

Azétidines, cyclooctynes et cages organiques Melvin Raulin

▶ To cite this version:

Melvin Raulin. Azétidines, cyclooctynes et cages organiques. Chimie organique. Université Paris-Saclay, 2022. Français. NNT: 2022UPASF016. tel-03653291

HAL Id: tel-03653291 https://theses.hal.science/tel-03653291

Submitted on 27 Apr 2022

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.



Azétidines, Cyclooctynes et Cages Organiques

Azetidines, cyclooctynes and organic cages

Thèse de doctorat de l'université Paris-Saclay

École doctorale n°571, Sciences chimiques : molécules, matériaux, instrumentation et biosystèmes (2MIB) Spécialité de doctorat : Chimie Graduate School : Chimie. Référent : Université de Versailles St Quentin-en-Yvelines

Thèse préparée dans l'unité de recherche **ILV (Université Paris-Saclay, UVSQ, CNRS)**, sous la direction de **Olivier DAVID**, maître de conférences, la co-direction de **François COUTY**, professeur, le co-encadrement de **Karen WRIGHT**, chargée de recherche

Thèse soutenue à Paris-Saclay, le 16 mars 2022, par

Melvin RAULIN

Composition du Jury

Joanne XIE	Présidente du jurv	
Professeure, ENS Paris-Saclay	r estacine ad july	
Brigitte BIBAL	Rapporteure et examinatrice	
Professeure, Université de Bordeaux	Rapporteure et examinative	
Mickaël MENAND	Rapporteur et examinateur	
Maître de conférences, Sorbonne Université		
Nicolas DE RYCKE	Evaminatour	
Maître de conférences, ENS Lyon	Examinateur	
Alexandre MARTINEZ	Evaminatour	
Professeur, Université Centrale de Marseille	Examinateur	
Olivier R. P. DAVID Maître de conférences, UVSQ	Directeur de thèse	

NNT : 2022UPASF016

ÉCOLE DOCTORALE



Sciences Chimiques: Molécules, Matériaux, Instrumentation et Biosystèmes (2MIB)

Titre : Azétidines, cyclooctynes et cages organiques

Mots clés : azétidines, cyclooctynes, α -hydroxytétrazoles, cages organiques, chimie supramoléculaire

Résumé : Ce manuscrit est constitué de trois projets distincts. Le premier se concentre sur l'ouverture nucléophile par des électrophiles des azétidines, petits cycles azotés tendus. Cette réaction conduit à la formation d'amines polyfonctionnelles, ensuite valorisées en une étape de synthèse.

Le second projet propose d'exploiter la réaction de fragmentation d' α -hydroxytétrazoles en alcynes, pour la génération de cyclooctynes. Ces alcynes cycliques sont des molécules d'intérêt pour la chimie *Click* bio-orthogonale.

Enfin, le troisième et dernier projet présenté dans ce manuscrit est consacré aux cages organiques, molécules polymacrocycliques formées par condensation réversible d'imines. Ce travail exploratoire propose l'optimisation de la formation de ces entités ainsi que leurs caractérisations. Une évalutation de leurs performances en reconnaissance moléculaire et en organocatalyse est également proposée.

Title : Azetidines, cyclooctynes and organic cages

Keywords : azetidines, cyclooctynes, α -hydroxytetrazoles, organic cages, supramolecular chemistry

Abstract : This manuscript is constituted of three separate projects. The first focuses on the nucleophilic opening by electrophiles of azetidines, small and strained nitrogen heterocycles. These reactions lead to the formation of polyfunctional amines, which are valorized in one synthetic step.

The second project proposes to exploit the fragmentation reation of α -hydroxytetrazoles into alkynes, for the generation of cyclooctynes. These cyclic alkynes are molecules of interest for bio-orthogonal *Click* chemistry.

Finally, the third and last project presented in this manuscript is devoted to organic cages, polymacrocyclic molecules formed by reversible condensation of imines.

This exploratory work proposes the optimization of the formation of these entities as well as their characterizations. An evaluation of their performance in molecular recognition and organocatalysis is also proposed.

A la mémoire du Professeur François Couty

Remerciements

Je souhaite remercier la Pr Brigitte Bibal (Professeure à l'Université de Bordeaux) ainsi que le Dr Mickaël Menand (Maître de conférences à Sorbonne Université) pour avoir accepté de rapporter mes travaux de thèse.

Je tiens également à remercier la Pr Joanne Xie (Professeure à l'ENS Paris-Saclay) pour avoir pésidé ma soutenance de thèse, ainsi que le Pr Alexandre Martinez (Professeur à l'Université Centrale de Marseille) et le Dr Nicolas De Rycke (Maître de conférences à l'ENS Lyon) pour avoir accepté de faire partie de mon jury en tant qu'examinateurs.

J'adresse une pensée toute particulière au défunt Pr François Couty, qui m'a acceuilli au sein de son équipe en stage de master, puis en thèse. Ses grandes qualités humaines et sa passion pour la chimie m'ont permis de découvrir le monde de la recherche avec le meilleur cadre possible. Je suis particulièrement reconnaissant de la bienveillance, la patience et la disponibilité dont j'ai pu bénéficier.

Je remercie chaleureusement mon directeur de thèse, le Dr Olivier David, pour m'avoir formé et supervisé tout au long de cette aventure, et d'avoir sû s'adapter rapidement dans ce contexte si particulier tout en m'offrant un cadre de travail le plus agréable qu'il soit. Merci pour tes conseils, ta patience, ta bonne humeur, ta tolérance, toutes nos discussions ainsi que pour m'avoir transmis le goût de la recherche.

Je remercie infiniment la Dr Karen Wright pour m'avoir encadré depuis maintenant plus de trois années au sein de l'ILV. Pour ta gentillesse, ton écoute, ton savoir et ton soutien qui m'ont permis de mener à bien mes travaux, je t'exprime ma plus profonde reconnaissance.

Je tiens à remercier le Dr Bruno Drouillat pour ton encadrement, tes conseils, ton humour et les nombreuses discussions qu'on a pu avoir ensemble depuis mon arrivée dans l'équipe. Je remercie également la Dr Laurence Menguy, pour ta bonne humeur et ta simplicité. De même, je remercie le Pr David Kreher, pour tes précieux conseils quant à la préparation de ma soutenance.

Je remercie également Chems Samai, stagiaire de M2, ainsi que le Dr Oleg Burov pour m'avoir apporté leur aide pour cette thèse.

Je remercie enfin les différents membres de l'Institut, qui ont fait de ce laboratoire un endroit édénique et rendu mon séjour innoubliable. Ali, Cendra, Ioanna, Jonathon, Juan, Flo, Mamour, Manon, Marina, Mathis, Michel, Mixou-Marcsence, Romain, Tanguy, Thibaut, Vincent, Yohan, Youven, merci à vous. Du Montbauron au Manoir, en passant par le Gast, votre compagnie a été précieuse.

Je ne peux terminer sans remercier ma famille, mes parents, ma sœur, ainsi que mes amis proches : Anissa, Astrid, Dinand, Felix, Flavien, Guigui, Ines, Jim, Julia, Mariane, Marlène, Oscar, Rachel, Rouli, Thibaut. J'espère conserver nos liens aussi longtemps que possible.

Sommaire

Abrév	Abréviations				
Introd	Introduction générale				
Chapi	Chapitre I				
Divers	sité moléculaire à partir d'azétidines	.13			
I.	LES AZETIDINES : GENERALITES	.14			
1.	Propriétés	.14			
2.	Synthèse des azétidines	16			
3.	Réactivité des azétidines	. 17			
II.	EXPLORATION DE L'OUVERTURE NUCLEOPHILE DES AZETIDINES	21			
1.	Appliquée à l'azétidine N-benzhydryle	21			
2.	Appliquée aux azétidines substituées	23			
3.	Valorisation des produits d'ouverture	26			
a.	Triazoloazénanes	26			
u. h	Tátrazoloazónanos	28			
с.	Dyrrolidinos	20			
c. d	P yrionames	21			
u. Chani	regioselectivite	25			
Chapi	ure II	. 33			
Synth		. 33			
I. 4	INTRODUCTION GENERALE SUR LES CYCLOOCTYNES	. 30			
1.	Premiere generation	. 38			
2.	Seconde generation	. 39			
3.	Benzocyclooctynes	.41			
4.	Cyclooctynes hétérocycliques	43			
II.	Synthèse de cyclooctynes par fragmentation d'AHT	45			
1.	Préparation des cycloheptanones	.45			
2.	Première voie : Cyanhydrines - Cycloaddition	50			
3.	Seconde voie : Addition d'un métallotétrazole	52			
Chapi	tre III	61			
Synth	èse de cages organiques pour l'organocatalytique	61			
I.	INTRODUCTION	62			
1.	Généralités	62			
2.	Exemples Historiques	65			
3.	Chimie Covalente Dynamique	68			
a.	Formation d'imines	68			
b.	Formation d'esters boroniques	73			
4.	Modifications <i>post</i> -synthétique de cages organiques	.75			
5.	Applications	.79			
a.	Reconnaissance moléculaire	.79			
b.	Stabilisation d'espèces instables	.82			
с.	Nouveaux matériaux poreux	83			
d.	Catalyse en milieu confiné	84			
6	Contexte	88			
U.	SYNTHESE ET CARACTERISATION DE CAGES ORGANIQUES [2+3]	91			
1	Ontimisation de la condensation réversible d'imines	91			
а	Synthèse de la plateforme trisaniline	91			
u. h	Auto-assemblage [2+3] et réduction	01			
ы. с	Nouveaux modules his-aldéhydes	02			
с. d	Condensation d'imines par activation micro andes	93 0F			
น. ว	Constériestions des sages imines [2 2]	, 30 70			
۷.	Caracterisations des cages imines [2+3]	97			

a.	Calculs théoriques	
b.	Expérience RMN DOSY	
с.	Cristallographie	
3.	Post-fonctionnalisation des cages imines [2+3]	
4.	Caractérisation des cages organiques amides [2+3]	
a.	Calculs théoriques	
b.	Cristallographie	
5.	Applications des cages amides	
a.	Etudes de titration	
b.	Organocatalyse	
III.	SYNTHESE ET CARACTERISATION DES CAGES [2+3] BINOL	
1.	Synthèses	
a.	Condensation par activation micro-ondes	
b.	Oxydation des imines en amides	
2.	Caractérisations des cages amides	
a.	Par calculs théoriques	
b.	Expérience de RMN DOSY	
3.	Perspectives	
IV.	SYNTHESE ET CARACTERISATION D'UNE CAGE ORGANIQUE SUPERIEURE	
1.	Synthèse	
2.	Caractérisation	
a.	Par calculs théoriques	
b.	Par expérience de RMN DOSY	
V.	CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES	
Conc	lusion générale	132
Parti	e expérimentale	
Chap	itre I	
Chap	itre II	
Chap	itre III	

Abréviations

Å	Ångström
Ac	Acétyle
ADN	Acide désoxyribonucléique
AHT	α-Hydroxytétrazole
aq	aqueux
BET	Brunauer, Emmett et Teller
BINOL	1,1'-Bi-2-naphtol
Bn	Benzyle
Boc	<i>tert</i> -Butoxycarbonyle
Bu	Butyle
Cat.	Catalyseur
Cbz	Carboxybenzyle
CCM	Chromatographie sur Couche Mince
COF	C <i>ovalent Organic Framework</i>
Cs	Césium
CuAAC	<i>Copper-catalyzed Azide Alkyne Cycloaddition</i>
DAST	Trifluorure de diéthylaminosulfure
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène
DCE	1,2-Dichloroéthane
DCM	Dichlorométhane
DFT	Théorie de la Fonctionnelle de la Densité
DIC	<i>N,N</i> '-diisopropylcarbodiimide
DIPEA	Diisopropyléthylamine
DMAC	Diméthylacétamide
DMAP	Diméthylacétamide
DMF	Diméthylformamide
Dppe	Diphénylphosphinoéthane
e.d.	Excès diastéréomérique
e.e.	Excès énantiomérique
EDC	1-Éthyl-3-(3-diméthylaminopropyl)carbodiimide
EDTA	Acide éthylènediaminetétraacétique
équiv.	Equivalent
Et	Ethyle
<i>Et al.</i>	<i>et alii</i>
FBW	Fritsch-Buttenberg-Wiechell
GA GP h HATU	Groupement Attracteur Groupe Partant Heure Hexafluorophosphate de (diméthylamino)- <i>N</i> , <i>N</i> -diméthyl(3H- [1.2.3]triazolo[4.5-b]pyridin=3-yloyy)méthaniminium
HMDS	Li,2,5)tha2010[4,5-0]pyndin-5-yloxy)methaniminium Hexaméthyldisilazane

НОМО	Orbitale Moléculaire la plus Haute Occupée
i	<i>iso</i>
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
j	Jour
LUMO	Orbitale Moléculaire la plus Basse Vacante
M	mol.L ⁻¹
Me	Méthyle
MM	Modélisation Moléculaire
MOF	<i>Metal Organic Framework</i>
n	<i>normal</i>
NBS	N-Bromosuccinimide
Nu	Nucléophile
Ph	Phényle
Pr	Propyle
Psi	pound per square inch
quant.	Quantitatif
Rdt	Rendement
Réf	Référence
RMN	Résonance Magnétique Nucléaire
SA _{bet}	Aire de surface spécifique
SPAAC	Strained-Promoted Azide-Alkyne Cycloaddition
t	tert
t.a.	Température ambiante
TBA	Tétrabutylammonium
TBS	tert-butyldiméthylsilyle
Tf	Trifluorométhanesulfonyle - Triflyle
TFA	Acide trifluoroacétique
TFAA	Anhydride trifluoroacétique
THF	Tétrahydrofurane
TM	Tamis moléculaire
TMEDA	Tétraméthyléthylènediamine
TMS	Triméthylsilyle
°C ∆ ® ™	Degré Celsius delta (reflux) <i>Registered Trademark</i> Micro-ondes

Introduction générale

Le présent manuscrit marque le terme de mes travaux de thèse réalisés au sein de l'équipe du Pr François Couty et du Dr Olivier David. Les résultats qui y seront présentés s'articulent autour de trois thématiques distinctes, liées aux différentes expertises du groupe.

Une introduction bibliographique en début de chaque chapitre dressera un contexte général du sujet facilitant la compréhension des travaux présentés par la suite. Les projets décrits dans les deux premiers chapitre ont été encadrés par le Pr François Couty et les Dr Karen Wright et Bruno Drouillat, le troisème ayant été dirigé par le Dr Olivier David.

Le premier chapitre est consacré à l'ouverture nucléophile des azétidines par des électrophiles. Mené pendant près de six mois, ce projet présente l'exploration de cette réactivité, en définit ses limitations et propose une valorisation des produits issus de l'ouverture au travers de leurs transformations en molécules d'intérêt. Cependant, la portée limitée des résultats obtenus nous a rapidement dirigé vers le second projet.



Le deuxième chapitre est dédié à la synthèse de cyclooctynes par le biais d'une réaction ayant fait l'objet d'études approfondies par l'équipe : la décomposition d' α -hydroxytétrazoles en alcynes. Cette nouvelle voie de synthèse se présente comme une potentielle alternative avantageuse face à celles décritent dans la littérature. Ce travail exploratoire présentera les difficultés traversées pour obtenir les différents α -hydroxytétrazoles et les premiers cyclooctynes générés par cette méthode. La fin prématurée de ce projet sera justifiée en fin de chapitre.



Le troisième et dernier chapitre de ce manuscrit représente l'essentiel de mes travaux de recherche. Il présente la synthèse et la caractérisation de trois nouvelles familles de cages organiques, des macromolécules d'intérêt pour la chimie supramoléculaire. Ce projet, encore inachevé, a pour objectif l'exploration des applications potentielles en reconnaissance moléculaire et organocatalyse de ces entités.

Il est consacré à la synthèse de nouvelles familles de cages organiques, des macromolécules polycycliques possédant une cavité interne, et à l'évaluation de leurs performances en reconnaissance moléculaire et en organocatalyse



Une partie expérimentale décrite en anglais conclura ce manuscrit. A ce jour, l'ensemble de ces travaux de thèse a fait l'objet d'une publication dans une revue scientifique.

Chapitre I

Diversité moléculaire à partir d'azétidines

Ι. LES AZETIDINES : GENERALITES

Les azétidines, hétérocycles azotés à quatre chaînons, forment une classe importante de la famille des petits cycles tendus. C'est un motif communément rencontré dans les produits naturels mais également pharmaceutiques,^{1,2} en raison de la variété des activités biologiques qu'elles offrent. De plus, les propriétés physico-chimiques qu'elles présentent en font des motifs intéressants pour la recherche en chimie organique.³



L-azétidine-2-carboxylique (L-Aze)

Exelixis, 2015

Figure I.1 – Exemples de molécules incorporant un motif azétidine

1. Propriétés

De manière générale, les azétidines se présentent comme de petits cycles à forte tension et conformationnellement coudés. Les propriétés physiques de ces molécules ont fait l'objet de nombreuses études, souvent contradictoires, et il est difficile de les généraliser. Toutefois, quelques propriétés récurrentes peuvent être présentées.

Le cycle des azétidines est constitué de quatre atomes. Cela se répercute sur la géométrie de la molécule, qui se retrouve coudée. Une étude réalisée sur la N-H azétidine, molécule la plus simple de cette famille, indique que le cycle possède un angle dièdre moyen de 29,7°.4 Lorsque les azétidines sont substituées, la courbure du cycle diminue pour varier entre 10 et 20°.

De la même manière que pour les amines acycliques, l'atome d'azote de l'azétidine peut subir une inversion. La barrière d'énergie mesurée pour la N-Méthyle azétidine est d'environ 10 kcal.mol⁻¹, correspondant à une inversion rapide à température ambiante.⁵

¹ L. Fowden, *Nature*, **1955**, *176*, 347-348.

² K. D. Rice, N. Aay, N. K. Anand, C. M. Blazey, O. J. Bowles, J. Bussenius, S. Costanzo, J. K. Curtis, S. C. Defina, L. Dubenko, S. Engst, A. A. Joshi, A. R. Kennedy, A. I. Kim, E. S. Koltun, J. C. Lougheed, J.-C. L. Manalo, J.-F. Martini, J. M. Nuss, C. J. Peto, T. H. Tsang, P. Yu, S. Johnston, ACS Med. Chem. Lett., 2012, 5, 416–421.

³ S. Liu, N. Shao, F.-Z. Li, X.-C. Yang, M.-C. Wang, Org. Biomol. Chem., **2017**, 15, 9465-9474.

⁴ H. Günter, G. Schrem, H. Oberhammer, J. Mol. Spectrosc., **1984**, 104, 152.

⁵ J. B. Lambert, W. L. Oliver, B. S. Packard, J. Am. Chem. Soc., **1971**, *93*, 933-937.

Cela signifie qu'une azétidine possède deux invertomères, appelés pseudo-axial et pseudoéquatorial. De plus, le cycle peut également s'inverser, et passer d'un conformère à l'autre. Il en résulte quatre invertomères et conformères possibles, indistinguables en RMN à température ambiante et donc, énergétiquement équivalents.



Figure I.2 – Equilibre conformationnel de l'azétidine N-H

Cependant, des études suggèrent que seule la conformation équatoriale correspond à un minimum local sur la surface d'énergie potentielle.^{4,6,7} La conformation axiale serait donc plus haute en énergie, et l'équilibre serait déplacé en faveur de l'équatoriale.

Cet hétérocycle possède une tension de cycle d'environ 25,4 kcal.mol⁻¹. Cette tension est proche de celle de l'aziridine (27,7 kcal.mol⁻¹), son analogue à trois chaînons très réactif. En comparaison, les tensions de cycle de la pyrrolidine et de la pipéridine sont de 5,4 et 0 kcal.mol⁻¹, respectivement. Cela signifie que les azétidines sont de bons blocs de base en synthèse organique pour des réactions d'ouverture et d'expansion de cycle, menant à un produit de plus faible énergie.

A l'inverse, le pK_a de l'azétidine est bien plus proche de ceux de la pyrrolidine et de la pipéridine que de celui de l'aziridine. En termes de basicité, cela signifie que l'azétidine se comporte comme une amine secondaire classique dans la plupart des réactions chimiques.



Figure I.3 – Valeurs des pK_a et tensions de cycle de l'azétidine et hétérocycles analogues

⁶ J. C. Lopez, S. Blanco, A. Lesarri, J. L. Alonso, J. Chem. Phys., **2001**, 114, 2237-2250.

⁷ V. S. Mastryukov, O. V. Dorofeeva, L. V. Vilkov, I. Hargittai, J. Mol. Struct., **1976**, 34, 99-112.

2. Synthèse des azétidines

Les azétidines font partie des azacycles les plus ardus à synthétiser, au même niveau que celui des azépanes à sept chaînons. Cette difficulté est directement issue de l'énergie nécessaire à apporter afin de surmonter la barrière énergétique de tension de cycle.

Cependant, les dernières décennies ont été témoins de l'émergence de nouvelles méthodologies créatives pour accéder à ces motifs de manière efficace, offrant de surcroît la possibilité de substituer le cycle sur les positions désirées.

Parmi ces voies d'accès, trois routes principales ressortent de la littérature. **A.** La fermeture de cycle par formation de liaison C-N est la méthode la plus ancienne et la plus commune de la littérature, elle implique la substitution d'un groupe partant par un atome d'azote. **B.** La fermeture de cycle par formation de liaisons C-C est une méthode plus rare, mais présente l'avantage de substituer l'azote du cycle par des groupements qui ne se prêtent généralement pas à la première méthode. **C.** La dernière méthode consiste à former une β -lactame puis réduire sa fonction carbonyle. Cette voie tolère une large gamme de groupements fonctionnels mais limite l'accès à des azétidines non-substituées en position 2.

A. Formation de liaison C-N





Figure I.4 – Voies d'accès principales des azétidines

3. Réactivité des azétidines

Comme mentionné précédemment, les azétidines possèdent une forte tension de cycle et, à l'instar des aziridines, peuvent libérer cette énergie lors de réactions d'extensions et d'ouvertures de cycle, menant respectivement à des hétérocycles supérieurs et des amines acycliques. Toutefois, l'azote du cycle est faiblement nucléofuge, c'est pourquoi il doit être préalablement activé sous forme d'ammonium afin de supporter la charge négative créée lors de la rupture de la liaison N-C. L'azétidinium résultant peut alors aisément entrer en réaction avec divers nucléophiles, produisant une variété d'amines polyfonctionnelles, linéaires ou ramifiées.



Figure 1.5 - Formation de l'ion azétidinium suivie de l'attaque nucléophile sur le cycle

Il faut cependant noter que la tension de cycle ne justifie pas à elle seule la réactivité des azétidines. En 2011, notre groupe a reporté une étude comparant les mesures de vitesse d'ouverture nucléophile entre l'aziridinium **I.4** et l'azétidinium **I.5** par la DMAP.⁸ Malgré leur tension de cycle similaire, l'ion azétidinium réagit 17 000 fois moins vite avec la DMAP que son analogue à trois chaînons. Cette différence de vitesse d'ouverture correspond à une variation d'enthalpie libre d'activation $\Delta\Delta G^{\#}$ de 23,4 kJ.mol⁻¹ (5,6 kcal.mol⁻¹), alors que la différence de tension entre les deux cycles est estimée à 2,1 kcal.mol⁻¹. Aucune explication tangible n'a encore été donnée pour cette différence de réactivité. On peut toutefois avancer un gain entropique très important pour l'ouverture d'une aziridine très rigide, et un gain moindre avec une azétidine plus flexible. L'azétidinium reste tout de même réactif, et se présente d'un point de vue pratique comme un substrat facile à manipuler et un bon précurseur de molécules azotées complexes.



Figure I.6 – Comparaison des vitesses d'ouverture des ions azétidiniums et aziridiniums

⁸ N. De Rycke, O. R. P. David, F. Couty, Org. Lett., **2011**, 13, 1836-1839.

Il existe deux méthodes principales pour activer les azétidines en ions azétidiniums. La première voie est celle historique et consiste, sous l'action d'un chloroformiate, à former un azétidinium *N*-alkyle,*N*-alkoxycarbonyle. En 1988, l'équipe de Baumann reporte ainsi une réactivité non-attendue au cours d'une réaction de déalkylation de l'azétidine **I.7** par le méthylchloroformiate. Ils observent bien le produit **I.8** souhaité qui est isolé avec un rendement de 30 % mais également un second produit **I.9** chloré, majoritaire, correspondant à l'ouverture de cycle par le chlorure et isolé à hauteur de 55 %.⁹



Schéma I.1 – Compétition entre déalkylation de l'atome d'azote et ouverture de l'azétidine

En 2006, le groupe de Couty rapporte une étude générale sur l'ouverture d'azétidines par des chloroformiates.¹⁰ Pour ce faire, ils utilisent une large bibliothèque d'azétidines, mono-, di- et tri-substituées. Lorsque des azétidines 2,3-substituées optiquement actives sont traitées avec du méthylchloroformiate, l'attaque du chlorure a toujours lieu sur le carbone C2 porteur d'un groupement attracteur avec d'excellents rendements (81 à 94 %), diastéréosélectivités (e.d. > 95 %) et énantiopuretés (e.e. > 95 %).



Schéma I.2 – Ouvertures d'azétidines par le méthylchloroformiate

A l'inverse, la stéréochimie des substituants des azétidines 2,3,4-substituées influence la régiosélectivité de l'attaque du nucléophile. Les azétidines *cis,trans* **1.10** et *trans,trans* **1.11** mènent exclusivement au produit issu de l'attaque en position C2. La *cis,cis* **1.12** mène aux produits d'ouverture en position C2 et C4, pour un ratio 65:35. La régiosélectivité est inversée avec l'azétidine *trans,cis* **1.13**, avec un ratio de 39:61. Dans ces ouvertures, une subtile combinaison de facteurs stériques et électroniques font pencher la balance vers l'un ou l'autre des régioisomères sans qu'une rationalisation ne soit satisfaisante.

⁹ H. Baumann, R. O. Duthaler, *Helv. Chim. Acta*, **1988**, *71*, 1035-1041.

¹⁰ M. Vargas-Sanchez, S. Lakhdar, F. Couty, G. Evano, *Org. Lett.*, **2006**, *8*, 5501–5504.



Schéma I.3 – Régiosélectivité observée lors d'ouvertures nucléophiles d'azétidines tétrasubstituées

La seconde voie d'accès consiste à former un azétidinium *N*,*N*-dialkylé sous l'action d'un triflate- ou d'un halogéno-alcane. Dans le cas d'azétidines *N*-benzyle et *N*-phénéthyle, cette alkylation est stéréosélective et mène à l'azétidinium alkylé en position pseudo-axiale.¹¹



X = Halogène, OTf Schéma I.4 – Alkylation stéréosélective d'azétidines

En 2009, Wang et son équipe décrivent la résolution cinétique d'azétidines-2carbonitriles racémiques en azétidines-2-carboxyliques, catalysée par les cellules AJ270 de *Rhodococcus erythropolis*.¹² Pour valoriser les produits chiraux **I.18** obtenus, des réactions d'ouvertures de cycle avec divers nucléophiles ont été testées sur les substrats, après activation de l'azote par du triflate de méthyle. Les carboxamides chiraux et polyfonctionnalisés **I.20** sont obtenus avec de bons rendements et se présentent euxmêmes comme de bons intermédiaires pour la synthèse organique.

¹¹ F. Couty, O. David, F. Durrat, G. Evano, S. Lakhdar, J. Marrot, M. Vargas-Sanchez, *Eur. J. Org. Chem.*, **2006**, *15*, 3479-3490.

¹² D.-H. Leng, D.-X. Wang, J. Pan, Z.-H. Huang, M.-X. Wang, *J. Org. Chem.*, **2009**, *74*, 6077-6082.



Schéma I.5 – Activation d'azétidines sous forme de sels de triflate

En 2017, Couty et son équipe décrivent la réaction de Von Braun appliquée aux azétidines. A l'origine, cette réaction consiste à faire réagir une amine tertiaire avec du bromure de cyanogène, qui permet d'obtenir un cyanamide après déalkylation, en mettant en jeu deux substitutions nucléophiles successives.¹³ Cette étude, réalisée sur une large gamme d'azétidines substituées, permet d'obtenir des 3-bromo-*N*-cyanamides **1.22** avec d'excellents rendements, régio- et stéréosélectivités. Les produits issus de cette réaction sont de bons synthons pour la formation d'hétérocycles azotés, comme illustré ci-après (**1.25** et **1.26**).

¹³ K. Wright, B. Drouillat, L. Menguy, J. Marrot, F. Couty, *Eur. J. Org. Chem.*, **2017**, *47*, 7195-7201.

A. Réaction de Von Braun



Schéma I.6 – Réaction de Von Braun appliquée A. aux amines tertiaires B. aux azétidines C. valorisation des produits issus de cette étude

II. EXPLORATION DE L'OUVERTURE NUCLEOPHILE DES AZETIDINES

1. Appliquée à l'azétidine N-benzhydryle

Ces résultats marquent le point de départ de mon travail de thèse. Nous avons cherché à étendre cette réaction à d'autres électrophiles, permettant éventuellement d'obtenir de nouvelles amines acycliques porteuses de fonctions d'intérêt. Pour ce faire, l'azétidine *N*-benzhydryle commerciale **1.23** a été mise en réaction avec du bromoacétonitrile, dans l'acétonitrile. Après 6 jours d'agitation à température ambiante, le milieu réactionnel se retrouve peu avancé. La réaction est alors placée à reflux. Après 8 jours, le produit attendu **1.27** est obtenu quantitativement.



Schéma I.7 – Ouverture de l'azétidine N-benzhydryle par le bromoacétonitrile

Forts de ce résultat préliminaire, nous avons choisi d'étendre la réaction à différents électrophiles halogénés représentés dans le schéma ci-dessous, avec : des réactifs électrophiles porteurs de chaînes alkyles, de nitriles, de double et triple liaisons, d'esters, de cétones et de sulfones. La nature des halogènes est également variée : iode, brome et chlore.



Figure 1.7 – Electrophiles choisis pour l'étude (En gras, les réactifs ayant donné un résultat positif)

Les réactions sont conduites dans l'acétonitrile, avec un rapport 1:1 entre les deux réactifs. Suivant les substrats engagés, trois conditions réactionnelles différentes ont été employées : la réaction est menée à température ambiante, au reflux de l'acétonitrile ou sous activation micro-ondes.

Parmi les électrophiles testés, les dérivés de bromoacétophénones et bromoacétates, le bromure de propargyle, le bromure d'allyle et l'iodométhane ont été concluants. La molécule **1.28** est obtenue quantitativement, après 8 jours à température ambiante. Les produits **1.29** et **1.30** sont obtenus avec des rendements plus faibles, 71 et 35 % respectivement. Sous activation micro-ondes, leurs rendements sont améliorés, atteignant respectivement 83 et 75 %. Les produits **1.32** et **1.33** résultant des bromoacétates sont obtenus respectivement sous activation thermique et micro-ondes à hauteur de 88 et 80 %. Dans le cas des produits ouverts par les dérivés de bromoacétophénones **1.31** et **1.34**, seules des conditions douces (température ambiante) permettent de les obtenir. Lorsque l'on chauffe la réaction au reflux de l'acétonitrile, la réactivité mène à un mélange réactionnel complexe.



Schéma I.8 – Ouverture de l'azétidine N-Benzhydryle par différents électrophiles

Les autres substrats mènent à une réactivité complexe (**I.41**) ou, à l'inverse, à une absence de conversion (tous les autres exemples). Il est difficile de déceler une tendance générale ; on peut toutefois noter que l'encombrement stérique sur le carbone porteur de l'halogène du réactif semble être un facteur récurrent d'une annihilation de la réactivité (produits attendus **I.39**, **I.42** et **I.43**).



2. Appliquée aux azétidines substituées

Nous avons ensuite étendu la réaction à d'autres substrats hétérocycliques, afin d'étudier l'effet de la substitution du cycle de l'azétidine sur la réactivité des ouvertures nucléophiles. Pour commencer, nous avons choisi le bromure de propargyle comme électrophile de référence.

Les azétidines choisies pour cette étude sont représentées dans la figure ci-dessous. Cinq monosubstituées, en position 2 ou 3. Une disubstituée et trois trisubstituées diastéréoisomères entre elles.

Monosubstituées



Figure I.9 – Structure des azétidines choisies pour l'étude

La plupart de ces substrats étaient disponibles au laboratoire, cependant nous avons dû préparer l'azétidine **I.44**. Pour ce faire, nous avons adapté cette synthèse suivant une procédure de la littérature.¹⁴ Réalisée en deux étapes, elle consiste en l'ouverture de l'épichlorhydrine **I.51** par la (*R*)-phényléthylamine **I.52** dans l'eau puis en la substitution nucléophile intramoléculaire du carbone porteur du chlore par la fonction amine, en présence de l'hydrogénocarbonate de sodium. L'azétidine résultante est obtenue avec un rendement de 50 %.



Il apparaît que la réaction varie grandement selon le substrat utilisé. Parmi les cinq azétidines monosubstituées sélectionnées, seule l'azétidine **I.46** ne réagit pas. L'azétidine **I.44** mène, sous activation micro-ondes, au produit d'ouverture **I.54** à hauteur de 61 %. Alors que **I.45**, analogue protégé de l'azétidine **I.44**, est ouverte de manière moins efficace avec 47 % de rendement. La **I.47**, porteuse de l'ester *tert*-butylique en position 2, produit deux régioisomères **I.56a** et **I.56b** pour un rendement global de 75 %. Le régioisomère majoritaire **I.56a** est celui résultant de l'ouverture du cycle en position 2. La réactivité correspond à celle des ouvertures par le chloroformiate : le carbone porteur d'un groupement électroattracteur est celui favorisé par le nucléophile lors de l'ouverture.¹⁰ Dans le cas de l'azétidine **I.48**, seul le régioisomère ouvert en position 4 est obtenu, avec 27 % de rendement.

¹⁴ R. H. Higgins, M. R. Watson, W. J. Faircloth, Q. L. Eaton, H. Jenkins Jr., *J. Heterocycl. Chem.*, **1988**, *25*, 383-387.

Monosubstituées



Schéma I.10 – Réactivité observée des azétidines monosubstituées avec le bromure de propargyle

De la même manière, et d'une façon surprenante, l'azétidine disubstituée **I.49** mène exclusivement au régioisomère **I.58** ouvert en position 4, bien que le groupement nitrile en position 2 favorise généralement l'ouverture sur le carbone C2.

Des trois azétidines trisubstituées, seule l'azétidine *trans,trans* **I.11** réagit de manière attendue avec le bromure de propargyle. Le même constat que celui de l'azétidine **I.49** est observé : seul le produit d'ouverture en position 4 est obtenu, à hauteur de 32 %. Les diastéréoisomères *trans,cis* et *cis,cis* conduisent quant à eux à des mélanges complexes dans lesquels aucun produit n'a pu être isolé.

Disubstituée



Schéma I.10 – Réactivité observée des azétidines polysubstituées avec le bromure de propargyle

3. Valorisation des produits d'ouverture

a. Triazoloazépanes

Afin de valoriser les substrats obtenus, nous avons cherché à engager ces derniers dans une séquence réactionnelle impliquant la substitution du brome par un azoture suivie d'une cycloaddition, afin d'obtenir des triazoloazépanes (schéma **I.11**). Ces molécules ont récemment démontré des propriétés d'inhibition vis-à-vis de la phosphorylase glycogène et se placent donc comme de bonnes candidates pour la chimie médicinale.¹⁵



Schéma I.11 – Voie de synthèse envisagée des triazoloazépanes

¹⁵ L. Zhang, *Brevet chinois*, CN112538086A, **2021**.

L'étude a débuté par la mise en réaction de l'amine *N*-benzhydryle **1.29** avec une solution aqueuse d'azoture de sodium à 25 %. Dans l'acétonitrile au reflux pendant 3 jours, nous obtenons le produit de substitution **1.60** avec un rendement de 65 %.

Lorsque le solvant est remplacé par du 1,2-dichloroéthane, nous observons dans les mêmes conditions la formation de deux espèces. Après séparation sur colonne chromatographique, nous obtenons l'azoture et le triazoloazépane **I.61** souhaité, pour des rendements respectifs de 38 et 11,5 %.

Nous nous sommes orientés vers une activation sous micro-ondes, afin d'accroître la conversion vers le produit final. Lorsque l'amine **1.29** est mise en présence d'azoture de sodium dans un mélange 1:1 *t*BuOH/H₂O, aux micro-ondes à 130 °C pendant 4 heures, les deux produits sont à nouveau obtenus mais dans des proportions inverses : 19,8 et 24,7 %.

Un nouvel essai aux micro-ondes est réalisé avec les premières conditions testées : l'azoture de sodium est en solution eau/isopropanol. Après 1 heure à 100 °C, le triazoloazépane **I.61** est obtenu quantitativement.



Schéma I.12 – Variation des conditions réactionnelles pour la synthèse du triazoloazépane I.61

Nous avons alors appliqué ces conditions réactionnelles à d'autres substrats porteurs de fonctions alcool **1.54**, éther **1.55** et ester **1.56a**. Les produits résultants **1.62**, **1.63** et **1.64** sont obtenus avec des rendements plus faibles mais toutefois corrects : respectivement 51, 65 et 28 %.



Schéma I.13 – Exemplification de la réaction à d'autres propargylamines

b. Tétrazoloazépanes

Nous avons ensuite envisagé une approche similaire afin d'engager les amines *N*-cyanométhyles issues des ouvertures par le bromoacétonitrile, dans des réactions de cycloaddition avec un azoture, pour former des tétrazoles suivant le schéma réactionnel cidessous.



Schéma I.14 – Voie de synthèse envisagée des tétrazoloazépanes

Cependant, les premiers essais n'ont pas été concluants. Le premier test engageait la molécule **I.27** avec de l'azoture de sodium, dans un mélange *tert*-butanol/eau 1:1. Le suivi par CCM indique tout d'abord la formation d'un produit intermédiaire, qui se transforme en un second produit, plus polaire que le réactif initial. L'analyse par RMN ¹H semble indiquer la présence d'un produit inattendu, correspondant à l'amine secondaire **I.65** (rétro-Strecker). La littérature reporte quelques cas de déprotection du groupement *N*-cyanométhyle sous l'action d'acides de Lewis ou de Brønsted, ou même par simple activation thermique.¹⁶

¹⁶ F. Couty, G. Evano, D. Prim, *Tetrahedron Lett.*, **2005**, *4*6, 2253-2257.

Nous sommes toutefois parvenus à obtenir l'azoture intermédiaire **1.66**, à l'aide des conditions réactionnelles employées précédemment : azoture de sodium en solution aqueuse, l'éther 18-couronne-6 comme catalyseur, dans du 1,2-dichloroéthane à reflux. Le produit est obtenu avec un rendement de 80 %.

Lorsque l'azoture intermédiaire est mis en réaction avec l'oxyde de dibutylétain, connu pour promouvoir les réactions de cycloaddition entre un azoture et un nitrile, nous n'avons observé aucune évolution du milieu réactionnel après 24 heures. Nous avons alors décidé d'arrêter l'exploration de cette voie.



Schéma I.15 – Tentatives de formation du tétrazoloazépane

c. Pyrrolidines

Une autre valorisation de ces produits d'ouverture consiste à réaliser une cyclisation de l'amine en pyrrolidine, cycle azoté à cinq chaînons. Sous l'action d'une base, le carbone en alpha de l'azote serait déprotoné et jouerait le rôle de nucléophile dans une réaction de substitution sur le carbone porteur du brome.



Schéma I.16 – Voie de synthèse envisagée des pyrrolidines

La preuve de concept est réalisée avec la molécule **I.27**. Mise en présence de 1,3 équivalents de *t*BuOK dans du THF anhydre, nous obtenons après deux heures d'agitation à température ambiante la pyrrolidine **I.67** souhaitée à hauteur de 34 %. Encouragés par ce premier résultat, nous avons choisi de changer la base, au profit de la LiHMDS, afin de voir si le rendement pouvait être amélioré. Après une heure d'agitation, passant de 0 °C à température ambiante, le produit est alors isolé avec un rendement de 86%.



Schéma I.17 – Essais de formation de pyrrolidine par fermeture de cycle

Les conditions de cyclisation sont alors étendues à d'autres produits d'ouverture d'azétidines. Les molécules *N*-cyanométhyles **1.68** et **1.69** sont converties à hauteur de 85 et 71 % de rendement, respectivement.

Le substrat **I.32**, quant à lui, ne mène à la pyrrolidine correspondante qu'en faible quantité avec 7 % de rendement. Suspectant la base de réagir avec l'ester de manière indésirable, nous avons opté pour le *t*BuOK. Et effectivement, dans ces conditions, les pyrrolidines dérivées d'esters **I.74** et **I.75** sont isolées avec de bons rendements de 73 et 50 %.



Schéma I.18 – Exemplification de la formation de pyrrolidines

d. Régiosélectivité

Avant de clore ce chapitre, nous allons nous arrêter le temps d'une sous-partie sur la réactivité particulière de l'azétidine hydroxyméthyle **1.76**.

Alors que nous cherchions à protéger la fonction alcool sous forme d'un éther de benzyle, par l'action de l'hydrure de sodium (1,5 équiv.) et du bromure de benzyle (1,2 équiv.), nous avons isolé le produit **1.77**, résultant de la protection de la fonction alcool et de l'ouverture nucléophile du cycle en position 4. Le produit **1.46** originellement attendu n'était présent que sous forme de traces.



Comme nous l'avons vu au cours de ce chapitre, cette réactivité n'est pas étonnante. Nous avons alors cherché à contourner le problème en utilisant une base moins forte, la DIPEA (1 équiv.) et en diminuant l'équivalence du bromure de benzyle (1 équiv.). Au bout de 2 jours d'agitation au reflux de l'acétonitrile, deux nouveaux produits ont pu être isolés. Le premier produit, **1.78**, obtenu avec un rendement de 9 %, correspond à nouveau au produit d'ouverture nucléophile du cycle. Cette fois-ci, l'ouverture s'effectue sur le carbone porteur de l'alcool, en position 2. Le second produit, l'époxyde **1.79**, provient du même produit d'ouverture par substitution nucléophile du brome par l'alcool, montrant que dans ces conditions, l'alkylation de l'azote est plus rapide que la protection de l'alcool.



Ces résultats nous ont encouragé à poursuivre cette étude, pour comprendre et justifier l'effet de la base sur la régiosélectivité de l'ouverture du cycle. Pour ce faire, l'azétidine **1.76** a été mise en réaction avec du bromoacétate d'éthyle, suivant différentes conditions réactionnelles. Nous avons fait varier la présence et la nature de la base.

Sans base (entrée A), après 5 jours à température ambiante, deux produits sont isolés en faibles quantités. L'époxyde **1.79**, à hauteur de 13 % mais également le produit **1.80** résultant de l'ouverture du cycle en position 4, pour un rendement de 7 %. Lorsque la DIPEA est utilisée, nous obtenons après deux jours de reflux le furane **1.81**, correspondant à la substitution nucléophile du brome par l'alcool du produit d'ouverture en position 4 avec un rendement de 46 %. Ce résultat s'oppose au précédent, lorsque **1.76** était ouvert avec le bromure de benzyle sous l'action de la DIPEA. Avec le carbonate de potassium, nous obtenons l'époxyde à hauteur de 10 % mais également le furane **1.81** avec un rendement similaire de 9 %. Enfin, l'utilisation de la DBU permet d'obtenir le furane seul, avec un rendement de 7 %.



Tableau I.1 – Régiosélectivités observées lors de l'ouverture de I.76 sous différentesconditions réactionnelles

Nous sommes toutefois parvenus à obtenir l'azétidine protégée **1.46** dans des conditions réactionnelles plus fortes, mais également mieux contrôlées. Dans un premier temps, l'azétidine **1.76** est déprotonée sous l'action de l'hydrure de sodium à O°C. Après 5 minutes d'agitation, le bromure de benzyle est ajouté goutte à goutte au mélange. La température est laissée remonter à l'ambiante. De cette manière, nous avons pu isoler le produit souhaité à hauteur de 32 %.



Schéma I.21 - Protection de la fonction alcool de I.76 sous forme d'un éther de benzyle

En conclusion, nous avons exploré la réaction d'ouverture nucléophile d'azétidines avec sept nouveaux électrophiles, nous permettant d'obtenir dix-sept amines tertiaires polyfonctionnelles. Partant de l'azétidine N-benzhydryle, nous avons obtenu de bons rendements globaux pouvant dans certains cas être améliorés par activation micro-ondes. Cette réactivité a été étendue à d'autres azétidines, mono- et polysubstituées. Nous avons alors observé une diminution des rendements, dûe à la substitution de nos substrats.

Les produits résultants des ouvertures sont des synthons d'intérêt pour la chimie organique : nous avons pu ainsi valoriser certains de ces derniers en les engageant dans des transformations simples, mais menant à des produits complexes d'intérêts.

Au cours de cette exploration, nous avons également observé une régiosélectivité dépendante de la nature de la base employée lors de l'ouverture nucléophile de l'azétidine **1.76**.

Chapitre II

Synthèse de cyclooctynes à partir d'α-hydroxytétrazoles
I. INTRODUCTION GENERALE SUR LES CYCLOOCTYNES

Un cycloalcyne est une molécule carbonée cyclique, incorporant un alcyne dans son cycle. Depuis la première synthèse du cyclooctyne, reportée en 1953 par Blomquist et Liu,¹⁷ suivie quelques années plus tard par la génération et le piégeage de ses homologues plus petits,¹⁸ les alcynes cycliques sont longtemps restés de simples curiosités de laboratoire, sans applications concrètes.

Et pour cause, la tension de cycle induite par la déformation des angles de liaison de l'alcyne rend ces molécules très réactives et difficilement isolables. Idéalement linéaires, les carbones hybridés *sp* de la triple liaison possèdent ici des angles de liaison inférieurs à 180°.

Cette torsion induit une diminution de l'énergie de la LUMO de l'alcyne, sans pour autant affecter la HOMO. Cette différence d'énergie entre les deux orbitales frontières se traduit par une exaltation de la réactivité de la molécule. Ainsi, la réactivité des cycloalcynes croît lorsque la déformation de l'alcyne augmente, donc lorsque la taille du cycle diminue. La taille du cycle contenant l'alcyne est le premier critère sur lequel s'appuyer lorsque l'on souhaite concevoir un cycloalcyne réactif.

Mais la réactivité est inversement corrélée avec la stabilité : un cycloalcyne très réactif est instable, et donc non isolable. C'est le cas des petits cycles aux chaînons inférieurs à 8 atomes, généralement formés *in situ* lors de la réaction et piégés par des réactifs adaptés. Les cyclooctynes représentent un bon compromis : suffisamment stables pour être isolés et stockés, ils sont par exemple réactifs avec les azotures à température ambiante.



Figure II.1 - Tension de cycle et angles de liaison de quelques cyclooctynes

¹⁷ A. T. Blomquist, L. H. Liu, J. Am. Chem. Soc., **1953**, 75, 2153-2154.

¹⁸ G. Wittig, A. Krebs, *Chem. Ber.*, **1961**, *94*, 3260-3275.

Cette réactivité remarquable a d'ailleurs été découverte lorsque l'équipe de Wittig, s'inspirant de la cycloaddition 1,3-dipolaire entre alcyne et azoture reportée par Michael¹⁹ et étudiée par Huisgen,²⁰ a mis la cyclooctyne en présence d'azoture de phényle. Ils décrivent la virulence de la réaction entre les substrats « comme une explosion ».²

Quarante ans plus tard, en 2002, les groupes de Meldal et Sharpless découvrent indépendamment une variante de la cycloaddition de Huisgen : la CuAAC, une cycloaddition 1,3-dipolaire entre un alcyne et un azoture catalysée par du cuivre(I).^{21,22} Cette catalyse rend la réaction régiosélective et peut alors être réalisée dans des conditions réactionnelles douces en tolérant un large groupe de fonctions et biomolécules. Ces travaux marquent le point de départ du concept de chimie *Click* : une bibliothèque de réactions chimiques spontanées et biocompatibles, employée par les biochimistes pour la modification de biomolécules. Cependant, le catalyseur de cuivre(I) est potentiellement toxique pour les cellules vivantes. La CuAAC a ainsi trouvé rapidement ses limites dans les possibilités d'applications que propose la chimie *Click* en biologie.

Une avancée majeure sera reportée deux ans plus tard, en 2004, par l'équipe de Bertozzi. S'inspirant des travaux initiaux de Wittig, le groupe développe une approche bioorthogonale de la CuAAC afin de s'affranchir de la toxicité du catalyseur au cuivre. Nommée SPAAC (*Strain Promoted Azide-Alkyne Cycloaddition*), pour cycloaddition alcyneazoture promue par tension de cycle, cette réaction peut être conduite dans des cellules vivantes et préserve les fonctions biochimiques présentes.²³ Les cycloalcynes, et plus particulièrement les cyclooctynes, reviennent sur le devant de la scène : de nombreux efforts sont alors engagés afin d'optimiser leurs synthèses et leur réactivité dans le contexte de la SPAAC.

Afin de comprendre le développement spectaculaire de la SPAAC de 2002 à nos jours, et de cerner les limites des cyclooctynes synthétisés spécifiquement dans ce but, nous allons parcourir la bibliographie en présentant les grandes familles de cyclooctynes et quelques unes de leurs synthèses. Nous apprécierons l'inventivité des équipes pour la mise au point des synthèses multi-étapes, et nous comparerons leurs stabilités ainsi que les limitations de rendements de ces différentes voies de génération de cyclooctynes.

¹⁹ A. Michael, J. Prakt. Chem., **1893**, 48, 94-95.

²⁰ R. Huisgen, *Proc. Chem. Soc.*, **1961**, 357-396.

²¹ C. W. Tornøe, C. Christensen, M. Meldal, *J. Org. Chem.*, **2002**, 67, 3057-3064.

²² V. V. Rostovtsev, L. G. Green, V. V. Fokin, K. B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, *41*, 2596-2599.

²³ N. J. Agard, J. A. Prescher, C. R. Bertozzi, J. Am. Chem. Soc., **2004**, 126, 15046-15047.

a) Cycloaddition 1,3-dipolaire (1893)



b) Cycloaddition cyclootyne/azoture de Wittig et Krebs (1961)



c) CuAAC régiosélective de Meldal et Sharpless (2002)



d) SPAAC de Bertozzi (2004)



Schéma II.1 - Evolution des cycloadditions 1,3-dipolaires entre alcynes et azotures

1. Première génération

La première génération de cyclooctynes développée pour la SPAAC a joué un rôle majeur dans l'exploration et le développement de méthodologies efficaces de cette réaction. Dans le schéma ci-dessous sont dessinés trois cyclooctynes représentatifs de cette première génération.^{7,24} Encore communément rencontrés dans la littérature pour de la ligation bio-orthogonale, ces cyclooctynes se caractérisent par un squelette carboné simple et une réactivité relativement faible, comme le font apparaitre les constantes de vitesses *k* mesurées par réaction avec l'azoture de benzyle.

²⁴ N. J. Agard, J. M. Baskin, J. A. Prescher, A. Lo, C. R. Bertozzi, ACS Chem. Biol., **2006**, *1*, 644-648.



Le cyclooctyne initial de Bertozzi a été synthétisé en quatre étapes, à partir du cycloheptène commercial **II.1**. Après transformation en dibromocyclopropane **II.2**, un traitement au perchlorate d'argent permet de réaliser une ouverture de cycle électrophile et d'obtenir un cation allylique, piégé par l'alcool benzylique **II.3**. L'élimination du vinyle bromé **II.4** sous l'action d'une base permet de générer le cyclooctyne **OCT** avec un rendement de 74 %.²⁵. Le rendement global de cette synthèse multi-étape s'élève à 34 %. Ce cyclooctyne se révèle stable dans des conditions physiologiques et sans cytotoxicité apparente. L'utilité de cette molécule a été démontrée par une modification sélective de biomolécules *in vitro* et dans des cellules vivantes.



Schéma II.2 - Synthèse du cyclooctyne OCT par Bertozzi

2. Seconde génération

Afin d'accroître la réactivité des cyclooctynes, Bertozzi propose une modulation électronique de leur structure. Cette modification consiste à ajouter des groupements attracteurs en *alpha* de l'alcyne, ce qui permet d'abaisser l'énergie de la LUMO de la molécule. L'atome de fluor a été choisi pour sa forte électronégativité, sa facilité d'introduction sur le cycle et son inertie face aux systèmes biologiques. Quelques exemples de cyclooctynes mono-^{8,26} et difluorés^{27,28,29} ont été représentés ci-dessous. On remarque

²⁵ C. B. Reese, A. Shaw, J. Chem. Soc. D, **1970**, 1172-1173.

²⁶ M. E. Martin, S. G. Parameswarappa, M. S. O'Dorision, F. C. Pigge, M. K. Schultz, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2010**, *20*, 4805-4807.

²⁷ J. M. Baskin, J. A. Prescher, S. T. Laughlin, N. J. Agard, P. V. Chang, I. A. Miller, A. Lo, J. A. Codelli, C. R. Bertozzi, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **2007**, *104*, 16793-16797.

²⁸ J. A. Codelli, J. M. Baski, N. J. Agard, C. R. Bertozzi, *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, *130*, 11486-11493.

que cette modulation entraine effectivement une hausse de la cinétique de la SPAAC, les constantes de vitesse k gagnant en moyenne un ordre de grandeur par rapport à la génération précédente (et dans le cas du **DIFBO**, deux ordres de grandeur face au premier cyclooctyne **OCT**). Cependant, cette hausse de réactivité entraine également une diminution de leur stabilité : les molécules de cette génération ne sont stables et stockables qu'à des températures inférieures ou égales à -20 °C.



Figure II.3 - Exemples de cyclooctynes de deuxième génération

A titre d'exemple, nous pouvons présenter la synthèse du **DIFBO**, reportée en 2010 par le groupe de Bertozzi.¹³ La benzosubérone commerciale **II.5** est tout d'abord fluorée à l'aide d'un protocole reporté par Stavber : la cétone est transformée en imine, puis difluoration du carbone en α de l'imine avec le Selectfluor^m et enfin, hydrolyse en cétone.³⁰ Une extension de cycle est ensuite réalisée sous l'action du triméthylsilyldiazométhane et du triméthylaluminium. La formation du triflate d'énol II.8 est réalisée par déprotonation via KHMDS puis piégeage par l'anhydride triflique. Un traitement de II.8 avec du fluorure de césium permet sa conversion en alcyne. Cependant, le produit attendu n'a pas pu être isolé : la réactivité exacerbée du **DIFBO** a conduit à son homotrimérisation spontanée. L'équipe de Bertozzi a toutefois été capable de contrôler la réactivité du cyclooctyne en l'engageant dans un complexe hôte-invité stable avec de la β cyclodextrine. Ce complexe est stable à l'air libre, et le cyclooctyne encapsulé peut être extrait par un solvant organique et mis en réaction avec des azotures, sans trimérisation apparente.

²⁹ E. M. Sletten, H. Nakamura, J. C. Jewett, C. R. Bertozzi, J. Am. Chem. Soc., **2010**, 132, 11799-11805.

³⁰ I. Pravst, M. Zupan, S. Stavber, *Synthesis*, **2005**, 3140-3146.



Schéma II.3 - Synthèse du DIFBO par Bertozzi

3. Benzocyclooctynes

Une approche alternative à la modulation électronique des cyclooctynes consiste à augmenter la tension intracyclique en ajoutant des centres hybridés sp^2 dans le squelette carboné de la molécule. C'est ainsi qu'une nouvelle génération de cyclooctynes possédant des cycles aromatiques fusionnés est apparue dans la littérature. Ces benzocyclooctynes sont effectivement plus réactifs face aux azotures que ceux de la première génération et égalent même leurs analogues de la seconde. Cependant, la présence d'un ou de deux hydrogènes aromatiques en *ortho* de l'alcyne induit une gêne stérique lors de l'approche de l'azoture, diminuant la cinétique de réaction de la SPAAC. Cela signifie que la réactivité observée des benzocyclooctynes résulte d'un compromis entre effets favorables et défavorables.

Quelques cyclooctynes porteurs de un ou deux cycles aromatiques sont représentés ci-dessous, accompagnés de leur constante de vitesse face aux azotures.^{13,31,32,33,34,35}

³¹ A. A. Poloukhtine, N. E. Mbua, M. A. Wolfert, G.-J. Boons, V. V. Popik, J. Am. Chem. Soc., **2009**, 131, 15769-15776.

³² H. Stöckmann, A. A. Neves, S. Stairs, H. Ireland-Zecchini, K. M. Brindle, F. J. Leeper, *Chem. Sci.*, **2011**, *2*, 932-936.

³³ N. E. Mbua, J. Guo, M. A. Wolfert, R. Steet, G.-J. Boons, *ChemBioChem*, **2011**, *12*, 1912-1921.

³⁴ F. Friscourt, C. J. Fahrni, G.-J. Boons, *J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, *134*, 18809-18815.

³⁵ B. R. Varga, M. Kállay, K. Hegyi, S. Béni, P. Kele, *Chem. Eur. J.*, **2011**, *18*, 822-828.



Figure II.4 - Exemples de benzocyclooctynes

Nous pouvons détailler la synthèse du cyclooctyne **TMDIBO** proposée par le groupe de Leeper. L'équipe cherchait à l'époque un analogue du **DIBO**, à la fois plus stable, plus réactif et plus facile d'accès. Ils s'inspirent alors du travail de Seitz *et al.* qui décrivent la grande stabilité du cyclooctyne **TMDIBO** en regard de son analogue non-substitué **DIBONE**.³⁶ La synthèse débute par l'oxydation puis la dimérisation de l'aldéhyde dérivé de l'hydroxytyrosol commercial **II.9**. L'élimination de l'éther intermédiaire **II.10** en présence de *n*-butyllithium est suivie par la protection de l'alcool formé sous forme d'éther de silyle. L'alcène cyclique est ensuite dibromé afin de réaliser une double élimination permettant d'obtenir l'alcyne intracyclique. Malgré le nombre d'étapes nécessaires à sa synthèse, cette molécule présente plusieurs avantages : réactivité exacerbée, stabilité à température ambiante pendant plusieurs mois, un rendement global de 57 %. Par ailleurs, le **TMDIBO**, marqué au gadolinium, a été appliqué à de la SPAAC *in vivo* pour la ligation et la visualisation de tissus tumoraux chez la souris par IRM.³⁷

³⁶ G. Seitz, L. Pohl, R. Pohlke, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1969**, *8*, 447-448.

³⁷ A. A. Neves, Y. A. Wainman, A. Wright, M. I. Kettunen, T. B. Rodrigues, S. McGuire, D.-E. Hu, F. Bulat, S. Geninatti Crich, H. Stöckmann, F. J. Leeper, K. M. Brindle, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2016**, *55*, 1286–1290.



Schéma II.4 - Synthèse du TMDIBO par Leeper

4. Cyclooctynes hétérocycliques

Une autre avancée dans la modulation des cyclooctynes consiste à incorporer un hétéroatome parmi les huit chaînons du cycle. De la même manière que pour la seconde génération de cyclooctyne, cette modification apporte un effet électronique favorable à une hausse de leur réactivité vis-à-vis de la SPAAC. Quelques hétérocyclootynes représentatifs ont été décrits dans la figure ci-dessous. On remarque que cette modulation est souvent combinée aux modulations précédentes (introduction de groupement électroattracteur en *alpha*, carbone de type sp^2 dans le cycle) et ce dans le but d'obtenir des effets synergiques agissant sur la réactivité de ces molécules.



Nous pouvons présenter la synthèse du cyclooctyne **DIMAC** qui, au regard de ses homologues, est obtenu par une méthodologie originale. La synthèse commence par l'ouverture du méthyl-6-bromoglucopyranoside **II.16** commercial suivie de la transformation de l'amine secondaire en amide tertiaire. Une métathèse intramoléculaire à l'aide du catalyseur de Grubbs II permet la fermeture du cycle à huit chaînons avec un rendement de 69 %. Après l'oxydation de la fonction alcool et l'hydrogénation de l'alcène intracyclique, la cétone **II.18** est transformée en sélénadiazole. Cette fonction est ensuite décomposée sous activation thermique pour former l'alcyne cyclique à hauteur de 47 % de rendement. Ce cyclooctyne présente une solubilité aqueuse plus élevée que ses homologues et s'est révélé être le plus efficace lors de tests d'étiquetage de biomolécules spécifiques *in vivo* chez les souris.³⁸



Schéma II.5 - Synthèse du DIMAC par Bertozzi

Au cours de cette introduction, nous avons pu découvrir les différentes classes de cyclooctynes présents dans la littérature et découvrir quelques exemples permettant leur formation. La recherche de nouveaux cyclooctynes est toujours d'actualité : de nombreux efforts sont engagés afin d'obtenir de nouvelles molécules plus réactives (moins de quantité de matière nécessaire pour les applications in vivo), plus stables (stockage et conservation facilités) et plus simples d'accès (coûts et temps de synthèse amoindris).

³⁸ P. V. Chang , J. A. Prescher , E. M. Sletten , J. M. Baskin , I. A. Miller , N. J. Agard , A. Lo, C. R. Bertozzi , *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **2010**, *107* , 1821-1826.

II. Synthèse de cyclooctynes par fragmentation d'AHT

Au laboratoire, notre équipe s'est intéressée ces dernières années à une classe de molécules peu étudiées, les α -hydroxytétrazoles (AHT), et leur fragmentation. Initialement reportée par Behringer dans sa version thermique,³⁹ cette fragmentation consiste à éliminer un groupe partant en α d'un tétrazole, ce qui permet d'obtenir un tétrazafulvène intermédiaire. En éliminant deux molécules de diazote, un carbène vinylique est généré, et ce dernier peut alors subir un réarrangement de Fritsch-Buttenberg-Wiechell, qui consiste en la migration d'un des deux groupements portés par le carbène vinylique, afin d'obtenir un alcyne.



Schéma II.6 - Les α -hydroxytétrazoles comme carbènes masqués

L'adaptation de cette réaction à la préparation des cyclooctynes nous permettrait de générer plus facilement ces molécules : en partant d'une cycloheptanone, motif communément rencontré dans la littérature, il est envisageable de fonctionnaliser le carbone électrophile de la cétone avec un tétrazole pour obtenir l'AHT correspondant. Ensuite, une élimination du groupement hydroxy par un agent déshydratant permettrait de générer le tétrazafulvène qui, par réarrangement, conduirait au cyclooctyne visé.





1. Préparation des cycloheptanones

Afin de débuter ce travail exploratoire, nous avons sélectionné des cycloheptanones modèles pour cette étude. Parmi les cycloheptanones disponibles dans le commerce, nous avons choisi la benzosubérone, son analogue substitué par un groupement méthoxy, la dibenzosubérone, l'Isoxepac et enfin la Calone. Analogues de cyclooctynes bien connus de la littérature (**MOBO**, **DIBO** et **ODIBO**), ces molécules sont également faciles d'accès.

³⁹ H. Behringer, M. Matner, *Tetrahedron Lett.*, **1966**, *7*, 1663-1669.



Figure II.6 - Cycloheptanones commerciales sélectionnées pour l'étude

De plus, nous nous sommes intéressés aux cycloheptanones **II.24** et **II.25**, précurseurs des cyclooctynes **DIBAC** et **BARAC** présentés précédemment. N'étant pas disponibles dans le commerce, nous avons dû les synthétiser.



Figure II.7 - Cycloheptanones précurseurs des cyclooctynes DIBAC et BARAC

La synthèse de la cycloheptanone **II.24**, précurseur de la **DIBAC**, débute suivant le protocole publié en 2002 par l'équipe de Sipido.⁴⁰ L'alcool 2-aminobenzylique est condensé avec une molécule de benzaldéhyde en présence d'une quantité catalytique d'acide chloroacétique. L'intermédiaire cyclique **II.27** est ensuite engagé dans une coupure réductrice de la liaison C-O sous l'action de NaBH₄. L'aminoalcool **II.28**, obtenu avec un rendement en deux étapes de 72 %, est alors cyclisé avec de l'acide sulfurique à hauteur de 85 %.



Schéma II.8 - Voie de synthèse de l'intermédiaire II.29

Une fois le produit **II.29** obtenu, nous avons choisi de substituer l'amine secondaire avant de réaliser l'oxydation du méthylène di-benzylique en cétone. D'après un brevet de 1964,⁴¹ une simple acylation en condition classique (anhydride ou halogénure d'acyle en présence de base) est réalisable avec ce substrat. À l'aide de cette méthodologie, nous

⁴⁰ J. I. Andrés, J. Alcázar, J. M. Alonso, A. Diaz, J. Fernández, P. Gil, L. Iturrino, E. Matesanz, T. F. Meert, A. Megens, V. K. Sipido, *Bioorg. Med. Chem.*, **2002**, *12*, 243-248.

⁴¹ C. I. Judd, A. E. Drukker, *US Patent US3370058*, **1964**.

sommes parvenus à obtenir le trifluoroacétamide **II.30** et le phénylacétamide **II.31** avec des rendements respectifs de 78 et 46 %.



Schéma II.9 - Amidations de l'intermédiaire II.29

Afin d'obtenir les cycloheptanones correspondantes, il nous a fallu oxyder le carbone pontant des deux aromatiques. Pour cela, nous avons sélectionné trois conditions réactionnelles de la littérature permettant l'oxydation d'un carbone benzylique en cétone. La première est une oxydation par le système KMnO₄/KOH catalysée par un agent de transfert de phase.⁴² Le milieu réactionnel évolue vers deux produits, dont celui attendu avec un rendement de 33 % après 24 heures. Le second protocole est réalisé avec le complexe Oxone®/KBr.⁴³ D'une manière similaire à la précédente, deux produits sont formés après 24 heures. La cycloheptanone désirée est isolée avec un rendement de 23 %. La troisième voie est une oxydation par le trioxyde de chrome dans l'acide acétique.⁴⁴ Après 3 heures de réaction, la réaction est complète et un unique produit est présent. Après filtration sur silice, la cycloheptanone **II.32** est isolée avec 75 % de rendement. Ces conditions d'oxydation ont ensuite été appliquées au cycloheptane **II.31**. Cette méthode nous permet d'obtenir le produit **II.33** correspondant, avec un rendement moindre.

⁴² S. M. Gannon, J. G. Krause, *Synthesis*, **1987**, *10*, 915-817.

⁴³ L. Yin, J. Wu, J. Xiao, S. Cao, *Tetrahedron Lett.*, **2012**, *53*, 4418-4421.

⁴⁴ V. C. E. Burnop, G. H. Elliott, R. P. Linstead, J. Chem. Soc., **1940**, 727-735.



Schéma II.10 - Tentatives d'oxydation du carbone benzylique

Passons maintenant à la synthèse de la cycloheptanone **II.25** précurseur du cyclooctyne **BARAC**. Pour ce faire, un brevet américain⁴⁵ propose sa synthèse en une étape à partir de l'aminoacide commercial **II.34**. Au reflux du xylène pendant 24 heures, l'amidation intramoléculaire est réalisée avec un rendement de 82 %.



Nous avons ensuite choisi de substituer l'azote de l'amide intracyclique par des groupements méthyle et allyle. Les produits substitués **II.35** et **II.36** ont été obtenus avec des rendements moyens, respectivement de 56 et 50 %. Deux conditions réactionnelles différentes ont été testées, sans que les rendements ne soient améliorés.

⁴⁵ D. J. Albright, X. Du, *US Patent US5736538*, **1998**.



II.36, rdt global = 41 %

Schéma II.12 - N-Alkylation de l'amide intracyclique

Les cycloheptanones en notre possession pour cette étude sont représentées dans la figure ci-dessous.



Figure II.8 - Structure des cycloheptanones candidates

Avec ces différentes cycloheptanones à notre disposition, nous nous sommes intéressés à leur transformation en α -hydroxytétrazole. La littérature propose deux voies d'accès à ces fonctions à partir d'une cétone : soit par la formation d'une cyanhydrine intermédiaire sur laquelle une cycloaddition 1,3-dipolaire avec un azoture est réalisée, soit par l'addition nucléophile d'un métallotétrazole protégé sur la cétone suivie d'une N-déprotection.



Schéma II.13 - Voies de transformation de cétone en α -hydroxytétrazole

2. Première voie : Cyanhydrines - Cycloaddition

Les voies d'accès aux cyanhydrines à partir d'une cétone sont légion dans la littérature. Toutefois, le principe général reste le même : il consiste en une réaction d'addition nucléophile sur le groupement carbonyle par un cyanure. La première méthodologie retenue est un protocole de 1978 employant du TMSCN avec de l'iodure de zinc catalytique.⁴⁶ II a d'ailleurs été par la suite appliqué à la benzosubérone avec un bon rendement.⁴⁷

C'est pourquoi nous avons appliqué ces conditions aux cycloheptanones en notre possession. Seuls la benzosubérone **II.5** et son analogue **II.20** porteur d'un groupement méthoxy ont été convertis en cyanhydrines avec des rendements respectifs de 78 et 100 %. Les autres cétones n'ont pas vu leur milieu réactionnel évoluer avec ce protocole.



Schéma II.14 - Synthèse de cyanhydrines catalysée par l'iodure de zinc

Un second protocole, reporté par la même équipe et exemplifié sur la dibenzosubérone, emploie du TMSCN avec le complexe catalytique KCN/éther couronne 18-C-6.⁴⁸ La cyanhydrine **II.39** issue de la dibenzosubérone est obtenue avec un

⁴⁶ P. G. Gassman, J. J. Talley, *Tetrahedron Lett.*, **1978**, *19*, 3773-3776.

⁴⁷ M. L. Brown, G. B. Brown, W. J. Brouillette, *J. Med. Chem*, **1997**, *40*, 602-607.

⁴⁸ G. L. Grunewald, W. J. Brouillette, J. A. Finney, *Tetrahedron Lett.*, **1980**, *21*, 1219-1220.

rendement de 76 %, les autres cétones cycliques étant restées inertes dans ces conditions.



Schéma II.15 - Synthèse de cyanhydrines catalysée par le complexe KCN/18-C-6

Pour les autres cycloheptanones, il n'existe pas de protocole établi. C'est pourquoi nous avons réalisé un screening de conditions proposées dans la littérature. A titre d'exemple, les systèmes TMSCN/Montmorillonite K10, KCN/Cyanophosphate de diéthyle et TMSCN/NEt₃ ont été testés. Les substrats sont restés inertes dans les différentes conditions réactionnelles énoncées.

Les trois cyanhydrines obtenues ont alors été engagées dans des réactions de cycloaddition 1,3-dipolaire avec le système Bu₂SnO/TMSN₃, sous activation thermique dans le toluène. Les substrats **II.37**, **II.38** et **II.39** se sont montrés inertes dans ces conditions. Lorsque que les conditions réactionnelles sont « forcées » (x3 équivalents de TMSN₃, à reflux), la cyanhydrine **II.39** est entièrement consommée. Après purification, le produit isolé correspond à un triazole fusionné avec un cyclooctane.



Schéma II.16 - Tentatives de cycloadditions nitrile-azoture

Manifestement, l'AHT a bien été formé. Mais la réaction ne s'est pas arrêtée à cette étape : le reflux du toluène a probablement entrainé l'élimination de la fonction alcool ainsi que la fragmentation du tétrazafulvène résultant. La cyclooctyne ainsi formée a alors réagi avec l'excès d'azoture présent dans le milieu réactionnel, menant au produit **II.40**.

Nous sommes toutefois parvenus à obtenir l'hydroxytétrazole **II.41** dérivé de la calone. Pour ce faire, la cétone a été engagée dans une réaction de cyanhydrination avec le système triéthylamine/TMSCN. Après une heure de réaction, le produit brut est directement engagé dans la cycloaddition avec le TMSN₃ catalysée par l'oxyde de dibutylétain. Cette réaction en un pot nous permet d'obtenir le produit désiré avec un excellent rendement de 98 % en deux étapes.



Schéma II.17 - Séquence réactionnelle de formation d'un α -hydroxytétrazole en un pot

Nous verrons plus loin les tentatives de déshydratation sur cet AHT afin de former le cyclooctyne correspondant. Les faibles résultats de formation des AHT par voie des cyanhydrines nous ont conduits à opter pour la seconde voie de génération : l'addition d'un métallotétrazole sur une cétone. A l'époque où nous travaillions sur ce sujet, trois méthodes principales étaient présentes dans la littérature, que nous allons présenter.

3. Seconde voie : Addition d'un métallotétrazole

La première mention d'addition nucléophile d'un métallotétrazole capable de former une liaison C-C avec un électrophile a été reportée en 1995 par l'équipe de Satoh.⁴⁹ La lithiation du tétrazole 1*N*-benzyle par le *n*-butyllithium leur a permis de générer à basse température un lithiotétrazole capable de s'additionner sur des cétones. L'hydrogénation catalytique avec le système PdCl₂/EtOH de l'hydroxytétrazole protégé permet de générer la fonction AHT souhaitée.



Schéma II.18 - Synthèse d'AHT par addition d'un tétrazole lithié

En 2012, l'équipe de Wiedemann a reporté une adaptation du protocole de Satoh. Les conditions réactionnelles précédentes, difficiles à mettre en œuvre, ont conduit l'équipe à développer de nouveaux métallotétrazoles de magnésium (obtenu par échange halogène/métal et de potassium (obtenu par déprotonation) (**schéma II.19**). Ces nouveaux

⁴⁹ Y. Satoh, N. Marcopulos, *Tetrahedron Lett.*, **1995**, *36*, 1759-1762.

réactifs permettent de réaliser les réactions d'addition à des températures plus élevées (de -20 à -30 °C), sans affecter les rendements réactionnels.⁵⁰



Schéma II.19 - Synthèse d'AHT par addition de magnésio- et potassio-tétrazoles

L'équipe de Wardrop développe la même année une troisième voie de préparation d'hydroxytétrazoles.⁵¹ Egalement adaptée du protocole de Satoh, dans lequel ils additionnent un tétrazole lithié mais proposent cette fois de le protéger avec un groupement allyle, facilement clivable dans les conditions de Yamamoto.⁵²



Schéma II.20 - Adaptation de la séquence réactionnelle de Satoh par Wardrop

Fort de ces possibilités, nous avons choisi d'explorer les trois méthodologies à notre disposition. Pour ce faire, nous avons synthétisé les tétrazoles *N*-protégés. La protection du 1*H*-tétrazole par le groupement benzyle est réalisée par substitution nucléophile avec du bromure de benzyle en présence de carbonate de potassium. Un mélange de régioisomères est obtenu, séparés par colonne chromatographique. Seul le tétrazole protégé en position 1 est utilisé pour la suite de l'étude, afin de suivre sans écarts les protocoles précédents. Afin d'appliquer également la méthode A du protocole de Wiedemann, une bromation du carbone du tétrazole 1*N*-benzyle sous l'action de la NBS est nécessaire.

⁵⁰ S. H. Wiedemann, M. M. Bio, L. M. Brown, K. B. Hansen, N. F. Langille, *Synlett*, **2012**, *23*, 2231-2236.

⁵¹ D. J. Wardrop, J. P. Komenda, *Org. Lett.*, **2012**, *14*, 1548-1551.

⁵² S. Kamijo, T. Jin, Y. Yamamoto, J. Org. Chem., **2002**, 67, 7413-7417.



Schéma II.21 - Benzylation et bromination du 1H-tétrazole

Le tétrazole 1*N*-allyle est obtenu à l'aide des mêmes conditions réactionnelles que précédemment : par substitution nucléophile sur le bromure d'allyle. Cette réaction permet d'obtenir uniquement le régioisomère substitué en position 1*N* avec un rendement de 64 %.



Schéma II.22 - Allylation du 1H-tétrazole

Les conditions de Satoh ont alors été appliquées aux cycloheptanones **II.32**, **II.33** et **II.35**. La réaction engagée avec la cétone **II.32** a engendré une dégradation du milieu réactionnel. Aucun produit attendu n'a pu être isolé. La cétone **II.33** est quant à elle restée inerte dans ces conditions.



Schéma II.23 - Application du protocole de Satoh aux substrats

La cétone **II.35** est le seul substrat à avoir réagi de manière positive avec le métallotétrazole. Cependant, la formation du nouveau produit observé par CCM était infime malgré un temps de réaction étendu. L'instabilité du lithiotétrazole formé *in situ* audelà d'une température de -98 °C peut être la raison de la réactivité limitée, voire nulle, observée lors de ces tests.

Nous nous sommes ensuite orientés vers les deux méthodes reportées par le groupe de Wiedemann. Et, suspense : ça ne fonctionne pas ! La dibenzosubérone **II.20** reste inerte dans les conditions A. Le milieu réactionnel dans laquelle la cycloheptanone **II.33** est engagée se trouve dégradé, aucun produit n'a pu être isolé. (Nous pouvons noter la différence de comportement de **II.33** observée face aux deux conditions réactionnelles différentes testées). La dibenzosubérone est engagée dans les conditions de la méthode B de Wiedemann. Une dégradation du milieu réactionnel est observée, nous n'avons donc pas poursuivi dans cette voie.



Schéma II.24 - Application des protocoles de Wiedemann aux substrats

Nous nous sommes donc tournés vers la méthodologie de Wardrop en la testant sur la dibenzosubérone. Ainsi, l'addition du *N*-allyl-lithiotétrazole permet d'obtenir le produit intermédiaire **II.42** avec un rendement de 50 % ! Nous avons alors appliqué les conditions de déprotection du tétrazole, pour obtenir l' α -hydroxytétrazole **II.43** désiré avec 81 % de rendement.



Schéma II.25 - Application des conditions de Wardrop à nos substrats

Avec deux α -hydroxytétrazoles en main, nous avons cherché à confirmer l'hypothèse que les cyclooctynes peuvent bien être générés à partir de leurs analogues à sept chaînons. Pour ce faire, nous avons choisi de traiter l'hydroxytétrazole **II.41** avec le diisopropylcarbodiimide (DIC), un agent déshydratant connu pour promouvoir le départ de la fonction alcool et induire la formation du tétrazafulvène.³³ Après deux heures de réaction dans le dichlorométhane, le réactif est entièrement consommé. Cependant, nous ne sommes parvenus à isoler un produit lors de la purification : nous soupçonnons une dégradation du cyclooctyne généré dans le milieu réactionnel. Nous avons appliqué les mêmes conditions à la molécule **II.43** et cette fois, le cyclooctyne **II.45** attendu a bien été isolé, avec un rendement de 66 %.



Schéma II.26 - Déshydratation d'α-hydroxytétrazoles par le DIC

Confortés par ces résultats, nous avons criblé d'autres agents déshydratants (DAST, HATU, etc.) dans le but d'optimiser la dernière étape de cette synthèse. Nous comptions de plus étendre cette méthodologie aux substrats restants. Cependant, durant la réalisation de cette étude, l'équipe de Wardrop reporte à la rentrée 2019 une nouvelle méthodologie de synthèse des hydroxytétrazoles.⁵³ Comme précédemment, ce protocole consiste en l'addition d'un lithiotétrazole sur un carbonyle. Le tétrazole est cette fois protégé par un groupement *N*-morpholinométhyle, facilement clivable en condition acide (HCl aq. 1M). Conscient que la déprotonation du tétrazole protégé peut entrer en compétition avec une lithiation aminale, le groupe a opté pour une base plus faible : le LiHMDS. Cette réaction

⁵³ P. D. Alexakos, D. J. Wardrop, J. Org. Chem., **2019**, *84*, 12430-12436.

efficace est réalisée en un pot et est compatible avec un large panel de cétones, dont des cétones cycliques (68 à 99 %).



Figure II.9 – Nouvelle méthodologie de Wardrop et exemplification sur des cétones cycliques

Conscients de la longueur d'avance de Wardrop sur nos travaux, nous avons tout de même mis en pratique son protocole sur nos substrats. La synthèse du tétrazole *N*-morpholinométhyle est réalisée en une étape, par la mise en présence du 1*H*-tétrazole avec de la morpholine et du paraformaldéhyde. Il en résulte deux régioisomères en position *1N* et 2*N* en équilibre dans le THF avec un ratio respectif de 56:44. La réaction ne nécessite pas de purification par colonne chromatographique, le produit étant cristallin.





Nous avons alors appliqué ces conditions réactionnelles sur les cycloheptanones **II.36**, **II.20**, **II.25**, **II.22** et **II.23**. La calone et la cétone **II.23** n'ont pas réagi dans ces conditions. Le produit résultant de la dibenzosubérone a pu être isolé avec un rendement de 29 %, contre 83 % dans l'article de Wardrop. Les substrats **II.46** et **II.47** précurseurs du **BARAC** ont été isolés à hauteur de 21 et 50 %, respectivement.



Figure II.10 – Synthèse d'AHT par addition du lithiotétrazole *N*-morpholinométhyle

Ne parvenant pas à reproduire les résultats de l'équipe de Wardrop de manière aussi efficace, nous avons pris la décision de cesser l'exploration de ce sujet de recherche. Notre choix a été conforté lorsque nous avons vu les communications scientifiques sous forme de poster puis orales de l'un des étudiants de cette équipe, avec pour sujet : *Tetrazole-Mediated Ring Expansion: A Mild Approach to Strained Cyclooctynes*.

Il s'avère qu'en 2021, l'équipe de Raines a devancé celle de Wardrop en publiant les premiers la génération d'un cyclooctyne à partir d'un α -hydroxytétrazole.⁵⁴ Appuyés par des calculs DFT, ils ont modélisé un cyclooctyne optimisé pour la SPAAC à l'aide de modulations électroniques et stériques. En incorporant une pyridine fusionnée au cyclooctyne, ils parviennent à s'affranchir de l'interférence stérique provoquée par l'atome d'hydrogène en *ortho* de l'alcyne.

⁵⁴ J. M. Dones, N. S. Abularrage, N. Khanal, B. Gold, R. T. Raines, *J. Am. Chem. Soc.*, **2021**, *143*, 9489-9497.

Par la méthodologie de Wardrop, ils génèrent l'hydroxytétrazole **II.52** à partir de la cycloheptanone commerciale **II.51**, avec un rendement de 52 %. Le cyclooctyne **ABC** est ensuite formé sous l'action de l'EDC avec 40 % de rendement. La constante de vitesse k mesurée pour cette molécule avec du 2-azido-N-benzylacétamide est de 1,8 M⁻¹.s⁻¹, soit trente fois plus élevée que celle du **DIBO**.





En conclusion, nous avons exploré et validé notre idée initiale consistant en la génération de cyclooctynes à partir de la réaction de fragmentation d' α -hydroxytétrazoles, une voie de synthèse à l'époque inédite. Malgré les rendements faibles obtenus préliminairement et les difficultés rencontrées à exemplifier cette transformation à différents substrats, cette synthèse de cyclooctynes se présente comme une alternative intéressante à celles reportées dans la littérature, car nécessitant moins d'étapes.

Chapitre III

Synthèse de cages organiques pour l'organocatalyse

I. INTRODUCTION

1. Généralités

« Au-delà de la chimie moléculaire, fondée sur la liaison covalente, s'étend ainsi un domaine qu'on peut nommer supramoléculaire : la chimie des interactions moléculaires, des associations de deux ou plusieurs espèces chimiques, les complexes, et de la liaison intermoléculaire. » Jean-Marie Lehn.⁵⁵

La chimie supramoléculaire est, par définition, « la chimie au-delà de la molécule ». Ce domaine est ainsi consacré à l'étude des phénomènes d'auto-assemblage et d'organisations intermoléculaires formés par interactions non-covalentes, et à la caractérisation des propriétés issues de ces complexes. En biologie, ces assemblages sont à l'origine de processus hautement fonctionnels, telles que la catalyse enzymatique ou la structure en double hélice de l'ADN.

Les prémices de ce domaine remontent en 1894, lorsque Hermann Emil Fischer allie les concepts de reconnaissance moléculaire et de chimie « hôte-invité » en proposant le modèle clé-serrure pour décrire l'interaction entre une enzyme et son substrat.⁵⁶ Au milieu des années 50, les futurs lauréats du prix Nobel de médecine Watson et Crick contribuent au développement de ce concept en décrivant la structure en double hélice de l'ADN, composée de deux brins d'ADN maintenus ensemble par liaisons hydrogène complémentaires.⁵⁷





En chimie, le concept d'interaction supramoléculaire a vu le jour avec les travaux pionniers de Charles Pedersen qui décrit, en 1967, la synthèse d'éthers-couronnes, molécules macrocycliques.⁵⁸ Ces macrocycles sont capables de complexer sélectivement

⁵⁵ J.-M. Lehn, *Leçon inaugurale au Collège de France*, **7 mars 1980**.

⁵⁶ H. E. Fischer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1894**, *27*, 2985-2993.

⁵⁷ J. D. Watson, F. H. C. Crick, *Nature*, **1953**, *171*, 737.

⁵⁸ C. J. Pedersen, J. Am. Chem. Soc., **1967**, 89, 2495–2496.

des cations suivant leur taille. Jean-Marie Lehn approfondit les travaux de son homologue américain en publiant en 1969 des équivalents polycycliques aux éthers-couronnes, qu'il nommera cryptants.⁵⁹ De part leurs structures tridimensionnelles, une reconnaissance sélective des cations est possible par encapsulation. Donald Cram s'inspirera en 1974 de la méthodologie de Pedersen pour synthétiser ses sphérands, molécules macrocycliques préorganisées qui ne subissent pas de réarrangement lors de la complexation avec la molécule « invitée ».⁶⁰ Sur le plan énergétique, cela se traduit par une économie entropique, et donc un gain enthalpique plus important : les interactions entre l'hôte et son substrat sont plus fortes.



Figure III.2 - Premiers exemples de molécules hôtes : éther couronne, sphérand, cryptant

Pedersen, Cram et Lehn seront récompensés en 1987 par le Prix Nobel de Chimie « pour l'élaboration et l'utilisation de molécules exerçant, du fait de leurs structures, des interactions hautement sélectives ».

De nos jours, la chimie supramoléculaire est un domaine scientifique mature, étendant ses limites au-delà de la simple reconnaissance moléculaire. L'évolution des techniques d'analyse et de synthèse a permis l'élaboration de systèmes fonctionnels encore plus complexes permettant, entre-autres, le transport, le stockage et la transformation d'entités moléculaires. En 2016, la chimie supramoléculaire est à nouveau mise à l'honneur par l'attribution du prix Nobel de chimie à Jean-Pierre Sauvage, Fraser Stoddart et Ben Feringa pour leurs travaux sur une nouvelle génération de systèmes supramoléculaires : les machines moléculaires.



Figure III.3 - Machines moléculaires : caténane, rotaxane et rotor moléculaire

⁵⁹ B. Dietrich, J.M. Lehn, J.P. Sauvage, *Tetrahedron Lett.*, **1969**, *34*, 2885-2888.

⁶⁰ D. J. Cram, T. Kaneda, R. C. Helgeson, G.M. Lein, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 6752–6754.

Au sein du riche domaine qu'est la chimie supramoléculaire, existe une classe qui connait un regain d'intérêt : celle des cages organiques. D'après l'Union Internationale de Chimie Pure et Appliquée (IUPAC), une molécule cage (ou container moléculaire) est un composé polycyclique en forme de cage.⁶¹ Proches des macrocycles, elles sont définies comme des molécules « discrètes », poly-macrocycliques, structurées par liaisons covalentes et possédant une cavité intrinsèque inhérente. Cette cavité est accessible *via* plusieurs fenêtres et est suffisamment grande pour être occupée par un substrat plus petit (un ion, un atome ou une molécule). A l'image d'une cage à oiseau, la cage organique empêche son occupant de s'enfuir ou permet de l'observer sans risque, elle protège également son contenu des intrusions ou des prédateurs.



Figure III.4 - La cage, Berthe Morisot (1885)

Initiées avec les cryptands de Lehn, les cages organiques ont trouvé depuis un vaste éventail d'applications. Historiquement, elles ont été synthétisées pour la reconnaissance moléculaire. Très vite, elles ont révélé des propriétés permettant, entre-autre, la détection d'espèces chimiques dangereuses, la stabilisation de molécules instables, la libération contrôlée de principes actifs. Elles trouvent également une place dans la chimie des matériaux poreux, aux côtés des MOFs, des COFs, et des polymères pour la sorption de gaz, et plus rarement la catalyse.⁶²

Dans cette étude bibliographique, nous présenterons tout d'abord quelques exemples historiques de cages organiques, puis nous détaillerons la DCC, une méthode de synthèse efficace pour les cages moléculaires ainsi que leurs modifications post-synthétiques. Pour finir, différents exemples d'applications des cages moléculaires seront décrits.

⁶¹ P. Muller, *Pure Appl. Chem.*, **1994**, 66, 1077.

⁶² M. Xiong, H. Ding, B. Li, T. Zhou, C. Wang, *Curr. Org. Chem.*, **2014**, *18*, 1965-1972.



Figure III.5 – Exemples de cages organiques reportées par le groupe de Mastalerz

2. Exemples Historiques

Les cryptands de Lehn font probablement partie des premières cages organiques fonctionnelles étudiées pour la reconnaissance de cations métalliques. C'est ainsi qu'il reporte en 1973 la synthèse de sept cryptands.⁶³ Cinq étapes de synthèse permettent d'accéder à ces entités avec des rendements globaux faibles et nécessitants des conditions de haute dilution.



Schéma III.1 – Voie de synthèse du cryptand de Lehn

Quatre ans plus tard, Wennerström et son équipe décrivent la synthèse d'une cage purement hydrocarbonée, avec un squelette carbone-carbone entièrement connecté, pour un rendement global de 1,7 %.⁶⁴

⁶³ B. Dietrich, J. M. Lehn, J. P. Sauvage, J. Blanzat, *Tetrahedron*, **1973**, *29*, 1629-1645.

⁶⁴ H.-E. Högberg, B. Thulin, O. Wennerström, *Tetrahedron Lett.*, **1977**, *11*, 931-934.



Schéma III.2 – Cage hydrocarbonée de Wennerström

Collet et Gabard développent en 1981 une nouvelle classe de cages organiques, capables d'encapsuler une molécule et plus seulement un ion.⁶⁵ Ces cryptophanes sont constitués de deux unités cyclotrivératrylènes (CTV) et sont obtenus en deux étapes par une réaction de Williamson suivie d'une condensation en milieu acide. Le rendement global de cette séquence est de 18 %. Ces cryptophanes, par leur taille supérieure à celles des autres cages organiques de l'époque, peuvent encapsuler de petites molécules organiques chirales.



Schéma III.3 – Synthèse en deux étapes du cryptophane de Collet et Gabard

Peu de temps après, en 1984, Vögtle et son groupe publient la synthèse d'un sidérophore synthétique, une cage organique porteuse de six fonctions amides et trois fonctions catéchols.



Figure III.6 – De droite à gauche : sidérophore de Vögtle, analogue ouvert et EDTA

⁶⁵ J. Gabard, A. Collet, J. Chem. Soc., Chem. Commun., **1981**, 1137-1139.

Cette cage encapsule l'ion Fe³⁺ de manière remarquable, avec une force de complexation supérieure à celle de l'EDTA et à un analogue « ouvert » de la cage, mettant en avant le phénomène de séquestration par l'architecture close.⁶⁶

Six mois plus tard, en 1985, Cram décrit la synthèse d'une cage qu'il nomme carcérand.⁶⁷ Composé de deux unités résorcinarènes liées par quatre liens thioéthers, cette cage possède une cavité capable d'encapsuler de petites espèces chimiques comme l'ion césium, des gaz, l'éther, le benzène, le dichlorométhane ou le chloroforme. Mais seules les molécules d'eau ou de dioxygène sont capables d'aller et venir au sein de la cavité sans rupture des liaisons covalentes des fenêtres. Cette étude constitue une preuve de principe de la chimie hôte-invité et le premier exemple d'une cage moléculaire comportant une cavité capable d'accueillir des petites molécules de manière réversible.



Figure III.7 – Carcérand et hémicarcérand de Cram

A cette époque, la synthèse des cages organiques impliquait la formation de liaisons irréversibles, ce qui se traduisait par des rendements globaux faibles, spécifiquement lors de l'étape finale de cyclisation. C'est la raison pour laquelle Cram s'est orienté vers la synthèse de nouveaux carcérands, par formation réversible de liaisons imines entre amines et aldéhydes avec de hauts rendements. Nommées hémicarcérands, ces cages sont capables d'encapsuler des molécules comme le ferrocène, le menthol ou encore l'adamantane.⁶⁸ Depuis, la synthèse de cages par liaisons réversibles a été largement exploitée pour obtenir des architectures de tailles variées, aux rendements élevés jusqu'à devenir de nos jours la méthodologie la plus fréquemment employée.

⁶⁶ W. Kiggen, F. Vögtle, Angew. Chem. Int. Ed., **1984**, 23, 714-715.

⁶⁷ D. J. Cram, S. Karbach, Y. H. Kim, L. Baczynskyj, G. W. Kallemeyn, J. Am. Chem. Soc., **1985**, 107, 2575-2576.

⁶⁸ L. C. Mimi, D. J. Cram, *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, *113*, 2754-2755.

3. Chimie Covalente Dynamique

Comme nous l'avons vu précédemment, la synthèse de cages par formation de liaisons irréversibles trouve ses limites lorsque les chimistes cherchent à élaborer des entités moléculaires plus grandes ou à l'architecture plus complexe, du fait du caractère cinétique de la réaction. Cette reconsidération de la synthèse organique « classique » a mené à une seconde stratégie de synthèse, développée sous le concept de Chimie Covalente Dynamique (DCC).⁶⁹ Le caractère réversible des réactions qu'elle regroupe permet un contrôle thermodynamique du milieu réactionnel, entrainant un mécanisme d'autocorrection menant au produit le plus stable thermodynamiquement (à partir de produits commerciaux simples, par une réaction en un seul pot). A ce jour, plus d'une vingtaine de réactions dynamiques covalentes telles que la condensation phénol/aldéhyde, la réaction d'aldolisation, la formation d'imine et la condensation d'esters boroniques ont été reportées.⁷⁰ Ces deux dernières constituent la majorité des réactions utilisées pour la synthèse de cages organiques.



Schéma III.4 – Exemples de chimie covalente dynamique : formation d'imine (en haut) et d'ester boronique (en bas)

a. Formation d'imines

L'approche la plus fréquemment rencontrée dans la littérature implique la formation réversible d'imines par condensation entre une amine primaire et un aldéhyde. Le premier exemple historique a été reporté par MacDowell et Nelson en 1988, lors de la synthèse de plusieurs cages analogues par condensation entre deux unités tris(2-aminoéthyl)amine et trois dialdehydes aromatiques dans l'éthanol à reflux, pour des rendements atteignant 50 %.⁷¹ Peu après, Cram et son équipe ont décrit la synthèse des hémicarcérands de la même manière (figure III.7).

⁶⁹ S. J. Rowan, S. J. Cantrill, G. R. L. Cousins, J. K. M. Sanders, J. F. Stoddart, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, *41*, 898-952.

⁷⁰ Y. Jin, C. Yu, R. J. Denman, W. Zhang, *Chem. Soc. Rev.*, **2013**, *42*, 6634-6654.

⁷¹ D. MacDowell, J. Nelson, *Tetrahedron Lett.*, **1988**, *29*, 385-386.



Figure III.8 – Premières cages organiques formées par condensation d'imines

En 2006, le groupe de Warmuth reporte une cage octaédrique [6+12] formée en un seul pot par condensation entre un cavitand porteur de quatre aldéhydes et l'éthylènediamine, avec un rendement de 82 %.⁷² En mettant en réaction les mêmes substrats dans différents solvants, son équipe a obtenu deux nouvelles structures : une cage tétraédrique [4+8] dans le THF et une antiprismatique carrée [8+16] dans le dichlorométhane. Pour expliquer ce phénomène, ils avancent l'hypothèse d'une interaction spécifique entre les molécules de solvant et le cavitand, entrainant des compactages différents au sein de la cavité, menant à des produits aux structures dissemblables.



Schéma III.5 – Synthèse en une étape de la cage de Warmuth

Le groupe de Cooper a décrit depuis 2009 une série de cages imines formées par condensation [2+3] et [4+6].⁷³ A l'état solide, ces cages peuvent être désolvatées pour générer une porosité permanente leur permettant d'adsorber des molécules de gaz comme le dihydrogène, le diazote, le méthane et le dioxyde de carbone. La porosité de ces matériaux est issue des cavités internes à ces molécules, mais également des cavités externes, dues à un empilement imparfait de ces cages. Il est possible de moduler cet empilement en modifiant les groupements fonctionnels extérieurs afin de connecter ou

⁷² X. Liu, R. Warmuth, J. Am. Chem. Soc., **2006**, 128, 14120–14127.

⁷³ T. Hasell, A. I. Cooper, *Nat. Rev. Mater.*, **2016**, *1*, 16053.

d'éloigner leur cavité. Ces matériaux, nommés Cages Organiques Poreuses (POC, pour *Porous Organic Cage*) présentent des aires de surface spécifique parfois supérieures à celles d'autres matériaux poreux, tels que les MOFs et les COFs.



Figure III.9 – Modélisation des cages organiques de Cooper (CC = Cooper Cage)

Leurs travaux ont commencé en 2009,⁷⁴ par la synthèse de trois cages imines [4+6] par condensation entre le 1,3,5-triformylbenzène et la 1,2-éthylènediamine, la 1,2-propylènediamine ou le (R,R)-1,2-diaminocyclohexane (initialement reportée par le groupe de Gawronski en 2008).⁷⁵ Après 60 h d'agitation à température ambiante, ils obtiennent ces cages sous forme de solides cristallins, de façon quantitative.



Schéma III.6 – Synthèse des cages CC1, CC2 et CC3 de Cooper par condensation d'imines

⁷⁴ T. Tozawa, J. T. A. Jones, S. I. Swamy, S. Jiang, D. J. Adams, S. Shakespeare, R. Clowes, D. Bradshaw, T. Hasell, S. Y. Chong, C. Tang, S. Thompson, J. Parker, A. Trewin, J. Bacsa, A. M. Z. Slawin, A. Steiner, A. I. Cooper, *Nature Mat.*, **2009**, *8*, 973-978.

⁷⁵ P. Skowronek, J. Gawronski, *Org. Lett.*, **2008**, *10*, 4755–4758.

Ils ont ensuite réalisé des tests d'adsorption de gaz pour démontrer la porosité de ces cristaux. Les cages **CC1** et **CC3** présentent des aires de surface spécifique respectives de $SA_{BET} = 533 \text{ m}^2/\text{g}$ et 624 m²/g. Des études plus détaillées ont ensuite été réalisées pour déterminer l'influence de la géométrie du précurseur. Ils ont découvert que s'ils utilisaient différents diaminoalcanes avec une longueur de chaîne différente, des cages d'assemblage [2+3] ou [4+6] se formaient.⁷⁶ Un effet pair-impair (*odd-even effect*) a été observé : les diamines au nombre d'atomes de carbone pair forment de manière préférentielle des cages [4+6], tandis que celles au nombre de carbones impair forment des cages [2+3].

Des études plus récentes ont décrit la possibilité d'obtenir les cages **CC2** et **CC3** par synthèse sous flux dynamique⁷⁷ (*dynamic flow synthesis*) ou sous activation micro-ondes,⁷⁸ permettant un gain de temps, de rendement et la possibilité d'une montée en échelle.

Le groupe de Mastalerz a également décrit la synthèse d'une série de cages imines [2+3] et [4+6] formées à partir de plateformes triptycènes.⁷⁹ L'équipe publie tout d'abord en 2008 la formation de la cage [4+6] **III.3** en mettant en réaction le triaminotriptycène **III.1** avec le salicyldialdéhyde **III.2** dans le THF.⁸⁰ Obtenue avec un rendement de 58 %, cette cage s'est révélée peu soluble dans les solvants organiques classiques.



Schéma III.7 – Voie d'accès aux cages imines [4+6] de Mastalerz

Ne parvenant pas à l'époque à la caractériser par RMN, ils choisissent alors de réduire les fonctions imines de celle-ci en amines sous l'action du borohydrure de sodium NaBH₄ et obtiennent la cage amine correspondante avec un rendement de 76 %. Son

⁷⁶ K. E. Jelfs, E. G. B. Eden, J. L. Culshaw, S. Shakespeare, E. O. Pyzer-Knapp, H. P. G. Thompson, J. Bacsa, G. M. Day, D. J. Adams, A. I. Cooper, *J. Am. Chem. Soc.*, **2013**, *135*, 9307-9310.

⁷⁷ M. E. Briggs, A. G. Slater, N. Lunt, S. Jiang, M. A. Little, R. L. Greenaway, T. Hasell, C. Battilocchio, S. V. Ley, A. I. Cooper, *Chem. Commun.*, **2015**, *51*, 17390-17393.

⁷⁸ J. Lucero, C. Osuna, J. M. Crawford, M. A. Carreon, *CrystEngComm*, **2019**, *21*, 4534-4537.

⁷⁹ M. Mastalerz, Acc. Chem. Res., **2018**, *51*, 2411–2422.

⁸⁰ M. Mastalerz, *Chem. Commun.*, **2008**, 4756–4758.
groupe publie ensuite les synthèses d'analogues de cette cage, en modifiant l'encombrement stérique du groupement en position *para* à l'hydroxyle du salicyldialdéhyde.⁸¹ Parmi ces analogues, la cage **III.3** initiale est celle présentant l'aire de surface spécifique la plus élevée, avec une valeur de SA_{BET} = 2071 m²/g.

Ils se sont ensuite intéressés à l'influence du groupement hydroxyle du phénol sur la formation de leurs cages.⁸² Les dialdéhydes où le groupement hydroxyle est remplacé par OMe, H et Me ont été utilisés à la place du salicyldialdéhyde initial. Dans chaque cas, la formation de la cage correspondante a été observée par spectrométrie de masse MALDI-TOF, mais les pics associés aux produits attendus étaient négligeables face aux produits intermédiaires de condensation, ce qui marque un fort contraste avec la cage **III.3** où le pic de masse du produit était la seule espèce observée.

Les cages de Mastalerz présentées précédemment ont comme point commun le motif salicyldiimine, avec un ratio entre les motifs imines et hydroxyles de 2:1. Cela signifie qu'une seule imine est stabilisée par liaison hydrogène provenant du groupement hydroxyle, tandis que l'autre est plus susceptible de subir une attaque nucléophile, ce qui peut mener à la réversibilité de la liaison. C'est pourquoi son équipe s'est intéressée par la suite à la synthèse de cages dont le ratio entre les motifs hydroxyles et imines équivaut à 1:1, théoriquement plus stables.

Au cours de ces dernières années, ils ont ainsi mis en réaction le triaminotriptycène **III.1** avec différents di- ou tri-salicylaldéhydes (figure III.10) et ont obtenu les cages [4+6] correspondantes avec un rendement respectif de 63 %,⁸³ 65 %,⁸⁴ 99 % et 10 %.⁸⁵ Le groupe de Mastalerz synthétise des cages dans le but de les employer en tant que matériaux poreux pour le stockage de gaz. Ils ont donc évalué les propriétés d'adsorption de gaz de chacune de ces cages imines, mais aucune ne dépasse l'aire de surface spécifique de la cage initiale, **III.3**.



Figure III.10 – Modules intégrant le motif salicylaldéhyde utilisés par l'équipe de Mastalerz

⁸¹ M. W. Schneider, I. M. Oppel, H. Ott, L. G. Lechner, H.-J. S. Hauswald, R. Stoll, M. Mastalerz, *Chem. Eur. J.*, **2012**, *18*, 836–847.

⁸² M. W. Schneider, *Modulare Synthese von diskreten Porösen Organischen Käfigverbindungen*, Thèse, Ulm, Allemagne, **2014**.

⁸³ M. W. Schneider, H.-J. S. Hauswald, R. Stoll, M. Mastalerz, *Chem. Commun.*, **2012**, *48*, 9861–9863.

⁸⁴ S. M. Elbert, F. Rominger, M. Mastalerz, *Chem. Eur. J.*, **2014**, *20*, 16707-16720.

⁸⁵ M. W. Schneider, I. M. Oppel, M. Mastalerz, *Chem. Eur. J.*, **2012**, *18*, 4156-4160.

b. Formation d'esters boroniques

La condensation de diols et d'acides boroniques a été également largement utilisée pour synthétiser des cages. Le groupe de Mastalerz a également reporté la synthèse d'une cage composée d'esters boroniques résultante de 48 condensations entre les précurseurs triptycènes bis-catéchols et des triacides boroniques.⁸⁶ Les dimensions de cette cage, mesurées d'après sa structure cristalline, atteignent les 3 nm de rayon. Son aire de surface spécifique, d'une valeur de SA_{BET} = 3758 m²/g, représente la plus haute jamais mesurée pour une cage organique. Fait notable, lorsque la position et la nature des chaines R du triptycène sont modifiées, l'équipe est parvenue à synthétiser une cage caténée.⁸⁷



Schéma III.8 – Synthèse de la cage ester boronique [8+12] de Mastalerz

En 2015, le groupe de Beuerle a présenté la synthèse de cages boroniques à partir d'un motif tribenzotriquinacène (TBTQ). En variant la géométrie du diester boronique partenaire (*ortho*, *méta*, *para*) ils ont pu obtenir la formation sélective de trois cages impliquant un nombre de réactifs différent : bipyramide trigonale [3+2], tétrahédrique [4+6] ou cubique [8+12]. De manière générale, il est observé que des réactifs aux angles plus larges mènent à des cages plus grandes.⁸⁸

⁸⁶ G. Zhang, O. Presly, F. White, I. M. Oppel, M. Mastalerz, Angew. Chem. Int. Ed., **2014**, 53, 1516–1520.

⁸⁷ G. Zhang, O. Presly, F. White, I. M. Oppel, M. Mastalerz, Angew. Chem. Int. Ed., **2014**, 53, 5126–5130.

⁸⁸ S. Klotzbach, F. Beuerle, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2015**, *54*, 10356–10360.



Figure III.11 – Synthèse de cages boroniques contrôlée par la géométrie du précurseur

La même année, lwasawa et son groupe présentent trois cages boroxines résultantes de la trimérisation déshydratante entre trois acides boroniques.⁸⁹ Deux d'entre elles sont de taille nanoscopique (1,5 et 2,5 nm). De la même manière que le groupe de Beuerle, ils mettent en avant que la taille des architectures dépend de l'angle de liaison C-B des précurseurs.



Schéma III.9 – Cage boroxine auto-assemblée d'Iwasawa de taille nanométrique

⁸⁹ K. Ono, K. Johmoto, N. Yasuda, H. Uekusa, S. Fujii, M. Kiguchi, N. Iwasawa, *J. Am. Chem. Soc.*, **2015**, *137*, 7015–7018.

4. Modifications *post*-synthétique de cages organiques

Des modifications post-synthétiques ont été employées pour introduire des groupements fonctionnels dans les matériaux issus de la chimie covalente dynamique, comme les COFs et les polymères. Cependant, il n'existe que peu d'exemples dans la littérature concernant les cages organiques. Ces modifications apportent une stabilisation post-réactionnelle des cages en modifiant de manière *endo-* ou *exo*édrale (interne ou externe) les fonctions réversibles utilisées pour les former.

La stratégie la plus communément employée consiste à réduire les fonctions imines en amines sous l'action d'un réducteur, classiquement le borohydrure de sodium NaBH₄. Cette méthode présente l'avantage de renforcer la cage, mais à cause du passage d'une hybridation sp² à sp³ des atomes d'azote, la structure de la cage devient plus flexible. Par conséquent, la cage peut « perdre » sa porosité.

Ghosh et son équipe présentent en 2006 un autre type de modification, exploitant les réactions d'alkylation d'amine pour fonctionnaliser une cage par des groupements anthryles avec un rendement de 60 %.⁹⁰ A l'état cristallin, cette cage a permis à l'équipe de mettre en évidence l'adduit chloroforme-benzène-chloroforme piégé dans des canaux formés par agrégation de six molécules de cages.



Schéma III.10 – Fonctionnalisation des amines de la cage de Ghosh par des fonctions anthryles

En 2010, le groupe de Couty étudie l'effet d'une fonctionnalisation de la cage **III.4** par différents groupements fonctionnels.⁹¹ Ils observent une modification drastique de la structure des cages obtenues : elles se retrouvent étirées et leurs bras rapprochés. Une réduction de la basicité des amines est également observée. Ces deux paramètres

⁹⁰ P. S. Lakshminarayanan, D. K. Kumar, P. Ghosh, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 9600–9601.

⁹¹ N. De Rycke, J. Marrot, F. Couty, O. R. P. David, *Tetrahedron Lett.*, **2010**, *51*, 6521-6525.

semblent être responsables de la perte de capacité de la cage à encapsuler de petites molécules.



Schéma III.11 – Etude des effets de fonctionnalisations de la cage III.4 sur ses propriétés

Le groupe de Mastalerz a reporté lors de la dernière décennie cinq méthodologies pour transformer les imines de leurs cages en d'autres fonctions, plus robustes et fonctionnelles, tout en évitant de perdre en porosité. Ils publient tout d'abord en 2013 la modification de la cage **III.3** par une éthérification de Williamson.⁹² Les six protons phénoliques ont été substitués par cinq groupes différents : méthyle, propyle, allyle, benzyle et 4-nitrobenzyle, menant à cinq nouvelles cages avec des rendements de 12 à 81 %. Ces cages ont été également synthétisées de manière directe, par condensation entre le triaminotriptycène et les salicyldialdéhydes éthérifiés, mais les rendements obtenus étaient bien plus faibles.



Schéma III.12 – Ethérifications de Williamson appliquées à la cage III.3 de Mastalerz

⁹² M.W. Schneider, I.M. Oppel, A. Griffin, M. Mastalerz, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2013**, *52*, 3611-3615.

Ils présentent ensuite en 2017 la transformation d'une cage imine [2+3] en une cage carbamate plus robuste. Cette modification est réalisée en deux étapes : les imines sont tout d'abord réduites en amines secondaires sous l'action du NaBH₄ avec un rendement de 54 %, puis un traitement avec du *N*,*N'*-carbonylbisimidazole (CDI) dans le DMF permet d'accéder à la cage carbamate correspondante avec 62 % de rendement. La cage formée présente une forte stabilité dans des milieux acides et basiques (de pH -1 à 14) et une porosité permanente permettant d'adsorber des quantités raisonnables de CO₂ (11,5 wt% à 273 K et 1 bar).



Schéma III.13 – Transformation des imines de la cage [2+3] de Mastalerz en fonction carbamate

Ils développent ensuite en 2019 une méthode en trois étapes pour transformer des cages imines en cages hydrocarbonées.⁹³ Les imines sont tout d'abord réduites en amines avec du borohydrure de sodium. Les amines obtenues sont ensuite nitrosylées sous l'action du nitrite de *tert*-butyle pour pouvoir finalement réaliser une réaction de Overberger formant les liaisons carbone-carbone. Cette méthodologie leur a permis d'obtenir trois cages hydrocarbonées [2+3], une [4+4] et une [4+6] avec des rendements globaux allant de 1,4 à 24 %.



R=H R=NO **→** 75 %

Schéma III.14 – Méthodologie de transformation de cages imines en cage hydrocarbonées

⁹³ T. H. G. Schick, J. C. Lauer, F. Rominger, M. Mastalerz, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2019**, *58*, 1768-1773.

La même année, ils emploient les conditions de l'oxydation de Pinnick afin de transformer les liaisons imines de la cage [4+6] **III.3** en amides.⁹⁴ Réalisée en une étape, cette réaction atteint 21 % de rendement et la cage formée présente une forte stabilité dans des milieux acides et basiques (pH de -1 à 14,5). Cette robustesse chimique permet davantage de fonctionnalisations sur cette cage dans des conditions dures, comme une bromation ou une nitration.



Schéma III.15 – Oxydation de Pinnick appliquée à la transformation d'une cage imine en amide

La dernière méthodologie en date développée par le groupe de Mastalerz permet de transformer les imines de la même cage [4+6] **III.3** en quinoléines par une réaction de Povarov, avec du phénylacétylène, du triflate de scandium comme acide de Lewis et du chloranile comme oxydant.⁹⁵ La cage quinoléine formée avec un rendement de 25 % présente un caractère halochromique qui a été valorisé pour la détection de vapeurs acides ou basiques.



Schéma III.16 – Transformation de la cage imine III.3 de Mastalerz en cage quinoléine

⁹⁴ A. S. Bhat, S. M. Elbert, W. S. Zhang, F. Rominger, M. Dieckmann, R. R. Schröder, M. Mastalerz, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2019**, *58*, 8819-8823.

⁹⁵ P. E. Alexandre, W. S. Zhang, F. Rominger, S. M. Elbert, R. R. Schröder, M. Mastalerz, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2020**, *59*, 1-6.

En parallèle, Mastalerz et son groupe ont également reporté une modification *post*synthétique de la cage ester boronique [8+12] présentée ci-dessous par métathèse d'alcène. En modifiant le triptycène tetraol de départ afin qu'il soit porteur de quatre alcènes terminaux, ils obtiennent après condensation la cage [8+12] possédant 48 alcènes terminaux. Ces derniers peuvent subir une réaction de métathèse (*24-fold*) formant ainsi un exosquelette hydrocarboné entourant et stabilisant la cage.



Schéma III.17 – Post-fonctionnalisation d'une cage boronique par métathèse d'alcynes

5. Applications

A l'instar des matériaux poreux, le champ d'application des cages organiques est vaste. Le fait qu'elles soient solubles dans les solvants organiques usuels les rend plus pratiques d'utilisation que leurs analogues inorganiques. De la reconnaissance moléculaire à la résolution de molécules chirales,⁹⁶ en passant par les batteries lithium-ion,⁹⁷ les cages organiques se sont démarquées comme des matériaux polyvalents. Ce sous-chapitre nous permet de présenter quelques-unes des applications majeures qu'offrent ces matériaux.

a. Reconnaissance moléculaire

L'intérêt des cages réside principalement dans leurs capacités à interagir avec de petites molécules au sein de leur cavité *via* des interactions non-covalentes. Comme nous l'avons vu avec Lehn ou bien Vögtle, ce sont des hôtes idéaux pour de nombreux invités comme de petits cations, résultats ensuite étendus à d'autres hôtes comme des anions ou des fullerènes, ou encore des entités biologiques.

⁹⁶ T. Hasell, A. I. Cooper, *Nat. Rev. Mater.*, **2016**, *1*, 16053-16079.

⁹⁷ A. Petronico, T. P. Moneypenny, B. G. Nicolau, J. S. Moore, R. G. Nuzzo, A. A. Gewirth, *J. Am. Chem. Soc.*, **2018**, *140*, 7504-7509.

La reconnaissance moléculaire d'ions est toujours d'actualité : l'équipe de Martinez a reporté en 2020 la synthèse en trois étapes d'un hémicryptophane de petite cavité et porteur de trois fonctions urées. Ces deux caractéristiques confèrent à ce récepteur une sélectivité exclusive de l'ion fluoride face aux autres anions halogénés. Ainsi, cette cage se place comme bon candidat pour la détection électrochimique du fluor.⁹⁸



Figure III.12 – Reconnaissance sélective de l'anion fluorure par un hémicryptophane

La même année, Beuerle et son équipe proposent la formation de complexes 1:1 entre une cage boronique [2+3] de géométrie bipyramide trigonale et les fullerènes C_{60} et C_{70} .⁹⁹ Cette encapsulation permet une fonctionnalisation sélective du fullerène C_{60} sur ses parties accessibles *via* les pores de la cage.



Figure III.13 – Fonctionnalisation sélective du C₆₀ par son encapsulation dans une cage

⁹⁸ M. Delecluse, C. Colomban, B. Chatelet, S. Chevallier-Michaud, D. Moraleda, J.P. Dutasta, A. Martinez, *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 4706-4711.

⁹⁹ V. Leonhardt, S. Fimmel, A.M. Krause, F. Beuerle, *Chem. Sci.*, **2020**, *11*, 8409-8415.

En preuve de concept, une sélectivité remarquable a été observée sur le complexe $[C_{60}+cage]$ lors d'une réaction de Prato alors que la réaction menée sur le C_{60} seul n'a mené qu'à des traces de produit désiré. Un relargage de la molécule invitée est ensuite rendu possible par modification du milieu réactionnel, ici par traitement au méthanol.

Les récepteurs moléculaires ont été également étudiés pour la reconnaissance biomoléculaire, mais peu d'espèces arrivent à concurrencer les biomolécules du vivant en ciblant un substrat spécifique dans les milieux biologiques. Le problème réside principalement dans l'encapsulation de molécules polaires, fortement hydratées : le récepteur doit être compétitif face aux molécules d'eau. Davis et son équipe sont malgré tout parvenus à synthétiser en 2020 un récepteur synthétique du glucose.¹⁰⁰ Cette cage présente, en plus d'une cavité de taille idéale, deux points d'accroches distincts : six sites de liaisons hydrogènes (fonctions urées) complétés avec deux sites aromatiques hydrophobes (plateformes benzéniques) capables d'interactions CH- π avec la molécule invitée. En terme de performances, ce récepteur synthétique possède une affinité avec le glucose comparable à celle des lectines, des transporteurs biologiques du glucose.



Figure III.14 – Récepteur du glucose de Davis (à gauche), modélisation du complexe cageglucose (à droite)

¹⁰⁰ R.A. Tromans, T.S. Carter, L. Chabanne, M.P. Crump, H. Li, J.V. Matlock, M.G. Orchard, A.P. Davis, *Nat. Chem.* **2019**, *11*, 52-56.

b. Stabilisation d'espèces instables

La capacité des cages à encapsuler de petites molécules permet également d'isoler des espèces réactives et d'accroître leur longévité.

Warmuth et son équipe ont ainsi reporté en 2012 la synthèse d'un hémicarcérand formé par huit liaisons imines et soluble dans l'eau.¹⁰¹ En plus de reconnaitre sélectivement des molécules invitées suivant leur taille et leur géométrie, cette cage sert de « fiasque » moléculaire pour la génération photochimique à 350 nm de l'oléfine de Bredt (*protoadamantène*) qui est fortement contrainte et du 1-noradamantyldiazométhane dans un ratio 4:1. Ces espèces, instables par nature, ont pu être observées encapsulées pendant plusieurs jours.



Schéma III.18 - Stabilisation d'oléfines de Bredt réactives par encapsulation

En 2017, les groupes de Sessler et Li présentent la synthèse de trois nouvelles cages imines [4+4] avec des rendements de 90 à 99 %.¹⁰² Ces cages présentent une stabilité remarquable. Forts de ce constat, ils décident d'utiliser du phosphore blanc comme *template* lors de la formation de la cage. Le complexe résultant présente une excellente stabilité en solution comme à l'état solide et s'avère inerte lorsqu'il est exposé à l'air, et ce pendant plusieurs mois.



Schéma III.19 – Piégeage du phosphore blanc au sein d'une cage organique

¹⁰¹ Z. Lin, J. Sun, B. Efremovska, R. Warmuth, *Chem. Eur. J.*, **2012**, *18*, 12864-12872.

¹⁰² T. Jiao, L. Chen, D. Yang, X. Li, G. Wu, P. Zeng, A. Zhou, Q. Yin, Y. Pan, B. Wu, X. Hong, X. Kong, V.M. Lynch, J.L. Sessler, H. Li, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2017**, *56*, 14545-14550.

Deux ans plus tard, le groupe de Li reporte la synthèse d'une cage hexacationique par réaction *Click* entre alcynes et azotures pour un rendement de 25 %.¹⁰³ La cage, porteuse de trois fonctions triazoles, peut accueillir et isoler dans sa cavité différentes molécules aromatiques du reste de la solution, leur évitant de réagir avec d'autres substrats également présents en solution. Elle évite par exemple une réaction de Diels-Alder en isolant l'anthracène d'un alcyne électro-déficient, jouant ainsi le rôle d'un groupe protecteur supramoléculaire.



Schéma III.20 – Synthèse de la cage cationique de Li et encapsulation de l'anthracène

c. Nouveaux matériaux poreux

Sous forme solide (amorphes ou cristallines), les cages organiques constituent de bons matériaux poreux, présentant des pores permanents à la fois à l'intérieur des cavités mais également à l'extérieur *via* des réseaux de pores intermoléculaires. Elles sont comparables aux zéolithes et aux structures étendues des MOFs et des COFs de par leur importante aire de surface spécifique, mais elles diffèrent de ces derniers par leur bonne solubilité ce qui permet d'employer leur porosité en solution.

Nous avons déjà présenté les travaux des groupes de Cooper et de Mastalerz sur la formation de cages organiques pour l'adsorption de gaz et les remarquables aires de surface spécifique de leurs matériaux. Nous pouvons toutefois citer quelques exemples d'autres groupes.

En 2020, le groupe de Yuan reporte la préparation d'une série de cages organiques poreuses [2+4], [3+6] et [6+12] par une méthodologie utilisant la chimie réticulaire.¹⁰⁴ Conçues à partir d'une plateforme calix[4]arène portant quatre dialdéhydes, ils obtiennent ces différentes entités en variant la taille et la géométrie de la diamine partenaire. L'équipe propose également un protocole général permettant d'obtenir des cristaux de ces cages d'excellente qualité permettant leur caractérisation par diffraction aux rayons X. Des mesures d'adsorption de gaz ont été réalisées sur ces cristaux : les aires de surface spécifique de ces matériaux présentent en moyenne une valeur de 1000 m²/g, atteignant jusqu'à 2803 m²/g pour l'une d'entre elle. Cette valeur représente un record pour une cage organique poreuse synthétisée par condensation d'imines.

¹⁰³ C. Zhang, H. Wang, J. Zhong, Y. Lei, R. Du, Y. Zhang, L. Shen, T. Jiao, Y. Zhu, H. Zhu, H. Li, H. Li, *Sci. Adv.*, **2019**, *5*, eaax6707.

¹⁰⁴ K. Su, W. Wang, S. Du, C. Ji, M. Zhou, D. Yuan, *J. Am. Chem. Soc.*, **2020**, *142*, 18060-18072.



Figure III.15 – Différentes architectures de cages organiques obtenues par chimie réticulaire

En 2021, le groupe de Liu publie en collaboration avec celui de Cooper la première investigation expérimentale de cages organiques poreuses pour la capture de dioxyde de soufre, un polluant atmosphérique difficile à piéger.¹⁰⁵ Parmi les cages testées, une cage portant des amines tertiaires s'est démarquée : elle présente une absorption de SO₂ de 13,78 mmol/g, une valeur rivalisant avec celles des meilleurs MOFs et polymères de la littérature. Le dioxyde de soufre peut être relibéré et la cage recyclée très facilement.



Schéma III.21 – Encapsulation puis relargage de dioxyde de soufre

d. Catalyse en milieu confiné

De par leur cavité et la possibilité d'intégrer un ou plusieurs centres réactifs en leur sein, les cages organiques se présentent comme de potentielles enzymes artificielles capables de catalyser des réactions en milieu confiné. Nous présenterons dans cette sous-partie quelques exemples de molécules poreuses pour l'organocatalyse, la métallo-catalyse s'éloignant de mon sujet de recherche.

¹⁰⁵ E. Martinez-Ahumada, D. He, V. Berryman, A. Lopez-Olvera, M. Hernandez, V. Jancik, V. Martis, M. A. Vera, E. Lima, D. J. Parker, A. I. Cooper, I. A. Ibarra, M. Liu, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2021**, *60*, 17556-17563.

Le premier exemple a été reporté en 1983 par Manimaran et son équipe.¹⁰⁶ Ils valorisent la capacité du cucurbiturile à encapsuler les ions ammoniums dans sa cavité en l'exploitant pour favoriser une réaction de cycloaddition entre un alcyne et un azoture. Ces deux substrats portent chacun une fonction ammonium et de ce fait, sont naturellement encapsulés au sein du cucurbiturile. Ce confinement des réactifs permet d'accélérer la formation du triazole d'un facteur de 5,5 x 10^4 , et contrôle également la régiosélectivité de la réaction.



Schéma III.22 – Cycloaddition alcyne-azoture catalysée par le cucurbiturile

A l'aide de son équipe, Rebek Jr a décrit la synthèse du cavitand **III.5** dérivé d'un résorcinarène, fonctionnalisé par un triacide de Kemp.¹⁰⁷ Cette macromolécule associe une cavité ouverte à une fonction acide carboxylique dirigée vers son centre, lui permettant de catalyser une réaction de cyclisation intramoléculaire de l'époxyde-alcool **III.6**. La régiosélectivité observée lors de la réaction est justifiée d'après les auteurs par un repliement spécifique du substrat au sein de la cavité.



Schéma III.23 – Catalyse de la cyclisation intramoléculaire de l'époxyde-alcool par le cavitand de Rebek

¹⁰⁶ W. L. Mock, T. A. Irra, J. P. Wepsiec, T. L. Manimaran, *J. Org. Chem.*, **1983**, *48*, 3619-3620.

¹⁰⁷ S. R. Shenoy, F. R. P. Crisostomo, T. Iwasawa, J. Rebek Jr., J. Am. Chem. Soc., **2008**, 130, 5658–5659.

A partir de 2001, l'équipe de Martinez et Dutasta s'est intéressée à l'encapsulation du proazaphosphatrane, également appelé super-base de Verkade, au sein de différents hémicryptophanes.¹⁰⁸ Ce motif, connu pour être un bon organocatalyseur basique ou nucléophile, voit sa basicité et sa capacité de transfert de proton largement affectées lorsqu'il est encapsulé. La super-base confinée **III.8** a été évaluée comme organocatalyseur dans des réactions de Diels-Alder, et a révélé une activité catalytique dépendante de la nature du substrat choisi. Ainsi, la cage catalytique présente un excès diastéréomérique bien plus important que son analogue ouvert, **III.9**.



Schéma III.24 – Comparaison de l'activité catalytique d'une superbase de Verkade confinée et son analogue ouvert pour une réaction de Diels-Alder

Le groupe de Wang décrit en 2017 la préparation de deux cages organiques **Ec1** et **Ec2** avec trois fonctions alcool pointant à l'intérieur de leur cavité, et leur utilisation en tant que mimique d'un puits oxyanion (*oxianion hole*, cavité dans la structure d'une enzyme stabilisant l'état de transition d'une réaction) pour des réactions de Friedel-Crafts.¹⁰⁹

¹⁰⁸ P. D. Raytchev, A. Martinez, H. Gornitzka, J.-P. Dutasta, *J. Am. Chem. Soc.*, **2011**, *133*, 2157-2159.

¹⁰⁹ H.-Y. Cen, M. Gou, J.-B. Wang, *Chemm. Commun.*, **2017**, *53*, 3524-3526.





Ces catalyseurs présentent d'excellentes activités catalytique (jusqu'à 86 % de rendement) et des sélectivités variables selon la taille des substrats engagés.

Tiefenbacher et son équipe reportent entre 2019 et 2020, trois utilisations de la capsule hexamérique résorcinarène auto-assemblée **III.10** comme catalyseur dans des réactions de cyclisation « tête-à-queue » (*head-to-tail*) de terpènes.^{110,111,112} Cette capsule est capable de stabiliser des espèces cationiques à l'aide d'interactions π -cation et a permis, entre autre, de réaliser la séquence en cascade par cyclisation-réarrangement du cyclofarnésyl-pyrophosphate **III.11** en isolongifolène **III.12**.



Schéma III.26 – Auto-assemblage de la cage hexamérique de Tiefenbacher et application pour la synthèse de l'isolongifolène

¹¹⁰ Q. Zhan, K. Tiefenbacher, *Nat. Chem.*, **2019**, *7*, 197-202.

¹¹¹ Q. Zhang, J. Rinkel, B. Goldfuss, J. S. Dickschat, K. Tiefenbacher, *Nat. Catal.*, **2019**, *1*, 609-615.

¹¹² Q. Zhang, K. Tiefenbacher, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2020**, *58*, 12688-12695.

6. Contexte

Au laboratoire, l'équipe a développé ces dernières années une expertise sur la chimie des cages organiques. Cette thématique a débuté en 2009 avec la synthèse en une étape de la cage imine chirale **III.13** et l'étude de ses propriétés de complexation des cations métalliques.¹¹³



Shéma III.27 – Formation en un seul pot de la cage chirale III.13 catalysée par du cuivre(I)

Le laboratoire présente la même année la version dimérique de cette cage, **III.16**, synthétisée à l'aide du ligand **III.14** et du module tétrakisamine **III.15**.¹¹⁴



Schéma III.28 – Formation de la cage dimérique III.16 par condensation d'imines

Durant ses travaux de thèse, le Dr Nicolas De Rycke a étudié les effets d'une *post*fonctionnalisation de plusieurs cages organiques sur leur conformation et leurs propriétés physicochimiques.⁹¹

Il s'est ensuite intéressé à la synthèse d'une cage active, **III.17**, capable de catalyser des réactions de Henry entre aldéhydes et nitroalcanes en présence de cuivre(II).¹¹⁵ Il a pu mettre en évidence une sélectivité de la cage vis-à-vis de la taille des substrats testés.

¹¹³ V. Steinmetz, F. Couty, O. R. P. David, *Chem. Commun.*, **2009**, *3*, 343-345.

¹¹⁴ F. Couty, O. R. P. David, *Synlett*, **2009**, *12*, 1945-1948.

¹¹⁵ N. De Rycke, F. Couty, O. R. P. David, *Tetrahedron Lett.*, **2012**, *53*, 462-466.



Figure III.16 – Réaction de Henry catalysée par le complexe III.17-cuive(II)

Enfin, il s'est efforcé de réaliser deux cages inspirées de celle de Warmuth⁷² intégrant le motif résorcinarène **III.18**.¹¹⁶ La première, chirale, incorpore quatre ligands dérivés du (*S*)-BINOL. La seconde est formée avec quatre motifs analogues à la DMAP, avec pour objectif d'obtenir une cage organocatalytique. Les études sur cette dernière n'ont finalement pas abouti, la cage imine formée ayant une stabilité modérée et se dégradant lors des tentatives de réduction des imines en amines.



Schéma III.29 – Synthèse des cages résorcinarènes chirale III.19 et organocatalytique III.20

Le Dr Vincent Barbier a poursuivi cette thématique durant sa thèse, soutenue en 2016.¹¹⁷ II a conçu de nouveaux modules di- et tritopiques afin d'obtenir des cages organiques originales aux cavités plus spacieuses, et dans certains cas chirales. Il a notamment développé la trisaniline **III.22**, un analogue de la trisamine **III.21** communément employée dans la littérature comme ligand pour les cages imines. De plus, il a conçu le trisaldéhyde **III.24** analogue à **III.22** ainsi que les dialdéhydes dérivés du BINOL, en version chirale (*S*) **III.25** et (*R*) **III.26** et achirale **III.27**.

¹¹⁶ N. De Rycke, *Nouveaux analogues de la DMAP : synthèse et réactivité*, Thèse, Université de Versailles St Quentin, **2011**.

¹¹⁷ V. Barbier, *Innovation en organocatalyse : réactivité, méthodologie et chimie supramoléculaire*, Thèse, Université Paris-Saclay, **2016**.

a) Module trisamine "classique"



Figure III.17 – a) Comparaison du nouveau module trisaniline avec la trisamine classique, b) représentation des dialdéhydes dérivés du BINOL

Il a ainsi été en mesure d'obtenir la cage amine [2+3] **III.27** après condensation d'imines et réduction en amines. De plus, il a synthétisé une série de cages chirales à partir des dialdéhydes chiraux dérivés du BINOL. Dans le cas de la cage **III.30**, il n'est pas parvenu à isoler et caractériser le produit attendu, même si le suivi par RMN ¹H du milieu réactionnel semble indiquer sa formation incomplète. La fin de son contrat doctoral approchant, le Dr Barbier n'a pu achever ces travaux.



Figure III.18 – Cages imines [2+3] issues des dialdéhydes chiraux dérivés du BINOL

II. SYNTHESE ET CARACTERISATION DE CAGES ORGANIQUES [2+3]

1. Optimisation de la condensation réversible d'imines

Mes travaux de thèse sont donc en continuité directe avec ceux de mes prédécesseurs, dans l'objectif de valoriser les modules di- et tritopiques **III.24** à **III.27** à travers la synthèse et la caractérisation de nouvelles cages organiques. Pour ce faire, nous avons tout d'abord reproduit ces résultats afin d'en cerner les limitations et éventuellement trouver des points d'amélioration.

a. Synthèse de la plateforme trisaniline

Dans un premier temps, nous avons à nouveau synthétisé la plateforme trisaniline **III.22**. Celle-ci peut être obtenue en deux étapes à partir d'une réaction de Friedel-Crafts entre 1 équivalent de mésitylène et 3,3 équivalents de chlorure de nitrobenzyle, en présence de chlorure de zinc comme acide de Lewis. Obtenu avec un rendement de 65 %, l'intermédiaire **III.33** est alors engagé dans une réaction d'hydrogénation des fonctions nitro à l'aide de dihydrogène gazeux et de palladium sur charbon avec un rendement de 96 %. Lorsque nous avons monté la réaction en échelle (40 grammes), des difficultés durant la seconde étape ont été rencontrées ; en remplaçant la source d'hydrogène par de l'hydrazine, la trisaniline attendue a pu être isolée quantitativement de façon reproductible.



Schéma III.30 – Synthèse du module trisaniline III.22

b. Auto-assemblage [2+3] et réduction

Nous avons ensuite engagé cette plateforme dans des réactions de condensation d'imines avec deux dialdéhydes commerciaux simples : l'isophtalaldéhyde **III.34** et la pyridine 2,6-dicarboxaldéhyde **III.35**, afin d'obtenir les cages correspondantes. Le

protocole employé est similaire à ceux reportés dans la littérature¹¹⁸ : les réactifs (1 équiv. de trisamine pour 1,5 équiv. de bis-aldéhyde) sont dissous dans un mélange chloroforme/méthanol deutérés 9 :1 avec une concentration de 0,02 M, et agités à température ambiante pendant deux jours. La formation des imines est suivie par RMN ¹H.

Dans le cas de l'isophtalaldéhyde, nous observons une conversion lente des réactifs, au profit tout d'abord d'une entité imine. Lorsque les temps de réaction sont étendus, le milieu réactionnel devient plus complexe : de nouveaux produits apparaissent en solution ainsi que sous forme de précipité insoluble. Nous supposons que la réversibilité des imines tend à long terme vers la génération de polymères. Du fait de leur insolubilité, la formation de ces espèces oligomériques/polymériques déplace l'équilibre réactionnel en défaveur de la cage.

Concernant la pyridine 2,6-dicarboxaldéhyde, la formation d'une entité imine est observée par RMN de manière quantitative après deux jours d'agitation. Des traces de précipité insoluble apparaissent également dans le milieu réactionnel, et celui-ci devient majoritaire lorsque le temps de réaction est étendu au-delà de 48 heures.





L'étape d'isolement de la cage imine pyridine **III.37** est délicate, au même titre que celle les cages organiques en général. La faible solubilité de ces entités dans des solvants organiques classiques (méthanol, acétate d'éthyle) ainsi que la faible résistance des imines face à un milieu acide rendent les chromatographies sur gel de silice non-envisageables. Au laboratoire, l'équipe a contourné ce problème en deux étapes. Après avoir filtré le milieu réactionnel des précipités indésirables, le solvant est concentré à l'évaporateur rotatif à température ambiante afin d'éliminer le chloroforme et éviter toute dégradation du produit par polymérisation. Insoluble dans le méthanol, la cage précipite et peut être récupérée par filtration et lavages au méthanol. Simple pour éliminer les traces résiduelles des réactifs, cette solution n'est toutefois pas si avantageuse car elle ne permet pas d'obtenir le produit sous forme pure débarrassé des oligomères.

¹¹⁸ M. E. Briggs, A. I. Cooper, *Chem. Mater.*, **2017**, *29*, 149-157.

Afin de stopper la réversibilité des imines et d'obtenir une cage pure, il est préférable d'engager le milieu réactionnel directement dans une réaction de réduction des imines en amines. L'ajout d'un large excès de borohydrure de sodium (50 équivalents) suivi d'un traitement par HCl dans le méthanol pendant plus d'une semaine permet d'obtenir la cage **III.23** avec un rendement de 65 % en deux étapes.



Schéma III.32 – Réduction des imines de la cage pyridine III.37

Pour s'affranchir de l'étape fastidieuse d'évaporation, nous avons cherché une solution pour isoler la cage imine plus facilement. Il s'avère que l'ajout d'un excès de pentane dans le milieu réactionnel permet de faire précipiter le produit désiré seul, les impuretés restant quant à elles en solution. Après filtration et lavages, le produit est isolé et peut être conservé sous forme solide sans dégradation apparente.

c. Nouveaux modules bis-aldéhydes

Nous avons ensuite conçu deux nouveaux bis-aldéhydes, **III.38** et **III.39**, analogues aux précédents et porteurs d'une chaîne alkyle allongée. Cette modification apporte un gain de solubilité aux molécules, et est de ce fait censée améliorer celle de la cage.

Les synthèses sont très grandement inspirées de celles de la littérature, aussi bien pour le dérivé pyridine,¹¹⁹ que phénol.¹²⁰

¹¹⁹ Y. Nakamura, T. Ohta, Y. Oe, *Chem. Lett.*, **2018**, *47*, 288-291.

¹²⁰ P. Wang, C. N. Moorrefield, G. R. Newkome, *Org. Lett.*, **2004**, *6*, 1197-1200.



Schéma III.33 – Synthèses des modules bis-aldéhydes phényle-OC₁₂ III.38 et pyridine-OC₁₂ III.39

Les bis-aldéhydes ont alors été engagés dans des réactions de condensation, suivant les mêmes conditions réactionnelles. Contrairement à l'isophtalaldéhyde, le bisaldéhyde **III.38** réagit favorablement avec la trisaniline **III.22**. Le suivi par RMN ¹H indique une consommation totale des réactifs, et la formation majoritaire d'une entité imine. Des traces d'impuretés restent toutefois présentes en solution et sous forme de précipité. Concernant le dialdéhyde **III.39**, une conversion complète des réactifs est observée après moins de deux jours d'agitation à température ambiante.



Schéma III.34 – Condensation d'imine des nouveaux modules bis-aldéhydes avec la plateforme trisaniline

Les cages imines obtenues ont alors été réduites sous forme amine, dans les conditions de réduction énoncées plus haut. Les rendements obtenus pour les cages amines **III.42** et **III.43** sont corrects : de 48 % et 81 %, respectivement. On peut noter que la décomplexation des adduits amine-boranes est bien plus facile dans ce cas, probablement due à la nature moins nucléophile de l'aniline substituée après réduction.



Schéma III.35 – Réduction des imines des nouvelles cages III.40 et III.41

d. Condensation d'imines par activation micro-ondes

Encouragés par ces résultats prometteurs, nous avons alors cherché à améliorer le paramètre qui, selon nous, était limitant d'un point de vue pratique : le temps de formation de ces molécules. Bien que ces durées soient raisonnables, il apparait ponctuellement dans la littérature des synthèses de cages plus courtes, à l'aide d'une légère modification des conditions réactionnelles. Notre premier choix d'optimisation s'est porté vers l'ajout d'une quantité catalytique (une goutte) d'acide trifluoroacétique. Connu pour accélérer l'équilibration lors de la condensation d'imines des cages organiques, ce catalyseur s'est toutefois montré inefficace dans notre cas. Nous avons alors modifié le solvant : le THF apparait comme une bonne alternative au chloroforme pour la synthèse de cages imines [4+6]⁸⁰ tandis que nos cages imines sont solubles dans le tétrachloroéthane. Aucune amélioration n'a été observée lorsque le tétrachloroéthane a été utilisé; le tétrahydrofurane s'est révélé inopérant du fait d'une moindre solubilité des réactifs. Nous nous sommes alors tournés vers un dernier paramètre : la concentration des réactifs en solution. Les essais de synthèse à haute dilution (0,002 M) ont bien mené à la formation des cages, mais avec des temps de réaction étendus et sans amélioration notable du rendement. A l'inverse, les synthèses lancées à plus haute concentration favorisaient la formation de précipités insolubles, comme attendu.

Il s'avère qu'en 2019, l'équipe de Carreon a reporté une nouvelle méthodologie de synthèse de cages imines [4+6], assistée par activation micro-ondes. Cette approche leur permet d'obtenir ces entités en moins de 30 minutes, contre plusieurs jours avec la méthode classique. Intrigués par ces résultats, nous avons naturellement appliqué cette méthode d'activation à nos substrats. Les conditions retenues étaient les suivantes : chauffage à 100 °C avec une puissance de 400 W, pendant 5 minutes. Ce protocole s'est révélé parfaitement adapté : les cages **III.37**, **III.40** et **III.41** ont été obtenues quantitativement d'après les spectres RMN ¹H des milieux réactionnels. Aucune trace de précipité n'a été observée. De plus, la méthode a permis la formation de la cage **III.36** issue de l'isophtalaldéhyde, alors que cette condensation s'était toujours révélée infructueuse en présence de la trisaniline dans les conditions « classiques ».



Schéma III.36 – Formation des cages imines [2+3] par activation micro-ondes

Les cages imines ont ensuite été réduites sous forme amines, afin d'obtenir des structures stables en solution. Pour cela, nous avons conduit directement la séquence condensation-réduction sans purification intermédiaire. Les rendements obtenus sont excellents : les cages amines phényle **III.44** et phényle-OC₁₂ **III.42** sont isolées avec 75 et 99 % de rendement ; celles amines pyridine **III.23** et pyridine-OC₁₂ **III.43** avec 86 et 83 % de rendement, respectivement. Il est important de noter que les cages amines phényle **III.44** et phényle-OC₁₂**III.42** présentent une très faible solubilité dans les solvants organiques conventionnels, rendant les techniques de caractérisations par RMN et masse fastidieuses.



Schéma III.37 – Réduction des cages imines obtenues par activation micro-ondes

La condensation sous micro-ondes permet d'obtenir des cages de façon plus propre, plus rapide et permet également d'accéder à des structures dont la condensation était problématique dans les conditions standards à température ambiante.



2. Caractérisations des cages imines [2+3]

Nous avons ensuite cherché à déterminer les dimensions de nos cages, en prenant comme modèle la cage imine phényle **III.36**, afin d'estimer sa conformation, le volume disponible au sein de sa cavité et la taille des molécules invitées qui peuvent y être encapsulées. Pour cela, nous nous sommes appuyés sur différentes expériences, théoriques et expérimentales.

a. Calculs théoriques

En premier lieu, une modélisation de la structure tridimensionnelle de l'entité a été réalisée par calcul DFT à l'aide du logiciel Gaussian. La méthode de calcul choisie est composée de la fonctionnelle B3LYP avec la base associée 6-31G(d), un système communément utilisée pour estimer les structures de cages organiques.^{121,122}

Nous avons choisi de modéliser deux conformations possibles de cette cage : l'une où chaque fonction imine pointe vers le centre de la cavité, l'autre où les imines sont dirigées vers l'extérieur.

La structure obtenue pour le conformère « imines intérieures » est représentée dans le schéma III.20 ci-dessous. La cage possède une hauteur de 1,46 nm, le diamètre du cercle inscrit dans le triangle formé par les extrémités de ses trois bras s'élève à 0,98 nm (estimation du diamètre de la cavité) et le diamètre de son cercle circonscrit est de 1,96 nm (estimation de la taille de la cage).



Figure III.19 – Structure du conformère « imines intérieures » obtenue par calcul DFT

¹²¹ J. C. Lauer, Z. Pang, P. Janβen, F. Rominger, T. Kirschbaum, M. Elstner, M. Mastalerz, *ChemistryOpen*, **2020**, *9*, 183-190.

¹²² E. O. Pyzer-Knapp, H. P. G. Thompson, F. Schiffmann, K. E. Jelfs, S. Y. Chong, M. A. Little, A. I. Cooper, G. M. Day, *Chem. Sci.*, **2014**, *5*, 2235-2245.

Pour le conformère « imines extérieures », les dimensions se trouvent logiquement modifiées : la cage gagne en hauteur, atteignant les 1,71 nm, tandis que les diamètres des cercles inscrit et circonscrit au triangle diminuent = 0,82 nm et 1,64 nm, respectivement.



Figure III.20 – Structure du conformère « imines extérieures » obtenue par calcul DFT

b. Expérience RMN DOSY

Nous avons ensuite réalisé une expérience de RMN DOSY, afin de comparer les valeurs théoriques obtenues avec des valeurs expérimentales. La méthode de RMN DOSY, pour *Diffusion Ordered SprectroscopY*, est un outil puissant pour estimer les dimensions des cages. Cette expérience 2D peut séparer les signaux RMN de différentes espèces présentes dans une même solution à l'aide de leur coefficient de diffusion spécifique, noté D. En résolvant l'équation de Stokes-Einstein à l'aide de cette valeur, nous pouvons déterminer le rayon solvodynamique r_s de la cage (ou rayon de Stokes, le rayon d'une sphère diffusant à la même vitesse dans le solvant considéré).

Equation III.1

$$D = \frac{k_{\rm B}T}{c\pi\eta r_{\rm s}}$$
 soit $r_{\rm s} = \frac{k_{\rm B}T}{6\pi\eta D}$

- Où D : le coefficient de diffusion $(m^2.s^{-1})$ k_B : la constante de Boltzmann $(1,380649.10^{-23} m^2.kg.s^{-2}.K^{-1})^{123}$ T : la température (K) c : le facteur de taille (de 6 pour une sphère dite dure)
 - η : le coefficient de viscosité du solvant (kg.m⁻¹.s⁻¹)
 - r_{s} : le rayon solvodynamique de l'analyte (m) $% r_{s}$

¹²³ Bureau international des poids et mesures, *Comptes rendus de la 26^e réunion de la Conférence générale des poids et mesures*, Versailles, **novembre 2018**.

Il faut toutefois prendre en compte que l'équation de Stokes-Einstein se base sur l'hypothèse que l'analyte est de taille colloïdale, c'est-à-dire que son rayon est considéré comme supérieur à 1,5 nm. Cependant, si le rayon de l'analyte est inférieur à cette valeur, le facteur de taille c doit être remplacé par c', le facteur de taille affiné, dont la formule est décrite ci-dessous.^{124,125}

Equation III.2

$$c' = \frac{6}{1 + 0.695(\frac{r_{solv}}{r_s})^{2,234}}$$

Où r_{solv} : le rayon du solvant (nm) r_s : le rayon solvodynamique de l'analyte (nm)

Cette modification semi-empirique de l'équation de Stokes-Einstein proposée par le groupe de Chen mène au rayon solvodynamique corrigé r_{s} ' de l'analyte, dont la formule est :

Equation III.3

$$r_{s}' = \frac{k_{\rm B}T}{\left(\frac{6}{\left(\frac{6}{1+0.695\left(\frac{r_{\rm solv}}{r_{\rm s}}\right)^{2,234}}\right)}\pi\eta D}$$

Les études par expériences DOSY qui seront présentées dans ce chapitre sont réalisées dans du DMSO-d₆ ou du tétrachloroéthane deutéré ($C_2D_2Cl_4$), deux solvants à viscosité évelvée et capables de solubiliser nos entités. La littérature indique pour ces molécules les coefficients de viscosité et les rayons suivants¹²⁶ :

 $\eta_{\text{DMSO-d}_6} = 2,19.10^{-3} \text{ kg.m}^{-1}.\text{s}^{-1} (\text{à } 298 \text{ K})^{127} \\ \eta_{\text{C}_2\text{D}_2\text{Cl}_4} = 1,6931.10^{-3} \text{ kg.m}^{-1}.\text{s}^{-1} (\text{à } 294 \text{ K})^{128} \\ R_{\text{C}_2\text{D}_2\text{Cl}_4} = 0,4044 \text{ nm}$

D'après le spectre obtenu par RMN DOSY à 294 K de la cage imine phényle **III.36**, un signal de solvant est observé, celui du tétrachloroéthane. Le coefficient de diffusion D_{imine} mesuré pour la cage imine est de 1,87.10⁻¹⁰ m².s⁻¹. D'après l'équation de Stokes-Einstein **III.1**, le rayon solvodynamique de la cage **III.36** est de 0,69 nm. Selon l'équation modifiée **III.3**, le rayon solvodynamique corrigé atteint 0,83 nm, soit un diamètre corrigé de 1,67 nm. La valeur corrigée obtenue correspond ainsi au second conformère modélisé précédemment, et semble donc indiquer que la cage adopte préférentiellement une

¹²⁴ H.-C. Chen, S.-H. Chen, J. Phys. Chem., **1984**, 88, 5118-5121.

¹²⁵ A. Macchioni, G. Ciancaleoni, C. Zuccaccia, D. Zuccaccia, *Chem. Soc. Rev.*, **2008**, 37, 479-489.

¹²⁶ C. L. Yaws, *Thermophysical properties of chemicals and hydrocarbons*, William Andrew, **2014**.

¹²⁷ R. Evans, Z. Deng, A. K. Rogerson, A. S. McLachlan, J. J. Richards, M. Nilsson, G. A. Morris, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2013**, *52*, 3199-3202.

¹²⁸ S. Ivanova, E. Köster, J. J. Holstein, N. Keller, G. H. Clever, T. Bein, F. Beuerle, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2021**, *60*, 17455-17463.

conformation dans laquelle chacune des ses imines est orientée vers l'extérieur de la cavité.



Figure III.21 – Expérience DOSY sur la cage III.36

c. Cristallographie

Nous avons été agréablement surpris d'obtenir des cristaux de cette cage d'une qualité suffisante pour résoudre sa structure par diffraction des rayons X. Ils ont « poussé » durant quatre semaines dans un tube RMN, en solution dans du tétrachloroéthane deutéré en présence de traces de méthanol et chloroforme. La cage cristallise dans le système cristallin trigonal. Le motif récurrent est composé de six cages partageant leur cavité et créant ainsi une cavité hexagonale commune d'une largeur d'environ 0,8 nm. Il est intéressant de noter qu'une seconde cavité est également présente, formée à l'extérieur de celle des cages et d'une taille d'environ 1 nm.

Chaque molécule de cage est associée à une molécule de tétrachloroéthane par une interaction CH- π (distance H – noyau aromatique moyenne ~2,5 Å). Ici, l'orientation des imines diffère quelque peu de nos prédictions : deux imines pointent vers l'intérieur de la cavité tandis que les quatre autres sont dirigées vers l'extérieur.



Figure III.22 – Structure cristalline de la cage **III.36**. Complexe cage-solvant (à gauche). Maille partielle (à droite)

Les deux cavités distinctes présentes au sein de la structure placent ce cristal comme un potentiel matériau poreux aux applications intéressantes, comme l'adsorption sélective de gaz ou la séparation de liquides de tailles différentes.¹²⁹

1. *Post*-fonctionnalisation des cages imines [2+3]

La mauvaise stabilité en solution de nos cages imines est un facteur limitant pour des applications en chimie supramoléculaire, telles que la reconnaissance moléculaire ou la catalyse.

Concernant les cages organiques réduites, il est important de noter que la plus grande liberté autour des fonctions amines (passant d'une hybridation sp² à sp³) conduit à un repliement de la structure tridimensionnelle de la molécule. Concrètement, cela signifie une diminution de la taille de la cavité, rendant plus difficile l'encapsulation de molécules invitées. Ce repliement a été simulé par calculs DFT en utilisant la fonctionnelle/base B3LYP/6-31G(d)), à l'aide du logiciel Gaussian. Les structures des cages imine III.36 (à gauche) et amine III.44 (à droite) sont comparées dans la figure **III.19**.

¹²⁹ A. He, Z. Jiang, Y. Wu, H. Hussain, J. Rawle, M. E. Briggs, M. A. Little, A. G. Livingston, A. I. Cooper, *Nat. Mater.*, **2022**, https://doi.org/10.1038/s41563-021-01168-z.



Figure III.23 – Modélisations par calculs DFT des cages imine III.36 et amine III.44

La hauteur mesurée pour la cage amine est de 1,5 nm, tandis celle de la cage imine est légèrement inférieure : 1,46 nm. Le diamètre des cavités est estimé en utilisant le diamètre du cercle inscrit dans le triangle formé par les extrémités des trois bras de la cage. Ainsi, le diamètre de la cavité de la cage amine est de 0,76 nm, contre 0,98 nm pour la cage imine.

De ce fait, nous nous sommes intéressés à d'autres méthodologies de *post*fonctionnalisation de nos cages imines, nous permettant à la fois de conserver la structure de leur cavité et d'y ajouter des fonctions chimiques d'intérêt pour induire une meilleure solubilité ainsi que pour la reconnaissance moléculaire ou la catalyse. Comme mentionné dans la première partie de ce chapitre, l'équipe de Mastalerz a reporté ces dernières années de nombreuses méthodologies de post-fonctionnalisation de cages organiques à « structure persistante ».

En premier lieu, nous nous sommes intéressés à la transformation des imines en fonctions quinoléines.⁹⁵ Adaptée de la réaction de Povarov, cette méthodologie permet d'obtenir en une étape une cage robuste et fonctionnelle. Cependant, après deux essais non-concluants sur de petites quantités de la cage imine pyridine-OC₁₂ **III.41**, nous nous sommes orientés vers une nouvelle transformation. De nombreuses méthodologies de transformations des liaisons imines des charpentes organiques covalentes (COF, pour *Covalent Organic Framework*) sont disponibles dans la littérature. L'une d'entre elles, la transformation d'imine en thiazole, a retenu notre attention.¹³⁰ A haute température, le soufre élémentaire réagit avec les imines aromatiques pour donner un thioamide, qui subit une cyclisation oxydante et permet d'obtenir le thiazole correspondant. Cependant, une dégradation du milieu réactionnel est observée lorsque la cage **III.41** est engagée dans cette réaction. Une voie alternative consiste à synthétiser le thiazole directement à partir de l'aldéhyde et de l'amine, en présence de NH₄SCN comme source de soufre. Les conditions appliquées mènent à des mélanges complexes inexploitables.

¹³⁰ F. Haase, E. Troschke, G. Savasci, T. Banerjee, V. Duppel, S. Dörfler, M. M. J. Grundei, A. M. Burow, C. Ochsenfeld, S. Kaskel, B. V. Lotsch, *Nat. Comm.*, **2018**, *9*, 2600.



Schéma III.38 – Tentatives de transformation des imines de la cage III.41

L'oxydation des fonctions imines d'une cage en amides a ensuite aiguisé notre intérêt. Les amides étant de bons donneurs de liaisons hydrogène, cela permettrait à nos cages d'avoir de meilleures interactions non-covalentes avec des substrats adaptés.

Nous avons ainsi appliqué les conditions d'oxydation dite de Pinnick aux cages imines phényle **III.36** et pyridine **III.37**. La cage choisie est placée en suspension dans le THF. Un large excès (100 équiv.) de 2-méthyle-2-butène est en premier lieu ajouté, avec pour rôle de piéger l'acide hypochloreux formé au cours de la réaction. NaClO₂ est utilisé comme oxydant (60 équiv.) et la réaction est réalisée en présence d'un tampon de dihydrogénophosphate de sodium. Après une nuit d'agitation à température ambiante, la réaction est traitée par lavages aqueux, précipitation par pentane et lavages méthanoliques. Le produit brut réactionnel est enfin recristallisé dans du DMSO. Une fois les cristaux récoltés, une recristallisation supplémentaire est possible avec les eaux-mères précédentes après concentration et chauffage de la solution, permettant d'obtenir à nouveaux des cristaux de la cage sous forme pure. Les cages amides **III.45** et **III.46** ont ainsi été obtenues avec des rendements respectifs de 41 et 45 %. Ces rendements paraissent à première vue moyen, mais il est bon de noter qu'ils correspondent en réalité à l'oxydation parallèle de six fonctions imines pour une molécule de cage, soit un rendement par fonction de 86,2 % et 87,5 % respectivement.



Schéma III.39 – Oxydation de Pinnick appliquée aux cages imines III.36 et III.37

Au cours de la rédaction de ce manuscrit, un nouveau protocole permettant de transformer des fonctions imines en amides a été décrit par le groupe de Zhao.¹³¹ Cette méthode, qui utilise du KHSO₅ comme oxydant, a été appliquée à sept COFs porteurs de fonctions imines : les COFs-amides correspondants ont été obtenus de manière quantitative après 5 heures de réaction. Si le temps nous le permet, nous mettrons à l'épreuve ce protocole sur nos cages imines afin de comparer son efficacité face à l'oxydation de Pinnick.

2. Caractérisation des cages organiques amides [2+3]

Nous avons ensuite réalisé des expériences similaires, théorique et expérimentales, sur l'une de nos cages amides. Nous avons choisi de mener cette étude sur la cage amide pyridine **III.46**, du fait de l'obtention de cristaux de bonne qualité pour une résolution de structure par diffraction des rayons X. A l'heure de la rédaction de ce manuscrit, une expérience de RMN DOSY est en cours afin d'évaluer les dimensions de cette cage en solution.

a. Calculs théoriques

La modélisation par calcul DFT réalisé pour cette cage nous présente un unique conformère. On peut noter que les fonctions amides contraignent ici les trois bras de la cage, donnant à l'entité une structure un peu plus affaissée que l'analogue imine présenté précédemment. La hauteur est effectivement réduite et atteint les 1,28 nm, tandis que le diamètre du cercle inscrit dans le triangle formé par l'extremité des trois bras de la cage se trouve élargi : 1,08 nm (estimation du diamètre de la cavité) et le diamètre de son cercle circonscrit est de 2,19 nm (estimation de la taille de la cage).

¹³¹ Z.-B. Zhou, X.-H. Han, Q.-Y. Qi, S.-X. Gan, D.-L. Ma, X. Zhao, *J. Am. Chem. Soc.*, **2022**. DOI: 10.1021/jacs.1c12392.



Figure III.24 - Structure de la cage amide III.46 obtenue par calcul DFT

b. Experience RMN DOSY

Une expérience de RMN DOSY de la cage amide pyridine **III.46** a ensuité été réalisée. D'après le spectre obtenu de la cage dans le DMSO- d_6 à 294 K, deux signaux de solvants sont observés, celui de l'eau et du DMSO. Le coefficient de diffusion mesuré pour la cage amide est de 1,11.10⁻¹⁰ m².s⁻¹. D'après l'équation de Stokes-Einstein **III.1**, le rayon solvodynamique de la cage **III.46** est de 0,9 nm. Selon l'équation modifiée **III.3**, le rayon solvodynamique corrigé atteint 0,94 nm, soit un diamètre corrigé de 1,89 nm. La valeur corrigée obtenue entre ainsi en corrélation avec la modélisation réalisée précédemment.



Figure III.25 – Expérience DOSY sur la cage III.46

c. Cristallographie

L'étape de purification de cette cage par recristallisation dans le DMSO nous a donc permis d'obtenir des cristaux exploitables par DRX. La cage cristallise dans le système cristallin monoclinique. La molécule adopte une conformation où deux de ses bras sont repliés, et elle co-cristallise avec trois molécules de DMSO en formant des liaisons hydrogène entre l'oxygène du DMSO et les hydrogènes des fonctions amides (les distances NH-O relevées vont de 2,108 Å à 2,260 Å). La taille de la cage est d'environ 1,29 nm, en accord avec la valeur obtenue précédemment par calcul.



Figure III.26 - Structure cristalline de la cage III.46

Cette observation confirme ainsi la capacité de nos cages amides à établir des liaisons hydrogène avec des substrats accepteurs (molécules porteuses d'hétéroatomes, anions). C'est pourquoi nous avons réalisé des expériences de titrations, avec différents anions.

3. Applications des cages amides

Les motifs dipicolinamide et isophthalamide portés par nos cages sont communément utilisés dans la littérature comme ligands « pinces » de cations métalliques et comme récepteurs de molécules neutres ou d'anions.¹³²



Figure III.27 – Motifs dipicolinamide (à gauche) et isophthalamide (à droite)

¹³² P. Kumar, C. Kumar, R. Gupta, *Dalton Trans.*, **2020**, *49*, 9544-9555.

C'est la raison pour laquelle nous avons cherché à évaluer le pouvoir complexant de nos cages pour la reconnaissance moléculaire. Pour ce faire, nous nous sommes inspirés des travaux du groupe d'Anslyn, qui reportait en 1997 la reconnaissance moléculaire de divers anions par une petite cage aux motifs dipicolinamides analogue à la nôtre, avec une affinité particulière pour l'anion acétate.¹³³ Ainsi, nous avons réalisé plusieurs titrations d'anions carboxylates suivies par RMN ¹H, dans du DMSO-d₆, avec la cage amide pyridine **III.46**.

a. Etudes de titration

Le motif dipicolinamide ayant une forte affinité pour l'anion acétate, nous nous sommes intéressés en premier lieu à la complexation du sel d'acétate de tétrabutylammonium. Pour l'expérience, une solution de cage **III.46** (1,25 μ mol) dans 0,5 mL de DMSO-d₆ est préparée dans un tube RMN. À cette solution est ajoutée successivement une solution d'acétate de TBA de concentration variée. Après chaque addition, le tube RMN est agité puis laissé s'équilibrer pendant 5 minutes. Un spectre RMN ¹H est alors acquit. La superposition des spectres RMN ¹H, de 0 à 200 équivalents d'acétate, est représentée dans la figure **III.28**.





Nous observons en premier lieu un déblindage du signal des protons des amides de 10,94 à 11,62 ppm, soit une différence de 0.68 ppm. Ce déblindage est caractéristique d'une interaction H_{amide} -acétate, corrélant le fait d'une reconnaissance de l'anion acétate par la cage amide.

¹³³ A. P. Bisson, V. M. Lynch, M.-C. Monahan, E. V. Anslyn, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1997**, *36*, 2340-2342.
Un faible blindage de 0,3 ppm des signaux des protons aromatiques de la pyridine est également observé. Les protons des cycles aromatiques portant les azotes des amides subissent également des variations de déplacement chimique : les protons en *ortho* de l'azote sont légèrement déblindés de 0,9 ppm, tandis que ceux en *méta* sont légèrement blindés de 0,3 ppm.

Cette première expérience confirme ainsi le rôle de récepteur de notre cage. Nous avons ensuite réalisé une nouvelle titration avec le sel d'acétate de césium, afin de déterminer si la nature du cation influence la complexation.

Lorsque nous comparons les courbes de titration des deux expériences précédentes, nous pouvons tout d'abord observer un comportement similaire dans les deux cas. L'affinité entre la cage **III.46** et l'acétate de césium semble légèrement supérieure à celle de l'acétate de tétrabutylammonium.



Figure III.29 – Courbes de titrage du CsOAc (en orange) et du TBAOAc (en bleu) par la cage III.46

Nous avons ensuite cherché à déterminer les constantes d'association liées à ces titrations. Pour ce faire, les calculs ont été réalisés à l'aide du logiciel BindFit v0.5, disponible sur le site *supramolecular.org*.^{134,135} Une fois les données de titration entrées, le logiciel propose de calculer la constante d'association correspondante suivant trois modèles de complexation : pour un complexe hôte/invité [1:1], [1:2] ou [2:1]. Il nous a ainsi été difficile d'obtenir des valeurs aux incertitudes suffisamment faibles pour être valables. Cela s'explique par la nature de notre cage, constituée de trois motifs dipicolinamide, pouvant former des complexes [1:3] avec les acétates. C'est pourquoi nous présentons dans le tableau **III.2** suivant les constantes d'association des complexes [1:1] calculées pour chaque expérience seulement à titre indicatif.

¹³⁴ http://supramolecular.org

¹³⁵ D. B. Hibbert, P. Thordarson, *Chem. Commun.*, **2016**, *52*, 12792-12805.

	K _A [1:1] (M ⁻¹)	K _{Incertitude} (%)
Cs Acétate	164,5	16,8
TBA Acétate	117,7	17,5

Tableau III.2 – Constantes d'association et incertitudes calculées d'après les courbes de
titrage

Nous avons ensuite choisi de poursuivre cette étude de reconnaissance moléculaire avec le pimélate de césium, un dicarboxylate ayant potentiellement plus d'affinité avec le récepteur que de simples acétates. Le choix du pimélate a été orienté à l'aide d'une modélisation moléculaire du complexe cage-invité : la taille du pimélate paraît totalement adaptée avec celle de la cavité de notre cage (figure **III.**).



Figure III.30 – Modélisation moléculaire du complexe cage/pimélate

La superposition des spectres de RMN ¹H, de 0 à 3 équivalents de pimélate, est représentée dans la figure **III.** ci-dessous. Nous ne sommes parvenus à poursuivre cette titration suite à des problèmes de solubilité apparus au cours de l'expérience.



III.46 après ajouts successifs du pimélate de césium

Nous observons comme précédemment un déblindage du signal des protons des amides, de 10,94 à 11,51 ppm, soit une différence de 0.57 ppm. Ce déblindage est plus important que ceux observés pour les acétates, ce qui est d'autant plus marqué lorsque l'on compare les courbes de titrage des trois expériences.



Figure III.32 – Courbes de titrage du césium de pimélate (en gris), du CsOAc (en orange) et du TBAOAc (en bleu) par la cage III.46

Comme nous l'envisagions, le pimélate de césium qui possède plusieurs points d'accroche a une affinité plus élevée avec la cage que les simples acétates. Cependant, la faible solubilité du sel d'acétate dans le DMSO- d_6 nous a contraint à arrêter l'expérience de titration après l'ajout de trois équivalents de sels : un précipité insoluble étant apparu dans le tube RMN de l'expérience. Afin de compléter cette expérience, nous envisageons d'utiliser à l'avenir un sel de pimélate plus soluble.

Enfin, nous avons conclu cette étude avec le nitrilotripropionate de tétrabutylammonium, un tricarboxylate susceptible de former un complexe d'association 1:1 avec la cage amide **III.46**, comme présenté dans la modélisation de la figure **XXXX** cidessous.



Figure III.33 – Modélisation moléculaire du complexe cage/nitrilotripropionate

La titration du nitrilotripropionate par notre cage a été réalisée suivant le même protocole décrit pour l'acétate de TBA. La superposition des spectres acquis, de 0 à 20 équivalents de sels, est représentée ci-dessous.



Figure III.34 – Evolution des spectres RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 300 MHz, 295 K) de la cage **III.46** après ajouts successifs du TBA nitrilotripropionate

Un comportement différent est observé pour le signal des protons des amides. Le déblindage du signal a bien lieu comme lors des expériences précédentes, mais il est accompagné par une diminution progressive de son intensité jusqu'à sa disparition complète après l'ajout de 0,6 équivalents de sels. Ce phénomène est accompagné de l'apparition progressive d'un nouveau signal situé vers 12,4 ppm dès l'ajout de 0,2 équivalents. Ce dernier subit un léger blindage de 0,1 ppm durant le reste de la titration. Il est à noter qu'il n'existe pas de relation de proportionnalité au niveau de l'intégration de ces deux signaux, la somme des deux intégrales variant entre 2,7 et 6 H suivant le nombre d'équivalent de sel ajouté.

Ce comportement particulier correspond à un phénomène d'échange lent entre la molécule hôte libre et la forme complexée.¹³⁶ Cet échange lent, synonyme d'une association forte entre l'hôte et l'invité, permet ainsi d'observer simultanément les deux espèces en solution, mais rend la détermination de la constante d'association entre ces deux espèces bien plus difficile par simple titration par RMN. Dans ce cas de figure, la RMN par diffusion (DOSY) se présente comme une alternative fiable et efficace pour estimer cette valeur.¹³⁷ Cependant, nous n'avons pu à ce jour réaliser une telle expérience, par manque de temps.

¹³⁶ K. Hirose, J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem., **2001**, 39, 193-209.

¹³⁷ L. Avram, Y. Cohen, *Chem. Soc. Rev.*, **2015**, *44*, 586-602.

En parallèle, des essais de cristallisation du complexe cage/ nitrilotripropionate sont en cours au laboratoire. En perspective, d'autres expériences de complexation peuvent être également envisagées. Le motif dipicolinamide possède une forte affinité avec les ions phosphates, et se place donc comme un récepteur potentiel de molécules biologiques comme l'ADP et l'ATP.

b. Organocatalyse

L'utilisation de liaisons hydrogène pour activer un substrat fonctionnalisé de manière adaptée représente une alternative aux méthodologies traditionnelles qui s'appuient sur de la catalyse par un acide de Lewis : les donneurs de liaisons hydrogène permettent de stabiliser les états de transition de réactions ainsi que les intermédiaires anioniques.

Etant donné que l'objectif final de ce sujet de thèse porte sur la catalyse induite par des cages organiques actives, nous espérons que l'effet de confinement induit par la cavité de la cage associé aux motifs dipicolinamides et isophthalamides donneurs de liaisons hydrogènes peuvent apporter un effet synergique à cette application ou une sélectivité visà-vis du substrat en limitant la transformation aux seules molécules capables d'entrer dans la cavité.

Cependant, ces motifs ne se sont jamais démarqués dans la littérature en tant que bons catalyseurs par liaison hydrogène. Nous nous sommes donc inspirés de catalyseurs donneurs de liaisons hydrogènes aux motifs similaires, et avons reproduit les protocoles décrits en utilisant nos cages en leur lieu et place.

En premier lieu, nous nous sommes intéressés au travail de l'équipe de Raimondi qui a reporté en 2009 la catalyse d'une réaction de Diels-Alder promue par liaison hydrogène.¹³⁸ Leur catalyseur est constitué du motif isophthalthioamide, similaire à celui de notre cage amide phényle **III.45**. La réaction engage 3,5 équivalents de cyclopentadiène et 1 équivalent de crotonaldéhyde, en présence de 10 mol% de catalyseur. Nous avons choisi le DMSO- d_6 comme solvant afin de pouvoir suivre l'évolution de la réaction par RMN ¹H (les auteurs ont quant à eux utilisé du DCM ou du THF et même sans solvant). Malgré un suivi étendu sur plus d'une semaine, aucune formation des produits de cycloaddition n'est observée. En revanche, l'apparition lente du produit de dimérisation du cyclopentadiène a été constatée. Contrairement aux auteurs, nous n'avons pas observé la formation des produits attendus dans les temoins (13 à 30 % de rendement obtenu sans catalyseur, après 72 heures d'agitation à température ambiante).

Cependant, d'après d'autres références de la littérature, cette réaction nécessite obligatoirement une activation par acide de Lewis pour fonctionner et aucune conversion non-catalysée n'est observée.

¹³⁸ S. Guizzetti, M. Benaglia, A. Puglisi, L. Raimondi, *Synth. Commun.*, **2009**, *39*, 3731-3742.



Schéma III.40 - a) Catalyseur au motif bis-thioamide b) Réaction de Diels-Alder catalysée par liaison hydrogène

Nous nous sommes ensuite tournés vers d'autres transformations qui nous semblaient adaptées, en utilisant toujours une quantité catalytique (10 mol%) de cage :

- une addition de Michael (utilisant initialement un récepteur thioamide)¹³⁹;
- une acétalisation¹⁴⁰;
- une cyclocondensation aminopyridine-phénylacyle chloride¹⁴¹
- deux cycloadditions impliquant un furane substitué par un carboxylate avec un sel de fumarate.

En somme, toutes réactions qui sont connues pour être déclenchées par des donneurs de liaison hydrogène. La dernière exploitant la présence des carboxylates pour favoriser le rapprochement des réactifs au sein de la cage par complexation des bras latéraux avec les bis-amides. Malgré les différents essais lancés, aucune activité catalytique n'a pu être observée.

¹³⁹ M. Kinsella, P. G. Duggan, J. Muldoon, K. S. Eccles, S. E. Lawrence, C. M. Lennon, *Eur. J. Org. Chem.*, **2011**, 6, 1125-1132.

¹⁴⁰ M. Kotke, P. R. Schreiner, *Tetrahedron*, **2006**, *62*, 434-439.

¹⁴¹ L. D. Khillare, U. R. Pratap, M. R. Bhosle, S. T. Dhumal, M. B. Bhalerao, R. A. Mane, *Res. Chem. Intermed.*, **2017**, *43*, 4327-4337.



Schéma III.41 – Essais de catalyse avec les cages amides III.45 et III.46

Cependant, une publication reportée par le groupe de Zhang en 2019 a attiré une dernière fois notre attention. Ils y décrivent la synthèse d'un nouveau COF porteur de fonctions squaramides et son utilisation en tant qu'organocatalyseur hétérogène par liaisons hydrogène pour des réactions d'additions de Michael entre divers nitrostyrènes et électrophiles.¹⁴²



Schéma III.42 – Organocatalyse par liaisons hydrogène d'une structure organique covalente

¹⁴² X. Li, Z. Wang, J. Sun, J. Gao, Y. Zhao, P. Cheng, B. Aguila, S. Ma, Y. Chen, Z. Zhang, *Chem. Commun.*, **2019**, *55*, 5423-5426.

Encouragés par le fait que notre cage possède des propriétés similaires à celles du COF décrit dans cette publication, nous avons lancé des essais préliminaires de catalyse avec la cage amide pyridine **III.46** en tant qu'organocatalyseur. Suivant des conditions réactionnelles similaires à celles décrites par le groupe de Zhang, nous avons engagé le nitrostyrène avec l'acétoacétate d'éthyle en présence d'une quantité catalytique de la cage **III.46**, dans le DMSO-d₆ à 50 °C. Un essai témoin, sans catalyseur, a été également lancé en parallèle.



Schéma III.43 – Réaction d'addition de Michael modèle pour les essais de catalyse

Un suivi par RMN ¹H nous a permis de constater qu'après 3 heures de réaction, le milieu réactionnel témoin a peu évolué : un nouveau produit est apparu en faibles quantités. A l'opposé, le nitrostyrène présent dans l'essai de catalyse est entièrement consommé au profit du produit attendu.



catalyse (à droite)

Ces premiers résultats encourageants confirment ainsi l'hypothèse que notre cage amide **III.46** possède bien une activité catalytique pour des réactions activées par liaisons hydrogène. Nous poursuivons actuellement ces essais de catalyse afin de déterminer la portée et les limites de l'activité catalytique de notre cage.

III. SYNTHESE ET CARACTERISATION DES CAGES [2+3] BINOL

Synthèses 1.

Dans l'optique d'élargir la diversité des cages issues de la plateforme trisaniline développée au laboratoire, et afin d'accéder à des architectures actives en organocatalyse, nous avons poursuivi les travaux du Dr Barbier qui avait développé les modules bisaldéhydes III.25 et III.26 dérivés du BINOL et III.2, achiral.



Figure III.36 – Plateformes bis-aldéhydes dérivées du BINOL

Le module achiral est substitué par deux groupements tert-butyle afin d'améliorer sa solubilité. Les cycles aromatiques terminaux des modules chiraux sont réduits pour la même raison. Les quantités de bis-aldéhydes que mon prédécesseur avait synthétisé étaient encore suffisantes pour les essais que j'ai eu à réaliser. On peut cependant préciser la synthèse du module (S) III.25 à titre indicatif. (La synthèse des deux autres modules reposant sur le même principe).

Le (S)-BINOL est dans un premier temps engagé dans une réaction d'hydrogénation avec le catalyseur d'Adams afin de réduire partiellement les cycles aromatiques du réactif. L'intermédiaire réduit III.47 est ensuite iodé sous l'action du diiode en présence de morpholine dans le but d'engager III.48 dans une réaction de Suzuki-Miyaura catalysée par du palladium sur charbon.¹⁴³ Le module dialdéhyde est obtenu de manière énantiomériquement pure avec un rendement global de 63 %.





¹⁴³ G. Pousse, A. Devineau, V. Dalla, L. Humphreys, M.-C. Lasne, J. Rouden, J. Blanchet, *Tetrahedron*, **2009**, 65, 10617-10622.

Le Dr Barbier avait engagé le bis-aldéhyde (*R*)-BINOL **III.26** dans une réaction de condensation d'imines à température ambiante en présence de la plateforme trisaniline **III.22**. La formation incomplète d'une entité imine a pu être suivie par RMN ¹H, mais le produit résultant n'a pu être isolé à l'époque.

a. Condensation par activation micro-ondes

En appliquant nos conditions de condensation par activation micro-ondes, nous avons observé le même résultat. L'entité qui semble être la cage imine attendue est présente en solution, aux côtés d'une quantité plus faible des réactifs de départ et de produits secondaires, avec une conversion d'environ 70 %.

Nos tentatives pour déplacer l'équilibre réactionnel vers la formation complète du produit désiré ont été infructueuses. Nous avons tout d'abord étendu la durée d'activation aux micro-ondes jusqu'à deux heures, sans observer d'amélioration. En augmentant la quantité de matière de trisaniline jusqu'à 2 équivalents, le bis-aldéhyde est entièrement consommé mais nous ne sommes pas parvenus à séparer la cage de l'excès de trisaniline résiduel. L'ajout de TFA ou le changement du solvant pour le THF se sont également révélés sans effets. De plus, nous ne sommes pas parvenus à isoler la cage par précipitation, que ce soit avec du pentane ou d'autres solvants (méthanol, alcools + lourds, etc.).

C'est pourquoi nous nous sommes orientés vers une autre stratégie, consistant dans un premier temps à former la cage imine par activation micro-ondes, puis d'engager le milieu réactionnel directement dans une réaction de transformation des fonctions imines.

La réduction des imines en amines des cages dérivées du BINOL par le borohydrure de sodium a été dans un premier temps considérée. Pour chaque bis-aldéhyde, un nouveau produit est formé, qui n'a cependant pas pu être caractérisé du fait de sa faible solubilité dans les solvants organiques. Le spectre RMN ¹H du milieu réactionnel de la réduction de la cage imine BINOL **III.49** est représenté ci-dessous. Les signaux sont suffisamment simples pour considérer la présence d'une seule espèce en solution, mais l'on remarque tout de même qu'ils ne sont pas correctement définis : cette observation indique possiblement que les adduits amine-borane formés lors de la réduction par NaBH₄ n'ont pas été entièrement hydrolysées. Nous ne sommes pas parvenus à obtenir un spectre RMN ¹³C d'assez bonne qualité pour observer tous les carbones de l'entité. De plus, la spectrométrie de masse ne nous a pas permis d'obtenir la masse exacte du produit.



BINOL tBu **III.49**

b. Oxydation des imines en amides

Nous avons alors engagé les milieux réactionnels des cages imines formées dans les conditions d'oxydation de Pinnick. D'après nos premiers résultats, les cages amides désirées sont effectivement formées. Cependant, nos tentatives de recristallisation dans le DMSO de ces entités n'ont pas été fructueuses. A l'heure actuelle, nous cherchons de nouvelles conditions afin d'obtenir des cristaux de ces entités. Les rendements massiques obtenus s'élèvent à 34 % pour la cage amide **III.50** dérivée du BINOL-*t*Bu **III.27** et à 38 % pour la cage amide (*S*) **III.51**.



Schéma III.45 – Oxydation de Pinnick appliquée aux cages imines BINOL

2. Caractérisations des cages amides

a. Par calculs théoriques

Afin de déterminer la dimension de ces nouvelles entités, nous avons réalisé une modélisation moléculaire de la cage amide (*S*)-BINOL **III.51**. Nos tentatives de calculs par DFT se sont soldées par des échecs : extrêmement lents, nous ne sommes parvenus de plus à obtenir une structure « convergente » avec les méthodes utilisées précédemment. Nous avons dû nous résoudre à lancer ces calculs avec des méthodes moins précises : les méthodes de calcul semi-empirique PM3 et AM1, ainsi que de la simple modélisation moléculaire (MM) avec le champ de force UFF.



Figure III.38 – Modélisation moléculaire - UFF



Figure III.39 – Modélisation PM3



Figure III.40 – Modélisation AM1

La structure obtenue par simple modélisation moléculaire diffère de celles modélisées par calculs semi-empiriques. Dans le premier cas, la cage adopte une conformation sphérique et « relâchée ». Dans les deux autres, les édifices sont plus contraints, notamment au niveau des plateformes trisanilines ; la cage est nettement plus ovale. Cela se répercute sur les dimensions mesurées pour chaque calcul, regroupées dans le tableau **III.3** (avec d1 : diamètre du cercle inscrit dans le triangle et d2 : diamètre du cercle circonscrit).

	Hauteur (Å)	Diamètre d1 (nm)	Diamètre d2 (nm)
MM (UFF)	22,68	2,49	3,26
PM3	25,48	0,99	2,67
AM1	24,84	1,02	2,74

Tableau III.3 – Dimensions des différentes modélisations de la cage III.51

b. Expérience de RMN DOSY

Une expérience de RMN DOSY a ensuite été réalisée sur cette même cage, dans du DMSO-d₆ à 294 K. Le spectre 2D de cette expérience est représenté dans la figure **III.33** cidessous. Nous observons en premier lieu les signaux du DMSO, du chloroforme et de l'eau.



Le coefficient de diffusion la cage amide **III.51**, mesuré à 5,09.10⁻¹¹ m².s⁻¹, nous permet de résoudre l'équation de Stokes-Einstein **III.1**. Nous obtenons ainsi un rayon solvodynamique pour cette cage de 1,95 nm, soit un diamètre de 3,9 nm. Ces valeurs mesurées s'approchent plus de celles obtenues par simple modélisation moléculaire (UFF) que celles relevées par calculs semi-empirique, censées être plus précises. Ces résultats tendent donc à indiquer une conformation relâchée et sphérique de la cage amide **III.51** en solution.

De plus, nous observons une seconde entité en solution possédant des signaux aux déplacements chimiques similaires à ceux de notre cage. Le coefficient de diffusion de cette entité inconnue est très faible, s'élevant à 1,03.10⁻¹¹ m².s⁻¹ (soit 5 fois inférieur à celui de la cage). La valeur de son rayon solvodynamique atteint les 9,5 nm, soit un diamètre solvodynamique de 19nm. Ces observations nous laissent envisager la présence d'un « agrégat » de cages amides. L'idée d'un assemblage de type oligomérique nous semble peu probable : ce type de composé serait par nature très peu soluble, ce qui n'est pas notre cas (aucun précipité en solution). De plus, des lavages avec des solvants aromatiques apolaires (toluène et cyclohexane) censés être en capacité de « séparer » ces aggrégats, se sont révélés sans effets dans notre cas (une seconde DOSY a été réalisée après ces lavages, le même constat a été observé).

Nous supposons plutôt une forme caténée de cette cage : des précédents d'architectures *interlockées* de cages organiques ont déjà été reportés par le passé. Ce phénomène n'est pas si rare que ce que l'on peut imaginer, surtout lorsque les cages possèdent des fonctions pouvant intéragir entre elles et se stabiliser mutuellement. Notre cage pourrait être caténée de deux manières différentes : en partageant chacune un bras à l'image d'une chaine à maillon ; ou alors en partageant chacune une plateforme trisaniline.



Figure III.42 – Représentations envisagées des caténanes de la cage III.51

Cependant, le rayon solvodynamique de notre entité dépasse de loin ceux de cages caténées précédemment décrites, allant de 2 à 4 nm pour des caténanes issus de cages aux dimensions proches de la notre.^{144,145} Nous émettons pour le moment l'hypothèse d'un phénomène de caténation impliquant au moins trois cages, ou bien la formation d'une cage d'assemblage supérieur à une condensation [2+3] : nous pouvons envisager des assemblages de type [4+6], [6+8], [8+10], etc.

¹⁴⁴ G. Zhang, O. Presly, F. White, I. M. Oppel, M. Mastalerz, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2014**, *53*, 5126-5130.

¹⁴⁵ B. P. Benke, T. Kirschbaum, J. Graf, M. Mastalerz, *ChemRxiv*, **2021**, *preprint*, 10.26434/chemrxiv.14394266.v1

3. Perspectives

Afin d'éclaircir cette zone d'ombre, nous allons tenter de caractériser et d'isoler cette espèce inconnue. Pour ce faire, nous considérons deux solutions : la spectrométrie de masse pourrait nous indiquer sa masse, la chromatographie par perméation de gel (d'exclusion stérique) quant à elle permettrait d'obtenir ce produit sous forme pure.

Une modification des conditions réactionnelles de la synthèse des cages dérivées du BINOL est également prévue, dans le but d'obtenir uniquement des cages sous forme monomérique. La caténation a lieu supposément lors de l'assemblage de la cage, c'est-àdire lors de l'étape de condensation d'imines. Ainsi, nous envisageons de mener cette étape sous plus haute dilution, ou bien avec l'ajout d'un co-solvant apolaire aromatique afin de réduire les interactions π - π favorisant potentiellement les interactions entre les substrats.

Enfin, lorsque les conditions réactionnelles auront été optimisées et que nous serons parvenus à obtenir des cages sous leurs formes pures, nous pourrons lancer des tests d'organocatalyses asymétriques afin d'évaluer l'activité de nos cages. Nous envisageons comme preuve de concept la catalyse de la réaction présentée ci-dessous, et d'utiliser à titre de référence le catalyseur BINOL « ouvert » **III.52**.¹⁴⁶



Schéma III.46 – Catalyse envisagée pour évaluer l'activité des cages BINOL chirales

¹⁴⁶ T. R. Wu, J. M. Chong, J. Am. Chem. Soc., **2005**, 127, 3244-3245.

IV. SYNTHESE ET CARACTERISATION D'UNE CAGE ORGANIQUE SUPERIEURE

Au cours de nos travaux nous est venue l'idée de mettre à l'épreuve un bis-aldéhyde isomère de l'isophthalaldéhyde et disponible commercialement, le téréphthalaldéhyde **III.53**, dans une réaction de condensation d'imines avec la plateforme trisaniline. D'après un calcul préalable de modélisation moléculaire avec le champ de force UFF, ce module nous permettrait d'obtenir une nouvelle cage à l'architecture imposante issue d'une condensation [4+6].



Schéma III.47 – Formation supposée de la cage imine [4+6] III.54

1. Synthèse

Ainsi, un essai préliminaire a été effectué dans les conditions réactionnelles que nous avons développées, sous activation micro-ondes dans un mélange CHCl₃/MeOH 9:1. Le spectre RMN ¹H du milieu réactionnel réalisé après la synthèse indique, d'une manière similaire aux cages imines dérivées du BINOL, la formation incomplète d'une entité imine.

Forts de ce premier résultat, nous n'avons pas cherché à isoler la cage imine obtenue mais avons directement engagé le milieu réactionnel dans la réaction d'oxydation de Pinnick, afin de stabiliser la structure de la cage imine formée. A l'instar des cages amides dérivées du BINOL, nous ne sommes pas parvenus à recristalliser cette cage dans le DMSO. Cependant, le traitement classique de la réaction nous permet d'obtenir un produit quasi-pur (par RMN ¹H), avec un rendement massique de 32 %.



Schéma III.48 – Séquence réactionnelle de la cage amide [4+6] III.55

2. Caractérisation

a. Par calculs théoriques

Les dimensions de cette nouvelle cage ont ensuite été déterminées à l'aide de méthodes théorique et expérimentale. En premier lieu, des calculs de modélisation moléculaire ont été réalisés. Les calculs de DFT se sont à nouveau révélés problématiques : aucune convergence vers une structure précise n'a pu être obtenue avec la fonctionnelle B3LYP. Nous nous sommes donc appuyés sur les méthodes de calculs semi-empiriques AM1 et PM3.



Figure III.43 – Modélisations de la cage III.55 par calcul PM3 (à gauche) et AM1 (à droite)

La structure obtenue par la méthode semi-empirique PM3 apparait plus contrainte que celle obtenue avec la méthode AM1 : les amides sont tordues et les bras des trisanilines pliés. Les dimensions mesurées sur les deux modélisations sont reportées dans le tableau **III.4**.

	Hauteur (Å)	Volume du tétraèdre	Diamètre d1	Diamètre d2
		(nm ³)	(nm)	(nm)
PM3	19,43	76,1	1,08	2,15
AM1	20,29	77,5	1,08	2,16

Tableau III.4 - Dimensions des différentes modélisations obtenues pour la cage III.55

Malgré un aspect dissemblable, les deux structures modélisées présentent des dimensions similaires. Ce constat peut s'expliquer par la plus faible liberté conformationnelle des liaisons structurant la cage, résultant en une architecture difficilement déformable.

b. Par expérience de RMN DOSY

Une expérience de RMN DOSY appliquée à la cage amide [4+6] dans du DMSO-d₆ à 295 K vient compléter ces résultats.



Seuls les signaux de la cage et de ceux du DMSO et de l'eau sont présents. Le coefficient de diffusion de notre entité s'élève à 4,05.10⁻¹¹ m².s⁻¹. Après résolution de l'équation de Stokes-Einstein, nous obtenons un rayon solvodynamique de 2,4 nm, soit un diamètre de 4,8 nm. De manière surprenante, cette valeur s'avère deux fois plus élevée que celles déterminées précédemment par calculs dans l'hypothèse d'une cage [4+6].

Il semble ainsi que notre hypothèse, impliquant une condensation d'imines [4+6], se révèle fausse. L'entité amide inconnue serait soit une espèce caténée, soit issue d'un autoassemblage supérieur entre les réactifs. D'après les travaux de l'équipe de Jelfs et Cooper,¹⁴⁷ pour deux réactifs aux géométries similaires aux nôtres (triamine et téréphtalaldéhyde), différents assemblages aux énergies relatives proches sont possibles : [2+3], [4+6], [6+9] et [8+12].



Figure III.45 – Modélisation des assemblages possibles entre les modules trisamine et téréphtalaldéhyde

Nous pouvons joindre à cette étude une seconde, réalisée au laboratoire mais pas encore publiée, proposant une modélisation géométrique des meilleurs candidats résultants de l'auto-assemblage de ces réactifs avec une sphéricité maximale et une énergie minimale.



Figure III.46 – Modélisation des assemblages théoriques de plus faible énergie

Avec ces données en main, nous avons réalisé les modélisations moléculaires théoriques (UFF) des cages amides [6+9] prismatique trigonale, [8+12] cubique et [12+18] tétraèdre tronqué afin de comparer leurs dimensions au rayon solvodynamique de l'entité amide mesuré par expérience DOSY.

¹⁴⁷ R. L. Greenaway, V. Santolini, M. J. Bennison, B. M. Alston, C. J. Pugh, M. A. Little, M. Miklitz, E. G. B. Eden-Rump, R. Clowes, A. Shakil, H. J. Cuthbertson, H. Armstrong, M. E. Briggs, K. E. Jelfs, A. I. Cooper, *Nat. Comm.*, **2018**, 2849.



Figure III.47 – Modélisation moléculaire des cages amides d'assemblage supérieur

Le diamètre de la cage [6+9] primatique trigonale mesuré est de 3,2 nm, celui de la cage [8+12] cubique atteint les 3,9 nm et celui de la cage [12+18] est de 5,5 nm. Ces mesures laissent supposer que notre entité dont le diamètre s'élève à 4,8 nm, se situe entre un assemblage [8+12] et [12+18]. De futurs essais de cristallisation seront réalisés au laboratoire, ainsi que des analyses de masse par MALDI-TOF afin de déterminer par différents moyens la structure réelle de cette entité.

Avec sa cavité volumineuse, cette entité amide se place comme un potentiel matériau poreux capable d'adsorber des molécules de gaz comme du diazote et du dioxyde de carbone. Un instrument de mesure de surface BET permettant de déterminer la surface spécifique d'adsorption d'un matériau est disponible au laboratoire, et nous comptons prochainement évaluer le pouvoir d'adsorption de gaz de cette cage.

V. CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES

Au cours de ce chapitre, nous nous sommes intéressés à la synthèse de nouveaux modules di- et tritopiques pour la synthèse de cages organiques. Trois familles de cages ont ainsi été obtenues : les petites cages [2+3], les cages [2+3] dérivées du BINOL et une cage de taille encore inconnue. Des études théoriques et expérimentales ont été menées afin de déterminer les dimensions de ces édifices, et d'avoir ainsi une idée plus précise de leur conformation en solution.

La cage amide pyridine **III.46** s'est révélée être un bon récepteur pour différents anions carboxylates de par sa faculté à former de multiples liaisons hydrogène avec ces substrats. D'autres études ont été menées afin de déterminer si les cages de cette famille présentaient une activité en organocatalyse, mais à ce jour la réaction adéquate n'a encore été identifiée.

La suite de ces travaux va donc se concentrer sur la mise en évidence d'une activité en organocatalyse des différentes cages synthétisées dans ce but. De plus, la grande cage amide **III.55** sera évaluée en tant que matériau poreux pour l'adsorption de gaz.

Toujours dans une optique d'enrichir la bibliothèque de cages à visée catalytique issues des nouvelles plateformes développée par notre équipe, nous nous sommes intéressés à la synthèse de partenaires géométriquement idéaux et porteurs de fonctions d'intérêt pour la catalyse. Avec l'aide de Chems Samai, en stage dans notre équipe pour sa deuxième année de master, nous sommes parvenus à synthétiser la plupart des molécules représentées dans la figure **III.38**. Les deux modules représentés en gris n'ont cependant pas encore été obtenus.



Figure III.48 – Plateformes élaborées pour l'obtention de nouvelles cages organiques

Par manque de temps, nous n'avons toutefois pas encore eu l'occasion de mettre à l'épreuve ces nouveaux modules dans des réactions de condensation d'imines avec les partenaires adaptés. Le prochain étudiant de l'équipe pourra évaluer la capacité de ces plateformes à former des cages organiques et examiner leurs propriétés de catalyse.

Conclusion générale

Ces trois années passées au laboratoire ont été l'occasion d'explorer trois projets différents. Dans le premier, nous avons exploré l'ouverture des azétidines par des nucléophiles. La compatibilité de différents électrophiles a été sondée, de même que l'effet de substitution des azétidines. Les produits d'ouvertures ont été valorisés, par des transformations en pyrrolidines et triazoloazépanes en une étape de synthèse.

Le second projet nous a donné l'occasion de valoriser la fragmentation d' α hydroxytétrazoles vers des alcynes en adaptant cette réaction à la synthèse de cyclooctynes. Nous sommes parvenus à obtenir une preuve de concept via l'obtention d'un cyclooctyne avec un rendement correct pour des essais préliminaires. Cependant, nous n'avons pas eu le temps d'approfondir et d'optimiser ces résultats : l'avance que d'autres équipes avaient sur notre travail nous a contraint à clore ce projet.

Nous avons développé dans le dernier projet trois familles de cages organiques originales : les simples cages amides [2+3], les cages amides dérivées du BINOL ainsi qu'une cage volumineuse, dont la structure n'a toujours pas été résolue. Une optimisation des conditions réactionnelles ainsi qu'une caractérisation systématique par le biais d'outils théoriques et expérimentaux ont été réalisées. Au niveau des applications, l'une des simples cages amides s'est démarquée dans le domaine de la reconnaissance moléculaire. Encore inachevé, ce projet vise à valoriser ces cages pour des applications en organocatalyse.

Partie expérimentale

2-(benzhydryl(3-bromopropyl)amino)acetonitrile (I.27)



To a solution of azetidine **I.23** (201 mg, 0.9 mmol, 1 equiv) in acetonitrile (5.5 mL) was added bromoacetonitrile (62 μ L, 0.9 mmol, 1 equiv). The reaction mixture was stirred at 80°C until complete conversion of the substrates (8 days). The mixture was then cooled to room temperature and evaporated under reduced pressure.

Yellow oil, crystallizing on standing (309 mg, 100% yield).

Chemical Formula: C₁₈H₁₉BrN₂ Molecular Weight: 343,26

Rf: 0.74 (EtOAc/PE 9:1)

¹**H NMR** (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.51-7.48 (m, 4H, H_{Ar}), 7.37-7.24 (m, 6H, H_{Ar}), 4.67 (s, 1H, H₆), 3.59 (s, 2H, H₄), 3.42 (t, J = 6.8 Hz, 2H, H₁), 2.75 (t, J = 6.8 Hz, 2H, H₃), 2.07 (quint., J = 6.8 Hz, 2H, H₂).

¹³**C NMR** (300 MHz, CDCl₃): δ = 139.4 (C₇, 11), 127.1, 125.9, 125.8, 112.9 (C₅), 71.2 (C₆), 47.9 (C₃), 38.0 (C₄), 28.8 (C₂), 28.4 (C₁).

HRMS (TOF MS ES+): calcd. For C₁₈H₂₀BrN₂ [MH]⁺:343.0810, found: 343.0819.

N-benzhydryl-3-iodo-N-methylpropan-1-amine (I.28)



To a solution of azetidine **I.23** (50 mg, 0.224 mmol, 1 equiv) in acetonitrile (1.2 mL) was added methyl iodide (32 mg, 0.224 mmol, 1 equiv). The reaction was stirred at room temperature for 3 hours. Upon completion, the reaction mixture was evaporated under reduced pressure.

Chemical Formula: C₁₇H₂₀IN Molecular Weight: 365,25

Yellow oil (80 mg, 100% yield).

¹**H NMR** (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.48–7.21 (m, 10H, H_{Ar}), 4.41 (s, 1H, H₅), 3.30-3.20 (m, 2H, H₁), 2.49-2.45 (m, 2H, H₃), 2.20 (s, 3H, H₄), 2.14-2.07 (m, 2H, H₂).

¹³**C NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ = 143.0 (C₆), 128.6, 128.2, 127.7, 127.3, 127.1, 75.9 (C₅), 55.7 (C₃), 54.5 (C₁), 40.3 (C₄), 31.8 (C₂).

HRMS (TOF MS ES+): calcd. for C₁₇H₂₁IN [MH]⁺: 366.0719, found: 366.0712.

N-benzhydryl-N-(3-bromopropyl)prop-2-yn-1-amine (I.29)



To a solution of azetidine **I.23** (100 mg, 0.45 mmol, 1 equiv) in acetonitrile (2.5 mL) was added propargyl bromide (53 mg, 0.45 mmol, 1 equiv). The reaction was stirred under microwaves activation at 120°C for 2.3 hours. The solvent was evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by chromatography on silica gel using CH_2Cl_2 as eluent.

Chemical Formula: C₁₉H₂₀BrN Molecular Weight: 342,27

Yellow oil (127 mg, 83% yield).

Rf : 0.7 (PE/EtOAc 95:5).

¹**H NMR** (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.39–7.36 (m, 4H, H_{Ar}), 7.22–7.08 (m, 6H, H_{Ar}), 4.60 (s, 1H, H₇), 3.34 (t, 2H, J = 6.9 Hz, H₁), 3.31 (d, 2H, J = 2.0 Hz, H₄), 2.57 (t, 2H, J = 6.8 Hz, H₃), 2.15 (s, 1H, H₆), 1.95 (quint., 2H, J = 6.9 Hz, H₂).

¹³**C NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ = 142.8 (C₈), 128.8, 128.1, 127.4, 73.8 (C₆), 72.4 (C₇), 48.7(C₃), 39.3 (C₄), 31.5 (C₁), 31.1 (C₂).

HRMS (TOF MS ES+): calcd. for C₁₉H₂₁BrN [MH]⁺: 342.0857, found: 342.0871.

N-benzhydryl-N-(3-bromopropyl)prop-2-en-1-amine (I.30)



To a solution of azetidine **I.23** (201 mg, 0.9 mmol, 1 equiv) in acetonitrile (2 mL) was added allyl bromide (120 mg, 1 mmol, 1.1 eq). The mixture was stirred under microwaves activation at 100°C for 1.30 hours. The solvent was evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by chromatography on silica gel using PE/DCM 7:3 as eluent.

Chemical Formula: C₁₉H₂₂BrN Molecular Weight: 344,29

Clear oil (231 mg, 75% yield).

Rf: 0.5 (petroleum ether).

¹**H NMR** (300 MHz, MeOD): δ = 7.44-7.24 (m, 10H, H_{Ar}), 5.95 (ddt, 1H, J = 16.5 Hz, 10.9 Hz, 6.5 Hz, H₅), 5.18 (d, 1H, J = 11 Hz, H_{6cis}), 5.17 (d, 1H, J = 16.5 Hz, H_{6trans}), 4.87 (s, 1H, H₇), 3.43 (t, 2H, J = 6.9 Hz, H₁), 3.17 (d, 2H, J = 6.4 Hz, H₄), 2.66 (t, 2H, J = 7.0 Hz, H₃), 2.07 (quint., 2H, J = 6.9 Hz, H₂).

¹³**C NMR** (300 MHz, MeOD): δ = 142.2 (C_{Ar}), 135.6 (C₅), 128.5, 127.1, 117.5 (C₆), 70.5 (C₇), 53.5 (C₄), 48.6 (C₃), 31.9 (C₁), 30.4 (C₂).

HRMS (TOF MS ES+): calcd. for C₁₉H₂₃BrN [MH]⁺: 344.1034, found: 344.1030.

2-(benzhydryl(3-bromopropyl)amino)-1-(4-bromophenyl)ethanone (I.31)



Chemical Formula: C₂₄H₂₃Br₂NO Molecular Weight: 501,25

To a solution of azétidine **I.23** (100 mg, 0.45 mmol, 1 equiv) in acetonitrile (2.5 mL) was added 2,4'dibromoacetophenone (127 mg, 0.45 mmol, 1 equiv). The mixture was stirred at room temperature for 6 days. The solvent was evaporated under reduced pressure. The mixture was washed with water and extracted with CH₂Cl₂. The combined organic layers were washed with water, dried over MgSO4 and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by chromatography on silica gel using PE/EtOAc 9:1 as eluent.

Orange powder (106 mg, 47% yield).

phenyl 2-(benzhydryl(3-bromopropyl)amino)acetate (I.32)



To a solution of azétidine **I.23** (201 mg, 0.9 mmol, 1 equiv) in acetonitrile (5.5 mL) was added phenyl bromoacetate (193 mg, 0.9 mmol, 1 equiv). The reaction mixture was stirred at 80°C for 17 days. The mixture was then cooled to room temperature and evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by chromatography on silica gel using CH_2Cl_2/PE 8:2 as eluent.

Chemical Formula: C₂₄H₂₄BrNO₂ Molecular Weight: 438,36

Yellow oil, crystallizing on standing (259 mg, 88% yield).

¹**H NMR** (300 MHz, CDCl₃): δ 7.51-7.25 (m, 13H, H_{Ar}), 7.06-7.04 (m, 2H, H_{Ar}), 5.25 (s, 1H, H₁₀), 3.69 (s, 2H, H₄), 3.51 (t, 2H, J = 6.9 Hz, H₁), 2.92 (t, 2H, J = 6.7 Hz, H₃), 2.13 (quint., 2H, J = 6.9 Hz, H₂).

¹³**C NMR** (300 MHz, CDCl₃): δ 170.3 (C₅), 150.5 (C₆), 142.3(C₁₁), 129.6, 128.8, 128.4, 127.5, 126.1, 121.7, 71.7 (C₁₀), 51.8 (C₄), 50.4 (C₃), 31.6 (C_{1,2}).

HRMS (TOF MS ES+): calcd. for C₂₄H₂₅BrNO₂ [MH]⁺: 438.1069, found: 438.1082.

tert-butyl 2-(benzhydryl(3-bromopropyl)amino)acetate (I.33)



To a solution of azetidine **I.23** (201 mg, 0.9 mmol, 1 equiv) in acetonitrile (2 mL) was added *tert*-butyl bromoacetate (196 mg, 1 mmol, 1.1 eq). The mixture was stirred under microwaves activation at 100°C for 3 hours. The solvent was evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by chromatography on silica gel using PE then PE/DCM 1:1 as eluent.

Chemical Formula: C₂₂H₂₈BrNO₂ Molecular Weight: 418,37

Clear oil, crystallizing on standing (300 mg, 80% yield).

¹**H NMR** (300 MHz, MeOD): δ = 7.47-7.45 (m, 4H, H_{Ar}), 7.34-7.24 (m, 6H, H_{Ar}), 5.19 (s, 1H, H₈), 3.48 (t, 2H, J = 7.0 Hz, H₁), 3.29 (s, 2H, H₄), 2.80 (t, 2H, J = 6.9 Hz, H₃), 2.06 (quint., 2H, J = 6.9 Hz, H₁), 1.47 (s, 9H, H₇).

¹³**C NMR** (300 MHz, MeOD): δ = 171.2 (C₅), 142.6 (C₉), 128.7, 128.5, 127.3, 81.0 (C₆), 71.7 (C₈), 52.6 (C₄), 50.3 (C₃), 31.8 (C₁), 31.6 (C₂), 28.4 (C₇).

2-(benzhydryl(3-bromopropyl)amino)-1-phenylethanone (I.34)



To a solution of azetidine **I.23** (100 mg, 0.45 mmol, 1 equiv) in acetonitrile (2.5 mL) was added bromoacetophenone (189 mg, 0.45 mmol, 1 equiv). The reaction mixture was stirred at room temperature for 6 days. The solvent was evaporated under reduced pressure. The combined organic layers were washed with water, dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by chromatography on silica gel using PE/EtOAc 9:1 as eluent.

Chemical Formula: C₂₄H₂₄BrNO Molecular Weight: 422,36

Brown oil (114 mg, 60% yield).

¹**H NMR** (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.87-7.78 (m, 2H, H_{Ar}), 7.56-7.40 (m, 8H, H_{Ar}), 7.34-7.23 (m, 5H, H_{Ar}), 5.30 (s, 1H, H₁₀), 4.06 (s, 2H, H₄), 3.46 (t, 2H, J = 6.9 Hz, H₁), 2.91 (t, 2H, J = 6.6 Hz, H₃), 2.05 (quint., 2H, J = 6.9 Hz, H₂).

¹³**C** NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 199.2 (C₅), 142.3 (C₁₁), 137.8, 136.4, 133.2, 132.6, 130.3, 128.7, 128.6, 128.5, 127.8, 127.4, 71.6 (C₁₀), 56.6 (C₄), 50.5 (C₃), 31.8 (C₁), 31.5 (C₂).

HRMS (TOF MS ES+): calcd. for C₂₄H₂₅BrNO [MH]⁺: 422.1120, found: 422.1119.

1-bromo-3-(((R)-1-phenylethyl)(prop-2-yn-1-yl)amino)propan-2-ol (I.54)



Chemical Formula: C₁₄H₁₈BrNO Molecular Weight: 296,20

To a solution of azetidine **I.44** (100 mg, 0.56 mmol, 1 equiv) in acetonitrile (2.5 mL) was added propargyle bromide (67 mg, 0.56 mmol, 1 equiv). The mixture was stirred under microwaves activation at 120°C for 1 hour. The solvent was evaporated under reduced pressure. The combined organic layers were washed with water, dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude product was

purified by chromatography on silica gel using PE/EtOAc 9:1 as eluent.

Clear oil (102 mg, 61% yield).

N-(2-(benzyloxy)-3-bromopropyl)-N-((R)-1-phenylethyl)prop-2-yn-1-amine (I.55)



To a solution of azetidine **I.45** (100 mg, 0.37 mmol, 1 equiv) in acetonitrile (2.5 mL) at 0°C was added propargyle bromide (45 mg, 0.37 mmol, 1 equiv). The mixture was stirred at room temperature for 15 days. The solvent was evaporated under reduced pressure. The combined organic layers were washed with water, dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by chromatography on silica gel using PE/EtOAc 9:1 as eluent.

Chemical Formula: C₂₁H₂₄BrNO Molecular Weight: 386,33

Clear oil (68 mg, 47% yield).

tert-butyl 4-(benzyl(prop-2-yn-1-yl)amino)-2-bromobutanoate (I.56a) et tert-butyl 2-(benzyl(prop-2-yn-1-yl)amino)-4-bromobutanoate (I.56b)



Molecular Weight: 366,29

To a solution of azetidine **I.47** (200 mg, 0.81 mmol, 1 equiv) in acetonitrile (6 mL) was added propargyle bromide (144 mg, 1.21 mmol, 1.5 equiv). The mixture was stirred at room temperature for 16 hours. The solvent was evaporated under reduced pressure. The combined organic layers were washed with water, dried over MgSO₄ and concentrated under reduced

pressure. The crude product was purified by chromatography on silica gel using CH_2CI_2 as eluent.

Yellow oil (128 mg, 43% yield).

HRMS (TOF MS ES+): calcd. for C₁₈H₂₅BrNO₂ [MH]⁺: 366.1069, found: 366.1065.

(E)-ethyl 4-(benzyl(prop-2-yn-1-yl)amino)-6-bromohex-2-enoate (I.57)



To a solution of azetidine **I.48** (50 mg, 0.2 mmol, 1 equiv) in acetonitrile (1.5 mL) was added propargyle bromide (36 mg, 0.3 mmol, 1.5 equiv). The mixture was stirred at room temperature for 5 days. The solvent was evaporated under reduced pressure. The combined organic layers were washed with water, dried over MgSO4 and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by chromatography on silica gel using CH_2CI_2/PE 8:2 as eluent.

Chemical Formula: C₁₈H₂₂BrNO₂ Molecular Weight: 364,28

Clear oil (20 mg, 27%).

Rf: 0.4 (PE/EtOAc 9:1).

HRMS (TOF MS ES+): calcd. for C₁₈H₂₃BrNO₂ [MH]⁺: 364.0912, found: 364.0918.

(2S,3R)-2-(benzyl(prop-2-yn-1-yl)amino)-4-bromo-3-phenylbutanenitrile (I.58)



Chemical Formula: C₂₀H₁₉BrN₂ Molecular Weight: 367,28

Clear oil (22 mg, 30% yield).

Rf: 0.38 (PE/EtOAc 9:1).

¹**H RMN** (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.34-7.14 (m, 10H, H_{Ar}), 4.16 (d, 1H, J = 10.8 Hz, H₃), 3.97 (d, 1H, J = 13.5 Hz, H₁₂), 3.84 (dd, 1H, J = 10.3 Hz, 4.1 Hz, H₁), 3.62-3.56 (m, 2H, H_{1,12}), 3.42 (dd, 1H, J = 17.1 Hz, 2.3 Hz, H₉), 3.70-3.29 (m, 1H, H₂), 3.24 (dd, 1H, J = 17.1 Hz, 2.3 Hz, H₉), 2.31 (t, 1H, J = 2.3 Hz, H₁₁).

¹³**C NMR** (300 MHz, CDCl3): δ = 137.0 (C₄), 136.5 (C₁₃), 129.0, 129.0, 128.9, 128.7, 128.3, 128.1, 115.3 (C₈), 78.3 (C₁₀), 74.5 (C₁₁), 58.1 (C₃), 55.5 (C₁₂), 48.4 (C₂), 41.7 (C₉), 34.7 (C₁).

HRMS (TOF MS ES+): calcd. for C₂₀H₂₀BrN₂ [MH]⁺: 367.0810, found: 367.0820.

To a solution of azetidine **1.49** (50 mg, 0.2 mmol, 1 equiv) in acetonitrile (1.5 mL) was added propargyle bromide (36 mg, 0.3 mmol, 1.5 equiv). The mixture was stirred under reflux for 2 days. The solvent was evaporated under reduced pressure. The combined organic layers were washed with water, dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by chromatography on silica gel using CH₂Cl₂/PE 3:1 as eluent.

(2S,3R,4R)-2-(benzyl(prop-2-yn-1-yl)amino)-4-bromo-3-phenylpentanenitrile (I.59)



Chemical Formula: C₁₅H₁₇BrN₂ Molecular Weight: 305,21

To a solution of azetidine **I.11** (50 mg, 0.27 mmol, 1 equiv) in acetonitrile (1.6 mL) was added propargyle bromide (48 mg, 0.4 mmol, 1.5 equiv). The mixture was stirred under reflux for 5 days. The solvent was evaporated under reduced pressure. The combined organic layers were washed with water, dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by chromatography on silica gel using CH₂Cl₂/PE 1:1 as eluent.

Clear oil (26 mg, 32% yield).

Rf: 0.39 (CH₂Cl₂/PE 1:1).

N-(3-azidopropyl)-N-benzhydrylprop-2-yn-1-amine (I.60)



 $\begin{array}{l} \mbox{Chemical Formula: } C_{19}H_{20}N_4 \\ \mbox{Molecular Weight: } 304,39 \end{array}$

To a solution of amine **I.29** (100 mg, 0.29 mmol, 1 equiv) in acetonitrile (2.5 mL) was added 18-Crown-6 (7.8 mg, 0.029 mmol, 0.1 equiv) and sodium azide (28.5 mg, 0.44 mmol, 1.5 equiv). The reaction mixture was stirred at 60°C for 2 days. The reaction mixture was then cooled to room temperature, diluted in EtOAc and washed with NaHCO₃. The organic phase was dried on MgSO4, filtered and concentrated under reduced pressure.

Clear oil (58 mg, 65% yield).

¹**H NMR** (300 MHz, CDCl₃): δ 7.44-7.42 (m, 4H, H_{Ar}), 7.29-7.24 (m, 4H, H_{Ar}), 7.19-7.14 (m, 2H, H_{Ar}), 4.65 (s, 1H, H₇), 3.38 (d, 2H, J = 1.6 Hz, H₄), 3.30 (t, 2H, J = 7.0 Hz, H₁), 2.58 (t, 2H, J = 6.9 Hz, H₃), 2.21 (t, 1H, J = 1.9 Hz, H₆), 1.73 (quint., 2H, J = 6.9 Hz, H₂).

¹³**C NMR** (300 MHz, CDCl₃): δ 142.7 (C₈), 128.7, 128.0, 127.3, 78.2 (C₅), 73.7 (C₆), 72.4 (C₇), 49.5 (C₁), 47.3 (C₃), 39.1 (C₄), 26.8 (C₂).

HRMS (TOF MS ES+): calcd. for C₁₉H₂₁N₄ [MH]⁺: 305.1766, found: 305.1781.

5-benzhydryl-5,6,7,8-tetrahydro-4H-[1,2,3]triazolo[1,5-a][1,4]diazepine (I.61)



Chemical Formula: C₁₉H₂₀N₄ Molecular Weight: 304,39

To a solution of amine **I.29** (100 mg, 0.29 mmol, 1 equiv) in isopropanol (1.5 mL) was added 18-Crown-6 (7.8 mg, 0.029 mmol, 0.1 equiv) and an aqueous solution of 25 % sodium azide (28.5 mg in 1.5 mL, 0.44 mmol, 1.5 equiv). The reaction mixture was stirred under microwave activation at 100 °C for 1 hour. The aqueous phase was removed. The organic phase was washed with NaHCO₃, dried on MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure.

White solid (89 mg, 100% yield).

HRMS (TOF MS ES+): calcd. for C₁₉H₂₁N₄ [MH]⁺: 305.1766, found: 305.1770.

7-(benzyloxy)-5-((R)-1-phenylethyl)-5,6,7,8-tetrahydro-4H-[1,2,3]triazolo[1,5a][1,4]diazepine (I.63)



Chemical Formula: C₂₁H₂₄N₄O Molecular Weight: 348,44

White solid (58 mg, 65% yield).

To a solution of amine **I.55** (100 mg, 0.259 mmol, 1 equiv) in isopropanol (1.5 mL) was added 18-Crown-6 (6.8 mg, 0.026 mmol, 0.1 equiv) and an aqueous solution of sodium azide (25 mg in 1.5 mL, 0.39 mmol, 1.5 equiv). The reaction mixture was stirred under microwave activation at 100 °C for 1 hour. The aqueous phase was removed. The organic phase was washed with NaHCO3, dried on MgSO4, filtered and concentrated under reduced pressure.
5-((R)-1-phenylethyl)-5,6,7,8-tetrahydro-4H-[1,2,3]triazolo[1,5-a][1,4]diazepin-7-ol (I.62)



Chemical Formula: C₁₄H₁₈N₄O Molecular Weight: 258,32

To a solution of amine **I.54** (100 mg, 0.34 mmol, 1 equiv) in isopropanol (1.5 mL) was added an aqueous solution of 25 % sodium azide (1.5 mL). The reaction mixture was stirred under microwave activation at 100 °C for 2 hours. The aqueous phase was removed. The organic phase was washed with NaHCO₃, dried on MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by chromatography on silica gel using EtOAc/PE 7:3 as eluent.

Major diastereomer: Clear oil (25 mg, 29% yield).

¹**H NMR** (300 MHz, CDCl₃): δ 7.31 (s, 1H, H₆), 7.28-7.20 (m, 5H, H_{Ar}), 4.71 (dd, 1H, J = 14.2 Hz, 6.5 Hz, H₁), 4.37 (d, 1H, J = 14.2 Hz, H₁), 4.00 (m, 2H, H_{4,2}), 3.80 (q, 1H, J = 6.8 Hz, H₇), 3.43 (d, 1H, j = 15.3 Hz, H₄), 3.22 (dd, 1H, J = 13.3 Hz, 6.7 Hz, H₃), 2.93 (d, 1H, J = 13.3 Hz, H₃), 1.39 (d, 3H, J = 6.8 Hz, H₈).

¹³**C NMR** (300 MHz, CDCl₃): δ 141.8 (C₉), 135.5 (C₅), 132.8 (C₆), 128.7, 127.8, 127.5, 63.8 (C₂), 63.1 (C₇), 59.6 (C₃), 55.1 (C₁), 46.2 (C₄), 18.1 (C₈).

Minor diastereomer: Clear oil (19 mg, 22% yield).

¹**H NMR** (300 MHz, CDCl₃): δ 7.37-7.24 (m, 6H, H_{6,Ar}), 4.89 (dd, 1H, J = 14.1 Hz, 5.7 Hz, H₁), 4.34 (d, 1H, J = 14.4 Hz, H₁), 4.17-4.13 (m, 1H, H₂), 4.00-3.95 (m, 2H, H_{4,7}), 3.52-3.42 (m, 2H, H_{4,3}), 2.98-2.91 (m, 1H, H₃), 1.47 (d, 3H, J = 6.9 Hz, H₈).

¹³**C NMR** (300 MHz, CDCl₃): δ 141.2 (C₉), 135.0 (C₅), 132.9 (C₆), 128.7, 127.9, 127.5, 64.2 (C₂), 63.7 (C₇), 59.9 (C₃), 55.0 (C₁), 45.5 (C₄), 16.9 (C₈).

tert-butyl-5-((R)-1-phenylethyl)-5,6,7,8-tetrahydro-4H-[1,2,3]triazolo[1,5a][1,4]diazepine-8-carboxylate (I.64)



Chemical Formula: C₁₉H₂₆N₄O₂ Molecular Weight: 342,44

To a solution of amine **I.56a** (90 mg, 0.25 mmol, 1 equiv) in isopropanol (1.1 mL) was added an aqueous solution of 25 % sodium azide (1.1 mL). The reaction mixture was stirred under microwave activation at 100 °C for 2 hours. CH_2CI_2 was added. The aqueous phase was removed. The organic phase was washed with NaHCO₃, dried on MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure.

Yellow oil (23 mg, 28% yield).

3-azido-N-benzhydrylpropan-1-amine (I.65)



To a solution of amine **I.27** (50 mg, 0.15 mmol, 1 equiv) in *tert*butanol/water 1:1 (1.5 mL) was added sodium azide (28 mg, 0.44 mmol, 3 equiv). The reaction mixture was stirred under microwave activation at 130 °C for 2 hours. CH_2Cl_2 was added. The aqueous phase was removed. The organic phase was washed with NaHCO₃, dried on MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure.

Chemical Formula: C₁₆H₁₈N₄ Molecular Weight: 266,34

Yellow oil (23 mg, 28% yield).

¹**H NMR** (300 MHz, CDCl₃): δ 7.36-7.16 (m, 10H, H_{Ar}), 4.76 (s, 1H, H₄), 3.36 (t, 2H, J = 6.8 Hz, H₁), 2.62 (t, 2H, J = 6.7 Hz, H₃), 1.74 (quint., 2H, J = 6.8 Hz, H₂).

¹³**C NMR** (300 MHz, CDCl₃): δ 144.0 (C₅), 128.6, 127.2, 127.1, 67.6 (C₄), 49.7 (C₁), 45.3 (C₃), 29.5 (C₂).

2-((3-azidopropyl)(benzhydryl)amino)acetonitrile (I.66)



Chemical Formula: C₁₈H₁₉N₅ Molecular Weight: 305,38 To a solution of amine **I.27** (80 mg, 0.23 mmol, 1 equiv) in 1,2dichloroethane (4.7 mL) was added 18-Crown-6 (6.2 mg, 0.02 mmol, 0.1 equiv) and an aqueous solution of 25 % sodium azide (1.2 mL). The reaction mixture was stirred at 80 °C for 1 day. CH_2Cl_2 was added. The aqueous phase was removed. The organic phase was washed with NaCl, dried on MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by chromatography on silica gel using PE/EtOAc 9:1 as eluent.

White solid (57 mg, 80% yield).

¹**H NMR** (300 MHz, CDCl₃): δ 7.49-7.43 (m, 4H, H_{Ar}), 7.37-7.20 (m, 6H, H_{Ar}), 4.62 (s, 1H, H₆), 3.57 (s, 1H, H₄), 3.34 (t, 2H, J = 6.8 Hz, H₁), 2.66 (t, 2H, J = 6.9 Hz, H₃), 1.76 (quint., 2H, J = 6.9 Hz, H₂).

1-benzhydrylpyrrolidine-2-carbonitrile (I.67)



To a solution of amine **I.27** (100 mg, 0.29 mmol, 1 equiv) in anhydrous THF (5.0 mL) at 0 °C was added LiHMDS (1M in THF, 0.38 mL, 0.38 mmol, 1.3 equiv). The reaction mixture was stirred at 0 °C for 1 hour. The reaction mixure was diluted in water and extracted with CH_2CI_2 . The organic phase was washed with NaCl, dried on MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure.

Chemical Formula: C₁₈H₁₈N₂ Molecular Weight: 262,35

White solid (65 mg, 86% yield).

1-benzyl-5-((benzyloxy)methyl)pyrrolidine-2-carbonitrile (I.71)



Chemical Formula: C₂₀H₂₂N₂O Molecular Weight: 306,40 To a solution of amine **I.68** (100 mg, 0.258 mmol, 1 equiv) in anhydrous THF (5.0 mL) at 0 °C was added LiHMDS (1M in THF, 0.34 mL, 0.34 mmol, 1.3 equiv). The reaction mixture was stirred at 0 °C for 4 hour. The reaction mixure was diluted in water and extracted with CH_2CI_2 . The organic phase was washed with NaCl, dried on MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by chromatography on silica

gel using PE/EtOAc 95:5 as eluent.

Yellow solid (67 mg, 85% yield).

1-benzyl-5-(((tert-butyldimethylsilyl)oxy)methyl)pyrrolidine-2-carbonitrile (I.72)



Chemical Formula: C₁₉H₃₀N₂OSi Molecular Weight: 330,54

95:5 as eluent.

Yellow oil (57 mg, 71% yield).

HRMS (TOF MS ES+): calcd. for C₁₉H₃₁N₂OSi [MH]⁺: 331.2206, found: 331.2216.

To a solution of amine **I.69** (100 mg, 0.24 mmol, 1 equiv) in anhydrous THF (4.0 mL) at 0 °C was added LiHMDS (1M in THF, 0.32 mL, 0.32 mmol, 1.3 equiv). The reaction mixture was stirred at 0 °C for 3 hours. The reaction mixure was diluted in water and extracted with CH_2Cl_2 . The organic phase was washed with NaCl, dried on MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by chromatography on silica gel using PE/EtOAc

Phenyl 1-benzhydrylpyrrolidine-2-carboxylate (I.73)



Chemical Formula: C₂₄H₂₃NO₂ Molecular Weight: 357,44

Clear oil (6 mg, 7% yield).

tert-butyl 1-benzhydrylpyrrolidine-2-carboxylate (I.74)



Chemical Formula: C₂₂H₂₇NO₂ Molecular Weight: 337,46

Clear oil (59 mg, 73% yield).

To a solution of amine **I.33** (100 mg, 0.24 mmol, 1 equiv) in anhydrous THF (3.8 mL) was added *t*BuOK (41 mg, 0.36 mmol, 1.5 eq). The mixture was stirred at room temperature for 3 hours. The reaction mixture was diluted in CH_2Cl_2 and NH_4Cl . The organic layer was washed twice with water and once with NaCl, dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by chromatography on silica gel using PE/EtOAc 95:5 as eluent.

¹**H NMR** (300 MHz, MeOD) δ = 7.54-7.48 (m, 4H, H_{Ar}), 7.33-7.18 (m, 6H, H_{Ar}), 4.97 (s, 1H, H₈), 3.49-3.45 (m, 1H, H₄), 3.04-2.97 (m, 1H, H₁), 2.78-2.70 (m, 1H, H₁), 2.23-2.10 (m, 1H, H₃), 2.02-1.81 (m, 3H, H_{2,3}), 1.40 (s, 9H, H₇).

¹³**C NMR** (300 MHz, MeOD): δ = 174.4 (C₅), 144.1 (C₇), 143.2 (C₇), 128.5, 128.3, 128.0, 127.1, 127.0, 80.1 (C₆), 71.7 (C₈), 63.3 (C₄), 51.5 (C₁), 30.3 (C₁), 28.2 (C₇), 23.6 (C₃).

ethyl 4-(benzyloxy)-1-((R)-1-phenylethyl)pyrrolidine-2-carboxylate (I.75)



Chemical Formula: C₂₂H₂₇NO₃ Molecular Weight: 353,45

Clear oil (42 mg, 50% yield).

To a solution of amine **1.70** (100 mg, 0.238 mmol, 1 equiv) in anhydrous THF (3.8 mL) was added tBuOK (41 mg, 0.36 mmol, 1.5 eq). The mixture was stirred at room temperature for 4 hours. The reaction mixture was diluted in CH_2Cl_2 and NH4Cl. The organic layer was washed twice with water and once with NaCl, dried over MgSO4 and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by chromatography on silica gel using PE/EtOAc 9:1 as eluent.

To a solution of amine **I.32** (100 mg, 0.23 mmol, 1 equiv) in anhydrous THF (4.0 mL) at 0 °C was added LiHMDS (1M in THF, 0.3 mL, 0.3 mmol, 1.3 equiv). The reaction mixture was stirred at 0 °C for 3 hours. The reaction mixure was diluted in water and extracted with CH2Cl2. The organic phase was washed with NaCl, dried on MgSO4, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by chromatography on silica gel using PE/EtOAc 9:1 as eluent.

N,N-dibenzyl-1-(benzyloxy)-4-bromobutan-2-amine (I.77)



Chemical Formula: C₂₅H₂₈BrNO Molecular Weight: 438,40

A solution of azetidine **1.76** (500 mg, 2.82 mmol, 1 equiv) in 1.7 mL of dry THF was cooled at 0°C. Sodium hydroxide 60% wt. in oil (169 mg, 4.23 mmol, 1.5 equiv) was slowly added to the solution. The resultant suspension was stirred during 30 minutes then cooled again at 0°C and benzyl bromide (403 μ L, 3.39 mmol, 1.2 equiv) was added. The solution was warmed at ambient temperature and was stirred during 3 hours. The reaction mixture was poured into aqueous NaHCO₃ and extracted with EtOAc. The combined extracts were washed with brine. The organic layers were dried over MgSO₄, filtered and evaporated under reduced pressure. The

crude product was purified by flash chromatography on silica gel using Pe/EtOAc 95:5 as eluent.

Yellow oil (301 mg, 24% yield).

HRMS (TOF MS ES+): calcd. for C₂₅H₂₉BrNO [MH]⁺: 438.1433, found: 438.1427.

General method for the opening of azetidine I.76 with ethyl bromoacetate

To a solution of azetidine **I.76** (150mg, 0.85mmol, 1equiv.) in 5mL of MeCN was added the base (1 equiv.) then ethyl bromoacetate (100 μ L, 0.85mmol, 1 equiv.). The mixture was stirred at room temperature for 5 days or at reflux for 2 days. The reaction mixture was then diluted with EtOAc, washed with NaHCO₃ sat. and NaCL sat. The organic layer was dried over MgSO₄, filtered and evaporated. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel using PE/EtOAc 8:2 as eluent.

ethyl 2-(benzyl(3-bromo-4-hydroxybutyl)amino)acetate (I.78)



Chemical Formula: C₁₅H₂₂BrNO₃ Molecular Weight: 344,24

Clear oil.

¹**H NMR** (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.36-7.28 (m, 5H, H_{Ar}), 4.26 (quint, 1H, J = 6.0 Hz, H₁), 4.14 (quad, 2H, J = 7.1Hz, H₈), 3.91-3.90 (m, 2H, H₁₀), 3.76-3.72 (m, 2H, H₄), 3.34 (s, 2H, H₆), 3.10-3.01 (m, 1H, H₃), 2.94-2.86 (m, 1H, H₃), 2.16 (quad, 2H, J = 6.0 Hz, H₂), 1.24 (t, 3H, J = 7.1 Hz, H₉).

¹³**C NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ = 169.9 (C₇), 135.9 (C₁₁), 129.7, 128.7, 128.1, 66.5 (C₄), 61.0 (C₈), 58.5 (C₁₀), 54.9 (C₁), 53.4 (C₆), 51.8 (C₃), 32.8 (C₂), 14.2 (C₉).

HRMS (TOF MS ES+): calcd. for $C_{15}H_{23}BrNO_3 [MH]^+ = 344.0861$, found = 344.0866.

ethyl 2-(benzyl(2-(oxiran-2-yl)ethyl)amino)acetate (I.79)



Yellow oil.

Chemical Formula: C₁₅H₂₁NO₃ Molecular Weight: 263,33

ethyl 2-(benzyl(4-bromo-1-hydroxybutan-2-yl)amino)acetate (I.80)



Clear oil.

Chemical Formula: C₁₅H₂₂BrNO₃ Molecular Weight: 344,24

ethyl 2-(benzyl(tetrahydrofuran-3-yl)amino)acetate (I.81)



Clear oil.

¹**H NMR** (300 MHz, CDCl₃): δ 7.36–7.24 (m, 5H,), 4.12 (q, 2H, J = 7.2 Hz, H₇), 3.97 (td, 1H, J = 8.5 Hz, J = 4.3 Hz), 3.91-3.68 (m, 6H), 3.31 (s, 2H, H₅), 2.13-1.88 (m, 2H,), 1.23 (t, 3H, J = 7.2 Hz, H₈).

Chemical Formula: C₁₅H₂₁NO₃ Molecular Weight: 263,33

¹³**C NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ 171.4 (C₆), 138.2 (C₁₀), 129.2, 128.6, 127.6, 71.4, 70.0, 62.2, 60.7 (C₇), 56.6, 52.0 (C₅), 30.2, 14.5 (C₈).

HRMS (TOF MS ES+): calcd. For $C_{15}H_{22}NO_3 [MH]^+ = 264.1600$, found = 264.1601.

Chapitre II.

Compound **II.31**,¹⁴⁸ **II.35**,¹⁴⁹ **II.39**,¹⁵⁰ was prepared following the procedure reported in the literature.

1-(6,11-dihydro-5H-dibenzo[b,e]azepin-5-yl)-2,2,2-trifluoroethanone (II.30)



To a solution of compound **II.24** (840mg, 4.31mmol, 1equiv.) in 12mL of CH₂Cl₂ cooled at 0°C was added DIPEA (0.77mL, 4.52mmol, 1.05 equiv.) then dropwise trifluoroacetic anhydride (0.66mL, 4.74mmol, 1.1 equiv.). After 2 days at room temperature, the reaction mixture was washed with a solution of HCL 2M, then a saturated solution of NaHCO₃ and finally a saturated solution of NaCl. The organic phase was dried on MgSO₄, filtered and evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by

Chemical Formula: C₁₆H₁₂F₃NO Molecular Weight: 291,27

chromatography on silica gel using pentane/EtOAc 95:5 as eluent.

White solid (979mg, 78%)

¹**H NMR** (300 MHz, CDCl₃): δ 7.35-7.28 (m, 4H), 7.20-7.15 (m, 3H), 7.08-7.05 (m, 1H), 5.92 (d, J = 16.7 Hz, 1H, H₁₄), 4.52 (d, J = 15.2 Hz, 1H H₇), 4.29 (d, J = 16.6 Hz, 1H, H₇), 3.59 (d, J = 15.3 Hz, 1H, H₁₄).

¹³**C NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ 139.1, 138.3, 134.4, 133.2, 130.3, 129.7, 128.9, 128.2, 128.0, 127.3, 127.1, 127.1, 50.4 (C₁₄), 38.9 (C₇).

HRMS (TOF MS ES+): calcd. For $C_{16}H_{12}F_3NO_3Na$ [MNa]⁺ = 314.0769, found = 314.0766.

 ¹⁴⁸ G. Bettoni, G. Carbonara, C. Franchini, V. Tortorella, *Tetrahedron*, **1981**, *37*, 4159-4164.
¹⁴⁹ Internation Patent, WO2006116157, **2006**.

¹⁵⁰ G. L. Grunewald, W. J. Brouillette, J. A. Finney, *Tetrahedron Lett.*, **1980**, *21*, 1219-1220.

5-(2,2,2-trifluoroacetyl)-5H-dibenzo[b,e]azepin-11(6H)-one (II.32)



Chemical Formula: C₁₆H₁₀F₃NO₂ Molecular Weight: 305,25

pentane/EtOAc 8:2 as eluent.

White solid (719mg, 75%).

¹**H NMR** (300 MHz, CDCl₃): δ 8.30 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.64-7.34 (m, 6H), 5.65-5.52 (m, 1H, H₁₄), 4.71-4.58 (m, 1H, H₁₄).

¹³**C NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ 189.1 (C₇), 138.5, 138.3, 136.4, 134.5, 133.7, 133.4, 132.3, 132.1, 129.4, 129.1, 128.6, 126.1, 54.2 (C₁₄).

5-benzoyl-5H-dibenzo[b,e]azepin-11(6H)-one (II.33)



Chemical Formula: C₂₁H₁₅NO₂ Molecular Weight: 313,35

To a solution of compound **II.31** (63mg, 0.21mmol, 1equiv.) in 5mL of glacial EtOAc was added CrO_3 (63mg, 0.63mmol, 3equiv.). The reaction mixture was stirred at reflux for 2 hours. 40mL of water were added to the mixture which was extracted with 4x45mL of diethyl ether. The organic phase was washed with water, a saturated solution of NaHCO₃, dired on MgSO₄, filtered and evaporated under reduced pressure. Crude product was purified by chromatography on silica gel using pentane/EtOAc 8:2 as eluent.

White solid (27mg, 41%).

To a solution of compound **II.30** (910mg, 3.12mmol, 1equiv.) in 45mL of glacial EtOAc was added CrO₃ (937mg, 9.37mmol, 3equiv.). The reaction mixture was stirred at room temperature for 3 hours. 40mL of water were added to the mixture which was extracted with 4x45mL of diethyl ether. The organic phase was washed with water, a saturated solution of NaHCO₃, dired on MgSO₄, filtered and evaporated under reduced pressure. Crude product was purified by chromatography on silica gel using

5-allyl-5H-dibenzo[b,e]azepine-6,11-dione (II.36)



Chemical Formula: C₁₇H₁₃NO₂ Molecular Weight: 263,29

Yellow oil (193mg, 50%).

Ketone **II.25** (330mg, 1.41mmol, 1 equiv.) was dissolved in 2.5mL of DMF. NaH 60% (89mg, 2.22mmol, 1.5equiv.) was added to the solution. After 5 minutes, allyl bromide (199mg, 1.63mmol, 1.1equiv.) was added to the mixture whiwh was stirred for 48 hours. The reaction mixture was diluted with water and extracted with Et_2O (3x20mL). The organic phase was dried with MgSO₄, filtered and evaporated under reduced pressure. Crude product was purified by chromatography on silica gel using CH_2Cl_2 as eluent.

Ketone **II.5** (486mg, 3mmol, 1equiv.) was dissolved in 1.25 mL of CH_2Cl_2 . TMSCN (0.46mL, 3.5mmol, 1.17equiv.) and Znl_2 (15mg, 0.048mmol, 0.016equiv.) were added to the solution. The mixture was stirred at reflux for 24 hours then cooled to

room temperature. The solvent was removed under reduced pressure. Crude product was purified by chromatography on

silica gel using pentane/CH₂Cl₂ 9:1 as eluent.

¹**H NMR** (300 MHz, CDCl₃): δ 8.15-8.11 (m, 1H), 7.71-7.58 (m, 7H), 7.64-7.34 (m, 4H), 7.51-7.49 (m, 2H), 7.30-7.22 (m, 1H), 6.13 (dq, J = 21.8 Hz, 5.1 Hz, 1H, H), 5.35 (dd, J = 2.8 Hz, 1.0 Hz, 1H, H), 5.28 (s, 1H, H), 4.69 (d, J = 4.8 Hz, 2H, H).

¹³**C NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ 189.1 (C₇), 138.5, 138.3, 136.4, 134.5, 133.7, 133.4, 132.3, 132.1, 129.4, 129.1, 128.6, 126.1, 54.2 (C₁₄).

5-((trimethylsilyl)oxy)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulene-5-carbonitrile (II.37)



Chemical Formula: C₁₅H₂₁NOSi Molecular Weight: 259,42

Clear oil (607mg, 78%).

Data are in correlation with the literature.¹⁵¹

¹⁵¹ M. L. Brown, G. G. Brown, W. J. Brouillette, J. Med. Chem., **1997**, 40, 602-607.

2-methoxy-5-((trimethylsilyl)oxy)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulene-5carbonitrile (II.38)



Chemical Formula: C₁₆H₂₃NO₂Si Molecular Weight: 289,44 Ketone **II.21** (190mg, 1mmol, 1equiv.) was dissolved in 0.4mL of CH₂Cl₂. TMSCN (0.151mL, 1.17mmol, 1.17equiv.) and Znl₂ (5mg, 0.016mmol, 0.016equiv.) were added to the solution. The mixture was stirred at reflux for 3 hours then cooled to room temperature. The solvent was removed under reduced pressure. Crude product was purified by chromatography on silica gel using CH₂Cl₂ as eluent.

Clear oil (288mg, quant.).

¹**H NMR** (300 MHz, CDCl₃): δ 7.67 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.76-6.70 (m, 2H), 3.84 (s, 3H, H₁₄), 3.05-2.97 (m, 1H), 2.90-2.81 (m, 1H), 2.35-2.28 (m, 1H), 2.22-2.06 (m, 2H), 2.04-1.94 (m, 1H), 1.78-1.64 (m, 2H), 0.21 (s, 9H, H₁₃).

7-methyl-3-(1H-tetrazol-5-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-3-ol (II.41)



Ketone **II.22** (100mg, 0.56mmol, 1equiv.) was dissolved in 1.2mL of CH_2Cl_2 . Triethylamine (15µL, 0.112mmol, 0.2 equiv.) and TMSCN (85µL, 0.67mmol, 1.2equiv.) were added. After 1 hour of stirring, reaction mixture was evaporated under reduced pressure then dissolved in 6mL of toluene. Bu₂SnO (69mg, 0.28mmol, 0.5equiv.) and TMSN₃ (221µL, 1.8mmol, 3equiv.) were added and the reaction mixture was stirred at reflux for 16 hours. The organic phase was extracted with CH_2Cl_2 (3 x 10mL), washed with brine (10mL), dried on MgSO₄, filtered and evaporated under reduced pressure. Crude product was purified by chromatography on silica gel

Chemical Formula: C₁₁H₁₂N₄O₃ Molecular Weight: 248,24

using CH₂Cl₂/MeOH 9:1 as eluent.

White solid (136mg, 98%).

¹**H NMR** (300 MHz, CD₃OD): δ 6.82-6.78 (m, 1H), 6.76-6.69 (m, 2H), 4.16 (dd, J = 12.5 Hz, 4.9 Hz, 2H), 3.94 (dd, J = 12.5 Hz, 5.2 Hz, 2H), 2.22 (s, 3H, H₁₄)

HRMS (TOF MS ES+): calcd. For $C_{11}H_{13}N_4O_3$ [MH]⁺ = 249.0988, found = 249.0993.

5-(1-allyl-1H-tetrazol-5-yl)-10,11-dihydro-5H-dibenzo[a,d][7]annulen-5-ol (II.42)



To a stirred, cooled (-98°C, MeOH/N₂) solution of 1-*N*-allyltetrazole (157 μ L, 1.43mmol, 1.1equiv.) and TMEDA (0.5mL) in THF (5.5 mL) was added *n*-butyllithium (0.57mL, 2.5M in hexanes, 1.43mmol, 1.1equiv.), dropwise. After 3 min, a solution of dibenzosubérone **II.20** (270mg, 1.3mol, 1.0 equiv.) in THF (0.5 mL) was added via cannula and the reaction mixture allowed to warm to -60 °C over 2 h. The mixture was

quenched with saturated aqueous ammonium chloride, extracted with EtOAc, and the combined extracts dried over Na_2SO_4 and concentrated in vacuo. Crude product was purified by chromatography on silica gel using $CH_2Cl_2/MeOH$ 95:5 as eluent.

White solid (208mg, 50%).

¹**H NMR** (300 MHz, CDCl₃): δ 7.92 (m, 2H), 7.34-7.26 (m, 4H), 7.17-7.14 (m, 2H), 5.58-5.45 (m, 1H), 5.08-5.05 (m, 1H), 4.91-4.85 (m, 1H), 4.63-4.61 (m, 2H), 2.83-2.82 (m, 4H).

¹³**C NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ 157.9, 140.1, 137.4, 131.1, 129.8, 129.6, 128.8, 126.5, 124.0, 120.1, 72.7, 50.6, 31.8.

5-(1H-tetrazol-5-yl)-10,11-dihydro-5H-dibenzo[a,d][7]annulen-5-ol (II.43)



Chemical Formula: C₁₆H₁₄N₄O Molecular Weight: 278,31 To a stirred solution of **II.42** (244mg, 0.77mmol, 1.0equiv.) and NiCl₂(dppe) (12mg, 3mol%) in 6.1mL of CH₂Cl₂ at room temperature, was added PhMgBr (1.61mL, 1M in THF, 1.61mmol, 2.1equiv.) via syringe. After consumption of the starting material as indicated by thin-layer chromatography, the reaction was quenched with aqueous HCl 1M (6.1mL) and extracted with CH₂Cl₂ (3 x 5mL). The combined organic extracts were dried over Na₂SO₄ and concentrated in vacuo to provide

II.43 which could be utilized in the subsequent step without further purification.

White solid (173mg, 81%)

Data are in correlation with the literature.¹⁵²

¹⁵² P. D. Alexakos, D. J. Wardrop, J. Org. Chem., **2019**, *84*, 12430-12436.

5-allyl-11-hydroxy-11-(1H-tetrazol-5-yl)-5H-dibenzo[b,e]azepin-6(11H)-one (II.46)



Chemical Formula: C₁₈H₁₅N₅O₂ Molecular Weight: 333,34 To a stirred solution of 4-((*N*-tetrazolyl)methyl)morpholine (128mg, 0.76mmol, 2equiv.) and ketone **II.36** (100mg, 0.38mmol, 1equiv.) in THF (1.9mL), under nitrogen at -78 °C (acetone/N₂), was added LiHMDS (1.3M in THF, 0.61mL, 0.8mmol, 2.1equiv.) dropwise via syringe over 5 min. The reaction was stirred for 2 hours at -78 °C, allowed to warm to room temperature over 14 hours, and then concentrated under reduced pressure. The remaining residue was treated with aqueous HCl 1M (9.5mL) and stirred at room temperature for 1 hour and the solution extracted with EtOAc

 $(3 \times 15 \text{mL})$. The combined extracts were dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure. Crude product was purified by chromatography on silica gel using EtOAc as eluent

Yellow solid (63mg, 50%).

¹**H NMR** (300 MHz, CDCl₃): δ 8.03-8.00 (m, 1H), 7.97-7.94 (m, 1H), 7.75-7.72 (m, 1H), 7.63-7.58 (m, 1H), 7.47-7.42 (m, 2H), 7.38-7.33 (m, 2H), 5.76 (dq, J = 22.3 Hz, 5.5 Hz, 1H), 5.23-5.16 (m, 2H), 4.11-4.03 (m, 2H).

11-hydroxy-11-(1H-tetrazol-5-yl)-5H-dibenzo[b,e]azepin-6(11H)-one (II.47)



Chemical Formula: C₁₅H₁₁N₅O₂ Molecular Weight: 293,28

To a stirred solution of 4-((*N*-tetrazolyl)methyl)morpholine (338mg, 2mmol, 2equiv.) and ketone **II.20** (223mg, 1mmol, 1equiv.) in THF (4mL), under nitrogen at -78 °C (acetone/N₂), was added LiHMDS (1.3M in THF, 1.62mL, 2.1mmol, 2.1equiv.) dropwise via syringe over 5 min. The reaction was stirred for 2 hours at -78 °C, allowed to warm to room temperature over 14 hours, and then concentrated under reduced pressure. The remaining residue was treated with aqueous HCl 1M (25mL) and stirred at room temperature for 1 hour and the solution extracted with EtOAc (3 × 50mL). The combined extracts were

dried over Na_2SO_4 , filtered, and concentrated under reduced pressure. Crude product was purified by chromatography on silica gel using $CH_2Cl_2/MeOH$ 9:1 as eluent

White solid (63mg, 50%).

¹**H NMR** (300 MHz, MeOD): δ 8.06-8.03 (m, 2H), 7.84-7.82 (m, 1H), 7.69-7.63 (m, 1H), 7.49-7.44 (m, 1H), 7.39-7.31 (m, 2H), 7.12-7.09 (m, 1H).

Dibenzocyclootyne (II.45)



To a suspension of compoung **II.43** (70mg, 0.25mmol, 1equiv.) in 0.9mL of dry CH_2Cl_2 was added *N*,*N*'-diisopropylcarbodiimide (0.048mL, 0.3mmol, 1.2equiv.). After 2 hours of stirring, the reaction mixture was evaporated under reduced pressure. Crude product was purified by chromatography on silica gel using pentane/CH₂Cl₂ 95:5 as eluent.

White solid (33.7mg, 66%).

Chapitre III.

Tris-aldehyde **III.24** and bis-aldehydes **III.25**, **III.26**, **III.38** and **III.39** were prepared following the procedure reported in the literature.^{153,154,155,156,157}

4,4',4''-((2,4,6-trimethylbenzene-1,3,5-triyl)tris(methylene))tris(nitrobenzene) (III.33)



To a mixture of 5mL mesitylene (35.8 mmol, 1 equiv.) and 20.0g of *p*-nitrobenzyl chloride (116.5 mmol, 3.3 equiv.) heated at 110°C, was added 1.7g of ZnCl₂ (12.5 mmol, 0.35 equiv.). The reaction mixture was stirred at this temperature for 24 hours. After another introduction of 1.7g of ZnCl₂ the mixture was heated for two additional days. Purification by flash chromatography on silica gel (PE/AcOEt 8:2) followed by recrystallization in AcOEt/MeOH 9:1 afforded compound **III.33**.

Chemical Formula: C₃₀H₂₇N₃O₆ Molecular Weight: 525,55

m.p. = 226-228°C;

¹**H NMR** (300 MHz, CDCl₃): δ 8.15 (d, J = 8.6 Hz, 6H, H₁₁), 7.20 (d, J = 8.5 Hz, 6H, H₁₀), 4.28 (s, 6H, H₈), 2.14 (s, 9H, H₇).

Brown solid (12.1g, 65% yield).

¹³C NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 147.90, 146.47, 135.29, 134.15, 128.48, 123.87, 36.28, 16.97.

IR υ(cm⁻¹): 3366, 3322, 2923, 1619, 1508, 1435, 1258, 1175, 824.

HRMS (ESI, TOF): calcd. for C₃₀H₂₇N₃O₆ [M]⁺: 525.1900, found: 525.1904.

¹⁵³ S. Kotha, K. Mandal, *Eur. J. Org. Chem.*, **2006**, 5387-5393.

¹⁵⁴ G. Pousse, A. Devineau, V. Dalla, L. Humphreys, M.-C. Lasne, J. Rouden, J. Blanchet, *Tetrahedron*, **2009**, *65*, 10617-10622.

¹⁵⁵ S. Brenet, C. Minozzi, B. clarens, L. Amiri, F. Berthiol, *Synthesis*, **2015**, *47*, 3859-3873.

¹⁵⁶ P. Wang, C. N. Moorrefield, G. R. Newkome, *Org. Lett.*, **2004**, *6*, 1197-1200.

¹⁵⁷ Y. Nakamura, T. Ohta, Y. Oe, *Chem. Lett.*, **2018**, *47*, 288-291.

4',4''-((2,4,6-trimethylbenzene-1,3,5-triyl)tris(methylene))trianiline (III.22)



1.5 g of compound **III.33** (2.86 mmol, 1 equiv.) was dissolved in 30 mL of absolute EtOH in 100 mL round-bottomed flask. 250 mg of palladium on activated charcoal (15% mass) was added to the mixture. The resultant suspension was placed under hydrogen atmosphere after three cycles of vacuumhydrogen purge. The solution was stirred 48 hours. The reaction mixture was filtered over Celite. Recrystallization in *ortho*-dichlorobenzene afforded pure product as white cristal (1.21 g, 96% yield).

Chemical Formula: C₃₀H₃₃N₃ Molecular Weight: 435,60

m.p. = 203-205°C

¹**H NMR** (300 MHz, CDCl₃): δ 6.81 (d, J = 8.0 Hz, 6H, H₁₁), 6.60 (d, J = 8.2 Hz, 6H, H₁₀), 4.00 (s, 6H, H₈), 2.51 (s, NH₂), 2.12 (s, 9H, H₇).

¹³**C NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ 143.44, 135.10, 134.40, 130.87, 128.62, 115.66, 35.23, 16.59.

IR υ(cm⁻¹): 3366, 3322, 2923, 1619, 1508, 1435, 1258, 1175, 824.

General procedure for microwaves activated self-assembling reactions

To a solution of trisaniline **III.22** (87.1mg, 0.2mmol, 1equiv.) dissolved in 10mL of a mixture of CHCl₃/MeOH 9:1 was added a solution of bis-aldehyde (0.3mmol, 1.5equiv) dissolved in 1.5mL of a mixture of CHCl₃/MeOH 9:1. The reaction mixture was placed under microwaves activation (100°C, 400W, 5min). The solution was filtered to remove any precipitate. 50mL of pentane were added and the precipitate was collected by filtration.

Imine phenyl cage (III.36)



found: 1165.5891.

White solid, quant. (NMR)

¹**H NMR** (CDCl₃ 300MHz) δ 8.67 (s, 6H, H₉), 8.34 (s, 3H, H₁₃), 8.06 (d, 6H, J = 7.7 Hz, H₁₁), 7.56 (t, 3H, J = 7.7 Hz, H₁₂), 7.32 (d, 12H, J = 7.8 Hz, H₇), 7.11 (d, 12H, J = 7.8 Hz, H₆), 4.21 (s, 12H, H₄), 2.23 (s, 18H, H₁)

¹³**C NMR** (CDCl₃/CD₃OD 9:1, 75MHz): δ 158.0 (C₉), 148.5 (C₈), 139.1 (C₅), 137.1 (C₁₀), 135.0, 135.0, 131.0 (C₁₁), 129.6 (C₁₃), 129.3 (C₁₂), 128.7 (C₆), 121.7 (C₇), 35.8 (C₄), 17.0 (C₁).

HRMS (TOF MS ES+): calcd. for $C_{84}H_{73}N_6$ [MH]⁺: 1165.5897,

Imine pyridine cage (III.37)



Molecular Weight: 1168,47

White solid, quant. (NMR)

¹**H NMR** (CDCl₃ 300MHz): δ 8.79 (s, 6H, H₉), 8.3 (d, 6H, J = 7.4 Hz, H₁₁), 7.88 (t, 3H, J = 7.4 Hz, H₁₂), 7.41 (d, 12H, J = 7.5 Hz, H₇), 7.14 (d, 12H, J = 7.5 Hz, H₆), 4.20 (s, 12H, H₄), 2.20 (s, 18H, H₁).

¹³**C NMR** (CDCl₃ 75MHz): δ 158.2 (C₉), 154.8 (C₁₀), 147.2 (C₈), 139.9 (C₅), 137.3 (C₁₂), 135.1, 134.7, 128.7 (C₆), 122.9 (C₁₁), 122.1 (C₇), 35.8 (C₄), 17.0 (C₁).

HRMS (TOF MS ES+): calcd. For $C_{81}H_{70}N_9 [MH]^+ = 1168.5754$, found = 1168.5821

Imine phenyl-OC₁₂ cage (III.40)



Chemical Formula: C₁₂₀H₁₄₄N₆O₃ Molecular Weight: 1718,47 White solid, quant. (NMR)

¹**H NMR** (CDCl₃/CD₃OD : 9/1, 300MHz) δ 8.67 (s, 6H), 7.73 (s, 6H), 7.32 (d, 12H, J = 8.0 Hz), 7.06 (d, 12H, J = 8.0 Hz), 4.11 (s, 12H), 4.08 (m, 6H), 3.73 (water), 2.12 (s, 18H), 1.77-1.71 (m, 6H), 1.42-1.16 (m, 54H), 0.78-0.75 (m, 9H).

¹³**C NMR** (CDCl₃/CD₃OD : 9/1, 75MHz) δ 166.5, 158.2, 156.2, 147.0, 139.9, 135.0, 134.6, 128.6, 122.1, 109.1, 68.7, 35.8, 32.0, 30.2, 29.7, 29.6, 29.6, 29.4, 29.3, 28.9, 25.9, 22.7, 16.8, 14.1.

HRMS (TOF MS ES+): calcd. for C₁₂₀H₁₅₄N₆O₃ [MH]⁺: 1718.1378, found: 1718.1432.

Imine pyridine-OC₁₂ cage (III.41)



White solid, quant. (NMR)

¹**H NMR** (CDCl₃/CD₃OD 9:1, 300MHz): δ 8.67 (s, 6H), 7.73 (s, 6H), 7.32 (d, 12H, J = 8.0 Hz), 7.06 (d, 12H, J = 8.0 Hz), 4.11 (s, 12H), 4.08 (m, 6H), 2.12 (s, 18H), 1.77-1.71 (m, 6H), 1.42-1.16 (m, 54H), 0.78-0.75 (m, 9H).

¹³C NMR (CDCl₃/CD₃OD 9:1, 75MHz): δ 166.5, 158.2, 156.2, 147.0, 139.9, 135.0, 134.6, 128.6, 122.1, 109.1, 68.7, 35.8, 32.0, 30.2, 29.7, 29.6, 29.6, 29.4, 29.3, 28.9, 25.9, 22.7, 16.8, 14.1.

HRMS (ESI, TOF MS): calcd for C₁₁₇H₁₄₂N₉O₃ [MH⁺]: 1721.1236, found: 1721.1230.

General procedure for reduction of imine cages

To a solution of NaBH₄ (30 eq.) in a mixture of CH₂Cl₂/MeOH 9:1 ([c] = 0.03M) was added dropwise the reaction mixture of imine cage (1 eq.) at 0-5°C. The mixture was stirred at room temperature overnight. The reaction media was quenched by concentrated HCl at 0-5°C. The solution was neutralized by a saturated solution of NaHCO₃ and concentrated in vacuo. A beige solid was filtered and successively washed with water and MeOH to afford the desired cage compound.

Amine phenyl cage (III.44)



Chemical Formula: C₈₄H₈₄N₆ Molecular Weight: 1177,61

White solid (75%)

No characterization due to solubility issues.

Amine pyridine cage (III.23)



White solid (86%)

¹**H NMR** (CDCl₃, 300MHz): δ 7.59 (t, 3H, J = 7.7 Hz, H₁₂), 7.22 (d, 6H, 7.7 Hz, H₁₁), 6.82 (d, 12H, J = 7.6 Hz, H₆), 6.56 (d, 12H, J = 7.6 Hz, H₇), 4.40 (s, 12H, H₉), 4.99 (s, 12H, H₂), 2.13 (s, 18H, H₁).

¹³**C NMR** (CDCl₃, 75MHz): δ 158.6, 146.0, 137.7, 135.3, 134.7, 129.7, 128.8, 120.1, 113.5, 50.0, 35.3, 16.9.

HRMS (ESI, TOF MS): calcd. For $C_{81}H_{82}N_9$ [MH]⁺: 1180.6661, found: 1180.6693.

Amine phenyl-OC₁₂ cage (III.42)



White solid (99%)

¹**H NMR** (CDCl₃/CD₃OD : 9/1, 300MHz): δ 6.87-6.77 (m, 24H), 6.52-6.50 (m, 9H), 4.25-4.19 (m, 12H), 3.98 (s, 12H), 3.85 (t, 6H, J = 6.6 Hz), 2.08 (s, 18H), 1.69-1.64 (m, 6H), 1.36-1.23 (m, 54H), 0.88-0.83 (m, 9H).

¹³**C NMR** (CDCl₃/CD₃OD : 9/1, 75MHz): δ 160.0, 145.9, 141.4, 135.0, 134.6, 129.4, 128.5, 118.6, 113.2, 112.2, 68.0, 48.6, 35.1, 32.0, 29.7, 29.5, 29.4, 29.3, 26.1, 22.8, 16.6, 14.2.

Amine pyridine-OC₁₂ cage (III.43)



White solid (83%)

¹**H NMR** (CDCl₃/CD₃OD : 9/1, 300MHz): δ 6.82 (d, 12H, J = 8.2 Hz), 6.77 (s, 6H), 6.56 (d, 12H, J = 8.1 Hz), 4.34 (s, 12H), 4.00 (s, 12H), 3.92 (t, 6H, J = 6.5 Hz), 2.13 (s, 18H), 1.74-1.65 (m, 6H), 1.38-1.25 (m, 54H), 0.89-0.55 (m, 9H).

¹³C NMR (CDCl₃/CD₃OD : 9/1, 75MHz): δ 167.0, 160.2, 146.0, 135.2, 134.6, 129.5, 128.7, 113.4, 106.5, 68.2, 49.9, 35.2, 32.1, 29.8, 29.8, 29.7, 29.7, 29.5, 29.5, 29.0, 26.0, 22.8, 16.8, 14.3.

HRMS (ESI, TOF MS): calcd for C₁₁₇H₁₅₄N₉O₃ [MH⁺]: 1733.2175, found: 1733.2250.

General procedure for Pinnick oxidation of imine cages

Imine cage (1equiv.) was dissolved in THF (50 mL for 0.1mmol) and 2-methyl-2-butene (100 equiv.) was added, followed by sodium chlorite (60 equiv.). An aqueous solution of NaH₂PO₄ (1M, 18 equiv.) was added dropwise and the reaction mixture was stirred for 16 hours at room temperature. The reaction mixture was then washed with brine (30 mL), dried over MgSO₄ and concentrated to get an viscous liquid. It was stirred with petroleum ether for 30 minutes and the precipitate was filtered and washed with methanol. The crude product was then suspended in DMSO, heated to reflux until a clear solution was obtained. On cooling gradually to room temperature, crystals were formed which were filtered, washed with methanol and dried under vacuum to obtain the corresponding cage.

Amide phenyl cage (III.45)



Chemical Formula: C₈₄H₇₂N₆O₆ Molecular Weight: 1261,51

White solid (41%, 334mg from 750mg of imine cage III.36).

¹**H NMR** (DMSO- d_6 , 300MHz): δ 10.35 (s, 6H, N*H*), 8.63 (s, 3H, H₁₃), 8.22 (d, J = 7.8 Hz, 3H, H₁₂), 7.81 (d, J = 8.2 Hz, 12H, H₇), 7.71-7.63 (m, 3H, H₁₂), 4.12 (s, 12H, H₄), 2.11 (s, 18H, H₁).

¹³**C NMR** (DMSO-*d*₆, 75MHz): δ 164.3, 137.0, 135.5, 134.8, 134.6, 133.8, 130.7, 128.5, 127.6, 127.4, 120.3, 34.7, 16.3.

Amide pyridine cage (III.46)



Chemical Formula: C₈₁H₆₉N₉O₆ Molecular Weight: 1264,47

White solid (45%, 225mg from 500mg of imine cage III.37).

¹**H NMR** (DMSO-d6, 300MHz): *δ* 10.97 (s, 6H, N*H*), 8.39 (d, J = 7.6 Hz, 6H), 8.25 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 7.84 (d, J = 8.1 Hz, 12H), 7.12 (d, J = 8.1 Hz, 12H), 4.12 (s, 12H), 2.07 (s, 18H).

¹³C NMR (DMSO, 75MHz): δ 161.8, 148.9, 139.7, 136.7, 135.7, 134.5, 133.9, 127.4, 125.5, 121.1, 48.6, 16.9.

HRMS (ESI, TOF): [MNa]⁺: *m*/*z* calcd. for C₈₁H₆₉N₉O₆Na⁺: 1286.5269, found: 1286.5266.

BINOL tBu amide cage (III.50)



To a solution of trisaniline **III.22** (87.1mg, 0.2mmol, 1equiv.) dissolved in 10mL of a mixture of CHCl₃/MeOH 9:1 was added a solution of bis-aldehyde **III.27** (151.9mg, 0.3mmol, 1.5equiv) dissolved in 1.5mL of a mixture of CHCl₃/MeOH 9:1. The reaction mixture was placed under microwaves activation (100°C, 400W, 5min). 50mL of pentane were added and the precipitate was collected by filtration (The crude product was directly engaged in the second step without further purification).

The precipitate was dissolved in 23mL of THF and 2methyl-2-butene (0.53mL, 5mmol, 100 equiv.) was added, followed by sodium chlorite (271mg, 3mmol, 60 equiv.). An aqueous solution of NaH₂PO₄ (108mg, 0.9mmol, 1M, 18 equiv.) was added dropwise and the reaction mixture was stirred for 16 hours at room temperature. The reaction mixture was then washed with brine (15 mL), dried over MgSO₄ and concentrated to get an viscous liquid. It was stirred with petroleum ether for 30 minutes and the precipitate was filtered and washed with methanol.

White solid (39mg, mass yield: 34%).

¹**H NMR** (DMSO-d₆, 300MHz): δ 10.19 (s, 6H, NH), 7.99 (m, 12H), 7.71 (m, 24H), 7.28 (m, 12H), 6.99 (m, 12H), 4.10 (s, 12H), 2.11 (s, 18H), 1.32 (s, 64H).

(S)-BINOL amide cage (III.51)



To a solution of trisaniline III.22 (87.1mg, 0.2mmol, 1equiv.) dissolved in 10mL of a mixture of CHCl₃/MeOH 9:1 was added a solution of bisaldehyde III.25 (150.8mg, 0.3mmol, 1.5equiv) dissolved in 1.5mL of a mixture of CHCl₃/MeOH 9:1. The reaction mixture was placed under microwaves activation (100°C, 400W, 5min). 50mL of pentane were added and the precipitate was collected by filtration (The crude product was directly engaged in the second step without further purification).

^{Molecular Weight: 2366,91} The precipitate was dissolved in 23mL of THF and 2methyl-2-butene (0.53mL, 5mmol, 100 equiv.) was added, followed by sodium chlorite (271mg, 3mmol, 60 equiv.). An aqueous solution of NaH₂PO₄ (108mg, 0.9mmol, 1M, 18 equiv.) was added dropwise and the reaction mixture was stirred for 16 hours at room temperature. The reaction mixture was then washed with brine (15 mL), dried over MgSO₄ and concentrated to get an viscous liquid. It was stirred with petroleum ether for 30 minutes and the precipitate was filtered and washed with methanol.

White solid (mass yield: 38%).

¹**H NMR** (DMSO-d₆, 300MHz): δ 10.19 (s, 6H, NH), 7.98 (m, 12H), 7.68 (m, 24H), 7.55 (m, 6H), 7.00 (m, 12H), 4.11 (s, 12H), 2.73 (m, 6H), 2.26-2.10 (s, 32H), 1.75-1.64 (s, 22H), 1.24-1.15 (m, 12H).

General procedure for NMR titration experiments

2 mL of a solution containing the amide pyridine cage **III.46** in DMSO- d_6 was prepared (6.3 mg, 2.5 mM). 500 µL were placed into a new NMR tube. ¹H NMR titrations were performed by adding aliquots of a solution containing the salt guest in DMSO- d_6 (25 mM for 0.1 eq., 50 mM for 0.2 eq., or 250 mM for 10 eq.) to the NMR tube. After each addition, a ¹H NMR spectrum was recorded. Proton NMR spectra were calibrated to the residual proton solvent peak in DMSO- d_6 ($\delta = 2.50$ ppm).

With tetrabutylammonium acetate



With cesium acetate



With cesium pimelate



With tetrabutylammonium nitrilotripropionate



Crystallographic details

Imine phenyl cage

Crystals of imine cage were grown by slow evaporation of a C₂D₂Cl₄/CDCl₃/MeOD solution.

<u>X-ray analysis</u>



Fig. S01. An ORTEP drawing of compound mr375b. Thermal ellipsoids are shown at the 30% level.Solvent molecules are omitted for sake of clarity

Single-crystal X-Ray intensity data collection for compound**mr375b** was carried out with a fourcircle kappa-axis Bruker D8 Venture diffractometer equipped with Mo wavelength X-ray microsourceand photonIII C14 detector($\lambda = 0.71073$ Å). Crystal was mounted on a CryoLoop (Hampton Research) with Paratone-N (Hampton Research) as cryoprotectant and then flashfrozen in a nitrogen-gas stream at 220 K. For compounds, the temperature of the crystal was maintained at the selected value by means of a800 series Cryostream cooling device to within an accuracy of ±1K. The data were corrected for Lorentz polarization, and absorption effects. The structure was solved by direct methods and refined by full-matrix least-squares using the SHELX-TL package¹⁵⁸, with anisotropic displacement parameters for all non-hydrogen atoms. Hydrogen atoms were located on a difference Fourier map and introduced into the calculations as a riding model with isotropic thermal parameters. The crystal data collection and refinement parameters are given in Table S1.

¹⁵⁸ G. M. Sheldrick, SHELX-TL version 2018/3, Structure Determination Software Suite; Bruker AXS Inc, Madison Wisconsin USA.

CCDC2153850 contains the supplementary crystallographic data for this paper. These data can be obtained free of charge from the Cambridge Crystallographic Data Centre via http://www.ccdc.cam.ac.uk/Community/.

Compound	Mr375b
CCDC	2153850
Empirical Formula	C ₈₄ H ₇₂ N ₆ , C ₂ H ₆ Cl ₄
M _r	1333.31
Crystal size, mm ³	0.20 x 0.14 x 0.10
Crystal system	trigonal
Space group	<i>R-3</i>
a, Å	46.2656(16)
b, Å	46.2656(16)
c, Å	23.8756(9)
α, °	90
β, °	90
γ, °	120
Cell volume, Å ³	44259(3)
Z	18
Т, К	220(1)
Radiation type ; wave- length Å	ΜοΚα ; 0.71073
F000	12600
μ, mm^{-1}	0.16
range, °	1.78- 25.02
Reflectioncollected	531749
Reflections unique	17300
R _{int}	0.115
GOF	1.004
Refl. obs. (<i>I</i> >2(<i>I</i>))	11063
Parameters	847
wR ₂ (all data)	0.356
R value $(I \ge 2(I))$	0.104
Largest diff. peak and hole (eÅ ⁻³)	2.01;-0.60

Table S1. Crystallographic data and structure refinement details.

Amide phenyl cage

Crystals of amide cage were grown by recrystallization in a DMSO solution.

X-ray analysis



Fig. S01. An ORTEP drawing of compound 14. Thermal ellipsoids are shown at the 30% level. Solvent molecules are omitted for sake of clarity

X-ray diffraction data for compound 14 were collected by using a Kappa X8 APPEX II Bruker diffractometer with graphite-monochromated Mo_{Ka} radiation ($\lambda = 0.71073$ Å). Crystals were mounted on a CryoLoop (Hampton Research) with Paratone-N (Hampton Research) as cryoprotectant and then flashfrozen in a nitrogen-gas stream at 200 K. For compounds, the temperature of the crystal was maintained at the selected value by means of a 700 series Cryostream cooling device to within an accuracy of ±1K. The data were corrected for Lorentz polarization, and absorption effects. The structures were solved by directmethods using SHELXS-97¹⁵⁹ and refined against F^{160} by fullmatrix least-squares techniques using SHELXL-2018² with anisotropic displacement parameters for all non-hydrogen atoms. Hydrogen atoms were located on a difference Fourier map and introduced into the calculations as a riding model with isotropic thermal parameters. All calculations were performed by using the Crystal Structure crystallographic software package WINGX.¹⁶¹ The crystal data collection and refinement parameters are given in Table S1.

¹⁵⁹ G. M. Sheldrick, SHELXS-97, Program for Crystal Structure Solution, University of Göttingen, Göttingen, Germany, **1997**.

¹⁶⁰ G. M. Sheldrick, Acta Crystallogr., Sect. A: Found. Crystallogr., **2008**, 64, 112-122.

¹⁶¹ L. J. Farrugia, J. Appl. Cryst., **1999**, 32, 837.

CCDC2141321 contains the supplementary crystallographic data for this paper. These data can be obtained free of charge from the Cambridge Crystallographic Data Centre via http://www.ccdc.cam.ac.uk/Community/.

Compound	14
CCDC	2141321
Empirical Formula	C ₈₁ H ₆₉ N ₉ O ₆ , 6(C2 H6 O S)
M _r	1733.21
Crystal size, mm ³	0.32 x 0.24 x 0.05
Crystal system	monoclinic
Space group	$P 2_1/n$
a, Å	16.9987(7)
b, Å	26.6864(10)
c, Å	21.8683(9)
α, °	90
β, °	112.125(2)
γ, °	90
Cell volume, Å ³	9189.7(6)
Z; Z'	4;1
Т, К	200(1)
Radiation type ; wave- length Å	ΜοΚα ; 0.71073
F ₀₀₀	3672
μ , mm ⁻¹	0.213
range, °	1.262 - 30.649
Reflection collected	278579
Reflections unique	28239
R _{int}	0.0854
GOF	1.031
Refl. obs. (<i>I</i> >2(<i>I</i>))	12887
Parameters	1171
wR ₂ (all data)	0.2702
R value $(I > 2(I))$	0.0840
Largest diff. peak and hole (eÅ ⁻³)	1.049; -1.189

Table S1. Crystallographic data and structure refinement details.



ÉCOLE DOCTORALE

Sciences Chimiques: Molécules, Matériaux, Instrumentation et Biosystèmes (2MIB)