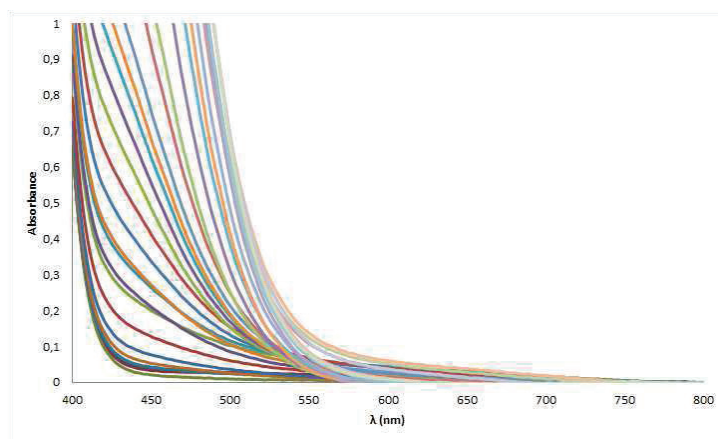


Figure 69 : Kinetic study of equimolar mixture of  $(\text{Bu}_4\text{N})_2\text{HPO}_4$  I-48a and I-F<sub>4</sub>.

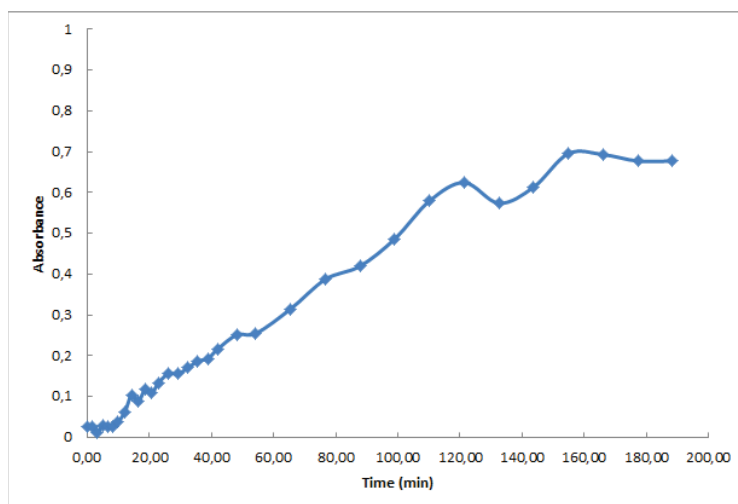


Figure 70 : Curve of absorbance versus time

## 5.6. HPLC analysis

### 5.6.1. Libraries with template

Building block **I-F** and equimolar ratio of guest were dissolved in  $\text{CHCl}_3$  (THF for **I-69**) with 0.1 eq of anhydrous triethylamine to obtain dynamic combinatorial library at 4 mM. These experiences were carrying out with the four halides and nine different aromatic guests (**figure 47**). For the guest **I-73**, the experience was realized with different solvents ( $\text{CHCl}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , DMF,  $\text{Et}_2\text{O}$ , Acetone, THF, MeOH, and Isopropanol). The DCLs were left in the open air during 48h and stirred at room temperature. The resulting libraries were then analyzed directly by HPLC using the method describes below (**tableau 15**).

Time (min)	H <sub>2</sub> O, 0.1% HCOOH (%)	ACN, 0.1% HCOOH (%)
0	100	0
15	70	30
20	0	100
22	0	100
22.5	100	0
25.5	100	0

Tableau 15 : HPLC method for the UV/visible monitoring 250 nm of the DLC with I-F and templates.

### 5.6.2. Libraries performed with dithiol I-F and mono-thiol I-68

Building block **I-F** and **I-68** was dissolved with an equimolar ratio in CHCl<sub>3</sub> with 0.1 eq of anhydrous trimethylamine in an open vial to obtain dynamic combinatory library at 10 mM and another at 50 mM. The reaction was stirring at room temperature and monitoring using the Ellman's test (**figure 50**). After four days of reaction the two DCL were analyzed directly by HPLC using the method describe in above (**tableau 15**).

### 5.6.3. Hetero-dyn[n]arene

Equimolar ratio of buildings blocks were placed in open vial and dissolved with the mixture of appropriate solvent. The solution was stirred at room temperature during two days. Different mixtures were used DMSO, THF/Tris Buffer 200 mM pH=7.4, CHCl<sub>3</sub>/THF and Tris Buffer 200 mM pH=7.4. The homogenous libraries were directly analyzed by HPLC-MS and in the case of heterogeneous library, the precipitates were filtered off and the solid was analyzed by HPLC-MS.

#### 5.6.3.1. Analysis of homogenous library I-B/I-F

This analysis was performed using the same system with another column. An Aligent Eclipse Plus C8 column (3.5 μm, 4.6x150 mm) was used along with guard column with a flow rate of 1.2 mL/min. Here, the chromatogram was also recorded at 250 nm with the method described below (**tableau 16**). The solvent used in the DCL was the DMSO, for the analysis 5 μL of the mixture was injected.

Time (min)	H <sub>2</sub> O, 0.05% TFA (%)	ACN, 0.05% TFA (%)
0	80	20
5	60	40
8	0	100
20	0	100

Tableau 16 : HPLC method for the UV/visible monitoring 250 nm of the DLC with I-B and I-F.



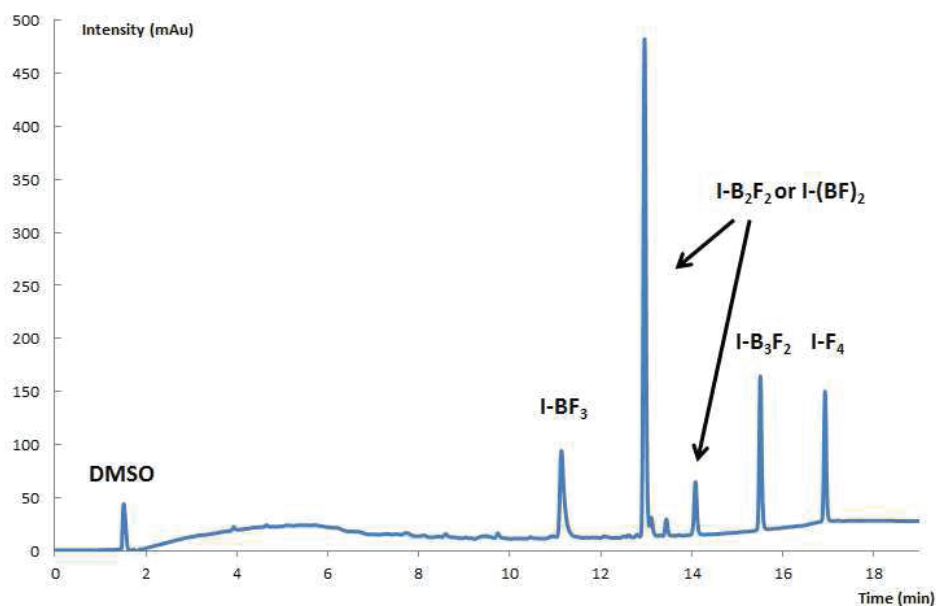


Figure 71 : HPLC chromatogram of the library I-B/I-F in DMSO at 250 nm.

### 5.6.3.2. Analysis of homogenous library I-A/I-F

The solvent used for this DCL was the mixture of THF and Tris buffer 200 mM, pH 7.4. The analysis was performed using the method described below with column and condition used in general procedure and 5  $\mu$ L of the mixture was injected (**tableau 17**).

Time (min)	H <sub>2</sub> O, 0.1% HCOOH (%)	ACN, 0.1% HCOOH (%)
0	100	0
2	90	0
6	90	10
9	72.5	10
10	72.5	27.5
12	40	27.5
16.5	40	60
20	0	60
22	0	100
23	100	0
25	100	0

Tableau 17 : HPLC method for the UV/visible monitoring 250 nm of the DLC with I-A and I-F.

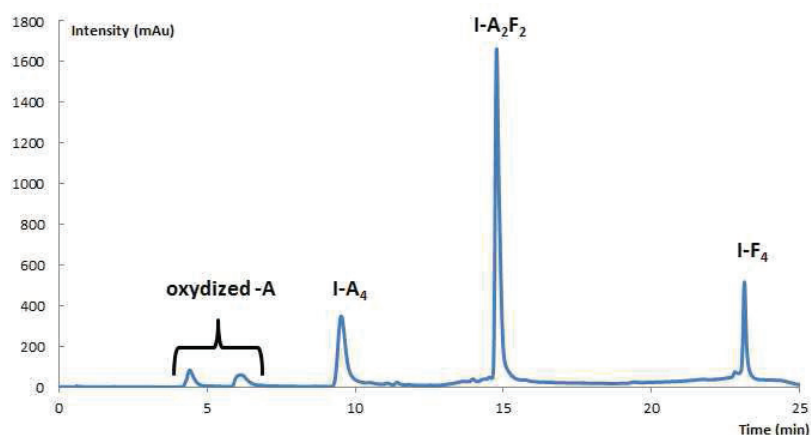


Figure 72 : HPLC chromatogram of the library I-A/I-F in THF/ Tris Buffer 200 mM pH = 7.4 at 250 nm.

### 5.6.3.3. Analysis of homogenous library I-A/I-B/I-F

The solvent used for this DCL was the mixture of  $\text{CHCl}_3$  and DMSO. The analysis was performed using the method describe below with column and condition used in general procedure and 5  $\mu\text{L}$  of the mixture was injected (**tableau 18**).

Time (min)	$\text{H}_2\text{O}$ , 0.1% $\text{HCOOH}$ (%)	ACN, 0.1% $\text{HCOOH}$ (%)
0	100	0
8	60	40
10	60	40
13	45	55
15	45	55
24	0	100
25.5	0	100
26.5	100	0
28	100	0

Tableau 18 : HPLC method for the UV/visible monitoring 250 nm of the DLC with I-A, I-B and I-F.

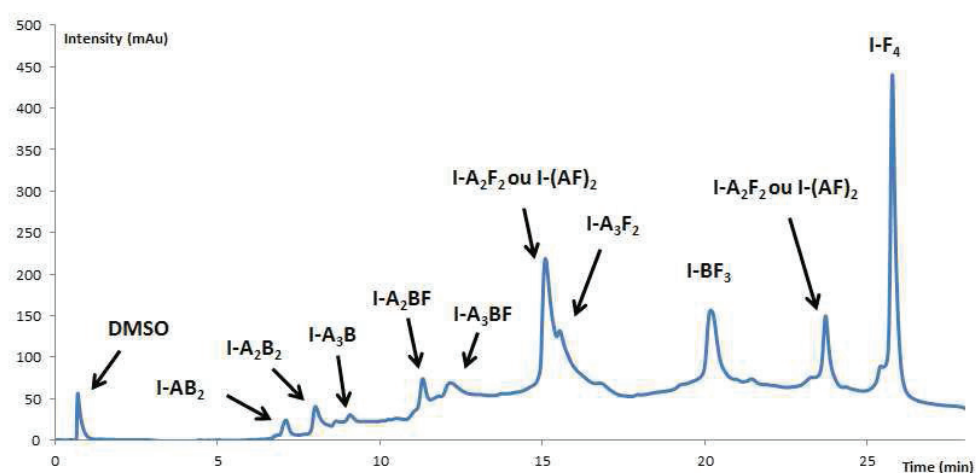


Figure 73 : HPLC chromatogram of the library I-A/I-B/I-F in  $\text{CHCl}_3$ /DMSO at 250 nm.

#### 5.6.3.4. Material balance of the different monomers present in heterogeneous library

	Distribution of I-A (%)		Distribution of I-B (%)		Distribution of I-F (%)	
	Exp	Theo	Exp	Theo	Exp	Theo
<b>BF library</b>	/	/	47,8	50	52,2	50
<b>AF library</b>	52,7	50	/	/	47,3	50
<b>ABF library</b>	30,3	33,3	12,3	33,3	57,4	33,3

Tableau 19 : Distribution of monomers I-A, I-B et I-F in homogeneous mixed library.

#### 5.6.3.5. Analysis of heterogeneous library I-B/I-F

The solvent used for this DCL was the Tris Buffer, 200 mM at pH 7.4. After the filtration the precipitate was dissolved in DMSO and 5  $\mu$ L of the mixture was injected. The analysis was performed using the method described in the **tableau 18** with column and condition used in general procedure.

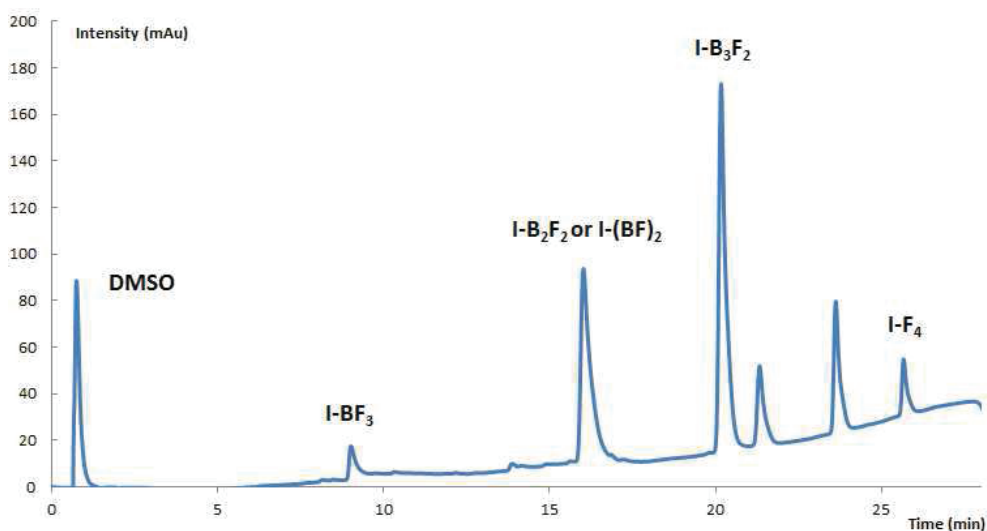


Figure 74 : HPLC chromatogram of the precipitate heterogeneous library I-B/I-F dissolved in DMSO at 250 nm.

The signals at 21.3 min and 23.6 min have not been identified and were not taken into account in the calculation exposed in **figure 55**.

### 5.6.3.6. Electrostatic potential surface of I-A and I-B

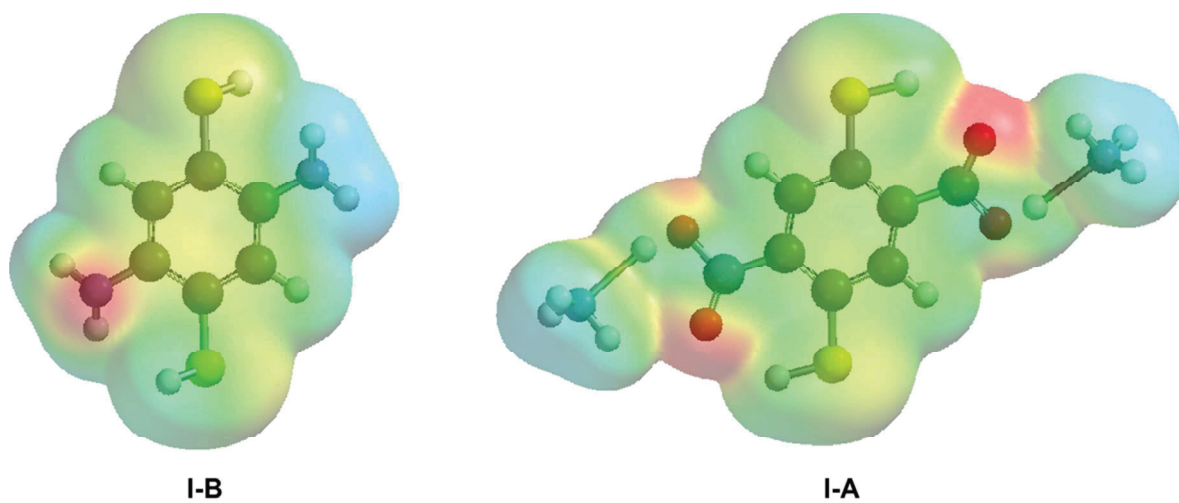


Figure 75 : Electrostatic potential surface of I-B and I-A with two ammonium counter ion.

## 6. Références Bibliographiques

- [1] J. M. Lehn, *Supramolecular Chemistry: Concepts and Perspectives*, VCH, **1995**.
- [2] C. J. Pedersen, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 7017-7036.
- [3] H. Dodziuk, Editor, *Cyclodextrins and Their Complexes*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, **2008**.
- [4] J. Lagona, P. Mukhopadhyay, S. Chakrabarti, L. Isaacs, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4844-4870.
- [5] C. D. Gutsche, *Calixarenes: An Introduction, 2nd Edition*, Royal Society of Chemistry, **2008**.
- [6] M. Xue, Y. Yang, X. Chi, Z. Zhang, F. Huang, *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 1294-1308.
- [7] T. Ogoshi, T.-a. Yamagishi, Y. Nakamoto, *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 7937-8002.
- [8] N. Placido, S. J. L., W. Mei-Xiang, *Calixarenes and Beyond*, Springer; 1st ed. 2016 edition **2016**.
- [9] P. A. Brady, R. P. Bonar-Law, S. J. Rowan, C. J. Suckling, J. K. M. Sanders, *Chem. Commun.* **1996**, 319-320.
- [10] J. N. H. Reek, S. Otto, Editors, *Dynamic Combinatorial Chemistry*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, **2010**.
- [11] P. T. Corbett, J. Leclaire, L. Vial, K. R. West, J.-L. Wietor, J. K. M. Sanders, S. Otto, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 3652-3711.
- [12] N. Giuseppone, J.-M. Lehn, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 1715-1722.
- [13] N. Giuseppone, J.-M. Lehn, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4619-4624.
- [14] C. D. Meyer, C. S. Joiner, J. F. Stoddart, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1705-1723.
- [15] Nguyen, R. Ivan Huc, *Chem. Commun.* **2003**, 942-943.
- [16] S. Otto, R. L. E. Furlan, J. K. M. Sanders, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 12063-12064.
- [17] S. Otto, R. L. E. Furlan, J. K. M. Sanders, *Science* **2002**, *297*, 590-593.
- [18] S. Otto, S. Kubik, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 7804-7805.
- [19] R. Custelcean in *Constitutional Dynamic Chemistry* (Ed.: M. Barboiu), Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, **2012**, pp. 193-216.
- [20] S. Kubik, R. Goddard, R. Kirchner, D. Nolting, J. Seidel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2648-2651.
- [21] S. Kubik, R. Kirchner, D. Nolting, J. Seidel, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12752-12760.
- [22] E. A. Meyer, R. K. Castellano, F. Diederich, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1210-1250.
- [23] D. A. Dougherty, *Acc. Chem. Res.* **2013**, *46*, 885-893.
- [24] J. C. Ma, D. A. Dougherty, *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 1303-1324.
- [25] M. O. Sinnokrot, C. D. Sherrill, *J. Phys. Chem. A* **2003**, *107*, 8377-8379.
- [26] M. Mascial, A. Armstrong, M. D. Bartberger, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6274-6276.
- [27] C. Garau, D. Quiñonero, A. Frontera, P. Ballester, A. Costa, P. M. Deyà, *J. Phys. Chem. A* **2005**, *109*, 9341-9345.
- [28] A. Clements, M. Lewis, *J. Phys. Chem. A* **2006**, *110*, 12705-12710.
- [29] A. Frontera, P. Gamez, M. Mascial, T. J. Mooibroek, J. Reedijk, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 9564-9583.
- [30] B. L. Schottel, H. T. Chifotides, K. R. Dunbar, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 68-83.
- [31] H.-J. Schneider, F. Werner, T. Blatter, *J. Phys. Org. Chem.* **1993**, *6*, 590-594.
- [32] I. Alkorta, I. Rozas, J. Elguero, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 8593-8598.
- [33] D. Quiñonero, C. Garau, C. Rotger, A. Frontera, P. Ballester, A. Costa, P. M. Deyà, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3389-3392.
- [34] P. Gamez, T. J. Mooibroek, S. J. Teat, J. Reedijk, *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 435-444.
- [35] Y. S. Rosokha, S. V. Lindeman, S. V. Rosokha, J. K. Kochi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4650-4652.
- [36] C. Garau, A. Frontera, D. Quiñonero, P. Ballester, A. Costa, P. M. Deyà, *J. Phys. Chem. A* **2004**, *108*, 9423-9427.
- [37] I. y. A. Gural'skiy, D. Escudero, A. Frontera, P. V. Solntsev, E. B. Rusanov, A. N. Chernega, H. Krautscheid, K. V. Domasevitch, *Dalton Trans.* **2009**, 2856-2864.
- [38] M. Mascial, I. Yakovlev, E. B. Nikitin, J. C. Fettingner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 8782-8784.
- [39] A. Frontera, F. Saczewski, M. Gdaniec, E. Dziemidowicz-Borys, A. Kurland, P. M. Deyà, D. Quiñonero, C. Garau, *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 6560-6567.
- [40] O. B. Berryman, V. S. Bryantsev, D. P. Stay, D. W. Johnson, B. P. Hay, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 48-58.

- [41] O. B. Berryman, A. C. Sather, B. P. Hay, J. S. Meisner, D. W. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 10895-10897.
- [42] J. T. Rademacher, K. Kanakarajan, A. W. Czarnik, *Synthesis* **1994**, *1994*, 378-380.
- [43] H. T. Chifotides, B. L. Schottel, K. R. Dunbar, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 7202-7207.
- [44] M. Giese, M. Albrecht, K. Rissanen, *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 8867-8895.
- [45] D.-X. Wang, Q.-Y. Zheng, Q.-Q. Wang, M.-X. Wang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 7485-7488.
- [46] D.-X. Wang, M.-X. Wang, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 892-897.
- [47] Q. He, Y. Han, Y. Wang, Z.-T. Huang, D.-X. Wang, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 7486-7491.
- [48] N. Sakai, J. Mareda, E. Vauthey, S. Matile, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 4225-4237.
- [49] M. A. Kobaisi, S. V. Bhosale, K. Latham, A. M. Raynor, S. V. Bhosale, *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 11685-11796.
- [50] S. V. Bhosale, C. H. Jani, S. J. Langford, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 331-342.
- [51] R. E. Dawson, A. Hennig, D. P. Weimann, D. Emery, V. Ravikumar, J. Montenegro, T. Takeuchi, S. Gabutti, M. Mayor, J. Mareda, C. A. Schalley, S. Matile, *Nat. Chem.* **2010**, *2*, 533-538.
- [52] V. Gorteau, G. Bollot, J. Mareda, A. Perez-Velasco, S. Matile, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 14788-14789.
- [53] S. Matile, N. Sakai in *Analytical Methods in Supramolecular Chemistry*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, **2007**, pp. 391-418.
- [54] A. Vargas Jentzsch, A. Hennig, J. Mareda, S. Matile, *Acc. Chem. Res.* **2013**, *46*, 2791-2800.
- [55] O. B. Berryman, F. Hof, M. J. Hynes, D. W. Johnson, *Chem. Commun.* **2006**, 506-508.
- [56] M. Giese, M. Albrecht, T. Krappitz, M. Peters, V. Gossen, G. Raabe, A. Valkonen, K. Rissanen, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 9983-9985.
- [57] P. S. Lakshminarayanan, I. Ravikumar, E. Suresh, P. Ghosh, *Inorg. Chem.* **2007**, *46*, 4769-4771.
- [58] P. S. Lakshminarayanan, I. Ravikumar, E. Suresh, P. Ghosh, *Chem. Commun.* **2007**, 5214-5216.
- [59] A. Vargas Jentzsch, D. Emery, J. Mareda, P. Metrangolo, G. Resnati, S. Matile, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 11675-11678.
- [60] M. G. Chudzinski, C. A. McClary, M. S. Taylor, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 10559-10567.
- [61] P.-T. Skowron, M. Dumartin, E. Jeamet, F. Perret, C. Gourlaouen, A. Baudouin, B. Fenet, J.-V. Naubron, F. Fotiadu, L. Vial, J. Leclaire, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 654-661.
- [62] L. Vial, R. F. Ludlow, J. Leclaire, R. Pérez-Fernández, S. Otto, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 10253-10257.
- [63] M. S. Raasch, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 2629-2632.
- [64] W. G. Penney, G. B. M. Sutherland, *J. Chem. Phys.* **1934**, *2*, 492-498.
- [65] R. Steudel, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1975**, *14*, 655-664.
- [66] D. A. Dixon, D. J. Zeroka, J. J. Wendoloski, Z. R. Wasserman, *J. Phys. Chem.* **1985**, *89*, 5334-5336.
- [67] N. David, W. Michael, *The Nuclear Overhauser Effect in Structural and Conformational Analysis, 2nd Edition*, Wiley-YCH, **2000**.
- [68] T. Claridge, Editor, *High-Resolution NMR Techniques in Organic Chemistry*, Pergamon, **2000**.
- [69] M. Levitt, *Spin Dynamics: Basic Principles of NMR Spectroscopy*, John Wiley & Sons, Inc., **2001**.
- [70] N. L. Strutt, S. T. Schneebeli, J. F. Stoddart, *Supramol. Chem.* **2013**, *25*, 596-608.
- [71] H. Kessler, A. Rieker, W. Rundel, *Chem. Commun.* **1968**, 475-476.
- [72] A. D. Bain, R. A. Bell, D. A. Fletcher, P. Hazendonk, R. A. Maharajh, S. Rigby, J. F. Valliant, *J. Chem. Soc. Perkin. Trans. 2* **1999**, 1447-1454.
- [73] M. P. Sonawane, J. Jacobs, J. Thomas, L. Van Meervelt, W. Dehaen, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 6310-6312.
- [74] J. Contreras-García, E. R. Johnson, S. Keinan, R. Chaudret, J.-P. Piquemal, D. N. Beratan, W. Yang, *J. Chem. Theory Comput.* **2011**, *7*, 625-632.
- [75] S.-i. Kawahara, S. Tsuzuki, T. Uchimar, *J. Phys. Chem. A* **2004**, *108*, 6744-6749.
- [76] V. R. Vangala, A. Nangia, V. M. Lynch, *Chem. Commun.* **2002**, 1304-1305.
- [77] V. D. Ignatiev, *J. Struct. Chem.* **2005**, *46*, 744-751.
- [78] C. Han, F. Ma, Z. Zhang, B. Xia, Y. Yu, F. Huang, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4360-4363.
- [79] M. E. Davis, M. E. Brewster, *Nat. Rev. Drug Discov.* **2004**, *3*, 1023-1035.
- [80] R. D. Shannon, *Acta Crystallogr., Sect. A* **1976**, *A32*, 751-767.

- [81] S. Saha, B. Akhuli, I. Ravikumar, P. S. Lakshminarayanan, P. Ghosh, *CrystEngComm* **2014**, *16*, 4796-4804.
- [82] P. Ballester, *Acc. Chem. Res.* **2013**, *46*, 874-884.
- [83] D. E. Koshland, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **1958**, *44*, 98-104.
- [84] C.-T. Yang, Y. Fu, Y.-B. Huang, J. Yi, Q.-X. Guo, L. Liu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 7398-7401.
- [85] I. Stibor, Editor, *Anion Sensing. [In: Topics in Current Chemistry; 2005, 255]*, Springer GmbH, **2005**.
- [86] R. H. E. M. Koppelaar, H. P. Weikard, *Global Environ. Change* **2013**, *23*, 1454-1466.
- [87] H. D. B. Jenkins, K. P. Thakur, *J. Chem. Educ.* **1979**, *56*, 576.
- [88] Y. Marcus, *Chem. Rev.* **1988**, *88*, 1475-1498.
- [89] J. Burdon, V. A. Damodaran, J. C. Tatlow, *J. Chem. Soc.* **1964**, 763-765.
- [90] A. H. Haines, K. C. Symes, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1973**, 53-56.
- [91] A. S. Henderson, S. Medina, J. F. Bower, M. C. Galan, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 4846-4849.
- [92] R. G. Harvey, H. I. Jacobson, E. V. Jensen, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 1618-1623.
- [93] R. S. Davidson, *Journal of the Chemical Society C: Organic* **1967**, 2131-2134.
- [94] D. N. Harpp, J. G. Gleason, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 2437-2445.
- [95] G. J. L. Bernardes, E. J. Grayson, S. Thompson, J. M. Chalker, J. C. Errey, F. El Oualid, T. D. W. Claridge, B. G. Davis, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 2244-2247.
- [96] C. Walling, R. Rabinowitz, *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 5326-5326.
- [97] C. Walling, O. H. Basedow, E. S. Savas, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 2181-2184.
- [98] F. W. Hoffmann, R. J. Ess, T. C. Simmons, R. S. Hanzel, *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 6414-6414.
- [99] Q. Wan, S. J. Danishefsky, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 9248-9252.
- [100] C. R. Patrick, G. S. Prosser, *Nature* **1960**, *187*, 1021-1021.
- [101] A. P. West, S. Mecozzi, D. A. Dougherty, *J. Phys. Org. Chem.* **1997**, *10*, 347-350.
- [102] S. Tsuzuki, T. Uchimarui, M. Mikami, *J. Phys. Chem. A* **2006**, *110*, 2027-2033.
- [103] F. Cozzi, F. Ponzini, R. Annunziata, M. Cinquini, J. S. Siegel, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1019-1020.
- [104] H. Adams, J.-L. Jimenez Blanco, G. Chessari, C. A. Hunter, C. M. R. Low, J. M. Sanderson, J. G. Vinter, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 3494-3503.
- [105] J. W. Steed, D. R. Turner, K. J. Wallace, Editors, *Core Concepts in Supramolecular Chemistry and Nanochemistry*, John Wiley & Sons Ltd., **2007**.
- [106] S. R. Beeren, J. K. M. Sanders, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 3804-3807.
- [107] S. Hamieh, V. Saggiomo, P. Nowak, E. Mattia, R. F. Ludlow, S. Otto, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 12368-12372.
- [108] T. Kuwabara, J. Orii, Y. Segawa, K. Itami, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 9646-9649.
- [109] E. R. Darzi, E. S. Hirst, C. D. Weber, L. N. Zakharov, M. C. Lonergan, R. Jasti, *ACS Central Science* **2015**, *1*, 335-342.
- [110] M. Ball, C. Nuckolls, *ACS Central Science* **2015**, *1*, 416-417.
- [111] A. Schäfer, H. Horn, R. Ahlrichs, *J. Chem. Phys.* **1992**, *97*, 2571-2577.
- [112] A. Klamt, G. Schuurmann, *J. Chem. Soc. Perkin. Trans. 2* **1993**, 799-805.

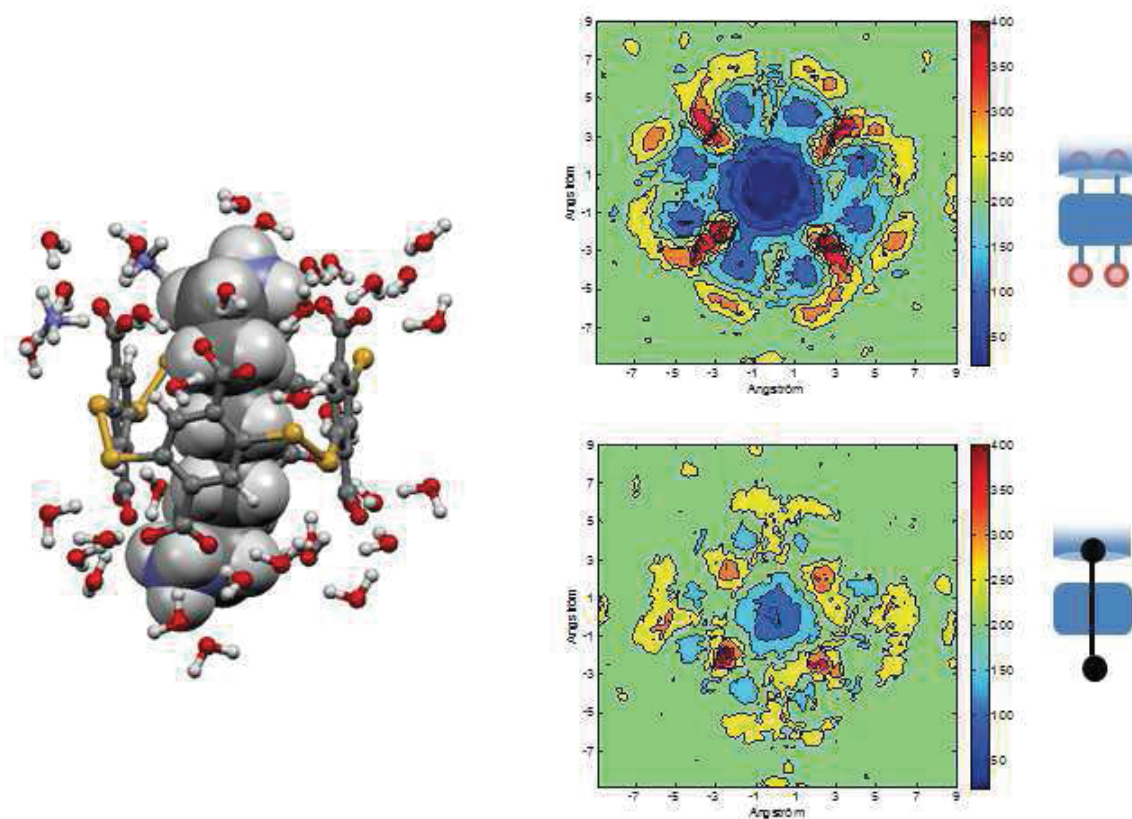






***Chapitre 2:***  
***Reconnaissance moléculaire dans l'eau de  
polyamines par des récepteurs  
synthétiques polyanioniques : Etudes  
physico-chimiques***





**Objectifs :** Dans ce chapitre, nous avons étudié le paysage conformationnel et configurationnel de deux récepteurs moléculaires de la famille des dyn[n]arènes **I-A<sub>4</sub>** et **II-A<sub>3</sub>**. Une étude physico-chimique sur le phénomène d'association dans l'eau entre ces deux objets et des  $\alpha,\omega$ -alkyle-diamines de longueur de chaîne carbonée croissante a également été réalisée à partir des données expérimentales et des calculs réalisés par simulation en dynamique moléculaire. Lors de cette étude, l'influence essentielle du phénomène de désolvatation/solvatation a principalement été mise en évidence.

**Réalisations :** A partir de calculs réalisés en dynamique moléculaire, la taille de la cavité ainsi que la localisation de molécules d'eau au sein de leur cavité ont pu être examinées pour les différents diastéréoisomères de **II-A<sub>3</sub>** et **I-A<sub>4</sub>**. La stabilité relative de ces composés a également été étudiée par calcul en DFT. L'étude du phénomène d'association en présence d' $\alpha,\omega$ -alkyle-diamines de taille variable a révélé la formation d'un complexe soit d'inclusion avec **I-A<sub>4</sub>**, soit en surface du cyclophane avec **II-A<sub>3</sub>**. Ces investigations ont également dévoilé une affinité de plusieurs ordres de grandeurs supérieures dans le cas de l'inclusion par rapport à l'association externe. Dans ce cas, la sélectivité observée en faveur des diamines de grandes tailles et le récepteur **I-A<sub>4</sub>** apparaît être gouvernée par la pénalité enthalpique liée à la désolvatation des invités mais également à l'enthalpie de solvatation du complexe, de plus en plus favorable avec la longueur de la chaîne de l'invité.



<b>1. Introduction .....</b>	<b>91</b>
<b>2. Etude Bibliographique : la reconnaissance moléculaire par appariement ammonium – carboxylate .....</b>	<b>93</b>
2.1. Appariement ammonium – carboxylate .....	93
2.1.1. Généralités .....	93
2.1.2. Etude de l'association impliquant des partenaires linéaires .....	94
2.1.3. Intérêt de la reconnaissance de diamine .....	96
2.2. Appariement ammonium - carboxylate : utilisation pour la reconnaissance moléculaire au sein de structures macrocycliques .....	97
2.2.1. Ether couronne et dérivé .....	97
2.2.2. Calixarène et cyclochromotroplène .....	98
2.2.3. Les cyclophanes apparentés au dyn[4]arène octa-carboxylate <b>I-A<sub>4</sub></b> .....	100
2.3. Conclusion .....	103
<b>3. Résultats et discussions .....</b>	<b>104</b>
3.1. Analyse structurale des dyn[n]arènes acides carboxyliques .....	105
3.1.1. Paysage conformationnel et configurationnel .....	105
3.1.2. Résultats expérimentaux .....	106
3.1.3. Etude théorique .....	108
3.2. Les dyn[n]arènes octacarboxylate <b>I-A<sub>4</sub></b> et hexacarboxylate <b>II-A<sub>3</sub></b> : Etudes de reconnaissance moléculaire .....	117
3.2.1. Etudes expérimentales .....	117
3.2.2. Etudes structurales .....	120
3.2.3. Les dyn[n]arènes <b>I-A<sub>4</sub></b> et <b>II-A<sub>3</sub></b> : des associations avec des $\alpha,\omega$ -alkyle-diamines de nature différentes .....	124
3.3. Phénomènes mis en jeu dans l'association moléculaire entre le dyn[4]arène <b>I-A<sub>4</sub></b> et des $\alpha,\omega$ -alkyle-diamines de taille croissante .....	125
3.3.1. Décomposition énergétique du phénomène d'association moléculaire .....	125
3.3.2. Calculs des paramètres thermodynamiques .....	126
3.3.3. Le modèle « clef-serrure » .....	128
3.3.4. Décomposition du terme entropique .....	130
3.3.5. Décomposition du terme enthalpique .....	133
3.3.6. Etude sur la solvatation du complexe .....	136
3.3.7. Modèle d'association .....	138
<b>4. Conclusion.....</b>	<b>140</b>
<b>5. Expérimental part .....</b>	<b>141</b>
<b>6. References Bibliographiques .....</b>	<b>153</b>



## 1. Introduction

Plusieurs composés aminés simples sont biologiquement actifs, comme l'histamine **II-1** impliquée dans la réponse allergique ou encore la dopamine **II-2** qui joue un rôle de neurotransmetteur (**figure 1**).<sup>[1]</sup> Différentes polyamines comme la spermine **I-40** ou des  $\alpha,\omega$ -alkyle-diamines comme la putrescine **II-3** (butane-1,4-diamine) sont également impliquées dans de nombreux processus biologique notamment la croissance cellulaire<sup>[2]</sup> (**figure 2**). Les différentes propriétés biologiques des  $\alpha,\omega$ -alkyle-diamines seront exposés plus en détail dans la section 2.1.3.

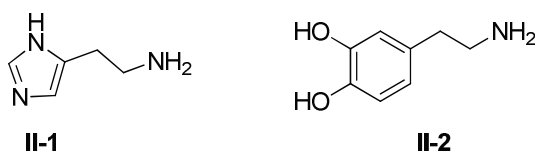


Figure 1 : Représentation d'amine active biologiquement : histamine II-1 et dopamine II-2

Du fait de cet intérêt biologique, la reconnaissance moléculaire de composés comportant une fonction amine par des récepteurs synthétiques a largement été décrite.<sup>[1]</sup> Sous sa forme généralement protonée (ammonium), à pH physiologique, la reconnaissance de cette fonction peut impliquer principalement trois types d'interactions non-covalentes : l'interaction  $\pi$ -cation, la liaison hydrogène et l'association d'ions. Présentes simultanément ou seules, ces interactions en milieu aqueux lorsqu'elles engagent une amine ont individuellement respectivement des enthalpies libres d'association d'environ  $-23,0 \text{ kJ/mol}$ <sup>[3]</sup>, de  $-4,2$  à  $-20,9 \text{ kJ/mol}$ <sup>[4]</sup> et de  $-5,0$  à  $-7,9 \text{ kJ/mol}$ <sup>[4]</sup>. Même si ces interactions, fortes en phase gaz ou en milieu organique, sont moins importantes en milieu aqueux, plusieurs récepteurs hydrosolubles ont prouvé leur efficacité pour la reconnaissance moléculaire d'invités présentant cette fonction.<sup>[1]</sup>

Dans le domaine des récepteurs synthétiques de la famille des cavitands, cette reconnaissance moléculaire a notamment été décrite dans l'eau à l'aide de cyclodextrines<sup>[5]</sup> ou de cucurbituriles<sup>[1]</sup>. Elle a lieu par inclusion de l'invité dans la cavité hydrophobe du récepteur et par formation d'interactions non-covalentes entre les couronnes de ce macrocycle et les groupements aminés de l'invité. Par exemple, le cyclohexylcucurbit[6]uril **II-4** reporté par Kim *et coll.*<sup>[6]</sup> s'est avéré être un puissant récepteur à spermine **I-40**, spermidine **II-5** ou encore à différentes  $\alpha,\omega$ -alkyle-diamines **II-3** et **II-6** à **II-9** avec lesquelles ils forment un complexe d'inclusion 1:1 très stable (**figure 2**).



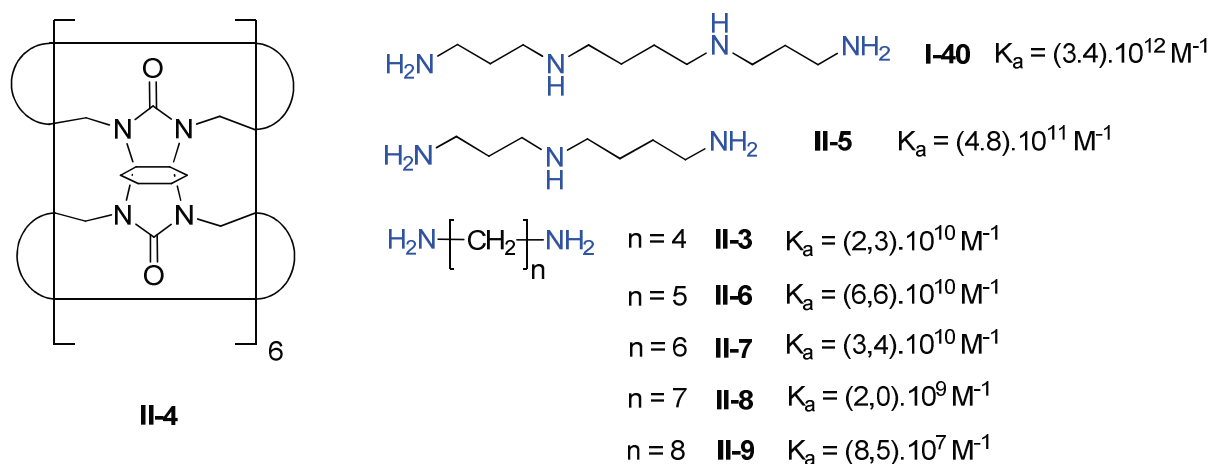


Figure 2 : Représentation du cyclohexylcucurbit[6]uril II-4 et des deux polyamines I-40 et II-5 et l'ensemble des  $\alpha,\omega$ -alkyle-diamines testées. Les constantes d'association dans l'eau à pH 6,5-7,4 pour chaque complexe formé entre les invités et le récepteur II-4 déterminées par ITC sont également données.

Des constantes d'associations entre ces différents partenaires ont pu être déterminées par titrations calorimétriques isotherme (ITC), de l'ordre de  $10^{12} \text{ M}^{-1}$  pour la spermine **I-40** et de  $10^{11} \text{ M}^{-1}$  pour la spermidine **II-5**. En outre, il apparaît que sur la série des  $\alpha,\omega$ -alkyle-diamines, la constante d'association serait maximale pour le composé **II-6** pour ensuite décroître avec l'augmentation de la taille de la chaîne carbonée passant de  $10^{10}$  à  $10^7 \text{ M}^{-1}$  (**figure 2**). L'analyse des données ITC de ces différents complexes montre que l'association serait principalement guidée par des contributions enthalpiques. Les structures cristallographiques de ces complexes révèlent que ces contributions découleraient de la force de l'interaction ion-dipôle dépendant de la distance ammoniums-carboxylates mais également des interactions de Van der Waals de type C-H/ $\pi$  entre la chaîne alkyle et la paroi de la cavité du récepteur. Elles apparaissent être toutes les deux optimum pour la pentane-1,5-diamine **III-6** ( $K_a = 6,6 \cdot 10^{10} \text{ M}^{-1}$ ). Les fortes constantes d'association observées dans l'eau pour la spermine **I-40** et la spermidine **II-5** s'expliquent par le repliement des extrémités de l'invité dépassant la cavité du récepteur **II-4** permettant la formation de nouvelles interactions électrostatiques entre les ammoniums et les carboxylates.

Le dyn[4]arène octa-carboxylate **I-A<sub>4</sub>**, à l'instar des cucurbituriles ou des cyclodextrines, possède une cavité hydrophobe surmontée de couronnes mais cette fois plus hydrophiles que les objets précédents car poly-anioniques. Sa capacité à reconnaître les polyamines dans l'eau a été étudiée une première fois par Vial *et al.*<sup>[7]</sup> sur la spermine **I-40** avec laquelle il forme un complexe d'inclusion 1:1 ( $K_a = 4,5 \cdot 10^7 \text{ M}^{-1}$ ). La structure de ce complexe, simulée par modélisation moléculaire, révèle une association entre les ammoniums et les carboxylates impliquant 8 des 10 protons de l'amine par liaisons hydrogènes entre les sites de charge opposée. De plus, l'analyse de cette structure montre que les trois unités méthylènes terminales émergent de la cavité de chaque côté du récepteur (**figure 3**), suggérant que le cœur butane-1,4-diamine de l'invité serait le motif de choix guidant principalement la formation du complexe d'inclusion. Plus récemment, cette hypothèse a été vérifiée lors d'une étude réalisée au sein du laboratoire. Des expériences par spectroscopie en RMN du proton et par ITC ont été menées et montrent la formation de complexes d'inclusion pour la spermine **I-40**, la spermidine **II-5** ainsi que la butane-1,4-diamine **II-3** avec des constantes d'association respectivement de  $1,58 \cdot 10^8 \text{ M}^{-1}$ ,  $1,26 \cdot 10^8 \text{ M}^{-1}$  et  $1,26 \cdot 10^7 \text{ M}^{-1}$ .<sup>[8]</sup>

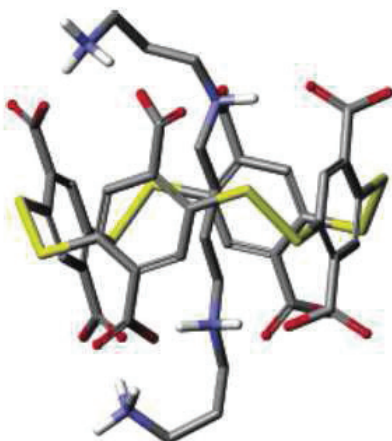


Figure 3 : Représentation de la structure du complexe de plus basse énergie obtenue formée par le récepteur I-A<sub>4</sub> en présence de spermine I-40 par dynamique moléculaire. Illustration extraite de la référence<sup>[7]</sup>

Dans un travail conduit en collaboration avec l'université de pharmacie de Debrecen (Hongrie), la capacité du macrocycle I-A<sub>4</sub> à séquestrer la spermine a été exploitée *in vitro* afin de contrôler les processus de croissance cellulaire pour le traitement des maladies hyper-prolifératives. Une étude préliminaire de l'activité du macrocycle a déjà été effectuée en utilisant l'Analyse Cellulaire en Temps Réel et a permis de mettre à jour une activité cytostatique sur les cellules HeLa (cellules cancéreuses) suivant une relation dose-effet (IC50 = 78 +/- 5 µM).

La suite de ce chapitre consiste en une étude physico-chimique approfondie du phénomène d'association entre le composé I-A<sub>4</sub> et une série d' $\alpha,\omega$ -alkyle-diamines de taille de chaîne carbonée croissante, basée sur des données expérimentales et des calculs théoriques. Cette association se déroule notamment *via* la formation d'interactions entre les ammoniums de l'invité et les carboxylates du récepteur. La prochaine section est consacrée à la présentation de ce type d'appariement en chimie supramoléculaire ainsi qu'à son utilisation pour la reconnaissance moléculaire d' $\alpha,\omega$ -alkyle-diamines par des récepteurs macrocycliques, notamment de la famille des cyclophanes dans l'eau.

## 2. Etude Bibliographique : la reconnaissance moléculaire par appariement ammonium – carboxylate

### 2.1. Appariement ammonium – carboxylate

#### 2.1.1. Généralités

Comme mentionné dans le chapitre précédent, les interactions non-covalentes participent à un grand nombre de processus chimiques et biologiques. L'interaction attractive entre deux résidus possédant des charges permanentes de signes opposés, ou appariement d'ions, est l'une des interactions non-covalentes les plus importantes dans la formation de complexes récepteur-invité que cela soit dans des systèmes synthétiques ou biologiques.<sup>[9]</sup>

Lorsqu'il a lieu entre un anion carboxylate et un cation ammonium, cet appariement met en jeu une autre interaction non-covalente : la liaison hydrogène. Des calculs de type Monte-Carlo, réalisés en phase gaz sur le cation méthyle ammonium montrent que l'atome d'azote possède une charge partielle négative ( $\delta = -0,37$ ) tandis que les protons possèdent une charge partielle positive ( $\delta = 0,34$ ) (**figure 4a**).<sup>[10]</sup> Pour un anion carboxylate, il a été montré à partir de la même méthode de calcul que la charge partielle négative ( $\delta = -0,73$ ) était distribuée de manière égale entre les deux atomes d'oxygène (**figure 4a**).<sup>[10]</sup> L'association entre ces deux partenaires résulte donc de la formation d'interactions électrostatiques entre les ions de charges opposés et de la formation de liaisons hydrogènes entre le cation ammonium donneur de liaisons hydrogènes et l'anion carboxylate accepteur de liaisons hydrogènes (**figure 4b**).<sup>[10-11]</sup>

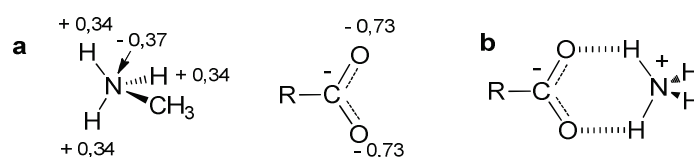


Figure 4 : (a) Distribution des charges partielles sur un cation méthyle ammonium et un anion carboxylate calculées en phase gaz par la méthode Monte Carlo (b) Modèle conventionnel de l'association entre un cation ammonium et un carboxylate. Illustration reprise de la référence<sup>[10]</sup>

La combinaison de ces deux interactions non-covalentes, appelée pont salin, a été étudiée avec attention lors de l'interaction entre un résidu cationique et un résidu anionique au sein de polypeptides comme les protéines (par exemple entre une lysine et un acide glutamique). Selon un grand nombre d'étude, cette interaction contribuerait à la stabilité des protéines.<sup>[11]</sup>

### 2.1.2. Etude de l'association impliquant des partenaires linéaires

Cette interaction entre deux charges permanentes de signes opposés a été fréquemment assimilée à une simple association acide-base au sens de Lewis. A partir de ce modèle, De Stefanos *et coll.*<sup>[12-13]</sup> ont réalisé des travaux sur l'association entre différents acides organiques mono ou poly-carboxyliques comme l'acide acétique ou l'acide malonique et des amines d'origines biologiques telles que la butane-1,4-diamine (putrescine) **II-5**, la pentane-1,5-diamine (cadavérine) **II-6** ainsi que la spermine **I-37** et la spermidine **II-4**. Des expériences de titrations potentiométriques en milieu aqueux neutre ont mis en lumière la formation de complexes stables entre les différents partenaires avec des constantes allant de  $6,3 \cdot 10^1 \text{ M}^{-1}$  à  $2,5 \cdot 10^5 \text{ M}^{-1}$  en fonction des partenaires testés. Conformément à l'intuition, il apparaît que la stabilité de ces complexes croît avec le nombre de charges mises en jeu lors de l'association.

Des travaux plus approfondis ont été réalisés par Schneider *et coll.*<sup>[14]</sup> sur la décomposition des interactions individuelles mises en jeu lors de l'association entre un polycarboxylate et un polyammonium. L'approximation proposée consiste à considérer que l'enthalpie libre totale de l'association entre un récepteur et un invité est la somme des enthalpies libres des différentes interactions non-covalentes individuelles entre les différents centres A/K, B/L et C/M (**figure 5**).

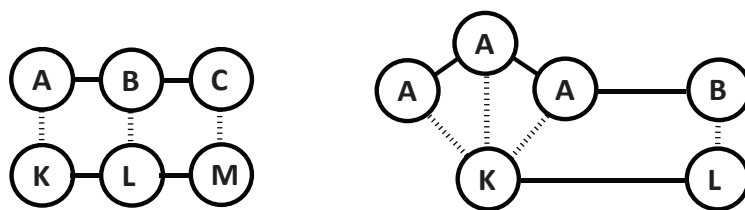


Figure 5 : Représentations schématiques de l'additivité des interactions lors d'une association. Représentation non exhaustive. Illustration reprise de la référence <sup>[14]</sup>

L'influence du nombre de ponts salins sur l'enthalpie libre d'association entre différents partenaires à tout d'abord été étudiée quantitativement. Pour cela, des systèmes poly-cationiques de type  $\alpha,\omega$ -alkyle-diammoniums quaternaires et aza-couronnes et des systèmes poly-anioniques tels des polyphosphates et des polycarboxylates, capables de développer un nombre d'appariement par ponts salins croissant ont été sélectionnés. Les enthalpies libres d'associations entre ces partenaires ont été compilées à partir de données disponibles dans la littérature et complétées par des titrations en conductimétrie. En comparant ces valeurs d'enthalpie libre, un incrément constant de  $-5$  kJ/mol d'enthalpie libre correspondant à la formation de chaque pont salin individuel a pu être proposé.<sup>[14]</sup> Afin d'examiner l'implication d'éventuelles contributions de Van der Waals à l'enthalpie libre de ces associations, une étude impliquant des composés aromatiques donneurs et accepteurs d'électrons comportant les mêmes motifs a été proposée en complément. Les systèmes poly-carboxylates et poly-ammoniums aromatiques ont été étudiés par titration en spectroscopie RMN du proton et conductimétrie afin de déterminer les enthalpies libres de ces associations. Ces expériences révèlent une augmentation linéaire de l'enthalpie libre d'association en fonction du nombre de groupements aryles impliqués dans la formation du complexe. En utilisant l'approximation d'additivité des interactions présentées dans la **figure 5**, une contribution énergétique constante de  $-1$  à  $-2$  kJ/mol par couple d'unités aryles présent dans le complexe a pu être proposée et correspondrait à des interactions  $\pi$ - $\pi$  entre les aromatiques induites par les fonctions ioniques adjacentes.<sup>[14]</sup>

L'impact de la pré-organisation conformationnelle des partenaires sur la force de cette association a également été examinée sur une série d' $\alpha,\omega$ -dication et d' $\alpha,\omega$ -dianion dans l'eau. A partir des expériences décrites précédemment, un ensemble de complexes possédant un nombre croissant d'unités méthyléniques flexibles a été étudié (**figure 6**). L'analyse de ces expériences révèle une différence d'enthalpie libre d'association étonnamment faible entre le complexe le plus stable **II-10** et le moins stable **II-12** de l'ordre de  $4$  kJ/mol. Une pénalité entropique liée au changement conformationnel lors de cette interaction a pu être estimée à seulement  $0,5$  kJ/mol par liaison simple. Ces faibles différences constatées entre les enthalpies libres d'association des différents complexes s'expliquent d'après les auteurs par le fait que l'appariement salin est notamment contrôlé par des contributions entropiques favorables associées à la désolvatation des sites chargés, la perte des degrés de liberté rotationnelle n'impliquant qu'une très petite pénalité entropique.

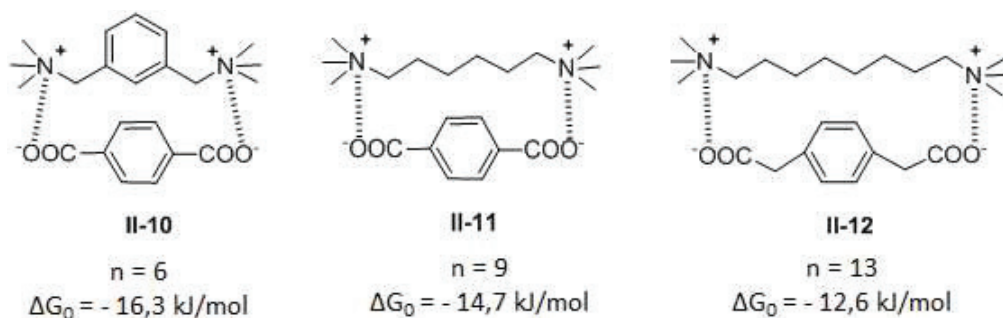


Figure 6 : Illustration de quelques complexes étudiés par Schneider *et coll.* pour analyser l'influence de la pré-organisation sur la force de l'association ammonium carboxylate. « n » correspondant aux nombres de liaisons conformationnellement flexibles dans le complexe. ΔG<sub>0</sub> correspondant à l'enthalpie libre d'association. Illustration adaptée de la référence<sup>[9]</sup>

Ces différentes études ont permis de démontrer que sur des systèmes linéaires, l'enthalpie libre d'association dans l'eau entre des polycarboxylates et des polyammoniums suit une progression linéaire en fonction du nombre de ponts salins formés. Sur des systèmes aromatiques, un incrément constant vient s'ajouter à cette association, dépendant du nombre de groupements aromatiques. De plus, il apparaît que sur des systèmes linéaires la pré-organisation conformationnelle des partenaires n'a qu'un rôle minime dans la stabilité du complexe formé.

### 2.1.3. Intérêt de la reconnaissance de diamine

Dans la suite de ce chapitre nous nous sommes intéressés à la reconnaissance de diamines à bas poids moléculaire et plus particulièrement à des α,ω-alkyle-diamines comme la butane-1,4-diamine (putrescine) **II-5** ou encore la pentane-1,5-diamine (cadavérine) **II-6**. La putrescine et la cadavérine, amines d'origines naturelles, sont présentes dans toutes les cellules des organismes vivants et dans certains micro-organismes à une concentration de l'ordre du millimolaire.<sup>[15]</sup> Ces diamines, comme la spermidine et la spermine, jouent un rôle important dans de nombreux processus biologiques. Elles sont impliquées, par exemple, dans la croissance cellulaire ou encore dans la stabilisation de certaines bio-protéines.<sup>[2, 16]</sup> Ces diamines peuvent également se lier à certains récepteurs protéiniques olfactifs et sont notamment responsables de l'odeur des cadavres en décomposition.<sup>[17]</sup> De plus, du fait de l'état protoné du groupement amine à pH physiologique, ces composés sont connues pour s'associer et jouer un rôle dans le processus de stabilisation de macromolécules biologiques chargées négativement comme les acides nucléiques (ADN, ARN).<sup>[18-19]</sup>

Il existe donc un intérêt considérable à développer des récepteurs capables de reconnaître ces diamines. Dans la section suivante, nous allons nous intéresser à des objets macrocycliques capables de reconnaître des α,ω-alkyle-diamines et des composés parents par association carboxylate-ammonium en milieu aqueux.

## 2.2. Appariement ammonium - carboxylate : utilisation pour la reconnaissance moléculaire au sein de structures macrocycliques

### 2.2.1. Ether couronne et dérivé

Une des premières études sur la complexation d' $\alpha,\omega$ -alkyle-diammoniums dans l'eau à l'aide de structures macrocycliques a été réalisée par Lehn *et coll.*<sup>[20-21]</sup> Cette étude impliquait l'éther 18-couronne-6 substitué par quatre fragments carboxylates **II-13** (**figure 7**). Sur ce récepteur, deux sites d'interaction avec les diamines ont été envisagés. Le premier correspond à une association de l'ammonium au centre de la cavité du récepteur avec les oxygènes des fonctions éthers par interaction dipôle-cation. L'arrangement de l' $\alpha,\omega$ -alkyle-diamine permettrait ensuite une seconde interaction latérale entre l'ammonium restant et un des groupements carboxylates.<sup>[21]</sup> Des constantes d'associations avec différents invités ont pu être déterminées par expériences de titrations potentiométriques dans de l'eau à pH neutre. Une décroissance importante des constantes d'association est observée avec l'augmentation de la longueur de la chaîne carbonée des  $\alpha,\omega$ -alkyle-diamines (**figure 7**). Selon les auteurs, cette tendance serait corrélée avec une diminution de la densité de charge de l'invité suivant la longueur de chaîne entraînant une réduction du gain enthalpique associée à l'appariement ammonium-carboxylate. Il est à noter que la faible valeur de la constante d'association obtenue pour le composé mono-ammonium **II-16** où seul l'interaction avec les oxygènes des fonctions éthers est possible, révèle la contribution essentielle de l'appariement carboxylate-ammonium pour la formation d'un complexe stable dans ce système (**figure 7**).<sup>[21]</sup>

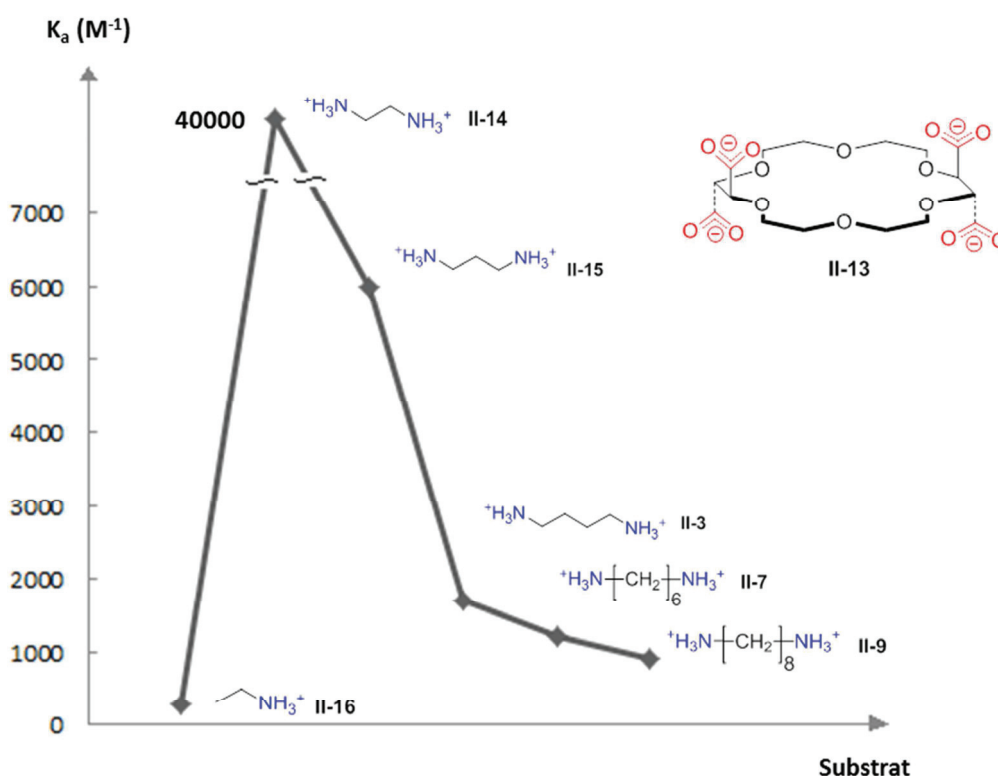


Figure 7 : Graphique représentant la variation des constantes d'association dans l'eau (pH 7,0) de différents complexes constitués par le récepteur **II-13** et différentes  $\alpha,\omega$ -alkyle-diamines ainsi que la monoamine **II-16**. Illustration adaptée de la référence<sup>[21]</sup>

La reconnaissance moléculaire de diamines en milieu aqueux neutre par le macrocycle **II-17**, objet composé d'éléments constitutifs de cyclophanes et d'éthers couronnes, a également été examinée par la même équipe.<sup>[22]</sup> Des titrations par spectroscopie RMN du proton ont permis de mettre en évidence la formation de complexe d'inclusion avec les  $\alpha,\omega$ -alkyle-diammoniums quaternaires **II-18**, **II-19** et **II-20** ainsi qu'avec l' $\alpha,\omega$ -alkyle-diammonium primaire **II-3**. Les constantes d'association mesurées pour les différents complexes formés sont de l'ordre de  $10^4 \text{ M}^{-1}$  pour les  $\alpha,\omega$ -alkyle-diammoniums quaternaires et de  $10^5 \text{ M}^{-1}$  pour l' $\alpha,\omega$ -alkyle-diammonium primaire **II-3**. Il apparaît donc que la méthylation du groupement  $\text{R-NH}_3^+$  défavorise l'appariement ammonium-carboxylate sans doute en diminuant la force des interactions électrostatiques du fait de la restriction du nombre de liaisons hydrogènes entre les partenaires. Un tel objet semble donc adéquat pour la reconnaissance de diamines non-substituées, notamment des amines primaires. Néanmoins, selon les auteurs, la forte association observée entre les groupements carboxylates et les groupements ammoniums primaires semble indiquer que la structure macrocyclique centrale joue un rôle marginal dans l'association.<sup>[22]</sup>

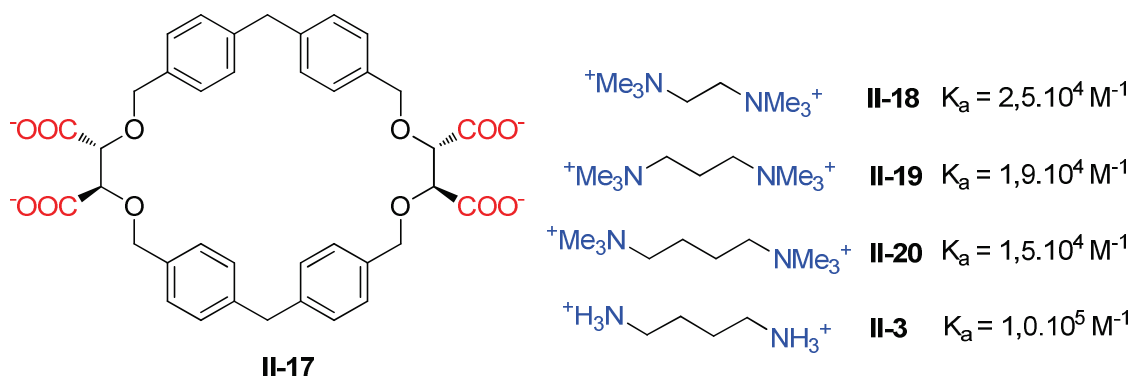


Figure 8 : Représentation du récepteur **II-17** et des différents invités testés. Les constantes d'association dans l'eau (pH = 7,0) déterminées par titration en spectroscopie RMN du proton sont également mentionnées. Illustration adaptée de la référence<sup>[22]</sup>

### 2.2.2. Calixarène et cyclochromotrotylène

Dans cette section, nous nous sommes intéressés à la reconnaissance d' $\alpha,\omega$ -alkyle-diamines dans l'eau par une classe de cyclophane largement utilisée: le calix[4]arène. L'objet le plus étudié dans cette classe est le calix[4]arène tetra parasulfonate **II-21** après son homologue carboxylate (**figure 9**).<sup>[1]</sup>

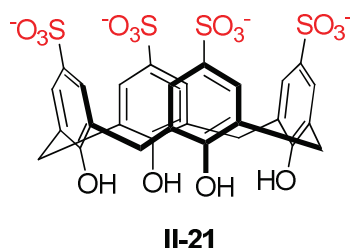


Figure 9 : Représentation du calix[4]arène tetra parasulfonate **II-21**

Afin de caractériser au mieux le processus d'association, Morel-Desrosiers *et coll.*<sup>[23]</sup> se sont intéressés à l'analyse des enthalpies et des entropies d'association obtenues par ITC. Différents alcools aliphatiques, amines aliphatiques et  $\alpha,\omega$ -alkyle-diamines, avec lesquels le récepteur **II-21** forme un complexe de stœchiométrie 1:1, ont été étudiés. L'analyse des

paramètres thermodynamiques de l'association obtenus par ITC montre que quels que soient les invités testés la force motrice de l'association est de nature enthalpique (**tableau 1**). L'enthalpie d'association étant la même pour les alcools et les amines testés, les auteurs concluent que la contribution principale à cette grandeur correspond à la formation d'interactions C-H/ $\pi$  (interaction de Van der Waals) entre la chaîne apolaire de l'invité et le récepteur lors de l'inclusion de cette dernière à l'intérieur de la cavité. La sélectivité observée, quant à elle, découlerait de la désolvatation des têtes polaires ammoniums et sulfonates entraînant un gain entropique, marginal pour les alcools **II-22** et **II-23**. Ce gain entropique serait plus important pour les  $\alpha,\omega$ -alkyle-diamines **II-3** et **II-6**, du fait de la désolvatation d'un plus grand nombre de têtes polaires mais semble être en partie compensé par un gain enthalpique moindre associé à une moins grande pénétration de la chaîne alkyle à l'intérieur de la cavité de **II-21**. L'augmentation de la valeur de l'enthalpie d'association avec la longueur de la chaîne carbonée entre **II-3** ( $\Delta H = -13,5$  kJ/mol) et **II-6** ( $\Delta H = -15,4$  kJ/mol) semble confirmer cette hypothèse (**tableau 1**).<sup>[23]</sup>



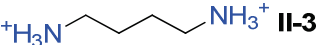


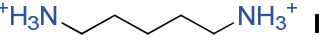
Invités	$K_a$ ( $M^{-1}$ )	$\Delta G$ (kJ/mol)	$\Delta H$ (kJ/mol)	$T\Delta S$ (kJ/mol)
 <b>II-22</b>	38,0	-9,0	-18,0	-9,0
 <b>II-24</b>	$1,02 \cdot 10^4$	-22,8	-17,9	4,9
 <b>II-3</b>	$1,04 \cdot 10^4$	-23,0	-13,5	9,5
 <b>II-23</b>	42,6	-9,3	-20,1	-10,8
 <b>II-25</b>	$6,4 \cdot 10^3$	-21,7	-20,2	1,4
 <b>II-6</b>	$1,82 \cdot 10^4$	-24,3	-15,4	8,9

Tableau 1 : Tableau des données thermodynamiques déterminées par ITC en milieu aqueux neutre (pH = 7,5) lors de l'association entre le récepteur **II-21** et différents alkyle-alcools, des alkyle-amines et des  $\alpha,\omega$ -alkyle-diamines.

Par la synthèse du dérivé de cyclotetrachromotrotylène **II-26** qui est un cyclophane proche du calixarène précédent Poh *et coll.*<sup>[24]</sup> ont, pour la première fois, observé la formation de complexe de stœchiométrie 1:2 dans l'eau avec différentes  $\alpha,\omega$ -alkyle-diamines (**figure 10**). L'association avec l'éthylène-1,2-diamine **II-14**, la propane-1,3-diamine **II-15** et la pentane-1,5-diamine **II-6**, a été étudiée par titration en spectroscopie RMN du proton. Des constantes d'association ont été déterminées et sont respectivement de  $2,2 \cdot 10^5 M^{-2}$ ,  $1,2 \cdot 10^6 M^{-2}$  et  $8,0 \cdot 10^6 M^{-2}$  pour ces différents partenaires. On observe ici aussi une augmentation de la constante d'association avec l'allongement de la chaîne carbonée du fait de la formation d'un plus grand nombre d'interactions CH- $\pi$  entre les partenaires. De plus, selon les auteurs, l'augmentation de la taille de l'invité permettrait d'améliorer le contact ammonium-sulfonate entraînant une optimisation des interactions électrostatiques (ponts salins) (**figure 10**).



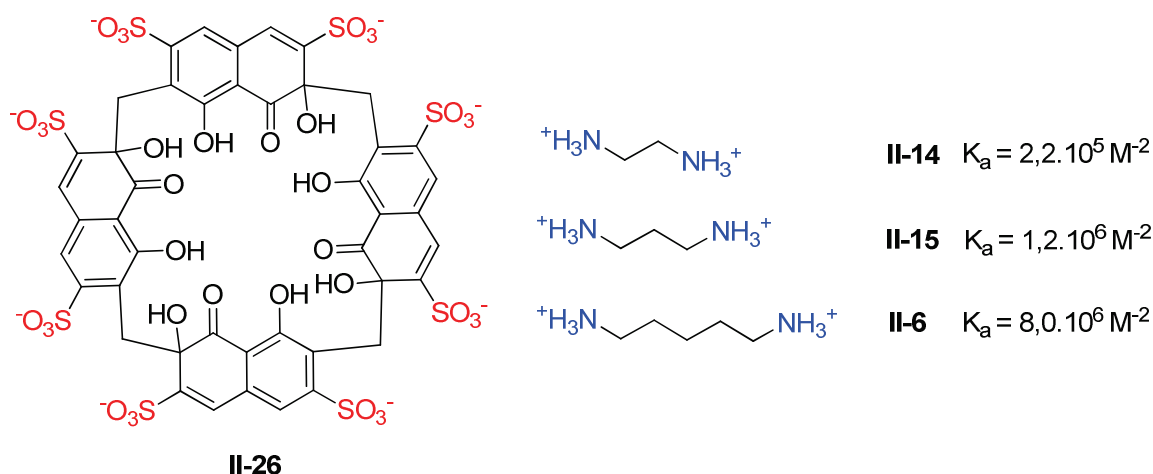


Figure 10 : Représentation du dérivé de cyclotetraphénylène II-26 et des  $\alpha,\omega$ -alkyle-diamines II-14, II-15 et I-6. Les constantes d'association déterminées par spectroscopie RMN du proton entre ces différents partenaires sont également mentionnées.

Les résultats présentés dans cette section ont permis de montrer que différentes contributions sont à prendre en compte lors de l'étude thermodynamique de l'association entre les cyclophanes de la famille des calixarènes et des  $\alpha,\omega$ -alkyle-diamines. Une première, enthalpique, est associée à la force de l'interaction sulfonate-ammonium ainsi qu'à la formation d'interaction de Van der Waals (CH- $\pi$ ) à l'intérieur de la cavité. La seconde correspond à une contribution entropique favorable liée à la désolvatation des têtes polaires des partenaires lors de cette association. Il est à noter que dans ces différentes études, le coût enthalpique associé à la désolvatation des partenaires n'a pas été étudié pour expliquer les affinités et les sélectivités observées.

### 2.2.3. Les cyclophanes apparentés au dyn[4]arène octa-carboxylate I-A<sub>4</sub>

#### 2.2.3.1. Le pillar[5]arène décacarboxylate

Synthétisés la première fois par Ogoshi *et coll.*<sup>[25]</sup> en 2008, les pillararènes sont les membres les plus récents de la famille des cyclophanes. Depuis leur découverte, leurs propriétés de récepteurs moléculaires ont largement été étudiées<sup>[26]</sup> majoritairement en milieu organique, du fait de leur absence de solubilité dans l'eau sous forme native. L'incorporation de fonctions carboxylates sur les couronnes basses et hautes du pillar[5]arène a permis d'obtenir un objet soluble en milieu aqueux, noté **II-27** (figure 11).<sup>[27]</sup>

En 2013, Jia *et coll.*<sup>[28]</sup> reportent l'utilisation du pillar[5]arène déca-carboxylate **II-27** lors d'une étude sur la reconnaissance moléculaire de 20 acides aminés naturels par titration en spectroscopie RMN du proton en milieu aqueux neutre. Ce composé possédant une cavité rigide, hydrophobe et riche en électrons s'est avéré s'associer sélectivement avec les acides aminés basiques comme la L-lysine **II-28** ( $K_a = 1,8 \cdot 10^3 \text{ M}^{-1}$ ), la L-arginine **II-29** ( $K_a = 5,9 \cdot 10^3 \text{ M}^{-1}$ ) et la L-histidine **II-30** ( $K_a = 1,5 \cdot 10^3 \text{ M}^{-1}$ ) par formation d'un complexe d'inclusion. Les auteurs postulent que l'association entre les partenaires est dominée par la formation d'interactions électrostatiques entre les carboxylates du récepteur et les parties polaires de l'invité. De plus, ils suggèrent également le rôle important sur la force de l'association des interactions hydrophobes et de la formation d'interactions CH- $\pi$  du fait de l'inclusion de l'invité dans la cavité du récepteur. Afin d'étendre la portée de leur étude, la même expérience a été réalisée en présence de la pentane-1,5-diamine **II-6** et dévoile une

affinité plus importante ( $K_a = 5,6 \cdot 10^4 \text{ M}^{-1}$ ). Dans ce cas, les auteurs postulent que l'augmentation de la constante d'association serait due à la formation d'interactions électrostatiques par ponts salins coopératives entre les cations ammoniums de l'invité **II-6** et les différentes couronnes anioniques du pillar[5]arène **II-27**. Le pillararène **II-27** semble donc un récepteur efficace et sélectif pour la cadavérine, diamine issue de la métabolisation de la lysine par les organismes vivants, vis-à-vis des acides aminés basiques.<sup>[28]</sup>

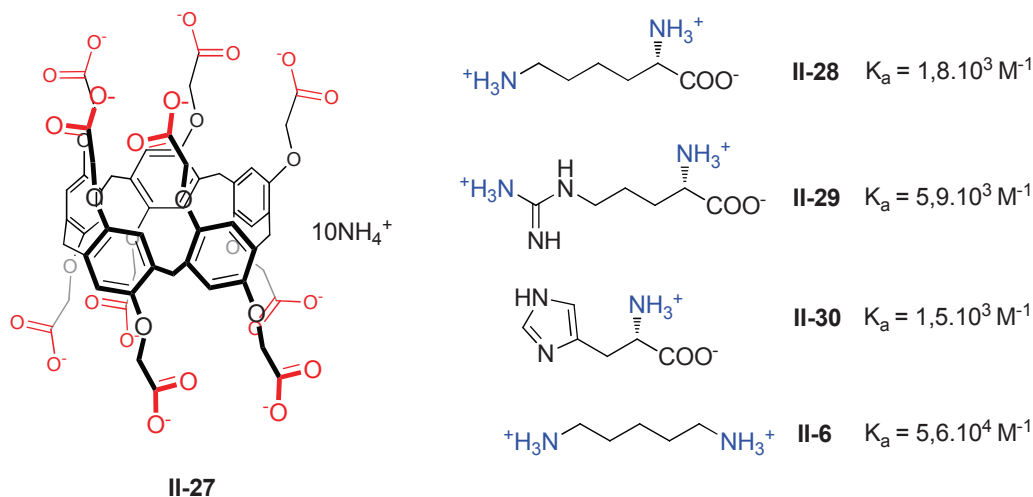


Figure 11 : Structure du pillar[5]arène déca-carboxylate **II-27** et des invités testés **II-28**, **II-29**, **II-30** et **II-6**. Les constantes d'association dans l'eau (pH = 7,2) déterminées par titration en spectroscopie RMN du proton sont également indiquées.

### 2.2.3.2. Les cyclophanes polycarboxyliques de Dougherty

En 1988, Dougherty *et coll.*<sup>[29]</sup> présentent la synthèse d'une nouvelle famille de cyclophanes ayant la caractéristique d'être composée de deux fragments 9,10-éthylénantracène-11,12-dicarboxylate reliés entre eux par des groupements 1,4-(bishydroxyméthyl)benzène, substitués ou non, formant ainsi une cavité hydrophobe riche en électrons. Le cyclophane constitué de 1,4-(bishydroxyméthyl)benzène comme fragment connecteur **II-31** a notamment été étudié pour la reconnaissance moléculaire des ammoniums quaternaires par interaction  $\pi$ -cation (**figure 12**).<sup>[29-30]</sup>

L'incorporation de groupements carboxylates en position 2 et 5 sur les fragments 1,4-(bishydroxyméthyl)benzène a permis d'obtenir l'objet octacarboxylate **II-32** capable de former de nombreux ponts salins pouvant ainsi étendre la reconnaissance moléculaire aux cations fortement solvatés, comme par exemple les ammoniums primaires (**figure 12**).<sup>[31]</sup> D'après les analyses obtenues par titration en spectroscopie RMN du proton dans l'eau à pH 9, il s'est avéré que ce récepteur formait des complexes de stœchiométrie 1:1 en présence de lysine-NH<sub>2</sub> **II-33** et arginine-NH<sub>2</sub> **II-34** avec des constantes d'association respectives de  $8,4 \cdot 10^2 \text{ M}^{-1}$  et  $4,6 \cdot 10^3 \text{ M}^{-1}$  (**figure 12**). Pour l'association entre le composé **II-34** et le récepteur **II-32**, les protons les plus déblindés ( $\Delta\delta = 1 \text{ ppm}$ ) sont directement adjacents au groupement guanidinium suggérant la présence d'une interaction  $\pi$ -cation entre ce groupement et la paroi aromatique du macrocycle. L'étude de l'association par titration spectroscopie RMN du proton entre la lysine-NH<sub>2</sub> **II-33** et le récepteur **II-32** révèle un fort déblindage ( $\Delta\delta = 1 \text{ ppm}$ ) des protons adjacents à l'ammonium et adjacent au carbone  $\alpha$ .

Cette analyse suggère une interaction entre la cavité du macrocycle et les deux extrémités de l'acide aminé **II-33** via un repliement de ce dernier. Selon les auteurs, cette association ne serait donc pas dictée par une interaction  $\pi$ -cation.<sup>[31]</sup>

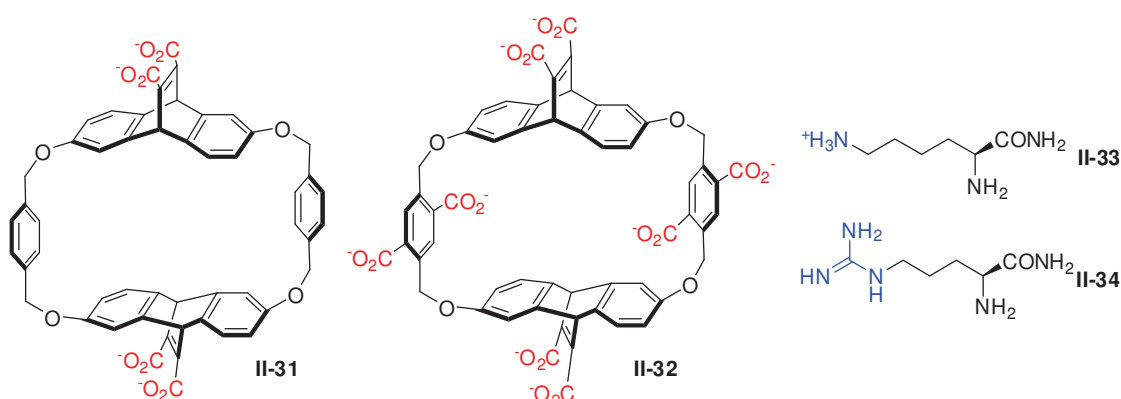


Figure 12 : Représentation des cyclophanes **II-31** et **II-32** et des invités **II-34** et **II-35** testés en présence du récepteur **II-32**.

Des investigations sur une série de dipeptides **II-35** à **II-39** constitué d'un fragment l'arginine-NH<sub>2</sub> couplé sur l'azote de la guanidine à un acide  $\alpha$ -aminé non substitué ( $x = \alpha, \beta, \gamma, \delta$  et  $\epsilon$ ), ont ensuite été menées selon la même procédure expérimentale (**figure 13**). Cette étude révèle que la constante d'association varie en fonction de la taille de l'acide aminé avec une association plus favorable pour le composé constitué du fragment  $\gamma$ -acide aminé ( $n = 3$ ,  $K_a = 1,8 \cdot 10^4 \text{ M}^{-1}$ ) (**figure 13**). Il apparaît donc que la taille précise du fragment acide aminé affecte la force de l'interaction par formation de ponts salins entre l'ammonium terminal et les carboxylates de récepteur **II-32**. La diminution de la constante d'affinité sur l'invité **II-40**, dont une chaîne alkyle neutre est incorporée au fragment arginine-NH<sub>2</sub> ( $K_a = 4,6 \cdot 10^3 \text{ M}^{-1}$ ) par rapport à son homologue chargé **II-38** ( $K_a = 1,1 \cdot 10^4 \text{ M}^{-1}$ ) vient étayer cette hypothèse (**figure 13**).<sup>[31]</sup>

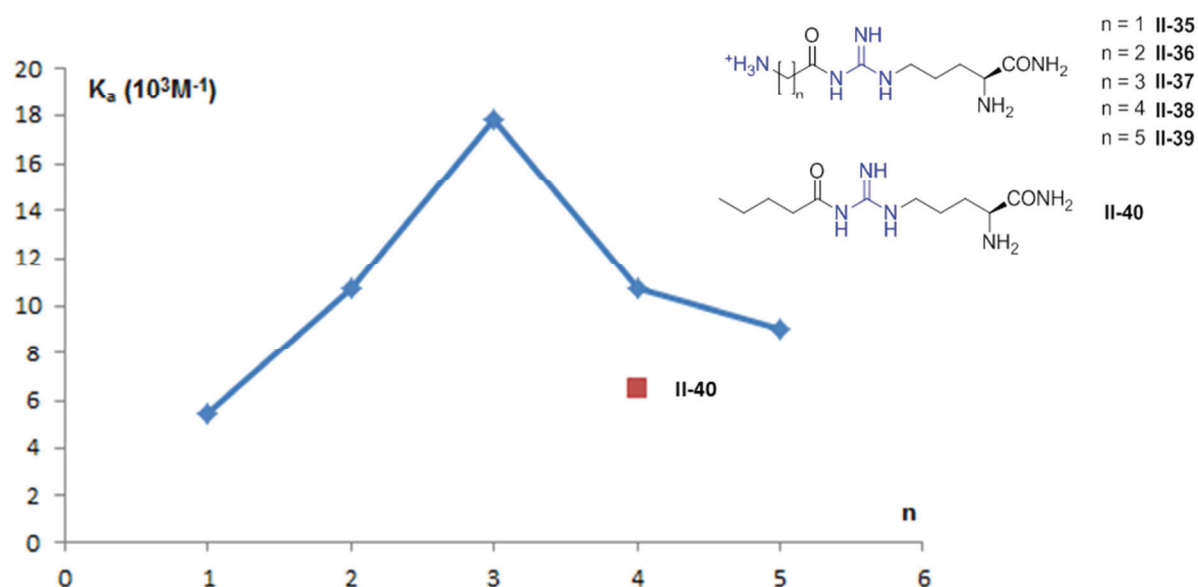


Figure 13 : Représentation graphique de l'évolution de la constante d'association entre le récepteur **II-32** et les différents dipeptides en fonction de la longueur de la chaîne alkyle ( $n$ ) du fragment acide aminé. L'énergie d'association entre **II-32** et **II-40** est également représentée. Illustration adaptée de la référence<sup>[31]</sup>

Les différentes études réalisées sur le cyclophane **II-32** montrent que les fortes affinités observées découleraient de l'interaction  $\pi$ -cation entre la paroi aromatique du récepteur **II-32** et le groupement guanidinium des invités arginine-NH<sub>2</sub> ou de ces dérivés. La sélectivité observée sur la série des dipeptides testés est guidée par la longueur de chaîne de l'acide  $\alpha$ -aminé. Cela indique qu'un arrangement géométrie adéquat est requis pour une association optimale par ponts salins entre l'ammonium terminal du dipeptide et les carboxylates du récepteur **II-32**.<sup>[31]</sup>

### 2.3. Conclusion

Etudiée sur des systèmes linéaires, la force de l'association, entre un composé comportant des fonctions carboxylates et un autre des ammoniums dans l'eau suit une progression linéaire avec l'évolution du nombre de charges totales du système. Si l'on passe à un récepteur macrocyclique chargé et une diamine (par exemple  $\alpha,\omega$ -alkyle-diamines), une perte de cette linéarité est observée indiquant l'émergence de nouvelles contributions. A l'instar des systèmes linéaires, une distance précise ammonium-carboxylate et la présence d'invité densément chargé, semble avoir une importance sur l'efficacité de cette association. D'autres contributions ont pu être identifiées comme étant favorables à l'association entre un récepteur macrocycle chargé et des  $\alpha,\omega$ -alkyle-diamines de taille variable. Les études présentées sur le calixarène **II-21** et le cyclotetrachromotroplène **II-26** montrent que l'affinité observée en présence des invités  $\alpha,\omega$ -alkyle-diamines serait principalement due à la formation d'interaction de Van der Waals de type CH- $\pi$  entre la paroi aromatique du récepteur et la chaîne alkyle de l'invité. De plus, il apparaît qu'en présence de ces classes de partenaires, la désolvatation de l'invité, notamment de ses parties polaires, dont découle un gain entropique, joue un rôle important. Néanmoins, dans ces différentes études, le coût enthalpique associé à ce phénomène n'a pas été pris en compte pour expliquer l'affinité et la sélectivité observées. Les interactions hydrophobes sont également revendiquées comme favorables à l'association dans les systèmes présentés mais généralement peu ou pas quantifiées en terme de contribution.

### 3. Résultats et discussions

En règle générale, la conception et la synthèse de récepteurs dédiés à la reconnaissance moléculaire est intuitivement guidée par le modèle « clef-serrure » développé par Emil Fischer pour expliquer la spécificité de l'interaction enzyme/substrat. Même s'il reste un précieux outil, ce modèle ne tient pas compte explicitement de la présence de molécules de solvant lors du phénomène d'association. De nos jours, Il est néanmoins reconnu que la présence de molécules d'eau ainsi que l'énergie associée à la dissociation des couples solvant-soluté joue un rôle important dans la reconnaissance d'invités biologiques ou synthétiques, tout particulièrement lors de l'utilisation de récepteurs hautement chargés. Le système à considérer n'est donc pas binaire mais ternaire. En effet, dans la conception de médicaments ciblant les protéines, un des défis majeurs est la distinction des molécules d'eau fortement associées ou au contraire, pouvant être chassées de la surface peptidique lors de l'association médicament-protéine. De manière générale, il apparaît que le déplacement de molécules d'eau impliquées dans moins de deux liaisons non-covalentes avec une surface protéique entraîne un gain substantiel d'enthalpie libre d'association.<sup>[32]</sup>

Dans la suite de cette section, nous nous sommes concentrés sur l'étude physico-chimique du phénomène d'association de *para*-cyclophanes hydrophiles et polyanioniques **I-A<sub>4</sub>** et **II-A<sub>3</sub>** avec une série d' $\alpha,\omega$ -alkyle-diamines de longueur de chaîne croissante. Pour ce faire, des données expérimentales recueillies par spectroscopie RMN du proton et ITC seront mises en parallèle avec des calculs réalisés en dynamique moléculaire afin de comprendre l'importance de la solvation dans cette association. L'affinité et la sélectivité observées lors de l'association entre ces invités et les dyn[n]arènes **I-A<sub>4</sub>** et **II-A<sub>3</sub>** seront étudiées en profondeur et le rôle de la désolvatation-solvation des partenaires sera notamment examiné. Dans un premier temps, une étude des différents stéréoisomères de **I-A<sub>4</sub>** et **II-A<sub>3</sub>** et de leur paysage conformationnel, réalisée grâce à des calculs en dynamique moléculaire et DFT, sera présentée.

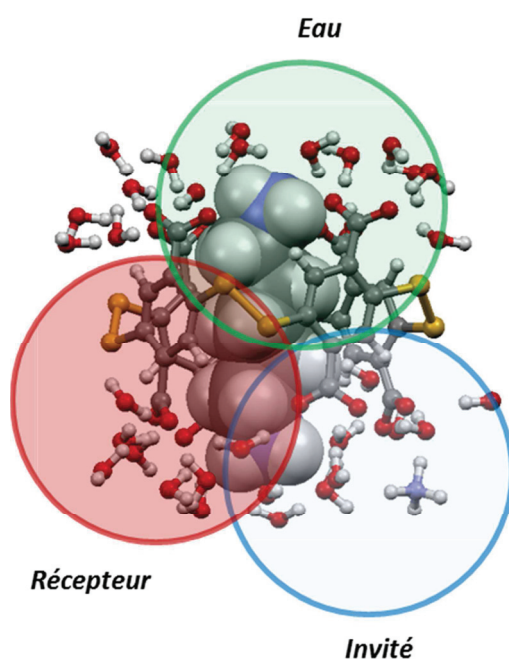


Figure 14 : Schéma représentatif du système ternaire : récepteur/invité/eau à prendre en compte pour la compréhension du phénomène d'association entre le dyn[4]arène **I-A<sub>4</sub>** et les différentes  $\alpha,\omega$ -alkyle-diamines testées.

### 3.1. Analyse structurale des dyn[n]arènes acides carboxyliques

#### 3.1.1. Paysage conformationnel et configurationnel

Le dyn[4]arène **I-A<sub>4</sub>** est un composé obtenu *via* une procédure de chimie combinatoire dynamique basée sur la liaison disulfure à partir de la brique moléculaire 1,4-dithiophénol-2,5-dicarboxylate **I-A** en présence de spermine **I-40** comme « template » en milieu aqueux neutre comme décrit dans le chapitre 1.<sup>[7-8]</sup> Du fait de la position des groupements substituants le cycle aromatique et de la rotation bloquée des phényles le long de l'axe 1-4, différents stéréoisomères sont possibles. Cette chiralité, appelée planaire, a notamment été observée sur les pillar[5]arènes du fait de la fonctionnalisation en *ortho* du pont méthylène par des groupements alkoxy.<sup>[33]</sup> Afin de décrire précisément ces différents composés, une nomenclature a été proposée à partir des règles de Cahn-Ingold-Prelog étendues et permet d'assigner la configuration relative des unités monomériques des dyn[n]arènes. En se plaçant en projection de Newman selon l'axe de la liaison entre les soufres **S<sub>0</sub>** et **S<sub>1</sub>**, l'atome **S<sub>0</sub>** étant le plus proche, si les trois atomes **S<sub>1</sub>**, **C<sub>2</sub>** et **C<sub>3</sub>** décrivent une priorité décroissante dans le sens horaire alors le descripteur stéréochimique de l'unité monomérique est notée **pR**, si c'est le cas inverse il est **pS** (figure 15).

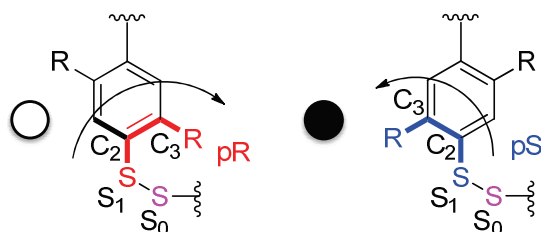


Figure 15 : Représentation graphique de l'attribution des descripteurs stéréochimiques associés à la chiralité d'une unité monomérique des dyn[n]arènes. Nomenclature proposée à partir des règles de Cahn-Ingold-Prelog étendues.

En série tétramérique, il y a donc potentiellement quatre diastéréoisomères dont deux *méso*, soit au total six stéréoisomères de configuration dont la configuration est **(pS)<sub>4</sub>/(pR)<sub>4</sub>** ; **(pS)<sub>3</sub>(pR)**/**(pR)<sub>3</sub>(pS)** ; **(pS)<sub>2</sub>(pR)<sub>2</sub>** et **(pSpR)<sub>2</sub>** (figure 16).

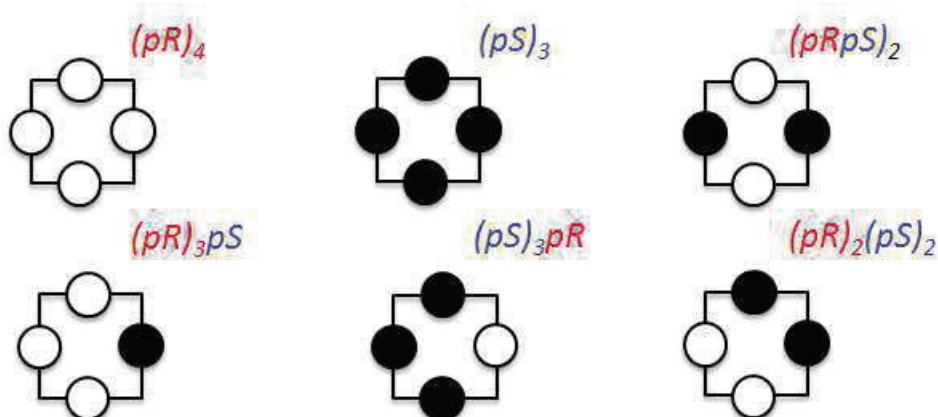


Figure 16 : Représentation schématique du paysage stéréoisomères des dyn[4]arènes.

De plus à chaque stéréoisomère est potentiellement associé 6 conformères du fait de l'angle dièdre associé à la liaison C-S-S-C, **M** ou **P** (chapitre 1, partie 3.2.3.1). Concernant le dyn[4]arène **I-A<sub>4</sub>**, nous avons donc potentiellement 6x6 composés possibles, sous réserve que la barrière d'inter-conversion des différents conformères soit suffisamment élevée. Lors de l'analyse par spectroscopie RMN du proton, du dyn[4]arène **I-A<sub>4</sub>** obtenu par auto-assemblage en présence de spermine **I-40**, seul un signal proton est observé. L'objet synthétisé correspondrait donc à l'homo-tétramère **(pS)<sub>4</sub>/(pR)<sub>4</sub>**, composé symétrique où tous les protons sont équivalents. Il semble donc que nous sommes en présence soit d'un conformère de symétrie C<sub>4</sub> (**PPPP/MMMM** ou **MPMP**), soit de plusieurs conformères en échange trop rapide pour être observable à l'échelle du temps de la RMN.

Dans la suite de cette section, nous nous sommes concentrés sur l'étude de la population des stéréoisomères configurationnels des deux membres de la famille des dyn[n]arènes : **I-A<sub>4</sub>** et **II-A<sub>3</sub>**. Les structures des différents diastéréoisomères issues des calculs réalisés en dynamique moléculaire seront étudiées ainsi que leur stabilité relative. L'ajustement induit au niveau des angles dièdres C-S-S-C par la présence d'un invité chiral sera ensuite examiné.

### 3.1.2. Résultats expérimentaux

Nous nous sommes tout d'abord intéressés à l'auto-assemblage de la brique **I-A** en présence de l'ion ammonium comme « template ». Pour ce faire une chimiothèque combinatoire dynamique a été réalisée dans une solution de tampon acétate d'ammonium à pH neutre par un autre doctorant du laboratoire (**figure 17**).

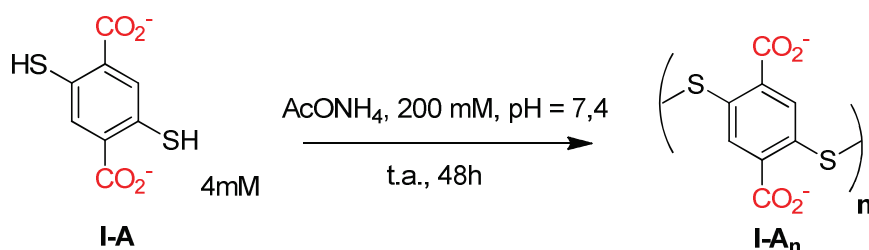


Figure 17 : Schéma de la chimiothèque combinatoire dynamique générée en présence de la brique **I-A** et d'acétate d'ammonium comme "template" en large excès.

Après équilibration, l'analyse par HPLC/UV-visible du précipité, obtenu par acidification de la chimiothèque, révèle la présence d'un signal dont le temps de rétention est caractéristique du dyn[4]arène **I-A<sub>4</sub>**. Néanmoins, une analyse additionnelle par spectroscopie RMN du proton dans du D<sub>2</sub>O à pH neutre met en évidence la présence de 7 signaux (**figure 18a**), qu'un ensemble d'analyse par RMN <sup>1</sup>H DOSY permet d'attribuer à quatre composés aux rayons hydrodynamiques proches mais distincts de 7 à 11 Å (± 10%) (**figure 18b**). Le proton correspondant au signal **d** (δ = 7,89 ppm) a pu être assigné au diastéréoisomères **(pR)<sub>4</sub>/(pS)<sub>4</sub>**. Compte tenu de la taille des unités théréphtaliques présentes sur les diastéréoisomères de **I-A<sub>4</sub>** et des tailles de cavité de ces derniers (partie 3.1.3.2.), il apparaît que la rotation complète des unités phényliques soit impossible sur ces composés. Contrairement aux dyn[4]arène **I-F<sub>4</sub>** (chapitre 1, partie 3.2.3.2.2), les différents signaux observés en spectroscopie RMN du proton ne peuvent donc pas être associés à différents conformères mais bien à des stéréoisomères de configuration.

Au vu de cette conclusion et des symétries possibles des différents diastéréoisomères du dyn[4]arène **I-A<sub>4</sub>** (figure 16) il a donc été possible d'identifier les signaux restants. Le composé **(pR)<sub>2</sub>(pS)<sub>2</sub>** de symétrie C<sub>2</sub> doit fournir deux protons non-équivalents correspondant vraisemblablement aux signaux **a** et **b**. Le mélange racémique des composés **(pR<sub>3</sub>)(pS)/(pS)<sub>3</sub>(pR)** de par sa symétrie C<sub>1</sub> présente quatre protons non-équivalents que l'on peut attribuer aux signaux **e**, **f**, **g** et **h**. Malgré le fait que le signal **e** ne soit pas clairement identifié en DOSY (figure 18b), les expériences de titration montrent qu'il est présent sous le signal **c** (figure 18a). Le signal **c** correspond quant à lui aux protons du diastéréoisomère homochiral **(pR)<sub>3</sub>** du dyn[3]arène **II-A<sub>3</sub>** déjà isolé et caractérisé par spectroscopie RMN du proton, du carbone et qui n'est pas visible lors de l'élution en HPLC/UV-visible (figure 18).

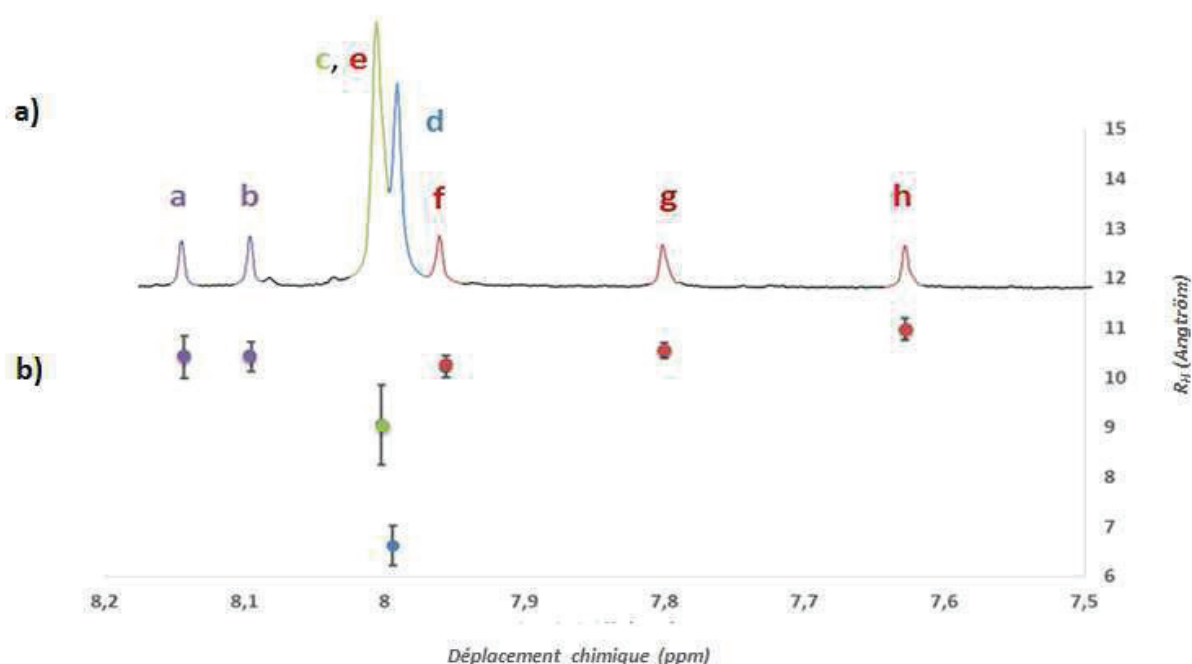


Figure 18 : a) Spectre RMN du proton de la chimiothèque combinatoire dynamique de I-A en présence d'acétate d'ammonium comme "template" avec attribution des espèces. b) Spectre RMN 1H DOSY correspondant.

La répartition relative des différentes espèces a pu être déterminée par intégration des différents signaux du spectre RMN proton avec une précision de plus ou moins 3% (tableau 2). Il est à noter que le diastéréoisomère **(pRpS)<sub>2</sub>** n'est pas présent au sein du mélange. Cette absence pourrait s'expliquer par le nombre important d'interactions répulsives défavorables entre les carboxylates des unités phényliques adjacentes. En effet, quatre contacts carboxylate-carboxylate peuvent être rencontrés sur les couronnes de ce diastéréoisomère, contre seulement deux pour les composés **(pR<sub>3</sub>)(pS)/(pS)<sub>3</sub>(pR)** et **(pR)<sub>2</sub>(pS)<sub>2</sub>** et aucune sur les deux composés homochiraux **(pR)<sub>4</sub>(pS)<sub>4</sub>** et **(pR)<sub>3</sub>(pS)<sub>3</sub>**.





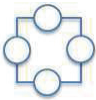
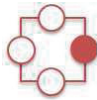
				
Diastéréoisomère	(pR) <sub>2</sub> (pS) <sub>2</sub>	pR <sub>3</sub>	pR <sub>4</sub>	(pR) <sub>3</sub> pS
Population (%)	7,9	40,7	30,1	19,8

Tableau 2 : Répartition obtenue par intégration des signaux du spectre RMN proton des différents composés contenus dans la chimiothèque combinatoire dynamique réalisée en présence de I-A et d'acétate d'ammonium.

Il a donc été démontré grâce à une série d'expériences par spectroscopie du proton qu'une chimiothèque combinatoire dynamique générée grâce à la brique moléculaire **I-A** en présence d'ammonium à pH neutre mène à la formation de trois diastéréoisomères de **I-A<sub>4</sub>** et un diastéréoisomère de **II-A<sub>3</sub>**. Dans la suite de cette section, grâce à des calculs en dynamique moléculaire et par DFT, nous avons essayé de comprendre pourquoi ces différentes espèces étaient formées par l'étude de leur stabilité relative et de leur structure en présence d'ions ammonium.

### 3.1.3. Etude théorique

Les différents calculs réalisés dans la suite de ce chapitre que cela soit en dynamique moléculaire ou en mécanique quantique par DFT ont été menés en collaboration avec le Dr. Emmanuelle Bignon et le Pr. Elise Dumont du laboratoire de Chimie de l'ENS de Lyon.

#### 3.1.3.1. Présentation de la dynamique moléculaire

La dynamique moléculaire (DM) correspond à une méthode de calcul théorique permettant de simuler l'évolution temporelle d'un système moléculaire, ou trajectoire, en appliquant les lois de la mécanique moléculaire Newtonienne. La mécanique moléculaire repose sur l'approximation selon laquelle les atomes sont des boules, et les liaisons, des ressorts ramenant après une déformation la longueur entre les atomes à la longueur la plus stable. De plus, chaque atome est décrit comme une particule possédant une charge partielle et un certain rayon de Van der Waals. L'énergie du système peut donc être décomposée en termes liés et non liés. Les termes liés correspondent à des énergies de liaisons, d'angles et d'angles dièdres alors que les termes non liés se rapportent à des contributions correspondant à des interactions électrostatiques et de Van der Waals. La détermination de chacune de ces composantes est possible grâce aux équations du champ de force considérées lors du calcul.<sup>[34]</sup> Pour nos calculs, le champ de force AMBER (Assisted Model Building and Energy Refinement) parm99 a été utilisé car il est approprié pour les molécules biologiques et donc apparaît adéquat pour notre système hydrophile.

Dans une simulation par dynamique moléculaire, la molécule est donc représentée comme une entité dynamique dont les atomes modifient leurs positions spatiales au cours du temps. La DM consiste à la simulation de ces mouvements au cours du temps. Ces mouvements correspondent à des vibrations autour d'un minimum d'énergie ou au passage d'un minimum d'énergie à un autre. La DM permet donc d'étudier le comportement conformationnel d'un système et d'échantillonner les structures les plus probables, donc possédant l'énergie la plus faible, le long d'une simulation.

### 3.1.3.2. Analyses topologiques

Dans l'optique de se rapprocher le plus possible des conditions opératoires utilisées pour la formation de la chimiothèque combinatoire dynamique décrite précédemment, les calculs ont été réalisés sur les différents diastéréoisomères des dyn[n]arènes totalement déprotonés. En effet, il a été démontré à partir d'expériences de titrations potentiométriques sur les dyn[n]arènes homochiraux **I-A<sub>4</sub>** (**pR**)<sub>4</sub>/**(pS)**<sub>4</sub> et **II-A<sub>3</sub>** (**pR**)<sub>3</sub>/**(pS)**<sub>3</sub> que ces espèces étaient présentes à 95% sous formes totalement déprotonées au pH de travail (expériences réalisées par le Dr. Jean-Patrick Francoia de l'université de Montpellier). Les autres diastéréoisomères de **I-A<sub>4</sub>** et **II-A<sub>3</sub>** n'étant pas à ce jour encore isolés et caractérisés, nous avons fait l'approximation qu'ils étaient également sous forme totalement déprotonés dans les mêmes conditions afin d'avoir un ensemble de calculs homogènes. Ces structures ont été immergées dans des boîtes distincts de molécules d'eau de forme octaédriques tronquées de type TIP3P avec une distance minimale de 10 Å entre les bords de la boîte et le soluté. Des contre ions ammonium ont été placés ensuite dans les boîtes d'eau aléatoirement, huit ou six en fonction du dyn[n]arène, afin de neutraliser le système mais également de mimer la présence des ammoniums présents dans la chimiothèque combinatoire dynamique. La simulation a été lancée à une température de 27 °C pendant une durée de 100 ns. Après traitement de la trajectoire de la dynamique moléculaire, un échantillonnage conformationnel des différents diastéréoisomères étudiés est obtenu (partie expérimentale, pages 141-142). Ces différents conformères sont caractérisés par la géométrie des angles dièdres formés par les différentes liaisons C-S-S-C présentes dans les dyn[n]arènes, l'inclinaison des phényles et la distance ammonium-centre de gravité du macrocycle. Pour plus de clarté, seules les structures majoritaires des objets étudiés ont été représentées dans la **figure 19** et la **figure 20**.

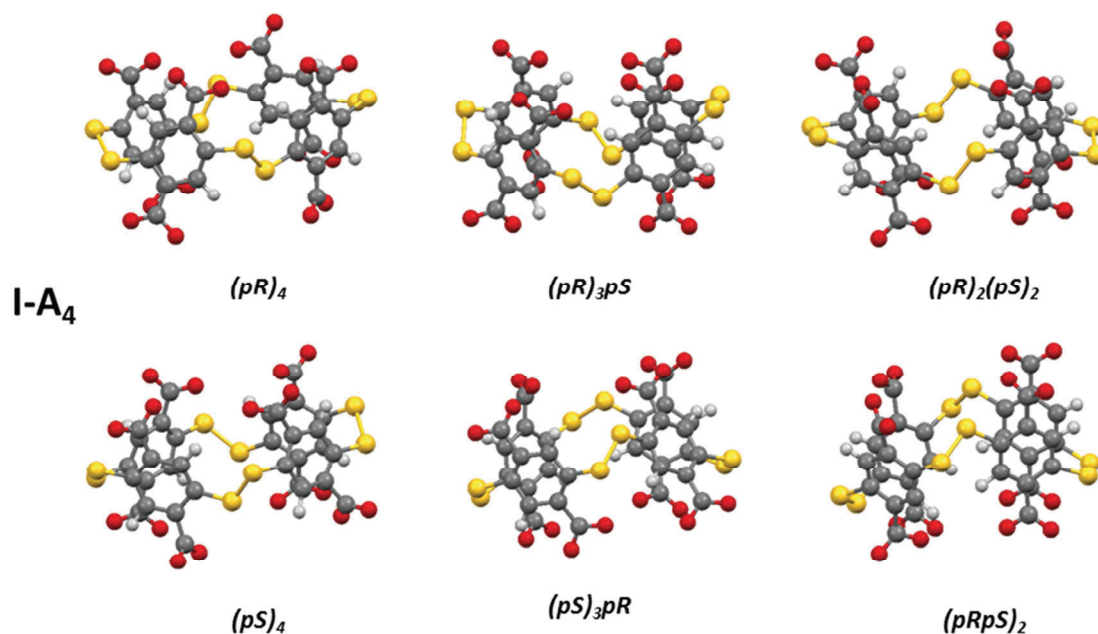


Figure 19 : Représentation en boules et bâtonnets des conformations majoritaires issues de l'échantillonnage de la simulation par DM des diastéréoisomères de **I-A<sub>4</sub>**. Les molécules d'eau et les ammoniums ont été omis pour plus de clarté.

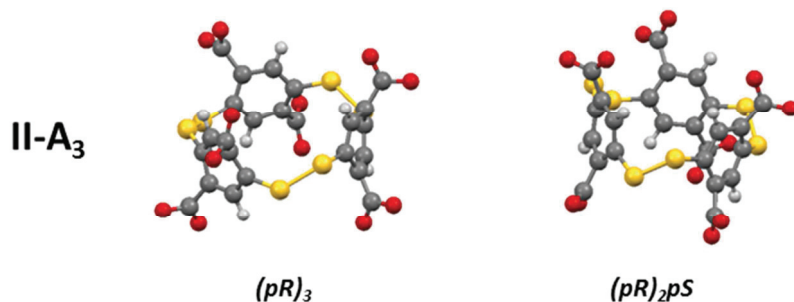


Figure 20 : Représentation en boules et bâtonnets des conformations majoritaires issues de l'échantillonnage de la simulation par DM des diastéréoisomères de II-A<sub>3</sub>. Les molécules d'eau et les ammoniums ont été omis pour plus de clarté.

L'ensemble des analyses standards des dynamiques moléculaires a été réalisé avec le logiciel *ccp-traj* de la suite AMBER 12.<sup>[35]</sup> Après une étude de l'évolution des distances ammonium-centre de gravité du macrocycle sur les différentes trajectoires des DMs, il apparaît qu'en moyenne, le long de la trajectoire, seuls 4 contre ions pour I-A<sub>4</sub> et 3 contre ions pour II-A<sub>3</sub> sont présents dans un rayon de 10 Å autour du centre de gravité du macrocycle. La variation des différents angles dièdres formés par les liaisons C-S-S-C, au sein des isomères de configuration du dyn[4]arène I-A<sub>4</sub>, le long de la trajectoire de la DM, a également été examinée. Pour ce faire, la somme des moyennes des différents angles dièdres C-S-S-C présents sur un même macrocycle a été réalisée (**tableau 3**). L'idée dans ce calcul était de vérifier que cette valeur pour les composés symétriques (**tableau 3, orange**) ou la somme de ces valeurs pour les composés *méso* (**tableau 3**) était nulle. Ce calcul a été réalisé afin de vérifier que la simulation par dynamique moléculaire donnait des résultats physiquement cohérents. Comme attendu, pour les composés *méso* (pR)<sub>4</sub>/(pS)<sub>4</sub> et (pR)<sub>3</sub>pS/(pS)<sub>3</sub>pR, une valeur proche de zéro est obtenue (un écart de 10 correspondant à une erreur acceptable pour ce traitement).<sup>[36]</sup> Néanmoins, même si la valeur pour le diastéréoisomère (pRpS)<sub>2</sub>, de -1,6, est en adéquation avec celle attendue, un écart important de -23,9 degré est observé pour le diastéréoisomère (pR)<sub>2</sub>(pS)<sub>2</sub>. L'examen de la trajectoire indique que cet écart est a priori imputable à un blocage de la conformation du macrocycle durant la simulation par DM, ne permettant pas de balayer entièrement le paysage conformationnel. La réalisation d'une simulation par dynamique moléculaire sur un temps plus long pourrait remédier à ce problème. Au vu des résultats obtenus, il apparaît que la simulation par dynamique moléculaire soit un outil adapté pour l'étude de notre système.

Composé	(pR) <sub>4</sub>	(pS) <sub>4</sub>	(pR) <sub>3</sub> pS	(pS) <sub>3</sub> pR	(pR) <sub>2</sub> (pS) <sub>2</sub>	(pRpS) <sub>2</sub>
Angle dièdre global moyen	81,9	-80,9	17,3	-27,3	-23,9	-1,6
Différence		1,0		-10,0	/	/

Tableau 3 : Tableau représentant la somme des moyennes de la valeur des différents angles dièdres au sein d'un même macrocycle pour les isomères de configuration de I-A<sub>4</sub>. Cette valeur sommée pour les composés *méso* de I-A<sub>4</sub> est également représentée.

Le diamètre maximal effectif de la cavité a également été déterminé pour les différents diastéréoisomères de **I-A<sub>4</sub>** et de **II-A<sub>3</sub>** à partir des conformères majoritaires issus du traitement de la dynamique moléculaire (**tableau 4**). Cette caractéristique géométrique a été obtenue pour le dyn[4]arène **I-A<sub>4</sub>** en utilisant le modèle décrit pour le composé homologue **I-F<sub>4</sub>** (chapitre 1, partie 3.3.1.2). Un modèle géométrique proche, mais adapté pour les trimères cycliques, a été utilisé pour le composé **II-A<sub>3</sub>** (partie expérimentale, pages 151-152). Seul le diastéréoisomère **(pR)<sub>4</sub>** possède un diamètre maximal effectif de cavité de 6 Å, dont on sait qu'il est juste suffisant pour accommoder une chaîne aliphatique.







						
<b>Diastéréoisomère</b>	<b>(pR)<sub>4</sub></b>	<b>(pR)<sub>3</sub>pS</b>	<b>(pRpS)<sub>2</sub></b>	<b>(pR)<sub>2</sub>(pS)<sub>2</sub></b>	<b>(pR)<sub>3</sub></b>	<b>(pR)<sub>2</sub>pS</b>
<b>Diamètre maximal effectif de la cavité (Å)</b>	6	4,4	4,3	4,5	2,4	2,4

Tableau 4 : Récapitulatif des différents diamètres maximum effectifs de cavité, déterminées pour les différents diastéréoisomères de **I-A<sub>4</sub>** et **II-A<sub>3</sub>**.

L'occupation de la cavité des macrocycles par des molécules de solvant a également été examinée. Du fait de la taille réduite de la cavité (2,4 Å) de **II-A<sub>3</sub>** et si l'on assimile la molécule d'eau comme une sphère de diamètre 3,4 Å<sup>[37]</sup> il est cohérent qu'aucune molécule d'eau ne soit présente à l'intérieur de la cavité. Au contraire, l'analyse des trajectoires des quatre diastéréoisomères de **I-A<sub>4</sub>** indique la présence d'une molécule d'eau à proximité du centre de gravité du macrocycle, c'est à dire plus proche du centre des unités phényles que des carbones des carboxylates. Pour les diastéréoisomères **(pR)<sub>4</sub>**, **(pR)<sub>3</sub>pS**, **(pR)<sub>2</sub>(pS)<sub>2</sub>**, cette molécule d'eau est mobile tout au long de la simulation avec un temps de résidence moyen allant de 7,14 ns pour le composé **(pR)<sub>4</sub>** à 20 ns pour le composé **(pR)<sub>2</sub>(pS)<sub>2</sub>** où la molécule d'eau est la moins mobile (**tableau 5**). Pour le composé **(pRpS)<sub>2</sub>** aucune molécule d'eau n'étant présente durant l'intégralité de la trajectoire, aucun temps de résidence moyen n'a donc pu être déterminé. Il apparaît que malgré la présence de degrés de liberté rotationnelle dans la structure, la configuration des différents diastéréoisomères de **I-A<sub>4</sub>** soit discriminante vis-à-vis de l'inclusion d'eau dans la cavité.





				
<b>Diastéréoisomère</b>	<b>(pR)<sub>4</sub></b>	<b>(pR)<sub>3</sub>pS</b>	<b>(pRpS)<sub>2</sub></b>	<b>(pR)<sub>2</sub>(pS)<sub>2</sub></b>
<b>Occupation moyenne de la cavité</b>	Constante	Constante	Intermittente	Constante
<b>Temps de résidence moyen (ns)</b>	7,14	10	/	20

Tableau 5 : Récapitulatif des temps caractéristiques de présence d'une molécule d'eau à l'intérieur de la cavité des diastéréoisomères de **I-A<sub>4</sub>** durant une simulation par DM.

Ces différentes analyses nous ont permis d'avoir une meilleure caractérisation structurale des différents dyn[n]arènes. Il apparaît que la position spatiale relative des groupements substituants les unités monomériques du dyn[4]arène **I-A<sub>4</sub>** impacte sur la taille de cavité du fait des déformations conformationnelles induites par des interactions répulsives carboxylates-carboxylates des unités monomériques adjacentes et cela malgré la présence de contre ions ammonium.

De plus, cet agencement influence le temps de présence d'une molécule d'eau à l'intérieur de la cavité des macrocycles, qui est croissant suivant l'ordre  $(pR)_2(pS)_2 > (pR)_3pS > (pR)_4$ . Nous pouvons raisonnablement supposer que cette variation soit corrélée avec une diminution de l'énergie de l'état transition de la solvation de la cavité. Cet ordre ne semble pas être dépendant de la taille de la cavité mais plutôt du nombre d'interactions électrostatiques répulsives entre les carboxylates adjacents entraînant un encombrement stérique.

### 3.1.3.3. Stabilité des différents diastéréoisomères

La stabilité relative des différents diastéréoisomères a ensuite été étudiée *via* des calculs réalisés par DFT (partie expérimentale, pages 150-151). La géométrie des différents objets a été optimisée grâce au logiciel GAUSSIAN au niveau de théorie b3lyp. Une correction de solvant, (solvant implicite) ainsi qu'un correctif permettant de prendre en compte les interactions dispersives au sein du système, ont également été inclus dans le calcul. Pour chaque diastéréoisomère de **I-A<sub>4</sub>** et **II-A<sub>3</sub>**, deux calculs ont été réalisés à partir de la structure majoritaire issue du traitement de la DM, un sans contre ions ammonium et l'autre avec, afin d'analyser l'influence de cette entité sur la stabilité du système.

Etant donné les résultats obtenus après le traitement de la simulation par DM qui révèle la présence moyenne de quatre ammoniums dans un rayon de 10 Å autour du centre de gravité du récepteur, les calculs des énergies des diastéréoisomères de **I-A<sub>4</sub>** ont été réalisés en présence et en absence de ces contre ions. La répartition des différents composés a quant à elle été déterminée en utilisant la répartition de Maxwell-Boltzmann décrite dans la partie 3.2.3.3 du chapitre 1 (**tableau 6**).

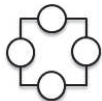
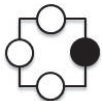

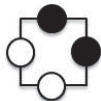
				
<i>Diastéréoisomère</i>	$(pR)_4$	$(pR)_3pS$	$(pRpS)_2$	$(pR)_2(pS)_2$
<i>Population (%) (Sans ammonium)</i>	74,9	21,0	4,1	<i>En cours</i>
<i>Population (%) (Avec ammonium)</i>	3,6	0	84,4	12,0

Tableau 6 : Récapitulatif de populations relatives des différents diastéréoisomères de **I-A<sub>4</sub>** obtenues à partir des énergies de stabilité déterminées par calcul DFT sur les composés sans et avec 4 contre ions ammonium.

L'analyse de ces résultats montre un écart important entre les populations déterminées par le calcul sans ammonium et avec ammonium. Pour le calcul sans ammonium, le composé  $(pR)_4$  est majoritaire par rapport aux autres diastéréoisomères du fait de l'absence d'interactions répulsives déstabilisantes entre les carboxylates des unités phényles adjacentes. L'introduction de contre ions ammonium dans le calcul entraîne une variation importante de la répartition des différentes espèces. En effet, le composé  $(pRpS)_2$ , très peu abondant lors du calcul précédent (4,1%), devient le composé majoritaire (84,4%) en présence des ammoniums. Cette présence de contre ions semble donc minimiser les interactions répulsives carboxylates-carboxylates par la formation d'interactions ammoniums-carboxylates qui apparaissent comme plus stabilisantes (gain enthalpique) sur les composés où les carboxylates des phényles adjacents sont proches.

La même démarche a été effectuée sur les deux diastéréoisomères du trimères **II-A<sub>3</sub>**. En accord avec les résultats obtenus en dynamique moléculaire qui indique la présence de trois ammoniums dans un rayon de 10 Å autour du centre de gravité du macrocycle, il a été décidé de réaliser un calcul en absence et en présence de ces trois ammoniums (**tableau 7**).



		
<b>Diastéréoisomère</b>	<b>(pR)<sub>3</sub></b>	<b>(pR)<sub>2</sub>pS</b>
<b>Population (%) (Sans ammonium)</b>	48,6	51,4
<b>Population (%) (Avec ammonium)</b>	98,4	1,6

Tableau 7 : Récapitulatif des populations relatives des différents diastéréoisomères de **II-A<sub>3</sub>** obtenues à partir des énergies de stabilités déterminées par calculs DFT sur les composés sans et avec 3 contre ions ammoniums.

Ici aussi, la répartition des espèces varie entre le calcul réalisé sans et avec contre ions ammoniums. Contrairement à l'analyse réalisée le dyn[4]arène **I-A<sub>4</sub>**, une répartition équivalente des deux diastéréoisomères est obtenue pour le calcul sans ammonium. De plus, il apparaît que la présence d'ammoniums stabilise davantage le trimère homochiral **(pR)<sub>3</sub>** que l'hétérochiral **(pR)<sub>2</sub>pS**.

Il a été ensuite décidé de comparer les stabilités relatives des diastéréoisomères de **I-A<sub>4</sub>** et **II-A<sub>3</sub>** ensemble pour comparer cette population théorique avec celle observée par l'analyse en spectroscopie RMN du proton. Les calculs d'énergie par DFT prenant en compte le nombre total d'atomes présents dans le système, nous avons choisi comme paramètre l'énergie par unité monomérique pour prédire la répartition théorique, en utilisant la méthode décrite précédemment (**tableau 8**).







						
<b>Composé</b>	<b>(pR)<sub>4</sub></b>	<b>(pR)<sub>3</sub>pS</b>	<b>(pRpS)<sub>2</sub></b>	<b>(pR)<sub>2</sub>(pS)<sub>2</sub></b>	<b>(pR)<sub>3</sub></b>	<b>(pR)<sub>2</sub>pS</b>
<b>Population (%) (Sans ammonium)</b>	97,6	2,2	0	<i>En cours</i>	0,1	0,1
<b>Population (%) (Avec ammonium)</b>	0	0	21,8	0	78,2	0
<b>Population expérimentale (%)</b>	30,1	19,8	0	7,9	40,7	0

Tableau 8 : Comparaison de la répartition des populations expérimentales et théoriques pour les diastéréoisomères de **I-A<sub>4</sub>** et de **II-A<sub>3</sub>** obtenues à partir des calculs énergétiques réalisés en DFT avec ou sans contre ions ammoniums.

Il apparaît que les répartitions obtenues par calcul que ce soit avec et sans ammonium, ne coïncident pas avec celles déterminées par spectroscopie RMN du proton. Les paramètres de calculs utilisés ne semblent donc pas être appropriés pour décrire les conditions expérimentales. Cet écart peut être dû à l'absence de molécules d'eau implicites dans la sphère de solvation des diastéréoisomères de **I-A<sub>4</sub>** et **II-A<sub>3</sub>**. De ce fait, les interactions électrostatiques stabilisantes entre les molécules d'eau et les carboxylates qui diffèrent d'un

diastéréoisomère à l'autre ne sont pas prises en compte. Afin d'avoir une vision plus réaliste du système, il serait intéressant de placer quelques molécules d'eau explicites en périphérie des carboxylates lors des différents calculs. Au vu des résultats obtenus par l'analyse des différentes trajectoires de DM des diastéréoisomères de **I-A<sub>4</sub>**, il apparaît également judicieux d'introduire une molécule d'eau à l'intérieur de la cavité. Malheureusement par manque de temps, ces calculs n'ont pas encore pu être réalisés. Une autre hypothèse qui permettrait d'expliquer les écarts entre les populations déterminées expérimentalement et par le calcul pourrait être une différence dans l'état de protonation de différents diastéréoisomère de **I-A<sub>4</sub>** et **II-A<sub>3</sub>**. En effet, le pK<sub>a</sub> des différents groupements acide carboxylique est dépendant de la configuration de l'objet étudié. Certains diastéréoisomères pourraient donc être présents sous forme protoné au pH de travail, invalidant ainsi les calculs réalisés.

#### 3.1.3.4. Déformation de la cavité

Récemment au sein du laboratoire, une étude de l'ajustement induit par l'association a été réalisée par spectroscopie électronique de dichroïsme circulaire (ECD) entre le macrocycle **I-A<sub>4</sub>** de conformation homochirale et d'un analogue chiral de la cadavérine : la lysine carboxylamide **II-33**.<sup>[38]</sup> L'ECD s'appuie sur la capacité des molécules qui ont une activité optique (molécule chirale) d'absorber avec une amplitude différente la lumière polarisée circulaire droite et gauche.

Lors de l'analyse du composé homochiral racémique **I-A<sub>4</sub>** par ECD, aucun signal n'est obtenu. Cette observation confirme que cet objet est un mélange racémique configurationnel **(pR)<sub>4</sub>/(pS)<sub>4</sub>** et conformationnel en ce qui concerne la géométrie des ponts disulfures **(M/P)**. Néanmoins lors de l'ajout d'un équivalent de D-lysineNH<sub>2</sub> énantiopure **II-33a**, le spectre ECD présente un fort effet Cotton positif à 318 nm. Ce spectre ECD est complètement inversé lors de l'ajout d'un équivalent de L-lysineNH<sub>2</sub> **II-33b** énantiopure, avec un fort effet Cotton négatif (**figure 21**).

Une titration a été réalisée avec l'aide d'un équivalent d'un mélange des deux énantiomères et montre que l'excès énantiomérique est proportionnel à l'amplitude du spectre de dichroïsme circulaire (**figure 21**). L'ensemble des résultats de cette étude révèle que l'introduction d'un invité chiral stabilise préférentiellement un ou plusieurs des conformères de chaque énantiomères de configuration **(pR)<sub>4</sub>/(pS)<sub>4</sub>** (les configurations des phényles sont bloquées en solution). En outre, le signe de l'effet Cotton suggère un déplacement de la moyenne des angles dièdres C-S-S-C du composé **I-A<sub>4</sub>** vers une conformation **M** (conformères **MMMM** et **MMMP**) en présence de la D-lysineNH<sub>2</sub> et **P** (conformères **PPPP** et **PPPM**) en présence de la L-lysineNH<sub>2</sub>.<sup>[38]</sup>

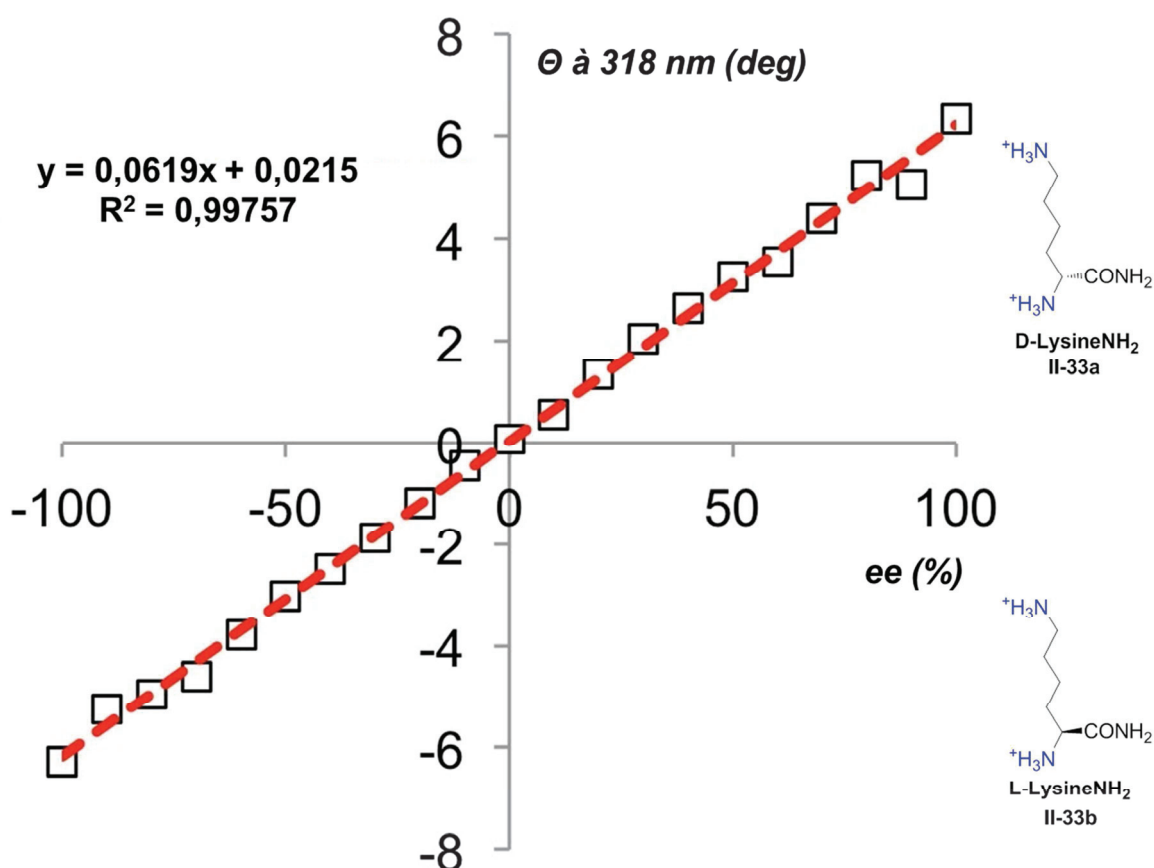


Figure 21 : Evolution de la valeur du spectre CD du dyn[4]arène I-A<sub>4</sub> à une longueur d'onde de 318 nm en fonction de l'excès énantiomères de LysineNH<sub>2</sub> présent dans le milieu. Les structures de la D-lysineNH<sub>2</sub> II-33a (spectre ECD positif à 318 nm si majoritaire) et de la L-lysineNH<sub>2</sub> II-33b (spectre ECD négatif si majoritaire) sont également données.

Pour rationaliser les résultats expérimentaux obtenus, c'est-à-dire relier le sens de l'effet Cotton à l'ajustement induit au niveau moléculaire, nous avons exploré la variation moyenne des angles dièdres C-S-S-C des dyn[4]arènes (**pR**<sub>4</sub>)/(**pS**)<sub>4</sub> par simulation en DM lors de l'ajout d'un invité chiral. Pour ce faire les calculs en DM ont été réalisés dans les mêmes conditions que celles décrites précédemment mais avec la L-lysineNH<sub>2</sub> **II-33b** qui forment comme les polyamines un complexe d'inclusion avec le récepteur. Seul le nombre de contre ions ammonium présent a été modifié afin de respecter l'électroneutralité globale du système. La simulation en présence de ces deux partenaires a été menée sur chaque diastéréoisomère de **I-A**<sub>4</sub> (et non uniquement sur les composés (**pR**<sub>4</sub>)/(**pS**)<sub>4</sub>). La même procédure a été menée pour déterminer la somme moyenne des angles dièdres C-S-S-C d'un composé (partie 3.1.3.2) mais cette fois-ci en présence de l'invité chiral L-lysineNH<sub>2</sub> **II-33b**. Cette valeur a ensuite été comparée avec celle précédemment calculée en l'absence d'invité (**tableau 9**).









	Composé	Angle dièdre moyen		Différence relative
		Récepteur seul	Avec la L-LysineNH <sub>2</sub>	
	(pR) <sub>4</sub>	81,9	85,9	4,0
	(pS) <sub>4</sub>	-80,9	-84,3	3,4
	(pR) <sub>3</sub> pS	17,3	20,9	3,6
	(pS) <sub>3</sub> pR	-27,3	-29,9	2,6
	(pR) <sub>2</sub> (pS) <sub>2</sub>	-23,9	-36,3	12,4
	(pRpS) <sub>2</sub>	-1,6	1,8	3,4

Tableau 9 : Récapitulatif des différentes sommes des moyennes des angles dièdres C-S-S-C du dyn[4]arène I-A<sub>4</sub> obtenues grâce au suivi de la variation de ces angles durant la simulation par dynamique moléculaire en présence ou en l'absence de L-LysineNH<sub>2</sub> II-33b. La différence de cette somme entre les objets vides et pleins est également représentée.

L'analyse de ces résultats indique que quel que soit le diastéréoisomère étudié, la différence d'angle dièdre entre le récepteur I-A<sub>4</sub> vide et le complexe en présence de l'invité chiral L-lysineNH<sub>2</sub> II-33b est faible. Il est peu probable qu'une déformation d'aussi faible amplitude puisse être responsable d'un signal d'ECD induit aussi important. Néanmoins, une campagne récente de cristallisation a permis d'obtenir une structure cristallographique du dyn[4]arène homochiral I-A<sub>4</sub> en présence de L-lysineNH<sub>2</sub> et indique une absence de déformation notable des angles dièdres C-S-S-C. De plus, ces analyses révèlent une rotation importante des unités phényles qui serait responsable de l'effet CD observé. La variation des angles dièdres moyens analysée par DM apparaît donc ne pas être le bon paramètre à prendre en compte.

## 3.2. Les dyn[n]arènes octacarboxylate I-A<sub>4</sub> et hexacarboxylate II-A<sub>3</sub> : Etudes de reconnaissance moléculaire

Dans la suite de ce chapitre, nous nous sommes concentrés sur l'étude du phénomène d'association en milieu aqueux neutre entre des  $\alpha,\omega$ -alkyle-diamines à la longueur de chaîne croissante et deux récepteurs de la famille des dyn[n]arènes I-A<sub>4</sub> et II-A<sub>3</sub>. Dans un premier temps des études expérimentales réalisées par d'autres membres du laboratoire seront mises en parallèles avec des études menées en chimie théorique par dynamique moléculaire afin de comprendre les phénomènes physiques responsables de l'affinité observée lors de l'association entre les partenaires. Nous analyserons ensuite plus en détails les différentes contributions responsables de la sélectivité observée lors de l'association entre le dyn[4]arène I-A<sub>4</sub> et une série d' $\alpha,\omega$ -alkyle-diamines à la longueur de chaîne croissante. Le rôle du phénomène de solvatation-désolvatation sera notamment mis en lumière.

### 3.2.1. Etudes expérimentales

#### 3.2.1.1. Reconnaissance moléculaire d' $\alpha,\omega$ -alkyle-diamines par I-A<sub>4</sub>

L'ensemble des études sur les propriétés d'association du dyn[4]arène homochiral I-A<sub>4</sub> (pR)<sub>4</sub>/(pS)<sub>4</sub> avec différentes  $\alpha,\omega$ -alkyle-diamines possédant un nombre d'unité méthyle (n) allant de 2 à 8, a été réalisé en milieu aqueux à pH 7,4 (figure 22). A ce pH, comme indiqué précédemment le dyn[4]arène I-A<sub>4</sub> est sous forme octacarboxylique. Considérant le pK<sub>a</sub> des différentes diamines testées,<sup>[39]</sup> il apparaît que dans ces conditions, les invités possédant de 3 à 8 unités méthylène soient présents majoritairement sous la forme di-ammonium (< 99%). Pour l'éthylène-1,2-diamine dont les pK<sub>a</sub> sont de 8,04 et 6,86, il y a coexistence des formes diamine (15%), mono-ammonium (66%) et di-ammonium (19%) en solution.

Il a été démontré par des analyses en spectroscopie RMN du proton que l'association entre ces différents partenaires a lieu sous la forme d'un complexe d'inclusion (figure 22). En effet, un fort blindage des signaux correspondant aux protons de la chaîne alkyle des invités est observé. Ce blindage, de l'ordre de - 2,5 ppm pour les protons en position centrale de la chaîne alkyle s'explique par la proximité du cône de blindage des unités phényles du récepteur I-A<sub>4</sub>.

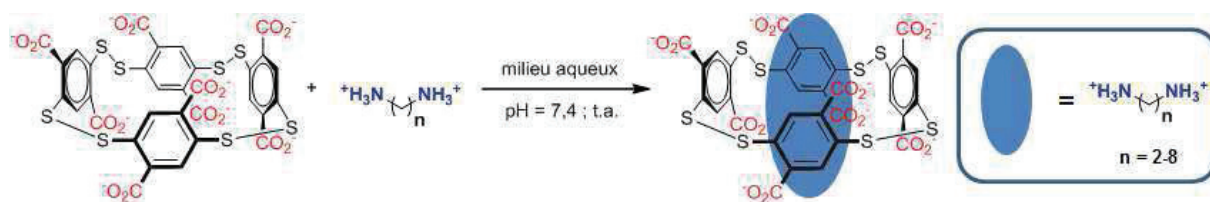


Figure 22 : Schéma représentant l'association entre le dyn[4]arène I-A<sub>4</sub> et une série d' $\alpha,\omega$ -alkyle-diamines à la longueur de chaîne carbonée croissante (n).

Afin d'avoir une caractérisation des différents paramètres thermodynamiques de l'association, une titration microcalorimétrique isotherme (ITC) entre les partenaires a été réalisée en milieu aqueux à pH 7,4 (tampon Tris, 200 mM). Le Tris a été choisi comme molécule tampon car son encombrement stérique ne permet pas l'interaction par inclusion à l'intérieur de la cavité du dyn[4]arène I-A<sub>4</sub>.

L'avantage de cette technique est qu'elle permet d'extraire la constante d'association ( $K_a$ ) et l'enthalpie d'association ( $\Delta_r^0H$ ) à partir desquelles on peut déduire l'enthalpie libre ( $\Delta_r^0G$ ) et l'entropie d'association ( $-T\Delta_r^0S$ ) selon l'équation 1 :

$$(1) \Delta_r^0G = -RT\ln(K_a) = \Delta_r^0H - T\Delta_r^0S$$

Cette série d'expériences révèle que la constante d'association varie de trois ordres de grandeur avec la longueur de la chaîne carbonée de l'invité pour être maximale pour l'hexane-1,6-diamine ( $n = 6$ ,  $K_a = 4,6 \cdot 10^7 \text{ M}^{-1}$ , **figure 23**). Lorsque l'on s'intéresse à l'enthalpie d'association, nous pouvons observer qu'elle est toujours de signe négative et décroît de façon monotone tout le long de la série des invités testés avec une amplitude de 32,7 kJ/mol allant de -5,0 kJ/mol pour l'éthylène-1,2-diamine à -37,7 kJ/mol pour l'octane-1,8-diamine. Pour ce qui est de l'entropie d'association, sa valeur est également toujours négative et croît avec la longueur de la chaîne carbonée de l'invité avec une amplitude de -15,8 kJ/mol. L'enthalpie libre d'association, résultante des deux derniers paramètres thermodynamiques, décroît quant à elle continuellement entre l'éthylène-1,2-diamine ( $\Delta_r^0G = -25,8 \text{ kJ/mol}$ ) et l'hexane-1,6-diamine ( $\Delta_r^0G = -43,6 \text{ kJ/mol}$ ) jusqu'à un palier pour les  $\alpha,\omega$ -alkyle-diamines de grandes tailles ( $n = 6-8$ ) à une enthalpie libre d'association de  $-43,0 \pm 0,5 \text{ kJ/mol}$ .

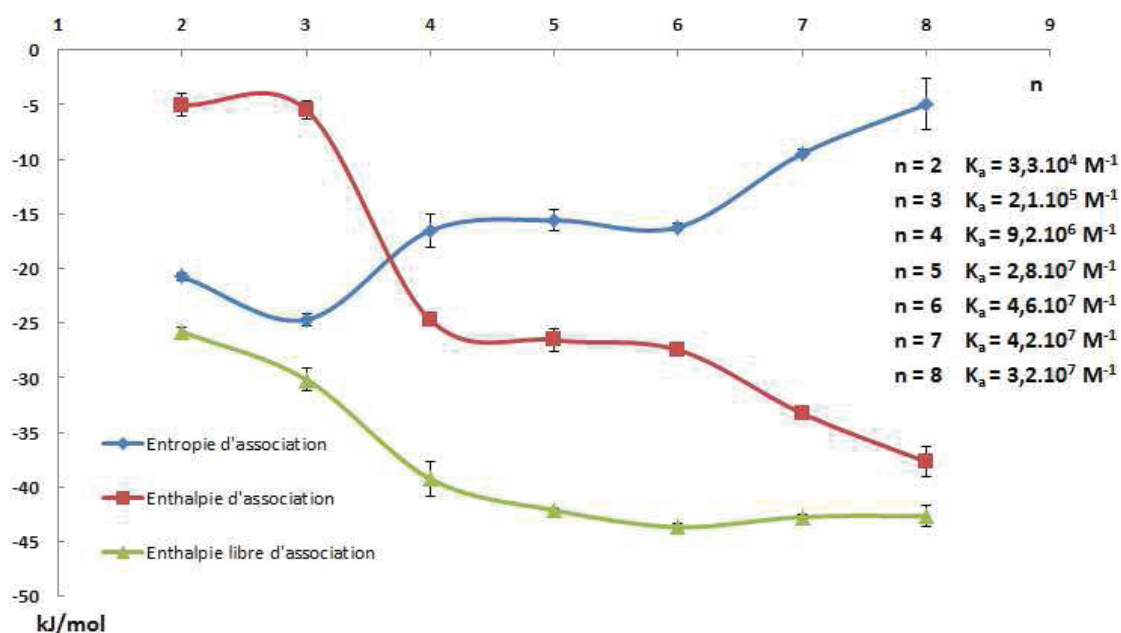


Figure 23 : Représentation graphique de l'évolution des différentes constantes thermodynamiques extraites des données ITC obtenues pour l'association entre I-A<sub>4</sub> et des  $\alpha,\omega$ -alkyle-diamines de taille croissante (n étant le nombre d'unités méthylène entre les ammoniums terminaux sur les invités). Les constantes d'associations sont également données.

L'ensemble de ces analyses a permis de montrer que le récepteur I-A<sub>4</sub> forme un complexe d'inclusion en présence des  $\alpha,\omega$ -alkyle-diamines testées. De plus, il apparaît que l'affinité entre les partenaires soit plus importante pour les  $\alpha,\omega$ -alkyle-diamines de grandes tailles avec un maximal pour l'hexane-1,6-diamine. Les contributions responsables de cette sélectivité seront analysées en détail dans la **partie 3.3** et notamment le rôle du phénomène de solvation/désolvation. Nous allons tout d'abord étudier l'influence de la structure du récepteur sur la complexation. Pour ce faire, une étude similaire a été réalisée en présence du dyn[3]arène II-A<sub>3</sub>.

### 3.2.1.2. Reconnaissance moléculaire d' $\alpha$ - $\omega$ -alkyle-diamines par I-A<sub>4</sub>

L'objet hexacarboxylate **II-A<sub>3</sub>** est le plus petit membre de la famille des dyn[n]arènes. Il a été récemment obtenu par le Dr. Marion Donnier-Maréchal au sein du laboratoire à partir de la brique moléculaire 1,4-dithiophenol-2,5-dicarboxylate **I-A** par auto-assemblage en présence 1,3,5-trisaminométhyle-2,4,6-éthylebenzène **II-41** comme « template » en milieu aqueux neutre (**figure 24**). En fin de réaction le produit précipite sous forme de capsule constituée du trimère **II-A<sub>3</sub>** et de deux molécules de « template » **II-41**. Un simple traitement acide permet de protoner le complexe, le « template » se solubilise sous forme de polyammonium et le dyn[3]arène **II-A<sub>3</sub>** reste sous forme solide. Une analyse, du solide isolé, en spectroscopie RMN du proton, réalisée en milieu aqueux, révèle la présence d'un seul signal qui correspond aux protons, tous équivalents, du diastéréoisomère homochiral (**pR<sub>3</sub>**)/(**pS<sub>3</sub>**) (**figure 24**).

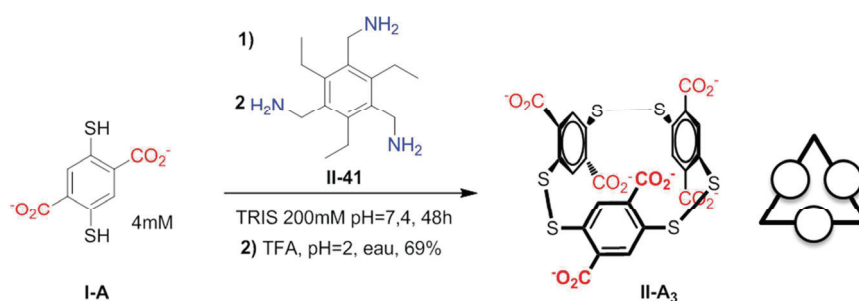


Figure 24 : Schéma de la synthèse du dyn[3]arène **II-A<sub>3</sub>** par auto-assemblage en présence de 1,3,5-trisaminométhyle-2,4,6-éthylebenzène **II-34** comme "template".

Comme décrit dans la partie 3.1.3.2, en milieu aqueux neutre, ce composé est présent à 95% sous la forme totalement déprotonée. Une étude par spectroscopie RMN du proton, dans ce milieu, en présence de dyn[3]arène **II-A<sub>3</sub>** et des différentes  $\alpha,\omega$ -alkyle-diamines indique un blindage des signaux correspondant à la chaîne aliphatique des invités. Néanmoins, ce blindage de l'ordre de -1,05 ppm pour les protons centraux est moins important que celui observé lors de l'association avec le dyn[4]arène **I-A<sub>4</sub>** ( $\Delta\delta = -2,5$  ppm). Compte tenu de cette information spectroscopique et de l'évaluation la taille de la cavité dont le diamètre maximal effectif de 2,4 Å est largement inférieur au diamètre de Van der Waals du carbone, il est raisonnable de conclure que la chaîne alkyle de l'invité n'est pas en contact direct avec l'ensemble des unités aromatiques du récepteur **II-A<sub>3</sub>**. Il n'y aurait donc pas de complexe d'inclusion mais plutôt une association en périphérie du macrocycle.

Un ensemble d'expériences d'ITC réalisé en milieu aqueux neutre (tampon Tris, pH 7,4) a permis de déterminer, avec une forte incertitude expérimentale, les constantes d'association en présence des différents partenaires ainsi que les enthalpies libres d'association (**figure 25**). L'analyse de ces données montre une constante d'association de l'ordre de 10<sup>3</sup> M<sup>-1</sup> tout le long de la série des  $\alpha,\omega$ -alkyle-diamines. Aucune sélectivité n'est donc observée en présence de ces invités. La forte incertitude expérimentale est due au faible dégagement de chaleur observée à forte concentration proche de la limite de solubilité du macrocycle.

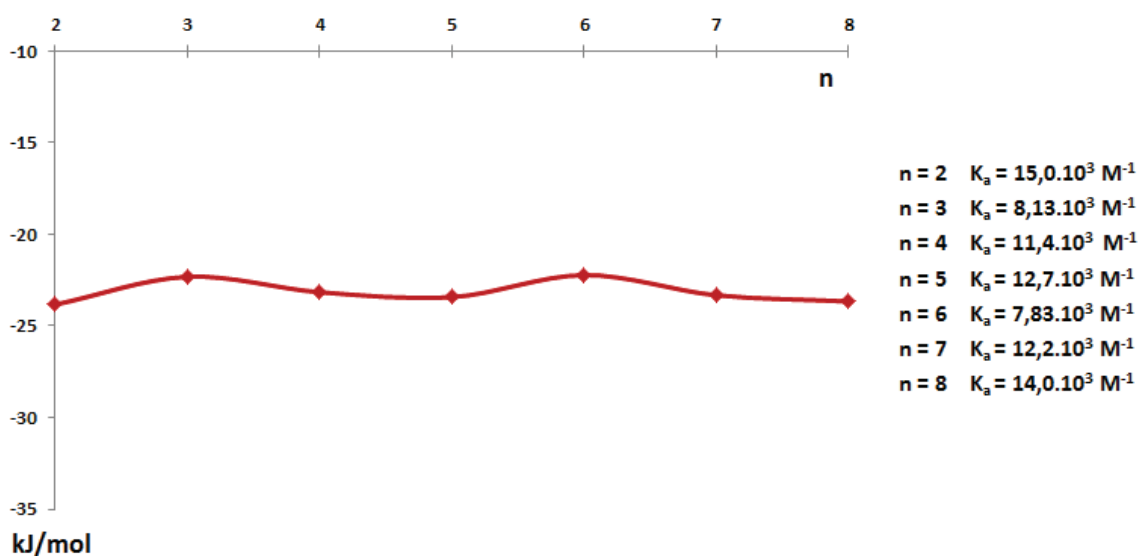


Figure 25 : Représentation graphique de l'évolution de l'enthalpie libre d'association extraite des données ITC obtenue lors de l'association entre II-A<sub>3</sub> et des α,ω-alkyle-diamines de taille croissante des (n étant le nombre d'unités méthylène entre les ammoniums terminaux sur les invités). Les constantes d'associations sont également données.

Il apparaît donc que l'association entre le dyn[3]arène II-A<sub>3</sub> et les différentes α,ω-alkyle-diamines se fait par appariement ammoniums-carboxylates en périphérie du macrocycle. Du fait de la faible affinité observée entre les différents partenaires et de la forte incertitude associée, les données thermodynamiques n'ont pas été exploitées pour ce macrocycle.

L'ensemble des études expérimentales a permis de révéler une affinité de plusieurs ordres de grandeurs supérieurs dans le cas de l'inclusion (I-A<sub>4</sub>) de l'invité par rapport à une association externe (II-A<sub>3</sub>). Afin d'avoir des informations structurales sur les différents complexes formés, une étude en chimie théorique par dynamique moléculaire a été réalisée.

### 3.2.2. Etudes structurales

#### 3.2.2.1. Complexe formé avec le dyn[4]arène I-A<sub>4</sub>

Les calculs par dynamiques moléculaires sur les complexes ont été réalisés suivant la même procédure que celle décrite pour les différents diastéréoisomères de I-A<sub>4</sub> (partie 3.1.3.2). Néanmoins, pour ces calculs, les différents invités ont été préalablement placés à l'intérieur de la cavité en prenant soin de minimiser les interactions entre les différents partenaires grâce à l'outil de modélisation moléculaire xleap du logiciel Amber12 Molecular Dynamics.<sup>[35]</sup> Par soucis d'homogénéité, nous avons considéré que l'ensemble des α,ω-alkyle-diamines était présent sous la forme de di-ammonium. Même si les conditions expérimentales impliquent la présence de l'éthylène-1,2-diamine sous forme diamine (15%), mono-ammonium (66%) et di-ammonium (19%) en solution, il est vraisemblable que les interactions électrostatiques entre I-A<sub>4</sub> et ce partenaire soient plus favorables avec la forme di-ammonium et que l'association modifie le pK<sub>a</sub> des amines en les rendant plus basiques.<sup>[40]</sup> Un échantillonnage conformationnel des différents complexes est obtenu après traitement des simulations par DM (partie expérimentale, page 142). Seules les conformations majoritaires sont représentées sur la **figure 26**.

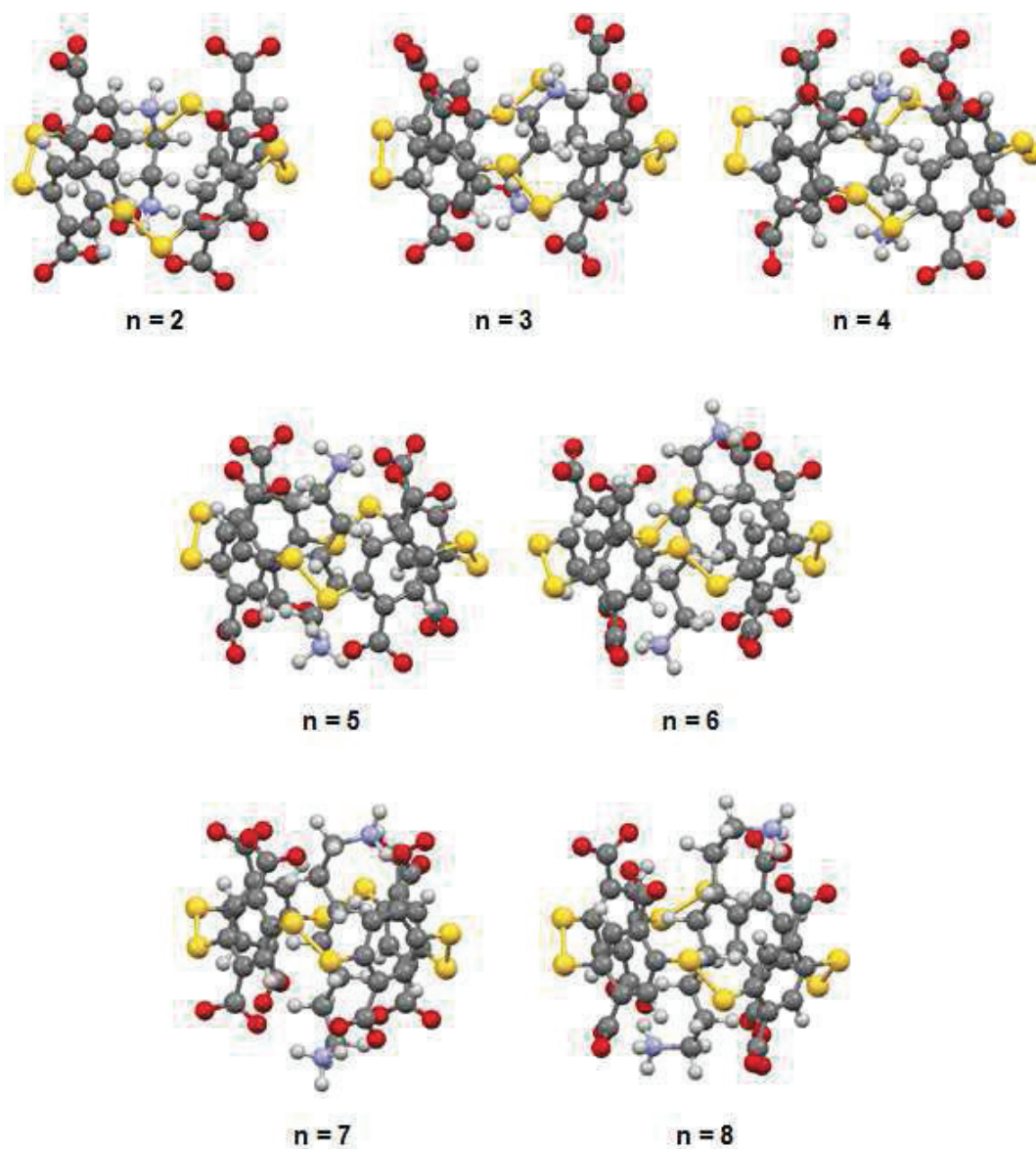


Figure 26 : Représentation boules et bâtonnets des conformations majoritaires issues de l'échantillonnage de la simulation par DM du complexe formé par le composé homochiral I-A<sub>4</sub> et les différentes  $\alpha,\omega$ -alkyle-diamines de longueur de chaîne (n) croissante. Les molécules d'eau et les ammoniums ont été omis pour plus de clarté.

L'analyse des structures issues du traitement de la DM met en évidence pour les  $\alpha,\omega$ -alkyle-diamines de grandes tailles (n = 6, 7, 8), un repliement des extrémités dépassant la cavité du macrocycle comme cela a déjà été observé lors de l'association avec les spermines et I-A<sub>4</sub>.<sup>[7]</sup> Ce recourbement permettrait une optimisation des appariements carboxylates-ammoniums terminaux. Afin d'obtenir plus d'observables moléculaires de cette distorsion, une moyenne de la valeur des différents angles dièdres de l'invité à l'intérieur de la cavité le long de la simulation par DM a été déterminée (partie expérimentale, page 143). Le plan de symétrie des diamines coïncide avec le plan moyen du cavitand pour des chaînes carbonées de taille (n) inférieure à six unités. Pour un n supérieur ou égal à six, une désymétrisation de l'invité est observée (partie expérimentale, page 143). Ce phénomène s'explique par un recourbement plus important d'une des extrémités de l'invité par rapport à l'autre, sans doute pour maximiser un des appariements carboxylates-ammonium. Il est à noter que la même expérience a été réalisée sur l'invité pris seul et qu'aucune désymétrisation de la molécule n'a été observée (partie expérimentale, page 143).

Une analyse complémentaire a été réalisée sur la variation de la distance entre le centre de gravité du système et les extrémités ammoniums de l'invité (partie expérimentale, pages 143-144). Cette analyse montre une variation de cette distance le long de la DM pour l'ensemble des invités testés, de 0,25 Å pour l'éthylène-1,2-diamine à 0,83 Å pour l'hexane-1,6-diamine (variation maximale). Il apparaît donc qu'une certaine mobilité translationnelle de l'invité selon l'axe de la cavité est conservée après l'association. Pour le moment, l'évolution de cette variation avec l'augmentation de la taille de l'invité n'a pas encore pu être expliquée.

### 3.2.2.2. Complexe formé avec le dyn[3]arène II-A<sub>3</sub>

Les calculs menés en DM ont été réalisés suivant la même procédure que celle décrite dans la partie 3.2.2.1. Néanmoins ici, les invités ont été placés artificiellement de manière aléatoire en périphérie du macrocycle. Comme pour l'association en présence du composé I-A<sub>4</sub>, nous avons considéré que l'ensemble des  $\alpha,\omega$ -alkyle-diamines était présent sous la forme de di-ammonium. Un échantillonnage conformationnel des différents complexes est obtenu après traitement des simulations par dynamique moléculaire (partie expérimentale, page 142). Seules les conformations majoritaires sont représentées sur la **figure 27**.

L'analyse des structures des différents complexes montre des modes d'association variables en fonction de la longueur de la chaîne carbonée de l'invité. Pour des chaînes de taille 2 et 3, les deux ammoniums de l'invité forment des ponts salins avec les carboxylates de la même couronne du récepteur (**figure 27, mode 1**). Avec l'augmentation de la chaîne carbonée ( $n = 4, 5$ ), la pénalité entropique rotationnelle de l'invité semble être supérieure au gain enthalpique procuré par un pont salin supplémentaire (**figure 27, mode 2**). Lors de l'association entre le dyn[3]arène II-A<sub>3</sub> et les  $\alpha,\omega$ -alkyle-diamines de grande taille ( $n = 6-8$ ) deux modes d'association sont observés. L'un correspond à l'interaction de seulement un ammonium de l'invité avec une des couronnes du macrocycle (**figure 27, mode 3a**). Le second mode engage l'interaction des deux extrémités ammoniums avec les différentes couronnes du macrocycle II-A<sub>3</sub> (**figure 27, mode 3b**). Ce mode d'association minoritaire pour l'hexane-1,6-diamine devient majoritaire pour les  $\alpha,\omega$ -alkyle-diamines de taille 7 et 8 (partie expérimentale, page 142).

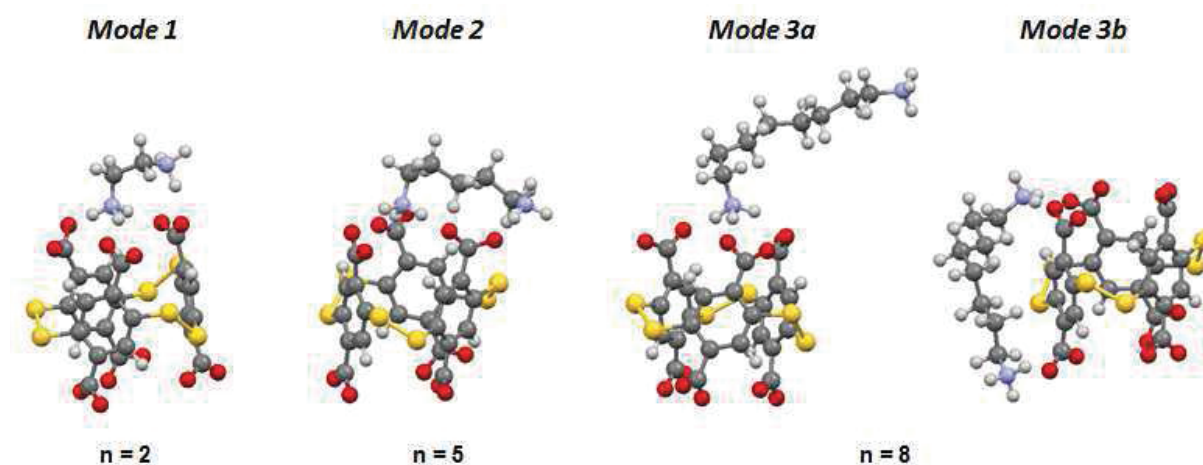


Figure 27 : Illustration boules et bâtonnets des différents modes d'association du dyn[3]arène II-A<sub>3</sub> en présence d' $\alpha,\omega$ -alkyle-diamines de longueur de chaîne variable. Seuls les complexes formés entre II-A<sub>3</sub> et l'éthylène-1,2-diamine ( $n=2$ ), la pentane-1,5-diamine ( $n=5$ ) et l'octane-1,8-diamine ( $n=8$ ) sont représentés car ils sont révélateurs des différents modes d'association observés. Les molécules d'eau et les ammoniums ont été omis pour plus de clarté.

Différents modes d'association sont donc observables en fonction de la longueur de la chaîne carbonée de l'invité. Néanmoins, malgré les différents modes d'association entre ces partenaires aucune sélectivité n'est observée le long de la série des  $\alpha,\omega$ -alkyle-diamines pour le macrocycle **II-A<sub>3</sub>**. Nous avons ensuite déterminé les différents paramètres thermodynamiques de l'association à partir des simulations réalisées par DM afin d'analyser si les enthalpies libres associées à ces modes d'association étaient effectivement similaires à celles déterminées par expérience ITC.

Les différentes contributions thermodynamiques ont été estimées en utilisant l'approche MM-GBSA ou MM-PBSA (*molecular mechanics energies combined with Poisson-Boltzmann ou generalized Born and surface area continuum solvation*). Ces différentes méthodes seront expliquées plus en détail dans la partie 3.3.2. Ces deux méthodes de calculs donnant des résultats similaires, seuls les résultats issus de la méthode MM-GBSA seront exposés, les autres seront présentées en partie expérimentale (pages 146-147). Une comparaison entre l'enthalpie libre d'association déterminée par ITC et celle par cette méthode montre que ces énergies sont du même ordre de grandeur ( $\sim -25$  kJ/mol) et suivent une tendance similaire indiquant une absence de sélectivité (**figure 28**). Compte tenu de cette absence de sélectivité et de la forte incertitude de calcul (**figure 28**, barre d'erreur bleu), aucune décomposition en contributions entropiques/enthalpiques ne sera proposée et discutée pour cette association. Nous pouvons néanmoins supposer, du fait de la similitude des tendances observées pour l'évolution des énergies déterminées expérimentalement et par le calcul, que les modes d'associations entre les partenaires observés par DM sont représentatifs des structures des différents complexes formés.

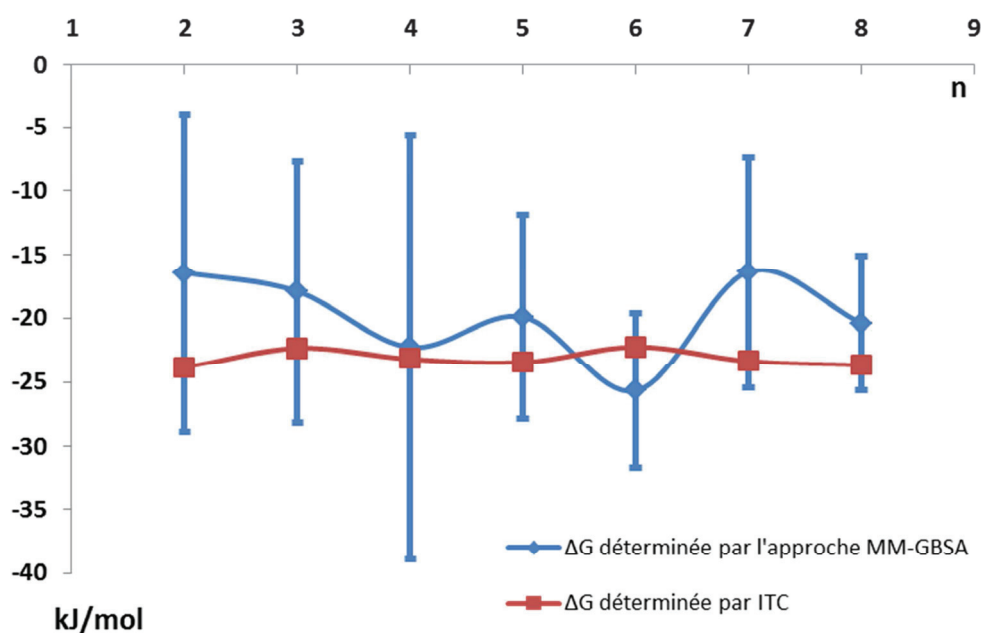


Figure 28 : Comparaison entre les enthalpies libres d'association déterminées par ITC (courbe rouge) et par l'approche MM-GBSA (courbe bleu) pour l'association entre **II-A<sub>3</sub>** et des  $\alpha,\omega$ -alkyle-diamines de taille de chaîne carbonée croissante ( $n$  = nombre de groupements méthylène entre deux ammoniums).



### 3.2.3. Les dyn[n]arènes I-A<sub>4</sub> et II-A<sub>3</sub> : des associations avec des α,ω-alkyle-diamines de nature différentes

L'ensemble des expériences présentées, nous a permis d'avoir une compréhension fine du phénomène d'association entre différents dyn[n]arènes chargés (**I-A<sub>4</sub>** et **II-A<sub>3</sub>**) et une série d'α,ω-alkyle-diamines de taille variable dans l'eau. Par spectroscopie RMN du proton, le déblindage puissant exercé par les noyaux aromatiques constituant le macrocycle, couplé aux simulations structurales (cavité de taille suffisante ou non pour accueillir un invité aliphatique) ont été utilisés pour discriminer la géométrie des différents complexes formés.<sup>[41]</sup> Ces éléments permettent d'affirmer que l'association entre **I-A<sub>4</sub>** et les différents invités testés a lieu par inclusion alors que pour **II-A<sub>3</sub>** elle se déroule *via* la surface externe du cyclophane. En outre, ces différentes topographies d'association semblent avoir un impact crucial sur la force de l'association<sup>[42]</sup> mais également sur la sélectivité. En effet, l'association par inclusion (**I-A<sub>4</sub>**), permet d'atteindre une affinité plus importante et plus contrastée vis-à-vis de partenaires de tailles variables ( $K_a = 10^4 \text{ M}^{-1}$  à  $10^7 \text{ M}^{-1}$ ) et une sélectivité marquée en faveur des invités de grande taille (**figure 29**). Une affinité moindre ( $K_a = 10^3 \text{ M}^{-1}$ ) et aucune sélectivité n'est observée pour l'association *via* la surface externe (**II-A<sub>3</sub>**) (**figure 29**). Cette différence d'affinité s'explique par une désolvatation partielle et constante des invités lors de l'association *via* la surface externe à laquelle est associé un gain entropique moindre. Pour l'association par inclusion, la forte affinité observée en présence des α,ω-alkyle-diamines s'explique par l'éjection d'une molécule d'eau frustrée de la cavité du tétramère **I-A<sub>4</sub>** (effet hydrophobe non classique), mais également par une désolvatation importante et variable des invités modulant les facteurs enthalpiques et entropiques associés. Dans la suite de ce chapitre, ces différents facteurs seront analysés en détail afin de rationaliser la sélectivité observée expérimentalement lors de l'association entre les α,ω-alkyle-diamines et le récepteur **I-A<sub>4</sub>**.

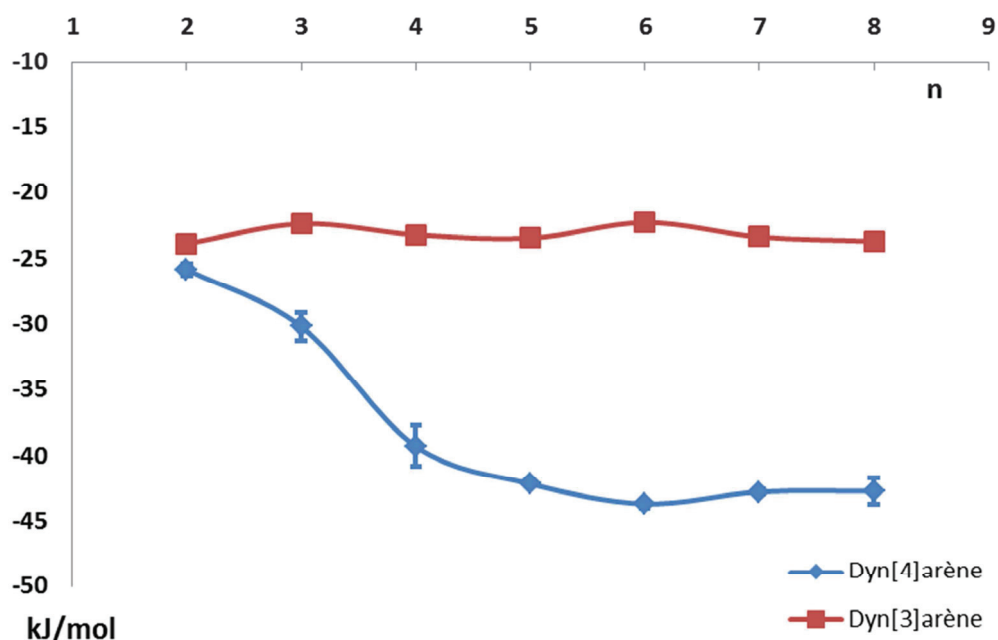


Figure 29 : Comparaison entre les enthalpies libres d'association pour les associations entre une série d'α,ω-alkyle-diamines de longueur de chaîne croissante et différents récepteurs : I-A<sub>4</sub> (courbe bleue) et II-A<sub>3</sub> (courbe rouge).

### 3.3. Phénomènes mis en jeu dans l'association moléculaire entre le dyn[4]arène I-A<sub>4</sub> et des $\alpha,\omega$ -alkyle-diamines de taille croissante

#### 3.3.1. Décomposition énergétique du phénomène d'association moléculaire

L'analyse des différentes contributions énergétiques mises en jeu lors d'une association moléculaire reste un problème complexe à ce jour. Pour appréhender ces différentes forces motrices de manière explicite, le phénomène d'association moléculaire peut être artificiellement décomposé en une succession d'étapes élémentaires fictives: (1) désolvatation des différents partenaires, (2) association en phase gaz, (3) solvatation du complexe formé. Ces différentes étapes sont caractérisées par des grandeurs énergétiques enthalpiques et entropiques qui peuvent être favorables ou défavorables au phénomène global (**figure 30**).

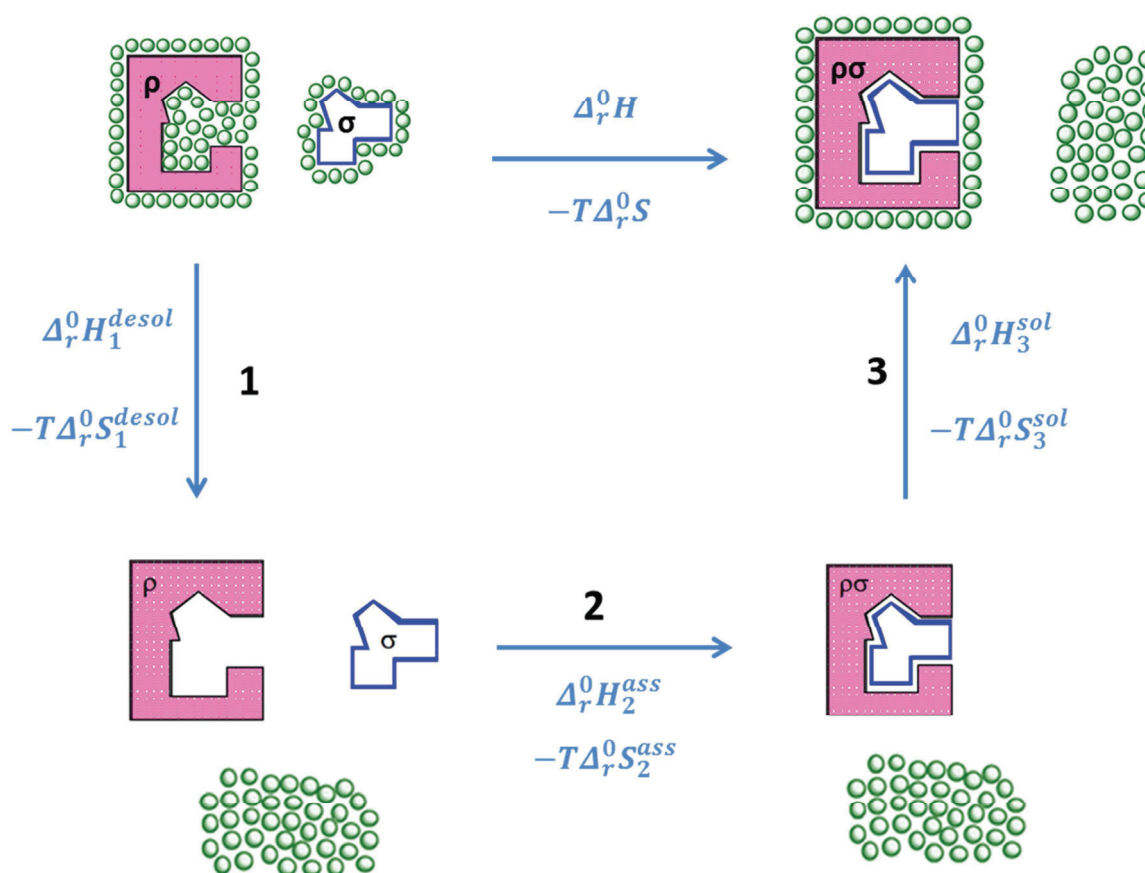


Figure 30 : Représentation schématique du phénomène d'association décomposé en étape élémentaire (1) Désolvatation des partenaires (2) Association en phase gaz (3) Solvatation du complexe formé. p représente le récepteur,  $\sigma$  l'invité,  $p\sigma$  le complexe.

Les paramètres énergétiques peuvent se décomposer de la manière suivante :

$$\Delta_r H_{ass} = \Delta_r H_1^{desol} + \Delta_r H_2^{ass} + \Delta_r H_3^{sol}$$

$$-T\Delta_r S_{ass} = (-T\Delta_r S_1^{desol}) + (-T\Delta_r S_2^{ass}) + (-T\Delta_r S_3^{sol})$$

Si l'on s'intéresse plus particulièrement aux termes enthalpiques, la première étape ( $\Delta_r H_1^{desol}$ ) correspond à la rupture d'interactions électrostatiques *a priori* stabilisante entre le solvant et les composants individuels du système étudié.

Dans l'eau en présence de partenaires chargés, ces interactions ont principalement lieu avec les parties polaires des partenaires et leur rupture a un coût enthalpique. L'éjection de la cavité du récepteur d'une ou plusieurs molécules d'eau frustrées lors de l'association avec un invité constitue également un gain enthalpique. Ce phénomène appelé « effet hydrophobe non classique » est notamment observé sur les cyclodextrines et les cyclophanes.<sup>[43-44]</sup> La désolvatation s'accompagne également par la formation d'interactions stabilisantes eau-eau. Dans l'étape 2, la formation d'interaction électrostatique en phase gaz entre les partenaires entraîne un gain enthalpique ( $\Delta_r^0 H_2^{ass}$ ), favorable à l'association. Il en va de même pour la solvatation du complexe formé qui implique la formation d'interactions stabilisantes notamment entre les parties polaires du complexe et les molécules d'eau ( $\Delta_r^0 H_3^{sol}$ ).

D'un point de vue entropique, des pénalités liées à la perte des degrés de liberté de premier ordre (rotation et translation) et de second ordre (rotation interne et vibration) notamment de l'invité, dans le cas d'une association entre un macrocycle et un invité de petite taille, sont attendues ( $(-T\Delta_r^0 S_2^{ass})$  de signe positif (donc  $\Delta_r^0 S_2^{ass}$  négatif)). Les étapes élémentaires 1 et 3, quant à elles, correspondent à la libération/immobilisation de molécules d'eau entre l'état dissocié et associé des partenaires entraînant une augmentation du désordre au sein du système. En effet, l'association de l'invité dans la cavité du récepteur entraîne un relargage de molécule dans le milieu (effet hydrophobe classique) et donc un regain de mobilité pour celles-ci associé à un gain entropique ( $-T\Delta_r^0 S_1^{desol}$ ).<sup>[43-44]</sup> Il est également à noter que l'immobilisation d'une partie des molécules de solvant à lieu lors de la resolvatation du complexe ( $-T\Delta_r^0 S_3^{sol}$ ) entraînant une pénalité entropique. Ce phénomène pris dans son ensemble (étape 1 et 3) correspond à un regain de mobilité d'une partie des molécules de solvant présent sur les partenaires avant association et est donc associé à un gain entropique.

A partir de calculs réalisés par dynamique moléculaire nous avons souhaité déterminer parmi ces contributions celles qui guident la sélectivité et l'affinité de la complexation. Pour ce faire les paramètres thermodynamiques ont été calculés par chimie théorique à partir de simulations réalisées en dynamique moléculaire et comparés avec ceux déterminés expérimentalement.

### 3.3.2. Calculs des paramètres thermodynamiques

Les différentes grandeurs thermodynamiques de cette association ont été quantifiées en utilisant les approches MM-PBSA ou MM-GBSA communément utilisées pour l'association entre une petite molécule et une macromolécule biologiques.<sup>[45]</sup> Ces méthodes permettent de déterminer d'une part l'enthalpie du complexe en présence du solvant et d'autre part en séparant artificiellement les différents partenaires du complexe, les enthalpies des partenaires pris individuellement dans le solvant. Selon le même procédé, l'entropie du complexe et des différents partenaires est déterminée en phase gaz. Ces différents paramètres thermodynamiques de l'association ont été obtenus à partir des trajectoires des DM correspondantes. Du fait de la similitude des résultats obtenus avec les deux méthodes employées, seuls les résultats issus de la méthode MM-GBSA seront exposés, les autres seront présentés en partie expérimentale (page 145).

L'analyse des différents paramètres thermodynamiques déterminés par les calculs permet de mettre en lumière une évolution des valeurs de l'enthalpie et de l'entropie très proche de la tendance expérimentale. En revanche on observe un écart important sur les valeurs absolues de ces différents paramètres thermodynamiques (partie expérimentale, page 144). En effet, on peut noter une surestimation de l'entropie mais également une sous-estimation de l'enthalpie par rapport à celle déterminée expérimentalement. On préférera donc représenter les différences d'enthalpie, d'enthalpie libre et d'entropie d'association par rapport à une référence en l'occurrence la pentane-1,5-diamine (**figure 31**).

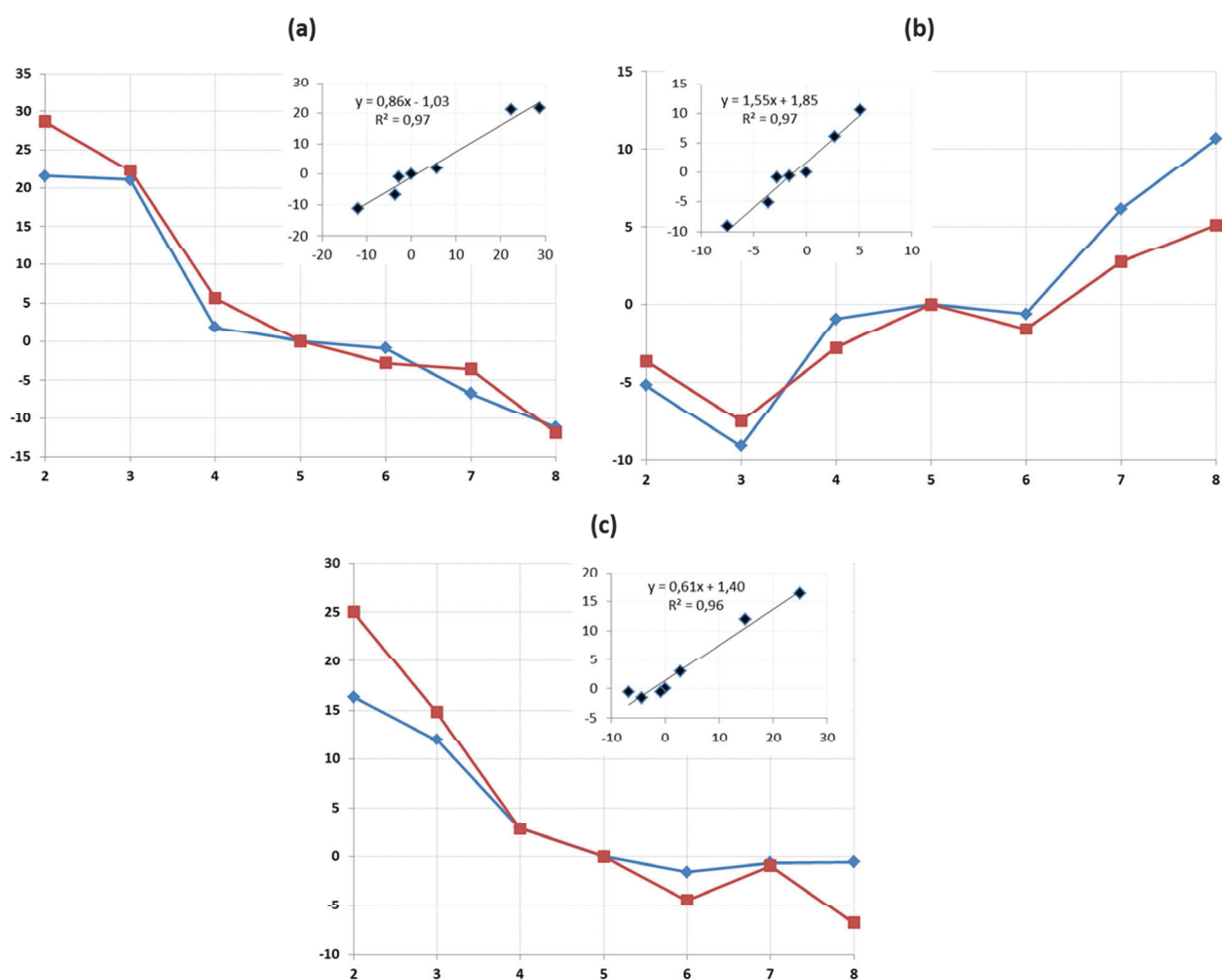


Figure 31 : Comparaison entre les mesures déterminées expérimentalement (bleu) et par le calcul (rouge) des (a)  $\Delta\Delta_r H$ , (b)  $-T\Delta_r S$  et (c)  $\Delta\Delta_r G$  en kJ/mol à 298 K lors de l'association entre le récepteur I-A<sub>n</sub> et les  $\alpha,\omega$ -alkyle-diamines testées (n = nombre de groupements méthylène entre les deux ammoniums) avec la pentane-1,5-diamine (n = 5) comme référence. Encadré : corrélations directes entre les valeurs expérimentales et théoriques en kJ/mol.

L'utilisation de l'approche MM-GBSA (ou MM-PBSA) pour déterminer les grandeurs thermodynamiques comprend certaines approximations permettant d'expliquer l'écart entre les données mesurées expérimentalement et obtenues par le calcul. Lors du calcul d'association seule l'entropie conformationnelle des partenaires est comptabilisée ( $-T\Delta_r S_2^{ass}$ ). Avec ces deux méthodes, il est impossible de prendre en compte le gain entropique découlant de la libération de molécules lors de la désolvatation des partenaires dissociés ( $-T\Delta_r S_1^{desol}$ ) et la pénalité entropique issue de la resolvatation des partenaires associés ( $-T\Delta_r S_3^{sol}$ ).<sup>[45]</sup>

Pour le calcul de l'enthalpie d'association, l'approximation vient du fait que dans cette méthode les deux partenaires du complexe sont séparés artificiellement pour calculer leur enthalpie d'association. L'ajustement de la structure du macrocycle induite par la présence de l'invité (pénalité enthalpique) n'est donc pas pris en compte. Pour notre système cette déformation peut être observée en prenant comme observable la distance entre les soufres **S1** et **S2** sur la structure du macrocycle **I-A<sub>4</sub>** (**figure 32**). En absence d'invité (**figure 32a**) cette distance est de 12,5 Å et décroît très nettement en présence d'invité au sein de la cavité du macrocycle pour atteindre une valeur de 9,3 Å (**figure 32b**), montrant ainsi l'ajustement de la structure du macrocycle induite par la présence d'un invité.

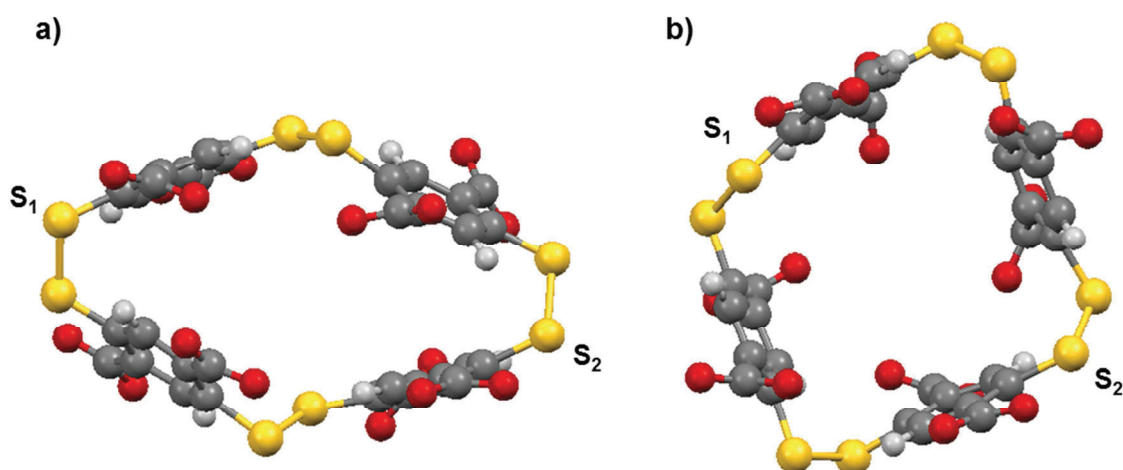


Figure 32 : Représentation en boules et bâtonnets de la structure (a) du dyn[4]arène I-A<sub>4</sub> seul et (b) du dyn[4]arène après l'inclusion d'un invité. Pour plus de clarté l'invité présent à l'intérieur de la cavité a été omis.

L'analyse des grandeurs thermodynamiques montre que l'évolution de ces différents paramètres avec l'augmentation de la chaîne carbonée de l'invité suit la même tendance expérimentalement et par le calcul. Il apparaît donc que les données recueillies par modélisation en DM soit adaptées pour faire des comparaisons relatives entre les données thermodynamiques des différents complexes formés entre **I-A<sub>4</sub>** et les invités testés. Par conséquent, des informations énergétiques et structurales relatives peuvent être extraites des données afin d'obtenir une explication sur les tendances observées expérimentalement (notamment l'affinité et la sélectivité et leur origine au niveau moléculaire). Avant d'analyser ces différents paramètres thermodynamiques nous avons souhaité évaluer qualitativement dans quelle mesure la solvatation jouait un rôle prépondérant dans l'association ou si cette association pouvait être rationalisée à l'aide d'un modèle sans solvant de type « clef-serrure ».

### 3.3.3. Le modèle « clef-serrure »

En 1894 Emil Fisher émet l'hypothèse de l'importance de la complémentarité géométrique et électronique pour la reconnaissance entre une enzyme et ses substrats, qu'il nomme modèle « clef-serrure ». Depuis, ce modèle simple et intuitif a largement permis de comprendre l'efficacité de la reconnaissance moléculaire d'invités à partir de récepteurs synthétiques. Formellement, lors de la formation d'un complexe d'inclusion, l'association devrait être plus efficace pour un invité dont la forme et la taille permet une occupation maximale de la cavité

et dont les caractéristiques électroniques sont complémentaires à celles du partenaire. Dans le cas du dyn[4]arène **I-A<sub>4</sub>**, une  $\alpha,\omega$ -alkyle-diamine occupant l'ensemble de la cavité et dont la longueur permet de minimiser la distance ammonium-carboxylate sur chacune des deux couronnes semble, d'après ce modèle, optimale.

Afin de relier ces paramètres (taux d'occupation de la cavité, distance entre groupement de charge opposée) sur l'entropie et l'enthalpie d'association, différentes analyses ont été menées sur les simulations par DM des complexes. Pour obtenir un paramètre électrostatique caractéristique, il est possible, en supposant que les interactions soient principalement de type coulombienne (électrostatique) et que la constante diélectrique du milieu soit homogène, d'utiliser la loi de Coulomb **(2)** ( $\epsilon = 78,5$  est la constante diélectrique de l'eau,  $\epsilon_0$  la permittivité du vide et  $q$  les charges respectives du récepteur et de l'invité et  $r$  la distance entre les sites d'association). En effet, étant donné que la force de l'interaction est proportionnelle à l'inverse de la distance des sites d'association, si l'association est purement de nature électrostatique l'association devrait être maximale lorsque ce paramètre est maximal. Un suivi de la variation de la distance ammoniums-carboxylates a donc été réalisé sur les deux couronnes des complexes diamine dyn[4]arène **I-A<sub>4</sub>**. La moyenne de l'inverse de ces distances a été sommée sur tous les couples ammonium-carboxylate pour obtenir ce paramètre électrostatique caractéristique (**courbe rouge, figure 33**).

$$(2) E = -\frac{1}{4\pi\epsilon\epsilon_0} \times \frac{q_+q_-}{r}$$

Une bonne complémentarité entre les partenaires implique également une occupation optimale de la cavité du récepteur. En effet, si l'invité n'occupe qu'une petite partie du volume de la cavité, l'espace manquant est comblé par des molécules d'eau, avec une pénalité associée sous forme d'effet hydrophobe. Il en va *a priori* de même lorsque l'invité dépasse la cavité, les extrémités dépassantes étant entourées de molécules d'eau. Un paramètre quantifiant cette amplitude de l'exposition au solvant a pu être obtenu en calculant l'aire de la surface accessible au solvant (SASA : Solvent Accessible Surface Area) (partie expérimentale, page 150). Pour les différents complexes formés, l'aire de cette surface a été obtenue en utilisant la commande de mesure de VMD<sup>[46]</sup> (Visual Molecular Dynamics) avec un rayon de sonde de 1,4 Å (**courbe bleu, figure 33**).

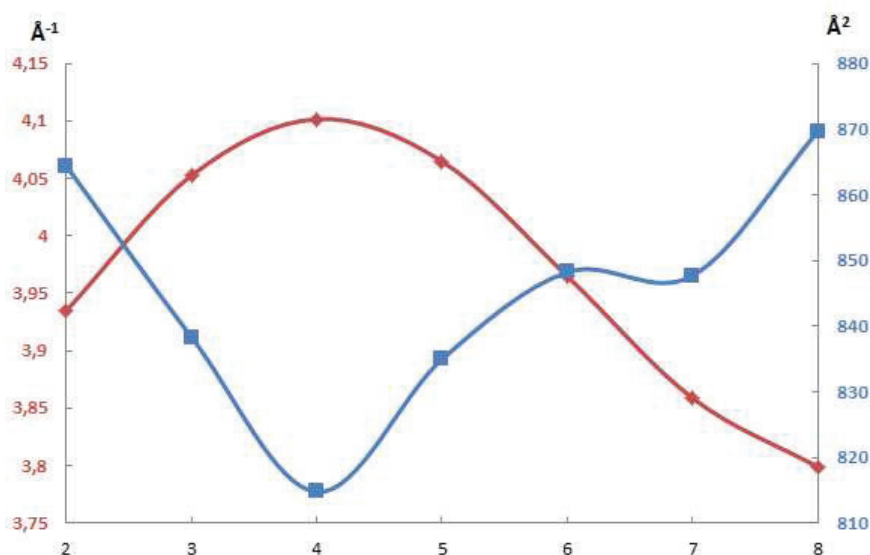


Figure 33 : Graphique comparatif de la SASA (courbe bleu) et de la somme de l'inverse de la distance carboxylate-ammonium ( $\Sigma(1/r_{i,j})$ ) moyennée sur toute la simulation par DM (courbe rouge) pour les différents complexes formés entre le composé homochiral I-A<sub>4</sub> et les différentes  $\alpha$ - $\omega$ -alkyle-diamines.

L'analyse de ces deux paramètres (figure 33) révèle un optimum dans la distance ammonium-carboxylate et un minimum pour la SASA pour le complexe formé à partir de la butane-1,4-diamine. Toutefois, les données thermodynamiques déterminées par ITC, montrent une meilleure affinité du dyn[4]arène I-A<sub>4</sub> pour les  $\alpha,\omega$ -alkyle-diamines de grande taille avec un optimum pour l'hexane-1,6-diamine ( $K_a = 4,6 \cdot 10^7 \text{ M}^{-1}$ ), supérieure à celle déterminée pour la butane-1,4-diamine ( $K_a = 9,2 \cdot 10^6 \text{ M}^{-1}$ ). Il apparaît donc que le modèle « clef-serrure » ne soit pas adéquat pour expliquer la sélectivité observée entre ces différents partenaires chargés et fortement hydrophiles en solution aqueuse. Un modèle plus complet doit être proposé, tenant notamment compte des phénomènes de désolvatation/solvatation, c'est-à-dire de l'association avec le solvant comme un phénomène de compétition. Afin de mieux rationaliser cette contribution, les différents paramètres thermodynamiques ont été quantifiés pour chaque étape élémentaire virtuelle décrite à la figure 30.

### 3.3.4. Décomposition du terme entropique

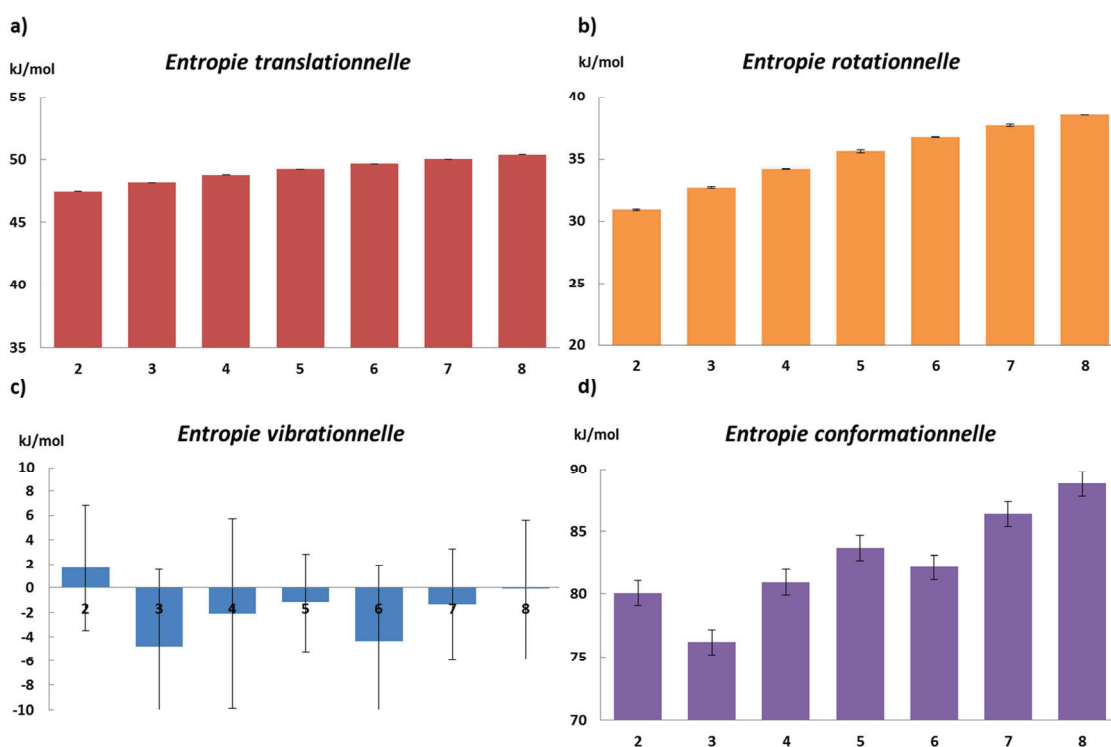
#### 3.3.4.1. Entropie en phase gaz

Comme mentionné précédemment, le traitement par l'approche MM-GBSA permet de déterminer l'entropie conformationnelle issue de la perte de degré de liberté en phase gaz des différents partenaires lors d'une association ( $-T\Delta_r S_2^{ass}$ ). Cette contribution correspond à une variation des entropies translationnelle, rotationnelle (degrés de liberté externes, première ordre), rotationnelle interne et vibrationnelle (degrés de liberté internes, second ordre).

L'entropie translationnelle se réfère à l'évolution des degrés de liberté en translation selon les axes x, y et z. Lors de la complexation d'un récepteur macrocyclique avec un invité de petite taille, le coût d'entropie translationnelle est principalement dû à la perte de mobilité translationnelle de l'invité.<sup>[47]</sup> Sur le système étudié, il y a une perte totale des deux degrés de liberté translationnelle du ligand selon les axes x et y. En étudiant plus précisément la

simulation par dynamique moléculaire, on remarque une mobilité réduite mais présente du ligand dans la cavité selon l'axe z (partie expérimentale, pages 143-144). Néanmoins, il semble que la variation du coût entropique liée à cette mobilité soit marginal le long de la série des  $\alpha,\omega$ -alkyle-diamines (**figure 34a**).

L'entropie rotationnelle peut quant à elle être divisée en deux termes : un correspondant à la rotation externe de la molécule autour de l'axe x, y et z et l'autre correspondant aux degrés de libertés de rotation interne (par exemple la rotation d'un groupe d'atomes autour d'une liaison chimique). Comme l'entropie translationnelle, c'est la perte de mobilité rotationnelle externe de l'invité qui est la principale contribution à la pénalité associée.<sup>[47]</sup> Lors de la formation d'un complexe d'inclusion, il y a perte des différents degrés de rotation de l'invité (rotation externe et rotation interne). Si la perte de rotation externe est indépendante de la longueur de chaîne de l'invité, il semble que la perte en rotation interne soit de plus en plus importante avec l'augmentation de la taille de la chaîne carbonée et cela malgré le fait que quelques degrés de liberté puissent théoriquement être regagnés pour les invités de grande taille dont les extrémités ammoniums dépassent de la cavité du macrocycle (**figure 34b**). L'entropie vibrationnelle correspond à l'énergie associée aux différents modes de mouvements internes des atomes au sein d'une molécule. Lors d'une association impliquant des interactions faibles (non-covalentes), la différence d'entropie vibrationnelle est négligeable devant les trois autres contributions. C'est effectivement le cas lors de la formation des complexes **I-A<sub>4</sub>**/ $\alpha,\omega$ -alkyle-diamines (**figure 34c**). L'analyse complète de ces contributions indique que c'est l'évolution de la perte de degrés de liberté rotationnel interne qui guide la tendance de l'entropie conformationnelle en phase gaz (**figure 34b et 34d**). Les fluctuations dans cette tendance semblent provenir de la variation d'entropie vibrationnelle (**figures 34c et 34d**).



**Figure 34 :** Représentation des différentes contributions à l'entropie  $-T\Delta_r S$  en phase gaz ((d), violet) entre le composé homochiral **I-A<sub>4</sub>** et des  $\alpha,\omega$ -alkyle-diamines aux longueurs de chaînes variables (n = 2-8). (a) rouge : entropie translationnelle, (b) orange : entropie rotationnelle, (c) bleu : entropie vibrationnelle.



Lorsque l'on compare l'évolution de l'entropie déterminée en solution expérimentalement en solution et celle correspondant à l'entropie conformationnelle d'association en phase gaz obtenue par le calcul le long de la série des  $\alpha,\omega$ -alkyle-diamines, on observe des tendances fortement similaires (**figure 31b**). Ceci est d'autant plus surprenant que les phénomènes de solvation/désolvation sont connus pour s'accompagner d'une variation potentiellement importante de l'entropie correspondant à l'immobilisation ou à la libération de molécules de solvant. La décomposition de l'entropie réalisée sur les résultats obtenus à partir de l'approche MM-GBSA permet donc de penser que ce qui guide l'entropie d'association est la perte des degrés de liberté rotationnels internes des différentes  $\alpha,\omega$ -alkyle-diamines à l'intérieur de la cavité du macrocycle.

### 3.3.4.2. Entropie de solvation

L'énergie associée à l'évolution de l'entropie de solvation durant l'association n'est pas accessible *via* la méthode de calcul utilisée. Néanmoins, en utilisant le modèle de décomposition en étape élémentaire présenté dans la **figure 30** ainsi que les caractéristiques structurales et électroniques des différents partenaires, il est possible de proposer une interprétation qualitative en accord avec la théorie et l'expérience. Deux termes sont associés au processus de solvation ( $-T\Delta_r S_1^{desol}$ ) et ( $-T\Delta_r S_3^{sol}$ ). Le premier terme ( $-T\Delta_r S_1^{desol}$ ) la désolvation des partenaires correspond au relargage des molécules d'eau présentes dans la cavité et autour des chaînes hydrophobes ainsi qu'autour des têtes polaires des partenaires. Formellement, il est associé à l'énergie dégagée lors de la libération de molécules d'eau. Le second terme ( $-T\Delta_r S_3^{sol}$ ) prend en compte le coût entropique de l'immobilisation de molécules d'eau lors de la resolvation du complexe.

Nous avons vu précédemment que l'entropie d'association expérimentale est guidée par l'évolution de l'entropie conformationnelle interne des différentes  $\alpha,\omega$ -alkyle-diamines à l'intérieur de la cavité. Il apparaît donc que les entropies de désolvation et de solvation n'ont qu'un rôle minime dans la tendance de l'entropie d'association observée expérimentalement et que la somme de ces deux contributions est approximativement constante le long de la série des  $\alpha,\omega$ -alkyle-diamines. Lorsque l'on étudie la différence des aires de la surface accessible au solvant entre le complexe et les partenaires pris individuellement ( $\Delta SASA$ ), on observe une diminution de la surface exposée au solvant c'est-à-dire une augmentation de la surface désolvatée (**figure 35**, partie expérimentale, page 150). Puisque l'entropie de solvation/désolvation apparaît comme constante en présence des différents invités, il est probable que la densité surfacique d'eau varie entre complexe/ $\alpha,\omega$ -alkyle-diamines le long de la série des invités. Manifestement, plus l' $\alpha,\omega$ -alkyle-diamine est courte, plus on doit désolvater des zones densément solvatées. Cela se conçoit assez bien pour les invités où l'augmentation du caractère hydrophobe de l'invité avec l'accroissement de la chaîne carbonée entraîne une augmentation de la mobilité des molécules d'eau donc des zones moins densément solvatées. Il serait pertinent de visualiser la densité de solvant dans les complexes pour vérifier si elle est croissante avec l'augmentation de la taille de la chaîne carbonée de l'invité. Afin de vérifier cette hypothèse, une étude sur la densité moyenne de présence de molécule d'eau dans les complexes sera présentée dans la **partie 3.3.6**.

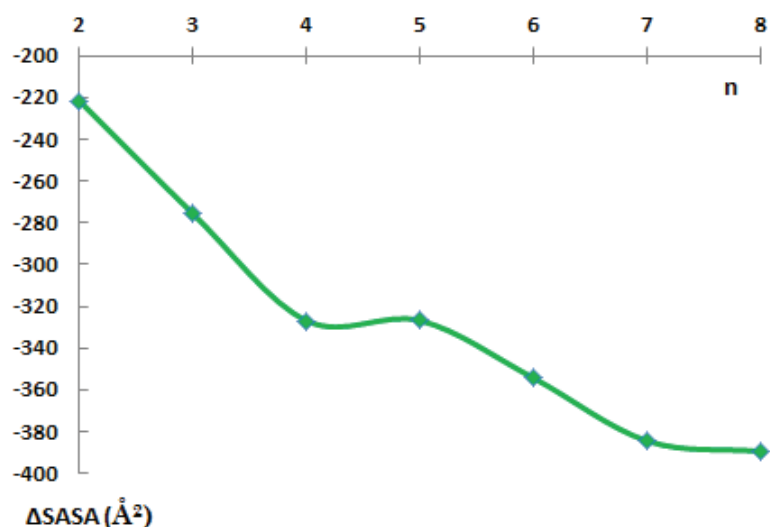


Figure 35 : Représentation de l'évolution de la différence de SASA ( $\Delta\text{SASA} = \text{SASA Complexe} - \text{SASA Récepteur} - \text{SASA Invité}$ ) en fonction des invités présents dans la cavité du composé homochiral I-A<sub>4</sub>.

L'ensemble de ces données montre que l'évolution de la solvatation ( $(-T\Delta_r^0 S_1^{desol}) + (-T\Delta_r^0 S_3^{sol})$ ) n'a qu'un rôle minime dans la tendance de l'entropie d'association déterminée expérimentalement. Le signe global de l'entropie d'association, négatif, qui correspond à un gain énergétique, serait dû à la désolvatation/solvatation approximativement constante des partenaires sur la série et globalement plus important que la pénalité croissante due à la perte de degrés de liberté externes translationnelles et rotationnelles.

### 3.3.5. Décomposition du terme enthalpique

Les différentes contributions à l'enthalpie d'association ont également pu être déterminées à partir des calculs réalisés en DM. Il est depuis longtemps établi que la désolvatation partielle des différents partenaires constitue une pénalité enthalpique à l'association.<sup>[48]</sup> Cette contribution correspond à la somme ( $\Delta_r^0 H_1^{desol} + \Delta_r^0 H_3^{sol}$ ) dans la décomposition proposée qui est quantifiée à la **figure 36, histogramme bleu**. On remarque que l'évolution de cette contribution suit la même tendance que celle de l'enthalpie d'association (**figure 36, courbe verte**). Le signe négatif de l'enthalpie d'association est quant à lui dicté par la contribution associée à la formation d'interactions non-covalentes en phase gaz ( $\Delta_r^0 H_2^{ass}$ ) (**figure 36, histogramme rouge**).

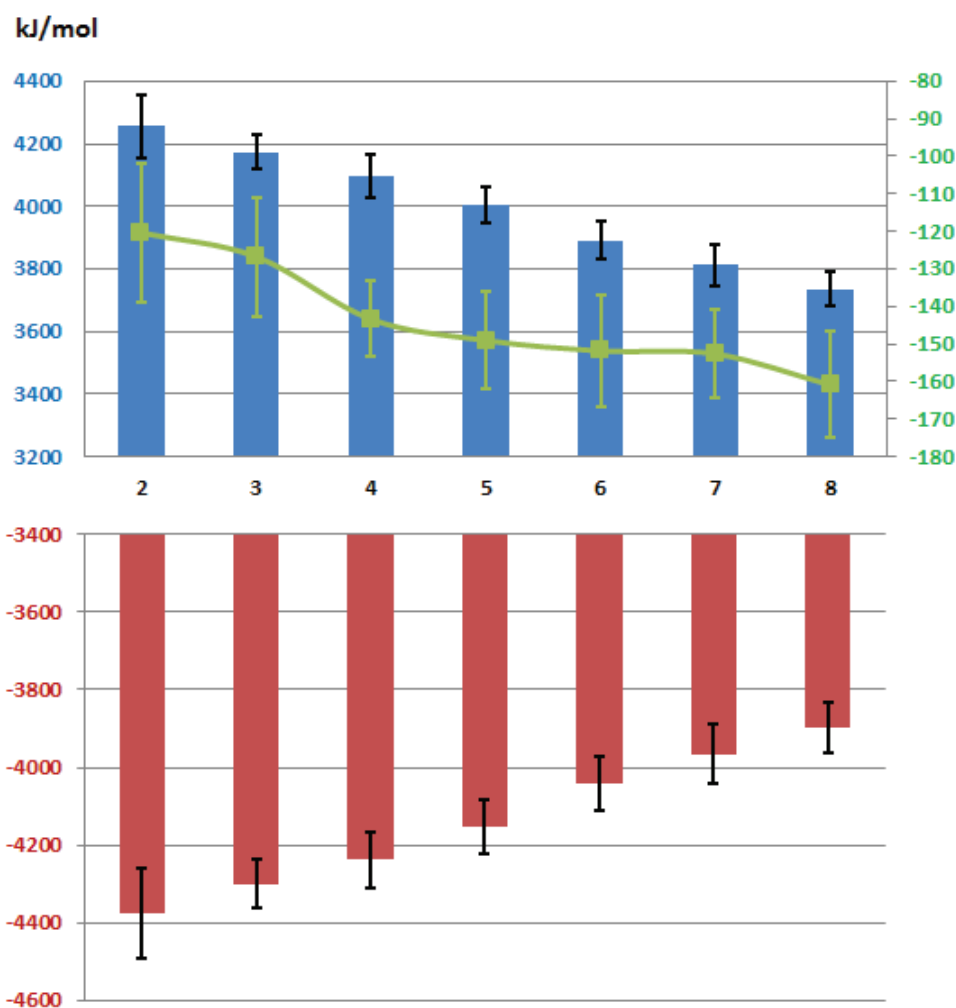


Figure 36 : Représentation de l'évolution des différentes contributions à l'enthalpie lors de l'association entre I-A<sub>4</sub> et les  $\alpha$ - $\omega$ -alkyle-diamines aux longueurs de chaînes variables (2-8). Histogramme bleu : enthalpie de solvation, Histogramme rouge : enthalpie en phase gaz. Courbe verte : enthalpie globale d'association.

Du fait de multiples appariements carboxylates-ammoniums lors de l'association, la contribution correspondant à l'interaction des deux partenaires en phase gaz ( $\Delta_r^0 H_2^{ass}$ ) est principalement de nature électrostatique (**figure 37, histogramme bleu**). A ceci vient s'ajouter des interactions de Van der Waals entre la chaîne alkyle de l'invité et la paroi aromatique de la cavité du macrocycle I-A<sub>4</sub>, croissante avec la longueur de la chaîne carbonée de l'invité (**figure 37, histogramme orange**). Il apparaît que la composante électrostatique à cette enthalpie d'association en phase gaz décroît avec la longueur de la chaîne de l'invité. Cette tendance peut s'expliquer par l'augmentation de l'effet inductif de la chaîne carbonée médiane sur les extrémités ammoniums. En effet, cette augmentation entraîne une électro-donation croissante vers les ammoniums, dont l'électrodéficiency diminue rendant donc les interactions carboxylates-ammoniums moins favorables. Cette diminution de l'électrodéficiency peut être visualisée au travers l'évolution de la surface de potentiel électrostatique le long de la série (**figure 37**). Enfin, une augmentation des contributions de Van der Waals avec l'augmentation de la longueur de la chaîne carbonée de l'invité à l'intérieur du macrocycle est observée. Celle-ci découle de la multiplication du nombre d'interaction CH- $\pi$ . Néanmoins, cette contribution reste marginale vis-à-vis de l'enthalpie totale d'association en phase gaz, même pour le complexe formé avec l'octane-1,8-diamine (<3%) (**figure 37, histogramme orange**).

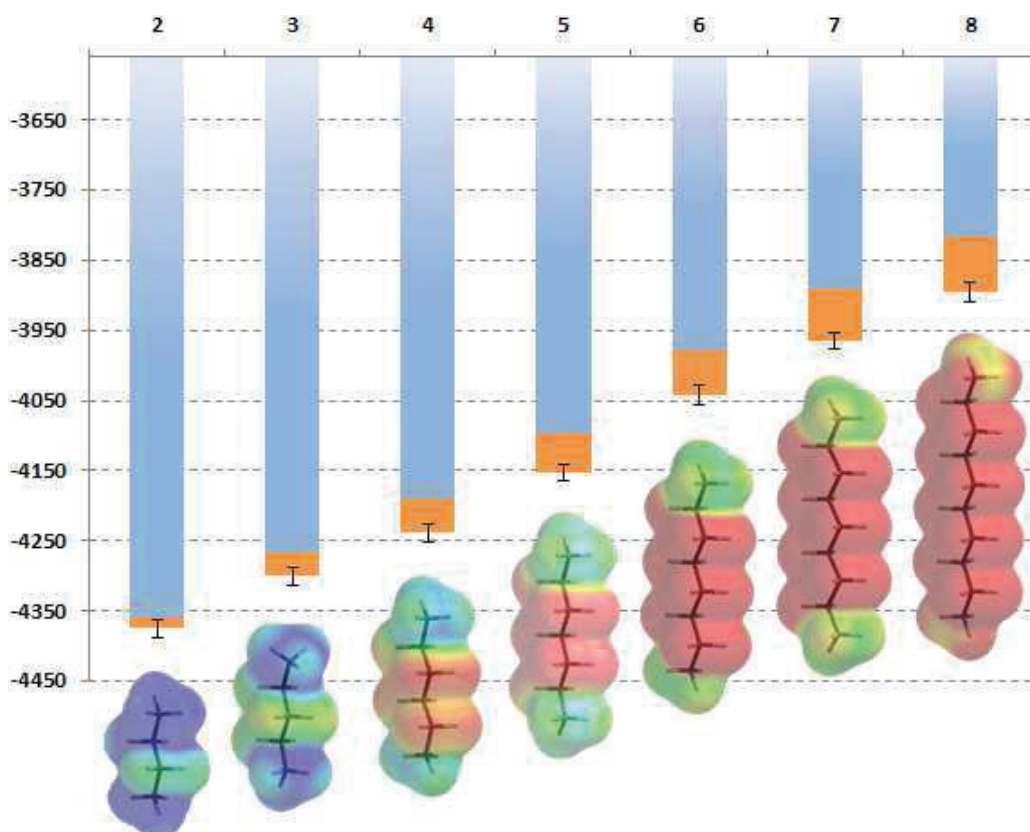


Figure 37 : Evolution de l'enthalpie d'association en phase gaz entre le composé homochiral I-A<sub>4</sub> et une série d' $\alpha$ - $\omega$ -alkyle-diamines possédant un nombre d'unités méthylène (n) variable (2-8). En orange : énergie de Van der Waals. Bleu : énergie électrostatique. Les représentations des potentiels électrostatiques des différents  $\alpha$ - $\omega$ -alkyle-diamines sont indiquées.

Si l'on s'attarde sur l'évolution de la contribution globale de la solvation à l'enthalpie d'association obtenue par le calcul, cette pénalité diminue avec la taille de l'invité. Comme mentionné précédemment l'enthalpie globale de solvation est la somme de l'enthalpie de désolvation des différents partenaires ( $\Delta_r^0 H_1^{desol}$ ) et de l'enthalpie de solvation du complexe ( $\Delta_r^0 H_3^{sol}$ ). Elle est dominée par les contributions polaires c'est-à-dire à la désolvation/solvation des parties polaires des différents partenaires (**figure 38, histogramme bleu**).

La pénalité enthalpique associée à la désolvation de récepteur est bien indépendante de la nature de l'invité alors que celle de l'invité décroît avec la longueur de la chaîne carbonée. En effet, la réduction de l'électrodéfiance des ammoniums des invités avec l'accroissement de la chaîne carbonée entraîne une diminution de l'enthalpie d'association soluté/solvant. Le caractère hydrophobe de l'invité impacte donc indirectement ici sur l'enthalpie de désolvation. Il en découle un coût enthalpique de désolvation de moins en moins important avec la longueur de la chaîne de l'invité (**figure 38, courbe noire**). Néanmoins, cette seule désolvation ne permet pas de justifier l'évolution globale de la contribution du phénomène de solvation à l'enthalpie d'association. En effet, il apparaît également que l'enthalpie de solvation du complexe produit ( $\Delta_r^0 H_3^{sol}$ ) devient de plus en plus favorable à l'association (gain enthalpique) avec l'augmentation de la taille de l'invité. Cette tendance pourrait sans doute s'expliquer par la réexposition progressive des extrémités polaires de l'invité vis-à-vis du solvant dans le complexe formé, hypothèse qui sera confirmée dans la suite de ce chapitre.

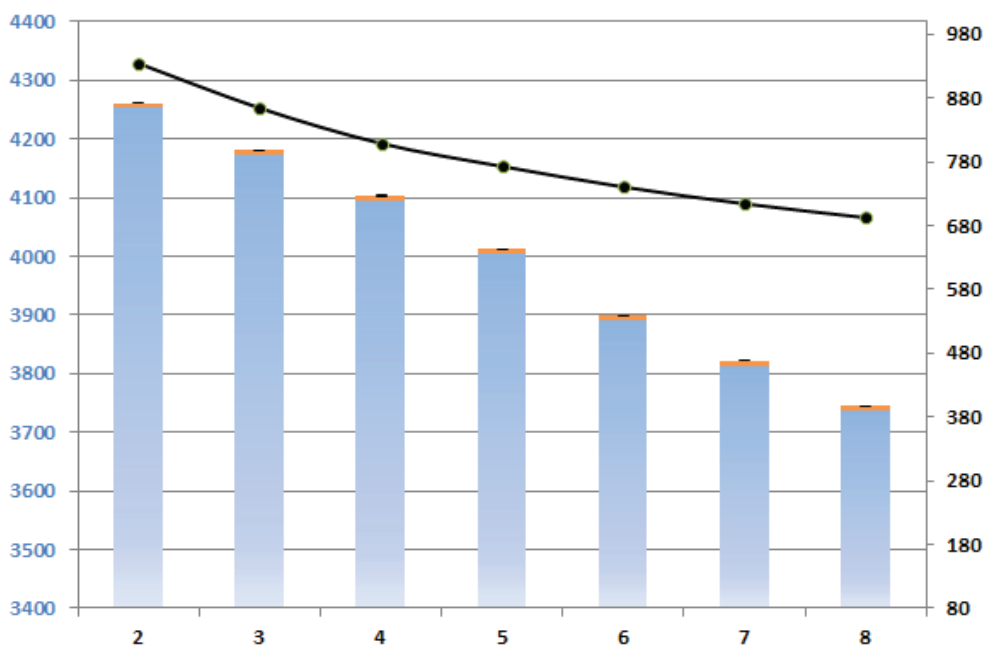


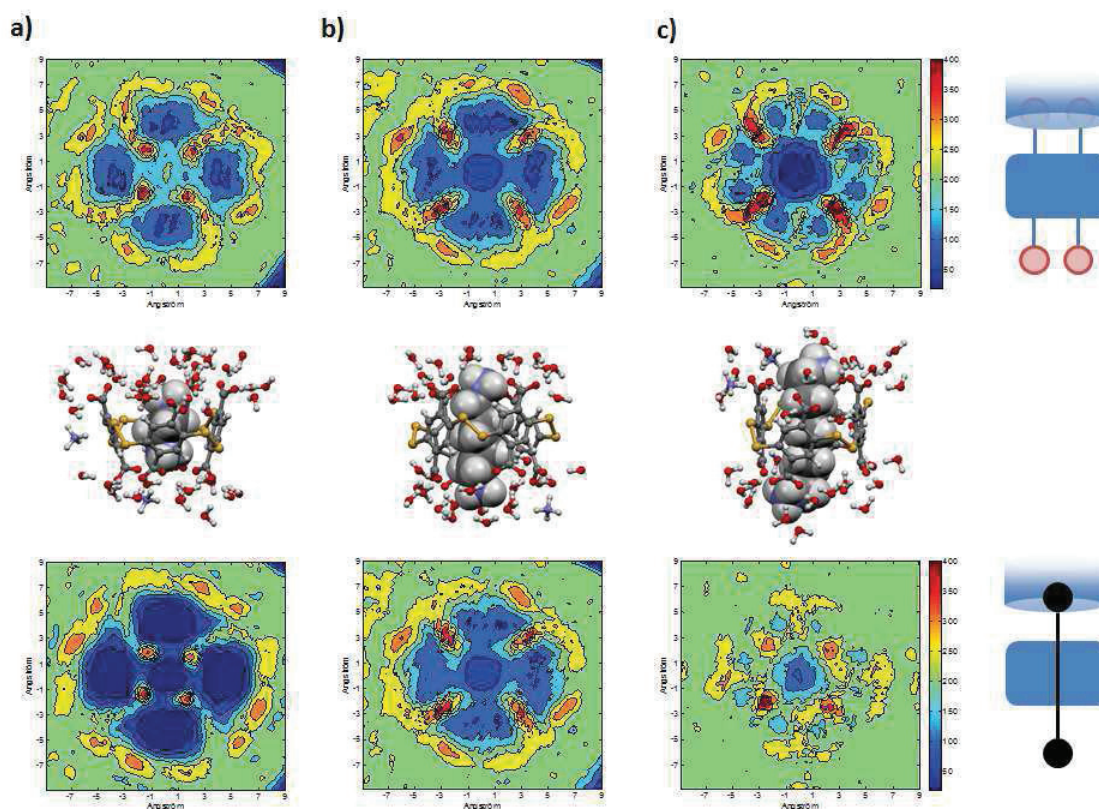
Figure 38 : Evolution de l'enthalpie de désolvatation/solvatation lors de l'association entre le dyn[4]arène I-A<sub>4</sub> et une série d'  $\alpha,\omega$ -alkyle-diamines de longueur de chaîne carbonée (n) croissante (2-8). En orange : contribution apolaire à la désolvatation/solvatation. Bleu : contribution polaire à la désolvatation/solvatation. La courbe noire représente l'évolution de l'enthalpie de désolvatation des différents invités selon les n croissant.

Il apparaît donc d'après l'analyse de l'ensemble de ces données que l'affinité entre les partenaires découle de la formation d'interactions électrostatiques de type pont salin lors de l'association. La sélectivité, observée le long de la série, s'explique d'une part par une désolvatation de moins en moins coûteuse enthalpiquement pour les  $\alpha,\omega$ -alkyle-diamines de taille croissante et d'autre part par un gain enthalpique croissant associé à la solvatation du complexe formé. Dans le paragraphe suivant nous avons tenté d'appréhender la densité volumique des molécules de solvant autour des différents complexes afin de valider les interprétations proposées sur l'évolution des enthalpies et entropies d'association le long de la série d'invités.

### 3.3.6. Etude sur la solvatation du complexe

Comme nous l'avons vu précédemment, la sélectivité observée lors de l'association entre les différents partenaires s'explique notamment par une évolution de la solvatation du complexe dépendant de la longueur de la chaîne carbonée de l'invité. Lorsque l'on étudie la différence des aires de la surface accessible au solvant entre le complexe et les partenaires pris individuellement ( $\Delta SASA$ ), un décroissement continu de la valeur de ce paramètre est observé avec l'accroissement de la chaîne de l'invité (**figure 35**). Toujours selon les n croissant, l'exposition au solvant diminue continuellement entre l'état dissocié et associé (avec un effet entropique associé constant) et par ailleurs l'enthalpie de solvatation du complexe augmente simultanément. Nous pouvons donc supposer que la densité des couches de solvatation varie avec la longueur de la chaîne de l'invité aussi bien sur l'invité seul que sur le complexe résultant.

Afin de visualiser ce phénomène, une étude par dynamique moléculaire sur la densité moyenne de présence de molécules d'eau le long de la trajectoire a été menée en collaboration avec le Dr. Jean Septavaux. Pour ce faire, des tranches verticales correspondant à une épaisseur de 3 Å au-dessus des carboxylates du récepteur et des têtes ammoniums de l'invité, c'est-à-dire correspondant à la première couche de solvation des partenaires, ont été analysées (**figure 39**). La valeur de 3 Å a été prise car elle correspond à la valeur communément utilisée pour la distance maximum entre les partenaires établissant une liaison hydrogène avec l'eau.<sup>[49]</sup>



**Figure 39 :** Représentation schématisques de la densité de présence de molécules d'eau, en unité arbitraire, sur les complexes formés entre le composé homochiral I-A<sub>4</sub> et a) l'éthylène-1,2-diamine, b) la pentane-1,5-diamine et c) l'octane-1,8-diamine. Les schémas de la première ligne représentent la première couche de solvation des carboxylates du récepteur, ceux de la ligne inférieure la première couche de solvation de l'ammonium de l'invité. Les différents complexes sont représentés en mode mixte « space-filling »/boules et bâtonnets. Une représentation imagée des molécules d'eau et des ammoniums présents en périphérie des couronnes est également fournie à droite.

Pour plus de clarté, seuls les schémas représentant la densité de présence de molécules d'eau autour du complexe formé avec l'éthylène-1,2-diamine (**figure 39a**), la pentane-1,5-diamine (**figure 39b**) et l'octane-1,8-diamine (**figure 39c**) sont présentés. Les autres schémas sont disponibles en partie expérimentale (pages 147-149). En regardant l'évolution de la densité de présence des molécules d'eau, nous pouvons remarquer que les premières sphères de solvation carboxylates et ammonium sont disjointes pour les amines courtes et longues, et communes pour les amines de taille moyenne. Il apparaît également que la densité des molécules d'eau dans les couches de solvation devient de plus en plus forte localement autour des têtes polaires avec l'augmentation de la chaîne alkyle de l'invité. En effet, une densité plus importante (**figure 39, zone orange/rouge**) en périphérie des ammoniums et des carboxylates est notée lorsque les extrémités de l'invité dépassent de la cavité du récepteur.

Pour le schéma représentant la densité de présence de molécules d'eau pour le complexe formé avec octane-1,8-diamine (**figure 39c**), cette forte densité de présence permet même de discriminer les deux oxygènes de chaque carboxylate.

Cette vision quantitative permet de confirmer une augmentation de la densité de molécules d'eau sur les parties polaires du complexe avec la longueur de la chaîne de l'invité. Cette augmentation entraîne la formation d'un plus grand nombre d'interactions stabilisantes solvant/soluté dont découle une augmentation du gain énergétique associée à l'enthalpie de solvation. Cela explique également que malgré une diminution constante de la surface exposée au solvant entre état associé et dissocié, les molécules d'eau sont de moins en moins mobiles autour du complexe et donc l'entropie associée au phénomène de désolvation des partenaires et résolvation du complexe reste constante. Enfin, cette diminution de la valeur de  $\Delta S_{ASA}$  avec la taille de l'invité amène également à conclure qu'un ajustement induit permet d'augmenter l'effet hydrophobe le long de la série, en repliant les parties apolaires de l'invité (chaîne alkyle) et du récepteur en contact intime.

### 3.3.7. Modèle d'association

Les différentes données extraites des expériences par spectroscopie RMN du proton, titration isotherme microcalorimétrique et simulation en dynamique moléculaire ont permis d'avoir une compréhension fine du phénomène d'association entre le dyn[4]arène homochiral **I-A<sub>4</sub>** et la série d' $\alpha,\omega$ -alkyle-diamines dans lequel un troisième partenaire, le solvant, joue un rôle majeur. Il apparaît que l'affinité observée est due à la formation de complexes d'inclusion entre les différents partenaires entraînant un gain entropique lié à la désolvation des invités mais également enthalpique grâce à la démultiplication des d'interactions stabilisantes carboxylates-ammoniums par formation de ponts salins. La sélectivité observée expérimentalement semble quant à elle être dominée par l'enthalpie d'association, résultante de différentes contributions. D'une part avec l'augmentation de la chaîne carbonée de l'invité, la désolvation de celui-ci devient de moins en moins pénalisante et d'autre part un gain enthalpique de solvation du complexe est observé au fur et à mesure où la longueur de chaîne croît. Pour expliciter cette sélectivité un modèle comprenant différents scénarios est proposé (**figure 40**).

Dans la série des  $\alpha,\omega$ -alkyle-diamines testées, on observe une évolution monotone des entropies et enthalpies d'association, qui gouverne la sélectivité. Cette évolution est guidée par le caractère hydrophobe des invités mais aussi par leur exposition au solvant après complexation avec le dyn[4]arène **I-A<sub>4</sub>**. Pour les invités de taille de chaîne carbonée réduite ( $n = 2, 3$ ), très hydrophile et dont les extrémités ammoniums après complexation avec **I-A<sub>4</sub>** sont très peu exposées au solvant, le coût enthalpique à la désolvation est important et l'enthalpie de résolvation faible. Peu de molécules ont été relarguées mais celles-ci étaient fortement associées, de plus du fait de la taille de l'invité la pénalité entropique rotationnelle interne est faible (**CAS 1, figure 40**). De l'augmentation de la chaîne carbonée découle un accroissement du caractère hydrophobe de l'invité entraînant une diminution de la pénalité enthalpique de désolvation. Les extrémités ammoniums des invités commencent à sortir de la cavité du macrocycle, et donc à être exposées au solvant (avec un gain enthalpique associé). Côté entropie, la surface accessible au solvant augmente mais la densité de la couche de solvation diminue autour des têtes polaires de l'invité seul et augmente lorsqu'il est complexé avec un bilan constant. On gèle toutefois un nombre croissant de degrés de liberté en rotation interne (**CAS 2, figure 40**).

Cette exposition au solvant à l'état complexé devient importante pour les invités de grande taille ( $n = 6-8$ ) avec une pénalité maximale en terme d'entropie rotationnelle interne et une balance désolvatation/solvatation enthalpique optimale. On désolvate un invité volumineux et initialement peu densément solvaté et on resolvate densément le complexe résultant (CAS 3, figure 40).

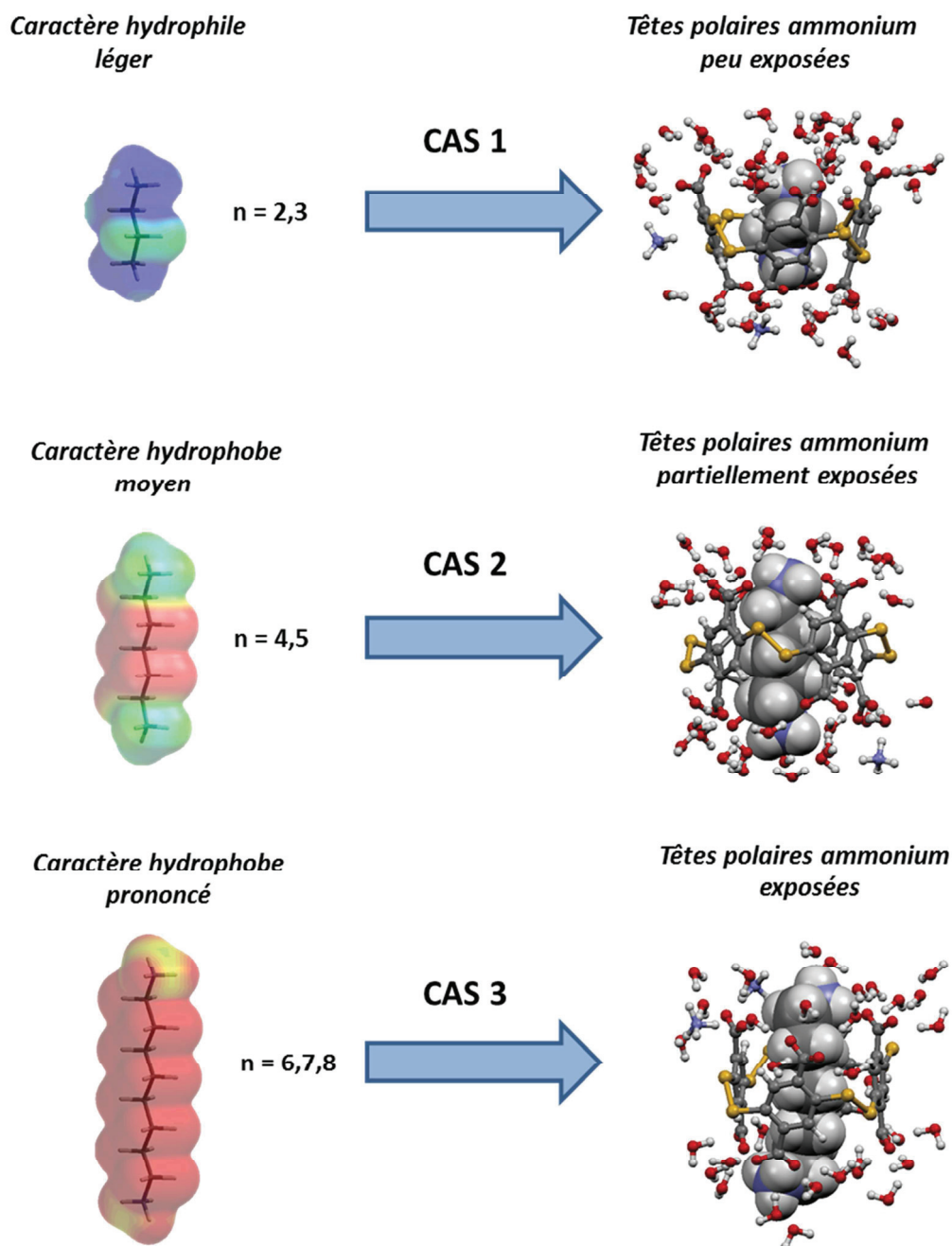


Figure 40 : Schéma représentatif des différents scénarios possibles expliquant la sélectivité de l'association entre le dyn[4]arène I-A<sub>4</sub> et la série d' $\alpha,\omega$ -alkyle-diamines de longueur de chaînes croissantes. Les invités seuls sont représentés avec leur potentiel électrostatique. Les complexes sont exposés en représentation mixte « space-filling »/boules et bâtonnets avec une représentation imagée des molécules d'eau et des ammoniums présents en périphérie des différentes couronnes du macrocycle.



## 4. Conclusion

Dans ce chapitre, les différents stéréoisomères de configuration des dyn[n]arènes **I-A<sub>4</sub>** et **II-A<sub>3</sub>** ainsi que leurs paysages conformationnels ont été étudiés par simulation en dynamique moléculaire et par calculs en DFT. Du fait du diamètre effectif maximal de la cavité du dyn[4]arène **II-A<sub>3</sub>** de 2,4 Å, aucune molécule d'eau n'est présente en son sein. Pour le dyn[4]arène **I-A<sub>4</sub>**, une molécule d'eau est observable par DM dans la cavité des différents diastéréoisomères de ce composé. De plus, ce paramètre semble fortement dépendre de l'orientation relative des groupements substituant chaque monomère. D'un diamètre effectif maximal de 6 Å pour l'isomère de configuration **(pR)<sub>4</sub>/(pS)<sub>4</sub>**, elle est de l'ordre de 4,3 Å pour les autres diastéréoisomères où des contacts rapprochés carboxylates/carboxylates portés par les unités monomériques adjacentes entraînent une déformation globale de l'objet. La stabilisation préférentielle d'un conformère de **I-A<sub>4</sub>** en présence d'un invité chiral, observée par dichroïsme circulaire, a également été étudiée par DM. Néanmoins, il apparaît au vu de l'analyse de la structure cristallographique du complexe L-lysineNH<sub>2</sub>/**I-A<sub>4</sub>** que la variation des angles dièdres au sein du macrocycle, l'observable analysée par DM, ne soit pas le bon paramètre à prendre en compte pour la compréhension du phénomène observé par ECD. La stabilité relative des différents diastéréoisomères de **I-A<sub>4</sub>** et de **II-A<sub>3</sub>** a également été explorée par calcul DFT. Dans ce cas, un écart important entre les résultats obtenus par le calcul et par l'expérience est observé, sous-entendant une trop grande approximation dans les paramètres utilisés pour réaliser le calcul (absence de molécules d'eau explicite, état de protonation des différents diastéréoisomères).

Une étude physico-chimique du phénomène d'association entre les différents récepteurs **I-A<sub>4</sub>** et **II-A<sub>3</sub>** et une série  $\alpha,\omega$ -alkyle-diamines de longueur de chaîne carbonée croissante a également été effectuée à partir de données expérimentales et de calculs en dynamique moléculaire. Cette étude a permis de mettre en lumière des phénomènes inattendus, connus en biologie mais très peu explorés en chimie. Premièrement, la capacité du récepteur **I-A<sub>4</sub>** à former un complexe d'inclusion avec des diamines linéaires entraîne une affinité plus importante par rapport au récepteur **II-A<sub>3</sub>** où l'association se déroule *via* la surface externe du cyclophane. Il a été prouvé que cette association par inclusion est guidée d'une part par la formation de ponts salins entre les carboxylates et les ammoniums et d'autre part par la désolvatation des invités, cette désolvatation expliquant la meilleure affinité liée à ce mode d'association. La sélectivité observée lors de l'association en présence de **I-A<sub>4</sub>** a pu être rationalisée par une analyse plus fine des données extraites des simulations par DM. Cette sélectivité serait guidée par une pénalité enthalpique de désolvatation de moins en moins importante avec l'augmentation de la taille de l'invité mais également par une solvation améliorée du complexe (gain enthalpique). L'évolution de cette solvation a pu être visualisée et a permis de mettre en lumière une augmentation de la concentration des molécules d'eau sur les parties polaires du complexe en corrélation avec l'augmentation de la taille de l'invité.

Dans le chapitre suivant, nous nous sommes intéressés à une famille de molécules encore peu étudiée : les dithiocines. Une étude sur la formation de ces objets par une réaction de condensation [2+1] entre le mercapto-benzaldéhyde et l'acétate d'ammonium a tout d'abord été effectuée. L'introduction de substituants sur le cœur aromatique et l'utilisation d'amines primaires de nature variable ont ensuite été réalisées afin d'explorer les potentialités de la réaction. Dans un dernier temps, la formation d'objets complexes basés sur des unités dithiocines a été étudiée.

## 5. Expérimental section

### 5.1. General procedure for Dynamic molecular calculation

All molecular dynamic simulations were performed with the Amber12 Molecular Dynamics software package.<sup>[35]</sup> The force-field parameters were taken from GAFF<sup>[50]</sup> and ff99bsc0<sup>[51]</sup>. Each compound was previously build using the Spartan software and their geometries were optimized with Gaussian09 suite of programs software at the b3lyp level of theory with the 6-31G\*\* basic set. The different parameters were generated with antechamber and parmcheck subprograms, and atom point charges were computed using the RESP protocol.<sup>[52]</sup> The guest was inserted at specific position in or around the host using the xleap module. Ammonium cations ( $\text{NH}_4^+$ ) were added in order to neutralize the systems, which were immersed in a truncated octahedral water TIP3P water box.<sup>[53]</sup> Each system (complex or simple host) was first minimized in a 5 000 steps simulation, including 2500 steps of steepest descent. Then, a thermalization step was performed to heat each system from 0 to 300 K in 30 ps. The temperature was kept constant during the following steps using Langevin thermostat with a collision frequency  $\gamma$  of  $1 \text{ ps}^{-1}$ . A 100 ps equilibration run was performed in NPT conditions. Finally, A 100 ns production was executed with constant pressure. A cluster analysis was performed on each system's MD simulation using the ccp-traj module of AMBER. The production of 10 representative structures resulted of this procedure. All structural characterizations were performed using the same module of AMBER (*ccp-traj*).

Binding free energies were computed with the MM-GBSA/MM-PBSA module<sup>[45]</sup> of the Am bertools. 100 snapshots were extracted from the MD simulation trajectory for each system, and energies were determined with the value of the external and internal dielectric constants fixed at 80.0 and 1.0 respectively, and the salt concentration set to 0.1 M. The entropy was computed via the quasi-harmonic approximation.

### 5.2. Dynamic molecular post processing

#### 5.2.1. Cluster analysis

After each dynamic molecular simulation a cluster analysis was performed to provide the ten most present structures during the calculation. The distributions (A to J) of these conformations for each simulation are shown in the following tables.

##### 5.2.1.1. Host I-A<sub>4</sub>

	A (%)	B (%)	C (%)	D (%)	E (%)	F (%)	G (%)	H (%)	I (%)	J (%)
(pR) <sub>4</sub>	39	36	12	12	1	/	/	/	/	/
(pR <sub>3</sub> pS)	61	36	2	/	/	/	/	/	/	/
(pRpS) <sub>2</sub>	31	27	14	11	6	5	3	3	/	/
(pR) <sub>2</sub> (pS) <sub>2</sub>	90	1à	/	/	/	/	/	/	/	/

Tableau 10 : Conformation repartition of I-A<sub>4</sub> structures after cluster processing.

### 5.2.1.2. Host II-A<sub>3</sub>

	A (%)	B (%)	C (%)	D (%)	E (%)	F (%)	G (%)	H (%)	I (%)	J (%)
(pR) <sub>3</sub>	36	33	12	10	7	1	/	/	/	/
(pR <sub>2</sub> pS)	64	15	14	6	1	/	/	/	/	/

Tableau 11 : Conformation repartition of II-A<sub>3</sub> structures after cluster processing.

### 5.2.1.3. Complex I-A<sub>4</sub> with various α-ω-alkyl-diamine

	A (%)	B (%)	C (%)	D (%)	E (%)	F (%)	G (%)	H (%)	I (%)	J (%)
n =2	33	23	12	12	8	6	3	2	2	/
n =3	25	18	17	17	14	5	1	1	1	/
n =4	22	20	19	12	12	7	4	1	1	/
n =5	30	25	23	19	1	1	/	/	/	/
n =6	29	23	22	22	3	1	/	/	/	/
n =7	40	21	18	17	1	1	1	1	/	/
n =8	66	18	10	2	2	1	1	1	/	/

Tableau 12 : Conformation repartition of complex I-A<sub>4</sub>/α-ω-alkyl-diamine structures after cluster processing.

### 5.2.1.4. Complex II-A<sub>3</sub> with various α-ω-alkyl-diamine

	A (%)	B (%)	C (%)	D (%)	E (%)	F (%)	G (%)	H (%)	I (%)	J (%)
n =2	38	22	20	11	8	/	/	/	/	/
n =3	50	46	2	1	/	/	/	/	/	/
n =4	26	25	24	19	3	1	1	1	1	/
n =5	53	20	12	11	1	1	1	1	/	/
n =6	34	27	16	15	4	1	1	1	1	/
n =7	58	20	19	1	1	1	/	/	/	/
n =8	40	25	18	14	1	/	/	/	/	/

Tableau 13 : Conformation repartition of complex II-A<sub>3</sub>/α-ω-alkyl-diamine structures after cluster processing.

For the association between the homochiral specie II-A<sub>3</sub> and α-ω-alkyl-diamine with long aliphatic chain (n = 6-8), two mode of association was observed. The structures corresponding to the first and second mode are highlighted in red and blue, respectively.

## 5.2.2. Dihedral angle deformation

The dihedral angle deformation was obtained using the module of AMBER *ccp-traj*. This treatment provides information about the deformation at each frame of the simulation. The mean deformations were calculated and are shown in the following tables.

### 5.2.2.1. Guest inside the cavity of homochiral I-A<sub>4</sub>

	$\alpha^a$	$\beta^a$	$\chi^a$	$\delta^a$	$\epsilon^a$	$\gamma^a$	$\phi^a$
<b>n =2</b>	180.74 <sup>b</sup>						
<b>n =3</b>	178.02	176.65					
<b>n =4</b>	177.11	183.59	178.82				
<b>n =5</b>	155.32	179.45	180.72	150.13			
<b>n =6</b>	179.56	181.41	180.26	178.88	123.53		
<b>n =7</b>	135.31	187.41	183.84	181.99	179.01	151.95	
<b>n =8</b>	168.27	182.57	179.90	184.74	177.48	187.57	111.12

Tableau 14 : Dihedral angle (°C) of  $\alpha$ - $\omega$ -alkyl-diamine with different length of alkyl chain (n = 2-8) inside the cavity of homochiral I-A<sub>4</sub>. [a]  $\alpha$  = N1-C1-C2-C3,  $\beta$  = C1-C2-C3-C4(N2, n = 3),  $\chi$  = C2-C3-C4-C5(N2, n = 4),  $\delta$  = C2-C3-C4-C5(N2; n = 5),  $\epsilon$  = C4-C5-C6-C7(N2, n = 6),  $\gamma$  = C5-C6-C7-C8(N2, n = 7),  $\phi$  = C4-C7-C8-N2. [b]  $\alpha$  = N1-C1-C2-N2.

### 5.2.2.2. Guest alone

	$\alpha^a$	$\beta^a$	$\chi^a$	$\delta^a$	$\epsilon^a$	$\gamma^a$	$\phi^a$
<b>n =2</b>	170.59 <sup>b</sup>						
<b>n =3</b>	180.10	178.96					
<b>n =4</b>	181.74	181.74	180.95				
<b>n =5</b>	183.84	182.22	182.10	183.80			
<b>n =6</b>	179.11	178.82	178.98	179.29	178.01		
<b>n =7</b>	182.21	179.42	175.82	180.29	179.63	182.62	
<b>n =8</b>	184.58	177.35	181.61	177.65	178.91	183.52	183.14

Tableau 15 : Dihedral angle (°C) of  $\alpha$ - $\omega$ -alkyl-diamine with different length of alkyl chain (n=2-8). [a]  $\alpha$  = N1-C1-C2-C3,  $\beta$  = C1-C2-C3-C4(N2, n = 3),  $\chi$  = C2-C3-C4-C5(N2, n = 4),  $\delta$  = C2-C3-C4-C5(N2; n = 5),  $\epsilon$  = C4-C5-C6-C7(N2, n = 6),  $\gamma$  = C5-C6-C7-C8(N2, n = 7),  $\phi$  = C4-C7-C8-N2. [b]  $\alpha$  = N1-C1-C2-N2.

## 5.2.3. Guest mobility

The mobility of the guests inside the cavity was studied by measuring the distance between the center of gravity of the macrocycle and each ammonium extremity of the guest throughout the DM simulation using the *cpp-traj* module. Then the standard deviation of this variation was determined (**figure 41**).

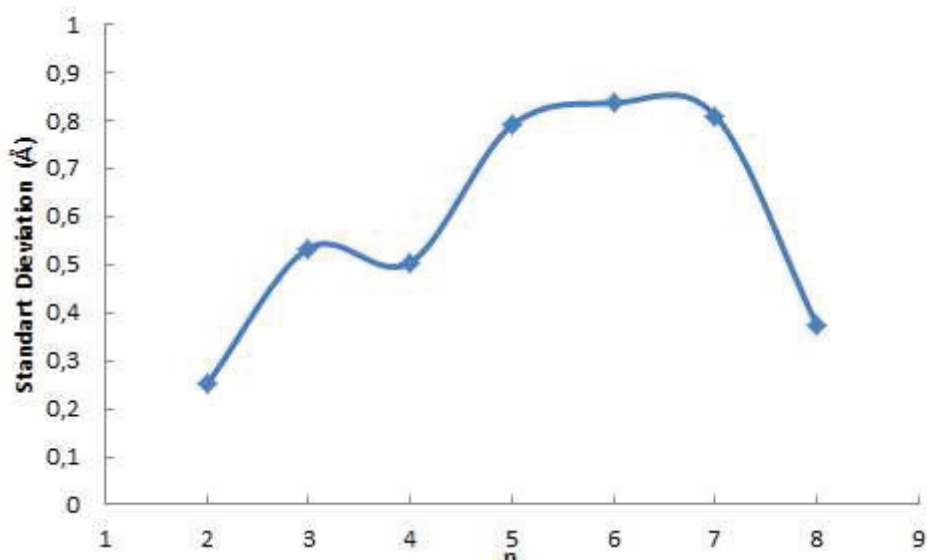


Figure 41 : Evolution of the standard deviation of the guest mobility inside the cavity of I-A<sub>4</sub> for  $\alpha$ - $\omega$ -alkyl-diamine with various alkyl chain lengths

#### 5.2.4. Thermodynamic parameter (MM-GBSA) for the association with I-A<sub>4</sub> without treatment

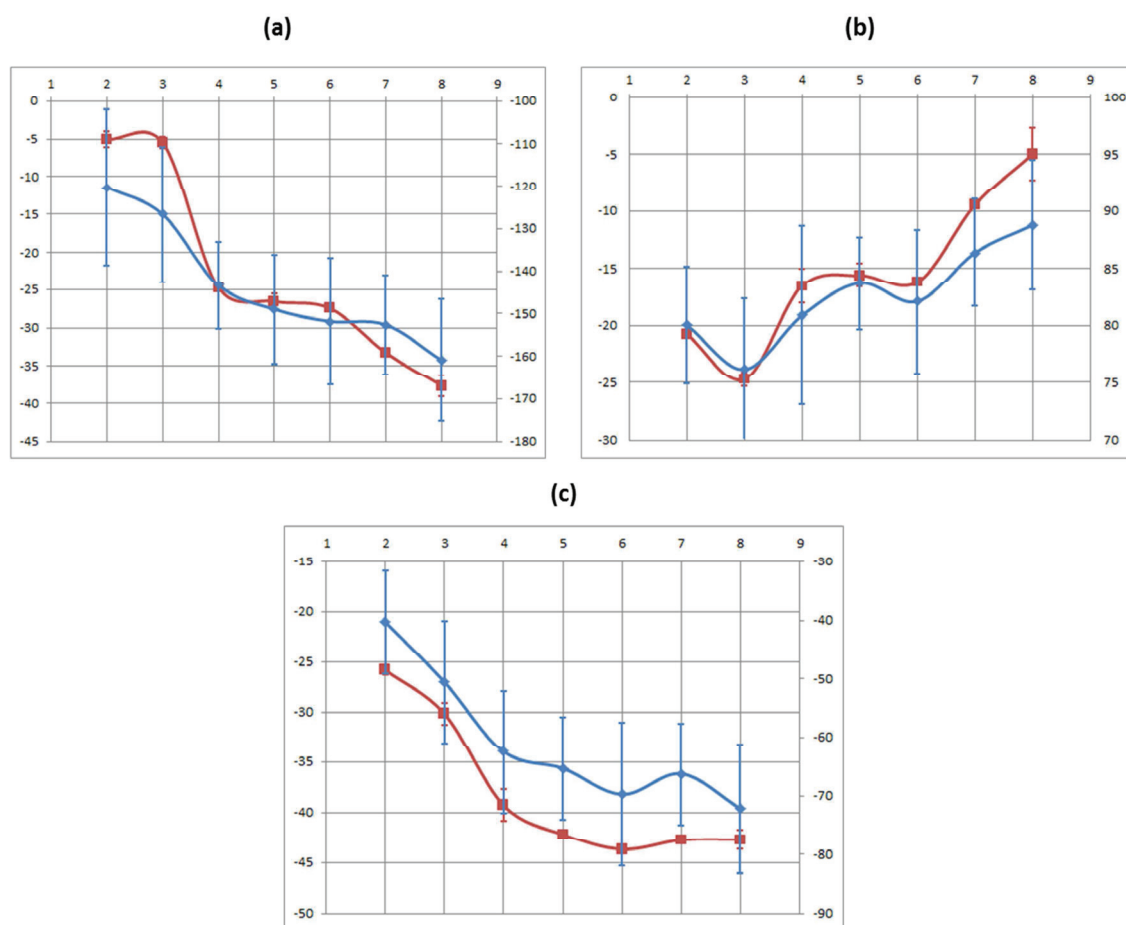


Figure 42 : Comparison of the experimental thermodynamic data (red) and theoretical data (blue). (a)  $\Delta_r^0 H$  (b)  $-T\Delta_r^0 S$  (c)  $\Delta_r^0 G$  in kJ/mol at 330 K while the association between homochiral I-A<sub>4</sub> and  $\alpha$ - $\omega$ -alkyl-diamines with variable alkyl chain length.

## 5.2.5. Thermodynamic parameter with MM-PBSA method

### 5.2.5.1. Thermodynamics parameters for the association with I-A<sub>4</sub>

A second method for treatment of the MD, the MM-PBSA (molecular mechanics energies combined with Poisson-Boltzmann and surface area continuum solvation) method was used to determine the different thermodynamic parameters, presented in the following graphs. The first graph corresponds to the comparison between the experimental data (**red curve, figure 43**) and the theoretical data (**blue curve, figure 43**). As for the data collected with the MM-GBSA method, the trends of the evolution of the different thermodynamics parameters according to the guest present inside the cavity obtained experimentally and theoretically are the same. The second graph (**figure 44**) represents the decomposition of the enthalpy in these different contributions. The evolution of enthalpy with the chain length of the guest seems to be driven by the entropy of solvation with the data collect by MM-PBSA.

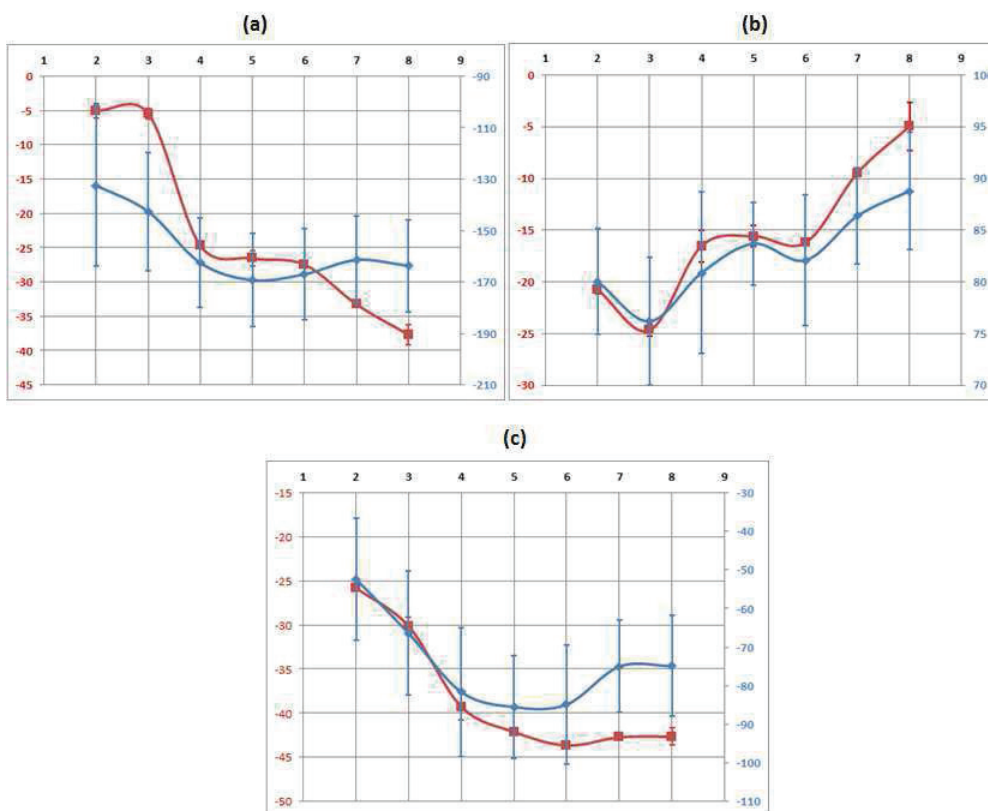


Figure 43 : Comparison of the experimental thermodynamic data (red) and theoretical data (blue). (a)  $\Delta_r^0 H$  (b)  $-T\Delta_r^0 S$  (c)  $\Delta_r^0 G$  in kJ/mol at 330 K while the association between homochiral I-A<sub>4</sub> and  $\alpha$ - $\omega$ -alkyl-diamines with variable alkyl chain length.

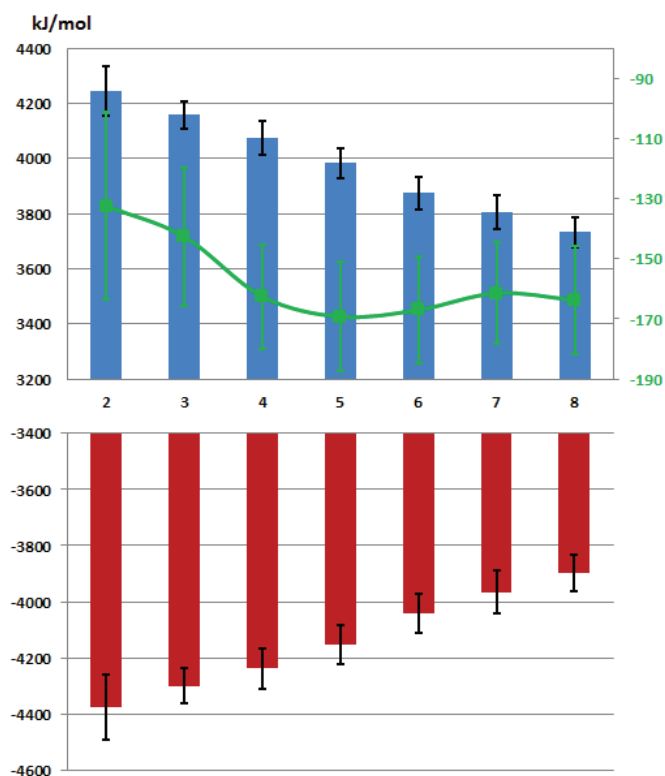


Figure 44 : Evolution representation of the different contributions to enthalpy while the association between homochiral I-A<sub>4</sub> and  $\alpha$ - $\omega$ -alkyl-diamines with variable alkyl chain length.

### 5.2.5.2. Thermodynamics parameters for the association with I-A<sub>3</sub>

In the same way, thermodynamic parameters were determined for the association between **II-A<sub>3</sub>** and  $\alpha$ - $\omega$ -alkyl-diamines with two methods: MM-GBSA and MM-PBSA. The results with this two methods are exposed in the **figure 45** (MM-GBSA) and **figure 46** (MM-PBSA). If we compare the results for the entropy, the enthalpy and the free enthalpy, the results and the trend of the evolution with the increase of the length alkyl chain are similar.

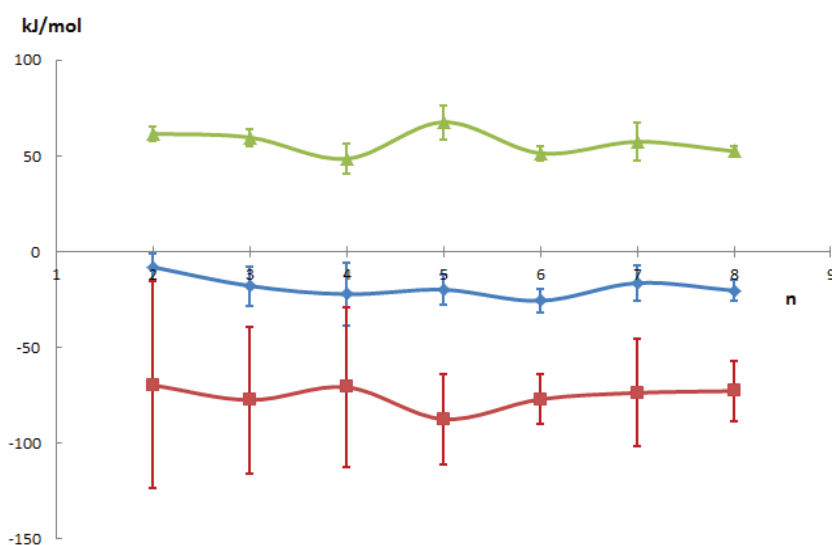


Figure 45 : Thermodynamics parameters for the association between II-A<sub>3</sub> and  $\alpha$ - $\omega$ -alkyl-diamines with different length chain (n) determined with MM-GBSA method. red:  $\Delta_r^0H$  ; green:  $-T\Delta_r^0S$  ; blue :  $\Delta_r^0G$

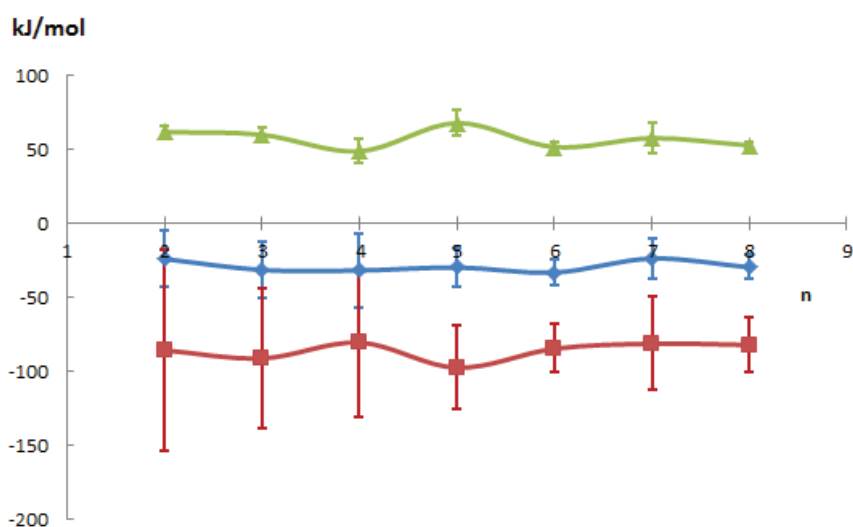


Figure 46 : Thermodynamics parameters for the association between II-A<sub>3</sub> and  $\alpha$ - $\omega$ -alkyl-diamines with different length chain (n) determined with MM-PBSA method. red:  $\Delta_r^0H$  ; green:  $-T\Delta_r^0S$  ; blue :  $\Delta_r^0G$

### 5.2.6. Average water presence in the complex

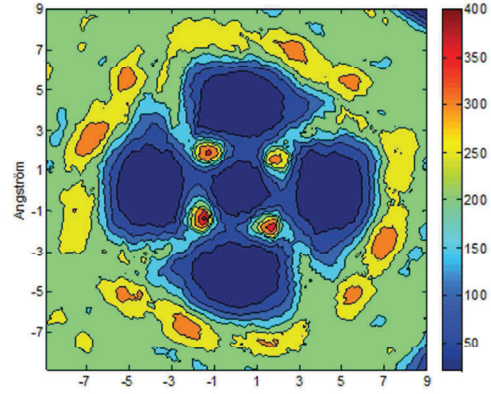
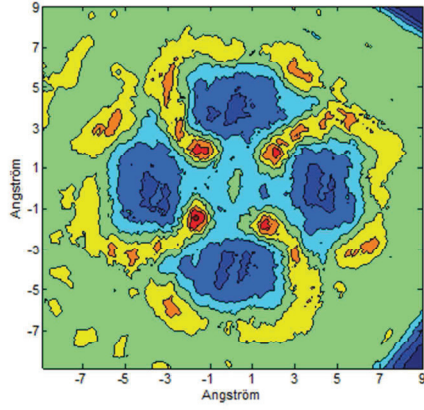
Average density presence of water molecule was determined using the command “grid” present in the module of AMBER *ccp-traj*. This command creates a three-dimensional mapping of solvent in the vicinity of a solute molecule which is defined by specified 3D rectangular grid. Each grid was built with small grid boxes, referred to as voxels, each voxel is associated with solvent. In the treatment used, the grid and the voxel have a side length of 25 Å and à 0.5 Å respectively. After this procedure, a data matrix representing the average presence of water molecule in each voxel throughout the DM simulation is obtained.

From these data, the average transverse density of presence of water molecule over a thickness of 3 Å (corresponding to the average distance of hydrogen bonding) along a plan is determine using the application VBA and the software MATLAB. Two parallel plans have been used, one passes through three carboxylates of the macrocycle (**figure 47**) and the second one passes through the nitrogen of the  $\alpha$ - $\omega$ -alkyl-diamine (**figure 47**). The treatment with VBA and MATLAB was performed by Dr. Jean Septavaux.

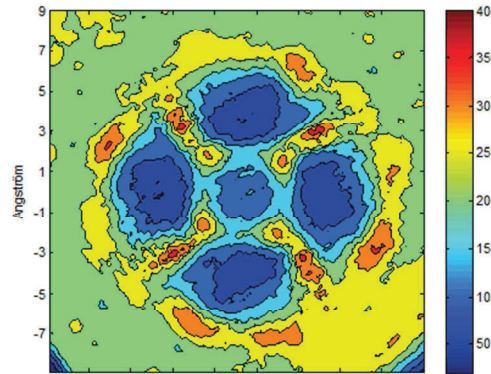
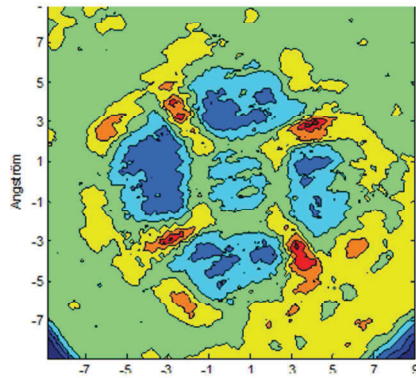




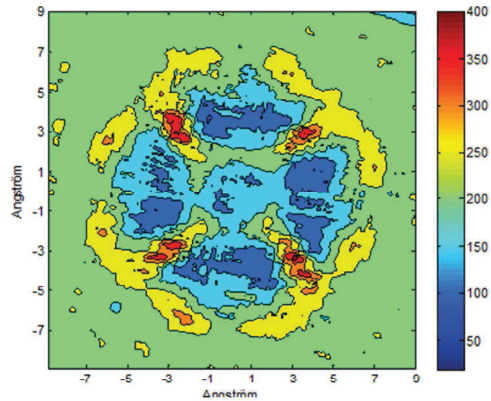
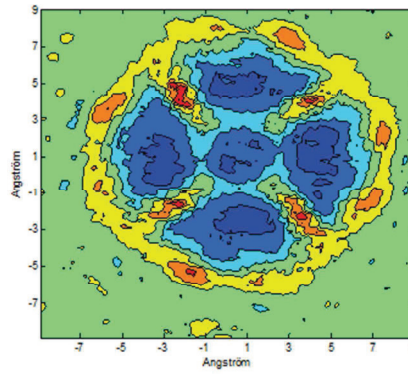
**n = 2**



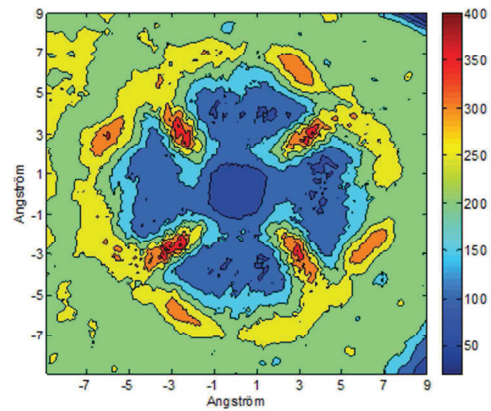
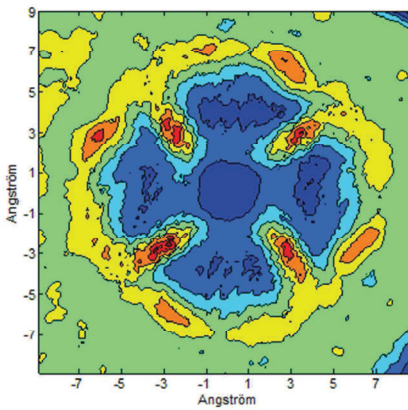
**n = 3**



**n = 4**



**n = 5**



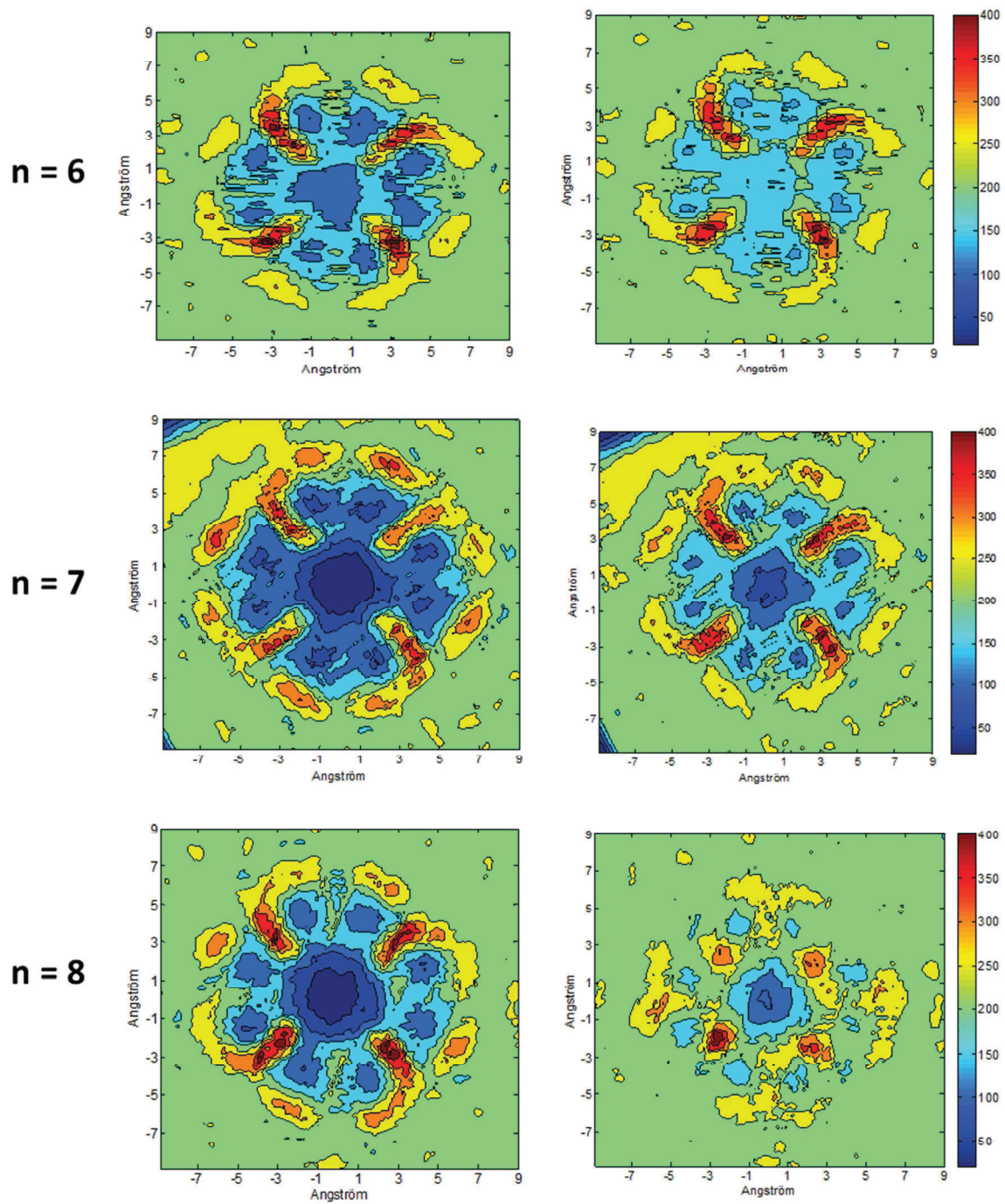


Figure 47 : Illustration showing the water molecule density based on the data extracted from molecular dynamics.

### 5.2.7. Surface accessible solvent area

The solvent accessible solvent area (SASA) was obtained with the measure command of Visual Molecular Dynamic (VMD)<sup>[46]</sup> and a probe radius of 1.4 Å. The SASA was determined for the host (865.10 Å<sup>2</sup>), the guests and the different complexes.

	2	3	4	5	6	7	8
<b>SASA Guest (Å<sup>2</sup>)</b>	221.06	248.98	276.57	296.72	337.56	367.13	394.10
<b>SASA Complex (Å<sup>2</sup>)</b>	864.42	838.32	814.74	834.95	848.21	847.69	869.67
<b>ΔSASA</b>	-221.74	-275.76	-326.93	326.87	-354.54	-384.54	-389.52

Figure 48 : Summary data for the solvent accessible area for the guest alone and the complex. The ΔSASA is also represented ( $\Delta\text{SASA} = \text{SASA}_{\text{complex}} - \text{SASA}_{\text{host}} - \text{SASA}_{\text{guest}}$ ).

### 5.3. Structure optimization

Calculations were performed using the Gaussian09 suite of programs software. Geometry optimizations were conducted at the b3lyp level of theory with the 6-31G\*\* basic set. The calculation was performed in the present of a solvent (water) using the Polarized Continuum (overlapping spheres) model (PCM). Dispersion corrections were included on the Grimme's functional (empiricaldisp=gd3bj).

The structure of the four diastereoisomers of **I-A<sub>4</sub>** namely (pR)<sub>4</sub>, (pR<sub>3</sub>pS), (pRpS)<sub>2</sub>, (pR)<sub>2</sub>(pS)<sub>2</sub> and two of **II-A<sub>3</sub>**, namely (pR)<sub>3</sub>, (pR<sub>2</sub>pS) were optimized with solvent and dispersion correction. First optimization was performed without ammonium.

	E (kcal/mol)	ΔE (kcal/mol)	Population (%)
<b>(pR)<sub>4</sub></b>	-3523259.94	0	74.9
<b>(pR<sub>3</sub>pS)</b>	-3523256.78	3.16	20.95
<b>(pRpS)<sub>2</sub></b>	-3523252.77	7.17	4.15
<b>(pR)<sub>2</sub>(pS)<sub>2</sub></b>	/	/	/

Tableau 16 : DFT-modelled energies and population of dyn[4]arene I-A<sub>4</sub> without ammonium.

	E (kcal/mol)	$\Delta E$ (kcal/mol)	Population (%)
<b>(pR)<sub>3</sub></b>	-2642440.69	0.14	48.63
<b>(pR<sub>2</sub>pS)</b>	-2642440.82	0	51.37

Tableau 17 : DFT-modelled energies and population of dyn[4]arene II-A<sub>3</sub> without ammonium.

The second was performed with four ammoniums for the **I-A<sub>4</sub>** and three for the **II-A<sub>3</sub>**.

	E (kcal/mol)	$\Delta E$ (kcal/mol)	Population (%)
<b>(pR)<sub>4</sub></b>	-3666551.52	7.79	3.64
<b>(pR<sub>3</sub>pS)</b>	/	/	/
<b>(pRpS)<sub>2</sub></b>	-3666559.31	0	84.46
<b>(pR)<sub>2</sub>(pS)<sub>2</sub></b>	-3666554.45	4.86	11.89

Tableau 18 : DFT-modelled energies and population of dyn[4]arene I-A<sub>4</sub> with four ammoniums.

	E (kcal/mol)	$\Delta E$ (kcal/mol)	Population (%)
<b>(pR)<sub>3</sub></b>	-2749920.28	0	98.4
<b>(pR<sub>2</sub>pS)</b>	-2749910.06	10.21	1.6

Tableau 19 : DFT-modelled energies and population of dyn[4]arene II-A<sub>3</sub> with three ammonium.

## 5.4. Cavity size calculation

### 5.4.1. Cavity size of I-A<sub>4</sub>

As performed for the dyn[4]arene **I-F<sub>4</sub>** (chapter 1, part 3.3.1.2), first the maximum diameter of the cavity was determined using the major structure obtained by MD simulation. The maximum size of the cavity is deduced by subtracting from this diameter two atomic radii of the carbon atom (1.2 Å) as indicated by Huang et coll. for the pillararene (**table 20**).<sup>[54]</sup>





				
<b>Diastereoisomers</b>	<b>(pR)<sub>4</sub></b>	<b>(pR)<sub>3</sub>pS</b>	<b>(pRpS)<sub>2</sub></b>	<b>(pR)<sub>2</sub>(pS)<sub>2</sub></b>
<b>Diameter (Å)</b>	8.4	6.8	6.7	6.9
<b>Cavity size (Å)</b>	6	4.4	4.3	4.5

Tableau 20 : Summary table of the diameter and the cavity size for the different diastereoisomers of I-A<sub>4</sub>.

#### 5.4.2. Cavity size of II-A<sub>3</sub>

For the trimer, the diameter of the cavity has been estimated by determining the radius of the circle circumscribed in the equilateral triangle formed by the trimer as indicated in **figure 49**. For this purpose, it was necessary to determine the length of a triangle side  $l$ . The radius of the circle being equal to  $= \frac{\sqrt{3}}{6} \times l$ . For the two diastereoisomers this radius is 3.6 Å. The maximum size of the cavity is deduced by subtracting from this diameter two atomic radii of the carbon atom (1.2 Å). It is 2.4 Å for the two diastereoisomers.

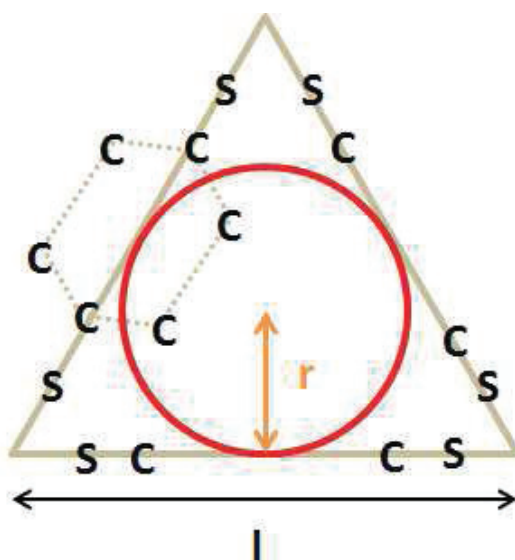


Figure 49 : Simplified representation of dyn[3]arenes II-A<sub>3</sub> used for the estimation of geometrical parameters. Black: edge of the triangle, red: circle circumscribed, orange: radius of circle circumscribed.

## 6. References Bibliographiques

- [1] A. Späth, B. König, *Beilstein J. Org. Chem.* **2010**, *6*, 32.
- [2] a. C W Tabor, H. Tabor, *Annu. Rev. Biochem* **1984**, *53*, 749-790.
- [3] J. P. Gallivan, D. A. Dougherty, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 870-874.
- [4] F. Biedermann, H.-J. Schneider, *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 5216-5300.
- [5] M. V. Rekharsky, Y. Inoue, *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 1875-1918.
- [6] Y. Kim, H. Kim, Y. H. Ko, N. Selvapalam, M. V. Rekharsky, Y. Inoue, K. Kim, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 6143-6151.
- [7] L. Vial, R. F. Ludlow, J. Leclaire, R. Pérez-Fernández, S. Otto, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 10253-10257.
- [8] P.-T. Skowron, M. Dumartin, E. Jeamet, F. Perret, C. Gourlaouen, A. Baudouin, B. Fenet, J.-V. Naubron, F. Fotiadu, L. Vial, J. Leclaire, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 654-661.
- [9] M. A. Hossain, H.-J. Schneider, *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 1284-1290.
- [10] K. Sada, T. Tani, S. Shinkai, *Synlett* **2006**, *2006*, 2364-2374.
- [11] E. V. Anslyn, D. A. Dougherty, *Modern Physical Organic Chemistry*, University Science Books, **2006**.
- [12] C. De Stefano, A. Gianguzza, R. Maniaci, P. Daniela, S. Sammartano, *Talanta* **1998**, *46*, 1079-1084.
- [13] A. De Robertis, C. De Stefano, A. Gianguzza, S. Sammartano, *Talanta* **1999**, *48*, 119-126; *Talanta*.
- [14] H. J. Schneider, T. Schiestel, P. Zimmermann, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 7698-7703.
- [15] H. C. Ha, N. S. Sirisoma, P. Kuppusamy, J. L. Zweier, P. M. Woster, R. A. Casero, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **1998**, *95*, 11140-11145.
- [16] K. Igarashi, K. Kashiwagi, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2000**, *271*, 559-564.
- [17] Q. Li, Y. Tachie-Baffour, Z. Liu, M. W. Baldwin, A. C. Kruse, S. D. Liberles, *eLife* **2015**, *4*, e10441.
- [18] F. Schuber, *Biochem. J* **1989**, *260*, 1-10.
- [19] K. D. Stewart, T. A. Gray, *J. Phys. Org. Chem.* **1992**, *5*, 461-466.
- [20] J.-P. Behr, J.-M. Lehn, P. Vierling, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1976**, 621-623.
- [21] J.-P. Behr, J.-M. Lehn, P. Vierling, *Helv. Chim. Acta* **1982**, *65*, 1853-1867.
- [22] M. Dhaenens, L. Lacombe, J.-M. Lehn, J.-P. Vigneron, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 1097-1099.
- [23] F. Perret, J.-P. Morel, N. Morel-Desrosiers, *Supramol. Chem.* **2003**, *15*, 199-206.
- [24] B.-L. Poh, C. M. Teem, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 5123-5129.
- [25] T. Ogoshi, S. Kanai, S. Fujinami, T.-a. Yamagishi, Y. Nakamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 5022-5023.
- [26] T. Ogoshi, T.-a. Yamagishi, Y. Nakamoto, *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 7937-8002.
- [27] T. Ogoshi, M. Hashizume, T.-a. Yamagishi, Y. Nakamoto, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 3708-3710.
- [28] C. Li, J. Ma, L. Zhao, Y. Zhang, Y. Yu, X. Shu, J. Li, X. Jia, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 1924-1926.
- [29] M. A. Petti, T. J. Shepodd, R. E. Barrans, D. A. Dougherty, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 6825-6840.
- [30] P. C. Kearney, L. S. Mizoue, R. A. Kumpf, J. E. Forman, A. McCurdy, D. A. Dougherty, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9907-9919.
- [31] S. M. Ngola, P. C. Kearney, S. Mecozzi, K. Russell, D. A. Dougherty, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 1192-1201.
- [32] E. Persch, O. Dumele, F. Diederich, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 3290-3327.
- [33] T. Ogoshi, D. Yamafuji, T. Aoki, K. Kitajima, T.-a. Yamagishi, Y. Hayashi, S. Kawauchi, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 7493-7500.
- [34] E. Bignon, Ph.D. Dissertation thesis, University of Lyon (Lyon), **2017**.
- [35] D. A. Case, Berryman, J.T., Betz, R.M., Cerutti, D.S., Chatham, T.E. III, Darden, T.A., Duke, R.E., Giese, T.J., Gohlke, H., Goetz, A.W., University of California, San Francisco, **2015**.
- [36] E. Dumont, Unpublished results
- [37] M. Yizhak, *The properties of Solvents*, Wiley, **1998**.
- [38] L. Vial, M. Dumartin, M. Donnier-Marechal, F. Perret, J.-P. Francoia, J. Leclaire, *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 14219-14221.
- [39] D. D. Perrin, *Dissociation Constants of Organic Bases in Aqueous Solution*, Butterworths, **1965**.

- [40] A. Praetorius, D. M. Bailey, T. Schwarzlose, W. M. Nau, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4089-4092.
- [41] J. S. Mugridge, R. G. Bergman, K. N. Raymond, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 11205-11212.
- [42] C. Sgarlata, J. S. Mugridge, M. D. Pluth, B. E. F. Tiedemann, V. Zito, G. Arena, K. N. Raymond, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 1005-1009.
- [43] F. Biedermann, W. M. Nau, H.-J. Schneider, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 11158-11171.
- [44] D. Chandler, *Nature* **2005**, *437*, 640.
- [45] S. Genheden, U. Ryde, *Expert Opinion on Drug Discovery* **2015**, *10*, 449-461.
- [46] W. Humphrey, A. Dalke, K. Schulten, *J. Mol. Graph.* **1996**, *14*, 33-38.
- [47] H.-J. Schneider, A. K. Yatsimirsky, *Principles and Methods in Supramolecular Chemistry*, Wiley, **2000**.
- [48] C. A. Hunter, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5310-5324.
- [49] W. Kabsch, C. Sander, *Biopolymers* **1983**, *22*, 2577-2637.
- [50] J. Wang, R. M. Wolf, J. W. Caldwell, P. A. Kollman, D. A. Case, *J. Comput. Chem.* **2004**, *25*, 1157-1174.
- [51] A. Pérez, I. Marchán, D. Svozil, J. Spöner, T. E. Cheatham, C. A. Laughton, M. Orozco, *Biophys. J.* **2007**, *92*, 3817-3829.
- [52] J. Wang, P. Cieplak, P. A. Kollman, *J. Comput. Chem.* **2000**, *21*, 1049-1074.
- [53] P. Mark, L. Nilsson, *J. Phys. Chem. A* **2001**, *105*, 9954-9960.
- [54] C. Han, F. Ma, Z. Zhang, B. Xia, Y. Yu, F. Huang, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4360-4363.

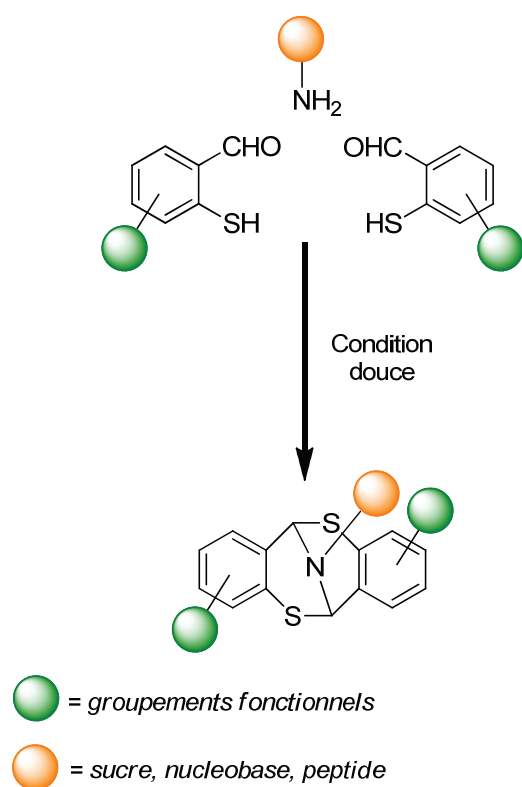






***Chapitre 3 :***  
***Nouvelle voie de synthèse vers des***  
***plateformes polyfonctionnalisées :***  
***les Dithiocines***





**Objectifs :** Dans ce chapitre, nous nous sommes concentrés sur l'étude d'une famille de molécules encore peu étudiée : les dithiocines. Nous nous sommes plus particulièrement intéressés à la synthèse de dithiocines par une approche convergente afin d'obtenir une plate-forme multifonctionnelle. Pour ce faire, la tolérance de groupements fonctionnels sur les précurseurs (benzaldéhydes et amines primaires) a été examinée. Nous nous sommes également intéressés à la formation d'objets complexes comme des oligomères voire des polymères de dithiocines.

**Réalisations :** Nous avons réalisé une étude mécanistique par spectroscopie RMN du proton qui a permis de caractériser un intermédiaire de réaction de type thiophénolate d'iminium. Un criblage de différents solvants a montré la tolérance de la réaction à ce paramètre, notamment en présence d'eau. Nous avons également développé une voie de synthèse permettant la formation de précurseurs benzaldéhydes fonctionnalisés sur le cycle aromatique. A partir de ces précurseurs, les dithiocines correspondantes ont pu être formées. Cette synthèse a également mené à la formation d'un produit secondaire inattendu et peu décrit de type 1,2-benzothiazole, isolé et caractérisé en spectroscopie RMN et spectrométrie de masse. De plus, des dithiocines *N*-substituées ont pu être synthétisées à partir d'une large gamme d'amines primaires notamment d'origines biologiques ou très peu nucléophiles. Dans un dernier temps, une bis-dithiocine et un calix[4]arène tetrakis(dithiocine) ont pu être synthétisés et isolés.



<b>1. Introduction .....</b>	<b>163</b>
<b>2. Contexte Bibliographique .....</b>	<b>165</b>
2.1. Les Bases de Tröger .....	165
2.1.1. Caractéristiques structurales .....	165
2.1.2. Analogues de Base de Tröger .....	166
2.1.3. Application .....	168
2.1.4. Oligomères de base de Tröger .....	171
2.2. Les dithiocines .....	173
2.2.1. Caractéristiques structurales .....	173
2.2.2. Les différentes voies de synthèse .....	174
2.2.3. Une voie de synthèse efficace .....	175
2.3. Conclusion .....	181
<b>3. Résultats et Discussions .....</b>	<b>182</b>
3.1. Etude mécanistique .....	183
3.2. Obtention de dithiocines fonctionnalisées sur le cycle aromatique .....	185
3.2.1. Choix de la voie de synthèse .....	185
3.2.2. Synthèse des précurseurs .....	186
3.2.3. Synthèse des analogues de dithiocines .....	188
3.3. Dithiocines <i>N</i> -substituées .....	189
3.4. Vers des dithiocines plus complexes .....	192
3.4.1. Calix[4]arène tétrakis(dithiocines) .....	192
3.4.2. Oligomère de dithiocine .....	194
<b>4. Conclusion .....</b>	<b>196</b>
<b>5. Experimental part .....</b>	<b>197</b>
<b>6. Références Bibliographiques .....</b>	<b>230</b>



## 1. Introduction

Un des sujets d'étude principaux au sein du laboratoire est la synthèse de briques moléculaires simples de type di-thiophénol fonctionnalisées dont l'auto-assemblage en milieu aqueux neutre entraîne la formation de macrocycles dédiés à la reconnaissance moléculaire. Pour le moment, seules trois briques moléculaires (**figure 1**), ont conduit à ce phénomène de façon quantitative. La formation des objets à partir de briques moléculaires **I-A** et **I-F** et l'étude de leurs caractéristiques de reconnaissance ont fait l'objet d'études approfondies présentées dans les deux chapitres précédents.

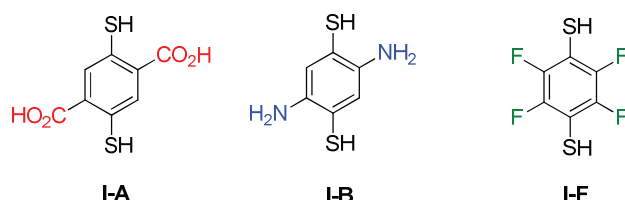


Figure 1 : Représentation des briques moléculaires utilisées pour la formation de macrocycle par auto-assemblage en milieu aqueux.

Afin d'avoir une plus grande variété de briques fonctionnelles, nous avons voulu nous orienter vers l'implémentation de nouvelles fonctions chimiques. Un synthon a particulièrement retenu notre attention, la brique 1,4-dithiophénol-2,5-diformyle **III-1**, car la fonction aldéhyde est facilement dérivatisable par réduction en alcool ou encore par condensation en hydrazone ou en imine. Une étude préliminaire a été réalisée sur la formation d'imines à partir de cette brique moléculaire par d'autres membres du laboratoire. L'idée sous-jacente derrière était de combiner deux réactions d'échange orthogonales au sein d'une même chimiothèque combinatoire dynamique : l'échange de ponts disulfures et l'échange d'imines. Pour ce faire, la brique **III-1** a été mise en présence de *n*-butylamine **III-2** dans du toluène. Afin de déplacer l'équilibre de la réaction vers la formation d'imines pour travailler ultérieurement sur la transimination, un montage Dean-Stark a été réalisé. Une analyse par spectroscopie de masse en fin de réaction montre la présence de nombreux produits. Deux ont pu être identifiés, l'imine attendue **III-3** et un autre issu de la condensation simultanée des fonctions amines et thiols sur les fonctions aldéhydes, le composé polycyclique **III-4** (**figure 2**).

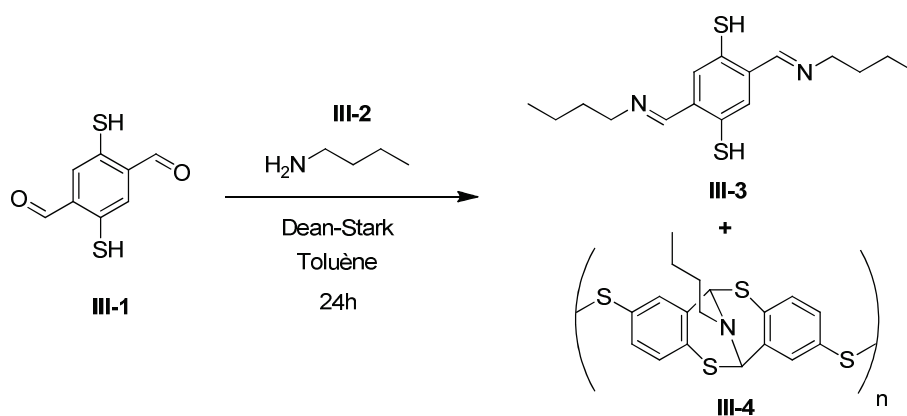


Figure 2 : Réaction de condensation de la brique moléculaire **III-1** en présence de la *n*-butylamine **III-2**. Deux des produits de synthèse **III-3** et **III-4**, identifiés par spectroscopie de masse sont représentés.



En raison de sa structure particulière, le composé **III-4** a retenu notre attention. Il s'est avéré qu'une telle structure polycyclique avait déjà été reportée dans la littérature sous le nom de 6,12-dihydro-6,12-epiminodibenzo[*b,f*][1,5]dithiocine **III-5** (**figure 3**). Dans la suite de ce chapitre, les membres de cette famille particulière seront nommés dithiocines. Cette classe d'objet a notamment été étudiée par Still *et coll.*<sup>[1-2]</sup> mais ces études restent pour le moment limitées. Néanmoins, un composé polycyclique apparenté, exclusivement azoté, possédant des caractéristiques structurales similaires a largement été étudié : il s'agit de la base de Tröger **III-6** (**figure 3**).<sup>[3]</sup> Afin d'avoir une vision des différentes potentialités d'une telle structure, une brève présentation des bases de Tröger sera réalisée dans la section suivante suivie d'une revue exhaustive des publications où la structure caractéristique de la dithiocine est présente.

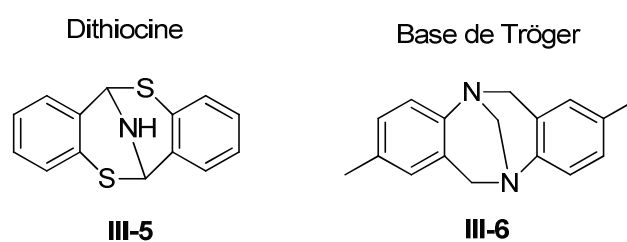


Figure 3 : Représentation des structures de type dithiocine III-5 et base de Tröger III-6.

## 2. Contexte Bibliographique

### 2.1. Les Bases de Tröger

#### 2.1.1. Caractéristiques structurales

C'est en 1887 que Carl Julius Tröger observe pour la première fois, un composé issu de la condensation d'une amine aromatique, la 4-amino-1-méthylbenzène **III-7**, avec un équivalent synthétique du méthylène, le diméthoxyéthane **III-8**, dans de l'acide chlorhydrique.<sup>[4]</sup> De cette réaction, il isole une structure qu'il décrit comme une « base C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub> » **III-6** (**figure 4**). En hommage à cette découverte, ce composé est de nos jours appelé « Base de Tröger ». La structure exacte de cet objet proposée par Spielman<sup>[5]</sup>, fut confirmée 50 ans plus tard en 1986 grâce à l'obtention d'une structure cristallographique analysée par diffraction des rayons X par Wilcox *et coll.*<sup>[6]</sup>

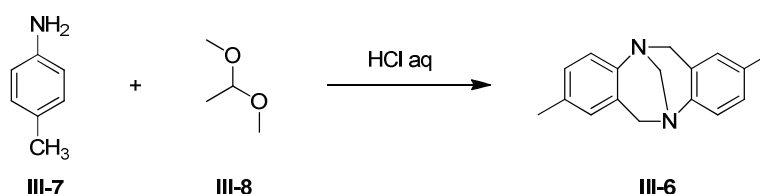


Figure 4 : Première synthèse de la base de Tröger III-6 en partant du *p*-toluidine III-7 et du diméthoxyéthane III-8 dans l'acide chlorhydrique aqueux.

Les bases de Tröger (BT) sont des objets constitués de deux cycles aromatiques liés entre eux par une unité aliphatique bi-cyclique (méthanediazocine). De la présence de cette unité méthanediazocine découle un agencement des cycles aromatiques perpendiculaires entre eux. Il en résulte, une molécule rigide en forme de V avec une cavité hydrophobe. Ces composés, de symétrie C<sub>2</sub>, sont des molécules chirales dont le pont méthylène interdit l'inversion pyramidale des deux azotes. Seuls les énantiomères (*R,R*)-III-6 et (*S,S*)-III-6 sont donc possibles (**figure 5**), le diastéréoisomère (*R,S*)-III-6 n'étant pas stable.<sup>[3]</sup> Les structures de ces deux énantiomères ont été résolues en 1944 à partir d'une séparation sur colonne chromatographique chirale par Prelog *et coll.*<sup>[7]</sup> Lors de cette étude, une racémisation lente de la base de Tröger en milieu acide dilué a été mise en évidence selon un mécanisme impliquant une ouverture de cycle *via* la formation d'un sel d'ammonium intermédiaire III-9 (**figure 5**).

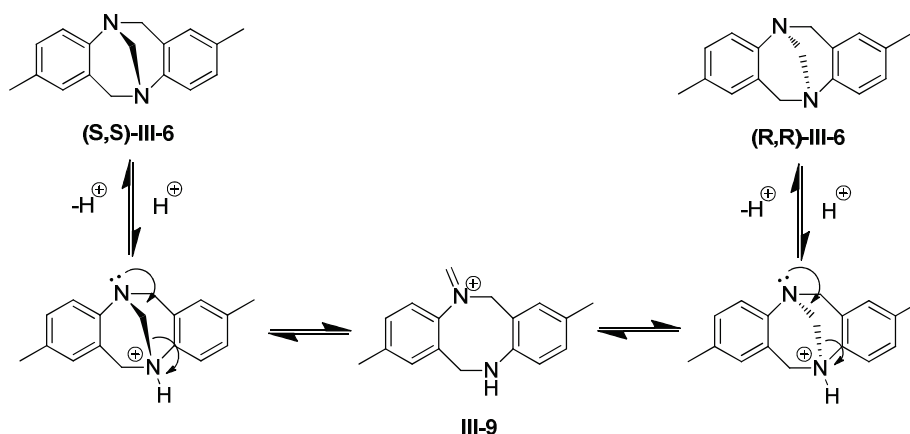


Figure 5 : Schéma du mécanisme proposé de la racémisation en milieu acide dilué de la base de Tröger III-6. Les différents énantiomères sont également représentés.

## 2.1.2. Analogues de Base de Tröger

### 2.1.2.1. Fonctionnalisation du cycle aromatique

Depuis leur découverte, de nombreuses bases de Tröger (BT) fonctionnalisées ont été synthétisées à l'aide de variantes du protocole original. Dans ces méthodologies de synthèse, l'utilisation d'anilines substituées en présence d'équivalents synthétiques de méthylène en milieu acide permet d'accéder à une large variété de molécules. Néanmoins, il a été montré que dans ces conditions que la présence de groupements électroattracteurs substituants le cycle aromatique entraîne une baisse importante du rendement de réaction.<sup>[3, 8]</sup>

Afin de pallier à ce problème, un protocole de synthèse a été développé par Wärnmark *et coll.*<sup>[9]</sup> en utilisant le paraformaldéhyde comme équivalent synthétique de méthylène dans l'acide trifluoroacétique. Initialement prévu pour la formation de bases de Tröger halogénées **III-10** (**figure 6**), cette méthodologie de synthèse a permis d'introduire différents groupements fonctionnels comme des groupements méthoxy,<sup>[10]</sup> ou encore des groupements électroattracteurs comme des esters<sup>[11]</sup> et des fonctions nitro<sup>[12]</sup>. De plus, la présence d'halogènes sur le cycle aromatique ouvre la voie vers la formation ultérieure de liaisons carbone-carbone ou encore carbone-hétéroatome par réactions de couplage. Grâce à différentes procédures de synthèse, des groupements aryles **III-11**,<sup>[13]</sup> alcynes terminaux **III-12** ou internes **III-13**,<sup>[9, 14]</sup> nitriles **III-14**<sup>[15]</sup> ou encore amine **III-15**<sup>[16]</sup> ont pu être introduits comme substituants des cycles aromatiques (**figure 6**).

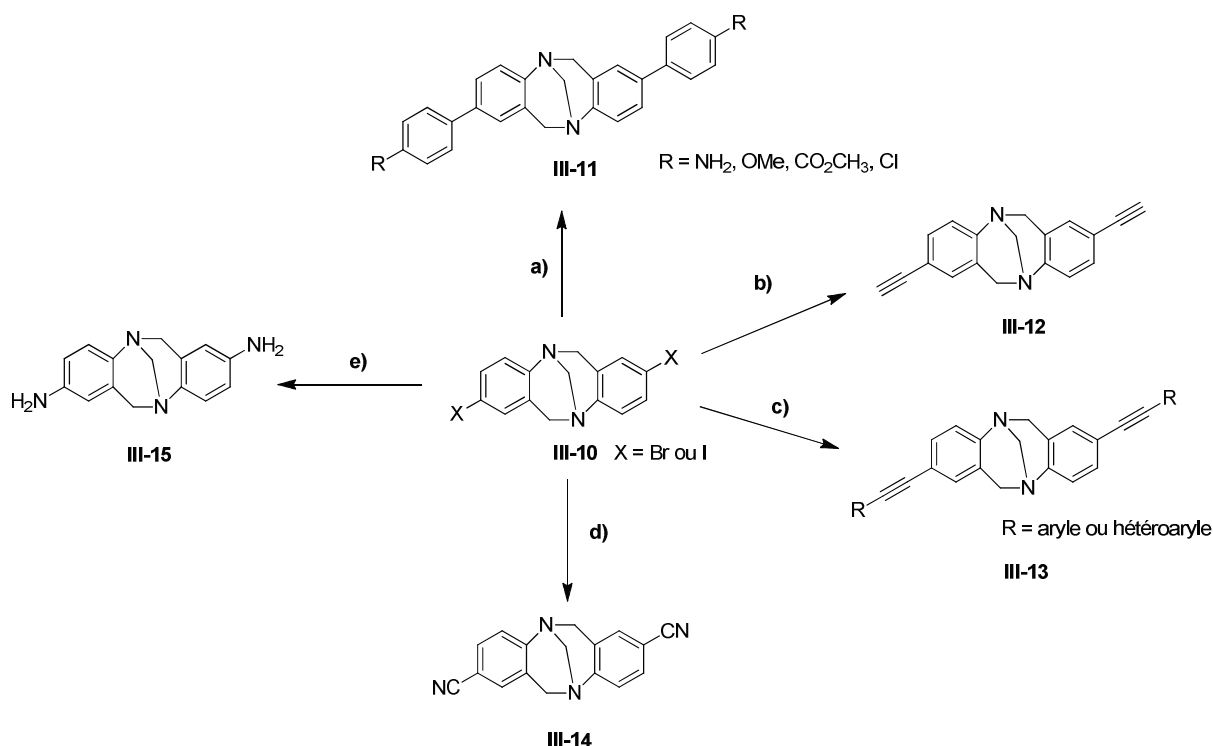


Figure 6 : Exemples de réactions de couplage métal-catalysées réalisées à partir de l'analogue halogéné de la base de Tröger **III-10**. (a) Pd[(P<sup>t</sup>Bu)<sub>3</sub>]<sub>2</sub>, CsF, acide phénylboronique substitué. (b) Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, bromure d'éthynylmagnésium. (c) Pd(PhCN)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, P(tBu)<sub>3</sub>, CuI, R-alkyne. (d) Zn(CN)<sub>2</sub>, Zn, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, 1,1-Bis(diphénylphosphino)ferrocène, DMA. (e) 1) Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, BINAP, NaO<sup>t</sup>Bu, imine benzophenone, toluène 2) HCl<sub>aq</sub>, THF.

En utilisant le diméthylsulfoxyde (DMSO) comme équivalent synthétique de méthylène, l'obtention d'une base de Tröger hautement fonctionnalisée **III-16** a été rendu possible en deux étapes en partant d'un dérivé de l'aniline **III-17** traité par du chlorure oxalyle d'éthyle **III-18** (figure 7).<sup>[17]</sup>

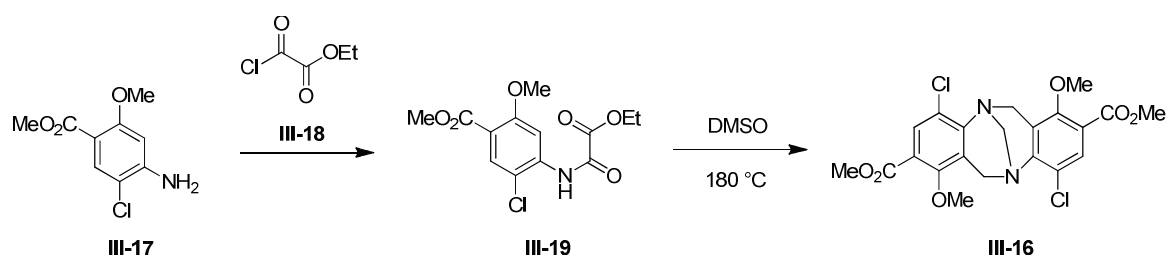


Figure 7 : Etapes de synthèse de base de Tröger polyfonctionnelles décrit par Becker *et coll.*<sup>[17]</sup>

L'accès à des bases de Tröger dissymétriques par une procédure simple a également été reporté (figure 8).<sup>[18]</sup> Dans une première étape, une substitution électrophile aromatique sur le composé **III-10**, induite par un échange halogène/lithium, permet d'obtenir l'intermédiaire **III-20**. Selon le même protocole, une seconde substitution électrophile aromatique en présence d'un électrophile différent entraîne la formation de l'analogue dissymétrique **III-21**. En adaptant ce protocole, différentes bases de Tröger dissymétriques ont pu être synthétisés.<sup>[3]</sup>

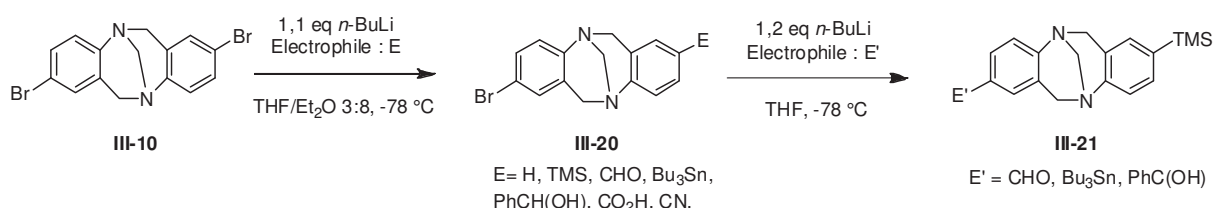


Figure 8 : Schéma général de synthèse de bases de Tröger dissymétrique **III-21**.

### 2.1.2.2. Fonctionnalisation du pont méthylène

Contrairement aux réactions impliquant des cycles aromatiques fonctionnalisés, seules quelques réactions menant à un pont méthylène fonctionnalisé ont été décrites à ce jour.<sup>[3, 19]</sup> En 1955, Copper et Partridge<sup>[20]</sup> décrivent la synthèse de bases de Tröger par insertion du pont méthylène issu du formaldéhyde dans une tétrahydrodibenzo[b,f][1,5]diazocine **III-22**. La substitution du formaldéhyde par divers aldéhydes ou cétones a permis d'accéder à de nombreux analogues de BT **III-23** (figure 9).<sup>[21]</sup>

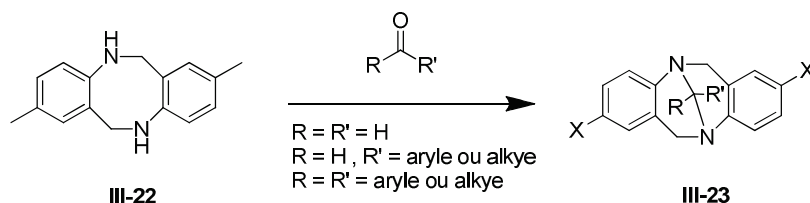


Figure 9 : Synthèse d'analogues de BT **III-23** par insertion de pont méthylène dans une structure tétrahydrodibenzo[b,f][1,5]diazocine **III-22**.

Le développement d'une nouvelle classe d'analogues de BT **III-24** à pont fonctionnalisé a également été possible par une réaction d'échange entre **III-6** et un dérivé carbonyle aromatique en présence de  $\text{TiCl}_4$  ou de  $\text{POCl}_3$ . Grâce à cette méthodologie, une large variété de substituants aromatiques ou hétéro-aromatiques a pu être introduite sur le pont méthylène (**figure 10**).<sup>[22]</sup> L'utilisation des conditions réactionnelles de Vilsmeier-Haack a également permis de fonctionnaliser le pont méthylène par des amine-disubstituées (**figure 10, III-25**).<sup>[22-23]</sup>

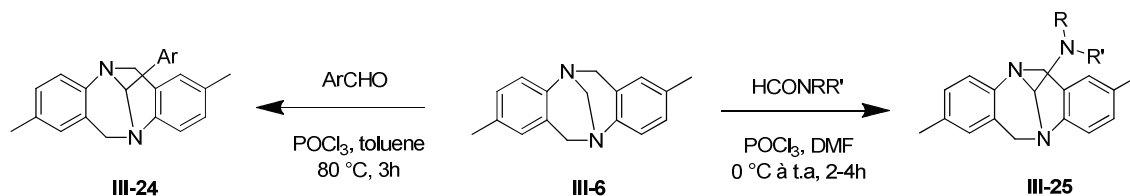


Figure 10 : Synthèses d'analogues de BT par fonctionnalisation du pont méthylène.

En 1996, l'homologation du pont méthylène, permettant la formation de base de Tröger éthylénique **III-26**, a été reporté par Hamada et Mukai *via* une réaction de substitution entre le **III-6** et du 1,2-dibromoéthane (**figure 11**).<sup>[24]</sup> Plus récemment, Lacour *et coll.*<sup>[25-29]</sup> ont développé différentes approches pour la synthèse stéréo-sélective d'analogues de BT éthyléniques notamment par réactions métallo-catalysées.

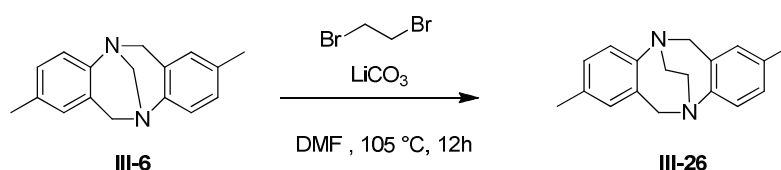


Figure 11 : Première synthèse de l'analogue éthylénique de la base de Tröger réalisée par Hamada et Mukai.<sup>[24]</sup>

### 2.1.3. Application

Ces différentes méthodologies offrent un accès à une large variété d'analogues de bases de Tröger et ainsi module les propriétés structurales intrinsèques telles que la rigidité, la chiralité ou encore la taille et la forme de la cavité hydrophobe. En outre, ces objets sont des plateformes adéquates pour la construction d'objets aux applications variées. Dans la suite de cette section, seuls quelques exemples choisis de ces applications seront exposés.

#### 2.1.3.1. Récepteurs basés sur des liaisons hydrogènes

L'utilisation de structures de type base de Tröger comme espaceurs dans la conception de récepteur décrite par Goswami *et coll.*<sup>[30]</sup> a permis d'obtenir un objet **III-27** à la géométrie bien définie. Une étude de reconnaissance moléculaire à l'aide d'expérience de titration en spectroscopie RMN du proton dans du chloroforme a été menée entre le récepteur **III-27** et différents diacides carboxyliques de longueur de chaîne variable **III-29**, **III-30**, **III-31** et **III-32** (**figure 12**). Des constantes d'association de  $10^3 \text{ M}^{-1}$  à  $10^4 \text{ M}^{-1}$  en fonction du diacide testé ont été obtenues avec un maximum pour l'acide subérique **III-31** ( $n = 6$ ,  $K_a = 1,5 \cdot 10^4 \text{ M}^{-1}$ ). Les mêmes expériences réalisées avec le récepteur **III-28** plus flexible, du fait de la présence d'une unité méthylène supplémentaire entre le site d'association et le squelette BT, entraîne une diminution de l'affinité entre partenaires avec des constantes d'association de l'ordre de  $10^2 \text{ M}^{-1}$  pour les différents invités diacides.

Cette étude met en évidence l'importance de la pré-organisation de la structure (rigidité, taille et géométrie adéquates) induite par le squelette BT dans l'affinité et la sélectivité observées.

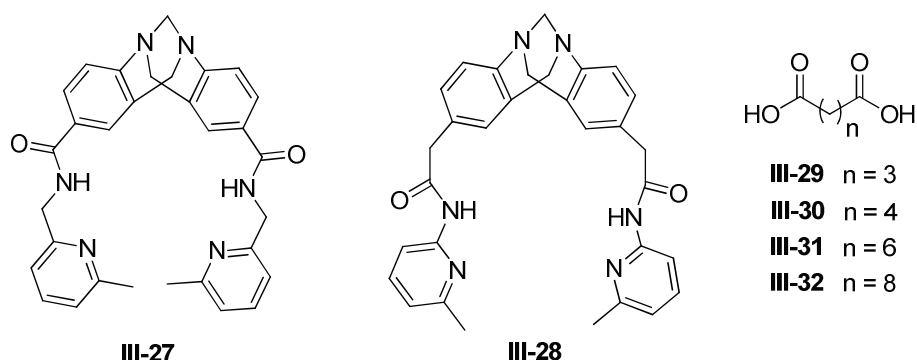


Figure 12 : Représentation des différents récepteurs et invités testés.

### 2.1.3.2. Récepteurs macrocycliques

En 2002, Wilcox *et coll.*<sup>[31]</sup> décrivent la synthèse et l'étude d'un cyclophane **III-33** constitué de deux unités BT associées entre elles par un site amine tertiaire porteuse d'une chaîne latérale terminée par un imidazole (**figure 13**). L'utilisation de l'unité base de Tröger dans la conception de l'objet a permis d'obtenir un récepteur capable de développer des interactions  $\pi$ - $\pi$  avec des invités aromatiques au sein de la cavité hydrophobe. Les groupements mercaptoimidazoles ont été ajoutés afin d'augmenter la solubilité du cyclophane en milieu aqueux. L'étude de reconnaissance a été réalisée par titration en spectroscopie RMN du proton, en milieu aqueux acide (pH = 1,4), sur trois invités : la *O*-phosphorylethanolamine **III-34**, le 4-nitrophénol **III-35** et le 4-nitrophénylphosphate **III-36** (**figure 13**). Ces expériences ont montré que le macrocycle **III-33** forme un complexe d'inclusion exclusivement avec les invités aromatiques **III-35** et **III-36** avec une constante d'association 10 fois supérieure pour le composé phosphaté **III-36** ( $K_a = 8,3 \cdot 10^2 \text{ M}^{-1}$ ) par rapport à son homologue phénolique **III-35** ( $K_a = 6,6 \cdot 10^1 \text{ M}^{-1}$ ). Les auteurs en concluent que le macrocycle **III-33** fonctionne comme récepteur sélectif pour invités aromatiques phosphatés.

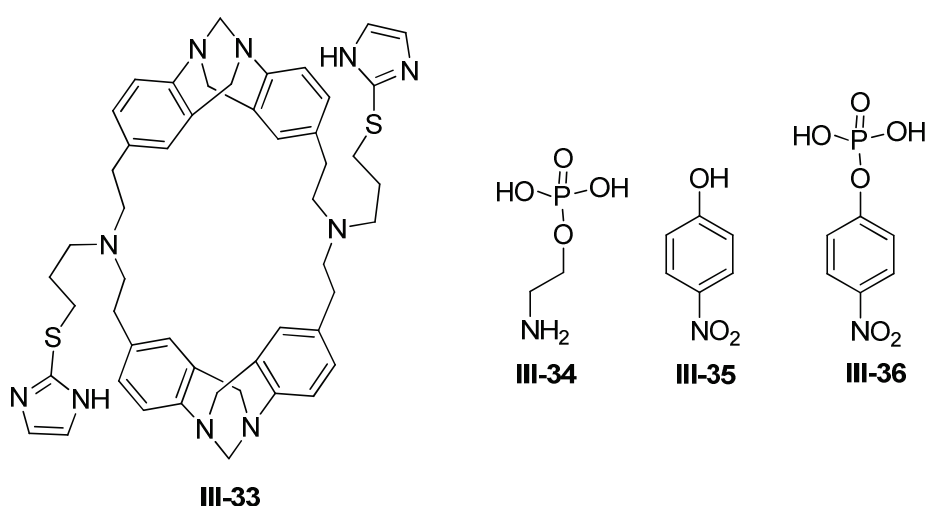


Figure 13 : Représentation du récepteur macrocyclique III-33 et des différents invités testés.

### 2.1.3.3. Application à la catalyse

La chiralité, la rigidité de sa structure ainsi que la présence de fonctions amines tertiaires, potentiels sites de liaison pour les métaux de transition, font de la base de Tröger et de ses analogues, des candidats de choix comme ligand pour la catalyse organométallique.<sup>[3]</sup> En 1955, l'emploi du composé énantiopure **(R,R)**-III-6 comme additif dans la réaction d'hydrogénation du pyruvate d'éthyle **III-37**, composé achiral, en présence de platine sur alumine a été reporté par Baiker *et coll.*<sup>[32]</sup> Ces conditions réactionnelles permettent la formation majoritaire du (*R*)-lactate d'éthyle **(R)**-III-38 avec un excès énantiomérique de 65 % (**figure 14**) montrant ainsi le potentiel des BTs énantiopures comme ligand en catalyse asymétrique.

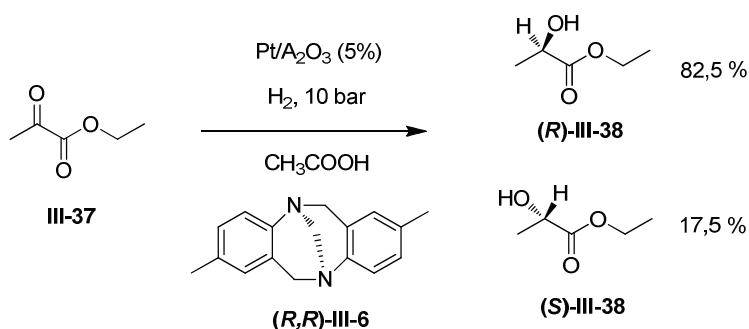


Figure 14 : Réaction d'hydrogénation du composé III-37 en présence de la BT énantiopure (R,R)-III-6.

L'utilisation d'analogues de BT comme catalyseur dans une réaction de Mannich stéréo-sélective impliquant un aldéhyde aromatique **III-39**, une amine aromatique **III-40** et la cyclohexanone **III-41** a également été décrite par Wu *et coll.*<sup>[33]</sup> Il apparaît que la présence du composé **III-42** induit la formation du produit souhaité **III-44** avec un rendement de 88 % et un ratio *anti/syn* de 85/15. Les auteurs postulent que la stéréosélectivité observée est due à la forme en V et à la rigidité du catalyseur BT favorisant la formation préférentielle du diastéréoisomère *anti*-III-44 *via* un état de transition particulier **III-43**.

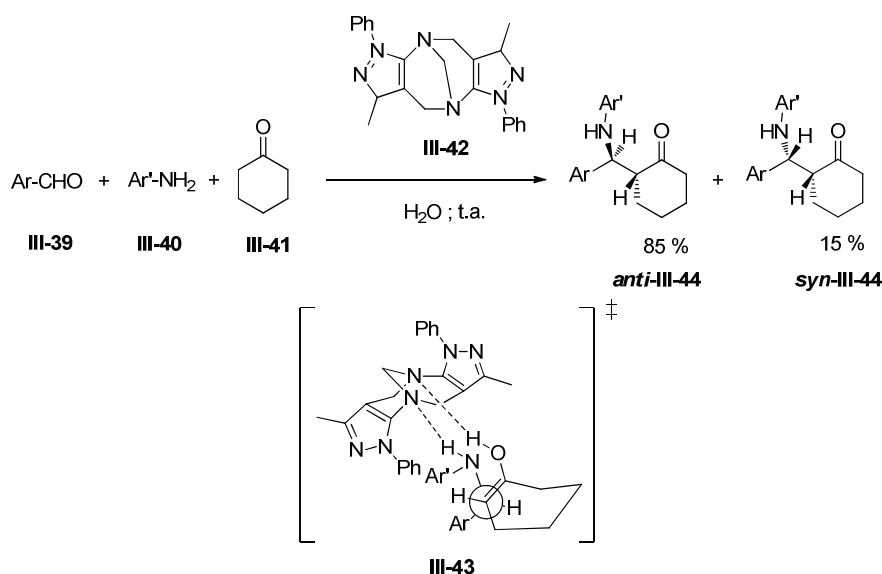


Figure 15 : Réaction de Mannich catalysée par l'analogue de BT III-42. L'état de transition III-43 du mécanisme réactionnel favorisant le diastéréoisomère *anti*-III-44 postulé par Wu *et coll.*<sup>[33]</sup> est également reporté.

### 2.1.3.4. Potentielle activité biologique

Les caractéristiques structurales de la base de Tröger ont également été utilisées dans la conception de ligand de l'ADN. Par exemple, des titrations en spectroscopie UV-visible en milieu aqueux neutre ont révélé une interaction entre les analogues de BT **III-45** ou **III-46** et l'ADN, sans permettre la détermination d'une constante d'association.<sup>[34-35]</sup> De plus, des analyses réalisées avec la même technique spectroscopique montrent que la présence de l'objet **III-45** stabilise l'ADN vis-à-vis la dénaturation thermique (**figure 16**).<sup>[34]</sup> D'autres analogues de BTs comme les composés **III-47a** et **III-47b** ont également été étudiés comme agents anticancéreux agissant par inhibition de télomérase, enzyme impliquée dans la réplication cellulaire et surexprimée dans les cellules cancéreuses. Après l'obtention de résultats concluant *in vitro* via une procédure TRAP modifiée (« telomeric repeat amplification protocol ») à l'aide des composés **III-47a** (EC50 = 34,7 μM) et **III-47b** (EC50 = 14,5 μM), les auteurs de cette étude ont conclu que la forme en V et la rigidité de la structure BT offraient une piste potentielle dans la conception d'une nouvelle famille d'anticancéreux.<sup>[36]</sup>

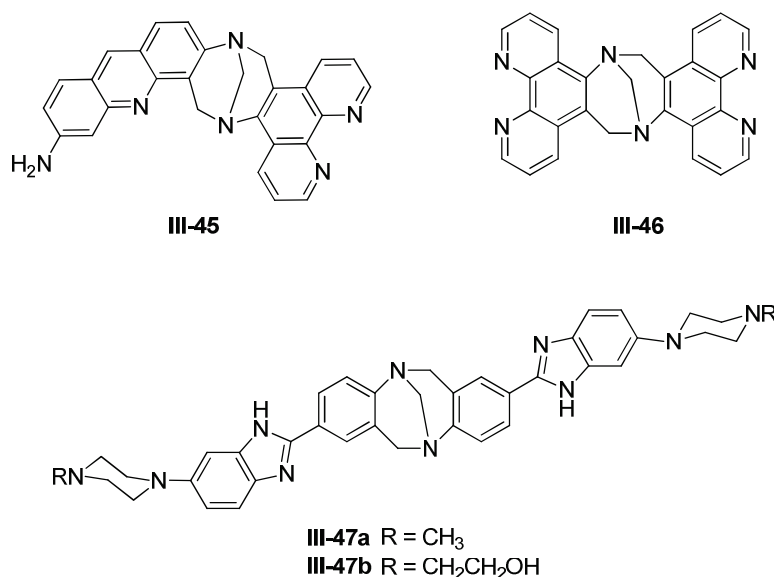


Figure 16 : Schéma de différents analogues de base de Tröger **III-45**, **III-46**, **III-47a** et **III-47b** possédant des activités biologiques comme la stabilisation de l'ADN ou encore l'inhibition d'activité enzymatique.

### 2.1.4. Oligomères de base de Tröger

Au début du XXI<sup>ème</sup> siècle, la synthèse de l'objet **III-48** composé de deux motifs méthanediazocines fusionnés *via* le même cycle aromatique a été reportée par Prado *et coll.* (**figure 17**).<sup>[37]</sup> Cet objet, appelé bis-BT, est obtenu en neuf étapes de synthèse à partir de composés commerciaux sous la forme de deux diastérisomères : le **syn-III-48** et le **anti-III-48** (**figure 17**). Le diastérisomère *syn* des bis-BTs possède une surface aromatique concave rigide, que l'on peut assimiler à une pince moléculaire et apparaît donc adéquat pour la reconnaissance moléculaire de partenaires. Cette propriété fut validée sur le naphthalène bis-BT **III-49** en spectroscopie UV-visible.<sup>[38]</sup> En effet, l'ajout d'un équivalent de tétracyanoéthylène **III-50** à une solution limpide de chloroforme contenant le composé **syn-III-49** entraîne la formation d'une coloration violette intense caractérisée par l'apparition d'une bande de transfert de charge. Cette bande de transfert de charge, correspondant à la transition électronique entre la HOMO du tétracyanoéthylène **III-50** et la LUMO du récepteur **syn-III-49**, est nettement moins importante en présence du diastérisomère **anti-III-49**.



Pour ces différentes associations, les constantes d'association n'ont pas été reportées. Les auteurs ont supposé que la formation d'un complexe de transfert de charge avec une coloration intense serait due à un « effet pince » découlant de la forme particulière du composé **syn-III-49**.

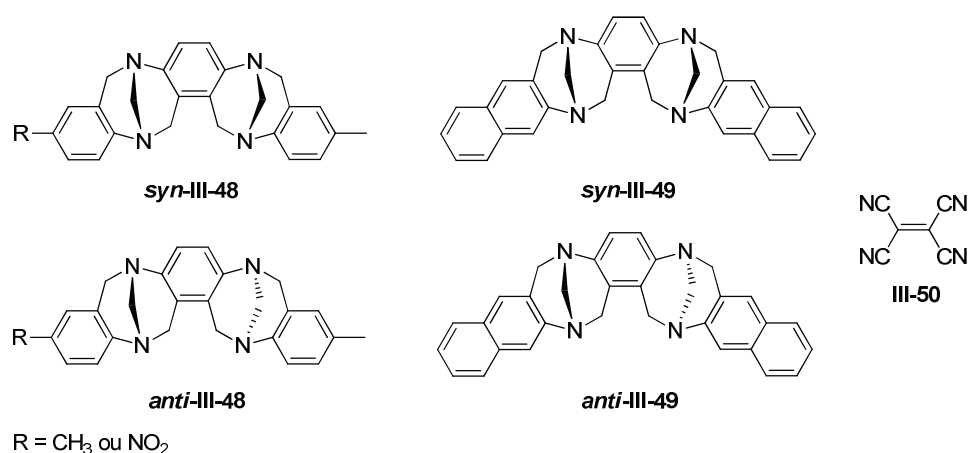


Figure 17 : Schémas des différents diastéréoisomères des bis-BTs III-48 obtenue par Prado et coll.<sup>[37]</sup> et III-49 par Dolensky et coll.<sup>[38]</sup> ainsi que du tetracyanoéthylène III-50.

La synthèse d'oligomères de BTs de tailles supérieures tels que les tris-BTs, a également été reportée. La synthèse de ces objets consiste à connecter une unité méthanediazocine à un des arènes de la bis-BT.<sup>[3, 39]</sup> Différentes structures peuvent donc être envisagées. La première tris-BT à avoir été obtenue est une structure où trois unités méthanediazocines sont connectées au même cycle aromatique central. Les deux diastéréoisomères **III-51a** et **III-51b** de ce composé ont été isolés et leur structure exacte déterminée par diffraction des rayons X (**figure 18a**).<sup>[38, 40]</sup> L'analyse cristallographique révèle que le composé **III-51a** de stéréochimie *syn,syn,anti* serait en forme de « trône » alors que le composé **III-51b** de stéréochimie *syn,syn,syn* serait en forme de « calice ». Selon les auteurs, le composé **III-51b** est structuralement proche des calixarènes et semble donc adéquat pour la reconnaissance moléculaire d'invités de petites tailles par interactions  $\pi$ - $\pi$  ou  $\pi$ -cation. D'autres tris-BTs dont la troisième unité de méthanediazocine est attachée sur un autre cycle aromatique, ont également été reportées. Deux exemples de ces structures **III-52a** et **III-52b** sont exposés à la **figure 18b**.<sup>[3, 39, 41]</sup>

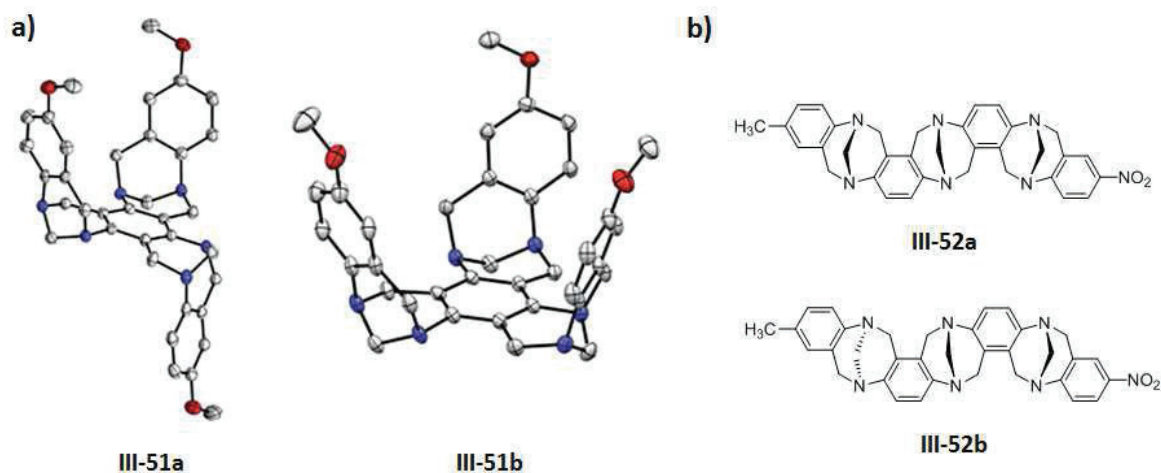


Figure 18 : (a) Structures des composés III-51a et III-51b obtenues par diffraction des rayons X. Illustration extraite de la référence<sup>[3]</sup>. (b) Représentation de deux structures de tris-BT obtenues par Pardo et coll.<sup>[41]</sup>

## 2.2. Les dithiocines

Dans cette section, nous allons plus particulièrement nous intéresser aux dithiocines, objets structurellement proches des bases de Tröger. Dans un premier temps, les analogies et les contrastes structuraux de ces objets par rapport aux BTs seront présentées. Nous allons également exposer les différentes voies de synthèses reportées dans la littérature, pour ensuite nous concentrer plus particulièrement sur l'une d'entre elle. Les différents objets formés *via* cette voie de synthèse en conditions douces seront enfin présentés.<sup>[1-2]</sup>

### 2.2.1. Caractéristiques structurales

Les dithiocines **III-5**, à l'instar des bases de Tröger **III-6**, sont des composés constitués de deux cycles aromatiques reliés entre eux par une unité aliphatique bi-cyclique (**figure 19**). Ces objets possèdent une structure rigide en forme de V résultant de l'agencement perpendiculaire des unités aromatiques. Les différences structurales par rapport à la base de Tröger proviennent de la présence d'atomes de soufre dans le bicyclic central ainsi que d'une variation dans le motif pontant. En effet, dans les dithiocines, le pont méthylène est remplacé par une unité N-R. Cette unité est le point d'entrée potentiel pour l'obtention d'une large variété d'analogues *via* la fonctionnalisation de l'amine. Comme les bases de Tröger, les dithiocines sont des molécules chirales où seuls les énantiomères **(R,R)-III-5** et **(S,S)-III-5** sont possibles, le diastéréoisomère **(R,S)-III-5** n'étant pas observable du fait de la présence du pont amine (**figure 19**).

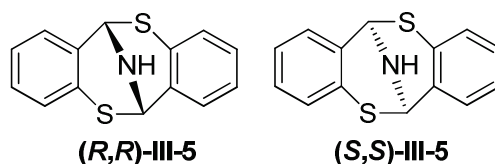


Figure 19 : Représentation des différents énantiomères possibles **(R,R)-III-5** et **(S,S)-III-5** de la dithiocine

## 2.2.2. Les différentes voies de synthèse

Historiquement, Gol'dfarb *et coll.*<sup>[42]</sup> ont été les premiers en 1966 à décrire la synthèse d'une telle structure par action de sodium métallique dans de l'ammoniaque liquide sur le 5-alkyle-2-(alkyle-thiol)-3-thiophenecarboxaldéhyde **III-54-A** (**figure 20, voie A**). Depuis, différentes voies de synthèse ont permis l'obtention de cette classe de composés. En 1977, Corrigan *et coll.*<sup>[43-44]</sup> observent la formation inattendue de dithiocines lors de la condensation du 2-mercaptobenzaldéhyde **III-54-B1** en présence d'amines primaires telles que **III-54-B2** et d'acétate de cobalt (II), au lieu du complexe métallique 2-mercaptobenzaldimines *N*-substitué souhaité. L'obtention des dithiocines avec des bons rendements a été rendue possible en réalisant la même réaction sans métal (**figure 20, voie B**). Un composé similaire a également été isolé avec de faibles rendements lors de la réaction entre le composé **III-54-C1** et les amines primaires **III-54-C2** dans du toluène à reflux (**figure 20, voie C**).<sup>[45]</sup> Des dithiocines substituées par des cycles aromatiques sur les carbones en  $\alpha$  de l'amine pontante, ont été obtenues par ortho-lithiation du thiophénol **III-54-D1** suivi d'un traitement avec différents benzonitriles substitués **III-54-D2** (**figure 20, voie D**).<sup>[46]</sup> Plus récemment, lors d'une réaction multi-composants en présence de 2-fluoro-5-nitrobenzaldehyde **III-54-E1**, de différentes amines primaires **III-54-E2** et de disulfure de carbone **III-54-E3**, des dithiocines possédant des substituants sur le cycle aromatique et sur l'azote pontant ont été isolées (**figure 20, voie E**).<sup>[47]</sup> Cet objet a également été obtenu avec un faible rendement lors de l'action du sulfure de sodium hydraté en présence de 2-chlorobenzaldéhyde **III-54-F** suivi d'un traitement avec de l'acétate d'ammonium aqueux (**figure 20, voie F**).<sup>[48]</sup>

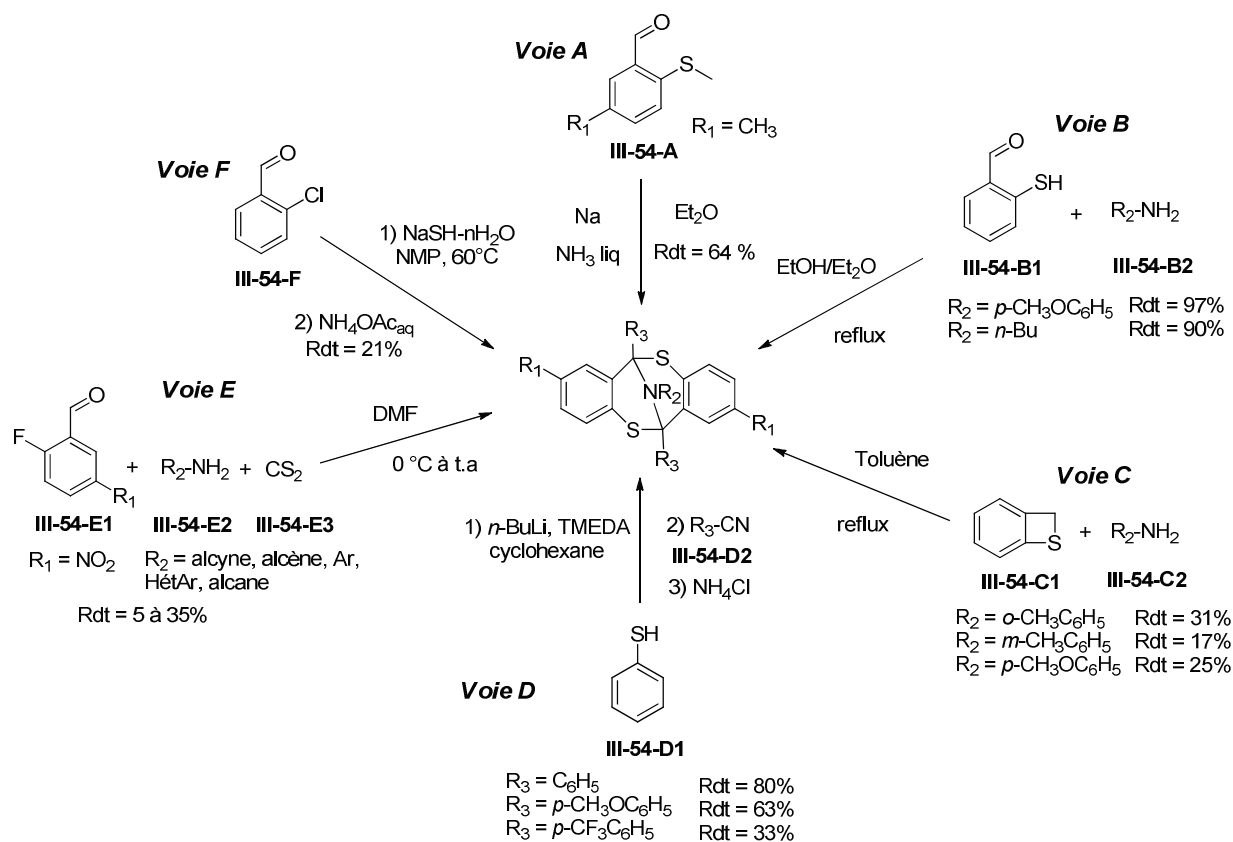


Figure 20 : Différentes voies de synthèses de dithiocines substituées.

Au vu de l'accessibilité synthétique des précurseurs de synthèse et des rendements obtenus, il apparaît que la formation des dithiocines *via* une condensation [2+1] entre le 2-mercaptobenzaldéhyde et une amine primaire (**figure 20, voie B**) soit la plus facile à mettre en œuvre par rapport aux autres voies de synthèse présentées.

### 2.2.3. Une voie de synthèse efficace

Basée sur cette méthodologie, décrite par Corrigan *et coll.*<sup>[43-44]</sup> (**figure 20, voie B**), Still *et coll.*<sup>[1-2]</sup> ont proposé une voie de synthèse simple pour obtenir la dithiocine **III-5** à partir du 2-mercaptobenzaldéhyde **III-54-B1** en présence de 1,1 équivalent d'acétate d'ammonium dans de l'éthanol à chaud (**figure 21**).

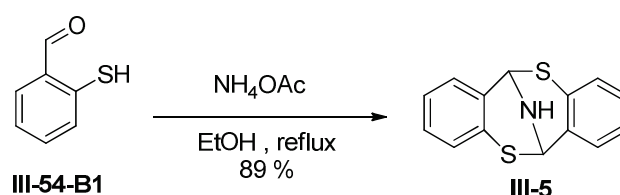


Figure 21 : Synthèse de la dithiocine **III-5** à partir du 2-mercaptobenzaldéhyde **III-54-B** réalisée par Still *et coll.*<sup>[1-2]</sup>

Cette méthodologie de synthèse, réalisée dans des conditions douces avec comme seul produit secondaire l'eau, s'est avéré être un outil efficace dans la synthèse de dithiocines substituées sur le cycle aromatique ou sur l'azote pontant. La suite de cette section décrit les différentes structures obtenues grâce à cette méthodologie ainsi que les limitations de synthèse rencontrées.

#### 2.2.3.1. Mécanisme de réaction

Dans leurs travaux, Still *et coll.*<sup>[1]</sup> postulent que cette transformation se déroule *via* une condensation du composé **III-54-B1** en présence d'acétate d'ammonium (**figure 22**). Une activation acide suivie d'une addition nucléophile et d'un départ d'eau entraîne la formation de l'intermédiaire iminium **III-55c**. Initialement les auteurs postulent que cet iminium intermédiaire **III-55c** subirait une attaque nucléophile d'un deuxième équivalent du composé **III-54-B1** sur son carbone azométhine pour fournir le composé **III-55d**. Néanmoins, au vu des conditions de pH (pH 7), il est fort probable que l'espèce impliquée dans l'attaque nucléophile corresponde soit à l'aldéhyde activé **III-55a** soit à un second iminium **III-55c**. Une condensation intramoléculaire fournissant l'intermédiaire **III-55d** suivi d'une attaque nucléophile du thiol libre sur le carbone azométhine mène à la formation de la dithiocine **III-5**. Initialement, le solvant de synthèse utilisé était le nitrométhane.<sup>[1]</sup> Néanmoins, cette même réaction réalisée dans l'éthanol donne un rendement supérieur passant de 71% à 89%.<sup>[2]</sup>

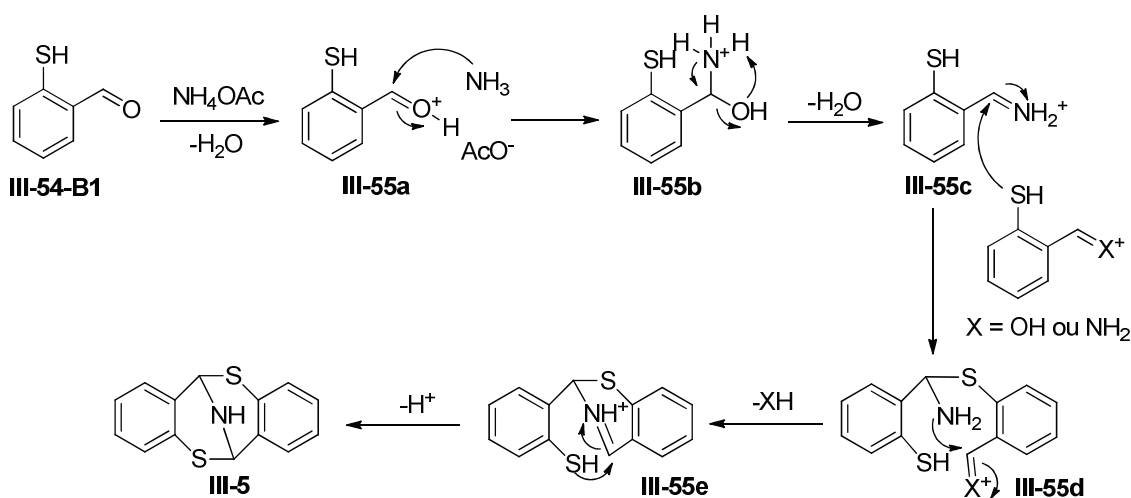


Figure 22 : Mécanisme de formation de la dithiocine III-5 à partir du 2-mercaptobenzaldéhyde III-54-B1 et de l'acétate d'ammonium proposé par Still et coll.<sup>[1]</sup>

La réaction de formation des dithiocines a également été menée par la **voie B** (figure 20) en présence d'autres sels d'ammoniums ( $pK_a(NH_4^+/NH_3) = 9,25$ ) afin d'analyser l'influence de l'anion. Il s'est avéré que l'utilisation d'anion chlorure ( $pK_a(HCl/Cl^-) = -3$ ) ou thiocyanate ( $pK_a(HSCN/SCN^-) = 0,9$ ) diminuait le rendement de synthèse de 10 à 20%. Seule l'utilisation d'anion bicarbonate ( $pK_a(H_2CO_3/HCO_3^-) = 6,3$ ) permet d'obtenir un rendement semblable à ceux obtenus en présence d'acétate ( $pK_a(AcOH/AcO^-) = 4,7$ ). Il semble donc que l'équilibre entre catalyse acide et basique joue un rôle crucial dans l'obtention de rendements convenables.

### 2.2.3.2. Substitution du cycle aromatique

Les dithiocines possédant des substituants sur leurs cycles aromatiques telles que **III-56a** et **III-56b** ont été synthétisées par la **voie B** (figure 20) respectivement à partir des briques moléculaires **III-57a** et **III-57b**. Pour ce faire, les thiophénols substitués commerciaux **III-58a** ou **III-58b** ont été engagés dans une réaction d'ortho-lithiation en présence de *n*-BuLi suivi d'une réaction de formylation par du *N*-formylpiperidine **III-59** pour fournir les briques moléculaires 2-mercaptobenzaldéhydes substituées désirées **III-57a** et **III-57b**. Ces briques ont alors été condensées avec de l'acétate d'ammonium dans de l'éthanol à chaud comme décrit pour la synthèse de la dithiocine **III-5**. A partir de ce mode opératoire, les dithiocines substituées **III-56a** et **III-56b** ont été obtenues en deux étapes avec de bons rendements globaux, respectivement de 68 % et 57% (figure 23).

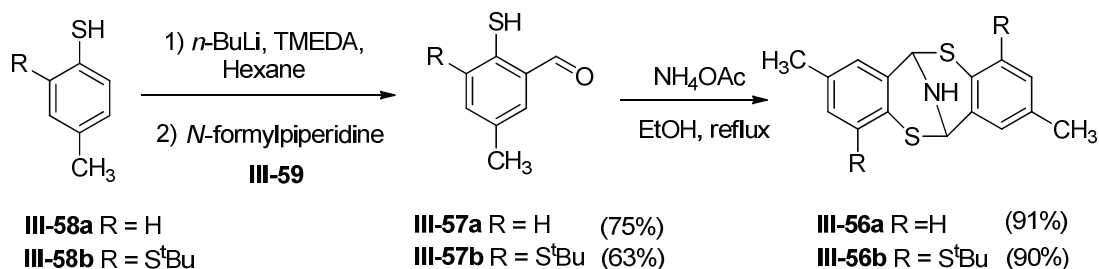


Figure 23 : Synthèses des dithiocines III-56a et III-56b.

L'obtention d'objets possédant une structure en forme de V plus prononcée et une cavité aromatique mieux définie et adéquate pour la reconnaissance moléculaire a été réalisés à l'aide de dérivé du naphthalènes. Trois naphto-dithiocines **III-60a**, **III-60b** et **III-60c** ont été synthétisés selon le protocole décrit dans la **figure 23** en partant des différents isomères du naphthalènthiol commercialement disponibles (**figure 24**).

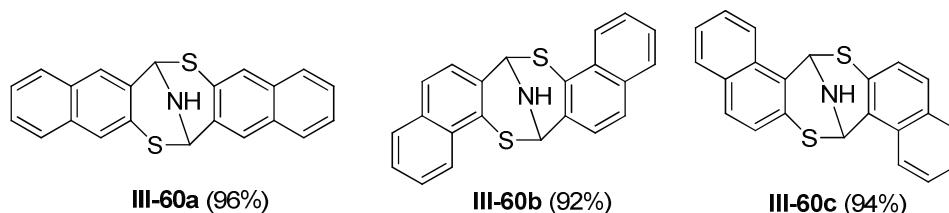
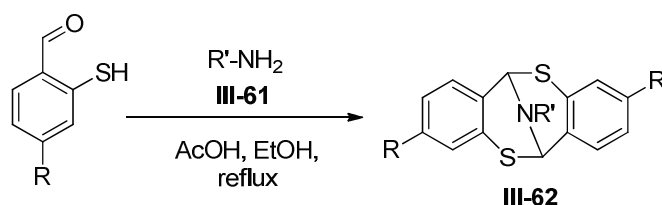


Figure 24 : Représentation des naphto-dithiocines **III-60a**, **III-60b** et **III-60c**.

### 2.2.3.3. Dithiocines *N*-alkyle

Dans l'optique de former des dithiocines fonctionnalisées sur l'azote pontant, la même équipe a réalisé la synthèse de ces objets à l'aide d'amines primaires au lieu de l'acétate d'ammonium (**voie B**, **figure 20**). Après optimisation, il s'est avéré que l'utilisation d'un équivalent d'aldéhyde (**III-54-B1** ou **III-57a**), 0,55 équivalent d'amine primaire (**III-61a** à **III-61d**) en présence de 2 équivalents d'acide acétique constitue les conditions opératoires optimales pour obtention de dithiocines *N*-substituées. En partant de ces conditions, les dithiocines *N*-alkyle **III-62a** à **III-62e** ont pu être obtenues avec de bons rendements allant de 83% à 96% (**tableau 1**).<sup>[2]</sup>

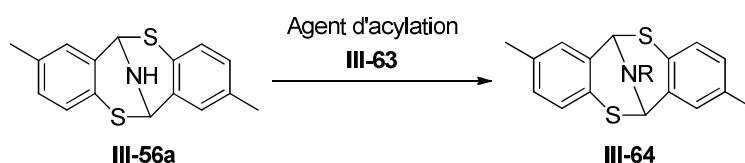


R	Amine (R'-NH <sub>2</sub> )	R'	Rendement (%)
H ( <b>III-54-B1</b> )	<b>III-61a</b> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	<b>III-62a</b> 84%
H ( <b>III-54-B1</b> )	<b>III-61b</b> <i>i</i> -BuNH <sub>2</sub>	<i>i</i> -Bu	<b>III-62b</b> 83%
H ( <b>III-54-B1</b> )	<b>III-61c</b> <i>t</i> -BuNH <sub>2</sub>	<i>t</i> -Bu	<b>III-62c</b> 87%
CH <sub>3</sub> ( <b>III-57a</b> )	<b>III-61d</b> <i>i</i> -BuNH <sub>2</sub>	<i>i</i> -Bu	<b>III-62d</b> 86%
CH <sub>3</sub> ( <b>III-57a</b> )	<b>III-61a</b> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	<b>III-62e</b> 96%

Tableau 1 : Tableau représentatif des aldéhydes **III-54-B1** ou **III-57a** et amines secondaires **III-61a** à **III-61d** utilisés pour la formation des dithiocines *N*-alkyles **III-62a** à **III-62e**.

### 2.2.3.4. Post-fonctionnalisation

L'acylation de l'azote pontant a également été envisagée afin d'obtenir des dérivés *N*-fonctionnalisés de dithiocines. Pour ce faire, l'introduction de groupements benzoyle ou propanoyle a été testée par réaction entre la dithiocine **III-56a** et respectivement du chlorure de benzoyle **III-63a** et de l'acide propanoïque en présence de *N,N*-dicyclohexylcarbodiimide (DCC) **III-63b**. Malheureusement, aucune de ces deux méthodes d'acylations ne fournit les amides souhaitées **III-64a** et **III-64b** avec des rendements satisfaisants (**tableau 2, entrées 1 et 2**). Néanmoins, l'utilisation de chloroformiate de méthyle **III-63c** comme agent d'acylation en présence de carbonate de césium ( $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ ) dans de l'acétone à chaud permet d'obtenir le carbamate souhaité **III-64c** avec un rendement convenable de 67% (**tableau 2, entrée 3**).<sup>[2, 49]</sup>



Entrée	Agent d'acylation	Conditions opératoires	R	Rendement (%)
1	<b>III-63a</b> chlorure de benzoyle	10% NaOH	$\text{C}_6\text{H}_5\text{OC}$	<b>III-64a</b> 0%
2	<b>III-63b</b> $\text{C}_2\text{H}_5\text{CO}_2\text{H}/\text{DCC}$	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 24h, $25^\circ\text{C}$	$\text{C}_2\text{H}_5\text{OC}$	<b>III-64b</b> 11%
3	<b>III-63c</b> chloroformiate de méthyle	$\text{Cs}_2\text{CO}_3$ , reflux	$\text{CH}_3\text{CO}_2\text{C}$	<b>III-64c</b> 67%

Tableau 2 : Tableau représentatif des différents agents d'acylation, des conditions opératoire utilisées pour les tests de formation des dithiocines *N*-acyle **III-64a**, **III-64b** et **III-64c** à partir de la dithiocine **III-56a**.

Une réaction de phénylation a également été tentée en utilisant la procédure décrite par Barton *et coll.*<sup>[50]</sup> Pour ce faire, la dithiocine **III-5** a été mise en solution dans du dichlorométhane en présence de triphényle de bismuth et d'acétate de cuivre (II) comme catalyseur. L'analyse du mélange réactionnel indique la formation d'un mélange complexe de produits avec la présence de 25% du produit désiré **III-65** (**figure 25, voie A**). Du fait de la complexité du mélange obtenu, les auteurs ont décidé de synthétiser ce composé selon la procédure utilisée pour la *N*-alkylation (**tableau 1**). Après réaction entre l'aniline **III-61e** et le 2-mercaptobenzaldéhyde **III-54-B1** dans de l'éthanol à chaud, la dithiocine *N*-phényle **III-65** souhaitée est obtenue avec un rendement de 75% (**figure 25, voie B**). En comparant ces deux méthodologies, il apparaît que la procédure décrite dans la partie 2.2.3.3 soit préférable pour la synthèse de dithiocines *N*-alkyle ou *N*-phényle.<sup>[2, 49]</sup>

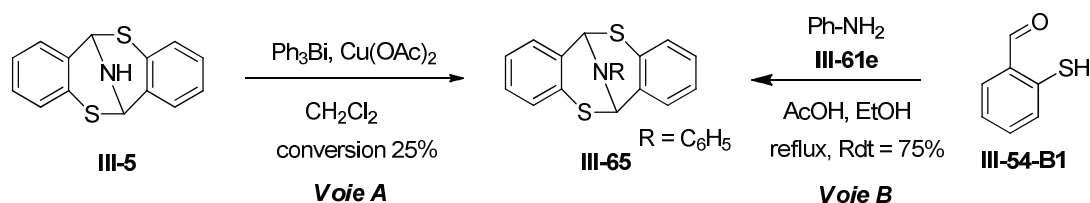


Figure 25 : Voie A : Réaction de *N*-phénylation de la dithiocine **III-5** en présence de triphényle bismuth et d'acétate de cuivre (II). Voie B : Réaction de formation de dithiocine *N*-substituée à partir du composé **III-54-B1** et de l'aniline **III-61e**.

### 2.2.3.5. Dédoublément énantiomérique

Comme pour les bases de Tröger, une des potentielles applications des dithiocines est leur utilisation en tant que ligands dans des réactions de catalyse asymétrique (voir partie 2.1.3.3). Pour une telle application, il est nécessaire d'obtenir la dithiocine sous la forme énantiopure. Une des méthodes, couramment utilisée permettant la résolution de deux énantiomères, est la formation de paires de diastéréoisomères à l'aide d'un partenaire énantiopur. Afin de réaliser cette séparation, Still *et coll.*<sup>[2, 49]</sup> ont tout d'abord traité la dithiocine **III-56a** par une série d'acides chiraux afin de précipiter sélectivement l'un des sels de diastéréoisomère formé. Malheureusement, aucun de ces essais de précipitation n'a été fructueux.

En utilisant la même approche, des diastéréoisomères de dithiocines ont été synthétisés par voie covalente (**figure 20, voie B**) dans l'espoir d'obtenir des composés séparables par purification sur colonne chromatographique. Par réaction entre le *R*-1-phényle-éthylamine **III-66** et le composé **III-57a** dans de l'éthanol à chaud en présence d'acide acétique, la dithiocine souhaitée **III-67** est obtenue avec un rendement de 77% sous la forme de deux diastéréoisomères (**figure 26**). Malgré de nombreux essais, aucune séparation des diastéréoisomères n'a pu être possible par colonne chromatographique, sans doute à cause de rapports frontaux trop rapprochés.

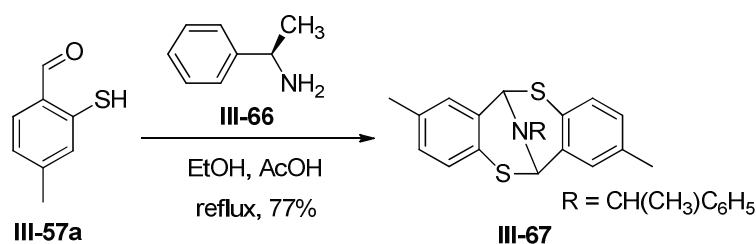
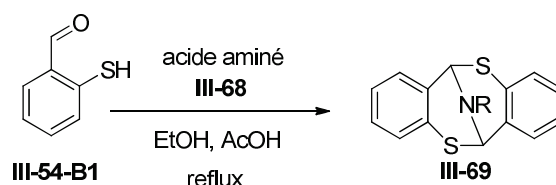


Figure 26 : Schéma de synthèse de la dithiocine **III-67** à partir du *R*-1-phényle-éthylamine **III-66** et du composé **III-57a**

L'utilisation d'acides aminés chiraux énantiopurs comme agent de formation de diastéréoisomères à partir de dithiocines a également été étudié. Étonnamment, la réaction en présence de L-leucine **III-68a** et du composé **III-54-B1** dans les conditions de synthèse décrites avec les amines primaires (**figure 20, voie B**) mène à la formation de la dithiocine **III-69a** qui par analyse en spectroscopie RMN du proton, ne présente pas les protons associés au groupement carboxyle. Le même phénomène est noté avec l'ester méthylique de la L-serine **III-68b** ou de la L-phénylalanine **III-68c**. Il s'avère qu'une décarboxylation prend place durant la synthèse pour mener aux dithiocines *N*-alkylées, **III-69b** et **III-69c** (**tableau 3**).<sup>[2, 49]</sup>





Acide $\alpha$ -aminé	R	Rendement (%)
III-68a ester de méthyle de la L-leucine	$(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2\text{CH}_2$	III-69a 68%
III-68b ester de méthyle de la L-serine	$\text{HOCH}_2\text{CH}_2$	III-69b 75%
III-68c ester de méthyle de la L-phénylalanine	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{CH}_2$	III-69c 63%

Tableau 3 : Tableau représentatif des différents acides  $\alpha$ -aminés utilisés pour la formation des dithiocines III-69a, III-69b et III-69c

Les auteurs postulent que le mécanisme réactionnel, entraînant le départ du groupement acide ou ester, se déroule selon la même séquence que celle décrite dans la **figure 22** jusqu'à l'étape de formation de l'intermédiaire iminium cyclique. Selon eux, cet intermédiaire **III-70a** (**figure 27**) formé à partir d'acide  $\alpha$ -aminé comme la L-leucine **III-68a**, subit une décarboxylation pour mener à un second intermédiaire iminium **III-70b**. Un réarrangement prototropique entraîne la formation de l'iminium **III-70c** thermodynamiquement plus stable du fait de la conjugaison de la liaison C=N avec le système  $\pi$ . L'attaque nucléophile du thiolate libre sur le carbone azométhine fournit la dithiocine *N*-alkyle **III-69a** (**figure 27**). La perte de la fonction ester lors de la synthèse des dithiocines **III-69b** et **III-69c** peut s'expliquer par la saponification de cette fonction en acide carboxylique du fait du pH neutre du milieu réactionnel, menant à un intermédiaire du type **III-70a**.<sup>[2]</sup>

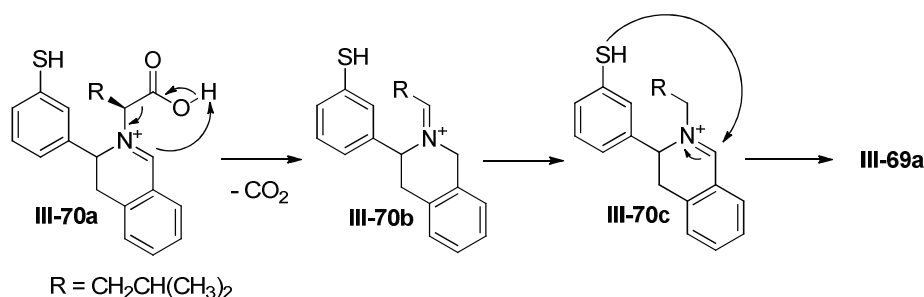


Figure 27 : Variation du mécanisme de formation des dithiocines en présence d'acide  $\alpha$ -aminés.

L'obtention des deux produits diastéréoisomères de dithiocine issues d'acides  $\alpha$ -aminés a quand même été possible en utilisant un ester *tert*-butylique plutôt qu'un ester méthylique. En effet, ce groupement, complémentaire des ester méthylique se clivant en condition basique, ne permet pas les réactions de saponification et de décarboxylation observée en présence d'ester méthylique. La dithiocine **III-71** a donc pu être obtenue à partir de l'ester *tert*-butylique de la L-leucine **III-72** et du composé **III-54-B1** avec un rendement de 71% (**figure 28**). Après analyse en spectroscopie RMN du proton, deux signaux correspondant aux protons portés par le carbone en  $\alpha$  de l'azote ont été observés avec un ratio 70:30. Ces deux signaux correspondent aux deux diastéréoisomères du composé **III-71** en solution. A ce jour, aucune séparation et caractérisation individuelle n'a été rapporté par cette équipe, les signaux n'ont donc pas pu être attribués aux diastéréoisomères individuels.<sup>[2, 49]</sup>

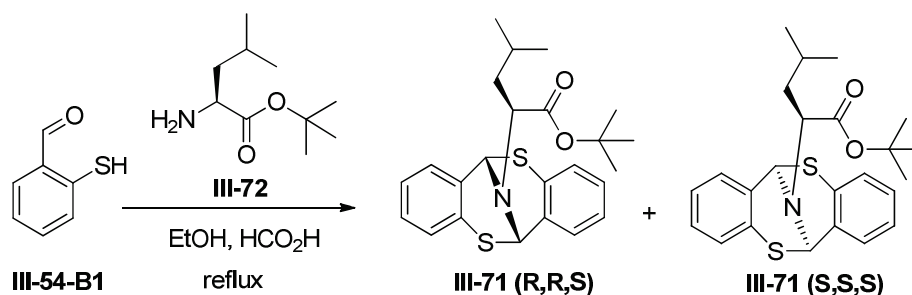


Figure 28 : Synthèse des deux diastéréoisomères de III-71 à partir de la réaction entre le composé III-54-B1 et l'ester de tert-butyle de la L-leucine III-72.

### 2.3. Conclusion

De par leurs caractéristiques structurales et leur chiralité, les dithiocines sont fortement apparentées aux bases de Tröger. Ces composés sont obtenus, à partir de précurseur de synthèse accessible, *via* une condensation [2+1] entre un 2-mercaptobenzaldéhyde et une amine primaire avec l'eau comme seul produit secondaire. L'utilisation de conditions de synthèse douce, éthanol à reflux (pH neutre), permettent d'envisager la fonctionnalisation de ces objets à partir de précurseur 2-mercaptobenzaldéhyde possédant des substituants sur le cycle aromatique ou d'amines primaires solubles en milieu organique. Cependant, à ce jour, seuls dix-sept analogues de dithiocines ont été rapportés dans la littérature à partir de cette voie de synthèse. Ces dithiocines sont principalement substituées par des groupements aliphatiques ou alkyles sur les cycles aromatiques ou sur l'amine pontante. La tolérance de la réaction en milieu aqueux ainsi que l'utilisation d'amine d'origine biologique n'ont pour le moment toujours pas été décrites. Les potentielles propriétés de reconnaissance moléculaire, par exemple par interaction  $\pi$ - $\pi$  impliquant le système n'ont également pas encore été étudiées. Néanmoins, il apparaît à l'instar des bases de Tröger, que les poly-dithiocines possédant une surface de cavité plus étendue ainsi que leur géométrie particulière soient des candidats de choix comme potentiels récepteur moléculaire. Pour le moment, aucune dithiocine n'a encore été obtenue sous la forme énantiopure. Leur utilisation comme ligand pour la catalyse asymétrique n'a donc pas encore été étudié.

### 3. Résultats et Discussions

En raison de leur chiralité, leur structure rigide en forme de V ainsi que de leur accessibilité synthétique par une procédure relativement verte, les dithiocines sont des candidats pour diverses applications. Par analogie avec les bases de Tröger, ces objets peuvent potentiellement être utilisés comme ligands pour la catalyse asymétrique ou encore pour la reconnaissance moléculaire d'invités de petite taille. Notre objectif dans l'étude de tels composés était double. Dans un premier temps, nous avons étudié la réactivité des précurseurs menant aux dithiocines et notamment balayé une série d'amine et de thiosalicylaldéhyde pour déterminer le spectre de fonctions chimiques envisageable sur ces plateformes **III-73** à partir de la procédure générique de synthèse. En particulier, la synthèse de dithiocines à partir de précurseur portant un substituant nitro, méthoxy ou encore alcyne sur le cycle aromatique **III-74** a été exploré. Ce dernier groupement permet d'envisager des réactions de couplage C-C métallocatalysées. L'utilisation d'amines fortement fonctionnalisées **III-75** a également été étudiée dans l'optique d'obtenir des objets dérivatisables et dont la solubilité puisse être choisie à façon (**figure 29a**). Dans un second temps, l'étude de la formation d'oligomères de dithiocines possédant une structure tridimensionnelle bien définie **III-76** ou encore de poly-dithiocines basées sur un châssis calix[4]arène **III-77** a été menée (**figure 29b**).

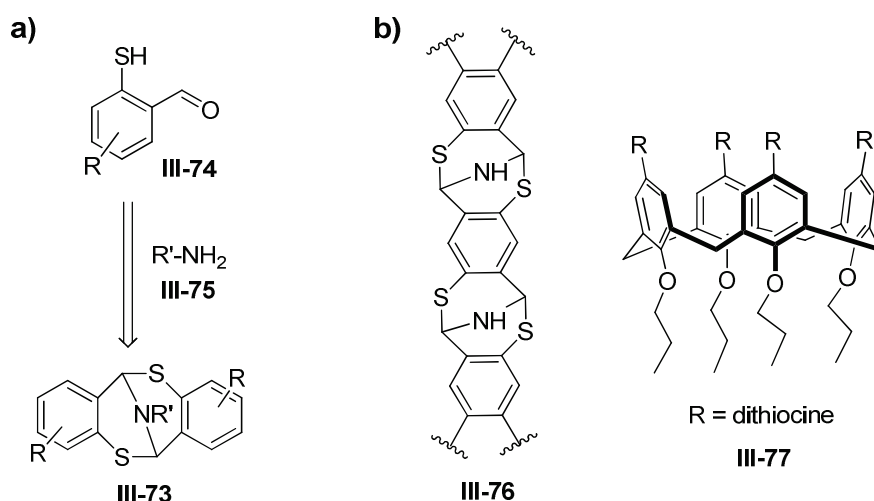


Figure 29 : Structures des dithiocines poly-fonctionnalisées **III-73** envisagées à partir de précurseurs fonctionnalisés sur le cycle aromatique **III-74** et d'amines fonctionnalisées **III-75**. (b) Structures des oligomères de dithiocines **III-76** et des poly-dithiocines basées sur une structure de type calix[4]arène **III-77**.

Cet axe de recherche étant récent au sein du laboratoire, nous avons tout d'abord étudié la tolérance de cette réaction de condensation [2+1] vis-à-vis de différents solvants polaires et notamment en milieux aqueux. Une étude du mécanisme réactionnel par spectroscopie RMN du proton à partir de la brique moléculaire **III-54-B1** en présence d'acétate d'ammonium a ensuite été réalisée. Nous exposerons ensuite la méthodologie de synthèse permettant d'accéder aux dithiocines fonctionnalisées proposées précédemment. Finalement, la formation de dithiocines substitués par des amines biologiques et d'objets complexes basés sur l'unité dithiocine sera présentée.

### 3.1. Etude mécanistique

En préambule de l'étude du mécanisme de réaction de formation de dithiocine, le précurseur 2-mercaptobenzaldéhyde **III-54-B1** a été synthétisé. Ce composé a été obtenu par une réaction d'ortholithiation sur le thiophénol **III-54-D1** en présence de 2,2 équivalents de *n*-BuLi et de *N,N,N',N'*-tetraméthyléthylènediamine (TMEDA). La formylation de ce composé est conduite grâce à la *N*-formylpiperidine **III-59** réagissant sur le composé lithié (**figure 30**).

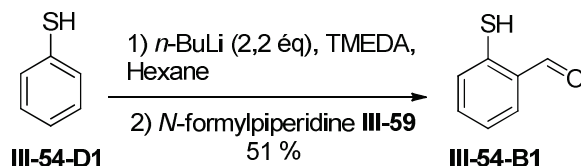
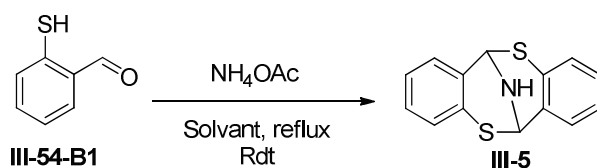


Figure 30 : Schéma de synthèse du 2-mercaptobenzaldéhyde **III-54-B1** à partir de thiophénol **III-54-D1** par réaction de formylation avec la *N*-formylpiperidine **III-59**.

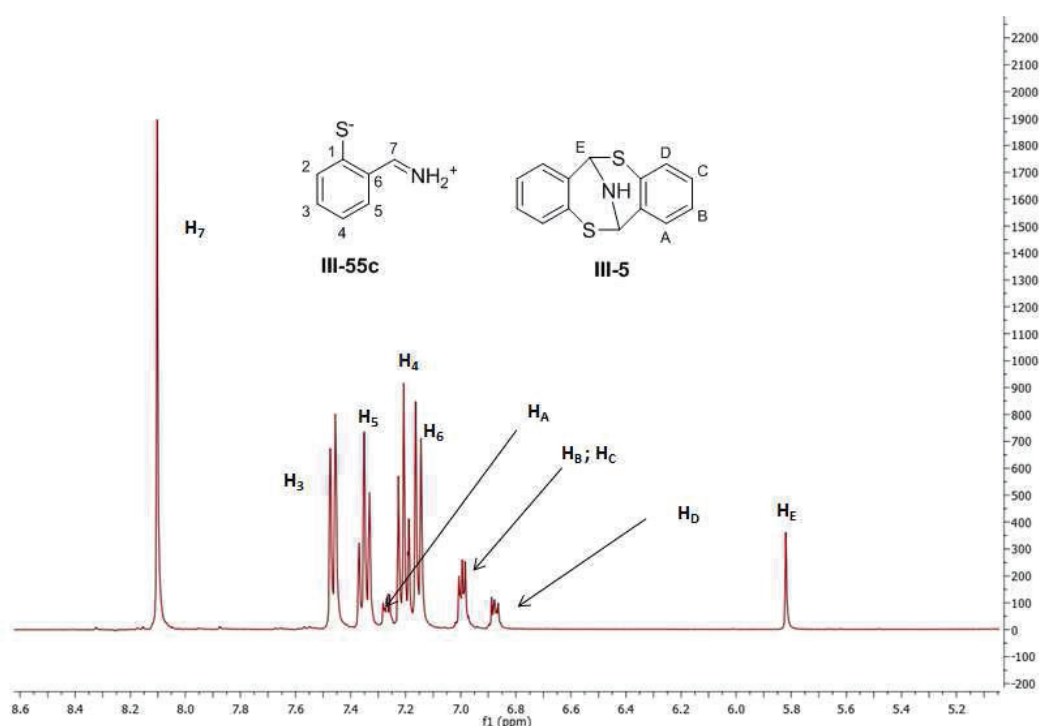
Afin d'analyser la robustesse de la réaction de formation des dithiocines vis-à-vis du solvant, un criblage de quelques solvants usuels a été réalisé. Le nitrométhane et l'éthanol conduisent à la dithiocine souhaitée avec des rendements par rapport à ceux reportés respectivement inférieur pour le nitrométhane 51% au lieu de 71%<sup>[1]</sup> et similaires (Rdt = 89%)<sup>[2]</sup> pour l'éthanol (**tableau 4, entrée 1 et 2**). Deux mélanges de solvants organiques/aqueux ont ensuite été testés afin de pouvoir envisager l'utilisation d'amine hydrosolubles comme réactifs. L'objectif était également de trouver un milieu dans lequel la briques 1,4-dithiophenol-2,5-diformyle **III-1** soit soluble, afin d'explorer la synthèse d'oligomère de dithiocines. Les mélanges DMF/tampon acétate de sodium (50 mM, pH = 7,4) et acétone/H<sub>2</sub>O ont été utilisés dans des proportions 75/25 et ont permis d'obtenir la dithiocine souhaitée **III-3** avec des rendements inférieurs à celui observé en présence d'éthanol mais supérieure à celui avec du nitrométhane (**tableau 4, entrées 3 et 4**). Il apparaît donc que la réaction de formation de dithiocines qui consiste en une double condensation soit relativement tolérante au solvant, notamment en présence d'eau. L'étude mécanistique menée par spectroscopie RMN du proton a été réalisée dans le mélange acétone-*d*<sub>6</sub>/D<sub>2</sub>O car ceux-ci sont des solvants deutérés avec un prix abordable.



Entrée	Solvant	Rendement (%)
1	CH <sub>3</sub> NO <sub>2</sub>	51
2	EtOH	89
3	DMF/Tampon Acétate de Sodium (75/25)	77
4	Acétone/H <sub>2</sub> O (75/25)	67

Tableau 4 : Tableau représentatif des solvants utilisés pour la formation de dithiocines **III-5** et des rendements associés.

Afin de disposer d'un outil de suivi de la réaction, mais aussi d'explorer les éventuels effets stéréo-électroniques des réactifs, nous avons suivi la formation des intermédiaires de réaction. Nos efforts se sont concentrés sur l'intermédiaire iminium supposé **III-55c** (**figure 22**). Pour ce faire, une solution contenant la brique 2-mercapto-benzaldéhyde **III-54-B1** ( $c = 0,226 \text{ M}$ ) avec 1,1 équivalent d'acétate d'ammonium dans un mélange acétone- $d_6$ / $D_2O$  (75/25) a été préparée et immédiatement analysée par spectroscopie RMN (partie expérimental, page 228). Ce composé a pu être caractérisé en présence du produit final, dans des proportions 91/9 (iminium/dithiocine), en spectroscopie RMN du proton, du carbone et de l'azote et par une série d'expériences RMN deux dimensions (COSY, HMBC) (**figure 31**). De plus, il est vraisemblable que cet intermédiaire, *a priori* instable sous forme neutre soit stabilisé sous forme zwitterionique et à la fois favorisé par la polarité du milieu tamponné à un pH neutre. En outre, il s'agit très vraisemblablement de la forme la plus réactive aux niveaux des centres électrophiles et nucléophiles, activé par les adjuvants acido-basiques présents (**figure 31**).



**Figure 31** : Spectre RMN du proton dans un mélange acétone- $d_6$ / $D_2O$  de l'intermédiaire de réaction iminium **III-55c** en présence de la dithiocine **III-5**. Les attributions des différents signaux sont également représentées.

Un suivi cinétique de la réaction a également été conduit par spectroscopie RMN du proton dans le même mélange de solvant (partie expérimentale, page 228). Les intégrations des différents signaux présentés dans la **figure 32** ont été obtenues en prenant comme référence l'intégration du groupement méthyle de l'acétate dont la quantité ne varie pas au cours de la réaction. Ce suivi met en évidence la transformation immédiate dès l'ajout de l'acétate d'ammonium de l'aldéhyde **III-54-B** en iminium **III-55c**. Durant 2h15, 65% de cet intermédiaire **III-55c** se convertit lentement en dithiocines **III-5** sans qu'aucun autre intermédiaire de réaction ne puisse être détecté. Néanmoins, une perte importante de la quantité globale de produits de réaction révèle un biais dans le suivi. L'examen de l'échantillon hors du spectromètre RMN révèle la présence d'une huile dont l'analyse par spectroscopie RMN après dilution au chloroforme deutéré, correspond bien à un produit de dégradation (partie expérimentale, page 229).

Compte tenu des rendements isolés obtenus pour la même réaction en ballon sous forte agitation dans le même mélange de solvant (**tableau 4, entré 4**), il semblerait que la dégradation du produit serait due à une absence d'homogénéité lors du chauffage dans la sonde du spectromètre, du fait de l'absence d'agitation.

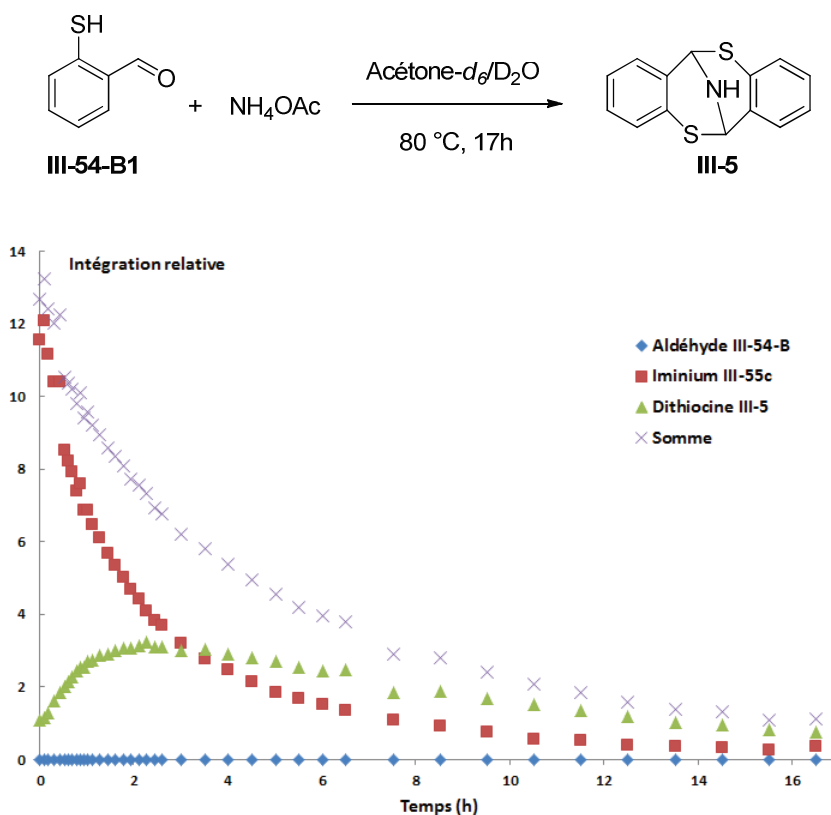


Figure 32 : Représentation de l'évolution des différents constituants du mélange réactionnel lors de la formation de la dithiocine III-5 suivi par spectroscopie RMN du proton.

Cette étude qualitative a permis de confirmer que la formation de dithiocine se déroule *via* la formation d'un intermédiaire iminium de type **III-55c**. Cet intermédiaire est formé immédiatement et quantitativement lors de l'ajout de l'acétate d'ammonium sur l'aldéhyde **III-54-B1** et son état de protonation est sans doute dépendant du pH et donc de la nature du contre ion accompagnant l'ammonium. Il semble que les différentes attaques nucléophiles et les cyclisations intramoléculaires suivantes soient les étapes cinétiquement déterminantes du mécanisme de réaction (**figure 22**).

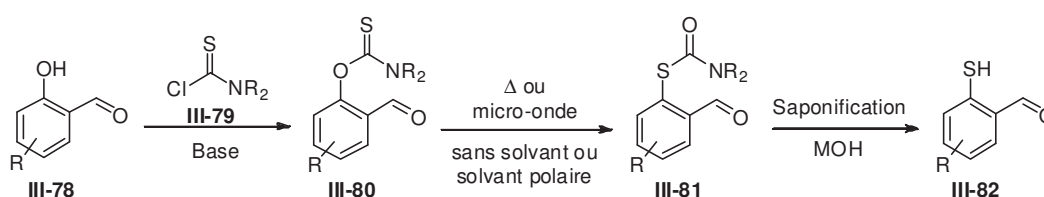
### 3.2. Obtention de dithiocines fonctionnalisées sur le cycle aromatique

#### 3.2.1. Choix de la voie de synthèse

Comme cela a été précédemment décrit, le 2-mercaptobenzaldéhyde **III-54-B1** peut être obtenu par ortho-lithiation du thiophénol **III-54-D1** en présence de *n*-BuLi suivit d'une formylation à l'aide de *N*-formylpiperidine **III-59**. Le *n*-BuLi étant une base forte mais également un composé très nucléophile, son emploi est incompatible avec une large variété de groupements fonctionnels comme les aldéhydes, les acides ou encore les esters. De plus, la présence d'hétéroatomes sur le cycle aromatique, de potentiels groupements directeurs peut entraîner des réactions de métallations parasites du cycle.

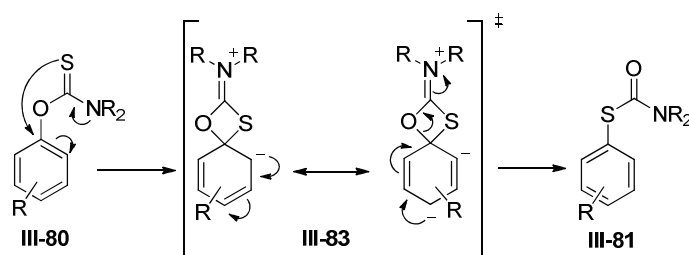
Pour ces différentes raisons, nous avons décidé de nous orienter vers une méthodologie alternative de synthèse des 2-mercaptobenzaldéhydes fonctionnalisés, précurseurs de dithiocines. En raison de leur disponibilité commerciale les 2-hydroxybenzaldéhydes substitués **III-78** ont été choisis comme substrat de départ pour la synthèse des briques moléculaires souhaitées (**figure 33**).

Pour obtenir la fonction thiol, il a été décidé d'utiliser la réaction de Newman-Kwart qui a été largement décrite comme étant orthogonale avec une large gamme de substituants tels que les aldéhydes, acides ou encore nitros.<sup>[51-53]</sup> Ce réarrangement consiste en la conversion d'un *O*-arylthiocarbamate **III-80** en *S*-arylthiocarbamate **III-81** à haute température principalement dans des solvants polaires comme la NMP, le DMA ou le diphenyl éther. Le *O*-arylthiocarbamate **III-80** est quant à lui synthétisé à partir du phénol correspondant **III-78**, d'une base adéquate et de chlorure de dialkylthiocarbamoyle **III-79**. Le thiol souhaité **III-83**, est obtenu par saponification, généralement en présence d'hydroxyde alcalin (**figure 33**).



**Figure 33** : Schéma de la voie de synthèse pour obtenir les 2-mercaptobenzaldéhydes fonctionnalisés sur le cycle aromatique **III-82** à partir de 2-hydroxybenzaldéhydes commerciaux **III-78** par réarrangement de Newman-Kwart.

Le réarrangement de Newman-Kwart possède une énergie d'activation importante ( $E_a = 142 - 188$  kJ/mol), il requiert donc une haute température qui peut entraîner la dégradation du substrat. Le mécanisme communément admis, consiste en une attaque nucléophile intramoléculaire du soufre sur le carbone en position *ipso* menant à un état de transition de type cyclohexanediényle **III-83**. La conversion du C=O en C=S étant thermodynamiquement favorable avec un gain enthalpique de 54 kJ/mol, le composé *S*-arylthiocarbamate est formé.<sup>[51]</sup>



**Figure 34** : Mécanisme proposé de la réaction de Newman-Kwart.

### 3.2.2. Synthèse des précurseurs

Afin de valider la faisabilité d'une telle voie de synthèse, nous avons décidé, dans un premier temps, d'utiliser comme composé de départ le 2-hydroxybenzaldéhyde **III-78a**, qui ne présente aucun substituant sur le cycle aromatique. Par une réaction de carbamatation en présence de chlorure de diméthylethiocarbamoyle **III-79a** et de DABCO, le composé *O*-arylthiocarbamate **III-80a** est formé (**figure 35**, **Etape I**). Ce composé subit alors un réarrangement de Newman-Kwart dans du diphenyl éther à 190-200 °C pour fournir le *S*-arylthiocarbamate **III-81a** (**figure 35**, **Etape II**).

Le 2-mercaptobenzaldéhyde **III-54-B1** souhaité est obtenu par saponification en présence d'hydroxyde de sodium avec un rendement de 75% (**figure 35, Etape III**). Le composé souhaité est donc obtenu en trois étapes avec un rendement global de 45%. Ce rendement étant satisfaisant, nous avons étendu nos investigations à la synthèse de précurseurs 2-mercaptobenzaldéhydes fonctionnalisés sur le cycle aromatique.

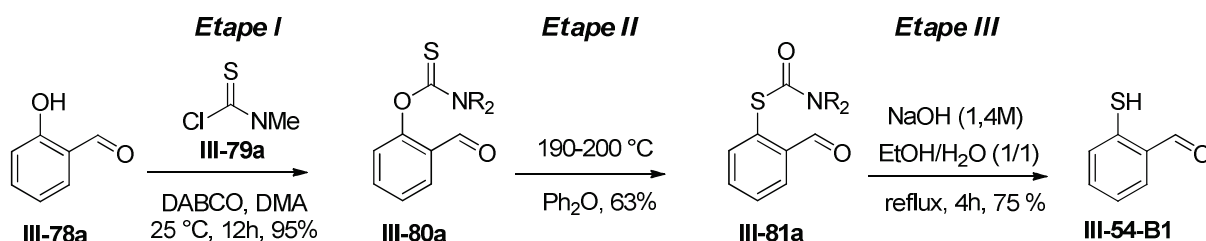


Figure 35 : Schéma de synthèse du 2-mercaptobenzaldéhydes **III-54-B1** à partir du 2-hydroxybenzaldéhyde **III-78a** en trois étapes.

Quatre hydroxybenzaldéhydes possédant sur le cycle aromatique un groupement électroattracteur **III-78a** en position *mé*ta ou un groupement électro-donneur en position *mé*ta et *para* par rapport à l'aldéhyde **III-78c**, **III-78d** et **III-78e** ont été choisis. A partir de la voie de synthèse décrite dans la **figure 35**, les thiols **III-82b**, **III-82c** et **III-82d** ont été obtenus avec un rendement global allant de 26% à 59% (**tableau 5**). Néanmoins, l'obtention du composé **III-81e** par réarrangement de Newman-Kwart a été problématique. En effet, la présence du groupement diéthylamine enrichit électroniquement fortement le cycle aromatique ce qui entraîne une augmentation de la barrière d'activation de passage de l'*O*-aryltiocarbamate au *S*-aryltiocarbamate. Un apport de chaleur plus important est donc nécessaire ce qui dans ce cas entraîne une dégradation d'une partie du substrat. L'obtention du produit **III-81e** en trop faible quantité, n'a pas permis de réaliser la réaction de clivage du groupement *S*-thiocarbamate.

<b>Etape I (Rendement)</b>	<b>III-80b</b> (57%)	<b>III-80c</b> (92%)	<b>III-80d</b> (87%)	<b>III-80e</b> (97%)
<b>Etape II (Rendement)</b>	<b>III-81b</b> (84%)	<b>III-81c</b> (43%)	<b>III-81d</b> (77%)	<b>III-81e</b> (17%) <sup>a</sup>
<b>Etape III (Rendement)</b>	<b>III-82b</b> (56%)	<b>III-82c</b> (66%)	<b>III-82d</b> (88%)	/
<b>Rendement Global</b>	<b>27%</b>	<b>26%</b>	<b>59%</b>	/

Tableau 5 : Tableau représentatif des rendements obtenus pour la formation de thiol par réaction de Newman-Kwart à partir des composés commercial **III-78b**, **III-78c**, **III-78d**, **III-78e**. (a) réaction menée à une température comprise entre 220 et 240°C.

Dans l'optique d'obtenir une dithiocine possédant une fonction pouvant être impliquée dans une réaction de couplage, nous avons étendu nos recherches au précurseur de synthèse 5-éthynyl-2-mercaptobenzaldéhyde **III-84** (**figure 36**). L'introduction sur le cycle aromatique du motif alcyne protégé a été effectué *via* une réaction de Sonogashira à partir du composé halogéné commercial **III-85** et de l'éthynyltriméthylsilane **III-86** selon un protocole issu de la littérature.<sup>[54]</sup> A partir de la voie de synthèse décrite précédemment, l'*O*-aryltiocarbamate



**III-88**, préalablement formé, a pu être converti avec succès en *S*-arylthiocarbamate **III-89** (figure 36). La déprotection de la fonction thiol et de l'alcyne menant au composé **III-84** a été réalisée selon le mode opératoire préalablement décrit. Le suivi de l'avancement de la réaction montre la formation d'un produit qui semble correspondre au produit souhaité **III-84**. Néanmoins après traitement acide en fin de réaction, l'analyse par spectroscopie RMN du proton du précipité recueilli, révèle la présence d'un mélange complexe de composés. D'autres protocoles de déprotection sont actuellement en cours d'investigation.

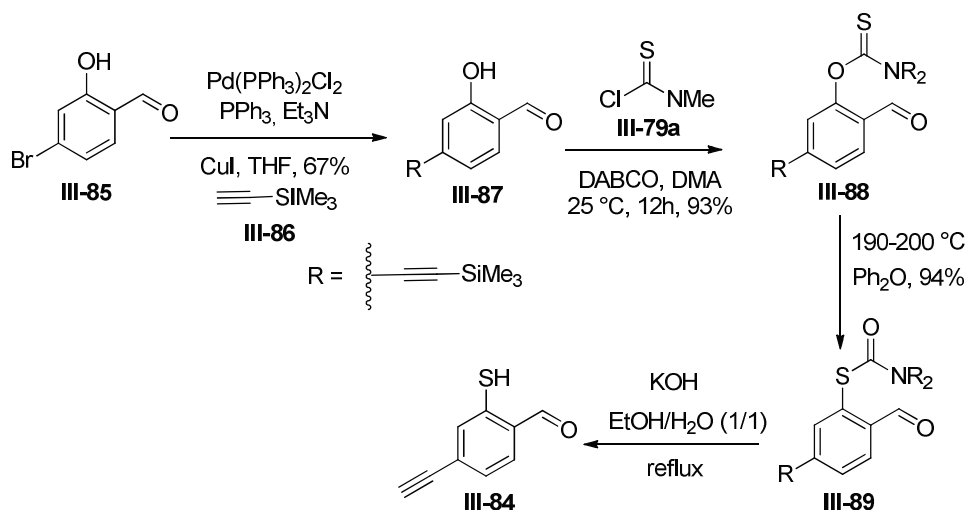


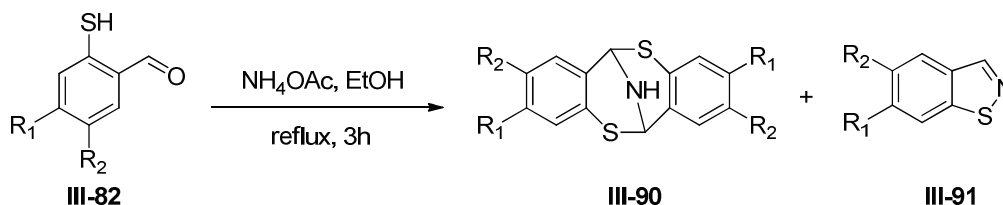
Figure 36 : Schéma de la synthèse de la brique moléculaire 4-éthynyl-2-mercaptobenzaldéhyde **III-84** à partir du composé commercial **III-85** par réaction de Sonogashira et réarrangement de Newman-Kwart.

### 3.2.3. Synthèse des analogues de dithiocines

La réaction de formation de dithiocines possédant un substituant sur le cycle aromatique a été menée dans l'éthanol à reflux en présence de 0,55 équivalent d'acétate d'ammonium pendant trois heures à partir des thiols **III-82** préalablement synthétisés. Après purification, deux composés ont été isolés, la dithiocine souhaitée **III-90** ainsi qu'un produit issu d'une cyclisation intramoléculaire : la 1,2-benzothiazole **III-91** (tableau 6). Ce sous-produit de réaction, non attendu, a déjà été obtenu par réaction entre une oxime de benzaldéhyde et du chlorure thionyle par cyclisation.<sup>[55]</sup> En outre, certaines molécules possédant des vertus antipsychotiques comme la lurasidone ou la zuprasidone présentent ce motif au sein de leur structure.<sup>[56]</sup>

L'analyse des résultats de ces synthèses met en évidence l'influence de la position du substituant sur le cycle aromatique du précurseur 2-mercaptobenzaldéhyde **III-82** sur la conversion et le ratio entre les différentes espèces obtenues. La réaction menée à partir des composés substitués par un groupement électroattracteur **III-82b** ou électro-donneur **III-82c** en position *mé*ta par rapport à l'aldéhyde entraîne la formation majoritaire des dithiocines souhaitées **III-90b** et **III-90c** avec un rendement convenable respectivement de 61% et 58%. Néanmoins, lorsqu'un substituant électro-donneur est placé sur le cycle aromatique en position *para* par rapport à l'aldéhyde comme sur le composé **III-82c**, une chute importante du rendement et la formation préférentielle du 1,2-benzothiazole correspondant **III-91c** sont observés (tableau 6). Nous pouvons supposer que la présence de ce groupement électro-donneur stabilise l'intermédiaire réactionnel iminium. Cet intermédiaire, plus stable, serait donc moins apte à subir une attaque nucléophile intermoléculaire.

La cyclisation intramoléculaire résulte d'une réaction d'oxydation, vraisemblablement induite par l'oxygène de l'air. Favorisée thermodynamiquement et cinétiquement, elle deviendrait ainsi préférentielle par rapport à l'assemblage tri-moléculaire. Cette hypothèse pourrait être confirmée si seule la dithiocine est majoritairement formée en opérant en milieu anaérobie ou en milieu plus concentré. Par manque de temps, ces expériences n'ont pas encore pu être réalisées.



R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Conversion (%)	III-90 ( <i>Rdt</i> )	III-91 ( <i>Rdt</i> )	Ratio
H	NO <sub>2</sub>	96%	III-90b (61%)	III-91b (35%)	63/27
H	OMe	90%	III-90c (58%)	III-91c (32%)	64/26
OMe	H	47%	III-90d (19%)	III-91d (28%)	40/60

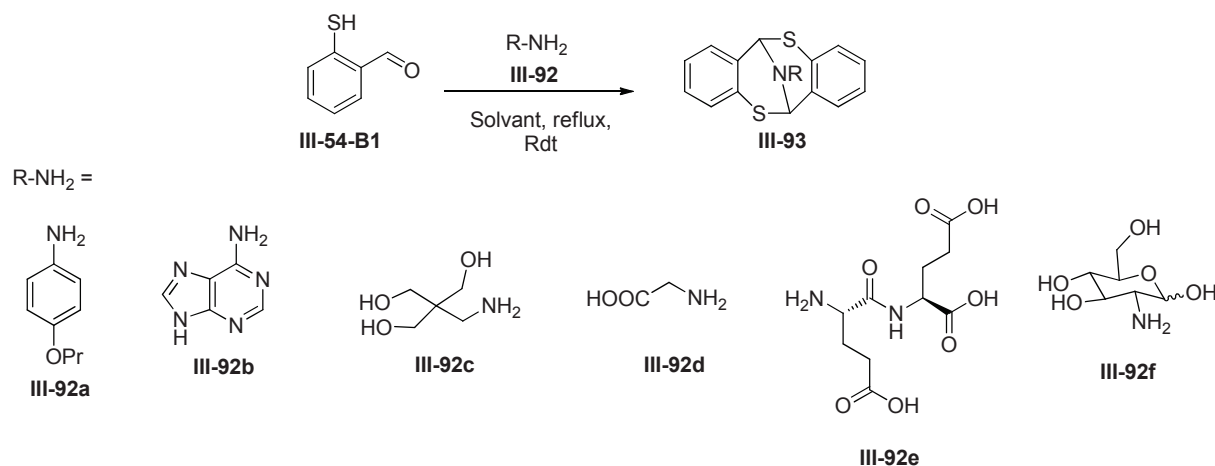
Tableau 6 : Tableau représentant les rendements des différents produits obtenus III-90 et III-91 lors de la réaction entre différents 2-mercaptobenzaldéhydes substitués III-82 et l'acétate d'ammonium dans de l'éthanol à chaud.

Le dédoublement énantiomérique des différentes dithiocines synthétisées III-90b, III-90c et III-90d a été menée par séparation en HPLC sur phase stationnaire chirale par le Dr. Nicolas Vanthuyne de l'université d'Aix-Marseille. Les caractéristiques optiques de chaque énantiomère pur (*ee* > 95%) ont été obtenues par spectroscopie UV/visible, dichroïsme circulaire électronique et polarimétrie (partie expérimentale, pages 217-228). Ce premier exemple de résolution chirale ouvre une nouvelle perspective dans l'utilisation de dithiocines énantiopures comme ligand pour la catalyse asymétrique ou la biologie.

### 3.3. Dithiocines *N*-substituées

Un de nos objectifs dans l'étude des dithiocines est l'obtention d'une plateforme polyfonctionnelle grâce à l'introduction de substituants au niveau du cycle aromatique et du pont amine. Nous avons précédemment montré qu'il était possible d'introduire des groupements méthoxys ou nitro sur le cycle aromatique, l'extension au groupement alcyne étant pour le moment en cours d'investigation. Dans cette section, nous nous sommes intéressés à la fonctionnalisation du pont amine grâce à l'utilisation directe d'amines primaires avec II-54-B1 lors de la réaction de formation de la dithiocine (tableau 7). La synthèse a tout d'abord été validée sur des anilines fonctionnelles, la 4-propoxyaniline III-92a et l'adénine III-92b, deux amines peu nucléophiles, menant aux dithiocines III-93a, III-93b avec des rendements respectifs de 57% et 32% (tableau 7). Afin d'évaluer la tolérance fonctionnelle de la synthèse, diverses amines possédant des groupements alcools ou acides carboxyliques ont été sélectionnées. L'utilisation de trishydroxyméthylaminométhane (Tris) III-92c, amine possédant trois groupements alcools, mène à la formation du composé souhaité III-93c avec un rendement modeste de 39%. Comme attendu,<sup>[2]</sup> en présence d'acide  $\alpha$ -aminé, tel que la glycine III-92d, la dithiocine *N*-méthyle III-93d issue d'une décarboxylation est obtenue avec un rendement de 37%.

Néanmoins, lorsque l'on passe au dipeptide **III-92e**, où aucune fonction acide carboxylique n'est présente en  $\alpha$  de l'amine primaire, la dithiocine **III-93e** souhaitée et non décarboxylée est bien obtenue avec un rendement modeste toutefois de 36% (**tableau 7**). Contrairement aux autres dithiocines présentées dans ce chapitre, le composé **III-93e** est soluble en milieu aqueux grâce aux trois fonctions acides carboxyliques. Cette propriété permet d'envisager d'éventuelles utilisations en milieu biologique par exemple pour de la reconnaissance moléculaire de petites molécules-cibles. Aucune réactivité n'est observée lors de la réaction en présence de glucosamine **III-92f**, seul le dimère issu de l'oxydation du 2-mercaptobenzaldéhyde **III-54-B1** et l'amine primaire de départ **III-92f** sont retrouvés en fin de réaction.



Amine	Solvant	R'	Rendement
4-propoxyaniline ( <b>III-92a</b> )	EtOH, HCO <sub>2</sub> H	R <sub>III-92a</sub>	57% ( <b>III-93a</b> )
Adénine ( <b>III-92b</b> )	EtOH, HCO <sub>2</sub> H	R <sub>III-92b</sub>	32% ( <b>III-93b</b> )
Tris ( <b>III-92c</b> )	EtOH, HCO <sub>2</sub> H	R <sub>III-92c</sub>	39% ( <b>III-93c</b> )
Glycine ( <b>III-92d</b> )	NMP, HCO <sub>2</sub> H	CH <sub>3</sub>	37% ( <b>III-93d</b> )
Glu-Glu-OH ( <b>III-92e</b> )	DMF/Tampon acétate de sodium (75/25)	R <sub>III-92e</sub>	36% ( <b>III-93e</b> )
Glucosamine ( <b>III-92f</b> )	DMF/Tampon Acétate De sodium (75/25)	/	<i>Pas observé</i>

**Tableau 7** : Schéma de la réaction de formation des dithiocines *N*-substituées **III-93** à partir de différentes amines primaires **III-92a** à **III-92e** et du 2-mercaptobenzaldéhyde **III-54-B1**. Les différentes amines utilisées, les conditions opératoires et les produits obtenus ainsi que les rendements associés sont également représentés.

La structure cristallographique de la dithiocine *N*-substituée par un groupement 4-propoxybenzène **III-93a** a pu être obtenue par diffraction des rayons X après une recristallisation dans un mélange DCM/MeOH (**figure 37**). L'analyse de cette structure révèle que la géométrie observée pour la dithiocine la plus simple **III-5**, où les cycles aromatiques ont un agencement perpendiculaire entre eux formant une cavité en forme de V, est conservée sur la dithiocine *N*-substituée **III-93a**. Cette structure cristallographique est la première reportée d'une dithiocine *N*-substituée (**figure 37**).

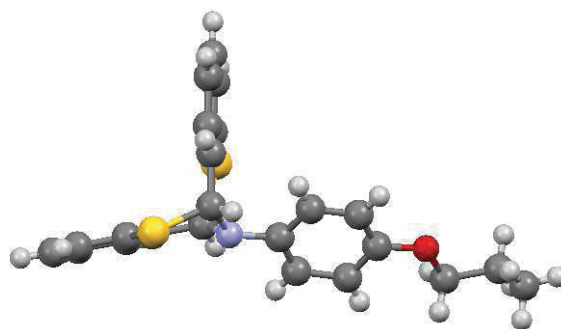


Figure 37 : Structure cristallographique de la dithiocine III-93a.

Lors de l'analyse de la dithiocine **III-93b** par spectroscopie RMN du proton, un cas atropoisomérisation est détecté. En effet, à température ambiante les protons **H<sub>1</sub>** (**rouge, figure 38**) censés être équivalents sont diastéréotopiques et fournissent deux signaux distincts **1a** et **1b**. Avec l'augmentation de la température, un phénomène de coalescence est observé et entraîne la formation d'un signal **1** bien défini à une température de 110°C. Nous pouvons supposer que la présence des signaux distincts **1a** et **1b**, à température ambiante, est due à une rotation lente à l'échelle de temps de la spectroscopie RMN de la partie adénine autour de la liaison C-N, entraînant une désymétrisation de la molécule. La vitesse de cette rotation augmente avec la température et permet une restauration de la symétrie de la molécule. Deux autres phénomènes de coalescence moins prononcés sont observés pour les signaux correspondant aux protons **H<sub>2</sub>** (**bleu, figure 38**) et **H<sub>3</sub>** (**vert, figure 38**). De plus, nous pouvons observer un élargissement plus important du signal correspondant au proton **H<sub>2</sub>** à température ambiante par rapport au signal **H<sub>3</sub>**. Ce phénomène peut s'expliquer par une présence préférentielle de partie adénine à proximité du proton **H<sub>2</sub>**. De cette présence découlerait une contrainte stérique entraînant une mobilité ralentie du proton **H<sub>2</sub>** par rapport à l'échelle de temps de la spectroscopie RMN et donc un élargissement du signal.

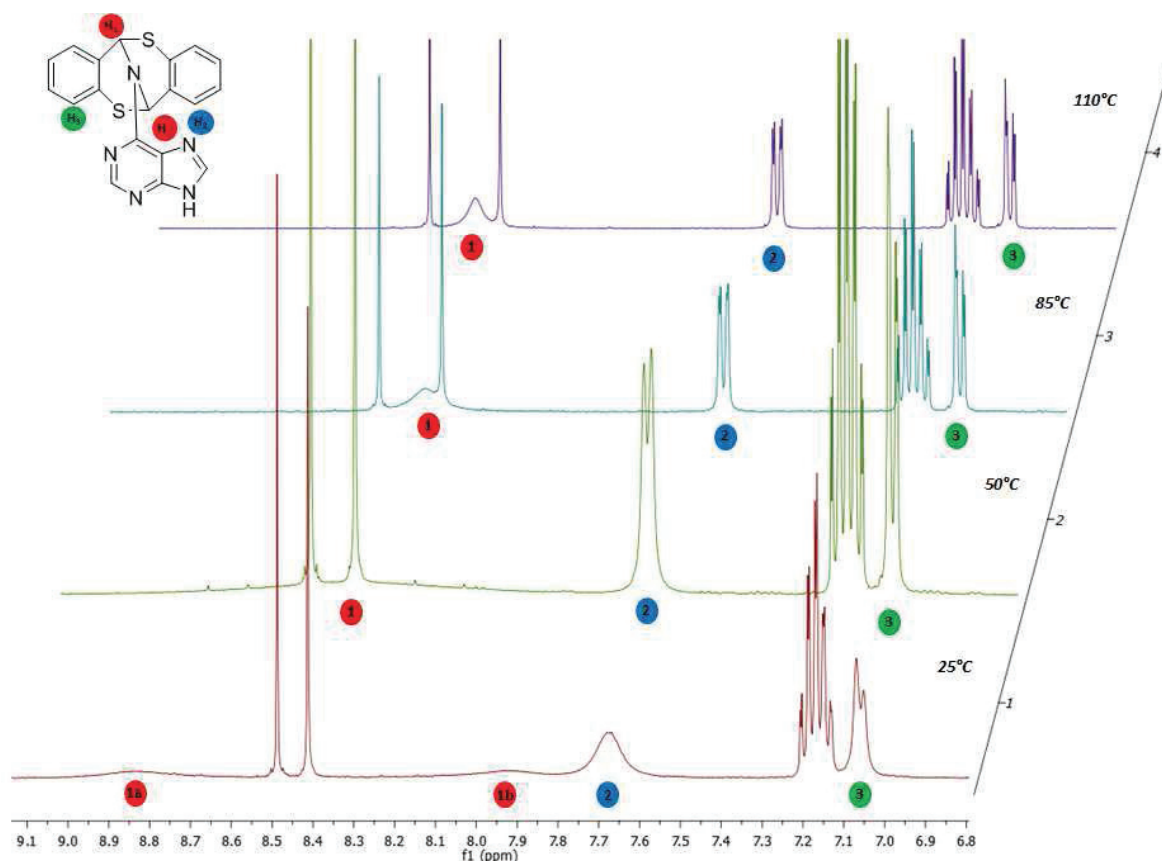


Figure 38 : Représentation des spectres réalisés par spectroscopie RMN du proton sur le composé III-93b à différentes températures. L'attribution de certains signaux est également représentée.

L'ensemble des résultats obtenus permet de penser que la réaction de formation des dithiocines tolère la présence de groupements fonctionnels sur le précurseur aldéhyde et sur les amines primaires de départ. De plus cette réaction peut s'effectuer dans une gamme de solvants polaires usuels et tolère la présence d'eau, ce qui permet l'utilisation de réactifs hydrophiles. Dans l'optique d'obtenir une plateforme polyfonctionnelle, les études actuelles réalisées au sein du laboratoire sont menées sur la formation d'objet possédant des fonctionnalisations sur les deux niveaux c'est-à-dire à la fois sur les cycles aromatiques et sur le bras aminé.

### 3.4. Vers des dithiocines plus complexes

#### 3.4.1. Calix[4]arène tétrakis(dithiocines)

L'étude présentée dans le paragraphe précédent a mis à valider la compatibilité de la réaction de formation des dithiocines avec une large gamme d'amines, notamment peu nucléophiles. Dans cette section, nous avons voulu étendre le champ des amines utilisées aux polyamines pour aller vers des composés de type poly-dithiocine. Notre choix s'est tourné vers une polyamine portée par un chassis adéquat pour la reconnaissance moléculaire de type cyclophane : le calix[4]arène tétrakis(amino) **III-94** (figure 39). L'utilisation de ce calix[4]arène **III-94** comme squelette pour la conception de récepteurs à façon a déjà été reportée.<sup>[57]</sup> Par exemple, l'introduction de quatre motifs tétrathiafulvalène grâce à des jonctions amides a permis d'obtenir un objet efficace pour la reconnaissance moléculaire d'anions notamment de pyrophosphates ( $\text{HP}_2\text{O}_7^{3-}$ ).<sup>[58]</sup> L'incorporation de quatre dithiocines

substituées par des alcynes sur le calix[4]arène **III-94** a également été envisagée. La formation d'un tel objet permettrait potentiellement d'introduire par chimie click, à partir des alcynes jusqu'à huit groupements à activité biologique potentielle.

Le précurseur polyamine calix[4]arène tetrakis(amino) **III-94** a été obtenu à partir de protocoles reportés dans la littérature.<sup>[59-61]</sup> Concrètement, le calixarène tetrakis(tertbutyl) **III-95** commercial a été engagé dans une réaction de propylation en présence 1-iodopropane et d'hydroxyde de sodium pour mener au composé **III-96**. Une réaction de nitration suivi d'une réduction en présence de dioxyde de platine sous atmosphère de dihydrogène fournit le calix[4]arène tetrakis(amino) **III-94** souhaité avec un rendement global de 62% (**figure 39**).

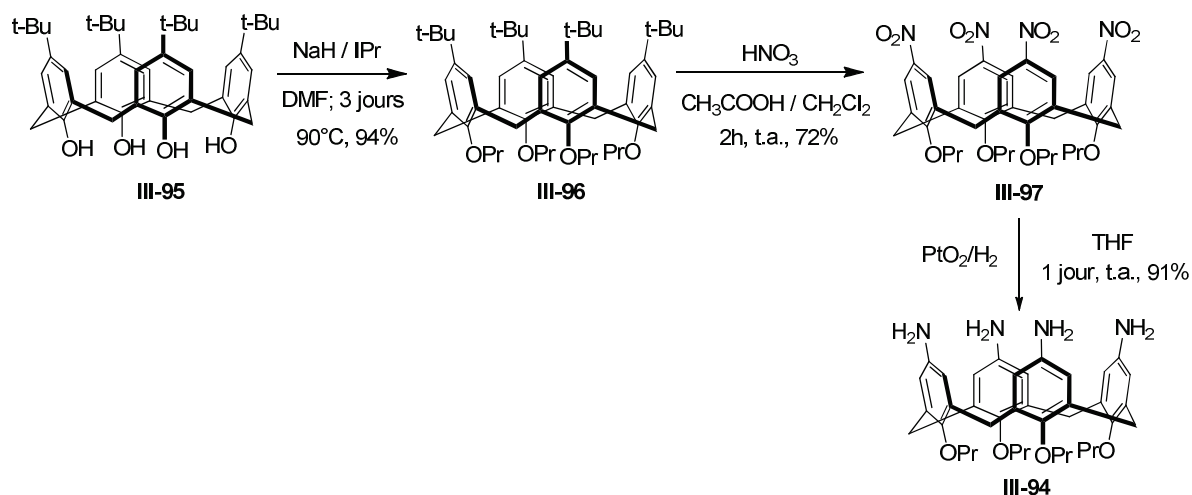


Figure 39 : Schéma de la synthèse du calix[4]arène tetrakis(amino) **III-94** à partir du calix[4]arène tetrakis(tertbutyl) **III-95**.

Afin de faire converger la synthèse vers un calix[4]arène substitué par quatre unités dithiocines, il a été choisi de travailler avec un léger excès de brique moléculaire 2-mercaptobenzaldéhyde **III-54-B1** (10 équivalents) dans un mélange de DMF/tampon aqueux (acétate de sodium, 50 mM, pH = 7,4) (75/25) du fait du manque de solubilité du calix[4]arène **III-94** dans l'éthanol (**figure 40**). L'avancement de la réaction a été suivi par spectrométrie de masse. Cette analyse révèle, au bout de 24h de réaction, la présence exclusive de calix[4]arène tetrakis(dithiocine) **III-98** et ce malgré la faible nucléophilie des groupements amines du calix[4]arène **III-94** et le fort encombrement stérique induit par la présence des quatre dithiocines sur la couronne supérieure. Il est à noter que la formation d'imines, habituellement observée lors d'une réaction de condensation entre un calix[4]arène amino et des benzaldéhydes comme le salicylaldéhyde<sup>[62]</sup> ou comme des hétéro-aromatiques,<sup>[63-64]</sup> n'est pas détectée par spectrométrie de masse. Il semble que la combinaison entre le 2-mercaptobenzaldéhyde **III-54-B1** et des amines primaires (comme le calix[4]arène tetrakis(amino) **III-94**) suive un chemin réactionnel particulier et divergent de l'imination qui mène exclusivement à la formation de dithiocines. En fin de réaction, après purification non optimisée par chromatographie sur couche mince préparative, une partie du produit obtenu (rendement isolé de 19%) a été caractérisée par spectroscopie RMN du proton, du carbone et spectrométrie masse. Des tests sont actuellement en cours pour obtenir une structure cristallographique.

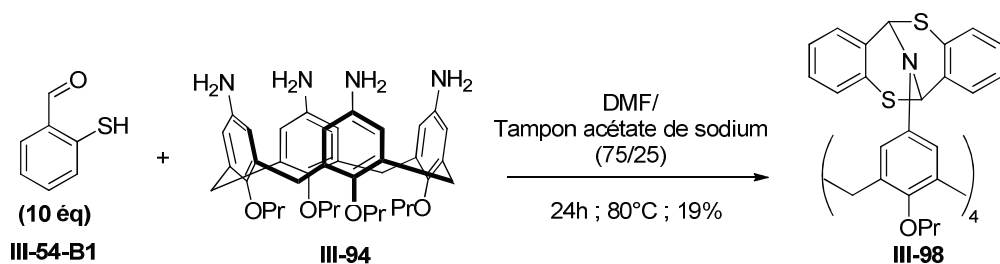


Figure 40 : Schéma de synthèse du calix[4]arène tetrakis(dithiocine) III-98 à partir du calix[4]arène tetrakis(amino) III-94 et de 2-mercaptobenzaldéhyde III-54-B1

### 3.4.2. Oligomère de dithiocine

Nous nous sommes enfin intéressés à la formation d'oligomères de dithiocines. A l'instar des bases de Tröger fusionnées comme les bis-BTs ou tris-BTs (paragraphe 2.1.4), les oligomères de dithiocines possèdent une surface aromatique concave rigide plus étendue que les monodithiocines qui les font rentrer dans la catégorie des « pinces moléculaires » appropriées pour la reconnaissance d'objet ioniques ou aromatique de caractéristiques électroniques complémentaires.

Afin d'obtenir des oligomères de dithiocines, nous avons utilisé la brique moléculaire 1,4-dithiophenol-2,5-diformyle III-1. Ce composé a été obtenu selon la voie de synthèse développée **figure 41** en collaboration avec le Dr. Mélissa Dumartin dans l'équipe. A partir d'une procédure reportée dans la littérature, le 1,4-diméthoxybenzène III-99 commercial subit une réaction d'ortholithiation suivi d'une formylation pour fournir le 1,4-diméthoxybenzène-2,5-dialdéhyde III-100.<sup>[65]</sup> Une réaction de déprotection en présence de  $BBr_3$  mène au composé III-101.<sup>[66]</sup> L'introduction du groupement thiol a été réalisée *via* un réarrangement de Newman-Kwart. Cette réaction a été conduite sur le composé *O*-arylthiocarbamate III-102, préalablement formé, par activation micro-ondes dans du NMP à 210 °C pendant 9 min et a mené au *S*-arylthiocarbamate III-103. Une saponification dans des conditions strictement anaérobiques pour prévenir toute oxydation, a été réalisée et a permis, après acidification, d'obtenir le dithiol libre souhaité III-1 (**figure 41**).

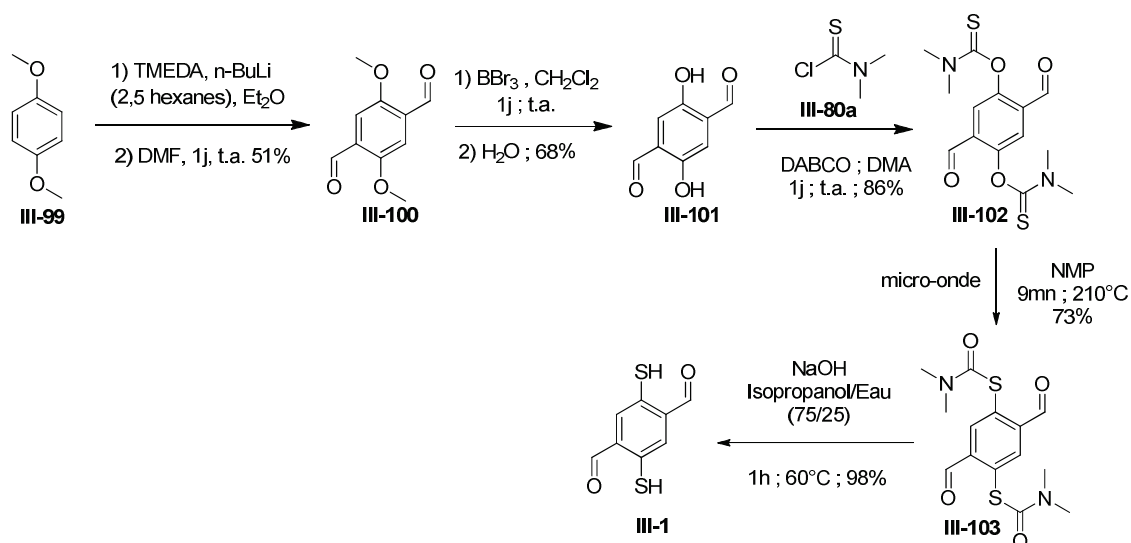
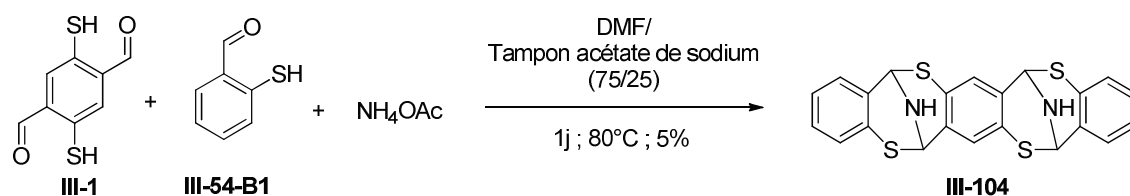


Figure 41 : Schéma de la synthèse de la brique moléculaire 1,4-dithiophenol-2,5-diformyle III-1 à partir du 1,4-diméthoxybenzène commercial III-99 par réaction de formylation et réarrangement de Newman-Kwart.

La brique moléculaire **III-1** n'étant soluble dans aucun solvant organique parmi ceux testés, il nous a fallu travailler dans un mélange DMF/ tampon aqueux (acétate de sodium, 50 mM, pH = 7,4) (75/25). Dans l'optique d'orienter nos premiers essais de synthèse vers la formation de la bis-dithiocine **III-104**, il a été décidé de réaliser l'expérience en présence d'un équivalent de 1,4-dithiophenol-2,5-diformyle **III-1** pour deux équivalents de 2-mercaptobenzaldéhyde **III-54-B1** et de deux équivalents d'acétate d'ammonium (**figure 42**). Le suivi de la réaction réalisé par spectrométrie de masse révèle la présence de la bis-dithiocine souhaitée **III-104** ainsi qu'un mélange complexe d'espèces qui n'a pas pour le moment pu être identifié. Du fait de la faible solubilité des composés formés, la purification par chromatographie sur couche mince préparative s'est avérée compliquée. Néanmoins, l'analyse d'une des fractions par spectroscopie RMN du proton et de masse révèle la présence majoritaire de la bis-dithiocine **III-104** (**figure 42**). Il semble que la faible solubilité des produits formés soit une contrainte à leur obtention dans des proportions suffisantes pour envisager une caractérisation en spectroscopie RMN du carbone ou pour l'étude d'éventuelles propriétés de reconnaissance moléculaire. L'utilisation d'amine primaire comme par exemple la 4-propoxyaniline **III-92a** pourrait éventuellement permettre de contourner cette limitation en introduisant un groupement organo-soluble.



**Figure 42** : Schéma de la synthèse de la bis-dithiocine **III-104** à partir de la brique moléculaire dithiophénol **III-1** et monothiophenol **III-54-B1** en présence d'acétate d'ammonium.

Les premiers résultats obtenus sur la formation de poly-dithiocines et d'oligomère de dithiocines semblent encourageant et ce malgré la difficulté d'obtenir ces objets avec des rendements convenables. Des études complémentaires sont actuellement en cours pour optimiser les conditions de purification du calix[4]arène tetrakis(amino) **III-98** ou encore pour obtenir une bis-dithiocine soluble dans des solvants usuels.



## 4. Conclusion

Dans ce chapitre, nous nous sommes intéressés à une famille de molécules encore très peu étudiée : les dithiocines. Dans un premier temps, une étude mécanistique réalisée en spectroscopie RMN a permis de caractériser l'intermédiaire iminium **III-55c** issu de l'action de l'acétate d'ammonium sur la brique moléculaire 2-mercaptobenzaldéhyde **III-54-B1**. Le criblage de différents solvants, notamment de milieux mixtes organique/aqueux, a permis de mettre en évidence la robustesse de la réaction de formation de dithiocines.

Nous nous sommes ensuite concentrés sur l'obtention de dithiocines fonctionnalisées sur deux zones structurales. Tout d'abord, une voie de synthèse permettant la formation de précurseurs 2-mercaptobenzaldéhyde substitués sur le cycle aromatique mise en place. Par cette méthode, des groupements électroattracteurs et électro-donneurs ont pu être introduit sur le cycle aromatique de ces composés. Les dithiocines ont pu être synthétisées à partir de ces précurseurs mais un sous-produit de cyclisation intramoléculaire de type 1,2-benzothiazole obtenu dans des proportions variables en fonction de la place et de la nature du substituant sur le cycle aromatique du précurseur a été identifié. En effet, il apparaît que la présence d'un groupement électro-donneur en *para* de l'aldéhyde stabilise l'intermédiaire de réaction iminium, favorisant ainsi la cyclisation intramoléculaire par rapport à l'assemblage tri-moléculaire. La synthèse de dithiocines *N*-substituées a également été réalisée, avec succès, à partir d'amines primaires très peu nucléophiles ou d'origine biologique. L'obtention et la caractérisation de bis-dithiocines **III-104** à partir de la brique 1,4-dithiophenol-2,5-diformyle **III-1** a été validée et mériterait d'être optimisée. Le calix[4]arène tetrakis(dithiocine) **III-98** a également été obtenu et cela malgré le fort encombrement stérique induit par la présence de quatre dithiocines sur la couronne supérieure du calix[4]arène.

L'ensemble de ces études ont permis de montrer que la réaction de formation des dithiocines est compatible avec une large gamme de solvants et d'amines. De plus il apparaît que la présence, sur le précurseur, de groupements électroattracteurs, ou électro-donneurs ne permettant pas la stabilisation de l'iminium intermédiaire, n'entrave pas le bon déroulement de la réaction. Dans l'objectif d'obtenir une plate-forme multifonctionnelle, il est actuellement envisagé de coupler ces deux niveaux de fonctionnalisation au sein d'un même composé. La réversibilité de la réaction ainsi que la gamme de stabilité de ces objets sont également en cours d'études au sein du laboratoire. Dans l'idée d'obtenir une structure macrocyclique basée sur l'unité dithiocine, la synthèse de monomères di-fonctionnels alternatifs est également en cours d'investigation.

## 5. Experimental part

### 5.1. General information

#### 5.1.1. Reagents and solvent

Commercially available reagents were purchased from Sigma-Aldrich, TCI Chemicals and ACROS Organics. The solvents were purchased from Sigma-Aldrich, Carlo-Erba and VWR. Dry solvents (DCM, Et<sub>2</sub>O) were obtained from a PureSolv solvent purification system from Innovative Technology. Analytical Thin Layer Chromatography (TLC) was carried out on Macherey-Nagel silica gel 60 F254 and revealed with a UV lamp at 254nm. Flash chromatography was conducted with a Sigma-Aldrich silica gel 60Å (230-400 mesh).

#### 5.1.2. Nuclear Magnetic Resonance (NMR)

<sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, <sup>19</sup>F, COSY, HSQC, HMBC experiments were performed on Bruker spectrophotometers: AV400, DRX300 and AV500 at 298 K in the CCRMN of the University of Lyon. The chemical shifts are indicated in ppm (parts per million) in reference to the TMS (trimethylsilyl). Coupling constants (*J*) are indicated in Hz (Hertz). The abbreviations used for the multiplicity are: s (singlet), bs (broad singlet), d (doublet), dd (doublet doubled), ddd (doublet doubled of doublet), t (triplet), q (quadruplet), tq (triplet quadruplet), m (multiplet).

#### 5.1.3. High Resolution Masse Spectroscopy (HRMS)

High Resolution Mass Spectroscopy was performed on a QToF – MicrOTOF QII (50-20000 m/z) apparatus from Bruker. Low Resolution Mass Spectroscopy was performed on a linear quadrupole ion trap LCQ Advantage (50-2000 m/z) apparatus from Thermofinnigan. Electrospray ionization was used in both cases.

#### 5.1.4. Melting points

Melting points were determined with a Büchi Melting B-540.

### 5.2. Synthesis

**Procedure A:** One equivalent of appropriate alcohol, and two or four equivalents of 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane (DABCO) were dissolved in dry DMA under inert atmosphere. The mixture was cooled to 0°C with an ice bath. Two or four equivalents of dimethylthiocarbamoyl chloride were dissolved in dry DMA under inert atmosphere, and were added dropwise to the previous solution. After addition, the ice bath was removed and the reaction mixture was stirred overnight at room temperature. The reaction was monitoring by TLC. After 16h, the mixture was diluted with water, and the reaction flask was placed in a refrigerator. The solution becomes colored and a precipitate was observed. The solid was collected by filtration, washed with water and dried under vacuum to afford the desired compound.

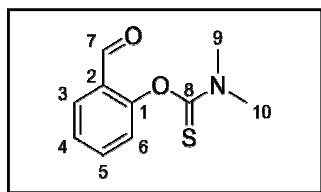
**Procedure B:** One equivalent of appropriate *O*-dimethylthiocarbamate was dissolved in diphenyl ether and heated under inert atmosphere at 200°C. The reaction was monitoring by TLC. After disappearance of the starting material, the crude mixture was cooled to room temperature and purified by column chromatography.

**Procedure C:** A schlenk flask was charged with one equivalent of *S*-dimethylthiocarbamate under inert atmosphere. A degassed solution with five equivalents of potassium hydroxide in a mixture of ethanol/water (50/50) was added. The resulting mixture was brought to reflux during three hours and then cooled to 0°C with an ice bath. The reaction mixture was hydrolyzed with a degassed aqueous solution of 1M HCl to give a precipitate, which was filtrated, washed with degassed water, and dried, under vacuum.

**Procedure D:** One equivalent of appropriate thiol and 1.1 equivalent of ammonium acetate were dissolved in ethanol under inert atmosphere. The reacting solution was brought to reflux during three hours and then cooled to room temperature. A precipitate was observed. It filtrated, washed with cooled ethanol and dried under vacuum to afford the desired product. The filtrate was also extracted with dichloromethane. The combined organic layers were washed with water, dried with anhydrous sodium sulfate and concentrated under vacuum. Purification by layer chromatography or column was carried out to afford the desired compound and a side product (intramolecular cyclisation).

**Procedure E:** One equivalent of 2-mercaptobenzaldehyde **III-54-B1** and 0.55 equivalent of the amine were dissolved in the appropriate solvent under inert atmosphere. 0.55 equivalent of acetic acid was added. After the addition the mixture was refluxed. The reaction was monitored by <sup>1</sup>H NMR or TLC. After disappearance of the starting material, the reaction was treated with different protocols depending on the amine.

➤ O-(2-formylphenyl) dimethylcarbamothioate **III-80a**



C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>2</sub>S  
M = 209.26 g.mol<sup>-1</sup>

**Procedure A:** 2 g (1.72 mL, 16.3 mmol) of salicylaldehyde **III-78a**, 4.07 g (32.96 mmol, 2 eq) of DABCO in 45 mL of DMA, 3.7 g (32.96 mmol, 2 eq) of dimethylthiocarbamoyl chloride in 10 ml of DMA were used.

**Aspect:** white crystal. **Yield:** 95 % (3.251 g)

**TLC (Petroleum Spirit/AcOEt, 70/30, v/v):** R<sub>f</sub> = 0.47

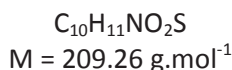
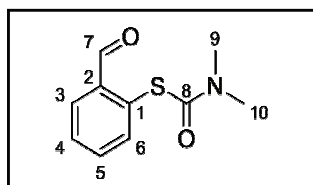
**Melting point:** 74.3 - 75.1 °C

**<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ(ppm):** 10.07 (s, 1H, H<sub>7</sub>) ; 7.91 (d, 1H, <sup>3</sup>J<sub>3-4</sub> = 7.8 Hz, H<sub>3</sub>) ; 7.63 (t, 1H, <sup>3</sup>J<sub>5-6/5-4</sub> = 7.8 Hz, H<sub>5</sub>) ; 7.40 (t, 1H, <sup>3</sup>J<sub>4-5/4-3</sub> = 7.8 Hz, H<sub>4</sub>) ; 7.14 (d, 1H, <sup>3</sup>J<sub>6-5</sub> = 7.8 Hz, H<sub>6</sub>) ; 3.47 (s, 3H, H<sub>9</sub>) ; 3.42 (s, 3H, H<sub>10</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR (126MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ(ppm):** 188.5 (C<sub>7</sub>) ; 187.3 (C<sub>8</sub>) ; 155.4 (C<sub>1</sub>) ; 135.0 (C<sub>5</sub>) ; 129.9 (C<sub>3</sub>) ; 129.3 (C<sub>2</sub>) ; 126.6 (C<sub>4</sub>) ; 124.6 (C<sub>6</sub>) ; 43.6 (C<sub>9</sub>) ; 39.1 (C<sub>10</sub>).

**HRMS (ESI +):** m/z: Calcd for C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>NNaO<sub>2</sub>S<sup>+</sup> = 232.0403 [M+Na]<sup>+</sup>, Found = 232.0402

➤ S-(2-formylphenyl) dimethylcarbamothioate III-81a



**Procedure B:** 1 g (4.77 mmol) of compound **III-80a** and 5 ml of diphenyl ether were used. After two hours of reaction, purification by column chromatography (Petroleum Spirit: Ethyl Acetate, 100:0 to 80:20 (v/v)) was performed.

**Aspect:** orange oil. **Yield:** 63 % (625 mg)

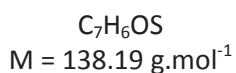
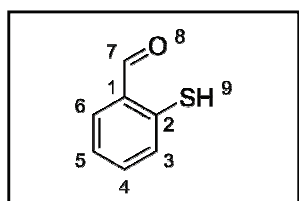
**TLC (Petroleum Spirit/AcOEt, 70/30, v):** Rf = 0.36

**<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ(ppm):** 10.36 (s, 1H, H<sub>7</sub>) ; 8.02 (m, 1H, H<sub>3</sub>) ; 7.57 (m, 3H, H<sub>4</sub> + H<sub>5</sub> + H<sub>6</sub>) ; 3.17 (s, 3H, H<sub>9</sub>) ; 3.03 (s, 3H, H<sub>10</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR (126MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ(ppm):** 191.4 (C<sub>7</sub>) ; 165.4 (C<sub>8</sub>) ; 137.9 (C<sub>2</sub>) ; 137.6 (C<sub>4</sub> or C<sub>6</sub>) ; 133.9 (C<sub>5</sub>) ; 132.4 (C<sub>1</sub>) ; 130.2 (C<sub>4</sub> ou C<sub>6</sub>) ; 128.9 (C<sub>3</sub>) ; 37.3 (C<sub>9</sub> et C<sub>10</sub>).

**HRMS (ESI +):** m/z: Calcd for C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>NNaO<sub>2</sub>S<sup>+</sup> = 232.0403 [M+Na]<sup>+</sup>, Found = 232.0403

➤ 2-mercaptobenzaldehyde III-54-B1



Two procedures were used to perform this product.

**Procedure C:** A schlenk flask was charged with 2 g of compound **III-81a** under inert atmosphere. A degassed solution with 4.55 g of potassium hydroxide (81.2 mmol) in a mixture of ethanol/water (50/50) was added. The mixture was refluxed and monitored by TLC. After the disappearance of the starting material, the mixture was cooled at 0 °C and hydrolysed with 86 mL of degassed hydrochloric acid (1 M). The product was extracted with 3\*50 mL of DCM. The combined organic layers were washed with water, dried with anhydrous sodium sulfate and concentrated under vacuum. 993 mg of product was obtained (Rdt : 75 %)

DCM. The combined organic layers were washed with water, dried with anhydrous sodium sulfate and concentrated under vacuum. 993 mg of product was obtained (Rdt : 75 %)

**Alternative procedure:** Thiophenol **III-54-D1** (2 mL, 19.47 mmol) and 45 mL of distilled hexane was placed in round-bottom flask under inert atmosphere. Distilled TMEDA (6.43 mL, 42.83 mmol) was added via addition funnel. The solution was stirred during 30 min and cooled to 0 °C. The *n*-BuLi 2.1 M (20.4 mL, 42.83 mmol) was added dropwise, giving a pale yellow color. After 17h of stirring at room temperature, 4.37 mL of 1-formylpiperidine (38.94 mmol) was slowly added and the mixture turned orange/red. The mixture was stirred at room temperature during 21h and hydrolyzed at 0°C with 130 mL of degassed hydrochloric acid (1 M). The solution turned white and orange oil was observed. The mixture was extracted with 3\*75 mL of DCM. The combined organic layers were washed with water, dried with anhydrous sodium sulfate and concentrated under vacuum. Purification by column chromatography (Petroleum Spirit/Dichloromethane, 100/0 to 0/100 (v/v)) was performed and 1.373 g of product was afforded (Rdt: 51%). Procedure adapted to the literature reference.<sup>[2]</sup>

**Aspect:** yellow/green oil.

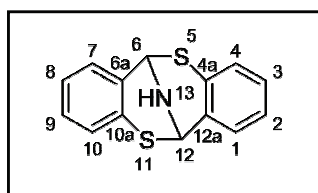
**TLC (Petroleum Spirit /DCM, 60/40, v/v):** Rf = 0.38

**<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ(ppm):** 10.06 (s, 1H, H<sub>7</sub>) ; 7.73 (dd, 1H, <sup>4</sup>J<sub>6,5</sub> = 1.5 Hz, <sup>3</sup>J<sub>6,4</sub> = 7.5 Hz, H<sub>6</sub>) ; 7.37 (m, 1H, H<sub>5</sub>) ; 7.32 (m, 1H, H<sub>4</sub>) ; 7.29 (m, 1H, H<sub>3</sub>) ; 5.53 (s, 1H, H<sub>9</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR (126MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ(ppm):** 193.0 (C<sub>7</sub>) ; 138.0 (C<sub>2</sub>) ; 136.3 (C<sub>6</sub>) ; 133.5 (C<sub>5</sub>) ; 131.27 (C<sub>1</sub>) ; 131.21 (C<sub>3</sub>) ; 125.0 (C<sub>6</sub>).

**HRMS (ESI +):** m/z: Calcd for C<sub>7</sub>H<sub>6</sub>OS<sup>-</sup> = 137.0067 [M-H]<sup>-</sup>, Found = 137.0067

➤ 6,12-dihydro-6,12-epiminodibenzo[b,f][1,5]dithiocine III-5



C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>NS<sub>2</sub>  
M = 257.37 g.mol<sup>-1</sup>

The 2-mercaptobenzaldehyde **III-54-B1** (49 mg, 0.355 mmol) and ammonium acetate (30 mg, 0.39 mmol) was dissolved in 2.6 mL of ethanol under inert atmosphere. The reaction was refluxed during 3h30. After cooling to room temperature, the mixture was diluted with 5 mL of saturate solution of sodium chloride and extracted with 3\*5 mL of DCM. The combined organic layers were washed with water, dried with anhydrous sodium sulfate and concentrated under vacuum to afford the desired product. For the reaction with the other solvent (CH<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>, acetone/H<sub>2</sub>O (75/25) and DMF/sodium acetate buffer 50 mM pH 7.4 (75/25), the same procedure was performed.

**Aspect:** yellow pale solid. **Yield:** 89 % (43 mg)

**TLC (Petroleum Spirit/AcOEt, 70/30, v/v):** R<sub>f</sub> = 0.73

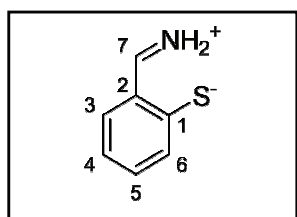
**Melting point:** 146.9 – 149.5 °C

**<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ(ppm):** 7.34 (dd, 2H, <sup>4</sup>J<sub>1-3</sub> = 2.0 Hz, <sup>3</sup>J<sub>1-2</sub> = 7.3 Hz, H<sub>1</sub>) ; 7.05 (m, 4H, H<sub>2</sub> + H<sub>3</sub>) ; 6.96 (d, 2H, <sup>4</sup>J<sub>4-2</sub> = 2.0 Hz, <sup>3</sup>J<sub>4-3</sub> = 7.3 Hz, H<sub>4</sub>) ; 5.94 (d, 2H, <sup>3</sup>J<sub>12-13</sub> = 4.1 Hz, H<sub>12</sub>) ; 4.63 (t, 1H, <sup>3</sup>J<sub>13-12</sub> = 4.1 Hz, H<sub>13</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR (126MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ(ppm):** 135.0 (C<sub>12a</sub>) ; 130.5 (C<sub>4a</sub>) ; 128.7 (C<sub>1</sub>) ; 127.4 (C<sub>3</sub>) ; 127.1 (C<sub>4</sub>) ; 124.1 (C<sub>2</sub>) ; 55.3 (C<sub>12</sub>).

**HRMS (ESI +):** m/z: Calcd for C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>NS<sub>2</sub><sup>+</sup> = 258.0406 [M+H]<sup>+</sup>, Found = 258.0406

➤ 2-(iminomethyl)benzenethiolate III-55c



C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>NS  
M = 137.03 g.mol<sup>-1</sup>

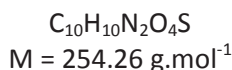
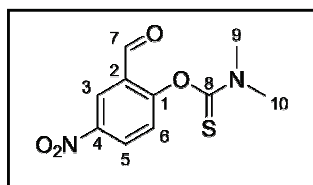
In a vial 2-mercaptobenzaldehyde **III-54-B1** (60.8 mg, 5.42 mmol) was dissolved in 2 mL of a mixture of acetone-d<sub>6</sub>/D<sub>2</sub>O (75/25). In another vial ammonium acetate (104.5 mg, 1.36 mmol) was dissolved in 1 ml of a mixture of acetone-d<sub>6</sub> and D<sub>2</sub>O (75/25). 0.5 ml of the first mixture was mixt with 0.1 ml of the second in a NMR tube. Immediately after the addition, the solution that turns red was analyzed by NMR spectroscopy.

**<sup>1</sup>H NMR (400MHz, Acetone-d<sub>6</sub>/D<sub>2</sub>O 75/25), δ(ppm):** 8.35 (s, 1H, H<sub>7</sub>) ; 7.71 (d, 1H, <sup>3</sup>J<sub>3-4</sub> = 7.5 Hz, H<sub>3</sub>) ; 7.60 (t, 1H, <sup>3</sup>J<sub>5-4</sub> = <sup>3</sup>J<sub>5-6</sub> = 7.5 Hz, H<sub>5</sub>) ; 7.46 (t, 1H, <sup>3</sup>J<sub>4-5</sub> = <sup>3</sup>J<sub>4-3</sub> = 7.5 Hz, H<sub>4</sub>) ; 7.39 (d, 1H, <sup>3</sup>J<sub>6-5</sub> = 7.5 Hz, H<sub>6</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR (126MHz, Acetone-d<sub>6</sub>/D<sub>2</sub>O 75/25), δ(ppm):** 153.4 (C<sub>7</sub>) ; 129.3 (C<sub>1</sub>) ; 128.0 (C<sub>5</sub>) ; 126.1 (C<sub>3</sub>) ; 122.8 (C<sub>6</sub>) ; 121.4 (C<sub>4</sub>) ; 120.5 (C<sub>2</sub>).

**<sup>15</sup>N NMR (126MHz, Acetone-d<sub>6</sub>/D<sub>2</sub>O 75/25), δ(ppm):** 320 ppm

➤ O-(2-formyl-4-nitrophenyl) dimethylcarbamothioate III-80b



**Procedure A:** 500 mg (2.99 mmol) of 2-hydroxy-5-nitrobenzaldehyde **III-78b**, 1.349 g (11.96 mmol, 4 eq) of DABCO in 8 mL of DMA, 1.478 g (11.96 mmol, 4 eq) of dimethylthiocarbamoyl chloride in 3 ml of DMA were used.

**Aspect:** ocher powder. **Yield:** 57 % (432 mg)

**TLC (Petroleum Spirit/AcOEt, 70/30, v/v):** Rf = 0.31

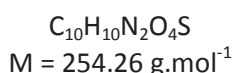
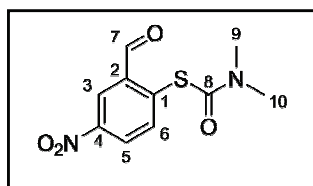
**Melting point:** 126.4 – 127.8 °C

**<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ(ppm):** 10.09 (s, 1H, H<sub>7</sub>) ; 8.77 (d, 1H, <sup>4</sup>J<sub>3-5</sub> = 2.8 Hz, H<sub>3</sub>) ; 8.46 (dd, 1H, <sup>4</sup>J<sub>5-3</sub> = 2.8 Hz, <sup>3</sup>J<sub>5-6</sub> = 8.9 Hz, H<sub>5</sub>) ; 7.34 (d, 1H, <sup>3</sup>J<sub>6-5</sub> = 8.9 Hz, H<sub>6</sub>) ; 3.48 (s, 3H, H<sub>9</sub>) ; 3.46 (s, 3H, H<sub>10</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR (126MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ(ppm):** 186.0 (C<sub>7</sub>) ; 185.8 (C<sub>8</sub>) ; 159.1 (C<sub>1</sub>) ; 145.8 (C<sub>4</sub>) ; 130.0 (C<sub>2</sub>) ; 129.1 (C<sub>5</sub>) ; 126.1 (C<sub>3</sub>) ; 125.0 (C<sub>6</sub>) ; 43.6 (C<sub>9</sub>) ; 39.3 (C<sub>10</sub>).

**HRMS (ESI +):** m/z: Calcd for C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S<sup>+</sup> = 255.0434 [M+H]<sup>+</sup>, C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>NaN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S<sup>+</sup> = 277.0253 [M+Na]<sup>+</sup>, Found = 255.0436 ; 277.0252

➤ S-(2-formyl-4-nitrophenyl) dimethylcarbamothioate III-81b



**Procedure B:** 500 mg (1.93 mmol) of compound **III-80b** and 15 ml de diphenyl ether were used. After two hours of reaction, purification by column chromatography (Petroleum Spirit: Ethyl Acetate, 100:0 to 80:20 (v/v)) was performed.

**Aspect:** brown powder. **Yield:** 84 % (421 mg)

**TLC (DCM, 100, v):** Rf = 0.56

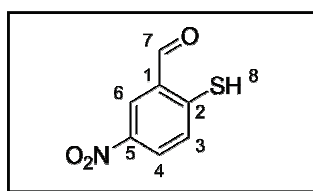
**Melting point:** 81.0 – 82.7 °C

**<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ(ppm):** 10.23 (s, 1H, H<sub>7</sub>) ; 8.76 (d, 1H, <sup>4</sup>J<sub>3-5</sub> = 2.7 Hz, H<sub>3</sub>) ; 8.33 (dd, 1H, <sup>4</sup>J<sub>5-3</sub> = 2.8 Hz, <sup>3</sup>J<sub>5-6</sub> = 8.5 Hz, H<sub>5</sub>) ; 7.75 (d, 1H, <sup>3</sup>J<sub>6-5</sub> = 8.5 Hz, H<sub>6</sub>) ; 3.17 (s, 3H, H<sub>9</sub>) ; 3.02 (s, 3H, H<sub>10</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR (126MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ(ppm):** 188.6 (C<sub>7</sub>) ; 163.3 (C<sub>8</sub>) ; 148.7 (C<sub>4</sub>) ; 139.7 (C<sub>1</sub>) ; 138.6 (C<sub>2</sub>) ; 138.2 (C<sub>6</sub>) ; 127.0 (C<sub>5</sub>) ; 123.3 (C<sub>3</sub>) ; 37.5 (C<sub>9</sub>) ; 37.2 (C<sub>10</sub>).

**HRMS (ESI +):** m/z: Calcd for C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>NaN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S<sup>+</sup> = 277.0253 [M+Na]<sup>+</sup>, Found = 277.0252

➤ 2-mercapto-5-nitrobenzaldehyde III-82b



$C_7H_5NO_3S$   
 $M = 183.18 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

**Procedure C:** 100 mg (0.393 mmol) of compound **III-81b**, 110 mg of potassium hydroxide, 3 mL of water, and 3 ml of ethanol were used.

**Aspect:** brown powder. **Yield:** 56 % (40 mg)

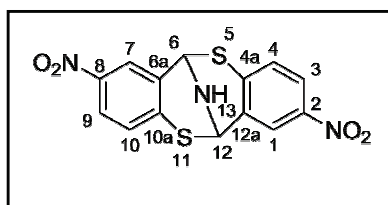
**Melting point:** 94.3 – 96.0 °C

**$^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $CDCl_3$ ),  $\delta$ (ppm):** 10.11 (s, 1H, H<sub>7</sub>) ; 8.61 (d, 1H,  $^4J_{6-4} = 2.5 \text{ Hz}$ , H<sub>6</sub>) ; 8.22 (dd, 1H,  $^4J_{4-6}=2.5 \text{ Hz}$ ,  $^3J_{4-3} = 8.7 \text{ Hz}$ , H<sub>4</sub>) ; 7.48 (d, 1H,  $^3J_{6-5} = 8.7 \text{ Hz}$ , H<sub>3</sub>) ; 6.15 (bs, 1H, H<sub>8</sub>).

**$^{13}\text{C NMR}$  (126MHz,  $CDCl_3$ ),  $\delta$ (ppm):** 191.2 (C<sub>7</sub>) ; 147.8 (C<sub>2</sub>) ; 145.1 (C<sub>5</sub>) ; 131.8 (C<sub>3</sub>) ; 131.0 (C<sub>6</sub>) ; 130.6 (C<sub>1</sub>) ; 127.3 (C<sub>4</sub>).

**HRMS (ESI +):** m/z: Calcd for  $C_7H_4NO_3S^+$  = 181.9917 [M+H]<sup>+</sup>, Found = 181.9912

➤ 2,8-dinitro-6,12-dihydro-6,12-epiminodibenzo[b,f][1,5]dithiocine III-90b



$C_{14}H_9N_3O_4S_2$   
 $M = 347.37 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

**Procedure D:** 35 mg (0.19 mmol) of compound **III-83b**, 16.2 mg (0.21 mmol) of ammonium acetate and 1.5 ml of ethanol were used.

**Aspect:** yellow powder. **Yield:** 61 % (20 mg)

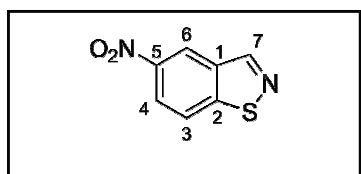
**Melting point:** 273.1 – 274.9 °C

**$^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $DMSO-d_6$ ),  $\delta$ (ppm):** 8.43 (d, 2H,  $^4J_{1-3} = 2.3 \text{ Hz}$ , H<sub>1</sub>) ; 7.91 (dd, 2H,  $^4J_{3-1}=2.3 \text{ Hz}$ ,  $^3J_{3-4} = 8.1 \text{ Hz}$ , H<sub>3</sub>) ; 7.34 (d, 2H,  $^3J_{4-3} = 8.1 \text{ Hz}$ , H<sub>4</sub>) ; 6.40 (d, 2H,  $^3J_{6-13} = 4.2 \text{ Hz}$ , H<sub>12</sub>) ; 5.18 (t, 1H,  $^3J_{13-12} = 4.2 \text{ Hz}$ , H<sub>13</sub>).

**$^{13}\text{C NMR}$  (126MHz,  $DMSO-d_6$ ),  $\delta$ (ppm):** 143.7 (C<sub>2</sub>) ; 141.0 (C<sub>4a</sub>) ; 135.4 (C<sub>12a</sub>) ; 128.4 (C<sub>4</sub>) ; 123.2 (C<sub>1</sub>) ; 122.0 (C<sub>3</sub>) ; 55.4 (C<sub>12</sub>).

**HRMS (ESI +):** m/z: Calcd for  $C_{14}H_{10}N_3O_4S_2^+$  = 348.0107 [M+H]<sup>+</sup>, Found = 348.0101

➤ 5-nitrobenzo[d]isothiazole III-91b



$C_7H_4N_2O_2S$   
 $M = 180.18 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

**Procedure D:** 35 mg (0.19 mmol) of compound **III-83b**, 16.2 mg (0.21 mmol) of ammonium acetate and 1.5ml of ethanol were used.

**Aspect:** yellow powder. **Yield:** 35 % (12 mg)

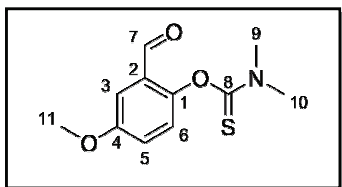
**Melting point:** 120.0 – 122.4 °C

**$^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $DMSO_3$ ),  $\delta$ (ppm):** 9.10 (d, 1H,  $^5J_{7-3} = 0.9 \text{ Hz}$ , H<sub>7</sub>) ; 8.98 (dd, 1H,  $^5J_{6-3}=0.6 \text{ Hz}$ ,  $^4J_{6-4} = 2.1 \text{ Hz}$ , H<sub>6</sub>) ; 8.40 (dd, 1H,  $^4J_{4-6}=2.1 \text{ Hz}$ ,  $^3J_{4-3} = 8.1 \text{ Hz}$ , H<sub>4</sub>) ; 8.11 (ddd, 1H,  $^5J_{3-6}=0.6 \text{ Hz}$ ,  $^5J_{3-7}=0.9 \text{ Hz}$ ,  $^3J_{3-4} = 8.1 \text{ Hz}$ , H<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR (126MHz, DMSO), δ(ppm):** 156.7 (C<sub>2</sub>); 155.8 (C<sub>7</sub>); 146.0 (C<sub>5</sub>); 135.9 (C<sub>1</sub>); 122.1 (C<sub>4</sub>); 120.6 (C<sub>3</sub>); 120.3 (C<sub>6</sub>).

**HRMS (EI +):** m/z: Calcd for C<sub>7</sub>H<sub>4</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S<sup>+</sup> = 179.9988 [M+H]<sup>+</sup>, Found = 179.9987

➤ O-(2-formyl-4-methoxyphenyl) dimethylcarbamothioate III-80c



C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>3</sub>S  
M = 239.29 g.mol<sup>-1</sup>

**Procedure A:** 500 mg (3.28 mmol) of 2-hydroxy-5-methoxybenzaldehyde **III-78c**, 737 mg (6.57 mmol, 2 eq) of DABCO in 8 mL of DMA, 812 mg (6.57 mmol, 2 eq) of dimethylthiocarbamoyl chloride in 3 ml of DMA were used.

**Aspect:** white powder. **Yield:** 92 % (721 mg)

**TLC (Petroleum Spirit /AcOEt, 70/30, v/v):** R<sub>f</sub> = 0.51

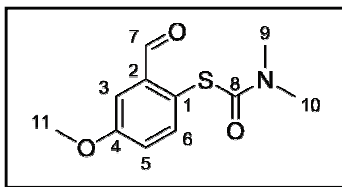
**Melting point:** 83.9 – 86.8 °C

**<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ(ppm):** 10.01 (s, 1H, H<sub>7</sub>); 7.35 (d, 1H, <sup>4</sup>J<sub>3-5</sub> = 3.2 Hz, H<sub>3</sub>); 7.14 (dd, 1H, <sup>4</sup>J<sub>5-3</sub> = 3.2 Hz, <sup>3</sup>J<sub>5-6</sub> = 8.9 Hz, H<sub>5</sub>); 7.03 (d, 1H, <sup>3</sup>J<sub>6-5</sub> = 8.9 Hz, H<sub>6</sub>); 3.84 (s, 3H, H<sub>11</sub>); 3.45 (s, 3H, H<sub>9</sub>); 3.40 (s, 3H, H<sub>10</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR (126MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ(ppm):** 188.1 (C<sub>7</sub>); 187.8 (C<sub>8</sub>); 157.6 (C<sub>4</sub>); 149.6 (C<sub>1</sub>); 129.5 (C<sub>2</sub>); 125.4 (C<sub>3</sub>); 121.9 (C<sub>5</sub>); 111.3 (C<sub>6</sub>); 55.8 (C<sub>11</sub>); 43.5 (C<sub>10</sub>); 38.9 (C<sub>9</sub>).

**HRMS (ESI +):** m/z: Calcd for C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>NO<sub>3</sub>S<sup>+</sup> = 240.0689 [M+H]<sup>+</sup>, C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>NaNO<sub>3</sub>S<sup>+</sup> = 262.0508 [M+Na]<sup>+</sup>, Found = 240.0684; 262.0502

➤ S-(2-formyl-4-methoxyphenyl) dimethylcarbamothioate III-81c



C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>3</sub>S  
M = 239.29 g.mol<sup>-1</sup>

**Procedure B:** 200 mg (0.84 mmol) of compound **III-80c** and 5 ml de diphenyl ether were used. After four hours of reaction, purification by column chromatography (Petroleum Spirit: Ethyl Acetate, 100:0 to 80:20 (v/v)) was performed.

**Aspect:** green oil. **Yield:** 43 % (86 mg)

**TLC (Cy/AcOEt, 70/30, v/v):** R<sub>f</sub> = 0.29

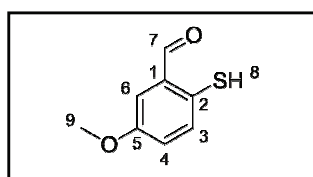
**<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ(ppm):** 10.31 (s, 1H, H<sub>7</sub>); 7.52 (d, 1H, <sup>4</sup>J<sub>3-5</sub> = 3.0 Hz, H<sub>3</sub>); 7.45 (d, 1H, <sup>3</sup>J<sub>6-5</sub> = 8.6 Hz, H<sub>6</sub>); 7.12 (dd, 1H, <sup>4</sup>J<sub>5-3</sub> = 3.0 Hz, <sup>3</sup>J<sub>5-6</sub> = 8.6 Hz, H<sub>5</sub>); 3.86 (s, 3H, H<sub>11</sub>); 3.14 (s, 3H, H<sub>9</sub>); 3.00 (s, 3H, H<sub>10</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR (126MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ(ppm):** 191.4 (C<sub>7</sub>); 166.0 (C<sub>8</sub>); 161.2 (C<sub>4</sub>); 139.03 (C<sub>2</sub>); 138.95 (C<sub>6</sub>); 123.5 (C<sub>1</sub>); 121.2 (C<sub>5</sub>); 112.1 (C<sub>3</sub>); 55.7 (C<sub>11</sub>); 37.2 (C<sub>10</sub>); 37.1 (C<sub>9</sub>).

**HRMS (ESI +):** m/z: Calcd for C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>NO<sub>3</sub>S<sup>+</sup> = 240.0689 [M+H]<sup>+</sup>, Found = 240.0688



➤ 2-mercapto-5-methoxybenzaldehyde III-82c



$C_8H_8O_2S$   
M = 168.21 g.mol<sup>-1</sup>

**Procedure C:** 80 mg (0.334 mmol) of compound **III-81c**, 93.9 mg of potassium hydroxide, 2.35 mL of water and 2.35 ml of ethanol were used.

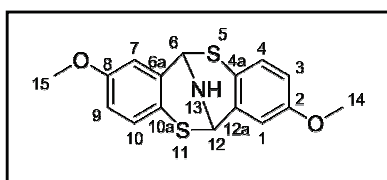
**Aspect:** orange oil. **Yield:** 66 % (37 mg)

**<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ(ppm):** 10.16 (s, 1H, H<sub>7</sub>) ; 7.29 (m, 2H, H<sub>6</sub>-H<sub>3</sub>) ; 8.22 (dd, 1H, <sup>4</sup>J<sub>4-6</sub>=2.9 Hz, <sup>3</sup>J<sub>4-3</sub> = 8.6 Hz, H<sub>4</sub>) ; 4.80 (s, 1H, H<sub>8</sub>) ; 3.86 (s, 1H, H<sub>9</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR (126MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ(ppm):** 192.3 (C<sub>7</sub>) ; 158.0 (C<sub>5</sub>) ; 133.3 (C<sub>3</sub>) ; 133.1 (C<sub>1</sub>) ; 127.6 (C<sub>2</sub>) ; 121.4 (C<sub>4</sub>) ; 118.1 (C<sub>3</sub>) ; 55.9 (C<sub>9</sub>).

**HRMS (ESI +):** m/z: Calcd for C<sub>8</sub>H<sub>7</sub>O<sub>2</sub>S<sup>+</sup> = 167.0172 [M+H]<sup>+</sup>, Found = 167.0174

➤ 2,8-dimethoxyvitro-6,12-dihydro-6,12-epiminodibenzo[b,f][1,5]dithiocine III-90c



$C_{16}H_{15}NO_2S_2$   
M = 317.43g.mol<sup>-1</sup>

**Procedure D:** 35 mg (0.208 mmol) of compound **III-83c**, 17.6 mg (0.229 mmol) of ammonium acetate and 1.5 ml of ethanol were used.

**Aspect:** white powder. **Yield:** 58 % (19 mg)

**TLC (Cy/AcOEt, 70/30, v/v):** R<sub>f</sub> = 0.40

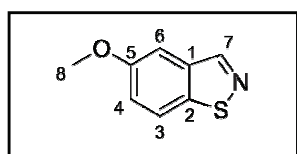
**Melting point:** 188.3 – 190.4 °C

**<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ(ppm):** 6.91 (d, 2H, <sup>3</sup>J<sub>4-3</sub> = 8.6 Hz, H<sub>4</sub>) ; 6.84 (d, 2H, <sup>4</sup>J<sub>1-3</sub> = 2.9 Hz, H<sub>1</sub>) ; 6.71 (dd, 2H, <sup>4</sup>J<sub>3-1</sub>=2.9 Hz, <sup>3</sup>J<sub>3-4</sub> = 8.6 Hz, H<sub>3</sub>) ; 5.66 (s, 2H, H<sub>12</sub>) ; 3.77 (s, 6H, H<sub>14</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR (126MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ(ppm):** 157.2 (C<sub>2</sub>) ; 134.6 (C<sub>12a</sub>) ; 128.8 (C<sub>4</sub>) ; 120.5 (C<sub>4a</sub>) ; 115.5 (C<sub>3</sub>) ; 113.6 (C<sub>1</sub>) ; 56.3 (C<sub>12</sub>) ; 55.5 (C<sub>14</sub>).

**HRMS (ESI +):** m/z: Calcd for C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>NO<sub>2</sub>S<sub>2</sub><sup>+</sup> = 318.0617 [M+H]<sup>+</sup>, Found = 318.0613

➤ 5-methoxybenzo[d]isothiazole III-91c



$C_8H_7NOS$   
M = 165.21g.mol<sup>-1</sup>

**Procedure D:** 35 mg (0.208 mmol) of compound **III-83c**, 17.6 mg (0.229 mmol) of ammonium acetate and 1.5 ml of ethanol were used.

**Aspect:** yellow oil. **Yield:** 32 % (11 mg)

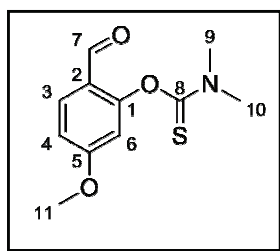
**TLC (Cy/AcOEt, 70/30, v/v):** R<sub>f</sub> = 0.62

**<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ(ppm):** 8.78 (d, 1H, <sup>5</sup>J<sub>7-3</sub> = 0.9 Hz, H<sub>7</sub>) ; 7.82 (ddd, 1H, <sup>5</sup>J<sub>3-6</sub>=0.5 Hz, <sup>5</sup>J<sub>3-7</sub>=0.9 Hz, <sup>3</sup>J<sub>3-4</sub> = 8.9 Hz, H<sub>3</sub>) ; 7.43 (dd, 1H, <sup>5</sup>J<sub>6-3</sub> = 0.5 Hz, <sup>4</sup>J<sub>6-4</sub> = 2.4 Hz, H<sub>6</sub>) ; 7.20 (dd, 1H, <sup>4</sup>J<sub>4-6</sub>=2.4 Hz, <sup>3</sup>J<sub>4-3</sub> = 8.9 Hz, H<sub>4</sub>) ; 3.90 (s, 3H, H<sub>8</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR (126MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ(ppm):** 158.0 (C<sub>5</sub>) ; 154.5 (C<sub>7</sub>) ; 145.1 (C<sub>2</sub>) ; 137.4 (C<sub>1</sub>) ; 120.4 (C<sub>3</sub>) ; 119.8 (C<sub>4</sub>) ; 104.3 (C<sub>6</sub>) ; 55.8 (C<sub>8</sub>).

**HRMS (EI +):** m/z: Calcd for C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>NOS<sup>+</sup> = 166.0321 [M+H]<sup>+</sup>, Found = 166.0319

➤ O-(2-formyl-5-methoxyphenyl) dimethylcarbamothioate III-80d



$C_{11}H_{13}NO_3S$   
M = 239.29 g.mol<sup>-1</sup>

**Procedure A:** 500 mg (3.28 mmol) of 2-hydroxy-4-methoxybenzaldehyde **III-78d**, 737 mg (6.57 mmol, 2 eq) of DABCO in 8 mL of DMA, 812 mg (6.57 mmol, 2 eq) of dimethylthiocarbamoyl chloride in 3 ml of DMA were used.

**Aspect:** yellow powder. **Yield:** 87 % (679 mg)

**TLC (Petroleum Spirit /AcOEt, 70/30, v/v):** R<sub>f</sub> = 0.43

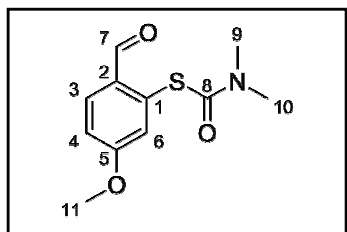
**Melting point:** 87.0 – 89.7 °C

**<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ(ppm):** 9.91 (s, 1H, H<sub>7</sub>) ; 7.84 (d, 1H, <sup>3</sup>J<sub>3-4</sub> = 8.7 Hz, H<sub>3</sub>) ; 6.89 (dd, 1H, <sup>4</sup>J<sub>4-6</sub> = 2.4 Hz, <sup>3</sup>J<sub>3-4</sub> = 8.7 Hz, H<sub>4</sub>) ; 6.62 (d, 1H, <sup>4</sup>J<sub>6-4</sub> = 2.4 Hz, H<sub>6</sub>) ; 3.87 (s, 3H, H<sub>11</sub>) ; 3.47 (s, 3H, H<sub>9</sub>) ; 3.41 (s, 3H, H<sub>10</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR (126MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ(ppm):** 187.4 (C<sub>7</sub>) ; 187.1 (C<sub>8</sub>) ; 165.1 (C<sub>5</sub>) ; 157.0 (C<sub>1</sub>) ; 131.8 (C<sub>3</sub>) ; 123.0 (C<sub>2</sub>) ; 112.8 (C<sub>4</sub>) ; 109.9 (C<sub>6</sub>) ; 56.0 (C<sub>11</sub>) ; 43.6 (C<sub>10</sub>) ; 39.1 (C<sub>9</sub>).

**HRMS (ESI +):** m/z: Calcd for C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>NaNO<sub>3</sub>S<sup>+</sup> = 262.0508 [M+Na]<sup>+</sup>, Found = 262.0510

➤ S-(2-formyl-4-methoxyphenyl) dimethylcarbamothioate III-81d



$C_{11}H_{13}NO_3S$   
M = 239.29 g.mol<sup>-1</sup>

**Procedure B:** 650 mg (2.72 mmol) of compound **III-80d** and 10 ml de diphenyl ether were used. After four hours of reaction, purification by column chromatography (Petroleum Spirit: Ethyl Acetate, 100:0 to 80:20 (v/v)) was performed.

**Aspect:** brown powder. **Yield:** 77 % (500 mg)

**TLC (Petroleum Spirit /AcOEt, 70/30, v/v):** R<sub>f</sub> = 0.17

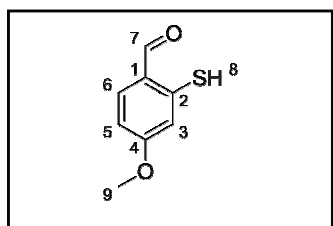
**Melting point:** 77.5 – 80.1 °C

**<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ(ppm):** 10.26 (d, 1H, <sup>5</sup>J<sub>7-4</sub> = 0.8 Hz, H<sub>7</sub>) ; 8.01 (d, 1H, <sup>3</sup>J<sub>3-4</sub> = 8.6 Hz, H<sub>3</sub>) ; 7.07 (d, 1H, <sup>4</sup>J<sub>6-4</sub> = 2.5 Hz, H<sub>6</sub>) ; 7.04 (ddd, 1H, <sup>5</sup>J<sub>4-7</sub> = 0.8, <sup>4</sup>J<sub>4-6</sub> = 2.5 Hz, <sup>3</sup>J<sub>4-3</sub> = 8.6 Hz, H<sub>4</sub>) ; 3.88 (s, 3H, H<sub>11</sub>) ; 3.16 (s, 3H, H<sub>9</sub>) ; 3.03 (s, 3H, H<sub>10</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR (126MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ(ppm):** 190.2 (C<sub>7</sub>) ; 165.2 (C<sub>8</sub>) ; 163.6 (C<sub>5</sub>) ; 134.4 (C<sub>1</sub>) ; 131.1 (C<sub>2</sub>) ; 130.7 (C<sub>3</sub>) ; 122.2 (C<sub>6</sub>) ; 116.0 (C<sub>4</sub>) ; 55.8 (C<sub>11</sub>) ; 37.2 (C<sub>10</sub>/C<sub>9</sub>).

**HRMS (ESI +):** m/z: Calcd for C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>NO<sub>3</sub>S<sup>+</sup> = 240.0689 [M+H]<sup>+</sup>, C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>NaNO<sub>3</sub>S = 262.0508 [M+Na]<sup>+</sup>, Found = 240.0689 ; 262.0511

➤ 2-mercapto-4-methoxybenzaldehyde III-82d



$C_8H_8O_2S$   
M = 168.21 g.mol<sup>-1</sup>

**Procedure C:** 177 mg (0.74 mmol) of compound **III-81d**, 731 mg of potassium hydroxide, 5 mL of water and 5 ml of ethanol were used.

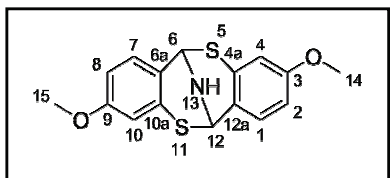
**Aspect:** yellow oil. **Yield:** 88 % (109 mg)

**<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ(ppm):** 9.89 (s, 1H, H<sub>7</sub>) ; 7.63 (d, 1H, <sup>3</sup>J<sub>6-5</sub> = 9.2 Hz, H<sub>6</sub>) ; 6.76 (m, 2H, H<sub>3</sub>-H<sub>5</sub>) ; 6.17 (s, 1H, H<sub>8</sub>) ; 3.85 (s, 1H, H<sub>9</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR (126MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ(ppm):** 191.6 (C<sub>7</sub>) ; 160.1 (C<sub>4</sub>) ; 140.7 (C<sub>2</sub>) ; 138.8 (C<sub>6</sub>) ; 124,8 (C<sub>1</sub>) ; 115.6 (C<sub>3</sub>) ; 111.3 (C<sub>5</sub>) ; 55.8 (C<sub>9</sub>).

**HRMS (ESI +):** m/z: Calcd for C<sub>8</sub>H<sub>7</sub>O<sub>2</sub>S<sup>+</sup> = 167.0172 [M+H]<sup>+</sup>, Found = 167.0179

➤ 3,9-dimethoxyitro-6,12-dihydro-6,12-epiminodibenzo[b,f][1,5]dithiocine III-90d



C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub>S<sub>2</sub>  
M = 317.43g.mol<sup>-1</sup>

**Procedure D:** 110 mg (0.65 mmol) of compound **III-83d**, 55.4 mg (0.72 mmol) of ammonium acetate and 4.6 ml of ethanol were used.

**Aspect:** yellow powder. **Yield:** 19 % (20 mg)

**TLC (Cy/AcOEt, 70/30, v/v):** R<sub>f</sub> = 0.46

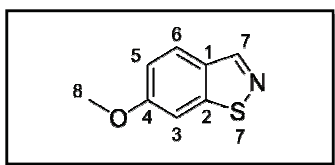
**Melting point:** 120.1 – 122,9 °C

**<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ(ppm):** 7.20 (d, 2H, <sup>3</sup>J<sub>1-2</sub> = 8.7 Hz, H<sub>1</sub>) ; 6.64 (dd, 2H, <sup>4</sup>J<sub>2-4</sub>=2.6 Hz, <sup>3</sup>J<sub>2-1</sub> = 8.7 Hz, H<sub>2</sub>) ; 6.51 (d, 2H, <sup>4</sup>J<sub>4-2</sub> = 2.6 Hz, H<sub>4</sub>) ; 5.70 (s, 2H, H<sub>12</sub>) ; 3.71 (s, 6H, H<sub>14</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR (126MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ(ppm):** 158.8 (C<sub>3</sub>) ; 131.1 (C<sub>4a</sub>) ; 129.9 (C<sub>1</sub>) ; 126.2 (C<sub>12a</sub>) ; 112.5 (C<sub>2</sub>) ; 111.6 (C<sub>4</sub>) ; 56.1 (C<sub>12</sub>) ; 55.4 (C<sub>14</sub>).

**HRMS (ESI +):** m/z: Calcd for C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>NO<sub>2</sub>S<sub>2</sub><sup>+</sup> = 318.0617 [M+H]<sup>+</sup>, Found = 318.0614

➤ 6-methoxybenzo[d]isothiazole III-91d



C<sub>8</sub>H<sub>7</sub>NOS  
M = 165.21g.mol<sup>-1</sup>

**Procedure D:** 110 mg (0.65 mmol) of compound **III-83d**, 55.4 mg (0.72 mmol) of ammonium acetate and 4.6 ml of ethanol were used.

**Aspect:** yellow oil. **Yield:** 28 % (30 mg)

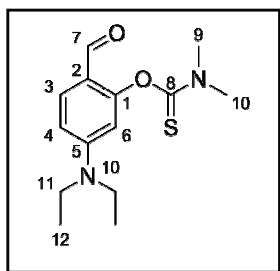
**TLC (Cy/AcOEt, 70/30, v/v):** R<sub>f</sub> = 0.71

**<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ(ppm):** 8.76 (s, 1H, H<sub>7</sub>) ; 7.91 (d, 1H, <sup>3</sup>J<sub>6-5</sub> = 8.9 Hz, H<sub>6</sub>) ; 7.34 (d, 1H, <sup>4</sup>J<sub>3-5</sub>=2.0 Hz, H<sub>3</sub>) ; 7.05 (dd, 1H, <sup>4</sup>J<sub>5-3</sub>=2.0 Hz, <sup>3</sup>J<sub>5-6</sub> = 8.9 Hz, H<sub>5</sub>) ; 3.91 (s, 3H, H<sub>8</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR (126MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ(ppm):** 160.1 (C<sub>4</sub>) ; 154.5 (C<sub>7</sub>) ; 154.2 (C<sub>2</sub>) ; 130.9 (C<sub>1</sub>) ; 124.8 (C<sub>6</sub>) ; 116.5 (C<sub>5</sub>) ; 100.8 (C<sub>6</sub>) ; 55.8 (C<sub>8</sub>).

**HRMS (EI +):** m/z: Calcd for C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>NOS<sup>+</sup> = 166.0321 [M+H]<sup>+</sup>, Found = 166.0319

➤ O-(5-(diethylamino)-2-formylphenyl) dimethylcarbamothioate III-80e



$C_{14}H_{20}N_2O_2S$   
M = 280.39 g.mol<sup>-1</sup>

**Procedure A:** 500 mg (2.59 mmol) of 4-(diethylamino)-2-hydroxybenzaldehyde **III-78e**, 580 mg (5.17 mmol, 2 eq) of DABCO in 8 mL of DMA, 640 mg (5.17 mmol, 2 eq) of dimethylthiocarbamoyl chloride in 3 ml of DMA were used.

**Aspect:** red oil. **Yield:** 97 % (701 mg)

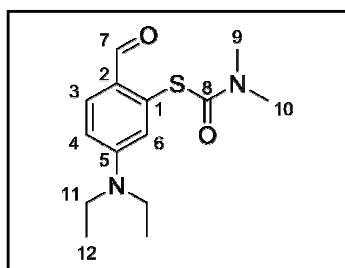
**TLC (Petroleum Spirit /AcOEt, 70/30, v/v):** Rf = 0.32

**<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ(ppm):** 9.70 (s, 1H, H<sub>7</sub>) ; 7.66 (d, 1H, <sup>3</sup>J<sub>3-4</sub> = 8.8 Hz, H<sub>3</sub>) ; 6.52 (dd, 1H, <sup>4</sup>J<sub>4-6</sub>=2.4 Hz, <sup>3</sup>J<sub>3-4</sub> = 8.8 Hz, H<sub>4</sub>) ; 6.21 (d, 1H, <sup>4</sup>J<sub>6-4</sub> = 2.4 Hz, H<sub>6</sub>) ; 3.42 (s, 3H, H<sub>9</sub>) ; 3.36 (q, 4H, <sup>3</sup>J<sub>11-12</sub> = 7.1 Hz, H<sub>11</sub>) ; 3.35 (s, 3H, H<sub>10</sub>) ; 1.16 (t, 6H, <sup>3</sup>J<sub>12-11</sub> = 7.1 Hz, H<sub>12</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR (126MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ(ppm):** 187.1 (C<sub>8</sub>) ; 186.2 (C<sub>7</sub>) ; 157.3 (C<sub>1</sub>) ; 152.8 (C<sub>3</sub>) ; 131.9 (C<sub>3</sub>) ; 117.0 (C<sub>2</sub>) ; 108.6 (C<sub>4</sub>) ; 106.7 (C<sub>6</sub>) ; 44.8 (C<sub>11</sub>) ; 43.2 (C<sub>9</sub>) ; 38.9 (C<sub>10</sub>) ; 12.5 (C<sub>12</sub>).

**HRMS (ESI +):** m/z: Calcd for C<sub>14</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S<sup>+</sup> = 281.1318 [M+H]<sup>+</sup>, C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>NaN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S<sup>+</sup> = 303.1138 [M+Na]<sup>+</sup>, Found = 281.1313 ; 303.1133

➤ S-(2-formyl-4-methoxyphenyl) dimethylcarbamothioate III-81e



$C_{14}H_{20}N_2O_2S$   
M = 280.39 g.mol<sup>-1</sup>

**Procedure B:** 200 mg (0.71 mmol) of compound **III-80e** and 5 ml de diphenyl ether were used. After five hours of reaction at a temperature between 220°C and 240°C, purification by column chromatography (Petroleum Spirit: Ethyl Acetate, 100/0 to 80/20 (v/v)) was performed.

**Aspect:** brown oil. **Yield:** 18 % (36 mg)

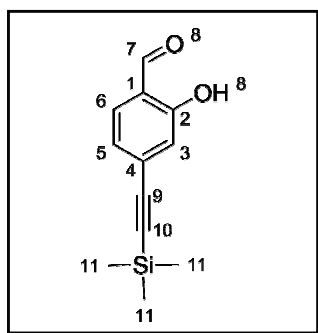
**TLC (Petroleum Spirit /AcOEt, 70/30, v/v):** Rf = 0.20

**<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ(ppm):** 10.13 (d, 1H, <sup>5</sup>J<sub>7-4</sub> = 0.8 Hz, H<sub>7</sub>) ; 7.88 (d, 1H, <sup>3</sup>J<sub>3-4</sub> = 8.7 Hz, H<sub>3</sub>) ; 6.72 (d, <sup>4</sup>J<sub>6-4</sub> = 2.4 Hz, 1H, H<sub>6</sub>) ; 6.70 (ddd, 1H, <sup>5</sup>J<sub>4-7</sub> = 0.8 Hz, <sup>4</sup>J<sub>4-6</sub> = 2.4 Hz, <sup>3</sup>J<sub>4-3</sub> = 8.7 Hz, H<sub>4</sub>) ; 3.40 (q, 4H, <sup>3</sup>J<sub>11-12</sub> = 7.1 Hz, H<sub>11</sub>) ; 3.14 (s, 3H, H<sub>9</sub>) ; 3.01 (s, 3H, H<sub>10</sub>) ; 1.19 (t, 6H, <sup>3</sup>J<sub>12-11</sub> = 7.1 Hz, H<sub>12</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR (126MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ(ppm):** 188.8 (C<sub>7</sub>) ; 165.1 (C<sub>8</sub>) ; 150.8 (C<sub>5</sub>) ; 133.5 (C<sub>1</sub>) ; 130.2 (C<sub>3</sub>) ; 124.5 (C<sub>2</sub>) ; 118.1 (C<sub>6</sub>) ; 111.1 (C<sub>4</sub>) ; 43.8 (C<sub>11</sub>) ; 36.3 (C<sub>9</sub>/C<sub>10</sub>) ; 11.7 (C<sub>12</sub>).

**HRMS (ESI +):** m/z: Calcd for C<sub>14</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S<sup>+</sup> = 281.1318 [M+H]<sup>+</sup>, Found = 281.1309

➤ 2-hydroxy-4-((trimethylsilyl)ethynyl)benzaldehyde **III-87**



$C_{12}H_{14}O_2Si$   
 $M = 218.32 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

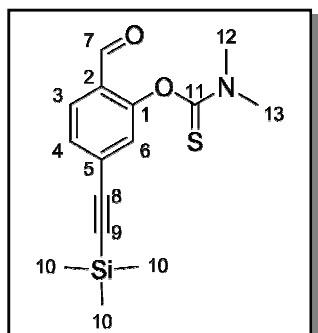
550 mg 4-bromosalicylaldehyde **III-85** (2.49 mmol), 87.0 mg of  $Pd(PPh_3)_2Cl_2$  (0.124 mmol) and 24.5 mg  $PPh_3$  (0.094 mmol) were dissolved in 8.1 mL of degassed anhydrous THF followed by the addition of dry trimethylamine (67.2  $\mu\text{L}$ , 4.98 mmol) and 774  $\mu\text{L}$  of trimethylsilylacetylene **III-87** (5.48 mmol). After stirring for 20 min,  $CuI$  co-catalyst (35.6 mg, 0.187 mmol) was added to the mixture. The reaction was monitoring by TLC. After the disappearance of the starting material, purification by column chromatography (Petroleum Spirit/Ethyl Acetate, 100/0 to 95/05 (v/v)) was performed directly to the crude mixture. Procedure adapted to the literature reference.<sup>[54]</sup>

**Aspect:** yellow/brown powder. **Yield:** 67 % (364 mg)

**TLC (Petroleum Spirit /Ethyl Acetate, 95/05, v/v):**  $R_f = 0.56$

**$^1H$  NMR (400MHz,  $CDCl_3$ ),  $\delta$ (ppm):** 10.99 (s, 1H,  $H_7$ ) ; 9.86 (s, 1H,  $H_8$ ) ; 7.47 (d, 1H, ,  $^3J_{6-5} = 8.4 \text{ Hz}$ ,  $H_6$ ) ; 7.07 (dd, 1H,  $^4J_{5-3} = 1.4 \text{ Hz}$ ,  $^3J_{5-6} = 8.4 \text{ Hz}$ ,  $H_5$ ) ; 7.47 (d, 1H, ,  $^4J_{6-5} = 1.4 \text{ Hz}$ ,  $H_3$ ) ; 0.26 (s, 9H,  $H_{11}$ ). Data matched with the literature reference.<sup>[54]</sup>

➤ O-(2-formyl-5-((trimethylsilyl)ethynyl)phenyl)dimethylcarbamothiolate **III-88**



$C_{15}H_{19}NO_2SSi$   
 $M = 305.47 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

**Procedure A:** A 273 mg (1.25 mmol) amount of compound **III-87**, 280.4 mg (2.5 mmol, 2 eq) of DABCO in 3.4 mL of DMA, 307.5 mg (2.5 mmol, 2 eq) of dimethylthiocarbamoyl chloride in 0.8 ml of DMA were used.

**Aspect:** brown oil. **Yield:** 93 % (355 mg)

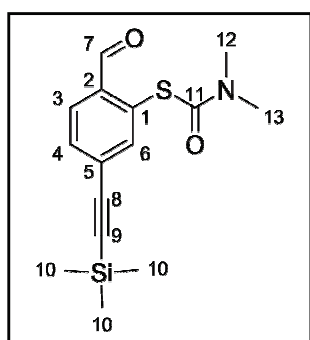
**TLC (Petroleum Spirit /Ethyl Acetate, 95/05, v/v):**  $R_f = 0.14$

**$^1H$  NMR (400MHz,  $CDCl_3$ ),  $\delta$ (ppm):** 10.01 (d, 1H,  $^5J_{7-4} = 0.6 \text{ Hz}$ ,  $H_7$ ) ; 7.82 (dd, 1H,  $^5J_{3-6} = 0.4 \text{ Hz}$ ,  $^3J_{3-4} = 8.0 \text{ Hz}$ ,  $H_3$ ) ; 7.43 (ddd, 1H,  $^5J_{4-7} = 0.6 \text{ Hz}$ ,  $^4J_{4-6} = 1.5 \text{ Hz}$ ,  $^3J_{4-3} = 8.0 \text{ Hz}$ ,  $H_4$ ) ; 7.20 (dd, 1H,  $^5J_{6-3} = 0.4 \text{ Hz}$ ,  $^4J_{6-4} = 1.5 \text{ Hz}$ ,  $H_6$ ) ; 3.45 (s, 3H,  $H_{12}$ ) ; 3.39 (s, 3H,  $H_{13}$ ) ; 0.24 (s, 9H,  $H_{10}$ ).

**$^{13}C$  NMR (126MHz,  $CDCl_3$ ),  $\delta$ (ppm):** 187.7 ( $C_7$ ) ; 187.0 ( $C_{11}$ ) ; 155.1 ( $C_1$ ) ; 130.0 ( $C_5$ ) ; 129.9 ( $C_4$ ) ; 129.4 ( $C_3$ ) ; 129.0 ( $C_2$ ) ; 127.8 ( $C_6$ ) ; 103.1 ( $C_8$ ) ; 100.0 ( $C_9$ ) ; 43.6 ( $C_{12}$ ) ; 39.1 ( $C_{13}$ ) ; 0.2 ( $C_{10}$ )

**HRMS (ESI +):** m/z: Calcd for  $C_{15}H_{20}NO_2SSi^+ = 306.0979 [M+H]^+$ , Found = 306.0973

➤ S-(2-formyl-5-((trimethylsilyl)ethynyl)phenyl)dimethylcarbamothiolate III-89



C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>2</sub>SSi  
M = 305.47 g.mol<sup>-1</sup>

**Procedure B:** 378 mg (1.24 mmol) of compound III-88 and 9.5 ml of diphenyl ether were used. After six hours of reaction, purification by column chromatography (Petroleum Spirit: Ethyl Acetate, 100/0 to 95/05 (v/v)) was performed.

**Aspect:** yellow-orange oil. **Yield:** 94 % (355 mg)

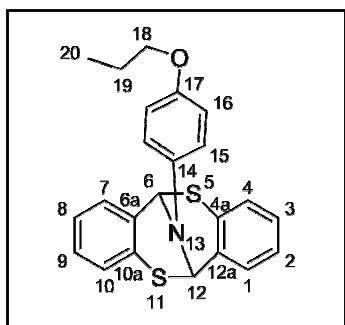
**TLC (Petroleum Spirit /Ethyl Acetate, 95/05, v/v):** R<sub>f</sub> = 0.18

**<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ(ppm):** 10.30 (d, <sup>1</sup>H, <sup>5</sup>J<sub>7-4</sub> = 0.85 Hz, H<sub>7</sub>) ; 7.95 (dd, <sup>1</sup>H, <sup>5</sup>J<sub>3-6</sub> = 0.5 Hz, <sup>3</sup>J<sub>3-4</sub> = 8.0 Hz, H<sub>3</sub>) ; 7.65 (dd, <sup>1</sup>H, <sup>5</sup>J<sub>6-3</sub> = 0.5 Hz, <sup>4</sup>J<sub>6-4</sub> = 1.6 Hz, H<sub>6</sub>) ; 7.58 (ddd, <sup>1</sup>H, <sup>5</sup>J<sub>4-7</sub> = 0.85 Hz, <sup>4</sup>J<sub>4-6</sub> = 1.6 Hz, <sup>3</sup>J<sub>4-3</sub> = 8.0 Hz, H<sub>4</sub>) ; 3.15 (s, <sup>3</sup>H, H<sub>12</sub>) ; 3.02 (s, <sup>3</sup>H, H<sub>13</sub>) ; 0.24 (s, <sup>9</sup>H, H<sub>10</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR (126MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ(ppm):** 190.6 (C<sub>7</sub>) ; 165.0 (C<sub>11</sub>) ; 140.7 (C<sub>6</sub>) ; 137.2 (C<sub>2</sub>) ; 133.3 (C<sub>4</sub>) ; 132.5 (C<sub>1</sub>) ; 129.1 (C<sub>5</sub>) ; 128.5 (C<sub>3</sub>) ; 103.2 (C<sub>8</sub>) ; 99.6 (C<sub>9</sub>) ; 37.3 (C<sub>12</sub> / C<sub>13</sub>) ; 0.1 (C<sub>10</sub>).

**HRMS (ESI +):** m/z: Calcd for C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>NO<sub>2</sub>SSi<sup>+</sup> = 306.0979 [M+H]<sup>+</sup>, C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>NNaO<sub>2</sub>SSi<sup>+</sup> = 328.0798 [M+Na]<sup>+</sup>, Found = 306.0968 ; 328.0782

➤ 13-(4-propoxyphenyl)-6,12-dihydro-6,12-epiminodibenzo[b,f][1,5]dithiocine III-93a



C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>NOS<sub>2</sub>  
M = 391.55 g.mol<sup>-1</sup>

**Procedure E:** 50 mg (0.362 mmol) of compound III-92a, 29.7 μL (0.199 mmol) of 4-propoxyaniline, 11.4 μL (0.199 mmol) of ethanoic acid and 1.6 ml of ethanol were used. After the disappearance of the starting material monitoring by TCL, the mixture was cooled to room temperature and diluted with 3 mL of NaCl<sub>sat</sub>. The mixture was extracted with 3\*3 mL of DCM. The combined organic layers were dried over anhydrous sodium sulfate and concentrated under vacuum. Purification by column chromatography (Pentane/Ethyl Acetate, 100/0 to 70/30 (v/v)) was performed.

**Aspect:** orange/brown powder. **Yield:** 57 % (40 mg)

**TLC (Pent/DCM, 80/20, v/v):** R<sub>f</sub> = 0.48

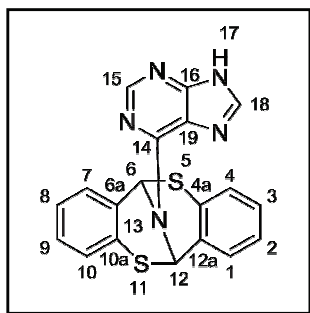
**Melting point:** 122.2 – 123.5 °C

**<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ(ppm):** 7.34 (dd, 2H, <sup>4</sup>J<sub>1-3</sub> = 2.5 Hz, <sup>3</sup>J<sub>1-2</sub> = 6.9 Hz, H<sub>1</sub>) ; 7.10 (m, 4H, H<sub>2</sub> + H<sub>3</sub>) ; 7.04 (m, 2H, H<sub>5</sub>) ; 7.03 (d, 2H, <sup>3</sup>J<sub>15-16</sub> = 8.8 Hz, H<sub>15</sub>) ; 6.97 (d, 2H, <sup>3</sup>J<sub>16-15</sub> = 8.8 Hz, H<sub>16</sub>) ; 5.98 (s, 2H, H<sub>12</sub>) ; 3.71 (t, 2H, <sup>3</sup>J<sub>17-18</sub> = 6.3 Hz, H<sub>18</sub>) ; 3.71 (tq, 2H, <sup>3</sup>J<sub>18-17</sub> = 6.3 Hz, <sup>3</sup>J<sub>18-19</sub> = 7.4 Hz, H<sub>19</sub>) ; 1.02 (t, 3H, <sup>3</sup>J<sub>19-18</sub> = 7.4 Hz, H<sub>20</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR (126MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ(ppm):** 155.7 (C<sub>17</sub>) ; 141.0 (C<sub>14</sub>) ; 133.7 (C<sub>12a</sub>) ; 130.5 (C<sub>4a</sub>) ; 128.8 (C<sub>1</sub>) ; 128.1 (C<sub>4</sub>) ; 128.0 (C<sub>3</sub>) ; 125.1 (C<sub>1</sub>) ; 122.1 (C<sub>15</sub>) ; 115.4 (C<sub>16</sub>) ; 69.9 (C<sub>18</sub>) ; 62.6 (C<sub>12</sub>) ; 22.7 (C<sub>19</sub>) ; 10.7 (C<sub>20</sub>).

**HRMS (ESI +):** m/z: Calcd for C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>NOS<sub>2</sub><sup>+</sup> = 392.1134 [M+H]<sup>+</sup>, C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>NNaOS<sub>2</sub><sup>+</sup> = 414.0957 [M+Na]<sup>+</sup>, Found = 392.1134 ; 414.0954

➤ 3-(9H-purin-6-yl)-6,12-dihydro-6,12-epiminodibenzo[b,f][1,5]dithiocine III-93b



$C_{19}H_{13}N_5S_2$   
 $M = 375.47 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

**Procedure E:** 50 mg (0.362 mmol) of compound **III-92b**, 34.1 mg (0.199 mmol) of adenine hydrochloride, 11.4  $\mu\text{L}$  (0.199 mmol) of ethanoic acid and 1.6 ml of ethanol were used. The reaction was monitoring by spectroscopy NMR  $^1\text{H}$ . After the disappearance of the starting material, the mixture was cooled to  $0^\circ\text{C}$  and white precipitate appears. This precipitate was filtered and washed was cooled ethanol.

**Aspect:** white solide. **Yield:** 32 % (15 mg)

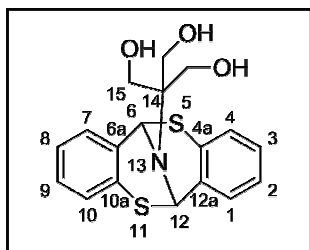
**Melting point:** 352.8 – 353.7  $^\circ\text{C}$

**$^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta(\text{ppm})$ :** 7.35 (dd, 2H,  $^4J_{1-3} = 2.4$  Hz,  $^3J_{1-2} = 7.1$  Hz  $H_1$ ) ; 7.09 (m, 4H,  $H_2 + H_3$ ) ; 7.01 (dd, 2H,  $^4J_{4-2} = 2.3$  Hz,  $^3J_{4-3} = 7.1$  Hz,  $H_5$ ) ; 6.17 (s, 2H,  $H_{12}$ ) ; 3.85 (s, 6H,  $H_{15}$ ).

**$^{13}\text{C}$  NMR (126MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta(\text{ppm})$ :** 133.5 ( $C_{12a}$ ) ; 129.7 ( $C_{4a}$ ) ; 128.92 ( $C_1$ ) ; 128.88 ( $C_4$ ) ; 128.3 ( $C_3$ ) ; 125.5 ( $C_2$ ) ; 66.8 ( $C_5$ ) ; 64.4 ( $C_{15}$ ) ; 58.3 ( $C_{12}$ ).

**HRMS (ESI +):** m/z: Calcd for  $C_{19}H_{14}N_5S_2^+ = 376.0685$  [M+H] $^+$ , Found = 376.0667

➤ 2-(6,12-dihydro-6,12-epiminodibenzo[b,f][1,5]dithiocin-13-yl)-2-(hydroxymethyl)propane-1,3-diol III-93c



$C_{18}H_{19}NO_3S_2$   
 $M = 361.48 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

**Procedure E:** 50 mg (0.362 mmol) of compound **III-92c**, 24.4 mg (0.199 mmol) of tris(hydroxymethyl)aminoethane TRIS, 11.4  $\mu\text{L}$  (0.199 mmol) of ethanoic acid and 1.6 ml of ethanol were used. After the disappearance of the starting material monitoring by NMR  $^1\text{H}$ , the mixture was cooled to room temperature and diluted with 3 mL of sodium chloride saturated solution. The mixture was extracted with 3\*3 mL of DCM. The combined organic layers were dried over anhydrous sodium sulfate and concentrated under vacuum. Purification by column chromatography (Petroleum Spirit/Dichloromethane 20/80 (v/v)) was performed.

**Aspect:** yellow oil. **Yield:** 39 % (25 mg)

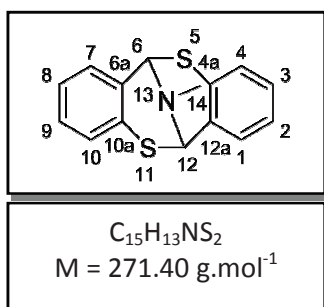
**TLC (Petroleum Spirit /DCM, 20/80, v/v):** Rf = 0.05

**$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta(\text{ppm})$ :** 7.35 (dd, 2H,  $^4J_{1-3} = 2.4$  Hz,  $^3J_{1-2} = 7.1$  Hz  $H_1$ ) ; 7.09 (m, 4H,  $H_2 + H_3$ ) ; 7.01 (dd, 2H,  $^4J_{4-2} = 2.3$  Hz,  $^3J_{4-3} = 7.1$  Hz,  $H_5$ ) ; 6.17 (s, 2H,  $H_{12}$ ) ; 3.85 (s, 6H,  $H_{15}$ ).

**$^{13}\text{C}$  NMR (126MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta(\text{ppm})$ :** 133.5 ( $C_{12a}$ ) ; 129.7 ( $C_{4a}$ ) ; 128.92 ( $C_1$ ) ; 128.88 ( $C_4$ ) ; 128.3 ( $C_3$ ) ; 125.5 ( $C_2$ ) ; 66.8 ( $C_5$ ) ; 64.4 ( $C_{15}$ ) ; 58.3 ( $C_{12}$ ).

**HRMS (ESI +):** m/z: Calcd for  $C_{18}H_{20}NO_3S_2^+ = 362.0879$  [M+H] $^+$ ,  $C_{18}H_{20}NNaO_3S_2^+ = 384.0699$  [M+Na] $^+$ , Found = 362.0871 ; 384.0704

➤ 13-methyl-6,12-dihydro-6,12-epiminodibenzo[b,f][1,5]dithiocine III-93d



**Procedure E:** 50 mg (0.362 mmol) of compound **III-92d**, 14.9 mg (0.199 mmol) of glycine, 11.4 μL (0.199 mmol) of ethanoic acid and 1.6 ml of N-méthyl-2pyrrolidone were used. The reaction was heated at 100 °C. After the disappearance of the starting material monitoring by TLC, the mixture was cooled to room temperature and diluted with 3 mL of sodium chloride saturated solution. The mixture was extracted with 3\*3 mL of DCM. The combined organic layers were dried over anhydrous sodium sulfate and concentrated under vacuum. Purification by column chromatography (Pentane/Ethyl Acetate, 100/0 to 70/30 (v/v)) was performed.

**Aspect:** red sticky solid. **Yield:** 37 % (18 mg)

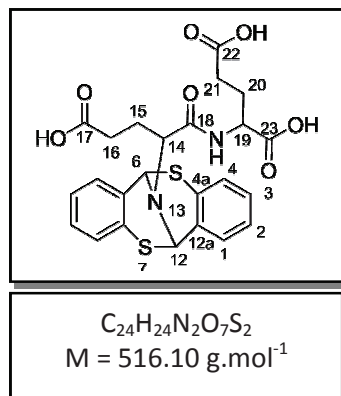
**TLC (Pent/DCM, 60/40, v/v):** R<sub>f</sub> = 0.55

**<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ(ppm):** 7.22 (dd, 2H, <sup>4</sup>J<sub>1-3</sub> = 3.7 Hz, <sup>3</sup>J<sub>1-2</sub> = 6.0 Hz H<sub>1</sub>) ; 7.06 (m, 4H, H<sub>2</sub> + H<sub>3</sub>) ; 7.00 (dd, 2H, <sup>4</sup>J<sub>4-2</sub> = 3.5 Hz, <sup>3</sup>J<sub>4-3</sub> = 6.1 Hz, H<sub>5</sub>) ; 5.32 (s, 2H, H<sub>12</sub>) ; 2.75 (s, 3H, H<sub>14</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR (126MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ(ppm):** 132.9 (C<sub>4a</sub>) ; 129.3 (C<sub>12a</sub>) ; 129.1 (C<sub>1</sub>) ; 130.5 (C<sub>4a</sub>) ; 127.8 (C<sub>2</sub> ou C<sub>3</sub>) ; 127.5 (C<sub>4</sub>) ; 124.8 (C<sub>2</sub> ou C<sub>3</sub>) ; 63.2 (C<sub>12</sub>) ; 42.5 (C<sub>14</sub>).

**HRMS (ESI +):** m/z: Calcd for C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>NS<sub>2</sub><sup>+</sup> = 272.0562 [M+H]<sup>+</sup>, Found = 272.0564

➤ 2-(4-carboxy-2-(6,12-dihydro-6,12-epiminodibenzo[b,f][1,5]dithiocin-13-yl)butanamido)pentanedioic acid III-93e



**Procedure E:** 62 mg (0.362 mmol) of compound **III-92e**, 68.8 mg (0.199 mmol) of peptide H-GLU-GLU-OH, and a mixture of 4 ml of DMF/Sodium acetate buffer 50 mM, pH 7,4 (75/25) were used. The reaction was monitoring by spectroscopy NMR <sup>1</sup>H. After the disappearance of the starting material, the mixture was extracted with 3\*3 mL of DCM and the aqueous layer was lyophilized. Purification was performed by column chromatography reverse phase (Water/Acetonitrile 100/0 (v/v) to 0/100 (v/v)).

**Aspect:** yellow oil. **Yield:** 36 % (42 mg)

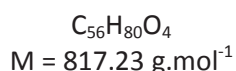
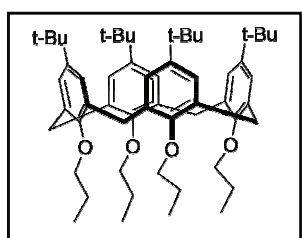
**<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ(ppm):** 7.42 (m, 2H, H<sub>1</sub>) ; 7.17 (m, 2H, H<sub>2</sub>) ; 7.14 (m, 2H, H<sub>3</sub>) ; 7.03 (m, 2H, H<sub>4</sub>) ; 5.94 (s, 2H, H<sub>12</sub>) ; 4.06 (m, 1H, H<sub>19</sub>) ; 3.72 (m, 1H, H<sub>14</sub>) ; 2.29 (m, 2H, H<sub>15</sub>) ; 2.13 (m, 2H, H<sub>20</sub>) ; 2.07 (m, 2H, H<sub>16</sub>) ; 1.79 (m, 2H, H<sub>21</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR (126MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ(ppm):** 182.0 (C<sub>22</sub>) ; 181.9 (C<sub>17</sub>) ; 178.4 (C<sub>23</sub>) ; 172.9 (C<sub>18</sub>) ; 133.5 (C<sub>4a</sub>) ; 128.99 (C<sub>1</sub>) ; 128.85 (C<sub>12a</sub>) ; 128.2 (C<sub>3</sub>) ; 127.8 (C<sub>4</sub>) ; 125.5 (C<sub>2</sub>) ; 66.0 (C<sub>14</sub>) ; 59.8 (C<sub>12</sub>) ; 55.4 (C<sub>19</sub>) ; 34.0 (C<sub>20</sub>) ; 33.7 (C<sub>15</sub>) ; 28.2 (C<sub>21</sub>) ; 26.7 (C<sub>16</sub>).

**HRMS (ESI +):** m/z: Calcd for C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>7</sub>S<sub>2</sub><sup>+</sup> = 539.0917 [M+H]<sup>+</sup>, Found = 539.0922



➤ 5,11,17,23-tetrakis(tert-butyl)-25,26,27,28-tetrakispropyloxycalix[4]arene **III-96**



2 g (3.08 mmol) of commercial 5,11,17,23-tetrakis(tert-butyl)-25,26,27,28-tetrahydroxycalix[4]arene **III-95** with 2.07 g of sodium hydroxide NaH 60% (20 eq of NaH 100%, 61.6 mmol) were solubilized in 160 ml of anhydrous dimethyl sulfoxide (DMF). The mixture was stirred during 1 h 30 and 7.5 mL of 1-iodopropane (77.05 mmol) was added and heat during three days at 90 °C. The DMF was removed under vacuum and the mixture was solubilized in 110 mL of dichloromethane, washed with 2\*50 mL of HCL (1M) and 3\*50 mL of water. The combined organic layers was dried under anhydrous sodium sulfate and concentrated under vacuum.

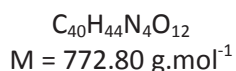
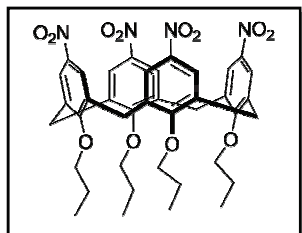
Purification by column chromatography Cyclohexane / Ethyl Acetate, 80/20 (v/v) was performed. Procedure adapted to the literature reference.<sup>[59]</sup>

**Aspect:** with solid. **Yield:** 93 % (2.341 g)

**TLC (Cy/DCM, 50/50, v):** Rf = 0.38

**<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ(ppm):** 6.78 (m, 8H, H<sub>Ar</sub>) ; 4.42 (d, 4H, <sup>2</sup>J = 12.6 Hz, Ar-CH<sub>2</sub>-Ar) ; 3.81 (t, 8H, <sup>3</sup>J = 7.6 Hz, O-CH<sub>2</sub>) ; 3.11 (d, 4H, <sup>2</sup>J = 12.6 Hz, Ar-CH<sub>2</sub>-Ar) ; 2.02 (sextuplet, 8H, <sup>3</sup>J = 7.6 Hz, O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>) ; 1.08 (s, 36H, t-But) ; 1.00 (t, 12H, <sup>3</sup>J = 7.6 Hz, CH<sub>3</sub>). Data matched with the literature reference.<sup>[67]</sup>

➤ 5,11,17,23-tetranitro-25,26,27,28-tetrakispropyloxycalix[4]arene **III-97**



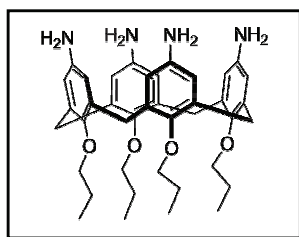
2 g (2.448 mmol) of compound **III-96** was dissolved in a mixture of 48.8 mL CH<sub>3</sub>COOH/DCM (50:50). The mixture was cooled at 0°C and 8.8 mL of concentrated nitric acid HNO<sub>3</sub> (195.9 mmol) was added dropwise. After 2 hours of stirring at room temperature, the black/purple mixture was diluted in 160 mL of water and extracted with 3\*100 mL of DCM. The combined organic layers were washed with water and dried under sodium sulfate and concentrated under vacuum. The product was recrystallized in a mixture of DCM/MeOH. Procedure was adapted to the literature reference.<sup>[60]</sup>

**Aspect:** yellow solid. **Yield:** 72 % (1.368 g)

**TLC (DCM, 100, v):** Rf = 0.37

**<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ(ppm):** 7.56 (s, 8H, H<sub>Ar</sub>) ; 4.53 (d, 4H, <sup>2</sup>J = 14.3 Hz, Ar-CH<sub>2</sub>-Ar) ; 3.95 (t, 8H, <sup>3</sup>J = 7.4 Hz, O-CH<sub>2</sub>) ; 3.40 (d, 4H, <sup>2</sup>J = 14.3 Hz, Ar-CH<sub>2</sub>-Ar) ; 1.91 (sextuplet, 8H, <sup>3</sup>J = 7.4 Hz, O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>) ; 1.02 (t, 12H, <sup>3</sup>J = 7.4 Hz, CH<sub>3</sub>). Data matched with the literature reference.<sup>[60]</sup>

➤ 5,11,17,23-tetraamino-25,26,27,28-tetrakispropyloxycalix[4]arene III-94



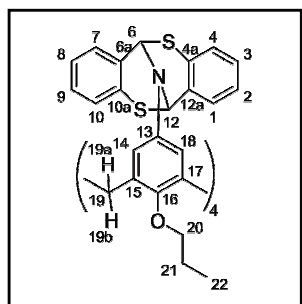
$C_{40}H_{44}N_4O_{12}$   
M = 772.80 g.mol<sup>-1</sup>

Suspension of compound 0.5 g (0.65 mmol) **III-97** and 86 mg of PtO<sub>2</sub> (0.38 mmol) in THF (25 mL) was stirred under H<sub>2</sub> (1 atm) for one day at room temperature. The reaction mixture was filtered through celite and concentrated to give the product. Procedure was adapted to the literature reference.<sup>[61]</sup>

**Aspect:** pale yellow solid. **Yield:** 91 % (386 mg)

**<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ(ppm):** 6.06 (s, 8H, H<sub>Ar</sub>) ; 4.31 (d, 4H, <sup>2</sup>J = 13.1 Hz, Ar-CH<sub>2</sub>-Ar) ; 3.72 (t, 8H, <sup>3</sup>J = 7.6 Hz, O-CH<sub>2</sub>) ; 3.08 (bs, 8H, NH<sub>2</sub>) ; 2.91 (d, 4H, <sup>2</sup>J = 13.1 Hz, Ar-CH<sub>2</sub>-Ar), 1.86 (sextuplet, 8H, <sup>3</sup>J = 7.6 Hz, O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>) ; 0.95 (t, 12H, <sup>3</sup>J = 7.6 Hz, CH<sub>3</sub>). Data matched with the literature reference.<sup>[61]</sup>

➤ calix[4]arene-tetrakisdithiocins III-98



$C_{96}H_{84}N_4O_4S_8$   
M = 1612.43 g.mol<sup>-1</sup>

32.5 mg (0.05 mmol) of compound **III-94** and 68.7 mg of compound **III-54-B1** (0.5 mmol, 10 eq) were dissolved in 5 mL of a mixture of DMF / Sodium acetate buffer, 50 mM, pH = 7.4 (75/25) and refluxed. The reaction mixture was monitoring by mass spectrometry. After one day, only the calixarene with five dithiocins is detected in the mixture by mass spectrometry. Purification by layer chromatography Dichloromethane / Methanol, 90/10 (v/v) was performed to afford a small part of desired product clean.

**Aspect:** yellow solid. **Yield:** 19 % (15 mg)

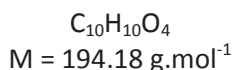
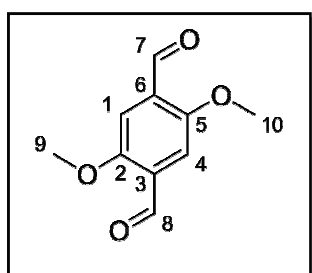
**Melting point:** 204.7 – 206.5 °C

**<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ(ppm):** 7.30 (dd, 8H, <sup>3</sup>J<sub>1-2</sub> = 7.5 Hz, <sup>4</sup>J<sub>1-3</sub> = 1.7 Hz, H<sub>1</sub>) ; 7.04 (dd, 8H, <sup>3</sup>J<sub>4-3</sub> = 7.5 Hz, <sup>4</sup>J<sub>4-2</sub> = 1.7 Hz, H<sub>4</sub>) ; 7.30 (m, 16H, H<sub>3</sub> + H<sub>2</sub>) ; 6.48 (d, 4H, <sup>4</sup>J<sub>14-18</sub> = 2.7 Hz, H<sub>14</sub>) ; 6.32 (d, 4H, <sup>4</sup>J<sub>18-14</sub> = 2.7 Hz, H<sub>18</sub>) ; 5.73 (s, 8H, H<sub>6</sub>) ; 4.35 (d, 4H, <sup>2</sup>J<sub>19b-19a</sub> = 12.6 Hz, H<sub>19b</sub>) ; 3.75 (m, 8H, H<sub>20</sub>) ; 2.95 (d, 4H, <sup>2</sup>J<sub>19a-19b</sub> = 12.6 Hz, H<sub>19a</sub>) ; 1.92 (sextuplet, 8H, <sup>3</sup>J<sub>21-20</sub> = <sup>3</sup>J<sub>21-22</sub> = 7.5, H<sub>21</sub>) ; ; 0.94 (t, 12H, <sup>3</sup>J<sub>22-21</sub> = 7.5, H<sub>22</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR (126MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ(ppm):** 152.7 (C<sub>16</sub>) ; 142.4 (C<sub>13</sub>) ; 135.2 (C<sub>15</sub> or C<sub>17</sub>) ; 135.0 (C<sub>15</sub> or C<sub>17</sub>) ; 134.0 (C<sub>12a</sub>) ; 130.8 (C<sub>4a</sub>) ; 128.9 (C<sub>1</sub>) ; 128.0 (C<sub>3</sub>) ; 127.8 (C<sub>4</sub>) ; 124.9 (C<sub>2</sub>) ; 121.4 (C<sub>14</sub>) ; 121.0 (C<sub>18</sub>) ; 121.4 (C<sub>14</sub>) ; 77.4 (C<sub>20</sub>) ; 62.5 (C<sub>6</sub>) ; 31.4 (C<sub>19</sub>) ; 23.2 (C<sub>21</sub>) ; 10.4 (C<sub>21</sub>).

**HRMS (ESI +):** m/z: Calcd for C<sub>96</sub>H<sub>85</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S<sub>8</sub><sup>+</sup> = 1613.4312 [M+H]<sup>+</sup>, Found = 1613.4331.

➤ 2,5-dimethoxyterephthalaldehyde III-100



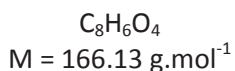
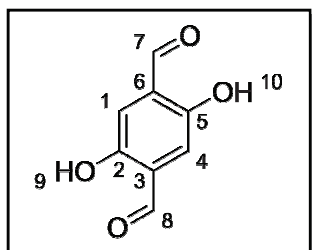
11.5 g (83.26 mmol) amount of 1,4-dimethoxybenzene **III-99** was dissolved in 276 mL of diethyl ether under inert atmosphere. 37.4 mL of tetramethylethylenediamine TMEDA (249.78 mmol) was added to the mixture. The mixture was cooled at 0°C and 100 mL (249.78 mmol) of *n*-BuLi at 2.5 M in hexane was added dropwise. The mixture was stirred at reflux overnight and after at 0°C, 27.74 mL (249.78 mmol) of N-formylpiperidine was added dropwise. The mixture was stirred at room temperature for one hour. Following the addition of 300 mL of distilled water and 57.5 mL of HCl 3M, the mixture was extracted with hot CHCl<sub>3</sub> (4 x 300 mL). The combined organic layers were dried over anhydrous sodium sulfate and concentrated under vacuum. The product was purified by recrystallization in CHCl<sub>3</sub>.

**Aspect:** orange solid. **Yield:** 51 % (9.51 g)

**TLC (CHCl<sub>3</sub>, 100, v):** R<sub>f</sub> = 0.70

**<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ(ppm):** 10.51 (s, 2H, H<sub>7/8</sub>) ; 7.46 (s, 2H, H<sub>1/4</sub>) ; 3.95 (s, 6H, H<sub>9/10</sub>).  
 Data matched with the literature reference.<sup>[65]</sup>

➤ 2,5-dihydroxyterephthalaldehyde III-101



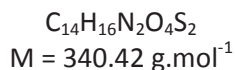
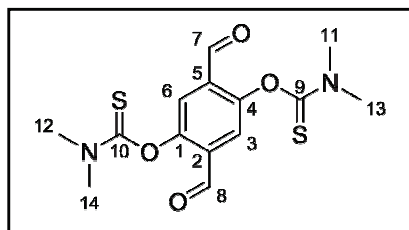
6.59 g (33.93 mmol) of compound **III-100** was dissolved in 156 mL of dichloromethane under inert atmosphere. At 0°C, 133.7 mL (133.7 mmol) of boron tribromide was added carefully to the mixture and stirred overnight at room temperature. The mixture was hydrolyzed with 300 mL of distilled water at 0°C and extracted with hot CHCl<sub>3</sub> (4 x 300 mL) and washed with 300 mL of Rochelle's salt (potassium sodium tartrate) and water (2 x 300 mL). The combined organic layers were dried over anhydrous sodium sulfate and concentrated under vacuum. The product was purified by recrystallization in CHCl<sub>3</sub>.

**Aspect:** yellow solid. **Yield:** 68 % (3.82 g)

**TLC (Hex/AcOEt, 70/30, v):** R<sub>f</sub> = 0.51

**<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ(ppm):** 10.23 (s, 2H, H<sub>7/8</sub>) ; 9.97 (s, 2H, H<sub>9/10</sub>) ; 7.25 (s, 6H, H<sub>1/4</sub>).  
 Data matched with the literature reference.<sup>[66]</sup>

➤ O,O'-(2,5-diformyl-1,4-phenylene) bis(dimethylcarbamothioate) III-102



**Procedure A:** 344 mg (2.07 mmol) of compound **III-101**, 929 mg (8.28 mmol, 4 eq) of DABCO in 9 mL of DMA, 1.023 g (8.28 mmol, 4 eq) of dimethylthiocarbamoyl chloride in 3 ml of DMA were used.

**Aspect:** white powder. **Yield:** 86 % (602 mg)

**TLC (Hex/AcOEt, 70/30, v):** R<sub>f</sub> = 0.23

**Melting point:** 226.1 – 228.6 °C

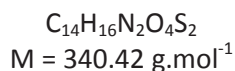
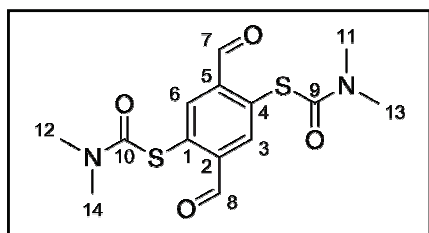
**<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ(ppm):** 10.03 (s, 2H, H<sub>7/8</sub>)

; 7.65 (s, 2H, H<sub>6/3</sub>) ; 3.43 (s, 6H, H<sub>11/12</sub>) ; 3.41 (s, 6H, H<sub>13/14</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR (126MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ(ppm):** 187.3 (C<sub>7/8</sub>) ; 185.5 (C<sub>9/10</sub>) ; 151.8 (C<sub>1/4</sub>) ; 133.1 (C<sub>2/5</sub>) ; 123.9 (C<sub>3/6</sub>) ; 42.9 (C<sub>13/14</sub>) ; 38.5 (C<sub>11/12</sub>).

**HRMS (ESI +):** m/z: Calcd for C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub><sup>+</sup> = 341.0624 [M+H]<sup>+</sup>, Found = 341.0623

➤ S,S'-(2,5-diformyl-1,4-phenylene) bis(dimethylcarbamothioate) III-103



400 mg (1.175 mmol) amount of compound **III-102** and 10 mL of N-methyl-2-pyrrolidone (NMP) was put in a sealed tube. The mixture was heated at 210 °C for 9 mn under microwave. After cooling at 0 °C for 1h, the pink precipitate formed was filtrated and washed with cooled ethanol. The solid was dried under vacuum.

**Aspect:** pink powder. **Yield:** 73 % (290 mg)

**TLC (Hex/AcOEt, 70/30, v):** R<sub>f</sub> = 0.13

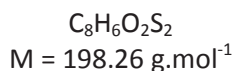
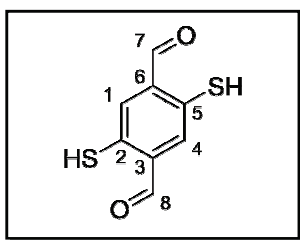
**Melting point:** 221.9 – 224.3 °C

**<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ(ppm):** 10.18 (s, 2H, H<sub>7/8</sub>) ; 8.03 (s, 2H, H<sub>6/3</sub>) ; 3.06 (broad s, 12H, H<sub>11/12/13/14</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR (126MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ(ppm):** 189.4 (C<sub>7/8</sub>) ; 162.9 (C<sub>9/10</sub>) ; 139.9 (C<sub>2/5</sub>) ; 136.0 (C<sub>3/6</sub>) ; 133.5 (C<sub>1/4</sub>) ; 36.5 (C<sub>11/12/13/14</sub>).

**HRMS (ESI +):** m/z: Calcd for C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub><sup>+</sup> = 341.0624 [M+H]<sup>+</sup>, Found = 341.0625

➤ 2,5-dimercaptoterephthalaldehyde III-1



400 mg (1.175 mmol) of compound **III-103** was placed in round-bottom flask under inert atmosphere. A degassed solution of 164 mg (4.1 mmol) of sodium hydroxide in a mixture of isopropyl alcohol /water (8/2) was added to the round-bottom flask. The mixture was heated to reflux. The reaction was monitoring by TLC or  $^1\text{H}$  NMR. After the disappearance of starting material, the mixture was hydrolyzed at  $0^\circ\text{C}$  with degassed HCl 10% until pH 1. Precipitate was observed. This precipitate was filtered and washed with degassed water and dried by lyophilisation.

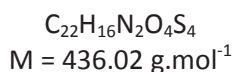
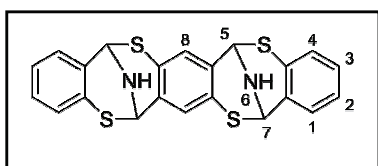
**Aspect:** green brown powder. **Yield:** 98 % (229 mg)

**Melting point:**  $146.9 - 147.9^\circ\text{C}$

**$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $D_2O$ , NaOD),  $\delta(\text{ppm})$ :** 10.57 (br.s, 2H,  $H_{7/8}$ ) ; 7.56 (s, 2H,  $H_{1/4}$ ).

**$^{13}\text{C}$  NMR (126MHz,  $D_2O$ , NaOD),  $\delta(\text{ppm})$ :** 197.9 ( $C_{7/8}$ ) ; 146.1 ( $C_{3/6}$ ) ; 139.4 ( $C_{2/5}$ ); 135.1 ( $C_{1/4}$ ). **HRMS (ESI -):** m/z: Calcd for  $C_8H_7O_2S_2^- = 196.9736$  [M-H] $^-$ , Found = 196.9737

➤ Bis-dithiocine III-104



59.1 mg (0.3 mmol) of compound **III-1**, 82.5 mg (0.6 mmol) of compound **III-54-D1** and 46.1 mg (0.6 mmol) of ammonium acetate was dissolved in round bottom flask under inert atmosphere. The mixture was heat until  $80^\circ\text{C}$  and turned red. The reaction mixture was monitoring by mass spectroscopy. After one day, the mixture was cooled, 200 mL of water was added and a yellow solid precipitate. The solid was filtrated and purification by layer chromatography Dichloromethane / Methanol, 90/10 (v/v) was performed to afford a small part of desired product clean.

**Aspect:** yellow oil. **Yield:** 5 % (7 mg)

**$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $DMSO-d_6$ ),  $\delta(\text{ppm})$ :** 7.34 (dd, 2H,  $^3J = 6.8 \text{ Hz}$ ,  $^4J = 2.4 \text{ Hz}$ ,  $H_1$  or  $H_4$ ) ; 7.04 (m, 8H,  $H_2$  and  $H_3$ ) ; 7.00 (s, 2H,  $H_8$ ) ; 6.93 (dd, 2H,  $^3J = 6.9 \text{ Hz}$ ,  $^4J = 2.3 \text{ Hz}$ ,  $H_1$  or  $H_4$ ) ; 5.90 (d, 2H,  $^3J = 4.0 \text{ Hz}$ ,  $H_5$  or  $H_7$ ) ; 5.80 (d, 2H,  $^3J = 4.0 \text{ Hz}$ ,  $H_5$  or  $H_7$ ) ; 4.55 (d, 2H,  $^3J = 4.0 \text{ Hz}$ ,  $H_6$ ).

**HRMS (ESI +):** m/z: Calcd for  $C_{22}H_{17}N_2S_4^+ = 437.0269$  [M+H] $^+$ , Found = 437.0269.

### 5.3. Enantiomers characterizations

#### 5.3.1. Enantiomers of III-90b

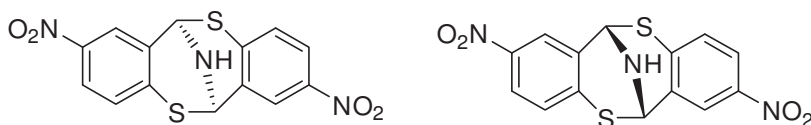


Figure 43 : Representation of the two enantiomers of 2,8-dinitro-6,12-dihydro-6,12-epiminodibenzo[b,f][1,5]dithiocine III-90c

#### Analytical chiral HPLC separation for compound III-90b

The dithiocin as a racemic mixture was dissolved in dichloromethane, injected on the chiral columns, and monitoring with an UV detector at 254 nm and a circular dichroism detector at 254 nm. The flow-rate is 1 mL/min.

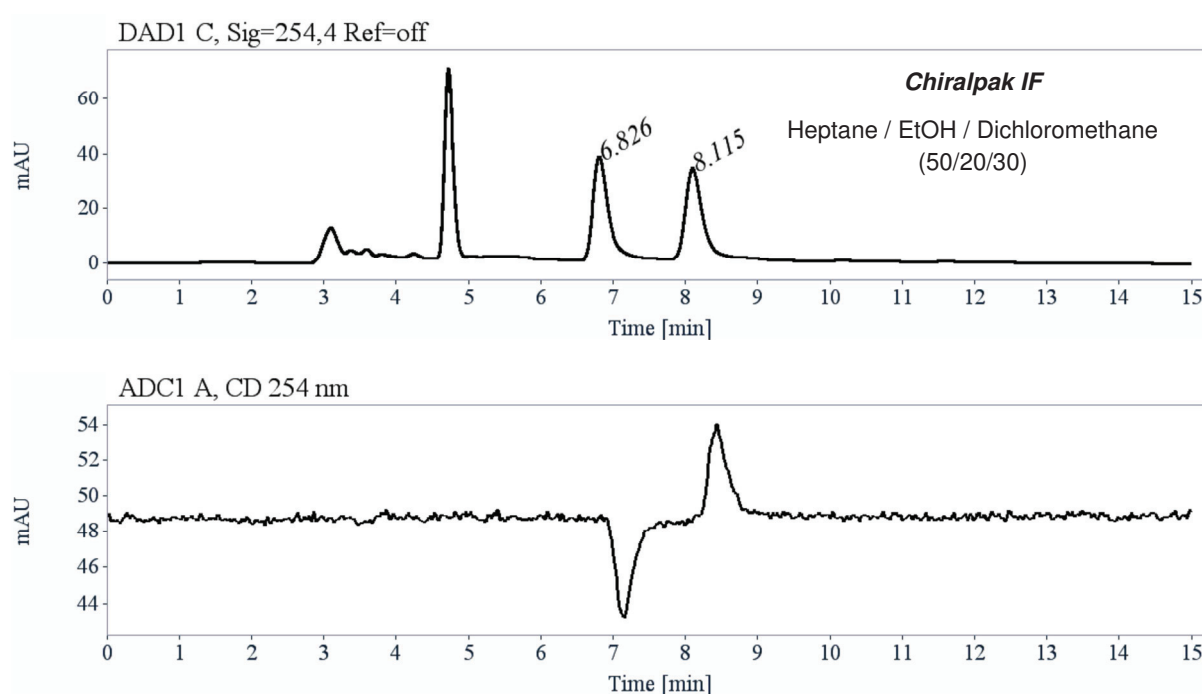


Figure 44 : UV at 254.4 nm (top) and ECD (bottom) HPLC chromatograms of the two enantiomers of III-90b.

RT [min]	Area	Area%	Capacity factor <sup>a</sup>	Enantioselectivity Factor <sup>b</sup>	Resolution (USP) <sup>c</sup>
6.83 (-)	591	49.81	1.31		
8.12 (+)	596	50.19	1.75	1.33	3.28
Sum	1187	100.00			

Tableau 8 : Chromatography characterization. (a) Capacity factor is calculated with the equation  $(t_r - t_m)/t_m$  where  $t_m$  is the timeout column ( $t_m = 2.95$ ). (b) Enantioselectivity factor is the rapport between the capacity factors and showed the capacity of the column to separate the enantiomer (good < 1). (c) Resolution is calculated with the equation  $R = 2(t_{r2} - t_{r1})/(\omega_1 + \omega_2)$  where  $\omega$  is the width of the peaks at half height (good if > 1,5).

### Semi-preparative separation for compound III-90b

- Sample preparation: About 8.5mg of compound **III-90b** was dissolved in 24 mL of dichloromethane
- Chromatographic conditions: Chiralpak IF (250 x 10 mm), Hexane / EtOH / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50/10/40) as mobile phase, flow-rate = 5 mL/min, UV detection at 220 nm.
- Injections (stacked): 40 times 600  $\mu$ L, every 8.8 minutes.
- First fraction: 1.7mg of the first eluted ((-, CD254)-enantiomer) with ee > 99.5%
- Second fraction: 1.7mg of the second eluted ((+, CD254)-enantiomer) with ee > 92.9%
- Intermediate: 5 mg

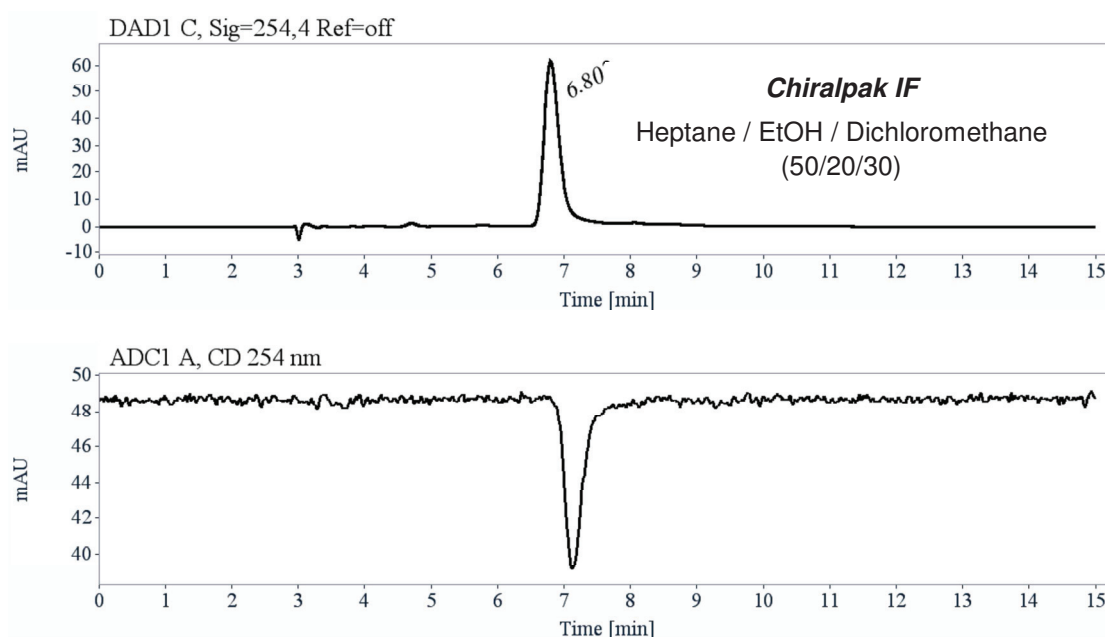
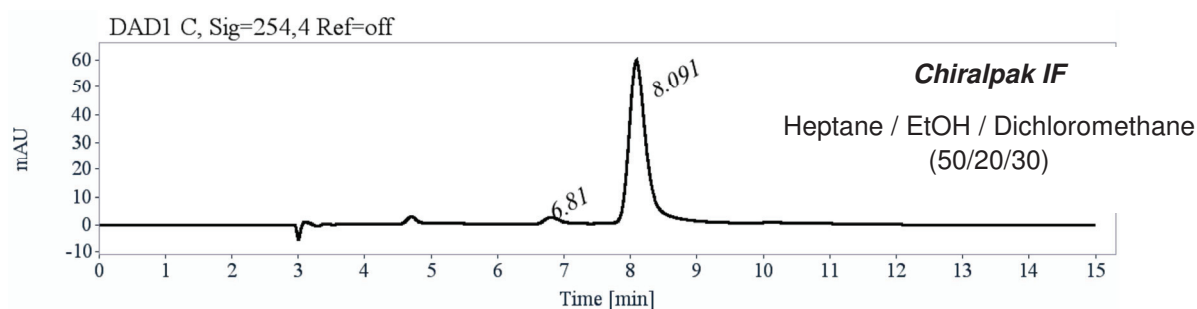


Figure 45 : UV at 254.4 (top) and ECD (bottom) HPLC chromatogram of the first eluted enantiomer of III-90b.



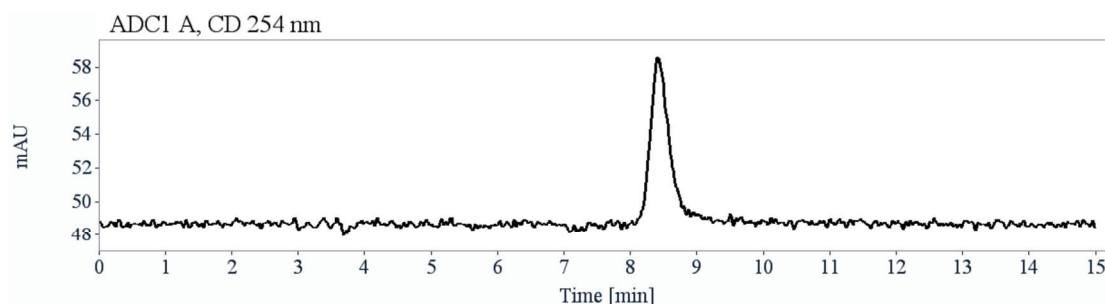


Figure 46 : UV at 254.4 nm (top) and ECD (bottom) HPLC chromatogram of the first eluted enantiomer of III-90b.

### Optical rotations of different enantiomers of III-90b

Optical rotations were measured on a Jasco P-2000 polarimeter in a 10 cm cell with a sodium lamp (589 nm), a halogen lamp (578, 546 and 436 nm), thermostated at 25°C with a Peltier controlled cell holder.

$\lambda$ (nm)	first eluted on Chiralpak IF $[\alpha]_{\lambda}^{25}$ (CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , c = 0.085)	second eluted on Chiralpak IF $[\alpha]_{\lambda}^{25}$ (CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , c = 0.065)
589	- 528	+ 488
578	- 555	+ 510
546	- 630	+ 580
436	- 635	+ 585

Tableau 9 : Optical characterization of the two enantiomers of III-90b

### Electronic Circular Dichroism of different enantiomers of III-90b

ECD and UV spectra were measured on a JASCO J-815 spectrometer equipped with a JASCO Peltier cell holder PTC-423 to maintain the temperature at 25.0 ± 0.2°C. A CD quartz cell of 1 mm of optical pathlength was used. The CD spectrometer was purged with nitrogen before recording each spectrum. The baseline was always measured for the same solvent and the same cell as the samples and was subsequently subtracted. The spectra are presented without smoothing and further data processing. Acquisition parameters: 0.1 nm as intervals, scanning speed 50 nm/min, band width 1 nm, and 5 accumulations per sample.

- **III-90b**, first eluted on Chiralpak IF: green solid line, concentration = 0.816 mmol.L<sup>-1</sup> in dichloromethane.
- **III-90b**, second eluted on Chiralpak IF: red dotted line, concentration = 0.576 mmol.L<sup>-1</sup> in dichloromethane.



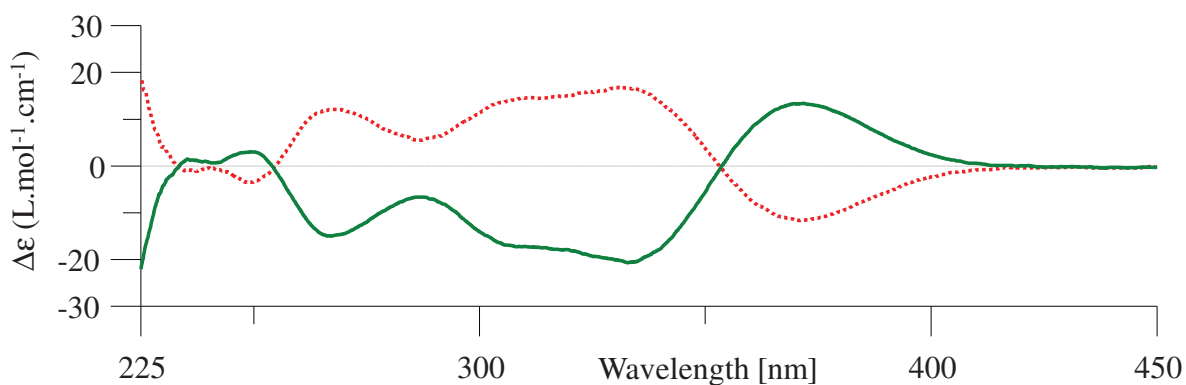


Figure 47 : ECD spectrum of the two enantiomers of III-90b.

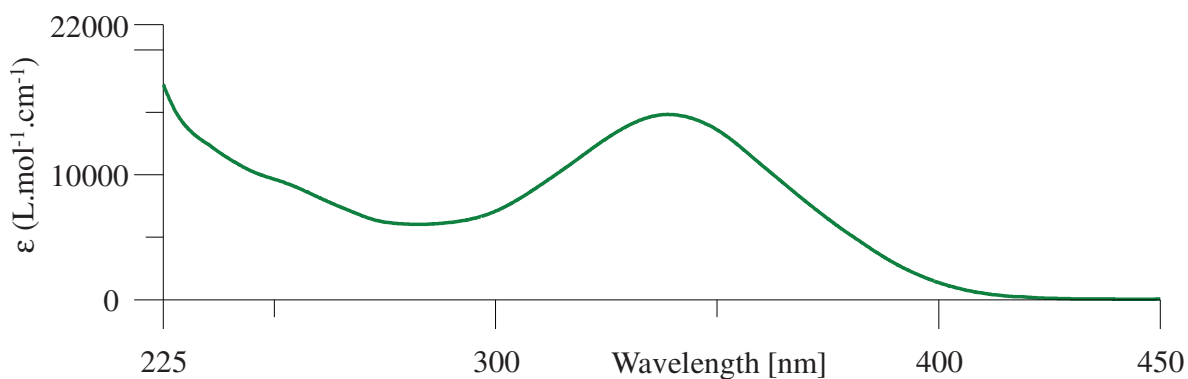


Figure 48 : UV spectrum of the two enantiomers of III-90b.

### 5.3.2. Enantiomers of III-90c

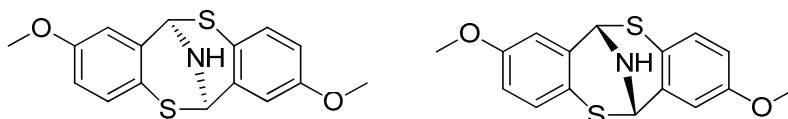


Figure 49 : Representation of the two enantiomer of 2,8-diméthoxy-6,12-dihydro-6,12-epiminodibenzo[*b,f*][1,5]dithiocine III-90c

### Analytical chiral HPLC separation for purified III-90c

The dithiocine racemic mixture was dissolved in dichloromethane, injected on the chiral columns, and monitoring with an UV detector at 254 nm and a circular dichroism detector at 254 nm. The flow-rate is 1 mL/min.

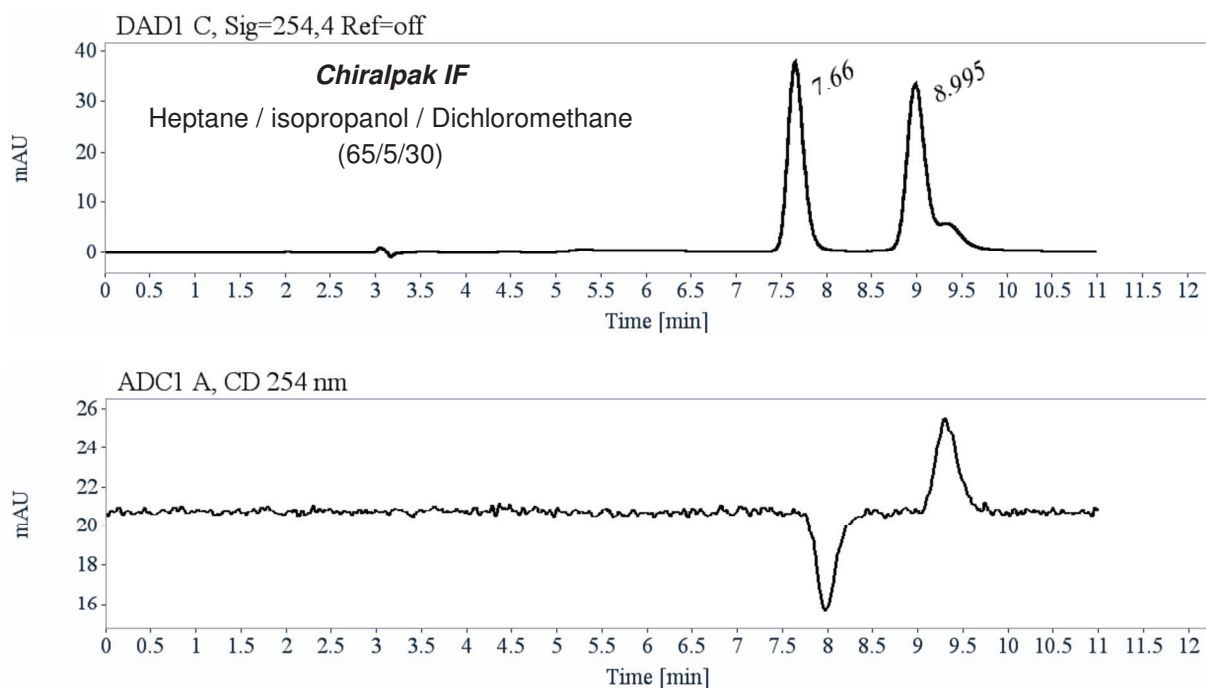


Figure 50 : UV at 254.4 nm (top) and ECD (bottom) HPLC chromatograms of the two enantiomers of III-90c.

RT [min]	Area	Area%	Capacity factor <sup>a</sup>	Enantioselectivity Factor <sup>b</sup>	Resolution (USP) <sup>c</sup>
7.66 (-)	466	44.84	1.60		
9.00 (+)	573	55.16	2.05	1.28	3.83
Sum	1039	100			

Tableau 10 : Chromatography characterization. (a) Capacity factor is calculated with the equation  $(t_r - t_m)/t_m$  where  $t_m$  is the timeout column ( $t_m = 2.95$ ). (b) Enantioselectivity factor is the rapport between the capacity factors and showed the capacity of the column to separate the enantiomer (good > 1). (c) Resolution is calculated with the equation  $R = 2(t_{r2} - t_{r1}) / (\omega_1 + \omega_2)$  where  $\omega$  is the width of the peaks at half height (good if > 1,5)

### Semi-preparative separation for purified III-90c

- Sample preparation: Previous collected fraction of purified **III-90c** was dissolved in 1.8 mL of dichloromethane.
- Chromatographic conditions: Chiralpak IF (250 x 10 mm), Hexane / *i*-PrOH / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (65/5/30) as mobile phase, flow-rate = 5 mL/min, UV detection at 230 nm.
- Injections (stacked): 36 times 50  $\mu$ L, every 3.4 minutes.
- First fraction: 2.85mg of the first eluted ((-, CD254)-enantiomer) with ee >99.5 %
- Second fraction: 2.55mg of the second eluted ((+, CD254)-enantiomer) with ee > 99.5%
- Intermediate: 2.7mg

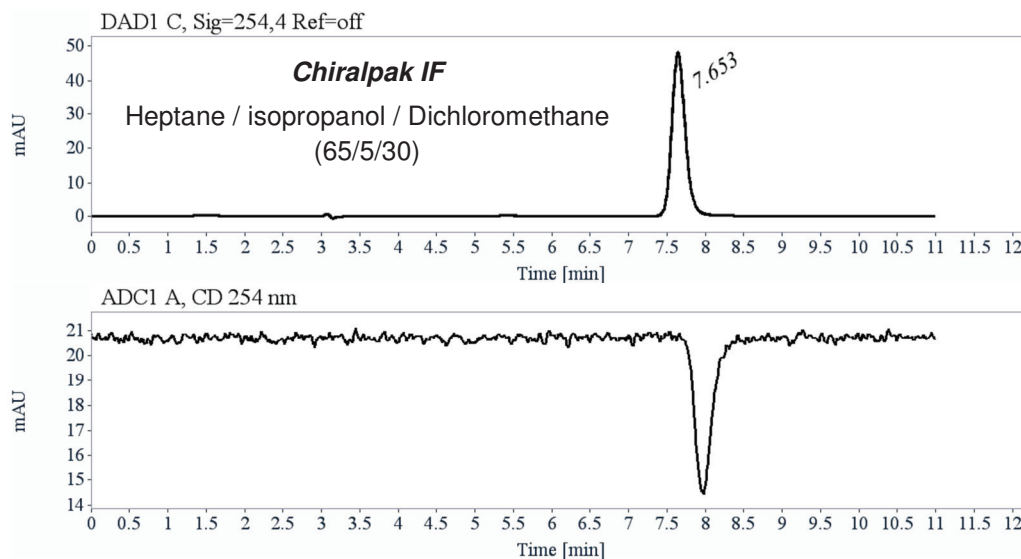


Figure 51 : UV at 254.4 (top) and ECD (bottom) HPLC chromatogram of the first eluted enantiomer of III-90c.

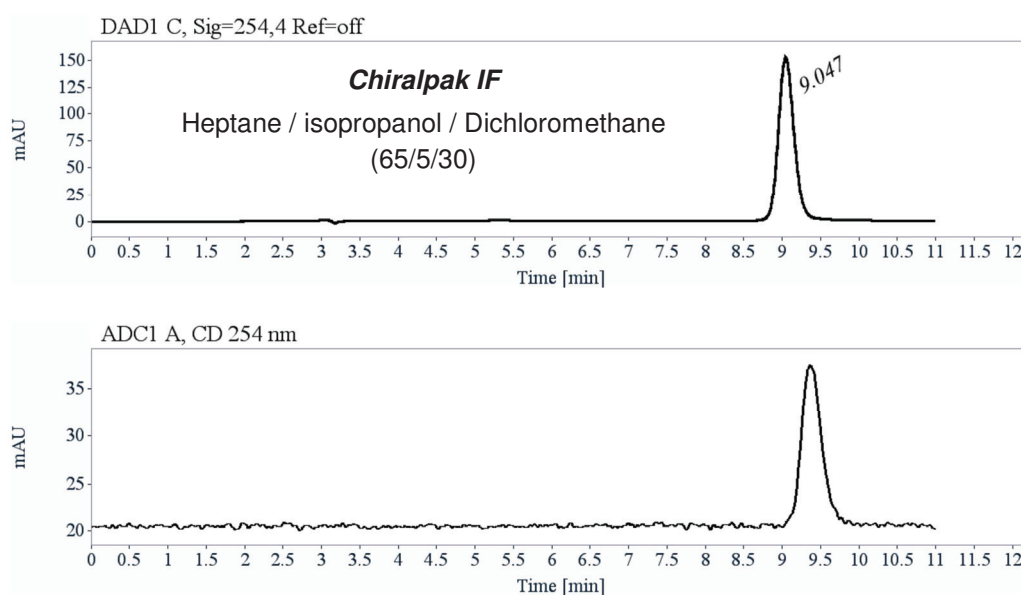


Figure 52 : UV at 254.4 (top) and ECD (bottom) HPLC chromatogram of the second eluted enantiomer of III-90c.

### Optical rotations of different enantiomers of III-90c

Optical rotations were measured on a Jasco P-2000 polarimeter in a 10 cm cell with a sodium lamp (589 nm), a halogen lamp (578, 546, 436 and 405 nm), thermostated at 25°C with a Peltier controlled cell holder.

$\lambda$ (nm)	first eluted on Chiralpak IF $[\alpha]_{\lambda}^{25}$ (CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , c = 0.143)	second eluted on Chiralpak IF $[\alpha]_{\lambda}^{25}$ (CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , c = 0.145)
589	- 891	+ 891
578	- 938	+ 937
546	- 1100	+ 1100
436	- 2250	+ 2250
405	- 3000	+ 3000

Tableau 11 : Optical characterization of the two enantiomers of III-90c.

### Electronic Circular Dichroism of different enantiomers of III-90c

ECD and UV spectra were measured on a JASCO J-815 spectrometer equipped with a JASCO Peltier cell holder PTC-423 to maintain the temperature at  $25.0 \pm 0.2^\circ\text{C}$ . A CD quartz cell of 1 mm of optical pathlength was used. The CD spectrometer was purged with nitrogen before recording each spectrum. The baseline was always measured for the same solvent and the same cell as the samples and was subsequently subtracted. The spectra are presented without smoothing and further data processing. Acquisition parameters: 0.1 nm as intervals, scanning speed 50 nm/min, band width 1 nm, and 5 accumulations per sample.

- **III-90c**, first eluted on Chiralpak IF: green solid line, concentration =  $0.390 \text{ mmol.L}^{-1}$  in dichloromethane.
- **III-90c** second eluted on Chiralpak IF: red dotted line, concentration =  $0.410 \text{ mmol.L}^{-1}$  in dichloromethane.

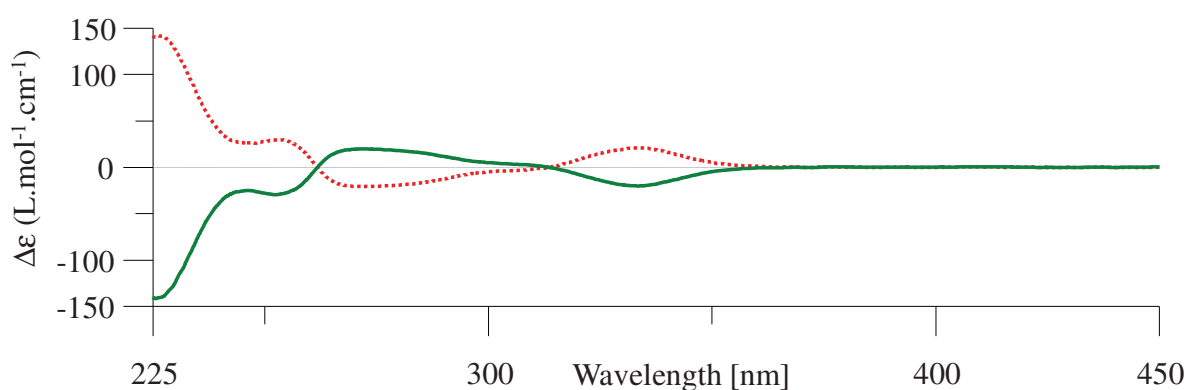


Figure 53 : ECD spectrum of the two enantiomers of III-90c.

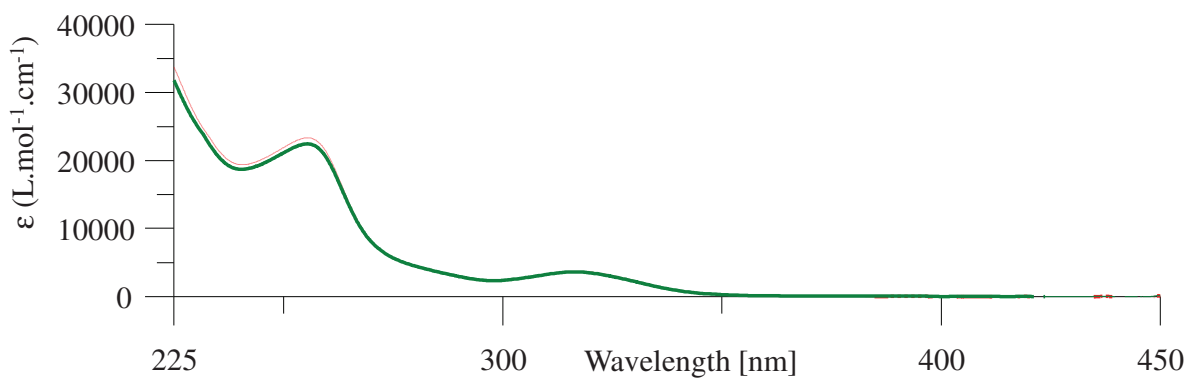


Figure 54 : UV spectrum of the two enantiomers of III-90c.

### 5.3.3. Enantiomers of III-90d

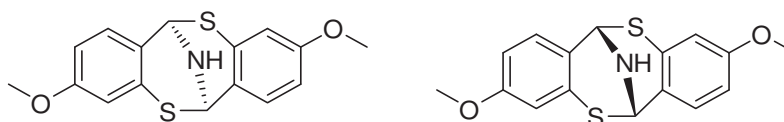
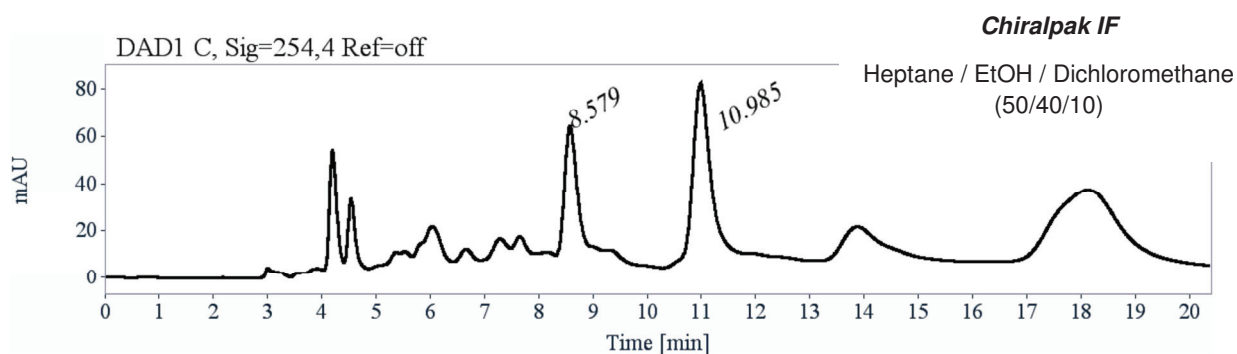


Figure 55 : Representation of the two enantiomer of 3,9-diméthoxy-6,12-dihydro-6,12-epiminodibenzo[b,f][1,5]dithiocine III-90d

### Analytical chiral HPLC separation for compound III-90d

The dithiocin as a racemic mixture was dissolved in dichloromethane, injected on the chiral columns, and monitoring with an UV detector at 254 nm and a circular dichroism detector at 254nm. The flow-rate is 1 mL/min.



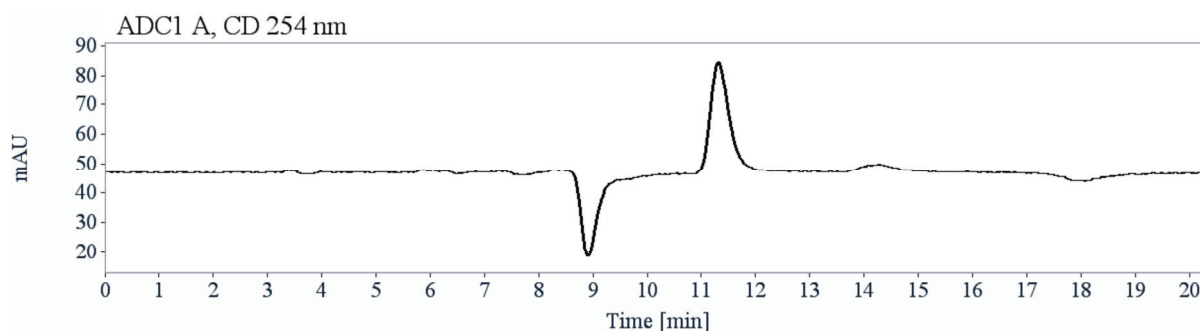


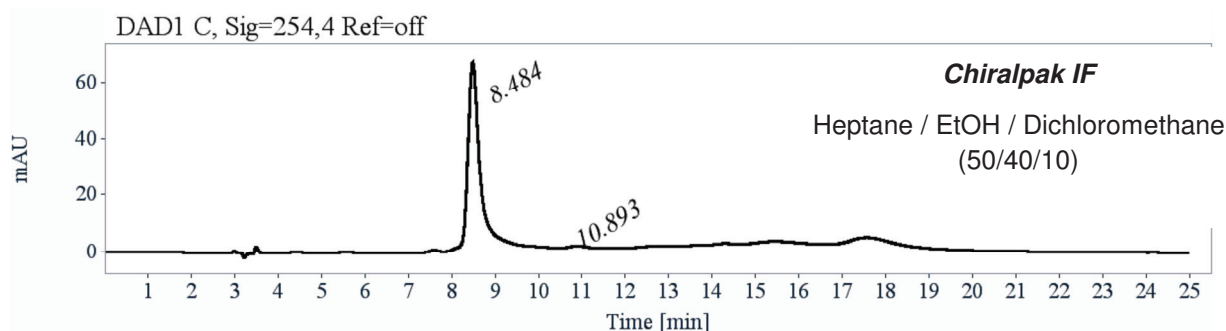
Figure 56 : UV at 254.4 nm (top) and ECD (bottom) HPLC chromatograms of the two enantiomers of III-90d.

RT [min]	Area	Area%	Capacity factor <sup>a</sup>	Enantioselectivity Factor <sub>b</sub>	Resolution (USP) <sup>c</sup>
8.58	861	32.52	1.91		
10.99	1787	67.48	2.72	1.43	4.92
Sum	2648	100.00			

Tableau 12 : Chromatography characterization. (a) Capacity factor is calculated with the equation  $(t_r - t_m)/t_m$  where  $t_m$  is the timeout column ( $t_m = 2.95$ ). (b) Enantioselectivity factor is the rapport between the capacity factors and showed the capacity of the column to separate the enantiomer (good < 1). (c) Resolution is calculated with the equation  $R=2(t_{r2} - t_{r1})/(\omega_1 + \omega_2)$  where  $\omega$  is the width of the peaks at half height (good if > 1,5).

### Semi-preparative separation for compound III-90d

- Sample preparation: About 14mg of compound **III-90d** was dissolved in 1.2 mL of dichloromethane.
- Chromatographic conditions: Chiralpak IF (250 x 10 mm), Hexane / EtOH / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50/40/10) as mobile phase, flow-rate = 5 mL/min, UV detection at 230 nm
- Injections (stacked): 15 times 80  $\mu$ L, every 13 minutes.
- First fraction: 1.5mg of the first eluted ((-, CD254)-enantiomer) with ee > 98%
- Second fraction: 1.5 mg of the second eluted ((+, CD254)-enantiomer) with ee > 97.5%
- Intermediate: 10.3 mg



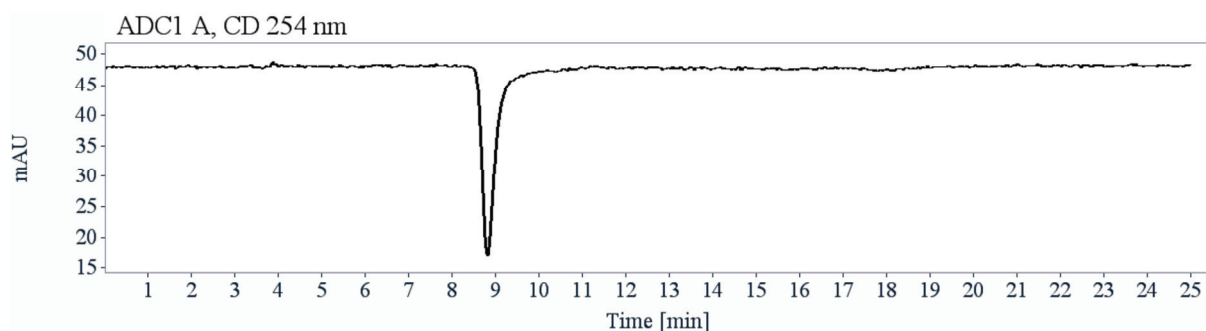


Figure 57 : UV at 254.4 (top) and ECD (bottom) HPLC chromatogram of the first eluted enantiomer of III-90c.

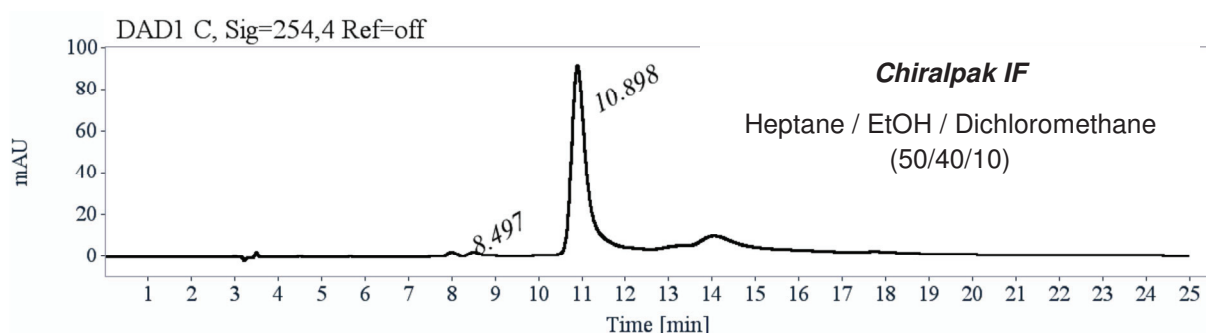


Figure 58 : UV at 254.4 (top) and ECD (bottom) HPLC chromatogram of the second eluted enantiomer of III-90c.

### Optical rotations of different enantiomers of III-90d

Optical rotations were measured on a Jasco P-2000 polarimeter in a 10 cm cell with a sodium lamp (589 nm), a halogen lamp (578, 546, 436 and 405 nm), thermostated at 25°C with a Peltier controlled cell holder.

$\lambda$ (nm)	first eluted on Chiralpak IF $[\alpha]_{\lambda}^{25}$ (CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , c = 0.075)	second eluted on Chiralpak IF $[\alpha]_{\lambda}^{25}$ (CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , c = 0.06)
589	- 522	+ 522
578	- 541	+ 541
546	- 635	+ 635
436	- 1250	+ 12250
405	- 1600	+ 1600

Tableau 13 : Optical characterization of the two enantiomers of III-90d.

### Electronic Circular Dichroism of different enantiomers of III-90d

ECD and UV spectra were measured on a JASCO J-815 spectrometer equipped with a JASCO Peltier cell holder PTC-423 to maintain the temperature at  $25.0 \pm 0.2^\circ\text{C}$ . A CD quartz cell of 1 mm of optical pathlength was used. The CD spectrometer was purged with nitrogen before recording each spectrum. The baseline was always measured for the same solvent and in the same cell as the samples and was subsequently subtracted. The spectra are presented without smoothing and further data processing. Acquisition parameters: 0.1 nm as intervals, scanning speed 50 nm/min, band width 1 nm, and 5 accumulations per sample.

- **III-90d**, first eluted on Chiralpak IF: green solid line, concentration =  $0.310 \text{ mmol.L}^{-1}$  in dichloromethane.
- **III-90d**, second eluted on Chiralpak IF: red dotted line, concentration =  $0.245 \text{ mmol.L}^{-1}$  in dichloromethane.

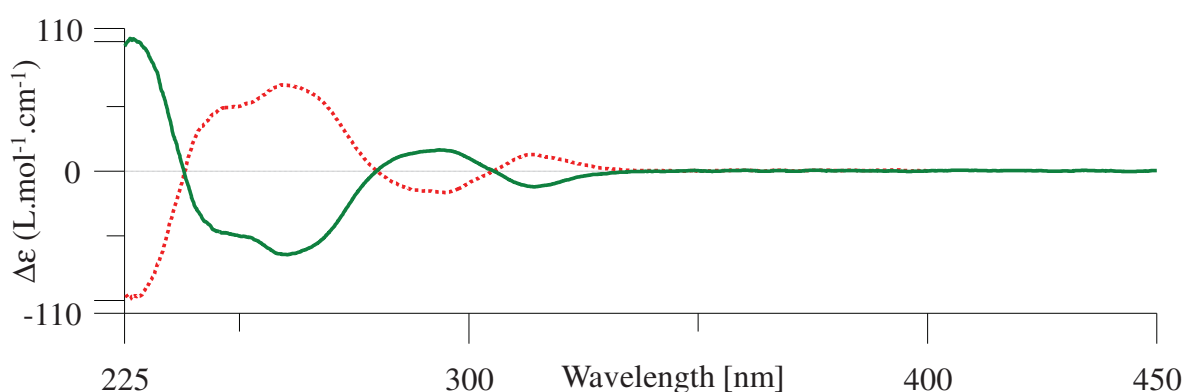


Figure 59 : ECD spectrum of the two enantiomers of III-90d.



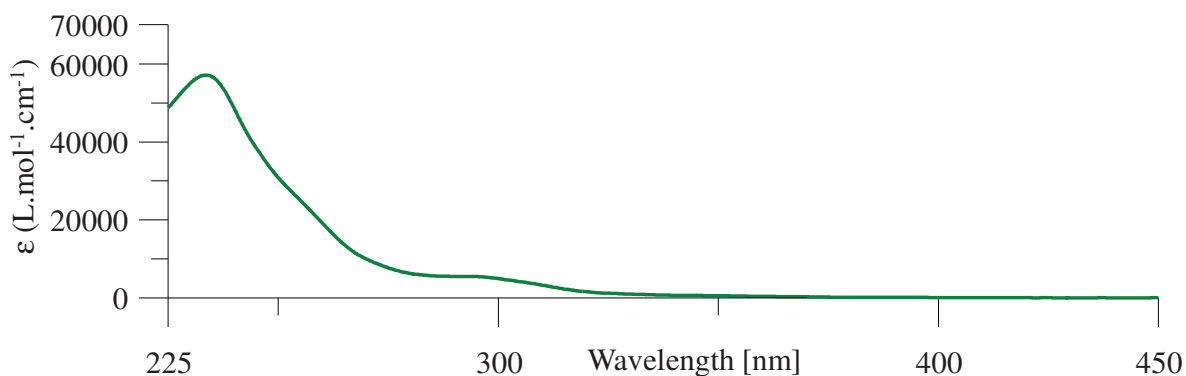


Figure 60 : UV spectrum of the two enantiomers of III-90d.

#### 5.4. Kinetic monitoring and iminium analysis

- 74.1 mg (0.5 mmol) of 2-mercaptobenzaldehyde **III-54-B1** were dissolved in 2 mL in a mixture of acetone-*d*<sub>6</sub>/D<sub>2</sub>O (75/25) to provide a solution at 0.271 M (**stock solution 1**).
- 114.9 mg (1.5 mmol) of ammonium acetate were dissolved in 1 mL in a mixture of acetone-*d*<sub>6</sub>/D<sub>2</sub>O (75/25) to provide a solution at 1.5 M (**stock solution 2**).

0.5 ml of the **stock solution 1** was mixed with 0.1 mL of **stock solution 2** in a Young NMR tube. Analysis <sup>1</sup>H NMR spectroscopy was performed every five minutes during one hour then every ten minutes during 1h20, then every twenty minutes during four hours, and finally every hour during 10 hours. All the treatments of different NMR spectra were carried out thanks to TOPSPIN software.

The same procedure was followed for the characterization of the reaction intermediate iminium **III-55c** and all NMR spectroscopic analysis was carried out immediately after the addition 0.1 mL of **solution stock 2**.

## 5.5. Degradation product analysis

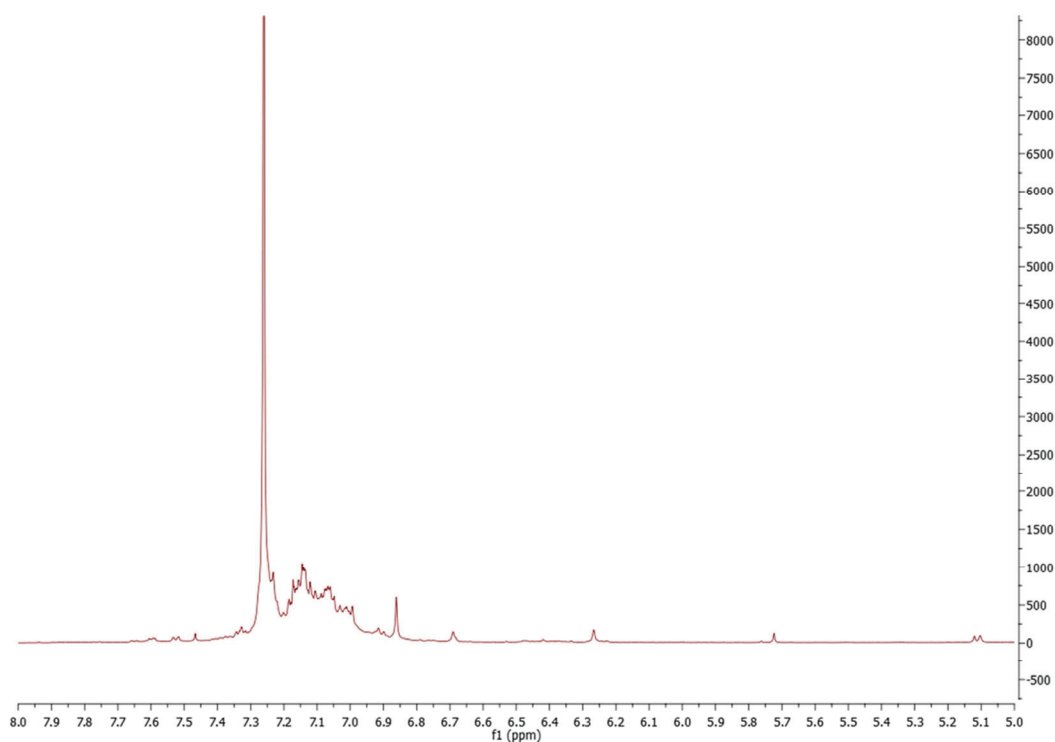


Figure 61 : Proton NMR spectrum of degradation product from kinetic monitoring in  $\text{CDCl}_3$

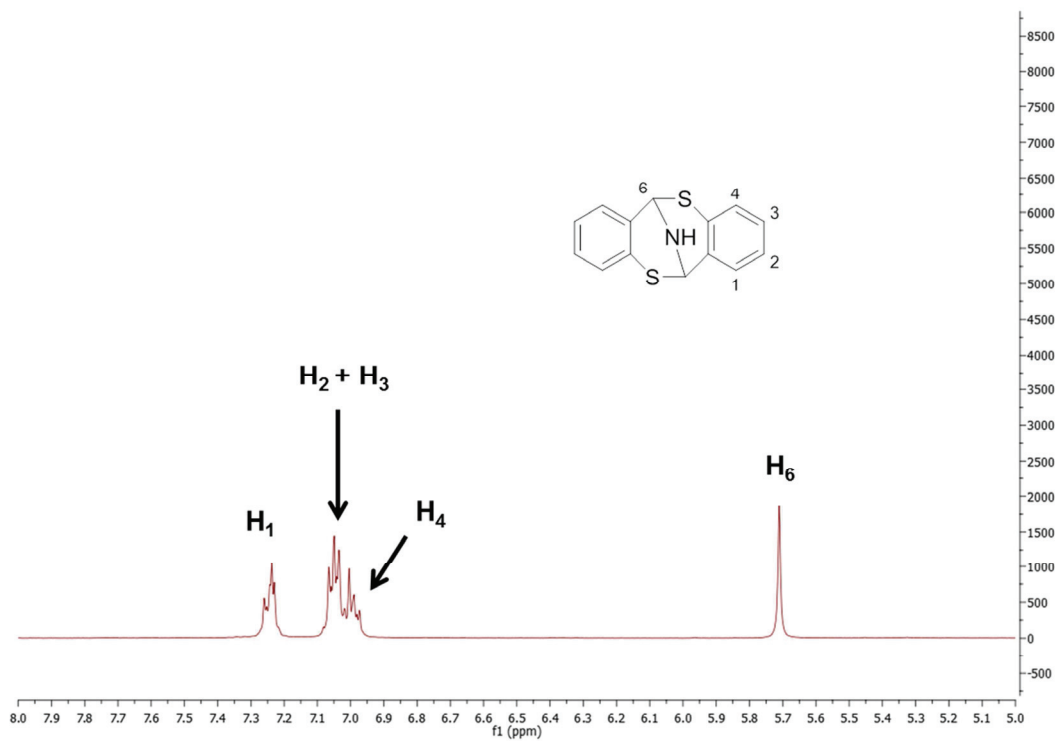


Figure 62 : Proton NMR spectrum of dithiocin III-5 in  $\text{CDCl}_3$ .

## 6. Références Bibliographiques

- [1] F. D. Toste, A. J. Lough, I. W. J. Still, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 6619-6622.
- [2] I. W. Still, R. Natividad-Preyra, F. D. Toste, *Can. J. Chem.* **1999**, *77*, 113-121.
- [3] Ö. V. Rúnarsson, J. Artacho, K. Wärnmark, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, *2012*, 7015-7041.
- [4] J. Tröger, *J. Prakt. Chem.* **1887**, *36*, 225-245.
- [5] M. A. Spielman, *J. Am. Chem. Soc.* **1935**, *57*, 583-585.
- [6] S. B. Larson, C. S. Wilcox, *Acta Crystallogr., Sect. C: Cryst. Struct. Commun.* **1986**, *C42*, 224-227.
- [7] V. Prelog, P. Wieland, *Helv. Chim. Acta* **1944**, *27*, 1127-1134.
- [8] L. Cerrada, J. Cudero, J. Elguero, C. Pardo, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, 1713-1714.
- [9] J. Jensen, K. Wärnmark, *Synthesis* **2001**, *2001*, 1873-1877.
- [10] Q. M. Malik, S. Ijaz, D. C. Craig, A. C. Try, *Tetrahedron* **2011**, *67*, 5798-5805.
- [11] M. D. H. Bhuiyan, K.-X. Zhu, P. Jensen, A. C. Try, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, *2010*, 4662-4670.
- [12] U. Kiehne, T. Weilandt, A. Lützen, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1283-1286.
- [13] U. Kiehne, A. Lützen, *Synthesis* **2004**, *2004*, 1687-1695.
- [14] S. P. Bew, L. Legentil, V. Scholier, S. V. Sharma, *Chem. Commun.* **2007**, 389-391.
- [15] D. Didier, S. Sergeev, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 3864-3869.
- [16] J. Artacho, K. Wärnmark, *Synthesis* **2009**, *2009*, 3120-3126.
- [17] D. P. Becker, P. M. Finnegan, P. W. Collins, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 1889-1892.
- [18] J. Jensen, J. Tejler, K. Wärnmark, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 6008-6014.
- [19] B. Dolenský, J. Elguero, V. Král, C. Pardo, M. Valík, *Adv. Heterocycl. Chem.* **2007**, *93*, 1-56.
- [20] F. C. Cooper, M. W. Partridge, *J. Chem. Soc.* **1955**, 991-994.
- [21] F. C. Cooper, M. W. Partridge, *J. Chem. Soc.* **1957**, 2888-2893.
- [22] M. Periasamy, S. Suresh, S. Satishkumar, *Tetrahedron: Asymmetry* **2012**, *23*, 108-116.
- [23] M. B. Reddy, A. Manjula, B. V. Rao, B. Sridhar, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, *2012*, 312-319.
- [24] Y. Hamada, S. Mukai, *Tetrahedron: Asymmetry*, *7*, 2671-2674.
- [25] C. Michon, A. Sharma, G. Bernardinelli, E. Francotte, J. Lacour, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 2206-2208.
- [26] A. Sharma, L. Guénée, J.-V. Naubron, J. Lacour, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 3677-3680.
- [27] A. Sharma, C. Besnard, L. Guenee, J. Lacour, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 966-969.
- [28] S. A. Pujari, L. Guénée, J. Lacour, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 3930-3933.
- [29] S. A. Pujari, C. Besnard, T. Bürgi, J. Lacour, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 7520-7523.
- [30] S. Goswami, K. Ghosh, S. Dasgupta, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1907-1914.
- [31] M. Miyake, C. S. Wilcox, *Heterocycles* **2002**, *57*, 515-522.
- [32] B. Minder, M. Schürch, T. Mallat, A. Baiker, *Catal. Lett.* **1995**, *31*, 143-151.
- [33] H. Wu, X.-m. Chen, Y. Wan, L. Ye, H.-q. Xin, H.-h. Xu, C.-h. Yue, L.-l. Pang, R. Ma, D.-q. Shi, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 1062-1065.
- [34] B. Baldeyrou, C. Tardy, C. Bailly, P. Colson, C. Houssier, F. Charmantray, M. Demeunynck, *Eur. J. Med. Chem.* **2002**, *37*, 315-322.
- [35] Y. Eiji, A. Mitsuru, M. Noriyuki, *Chem. Lett.* **1991**, *20*, 1017-1020.
- [36] A. Paul, B. Maji, S. K. Misra, A. K. Jain, K. Muniyappa, S. Bhattacharya, *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 7460-7471.
- [37] C. Pardo, E. Sesmilo, E. Gutiérrez-Puebla, A. Monge, J. Elguero, A. Fruchier, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1607-1611.
- [38] M. Havlík, V. Král, R. Kaplánek, B. Dolenský, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4767-4769.
- [39] B. Dolensky, M. Havlik, V. Kral, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 3839-3858.
- [40] M. Havlík, B. Dolenský, J. Kessler, I. Císařová, V. Král, *Supramol. Chem.* **2012**, *24*, 127-134.
- [41] T. Mas, C. Pardo, J. Elguero, *Helv. Chim. Acta* **2005**, *88*, 1199-1207.
- [42] Y. L. Gol'dfarb, A. É. Skorova, M. L. Kirmalova, *Bulletin of the Academy of Sciences of the USSR, Division of chemical science* **1966**, *15*, 1361-1364.
- [43] A. van den Bergen, M. F. Corrigan, K. S. Murray, R. M. Slade, B. O. West, *Inorg. Nucl. Chem. Letters.* **1974**, *10*, 859-865.
- [44] M. Corrigan, B. West, *Aust. J. Chem.* **1976**, *29*, 1413-1427.
- [45] K. Kanakarajan, H. Meier, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1984**, *23*, 244-244.
- [46] L. E. Brieady, K. H. Donaldson, *J. Heterocycl. Chem.* **1995**, *32*, 1683-1686.
- [47] T. Stalling, J. Pauly, D. Kröger, J. Martens, *Tetrahedron* **2015**, *71*, 8290-8301.
- [48] M. Saito, I. Osaka, E. Miyazaki, K. Takimiya, H. Kuwabara, M. Ikeda, *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 285-288.

- [49] R. Natividad, M. Sc. Dissertation thesis, University of Toronto (Toronto), **1997**.
- [50] D. H. R. Barton, J.-P. Finet, J. Khamsi, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 887-890.
- [51] G. C. Lloyd-Jones, J. D. Moseley, J. S. Renny, *Synthesis* **2008**, *2008*, 661-689.
- [52] L. Field, P. R. Engelhardt, *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 3647-3655.
- [53] B. Gjoka, F. Romano, C. Zonta, G. Licini, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, *2011*, 5636-5640.
- [54] C. Ma, A. Lo, A. Abdolmaleki, M. J. MacLachlan, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3841-3844.
- [55] H. Kagano, H. Goda, M. Yamamoto, S. Sakaue, M. Toudou (Sumitomo Seika Chemicals Co., Ltd., Japan.), WO9617834A1, **1996** [*Chem. Abstr.* CAPLUS AN 1996:469707(Patent)]
- [56] A. Kamal, M. A. Syed, M. S. Malik, *Therapeutic potential of benzothiazoles: A patent review (2010-2014)*, Vol. 25, **2015**.
- [57] J. Vicens, V. Boehmer, *Topics in Inclusion Science, Vol. 3: Calixarenes: A Versatile Class of Macrocyclic Compounds*, Kluwer Academic Publishers, **1991**.
- [58] M. H. Lee, Q.-Y. Cao, S. K. Kim, J. L. Sessler, J. S. Kim, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 870-874.
- [59] M. Vézina, J. Gagnon, K. Villeneuve, M. Drouin, P. D. Harvey, *Organometallics* **2001**, *20*, 273-281.
- [60] W. Verboom, A. Durie, R. J. M. Egberink, Z. Asfari, D. N. Reinhoudt, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1313-1316.
- [61] A. M. Rincón, P. Prados, J. de Mendoza, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 3493-3498.
- [62] Z. Liang, Z. Liu, Y. Gao, *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy* **2007**, *68*, 1231-1235.
- [63] J. Klimentová, P. Vojtíšek, *J. Mol. Struct.* **2007**, *826*, 48-63.
- [64] W. Jaunky, M. Wais Hosseini, J. Marc Planeix, A. De Cian, N. Kyritsakas, J. Fischer, *Chem. Commun.* **1999**, 2313-2314.
- [65] N. Kuhnert, G. M. Rossignolo, A. Lopez-Periago, *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 1157-1170.
- [66] Y. Okada, M. Sugai, K. Chiba, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 10922-10929.
- [67] I. Bitter, A. Grün, B. Ágai, L. Tôke, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 7835-7840.



## Conclusion Générale

Au cours de ce travail, la conception, l'analyse structurale et les propriétés de reconnaissance moléculaire d'une nouvelle famille de *para*-cyclophanes, les dyn[n]arènes, ont été décrits. Nous avons montré l'influence des groupements de substitution, portés par les précurseurs de synthèse 1,4-dithiopénol, sur les forces motrices guidant l'auto-assemblage de ces objets. Une procédure de CCD simple, efficace, réalisée dans des conditions douces a permis d'obtenir trois récepteurs sélectifs, à iodure pour le dyn[4]arène perfluoré **I-F<sub>4</sub>**, à polyamines pour l'octacarboxylate **I-A<sub>4</sub>**, et à certains acide-aminés pour le polyaminé **I-B<sub>4</sub>**.

Un ensemble d'expériences réalisé par spectroscopie RMN, cristallographie et calcul en chimie théorique ont permis de déterminer que la sélection et l'amplification du dyn[4]arène perfluoré **I-F<sub>4</sub>** au sein d'une chimiothèque combinatoire dynamique a lieu *via* la formation d'interactions non-covalentes intramoléculaires. Même s'il a été montré que la présence de « template » anionique n'est pas nécessaire pour entraîner la sélection et l'amplification du macrocycle **I-F<sub>4</sub>**, ce composé s'est avéré être un récepteur sélectif à anion *via* des interactions  $\pi$ -anion. L'étude de reconnaissance moléculaire menée sur cette objet a également révélé une réactivité inhabituelle (extrusion de soufre, suroxydation du soufre, substitution nucléophile aromatique) entre le dyn[4]arène perfluoré **I-F<sub>4</sub>** et l'anion hydrogénophosphate qui est pourtant largement utilisée comme tampon en biologie et en chimie. La génération de chimiothèques combinatoires dynamiques mixtes a montré que malgré la stabilité intrinsèque du dyn[4]arène **I-F<sub>4</sub>**, il est possible en présence de briques moléculaires 1,4-dithiopénol riche en électron de faire converger l'auto-assemblage vers des hétérodyn[n]arènes *a priori* grâce à des interactions donneur-accepteur au sens large.

Dans le but de comprendre en profondeur le phénomène d'association dans l'eau entre deux récepteurs poly anioniques de la famille des dyn[n]arène **I-A<sub>4</sub>**, **II-A<sub>3</sub>** et des  $\alpha,\omega$ -alkyle-diamines de longueur de chaîne croissante, une étude physico-chimique basée sur des données expérimentales et des calculs en dynamique moléculaire a également été menée. Sur les systèmes étudiés, cette étude a montré l'importance de l'inclusion de l'invité dans la cavité du récepteur sur la maximisation de l'affinité, d'une part grâce à la formation de ponts salins entre les partenaires et d'autre part du fait d'une meilleur désolvatation des invités (gain entropique). Le rôle de l'eau dans la sélectivité observée entre les invités et le dyn[4]arène **I-A<sub>4</sub>** a également été rationalisé grâce à une étude en détails des différents paramètres thermodynamiques. Il a été montré que cette sélectivité serait liée à une désolvatation des invités de moins en moins pénalisante enthalpiquement avec l'augmentation de la taille des invités mais aussi par une amélioration de la solvatation des complexes formés selon le même référentiel (gain enthalpique).

Pour conclure, une étude préliminaire sur une brique moléculaire de type 1,4-dithiophenol-2,5-diformyle a permis de mettre en lumière une réactivité particulière en présence d'amines. Cette réactivité a été explorée à partir de briques moléculaires 2-mercaptopbenzaldéhyde qui *via* une condensation [2+1] avec une amine forment des objets appelés dithiocines. La robustesse de cette réaction dans différents solvants mais également sa compatibilité avec une large gamme d'amines et divers groupements fonctionnels sur le précurseur 2-mercaptopbenzaldéhyde a également été montrées.







## ***Etudes Structurales et propriétés de reconnaissance d'objets auto-assemblés***

Depuis les années 1990, la chimie combinatoire dynamique permet la découverte et la préparation de nouveaux récepteurs synthétiques à partir de briques moléculaires simples sous contrôle thermodynamique. Dans ce contexte, nous avons récemment décrit une nouvelle famille de *para*-cyclophanes dynamiques: les dyn[n]arènes. Ces macrocycles, composés de briques moléculaires 1,4-bisthiophénoliques fonctionnalisées, ont pu être obtenus à l'échelle du gramme à partir d'une procédure simple ne mettant pas en jeu de purification par chromatographie. Cette accessibilité synthétique a rendu possible une étude structurale permettant la rationalisation des forces motrices mises en jeu lors des processus d'auto-assemblage, mais aussi de leurs propriétés de reconnaissance moléculaire vis-à-vis de molécules ioniques. A partir de données expérimentales et de calculs réalisés en chimie théorique, les phénomènes physiques responsables de la sélectivité et de l'affinité remarquables observées entre l'un des membres de cette famille, un dyn[4]arène poly-anionique, et une série d' $\alpha,\omega$ -alkyle-diamines ont été étudiés. Finalement, au cours de cette étude, nous avons redécouvert une voie de synthèse simple menant à une famille de molécules encore peu étudiée : les dithiocines. La fonctionnalisation de ces objets a été explorée dans le but d'obtenir une plateforme multifonctionnelle pour des applications biologiques.

**Mots-clés:** Chimie combinatoire dynamique, Dynarènes, Récepteurs Artificiels, Interactions non-covalentes, Dynamique moléculaire, Dithiocines.

## ***Structural studies and recognition properties of self-assembled objects***

Since the 1990s, dynamic combinatorial chemistry has allowed the discovery and preparation of new synthetic receptors from simple building blocks under thermodynamic control. In this context, we have recently described a new family of dynamic *para*-cyclophanes, the so-called dyn[n]arenes. These macrocycles, made from functionalized 1,4-bisthiophenolic building blocks, could be obtained on a gram scale from a simple purification procedure, and without any chromatography. Their synthetic accessibility allows us to study the driving forces behind their self-assembly, as well as their molecular recognition properties towards ionic guest molecules. Experimental and computational experiments were also conducted to reveal the subtle physical phenomena that are responsible for the remarkable selectivity and affinity observed between a poly-anionic dyn[4]arene and a series of  $\alpha,\omega$ -alkyl-diamines. During these previous studies, we rediscovered a simple synthetic route towards a family of molecules that is unexploited so far: the dithiocins. The functionalization of these molecular objects has been explored in order to generate versatile platforms for biological applications.

**Keywords:** Dynamic combinatorial chemistry, Dynarenes, Artificial receptors, Non covalent interactions, Molecular Dynamics, Dithiocins.