HAL
open science

Conception et synthèse de nouveaux Bambusurils pour des applications en biologie et en imagerie moléculaire

Marine Lafosse

To cite this version:

Marine Lafosse. Conception et synthèse de nouveaux Bambusurils pour des applications en biologie et en imagerie moléculaire. Chimie organique. Université Paris Saclay (COmUE), 2019. Français. NNT : 2019SACLS347 . tel-03809890

HAL Id: tel-03809890

https://theses.hal.science/tel-03809890v1

Submitted on 11 Oct 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.

NNT : 2019SACLS347

Conception et synthèse de nouveaux Bambusurils pour des applications en biologie et en imagerie moléculaire

Thèse de doctorat de l'Université Paris-Saclay
préparée à l'Université Paris-Sud et au sein du CEA-Saclay

École doctorale n°571, 2MIB :
Sciences chimiques : molécules, matériaux, instrumentation et biosystèmes

Spécialité de doctorat : Chimie

Thèse présentée et soutenue à Gif-sur-Yvette, le 10 Octobre 2019, par

Marine Lafosse

Composition du Jury :

Laurence Miesch Directeur de recherche, Université de Strasbourg (SOPhy)	Rapporteur
Sébastien Gouin Directeur de recherche, Université de Nantes (UMR C6230)	Rapporteur
Boris Vauzeilles Directeur de recherche, Université Paris-Saclay (ICSN)	Président
Marie-Pierre Heck Directeur de recherche, CEA Saclay (DRF/JOLIOT/SCBM)	Directeur de thèse
Bertrand Kuhnast Directeur de recherche, CEA Saclay (DRF/JOLIOT/SHFJ)	Membre Invité

Thèse de doctorat

Remerciements

Ce travail de thèse a été réalisé au Commissariat à l'Énergie Atomique et aux Énergies Alternatives dans le Service de Chimie Bioorganique et de Marquage, au Laboratoire de Chimie Bioorganique, grâce à un financement de thèse "phare amont-aval". Je tiens à remercier le Dr. Bernard Rousseau et le Dr. Frédéric Taran pour leurs accueils au sein du service.

Je remercie sincèrement le Dr. Laurence Miesch d'avoir examiné mon travail de thèse et d'avoir accepté d'être rapporteur. J'ai gardé un très bon souvenir de mon stage de fin d'études d'école d'ingénieur sous votre encadrement dans votre laboratoire à Strasbourg. Je suis également très reconnaissante au Dr. Sébastien Gouin d'avoir accepté de juger mes travaux de thèse en tant que rapporteur, et au Dr. Boris Vauzeilles d'avoir fait partie du comité de suivi de ma thèse durant ces trois années et d'avoir accepté de lire et d'évaluer ce manuscrit.

Je tiens à remercier sincèrement mon directeur de thèse le Dr. Marie-Pierre Heck et mon co-directeur de thèse le Dr. Bertrand Kuhnast qui m'ont accompagnée durant ces trois années et qui m'ont permis de travailler sur ce projet. Marie, durant cette thèse tu as toujours été disponible pour répondre à mes questions, tu me remotivais lorsque la chimie ne voulait pas marcher et nous étions toujours très excitées à l'idée de recevoir des résultats biologiques de nos bambusurils. Merci pour ta bonne humeur, pour les discussions, je suis vraiment contente d'avoir pu travailler avec toi. Bertrand je te remercie pour ta disponibilité et ton soutien permanent. Je garderai un très bon souvenir de nos manipulations radioactives qui étaient toujours très vivantes. Je n'oublierai pas les réunions avec vous deux, pour faire un point sur mes travaux en cours, qui duraient des heures parce que nous étions tous les trois très motivés et bavards. Ces réunions étaient toujours très enrichissantes et conviviales. Je vous suis reconnaissante de m'avoir fait confiance pour cette thèse, d'avoir également pu faire partie de votre projet ANR M^{3}ODALIty et d'avoir participé aux réunions à Nancy et à Orsay.

Je voudrais également remercier tous nos collaborateurs sans qui les résultats de cette thèse n'auraient pas été obtenus. Je remercie tout d'abord le Dr. Gaspard Huber (CEA) pour son aide sur les analyses de complexation des bambusurils par suivi RMN et pour sa disponibilité. Je remercie ensuite le Dr. Michel Meyer (Université de Bourgogne, Dijon) et le Dr. Jean-Baptiste Charbonnier (CEA) pour m'avoir enseigné le principe du titrage calorimétrique isotherme (ITC) pour m'avoir aidé lors des premières mesures, et surtout pour le temps que vous m'avez accordé. Un grand merci au futur Dr. Amandine Gontier pour m'avoir montré l'utilisation de l'ITC et pour m'avoir aidé. Je remercie chaleureusement le Dr. François Fenaille (CEA) et Mme Sophie Cholet (CEA) pour leurs analyses par MALDI qui nous ont permis de déterminer exactement le nombre de ligands fixés sur notre plateforme bambusuril. Un grand merci au Dr. Yves Boulard (CEA) qui a trouvé du temps pour réaliser des analyses ^{1}H et ^{13}C en 600 et 700 MHz sur nos bambusurils qui ont un poids moléculaire très élevé et dont certains atomes relaxent très mal. Je remercie également le Dr. Pierre Thuéry (CEA) pour l'analyse des structures cristallines de nos bambusurils. Je remercie le Pr. Stéphane Vincent (Université de Namur, Belgique) qui a testé nos mannosesbambusurils sur *Escherichia coli* et qui a pris le temps de répondre à mes questions. Un grand merci au Pr. Philippe Compain et au Pr. Anne Bodlenner (Université de Strasbourg, Strasbourg) qui m'ont accueilli pendant une semaine dans leur laboratoire et qui m'ont aidée pour effectuer des tests d'inhibition de nos glycobambusurils sur l'α-mannosidase de Jack bean. Je remercie également le Dr. Cédric Boura (Université de Lorraine, Nancy) qui a testé la reconnaissance de nos c(RGDfK)bambusurils sur les intégrines $\alpha v\beta 3$.

Je tiens à remercier Frédéric Taran pour les réunions motivantes pour suivre l'évolution de mes travaux de thèse, pour ses idées sur le projet et pour sa disponibilité.

Je remercie Mme Chantal Faux, notre secrétaire, pour sa disponibilité et pour son aide précieuse pour les papiers administratifs.

Je voudrais remercier le service analyse du SCBM, David, Elodie, Sabrina et Amélie, pour leurs disponibilités, leurs bonnes humeurs et pour m'avoir aidée dans la purification HPLC des c(RGDfK)bambusurils. Merci à David qui a toujours pris le temps de répondre à mes questions, et j'ai beaucoup apprécié nos discussions sur les jeux. Je remercie également Cristelle et Goulven pour les commandes et réception des produits chimiques.

Je voudrais également remercier les autres chercheurs du LCB pour nos discussions scientifiques et le Dr. Thierry Le Gall pour les discussions sportives et festival, le Dr. J.-C Cintrat qui a toujours un mot pour faire rire et sa passion pour l'œnologie et le Dr. Y. Ambroise pour nos discussions diverses.

Je tiens à remercier tous mes collègues "étudiants" de la Recherche. Un grand merci au Dr. Julie Rivollier qui m'a transmis toutes les connaissances des bambusurils ainsi que leurs secrets. Tu as toujours été là pour me donner des conseils durant la thèse et lors de la rédaction, je te remercie pour ton aide. Merci au Dr. Djamille Azazna pour m'avoir accueillie au laboratoire. Je remercie également les stagiaires, Jennifer, Evan et William pour leurs travaux et aide sur les bambusurils.

Je voudrais également remercier les post-docs et techniciens qui m'ont beaucoup apportée durant cette thèse. Jaufret, merci pour tous les conseils informatiques et la culture sur les chansons payardes, Mélissa pour ton optimisme et pour ta volonté de se surpasser constamment. Merci à Guillaume de m'avoir fait part de tes connaissances et de tes expériences de post-doc. Je remercie chaleureusement mes deux compères Mathilde et Kathleen, pour les bons moments passés ensembles, les fous rires et leurs soutiens lors de la rédaction. Je remercie toutes les personnes que j'ai pu côtoyer lors de ces trois années Grégoire, Cécile, Egor, Wei, Pablo et Selma.

Je remercie également tous les membres de la "zone" avec qui j'ai pu échanger tout au long de ma thèse, Karene, Éric, Lucie, Timothé, Olivier, Margaux et Expédite. Je souhaite bon courage à Antonio, Gianluca, Alberto, Victor, Karine, Robin et Minh pour leurs soutenances et une bonne continuation.

Je remercie également tous les membres d'Eurisotop qui partagent nos locaux, et particulièrement Géraldine, Yannick, Olivier et Frédéric pour leurs bonnes humeurs et pour leurs aides lors de l'envoi d'un colis froid.

Je remercie chaleureusement toute ma famille, mes parents qui m'ont supportée trois ans de plus à la maison, mon frérot et Roxane, ainsi que mes amies qui ont pu suivre les aventures des bambusurils au cours de ces trois années et qui m'ont toujours soutenue.

J'aimerais dire un grand merci à Robin, qui as toujours été présent pour écouter les histoires des bambusurils, pour me remotiver lorsque la chimie ne marchait pas et pour me féliciter lors de bons résultats. Au quotidien, tu m'as toujours soutenue et tu as su trouver les mots pour me donner la force d'aller plus loin.

Table des matières

Abréviations et Symboles 1

Introduction générale 3

Chapitre 1 : Généralités sur les molécules cages et les plateformes multivalentes encapsulantes 7

1) La chimie supramoléculaire 7

2) Les molécules cages 8

a) Les carcérands et hémicarcérands 9

b) Les cryptophanes 9

c) Les dimères "tennis-ball" 10

3) Généralités sur la multivalence 11

3.1) Principe de la multivalence 11

3.2) Les différentes interactions multivalentes 11

3.3) Plateformes multivalentes 13

a) Caractéristiques des plateformes multivalentes 13

b) Les principales plateformes multivalentes connues 14

i) Les dendrimères 14

ii) Les cyclopeptides 15

iii) Les cyclopeptoïdes 16

iv) Les fullerènes 17

4) Plateformes multivalentes complexantes 18

a) Les cyclodextrines 18

b) Les calixarènes 20

c) Les cucurbiturils 21

d) Les hémicurcubiturils 22

5) Les bambusurils 23

5.1) Généralités 23

5.2) Synthèse et fonctionnalisation des bambusurils reportées dans la littérature 23

a) Les bambusurils solubles en milieu organique 24

i) Le methylbambusuril : synthèse et propriétés 25

ii) Le benzylbambusuril : synthèse et propriétés 26

iii) Le trifluoromethylbenzylbambusuril : synthèse et propriétés 26

b) Les bambusurils solubles en milieu aqueux 27

i) Le carboxybenzylbambusuril : synthèse et propriétés 27
ii) Le carboxypentylbambusuril et le carboxypropylbambusuril : synthèses et propriétés 28
c) Les hétérobambusurils 28
i) Les semithiobambusurils 28
ii) Les azabambusurils 29
d) Les bambusurils chiraux 30
5.3) Propriétés d'encapsulation des bambusurils 31
a) Récepteurs anioniques reportés dans la littérature 31
i) Récepteurs anioniques fondés sur des liaisons hydrogènes O-H, N-H 31
ii) Récepteurs anioniques fondés sur des liaisons hydrogènes C-H 33
b) Utilisation des bambusurils pour complexer les anions 34
i) Complexation de l'ion iodure 34
ii) Constantes d'association des bambusurils solubles en milieu organique 36
iii) Constantes d'association des bambusurils solubles en milieu aqueux 37
5.4) Applications des bambusurils 38
a) Identification d'anions dans un mélange 38
b) Libération d'un anion 39
c) Transporteur d'anions dans les cellules 40
6) Conclusion 41
Chapitre 2 : Nouveaux bambusurils : les AllylsBUs et les PropargylsBUs 43
1) Synthèse et fonctionnalisation des AllylsBUs 43
a) Synthèse des AllylsBUs 43
b) Fonctionnalisation des AllylsBUs 45
i) Par métathèse croisée 45
ii) Par thiol-ène click 46
2) Synthèse de nouveaux bambusurils : les PropargylsBUs 47
a) Synthèse du Propargyl$_8$BU[4] 47
b) Synthèse des X@Propargyl$_{12}$BU[6].TBA 49
c) Décomplexation des X@Propargyl$_{12}$BU[6].TBA 52
3) Fonctionnalisation des PropargylsBUs 53
3.1) Principe de la chimie click 53
3.2) Fonctionnalisation par chimie click des PropargylsBUs 54
a) Fonctionnalisation du Propargyl$_8$BU[4] avec différents azotures modèles 54
i) Réaction de chimie click avec un azido ester 54

ii) Réaction de chimie click avec un azido benzylique 57
b) Fonctionnalisation des X@Propargyl$_{12}$BU[6].TBA avec différents azotures modèles 57
i) Réaction de chimie click avec un azido ester 57
ii) Réaction de chimie click avec un azido benzylique 61
3.3) Fonctionnalisation des PropargylsBUs avec des groupements glycosides 61
a) Fonctionnalisation du Propargyl$_8$BU[4] avec les glycosides 62
i) Synthèse de l'azido glucose 62
ii) Synthèse de l'azido éthylglucose 62
iii) Fonctionnalisation du Propargyl$_8$BU[4] avec les dérivés du glucose 62
b) Fonctionnalisation des X@Propargyl$_{12}$BU[6].TBA avec les glycosides 64
i) Fonctionnalisation du Propargyl$_{12}$BU[6] avec l'azido glucose 64
ii) Fonctionnalisation du Br@Propargyl$_{12}$BU[6].TBA avec l'azido éthylglucose 65
4) Etude de la complexation des PropargylsBUs fonctionnalisés 66
a) Etude de la complexation du Propargyl$_{12}$BU[6] par RMN ^{1}H 66
b) Etude de la complexation des PropargylsBUs fonctionnalisés par ITC 67
5) Conclusion 69
Chapitre 3 : Utilisation des bambusurils pour des applications biologiques 71
1) Introduction : importance des glycosides en biologie 71
2) Nouveaux glycoBambusurils pour une activité antibactérienne 72
2.1) Contexte : *Escherichia coli* 72
2.2) Inhibiteurs de FimH reportés dans la littérature 73
2.3) Synthèses et étude des glycoBambusurils fonctionnalisés par des mannoses 75
a) Structure du mannoseBambusuril 75
b) Synthèse de l'azido éthyle-α-mannose 76
c) Fonctionnalisation des PropargylsBUs avec un dérivé du mannose 76
d) Fonctionnalisation de glycolurils divalent et tétravalent avec un dérivé du mannose 78
i) Glycoluril divalent 79
ii) Glycoluril tétravalent 79
2.4) Résultats biologiques des bambusurils 80
2.5) Synthèse de nouveaux mannoseBambusurils 81
3) Nouveaux glycoBambusurils pour inhiber les glycosidases 85
3.1) Rôle des glycosidases 85
3.2) Inhibiteurs de glycosidases reportés dans la littérature 85
3.3) Nouveaux inhibiteurs de glycosidases : les glycoBambusurils 90

a) Structure des DNJBambusurils 90
b) Fonctionnalisation du PropargylBU[4] avec les dérivés de la DNJ 91
c) Fonctionnalisation du PropargylBU[6] avec les dérivés de la DNJ 92
i) Synthèse des DNJC$_6$BU[6] et DNJC$_9$BU[6] 92
ii) Complexation des DNJC$_6$BU[6] et DNJC$_9$BU[6] 93
iii) Synthèse du TripodeDNJC$_9$BU[6] 94
3.4) Résultats d'inhibition des DNJBambusurils 96
4) Conclusion 97
Chapitre 4 : Utilisation des bambusurils comme outils théranostiques 99
1) Intérêt de la bimodalité 99
1.1) Sonde bimodale TEP/Optique 99
2) Principe de la tomographie par émission de positons 100
3) Outil moléculaire à base de bambusuril 101
3.1) Notre sonde TEP/Optique 101
4) Introduction des ion fluorures par complexation à l'intérieur des bambusurils 102
5) Greffage d'une sonde radioactive sur les bambusurils 104
a) Stratégie de synthèse pour l'introduction de la sonde sur les bambusurils 104
b) Etape de protection du PropargylBambusuril 104
i) Monoprotection du glycoluril 104
ii) Protection du PropargylBambusuril 106
c) Fonctionnalisation du bambusuril monoprotégé par réaction de chimie click 110
5.1) Greffage de la sonde radioactive sur le bambusuril 111
a) Fonctionnalisation du bambusuril monoprotégé avec un groupement UV-visible .. 111
b) Introduction de la sonde radioactive sur notre plateforme 112
6) Utilisation des bambusurils pour le ciblage de cellules cancéreuses 114
6.1) Intérêt des peptides RGD et c(RGDfK) 114
6.2) Plateformes connues fonctionnalisées avec le c(RGDfK) 115
6.3) Fonctionnalisation des bambusurils avec le c(RGDfK) 117
a) Greffage du c(RGDfK) sur les bambusurils par couplage 117
i) Sur le (Triazole acide butanoïque)$_8$BU[4] 117
ii) Sur le (Triazole acide butanoïque)$_2$Glycoluril 118
iii) Sur le (Triazole acide butanoïque)$_4$Glycoluril 119
b) Greffage du c(RGDfK) sur les bambusurils par réaction de chimie click 120
i) Synthèse de l'azido butanamide phénylpropyle 120
ii) Fonctionnalisation du Propargyl$_2$Glycoluril 120

iii) Fonctionnalisation du Propargyl$_4$Glycoluril 121
iv) Fonctionnalisation du Propargyl$_8$BU[4] 121
v) Fonctionnalisation du Br@Propargyl$_{12}$BU[6].TBA 122
6.4) Greffage du c(RGDfK) sur le glycoluril et les bambusurils 123
a) Synthèse de l'azido c(RGDfK) 123
b) Propargyl$_4$Glycoluril fonctionnalisé avec l'azido c(RGDfK) 123
c) Propargyl$_8$BU[4] fonctionnalisé avec l'azido c(RGDfK) 124
d) Br@Propargyl$_{12}$BU[6].TBA fonctionnalisé avec l'azido c(RGDfK) 124
7) Conclusion 126
Conclusion générale - Perspectives 128
Experimental part 133
a) Material and methods 133
b) Experimental procedures 135
c) Titration through NMR spectroscopy 200
d) Isothermal Titration Calorimetry Experiments 201
e) Crystals structures 204
f) Biological assays 206
Références bibliographiques 210

Abréviations et Symboles

δ	Déplacement chimique en ppm
^{18}F	Fluor 18
Å	Angström
ADN	Acide désoxyribonucléique
APTS	Acide *para*-toluènesulfonique
BU[4]	Bambus[4]uril
BU[6]	Bambus[6]uril
BUs	Bambusurils
C(RGDfK)	Cyclo(arginylglycyl-α-aspartyl-D-phénylalanyllysyl)
CB[10]	Cucurbit[10]uril
CB[5]	Cucurbit[5]uril
CB[6]	Cucurbit[6]uril
CB[*n*]	Cucurbit[*n*]uril
CBs	Cucurbiturils
CDs	Cyclodextrines
CuAAC	Cycloaddition azoture-alcyne catalysée au cuivre
DCE	Dichloroéthane
DMF	*NN,*diméthylformamide
DMSO	Diméthylsulfoxyde
DNJ	Déoxynojirimycine
ELISA	Dosage d'immunoabsorption par enzyme liée
eq	Equivalent
GlycoBU	Glycosides Bambusuril
HRMS	Masse exacte à haute résolution
IRM	Imagerie par résonance magnétique
ITC	Titrage calorimétrique isotherme
JBαMan	α-mannosidase Jack bean
K_a	Constante d'association
K_i	Constante d'inhibition
M	Masse molaire
MALDI-TOF	Désorption-ionisation laser assistée par matrice – Temps de vol
MIC	Concentration minimale inhibitrice
MW	Micro-onde
NHS	*N*-hydroxysuccinimide
NiRF	Proche infrarouge
PEG	Polyéthylène glycol
ppm	Partie par million
RadioCCM	Chromatographie sur couche mince radioactive
RadioHPLC	Chromatographie liquide haute performance radioactive
RAFTs	Regioselectively addressable functionalized templates
Rdt	Rendement
RGD	Acide arginylglycylaspartique
RMN	Résonance magnétique nucléaire

RP	Pouvoir inhibiteur relatif
RP/N	Pouvoir inhibiteur relatif par unité d'inhibiteur
TA	Température ambiante
TBABr	Bromure de tétrabutylammonium
TBACl	Chlorure de tétrabutylammonium
TBAF	Fluorure de tétrabutylammonium
TBAI	Iodure de tétrabutylammonium
TEC	Thiol-ène click
TEP	Tomographie à émission de positons
THF	Tétrahydrofurane
UPEC	*Escherichia coli* uropathogène
UTI	Infections du tractus urinaire
α-CD	α-cyclodextrine
β-CD	β-cyclodextrine
γ-CD	γ-cyclodextrine

Introduction générale

La chimie supramoléculaire est fondée sur des liaisons non-covalentes contrairement à la chimie dite "moléculaire". Elle a été formalisée par J.-M. Lehn, D. J. Cram et C. J. Pedersen qui ont reçu le prix Nobel de chimie en 1987 pour leurs travaux sur le développement et l'utilisation de molécules exerçant des interactions hautement sélectives.[1] En 2016, J.-P. Sauvage, Sir J. F. Stoddart et B. L. Feringa ont reçu le prix Nobel de chimie pour leurs travaux portant sur la conception et la synthèse de machines moléculaires.[2]

La chimie supramoléculaire a permis de développer des systèmes originaux et d'étudier leurs applications dans différents domaines tels que la catalyse, les appareils électroniques, les senseurs chimiques et les nanomédecines par exemple.[3]

Les systèmes supramoléculaires sont basés sur le principe d"hôte-invité". L"hôte" est une molécule cage qui a la capacité d'encapsuler une molécule "invitée" grâce à des interactions non-covalentes. Ainsi, de nouvelles familles de molécules macrocycliques synthétiques jouant le rôle de récepteurs pour différents ligands chargés ou neutres ont été développées. Les molécules cages telles que les calixarènes, les éthers couronnes, les cyclodextrines et les cucurbiturils sont capables de complexer un ligand à l'intérieur de leur cavité. L'application principale de ces molécules cages est la vectorisation puis la libération d'un principe actif à l'endroit désiré.[4]

Récemment, une nouvelle famille de molécules cages a été découverte par V. Šindelář, les bambusurils.[5] Ils appartiennent à la famille des cucurbiturils.[6] Les bambusurils (BUs) diffèrent des cucurbiturils par la présence de glycolurils difonctionnalisés qui leur confèrent une topologie particulière et des propriétés supramoléculaires intéressantes. Actuellement, deux tailles de bambusurils existent, le BU[4] et le BU[6], constituées respectivement de 4 et 6 motifs glycolurils.[7]

Les bambusurils appelés, BU[6], ont la capacité d'encapsuler un anion à l'intérieur de leur cavité, par des liaisons non-covalentes de type électrostatiques. Ainsi il est possible d'envisager des applications telles que l'extraction d'anions présents dans de l'eau contaminée ou comme transporteur d'anions à travers les cellules.[8]

---

[1] J.-M. Lehn, *Chem. Soc. Rev.* **2017**, *46*, 2378–2379

[2] J.-P. Sauvage, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, 56, 11080-11093

[3] I. V. Kolesnichenko, E. V. Anslyn, *Chem. Soc. Rev.* **2017**, *46*, 2385-2390

[4] a) S. B. Nimse, T. Kim, *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 366-386; b) G. W. Gokel, W. M. Leevy, M. E. Weber, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2723-2750; c) M. V. Rekharsky, Y. Inoue, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 813-826; d) K. I. Assaf, W. M. Nau, *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 394-418

[5] J. Svec, M. Necas, V. Šindelář, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 2378-2381

[6] J. Mohanty, in *Encyclopedia of Polymer Science and Technology*, John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, NJ, USA, **2015**, pp. 1–31

[7] V. Havel, J. Svec, M. Wimmerova, M. Dusek, M. Pojarova, V. Šindelář, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4000-4003

[8] a) A. Šlampová, V. Šindelář, P. Kubáň, *Anal. Chim. Acta* **2017**, *950*, 49–56; b) C. Lang, A. Mohite, X. Deng, F. Yang, Z. Dong, J. Xu, J. Liu, E. Keinan, O. Reany, *Chem. Communi.* **2017**, *53*, 7557–7560

Au cours de ce travail de thèse, nous nous sommes plus particulièrement intéressés aux bambusurils possédant des fonctions propargyliques, appelés PropargylsBUs, qui après chimie click pourraient conduire à une grande diversité de fonctionnalisation.

Dans un premier temps la synthèse des Propargyl$_8$BU[4] et des Propargyl$_{12}$BU[6] a été mise au point. Puis ces bambusurils ont été fonctionnalisés par réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire alcyne-azoture catalysée au cuivre avec différents azotures possédant des fonctions modèles telles que des esters, des aryles ou des glycosides. Des bambusurils solubles en milieu organique et aqueux ont ainsi pu être obtenus. Les BU[6] ayant des propriétés encapsulantes, des constantes d'association avec différents anions ont été mesurées (Figure 1).

En vue d'utiliser les bambusurils pour des applications biologiques, des ligands d'intérêts ont été greffés sur les PropargylsBUs. Premièrement, les PropargylsBUs ont été fonctionnalisés avec un dérivé du mannose pour tester leurs activités antibactériennes sur *Escherichia coli* en collaboration avec le laboratoire de S. Vincent à Namur.

Deuxièmement, des glycoBUs fonctionnalisés avec un dérivé de la déoxynojirimycine (DNJ) ont été préparés et testés comme inhibiteur d'α-mannosidase Jack bean dans le laboratoire de P. Compain à Strasbourg. Ces résultats biologiques ont montré un effet important de la multivalence (Figure 1).

Enfin, une nouvelle application des bambusurils comme sonde d'imagerie a été envisagée. Des cyclo(L-arginylglycyl-L-α-aspartyl-D-phenylalanyl-L-lysyl) (cRGDfK) ciblant les intégrines αvβ3 exprimées à la surface des cellules endothéliales, ont été greffés sur le squelette du bambusuril, et une sonde bimodale ^{18}F-NIRF, combinant le diagnostic de la tomographie par émission de positons (TEP) et la chirurgie peropératoire guidée par l'imagerie optique a été préparée. Une preuve de concept a été réalisée avec un groupement marqué au ^{18}F (Figure 1).

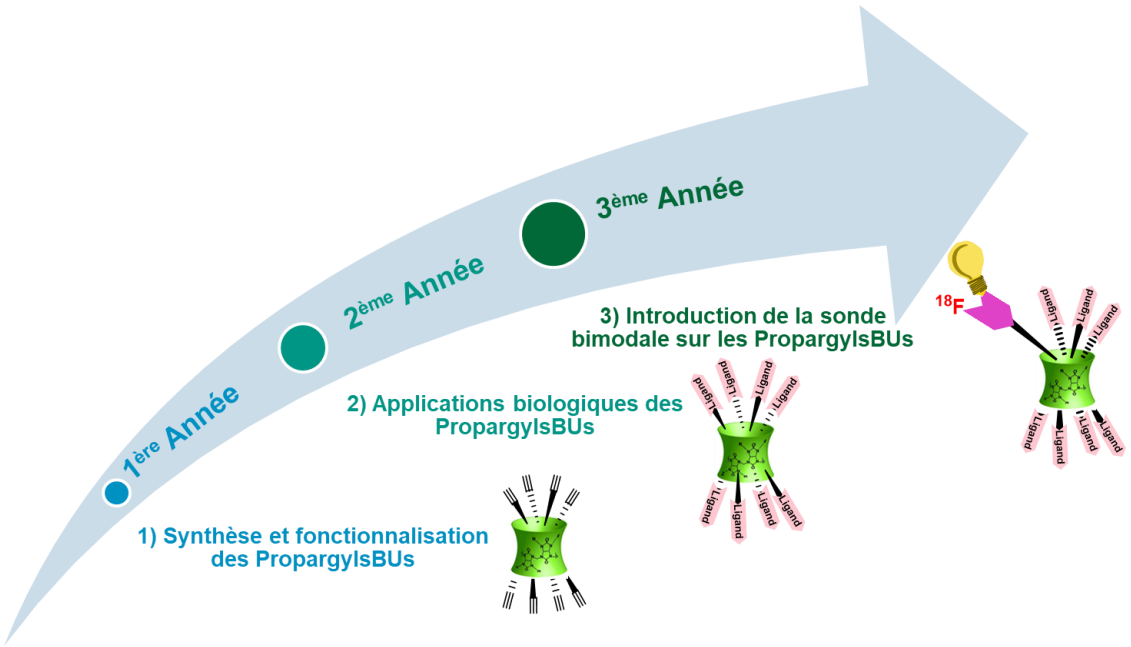


Figure 1 : Objectifs du travail de cette thèse

Ce manuscrit de thèse est composé de 4 chapitres. Dans le premier chapitre, les généralités sur les molécules cages, la multivalence et les plateformes multivalentes seront exposées. Dans le deuxième chapitre, la synthèse de l'Allyl$_8$BU[4] et de l'Allyl$_{12}$BU[6] sera développée ainsi que leurs fonctionnalisations par réaction de métathèse et de thiol-ène click. Ensuite, les synthèses des Propargyl$_8$BU[4] et Propargyl$_{12}$BU[6] seront présentées. Leurs fonctionnalisations par cycloaddition 1,3-dipolaire alcyne-azoture catalysée au cuivre seront décrites en présence d'azotures liés à des groupements esters, aryles et glycosides. Dans le troisième chapitre, les applications biologiques des glycoBUs, bambusurils fonctionnalisés avec des groupements glycosides d'intérêts, montrant une activité antibactérienne sur *Escherichia coli* ainsi qu'une inhibition sur l'α-mannosidase Jack bean seront reportées. Dans le dernier chapitre, la stratégie de synthèse pour introduire la sonde bimodale sur le PropargylBU sera exposée ainsi que la fonctionnalisation du PropargylBU avec le c(RGDfK).

Ces travaux de thèse ont été effectués en collaboration avec plusieurs équipes de recherche. L'étude de la complexation des BU[6] a été réalisée en collaboration avec le Dr. Gaspard Huber au CEA Saclay (DRF/IRAMIS/NIMBE/LSDRM), le Dr. Jean-Baptiste Charbonnier au CEA Saclay (DRF/JOLIOT/I2BC-S/SB2SM/LBSR) et le Dr. Michel Meyer à l'Institut de Chimie Moléculaire de l'Université de Bourgogne. L'analyse MALDI des plateformes multivalentes a été effectuée par le Dr. François Fenaille au CEA Saclay (DRF/JOLIOT/DMTS/SPI/LEMM). Les analyses ^{1}H et ^{13}C effectuées sur un spectromètre de 600 et 700 MHz ont été menées par le Dr. Yves Boulard au CEA Saclay (DRF/JOLIOT/I2BC-S/SB2SM/LBSR). Les analyses cristallographiques ont été réalisées par le Dr. Pierre Thuéry au CEA Saclay (DRF/IRAMIS/NIMBE/LCMCE). Les tests biologiques des plateformes multivalentes ont été effectués avec l'équipe du Pr. S. Vincent à l'Université de Namur en Belgique, avec l'équipe du Pr. P. Compain à l'Université de Strasbourg et avec l'équipe du Dr. C. Boura à l'Université de Nancy.

Chapitre 1 : Généralités sur les molécules cages et les plateformes multivalentes encapsulantes

Chapitre 1 : Généralités sur les molécules cages et les plateformes multivalentes encapsulantes

1) La chimie supramoléculaire

Traditionnellement, les chimistes se concentraient sur des méthodes d'assemblages entre les atomes et les molécules à travers la formation et le réarrangement des liaisons covalentes pour créer de nouvelles molécules. Cependant, la nature développe des molécules complexes à partir de liaisons non-covalentes, comme par exemple la double hélice de l'ADN ou les lipides qui s'unissent pour former les membranes cellulaires ou les cellules qui s'organisent pour former des tissus, etc. Des liaisons telles que les liaisons hydrogènes, les forces de van der Waals et les interactions π-π, sont utilisées pour auto-assembler les petites molécules et ainsi former des structures complexes.[9]

Le concept et le terme de chimie supramoléculaire ont été introduits par J.-M. Lehn comme "la chimie des assemblages moléculaires et de la liaison intermoléculaire".[10] La chimie supramoléculaire est basée sur des interactions non-covalentes entre atomes au sein d'une molécule ou entre molécule au sein d'un ensemble moléculaire. Le principe est d'assembler des briques moléculaires dans des conditions spécifiques pour obtenir une structure plus complexe.

Ce domaine de recherche s'est vite étendu grâce aux travaux de J.-M. Lehn, D. J. Cram et C. J. Pedersen concernant la chimie non-covalente des macrocycles tels que les éthers couronnes, les cryptands et les sphérands récompensés par le prix Nobel de chimie en 1987.[11] Par la suite, J.-P. Sauvage, Sir J. F. Stoddart et B. L. Feringa ont obtenu le prix Nobel de chimie en 2016 pour leurs travaux sur les machines moléculaires.[2,12]

Le domaine de la chimie supramoléculaire étant très vaste, nous ne rapporterons ici que quelques exemples de molécules reposant sur des liaisons non-covalentes. D'une part, l'éther couronne comme exemple d'interaction entre un macrocycle et des ions, et d'autre part les machines moléculaires (rotaxanes, caténanes) comme exemple d'interaction intermoléculaire.

L'éther couronne est un macrocycle capable de complexer des cations métalliques par des liaisons non-covalentes (Figure 2).[13]

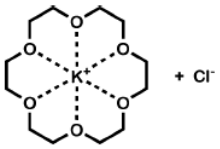


Figure 2 : Complexation du potassium par le 18-couronne-6

[9] R. F. Service, *Science* **2005**, *309*, 95-95
[10] J.-M. Lehn, *Pure and Applied Chemistry* **1978**, 27, 871-892
[11] J.-M. Lehn, *Science* **1985**, *227*, 849-856
[12] a) D. Sluysmans, J. F. Stoddart, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2018**, *115*, 9359-9361; b) R. Eelkema, M. M. Pollard, J. Vicario, N. Katsonis, B. S. Ramon, C. W. M. Bastiaansen, D. J. Broer, B. L. Feringa, *Nature* **2006**, *440*, 163-163
[13] B. Dietrich, J. M. Lehn, J. P. Sauvage, *Tetrahedron Lett.* **1969**, *10*, 2885-2892

L'éther couronne est connu pour sa capacité à solvater les cations. Par exemple, pour oxyder l'alcool benzylique en benzaldéhyde dans le benzène, le permanganate de potassium pourrait être utilisé sauf qu'il n'est pas soluble dans le benzène. En utilisant le 18-couronne-6, le potassium du $KMnO_4$ forme un complexe avec l'éther couronne permettant la solubilisation de MnO_4^- dans le benzène. Ainsi, $KMnO_4$ exerce son pouvoir oxydant sur l'alcool benzylique pour former le benzaldéhyde.[14]

Il existe également des systèmes basés sur des interactions non-covalentes, entre molécules au sein d'un ensemble moléculaire, appelés machines moléculaires. Ce sont des systèmes réversibles, constitués de deux éléments assemblés par des interactions non-covalentes et qui peuvent être dissociés dans une autre solution sans rupture de liaison, c'est le cas des rotaxanes (Figure 3 a). En revanche pour les caténanes, autre type de machine moléculaire, une rupture d'au moins une liaison covalente est nécessaire pour séparer les deux cycles imbriqués (Figure 3 b).[15]

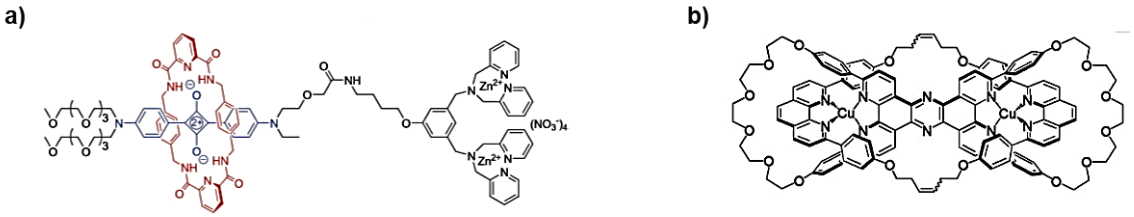


Figure 3 : Structure d'un rotaxane (a) et d'un caténane (b)

La découverte de ces machines moléculaires a entrainé le développement d'autres systèmes comme les robots moléculaires utilisés dans la synthèse stéréosélective.[16] D'autres systèmes ont également rapidement émergé dans le domaine de la chimie supramoléculaire : les molécules cages.

2) Les molécules cages

La chimie supramoléculaire a permis le développement d'une nouvelle famille de molécules dites "hôte-invité". Les molécules "hôtes" peuvent avoir une cavité neutre ou chargée, et être capables d'interagir avec différents types d"invités" dans leurs cavités, tels que les anions, les cations et les gaz.

Dans les années 80, le principe de molécule cage-invité a débuté avec la découverte des carcérands et des cryptophanes par les équipes de D. J. Cram et d'A. Collet.[17]

Les molécules cages les plus connues vont être décrites dans les paragraphes suivants.

[14] N. Jose, S. Sengupta, J. K. Basu, *J. Mol. Catal. A: Chemical* **2009**, *309*, 153-158

[15] a) F. M. Raymo, J. F. Stoddart, *Cambridge University Press* **2001**, 332-362; b) J. Frey, T. Kraus, V. Heitz, J.-P. Sauvage, *Chem. Commun.* **2005**, 5310-5312

[16] E. Ellis, S. Moorthy, W.-I. K. Chio, T.-C. Lee, *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 4075-4090

[17] a) D. J. Cram, S. Karbach, Y. H. Kim, L. Baczynskyj, G. W. Kallemeyn, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 2575-2576; b) J. Canceill, L. Lacombe, A. Collet, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 6993-6996

a) Les carcérands et hémicarcérands

Les carcérands et les hémicarcérands sont constitués de deux cavitands (molécules pouvant encapsuler un "invité") hémisphériques, qui sont reliés soit par 4 chaînes aliphatiques ou aromatiques dans le cas des carcérands (Figure 4 a) soit par 3 chaînes aliphatiques de 6 atomes identiques et une chaîne unique de 8 atomes dans le cas des hémicarcérands (Figure 4 b).[18] L'encapsulation de molécules à l'intérieur de la cavité des carcérands et des hémicarcérands est visualisable en RMN ^{1}H avec un déplacement chimique des protons des chaînes aliphatiques ou aromatiques.[19]

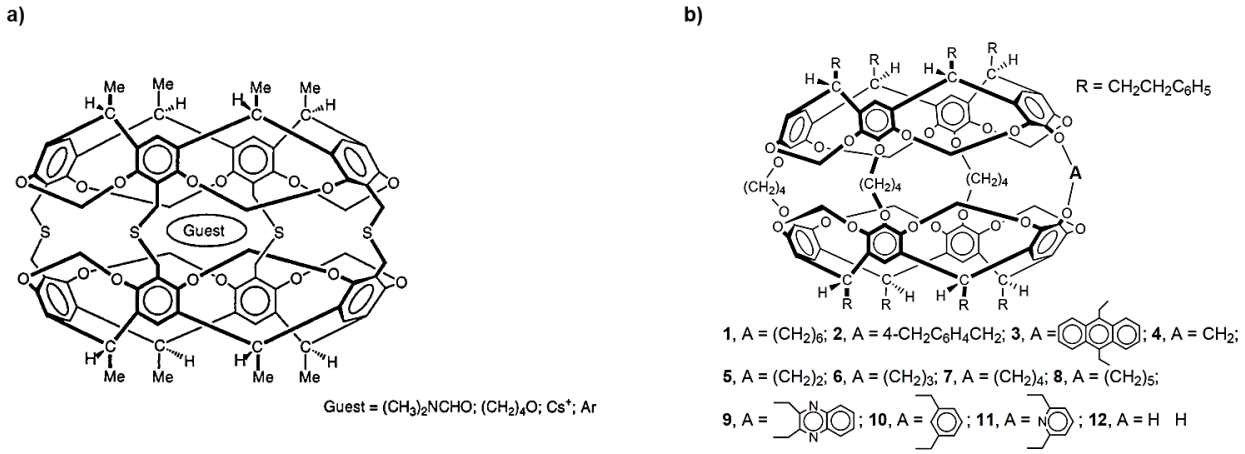


Figure 4 : Structure d'un carcérand (a) et d'un hémicarcérand (b)

Le nom carcérand provient du latin signifiant "prison", car lors de sa synthèse, il piège la plupart des réactifs présents dans le milieu réactionnel. Pour chaque carcérand, les "invités" piégés à l'intérieur de la cavité, ne pourront plus sortir même à haute température, ce complexe est appelé carceplexe.

Contrairement aux carcérands, la structure des hémicarcérands leur confère une conformation plus flexible, qui leur permet d'encapsuler l"invité" à température ambiante en formant un hemicarceplexe et de le libérer à hautes températures.

Les carcérands et hémicarcérands sont des molécules cages solubles en milieu organique qui interagissent avec des gaz et molécules organiques. Cependant pour être utilisés en biologie, des composés solubles dans l'eau sont nécessaires. C'est pourquoi, une nouvelle famille de molécule cage a été développée, les cryptophanes.

b) Les cryptophanes

Les cryptophanes sont constitués de deux unités cyclotrivératrylène reliées entre elles par trois ponts alkyldioxy (O-CH_2-O) de longueurs différentes (n = 2,3 ou 4 Figure 5 a).[20] La longueur des ponts a une influence sur le volume de la cavité des cryptophanes qui peut aller de 80 à 100 Å^3.

[18] a) R. Warmuth, J. Yoon, *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 95-105; b) J. Yoon, C. B. Knobler, E. F. Maverick, D. J. Cram, *Chem. Commun.* **1997**, 1303-1304

[19] D. J. Cram, M. E. Tanner, C. B. Knobler, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7717-7727

[20] A. Collet, *Tetrahedron* **1987**, *43*, 5725-5759

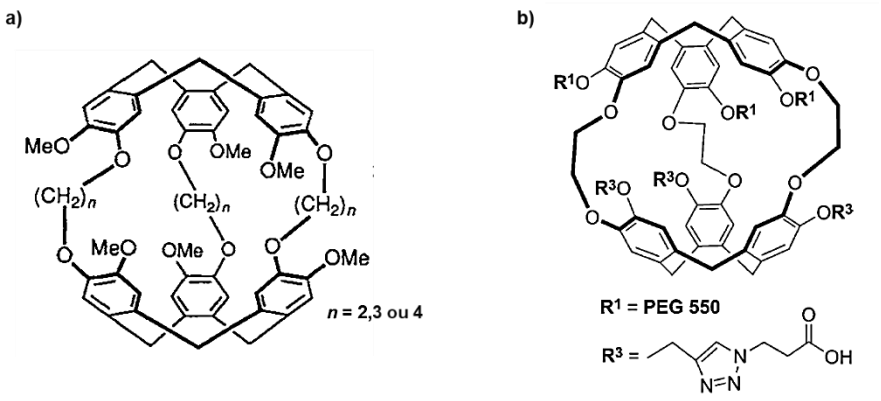


Figure 5 : Structure d'un cryptophane soluble en milieu organique (a) et en milieu aqueux (b)

Une étude de complexation a montré que ces composés étaient très affins pour les ions métalliques comme le calcium, le strontium, l'ytterbium et l'europium.[21] L'encapsulation de molécules à l'intérieur des cryptophanes est détectable en RMN ^{1}H avec une modification du déplacement chimique des protons du pont alkyldioxy.[22] Des petites molécules comme des composés aliphatiques (méthane) ou fluorés (CHF_2Cl, CF_2Cl_2…) peuvent être encapsulées à l'intérieur des cryptophanes mais également des gaz nobles comme le xénon et le radon.[23]

Dans notre service de chimie bioorganique et de marquage (SCBM, CEA), des cryptophanes solubles en milieu aqueux ont été développés. Ils ont été fonctionnalisés avec des groupements carboxyles et des chaînes PEG (Figure 5 b).[24] Ces cryptophanes sont capables d'encapsuler le xénon, et une preuve de concept pour les utiliser comme biosonde pour l'imagerie par résonance magnétique à base de xénon a été développée.

Une molécule de type dimère, a également été développée à partir d'un monomère appelé glycoluril qui est le motif de départ nécessaire à la synthèse des cucurbiturils et des bambusurils (p. 21).

c) Les dimères "tennis-ball"

Des dimères de glycolurils, également nommées "tennis-ball", sont synthétisées à partir de deux unités glycoluril fonctionnalisées au niveau équatorial par des groupements phényles et reliées entre elles par un noyau aromatique (Figure 6).[25]

---

[21] C. E. O. Roesky, E. Weber, T. Rambusch, H. Stephan, K. Gloe, M. Czugler, *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 1104–1112

[22] T. Brotin, J.-P. Dutasta, *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 88-130

[23] a) L. Garel, J.-P. Dutasta, A. Collet, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1993**, 32, 1169-1171; b) T. Traoré, L. Delacour, S. Garcia-Argote, P. Berthault, J.-C. Cintrat, B. Rousseau, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 960–962

[24] a) L. Delacour, N. Kotera, T. Traoré, S. Garcia-Argote, C. Puente, F. Leteurtre, E. Gravel, N. Tassali, C. Boutin, E. Léonce, Y. Boulard, P. Berthault, B. Rousseau, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 6089–6093; b) E. Dubost, N. Kotera, S. Garcia-Argote, Y. Boulard, E. Léonce, C. Boutin, P. Berthault, C. Dugave, B. Rousseau, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2866–2868

[25] a) N. Branda, R. Wyler, J. Rebek, *Science* **1994**, *263*, 1267-1268; b) F. Hof, L. C. Palmer, J. Rebek, *J. Chem. Educ.* **2001**, *78*, 1519-1521

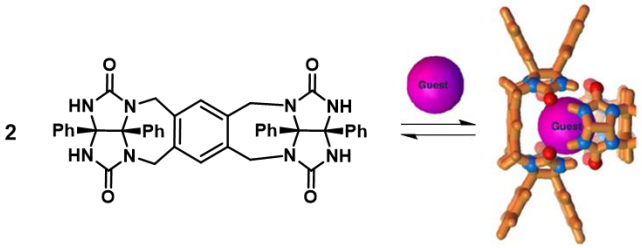


Figure 6 : Encapsulation d'un gaz à l'intérieur d'un dimère

La présence d'une molécule de gaz (CH_4, CF_4…), va entraîner l'autoassemblage par liaisons hydrogène des deux dimères de glycolurils et encapsuler le gaz à l'intérieur de la cavité formé et ceci de manière réversible. Les "tennis-ball" ont une cavité de l'ordre de 50 $Å^3$. L'encapsulation du gaz est visualisable en RMN ^1H avec un déplacement chimique des protons des N-H.[26]

Afin de développer des sondes pour l'imagerie, des molécules fonctionnalisées avec des ligands d'intérêts, qui permettraient un ciblage spécifique des récepteurs étudiés ont été développées. Pour améliorer le ciblage de ces récepteurs, des plateformes multivalentes ont été développées.

3) Généralités sur la multivalence

3.1) Principe de la multivalence

En chimie, le terme valence d'un atome, correspond au nombre de liaisons chimiques qu'il peut former avec d'autres atomes. En biochimie, la valence définit le nombre de sites de liaisons que le récepteur peut impliquer dans l'interaction avec le ligand. Pour le ligand, la valence correspond au nombre d'épitopes, identiques ou non, attachés à une plateforme multivalente.[27] Nous parlerons d'interaction monovalente lorsqu'un seul récepteur et un seul ligand réagissent ensemble, et d'interactions multivalentes lorsque plusieurs récepteurs et ligands interagissent.

3.2) Les différentes interactions multivalentes

Les interactions multivalentes sont caractérisées par l'interaction de ligands multivalents (L) avec des récepteurs multivalents (R). Cette propriété permet d'améliorer l'affinité entre le ligand et le récepteur et de former un complexe plus stable (RL) (Figure 7).

[26] a) X. Garcías, J. Rebek, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, 35, 1225; b) T. Szabo, G. Hilmersson, J. Rebek, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 6193

[27] M. P. Schneider, Chemical Probes in Biology Science at the Interface of Chemistry, Biology and Medicine, Springer Netherlands, Dordrecht, **2004**

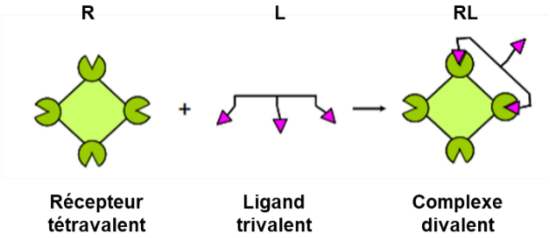


Figure 7 : Interaction multivalente entre le récepteur et le ligand

Dans le cas d'une stœchiométrie (1:1), une constante d'association (K_a) est calculée pour connaître l'affinité entre les récepteurs et les ligands multivalents (Équation 1).

$$K_a = \frac{[RL]}{[R]*[L]}$$

Équation 1 : Détermination de K_a

Plus la valeur de K_a sera grande, plus les récepteurs et les ligands seront affins l'un pour l'autre.

Un moyen d'améliorer l'affinité entre un récepteur et son ligand est d'augmenter leurs concentrations. Mais les interactions multivalentes se sont montrées plus efficaces que l'augmentation de la concentration. Par exemple, l'interaction monovalente d'un carbohydrate se fixant à la lectine est faible (de l'ordre du millimolaire). Pour pallier à ce problème, les glycosides ont été répartis sur des systèmes multivalents appelés glycoclusters, qui permettent d'atteindre une affinité pour la lectine de l'ordre du nanomolaire.[28]

Pour expliquer l'amélioration de l'affinité par effet de multivalence, les mécanismes de fixation des ligands multivalents sur les récepteurs ont été étudiés. Contrairement aux interactions monovalentes, les interactions multivalentes font intervenir plusieurs mécanismes.[29]

- L'effet chélate et l'effet d'agrégation

Le ligand multivalent peut se lier aux récepteurs en occupant plusieurs sites de fixations, c'est l'effet chélate (Figure 8 a). Le ligand multivalent peut également interagir avec plusieurs récepteurs, conduisant à une agrégation des récepteurs à la surface de la cellule (Figure 8 b).

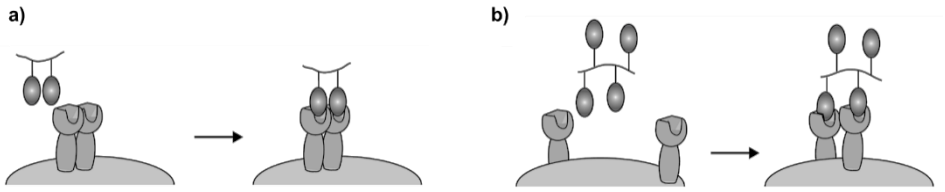


Figure 8 : L'effet chélate (a) et l'effet d'agrégation (b)

[28] M. L. Gening, D. V. Titov, S. Cecioni, A. Audfray, A. G. Gerbst, Y. E. Tsvetkov, V. B. Krylov, A. Imberty, N. E. Nifantiev, S. Vidal, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 9272–9285

[29] a) L. Kiessling, J. E. Gestwicki, L. E. Strong, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2000**, *4*, 696-703; b) C. R. Bertozzi, L. L. Kiessling, *Science* **2001**, *291*, 2357-2364; c) V. M. Krishnamurthy, L. A. Estroff, G. M. Whitesides, in *Methods and Principles in Medicinal Chemistry* (Eds.: W. Jahnke, D.A. Erlanson), Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, FRG, **2006**, pp. 11

- Liaison à un site secondaire et phénomène de glissement

Le ligand multivalent peut se lier à un récepteur par son site principal et simultanément par son site secondaire (Figure 9 a). Lorsque la concentration locale du ligand multivalent est forte, un phénomène de glissement est observé. Le récepteur se lie de façon non covalente à une entité du ligand multivalent et peut glisser pour se lier à une seconde entité. La proximité des entités du ligand multivalent est nécessaire pour observer ce mécanisme (Figure 9 b).

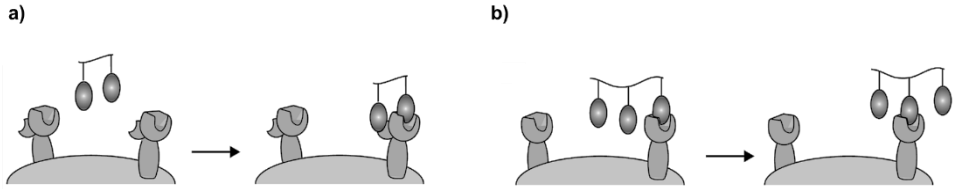


Figure 9 : Liaison à un site secondaire et phénomène de glissement

Ces différents mécanismes peuvent se produire simultanément, c'est pourquoi pour synthétiser des systèmes multivalents, il faut comprendre au mieux le type d'interaction entre les ligands et leurs récepteurs. Ainsi, plusieurs familles de plateformes multivalentes synthétiques possédant une valence, une densité et des topologies différentes ont été rapportées dans la littérature (Figure 10).[30]

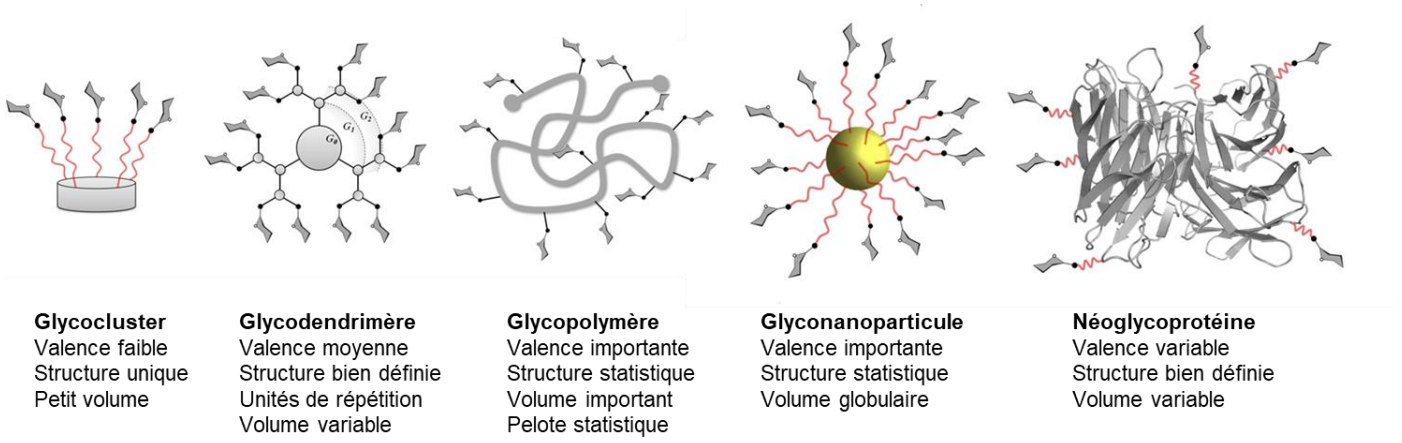


Figure 10 : Exemples de plateformes multivalentes fonctionnalisées avec des glycosides

3.3) Plateformes multivalentes

a) Caractéristiques des plateformes multivalentes

Pour la conception de systèmes multivalents, plusieurs paramètres importants sont à prendre en compte, tels que la nature de la plateforme (ou cœur), la valence (nombre de ligand) et la nature du bras espaceur entre le ligand et le cœur.[31]

[30] a) J. E. Gestwicki, C. W. Cairo, L. E. Strong, K. A. Oetjen, L. L. Kiessling, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 14922-14933; b) Y. M. Chabre, R. Roy, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.*, Elsevier, **2010**, pp. 165

[31] D. Deniaud, K. Julienne, S. G. Gouin, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 966-979

La plateforme permet de construire le système multivalent où des sites chimiquement réactifs sont présents pour servir de point d'attache aux ligands. Son rôle est important, car il déterminera sa valence et sa topologie qui influencera le mode de fixation des ligands sur les récepteurs. La plateforme va permettre de vectoriser les ligands d'intérêts biologiques à leur récepteur.

La valence caractérise le nombre de ligands (unités glycosides par exemple) greffés sur la plateforme et dépend de sa structure. Néanmoins, il a été montré que l'affinité du système multivalent pour un récepteur pouvait décroître à partir d'un certains nombres d'unités de ligands, signifiant qu'un palier de saturation avait été atteint.[32]

Le bras espaceur permet de lier par liaison covalente les ligands à la plateforme, de les orienter dans l'espace et de les éloigner du cœur. Il peut en outre apporter de la solubilité et de la flexibilité aux ligands lors de la fixation sur les récepteurs.

Les principales plateformes multivalentes vont être décrites par la suite ainsi que leurs applications biologiques.

b) Les principales plateformes multivalentes connues

i) Les dendrimères

Les dendrimères ou "molécules cascades", sont des structures synthétiques qui possèdent un cœur multifonctionnel où plusieurs unités identiques appelées "dendrons", sont greffées successivement jusqu'à l'obtention d'une surface dense.[33] Le nombre de dendrons dépend de la multivalence du cœur utilisé. Ils peuvent être synthétisés soit à partir du cœur vers la périphérie, par une stratégie divergente (Schéma 1 a), soit par préassemblage des dendrons puis greffage sur le cœur en fin de synthèse, par une stratégie convergente (Schéma 1 b).[34]

[32] a) D. Pagé, R. Roy, *Bioconjugate Chem.* **1997**, *8*, 714-723; b) K. C. Tjandra, P. Thordarson, *Bioconjugate Chem.* **2019**, *30*, 503-514

[33] D. A. Tomalia, H. Baker, J. Dewald, M. Hall, G. Kallos, S. Martin, J. Roeck, J. Ryder, P. Smith, *Macromol.***1989**, *19*, 2466-2468

[34] a) A. Archut, F. Vögtle, *Chem. Soc. Rev.* **1998**, *27*, 233-240; b) V. Leiro, S. Duque Santos, C. D. F. Lopes, A. Paula Pêgo, *Adv. Funct. Mater.* **2018**, *28*, 1700313-1700333

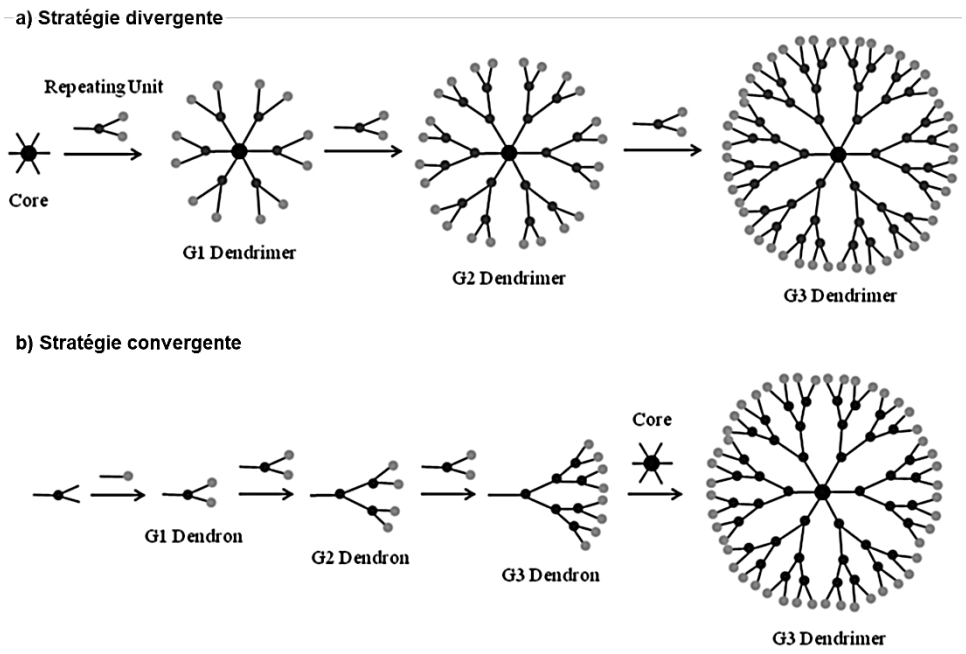


Schéma 1 : Stratégies divergente et convergente pour la synthèse du dendrimère

Les dendrimères sont des plateformes de valence très élevée (> 100). Elle est contrôlée par le nombre de générations de dendrons.[35]

Ils présentent des propriétés intéressantes, comme une structure très dense, une faible polydispersité, une bonne solubilité, une faible viscosité et le contrôle de la taille de la plateforme, pour la libération de médicaments greffés sur leurs extrémités.[36] Un exemple d'application des dendrimères utilisés comme antibactérien sera détaillé dans le chapitre 3.

La stratégie divergente des dendrimères, a été utilisée avec les cyclopeptides pour former le dendri-RAFTs qui a montré une meilleure inhibition de cellules tumorales que le RAFTs.[37]

ii) Les cyclopeptides

Les cyclopeptides sont utilisés comme plateforme multivalente pour permettre la fixation de multiples ligands. Le RAFTs (Regioselectively addressable functionalized templates) est synthétisé à partir d'un décapeptide linéaire (P = Proline, G = Glycine, K = Lysine, A = Alanine) et d'une étape de cyclisation pour former le peptide cyclique.[38] Il peut être fonctionnalisé sur la face supérieure par des ligands de reconnaissance (peptides, glycosides) pour une fixation spécifique avec la cible, et sur la face inférieure avec des agents d'imagerie (cyanine) ou thérapeutique (biotine).[39]

---

[35] K. H. Schlick, R. A. Udelhoven, G. C. Strohmeyer, M. J. Cloninger, *Mol. Pharm.* **2005**, *2*, 295-301

[36] Y. Yang, S. Sunoqrot, C. Stowell, J. Ji, C.-W. Lee, J. W. Kim, S. A. Khan, S. Hong, *Biomacromol.* **2012**, *13*, 2154-2162

[37] I. Bossu, M. Šulc, K. Křenek, E. Dufour, J. Garcia, N. Berthet, P. Dumy, V. Křen, O. Renaudet, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 1948–1959

[38] a) P. Dumy, I. M. Eggleston, S. Cervigni, U. Sila, X. Sun, M. Mutter, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 1255–1258; b) O. Renaudet, P. Dumy, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, 15, 3619-3622

[39] a) D. Boturyn, J.-L. Coll, E. Garanger, M.-C. Favrot, P. Dumy, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5730–5739; b) Y.-X. Chen, L. Zhao, Z.-P. Huang, Y.-F. Zhao, Y.-M. Li, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 3775-3578

Ainsi, un RAFTs a été utilisé comme sonde d'imagerie de fluorescence ciblant les cellules tumorales du cancer de l'ovaire grâce à la fixation du cyclo(L-arginylglycyl-L-α-aspartyl-D-phenylalanyl-L-lysyl) (c(RGDfK)) sur la face supérieure et de deux cyanines 5 sur la face inférieure (Figure 11).[40]

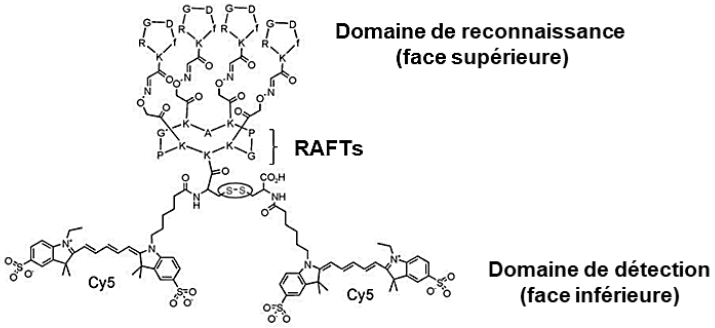


Figure 11 : RAFTs fonctionnalisé avec le cRGDfK et la cyanine 5

Par ailleurs, l'effet de multivalence a été démontré en greffant des sucres à la surface du RAFTs, celui-ci a montré une bonne affinité pour les lectines.[41] Une deuxième génération de RAFTs, appelé dendri-RAFTs, a été développée pour améliorer l'affinité du RAFTs pour les lectines. Le dendri-RAFTs (valence de 16) a un pouvoir d'inhibition (IC_{50} = 0,7 µM) de la lectine *Canavalia ensiformis* qui est 80 fois supérieure à celui du RAFTs (valence de 4, IC_{50} = 58 µM).[37]

iii) Les cyclopeptoïdes

Les cyclopeptoïdes sont des oligomères cycliques constitués de 6 à 16 unités glycine *N* substituées qui peuvent être utilisés comme plateforme multivalente.[42] Lors de leurs synthèses, la conformation, la taille et la fonctionnalisation peuvent être contrôlées. Ces caractéristiques ont un rôle important dans le profil pharmacologique des molécules, et ces plateformes sont intéressantes dans le domaine thérapeutique.

Les cyclopeptoïdes ont été fonctionnalisés avec des ligands de récepteurs d'androgènes pour une utilisation dans le traitement du cancer de la prostate.[43] Des iminosucres ont également été greffés sur les cyclopeptoïdes pour les utiliser comme inhibiteurs de glycosidases (Figure 12).[44] Ces résultats biologiques seront détaillés dans le chapitre 3 où nous comparerons le pouvoir inhibiteur des glycoCyclopeptoïdes et des glycoBUs sur l'α-mannosidase Jack bean.

---

[40] a) J. Razkin, V. Josserand, D. Boturyn, Z. Jin, P. Dumy, M. Favrot, J.-L. Coll, I. Texier, *ChemMedChem* **2006**, *1*, 1069-1072; b) D. Boturyn, E. Defrancq, G. T. Dolphin, J. Garcia, P. Labbe, O. Renaudet, P. Dumy, *J. Pept. Sci.* **2008**, *14*, 224-240

[41] O. Renaudet, P. Dumy, *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 2628-2636

[42] a) R. N. Zuckermann, J. M. Kerr, S. B. H. Kent, W. H. Moos, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 10646–10647; b) M. L. Lepage, A. Meli, A. Bodlenner, C. Tarnus, F. De Riccardis, I. Izzo, P. Compain, *Beilstein J. Org. Chem.* **2014**, *10*, 1406-1412

[43] C. Tran, S. Ouk, N. J. Clegg, Y. Chen, P. A. Watson, V. Arora, J. Wongvipat, P. M. Smith-Jones, D. Yoo, A. Kwon, et al., *Science* **2009**, *324*, 787-790

[44] M. L. Lepage, J. P. Schneider, A. Bodlenner, A. Meli, F. De Riccardis, M. Schmitt, C. Tarnus, N.-T. Nguyen-Huynh, Y.-N. Francois, E. Leize-Wagner, C. Birck, A. Cousido-Siah, A. Podjarny, I. Izzo, P. Compain, *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 5151-5155

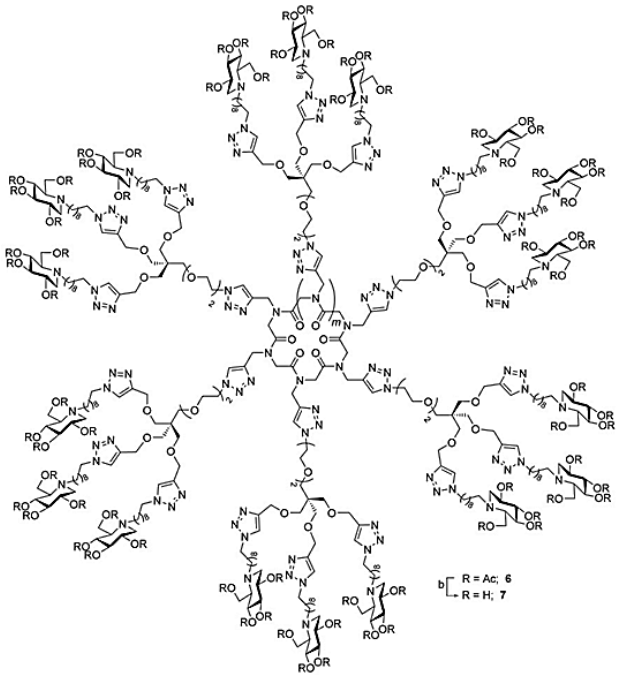


Figure 12 : Exemple d'un cyclopeptoïde fonctionnalisé par des iminosucres

iv) Les fullerènes

Les fullerènes sont des composés carbonés découverts en vaporisant du carbone graphite grâce à des irradiations au laser.[45] Le plus courant est le C_{60}, composé de 60 atomes de carbone, formant 20 hexagones et 12 pentagones avec un atome de carbone au sommet de chaque polygone. Sa structure est similaire à celle d'un ballon de football. Tous les atomes de carbone du C_{60} sont équivalents du fait de sa symétrie de type icosaèdre (Figure 13 a).

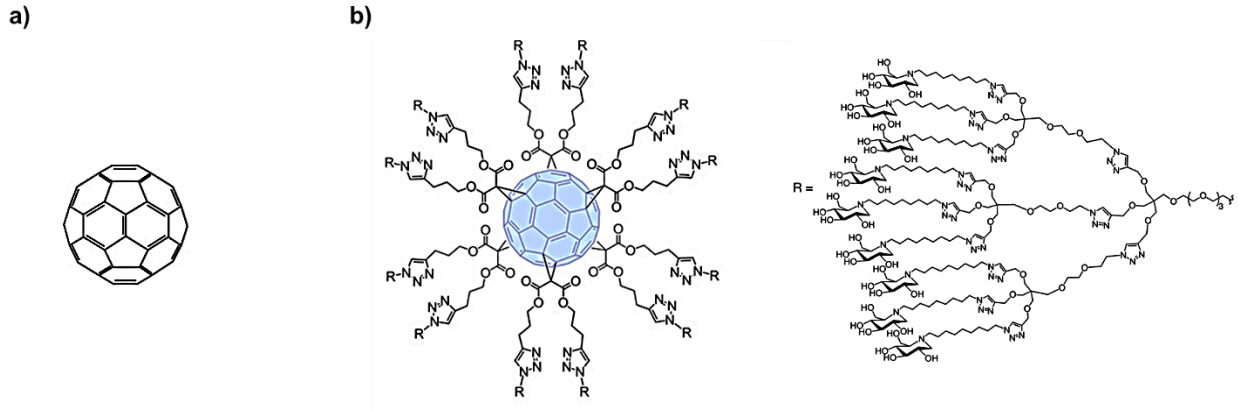


Figure 13 : Structure d'un fullerène C_{60} (a) et d'un glycoFullerène C_{60} fonctionnalisé par des iminosucres (valence 36) (b)

[45] H. W. Kroto, J. R. Heath, S. C. O'Brien, R. F. Curl, R. E. Smalley, *Nature* **1985**, *318*, 162-163

Cependant, la faible solubilité des fullerènes dans l'eau a limité leurs applications biologiques. Des méthodes de fonctionnalisation des fullerènes avec différents groupements tels que des carboxyles, des alcools, des amines, des azotures ont été élaborées permettant la fixation de ligands d'intérêts (glycosides, acides aminés, avec une valence de 1 à 36).[46] Les glycoFullerènes ont également été fonctionnalisés avec des ligands d'intérêts (mannose, iminosucre, Figure 13 b) pour être utilisés comme antibactériens et comme inhibiteurs de glycosidases.[47] Ces résultats biologiques seront détaillés et comparés à nos glycoBUs dans le chapitre 3.

D'autres plateformes multivalentes, comme par exemple les polymères, les liposomes, les nanoparticules et les nanotubes de carbone, ont été fonctionnalisées avec des ligands d'intérêts pour des applications thérapeutiques.[48]

4) Plateformes multivalentes complexantes

La propriété de complexation de certaines plateformes multivalentes est intéressante dans le domaine médical pour le transport et la libération de principe actif et dans le domaine de l'imagerie médicale avec l'encapsulation d'agents d'imagerie (radionucléides, gaz, etc.). Ensuite, l'effet de multivalence, améliorant l'affinité du ligand pour son récepteur, a été démontré au travers de multiples applications biologiques avec l'utilisation de différentes plateformes multivalentes. Pour des applications dans le domaine thérapeutique, l'idéal serait de pouvoir combiner ces deux propriétés : l'encapsulation et la multivalence. Les principales plateformes multivalentes encapsulantes connues vont être reportées.

La différence entre les plateformes multivalentes encapsulantes qui vont être décrites est la topologie d'organisation de leurs éléments de fonctionnalisation. Les cyclodextrines, première plateforme dont nous parlerons, sont fonctionnalisables sur la face primaire.

a) Les cyclodextrines

Les cyclodextrines (CDs), sont des oligosaccharides cycliques naturels constitués de *n* unités D-glucopyranose reliées entre elles en α-(1,4) obtenues par dégradation enzymatique de l'amidon.

---

[46] a) M. Brettreich, A. Hirsch, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2731-2734; b) J. Iehl, R. Pereira de Freitas, B. Delavaux-Nicot, J.-F. Nierengarten, *Chem. Commun.* **2008**, 2450-2452; c) J.-F. Nierengarten, J. Iehl, V. Oerthel, M. Holler, B. M. Illescas, A. Muñoz, N. Martín, J. Rojo, M. Sánchez-Navarro, S. Cecioni, S. Vidal, K. Buffet, M. Durka, S. P. Vincent, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 3860-3862; d) I. Nierengarten, J.-F. Nierengarten, *Chem. Asian J.* **2014**, *9*, 1436-14444

[47] a) J.-F. Nierengarten, J. P. Schneider, T. M. N. Trinh, A. Joosten, M. Holler, M. L. Lepage, A. Bodlenner, M. I. García-Moreno, C. Ortiz Mellet, P. Compain, *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 2483–2492; b) M. Durka, K. Buffet, J. Iehl, M. Holler, J.-F. Nierengarten, S. P. Vincent, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 641-651

[48] a) R. Duncan, *Nat. Rev. Drug Discovery* **2003**, 2, 347-360; b) N. Jayaraman, K. Maiti, K. Naresh, *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 4640-4656; c) M. Marradi, F. Chiodo, I. García, S. Penadés, Chem. Soc. Rev. **2013**, 42, 4728-4745; d) C. D. Fahrenholtz, M. Hadimani, S. B. King, S. V. Torti, R. Singh, Nanomedicine **2015**, 10, 2481–2497

Elles existent sous trois formes, l'α-CD (Figure 14 a), la β-CD (Figure 14 b) et la γ-CD (Figure 14 c) composées respectivement de 6, 7 et 8 unités D-glucopyranose.[49] La structure des CDs permet de contrôler le nombre de ligands greffés et leurs positions. Les hydroxyles primaires sur la face primaire sont localisés à l'extérieur de la cavité et les hydroxyles secondaires sur la face secondaire se trouvent à l'intérieur. Ainsi la molécule est hydrophile à l'extérieur ce qui lui permet d'être soluble dans l'eau et d'avoir une cavité hydrophobe apolaire.[50]

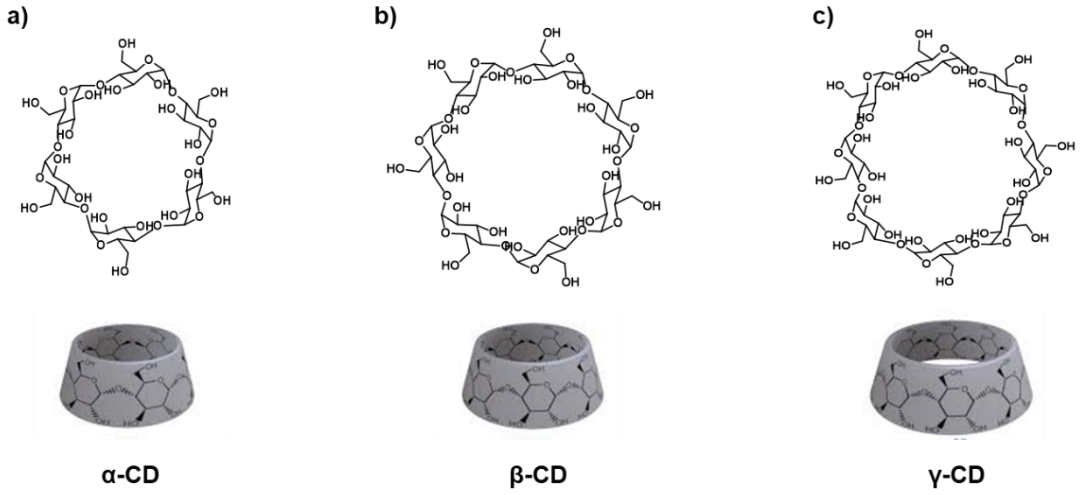


Figure 14 : Structure de l'α-CD, la β-CD, la γ-CD

Les CDs adoptent une conformation conique. En fonctionnalisant les CDs sur la face primaire et sur la face secondaire, leur solubilité en milieu aqueux a été améliorée (Figure 15).[51]

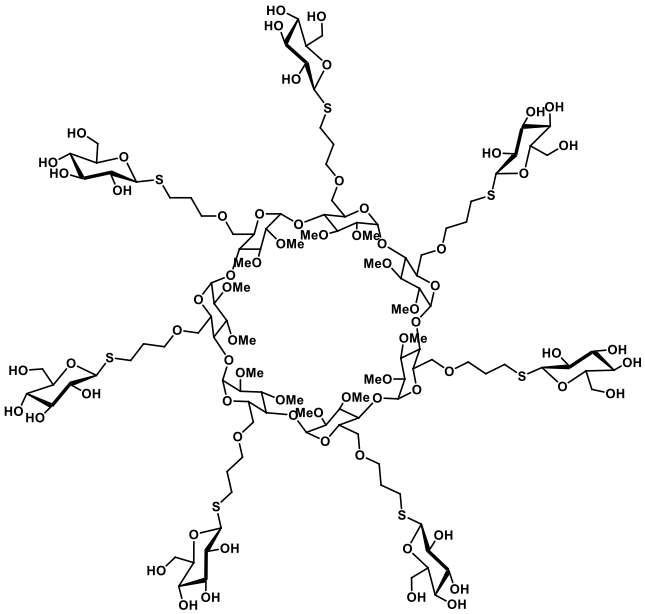


Figure 15 : La β-CD fonctionnalisée sur la face primaire avec le thioglucose et sur la face secondaire avec les groupements méthoxy

[49] a) G. Crini, *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 10940-10975; b) E. M. M. Del Valle, *Process Biochem.* **2004**, *39*, 1033-1046

[50] J. Szetli, *TIBTRCH* **1989**, 171-174

[51] D. A. Fulton, J. F. Stoddart, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1113-1116

En fonction du volume de la cavité des CDs, (V(α-CD) = 174 Å^3, V(β-CD) = 262 Å^3 et V(γ-CD) = 427 Å^3), des molécules "invitées" hydrophobes telles que des principes actifs (ibuprofène, antipyrine), des hydrocarbures aromatiques ou des acides aminés de tailles différentes, peuvent être encapsulés. De plus, plus l"invité" sera hydrophobe plus le complexe sera stable.[52]

Les CDs, solubles dans l'eau, sont employées pour former des complexes d'inclusion en cosmétique, en agroalimentaire et en catalyse.[53] Elles sont également utilisées dans le domaine pharmaceutique pour le transport et la libération de principes actifs ou d'agents anti-cancéreux.[54] La β-CD et la γ-CD ont été utilisées comme inhibiteurs de mannosidase. Ces résultats biologiques seront détaillés et comparés à nos glycoBUs dans le chapitre 3.

Pour déterminer l'influence de la topologie des plateformes dans les applications biologiques, une autre plateforme multivalente complexante a été développée, les calixarènes. Ils peuvent être fonctionnalisés soit sur la face supérieure soit sur la face inférieure soit sur les deux faces.

b) Les calixarènes

Les calix[*n*]arènes sont des macrocycles constitués de *n* unités phénoliques reliées entre elles par un pont méthylène.[55] Ils sont synthétisés par condensation entre le *p-tert*-butylphenol et le formaldéhyde en milieu basique. Selon les conditions réactionnelles trois calixarènes de tailles différentes peuvent être obtenus, le *p-tert*-butylcalix[4]arène, (Figure 16 a) le *p-tert*-butylcalix[6]arène (Figure 16 b) et le *p-tert*-butylcalix[8]arène (Figure 16 c) qui possèdent respectivement 4, 6 ou 8 unités benzéniques.[56]

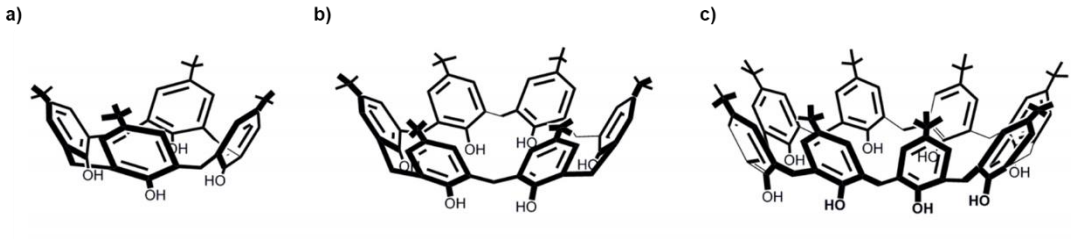


Figure 16 : Structure des calix[*n*]arènes

Les calixarènes sont hydrophiles grâce aux groupements hydroxyles et ils ont une cavité hydrophobe. En fonction de la taille du calixarène, le volume de la cavité sera modifié, permettant l'encapsulation de molécules de manière réversible (cations : K^+, Ca^+, Ba^{2+} etc., anions : Cl^-, Br^-, NO_3^- etc., molécules aromatiques ou aliphatiques).[57]

---

[52] a) E. Schneiderman, A. M. Stalcup, J. Chromatogr. B **2000**, 745, 83-102; b) F. Quaglia, L. Ostacolo, A. Mazzaglia, V. Villari, D. Zaccaria, M. T. Sciortino, *Biomaterials* **2009**, *30*, 374–382; c) M. V. Rekharsky, Y. Inoue, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 813-826

[53] a) S. D. Eastburn, B. Y. Tao, *Biotech. Adv.* **1994**, *12*, 325-339; b) H.-J. Buschmann, E. Schollmeyer, *J. Cosmet. Sci.* **2002**, *53*, 185-191

[54] a) T. Irie, K. Uekama, *Adv. Drug Delivery Rev.* **1999**, 36, 101-123; b) M. E. Davis, M. E. Brewster, *Nat. Rev. Drug Discovery* **2004**, *3*, 1023-1035

[55] C. D. Gutsche, B. Dhawan, K. H. No, R. Muthukrishnan, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 3782-3792

[56] a) C. D. Gutsche, M. Iqbal, *Org. Synth.* **1993**, *8*, 75-77; b) C. D. Gutsche, B. Dhawan, M. Leonis, D. Stewart, *Org. Synth.* **1993**, *8*, 77-80; c) J. H. Munch, C. D. Gutsche, *Org. Synth.* **1993**, *8*, 80-83

[57] a) B. C. Hamann, K. D. Shimizu, J. Rebek, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, *35*, 1326-1329; b) H. J. Kim, M. H. Lee, L. Mutihac, J. Vicens, J. S. Kim, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 1173-1190

Les calixarènes peuvent être fonctionnalisés au niveau des hydroxyles et en *para* du motif phénol par des groupements de type alcool, acide carboxylique, alcyne, etc., permettant de greffer des ligands d'intérêts (peptides, glycosides…) par des réactions de chimie click ou couplage peptidique pour des applications biologiques (Figure 17).[58] L'influence de la présentation des ligands greffés sur le calix[4]arène sera étudiée sur l'inhibition des mannosidases dans le chapitre 3.

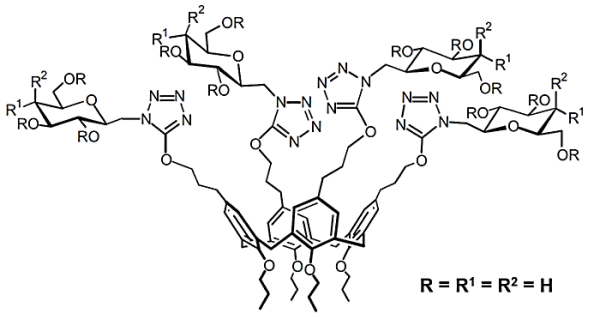


Figure 17 : Calix[4]arène fonctionnalisé avec des glucoses (valence de 4)

Les calix[*n*]arènes sont également utilisés comme outil de reconnaissance et de séparation en biochimie de molécules bioactives et comme agent d'extraction pour la décontamination de l'eau.[59]

Les plateformes multivalentes complexantes présentées ci-dessous sont synthétisées à partir du même motif de base, le glycoluril. Après la découverte des "tennis-ball", une nouvelle plateforme a été synthétisée à partir du glycoluril, les cucurbiturils, qui sont fonctionnalisables sur le plan équatorial.

c) Les cucurbiturils

Les cucurbiturils, CB[*n*] avec *n* = 5, 6, 7, 8, 10, sont des macromolécules cycliques. Le premier cucurbituril CB[6], composé de 6 unités glycoluril a été découvert par l'équipe de Mock (Figure 18).[60]

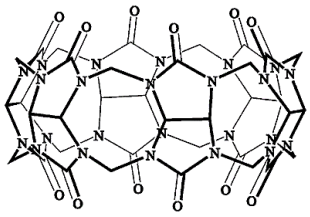


Figure 18 : Structure d'un CB[6]

Une condensation acide entre le glycoluril et le formaldéhyde permet la formation des CB[*n*].[61] Des dérivés avec des groupements alkyles et hydroxyles au niveau équatorial ont également été synthétisés.[62]

---

[58] a) L. Baldini, A. Casnati, F. Sansone, R. Ungaro, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 254-266; b) Y. K. Agrawal, J. P. Pancholi, J. M. Vyas, *J. Sci. Ind. Res.* **2009**, *68*, 745-768; c) A. Dondoni, A. Marra, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 6339-6345

[59] a) S. B. Nimse, T. Kim, *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 366-386; b) T. Oshima, H. Higuchi, K. Ohto, K. Inoue, M. Goto, *Langmuir.* **2005**, *21*, 7280-7284; c) K. Ohto, *Solvent Extr. Res. Dev.* **2010**, 17, 1-18

[60] W. A. Freeman, W. L. Mock, N.-Y. Shih, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 7367

[61] a) J. Kim, I.-S. Jung, S.-Y. Kim, E. Lee, J.-K. Kang, S. Sakamoto, K. Yamaguchi, K. Kim, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 540-541; b) A. Day, A. P. Arnold, R. J. Blanch, B. Snushall, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 8094-81100

[62] a) S. Y. Jon, N. Selvapalam, D. H. Oh, J.-K. Kang, S.-Y. Kim, Y. J. Jeon, J. W. Lee, K. Kim, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 10186-10187; b) N. Zhao, G. O. Lloyd, O. A. Scherman, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 3070-3072

La fonctionnalisation sur le plan équatorial des CBs par des cyclohexyles a permis d'améliorer leurs solubilités en milieu organique et en milieu aqueux (18 µM pour le CB[6] et 170 mM pour le $Cy_6CB[6]$, Figure 19).[63]

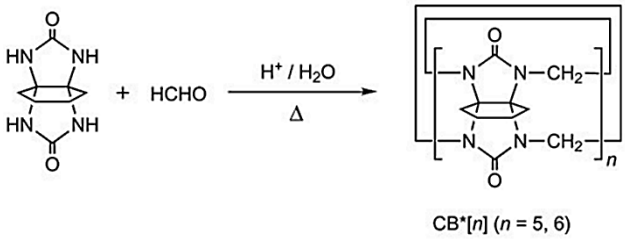


Figure 19 : Synthèse de CBs solubles en milieu organique et aqueux

Les CBs ont une cavité hydrophobe et leur volume augmente avec leur taille. Par exemple, le CB[5] et le CB[6] ont respectivement un volume intérieur de 82 $Å^3$ et 164 $Å^3$. La taille de la cavité est importante pour déterminer les applications des CBs.[64]

Les CBs ont des propriétés très intéressantes, ils ont une faible toxicité, ils sont stables chimiquement et peuvent encapsuler une grande variété de molécules telles que les gaz, les polyamines, les acides aminés et les peptides.[65] Grâce à ces propriétés, les CBs sont utilisés dans la reconnaissance de peptides, dans l'encapsulation de principes actifs, par exemple le cisplatine, dans la décontamination de dérivé du pétrole et également comme sonde pour la RMN du ^{129}Xe.[66]

L'inconvénient des CBs est qu'ils sont difficilement fonctionnalisables et très peu solubles dans l'eau, ce qui limite leurs applications dans le domaine biologique. Cependant, à partir des CBs les hémicucurbiturils ont été découverts.

d) Les hémicurcubiturils

Les hémicurcubiturils (hmCB[6] Figure 20 a) et hmCB[12], Figure 20 b), obtenus par condensation acide entre l'éthylène urée et le formaldéhyde, appartiennent à la famille des CBs.[67] Ils sont constitués de *n* unités imidazolidinone reliées entre elles par des ponts méthylènes et présentent une topologie de type alternée.

---

[63] a) J. Zhao, H.-J. Kim, J. Oh, S.-Y. Kim, J. W. Lee, S. Sakamoto, K. Yamaguchi, K. Kim, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 4233-4235; b) V. Lewin, J. Rivollier, S. Coudert, D.-A. Buisson, D. Baumann, B. Rousseau, F.-X. Legrand, H. Kouřilová, P. Berthault, J.-P. Dognon, M.-P. Heck, G. Huber, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, *2013*, 3857-3865

[64] S. J. Barrow, S. Kasera, M. J. Rowland, J. del Barrio, O. A. Scherman, *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 12320-12406

[65] a) V. D. Uzunova, C. Cullinane, K. Brix, W. M. Nau, A. I. Day, *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 2037-2042; b) H. Isobe, S. Sato, J. W. Lee, H.-J. Kim, K. Kim, E. Nakamura, *Chem. Commun*. **2005**, 1549-1551; c) H.-J. Buschmann, E. Schollmeyer, L. Mutihac, *Thermochim. Acta* **2003**, *399*, 203–208

[66] a) J. M. Chinai, A. B. Taylor, L. M. Ryno, N. D. Hargreaves, C. A. Morris, P. J. Hart, A. R. Urbach, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 8810-8813; b) S. Walker, R. Oun, F. J. McInnes, N. J. Wheate, *Isr. J. Chem.* **2011**, *51*, 616-624; c) O. V. de Oliveira, G. de C. Costa, L. T. Costa, *J. Physi. Chem. B* **2018**, *122*, 12107-12113; d) B. S. Kim, Y. H. Ko, Y. Kim, H. J. Lee, N. Selvapalam, H. C. Lee, K. Kim, *Chem. Commun.* **2008**, 2756-2758; e) H.-K. Lee, K. M. Park, Y. J. Jeon, D. Kim, D. H. Oh, H. S. Kim, C. K. Park, K. Kim, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 5006–5007

[67] Y. Miyahara, K. Goto, M. Oka, T. Inazu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5019-5022

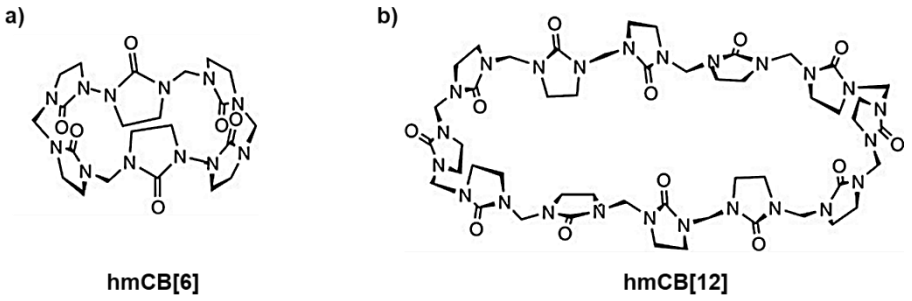


Figure 20 : Structures de l'hémicucurbit[6]uril (a) et de l'hémicucurbit[12]uril (b)

A la suite de cette découverte, un glycoluril difonctionnalisé a été préparé et condensé avec le formaldéhyde en milieu acide pour conduire aux bambusurils découverts par V. Šindelář.[5] Ils vont être décrits dans le paragraphe suivant et dans le chapitre 2 où nous avons préparés des bambusurils fonctionnalisables pouvant être utilisés comme plateformes multivalentes.

5) Les bambusurils

5.1) Généralités

Les bambusurils sont des macromolécules cycliques, constitués de *n* unités glycoluril reliées entre elles par des ponts méthylènes. Ces molécules ont été nommées bambusurils pour leur ressemblance morphologique à une tige de bambou. Les bambusurils appartiennent à la famille des cucurbiturils et des hémicurcubiturils.[5] Les CBs différent des BUs par la structure de l'unité du glycoluril utilisée pour leur synthèse. En effet, par condensation acide entre le glycoluril non fonctionnalisé (R = H, Schéma 2 à gauche) et le formaldéhyde les CBs sont obtenus tandis que la condensation acide entre le glycoluril difonctionnalisé (R ≠ H, Schéma 2 à droite) et le formaldéhyde conduit à la formation des bambusurils.

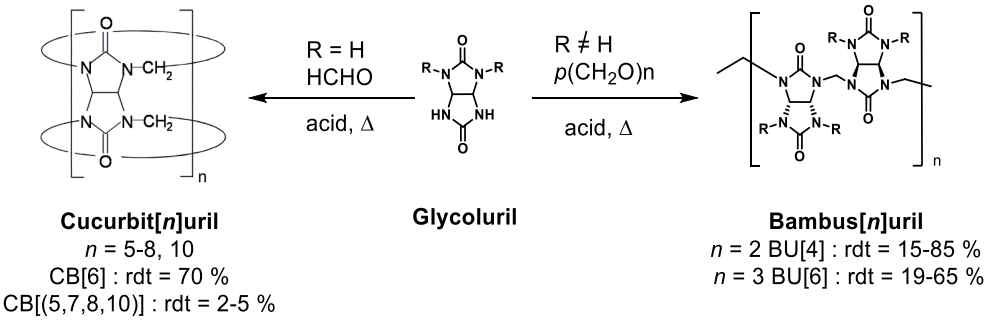


Schéma 2 : Synthèse des CBs et des BUs

Contrairement aux CBs, les BUs ont une topologie de type alternée. La synthèse et la fonctionnalisation des bambusurils vont être étudiées plus en détail dans la partie suivante.

5.2) Synthèse et fonctionnalisation des bambusurils reportées dans la littérature

Deux tailles de bambusurils sont connues, le BU[4] et le BU[6] composés de 4 et 6 unités glycoluril respectivement. Les R_8BU[4] (R = méthyle, propyle, benzyle) sont obtenus par condensation acide entre le glycoluril et le formaldéhyde en milieu organique.

Les $R_{12}BU[6]$ nécessitent l'utilisation d'une source d'anion pour former un bambusuril de taille supérieure par effet template (Schéma 3). C'est pourquoi les $R_{12}BU[6]$ sont toujours isolés avec un anion dans leur cavité et un contre ion. Ils sont notés $X@R_{12}BU[6].TBA$, où dans ce cas le tétrabutylammonium (TBA) est le cation.

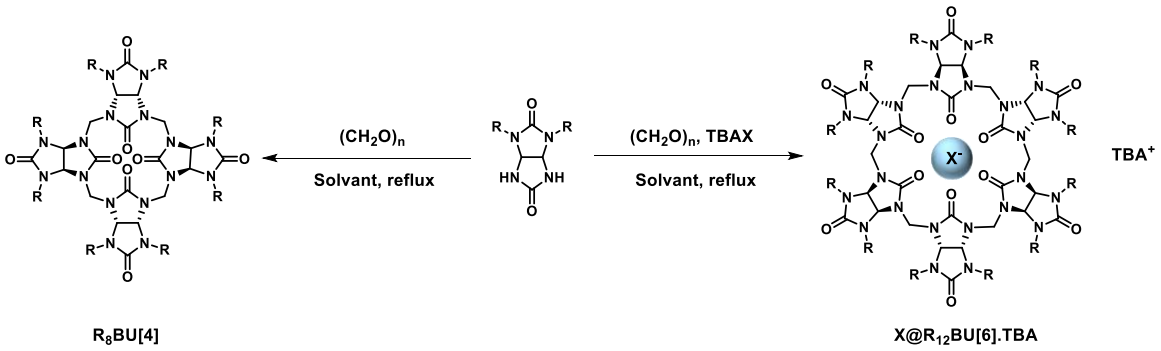


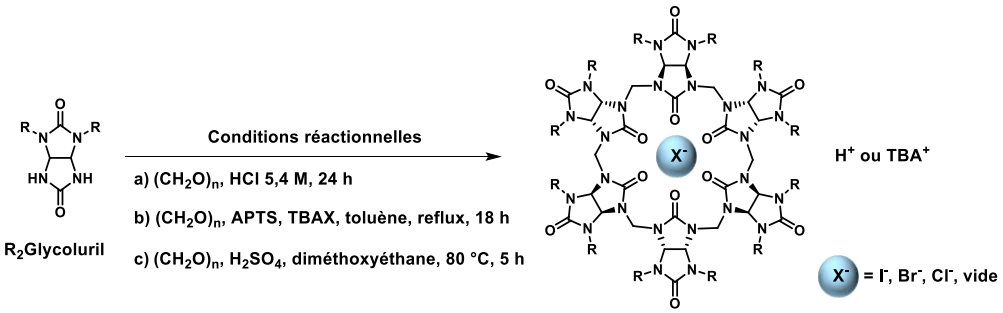
Schéma 3 : Schéma général pour la synthèse du $R_8BU[4]$ et du $R_{12}BU[6]$

L'avantage des BU[6] est que leur cavité est suffisamment grande pour encapsuler un anion, par exemple l'iode, le brome ou le chlore. Grâce à cette propriété complexante, les BU[6] ont été beaucoup plus étudiés que les BU[4] et ils ont été utilisés pour identifier un mélange d'anions, pour "masquer" des propriétés chimiques et pour transporter des anions dans les cellules.

a) Les bambusurils solubles en milieu organique

Dans la littérature, plusieurs bambusurils solubles en milieu organique ont été décrits (Tableau 1).

Tableau 1 : Synthèse des BU[6] avec différents substituants solubles en milieu organique



R		Conditions	X@ $R_{12}BU[6].TBA$		Rdt
CH_3	1	a)	$Me_{12}BU[6].HCl$	5	30 %
	2	b)	$I@Bn_{12}BU[6].TBA$	6	65 %
	3	b)	$I@Allyl_{12}BU[6].TBA$	7	60 %
			$Br@Allyl_{12}BU[6].TBA$	8	59 %
			$Cl@Allyl_{12}BU[6].TBA$	9	63 %
	4	c)	$((CF_3)_2PhCH_2)_{12}BU[6]$	10	62 %

La synthèse de l'$Allyl_8BU[4]$ et des $X@Allyl_{12}BU[6].TBA$ a été mise au point dans notre laboratoire au CEA, leurs synthèses seront détaillées dans le chapitre 2.

i) Le methylbambusuril : synthèse et propriétés

Le premier bambusuril découvert par V. Šindelář est le dodecamethylbambus[6]uril ($Me_{12}BU[6]$) qui possèdent 12 groupements méthyles.[5] Une condensation entre le 2,4-diméthylglycoluril **1** et le formaldéhyde en présence de HCl (5,4 M), génère le $Me_{12}BU[6].HCl$ **5** avec un rendement de 30 % (Tableau 1). Le composé **5** présente une bonne solubilité dans un mélange de solvants organiques (> 90 g/L dans un mélange $MeOH/CHCl_3$, 2:1) mais une faible solubilité dans l'eau (20 mg/L).

Une carte du potentiel électrostatique montre l'affinité des anions pour les BU[6] (Figure 21).[5] En effet, les bambusurils possèdent une charge partielle positive à l'intérieur de la cavité et une charge partielle négative à l'extérieur de la cavité centrée sur les atomes d'oxygène.

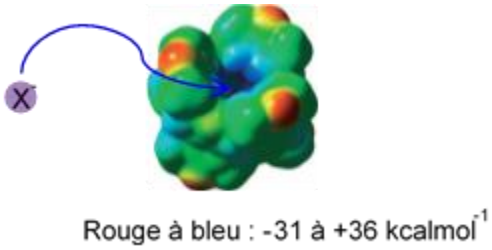


Figure 21 : Carte du potentiel électrostatique des BU[6]

La structure du $Cl@Me_{12}BU[6].TBA$ déterminée par diffraction des rayons X, a permis de confirmer l'encapsulation des anions à l'intérieur des BU[6].

Les protons des groupes méthine (N-CH-N) se trouvent sur la face convexe et pointent vers l'intérieur de la cavité (Figure 22).[5] L'orientation de ces protons explique la présence de l'ion chlorure à l'intérieur de la cavité avec qui il forme 12 liaisons hydrogènes ($C\text{-}H\cdots X^-$). L'ion chlorure se situe à l'intérieur de la cavité, le tétrabutylammonium se situe à l'extérieur de la cavité et les glycolurils sont reliés entre eux par des ponts méthylènes donnant au BU[6] une flexibilité structurale. Dans la littérature, il existe peu d'exemples où les liaisons hydrogènes interviennent dans l'encapsulation de molécules à l'intérieur des complexes.[68]

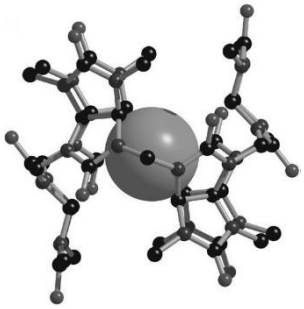


Figure 22 : Structure du $Cl@Me_{12}BU[6].TBA$ déterminée par la diffraction des rayons X

[68] a) S. S. Zhu, H. Staats, K. Brandhorst, J. Grunenberg, F. Gruppi, E. Dalcanale, A. Lützen, K. Rissanen, C. A. Schalley, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 788-792; b) C. A. Ilioudis, D. A. Tocher, J. W. Steed, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 12395-12402

Les BU[6] ont une cavité hydrophobe et électropositive. Lors de l'encapsulation d'anions à l'intérieur des BU[6], la taille de la cavité s'adapte à la taille de l'anion. Par exemple, le Cl@Me_{12}BU[6].TBA a une cavité de diamètre 6,7 Å, de volume 110 $Å^3$ et de hauteur 9,6 Å.[69]

Par RMN ^{1}H, il est possible de connaître la nature de l'anion à l'intérieur de la cavité des BUs, car le déplacement chimique des protons du groupe méthine va être modifié (Tableau 2).

Tableau 2 : Déplacement chimique des N-CH-N du X@Me_{12}BU[6].TBA

X@Me_{12}BU[6].TBA	X = I	X = Br	X = Cl
δ (ppm)	5,74	5,63	5,51

Le composé **5** montre une différence d'affinité en fonction des halogénures complexés, l'ordre établit est le suivant I^- >Br^- >Cl^- >F^-. Pour confirmer ce résultat, des constantes d'association ont été mesurées (chapitre 1 partie 5.3).

Pour améliorer la solubilité du bambusuril **5**, la synthèse de BU[6] substitués par d'autres groupements a été envisagée.

ii) Le benzylbambusuril : synthèse et propriétés

Un BU[6] substitué par des groupements benzyles a été synthétisé, ces groupements permettront une post-fonctionnalisation.[70]

Les Bn_{12}BU[6] sont préparés par condensation acide entre le 2,4-dibenzylglycoluril **2** et le paraformaldéhyde en présence d'un sel d'iodure de tétrabutylammonium (TBAI) permettant par effet template de former l'I@Bn_{12}BU[6].TBA **6** avec un rendement de 65 % (Tableau 1). Le Cl@Bn_{12}BU[6].TBA a également été synthétisé en présence de TBACl avec un rendement de 53 %. La différence de rendement entre l'iodure et le chlorure s'explique par le fait que le BU[6] est plus affin et plus stable avec l'iodure présent à l'intérieur de sa cavité qu'avec le chlorure. Des constantes d'association ont été mesurées par titrage calorimétrique isotherme (ITC) du Bn_{12}BU[6] **11** pour différents anions (chapitre 1 partie 5.3).

iii) Le trifluoromethylbenzylbambusuril : synthèse et propriétés

Les BU[6] ont également été fonctionnalisés avec des groupements fluorés. Par condensation du trifluoromethylbenzylglycoluril **4** en présence de formaldéhyde, d'acide sulfurique dans le diméthoxyéthane, le $((CF_3)_2PhCH_2)_{12}$BU[6] **10** est obtenu avec un rendement de 62 % (Tableau 1).[71] Des constantes d'association ont été mesurées par ITC pour le composé **10** en présence de différents anions (chapitre 1 partie 5.3).

Des bambusurils solubles en milieu aqueux sont également connus et vont être reportés à la suite.

[69] J. Svec, M. Dusek, K. Fejfarova, P. Stacko, P. Klán, A. E. Kaifer, W. Li, E. Hudeckova, V. Šindelář, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 5605-5612

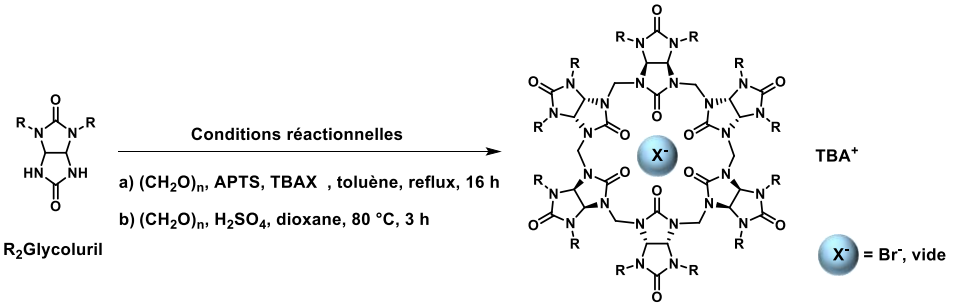
[70] V. Havel, J. Svec, M. Wimmerova, M. Dusek, M. Pojarova, V. Šindelář, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4000-4003

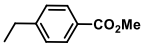
[71] H. Valkenier, O. Akrawi, P. Jurček, K. Sleziaková, T. Lízal, K. Bartik, V. Šindelář, *Chem* **2019**, *5*, 429-444

b) Les bambusurils solubles en milieu aqueux

Les bambusurils ont été substitués avec différents groupements pour les rendre solubles en milieu aqueux (Tableau 3).

Tableau 3 : Synthèse des BU[6] avec différents substituants solubles en milieu aqueux



R		Conditions	X@R$_{12}$BU[6].TBA		Rdt
	12	a)	Br @(COOMePhCH$_2$)$_{12}$BU[6].TBA	15	42 %
(CH$_2$)$_5$COOH	13	b)	((CH$_2$)$_5$COOH)$_{12}$BU[6]	16	62 %
(CH$_2$)$_3$COOH	14	b)	((CH$_2$)$_3$COOH)$_{12}$BU[6]	17	41 %

i) Le carboxybenzylbambusuril : synthèse et propriétés

Par condensation acide du glycoluril **12** en présence de formaldéhyde et d'un sel de bromure de tétrabutylammonium (TBABr), le bambusuril **15** est formé avec un rendement de 42 % (Tableau 3).[72] Le produit **15** est saponifié avec de l'hydroxyde de potassium puis acidifié pour conduire au (COOHPhCH$_2$)$_{12}$BU[6] **18** soluble en milieu aqueux avec un rendement de 77 % (Schéma 4). Il faut noter que ce traitement entraîne la décomplexation du composé **18**.

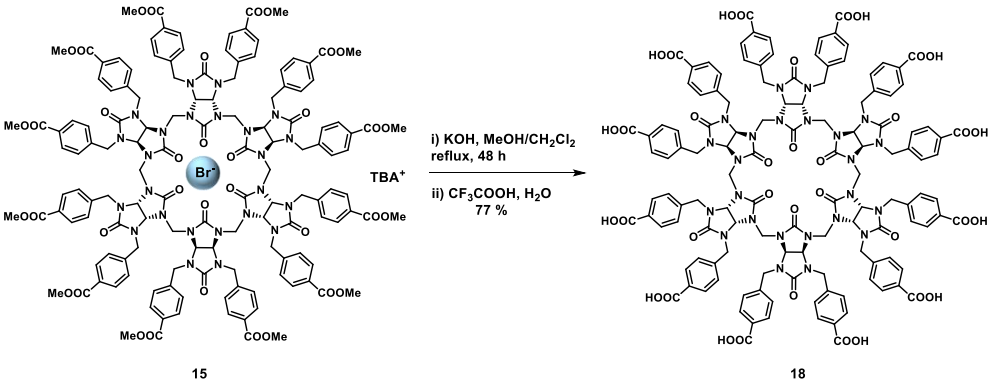


Schéma 4 : Synthèse du (COOHPhCH$_2$)$_{12}$BU[6] **18**

Des constantes d'association ont été mesurées par RMN ^{1}H pour le composé **18** en présence de différents anions (chapitre 1 partie 5.3).

[72] M. A. Yawer, V. Havel, V. Šindelář, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 276-279

ii) Le carboxypentylbambusuril et le carboxypropylbambusuril : synthèses et propriétés

Des bambusurils fonctionnalisés par des acides carboxyliques avec des chaînes alkyles de différentes longueurs ont été synthétisés. Dans les conditions réactionnelles de synthèse des BU[6], le $(CH_2)_5COOH)_{12}BU[6]$ **16** et le $((CH_2)_3COOH)_{12}BU[6]$ **17** ont été obtenus avec des rendements de 62 % et de 41 % respectivement (Tableau 3).[73]

Lors de cette synthèse, l'acide sulfurique joue un rôle de catalyseur mais également de sources d'anions, HSO_4^-, qui favorisent la formation des composés **16** et **17** par effet template. L'acide sulfurique étant utilisé comme source d'anion, le complexe formé avec HSO_4^- est moins stable en milieu basique, c'est pourquoi, les produits **16** et **17** sont obtenus sans anion dans leur cavité. Habituellement, lors de la formation des BU[6] avec des sources d'anions telles que TBACl, TBABr, TBAI, des complexes (Cl@BU[6], Br@BU[6] et I@BU[6]) très stables sont formés en milieu organique et aqueux.

Des constantes d'association des composés **16** et **17** ont été mesurées par ITC avec différents anions pour déterminer l'influence de la longueur de la chaîne alkyle (chapitre 1 partie 5.3).

c) Les hétérobambusurils

Les hétérobambusurils sont des bambusurils où les atomes d'oxygènes situés au niveau du portail des bambusurils sont remplacés par des hétéroatomes comme le soufre et l'azote.

i) Les semithiobambusurils

L'incorporation d'un atome de soufre dans la structure d'une molécule "hôte" a permis de modifier les propriétés physico-chimiques de l"hôte". Par exemple, les thiocalixarènes peuvent se lier à des métaux et les thiocyclodextrines sont utilisées en électrochimie.[74]

Le groupe d'E. Keinan s'est intéressé au développement d'hétérobambusurils pour étudier leurs propriétés physico-chimiques. Contrairement au glycoluril, le thio-glycoluril **19** (Figure 23) n'est pas stable en milieu acide. C'est pourquoi, à ce jour aucun thio-CBs n'est décrit dans la littérature. En revanche, le groupe d'E. Keinan a synthétisé deux semithiobambusurils, en fonctionnalisant les semithio-glycolurils **20** et **21** par un groupement alkyle (Figure 23).[75]

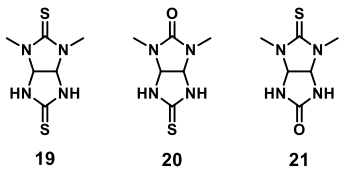


Figure 23 : Structure des deux semithio-glycoluril **20** et **21**

[73] V. Havel, M. Babiak, V. Šindelář, *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 8963-8968

[74] a) F. Hamada, S. G. Bott, G. W. Orr, A. W. Coleman, H. Zhang, J. L. Atwood, *J. Inclusion Phenom. Mol. Recognit. Chem.* **1990**, *9*, 195-206; b) M. T. Rojas, R. Koeniger, J. F. Stoddart, A. E. Kaifer, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 336-343

[75] M. Singh, E. Solel, E. Keinan, O. Reany, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 536-540

La condensation en milieu acide du semithio-glycoluril **20** en présence de formaldéhyde conduit à la dégradation du produit de départ **20** (Schéma 5) et non au bambusuril correspondant.

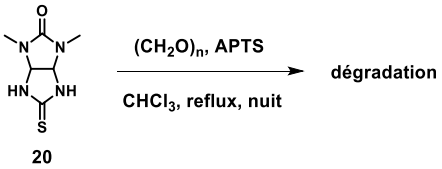


Schéma 5 : Condensation acide du semithio-glycoluril **20**

En effet, en milieu acide la fonction thio-urée du semithio-glycoluril **20** se dégrade, ce qui n'est pas compatible avec les conditions réactionnelles des bambusurils. Pour éviter sa dégradation, un nouveau semithio-glycoluril **21** a été synthétisé, où la thio-urée est substituée par des groupements méthyles. Ainsi, dans les conditions réactionnelles de synthèse des bambusurils, à partir du semithio-glycoluril **21**, le semithio-Me_8BU[4] **22** et le Cl@semithio-Me_{12}BU[6].TBA **23** ont été obtenus avec des rendements de 35 % et 85 % respectivement (Schéma 6).[75]

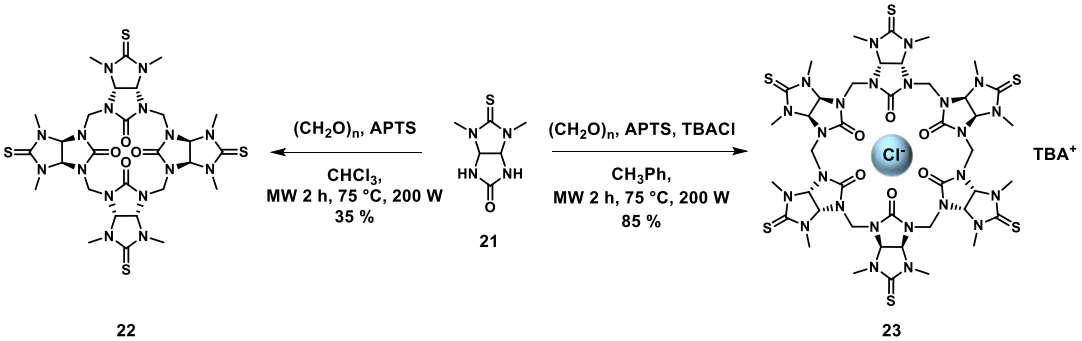


Schéma 6 : Synthèse du semithio-Me_8BU[4] **22** et du semithio-Me_{12}BU[6] **23**

Il faut noter que le groupe d'E. Keinan a utilisé la méthode utilisant le chauffage micro-onde, qui a été mise au point dans notre laboratoire, pour préparer les composés **22** et **23**. Elle permet un gain de temps et de meilleurs rendements.[75]

Le semithio-BU[4] **22**, comme tous les BU[4], a une cavité trop petite pour encapsuler des anions. En revanche, des constantes d'association du semithio-BU[6] ont été déterminées par RMN ^{1}H avec différents anions (chapitre 1 partie 5.3).

ii) Les azabambusurils

Des calculs de DFT ont montré que la nature de l'hétéroatome sur le bambusuril avait un rôle sur l'affinité du bambusuril pour les anions. Ainsi, les semithio-BUs seraient plus affins pour les anions que les BUs et les semiaza-BUs.

L'étude prédit que les semiaza-BUs se comporteraient comme un tunnel ouvert avec un potentiel électrostatique tout le long de l'axe principal de la molécule permettant l'interaction avec plusieurs anions.[76] Des semiaza-BUs ont alors été synthétisés par l'équipe d'E. Keinan.[77]

[76] E. Solel, M. Singh, O. Reany, E. Keinan, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2016**, *18*, 13180-13185
[77] M. Singh, E. Solel, E. Keinan, O. Reany, *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 8848-8854

Les bambusurils **22** et **23** réagissent avec le méthyl triflate puis avec une amine pour former des semiaza-BUs. Une résine échangeuse d'ion est utilisée pour neutraliser les produits et obtenir le semiaza-Me_8BU[4] **24** et le semiaza-Me_{12}BU[6] **25** sans base (Schéma 7).[77]

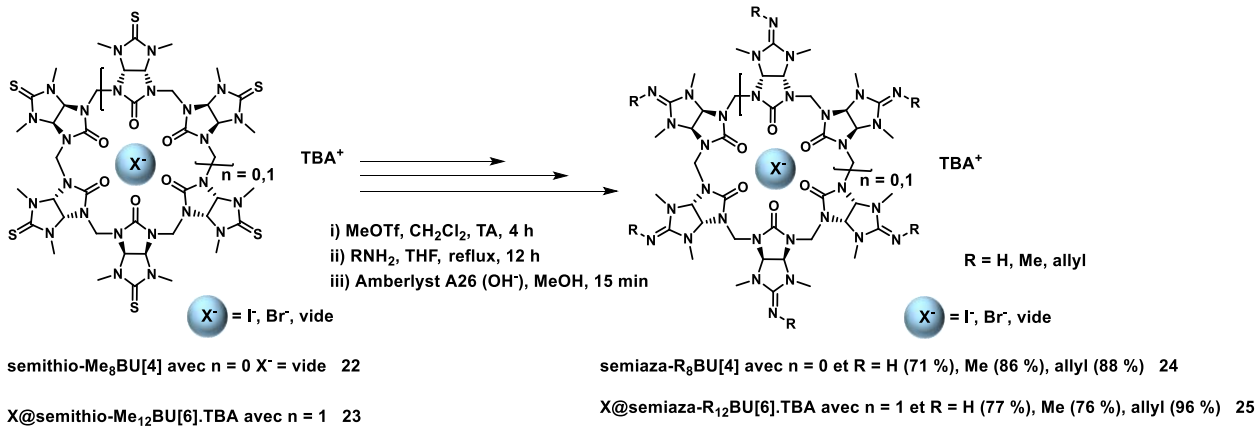


Schéma 7 : Synthèse du semiaza-Me_8BU[4] **24** et du semiaza-Me_{12}BU[6] **25**

Les structures des produits **24** et **25** déterminées par diffraction des rayons X, ont fourni des informations intéressantes sur la structure des semiaza-BUs qui diffère de celle des semithio-BUs et des BUs. La présence de la guanidine change la taille de l'ouverture des portails, distance intramoléculaire entre les carbones sp^2 opposés. Les semiaza-BUs ont une ouverture de 11,00 Å, les semithio-BUs de 10,65 Å et les BUs de 10,25 Å. Une modification de la distance entre l'anion (par exemple le brome) et les protons du groupement méthine est également observée. Les semiaza-BUs ont une distance de 3,02 Å, les semithio-BUs de 3,13 Å et les BUs de 3,27 Å.

Les constantes d'association des semiaza-Me_{12}BU[6] ont été mesurées par ITC avec différents anions (chapitre 1 partie 5.3).

d) Les bambusurils chiraux

La plupart des médicaments utilisés présentent un centre de chiralité.[78] Cependant, lors de leur synthèse organique, un mélange de produits racémiques est souvent obtenu et généralement seul un des énantiomères est actif. C'est pourquoi, il peut être intéressant de développer des "hôtes" pouvant se lier préférentiellement à un énantiomère par rapport à l'autre. Les premiers bambusurils chiraux ont été synthétisés à partir du glycoluril **26**. Ainsi par condensation acide entre le glycoluril **26** et le formaldéhyde dans le dioxane, les bambusurils **27** et **28** ont été obtenus (Schéma 8).[79]

[78] L. A. Nguyen, H. He, C. Pham-Huy, *Int. J. Biomed. Sci.* **2006**, *2*, 85-100

[79] J. Sokolov, V. Šindelář, *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 15482-15485

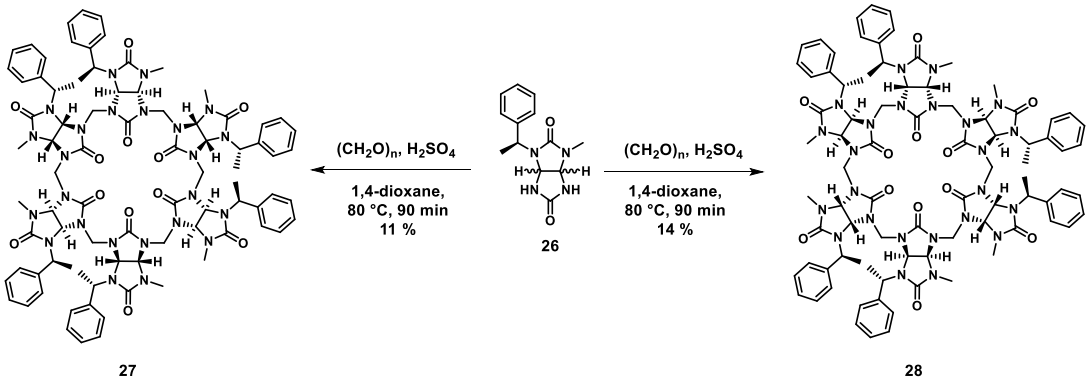


Schéma 8 : Synthèse des bambusurils chiraux **27** et **28**

Différents bambusurils substitués par différents groupements, comportant des hétéroatomes et des solubilités différentes viennent d'être exposés. Ils ont la capacité d'encapsuler un anion à l'intérieur de leur cavité, cette propriété va être développée dans le paragraphe suivant.

5.3) Propriétés d'encapsulation des bambusurils

Les bambusurils sont des récepteurs anioniques formant des liaisons hydrogènes avec les anions grâce aux protons du groupement méthine N-CH-N. Avant d'étudier l'affinité des bambusurils pour les anions, nous allons voir quelques exemples de récepteurs fondés sur des liaisons hydrogènes O-H, N-H et C-H. Seules les constantes d'association mesurées avec des halogènes sont reportées.

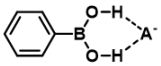
a) Récepteurs anioniques reportés dans la littérature

i) Récepteurs anioniques fondés sur des liaisons hydrogènes O-H, N-H

- Les acides boroniques

Les acides boroniques possèdent deux groupements hydroxyles, qui participent à la formation de liaisons hydrogènes entre le bore et les anions (A^-) formant un complexe de stœchiométrie 1:1.[80] Pour mesurer l'affinité de l'acide phénylboronique **29** en présence d'anions, les constantes d'association ont été mesurées par RMN ^{1}H avec différents anions sous forme de sels de TBA dans l'acétonitrile (Tableau 4).

Tableau 4 : Constantes d'association de l'acide phénylboronique **29** avec différents anions



29

Anion	K_a (M^{-1}) dans MeCN-d_3
Br^-	7,2x 10^{28}
Cl^-	1,2x 10^{29}

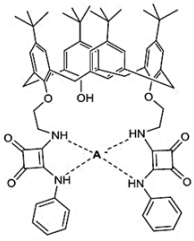
Ces résultats montrent que l'acide phénylboronique **29** présentent une très grande affinité pour les ions chlorure et bromure.

[80] M. A. Martínez-Aguirre, A. K. Yatsimirsky, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 4985-4993

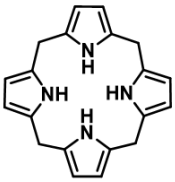
- Les calixarènes et les calixpyrroles

Les calixarènes et les calixpyrroles sont deux récepteurs anioniques qui forment 4 liaisons hydrogènes N-H en présence d'anion. Les constantes d'association du calix[4]arène **30** fonctionnalisé avec deux squaramides et du calix[4]pyrrole **31**, formant un complexe de stœchiométrie 1:1 avec les anions, ont été mesurées par RMN ^{1}H avec différents anions sous forme de sels de TBA (Tableau 5).[81]

Tableau 5 : Constantes d'association du calix[4]arène **30** et du calix[4]pyrrole **31** avec différents anions



30



31

	K_a (M^{-1})	
Anion	**30 (DMSO-d_6)**	**31 (CD_2Cl_2)**
F^-	1,2x 10^3	1,7x 10^4
Cl^-	/	10
Br^-	/	350
I^-	/	<10

Ces résultats montrent que le calix[4]pyrrole **31** est plus affin pour l'ion fluorure que pour les ions chlorure, bromure et iodure, et il est 10 fois plus affin pour l'ion fluorure que le calixarène **30**. Le calix[4]pyrrole **31** est plus affin pour les anions de petites tailles que pour les anions de grosses tailles.

La fonctionnalisation du calix[4]pyrrole par deux pyrroles au niveau des ponts de diméthyle-méthylènes (Figure 24), appelée calix[4]pyrrole héxapyrrolique, a permis d'augmenter l'affinité du calix[4]pyrrole pour les ions fluorures d'un facteur 100 (K_a = 1,0x 10^6 M^{-1}).[82]

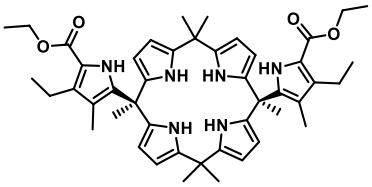


Figure 24 : Structure du calix[4]pyrrole héxapyrrolique

Il est à noter que la complexation du fluor (^{18}F) par le calixarène et le calixpyrrole serait intéressante pour le domaine de l'imagerie médicale.

Après avoir vu l'interaction des récepteurs anioniques avec les anions par des liaisons O-H et N-H, les récepteurs anioniques qui interagissent avec les anions par des liaisons hydrogènes C-H vont être présentés.

[81] a) C. Jin, M. Zhang, C. Deng, Y. Guan, J. Gong, D. Zhu, Y. Pan, J. Jiang, L. Wang, *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 796-801; b) P. A. Gale, J. L. Sessler, V. Král, V. Lynch, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 5140-5141

[82] K.-C. Chang, T. Minami, P. Koutnik, P. Y. Savechenkov, Y. Liu, P. Anzenbacher, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 1520-1525

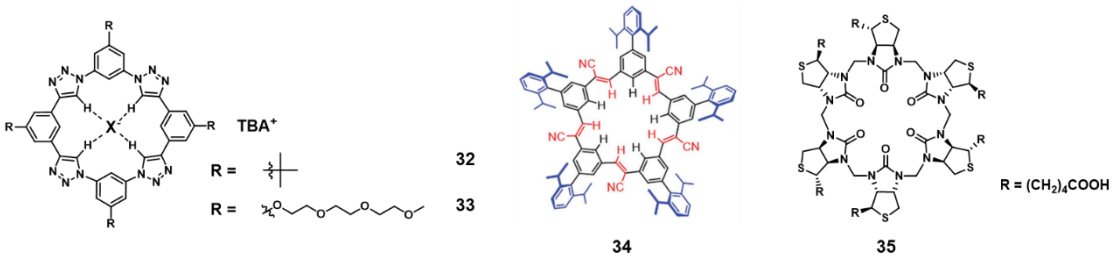
ii) Récepteurs anioniques fondés sur des liaisons hydrogènes C-H

Les bambusurils, qui font l'objet des travaux de cette thèse, forment des liaisons hydrogènes par les groupements C-H. Leurs constantes d'association seront étudiées dans la partie suivante.

- Les triazolophanes, le cyanostar, la biotinuril

Les constantes d'association des triazolophanes **32** et **33**, du cyanostar **34** et de la biotin[6]uril **35**, formant un complexe de stœchiométrie 1:1 avec les anions, ont été mesurées par RMN ^{1}H avec différents anions sous forme de sels de TBA (Tableau 6).[83]

Tableau 6 : Constantes d'association des triazolophanes **32** et **33**, du cyanostar **34** et de la biotinuril **35** avec différents anions



	K_a (M^{-1})			
Anion	**32** (CD_2Cl_2)	**33** (CD_2Cl_2)	**34** (CD_3OD/CD_2Cl_2)	**35** (H_2O, 100 mM K_2DPO_4, pD = 7,5)
F^-	2,8x 10^5	2,0x 10^5	/	/
Cl^-	1,1x 10^7	2,9x 10^6	1,2x 10^2	6,3x 10^1
Br^-	7,5x 10^6	1,7x 10^6	6,3x 10^2	1,0x 10^3
I^-	1,7x 10^4	4,0x 10^3	2,4x 10^4	5,0x 10^3

Le triazolophane **32**, a une cavité de diamètre 3,8 Å, est plus affin pour les ions Cl^- (d = 3,62 Å) et Br^- (d = 3,92 Å) que pour l'ion I^- qui est trop large (d = 4,40 Å) et pour l'ion F^- qui est trop petit (d = 2,66 Å). L'affinité des plateformes multivalentes pour les anions dépend des substituants. Par exemple, le triazolophane **33** fonctionnalisé avec des groupements électrodonneurs est 10 fois moins affin pour l'ion chlorure et iodure que le triazolophane **32**. De plus, le cyanostar **34**, a une cavité de diamètre 4,5 Å, est 100 fois plus affin pour l'ion iodure que pour les ions chlorure et bromure.

L'affinité des anions dépend de la taille de la cavité et également des substituants. Le triazolophane **32** dont la taille de la cavité est plus petite que celle du cyanostar **34**, est plus affin pour les ions fluorure, chlorure et bromure. Pour l'ion iodure, les récepteurs **32** et **34** présente une affinité similaire.

La biotin[6]uril **35**, soluble en milieu aqueux, est 100 fois plus affine pour les ions Br^- et I^- que pour l'ion Cl^-. En revanche, les constantes d'association obtenues pour la biotinuril sont plus faibles que pour les triazolophanes et le cyanostar.

[83] a) Y. Li, A. H. Flood, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 2649-2652; b) Y. Li, A. H. Flood, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 12111-12122; c) B. Qiao, Joseph. R. Anderson, M. Pink, A. H. Flood, *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 8683-8686; d) M. Lisbjerg, B. E. Nielsen, B. O. Milhøj, S. P. A. Sauer, M. Pittelkow, *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 369-373

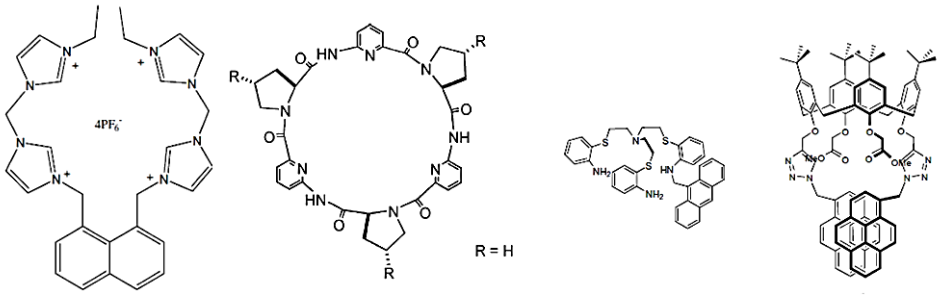
b) Utilisation des bambusurils pour complexer les anions

i) Complexation de l'ion iodure

Au cours de ces travaux de thèse, nous nous sommes particulièrement intéressés à la complexation de l'ion iodure par les BU[6]. En effet, les isotopes radioactifs de l'ion iodure (^{123}I, ^{124}I, ^{125}I et ^{131}I) sont utilisés comme radiotraceurs en imagerie médicale ou comme agents radiothérapeutiques (cancer de la thyroïde), correspondant à notre domaine de recherche.[84]

En effet, le but de notre projet concerne l'encapsulation de différents isotopes de l'iode radioactif à l'intérieur de nos BU[6] pour envisager une application soit en diagnostic soit en thérapie. Les cellules cancéreuses seraient ciblées par les ligands d'intérêts greffés sur les bambusurils puis irradiées par l'iode radioactif encapsulé à l'intérieur des BU[6]. Pour être utilisé en radiothérapie vectorisée, les BU[6] doivent donc être de bons complexant de l'ion iodure. L'ion iodure "froid" ^{127}I sera utilisé comme modèle d'étude.

Parmi les récepteurs anioniques complexant l'iode décrits dans la littérature, les dérivés du naphtalène substitués par des groupements imidazolium **36**, le cyclopeptide **37**, les dérivés de l'anthracène tels que la molécule **38** et les calix[4]arènes substitués par des fluorophores pyrènes **39** (Figure 25) sont utilisés.[85]



36 **37** **38** **39**

Figure 25 : Structure des récepteurs anioniques **36**, **37**, **38** et **39**

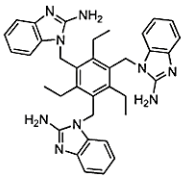
Il existe également les dérivés du triéthyle benzène **40**, les dérivés de l'acide boronique **41** et les [4]chrysaorène **42** connus comme récepteurs anioniques complexant l'iode (Figure 26).[86]

---

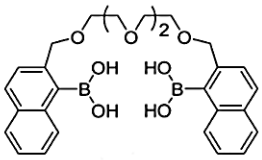
[84] a) M. Urhan, S. Dadparvar, A. Mavi, M. Houseni, W. Chamroonrat, A. Alavi, S. J. Mandel, *Eu. J. Nucl. Med. Mol. Imaging,* **2007**, *34*, 1012-1017; b) M. Ruhlmann, W. Jentzen, V. Ruhlmann, C. Pettinato, G. Rossi, I. Binse, A. Bockisch, S. Rosenbaum-Krumme, *J. Nucl. Med.* **2016**, *57*, 1339-1342; c) G. Yin, B. Zeng, Z. Peng, Y. Liu, L. Sun, C. Liu, *Oncol. Rep.* **2018**, *39*, 1215-1226

[85] a) H. Kim, J. Kang, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 5443-5445; b) Z. Rodriguez-Docampo, S. I. Pascu, S. Kubik, S. Otto, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 11206-11210; c) N. Singh, H. J. Jung, D. O. Jang, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 71-74; d) J. S. Kim, S. Y. Park, S. H. Kim, P. Thuéry, R. Souane, S. E. Matthews, J. Vicens**,** *Bull. Kor. Chem. Soc*. **2010**, *31*, 624-629

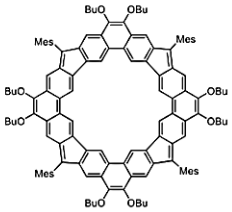
[86] a) D. Y. Lee, N. Singh, M. J. Kim, D. O. Jang, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3024-3027; b) H.-J. Cheng, H. Yan, Y.-L. Sun, C.-Y. Lu, T.-Y. Huang, S.-J. Chen, C.-H. Hu, Y.-Y. Wu, A.-T. Wu, *Analyst* **2012**, *137*, 571-574; c) H. Gregolińska, M. Majewski, P. J. Chmielewski, J. Gregoliński, A. Chien, J. Zhou, Y.-L. Wu, Y. J. Bae, M. R. Wasielewski, P. M. Zimmerman, M. Stepien, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 14474-14480



40



41



42

Figure 26 : Structure des récepteurs anioniques **40**, **41** et **42**

Les constantes d'association ont été mesurées pour ces différents récepteurs anioniques, confirmant la formation d'un complexe de stœchiométrie 1:1 avec l'ion iodure, grâce à différentes méthodes (RMN ^{1}H, ITC et spectroscopie UV-vis) et en présence de TBAI (Tableau 7).

Tableau 7 : Constantes d'association des récepteurs **36**, **37**, **38**, **39**, **40**, **41** et **42** pour l'ion iodure

Molécule	Méthode	Solvant	K_a (M^{-1})
[4]chrysaorène **42**	RMN ^{1}H	CD_2Cl_2	2,1x 10^2
Calix[4]arène **39**	UV-vis	CH_3CN	9,8x 10^2
Triéthyl benzène **40**	UV-vis	CH_3CN/H_2O (99:1, pH = 7,9)	1,4x 10^3
Naphtalène **36**	RMN ^{1}H	CH_3CN/DMSO-d_6 (9:1)	1,6x 10^3
Acide boronique **41**	UV-vis	THF/H_2O (1:1)	8,0x 10^3
Cyclopeptide **37**	ITC	MeOH/H_2O (1:1)	2,3x 10^5
Anthracène **38**	UV-vis	CH_3CN/H_2O (9:1)	6,1x 10^5

La majorité des récepteurs anioniques **36**, **39**, **40**, **41** et **42** complexent l'ion iodure avec un K_a de l'ordre de 10^2-10^3 M^{-1}. Les meilleurs récepteurs anioniques, décrits dans la littérature, pour la complexation de l'ion iodure sont le cyclopeptide **37** et le dérivé de l'anthracène **38** qui ont un K_a de l'ordre de 10^5 M^{-1}. Au vu de ces résultats, nous constatons qu'il n'est pas facile de synthétiser des molécules ayant une forte affinité pour l'ion iodure.

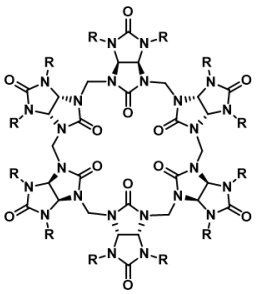
A présent, nous allons reporter les constantes d'association des BU[6] décrits dans la littérature, avec différents substituants, dans différents solvants et pour différents anions.

Lors de la synthèse des BU[6], un anion est nécessaire pour permettre la formation du BU[6] par effet template. Il en résulte que les BU[6] sont toujours obtenus sous forme de complexe X@R_{12}BU[6].TBA. C'est pourquoi, avant de mesurer les constantes d'association des R_{12}BU[6], ces composés doivent être décomplexés. Soit l'ion chlorure ou l'ion bromure à l'intérieur du BU[6] est échangé avec l'ion iodure, qui est ensuite oxydé en diiode avec du peroxyde d'hydrogène.[73] Soit la synthèse des BU[6] est effectuée avec l'ion chlorure et le complexe est lavé pendant 1 semaine dans des solvants organiques.[7]

ii) Constantes d'association des bambusurils solubles en milieu organique

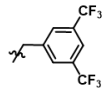
Les constantes d'association des BUs **43**, **11**, **10**, **44** et **38**, formant un complexe de stœchiométrie 1:1 avec les anions, avec différents anions sous forme de sels de TBA ont été mesurées par différentes méthodes (RMN ^{1}H, ITC) (Tableau 8).[69, 71,75,77,87]

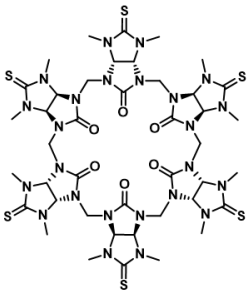
Tableau 8 : Constantes d'association des BUs **43**, **11**, **10**, **44** et **38** avec différents anions



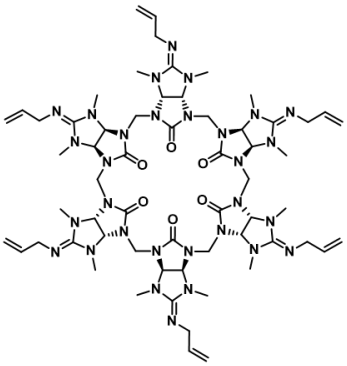
R = CH_3 **43**

R = **11**

R =  **10**



44



38

Anion	K_a (M^{-1})				
	43 (CD_3CN/H_2O)	**11** (CH_2Cl_2)	**10** (CH_3CN)	**44** (DMSO-d_6)	**38** ($MeOH/CHCl_3$)
F^-	/	$1{,}9 \times 10^6$	/	/	/
Cl^-	$7{,}8 \times 10^2$	$1{,}3 \times 10^7$	$6{,}0 \times 10^9$	$7{,}2 \times 10^4$	$5{,}8 \times 10^4$
Br^-	$4{,}8 \times 10^4$	$6{,}7 \times 10^8$	/	$9{,}5 \times 10^5$	$2{,}9 \times 10^5$
I^-	$8{,}9 \times 10^5$	$1{,}6 \times 10^{10}$	/	$2{,}6 \times 10^5$	$3{,}0 \times 10^9$
BF_4^-	$2{,}1 \times 10^4$	$1{,}0 \times 10^{10}$	/	/	/
SbF_6^-	/	$2{,}6 \times 10^5$	/	/	/

Le semithio-BU **44** et le semiaza-BU **38** sont 100 fois et 10 fois plus affin pour les ions chlorure et bromure que le BU **43**. Ces résultats s'expliquent par le fait que les semithio-BU[6] ont une cavité plus électrophile que les BU[6], et que les semiaza-BUs ont une distance entre l'anion et les protons du groupement méthine plus faible que dans les semithio-BU[6] et les BU[6].

Cependant, les substituants sur les BUs peuvent influencer l'affinité pour les anions. Par exemple, le composé **10** fonctionnalisé avec des groupements électroattracteurs, est le bambusuril le plus affin pour l'ion chlorure ($K_a = 6{,}0 \times 10^9$ M^{-1}). De plus, le $Bn_{12}BU[6]$ **11** est très affin pour les anions ayant un diamètre proche de 4,5 Å comme BF_4^- (d = 4,10 Å) et I^- avec un $K_a \simeq 10^{10}$ M^{-1}. Il est moins affin pour les anions de plus petites tailles (F^-, Cl^-, $K_a \simeq 10^6$-10^7 M^{-1}), ainsi que pour les anions ayant un diamètre supérieur à 4,5 Å (SbF_6^- d = 5,04 Å, $K_a \simeq 10^5$ M^{-1}).

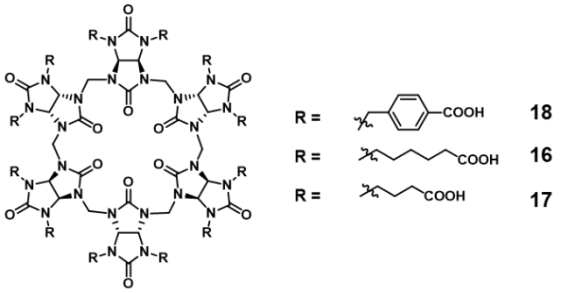
Parmi les bambusurils **43**, **11**, **10**, **44** et **38**, le bambusuril **11** est le plus affin pour les anions sauf pour l'ion fluorure qui est plus affin pour le bambusuril **10**. L'affinité des anions pour les bambusurils est influencée par la taille de la cavité et la nature des substituants.

[87] V. Havel, V. Sindelar, *ChemPlusChem* **2015**, *80*, 1601-1606

iii) Constantes d'association des bambusurils solubles en milieu aqueux

Les constantes d'association des BUs **18**, **16** et **17**, formant un complexe de stœchiométrie 1:1 avec les anions, ont été mesurées par différentes méthodes (RMN ^{1}H, ITC) avec différents anions sous forme de sels de TBA (Tableau 9).[72,73]

Tableau 9 : Constantes d'association des BUs **18**, **16** et **17** avec différents anions



Anion	K_a (M^{-1})		
	18 (D_2O, 20 mM K_2DPO_4, pD = 7,1)	**16** (H_2O, 30 mM K_2HPO_4, pH = 7,2)	**17** (H_2O, 30 mM K_2HPO_4, pH = 7,2)
F^-	1,1x 10^2	/	/
Cl^-	9,1x 10^2	/	/
Br^-	1,4x 10^5	2,8x 10^3	3,6x 10^2
I^-	1,0x 10^7	3,7x 10^5	7,4x 10^4
BF_4^-	2,1x 10^4	/	/

A pH neutre, les valeurs des constantes d'association du bambusuril **17** sont plus faible que celles du bambusuril **16**. Ce résultat s'explique par la proximité des groupements carboxylates chargés négativement du portail du bambusuril **17** qui repoussent l'entrée de l'anion à l'intérieur de la cavité des BU[6] par interaction électrostatique. Les bambusurils **16** et **17** sont plus affins pour l'ion iodure que pour l'ion bromure.

Le bambusuril **18** est 100 fois plus affin pour les ions bromure et iodure que le bambusuril **16**. Il est plus affin pour les ions chaotropes comme l'I^- ($K_a \simeq 10^7\ M^{-1}$) que pour les anions kosmotropes tels que F^-, Cl^- ($K_a \simeq 10^2\ M^{-1}$).

En milieu aqueux, l'affinité des anions pour les bambusurils dépend de la nature des substituants et du pH de la solution.

En conclusion, plus la taille de l'anion augmente plus l'affinité de l'anion pour le bambus[6]uril est grande. C'est l'ion iodure qui est le plus affin pour les BU[6] **11** ($K_a \simeq 10^{10}\ M^{-1}$) et **18** ($K_a \simeq 10^7\ M^{-1}$) dans le dichlorométhane et dans l'eau. Les BU[6] ont une forte affinité pour les anions faiblement hydratés (I^-, BF_4^-) et une faible affinité pour les anions fortement hydratés (Cl^-, OH^-, HCO_3^-). Les BU[6] sont de bons récepteurs anioniques pour les ions iodure et tétrafluoroborate.

La capacité des bambusurils à complexer fortement les anions, a permis de les utiliser lors de différentes applications.

5.4) Applications des bambusurils

a) Identification d'anions dans un mélange

Les récepteurs anioniques tels que le calix[4]pyrrole "N-confus" (Figure 27 a) et le polymère de polyéther-uréthane (Figure 27 b) doivent être substitués par des groupements fluorescents pour être utilisés comme senseurs chimiques.[88] De plus, un mélange de récepteurs anioniques est nécessaire pour détecter différents anions.

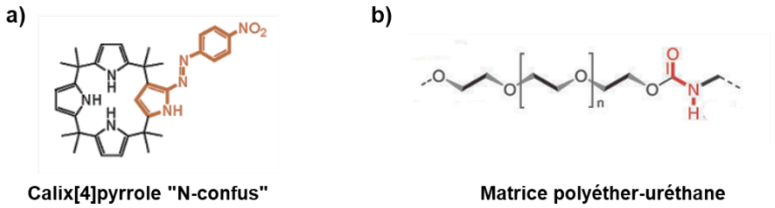


Figure 27 : Structure des calix[4]pyrrole "N-confus" (a) et de la matrice polyéther-uréthane (b)

Pour éviter l'utilisation de plusieurs récepteurs anioniques, le groupe de V. Šindelář a utilisé les BU[6] comme récepteur anionique universel pour détecter un mélange d'anions.[89]

Ainsi, le $Bn_{12}BU[6]$ **11** a été utilisé car il présente de bonnes affinités pour les anions (I^- K_a = 1,6x 10^{10} M^{-1}, BF_4^- K_a = 1,0x 10^{10} M^{-1}). Douze anions ont été testés dans cette étude, comme par exemple des polluants environnementaux (ClO_4^-, CN^-, ReO_4^- et NO_3^-), des anions biologiquement actifs (Cl^-, HSO_4^-) et des anions utilisés dans les batteries au lithium (PF_6^-).

Le $Bn_{12}BU[6]$ a été complexé avec ces différents anions sous forme de sels de TBA, et différents spectres RMN ^1H ont été obtenus (Figure 28).[89]

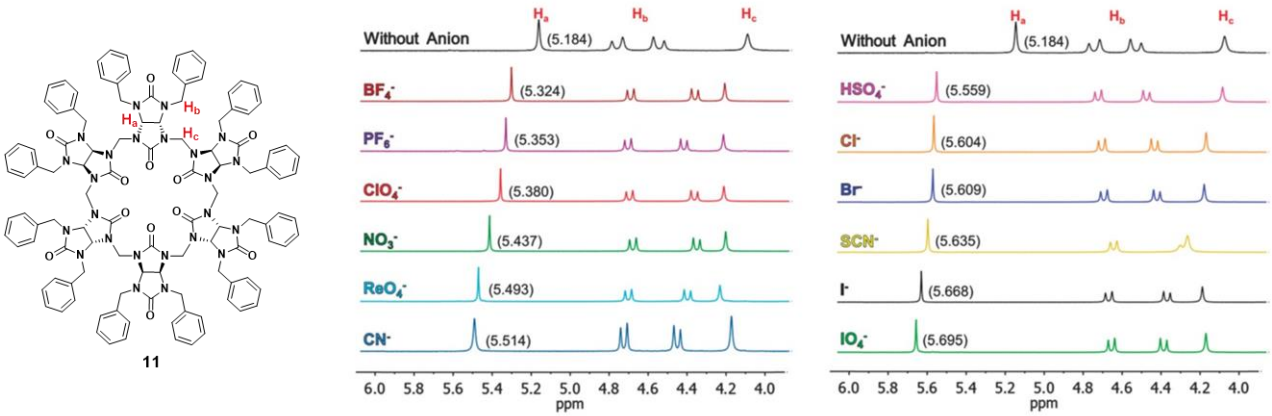


Figure 28 : Spectres RMN ^1H (500 MHz, 5 % D_2O-DMSO) du $Bn_{12}BU[6]$ (C = 10^{-3} M) en présence de 12 anions

[88] a) M. A. Palacios, R. Nishiyabu, M. Marquez, P. Anzenbacher, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 7538-7544; b) Y. Liu, M. A. Palacios, P. Anzenbacher, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 1860-1862; c) Y. Liu, T. Minami, R. Nishiyabu, Z. Wang, P. Anzenbacher, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 7705-7712

[89] V. Havel, M. A. Yawer, V. Šindelář, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 4666-4669

Etant donné que chaque anion présente un déplacement chimique du proton H_a spécifique en RMN ^{1}H, il est alors possible de déterminer la nature d'un mélange d'anions (Figure 29).

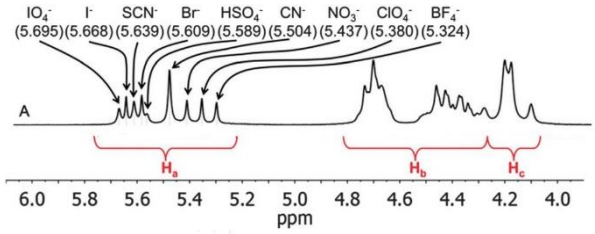


Figure 29 : Spectre RMN ^{1}H (500 MHz, 5 % D_2O-DMSO) du $Bn_{12}BU[6]$ (C = 6x 10^{-3} M) en présence d'un mélange de 9 anions (C = 5x 10^{-4} M)

Ainsi, le composé **11** est capable d'identifier 9 anions différents présents dans un même mélange à des concentrations faibles (10^{-3} M). De plus, par RMN ^{1}H il est également possible de connaître la concentration de chaque anion présent dans le mélange.

Pour détecter un mélange d'anions en milieu aqueux, le composé **18** a été utilisé et a montré une efficacité similaire à celle du composé **11** à des concentrations de l'ordre de 10^{-7} M en anion.

L'identification d'anions présents dans un mélange en solvant organique ou aqueux est la première application des bambusurils reportée dans la littérature grâce à leur propriété d'encapsulation.

b) Libération d'un anion

Les bambus[6]urils ont également été utilisés pour masquer les propriétés oxydantes du peroxodisulfate ($S_2O_8^{2-}$) puis de le relâcher pour qu'il retrouve ces propriétés oxydantes lors de la réaction de Fenton (oxydation du Fe^{2+} en Fe^{3+}).[90] Cette réaction est suivie par spectrométrie d'absorption puisque Fe^{2+} n'absorbe pas et que Fe^{3+} a une bande d'absorption autour de 250-400 nm.

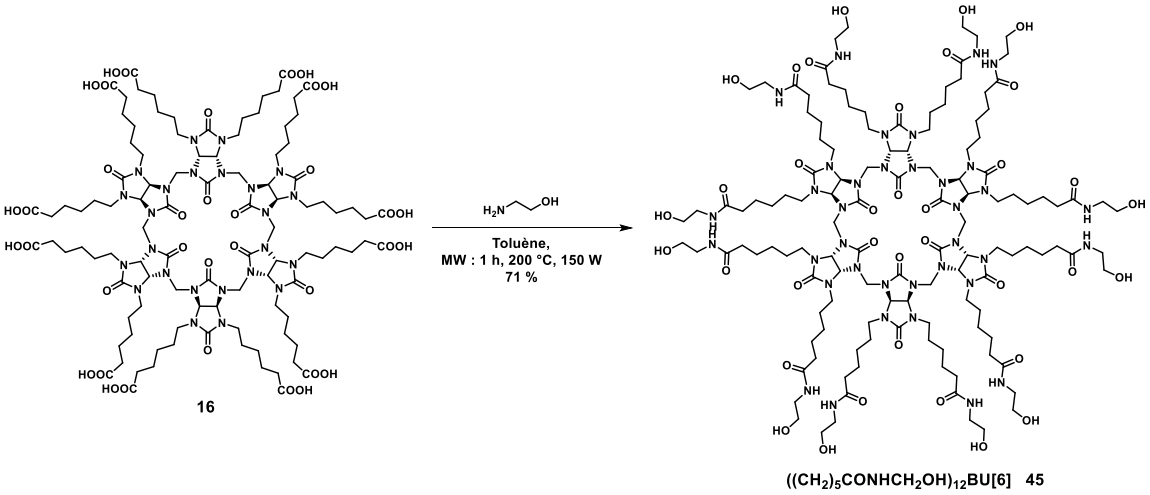


Schéma 9 : Synthèse du $((CH_2)_5CONHCH_2OH)_{12}BU[6]$ **45**

[90] E. Torti, V. Havel, M. A. Yawer, L. Ludvíková, M. Babiak, P. Klán, V. Šindelář, *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 16768-16772

Pour cette expérience, le composé **16** réagit avec l'éthanolamine pour former le $((CH_2)_5CONHCH_2OH)_{12}BU[6]$ **45** (Schéma 9).[90] La fonctionnalisation du produit **45** avec l'éthanolamine améliore la solubilité du produit en milieu aqueux et permet la réduction des effets de répulsion des charges négatives des carboxylates.

La capacité du produit **45** à masquer l'effet oxydant du $S_2O_8^{2-}$ a été testée. Dès l'ajout du sel $FeSO_4$ aucune bande caractéristique du Fe^{3+} n'est visible en spectroscopie d'absorption. Le composé **45** masque bien l'effet oxydant du $S_2O_8^{2-}$ sur les ions ferreux. Lors de l'ajout de l'ion iodure dans la solution, un échange d'anions à l'intérieur du composé **45** est effectué et le Fe^{2+} est alors oxydé en Fe^{3+}.

Les BU[6] permettent donc de masquer l'activité d'un anion et de le relâcher lors de la complexation avec un anion plus affin.

c) Transporteur d'anions dans les cellules

Le transport d'ions à travers la membrane cellulaire est essentiel pour maintenir l'homéostasie des cellules et la régulation de leur prolifération, différenciation et apoptose.[91] Plusieurs bambusurils ont été utilisés comme transporteur d'anions, le semithio-BU[6] **23**, le bambusuril **5**, le semiaza-$Me_{12}BU[6]$ **25** et le fluoro-BU[6] **10**.[8b,71]

L'efficacité du transport de Cl^-/NO_3^- par ces différentes plateformes a été réalisée avec le test de la lucigenin (Figure 30).

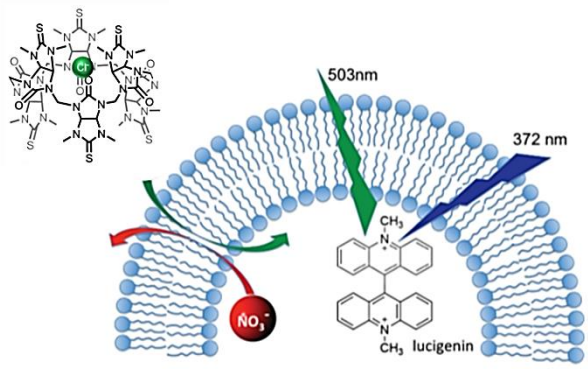


Figure 30 : Coupe d'un liposome avec l'entrée de Cl^- et la sortie de NO_3^-, suivi par la fluorescence de la lucigenin

La lucigenin est une sonde fluorescente sensible aux halogénures. Dès l'addition du BU[6], l'entrée d'ions chlorures dans le liposome est suivie par spectroscopie de fluorescence en fonction du temps. L'expérience montre que le semithio-BU[6] **23** et le fluoro-BU[6] **10** sont les plus efficaces pour le transport de l'ion chlorure dans les liposomes. Ces expériences ont montré que les bambusurils pouvaient servir de transporteurs d'anions dans les cellules.

[91] a) N. Prevarskaya, R. Skryma, G. Bidaux, M. Flourakis, Y. Shuba, *Cell Death & Differentiation* **2007**, *14*, 1295-1304; b) F. Lang, E. K. Hoffmann, in *Comprehensive Physiology* (Ed.: R. Terjung), John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, NJ, USA, **2012**, p. c110046

6) Conclusion

Dans ce chapitre, les molécules cages, les plateformes multivalentes et encapsulantes ont été détaillées, notamment les bambusurils. Leurs synthèses, leurs fonctionnalisations et leurs applications ont été exposées.

Au laboratoire de chimie bioorganique, la synthèse et la fonctionnalisation de nouveaux bambusurils, les allylbambusurils et les propargylbambusurils, ont été mises au point pour permettre la fixation de ligands d'intérêts sur ces plateformes et envisager des applications biologiques qui seront détaillées dans le chapitre 3 et 4.

Chapitre 2 : Nouveaux bambusurils : les AllylsBUs et les PropargylsBUs

Chapitre 2 : Nouveaux bambusurils : les AllylsBUs et les PropargylsBUs

La synthèse de nouveaux bambusurils possédant des fonctions allyliques et propargyliques devrait permettre de les post-fonctionnaliser avec une variété de ligands et de les utiliser en biologie. Dans ce chapitre, la synthèse et la fonctionnalisation des allylbambusurils, AllylsBUs, et des propargylbambusurils, PropargylsBUs, que nous avons étudiés au laboratoire, seront présentées et des constantes d'association avec les ions iodures seront déterminées.

1) Synthèse et fonctionnalisation des AllylsBUs

Depuis quelques années, notre laboratoire s'intéresse à la synthèse et à l'utilisation des bambusurils. L'introduction de groupements allyls a permis après post-fonctionnalisation par réactions de métathèse et/ou de couplage thiol-ène click, d'accéder à une variété de molécules solubles en milieu organique et aqueux.

a) Synthèse des AllylsBUs

Le 2,4-diallylglycoluril **3** est obtenu par condensation entre la diallylurée **46** et le 4,5-dihydroxyimidazolidin-2-one **47** en milieu acide avec un rendement de 91 % (Schéma 10).

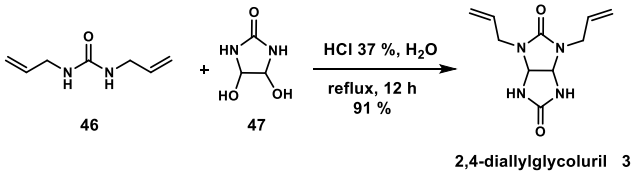


Schéma 10 : Synthèse du 2,4-diallylglycoluril **3**

Pour accéder aux AllylsBUs, les conditions réactionnelles mises au point par l'équipe de V. Šindelář, condensation entre le glycoluril, le formaldéhyde, l'acide paratoluène sulfonique et le TBAX pour favoriser la formation des BU[6] dans le chloroforme ou le toluène ont été testées.[70] Dans ces conditions, l'Allyl$_8$BU[4] **48** ainsi que l'I@Allyl$_{12}$BU[6].TBA **7** ont été formés avec des rendements de 20 % et 15 % respectivement.

Pour améliorer les rendements, une nouvelle méthode a été mise en place au laboratoire en utilisant l'irradiation aux micro-ondes à la place du chauffage thermique, qui a permis la formation de l'Allyl$_8$BU[4] **48** avec un rendement de 85 % (Schéma 11). En présence de TBAX, les X@Allyl$_{12}$BU[6].TBA (X = I, Br, Cl) sont obtenus avec des rendements compris entre 59 et 63 % (Schéma 11). Ainsi, l'activation aux micro-ondes a permis la synthèse des AllylsBUs avec un bon rendement et un temps de réaction réduit.[92]

[92] J. Rivollier, P. Thuéry, M.-P. Heck, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 480-483

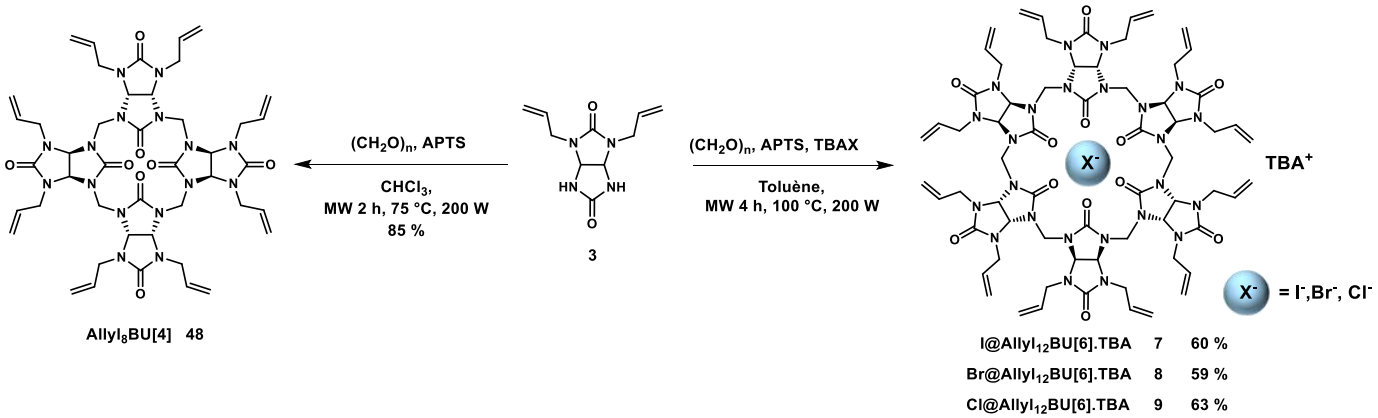


Schéma 11 : Voie de synthèse des AllylsBUs

Les AllylsBUs **48**, **7**, **8** et **9** ont été cristallisés dans le dichlorométhane et les analyses de leurs structures cristallographiques ont été effectuées par le Dr. P. Thuéry (Figure 31).

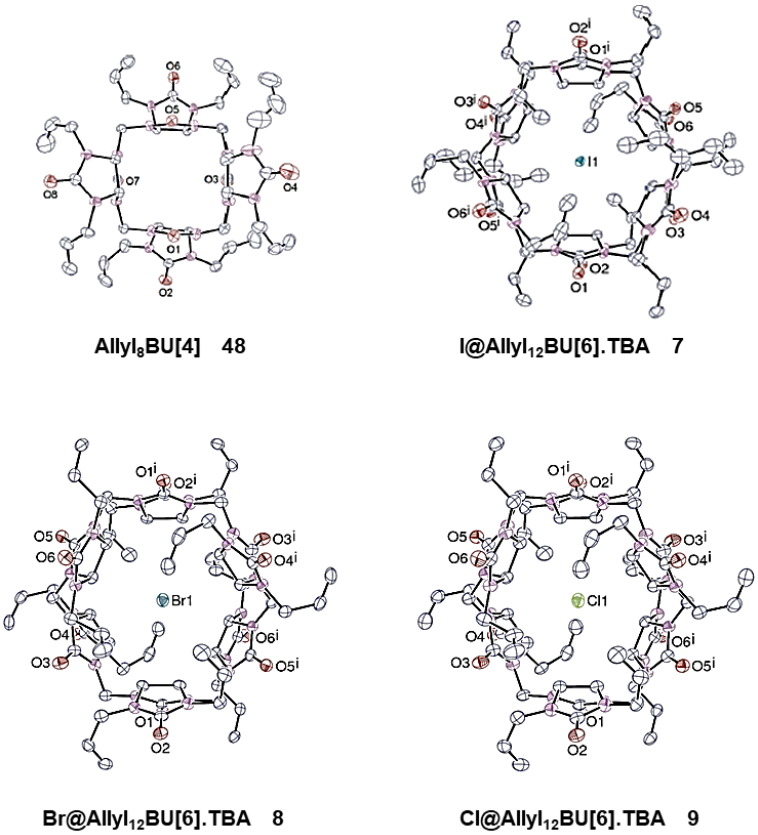


Figure 31 : Structure des AllylsBUs déterminée par diffraction des rayons X

La structure cristalline de l'Allyl$_8$BU[4] **48** montre que les glycolurils adoptent une conformation alternée. Les structures des X@Allyl$_{12}$BU[6].TBA (X = I, Br et Cl) **7**, **8** et **9** déterminées par diffraction des rayons X, confirment l'encapsulation des anions I^-, Br^- et Cl^- à l'intérieur de la cavité des AllylsBU[6] et la présence du cation TBA^+ à l'extérieur de la cavité, qui stabilise le complexe.

b) Fonctionnalisation des AllylsBUs

i) Par métathèse croisée

Une première fonctionnalisation des AllylsBUs a été effectuée par réaction de métathèse croisée. Ainsi, en faisant réagir l'Allyl$_8$BU[4] **48** avec l'hex-1-ène ou le 6-heptènoate de méthyle en présence du catalyseur de Grubbs II dans le dichlorométhane, l'Allyl$_7$Hexène$_1$BU[4] **49** et l'Allyl$_7$(méthyl oct-6-énoate)$_1$BU[4] **50** ont été obtenus (Schéma 12).

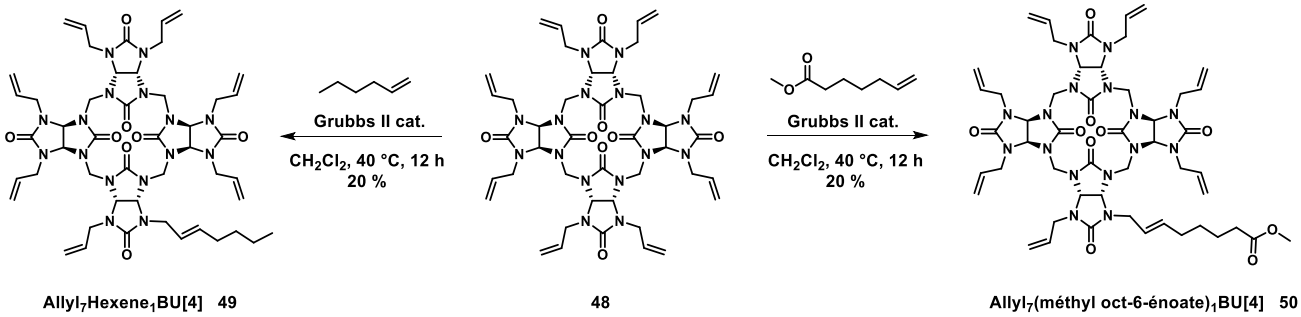


Schéma 12 : Fonctionnalisation de l'Allyl$_8$BU[4] par réaction de métathèse

En présence de 2,5 eq d'oléfine partenaire (hex-1-ène ou 6-heptènoate de méthyle), les bambusurils mono-fonctionnalisés **49** et **50** sont obtenus avec un rendement de 20 %. La monofonctionnalisation des BUs est très intéressante et elle laisse la possibilité de greffer d'autres ligands sur le squelette des BUs qui possède encore 7 alcènes libres.

Cependant, la réaction de métathèse croisée réalisée sur l'I@Allyl$_{12}$BU[6].TBA **7** ne conduit pas au produit **51** attendu (Schéma 13).

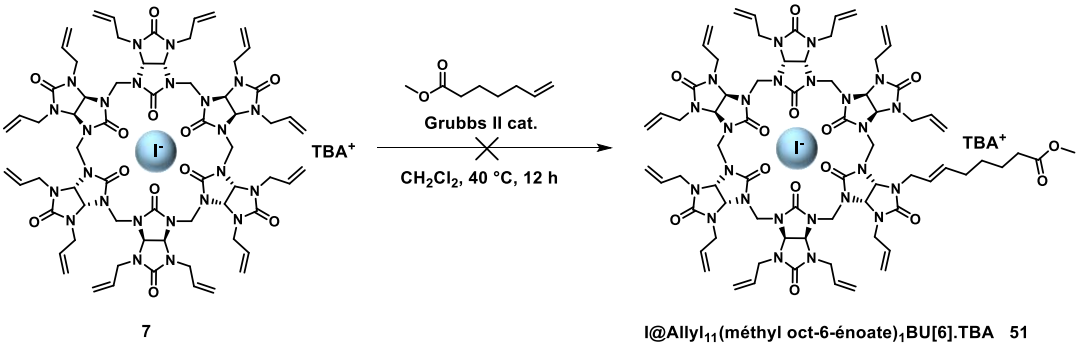


Schéma 13 : Essai de fonctionnalisation de l'I@Allyl$_{12}$BU[6].TBA **7** par métathèse croisée

La non réactivité du composé **51** est certainement dû à un manque de réactivité du produit de départ **7** en présence de l'ion iodure. Des essais sont actuellement en cours au laboratoire pour fonctionnaliser le Br@Allyl$_{12}$BU[6].TBA **8** et le Cl@Allyl$_{12}$BU[6].TBA **9** par métathèse croisée.

ii) Par thiol-ène click

Pour perfonctionnaliser les AllylsBUs, des réactions de thiol-ène click (TEC) ont été envisagées. La TEC consiste à additionner un thiol sur un alcène pour former le thioéther correspondant. La TEC a été réalisée sur l'allylBU[4] **48** en présence d'un thiol, du *tert*-butylcatéchol et du triéthylborane. Le bambusuril **52** a été obtenu avec un rendement de 89 %. L'allylBU[4] **48** a également été fonctionnalisé avec un thioglucose par TEC, dans les mêmes conditions réactionnelles correspondantes, pour former le bambusuril **53** avec un rendement de 61 % (Schéma 14).

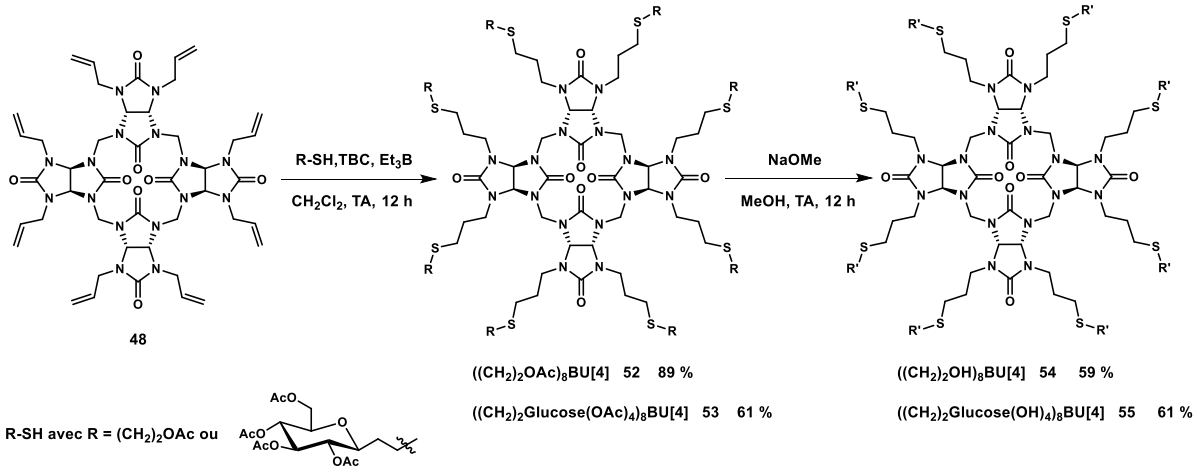
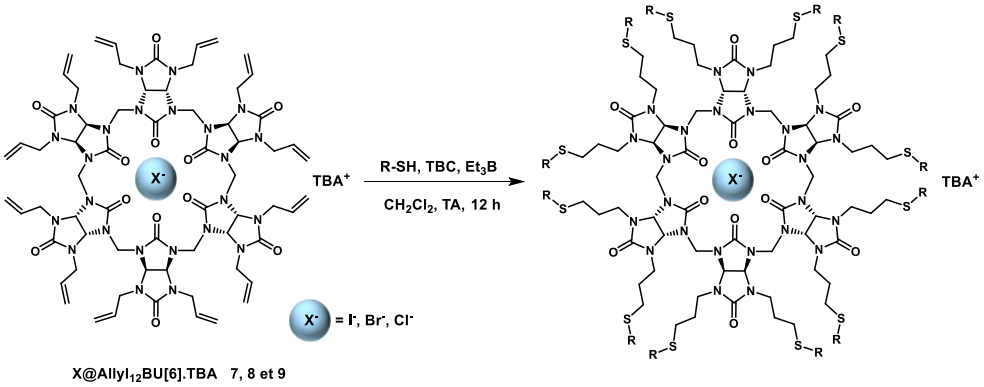


Schéma 14 : Réactions de TEC sur l'Allyl$_8$BU[4]

Les bambusurils perfonctionnalisés **52** et **53** obtenus sont solubles en milieu organique. La saponification ou déprotection des esters en milieu basique avec le méthanolate de sodium conduit aux produits **54** et **55**, solubles en milieu aqueux.

Cette réaction a ensuite été réalisée sur les X@Allyl$_{12}$BU[6].TBA (X = I, Br, Cl) **7**, **8** et **9** dans les mêmes conditions réactionnelles que pour l'Allyl$_8$BU[4], et conduit aux bambusurils **56** à **62** avec des rendements compris entre 20 et 57 % (Schéma 15).[93]



		X@ R_{12}BU[6].TBA	Rdt
I^-	56	$(CH_2)_2OAc$	20 %
	57	$(CH_2)_2CO_2Me$	49 %
Br^-	58	$(CH_2)_2OAc$	51 %
	59	$(CH_2)_2CO_2Me$	52 %
	60	$(CH_2)_2Glucose(OAc)_4$	43 %
Cl^-	61	$(CH_2)_2OAc$	57 %
	62	$(CH_2)_2CO_2Me$	55 %

Schéma 15 : Fonctionnalisation des X@Allyl$_{12}$BU[6].TBA **7**, **8** et **9** par TEC

[93] D. Azazna, M. Lafosse, J. Rivollier, J. Wang, I. B. Cheikh, M. Meyer, P. Thuéry, J.-P. Dognon, G. Huber, M.-P. Heck, *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 10793-10801

La TEC permet de fonctionnaliser les 12 fonctions allyles des $Allyl_{12}BU[6]$. Les résultats obtenus montrent que la nature de l'anion à l'intérieur de la cavité des BU[6] a une légère influence sur la réactivité des BUs. Les BU[6] étant plus affins pour l'ion iodure que l'ion bromure et chlorure, ils forment un complexe plus stable jouant sur leurs réactivités. Ainsi, des rendements plus faibles peuvent être obtenus lors de la fonctionnalisation de $I^-@Allyl_{12}BU[6].TBA$ **7**.

Ainsi, les réactions de métathèse croisée et de TEC, ont permis soit une mono- soit une perfonctionnalisation des AllylsBUs. Dans la continuité de ce travail, la famille des bambusurils a été élargie. Nous nous sommes plus particulièrement intéressés dans ce travail de thèse à la synthèse d'une nouvelle famille de bambusurils possédant des fonctions propargyliques.

2) Synthèse de nouveaux bambusurils : les PropargylsBUs

L'introduction de groupements propargyliques sur les bambusurils devrait permettre d'accéder à une plus grande variété de molécules en les fonctionnalisant par exemple par réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire catalysée au cuivre (CuAAC).

a) Synthèse du $Propargyl_8BU[4]$

Dans un premier temps, nous nous sommes intéressés à la synthèse du $Propargyl_8BU[4]$ **65**. Ce bambusuril a été synthétisé à partir du 2,4-dipropargylglycoluril **64** obtenu à partir de la dipropargylurée **63** et du 4,5-dihydroxyimidazolidin-2-one **47**.

Premièrement, une réaction d'addition entre la propargyl amine et le carbonyldiimidazole dans le dichlorométhane conduit à la dipropargylurée **63** avec un rendement de 88 %. Une condensation en milieu basique (NaOH 1M) entre l'urée et le glyoxal génère le 4,5-dihydroxyimidazolidin-2-one **47** avec un rendement de 65 %. Le 2,4-dipropargylglycoluril **64** est alors obtenu par condensation acide (HCl 37 %) de l'urée **63** et du réactif **47** à reflux pendant 24 h avec un rendement de 78 % (Schéma 16).

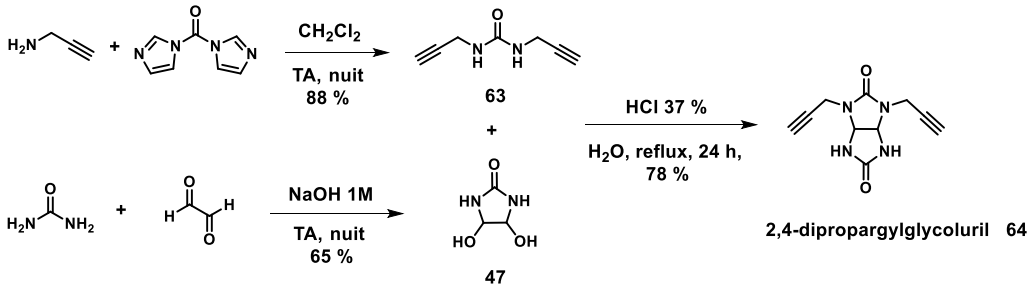


Schéma 16 : Synthèse du 2,4-dipropargylglycoluril **64**

Disposant du glycoluril **64**, nous avons alors étudié la synthèse du $Propargyl_8BU[4]$ **65** (Schéma 17). Les conditions réactionnelles ont été mises au point en étudiant plusieurs paramètres (solvants, température, concentration, temps de réaction).

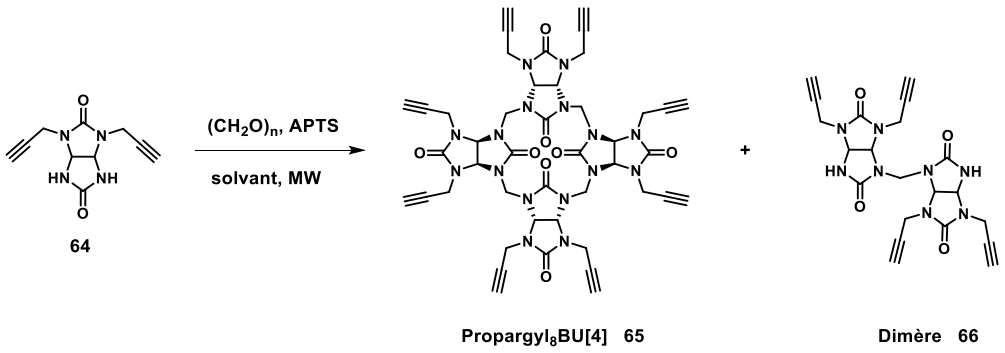


Schéma 17 : Synthèse du Propargyl$_8$BU[4] **65**

Les conditions réactionnelles habituelles de synthèse des bambusurils ont été testées ($(CH_2O)_n$, APTS, $CHCl_3$, reflux, 24 h, Tableau 10 entrées 1 et 2), mais n'ont pas permis la formation du produit **65**, mais uniquement la récupération du glycoluril **64**. La synthèse a alors été testée aux micro-ondes dans différents solvants tels que l'eau, l'acétonitrile, le toluène, le DMF, le chloroforme. Dans la plupart des cas le glycoluril **64** est récupéré (Tableau 10 entrées 4, 5, 6). Lorsque l'eau est utilisée comme solvant, le dimère **66** est obtenu avec un rendement de 30 % (Tableau 10 entrée 3). La condensation du glycoluril **64** en présence d'APTS et de formaldéhyde dans le chloroforme conduit à la formation du bambusuril **65** avec un rendement de 35 % (Tableau 10 entrée 7).

Tableau 10 : Conditions réactionnelles pour la synthèse du Propargyl$_8$BU[4] **65**

Entrée	Conc (mol/L)	P (W)	T (°C)	Temps (h)	APTS (eq)	$(CH_2O)_n$ (eq)	Solvant	Propargyl$_8$BU[4] 65	Dimère 66
1	0,1	/	Reflux	24	1	1,2	$CHCl_3$	/	/
2	0,6	/	60	24	/	1	HCl conc	/	/
3	0,1	200	75	2	1	1	H_2O	/	30 %
4	0,1	200	75	2	1	1	CH_3CN	/	/
5	0,1	200	120	2	1	1	Toluene	/	/
6	0,1	200	120	2	1	1	DMF	/	/
7	0,1	200	75	2	1	1	$CHCl_3$	35 %	/
8	0,4	200	75	2	1	1	$CHCl_3$	10 %	/
9	0,05	200	75	2	1	1	$CHCl_3$	17 %	/
10	0,1	200	75	2	1	2,5	$CHCl_3$	23 %	/
11	0,1	200	75	1	1	1	$CHCl_3$	20 %	/
12	**0,1**	**200**	**75**	**3**	**1**	**1**	**$CHCl_3$**	**60 %**	**/**

Les conditions réactionnelles ont ensuite été optimisées dans le chloroforme en modifiant la concentration du glycoluril **64**, la quantité de formaldéhyde et le temps de réaction. Lorsque le milieu réactionnel est plus concentré (C = 0,4 mol/L) ou plus dilué (C = 0,05 mol/L) le rendement de la réaction diminue à 10 % et 17 % respectivement (Tableau 10 entrées 8 et 9). La concentration optimale est C = 0,1 mol/L (Tableau 10 entrée 7). De plus, lorsque 2,5 eq de formaldéhyde sont utilisés, le composé **65** est formé avec un rendement de 23 % et du glycoluril **64** est récupéré (Tableau 10 entrée 10).

Lorsque le temps de réaction est diminué, le produit **65** est formé avec un rendement de 20 % (Tableau 10 entrée 11). Finalement, en augmentant le temps de réaction et en utilisant 1 eq de formaldéhyde le meilleur rendement pour la synthèse du bambusuril **65** est obtenu (rendement de 60 %, Tableau 10 entrée 12). Les conditions optimales pour la formation du bambusuril **65** sont donc les suivantes : C = 0,1 mol/L, chauffage aux micro-ondes : 3 h, 75 °C, 200 W, APTS (1 eq), formaldéhyde (1 eq) dans le chloroforme.

Le Propargyl$_8$BU[4] est obtenu avec un rendement de 60 % après réaction aux micro-ondes et lavages au méthanol et à l'eau. Le produit est suffisamment pur pour être engagé dans les réactions suivantes sans purification supplémentaire.

Ce nouveau bambusuril **65** est une macromolécule intéressante possédant 8 alcynes qui pourront être fonctionnalisés par des ligands pour conduire à une plateforme multivalente de valence de 8.

Nous nous sommes ensuite intéressés à la synthèse des X@Propargyl$_{12}$BU[6].TBA (X = I, Br, Cl).

b) Synthèse des X@Propargyl$_{12}$BU[6].TBA

La synthèse du X@Propargyl$_{12}$BU[6].TBA nécessite l'ajout d'un sel de TBAX pour favoriser la formation des X@Propargyl$_{12}$BU[6].TBA par effet template (Schéma 18).

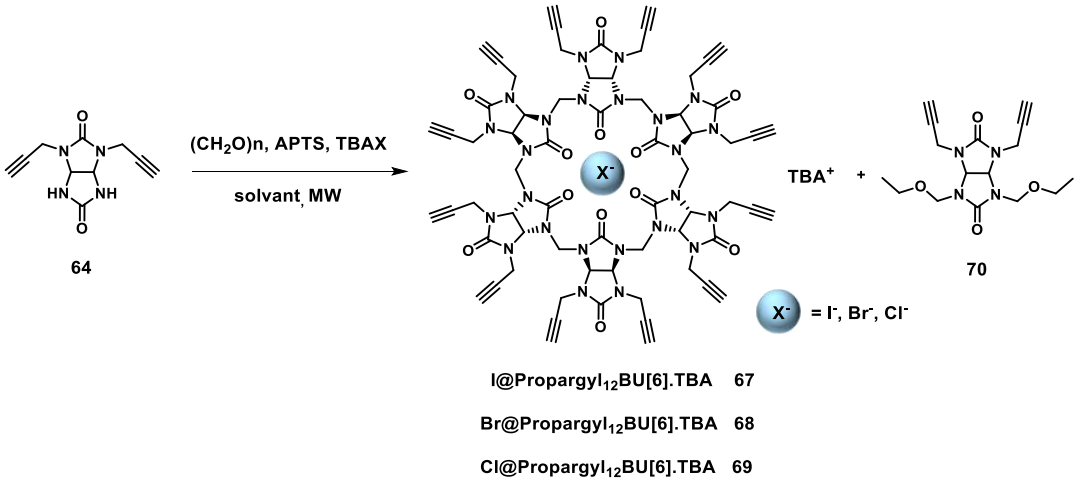


Schéma 18 : Synthèse de l'I@Propargyl$_{12}$BU[6].TBA **67**, du Br@Propargyl$_{12}$BU[6].TBA **68** et du Cl@Propargyl$_{12}$BU[6].TBA **69**

La synthèse des X@Propargyl$_{12}$BU[6].TBA **67**, **68** et **69** a directement été testée aux micro-ondes, car nous avons constaté que pour le Propargyl$_8$BU[4] **65** ce chauffage était favorable avec une concentration optimale du glycoluril **64** de 0,1 mol/L.

Dans un premier temps, différentes conditions réactionnelles ont été testées pour former le Br@Propargyl$_{12}$BU[6].TBA **68** en présence de TBABr. Les conditions réactionnelles utilisées pour la formation des BU[6] (APTS, formaldéhyde, TBABr, toluène), ont été testées pour former le composé **68** (Tableau 11 entrée 1), mais aucune réaction n'a été observée. D'autres solvants ont été utilisés comme le DMF, le DCE et le chloroforme.

En faisant réagir le glycoluril **64** en présence d'APTS, de formaldéhyde et de TBABr dans le DMF aux micro-ondes pendant 2 h, uniquement le glycoluril **64** a été récupéré (Tableau 11 entrée 2). En revanche, en remplaçant le DMF par le DCE, un mélange de composés **65** et **68** est obtenu avec un ratio 1:1 avec une faible conversion (Tableau 11 entrée 3).

Finalement, la condensation du glycoluril **64** en présence d'APTS, de formaldéhyde et de TBABr a été testée dans le chloroforme, et conduit au BU[4] **65** avec un rendement de 30 %, au BU[6] **68** avec un rendement de 20 % et du produit secondaire **70** qui correspond à l'alkylation des azotes du glycoluril avec le formaldéhyde et l'éthanol (1 %) présent dans le chloroforme (rendement de 15 %, Tableau 11 entrée 4). Nous avons remarqué que lors de nos différents essais de formation du produit **68** dans le chloroforme, le produit secondaire **70** était toujours présent. Pour pallier à ce problème, du chloroforme stabilisé sur amylène a été utilisé. Ainsi, le BU[4] **65** et le BU[6] **68** sont obtenus avec des rendements de 25 % et 45 % respectivement sans formation du glycoluril **70** (Tableau 11 entrée 5).

Tableau 11 : Conditions réactionnelles pour la synthèse de l'I@Propargyl$_{12}$BU[6].TBA **67**, du Br@Propargyl$_{12}$BU[6].TBA **68** et du Cl@Propargyl$_{12}$BU[6].TBA **69**

Entrée	P (W)	T (°C)	Temps (h)	APTS (eq)	$(CH_2O)_n$ (eq)	TBABr (eq)	TBAI (eq)	TBACl (eq)	Solvant	BU[4] 65	Br@BU[6] 68	I@BU[6] 67	Cl@BU[6] 69	70
1	200	110	4	0,5	1,5	0,16			Toluène	/	/			/
2	200	165	2	0,5	1,5	0,16			DMF	/	/			/
3	200	94	2	0,5	1,5	0,16			DCE	10 %	10 %			/
4	200	75	2	0,5	1,5	0,16			$CHCl_3$	30 %	20 %			15 %
5	200	75	2	0,5	1,5	0,16			$CHCl_3$ amylène	25 %	45 %			/
6	200	110	4	0,5	1,5		0,5		Toluène	/		/		/
7	200	75	2	0,5	1,5		0,16		$CHCl_3$ amylène	19 %		55 %		/
8	200	75	2	0,5	1,5			0,16	$CHCl_3$ amylène	37 %			19 %	/

Nous avons également étudié la synthèse de l'I@Propargyl$_{12}$BU[6].TBA **67** en présence de TBAI. Tout d'abord, les conditions réactionnelles de synthèse des BU[6] (APTS, formaldéhyde, TBAI, toluène aux micro-ondes) n'ont pas conduit au BU[6] **67** attendu (Tableau 11 entrée 6). Les conditions réactionnelles de synthèse du produit **68** (APTS, formaldéhyde, TBAI, chloroforme stabilisé sur amylène aux micro-ondes), permettent d'obtenir le bambusuril **67** et **65** avec des rendements de 55 % et de 19 % (Tableau 11 entrée 7).

Enfin, la formation du Cl@Propargyl$_{12}$BU[6].TBA a été testée avec l'ion chlorure (TBACl) aux micro-ondes en présence d'APTS, de formaldéhyde et de TBACl dans le chloroforme stabilisé sur amylène. Le Cl@Propargyl$_{12}$BU[6].TBA **69** et le BU[4] **65** ont été formé avec des rendements de 19 % et 37 % (Tableau 11 entrée 8).

Les conditions réactionnelles optimales de formation des X@Propargyl$_{12}$BU[6].TBA **67**, **68** et **69** sont donc les suivantes : C = 0,1 mol/L, aux micro-ondes : 2 h, 75 °C, 200 W, APTS (0,5 eq), formaldéhyde (1,5 eq), TBAX (0,16 eq) dans le chloroforme stabilisé sur amylène.

Lors de la synthèse des X@Propargyl$_{12}$BU[6].TBA, du BU[4] **65** est toujours obtenu mais sa formation est défavorisée lors de l'utilisation d'un anion afin pour les BU[6]. C'est pourquoi la formation du bambusuril **69** est obtenue avec un rendement plus faible que les bambusurils **67** et **68**. Les substituants présents sur le glycoluril ont une influence sur sa réactivité, puisque la formation des AllylBU[6] est effectuée dans le toluène alors que les PropargylBU[6] sont formés dans le chloroforme.

Après purification par chromatographie sur colonne de silice, le Cl@Propargyl$_{12}$BU[6].TBA **69**, le Br@Propargyl$_{12}$BU[6].TBA **68** et l'I@Propargyl$_{12}$BU[6].TBA **67** sont obtenus avec des rendements de 19 %, 45 % et de 55 % respectivement. Contrairement au Propargyl$_8$BU[4], uniquement soluble dans le DMSO, les X@Propargyl$_{12}$BU[6].TBA **67**, **68** et **69** sont solubles dans des solvants organiques tels que l'acétone, le dichlorométhane, le méthanol. La solubilité des X@Propargyl$_{12}$BU[6].TBA est similaire à celle des X@Allyl$_{12}$BU[6].TBA.

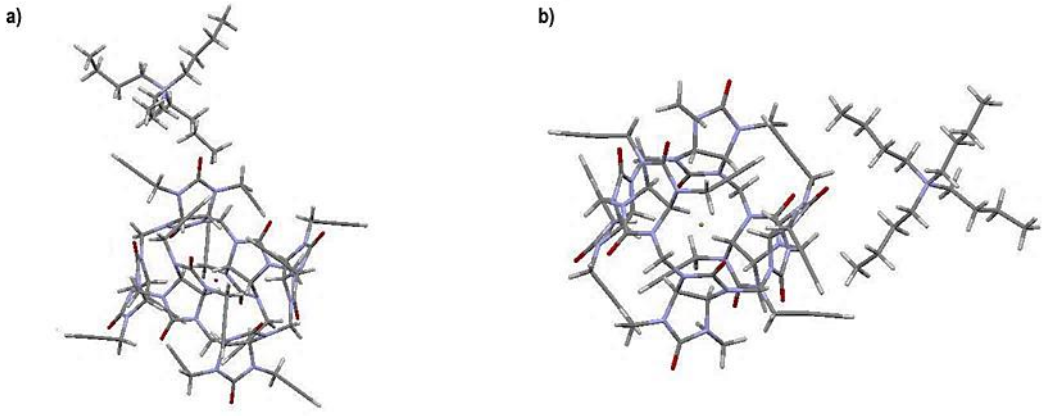
La nature de l'anion encapsulé dans les Propargyl$_{12}$BU[6] peut être caractérisée par RMN ^{1}H grâce au déplacement chimique des protons du groupe méthine N-CH-N (Tableau 12).

Tableau 12 : Déplacement chimique des protons du groupe méthine des X@Propargyl$_{12}$BU[6].TBA par RMN ^{1}H (400 MHz, Acétone-d$_6$)

X@Propargyl$_{12}$BU[6].TBA	**67** **X = I**	**68** **X = Br**	**69** **X = Cl**
δ (ppm)	5,93	5,82	5,76

Le déplacement chimique des protons du groupe méthine N-CH-N est sensible à l'électronégativité et à la taille de l'anion. Le BU[6] **67** possédant l'ion iodure à l'intérieur de sa cavité conduit à un déplacement des N-CH-N plus déblindé.

Les bambusurils I@Propargyl$_{12}$BU[6].TBA **67** (Schéma 19 a) et Br@Propargyl$_{12}$BU[6].TBA **68** (Schéma 19 b) ont pu être cristallisés par diffusion lente dans un mélange CH_2Cl_2/Et_2O (1:1). Leurs structures ont été déterminées par diffraction des rayons X et analysées par le Dr. P. Thuéry.



I@Propargyl$_{12}$BU[6].TBA 67 **Br@Propargyl$_{12}$BU[6].TBA 68**

Schéma 19 : Structures de l'I@Propargyl$_{12}$BU[6].TBA **67** (a) et du Br@Propargyl$_{12}$BU[6].TBA **68** (b) déterminées par diffraction des rayons X

L'analyse des clichés de diffraction des rayons X, confirme la présence des ions iodure et bromure à l'intérieur de la cavité du BU[6] et celle du contre ion, TBA, à l'extérieur de la cavité permettant la stabilisation du complexe. Ces cristaux montrent que les bambusurils **67** et **68** ont une structure similaire, et forment un complexe de stœchiométrie 1:1 avec les anions. De plus, la topologie des Propargyl$_{12}$BU[6] est semblable à celle des autres BUs décrits dans la littérature.[5] Sur les faces supérieures et inférieures, 3 fonctions alcynes pointent respectivement vers l'intérieur et l'extérieur de la cavité. Cette information est importante et permettra notamment de comprendre la valence obtenue lors de la post-fonctionnalisation des Propargyl$_{12}$BU[6] (chapitre 3 et 4).

Parallèlement à nos travaux, l'équipe de V. Šindelář a récemment reporté la synthèse de l'I@Propargyl$_{12}$BU[6].TBA **67**.[94] Cependant le bambusuril **67** est obtenu en 4 étapes, condensation acide du glycoluril méthoxybenzyl, déprotection des groupements méthoxybenzyl suivi d'une réaction d'alkylation avec le bromure de propargyl puis complexation avec le TBAI, avec un rendement global < 1 %. La méthode que nous avons développée au laboratoire pour synthétiser le bambusuril **67** est plus rapide et plus efficace (1 étape, rendement de 55 %).

c) Décomplexation des X@Propargyl$_{12}$BU[6].TBA

La synthèse des Propargyl$_{12}$BU[6] nécessite l'utilisation d'un sel de TBAX. Il en résulte que les BU[6] sont toujours obtenus sous forme de complexes X@Propargyl$_{12}$BU[6].TBA. Pour effectuer des mesures de constantes d'association il faut disposer d'un BU[6] exempt d'anion à l'intérieur de sa cavité. Plusieurs méthodes de décomplexation sont décrites dans la littérature, oxydation de l'iode ou lavage du complexe avec des solvants organiques mais elles sont longues et fastidieuses.[7,73]

Ainsi, une nouvelle méthode pour décomplexer les BU[6] a été mise au point dans notre laboratoire.[93] Le BU[6] est mis en présence du sel d'hexafluoroantimonate d'argent dans le méthanol. Un précipité se forme immédiatement qui contient le BU[6] décomplexé et le sel AgX. Après 1 h d'agitation, le solvant est enlevé et le solide est lavé avec une solution d'hydroxyde d'ammonium qui va dissoudre le sel AgX. Ainsi, la décomplexation des bambusurils **67** et **68** est effectuée dans le méthanol en présence du sel d'hexafluoroantimonate d'argent, pour conduire au Propargyl$_{12}$BU[6] **71** avec des rendements de 71 % et 87 % respectivement (Schéma 20).

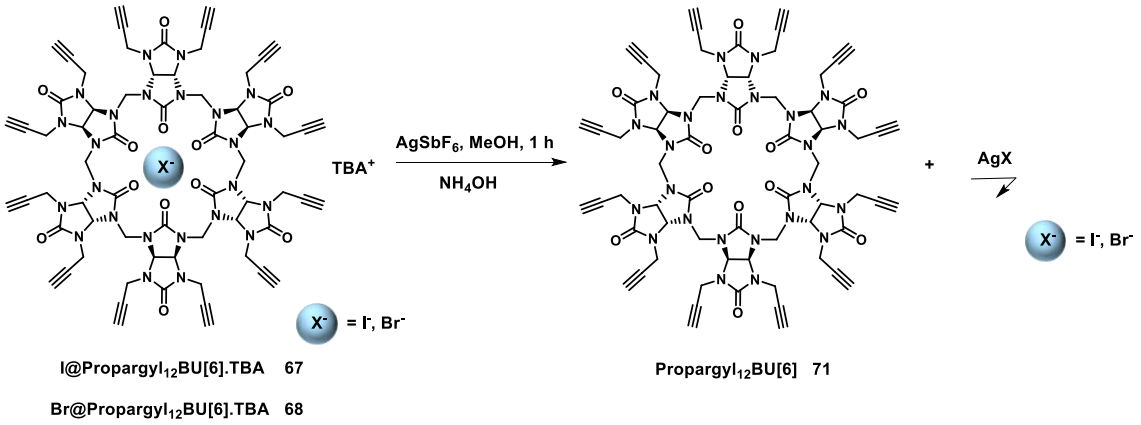


Schéma 20 : Synthèse du Propargyl$_{12}$BU[6] **71**

[94] V. Havel, T. Sadilová, V. Šindelář, *ACS Omega* **2018**, *3*, 4657-4663

La décomplexation de l'I@BU[6] **67** nécessite plusieurs traitements avec $AgSbF_6$ par comparaison au Br@BU[6] **68**, l'ion iodure étant plus affin pour les BU[6] que l'ion bromure il forme un complexe plus stable. Il a été montré que le $Bn_{12}BU[6]$ **11** était 100 fois plus affin pour l'ion iodure (Ka = 1,6x 10^{10} M^{-1}) que pour l'ion bromure (K_a = 6,7x 10^8 M^{-1}), ce qui explique que la nature de l'anion influence la réactivité des PropargylsBUs.[87]

3) Fonctionnalisation des PropargylsBUs

Le PropargylBU[4] **65** et les PropargylBU[6] **67**, **68**, **69** et **71** synthétisés possèdent 8 et 12 alcynes respectivement. Nous avons étudié leur post-fonctionnalisation par réaction de cycloaddtition1,3-dipolaire azoture-alcyne catalysée au cuivre (CuAAC).

3.1) Principe de la chimie click

En 1963, R. Huisgen a découvert la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire entre un azoture et un alcyne.[95]

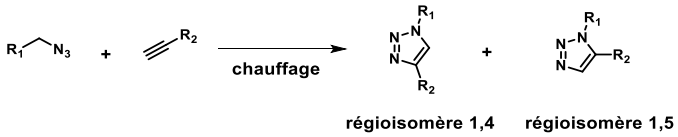


Schéma 21 : Réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire entre un azoture et un alcyne

Lors de cette réaction deux régioisomères le 1,4 et le 1,5 triazole sont obtenus. Cette réaction présente certains inconvénients comme la nécessité de chauffer à haute température, un manque de sélectivité et une séparation difficile des deux régioisomères. Ces inconvénients ont ralenti le développement de cette réaction malgré un accès facile et rapide à de nombreux produits. Ce n'est qu'en 2002, que les équipes de K. B. Sharpless et M. Meldal ont montré qu'en utilisant un sel de cuivre(I) la réaction était accélérée à température ambiante et que le régioisomère 1,4 était favorisé.[96]

La réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire azoture-alcyne catalysée au cuivre s'inscrit dans les critères de la chimie click définit par K. B. Sharpless.[97] Pour expliquer la formation du régioisomère 1,4 lors de la CuAAC, un mécanisme en cinq étapes a été proposé (Schéma 22).[98]

[95] R. Huisgen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1963**, 2, 633-645

[96] a) V. V. Rostovtsev, L. G. Green, V. V. Fokin, K. B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2596-2599; b) C. W. Tornøe, C. Christensen, M. Meldal, J. Org. Chem. 2002, 67, 3057–3064

[97] H. C. Kolb, M. G. Finn, K. B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2004-2021

[98] a) F. Himo, T. Lovell, R. Hilgraf, V. V. Rostovtsev, L. Noodleman, K. B. Sharpless, V. V. Fokin, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 210-216; b) L. Jin, D. R. Tolentino, M. Melaimi, G. Bertrand, *Sci. Adv.* **2015**, *1*, e1500304

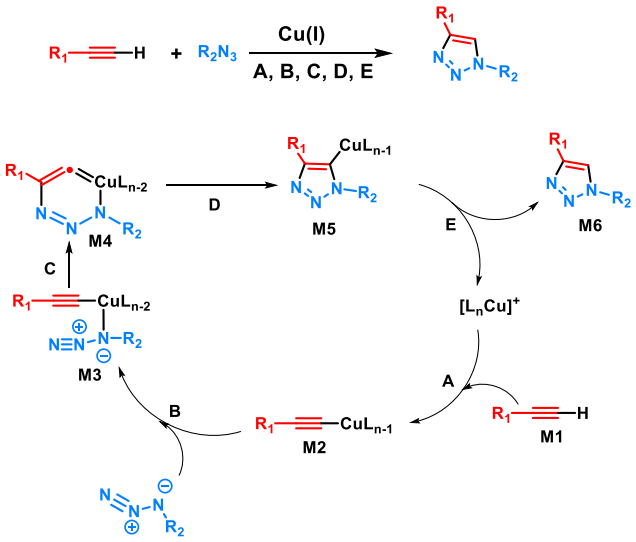


Schéma 22 : Mécanisme proposé de la CuAAC

Lors de l'étape A, l'alcyne vrai **M1** forme un complexe π avec le cuivre puis l'alcyne est déprotoné pour former le complexe **M2** " cuivre acétylure ". Des ligands labiles autour de l'atome de cuivre sont nécessaires pour avoir une fixation de l'azoture. Ensuite lors de l'étape B, l'atome de cuivre active la fonction azoture pour former l'intermédiaire **M3**. Lors de l'étape C, les deux parties réactives peuvent se présenter face à face, rendant possible l'attaque du carbone 2 de l'acétylure sur l'azote 3 de l'azoture pour conduire au métallacycle **M4** à 6 chaînons. Puis l'étape D, consiste à la contraction du métallacycle **M4** pour former le dérivé cuivre-triazole **M5**. Enfin, lors de la dernière étape E, le dérivé cuivre-triazole **M5** est protoné pour obtenir le triazole 1,4 substitué **M6** et régénérer le catalyseur au cuivre.

Pour initier la réaction avec la formation du complexe "cuivre acétylure", du Cu(I) est nécessaire. Celui-ci est généralement formé *in situ* grâce à la réduction du sulfate de cuivre (II) en Cu(I) par l'ascorbate de sodium.

Nous avons choisi d'utiliser la réaction de CuAAC pour fonctionnaliser les PropargylsBUs **65**, **67**, **68** et **71** pour générer des bambusurils avec 8 ou 12 substituants.

3.2) Fonctionnalisation par chimie click des PropargylsBUs

a) Fonctionnalisation du Propargyl$_8$BU[4] avec différents azotures modèles

i) Réaction de chimie click avec un azido ester

Le premier test de fonctionnalisation du Propargyl$_8$BU[4] a été effectué en présence de l'azidobutanoate d'éthyle **72** pour étudier si les 8 alcynes sont tous transformables en fonctions triazoles.

L'azido butanoate d'éthyle **72** a été préparé par substitution nucléophile du bromobutanoate d'éthyle par l'azoture de sodium dans le DMF avec un rendement de 87 % (Schéma 23).[99]

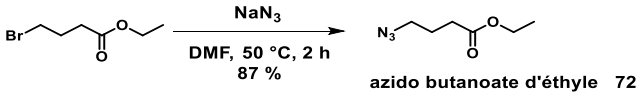


Schéma 23 : Synthèse de l'azido butanoate d'éthyle **72**

La fonctionnalisation du Propargyl$_8$BU[4] **65** avec l'azido ester **72** a ensuite été réalisée. Tout d'abord, la réaction de CuAAC a été effectuée en présence de l'azido ester **71**, d'ascorbate de sodium et de sulfate de cuivre dans un mélange eau/*t*butanol/DMSO par chauffage à 45 °C. Après une purification par chromatographie sur colonne de silice, le (Triazole butanoate d'éthyle)$_8$BU[4] **73** fonctionnalisé avec 8 fonctions esters est obtenu avec un rendement de 45 %.

Désirant réduire la durée et augmenter le rendement de cette réaction, la synthèse aux micro-ondes a été envisagée.[100] Dans ces conditions, le bambusuril **65** et l'azoture **72**, micro-ondes en 2 h, 80 °C, 50 W, conduisent au bambusuril **73** avec un rendement de 51 % (Schéma 24).

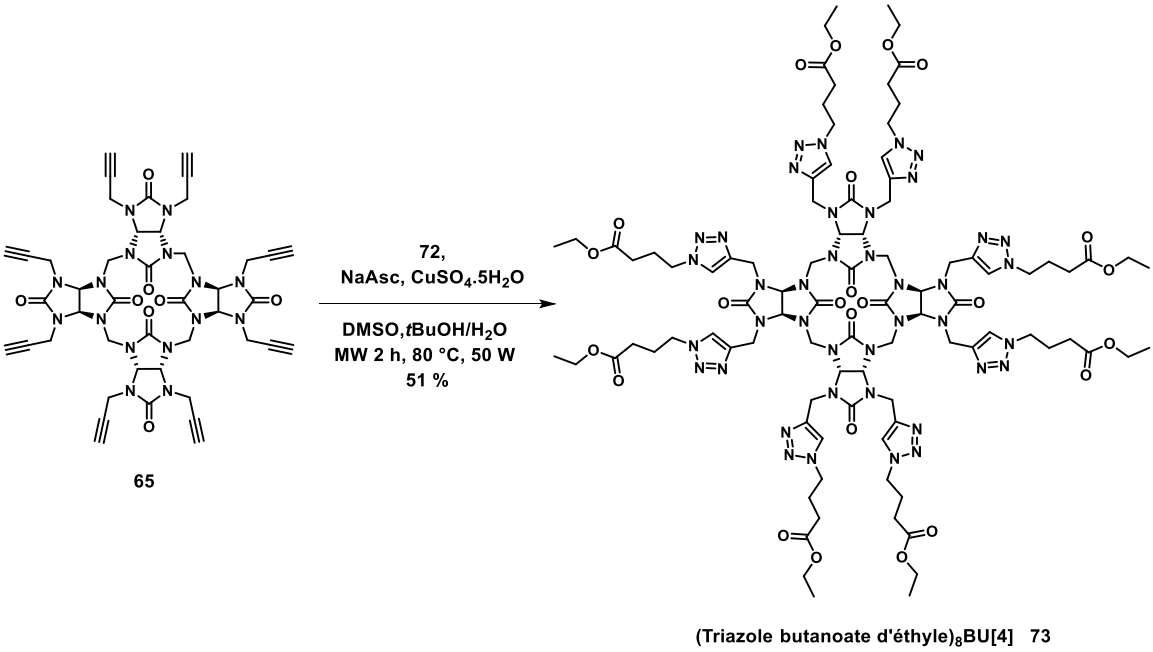


Schéma 24 : Synthèse du (Triazole butanoate d'éthyle)$_8$BU[4] **73**

Afin d'éliminer les résidus de cuivre, le milieu réactionnel est dilué avec un mélange de MeCN/H_2O/NH_4OH puis filtré sur un "pad" de silice. Le Cu^{2+} présent lors de la réaction va réagir avec l'hydroxyde d'ammonium pour former l'hydroxyde de cuivre (II), solide bleu, qui va rester à la surface du "pad" de silice. Après purification par chromatographie sur colonne de silice, le bambusuril **73** est isolé avec un rendement similaire (51 %). Le composé **73** est soluble dans les solvants organiques tels que le dichlorométhane, le méthanol (> 90 g/L).

[99] B. E. Gryder, M. J. Akbashev, M. K. Rood, E. D. Raftery, W. M. Meyers, P. Dillard, S. Khan, A. K. Oyelere, *ACS Chem. Biol.* **2013**, *8*, 2550-2560

[100] A. de la Hoz, A. Díaz-Ortis, A. Moreno, F. Langa, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, *2000*, 3659–3673

La perfonctionnalisation du produit **73** a pu être confirmée par RMN ^{1}H, ^{13}C et par analyse HRMS. En effet, Le bambusuril **73** est symétrique, et un seul signal correspondant à chaque fonction est visible sur le spectre RMN ^{1}H (Figure 32).

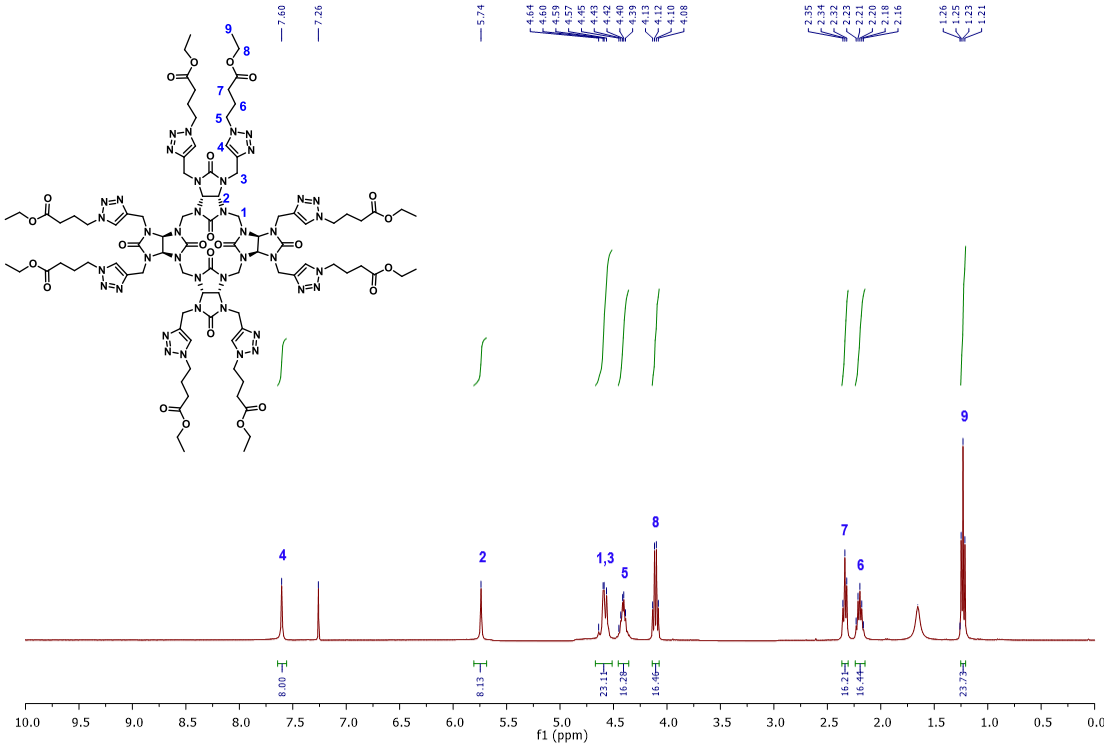


Figure 32 : Spectre RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) du (Triazole butanoate d'éthyle)$_8$BU[4] **73**

La saponification du composé **73** en présence d'hydroxyde de lithium suivi d'un traitement acide des fonctions carboxylates a permis de former le (Triazole acide butanoïque)$_8$BU[4] **74** avec un rendement de 77 % (Schéma 25).

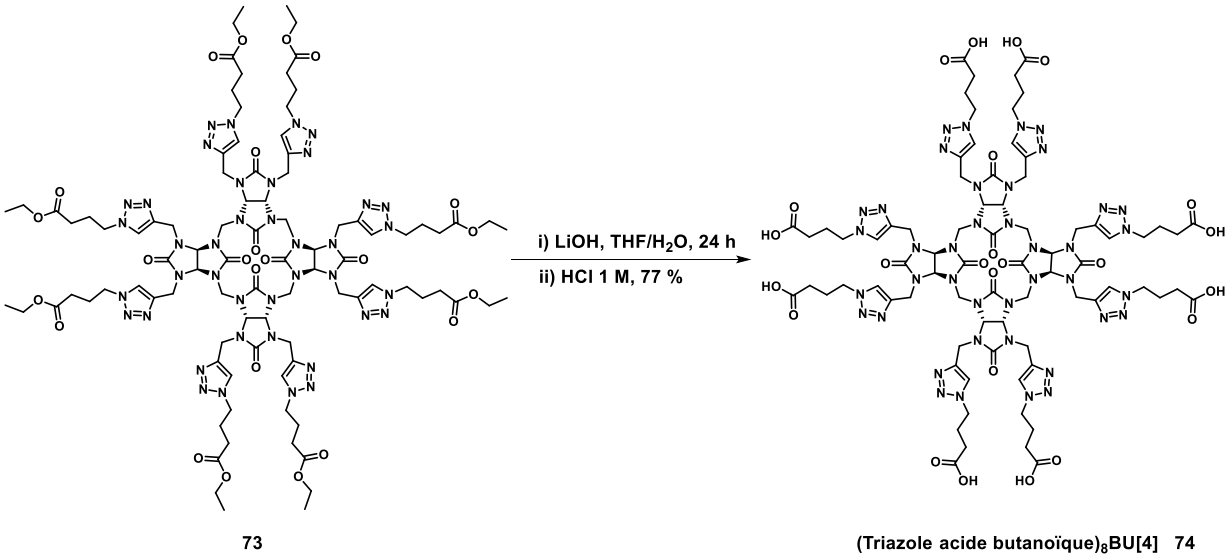


Schéma 25 : Synthèse du (Triazole acide butanoïque)$_8$BU[4] **74**

Suite au succès de la perfonctionnalisation du Propargyl$_8$BU[4] **65** avec l'azidobutanoate d'éthyle **72** par CuAAC, nous nous sommes intéressés à la fonctionnalisation du BU[4] **65** avec un groupement UV-visible.

ii) Réaction de chimie click avec un azido benzylique

La fonctionnalisation du composé **65** avec l'azoture de benzyle disponible commercialement, par CuAAC a été réalisée (Schéma 26).

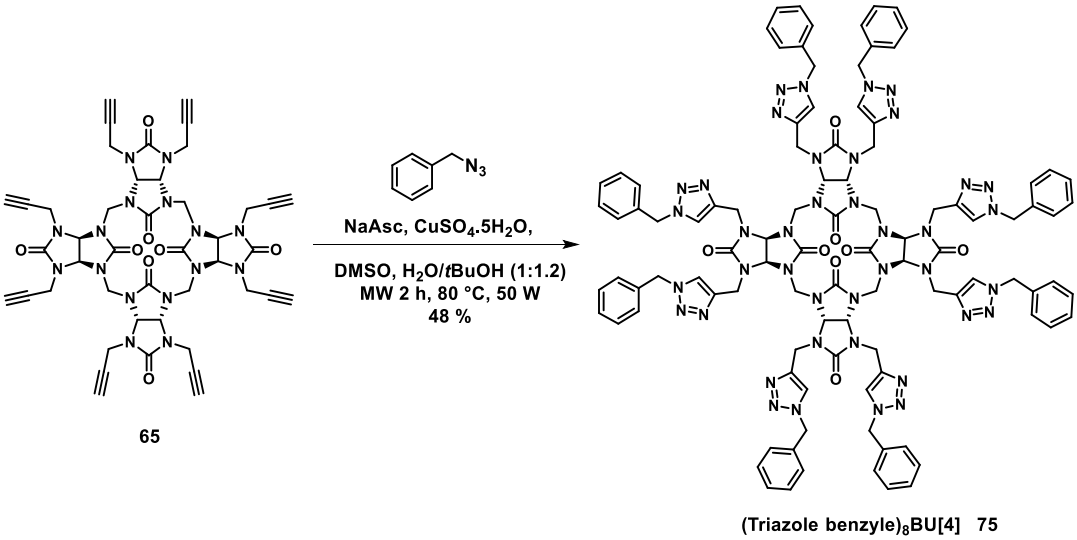


Schéma 26 : Synthèse du (Triazole benzyle)$_8$BU[4] **75**

La réaction de CuAAC effectuée aux micro-ondes (2 h, 80 °C, 50 W) sur le composé **65** en présence de l'azoture de benzyle, d'ascorbate de sodium et de sulfate de cuivre dans un mélange eau/*t*butanol/DMSO conduit au (Triazole benzyle)$_8$BU[4] **75** avec un rendement de 48 % après purification par chromatographie sur colonne de silice. Le bambusuril **75**, UV-visible, sera utilisé pour faciliter le suivi de la complexation du fluor-18 (chapitre 4).

Après la fonctionnalisation du Propargyl$_8$BU[4] **65** par réaction de chimie click, nous nous sommes intéressés à la fonctionnalisation des X@Propargyl$_{12}$BU[6].TBA **67**, **68**.

b) Fonctionnalisation des X@Propargyl$_{12}$BU[6].TBA avec différents azotures modèles

i) Réaction de chimie click avec un azido ester

Nous avons étudié la réactivité des PropargylBU[6] **67**, **68** et **71** par CuAAC pour savoir si cette réaction était influencée par la présence de l'anion à l'intérieur des BU[6].

La réaction de CuAAC sur l'I@BU[6] **67** a été effectuée aux micro-ondes en présence de l'azoture **72**, d'ascorbate de sodium et de sulfate de cuivre et conduit à l'I@(Triazole butanoate d'éthyle)$_{12}$BU[6].Na **76** avec un rendement de 65 % (Schéma 27).

Dans les mêmes conditions réactionnelles, la réaction de CuAAC sur le Br@BU[6] **68** en présence de l'azoture **72** génère le Br@(Triazole butanoate d'éthyle)$_{12}$BU[6].Na **77** avec un rendement de 60 % (Schéma 27).

Le BU[6] **71**, exempt d'anion, est fonctionnalisé par réaction de chimie click aux micro-ondes en présence de l'azido ester **72** dans les mêmes conditions, pour former le (Triazole butanoate d'éthyle)$_{12}$BU[6] **78** avec un rendement de 50 % (Schéma 27).

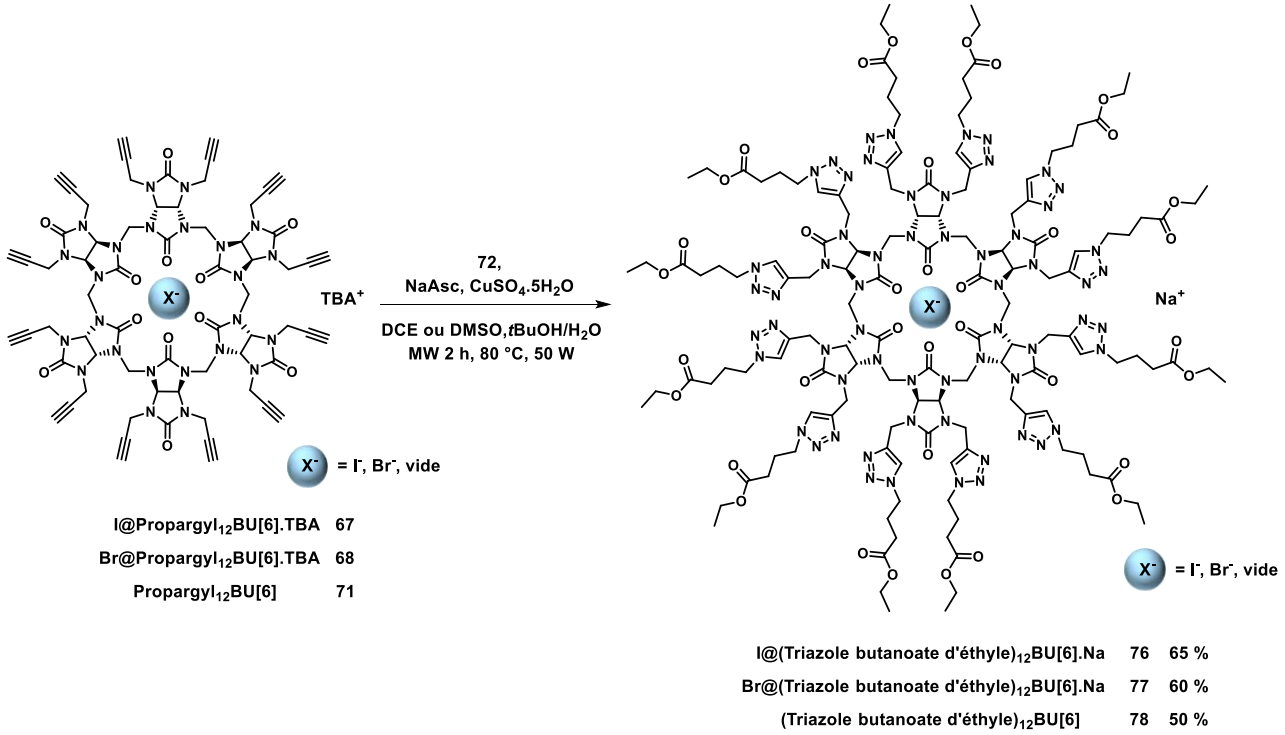


Schéma 27 : Synthèse des X@(Triazoles butanoate d'éthyle)$_{12}$BU[6].Na **76**, **77** et **78**

La fonctionnalisation des Propargyl$_{12}$BU[6] permet la formation des produits **76**, **77** et **78** solubles en milieu organique (> 90 g/L) avec des rendements similaires de 50 à 65 %. La présence d'un anion n'influence donc pas ou peu la réactivité des Propargyl$_{12}$BU[6] lors de la réaction de CuAAC.

La présence de l'anion inclus dans le BU[6] est visualisable par RMN ^{1}H car les protons du groupe méthine N-CH-N (**2**) ont un déplacement chimique spécifique (Figure 33).

Les protons du groupement N-CH-N sont plus déblindés pour le composé **76** (δ = 5,89 ppm) que pour le composé **77** (δ = 5,85 ppm) et le composé **78** (δ = 5,79 ppm, Tableau 13). Ces résultats sont cohérents avec ceux observés lors de la synthèse des X@Propargyl$_{12}$BU[6].TBA **67** et **68**.

Tableau 13 : Déplacement chimique des protons du groupement N-CH-N pour les BU[6] **76**, **77** et **78** dans $CDCl_3$

X@(Triazole butanoate d'éthyle)$_{12}$BU[6].Na	76 X = I	77 X = Br	78 X = vide
δ (ppm)	5,89	5,85	5,79

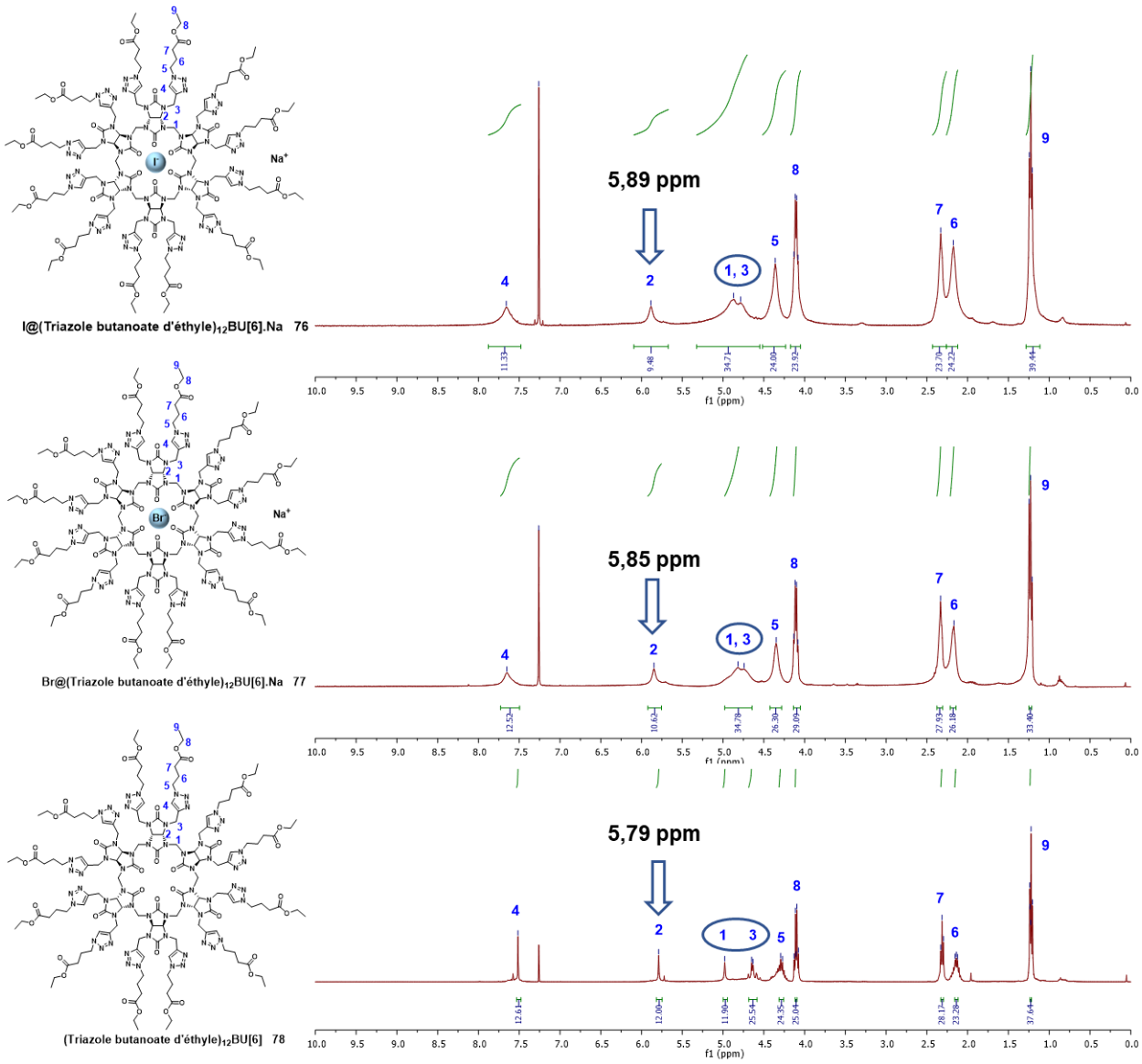


Figure 33 : Spectres RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) des BU[6] **76**, **77** et **78**

Nous pouvons également remarquer que la présence de l'anion joue un rôle sur la résolution des pics. En effet, pour le composé **78** les protons des ponts CH_2 (**1**) et des CH_2 (**3**) sont distincts contrairement aux protons des composés **76** et **77**. L'anion présent à l'intérieur des BU[6] va encombrer stériquement l'intérieur de la cage qui va perdre en flexibilité et donc les protons relaxent moins bien.

De plus après la réaction de chimie click, en RMN ^{1}H les signaux du TBA ne sont plus visibles (δ = 3,38; 1,67; 1,45; 1,00 ppm). Nous pensions initialement que l'I@BU[6] **76** et le Br@BU[6] **77** avaient été décomplexés lors de la réaction de chimie click. La présence d'un contre ion étant nécessaire pour stabiliser les ions iodure ou bromure à l'intérieur de la cavité. Cependant, nous avons remarqué que les déplacements chimiques des N-CH-N étaient différents pour le composé **76** (δ = 5,89 ppm), le composé **77** (δ = 5,85 ppm) et le composé **78** (δ = 5,79 ppm), ce qui est caractéristique de la présence d'un anion à l'intérieur des BU[6].

Pour confirmer la présence d'un anion, le BU[6] **78** vide (Schéma 20), a été mis en réaction avec soit 1 eq de TBAI soit avec 1 eq de TBABr (Schéma 28).

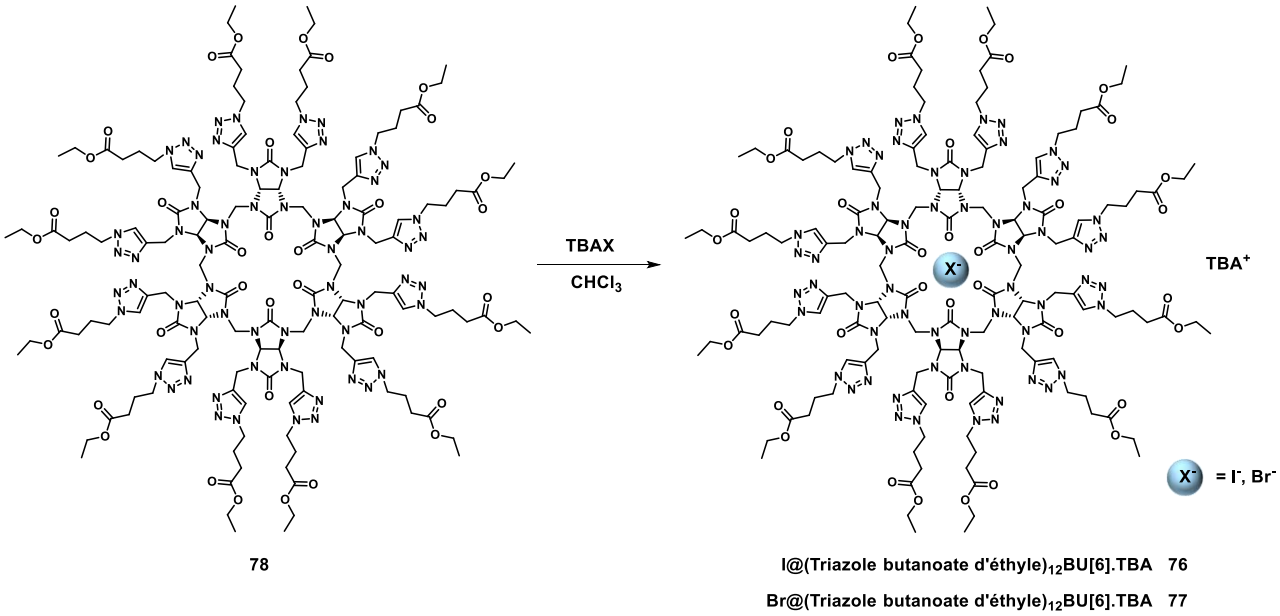


Schéma 28 : Complexation du (Triazole butanoate d'éthyle)$_{12}$BU[6] **78** avec TBAI et TBABr

Les deux réactions ont été analysées par RMN ^{1}H, et les déplacements chimiques des protons du groupe méthine N-CH-N des deux composés obtenus correspondaient à ceux des bambusurils **76** et **77** préparés par chimie click à partir des bambusurils **67** et **68** (Schéma 27). Nous pouvons donc en déduire que lors de la réaction de chimie click, les bambusurils **76** et **77** ne se décomplexaient pas mais qu'il y avait juste un échange de cations entre le TBA et le Na.

Le bambusuril **76** a ensuite été décomplexé en présence d'$AgSbF_6$ dans le méthanol puis saponifié avec l'hydroxyde de lithium et acidifié pour conduire au (Triazole acide butanoïque)$_{12}$BU[6] **79** avec un rendement de 83 % (Schéma 29).

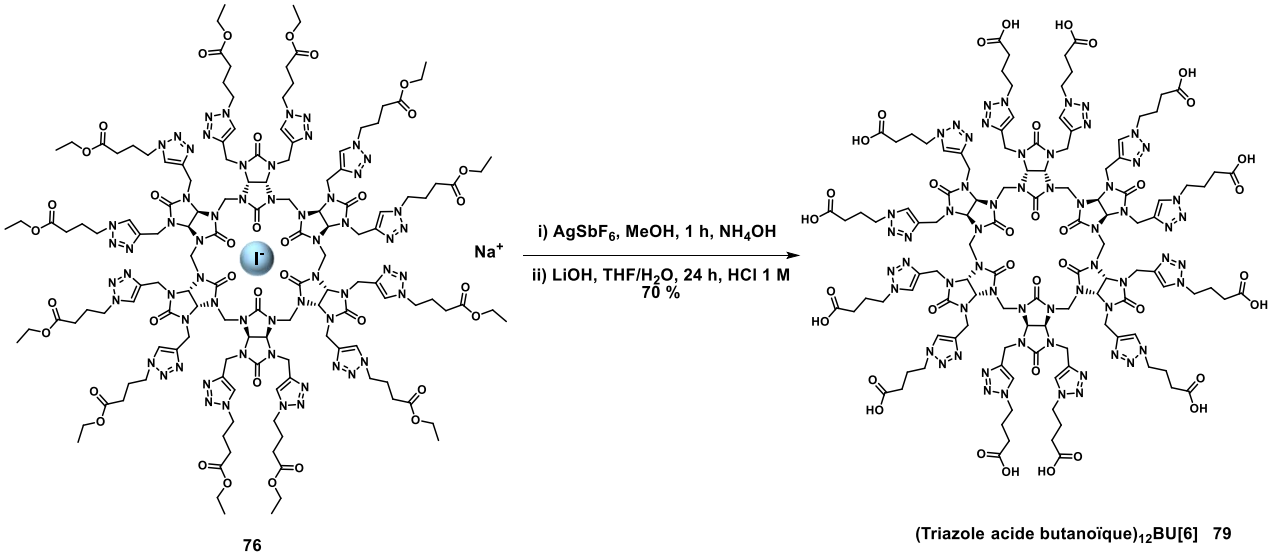


Schéma 29 : Synthèse du (Triazole acide butanoïque)$_{12}$BU[6] **79**

Le bambusuril **79** est soluble en milieu aqueux (> 40 g/L) et nous avons étudié sa complexation par ITC (chapitre 2 partie 4).

ii) Réaction de chimie click avec un azido benzylique

Dans les conditions réactionnelles similaires de chimie click, l'I@BU[6] **67** réagit avec l'azoture de benzyle pour former l'I@(Triazole benzyle)$_{12}$BU[6] **80** avec un rendement de 62 % (Schéma 30).

De même, le Br@BU[6] **68** est fonctionnalisé avec l'azoture de benzyle par réaction de chimie click dans les mêmes conditions réactionnelles pour conduire au Br@(Triazole benzyle)$_{12}$BU[6] **81** avec un rendement de 76 % (Schéma 30).

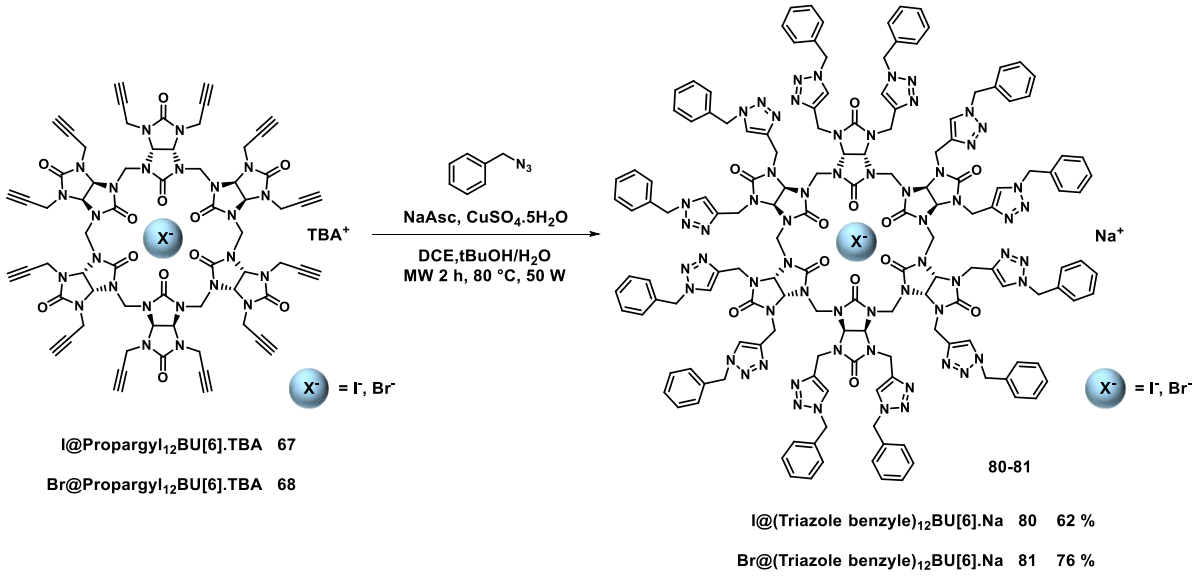


Schéma 30 : Synthèse des BU[6] **80** et **81** par CuAAC

Le produit **81** sera décomplexé pour étudier l'encapsulation du fluor-18 à l'intérieur de la cavité (chapitre 4).

Après la perfonctionnalisation des PropargylsBUs (valence de 8 et 12) par réaction de CuAAC avec des groupements ester ou benzyle, nous nous sommes intéressés à l'introduction de groupements glycosides.

3.3) Fonctionnalisation des PropargylsBUs avec des groupements glycosides

La fonctionnalisation des PropargylsBUs par des glycosides, devrait nous permettre d'accéder à des glycobambusurils pour des études biologiques et pour étudier si l'encombrement stérique des glycosides permet la perfonctionnalisation des bambusurils. Deux dérivés glucose **82** et **84** ont été préparés.

a) Fonctionnalisation du Propargyl$_8$BU[4] avec les glycosides

i) Synthèse de l'azido glucose

La substitution nucléophile de l'acétobromo-α-D-glucose avec l'azoture de sodium conduit à l'azido tétraacétyle-β-glucose **82** avec un rendement de 84 % (Schéma 31).[101]

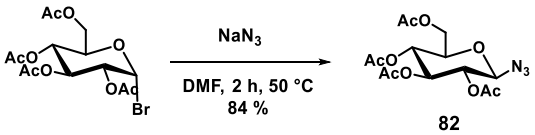


Schéma 31 : Synthèse de l'azido tétraacétyle-β-glucose **82**

ii) Synthèse de l'azido éthylglucose

L'azido éthylglucose **84** est synthétisé en deux étapes.[102] La première étape consiste en l'addition du bromoéthanol sur le pentaacétate-α-D-glucose en présence d'un acide de Lewis, le $BF_3.Et_2O$, conduisant au bromoéthyle tétraacétyle-β-glucose **83** avec un rendement de 51 %. Le groupement acétate en position C2 stabilise l'intermédiaire oxocarbenium, favorisant l'attaque du bromoéthanol sur la face supérieure pour former exclusivement le glucose **83**. La deuxième étape est une substitution nucléophile du brome par l'azoture de sodium dans le DMF pour former l'azidoéthyle tétraacétyle-β-glucose **84** avec un rendement de 87 % (Schéma 32).

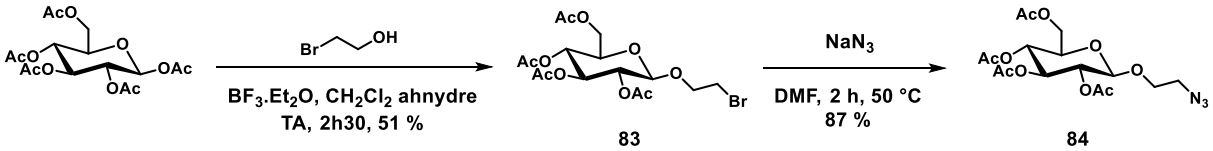


Schéma 32 : Synthèse de l'azidoéthyle tétraacétyle-β-glucose **84**

Disposant de deux azidos glycosides **82** et **84**, leur greffage sur les PropargylsBUs par chimie click a été étudié.

iii) Fonctionnalisation du Propargyl$_8$BU[4] avec les dérivés du glucose

La réaction de CuAAC sur le BU[4] **65** est effectuée aux micro-ondes en présence de l'azido glucose **82**, pour former le (Triazole tétraacétyle-β-glucose)$_8$BU[4] **85** avec un rendement de 53 % (Schéma 33).

[101] K. Sun, C. Xiao, C. Liu, W. Fu, Z. Wang, Z. Li, *Langmuir* **2014**, *30*, 11040-11045

[102] a) P. Quagliotto, G. Viscardi, C. Barolo, D. D'Angelo, E. Barni, C. Compari, E. Duce, E. Fisicaro, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 9857-9866; b) S. M. Paterson, J. Clark, K. A. Stubbs, T. V. Chirila, M. V. Baker, *J. Polym. Sci. A Polym. Chem.* **2011**, *49*, 4312-4315

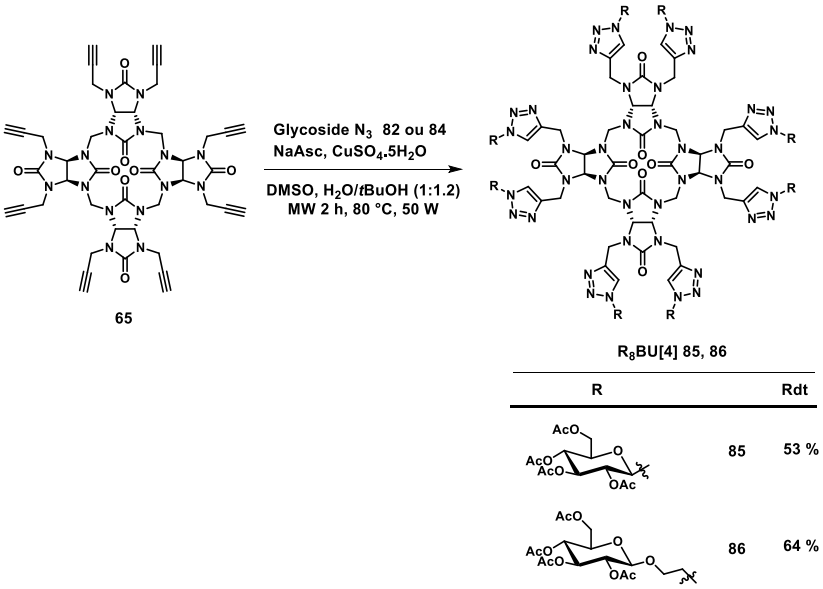


Schéma 33 : Synthèse des BU[4] **85** et **86** solubles en milieu organique

Dans les mêmes conditions réactionnelles, la réaction de CuAAC du BU[4] **65** en présence de l'azido éthylglucose **84** conduit au (Triazole éthyle tétraacétyle-β-glucose)$_8$BU[4] **86** avec un rendement de 64 % (Schéma 33).

Ces résultats montrent que les 8 alcynes du BU[4] **65** peuvent être fonctionnalisées avec les glycosides **82** et **84** conduisant aux plateformes **85** et **86** avec une valence 8.

Pour obtenir des produits solubles en milieu aqueux, les fonctions alcools des bambusurils **85** et **86** ont été déprotégées en présence de méthanolate de sodium, mais les produits obtenus étaient contaminés par du méthanolate.

Une résine échangeuse d'ions, l'amberlite IRN 78 (OH^-) a alors été utilisée.[44] Ainsi, les fonctions alcools du composé **85** en présence de l'amberlite dans un mélange H_2O/MeOH ont été déprotégées proprement pour conduire au (Triazole glucose)$_8$BU[4] **87** avec un rendement de 90 % (Schéma 34).

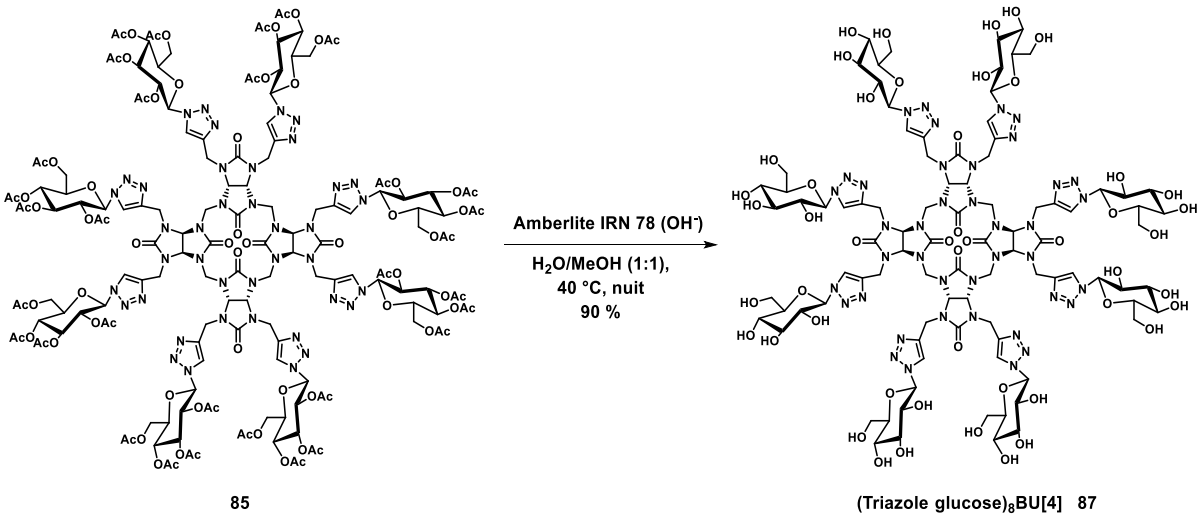


Schéma 34 : Synthèse du (Triazole glucose)$_8$BU[4] **87**

La déprotection des fonctions alcools du composé **86** a également été effectuée avec l'amberlite pour générer le (Triazole éthylglucose)$_8$BU[4] **88** avec un rendement de 95 % (Schéma 35).

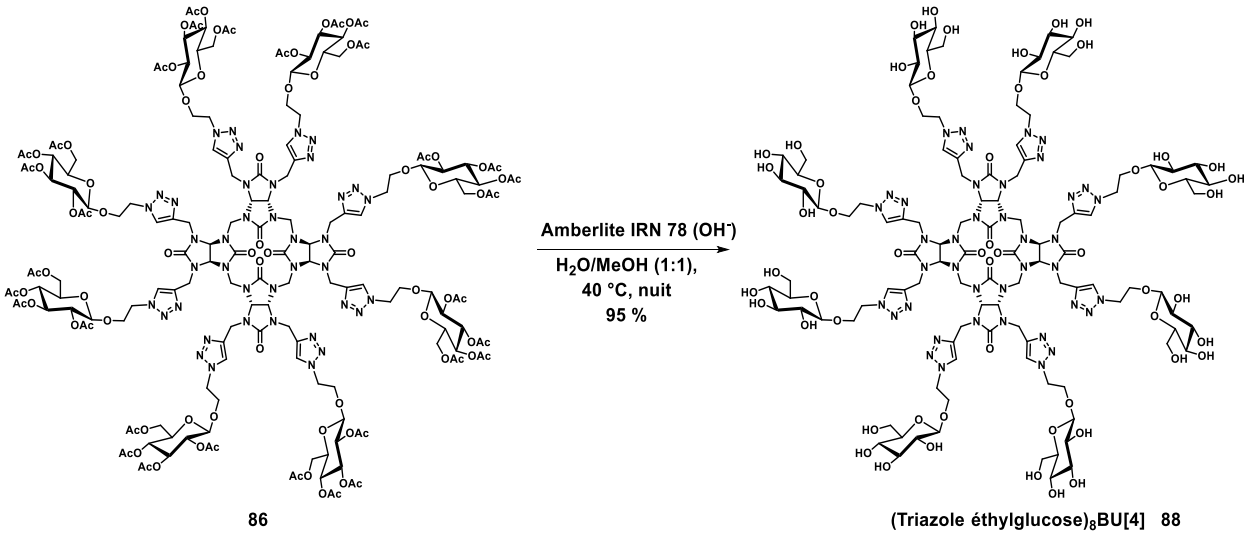


Schéma 35 : Synthèse du (Triazole éthylglucose)$_8$BU[4] **88**

Les BU[4] **87** et **88** sont solubles dans l'eau (> 60 g/L). Après avoir mis au point la perfonctionnalisation du Propargyl$_8$BU[4] **65** avec des glycosides, la perfonctionnalisation du Propargyl$_{12}$BU[6] a été étudiée.

b) Fonctionnalisation des X@Propargyl$_{12}$BU[6].TBA avec les glycosides

Nous avons montré lors de la fonctionnalisation des Propargyl$_{12}$BU[6] avec l'azido ester **72**, que la présence ou non d'un anion à l'intérieur de la cavité du BU[6] n'influençait pas ou peu sa réactivité lors de la CuAAC. Les azidos glucoses **82** et **84** seront greffés sur le Propargyl$_{12}$BU[6] **71** et sur le Br@Propargyl$_{12}$BU[6].TBA **68**.

i) Fonctionnalisation du Propargyl$_{12}$BU[6] avec l'azido glucose

La réaction de CuAAC sur le Propargyl$_{12}$BU[6] **71** est effectuée aux micro-ondes en présence de l'azido glucose **82** pour former le (Triazole tétraacétyle-β-glucose)$_{12}$BU[6] **89** avec un rendement de 56 % (Schéma 36).

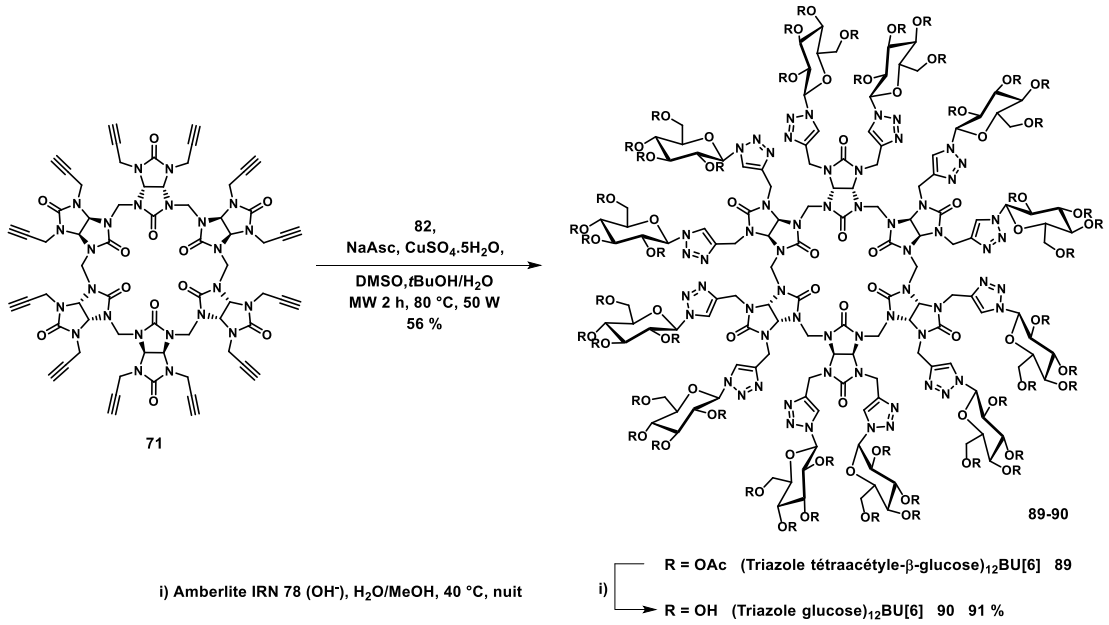


Schéma 36 : Synthèse du (Triazole glucose)$_{12}$BU[6] **90**

Les fonctions alcools du composé **89** ont ensuite été déprotégées avec l'amberlite IRN 78 (OH^-) pour conduire au (Triazole glucose)$_{12}$BU[6] **90** avec un rendement de 91 % (Schéma 36). L'affinité du bambusuril **90** pour l'ion iodure sera étudiée par ITC (chapitre 2 partie 4).

ii) Fonctionnalisation du Br@Propargyl$_{12}$BU[6].TBA avec l'azido éthylglucose

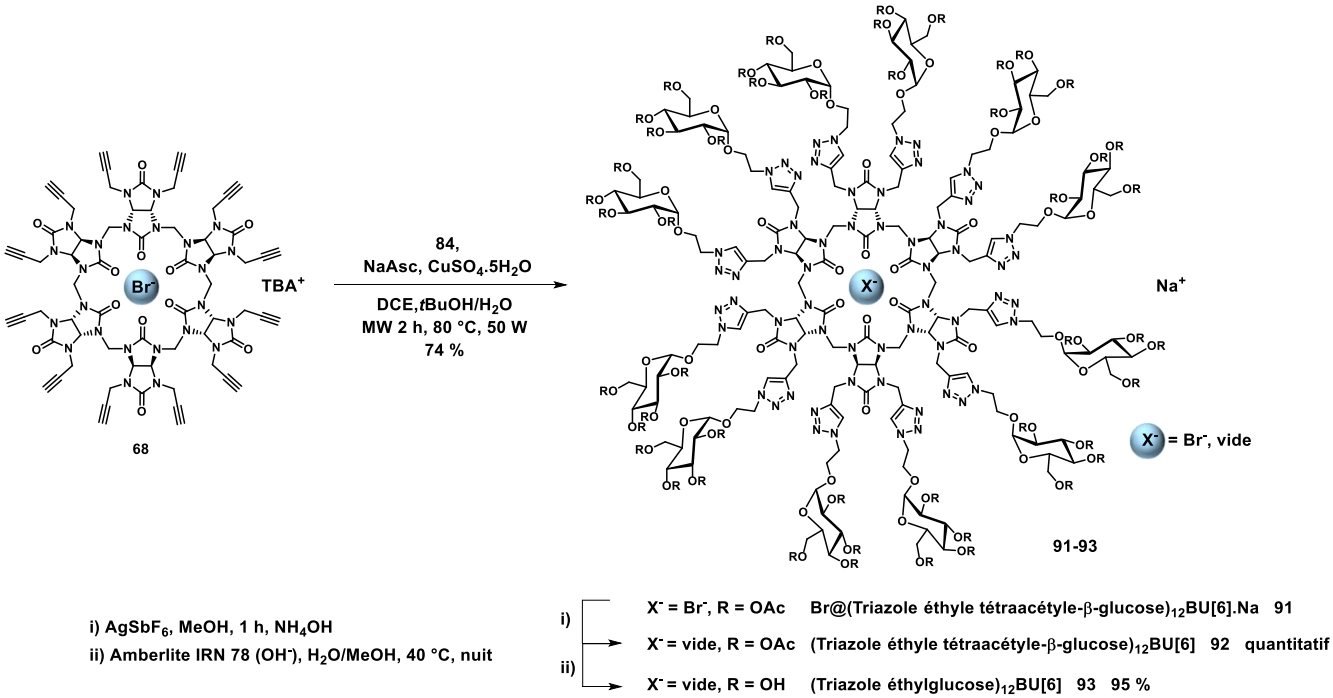


Schéma 37 : Synthèse du (Triazole éthylglucose)$_{12}$BU[6] **93**

Le composé **68** est fonctionnalisé avec l'azido éthylglucose **84** par réaction de chimie click aux micro-ondes pour conduire au Br@(Triazole éthyle tétraacétyle-β-glucose)$_{12}$BU[6].Na **91** avec un rendement de 74 %.

Le composé **91** est ensuite décomplexé avec $AgSbF_6$ pour former le (Triazole éthyle tétraacétyle-β-glucose)$_{12}$BU[6] **92**. Puis, les fonctions alcools du composé **92** sont déprotégées avec l'amberlite IRN 78 (OH^-) pour conduire au (Triazole éthylglucose)$_{12}$BU[6] **93** avec un rendement de 95 % (Schéma 37). Une étude de complexation a été effectuée sur le bambusuril **93** par ITC (chapitre 2 partie 4).

Une preuve de concept de la fonctionnalisation des PropargylsBUs avec des azotures modèles (esters, benzyl, glucose) par CuAAC a été réalisée. Des plateformes multivalentes de valence 8 et 12 ont été obtenues. La synthèse de ces plateformes, nous a permis d'envisager de greffer des ligands d'intérêts sur les PropargylsBUs pour conduire à des plateformes multivalentes pertinentes pour des essais biologiques (chapitre 3).

4) Etude de la complexation des PropargylsBUs fonctionnalisés

Les BU[6] ayant la propriété d'encapsuler un anion à l'intérieur de leur cavité, nous avons étudié la complexation des bambusurils **71**, **79**, **90** et **93**. Nous nous sommes intéressés aux halogènes et particulièrement à l'ion iodure puisque les bambusurils sont connus pour être de bons complexants de l'ion iodure et que l'iode radioactif est utilisé en imagerie et en thérapie.

a) Etude de la complexation du Propargyl$_{12}$BU[6] par RMN ^{1}H

L'étude de la complexation du bambusuril **71** pour l'ion iodure a été réalisée par titrage RMN ^{1}H en collaboration avec le Dr. G. Huber (CEA) (Schéma 38).

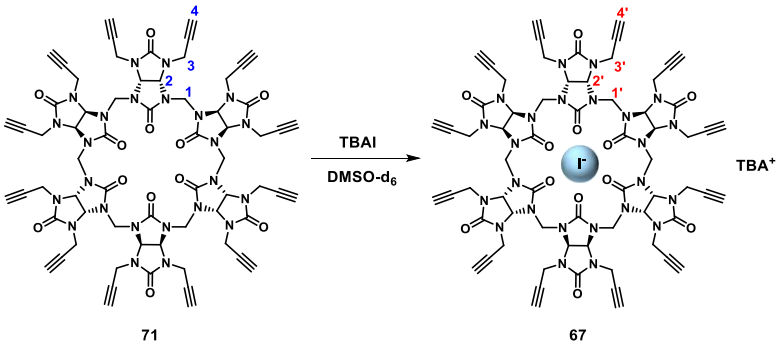


Schéma 38 : Complexation du Propargyl$_{12}$BU[6] **71** en I@Propargyl$_{12}$BU[6].TBA **67**

L'étude de la complexation repose sur le déplacement chimique des protons N-CH-N des bambusurils **71** (n° **2**) et **67** (n° **2'**), caractéristique de la présence d'un anion à l'intérieur du BU[6] (Figure 34).

Le bambusuril **71** est solubilisé dans du DMSO-d_6 dans un tube RMN à une concentration de 1 mM correspondant au spectre RMN ^{1}H ML 2113I0. Les titrations ont été réalisées par ajouts successifs d'un faible volume de TBAI à différentes concentrations (2 mM, 12 mM, 60 mM) dans du DMSO-d_6 pour limiter les effets de dilution. Une complexation progressive du bambusuril **71** est observée. En effet, dès le premier ajout de TBAI correspondant à 0,09 eq (spectre ML 2113I1), les deux composés **71** et **67** coexistent et présentent des déplacements chimiques du proton N-CH-N différents (n° **2** et **2'**). Les signaux (n° **2**) du composé **71** disparaissent au fur et à mesure que du TBAI est ajouté à la solution (spectres ML 2113I2, ML 2113I3, ML 2113I4 et ML 2113I5).

Lorsque la complexation totale du composé **71** en **67** est atteinte, seuls les signaux du bambusuril **67** (n° **2'**) sont visibles en RMN ^{1}H (spectres ML 2113I6 et ML 2113I7).

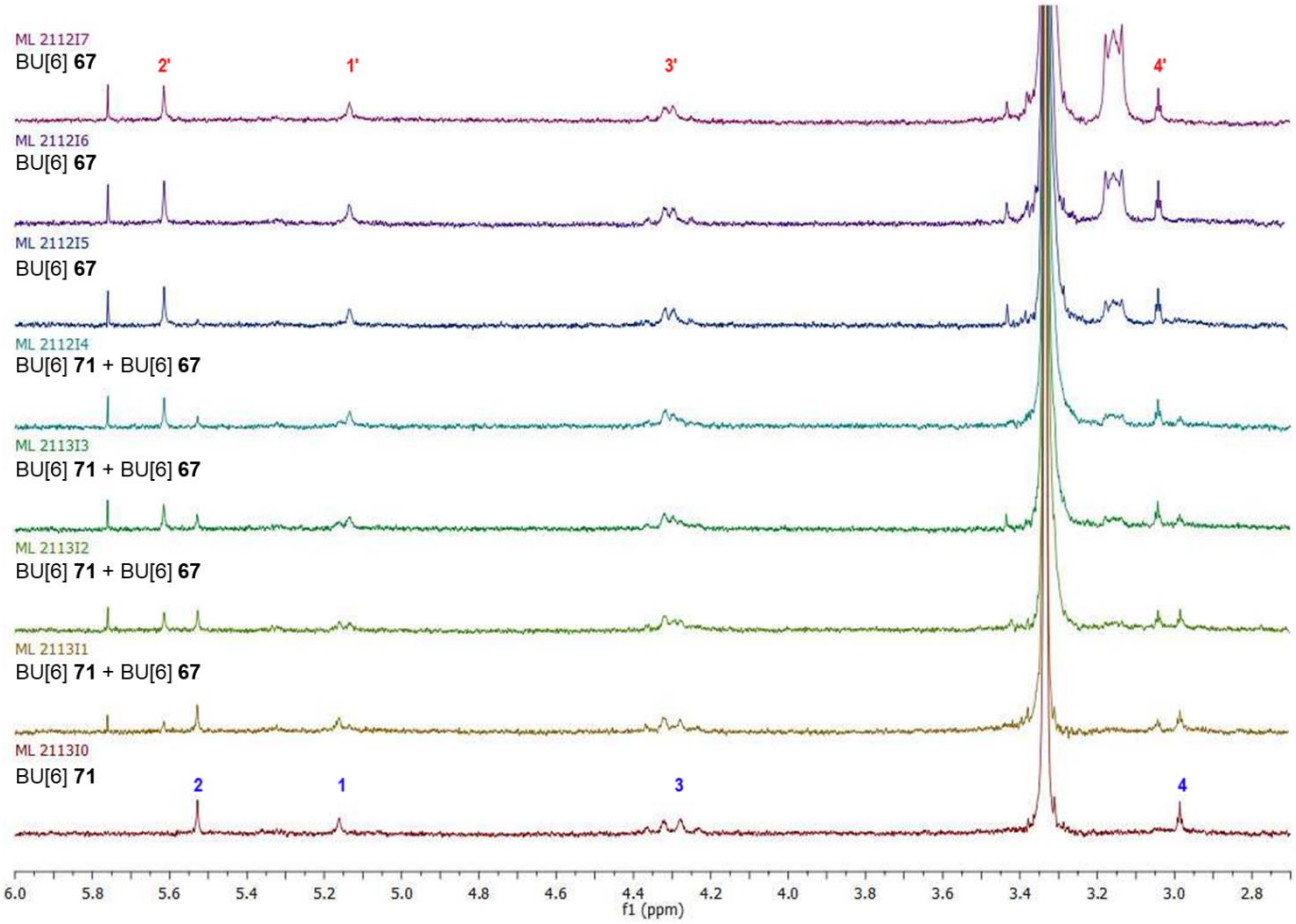


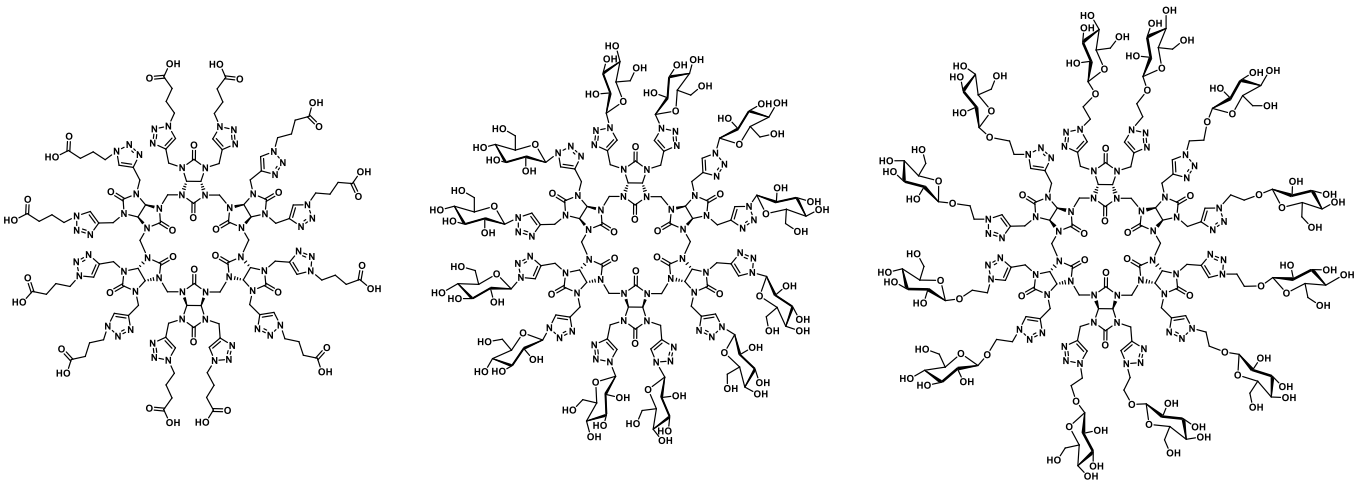
Figure 34 : Spectre RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO) du Propargyl$_{12}$BU[6] **71** avec ajout de TBAI

L'encapsulation de l'ion iodure dans le composé **71** est lente à l'échelle RMN, c'est pourquoi nous pouvons voir la complexation du BU[6] **71** en BU[6] **67**. De plus, l'anion joue un rôle sur le temps de relaxation des protons puisque les protons du produit **67** (n° **3'**) sont moins bien résolu que les protons du composé **71** (n° **3**).

Cette expérience RMN démontre la complexation de l'ion iodure à l'intérieur des BU[6].

b) Etude de la complexation des PropargylsBUs fonctionnalisés par ITC

En collaboration avec le Dr. J. B. Charbonnier (CEA), nous avons mesuré des constantes d'association des bambusurils fonctionnalisés par ITC. Les constantes d'association des BU[6] solubles en milieu organique n'ont pas pu être obtenues car l'appareil d'ITC n'a pas permis de donner des valeurs stables et conduisait à des courbes de saturation. Nous avons alors mesuré les constantes d'association des bambusurils **79**, **90** et **93** solubles en milieu aqueux (Figure 35).



(Triazole acide butanoïque)$_{12}$BU[6] 79 (Triazole glucose)$_{12}$BU[6] 90 (Triazole éthylglucose)$_{12}$BU[6] 93

Figure 35 : Structure des BU[6] **79**, **90** et **93**

Tout d'abord, chaque BUs a été repurifié par dialyse dans une solution tampon phosphate ou dans l'eau avant d'effectuer les mesures.

Les constantes d'association des composés **79**, **90** et **93** ont été mesurées par ITC avec un sel de NaI dans une solution phosphate pour le composé **79** et dans l'eau pour les composés **90** et **93** à température ambiante (Tableau 14).

Tableau 14 : Constantes d'association des bambusurils **79**, **90** et **93** avec NaI par ITC

Bambusuril	Ratio molaire	K_a (M^{-1})	Solvant
79	0,87	5,5x 10^4	H_2O, 1,5 mM K_2HPO_4, pH = 7,8
90	0,84	1,5x 10^5	H_2O
93	0,89	2,1x 10^5	H_2O

Les bambusurils **79**, **90** et **93** ont un ratio molaire compris entre 0,84 et 0,89, ils forment donc un complexe de stœchiométrie 1:1 avec l'ion iodure. La résolution de l'équation suivante permet d'accéder à la valeur de la constante d'association (Équation 2).

$$K_a = \frac{[\mathrm{I@BU[6].Na}]}{[\mathrm{BU[6]}]\mathrm{x}[\mathrm{NaI}]}$$

Équation 2 : Détermination de la constante d'association des BU[6] **79**, **90** et **93**

La constante d'association du composé **79** pour l'ion iodure, déterminée à partir de l'Équation 2, est de 5,5x 10^4 M^{-1}. La valeur de la constante d'association du composé **79** est du même ordre de grandeur que celle du $(CH_2)_3COOH)_{12}$BU[6] **17** obtenue par l'équipe de V. Šindelář (K_a = 7,4x 10^4 M^{-1}). La présence des groupements triazole n'influence pas la valeur de la constante d'association. Le bambusuril **79** est 10 fois plus affin pour l'ion iodure que la biotin[6]uril **35**.

Les constantes d'association des composés **90** et **93**, déterminées à partir de l'Équation 2, sont de 1,5x 10^5 M^{-1} et de 2,1x 10^5 M^{-1} respectivement. Les composés **90** et **93** ont des constantes d'association de même ordre de grandeur ($K_a \simeq 10^5$ M^{-1}).

Comparés aux bambusurils carboxylates **16** et **17**, la longueur de la chaîne alkyle n'a pas d'influence sur l'affinité des bambusurils **90** et **93** pour l'ion iodure. Les bambusurils **90** et **93** sont 2 et 4 fois plus affin pour l'ion iodure que le bambusuril **79**. Les constantes d'association de nos bambusurils fonctionnalisés avec des groupements carboxyles et sucres sont satisfaisantes par rapport aux valeurs connues dans la littérature. Des bambusurils substitués avec des groupements électroattracteurs sont actuellement en développement au laboratoire pour améliorer les constantes d'association.

5) Conclusion

Dans ce chapitre, la synthèse de l'Allyl$_8$BU[4] et du X@Allyl$_{12}$BU[6].TBA a été étudiée ainsi que leurs fonctionnalisations avec des groupements esters et glucose par réaction de métathèse croisée et de thiol-ène click.

Les Propargyl$_8$BU[4] et X@Propargyl$_{12}$BU[6].TBA ont été synthétisés après mise au point des conditions réactionnelles. Des structures par diffraction des rayons X ont été obtenues pour les bambusurils **67** et **68**. Les clichés de diffraction des rayons X confirment l'encapsulation de l'anion à l'intérieur des BU[6] et la présence du TBA à l'extérieur de la cavité. Les PropargylsBUs ont ensuite été fonctionnalisés par réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire azoture-alcyne catalysée au cuivre avec différents azotures (ester, benzyle, sucres) conduisant à des plateformes multivalentes encapsulantes de valence 8 et 12. Les bambusurils fonctionnalisés par des groupements benzyles seront utilisés lors de l'étude de la complexation du fluor-18. De plus, après avoir montré que la fonctionnalisation des bambusurils avec des sucres était possible, des sucres d'intérêts ont été greffés sur les bambusurils pour les utiliser en biologie et étudier l'effet de la multivalence.

Enfin, des constantes d'association ont été déterminées par ITC sur nos bambusurils fonctionnalisés avec des groupements carboxyles et glucoses. Une bonne affinité pour l'ion iodure en milieu aqueux a été obtenue ($K_a \simeq 10^4$-10^5 M^{-1}). C'est la première fois que des constantes d'association sont reportées pour des glycobambusurils.

Chapitre 3 : Utilisation des bambusurils pour des applications biologiques

Chapitre 3 : Utilisation des bambusurils pour des applications biologiques

1) Introduction : importance des glycosides en biologie

Les glycoprotéines et les glycolipides présents à la surface des cellules jouent un rôle capital pour la reconnaissance de phénomènes biologiques normaux tels que les reconnaissances intracellulaires, les interactions entre les cellules et les anticorps mais également pour la reconnaissance d'agents pathogènes comme certains virus et/ou bactéries (Figure 36).[103]

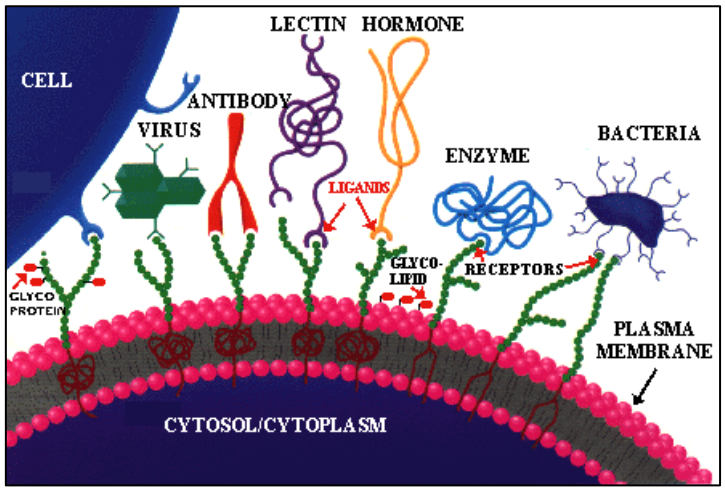


Figure 36 : Principe de la reconnaissance moléculaire

En effet, les microorganismes pathogènes, virus, bactéries, produisent des lectines qui leurs permettent de reconnaître spécifiquement les sucres présents à la surface des cellules hôtes. Par exemple l'hémagglutinine à la surface du virus de la grippe est responsable de la fixation de la particule virale sur le récepteur des cellules cibles comportant de l'acide sialique. Des bactéries comme *Pseudomonas aeruginosa* possèdent des lectines spécifiques ciblant les galactoses, fucoses présents à la surface des cellules, ce qui leur permet de s'ancrer et de coloniser les tissus.[104] Des molécules inhibant ces interactions, qui seraient de meilleurs ligands vis-à-vis des récepteurs comme les lectines, pourraient conduire à de nouveaux traitements. Ils empêcheraient l'étape initiale d'ancrage sur la surface cellulaire.

Dans ce chapitre, nous avons utilisé nos PropargylsBambusurils comme plateforme pour greffer des sucres d'intérêts et avoir accès à des glycoBambusurils, qui devraient inhiber la fixation des agents pathogènes. De plus, la topologie particulière des bambusurils et leur possibilité de fixer plusieurs sucres identiques conduira à de nouveaux glycoclusters et à des interactions multivalentes originales avec différents sites de fixation.

[103] A. Varki, *Glycobiol.* **1993**, *3*, 97–130

[104] A. Imberty, A. Varrot, *Curr. Opin. Struct. Biol.* **2008**, *18*, 567–576

2) Nouveaux glycoBambusurils pour une activité antibactérienne

2.1) Contexte : *Escherichia coli*

Environ 150 millions de personnes dans le monde par an sont concernées par les infections du tractus urinaire (UTI). Ces bactéries présentes dans l'urine (généralement > 10^5/mL) peuvent provoquer la prostatite (infection de la prostate), l'urétrite (infection de la muqueuse de l'urètre), la cystite (infection de la vessie) et la pyélonéphrite (infection du rein).[105]

E. *coli* uropathogène (UPEC) est la principale cause de ces infections bactériennes. Elle est constituée de lipopolysaccharides, flagelles, vésicules dans la membrane extérieure, pili, curli, adhésine, toxines, protéines dans la membrane extérieure (OMPs), TonB et sidérophores.[106] Les composants à la surface de la bactérie tels que les pili permettent l'adhésion cellulaire d'E. *coli* impliquant les infections. Actuellement, les antibiotiques les plus efficaces pour traiter les infections sont l'imipénem, l'ertapénem, l'amikacine et la nitrofurantoine.[107] Malgré l'efficacité des traitements, l'utilisation massive et répétée des antibiotiques a conduit à l'apparition de bactéries résistantes. Pour pallier à ce problème, d'autres traitements ont été développés comme des vaccins ciblant les adhésines, les peptides antimicrobiens et les sidérophores.[108]

Une autre approche pour réduire les infections UPEC, serait d'empêcher la colonisation et l'adhésion cellulaire d'E. *coli*. En effet, l'adhésion bactérienne à la surface des cellules est la première étape du processus d'infection, et est caractérisée par des interactions carbohydrates-protéines.[109] C'est le cas d'E. *coli* qui exploite FimH, pilus de type 1, qui se lie aux mannoses présents à la surface des cellules épithéliales (Figure 37).

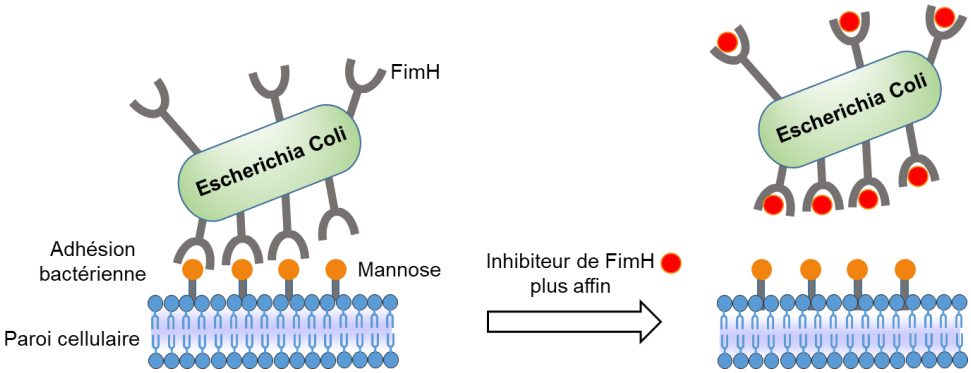


Figure 37 : Inhibition de FimH pour éviter l'adhésion bactérienne d'E. *coli*

[105] a) B. Foxman, *Infectious Dis. Clinics North America* **2014**, 28, 1-13; b) V. Smelov, K. Naber, T. E. Bjerklund Johansen, *Eur. Urology Suppl.* **2016**, *15*, 71-80

[106] M. E. Terlizzi, G. Gribaudo, M. E. Maffei, *Front. Microbiol.* **2017**, *8*, 1566-1589

[107] a) M. Grabe, R. Bartoletti, T. E. Bjerklund Johansen, T. Cai, M. Çek, B. Köves, K. G. Naber, R. S. Pickard, P. Tenke, F. Wagenlehner, B. Wult, *Eur. Assoc. Urology*, **2015**; b) S. E. Giancola, M. V. Mahoney, M. D. Hogan, B. R. Raux, C. McCoy, E. B. Hirsch, *Chemother.* **2017**, *62*, 100-104

[108] C. Spaulding, S. Hultgren, *Pathogens* **2016**, *5*, 30-48

[109] V. Tchesnokova, P. Aprikian, D. Kisiela, S. Gowey, N. Korotkova, W. Thomas, E. Sokurenko, *Infection and Immunity* **2011**, *79*, 3895–3904

Si l'interaction entre FimH et les mannoses à la surface des cellules est inhibée, E. *coli* ne pourra plus adhérer à la surface des cellules et les infections UPEC seront réduites (Figure 37).[110]

La structure cristalline du complexe FimH-FimC avec l'α-D-mannose déterminée par diffraction des rayons X, a permis de mieux comprendre les interactions entre les mannosides et la lectine FimH.[111] Elle montre l'interaction de l'α-D-mannose dans la poche de FimH, où tous les groupements hydroxyles de l'α-D-mannose excepté celui du carbone anomérique interagissent avec les acides aminés de FimH par des liaisons hydrogènes (pointillés violets) et des interactions hydrophobes (Figure 38).[111]

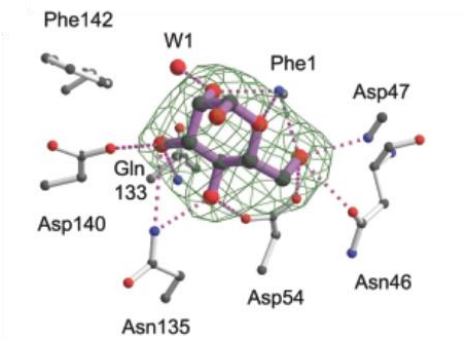


Figure 38 : Structure du complexe FimH-FimC avec l'α-D-mannose déterminée par diffraction des rayons X

Des inhibiteurs possédant le motif α-D-mannose ont été conçus pour empêcher l'adhésion cellulaire d'E. *coli*, constituée de pili terminés par FimH.

2.2) Inhibiteurs de FimH reportés dans la littérature

Le *p*-Nitrophenyl α-mannose **94** (pNPαMan) et le 4-méthylumbelliferyl α-mannose **95** (MeUmbαMan) sont les premiers inhibiteurs de FimH connus (Figure 39).[112]

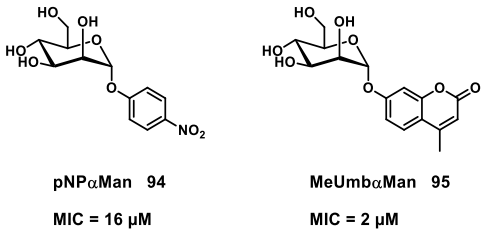


Figure 39 : Structure des dérivés du mannose **94** et **95**

L'activité biologique de ces composés a été testée en mesurant l'inhibition d'hemagglutination (HIA) (concentration minimale inhibitrice (MIC)). Le composé **95** est 8 fois plus affin pour FimH que le composé **94**. L'ajout d'un deuxième groupement aryle a permis d'augmenter l'activité biologique du mannose pour FimH.

[110] D. A. Rasko, V. Sperandio, *Nat. Rev. Drug Discovery* **2010**, *9*, 117-128

[111] C.-S. Hung, J. Bouckaert, D. Hung, J. Pinkner, C. Widberg, A. DeFusco, C. G. Auguste, R. Strouse, S. Langermann, G. Waksman, S. J. Hultgren, *Mol. Microbiol.* **2002**, *44*, 903-915

[112] N. Firon, S. Ashkenazi, D. Mirelman, I. Ofek, N. Sharon, *Infect. Immun.* **1987**, *55*, 472-476

La structure cristalline de la protéine a permis de comprendre pourquoi les dérivés du mannose **94** et **95** étaient de bons inhibiteurs de FimH.[111,113] L'extrémité C terminale de la protéine FimH, présente un domaine de reconnaissances des carbohydrates qui s'accommode très bien aux dérivés du mannose. Les acides aminés avec des chaînes hydrophiles permettent l'interaction des dérivés du mannose à l'intérieur du domaine de reconnaissance des carbohydrates.[114]

Pour traiter les UTI, une approche de type prodrug a également été envisagée (Schéma 39).[115]

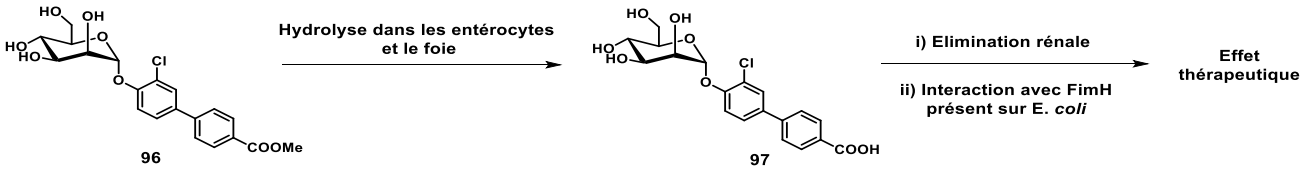


Schéma 39 : Dégradation du produit **96** dans le corps

Le composé **96** (IC_{50} = 4,8 nM) sous l'action d'estérases conduit au composé **97** qui a montré une réduction des "colony forming units" de 2 ordres de grandeur dans l'urine et de 4 ordres de grandeur dans la vessie.

D'autres inhibiteurs monovalents de FimH ont également été développés.[116]

Des glycoclusters pouvant se lier à plusieurs bactéries simultanément et avoir un effet de multivalence ont également été synthétisés comme inhibiteurs de FimH. Ces glycoclusters utilisent une plateforme multivalente où plusieurs mannoses préfonctionnalisés sont greffés. L'activité biologique des inhibiteurs multivalents de FimH a été mesurée par HIA (Figure 40).

Le glycocluster **99** (valence 4) basé sur un azamacrocyle substitué par des thiocarbamates a une MIC de 5 µM.[117] Des mannoses substitués par des chaînes alkyles de longueurs différentes ont été greffés sur des plateformes multivalentes (PEG **99**, glucose **100**, pillar[5]arène **101**, fullerène **102**, dendrimère **103**). L'augmentation de la longueur du bras espaceur entre le mannose et la plateforme a un effet sur l'affinité. En effet, le glycocluster **100** (valence 7) fonctionnalisé avec un mannose présentant une chaîne heptyle, a une MIC de 60 nM.[118] Il est plus efficace que les glycoclusters **101** (valence 10), **102** (valence 12) et **103** (valence 16) fonctionnalisés avec un mannose substitué par une chaîne propyle et qui ont une MIC de l'ordre du µM.[119] La chaîne alkyle doit donner plus de flexibilité au mannose pour interagir avec FimH.

---

[113] J. Bouckaert, J. Berglund, M. Schembri, E. De Genst, L. Cools, M. Wuhrer, C.-S. Hung, J. Pinkner, R. Slättegård, A. Zavialov, D. Choudhury, S. Langermann, S. J. Hultgren, L. Wyns, P. Klemm, S. Oscarson, S. D. knight, H. De Greve, *Mol. Microbiol.* **2004**, *55*, 441-455

[114] O. Sperling, A. Fuchs, T. K. Lindhorst, *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 3913-3922

[115] T. Klein, D. Abgottspon, M. Wittwer, S. Rabbani, J. Herold, X. Jiang, S. Kleeb, C. Lüthi, M. Scharenberg, J. Bezençon, et al., *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 8627–8641

[116] a) S. Cecioni, A. Imberty, S. Vidal, *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 525–561; b) L. K. Mydock-McGrane, T. J. Hannan, J. W. Janetka, *Expert Opin. Drug Discovery* **2017**, *12*, 711–731

[117] B. König, T. Fricke, A. WaBmann, U. Krallmann-Wenzel, T. K. Lindhorst, Tetrahedron Lett. 1998, 39, 2307-2310

[118] a) S. G. Gouin, A. Wellens, J. Bouckaert, J. Kovensky, *ChemMedChem* **2009**, *4*, 749–755; b) M. Almant, V. Moreau, J. Kovensky, J. Bouckaert, S. G. Gouin, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 10029–10038

[119] a) I. Nierengarten, K. Buffet, M. Holler, S. P. Vincent, J.-F. Nierengarten, *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 2398–2402; b) M. Durka, K. Buffet, J. Iehl, M. Holler, J.-F. Nierengarten, J. Taganna, J. Bouckaert, S. P. Vincent, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 1321–1323; c) A. Papadopoulos, T. C. Shiao, R. Roy, *Mol. Pharm.* **2012**, *9*, 394–403

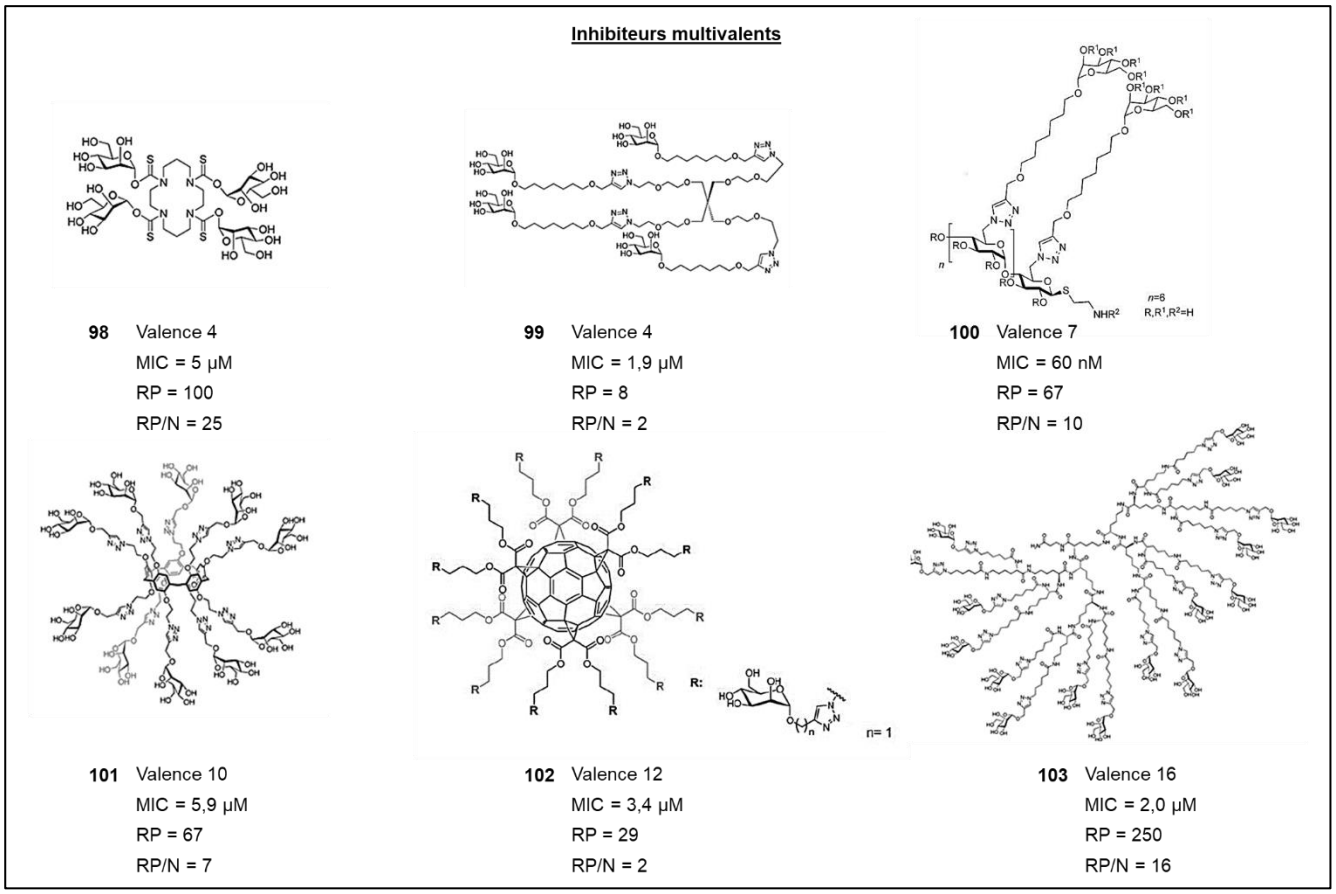


Figure 40 : Inhibiteurs multivalents de FimH

L'effet de multivalence de la plateforme par rapport à l'analogue monovalent correspondant est déterminé par le pouvoir inhibiteur relatif (RP, rapport monomère/plateforme). Le pouvoir inhibiteur relatif par unité d'inhibiteur (RP/N) détermine l'effet de multivalence pour chaque ligand présent sur la plateforme. Les plateformes multivalentes présentent toutes un effet multivalent (RP/N > 1). L'effet de multivalence le plus important a été observé avec le glycodendrimère **103** qui est 250 fois plus actif que le monomère.

L'activité biologique des inhibiteurs multivalents dépend de la structure de la plateforme et du dérivé mannose.

2.3) Synthèses et étude des glycoBambusurils fonctionnalisés par des mannoses

a) Structure du mannoseBambusuril

Les PropargylsBUs **65** et **68** ont été fonctionnalisés avec un dérivé du mannose pour tester leur activité antibactérienne (Schéma 40). La synthèse des produits **105**, **107** et **110** va être exposée et consiste à greffer le dérivé mannose **105** sur les PropargylsBUs **65** et **68**.

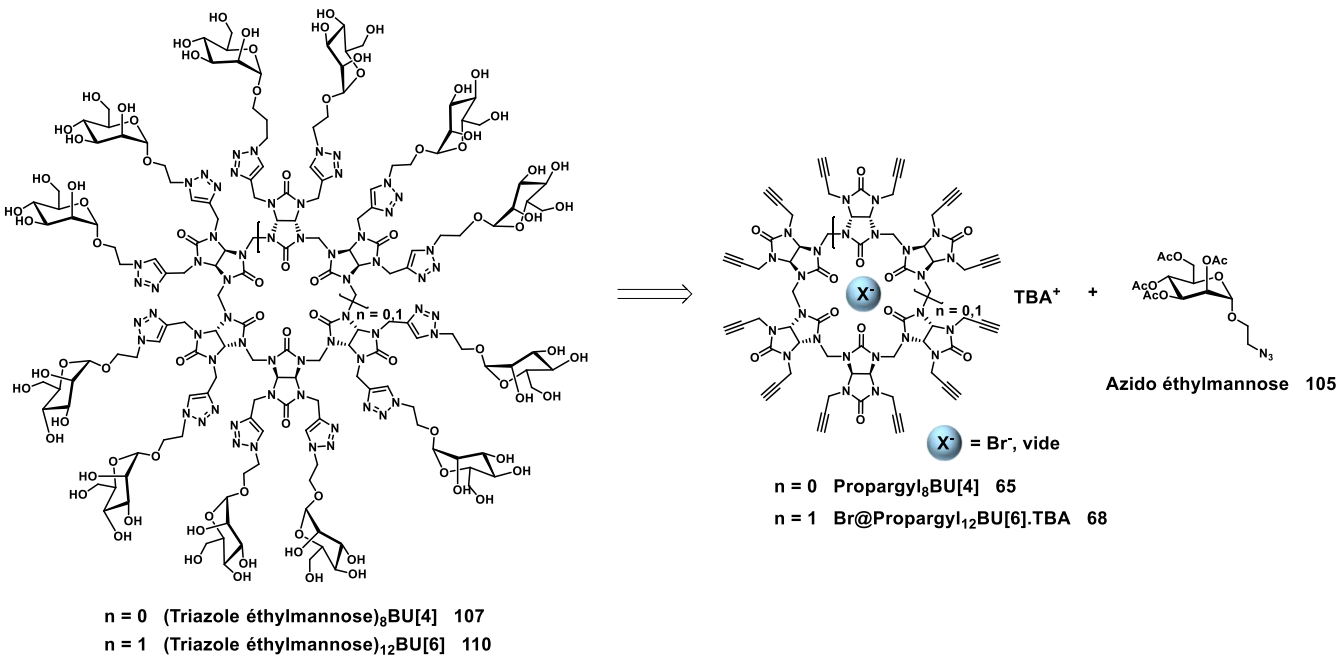


Schéma 40 : Rétrosynthèse des BUs fonctionnalisés avec un dérivé du mannose

b) Synthèse de l'azido éthyle-α-mannose

Le bromoéthyle mannose **104** est obtenu par une réaction d'*O*-glycosylation du bromoéthanol sur le mannose pentaacétate en présence de $BF_3.Et_2O$ avec un rendement de 79 %.[120] Les groupements acétates participent à la stabilisation du carbocation, favorisant l'attaque du bromoéthanol sur la face inférieure pour conduire exclusivement au bromoéthyle tétraacétyle-α-mannose **104**. Puis en présence d'azoture de sodium le brome est substitué pour conduire à l'azidoéthyle tétraacétyle-α-mannose **105** avec un rendement de 97 % (Schéma 41).

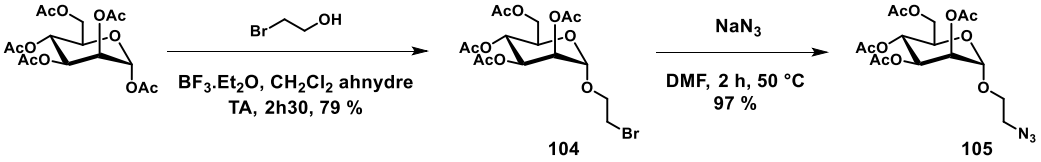


Schéma 41 : Synthèse de l'azidoéthyle tétraacétyle-α-mannose **105**

c) Fonctionnalisation des PropargylsBUs avec un dérivé du mannose

La réaction du BU[4] **65** avec l'azido mannose **105** par CuAAC conduit au (Triazole éthyle tétraacétyle-mannose)$_8$BU[4] **106** avec un rendement de 65 %. Les groupements acétateacétats sont déprotégés avec une résine échangeuse d'ions (amberlite IRN 78 (OH^-)) pour générer le (Triazole éthylmannose)$_8$BU[4] **107** avec un rendement de 96 % (Schéma 42). Cette plateforme **107** à une valence de 8.

[120] A. Le Roux, S. Meunier, T. Le Gall, J.-M. Denis, P. Bischoff, A. Wagner, *ChemMedChem* **2011**, *6*, 561–569

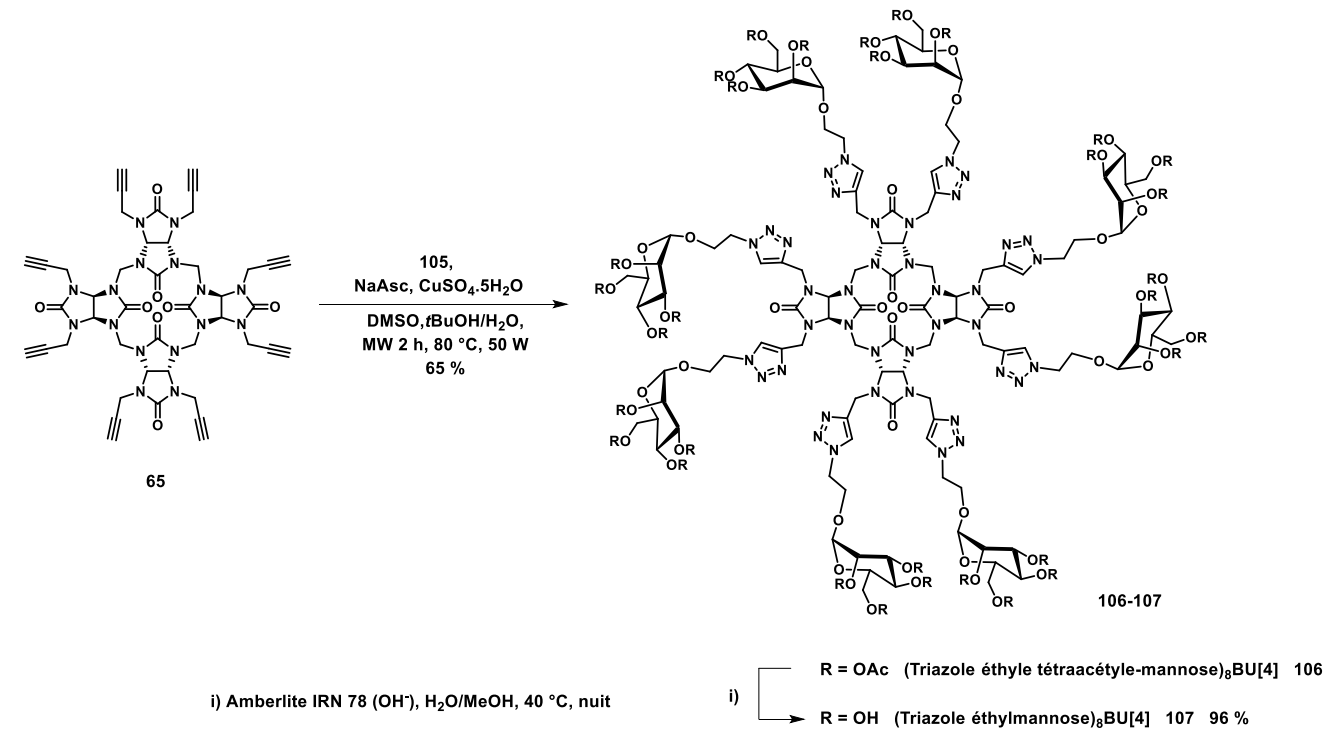


Schéma 42 : Synthèse du (Triazole éthylmannose)$_8$BU[4] **107**

Une plateforme multivalente avec une valence de 12 est obtenue à partir du bambusuril **68**. Une réaction de CuAAC est effectuée sur le composé **68** en présence du mannose **105**, pour conduire au Br@(Triazole éthyle tétraacétyle-mannose)$_{12}$BU[6].Na **108** avec un rendement de 63 %. Ensuite, le composé **108** est décomplexé avec $AgSbF_6$ pour former le (Triazole éthyle tétraacétyle-mannose)$_{12}$BU[6] **109** qui est ensuite déprotégé avec l'amberlite IRN 78 (HO^-) pour former le (Triazole éthylmannose)$_{12}$BU[6] **110** avec un rendement de 96 % (Schéma 43).

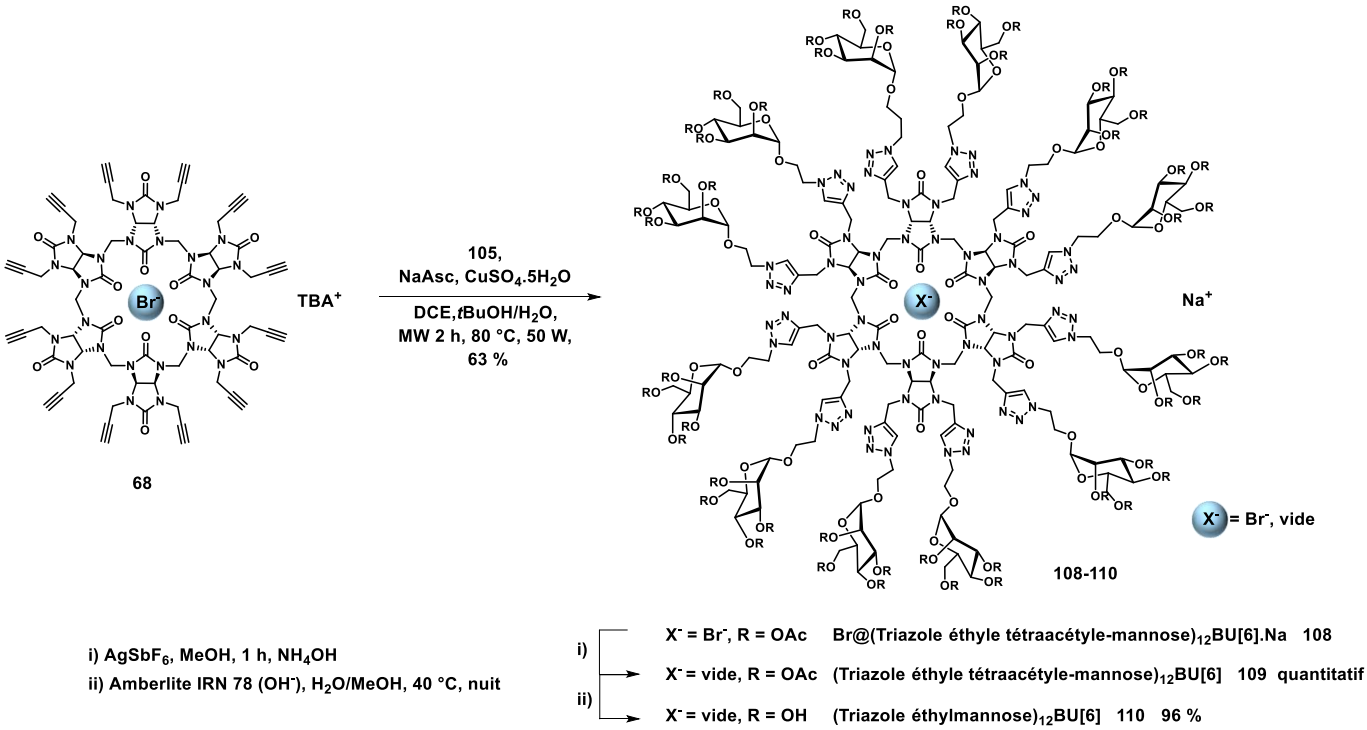


Schéma 43 : Synthèse du (Triazole éthylmannose)$_{12}$BU[6] **110**

Les BU[6] ayant la capacité d'encapsuler un anion à l'intérieur de leur cavité, nous avons voulu étudier si la nature de l'anion pouvait jouer un rôle sur l'activité biologique. Le composé **110** a été solubilisé dans l'eau et l'ajout d'1 eq de sel de TBAX (X = I, Br, Cl) a permis d'obtenir l'I@(Triazole éthylmannose)$_{12}$BU[6].TBA **111**, le Br@(Triazole éthylmannose)$_{12}$BU[6].TBA **112** et le Cl@(Triazole éthylmannose)$_{12}$BU[6].TBA **113** de manière quantitative (Schéma 44).

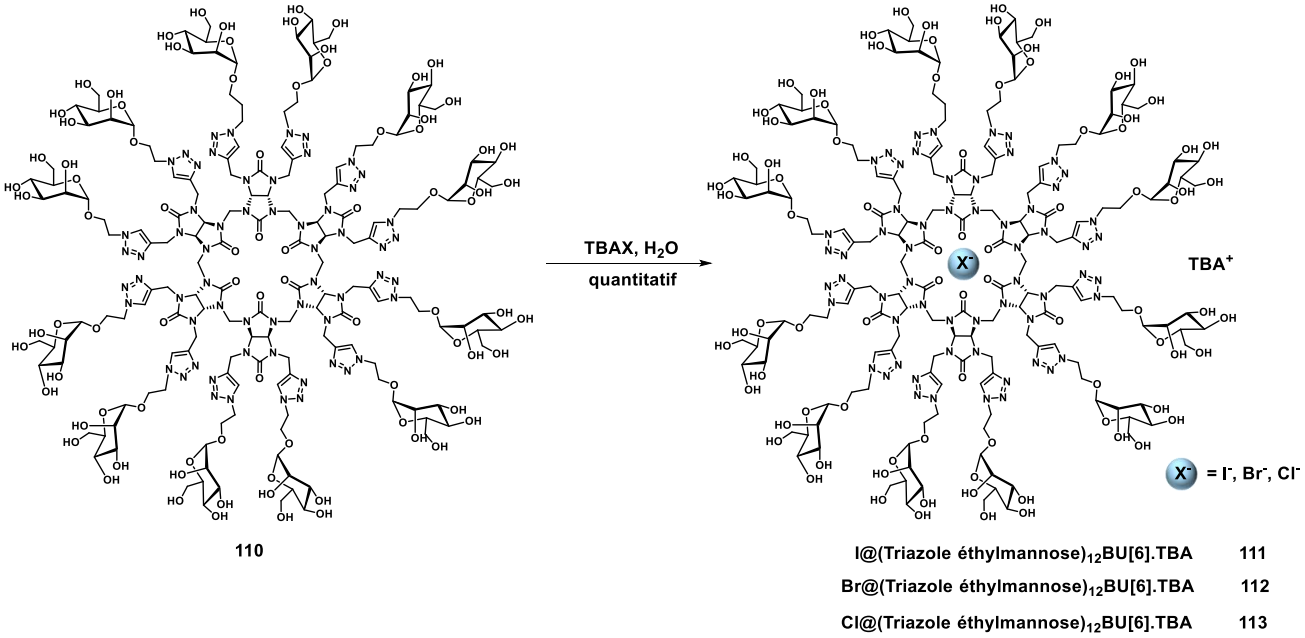


Schéma 44 : Complexation des BUs **111**, **112** et **113**

La complexation du produit **110** avec les différents sels de TBAX (X = I, Br, Cl) est visible en RMN ^{1}H, conduisant au déplacement chimique des protons CH à 6,02, 5,83 et 5,73 ppm pour **111**, **112** et **113** respectivement. Cependant, le produit **113** a un déplacement chimique de ses protons CH identique à celui du produit **110**. La complexation de **110** s'effectue dans l'eau, il est possible que les ions chlorures et l'eau soient en compétition expliquant un déplacement chimique des CH identique entre les produits **110** et **113**. Un résultat similaire avait été observé lors de la complexation des AllylsBUs où l'ion chlorure et le DMSO étaient en compétition, montrant qu'ils avaient une constante d'affinité pour le BU[6] équivalente.[93]

La constante d'association du composé **110** avec l'ion iodure a été mesurée par ITC. Un ratio molaire de 0,82 est obtenu, donc le composé **110** forme bien un complexe de stœchiométrie 1:1 avec l'ion iodure, et a un K_a = 8,0x 10^5 M^{-1}. Il est 4 fois plus affin pour l'ion iodure que le composé **90** (K_a = 1,5x 10^5 M^{-1}) et le composé **93** (K_a = 2,1x 10^5 M^{-1}).

d) Fonctionnalisation de glycolurils divalent et tétravalent avec un dérivé du mannose

Pour étudier l'importance de la multivalence, deux plateformes de valence de 2 et 4 ont été préparées.

i) Glycoluril divalent

Une réaction de chimie click est effectuée sur le glycoluril **64** en présence de l'azido mannose **105** pour conduire au (Triazole éthyle tétraacétyle-α-mannose)$_2$Glycoluril **114** avec un rendement de 89 %. Ensuite les fonctions alcools sont déprotégées avec l'amberlite IRN 78 (HO^-) pour former le (Triazole éthylmannose)$_2$Glycoluril **115** avec un rendement de 96 % (Schéma 45). Une plateforme multivalente **115** avec une valence de 2 est ainsi obtenue.

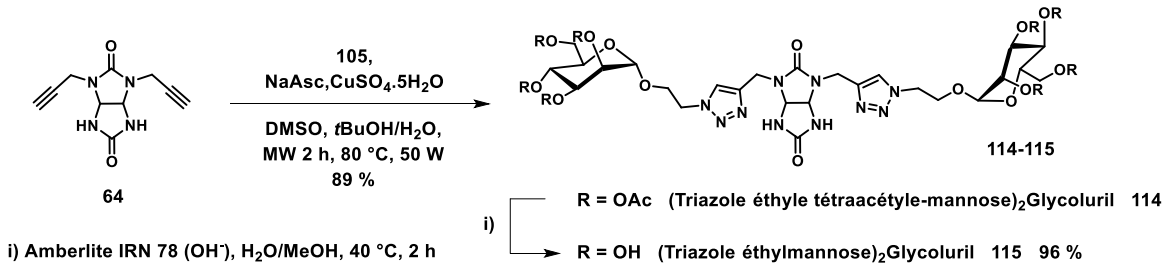


Schéma 45 : Synthèse du (Triazole éthylmannose)$_2$Glycoluril **115**

ii) Glycoluril tétravalent

Pour obtenir une plateforme multivalente avec une valence de 4, le tétrapropargylglycoluril **116** a été préparé par traitement du glycoluril avec l'hydrure de sodium suivi d'une alkylation avec le bromure de propargyl pour conduire au glycoluril **116** avec un rendement de 43 % (Schéma 46).

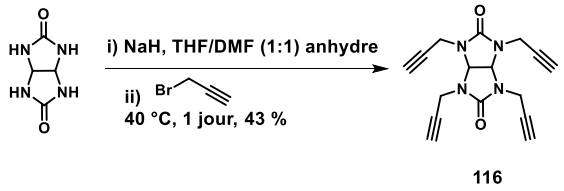


Schéma 46 : Synthèse du tétrapropargylGlycoluril **116**

Le glycoluril **116** est ensuite fonctionnalisé avec l'azido mannose **105** par réaction de chimie click conduisant au (Triazole éthyle tétraacétyle-mannose)$_4$Glycoluril **117** avec un rendement de 41 %. Les fonctions alcools sont ensuite déprotégées pour conduire au (Triazole éthylmannose)$_4$Glycoluril **118** (Schéma 47).

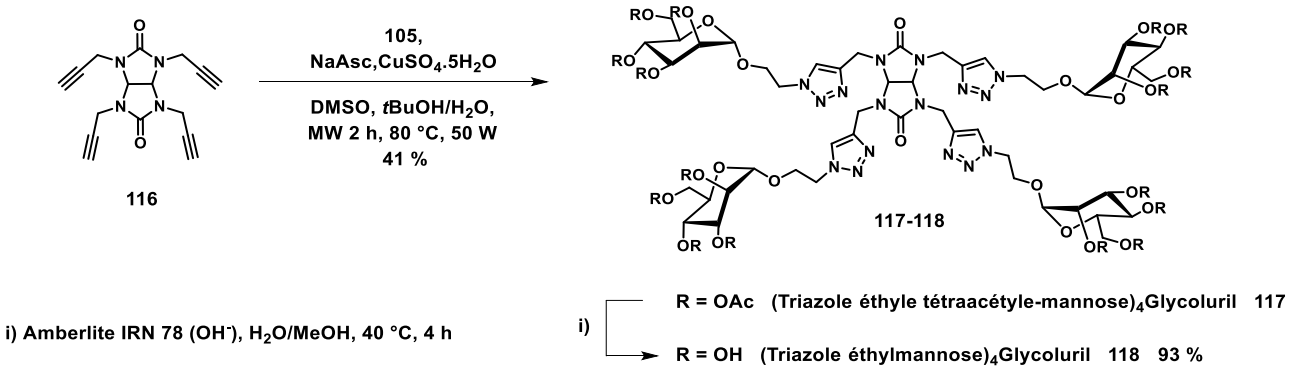


Schéma 47 : Synthèse du (Triazole éthylmannose)$_4$Glycoluril **118**

Disposant des différentes plateformes **115**, **118**, **107**, **110**, **111**, **112** et **113** de valences 2, 4, 8 et 12, leur pouvoir d'inhibition pour FimH a été évalué. Leurs activités biologiques seront comparées à celle du monomère **120** préparé selon le Schéma 48.

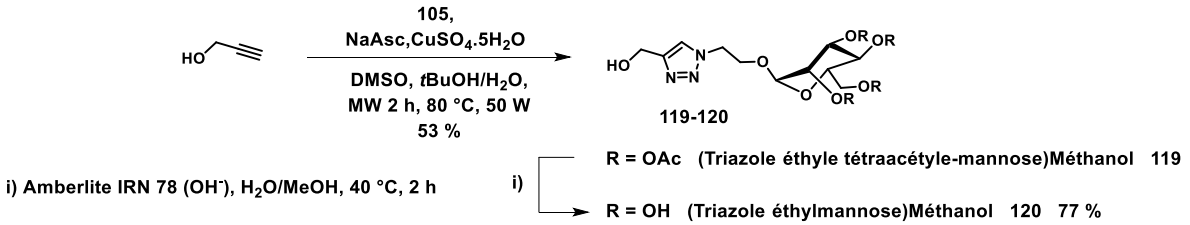


Schéma 48 : Synthèse du monomère **120**

Une réaction de CuAAC est effectuée sur l'alcool propargylique en présence de l'azido mannose **105** pour former le (Triazole éthyle tétraacétyle-mannose)Méthanol **119** avec un rendement de 53 %, puis une étape de déprotection des fonctions alcools a permis l'obtention du (Triazole éthylmannose)Méthanol **120** avec un rendement de 77 %.

2.4) Résultats biologiques des bambusurils

Un test d'hemagglutination de FimH a été effectué par le Pr. S. Vincent, en présence des plateformes fonctionnalisées avec un dérivé du mannose que nous avons préparées. Lors des tests, la MIC a été mesurée, ainsi que RP déterminant l'efficacité de la plateforme multivalente par rapport au monomère et RP/N déterminant l'efficacité de chaque ligand présent sur la plateforme (Figure 41).

Les résultats montrent que le glycoluril **115** avec une valence de 2 (MIC = 125 µM) et le glycoluril **118** avec une valence de 4 (MIC = 15,6 µM) sont 2 fois et 16 fois plus actifs que le monomère **120** (MIC = 250 µM). Le bambusuril **107** de valence 8 (MIC = 3,9 µM), améliore l'inhibition de FimH d'un facteur 64 par rapport au monomère **120**. Les bambusurils **110**, **111**, **112** et **113** de valence 12 (MIC = 7,8 µM), sont 30 fois plus efficace que le monomère **120** pour l'inhibition de FimH. De plus, nous constatons que la nature de l'anion à l'intérieur de la cavité des BU[6] n'influence pas l'affinité du glycoBU pour FimH car quel que soit la nature de l'anion encapsulé (I, Br ou Cl), les résultats biologiques sont similaires au glycoBU **110** non complexé.

L'inhibiteur de FimH le plus efficace est le bambusuril **107** possédant 8 unités mannose. Chaque dérivé mannose présent sur le bambusuril **107** augmente l'affinité d'un facteur 8. Dans ce cas, le bras espaceur et la conformation des ligands d'intérêts doivent mieux s'associer à FimH que pour les autres plateformes multivalentes notamment celles de valence 12.

En comparant l'activité biologique de nos glycoBUs par rapport au glycoFullerène reporté, nous observons que le bambusuril **107** avec une valence plus faible que le glycoFullerène, présente une MIC du même ordre de grandeur et une meilleure efficacité (ratio 64 pour le BU[4] contre 29 pour le glycoFullerène).[119b] En revanche, pour les glycoBU[6] ayant la même valence que le glycoFullerène, la MIC obtenue est 2 fois plus élevée et l'efficacité des ligands sur le BU est similaire à celle des fullerènes.

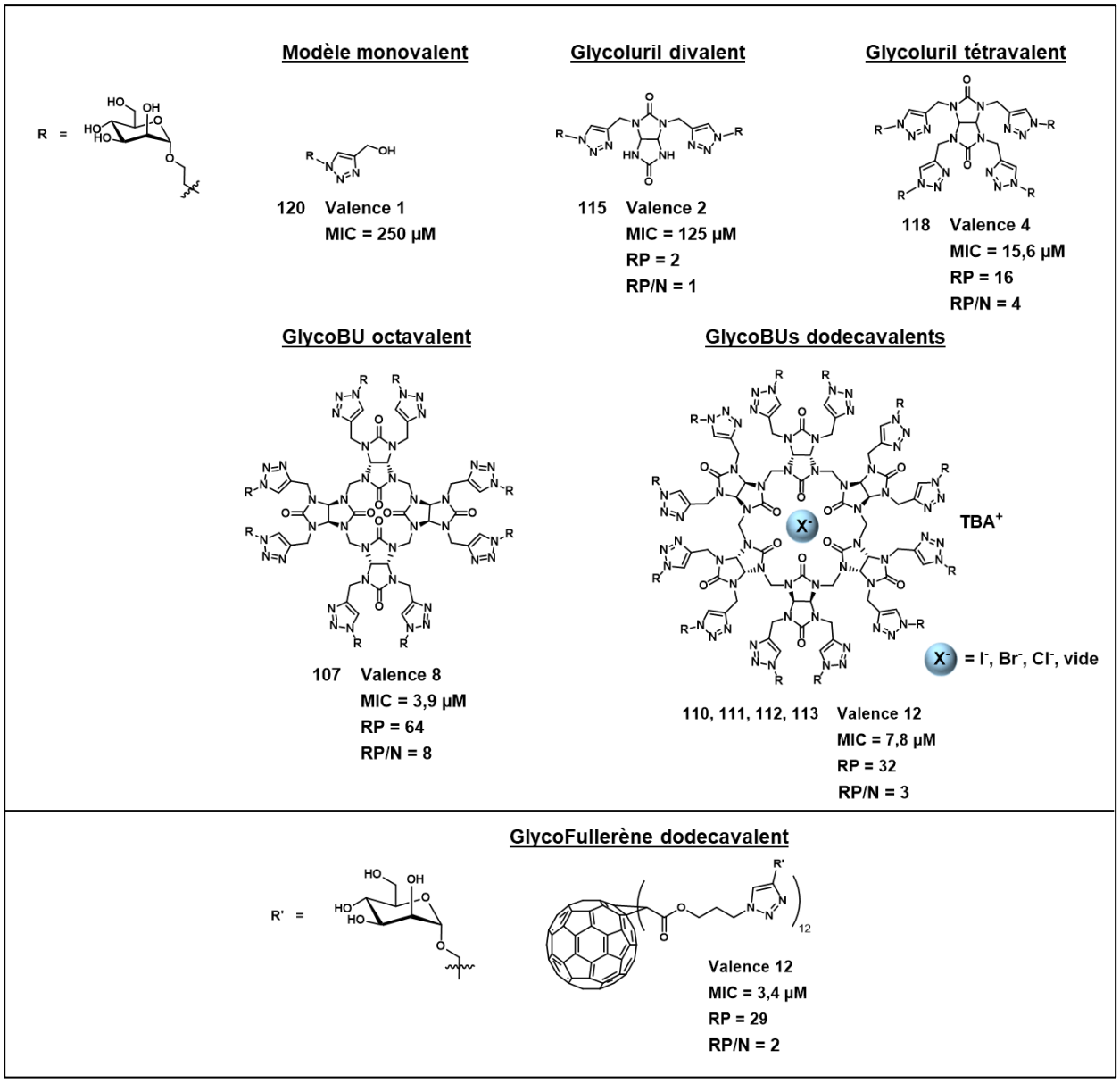


Figure 41 : Résultats d'inhibition de FimH en présence des glycolurils **115** et **118** et des glycoBUs **107**, **110**, **111**, **112** et **113**

D'après ces premiers résultats biologiques, nous constatons un effet de multivalence de nos plateformes et de leur affinité pour FimH. Ces résultats montrent l'importance de la topologie de la plateforme qui va permettre aux ligands d'intérêts de mieux s'associer avec le récepteur. Avec les glycoBUs, un palier d'efficacité semble être atteint à partir de 8 unités mannose.

Les MIC obtenues pour les glycoBUs sont de l'ordre du µM. Afin d'améliorer l'activité biologique des glycoBUs pour FimH, la synthèse d'un nouveau dérivé mannose a été envisagée.

2.5) Synthèse de nouveaux mannoseBambusurils

Pour améliorer la MIC de nos composés, nous avons envisagé de préparer un nouveau dérivé mannose **121** (Schéma 49) composé d'un groupement aryle pour mimer les inhibiteurs monomériques qui avaient une bonne affinité pour FimH.

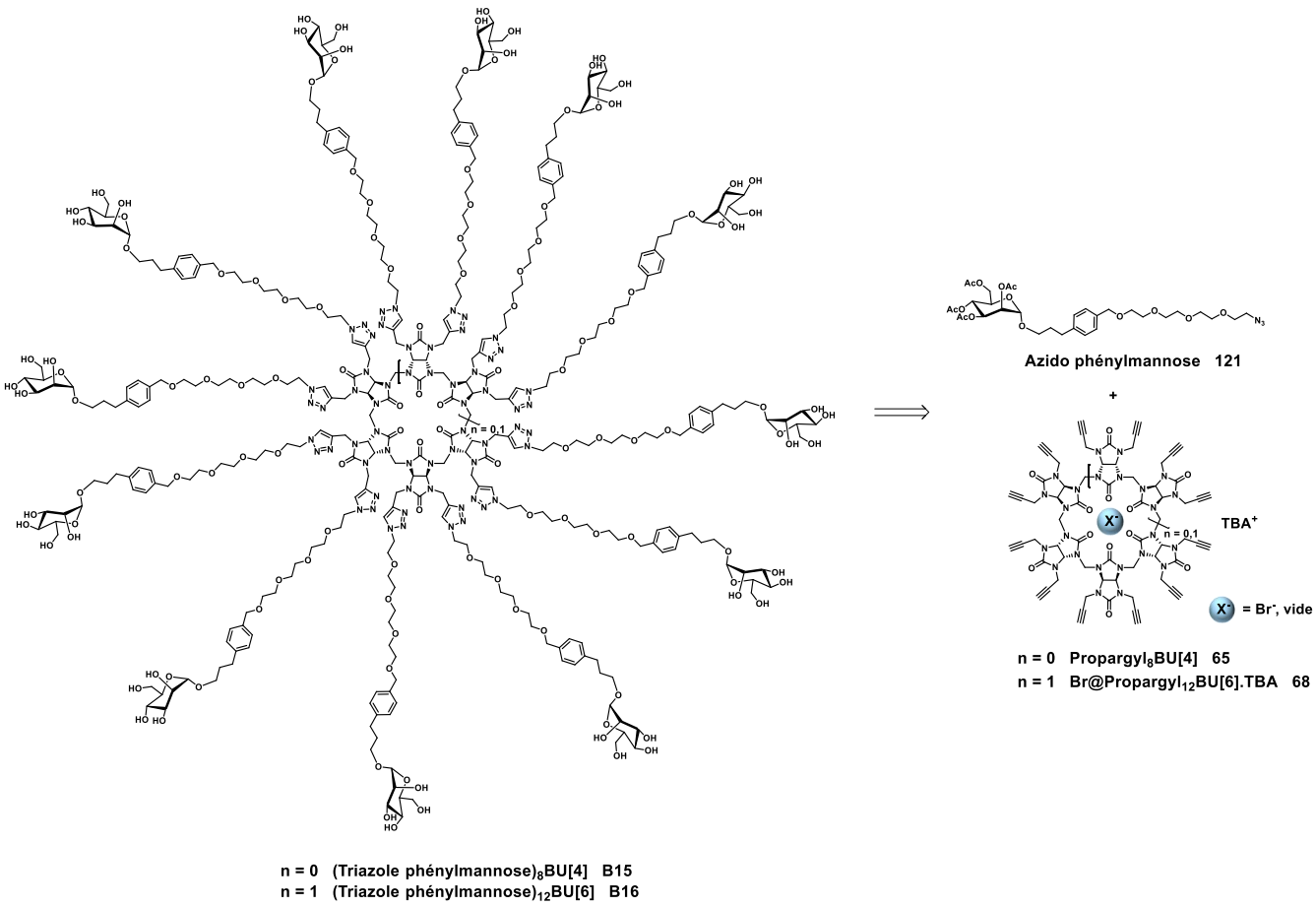


Schéma 49 : Rétrosynthèse des nouveaux mannoseBUs

Pour synthétiser ces nouveaux glycoBUs, il faut donc préparer l'azido mannose **121**, 4 stratégies différentes ont été envisagées.

- 1ère stratégie

Le mannose **121** peut être préparé par une réaction de métathèse croisée entre le mannose allylique **122** et le 4-(hydroxyméthyl)styrène **123** qui peut être suivie d'une *O*-alkylation entre l'hydroxyméthyl phénylmannose et l'azido(PEG)$_4$OTs **124** (Figure 42).

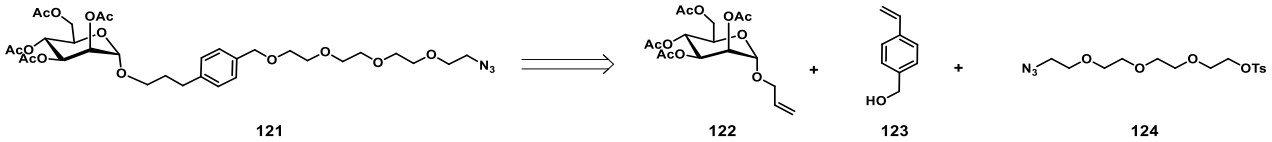


Figure 42 : Rétrosynthèse du mannose **M0** par métathèse croisée

Le mannose allylique **122** est obtenu à partir d'une réaction entre le mannose pentaacétate et l'alcool allylique en présence de $BF_3.Et_2O$ avec un rendement de 70 %.[121] Une réaction de substitution nucléophile du chlorure 4-vinylbenzyl avec NaOH et le bromure *N*-héxadecyltriméthyl ammonium conduit au 4-(hydroxyméthyl)styrène **123** avec un rendement de 89 %.[122]

[121] J. A. Himanen, P. M. Pihko, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, *2012*, 3765–3780

[122] Y. Gao, C. He, F.-L. Qing, *J. Polym. Sci. A Polym. Chem.* **2011**, *49*, 5152–5161

Une réaction de métathèse croisée entre les composés **122** et **123** est effectuée en présence du catalyseur Hoveyda Grubbs II pour former le produit **125** avec un rendement de 20 % (Schéma 50).

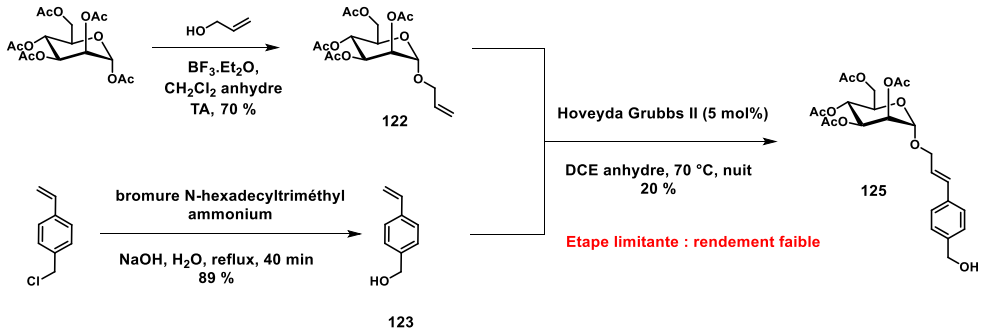


Schéma 50 : Synthèse du mannose **125**

Au vu de la faible quantité de produit **125** obtenue par métathèse croisée (≈ 20 mg), et sachant que pour fonctionnaliser les bambusurils environ 300 mg de mannose **121** seront nécessaires. L'étape limitante étant la réaction de métathèse, une autre synthèse a été envisagée.

- 2ème stratégie

Une nouvelle voie de synthèse du mannose **121** a été envisagée faisant intervenir l'alcool benzylique protégé **126** qu'il a fallu synthétiser (Figure 43).

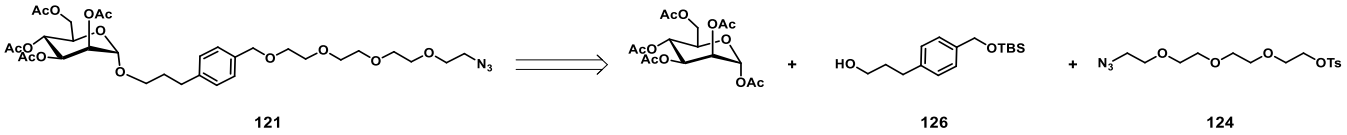


Figure 43 : Rétrosynthèse du mannose **121** par *O*-glycosylation

La première étape consiste à protéger le 4-iodobenzèneméthanol en éther *t*butyldiméthylsilyl **127**.[123] Puis un couplage de Sonogashira est effectué entre le composé **127** et l'alcool propargylique en présence du $PdCl_2(PPh_3)_2$ dans le THF pour former le produit **128** avec un rendement de 57 %.[124] L'hydrogénation du composé **128** en présence de Pd/C, conduit au produit monoprotégé **129** et au diol **130** avec des rendements de 10 % et 30 % respectivement. Avant d'optimiser l'étape d'hydrogénation, la réaction de couplage entre le composé **129** et le mannose pentaacétate a été testée, mais le $BF_3.Et_2O$ déprotège le TBS et un mélange de produits **131** et **132** est obtenu (Schéma 51).

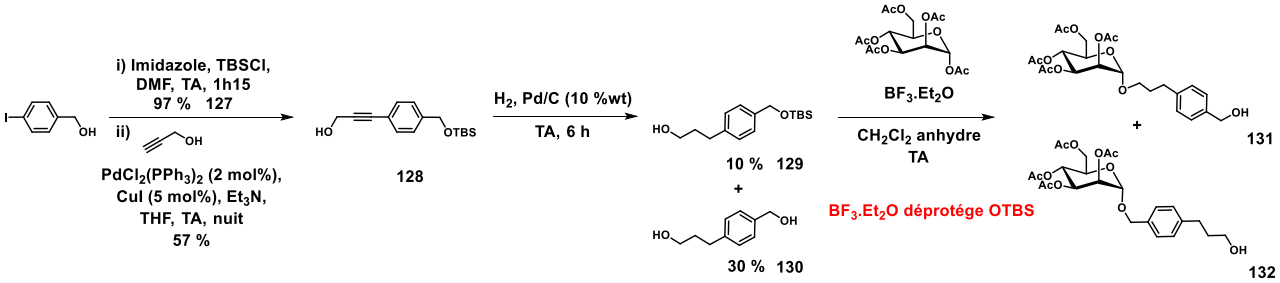


Schéma 51 : 2ème stratégie pour synthétiser **121**

[123] T. Sato, K. Sugimoto, A. Inoue, S. Okudaira, J. Aoki, H. Tokuyama, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 4323–4326

[124] K. Murai, N. Shimizu, H. Fujioka, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 12530–12533

Cette voie de synthèse conduit à un mélange de produits **131** et **132**. Il faudrait donc trouver un groupement protecteur efficace qui ne se déprotège pas avec $BF_3.Et_2O$. Parallèlement, une troisième stratégie a été testée.

- 3ème stratégie

Pour éviter la déprotection de l'alcool **129** lors du couplage du 4-iodobenzèneméthanol avec le mannose, l'alcool est remplacé par un atome de brome pour former le 4-propanol bromobenzyle **133** qu'il a fallu synthétiser (Schéma 52).

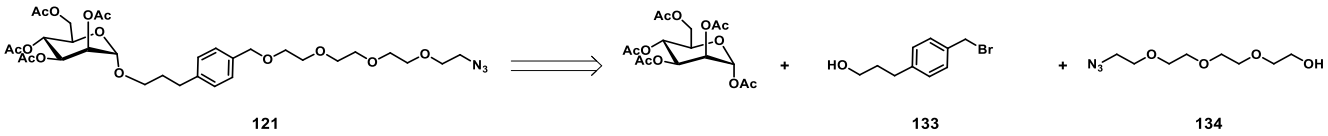


Schéma 52 : Rétrosynthèse du mannose **121** par *O*-glycosylation

Une réaction d'Appel sur le 4-iodobenzèneméthanol en présence du dibromoéthane conduit au produit **135** avec un rendement de 80 %.[125] Le couplage de Sonogashira est réalisé sur le composé **135** en présence de l'alcool propargylique, mais il s'effectue sur l'atome d'iode et de brome pour conduire au produit **137** difonctionnalisé par deux groupements alcools propargyliques (Schéma 53).

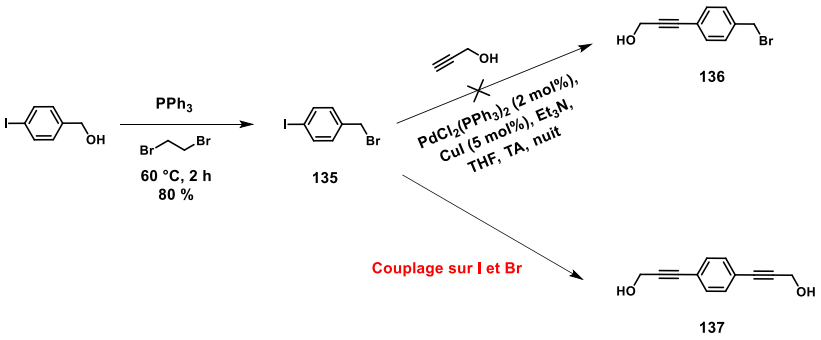


Schéma 53 : 3ème stratégie pour synthétiser **121**

Cette voie de synthèse ne conduit pas au produit **136**. Son utilisation nécessiterait l'emploi d'un catalyseur au palladium sélectif pour l'atome d'iode. Une dernière voie de synthèse a été considérée.

- 4ème stratégie

Cette stratégie est identique à la 3ème stratégie, sauf que la synthèse du composé **133** est différente et nécessite la préparation du composé **139** (Schéma 54).

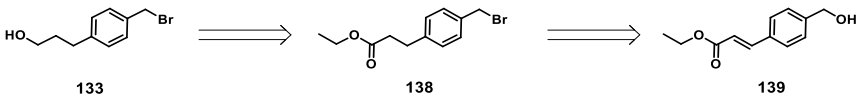


Schéma 54 : Rétrosynthèse du produit **133**

Un couplage de Heck est effectué entre le 4-bromobenzèneméthanol et l'acrylate d'éthyle pour former **139**. Puis une réaction d'Appel suivie d'une hydrogénation de **139** conduits au produit **138**. Le produit **133** est obtenu après une réduction de l'ester du composé **138**. Cette synthèse est actuellement en cours de développement au laboratoire et est effectuée par E. Viola (stagiaire M2).

[125] J. Chen, J.-H. Lin, J.-C. Xiao, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 3061–3064

3) Nouveaux glycoBambusurils pour inhiber les glycosidases

3.1) Rôle des glycosidases

Les glycosidases (ou glycoside hydrolases) sont des enzymes qui catalysent l'hydrolyse sélective de la liaison glycosidique des polysaccharides et des glycoconjugués. Par exemple le lactose est transformé β-galactose et β-glucose sous l'action de la lactase (Schéma 55).

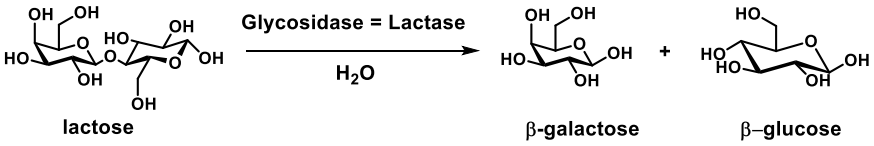


Schéma 55 : Rôle des glycosidases

Les glycosidases sont impliquées dans de nombreux phénomènes biologiques tels que la digestion des polysaccharides, la maturation des glycoprotéines ou le catabolisme des polysaccharides et des glycoconjugués. Cependant, un dysfonctionnement de glycosidases conduit à certaines maladies dont le diabète et la maladie de Gaucher par exemple.

3.2) Inhibiteurs de glycosidases reportés dans la littérature

Les inhibiteurs de glycosidases sont utilisés pour traiter les maladies auto-immunes comme le diabète, les maladies lysosomales telles que la maladie de Gaucher et la maladie de Fabry.[126] Ils miment la structure du monosaccharide ou du polysaccharide provenant de sources naturelles ou de sources synthétiques. La plupart des inhibiteurs de glycosidases sont des monosaccharides où un atome du squelette principal a été modifié. Par exemple, la fonction acétal peut être remplacée par une amine secondaire pour former un iminosucre (Figure 44 a).

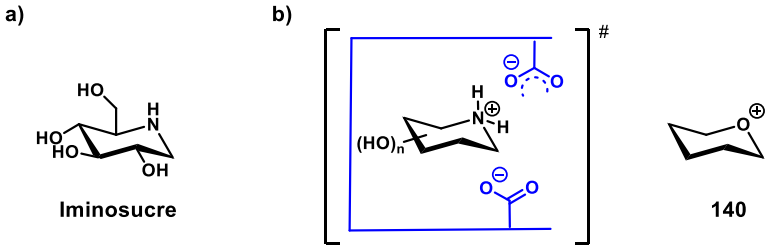


Figure 44 : Structure d'un iminosucre (a) et iminosucre mimant l'état de transition des glycosides (b)

Les iminosucres sont des molécules polyhydroxylées, comportant un atome d'azote endocyclique. A pH physiologique, l'atome d'azote est sous forme protoné (Figure 44 b).[127] Les iminosucres peuvent mimer la structure cyclique polyhydroxylée ainsi que la charge positive de l'ion oxocarbénium des glycosides **140**. La capacité des iminosucres à imiter l'état de transition des réactions catalysées par les glycosidases et les glycosyltransférases est responsable de leur pouvoir inhibiteur envers les enzymes.

[126] N. F. Brás, N. M. Cerqueira, M. J. Ramos, P. A. Fernandes, *Expert Opin. Ther. Patents* **2014**, *24*, 857–874
[127] M. Bols, *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 1–8

La découverte de la nojirimycine (NJ) (Figure 45), issue d'une souche bactérienne *Streptomyces*, a marqué l'apparition d'une nouvelle classe de sucres, les iminosucres.[128] La NJ possède des propriétés antibiotiques et inhibitrices des α- et β-glucosidases ($IC_{50} \simeq 10$ µM).[129] Cependant, la fonction hydroxyle présente sur le carbone anomérique, lui confère une certaine instabilité.[130] C'est pourquoi des dérivés plus stables comme la déoxynojirimycine (DNJ) ne possédant pas de fonction hydroxyle sur le carbone anomérique ont été développés (Figure 45).[131]

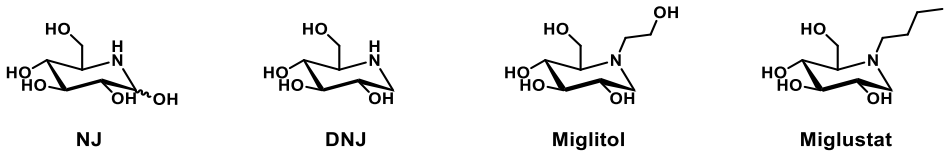


Figure 45 : Structure des NJ, DNJ, Miglitol et Miglustat

A partir de la DNJ, deux composés ont fait leur entrée sur le marché : le miglitol et le miglustat (Figure 45). Le miglitol, commercialisé sous le nom de Glyset™ inhibe les α-glucosidases intestinales, et il est utilisé dans le traitement du diabète de type II.[132] Le miglustat, commercialisé sous le nom de Zavesca™, est utilisé dans le traitement de la maladie de Gaucher de type I en inhibant la synthèse du glucocérébroside pour empêcher son accumulation dans les macrophages.[133]

La structure des inhibiteurs de glycosidases dépend généralement de la structure de l'enzyme. Par exemple les dérivés glucoses et mannoses vont inhiber respectivement les glucosidases et les mannosidases. Des inhibiteurs monovalents de la DNJ substitués par un adamantane, un aryle ont été développés (Figure 46).[134]

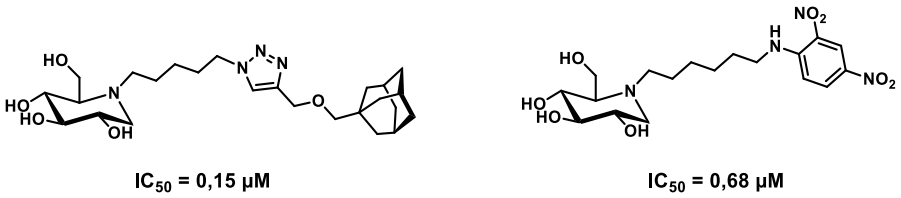


Figure 46 : Inhibiteurs monovalents de glucosidase

Ces composés ont été testés comme inhibiteur de l'α-glucosidase et des IC_{50} de l'ordre du subµM ont été obtenues. Ces dérivés monovalents de la DNJ sont donc de bons inhibiteurs de glucosidases. Cependant, pour améliorer leurs pouvoirs d'inhibitions des glycoclusters ont été synthétisés.

---

[128] S. Inouye, T. Tsuroka, T. Nida, J. Antibiot. **1966**, 19, 288-292

[129] P. Compain, O. R. Martin, Iminosugars: From Synthesis to Therapeutic Applications, John Wiley & Sons, **2007**

[130] S. Inouye, T. Tsuruoka, T. Ito, T. Niida, *Tetrahedron* **1968**, *24*, 2125–2144

[131] a) H. Paulsen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1966**, *5*, 495–510; b) N. Asano, T. Yamashita, K. Yasuda, K. Ikeda, H. Kizu, Y. Kameda, A. Kato, R. J. Nash, H. S. Lee, K. S. Ryu, *J. Agric. Food Chem.* **2001**, *49*, 4208–4213

[132] L. J. Scott, C. M. Spencer, *Drugs*, **2000**, *59*, 521-549

[133] F. M. Platt, G. R. Neises, R. A. Dwek, T. D. Butters, *J. Biol. Chem.* **1994**, *269*, 8362–8365

[134] a) N. Ardes-Guisot, D. S. Alonzi, G. Reinkensmeier, T. D. Butters, C. Norez, F. Becq, Y. Shimada, S. Nakagawa, A. Kato, Y. Blériot, M. Sollogoub, B. Vauzeilles, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 5373-5388; b) A. J. Rawlings, H. Lomas, A. W. Pilling, M. J.-R. Lee, D. S. Alonzi, J. S. S. Rountree, S. F. Jenkinson, G. W. J. Fleet, R. A. Dwek, J. H. Jones, T. D. Butters, ChemBioChem **2009**, *10*, 1101–1105

Ils ont été testés sur les glucosidases, galactosidases et mannosidases, et il s'avère que c'est l'α-mannosidase Jack bean (JBαMan) qui répond le mieux à la multivalence.[135] Les différents glycoclusters vont être exposés ainsi que leurs pouvoirs d'inhibition sur l'α-mannosidase de Jack bean, l'efficacité de la plateforme (RP) et l'effet multivalent de chaque ligand présent sur la plateforme (RP/N).

Une étude a été reportée par l'équipe de S. Gouin sur différentes plateformes multivalentes pour déterminer si l'agencement spatial des ligands avait une influence sur l'inhibition de JBαMan.[136] Des dérivés tétra- et octavalents de la DNJ ont été développés à partir de diverses plateformes telles que glucose **141**, galactose **142**, calix[4]arène **143** et **144**, porphyrine **145**, tréhalose **146** et γ-CD **147** (Figure 47).[136] Ces glycoclusters ont été fonctionnalisés avec un dérivé de la DNJ possédant une longueur de chaîne de 3 carbones (C_3) et leur pouvoir d'inhibition a été testé sur JBαMan.

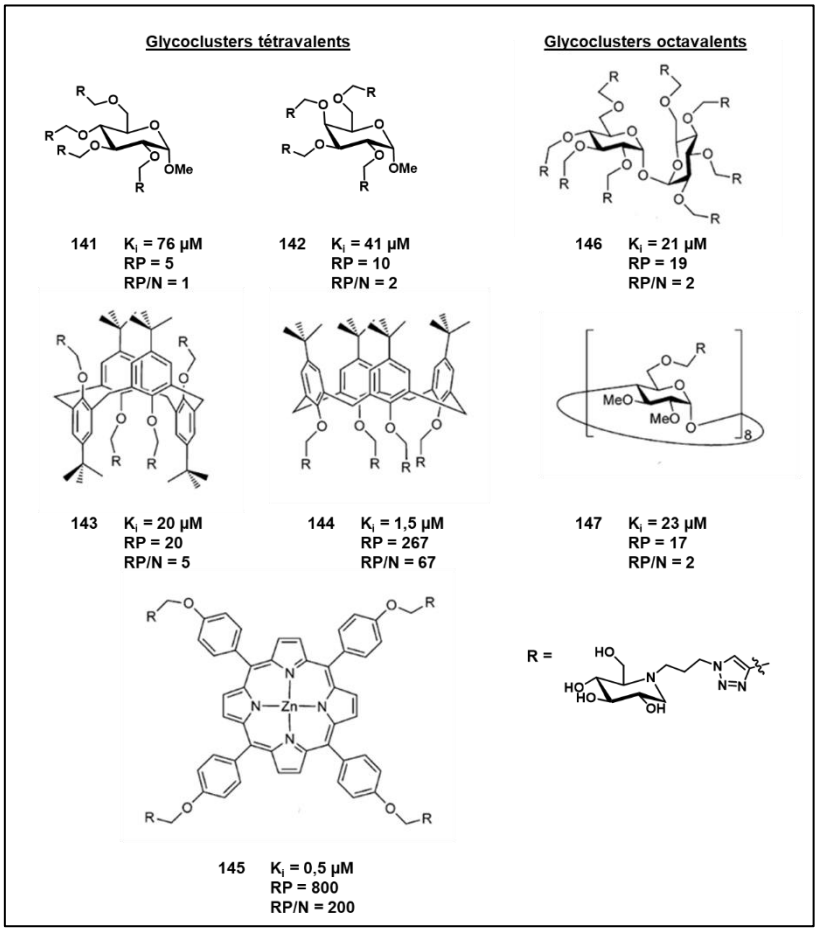


Figure 47 : Pouvoir d'inhibition des différents glycoclusters

Pour les glycoclusters tétravalents, l'influence de l'agencement spatial des ligands est bien notable. Le galactose **142** est 2 fois plus actif que le glucose **141**. Ensuite pour les composés **143** et **144**, deux analogues proches basés sur la plateforme calix[4]arène avec des conformations différentes, le pouvoir d'inhibition du **144** (où les ligands sont du même côté) est 10 fois plus fort que celui du **143**.

[135] P. Compain, A. Bodlenner, *ChemBioChem* **2014**, *15*, 1239–1251

[136] Y. Brissonnet, C. Ortiz Mellet, S. Morandat, M. I. Garcia Moreno, D. Deniaud, S. E. Matthews, S. Vidal, S. Šesták, K. El Kirat, S. G. Gouin, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 18427–18435

Enfin, la porphyrine **145** montre une meilleure inhibition de JBαMan avec un K_i = 0,5 µM, qui est 160 fois plus puissant que le glucose **141**. Avec une valence identique (4), les valeurs de K_i obtenues pour l'inhibition de JBαMan par les glycoclusters **141**, **142**, **143**, **144** et **145**, ont démontré l'importance de l'agencement spatial des ligands. En revanche, l'influence de la présentation spatiale des ligands est moins importante chez les glycoclusters octavalents **146** et **147** qui ont un pouvoir d'inhibition similaire ($K_i \simeq$ 20 µM).

Dans ce cas, l'utilisation d'une plateforme multivalente rigide (exemple porphyrine **145**) a permis d'atteindre l'effet de multivalence le plus fort pour inhiber les α-mannosidases.

L'effet de multivalence a montré des résultats prometteurs dans l'inhibition de JBαMan. C'est pourquoi, l'équipe de P. Compain s'est intéressée à développer d'autres glycoclusters avec des dérivés de la DNJ pour améliorer l'inhibition de JBαMan et atteindre l'ordre du nM. Des dérivés de la DNJ de longueurs de chaînes différentes : 6 carbones pour la $DNJC_6$ **148** et 9 carbones pour la $DNJC_9$ **149** et le $TripodeDNJC_9$ **150** ont été synthétisés. Leur pouvoir d'inhibition a été testé sur JBαMan (Figure 48).[44]

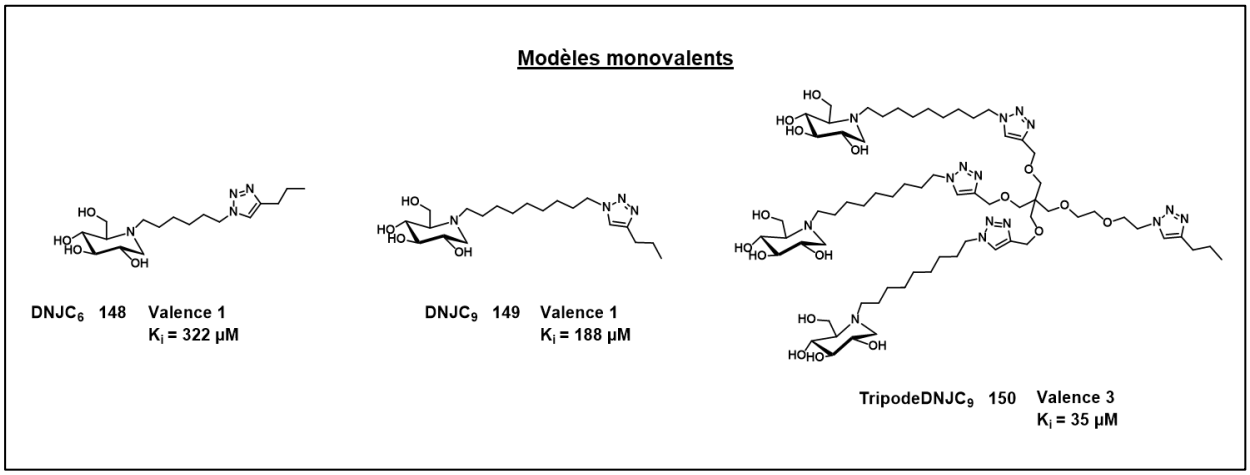
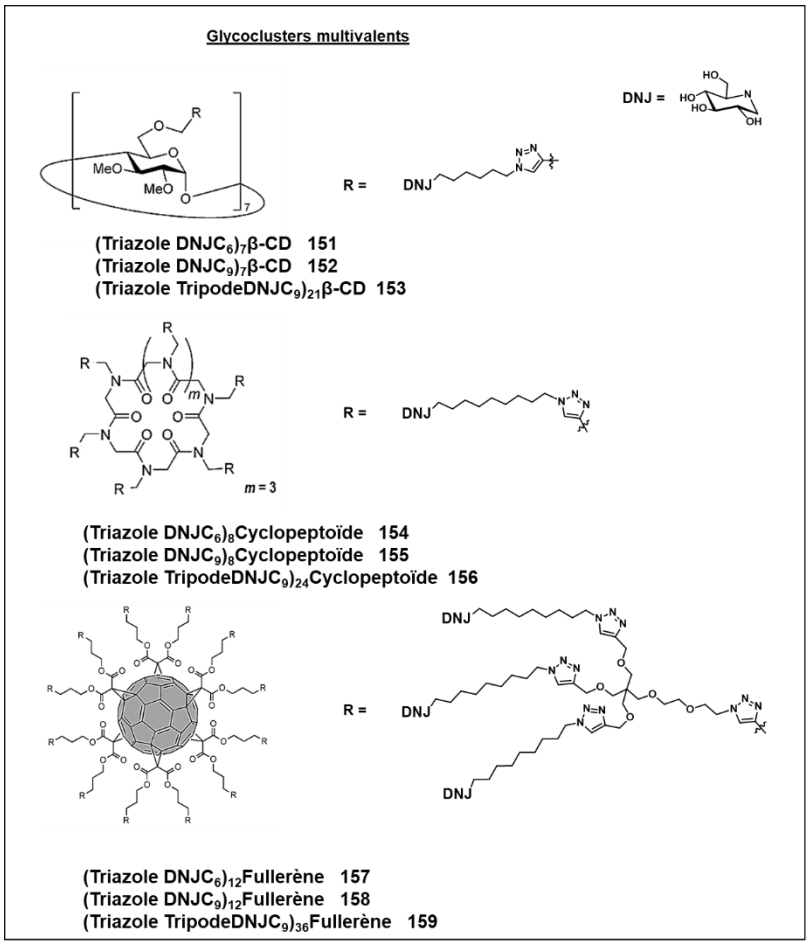


Figure 48 : Constantes d'inhibition des dérivés de la DNJ **148**, **149** et **150** sur JBαMan

Le monomère **150** est un meilleur inhibiteur de JBαMan (K_i = 35 µM) que les monomères **148** (K_i = 322 µM) et **149** (K_i = 188 µM). Les glycoclusters β-CD, cyclopeptoïde et fullerène ont été fonctionnalisés avec des dérivés de la DNJ ($DNJC_6$,$DNJC_9$ et $TripodeDNJC_9$).[44] Leur pouvoir d'inhibition a été testé sur JBαMan et leur efficacité (RP) a été calculée par rapport aux pouvoirs d'inhibition des monomères **148** et **149** ainsi que l'effet multivalent pour chaque ligand présent sur la plateforme (RP/N) (Tableau 15).[137]

[137] a) C. Decroocq, D. Rodríguez-Lucena, V. Russo, T. Mena Barragán, C. Ortiz Mellet, P. Compain, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 13825-13831; b) A. Joosten, J. P. Schneider, M. L. Lepage, C. Tarnus, A. Bodlenner, P. Compain, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, *2014*, 1866–1872; c) J.-F. Nierengarten, J. P. Schneider, T. M. N. Trinh, A. Joosten, M. Holler, M. L. Lepage, A. Bodlenner, M. I. García-Moreno, C. Ortiz Mellet, P. Compain, *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 2483–2492

Tableau 15 : Constante d'inhibition des glycoclusters β-CD, cyclopeptoïde et fullerène fonctionnalisés avec la $DNJC_6$ la $DNJC_9$ et le $TripodeDNJC_9$ sur JBαMan



Entrée	Glycoclusters	Valence	K_i	RP	RP/N
1	β-CD **151**	7	7,7 µM	42	6
2	β-CD **152**	7	0,36 µM	522	75
3	β-CD **153**	21	19 nM	9895	471
4	Cyclopeptoïde **154**	8	21 µM	15	2
5	Cyclopeptoïde **155**	8	8 µM	24	3
6	Cyclopeptoïde **156**	24	37 nM	5081	212
7	Fullerène **157**	12	0,15 µM	2146	179
8	Fullerène **158**	12	99 nM	1899	158
9	Fullerène **159**	36	69 nM	2724	76

Pour le dérivé $DNJC_6$, un effet de multivalence est visible entre la β-CD **151**, le cyclopeptoïde **154** et le fullerène **157**, car la meilleure constante d'inhibition de JBαMan est obtenue avec le fullerène ayant une valence de 12 (Tableau 15 entrées 1, 4 et 7). La fonctionnalisation des glycoclusters **152**, **155** et **158** avec la $DNJC_9$ a permis une meilleure inhibition de JBαMan (Tableau 15 entrées 2, 5, 8). La présentation des ligands joue également un rôle dans l'affinité des glycoclusters, puisque le cyclopeptoïde **155** (valence de 8, K_i = 8 µM) inhibe moins bien JBαMan que la β-CD **152** (valence de 7, K_i = 0,36 µM) et le fullerène **158** (K_i = 99 nM). Un effet de multivalence important est observé avec le fullerène **158** qui est 2000 fois plus actif que le monomère **149** (Figure 48).

La β-CD **153**, le cyclopeptoïde **156** et le fullerène **159** ont été fonctionnalisés avec le $TripodeDNJC_9$ pour améliorer leur affinité pour JBαMan et augmenter leur valence. Le glycoFullerène **159** est le moins efficace (valence de 36, K_i = 69 nM, Tableau 15 entrée 9) par rapport à la β-CD **153** (valence de 21, K_i = 19 nM, Tableau 15 entrée 3) et au cyclopeptoïde **156** (valence de 24 K_i = 37 nM, Tableau 15 entrée 6). La topologie des plateformes a une influence sur l'activité biologique puisque la β-CD **153** est la plus efficace et présente un fort effet de multivalence, elle est 10000 fois plus active que le monomère **150** (Figure 48).

La fonctionnalisation des plateformes multivalentes avec le $TripodeDNJC_9$ a permis d'obtenir des constantes d'inhibitions de l'ordre du nM. Ces résultats mettent en évidence l'importance de la topologie des plateformes qui influence la présentation des ligands et donc l'affinité pour JBαMan.

Pour comprendre l'influence de la longueur de la chaîne alkyle et la présentation des ligands multivalents sur l'inhibition de JBαMan, les interactions multivalentes entre les glycoclusters et JBαMan ont été étudiées. Cette étude a été effectuée sur le cyclopeptoïde fonctionnalisé avec le TripodeDNJC$_9$ et une structure par diffraction des rayons X de l'apo JBαMan avec le glycloCyclopeptoïde a été reportée pour la première fois.[138] La structure cristalline du complexe glycoCyclopeptoïde-JBαMan montre que le glyclocluster viendrait se lier à quatre sites actifs et serait pris en sandwich par deux enzymes JBαMan. L'effet chélate étant le mode d'interaction le plus fort, c'est ce mécanisme de fixation qui serait principalement impliqué lors de l'interaction des glycoclusters avec JBαMan. Pour expliquer la forte affinité de la plateforme pour JBαMan, il faut également prendre en compte les interactions non-spécifiques des glycoclusters avec la surface de l'enzyme. La réduction de l'effet de multivalence pourrait être expliquée par le fait que les petits glycoclusters ne seraient capables de se lier qu'à deux sites actifs et que les gros glycoclusters seraient trop gros pour rentrer à l'intérieur de la cavité. Pour obtenir les meilleures constantes d'inhibition, il faut donc trouver un compromis entre la taille de la plateforme et la multivalence.

Les plateformes multivalentes permettent d'améliorer l'inhibition de JBαMan en présentant plusieurs ligands d'intérêts sur la cible. La topologie ayant une influence sur l'inhibition de JBαMan, nous avons voulu déterminer le pouvoir d'inhibition de nos bambusurils pour le comparer aux plateformes multivalentes connues.

3.3) Nouveaux inhibiteurs de glycosidases : les glycoBambusurils

a) Structure des DNJBambusurils

Les PropargylsBUs **65** et **68** ont été fonctionnalisés avec des dérivés de la DNJ (DNJC$_6$, DNJC$_9$ et TripodeDNJC$_9$) pour conduire aux plateformes **163-175** et ensuite être testés comme inhibiteurs de glycosidases (Schéma 56).

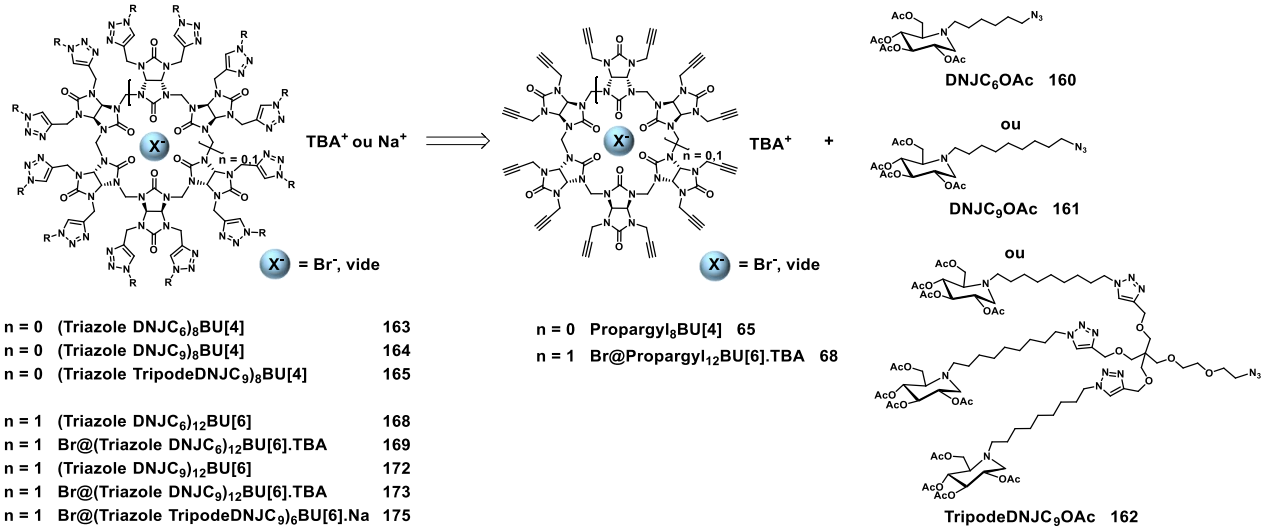


Schéma 56 : Rétrosynthèse des BUs fonctionnalisés avec des dérivés de la DNJ

[138] E. Howard, A. Cousido-Siah, M. L. Lepage, J. P. Schneider, A. Bodlenner, A. Mitschler, A. Meli, I. Izzo, H. A. Alvarez, A. Podjarny, P. Compain, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 8002–8006

Les dérivés de la DNJ **160**, **161** et **162** nous permettrons de déterminer l'influence de la longueur de la chaîne alkyle avec **160** et **161**, ainsi que l'importance de la densité des ligands avec le tripode **162**.

b) Fonctionnalisation du PropargylBU[4] avec les dérivés de la DNJ

Le BU[4] **65** a été fonctionnalisé avec la DNJC$_6$ **160**, DNJC$_9$ **161** et le TripodeDNJC$_9$ **162**. Ce travail a été réalisé en collaboration avec le Dr. J. Rivollier (CEA) et le Dr. J. Schneider (SYBIO, Strasbourg, synthèse des iminosucres **160**, **161** et **162**).

Le BU[4] **65** réagit avec les azidos DNJ **160**, **161** et **162** par réaction de chimie click. Ensuite, les fonctions alcools sont déprotégées avec l'amberlite IRN 78 (OH^-) pour conduire au (DNJC$_6$TriazoleCH$_2$)$_8$BU[4] **163**, (DNJC$_9$TriazoleCH$_2$)$_8$BU[4] **164** et (TripodeDNJC$_9$TriazoleCH$_2$)$_8$BU[4] **165** avec des rendements sur deux étapes de 65 %, 62 % et 26 % respectivement. Les composés **163** et **164** ont une valence de 8 et le composé **165** a une valence de 24 (Schéma 57).

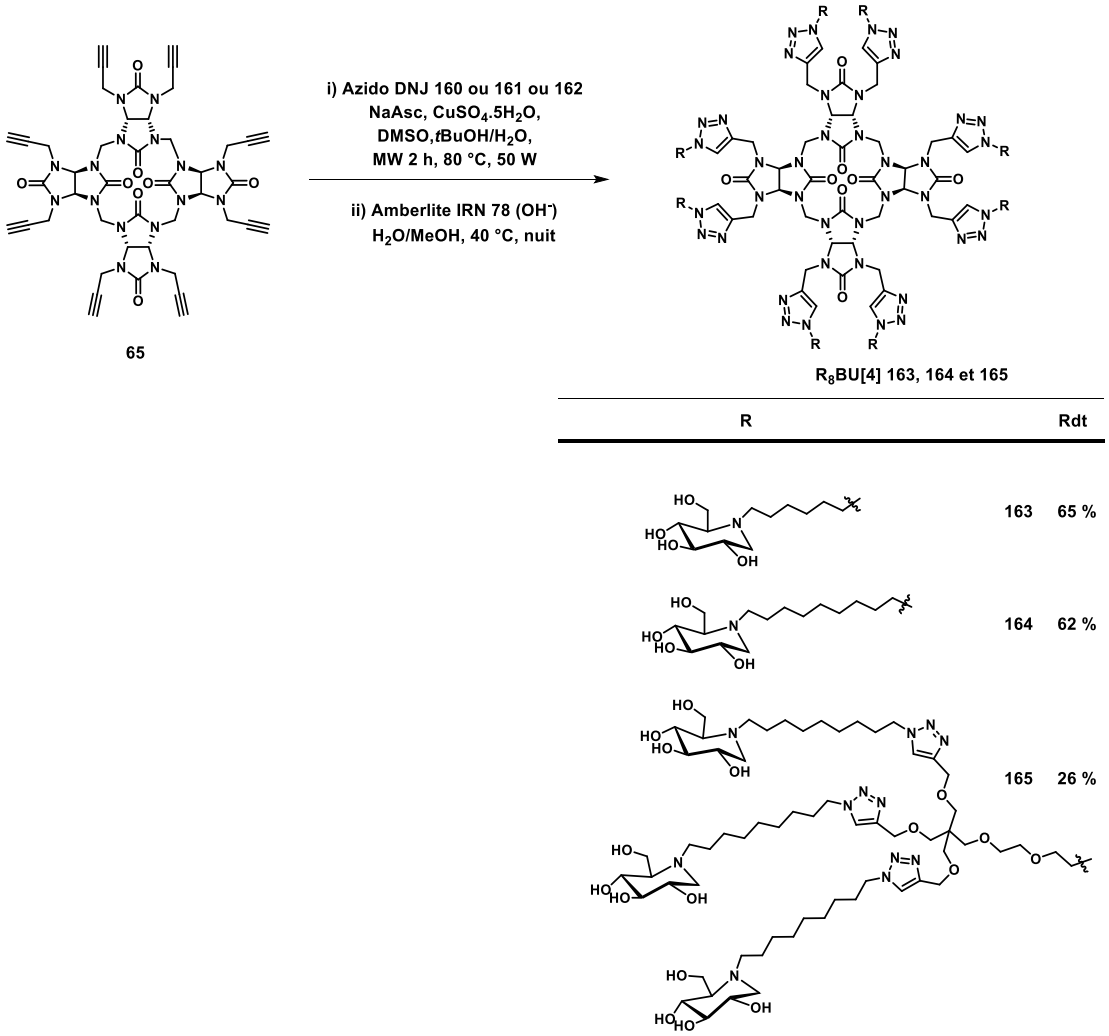


Schéma 57 : Synthèse des glycoBU[4] **163**, **164** et **165**

Le rendement de la réaction entre le composé **65** et le TripodeDNJC$_9$OAcN$_3$ est plus faible car l'encombrement stérique de l'azoture rend plus difficile la perfonctionnalisation du BU[4]. La valence des DNJBU[4] **163**, **164** et **165** a été confirmée par HRMS et MALDI.

c) Fonctionnalisation du PropargylBU[6] avec les dérivés de la DNJ

Pour la fonctionnalisation du Br@BU[6] **68**, les azidos DNJ **160**, **161** et **162** ont été préparés par Yan Liang (SYBIO, Strasbourg) et nous avons ensuite effectué les réactions de chimie click. Pour étudier l'influence de l'anion sur l'inhibition des glycosidases, le BU[6] fonctionnalisé avec la DNJ **160** et **161** a été décomplexé puis recomplexé.

i) Synthèse des DNJC$_6$BU[6] et DNJC$_9$BU[6]

Le Br@BU[6] **68** réagit avec la DNJ **160** par réaction de chimie click pour conduire au Br@(Triazole DNJC$_6$OAc)$_{12}$BU[6].Na **166** avec un rendement de 70 %. Le produit **166** est décomplexé en présence d'AgSbF$_6$ dans le méthanol pour conduire au (Triazole DNJC$_6$OAc)$_{12}$BU[6] **167**, puis les fonctions alcools du composé **167** sont déprotégées avec l'amberlite IRN 78 (OH$^-$) pour former le (Triazole DNJC$_6$)$_{12}$BU[6] **168** (valence de 12) avec un rendement de 94 % (Schéma 58).

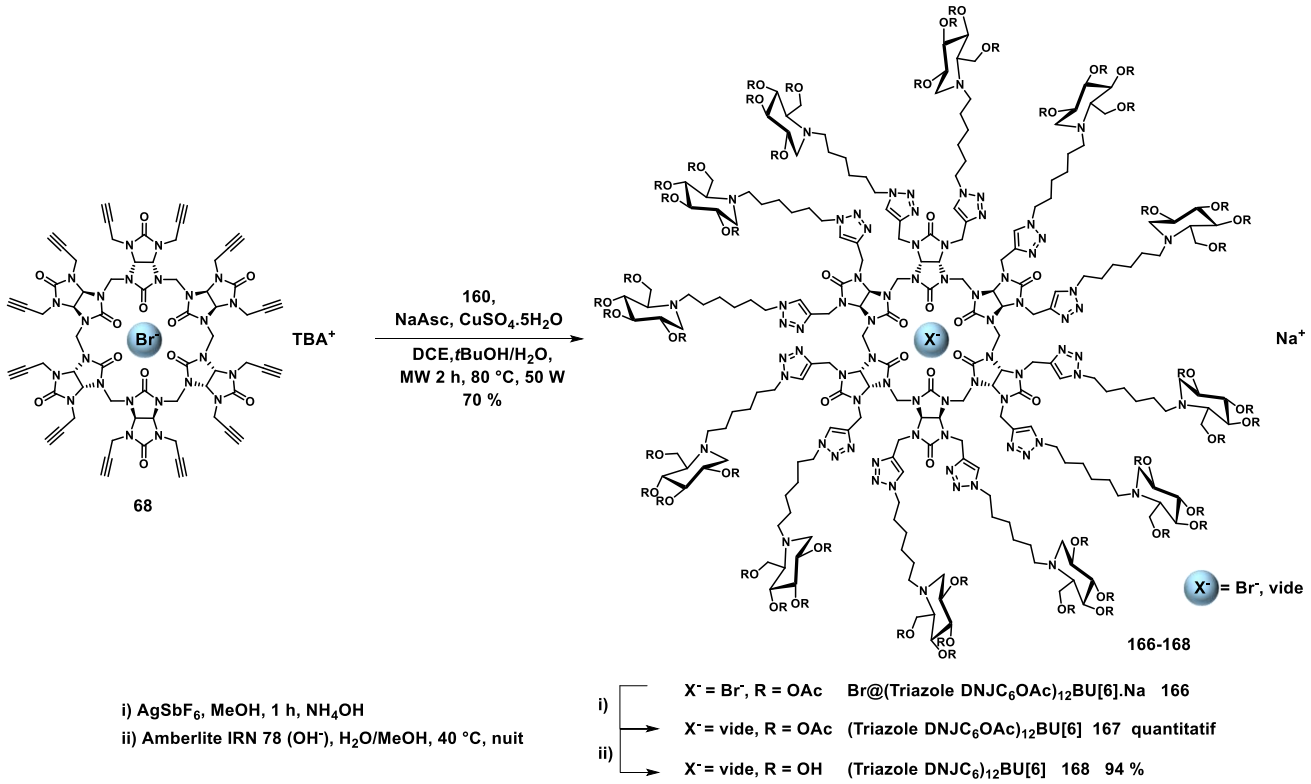


Schéma 58 : Synthèse du (Triazole DNJC6)$_{12}$BU[6] **168**

Selon la même méthode, la réaction de CuAAC entre le Br@BU[6] **68** et la DNJ **161** génère le Br@(Triazole DNJC$_9$OAc)$_{12}$BU[6].Na **170** avec un rendement de 74 %. La décomplexation du produit **170** avec AgSbF$_6$ conduit au (Triazole DNJC$_9$OAc)$_{12}$BU[6] **171**, puis les fonctions alcools du composé **171** sont déprotégées avec l'amberlite IRN 78 (HO$^-$) pour former le (Triazole DNJC$_9$)$_{12}$BU[6] **172** (valence de 12) avec un rendement de 93 % (Schéma 59).

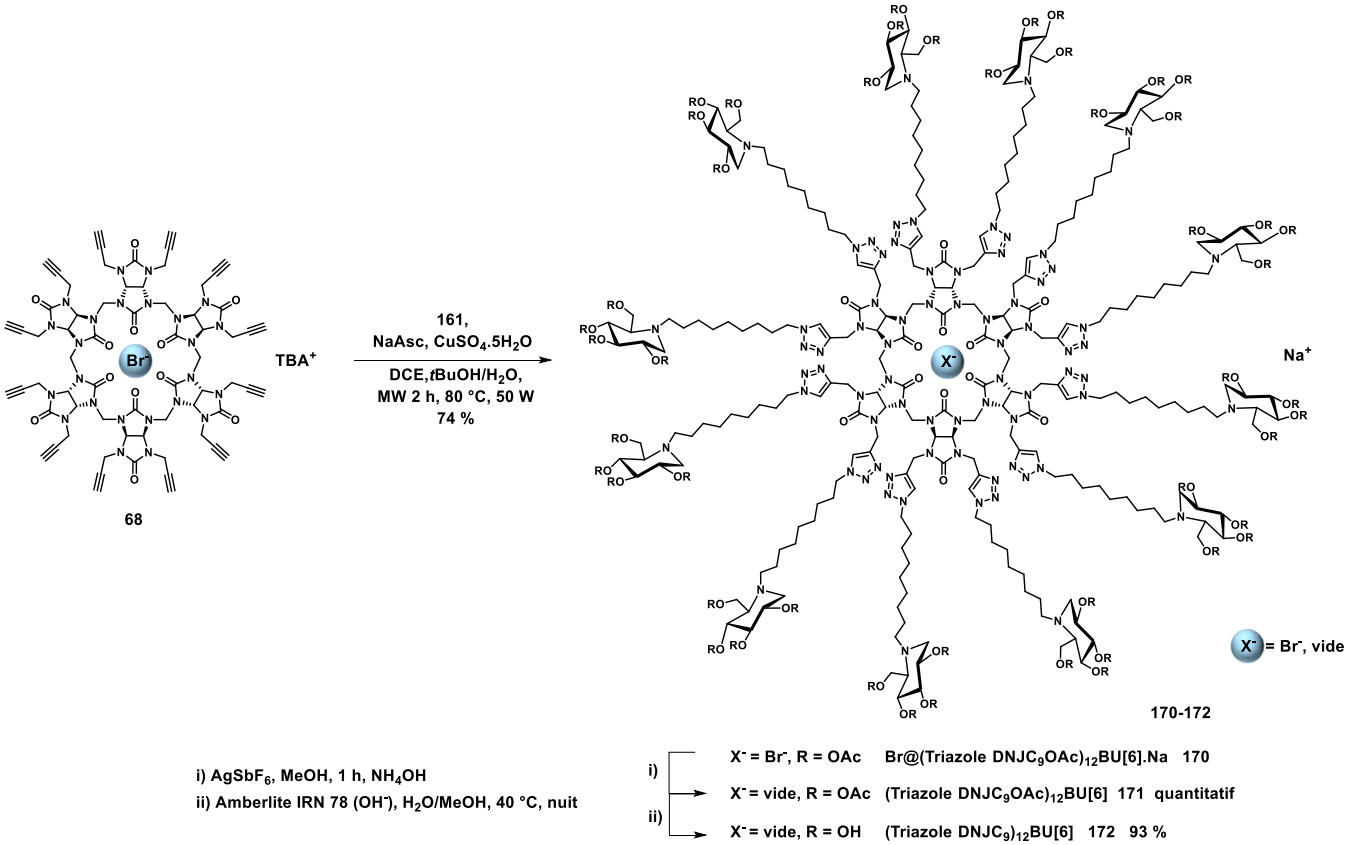


Schéma 59 : Synthèse du (Triazole DNJC$_9$)$_{12}$BU[6] **172**

La valence des BU[6] **168** et **172** a été contrôlée par HRMS, et les analyses RMN ont été effectuées en collaboration avec le Dr. Y. Boulard. Le bambusuril **168** est bien soluble dans l'eau (> 60 g/L), cependant le bambusuril **172** n'est soluble que dans un mélange H_2O/MeOH (6/4).

Le composé **168** étant bien soluble dans l'eau, nous avons mesuré une constante d'association par ITC dans l'eau avec l'ion iodure. Un ratio molaire de 0,83 est obtenu, donc le composé **168** forme un complexe de stœchiométrie 1:1 avec l'ion iodure et a un K_a = 4,8x 10^5 M^{-1}. Il est 2 fois plus affin pour l'ion iodure que le composé **90** (K_a = 1,5x 10^5 M^{-1}) et le composé **93** (K_a = 2,1x 10^5 M^{-1}). Les BU[6] fonctionnalisés avec des sucres (dérivés du glucose, du mannose et de la DNJ) sont affins pour l'ion iodure ($K_a \approx 10^5$ M^{-1}). La nature du sucre et la longueur de la chaîne alkyle ont peu d'influence sur la constante d'association.

ii) Complexation des DNJC$_6$BU[6] et DNJC$_9$BU[6]

Les bambusurils **168** et **172** ont été complexés avec le TBABr (1 eq) pour former respectivement le Br@(Triazole DNJC$_6$)$_{12}$BU[6].TBA **169** et le Br@(Triazole DNJC$_9$)$_{12}$BU[6].TBA **173** (Schéma 60).

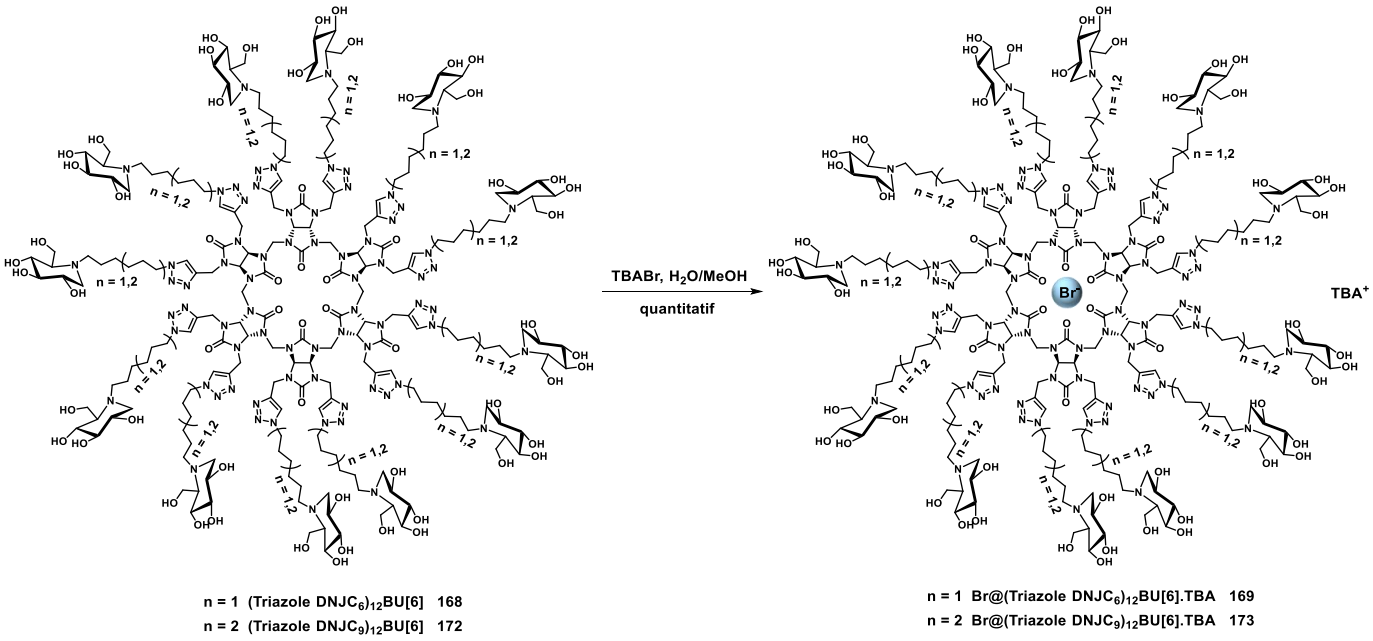


Schéma 60 : DNJBUs **169** et **173** complexés avec TBABr

L'influence de l'anion dans les glycoBU[6] sera étudiée lors des tests d'inhibitions de JBαMan.

iii) Synthèse du TripodeDNJC$_9$BU[6]

La fonctionnalisation du bambusuril **68** avec le TripodeDNJ **162** est effectuée par réaction de chimie click conduisant au Br@(Triazole TripodeDNJC$_9$OAc)$_6$BU[6].Na **174** avec un rendement de 84 %. Ensuite, les fonctions alcools sont déprotégées pour former le Br@(Triazole TripodeDNJC$_9$)$_6$BU[6].Na **175** (Schéma 61).

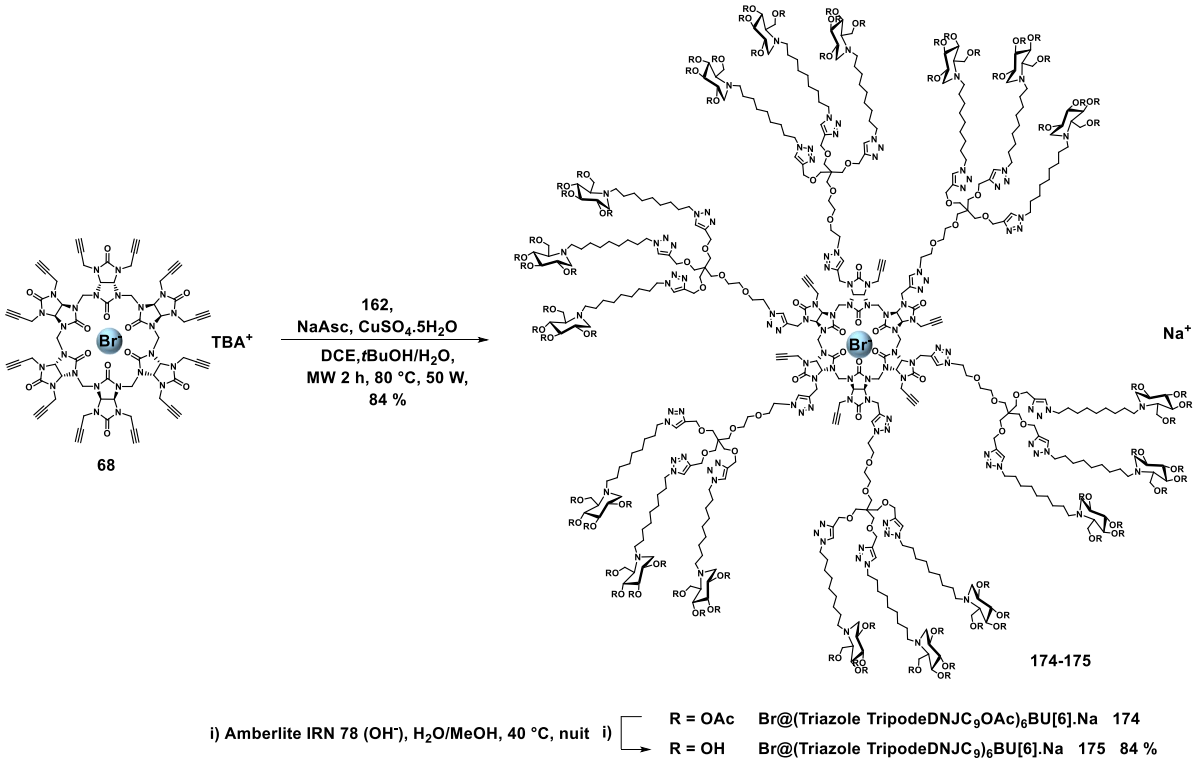


Schéma 61 : Synthèse du Br@(Tripode TripodeDNJC$_9$)$_6$BU[6].Na **175**

Le produit **175** possède 6 Tripodes et 6 alcynes. Cette structure correspond à un exemple car les analyses ne permettent pas de savoir où se trouvent exactement les fonctions tripodes.

Dans les mêmes conditions opératoires que pour les azidos DNJ **160** et **161**, la réaction de chimie click du bambusuril **68** avec l'azido DNJ **162** conduit à sa fonctionnalisation partielle. L'analyse MALDI a confirmé la fixation de seulement 6 Tripodes sur le composé **68**. Le produit **175** a une valence de 18 et est soluble dans un mélange H_2O/MeOH (50/50).

Pour introduire un nombre plus important de Tripodes sur le bambusuril **68**, le temps de réaction de la chimie click a été augmenté jusqu'à 9 h pour conduire au Br@(Triazole TripodeDNJC$_9$OAc)$_{10}$BU[6].Na **176** (Schéma 62, structure hypothétique).

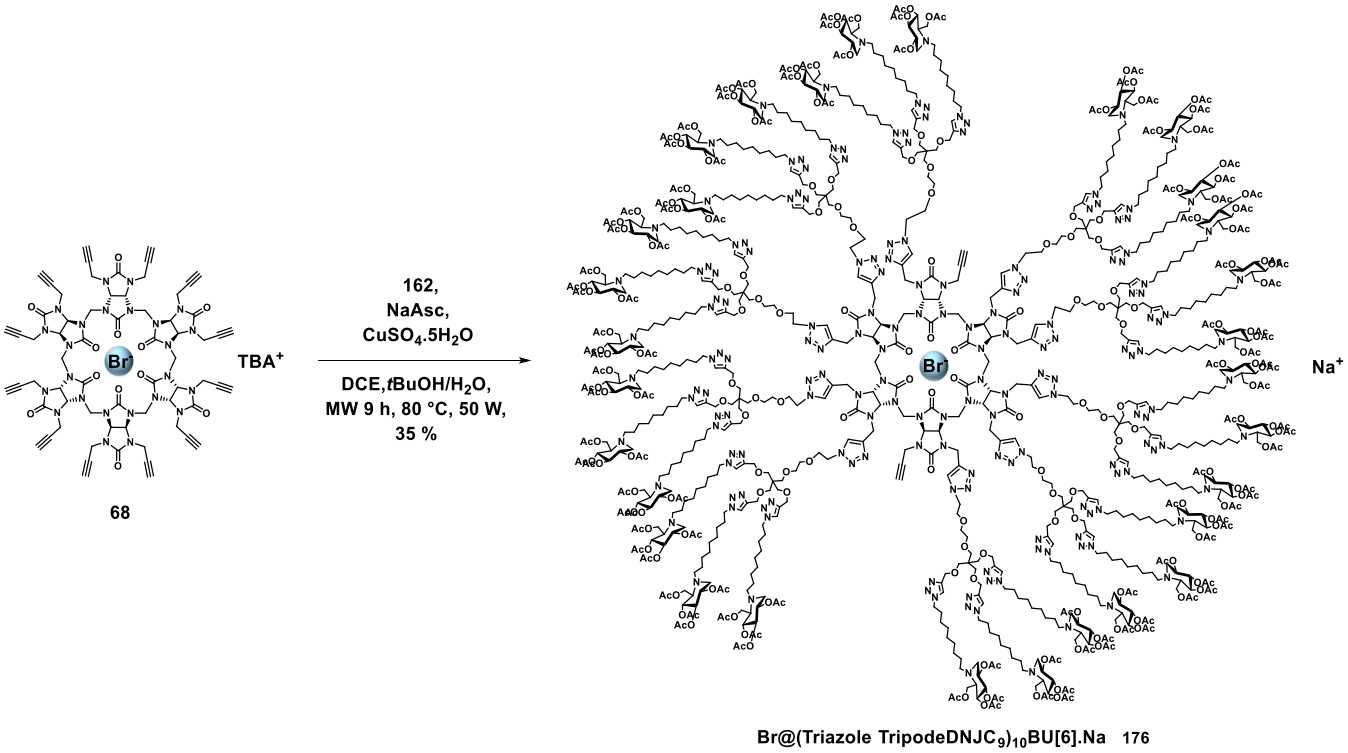


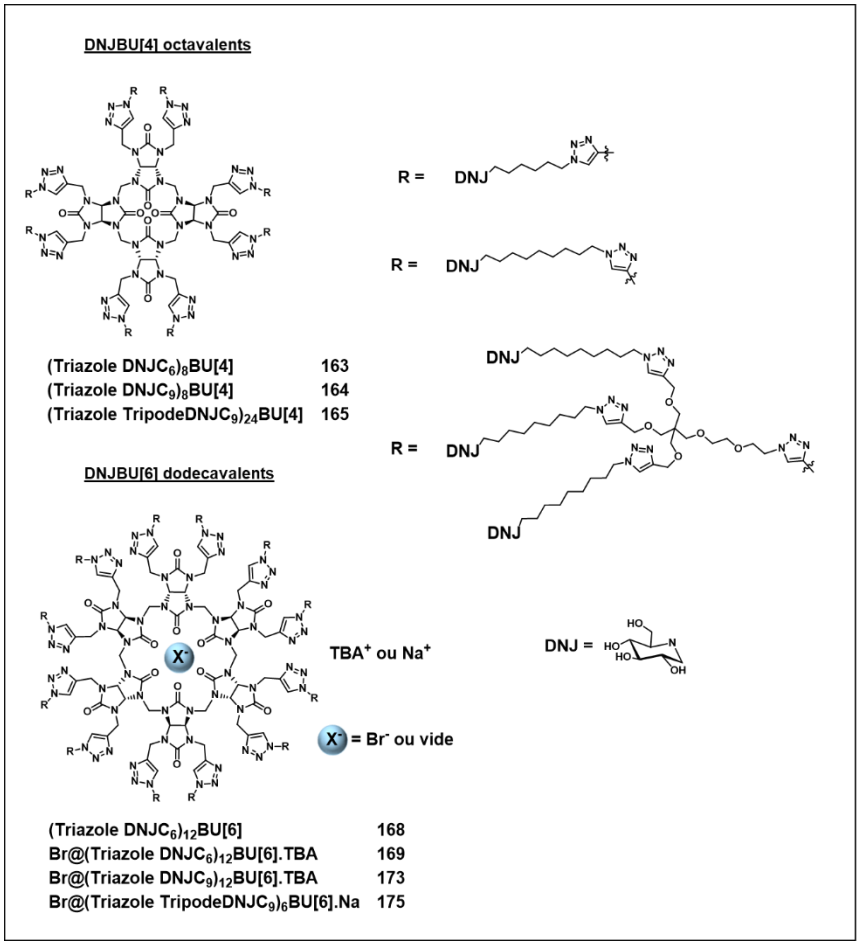
Schéma 62 : Synthèse du Br@(TripodeDNJC$_9$TriazoleCH$_2$)$_{10}$BU[6].Na **176**

Après 9 h de réaction l'analyse MALDI du produit **176**, en collaboration avec le Dr. F. Fenaille, a permis de déterminer le nombre de Tripodes greffés sur le bambusuril **68**. Le produit majoritaire de la réaction est le bambusuril **176** avec 10 Tripodes (valence de 30) qui est présent à 41 %, cependant des bambusurils avec 9 et 11 Tripodes sont également formés à hauteur de 28 % et 31 % respectivement. Il est donc possible de greffer 10 Tripodes sur le composé **68** en augmentant le temps de la réaction. Cependant, nous avons réitéré la réaction et augmenté son temps de réaction à 16 h, mais la perfonctionnalisation du composé **68** n'a pas été possible certainement à cause de l'encombrement stérique de la fonction Tripode. Les clichés de diffraction des rayons X des PropargylsBUs (chapitre 2) ont montré que sur la face supérieure et inférieure des PropargylsBUs trois bras alcynes pointent vers l'intérieur de la cavité. Nous pensons que l'encombrement des azotures conduit à la fonctionnalisation de seulement deux des trois bras alcynes des faces supérieure et inférieure. Cependant, la quantité de produit du bambusuril **176** obtenue étant faible (8 mg), celui-ci n'a pas pu être déprotégé.

3.4) Résultats d'inhibition des DNJBambusurils

Le pouvoir d'inhibition des DNJBU[4] **163**, **164** et **165** a été testé sur JBαMan en collaboration avec le Dr. J. Schneider. Les tests d'inhibition des DNJBU[6] **168**, **169**, **173** et **175** sur JBαMan ont été réalisés dans le laboratoire de P. Compain à Strasbourg (Tableau 16).

Tableau 16 : Résultats d'inhibition des DNJBUs fonctionnalisés avec la $DNJC_6$, $DNJC_9$ et le $TripodeDNJC_9$ sur JBαMan



Entrée	DNJBUs	Valence	K_i	RP	RP/N
1	BU[4] **163**	8	15 µM	22	3
2	BU[4] **164**	8	0,71 µM	265	33
3	BU[4] **165**	24	24 nM	7833	326
4	BU[6] **168**	12	68,2 µM	5	0,5
5	BU[6] **169**	12	85,6 µM	4	0,3
6	BU[6] **173**	12	0,48 µM	376	31
7	BU[6] **175**	18	15,6 nM	12051	670

Les résultats d'inhibition de nos DNJBUs ont été comparés aux plateformes β-CD et fullerène reportées dans la littérature et leurs efficacités (RP) ont été déterminées par rapport aux DNJ monovalents **148** (K_i = 322 µM) et **149** (K_i = 188 µM) ainsi que l'effet multivalent pour chaque ligand présent sur la plateforme (RP/N).

Le BU[4] **163** a une constante d'inhibition de 15 µM et est 22 fois plus actif que le monomère **148** (Tableau 16 entrée 1). Pour les composés **168** et **169** la valeur de K_i est du même ordre de grandeur (Tableau 16 entrées 4 et 5), l'ion bromure n'a pas d'influence sur l'activité biologique des BU[6]. Pour la série avec la $DNJC_6$, le BU[4] est plus actif que les BU[6]. Lorsque les BUs sont fonctionnalisés avec la $DNJC_9$ **164** et **173**, ils sont beaucoup plus actifs et des constantes d'inhibition de l'ordre du µM sont obtenues (Tableau 16 entrées 2 et 6). La longueur de la chaîne alkyle reliant la DNJ à la plateforme est importante puisque le composé **164** (K_i = 0,71 µM) est 21 fois plus actif que le composé **163** (K_i = 15 µM) et le composé **173** (K_i = 0,48 µM) est 170 fois plus actif que le composé **169** (K_i = 85,6 µM). Avec la $DNJC_6$, le DNJBU[4] est un meilleur inhibiteur de JBαMan que le glycoBU[6], en revanche avec la $DNJC_9$, la constante d'inhibition des DNJBUs est similaire.

La comparaison des constantes d'inhibition des DNJBUs avec les plateformes β-CD et fullerène, montre que les DNJβ-CDs **151** et **152** sont légèrement plus actives que les DNJBUs **163**, **164**, **168**, **169** et **173** (Tableau 15 entrées 1 et 2). Les DNJFullerènes **157** et **158** restent les meilleurs inhibiteurs de JBαMan pour la série $DNJC_6$ et $DNJC_9$ (Tableau 15 entrées 7 et 8).

La fonctionnalisation des bambusurils avec le $TripodeDNJC_9$ a augmenté l'efficacité des DNJBUs. Le composé **165** de valence 24, a un K_i = 24 nM (Tableau 16 entrée 3) et le composé **175** de valence 18, a un K_i = 15,6 nM (Tableau 16 entrée 7). Un effet de multivalence important est obtenu avec les composés **165** et **175** qui sont 7800 fois et 12000 fois plus actif que le monomère **149**. La présentation des ligands peut jouer un rôle puisque le BU[6] avec 6 fonctions Tripodes est plus efficace que le BU[4] qui en possède 8. La fonction Tripode permet d'augmenter la densité des ligands au niveau des sites actifs de JBαMan favorisant son inhibition. Le composé **175** de valence 18 est 31 fois plus actif que le composé **173** de valence 12. Donc, la multivalence et la densité de ligands ont un rôle important dans l'inhibition de JBαMan. Les DNJBUs sont de meilleurs inhibiteurs de JBαMan que le DNJFullerène **159** (K_i = 69 nM, Tableau 15 entrée 9) et ont une activité similaire à celle de la DNJβ-CD **153** (K_i = 19 nM, Tableau 15 entrée 3).

Ces résultats démontrent l'efficacité des bambusurils comme inhibiteurs de JBαMan. Une constante d'inhibition de JBαMan de l'ordre du nM est obtenue lors de la fonctionnalisation des BUs avec le $TripodeDNJC_9$. Les DNJBUs sont de bons inhibiteurs de JBαMan et ont une activité biologique comparable aux plateformes multivalentes décrites dans la littérature. L'inhibition de JBαMan par les DNJBUs est de type compétitif, il a été déterminé en traçant les courbes de Lineweaver-Burk (partie expérimentale).

4) Conclusion

Pour la première fois les bambusurils ont été fonctionnalisés avec des sucres d'intérêts (mannose, DNJ). Plusieurs plateformes multivalentes ont été synthétisées avec un dérivé du mannose dont un glycoluril de valence 2 **115** et de valence 4 **118**, un BU[4] de valence 8 **107** et des BU[6] de valence 12 **110** non complexé et en présence de l'ion iodure **111**, bromure **112** et chlorure **113**. Ces composés ont été testés comme antibactérien. Pour les BU[6] fonctionnalisés avec l'azido DNJ **160** et **161**, des plateformes de valence 12 ont été synthétisées **168** et **172** non complexées et **169** et **173** complexées avec l'ion bromure. Des BU[6] de valence 18 **175** et 30 **176** ont été obtenus avec la DNJ **162**. Ces composés ont été testés comme inhibiteurs de glycosidases.

L'utilisation des glycoBUs comme antibactérien, a montré une inhibition de FimH de l'ordre du µM. L'anion présent à l'intérieur des BU[6] n'a pas d'influence sur l'activité biologique des glycoBU[6]. Un palier de multivalence a été observé, le glycoBU[4] de valence 8 s'est avéré plus efficace que les glycoBU[6] de valence 12. Les DNJBUs sont de bons inhibiteurs de l'α-mannosidase Jack bean, notamment avec les fonctions Tripodes où des constantes d'inhibition de l'ordre du nM ont été obtenues avec les DNJBUs **165** et **175**.

Les premiers tests biologiques des bambusurils, ont montré que les glycoBUs pouvaient être utilisés comme plateforme multivalente dans l'inhibition de FimH et de l'α-mannosidase Jack bean. Les glycoBUs ont une activité biologique similaire par rapport aux plateformes multivalentes décrites dans la littérature. Un effet de multivalence a bien été observé. En revanche, la présence d'un anion à l'intérieur de la cavité des BU[6] n'influence pas leur activité biologique.

Chapitre 4 : Utilisation des bambusurils comme outils théranostiques

Chapitre 4 : Utilisation des bambusurils comme outils théranostiques

Les premières applications biologiques des bambusurils comme agents antibactériens et comme inhibiteurs de glycosidases que nous avons reportés dans le chapitre 3 ont été concluantes. Dans ce chapitre, nous avons utilisé les bambusurils comme plateforme multivalente en vue d'une utilisation diagnostique et théranostique.

1) Intérêt de la bimodalité

La tomographie par émission de positons (TEP), la tomographie par émission monophotonique (TEMP), l'imagerie par résonance magnétique (IRM), l'imagerie optique et la tomodensitométrie sont des techniques d'imagerie couramment utilisées pour le diagnostic médical. Ces techniques d'imagerie non invasive possèdent des propriétés physiques et techniques différentes mais complémentaires. Une seule technique d'imagerie peut ne pas être suffisante pour obtenir toutes les informations nécessaires, et chacune a ses propres avantages et inconvénients comme la résolution spatiale, la profondeur de pénétration et la sensibilité. L'intérêt de la bimodalité est de coupler deux techniques d'imagerie ensembles pour combiner leurs avantages.[139]

1.1) Sonde bimodale TEP/Optique

La combinaison TEP/Optique est pertinente car ces deux techniques ont une sensibilité de détection identique (de l'ordre du nano voire picomolaire) et apportent des informations différentes qui s'avèrent complémentaires. L'imagerie TEP basée sur l'émission de rayons γ avec une pénétration élevée des tissus permet l'observation et la quantification de processus métaboliques. L'imagerie optique utilisant un fluorophore offre une sensibilité et une résolution spatiale élevées et permet de guider l'intervention chirurgical. Idéalement, l'entité de ciblage, le radionucléide (imagerie TEP) et le fluorophore (imagerie optique) seraient fixés sur une même molécule pour former une entité monomoléculaire et ainsi éviter l'écueil d'une biodistribution et d'un ciblage différent dans le cas de deux sondes d'imagerie TEP et optique injectées séquentiellement ou en cocktail. Ainsi, le composé bimodal administré permettra d'estimer l'étendu de la maladie et de savoir si la tumeur est opérable par imagerie TEP, suivi d'une identification des marges tumorales pour améliorer la résection complète de la tumeur par imagerie optique.[140]

Dans la littérature, des biotines fonctionnalisées avec des sondes fluorescentes (Atto-425 et Atto-680) et marquées au ^{18}F sont décrites. Elles ont été assemblées sur l'avidine pour former une plateforme avidine/biotine bimodale (Figure 49).[141] La biodistribution de la sonde radioactive observée par l'imagerie TEP est confirmée par l'imagerie optique qui montre son accumulation dans le foie et les reins et qu'elle n'est pas détectée dans les poumons, les muscles et le cœur. La combinaison de l'imagerie TEP *in vivo* et de fluorescence *ex vivo* démontre une bonne localisation de la plateforme dans les organes examinés.

---

[139] L. E. Jennings, N. J. Long, *Chem. Commun.* **2009**, 3511-3524

[140] U. Seibold, B. Wängler, R. Schirrmacher, C. Wängler, *BioMed Res. Int.* **2014**, *2014*, 1–13

[141] A. Damont, R. Boisgard, F. Dollé, M. Hollocou, B. Kuhnast, *Bioconjugate Chem.* **2017**, *28*, 2524–2529

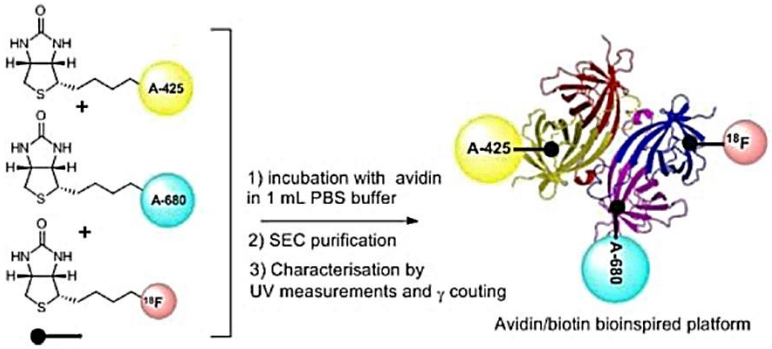


Figure 49 : Sonde bimodale TEP/Optique : plateforme avidine/[^{18}F]biotine

D'autres sondes bimodales TEP/Optique constituées de différentes entités de ciblage (peptide, anticorps, etc.), de radionucléides (^{64}Cu) et de fluorophores (BODIPY, cyanine, etc.) ont également été développées.[142]

2) Principe de la tomographie par émission de positons

La TEP, est une technique d'imagerie médicale, qui permet d'évaluer la distribution d'un traceur marqué par un émetteur de positons dans différents organes pour détecter des maladies à des stades précoces ou réaliser un suivi longitudinal en oncologie, en neurologie et en cardiologie notamment.[143] Les émetteurs de positons les plus utilisés peuvent être classés en fonction de leur période radioactive ($t_{1/2}$, Tableau 17). [144]

Tableau 17 : Période radioactive des émetteurs de positions utilisés en TEP

Isotopes	^{15}O	^{13}N	^{11}C	^{68}Ga	^{18}F	^{64}Cu	^{89}Zr
$t_{1/2}$	2 min	10 min	20 min	67,9 min	109,8 min	12,7 h	3,2 j

Le traceur le plus couramment utilisé en oncologie est le fluorodésoxyglucose (FDG) marqué au ^{18}F (Figure 50).

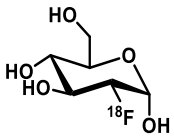


Figure 50 : Structure du [^{18}F]FDG

Le [^{18}F]FDG, analogue du glucose, est un marqueur du métabolisme énergétique cellulaire. Les cellules cancéreuses consomment plus de glucose que les cellules normales, ainsi le [^{18}F]FDG va s'y accumuler par rapport aux tissus sains environnants. La caméra TEP permet de visualiser et quantifier cette accumulation.

[142] a) B. Brizet, V. Goncalves, C. Bernhard, P. D. Harvey, F. Denat, C. Goze, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 12933–12944; b) C. Brand, D. Abdel-Atti, Y. Zhang, S. Carlin, S. M. Clardy, E. J. Keliher, W. A. Weber, J. S. Lewis, T. Reiner, *Bioconjugate Chem.* **2014**, *25*, 1323–1330; c) S. H. Ahn, E. Boros, *Cancer Biother. Radiopharm.* **2018**, *33*, 308–315

[143] O. de Dreuille, P. Maszelin, H. Foehrenbach, G. Bonardel, J.-F. Gaillard, *EMC - Radiologie* **2004**, *1*, 2–35

[144] M. L. James, S. S. Gambhir, *Physiol. Rev.* **2012**, *92*, 897–965

Cependant, le [^{18}F]FDG n'est pas un marqueur spécifique. Pour la détection de certains cancers notamment du cerveau, du foie et de la vessie, il est nécessaire de pouvoir visualiser des signatures particulières de la maladie. C'est pourquoi un défi de l'imagerie moléculaire est de développer de nouveaux outils plus spécifiques.[145]

3) Outil moléculaire à base de bambusuril

Notre outil moléculaire que nous avons conçu s'appliquerait dans le domaine de la combinaison de la TEP et de l'imagerie optique dans le proche infra-rouge. Il est constitué d'un bambusuril, plateforme multivalente, fonctionnalisable avec différentes entités pour le ciblage telles que des sucres ou peptides et pour la détection avec une sonde bimodale ^{18}F-TEP/Optique. Cette sonde permettra de coupler le diagnostic de l'imagerie TEP à une chirurgie guidée par imagerie optique. Une seconde application théranostique peut être également envisagée avec l'encapsulation d'un atome d'iode radioactif à l'intérieur du bambusuril (Figure 51).

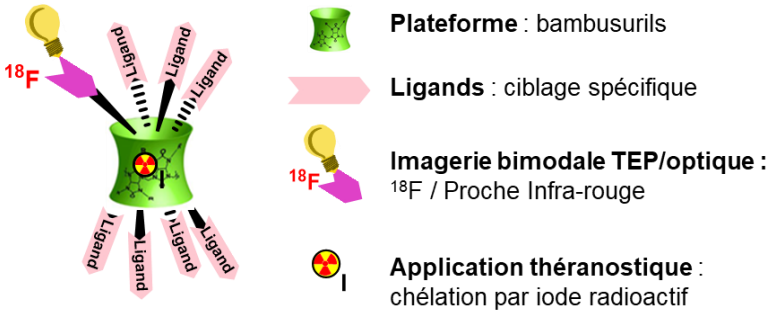


Figure 51 : Bambusuril nouvel outil moléculaire pour la TEP

3.1) Notre sonde TEP/Optique

La sonde bimodale TEP/Optique que nous développons est constituée d'un groupement fluorescent, la cyanine 7.5, du radionucléide ^{18}F et d'une fonction azoture pour permettre son greffage sur les PropargylsBambusurils par réaction de CuAAC (Figure 52). Le développement et la synthèse de la sonde bimodale sont en cours de développement par le Dr. S. Specklin et le Dr. K. Solmont (SHFJ) dans le cadre de l'ANR M^{3}ODALIty.

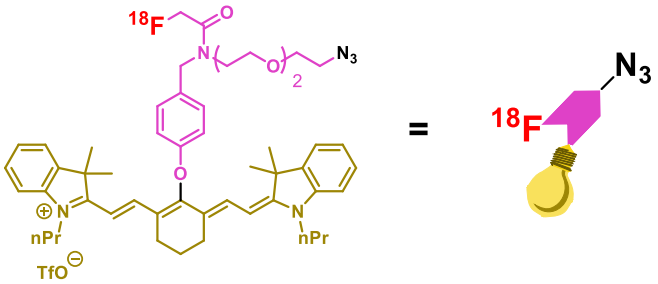


Figure 52 : Sonde bimodale TEP/Optique envisagée

[145] E. Lopci, S. Fanti, in *Molecular Imaging in Oncology* (Eds.: O. Schober, B. Riemann), Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, **2013**, pp. 371–400

Pour obtenir un objet moléculaire bimodal sur la base d'un bambusuril, plusieurs options de radiomarquage sont possibles. La première option est la complexation des ions fluorures à l'intérieur du bambusuril fonctionnalisé par un fluorophore. La deuxième option est de fonctionnaliser le bambusuril avec une sonde marquée au ^{18}F et un fluorophore, nécessitant deux réactions click différentes. La troisième option est de greffer directement la sonde bimodale TEP/Optique envisagée sur le bambusuril. La troisième option est une version optimisée de la seconde puisqu'une réaction click permettra d'introduire l'agent d'imagerie bimodal. Pour assurer une biodistribution spécifique, notre objet moléculaire bimodal doit également être fonctionnalisé avec des entités de ciblage.

4) Introduction des ion fluorures par complexation à l'intérieur des bambusurils

La première option de marquage des bambusurils est l'encapsulation du ^{18}F à l'intérieur des bambusurils. Des réactions de complexation entre le PropargylBU[6] **71** et le sel de tétrabutylammonium fluorure ont été effectuées dans le DMSO montrant l'encapsulation des ions fluorures à l'intérieur du BU[6] par RMN ^{1}H et ^{19}F. Ainsi, la complexation du ^{18}F a été effectuée avec les bambusurils **75** et **177** fonctionnalisés avec des groupements benzyles (Figure 53) pour suivre la complexation du ^{18}F par radiochromatographie liquide haute performance (radioHPLC).

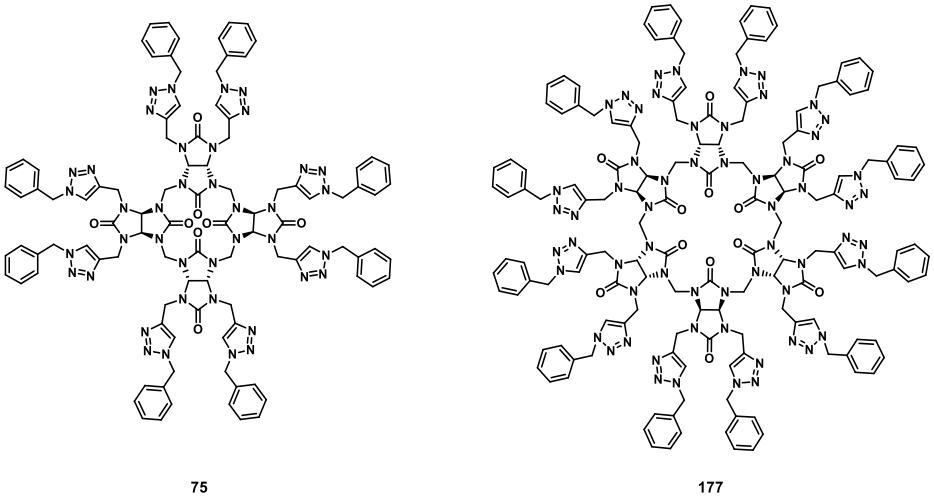


Figure 53 : Structure du (Triazole benzyle)$_8$BU[4] **75** et du (Triazole benzyle)$_{12}$BU[6] **177**

Le bambusuril **177** a été obtenu par décomplexation du composé **81** en présence d'$AgSbF_6$ dans le méthanol avec un rendement de 98 % (Schéma 63).

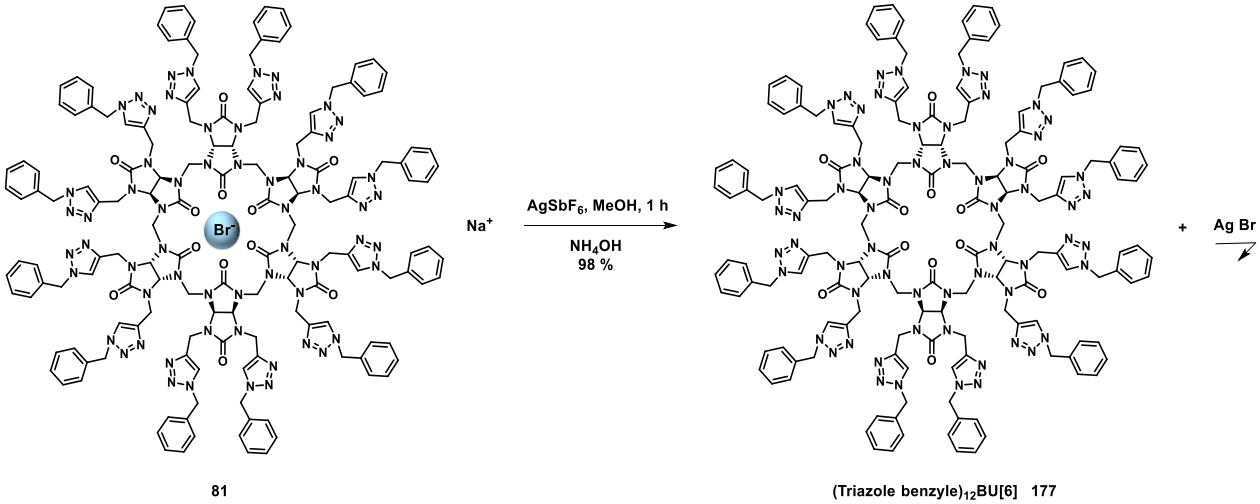


Schéma 63 : Synthèse du (Triazole benzyle)$_{12}$BU[6] **177**

L'étude de la complexation des ions ^{18}F-fluorures a été testée sur deux tailles de bambusuril, le BU[4] et le BU[6], car des calculs de DFT, effectués en collaboration avec le Dr. J. P. Dognon, ont montré que la cavité du BU[4] pouvaient complexer les ions fluorures.

La complexation des bambusurils **75** et **177** a été réalisée en présence du complexe activé de ^{18}F (K[^{18}F]F-K$_{222}$). Les composés **75** et **177** sont solubilisés dans le DMSO à une concentration de 5,0 mM et 3,4 mM respectivement.

A une solution du composé **75** dans le DMSO, le complexe K[^{18}F]F-K$_{222}$ est ajouté à température ambiante et à 40 °C. Le même protocole est réalisé pour le composé **177**.

Pour contrôler l'encapsulation du ^{18}F à l'intérieur des bambusurils **75** et **177**, deux méthodes d'analyses ont été utilisées la chromatographie sur couche mince radioactive (radioCCM) et la radioHPLC. Si l'encapsulation du ^{18}F est réussie, un Rf et un Rt différents des références froides mais proches seraient obtenus, démontrant que l'encapsulation a bien fonctionnée.

Cependant, lors de l'analyse des plaques radioCCM, seul le pic du ^{18}F sur la ligne de base a été détecté et en radioHPLC aucun pic radioactif n'a été observé.

Ces expériences n'ont pas permis de montrer l'encapsulation du ^{18}F à l'intérieur des bambusurils **75** et **177**. Ces résultats peuvent s'expliquer par le manque d'affinité du ^{18}F pour les bambusurils (par exemple le bambusuril **11**, a un K_a = 1,9x10^6 M^{-1} pour l'ion fluorure). La perspective de ce travail est de tester le radiomarquage avec B[^{18}F]F$_3$, anion plus affin pour les bambusurils (le bambusuril **11**, a un K_a = 1,0x10^{10} M^{-1} pour l'ion tétrafluoroborate), cependant la préparation du tétrafluoroborate radioactif doit être mise au point.

Pour radiomarquer les bambusurils, les deux autres options sont envisagées. Elles consistent à marquer une "étiquette radioactive" avec du fluor-18, par exemple la sonde bimodale décrite ci-dessus, puis de la conjuguer avec le bambusuril.

5) Greffage d'une sonde radioactive sur les bambusurils

a) Stratégie de synthèse pour l'introduction de la sonde sur les bambusurils

En prenant en considération la période radioactive du ^{18}F ($t_{1/2}$ = 109,8 min), et pour limiter le nombre d'étapes utilisant un produit radioactif, la sonde radioactive ou bimodale sera introduite lors de la dernière étape de synthèse, après avoir fonctionnalisé notre plateforme PropargylBU avec des ligands de reconnaissance.

Dans ce but, nous avons conçu un bambusuril capable d'être fonctionnalisé avec des ligands de ciblages et notre sonde. La première étape consiste à monoprotéger le bambusuril pour pouvoir ensuite fonctionnaliser les alcynes libres avec des entités de ciblage. Après la fonctionnalisation du bambusuril, le groupement protecteur sera clivé, et la sonde bimodale sera introduite (Schéma 64).

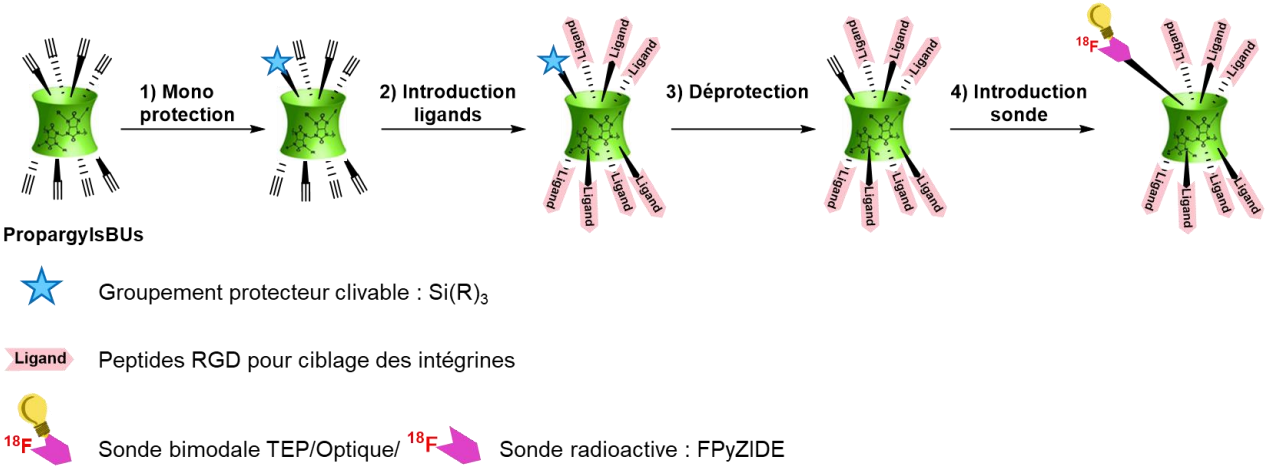


Schéma 64 : Stratégie de synthèse pour introduire la sonde bimodale sur les bambusurils

Une preuve de concept sera effectuée dans un premier temps avec la sonde radioactive [^{18}F]FPyZIDE. A terme, la sonde bimodale ^{18}F-NIRF sera utilisée dans les conditions qui auront été établies pour la preuve de concept.

b) Etape de protection du PropargylBambusuril

Deux méthodes de protection du PropargylBambusuril sont envisageables. Soit à partir du glycoluril **64** qui sera ensuite utilisé pour préparer le bambusuril correspondant, soit à partir des PropargylsBUs **67** et **68**.

i) Monoprotection du glycoluril

La propargyl amine est déprotonée en présence de *n*BuLi à -78 °C dans le THF puis le chlorure de triéthylsilyle est ajouté pour générer la propargyl amine protégée **178** avec un rendement de 84 %.[146]

[146] P. R. Werkhoven, H. van de Langemheen, S. van der Wal, J. A. W. Kruijtzer, R. M. J. Liskamp, *J. Pept. Sci.* **2014**, *20*, 235–239

Une réaction d'addition entre la propargyl amine, la propargyl amine protégée **178** et le carbonyldiimidazole conduit à la formation de l'urée monoprotégée **179** avec un rendement de 65 %. L'urée diprotégée **180** est également isolée après purification par chromatographie sur colonne de silice avec un rendement de 35 %. Le glycoluril monoprotégé **181** est obtenu par condensation entre l'urée monoprotégée **179** et le réactif **47** en milieu acide dans l'eau avec un rendement de 73 % (Schéma 65).

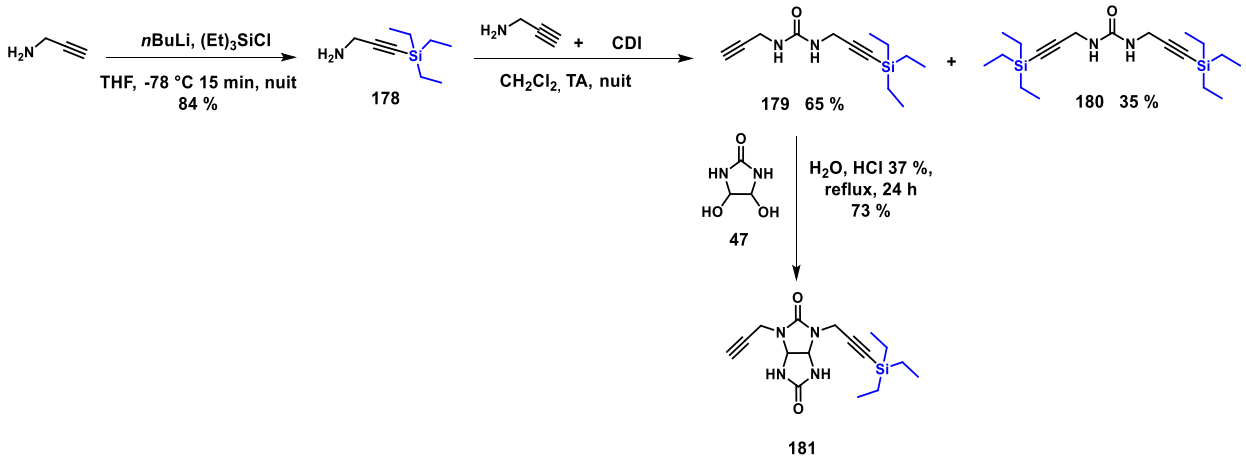


Schéma 65 : Synthèse du glycoluril monoprotégé **181**

Disposant du glycoluril monoprotégé **181** nous avons tenté de synthétiser les bambusurils **182**, **183** et **184**. Tout d'abord, le glycoluril **181** a été mis en réaction avec le formaldéhyde et l'APTS dans le chloroforme aux micro-ondes pendant 3 h pour former le $(SiEt_3)_4$Propargyl$_4$BU[4] **182**, mais seul le produit de départ **181** a été récupéré (Schéma 66). La synthèse des bambusurils **183** et **184** a ensuite été tentée en faisant réagir le glycoluril **181** avec le formaldéhyde, l'APTS et un sel de TBAX (X = I, Br) dans le chloroforme aux micro-ondes pendant 2 h. Cependant, les produits I@$(SiEt_3)_6$Propargyl$_6$BU[6].TBA **183** et Br@$(SiEt_3)_6$Propargyl$_6$BU[6].TBA **184** n'ont pas été synthétisés, et le produit de départ **181** a été récupéré (Schéma 66).

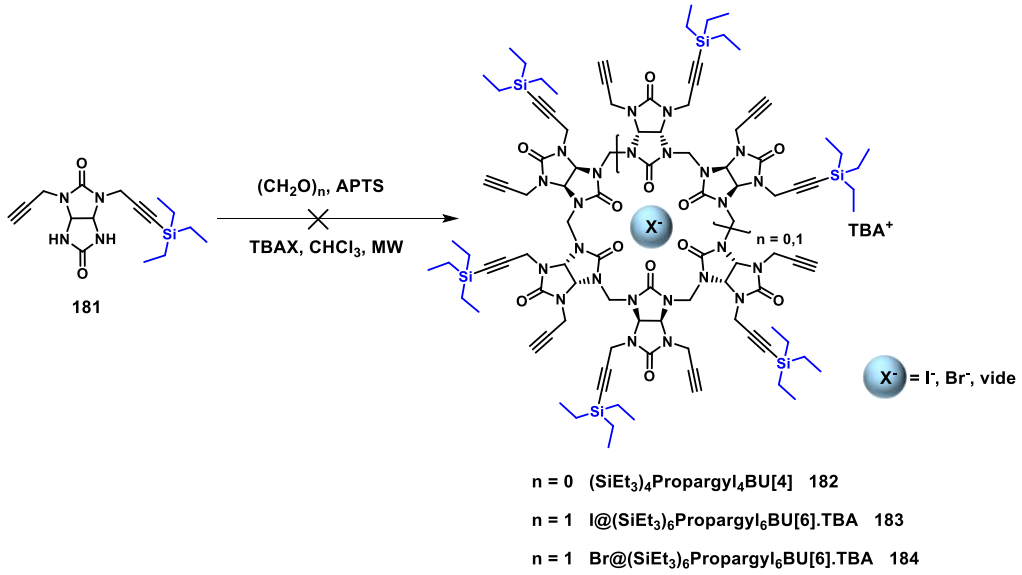


Schéma 66 : Tentative de synthèse des bambusurils protégés **182**, **183** et **184**

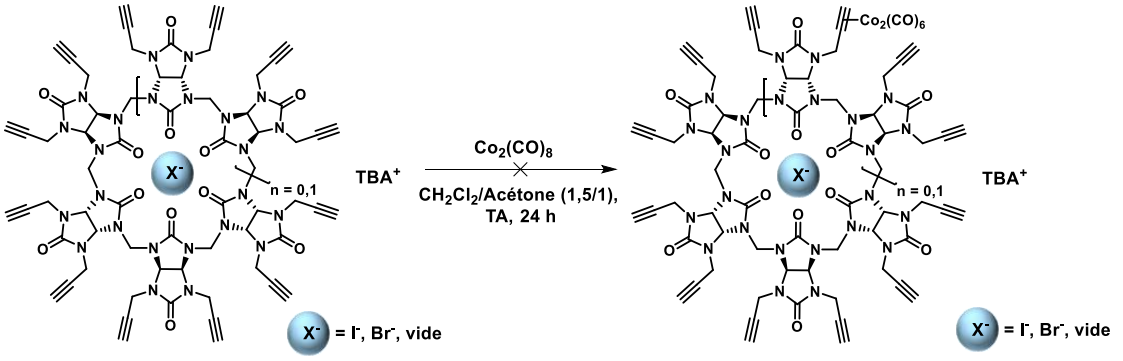
Nous pensons que le manque de réactivité ou l'encombrement stérique du glycoluril **181** sont responsables de la non formation des bambusurils **182**, **183** et **184** attendus.

La monoprotection du glycoluril sous forme de triéthylsilyle éther n'a pas permis la formation de bambusurils protégés correspondants. La monoprotection des alcynes libres du PropargylBambusuril a donc été étudiée.

ii) Protection du PropargylBambusuril

- Monoprotection avec l'octacarbonyle de dicobalt

Tout d'abord, une première monoprotection d'un alcyne des PropargylsBUs a été testée en présence de l'octacarbonyle de dicobalt. Les conditions réactionnelles de ce réactif sont douces, des monoprotections d'alcyne sont reportées dans la littérature avec de bons rendements et ce groupement protecteur est compatible avec la réaction de CuAAC.[147] Pour monoprotéger les bambusurils **65**, **67** et **68**, ils ont été mis en réaction en présence de l'octacarbonyle de dicobalt (1 eq) dans un mélange dichlorométhane/acétone (Schéma 67).



n = 0 Propargyl$_8$BU[4] 65

n = 1 I@Propargyl$_{12}$BU[6].TBA 67

n = 1 Br@Propargyl$_{12}$BU[6].TBA 68

n = 0 ($Co_2(CO)_6$)Propargyl$_8$BU[4] 185

n = 1 I@($Co_2(CO)_6$)Propargyl$_{12}$BU[6].TBA 186

n = 1 Br@($Co_2(CO)_6$)Propargyl$_{12}$BU[6].TBA 187

Schéma 67 : Essai de monoprotection des PropargylsBUs avec l'octacarbonyle de dicobalt

Après 24 h de réaction aucun produit protégé n'a été formé, et seuls les bambusurils de départ **65**, **67** et **68** sont récupérés. Les alcynes ne sont peut-être pas suffisamment réactifs pour réagir avec l'octacarbonyle de dicobalt. Cette méthode s'étant révélée inefficace, une autre méthode de protection a été testée.

- Protection des PropargylsBambusurils sous forme de triméthylsilyle

Cette stratégie consiste à protéger les fonctions alcynes du Propargyl$_{12}$BU[6] avec des groupements protecteurs silylés, et ensuite de déprotéger une ou plusieurs fonctions silylées pour pouvoir introduire le ligand. La protection du bambusuril **68** a été effectuée en présence du chlorure de triméthylsilyle (TMSCl), groupement protecteur non encombré, et d'une base dans le tétrahydrofurane (Schéma 68, structures hypothétiques).

[147] P. Gobbo, T. Romagnoli, S. M. Barbon, J. T. Price, J. Keir, J. B. Gilroy, M. S. Workentin, *Chem. Comm.* **2015**, *51*, 6647–6650

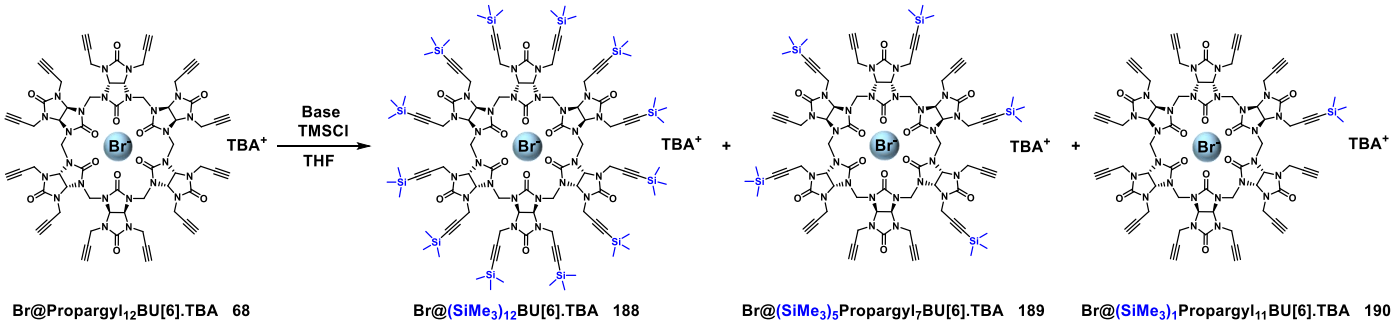


Schéma 68 : Protection du Br@Propargyl$_{12}$BU[6].TBA **68**

Pour effectuer l'étape de protection, plusieurs bases ont été utilisées. Tout d'abord, le bambusuril **68** a été mis en réaction avec une base forte le *n*BuLi (18 eq) à -78 °C pendant 15 et 30 min. Dans ces conditions, seul le produit de départ **68** est récupéré (Tableau 18 entrée 1). Puis la diisopropylamidure de lithium (LDA) a été utilisée (18 eq) à -78 °C pendant 10 min puis le TMSCl (20 eq) a été ajouté, cependant aucun produit protégé n'a été formé (Tableau 18 entrée 2). Ensuite, le temps de réaction pour déprotoner le composé **68** par la LDA (18 et 24 eq) a été augmenté à 1 h et la température relevée à -40 °C suivi de l'ajout du TMSCl (20 et 24 eq), mais également seul le bambusuril **68** a été récupéré (Tableau 18 entrée 3). La déprotonation du composé **68** en présence de bromure d'éthylmagnésium (13 eq) à 0°C puis à reflux pendant 1 h, suivi de l'ajout de TMSCl (24 eq) n'a pas permis la protection du composé **68** (Tableau 18 entrée 4).

Finalement, la réaction du composé **68** en présence du bis(triméthylsilyl)amidure de lithium (LiHMDS, 13eq) à -78 °C pendant 10 min suivi de l'ajout du TMSCl (24 eq) a conduit à la formation du produit Br@(SiMe$_3$)$_{12}$BU[6].TBA **188** perprotégé et du Br@(SiMe$_3$)$_5$Propargyl$_7$BU[6].TBA **189** pentaprotégé avec des rendements de 40 % et 33 % respectivement (Tableau 18 entrée 5). Lorsque le temps de réaction pour déprotoner le composé **68** est augmentée à 30 min à -78 °C, les produits **188** perprotégé et Br@(SiMe$_3$)$_1$Propargyl$_{11}$BU[6].TBA **190** monoprotégé sont obtenus avec des rendements de 40 % et 20 % respectivement (Tableau 18 entrée 6).

Tableau 18 : Conditions réactionnelles pour la protection du Br@Propargyl$_{12}$BU[6].TBA **68**

Entrée	Base	Eq	TMSCl	Eq	T (°C)	12 (TMS) 188	5 (TMS) 189	1 (TMS) 190
1	*n*BuLi	18	TMSCl	14	-78 (15 ou 30 min)	/	/	/
2	LDA	18	TMSCl	20	-78 (10 min)	/	/	/
3	LDA	18 ou 24	TMSCl	20 ou 24	-40 (1 h)	/	/	/
4	EtMgBr	13	TMSCl	24	0, reflux	/	/	/
5	LiHMDS	13	TMSCl	24	-78 (10 min)	40 %[a]	33 %[a]	/
6	LiHMDS	13	TMSCl	24	-78 (30 min)	40 %[a]	/	20 %[a]

a) Composés isolés par chromatographie sur colonne de silice et caractérisés par RMN

L'utilisation du LiHMDS comme base, permet de protéger les 12 alcynes du bambusuril **68** avec le TMS avec un rendement de 40 % et également de former des produits avec 5 et 1 protections. Un temps de réaction de déprotonation rapide permet l'obtention du produit **188** perprotégé. Lors de la synthèse du produit **188**, le résultat qui est intéressant est la formation du produit monoprotégé **190**. Ce produit synthétisé permet de fonctionnaliser directement **190** avec des ligands suivis d'une étape de déprotection pour insérer la sonde bimodale.

Nous nous sommes alors intéressés à la fonctionnalisation du bambusuril **190**, possédant 11 alcynes libres, avec un azoture modèle par réaction de chimie click. Ainsi, la fonctionnalisation du composé **190** en présence de l'azido ester **72** a été effectuée par CuAAC par activation micro-ondes (Schéma 69).

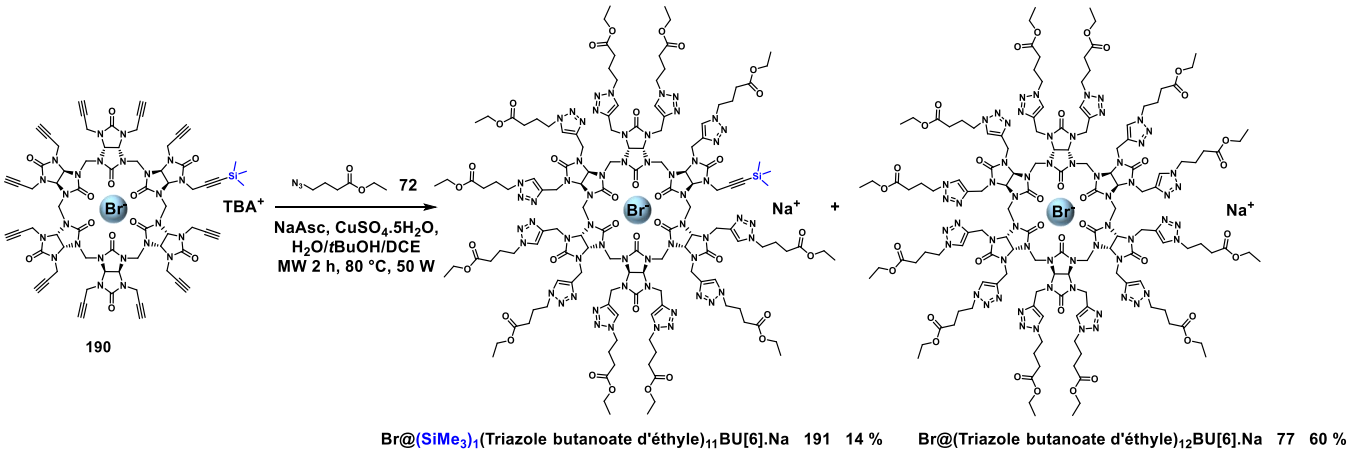


Schéma 69 : Synthèse du Br@(SiMe$_3$)$_1$(Triazole butanoate d'éthyle)$_{11}$BU[6].Na **191**

La réaction de chimie click effectuée sur le composé **190** conduit au Br@(SiMe$_3$)$_1$(Triazole butanoate d'éthyle)$_{11}$BU[6].Na **191** (11 fonctions esters et 1 protection) avec un rendement de 14 %. Cependant, le produit majoritaire de cette réaction correspond au bambusuril **77** perfonctionnalisé (12 fonctions esters) avec un rendement de 60 %. Nous en déduisons que le bambusuril **191** (11 fonctions esters et 1 protection) a bien été formé, mais que le groupement protecteur triméthylsilyle n'est pas stable dans ces conditions réactionnelles de chimie click et conduit à la perfonctionnalisation du composé **190**. Pour éviter la formation majoritaire du produit perfonctionnalisé lors de la CuAAC, un groupement silyle plus encombré a été choisi pour être greffé sur le composé **68**.

- Protection des PropargylsBambusurils sous forme de *tert*-butyldiméthylsilyle

Pour former majoritairement un bambusuril avec 11 fonctions esters et 1 protection lors de la CuAAC, le chlorure de *tert*-butyldiméthylsilyle (TBSCl) groupement protecteur plus encombré que le TMSCl, a été utilisé (Schéma 70, structures hypothétiques).

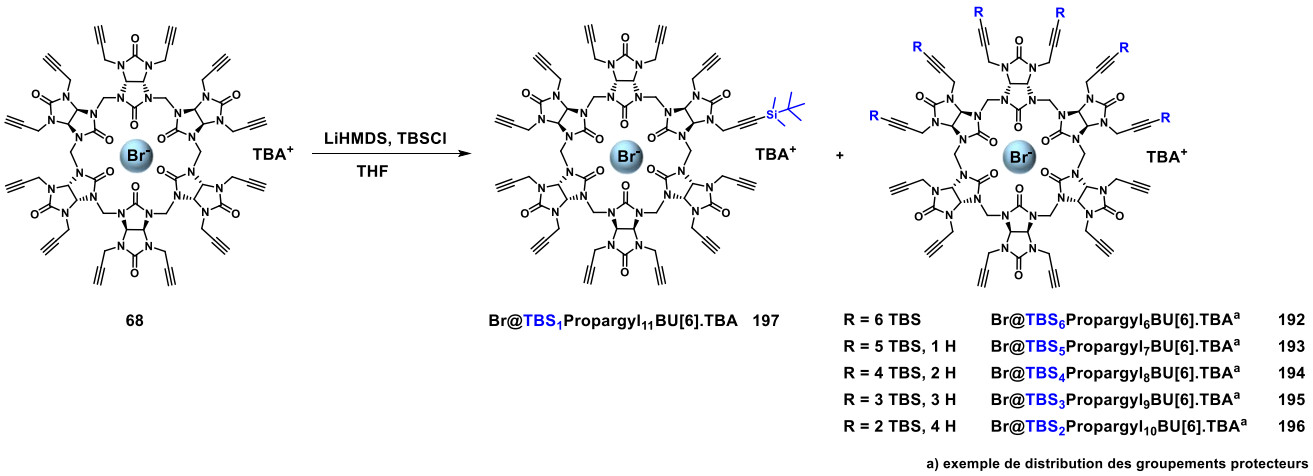


Schéma 70 : Protection du Br@Propagyl$_{12}$BU[6].TBA **68**

Les conditions réactionnelles de monoprotection du composé **68** avec le TBSCl ont été mises au point en utilisant le LiHMDS. La réactivité du bambusuril **68** a été étudiée en faisant varier le nombre d'équivalent de LiHMDS, de TBSCl et le temps de réaction de déprotonation.

Désirant obtenir une monoprotection d'un alcyne libre du bambusuril **68**, nous avons initialement utilisé 2 eq de base LiHMDS et de TBSCl. Un temps de déprotonation du composé **68** en présence de LiHMDS (2 eq) à -78 °C de 5 et 10 min, n'a pas permis la formation du produit monoprotégé (Tableau 19 entrées 1 et 2). En augmentant le nombre d'équivalent de LiHMDS (4 eq) et le temps de déprotonation (15 min), seul le produit de départ **68** a été récupéré (Tableau 19 entrée 3). Le nombre d'équivalents de LiHMDS et de TBSCl ont ensuite été augmentés. Finalement, la réaction de protection du bambusuril **68** en présence de LiHMDS (6 eq) à -78 °C pendant 1 h suivi de l'ajout de TBSCl (6 eq), a permis de former le Br@$(TBS)_5$Propargyl$_7$BU[6].TBA **193** (5 protections, 7 alcynes), du Br@$(TBS)_3$Propargyl$_9$BU[6].TBA **195** (3 protections, 9 alcynes) et du Br@$(TBS)_2$Propargyl$_{10}$BU[6].TBA **196** (2 protections, 10 alcynes) avec des rendements de 14 %, 10 % et 15 % respectivement (Tableau 19 entrée 4). Il faut noter que la structure des composés **193**, **195** et **196** correspondent à des exemples de structures développées car l'analyse RMN ^{1}H ne nous permet pas de déterminer l'arrangement spatial des fonctions protégées et des alcynes libres. Pour cela il faudrait disposer des cristaux des bambusurils **193**, **195** et **196**, ce qui n'a pas été possible.

Tableau 19 : Mises au point des conditions réactionnelles du Br@$(TBS)_1$Propargyl$_{11}$BU[6].TBA **197**

Entrée	Base	Eq	TBSCl	Eq	T (°C)	6 (TBS) 192	5 (TBS) 193	4 (TBS) 194	3 (TBS) 195	2 (TBS) 196	1 (TBS) 197
1	LiHMDS	2	TBSCl	2	-78 (5 min)	/	/	/	/	/	/
2	LiHMDS	2	TBSCl	2	-78 (10 min)	/	/	/	/	/	/
3	LiHMDS	4	TBSCl	4	-78 (15 min)	/	/	/	/	/	/
4	LiHMDS	6	TBSCl	6	-78 (1 h)	/	14 %[a]	/	10 %[a]	15 %[a]	/
5	LiHMDS	6	TBSCl	6	-78 (30 min)	16 %[a]	18 %[a]	/	/	16 %[a]	21 %[a]
6	LiHMDS	6	TBSCl	6	-78 (15 min)	/	11 %[a]	6 %[a]	20 %[a]	/	27 %[a]

a) Composés isolés par chromatographie sur colonne de silice et caractérisés par RMN

La protection du composé **68** avec le TBSCl est donc réalisable, cependant le produit Br@$(TBS)_1$Propargyl$_{11}$BU[6].TBA **197** monoprotégé souhaité n'a pas encore été obtenu. Le temps de déprotonation de la réaction a été diminué, pour cela le composé **68** réagit avec le LiHMDS (6 eq) à -78 °C pendant 30 min suivi de l'ajout du TBSCl (6 eq). Dans ces conditions, le Br@$(TBS)_6$Propargyl$_6$BU[6].TBA **192** (6 protections, 6 alcynes), **193**, **196** et le Br@TBS_1Propargyl$_{11}$BU[6].TBA **197** (1 protection, 11 alcynes) ont été obtenus avec des rendements de 16 %, 18 %, 16 % et 21 % respectivement (Tableau 19 entrée 5). Finalement, pour favoriser la formation du bambusuril monoprotégé **197**, le temps de déprotonation a été diminué à 15 min, conduisant à la formation des bambusurils **193**, **194**, **195** et **197** avec des rendements de 11 %, 6 %, 20 % et 27 % respectivement (Tableau 19 entrée 6).

Lors de la formation du produit monoprotégé **197**, un mélange de produits avec multiples protections est obtenu. Ces produits sont séparables par purification par chromatographie sur colonne de silice et chaque fraction obtenue a été analysée par RMN et HRMS.

Disposant du bambusuril **197** qui possède un alcyne protégé sous forme silylé, une réaction de chimie click par activation micro-ondes a été effectuée en présence de l'azoture **72**.

c) Fonctionnalisation du bambusuril monoprotégé par réaction de chimie click

La réaction de chimie click sur le bambusuril **197** est effectuée par activation aux micro-ondes en présence de l'azoture **72** pour conduire au Br@TBS$_1$(Triazole butanoate d'éthyle)$_{11}$BU[6].Na **198** (11 fonctions esters et 1 protection) avec un rendement de 52 % (Schéma 71).

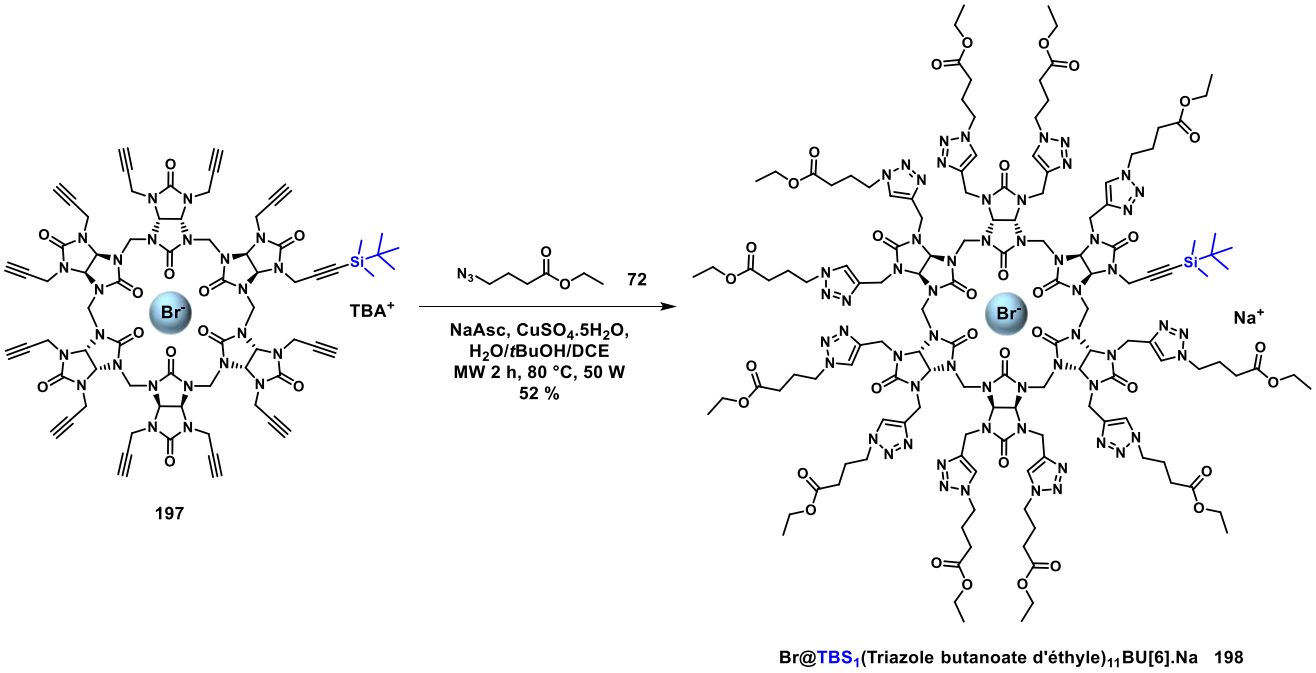


Schéma 71 : Synthèse du Br@TBS$_1$(Triazole butanoate d'éthyle)$_{11}$BU[6].Na **198**

La structure du bambusuril **198** a été confirmée par RMN ^{1}H, ^{13}C et HRMS.

La déprotection de la fonction silylée du bambusuril **198** en présence de TBAF dans le THF conduit au Br@Propargyl$_1$(Triazole butanoate d'éthyle)$_{11}$BU[6].Na **199** attendu qui possède un alcyne libre avec un rendement de 81 % (Schéma 72).

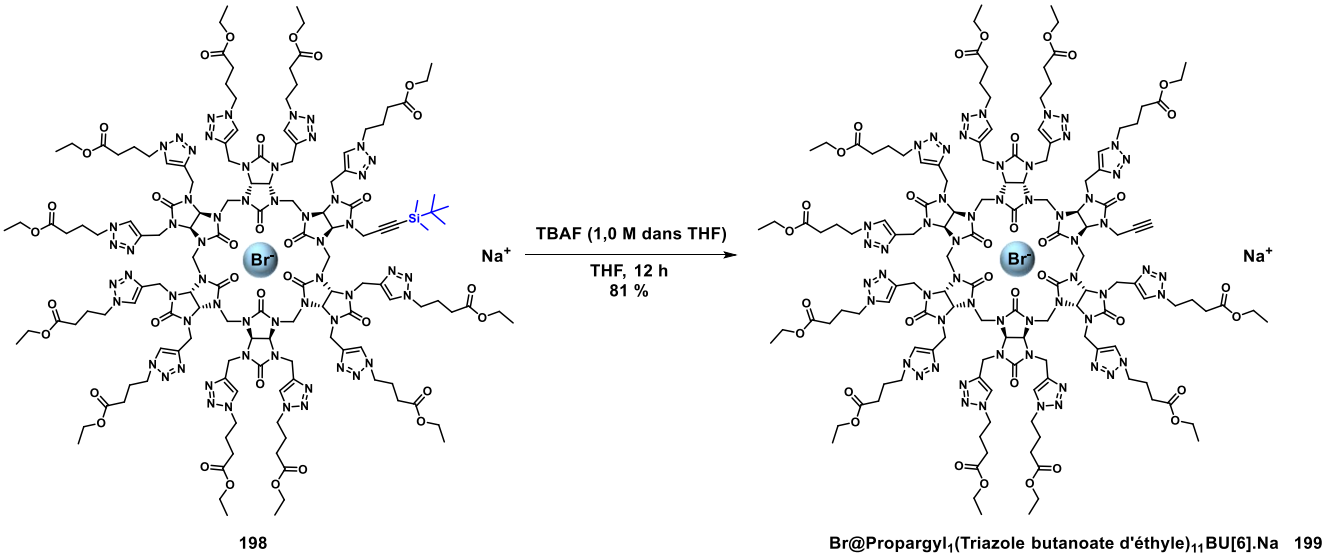


Schéma 72 : Synthèse du Br@Propargyl$_1$(Triazole butanoate d'éthyle)$_{11}$BU[6].Na **199**

Ces expériences montrent que le groupement protecteur TBS est stable dans les conditions de chimie click utilisées et qu'il peut être facilement clivé en présence de TBAF pour générer un bambusuril avec 11 fonctions esters et 1 alcyne libre. Cet alcyne libre permettra le greffage de la sonde radioactive modèle ou bimodale par réaction de chimie click en dernière étape de synthèse.

5.1) Greffage de la sonde radioactive sur le bambusuril

a) Fonctionnalisation du bambusuril monoprotégé avec un groupement UV-visible

Nous avons montré qu'il était possible de préparer le bambusuril **199** qui possède 11 fonctions esters et 1 alcyne libre permettant l'insertion de la sonde d'imagerie. Cependant, ce produit n'absorbe pas en UV et pour établir la preuve de concept du radiomarquage par chimie click de notre plateforme fonctionnalisée avec la sonde radioactive, la réaction sera suivie par radioHPLC avec double détection radioactive et UV. Pour des raisons analytiques, un nouveau bambusuril **202** possédant 11 fonctions aryles et 1 alcyne libre a été préparé.

Premièrement, l'azido butylbenzène **200** a été synthétisé par une réaction de substitution nucléophile du bromobutylbenzène par l'azoture de sodium dans le DMF avec un rendement de 93 % (Schéma 73).

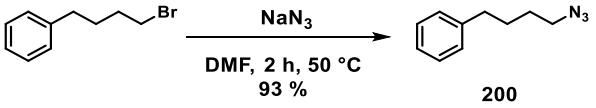


Schéma 73 : Synthèse de l'azido butylbenzène **200**

L'azoture **200** a ensuite été greffé avec succès sur le bambusuril **197** par chimie click par activation micro-ondes pour conduire au Br@TBS$_1$(Triazole butylbenzène)$_{11}$BU[6].Na **201** avec un bon rendement de 64 % (Schéma 74).

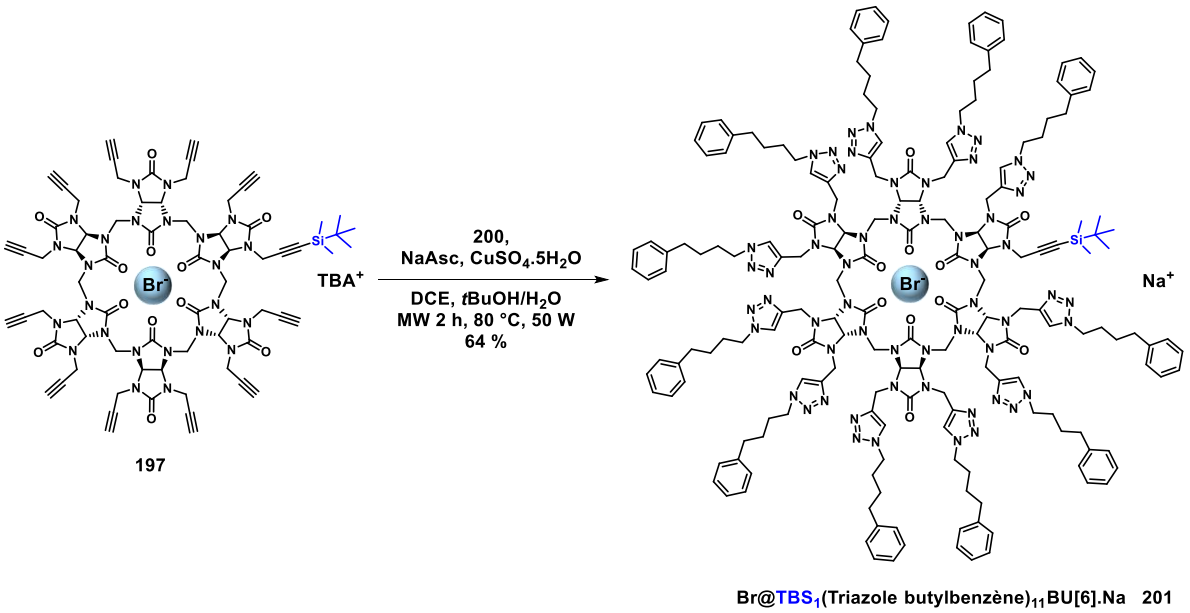


Schéma 74 : Synthèse du Br@TBS$_1$(Triazole butylbenzène)$_{11}$BU[6].Na **201**

La structure du bambusuril **201** a été confirmée par RMN ^{1}H, ^{13}C et MALDI. Puis, l'alcyne protégé avec le groupement TBS a été déprotégé en présence de TBAF dans le THF pour conduire au Br@Propargyl$_1$(Triazole butylbenzène)$_{11}$BU[6].Na **202** (11 fonctions aryles, 1 alcyne) avec un rendement de 74 % (Schéma 75).

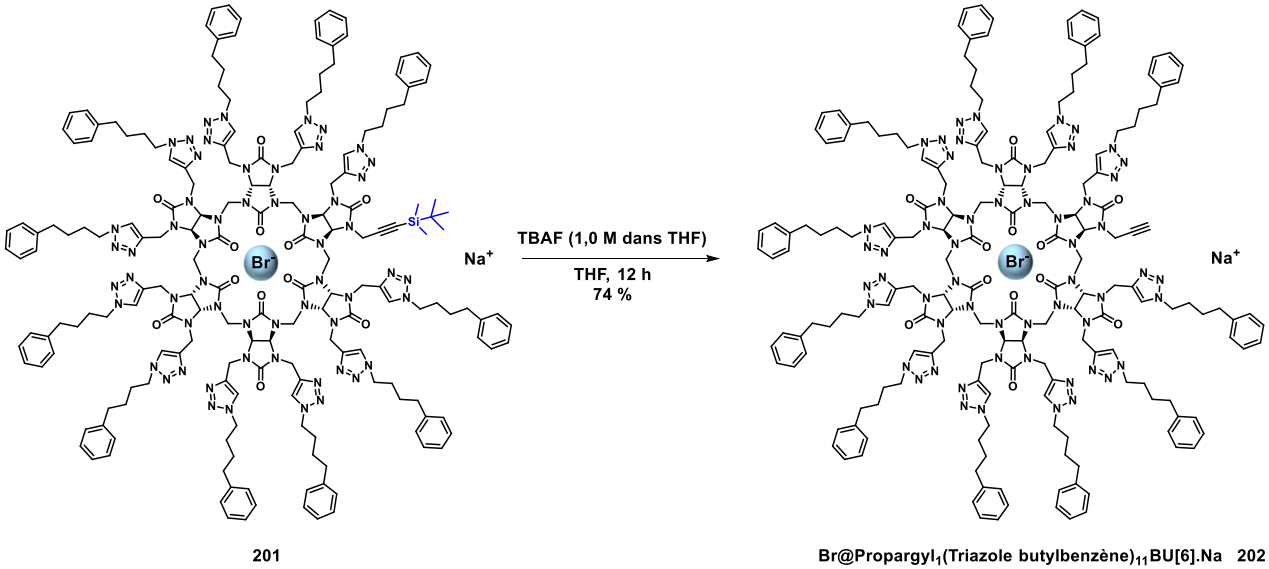


Schéma 75 : Synthèse du Br@Propargyl$_1$(Triazole butylbenzène)$_{11}$BU[6].Na **202**

Pour connaître la structure 3D exacte du bambusuril **202**, il aurait fallu obtenir une structure cristalline du composé **201**. Cependant, le bambusuril **201** n'a pas pu être cristallisé mais nous supposons que la monoprotection du bambusuril est réalisée sur un des alcynes orientés vers l'extérieur de la cavité qui sont plus accessibles que les alcynes dirigés vers l'intérieur. Lors de l'étape de déprotection, l'alcyne libre restant devrait être accessible et réagir avec la sonde sans avoir de contrainte d'encombrement stérique.

b) Introduction de la sonde radioactive sur notre plateforme

Pour la preuve de concept, la sonde radioactive appelée [^{18}F]FPyZIDE **203** marqué au ^{18}F a été utilisée (Figure 54).[148] Cette sonde modèle a été conçue et synthétisée lors de la thèse de M. Roche (SHFJ).

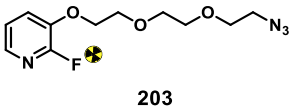


Figure 54 : Structure du [^{18}F]FPyZIDE **203**

Tout d'abord, la sonde modèle avec le ^{19}F non radioactive (2 eq) a été introduite efficacement sur le bambusuril **202** par CuAAC par activation micro-ondes (Schéma 76).

[148] M. Roche, S. Specklin, M. Richard, F. Hinnen, K. Génermont, B. Kuhnast, *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **2019**, *62*, 95–108

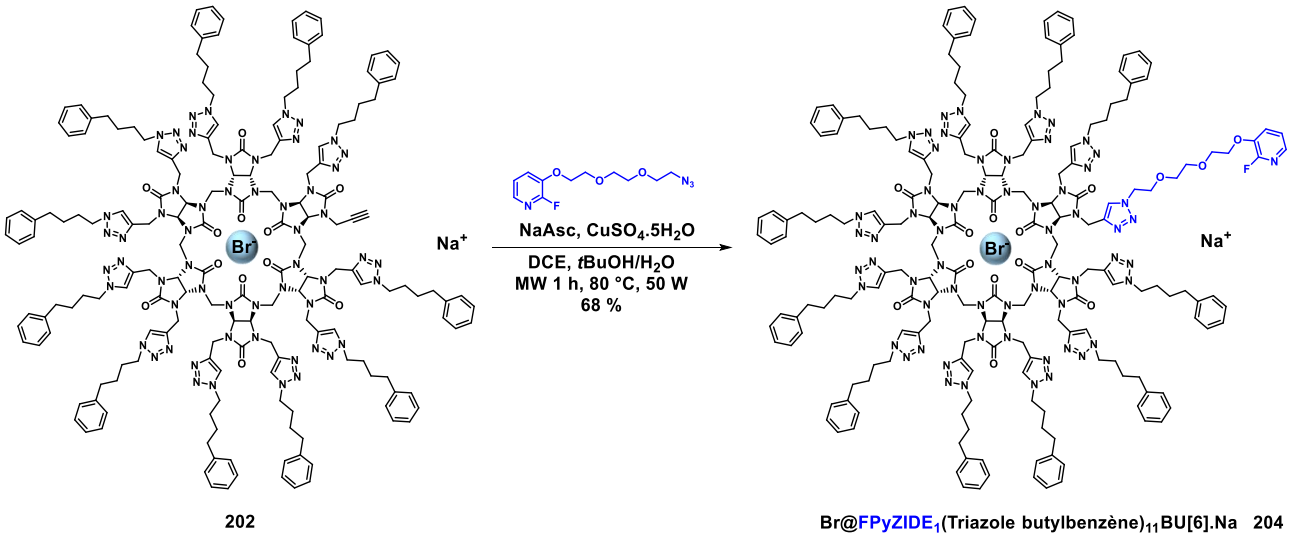


Schéma 76 : Synthèse du Br@FPyZIDE$_1$(Triazole butylbenzène)$_{11}$BU[6].Na **204**

Après purification par chromatographie sur colonne de silice, le Br@FPyZIDE$_1$(Triazole butylbenzène)$_{11}$BU[6].Na **204** comportant 11 groupements benzyles et 1 groupement FPyZIDE a été isolé avec un rendement de 68 %. L'insertion de la sonde en fin de synthèse est réalisable, et la formation du bambusuril **204** valide notre stratégie de synthèse.

Suite à ces résultats, la conjugaison de la sonde radioactive modèle [^{18}F]FPyZIDE **203** sur le composé **202** a été effectuée selon une approche prosthétique couramment utilisée en radiochimie. Elle consiste à préparer le synthon marqué au ^{18}F dans un premier temps (ici [^{18}F]FPyZIDE **203**) puis de le conjuguer avec la macromolécule (ici le BU **202**).

Après avoir synthétisé [^{18}F]FPyZIDE **203**, une réaction de CuAAC entre le bambusuril **202** et l'azoture **203** conduit au Br@[^{18}F]FPyZIDE$_1$(Triazole butylbenzène)$_{11}$BU[6].Na **205** (Schéma 77). La préparation de [^{18}F]FPyZIDE est réalisée en collaboration avec le Dr. B. Kuhnast (SHFJ).

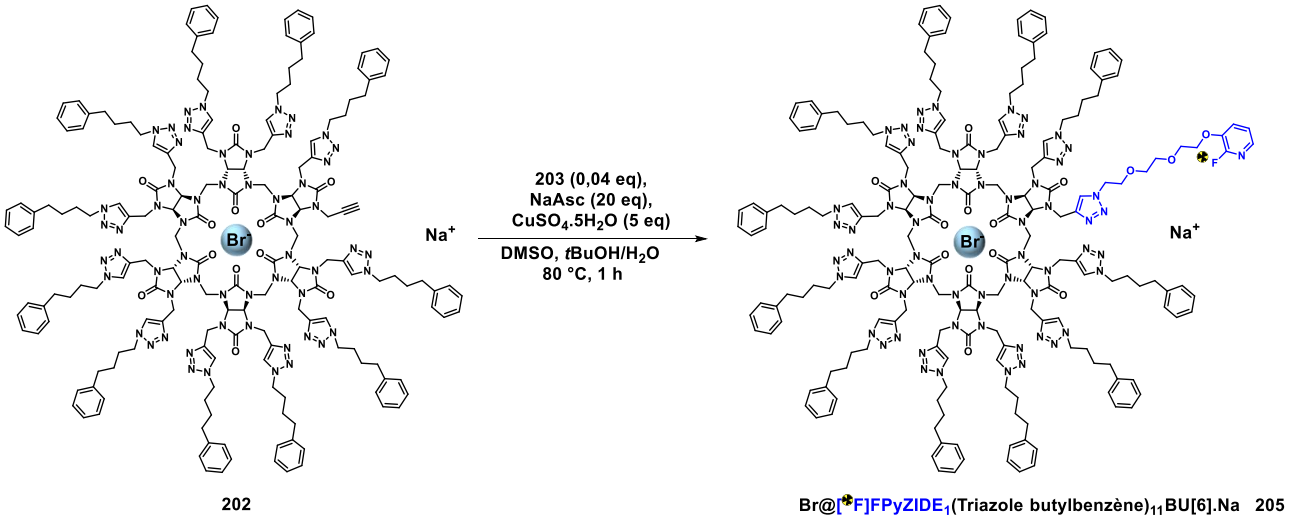


Schéma 77 : Synthèse du Br@[^{18}F]FPyZIDE$_1$(Triazole butylbenzène)$_{11}$BU[6].Na **205**

La réaction a été suivie par radioCCM et radioHPLC, le composé **204** est utilisé comme référence non radioactive, à différents temps de réaction (t = 15, 30 et 60 min).

En radioHPLC, seul le [^{18}F]FPyZIDE est détecté. Cependant, en radioCCM deux pics radioactifs sont détectés, un au front d'élution correspondant à [^{18}F]FPyZIDE **203** et un autre au dépôt correspondant possiblement au bambusuril **205**.

La suite de ce travail sera de tester de nouvelles conditions réactionnelles (nombre d'équivalents de sulfate de cuivre, ascorbate de sodium, température, etc.) pour former le bambusuril **205** et analytiques pour caractériser **205** et obtenir des résultats concordants entre la radioCCM et la radioHPLC. De plus, le milieu réactionnel sera purifié par chromatographie d'exclusion stérique, ainsi si le produit **205** de plus haut poids moléculaire que [^{18}F]FPyZIDE **203** a été synthétisé, les deux produits seront séparés.

Une plateforme bambusuril fonctionnalisée avec 11 fonctions benzyles et FPyZIDE non radioactif a été synthétisée. Le marquage prosthétique entre le bambusuril et [^{18}F]FPyZIDE est en cours d'optimisation. Lorsque la preuve de concept que la sonde radioactive peut efficacement être introduite sur les bambusurils, les groupements benzyles qui ont servi pour ce modèle devront être remplacés par les entités de ciblage.

6) Utilisation des bambusurils pour le ciblage de cellules cancéreuses

6.1) Intérêt des peptides RGD et c(RGDfK)

L'acide arginylglycylaspartique (RGD), est le motif peptidique le plus connu pour être responsable de l'adhésion des cellules à la matrice extracellulaire.[149] Les récepteurs de l'adhésion cellulaire, appelés intégrines, reconnaissent le motif RGD et se lient à cette séquence qui est présente dans plusieurs glycoprotéines de la matrice extracellulaire telles que la fibronectine et la vitronectine. Les intégrines jouent un rôle important dans la migration, la différenciation et la survie des cellules, et sont également impliquées dans plusieurs maladies comme l'inflammation, les troubles cardiovasculaires, le cancer et l'angiogenèse tumorale.[150]

Le peptide RGD se lie aux intégrines αvβ3. Ces intégrines sont exprimées dans plusieurs types de cellules cancéreuses, par exemple le cancer du côlon, du sein, de la prostate, et jouent un rôle principal dans la croissance des tumeurs et des métastases.[151] Pour améliorer l'affinité du peptide RGD pour l'intégrine αvβ3 (IC_{50} = 89 nM), des peptides cycliques à motifs RGD ont été développés.[152] La cyclisation peptidique permet d'améliorer les propriétés d'interactions peptide-intégrine et la sélectivité du peptide pour une intégrine spécifique.[153] Le cyclo(arginylglycyl-α-aspartyl-D-phénylalanyllysyl) **206** (c(RGDfK), Figure 55), est 40 fois plus affin pour l'intégrine αvβ3 (IC_{50} = 2,25 nM) que le peptide RGD.

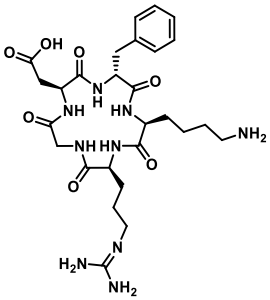
[149] D. Heckmann, H. Kessler, in *Methods in Enzymology*, Elsevier, **2007**, pp. 463–503

[150] S. Huveneers, H. Truong, E. H. J. Danen, *Int. J. Rad. Biol.* **2007**, *83*, 743–751

[151] a) A. Garg, A. W. Tisdale, E. Haidari, E. Kokkoli, *Int. J. Pharm.* **2009**, *366*, 201–210; b) S. Zitzmann, V. Ehemann, M. Schwab, *Cancer Res.* **2002**, *62*, 5139-5143; c) C. R. Cooper, C. H. Chay, K. J. Pienta, *Neoplasia* **2002**, *4*, 191–194

[152] T. G. Kapp, F. Rechenmacher, S. Neubauer, O. V. Maltsev, E. A. Cavalcanti-Adam, R. Zarka, U. Reuning, J. Notni, H.-J. Wester, C. Mas-Moruno, J. Spatz, B. Geiger, H. Kessler, *Sci. Rep.* **2017**, *7*, 39805-39818

[153] K. Temming, R. M. Schiffelers, G. Molema, R. J. Kok, *Drug Resistance Updates* **2005**, *8*, 381–402



206

Figure 55 : Structure du c(RGDfK) **206**

De plus, le peptide c(RGDfK) est souvent utilisé dans le domaine thérapeutique car son groupement lysine permet des réactions de conjugaison ultérieures.

6.2) Plateformes connues fonctionnalisées avec le c(RGDfK)

Des systèmes multivalents fonctionnalisés avec le peptide c(RGDfK) ont été reportés pour accroître l'affinité et la sélectivité *in vitro* et pour favoriser l'accumulation tumorale *in vivo* du peptide. Plusieurs plateformes multivalentes ont été publiées utilisant principalement le DOTA ou le RAFT comme supports (Figure 56).[154]

Ces résultats bibliographiques montrent que le DOTA **208** conjugué avec 4 c(RGDfK) (IC_{50} = 19,6 nM) est 4 fois plus affin pour l'intégrine αvβ3 que le DOTA **207** conjugué avec 2 c(RGDfK) (IC_{50} = 69,9 nM).[155] De plus, l'affinité du c(RGDfK) pour l'intégrine αvβ3 dépend de la distance entre deux peptides c(RGDfK), qui, si elle est suffisante permet une fixation simultanée des différents c(RGDfK) sur leurs cibles. Ainsi, le DOTA **209** possédant 4 c(RGDfK) séparé d'un bras espaceur composé de 3 glycines (IC_{50} = 0,4 nM), est 50 fois plus affin que le DOTA **208**.[156] Le RAFT **210** (IC_{50} = 19 nM) fonctionnalisé avec 4 c(RGDfK) présente une activité biologique similaire à celle du DOTA **208** (IC_{50} = 19,6 nM).[157]

En revanche, l'augmentation du nombre de c(RGDfK) greffé sur le RAFT **211** (16 c(RGDfK)) n'améliore pas son affinité, au contraire un palier de saturation est atteint et l'activité biologique est diminuée (IC_{50} = 112 nM).

[154] S. Liu, *Bioconjugate Chem.* **2009**, *20*, 2199–2213

[155] I. Dijkgraaf, J. A. W. Kruijtzer, S. Liu, A. C. Soede, W. J. G. Oyen, F. H. M. Corstens, R. M. J. Liskamp, O. C. Boerman, *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **2007**, *34*, 267–273

[156] S. Chakraborty, J. Shi, Y.-S. Kim, Y. Zhou, B. Jia, F. Wang, S. Liu, *Bioconjugate Chem.* **2010**, *21*, 969–978

[157] E. Garanger, D. Boturyn, J.-L. Coll, M.-C. Favrot, P. Dumy, *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 1958–1965

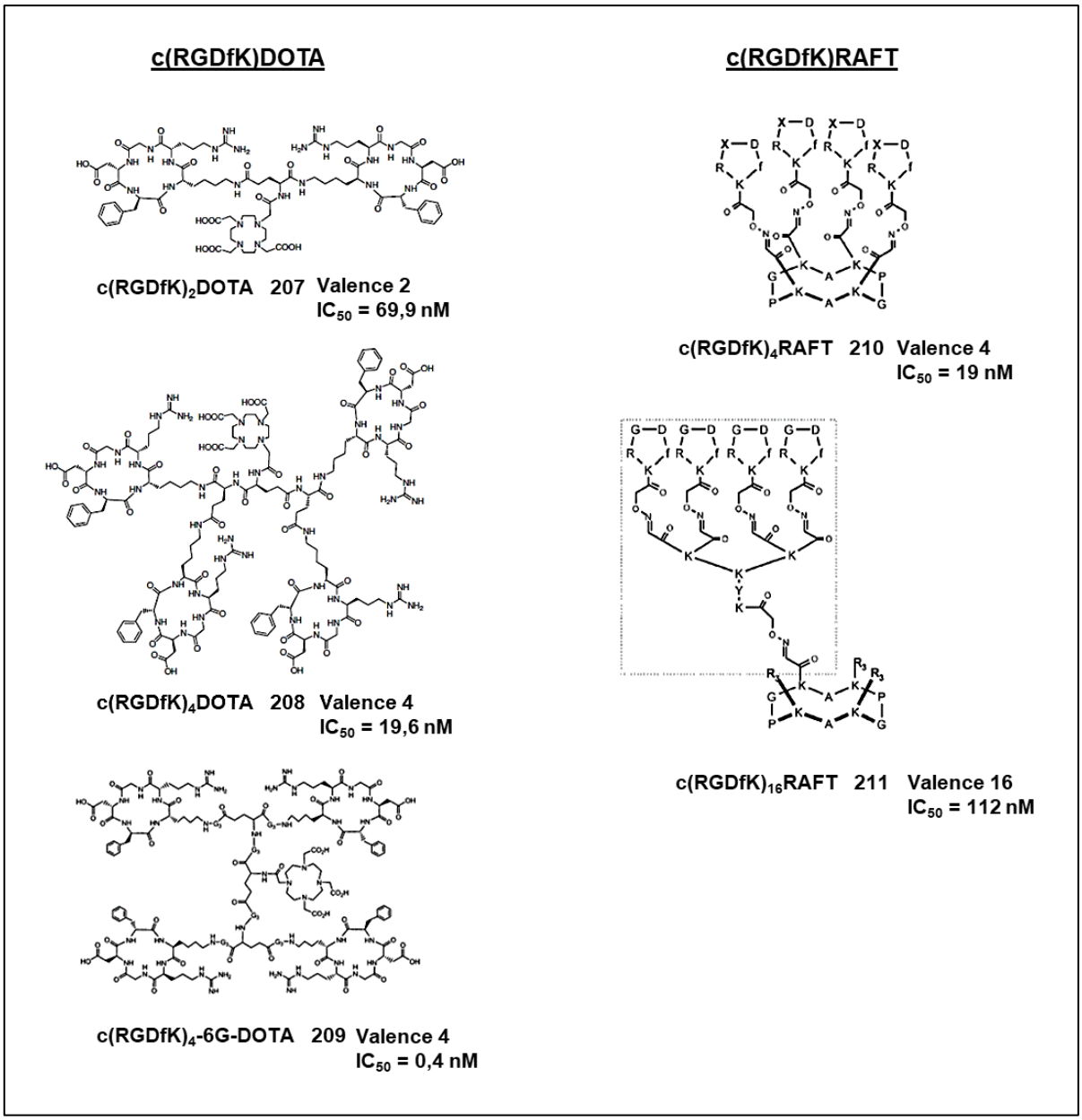


Figure 56 : DOTA et RAFT fonctionnalisés avec *n* c(RGDfK)

L'affinité du c(RGDfK) pour l'intégrine αvβ3 dépend de la concentration locale en c(RGDfK) et de la distance entre les deux cycles peptidiques. L'intérêt de fonctionnaliser une plateforme multivalente avec le c(RGDfK) est de disposer d'un système biologiquement actif et de pouvoir introduire un radionucléide pour suivre la distribution de la plateforme par imagerie. A terme, pour obtenir notre outil moléculaire, les BU[4] et BU[6] seront utilisés comme plateforme et les c(RGDfK) et la sonde bimodale TEP/Optique seront greffés.

Nous nous intéresserons tout d'abord à la fonctionnalisation du R_4Glycoluril, R_8BU[4] et R_{12}BU[6] avec le c(RGDfK) dans le but de tester la multivalence.

6.3) Fonctionnalisation des bambusurils avec le c(RGDfK)

a) Greffage du c(RGDfK) sur les bambusurils par couplage

Nous avons synthétisé des BU[4] et BU[6] fonctionnalisés avec des fonctions carboxyles, pour pouvoir greffer directement par couplage peptidique le c(RGDfK) présentant une amine libre (fonction ω-amine de la lysine). Nous avons dans un premier temps utilisé une amine modèle, la phényle propylamine, pour mettre au point les réactions de couplage sur les bambusurils.

i) Sur le (Triazole acide butanoïque)$_8$BU[4]

Disposant du bambusuril **74** possédant 8 fonctions carboxyles, nous avons mis au point le couplage de la phényle propylamine avec le produit **74** (Schéma 78).

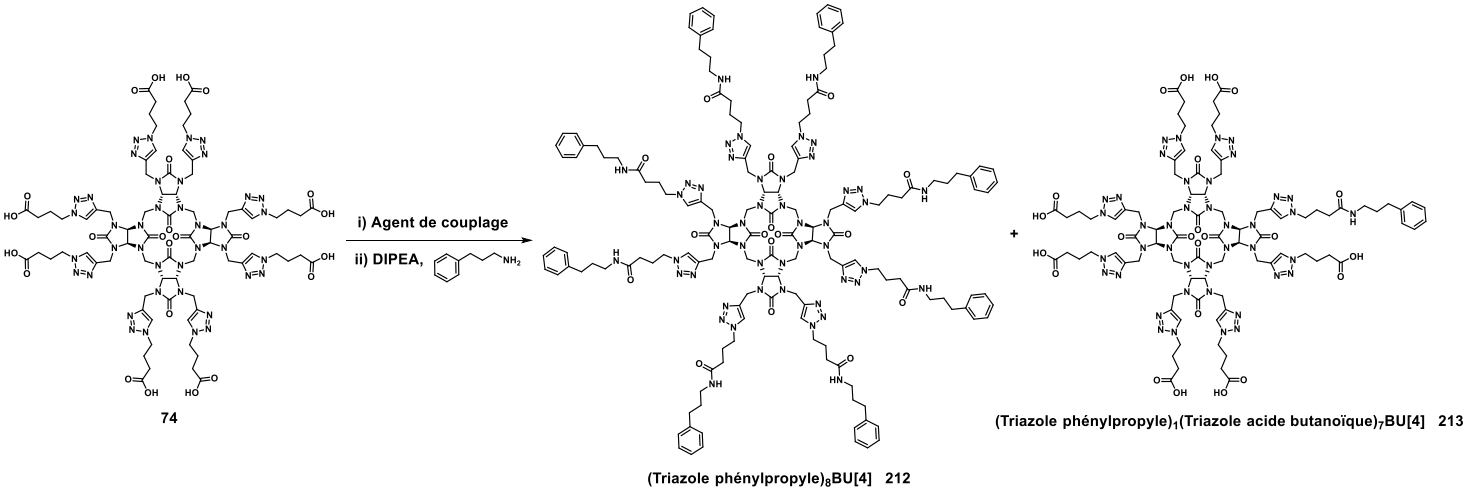


Schéma 78 : Synthèse du (Triazole phénylpropyle)$_8$BU[4] **212**

Premièrement, l'activation de l'ester du composé **74** a été effectuée avec l'hexafluorophosphate d'azabenzotriazol-tétraméthyluronium (HATU, 9 eq) et de la *N*,*N*-diisopropyléthylamine (DIPEA, 36 eq) dans le DMF anhydre puis ajout de la phényle propylamine. Dans ces conditions seul le bambusuril **74** a été récupéré (Tableau 20 entrée 1).

Ensuite, la réaction de couplage du composé **74** est réalisée en présence du *N*-hydroxysuccinimide (NHS, 9 eq) et de l'éthyl-diméthylaminopropylcarbodiimide (EDCI, 9 eq) dans le DMF anhydre suivi de l'ajout de la phényle propylamine, mais la réaction n'est pas efficace (Tableau 20 entrée 2). Finalement, le bambusuril **74** a été activé avec le chlorure d'oxalyle $(COCl)_2$ dans le dichlorométhane anhydre, suivi de l'ajout de la phényle propylamine pour conduire au (Triazole phénylpropyle)$_1$(Triazole acide butanoïque)$_7$BU[4] **213**, produit observé en LCMS, et au composé **74** de départ (Tableau 20 entrée 3).

Tableau 20 : Conditions réactionnelles pour la synthèse du (Triazole phénylproyl)$_8$BU[4] **212**

Entrée	Réactifs	BU[4] 212	BU[4] 213
1	HATU/DIPEA	/	/
2	NHS/EDCI	/	/
3	$(COCl)_2$	/	10 %

L'activation de l'ester avec différents agents de couplage n'a pas permis la perfonctionnalisation du composé **73**. C'est pourquoi la mise au point des conditions réactionnelles du couplage a été réalisée sur un modèle plus simple, le (Triazole acide butanoïque)$_2$Glycoluril **215**.

ii) Sur le (Triazole acide butanoïque)$_2$Glycoluril

Dans un premier temps, le (Triazole acide butanoïque)$_2$Glycoluril **215** a été synthétisé. Le dipropargyl glycoluril **64** a été fonctionnalisé par réaction de chimie click par activation micro-ondes en présence de l'azido ester **72** pour conduire au (Triazole butanoate d'éthyle)$_2$Glycoluril **214** avec un rendement de 53 %. La saponification des fonctions esters du glycoluril **214** en présence d'hydroxyde de lithium suivi d'un traitement acide conduit au glycoluril **215** avec un rendement de 85 % (Schéma 79).

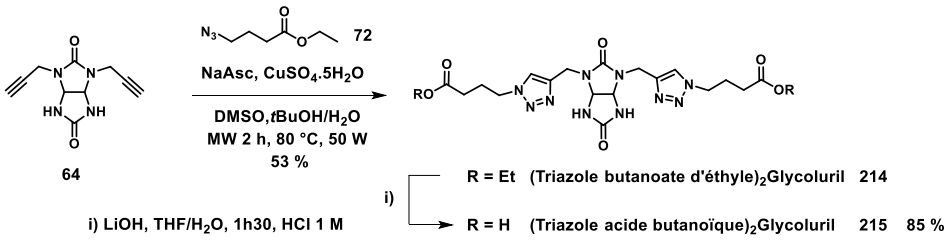


Schéma 79 : Synthèse du (Triazole acide butanoïque)$_2$Glycoluril **215**

Le couplage entre le glycoluril **215** et la phényle propylamine a ensuite été envisagé en présence de NHS pour suivre sa formation par LCMS et RMN ^{1}H (Schéma 80).

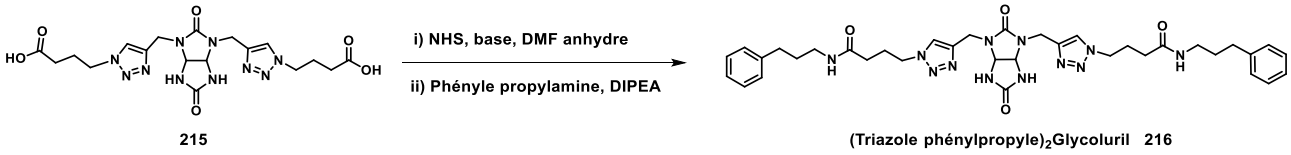


Schéma 80 : Synthèse du (Triazole phénylpropyle)$_2$Glycoluril **216**

Pour activer l'ester avec NHS, plusieurs agents de couplage ont été utilisés (DCC, PyBOP, EDCI). En faisant réagir le glycoluril **215** avec le DCC, seul le produit de départ est récupéré (Tableau 21 entrée 1). La réaction de couplage du glycoluril **215** en présence de NHS, PyBOP suivi de l'ajout de la phényle propylamine conduit au glycoluril **216** avec un rendement faible de 3 % (Tableau 21 entrée 2). En remplaçant PyBOP par l'EDCI le glycoluril **216** est obtenu avec un rendement de 20 % (Tableau 21 entrée 3).

Tableau 21 : Conditions réactionnelles pour la synthèse du (Triazole phényle propyl)$_2$Glycoluril **216**

Entrée	Base	Glycoluril 216
1	DCC	/
2	PyBOP	3 %
3	EDCI	20 %

Lors du couplage de faibles rendements sont obtenus. Les meilleures conditions étant l'utilisation de NHS/EDCI conduisant au glycoluril **216** avec un rendement de 20 %. Cette réaction a ensuite été testée sur le (Triazole acide butanoïque)$_4$Glycoluril **218**.

iii) Sur le (Triazole acide butanoïque)$_4$Glycoluril

Tout d'abord, le (Triazole acide butanoïque)$_4$Glycoluril **218** a été synthétisé. Une réaction de chimie click par activation micro-ondes entre le glycoluril **116** et l'azido ester **72** conduit au (Triazole butanoate d'éthyle)$_4$Glycoluril **217** avec un rendement de 47 %. La saponification des fonctions esters du glycoluril **217** en présence d'hydroxyde de lithium suivi d'un traitement acide génère le (Triazole acide butanoïque)$_4$Glycoluril **218** avec un rendement de 73 % (Schéma 81).

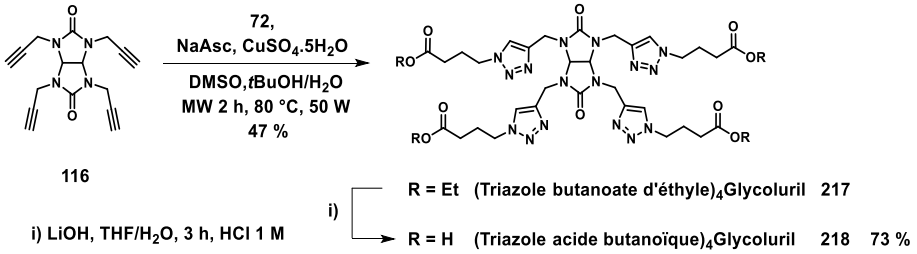


Schéma 81 : Synthèse du (Triazole acide butanoïque)$_4$Glycoluril **218**

Disposant du glycoluril **218**, le couplage avec la phényle propylamine a été effectué dans les mêmes conditions réactionnelles que pour le glycoluril **215** c'est-à-dire en présence de NHS et d'EDCI. Dans ces conditions, la réaction de couplage entre le glycoluril **218** et la phényle propylamine conduit au (Triazole phénylpropyle)$_4$Glycoluril **219** avec un rendement de 22 % (Schéma 82).

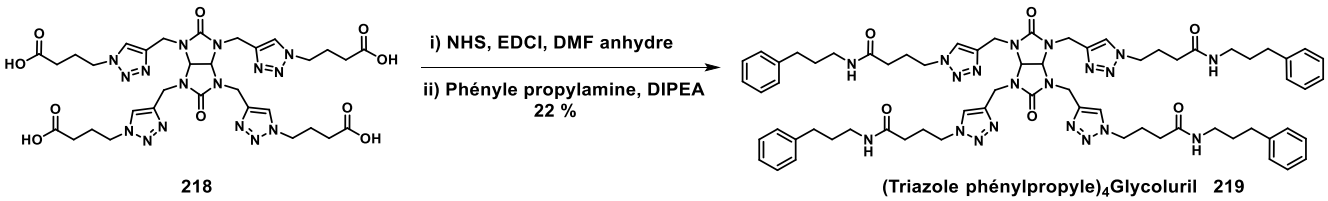


Schéma 82 : Synthèse du (Triazole phénylpropyle)$_4$Glycoluril **219**

Lors de la réaction de couplage, le glycoluril fonctionnalisé **219** est obtenu avec un faible rendement. Cependant, nous avons tenté le couplage entre le glycoluril **218** et le c(RGDfK) dans ces conditions opératoires.

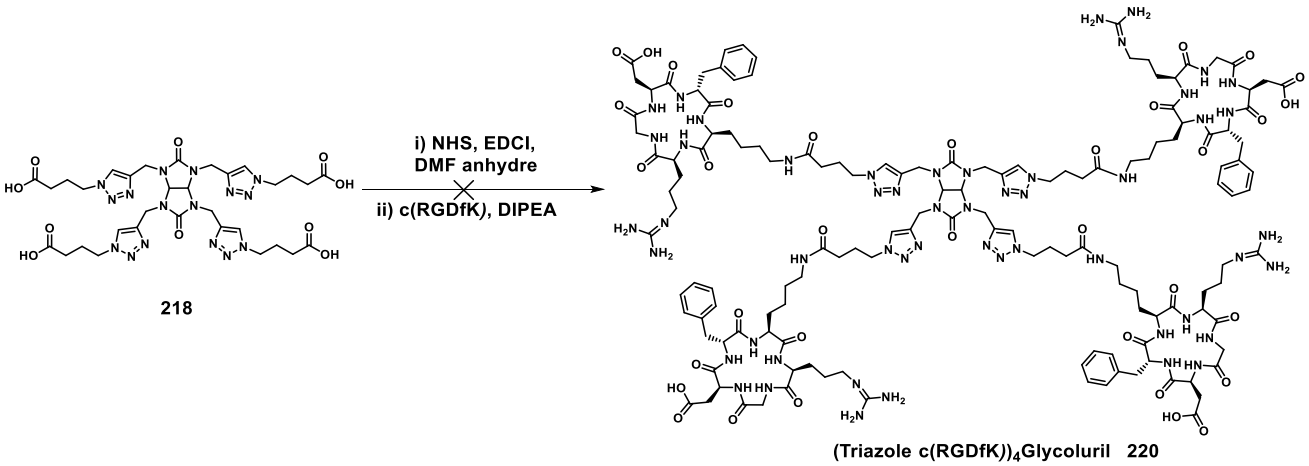


Schéma 83 : Synthèse du (Triazole c(RGDfK))$_4$Glycoluril **220**

La réaction de couplage entre le glycoluril **218** et le c(RGDfK) **206** a été effectuée dans les mêmes conditions (NHS, EDCI) que pour la phényle propylamine. Malheureusement, aucun produit de couplage n'a été formé (Schéma 83).

La fonctionnalisation des glycolurils et bambusurils par couplage peptidique n'est pas facile à réaliser. Cette réaction semble être substrat dépendante et de faibles rendements sont obtenus. En revanche, la réaction de CuAAC nous avait permis de perfonctionnaliser nos plateformes avec différents azotures (esters, aryles, sucres), c'est pourquoi la synthèse de l'azido c(RGDfK) a été entreprise pour ensuite le greffer sur les PropargylsBUs par chimie click.

b) Greffage du c(RGDfK) sur les bambusurils par réaction de chimie click

i) Synthèse de l'azido butanamide phénylpropyle

La synthèse de l'azido butanamide phénylpropyle **223** est réalisée à partir l'azidobutyrate succinimidylique.

L'azido ester **72** est saponifié en présence d'hydroxyde de lithium suivi d'un traitement acide pour former l'azido acide butanoïque **221** avec un rendement de 93 %. Le composé **221** est activé avec NHS et EDCI dans le dichlorométhane pour conduire à l'azidobutyrate succinimidylique **222** avec un rendement de 93 % (Schéma 84).[158]

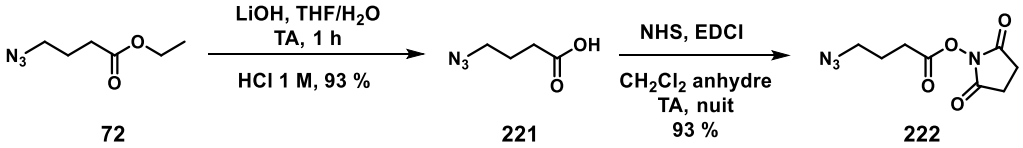


Schéma 84 : Synthèse de l'azidobutyrate succinimidylique **222**

Le couplage entre le composé **222** et la phényle propylamine en présence de DIPEA dans le dichlorométhane conduit à l'azido butanamide phénylpropyle **223** avec un rendement de 60 % (Schéma 85).

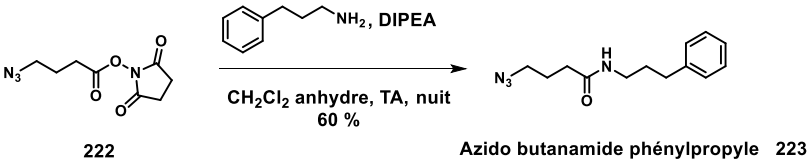


Schéma 85 : Synthèse de l'azido butanamide phénylpropyle **223**

Disposant de l'azoture **223**, il pourra être greffé sur le Propargyl$_2$Glycoluril, le Propargyl$_4$Glycoluril, le Propargyl$_8$BU[4] et le Br@Propargyl$_{12}$BU[6].TBA pour étudier l'efficacité de cette réaction.

ii) Fonctionnalisation du Propargyl$_2$Glycoluril

Le Propargyl$_2$Glycoluril **64** a été fonctionnalisé avec l'azoture **223** par réaction de chimie click par activation micro-ondes pour conduire au glycoluril **216** avec un rendement de 69 % après purification par chromatographie sur colonne de silice (Schéma 86).

[158] H. Sun, X. Peng, *Bioconjugate Chem.* **2013**, *24*, 1226–1234

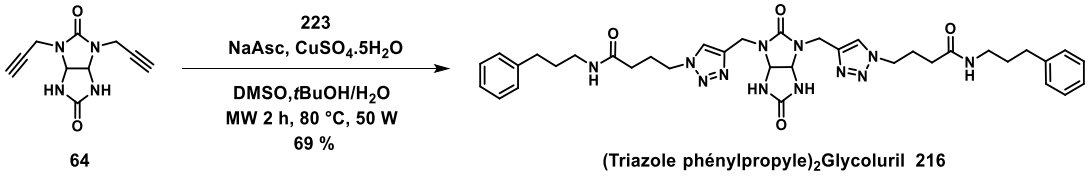


Schéma 86 : Synthèse du (Triazole phénylpropyle)$_2$Glycoluril **216**

Ce résultat montre que la fonctionnalisation du glycoluril **64** avec la phényle propyle est obtenue avec un rendement 4 fois supérieur à celui de la réaction du couplage (Schéma 80).

iii) Fonctionnalisation du Propargyl$_4$Glycoluril

Le Propargyl$_4$Glycoluril **116** est fonctionnalisé par CuAAC par activation micro-ondes avec l'azoture **223** pour former le glycoluril **219** avec un rendement de 47 % après purification (Schéma 87).

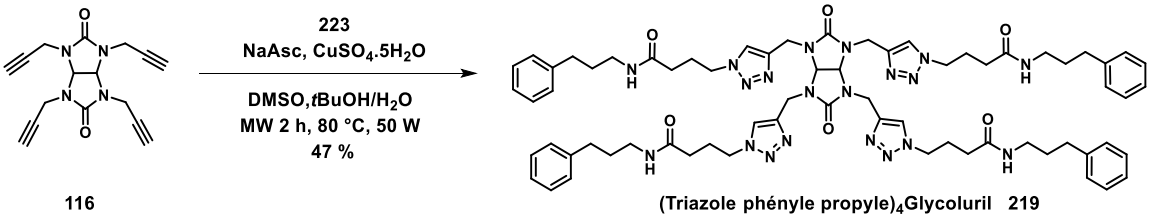


Schéma 87 : Synthèse du (Triazole phényle propyle)$_4$Glycoluril **219**

Le composé **219** fonctionnalisé par réaction de chimie click, est obtenu avec un rendement 2 fois supérieur à celui de la réaction du couplage (Schéma 82).

iv) Fonctionnalisation du Propargyl$_8$BU[4]

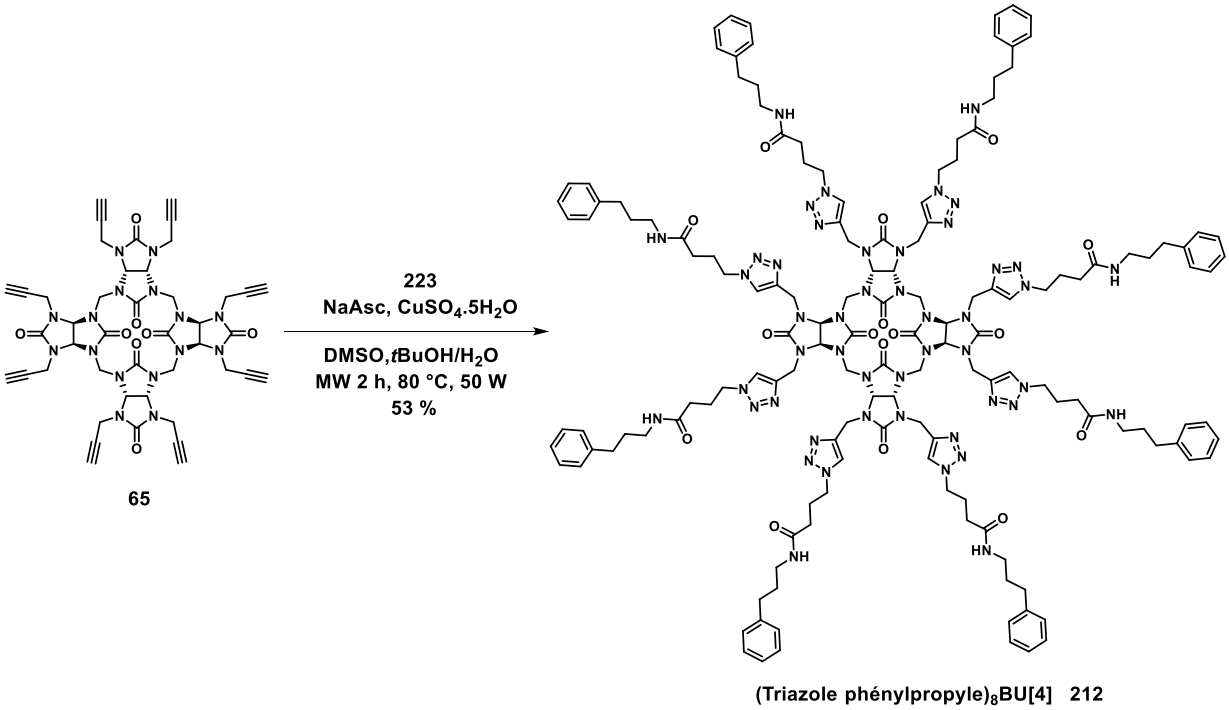


Schéma 88 : Synthèse du (Triazole phénylpropyl)$_8$BU[4] **212**

L'azoture **223** a été greffé sur le Propargyl$_8$BU[4] **65** par réaction de chimie click par activation micro-ondes pour conduire au (Triazole phénylpropyle)$_8$BU[4] **212** avec un rendement de 53 % après purification (Schéma 88). La réaction de chimie click permet donc de perfonctionnaliser le bambusuril **65** avec l'azoture **223**.

v) Fonctionnalisation du Br@Propargyl$_{12}$BU[6].TBA

Par réaction de CuAAC par activation micro-ondes, l'azoture **223** a été greffé sur le bambusuril **68** pour former le Br@(Triazole phényle propyle)$_{12}$BU[6].Na **224** avec un rendement de 65 % après purification (Schéma 89).

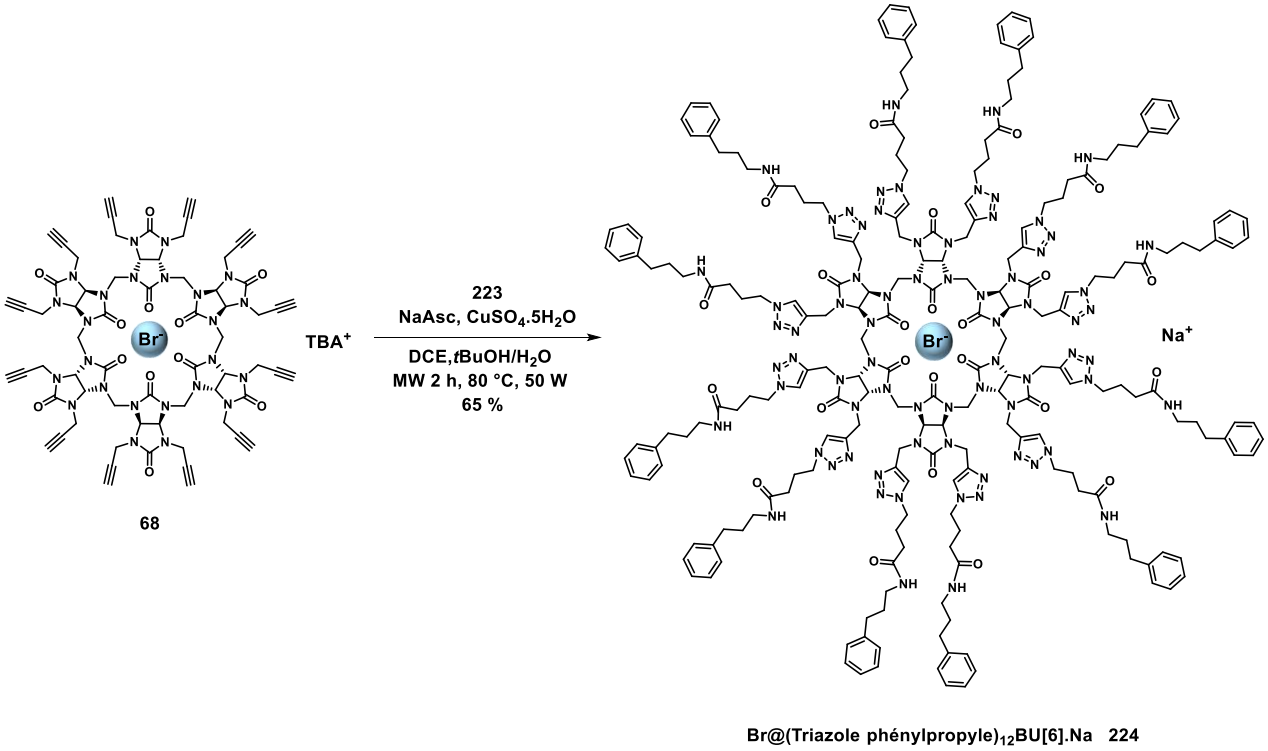


Schéma 89 : Synthèse du Br@(Triazole phénylpropyle)$_{12}$BU[6].Na **224**

La réaction de chimie click a donc permis de perfonctionnaliser les glycolurils et les bambusurils avec un azoture présentant une liaison peptidique. Cette méthode va donc être utilisée pour greffer le c(RGDfK) sur le Propargyl$_4$Glycoluril, le Propargyl$_8$BU[4] et le Propargyl$_{12}$BU[6].

6.4) Greffage du c(RGDfK) sur le glycoluril et les bambusurils

a) Synthèse de l'azido c(RGDfK)

Dans un premier temps, l'azido butanamide c(RGDfK) **225** a été synthétisé. Par couplage peptidique entre le réactif **222** et le c(RGDfK) **206** en présence de DIPEA dans le DMF nous avons pu obtenir l'azido c(RGDfK) **225** avec un rendement de 70 % (Schéma 90).

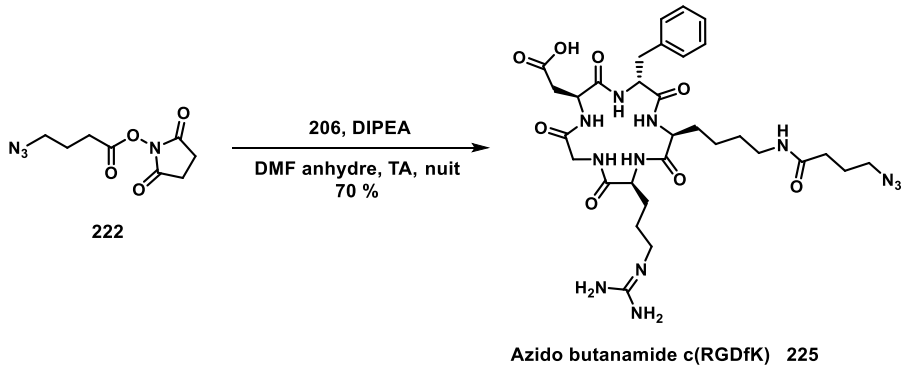


Schéma 90 : Synthèse de l'azido c(RGDfK) **225**

L'azido c(RGDfK) **225** est obtenu après extraction et directement engagé dans les réactions de chimie click sans purification supplémentaire.

Disposant de l'azido c(RGDfK) **225**, des réactions de chimie click ont été effectuées sur le Propargyl$_4$Glycoluril, le Propargyl$_8$BU[4] et le Propargyl$_{12}$BU[6] pour évaluer l'effet de la multivalence et déterminer la plateforme qui sera la plus affine pour les intégrines αvβ3.

b) Propargyl$_4$Glycoluril fonctionnalisé avec l'azido c(RGDfK)

Le glycoluril **116** est fonctionnalisé par réaction de chimie click par activation micro-ondes avec l'azido c(RGDfK) **225** pour former le (Triazole c(RGDfK))$_4$Glycoluril **220** avec un rendement de 15 % après purification par HPLC effectuée par le service analyse du SCBM (Schéma 91).

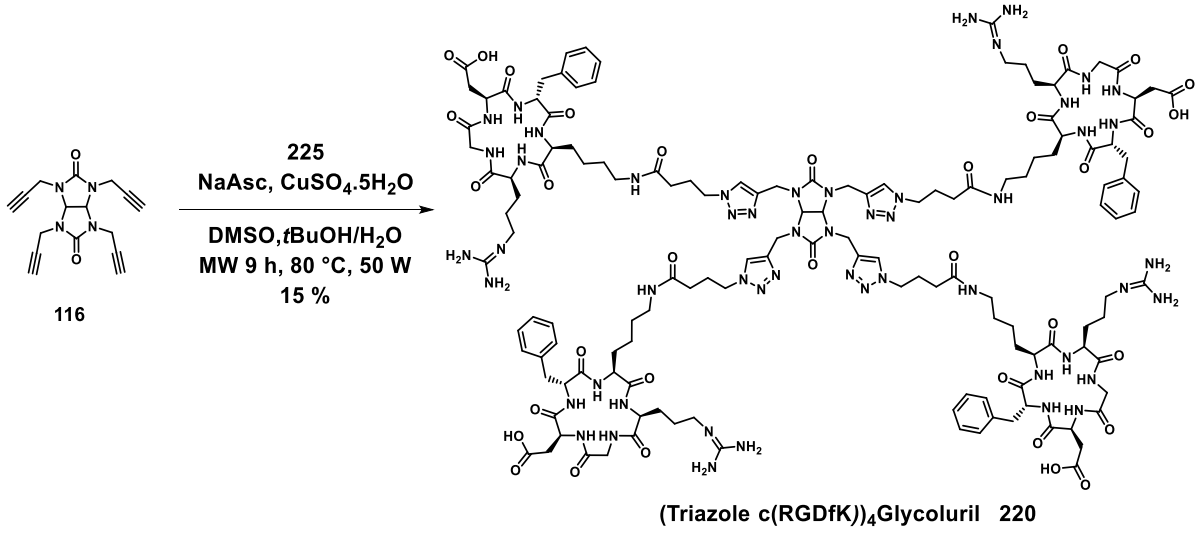


Schéma 91 : Synthèse du (Triazole c(RGDfK))$_4$Glycoluril **220**

L'azido c(RGDfK) **225** étant encombré stériquement, le temps de réaction de la chimie click est de 9 h pour perfonctionnaliser le glycoluril **116**. La structure du glycoluril **220** a été confirmée par RMN ^{1}H et LCMS. Ainsi, une plateforme multivalente avec une valence de 4 a été préparée avec succès.

c) Propargyl$_8$BU[4] fonctionnalisé avec l'azido c(RGDfK)

Une réaction de CuAAC par activation micro-ondes entre le Propargyl$_8$BU[4] **65** et l'azido c(RGDfK) **225** a permis d'obtenir le (Triazole c(RGDfK))$_8$BU[4] **226** avec un rendement de 10 % après purification par HPLC (Schéma 92).

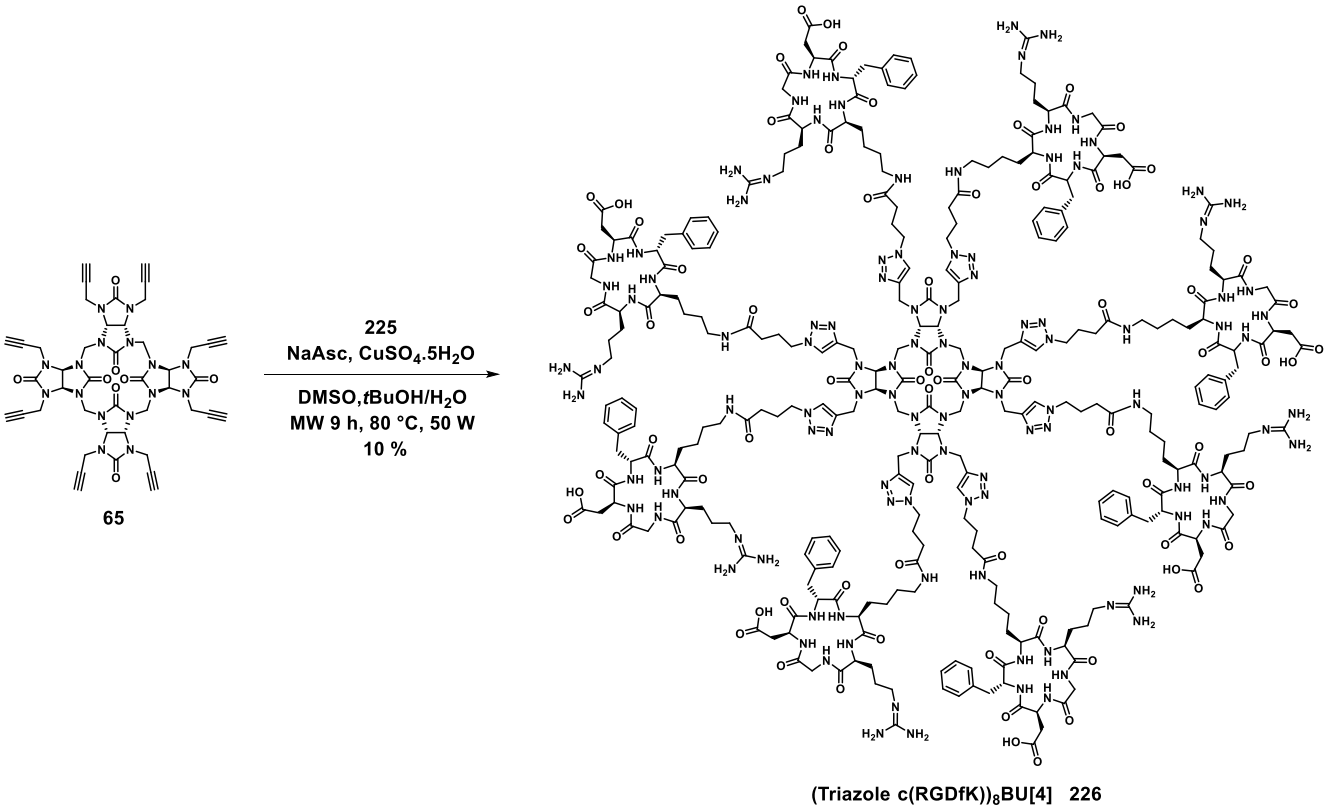


Schéma 92 : Synthèse du (Triazole c(RGDfK))$_8$BU[4] **226**

La structure du bambusuril **226** a été confirmée par LCMS. Avec un temps de réaction de 9 h, la perfonctionnalisation du bambusuril **65** est obtenue conduisant à une plateforme multivalente de valence 8.

d) Br@Propargyl$_{12}$BU[6].TBA fonctionnalisé avec l'azido c(RGDfK)

L'azido c(RGDfK) **225** a été greffé sur le bambusuril **68** par CuAAC par activation micro-ondes pour conduire au Br@(Triazole c(RGDfK))$_{10}$BU[6].Na **227** avec un rendement de 12 % après purification par HPLC (Schéma 93).

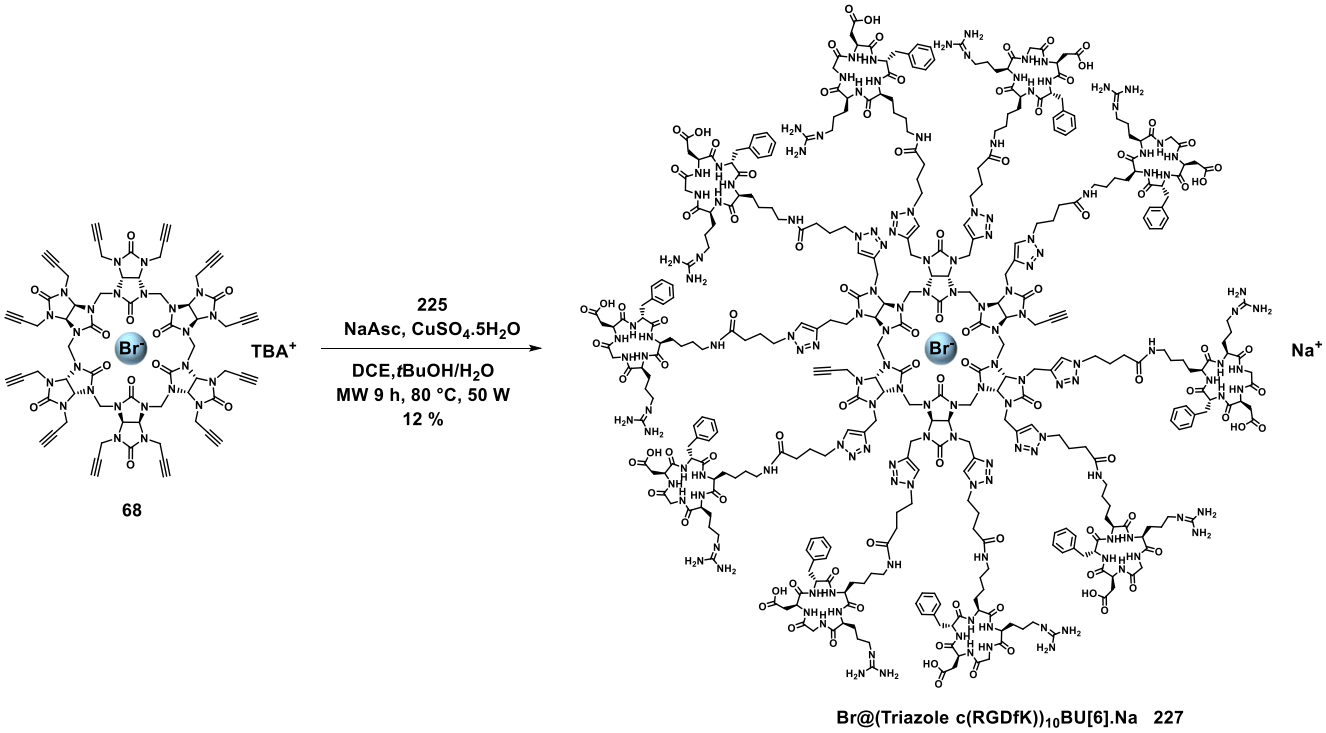


Schéma 93 : Synthèse du Br@(Triazole c(RGDfK))$_{10}$BU[6].Na **227**

La perfonctionnalisation du bambusuril **68** était attendue avec 12 c(RGDfK), cependant l'analyse LCMS a montré que seuls 10 azidos c(RGDfK) **225** ont été greffés sur le composé **68**. L'azido c(RGDfK) **225** est encombré stériquement, comme dans le cas du TripodeDNJC$_9$, nous supposons que l'un des trois alcynes orientés vers le centre de la cavité sur la face supérieure et inférieure du BU[6] n'est pas fonctionnalisé. Malgré une fonctionnalisation partielle, 10 c(RGDfK) ont pu être greffés sur le composé **68**. L'avantage de cette fonctionnalisation partielle sera de pouvoir introduire directement la sonde bimodale sur le bambusuril **227** sans avoir à protéger les alcynes. Cependant, la sonde bimodale envisagée avec la cyanine 7.5 et le radionucléide ^{18}F est encombré stériquement, l'addition d'un bras espaceur sera peut-être nécessaire.

Ces différents résultats montrent que le c(RGDfK) a pu être introduit sur le glycoluril, le BU[4] et le BU[6] par réaction de chimie click. L'encombrement stérique du c(RGDfK), l'obtention de produits polaires et la purification par HPLC peuvent expliquer les faibles rendements obtenus lors de la CuAAC.

L'affinité des plateformes multivalentes synthétisées, le glycoluril **220** (valence de 4), le BU[4] **226** (valence de 8) et le BU[6] **227** (valence de 10), pour l'intégrine αvβ3 ont été évalués très récemment par tests ELISA sur la protéine humaine vitronectine par le Dr. C. Boura et le Dr. V. Jouan-Hureaux (Université de Lorraine) dans le cadre de l'ANR M^{3}ODALIty (Tableau 22). Les premiers résultats qu'ils ont obtenus sont rassemblés dans le tableau 22, ils seront tripliqués à l'automne 2019.

Tableau 22 : Concentration inhibitrice médiane des composés **220**, **226** et **227** pour l'intégrine αvβ3

Entrée	Composé	Valence	IC_{50}
1	c(RGDfK) **206**	1	10 nM
2	Glycoluril **220**	4	1,9 nM
3	BU[4] **226**	8	12 µM
4	BU[6] **227**	10	0,4 µM

Le glycoluril **220** de valence 4, a une IC_{50} de 1,9 nM, il est 5 fois plus affin pour l'intégrine αvβ3 que le c(RGDfK) **206** (Tableau 22 entrée 2). En revanche le BU[4] **226** (valence de 8, IC_{50} = 12 µM) est moins affin pour l'intégrine αvβ3 que le glycoluril **220** (Tableau 22 entrée 3). De même, le BU[6] **227** (valence de 10, IC_{50} = 0,4 µM) est moins affin pour l'intégrine αvβ3 que le glycoluril **220** mais est 30 fois plus actif que le BU[4] **226** (Tableau 22 entrée 4). D'après ces premiers résultats, une multivalence supérieure à 4 n'améliore pas l'affinité du c(RGDfK) pour l'intégrine αvβ3. De plus, la topologie peut avoir une influence puisque le glycoluril **220** a une topologie de type plane tandis que les bambusurils ont une topologie de type alternée. Pour confirmer l'influence de la topologie, les bambusurils seront fonctionnalisés avec 4 c(RGDfK). Pour optimiser le nombre de c(RGDfK) pour l'inhibition de l'intégrine αvβ3, un glycoluril avec 2 c(RGDfK) sera également préparé. Suite à ces résultats, nous connaîtrons le nombre de c(RGDfK) optimal à greffer sur nos plateformes. La plateforme la plus affine, sera préparée puis fonctionnalisée avec la sonde bimodale pour les tests *in vivo*.

7) Conclusion

La première tentative de radiomarquage des bambusurils, avec l'encapsulation du ^{18}F, n'a pas donné de résultats convaincants en présence du complexe K[^{18}F]F-K_{222}. Nous pensons que le manque d'affinité entre les bambusurils et l'ion fluorure est responsable de ce résultat. La complexation de l'ion tétrafluoroborate dans les bambusurils va être testée prochainement.

Les options consistantes à insérer une étiquette radioactive (preuve de concept) ou directement la sonde bimodale s'avèrent être prometteuses. Une monoprotection du BU[6] a été effectuée avec le TBSCl permettant la fonctionnalisation des alcynes libres par CuAAC. Puis la déprotection du BU[6] 11 ligands et 1 TBS a été réalisée avec un bon rendement et la sonde non radioactive FPyZIDE a pu être introduite sur le bambusuril en dernière étape. La réaction de chimie click avec la sonde radioactive [^{18}F]FPyZIDE, est en cours d'optimisation.

Pour avoir un ciblage spécifique de la future plateforme bimodale, les bambusurils ont été fonctionnalisés avec le c(RGDfK) avec succès. La réaction de couplage peptidique n'a pas permis la fonctionnalisation des bambusurils avec le c(RGDfK). Ainsi, l'azido c(RGDfK) a été synthétisé et a permis la fonctionnalisation du glycoluril et des bambusurils par réaction de chimie click. Les premiers résultats ont montré qu'une multivalence de 4 était suffisante pour obtenir une IC_{50} de l'ordre du nM. Les bambusurils seront fonctionnalisés avec 4 c(RGDfK) pour déterminer l'influence de la topologie lors de l'inhibition de l'intégrine αvβ3.

Conclusion générale - Perspectives

Conclusion générale - Perspectives

L'objectif principal de cette thèse était de développer de nouveaux bambusurils et de les utiliser comme nouvel outil moléculaire pour la biologie et l'imagerie TEP. Nous avons conçu de nouveaux bambusurils, plateformes multivalentes, où des ligands d'intérêts biologiques et une sonde bimodale peuvent être introduits. Une application théranostique est également envisageable en utilisant la cavité des bambusurils pour complexer un atome d'iode radioactif (Figure 57).

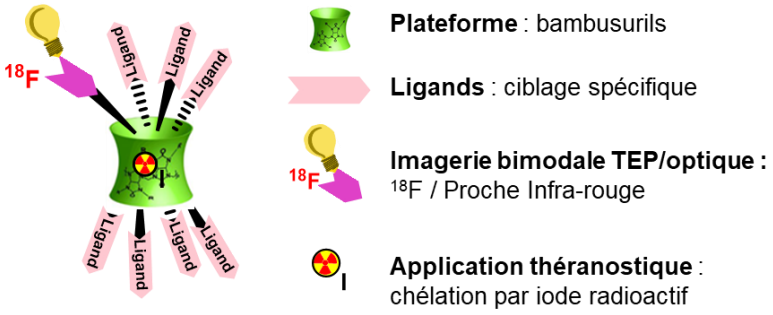


Figure 57 : Outil moléculaire envisagé

Pour obtenir cet outil, nous avons synthétisé une nouvelle famille de bambusurils, les PropargylsBUs. Les synthèses des Propargyl$_8$BU[4] et Propargyl$_{12}$BU[6] ont été mises au point (Figure 58). Ces composés possèdent respectivement 8 et 12 alcynes qui peuvent être post-fonctionnalisés. Une structure cristalline des Propargyl$_{12}$BU[6] a été obtenue donnant des informations sur la topologie de ces bambusurils, topologie de type alternée, avec un anion encapsulé à l'intérieur de la cavité et son contre-ion situé à l'extérieur de la cavité. Par réaction de chimie click les Propargyl$_8$BU[4] et Propargyl$_{12}$BU[6] ont été fonctionnalisés avec différents azotures modèles (ester, aryles, sucres, Figure 58) pour conduire à des plateformes multivalentes de valence 8 et 12.

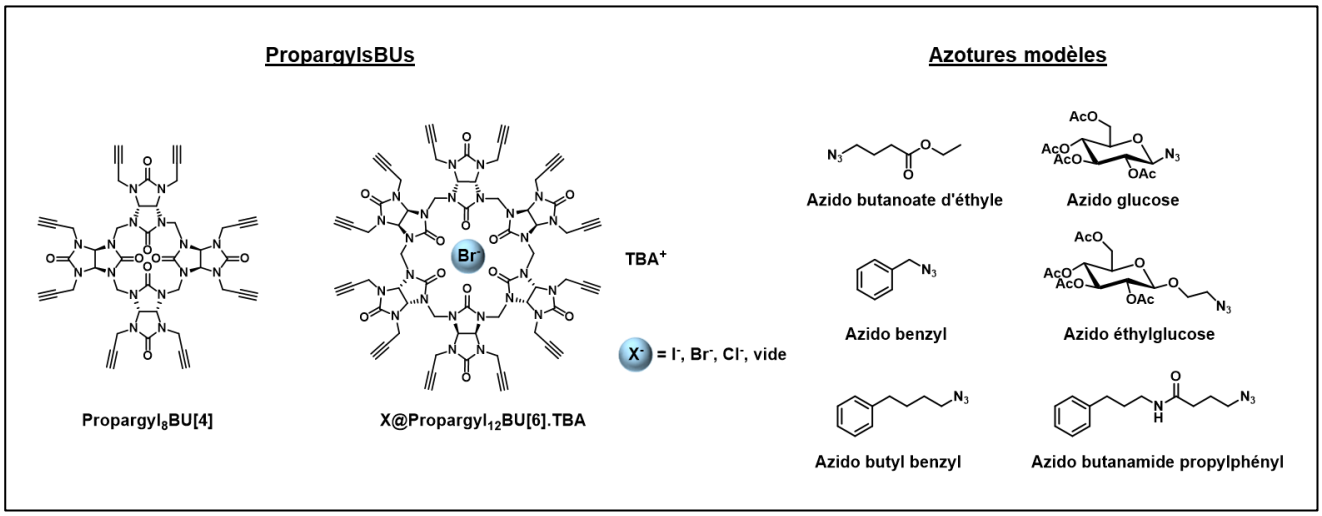


Figure 58 : Structure des PropargylsBUs et des différents azotures

Ces azotures modèles ont permis de perfonctionnaliser les PropargylsBUs, et d'obtenir des produits solubles en milieu organique. La saponification du butanoate d'éthyle et la déprotection des acétates du glucose et de l'éthylglucose ont permis la formation de produits solubles en milieux aqueux. Leurs constantes d'association ont été mesurées pour l'ion iodure par ITC.

Le (Triazole acide butanoïque)$_{12}$BU[6], le (Triazole glucose)$_{12}$BU[6] et le (Triazole éthylglucose)$_{12}$BU[6] ont des constantes d'association de l'ordre de 5,5x10^{4} M^{-1}, 1,5x10^{5} M^{-1} et 2,1x10^{5} M^{-1} respectivement. La continuité de ce travail sera d'améliorer l'affinité des BU[6] pour l'ion iodure.

Après avoir montré que la fonctionnalisation des PropargylsBUs avec des dérivés du glucose était réalisable, des sucres d'intérêts de type mannose et iminosucre (DNJ) ont été greffés sur les PropargylsBUs (Figure 59).

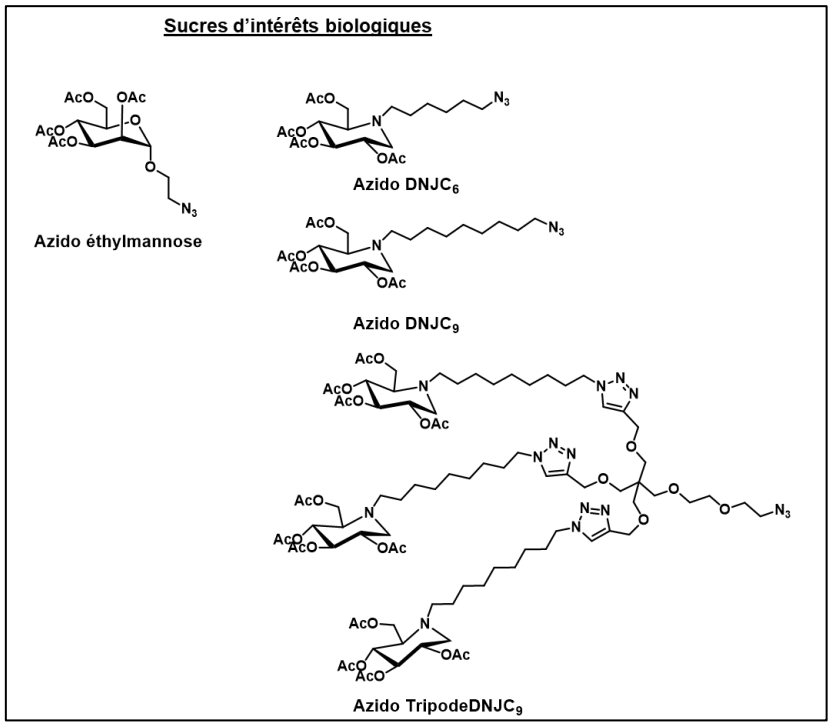


Figure 59 : Sucres d'intérêts biologiques greffés sur les PropargylsBUs

Ces bambusurils ont ensuite été testés en biologie. Avant ces travaux, aucune application biologique des bambusurils n'était décrite.

La première application biologique potentielle des bambusurils est leur utilisation comme antibactérien. En effet, ils ont été synthétisés avec un dérivé du mannose pour inhiber FimH, pili d'E. *coli* responsable de l'adhésion cellulaire entraînant les infections du tractus urinaire. Les BU[4] et BU[6] ont été fonctionnalisés avec l'éthylmannose. Le BU[6] a été complexé avec les ions iodure, bromure et chlorure pour étudier si la nature de l'anion avait une influence sur l'activité biologique des BU[6]. De plus, pour voir l'effet de multivalence, le Propargyl$_2$Glycoluril et le Propargyl$_4$Glycoluril ont également été fonctionnalisés avec l'éthylmannose. Des plateformes multivalentes de valence 2, 4, 8 et 12 ont été synthétisées. Le test d'hemagglutination a montré que le BU[4] (MIC = 3,9 µM) était 2 fois plus affin pour FimH que les BU[6] (MIC = 7,8 µM) et que l'anion à l'intérieur des BU[6] n'avait pas d'influence sur l'activité biologique. Les glycoBUs ont une activité biologique similaire à celle des glycoFullerènes. Un nouveau mannose constitué d'un groupement aryle et d'une chaîne PEG est en cours de développement. Il sera fixé sur les PropargylsBUs et devrait améliorer leur activité antibactérienne.

La deuxième application biologique potentielle des bambusurils est leur utilisation comme inhibiteur de glycosidases. Cette propriété est importante pour traiter les maladies auto-immunes, le cancer et les maladies lysosomales telle que la maladie de Gaucher. Dans ce but, les bambusurils ont été fonctionnalisés avec des dérivés de la déoxynojirimycine, la $DNJC_6$, la $DNJC_9$ et le $TripodeDNJC_9$ (3 fois $DNJC_9$). Ils ont été testés comme inhibiteur de l'α-mannosidase Jack bean. La perfonctionnalisation du BU[6] avec le $TripodeDNJC_9$ n'a pas été possible dû à l'encombrement stérique du ligand. Ainsi, des plateformes multivalentes de valence 8, 12, 18 et 24 ont été obtenues. Lors des tests d'inhibitions de l'α-mannosidase Jack bean, la $DNJC_9$ s'est avérée plus efficace que la $DNJC_6$ et le $TripodeDNJC_9$ a permis l'obtention de constantes d'inhibition de l'ordre du nM ($(TripodeDNJC_9)_{24}BU[4]$, valence de 24 K_i = 24 nM et le $(TripodeDNJC_9)_{18}BU[6]$, valence de 18 K_i = 16 nM). Les bambusurils ont un pouvoir d'inhibition similaire à la β-glycoCD et 4 fois supérieur à celui des glycoFullerènes.

Les résultats biologiques obtenus montrent que les glycoBUs ont une bonne activité biologique comparée aux plateformes multivalentes décrites dans la littérature et que l'effet de multivalence est important.

Dans le but de concevoir un bambusuril pour l'imagerie, une sonde radioactive doit être greffée. Nous avons mis au point une stratégie de synthèse qui consiste à monoprotéger les bambusurils avec un groupement protecteur pour permettre la fonctionnalisation des alcynes libres restant. Ensuite, une étape de déprotection est effectuée et la sonde radioactive peut être introduite sur le bambusuril. L'étape de monoprotection des BU[6] a été mise au point. Une preuve de concept a été réalisée avec un bambusuril fonctionnalisé par des groupements benzyles et la sonde non radioactive FPyZIDE (Figure 60).

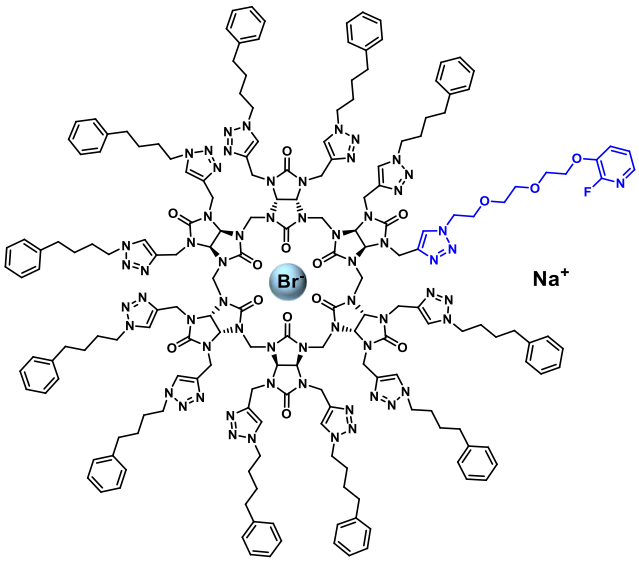


Figure 60 : BU[6] fonctionnalisé avec des groupements benzyles et FPyZIDE

La réaction de chimie click avec [^{18}F]FPyZIDE est en cours de développement. L'insertion de la sonde modèle non radioactive sur le bambusuril étant réussie, la fonctionnalisation du bambusuril avec un ligand d'intérêt, le c(RGDfK), a été effectuée pour cibler les intégrines αvβ3. Grâce à l'azido c(RGDfK) qui a été synthétisé, le $Propargyl_8BU[4]$ et le $Propargyl_{12}BU[6]$ ont été fonctionnalisé avec ce peptide par réaction de chimie click (Figure 61).

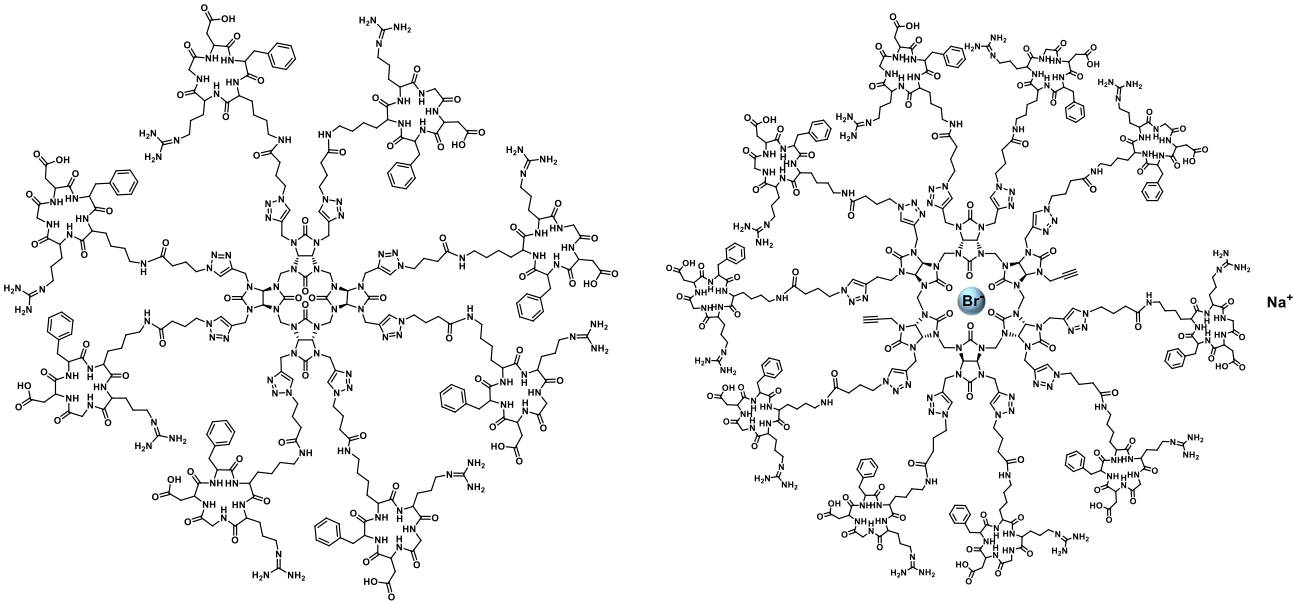


Figure 61 : BU[4] et BU[6] fonctionnalisés par l'azido c(RGDfK)

L'azido c(RGDfK) étant encombré stériquement, la perfonctionnalisation du BU[6] n'a pas été possible. Le Propargyl$_4$Glycoluril a également été fonctionnalisé avec l'azido c(RGDfK). Des plateformes multivalentes de valence 4, 8 et 10 ont été synthétisées. Les tests d'affinités ont montré que le glycoluril fonctionnalisé avec 4 c(RGDfK) était plus affin pour les intégrines $\alpha v\beta 3$ (IC_{50} = 1,9 nM) que les bambusurils avec 8 c(RGDfK) (IC_{50} = 12 µM) et 10 c(RGDfK) (IC_{50} = 0,4 µM). La suite de ce projet consistera à fonctionnaliser les bambusurils avec 4 c(RGDfK) pour déterminer l'influence de la topologie dans l'inhibition de l'intégrine $\alpha v\beta 3$. Ainsi, la plateforme qui sera la plus affine pour l'intégrine $\alpha v\beta 3$ sera fonctionnalisée avec la sonde bimodale TEP/Optique envisagée pour des tests *in vivo*.

Experimental Part

Experimental part

a) Material and methods

General methods:

All reactions sensitive to air and moisture were carried out under argon in dried glassware.

Reactants and solvents:

Chemical products commercially available were purchased from Sigma-Aldrich and Acros and used without further purification. Anhydrous solvents: CH_2Cl_2, DMF and THF were purchased in anhydrous form and used without further purification. Chloroform was purchased stabilized with amylene.

Device:

Microwave irradiations were performed using a CEM Discover reactor.

Purifications:

Column chromatography were carried out under pressure of nitrogen on silica gel (Merck, particle size 40-63 µm). The eluent mixture is specified for each purification.

Analysis:

Reactions were monitored by TLC carried out on silica 0,25 mm (60 F254, Merck) using UV light (254 nm) as visualizing agent and basic aqueous solution permanganate as developing agent.

^{1}H NMR (400 MHz), ^{13}C NMR (100 MHz) were measured on a Brucker Avance 400 MHz, 600 MHz and 700 MHz spectrometer. Proton and carbon chemical shifts are reported in parts per million (ppm) and coupling constants (J) in Hertz (Hz). The references used are respectively: deuterated chloroform proton (δ = 7.26 ppm), deuterated water (δ = 4.79 ppm), deuterated methanol proton (δ = 3.33 ppm), deuterated DMSO (δ = 2.50 ppm) and deuterated acetone (δ = 2.05 ppm) in ^{1}H NMR and ^{13}C NMR deuterated chloroform (δ = 77.2 ppm), deuterated methanol (δ = 49.3 ppm), deuterated DMSO (δ = 39.5 ppm) and deuterated acetone (δ = 29.84, 206,26 ppm). Splitting patterns are designated as singlet (s), broad singlet (bs), doublet (d), triplet (t), quartet (q), doublet of doublet (dd), multiplet (multiplet of indeterminate nature or massif resulting from the superposition of different signals).

The mass spectra (MS) were obtained using an ESI-Quadripole autopurify, Waters (pump: 2545, mass: ZQ2000) mass Spectrometer. The high resolution of mass spectra (HRMS) were realized at the Institut de Chimie Organique et Analytique ICOA, Université d'Orléans.

Infrared spectra (IR) were obtained on a Perkin Elmer system 2000 FT-IR spectrophotometer or a Perkin Elmer UATR TWO FTIR spectrophotometer and are reported as wavelength numbers (cm-1).

Melting points (Mp) were obtained on a BÜCHI Melting Point B-545 and are reported in °C.

Specific rotations $[\alpha]^{\theta}$ were measured using an Antor Paar MCP 100 device. The value was calculated using the formula below of Biot, with θ as the temperature (°C), α as the optical rotation (°), l as the cellule length (dm) and c the sample concentration (g/mL). For simplification, $[\alpha]^{\theta}$ will be expressed in degrees (°).

$$[\alpha]_D^{\theta} = \frac{\alpha}{l.c}$$

<u>General synthesis procedures:</u>

Procedure A: General procedure for click reaction of BU[4]

To a solution of BU[4] (1 eq) and of azide (9 eq) in DMSO (0.5 mL), was added a solution of sodium ascorbate 1 M in water (2 eq) and $CuSO_4.5H_2O$ 1 M in water (1 eq) in H_2O/*t*-BuOH (1/1.2 mL). The reaction was subjected to microwave radiations in a pressurized reactor, under magnetic stirring with P = 50 W, T = 80 °C for 2 h. The mixture was concentrated under reduced pressure, diluted in a mixture of MeCN/H_2O/NH_4OH (9:1:1) and filtered with the same eluent (25 mL) on a small pad of SiO_2. Blue copper salts remained on the top of the silica gel pad. The filtrate was evaporated under pressure and then purified by silicagel column chromatography (CH_2Cl_2/MeOH (9/1)).

Procedure B: General procedure for click reaction of BU[6]

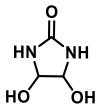
To a solution of BU[6] (1 eq) and of azide (16 eq) in DCE (0.5 mL), was added a solution of sodium ascorbate 1 M in water (4 eq) and $CuSO_4.5H_2O$ 1 M in water (2 eq) in H_2O/*t*-BuOH (1/1.2 mL). The reaction was subjected to microwave radiations in a pressurized reactor, under magnetic stirring with P = 50 W, T = 80 °C for 2 h. The mixture was concentrated under reduced pressure, diluted in a mixture of MeCN/H_2O/NH_4OH (9:1:1) and filtered with the same eluent (25 mL) on a small pad of SiO_2. Blue copper salts remained on the top of the silica gel pad. The filtrate was evaporated under pressure and then purified by silicagel column chromatography (CH_2Cl_2/MeOH (9/1)).

Procedure C: General procedure for deprotection of sugar of BU

To a solution of BU click sugar tetraacetate (1 eq) in H_2O/MeOH (1:1, 600 µL/µmol) was added amberlite IRN 78 (HO^-) (n g/mmol, n = number of acetate). The suspension was stirred overnight at 40 °C. The mixture was filtered, washed with water and methanol then the filtrate was concentrated under reduced pressure to afford deprotected iminosugar click clusters.

b) Experimental procedures

4,5 dihydroxyimidazolidin-2-one 47



$C_3H_6N_2O_3$

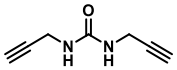
M = 118.09 g/mol

Urea (20.0 g, 0.33 mol, 2.5 eq) and glyoxal 40% wt in aqueous solution (20 mL, 0.13 mol, 1 eq) was heated at 80 °C until the starting materials had dissolved completely. The pH of the solution was kept between 8 and 9 by additions of a solution of NaOH at 1 M. The reaction was stirred at RT overnight. The precipitate was filtered and washed with EtOH to give **47** as a white solid (10.3 g, 65 %).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ *(ppm)* = 7.09 (s, 2H, NH), 5.85 (s, 2H, OH), 4.59 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, CH).

^{13}C NMR (100MHz, DMSO): δ *(ppm)* = 160.6 (CO), 84.1 (CH).

1,3 dipropargyl urea 63



$C_7H_8N_2O$

M = 136.15 g/mol

To a solution of carbonyldiimidazole (4.4 g, 27.00 mmol, 1 eq) in CH_2Cl_2 (100 mL), was added the propargylamine (3.0 g, 54.00 mmol, 2 eq) dropwise in CH_2Cl_2 (100 mL). The yellow solution was stirred overnight at RT. The reaction media was concentrated under vacuum. The yellow solid was washed with EtOH (100 mL) to give **63** as a white solid (3.2 g, 88 %).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ *(ppm)* = 6.33 (t, *J* = 5.4 Hz, 2H, NH), 3.78 (dd, *J* = 2.3, 5.4 Hz, 4H, CH_2), 3.06 (t, *J* = 2.3 Hz, 2H, C≡CH).

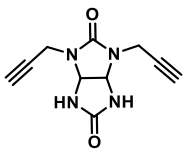
^{13}C NMR (100MHz, DMSO): δ *(ppm)* = 157.4 (CO), 82.8 (**C**≡CH), 73.1 (C≡**CH**), 29.3 (CH_2).

IR (cm^{-1}): 3317 (C≡C), 3293 (NH), 1593 (CO), 627 (C≡C).

MS (ESI-TOF, m/z): $[C_7H_8N_2O+H]^+$: 137.1 found 137.2.

M.p = 197 °C.

2,4-dipropargylglycoluril 64



$C_{10}H_{10}N_4O_2$

M = 218.22 g/mol

A suspension of compound **47** (6.9 g, 59.00 mmol, 4 eq) and 1,3-dipropargyl urea **63** (2.0 g, 14.70 mmol, 1 eq) in a mixture of HCl 37 % (0.24 mL) in H_2O (7.5 mL) was stirred at 105 °C for 24 h.

After cooling at room temperature, the precipitate formed was filtered off and washed with water (10 mL) to give **64** as a brown solid (2.5 g, 78 %).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ *(ppm)* = 7.58 (s, 2H, NH), 5.33 (s, 2H, CH), 4.18 (dd, AB syst, *J* = 2.3, 17.9 Hz, 2H, CH_2), 3.71 (dd, AB syst, *J* = 2.3, 17.9 Hz, 2H, CH_2), 3.26 (t, *J* = 2.3 Hz, 2H, C≡CH).

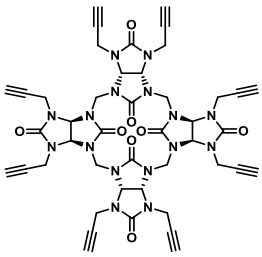
^{13}C NMR (100 MHz, DMSO): δ *(ppm)* = 161.2 (CO), 156.2 (CO), 79.4 (**C**≡CH), 75.1 (C≡**CH**), 65.6 (CH), 30.9 (CH_2).

IR (cm^{-1}): 3399 (C≡C), 3295 (NH), 1714 (CO), 1475 (CH_2), 637 (C≡C).

HRMS (ESI-): m/z calculated for $[C_{10}H_{10}N_4O_2\text{-}H]^+$: 217.0726 found 217.0727.

M.p = 220 °C.

Octapropargylbambus[4]uril 65



$C_{44}H_{40}N_{16}O_8$
M = 920.91 g/mol

A suspension of 2,4-dipropargylglycoluril **64** (100.0 mg, 0.46 mmol, 1 eq), *p*-formaldehyde (14.0 mg, 0.46 mmol, 1 eq) and *p*-toluenesulfonic acid (87.0 mg, 0.46 mmol, 1 eq) in $CHCl_3$ (4.5 mL) was subjected to microwave radiations in a pressurized reactor, under magnetic stirring with P = 200 W, T = 75 °C for 3 h. After concentration under vacuum, the resulting solid was washed with water and MeOH to give **65** as a white powder (63.5 mg, 60 %).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ *(ppm)* = 5.83 (s, 8H, CH), 4.97 (s, 8H, CH_2 bridge), 4.19 (dd, AB syst, *J* = 2.0, 18.3 Hz, 8H, CH_2), 47 (dd, AB syst, *J* = 2.0, 18.3 Hz, 8H, CH_2), 3.32 (t, *J* = 2.0 Hz, 8H, C≡CH).

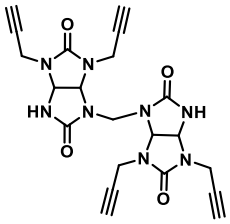
^{13}C NMR (100 MHz, Acetone): δ *(ppm)* = 160.6 (CO), 157.2 (CO), 79.9 (**C**≡CH), 74.4 (C≡**CH**), 72.1 (CH), 52.5 (CH_2 bridge), 33.2 (CH_2).

IR (cm^{-1}): 3283 (C≡C), 1700 (CO), 1475 (CH_2), 1227 (CN), 650 (C≡C).

HRMS (ESI+): m/z calculated for $[C_{44}H_{40}N_{16}O_8\text{+}H]^+$: 921.3293 found 921.3295.

M.p > 300 °C.

4,4'-methylenebis(1,3-di(prop-2-yn-1-yl)tetrahydroimidazo[4,5-d]imidazole-2,5(1H,3H)-dione) 66

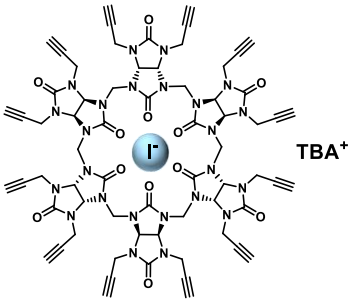


$C_{21}H_{20}N_8O_4$
M = 448.44 g/mol

Compound **66** was obtained during the synthesis of compound **65**.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ *(ppm)* = 7.59 (s, 2H, NH), 5.33 (s, 4H, CH), 4.59 (s, 2H, CH_2 bridge), 4.20 (dd, AB syst, *J* = 2.5, 13.5 Hz, 2H, CH_2), 4.10 (dd, AB syst, *J* = 2.5, 13.5 Hz, 2H, CH_2), 3.23 (t, *J* = 2.4 Hz, 2H, C≡CH).

Tetrabutylammonium iodide @dodecapropargylbambus[6]uril 67



$C_{82}H_{96}N_{25}O_{12}I$
M = 1750.74 g/mol

A suspension of 2,4-dipropargylglycoluril **64** (100.0 mg, 0.46 mmol, 1 eq), *p*-formaldehyde (20.7 mg, 0.69 mmol, 1.5 eq), *p*-toluenesulfonic acid (43.7 mg, 0.23 mmol, 0.5 eq) and TBAI (27.0 mg, 74.00 µmol, 0.16 eq) in $CHCl_3$ (amylene stabilized) (4.5 mL) was subjected to microwave radiations in a pressurized reactor, under magnetic stirring with P = 200 W, T = 75 °C for 2 h. After concentration, the resulting crude was purified by silicagel column chromatography (CH_2Cl_2/Acetone (7/3)) to give **67** as a white solid (75.1 mg, 55 %).

^{1}H NMR (400 MHz, Acetone): δ *(ppm)* = 5.93 (s, 12H, CH), 5.25 (s, 12H, CH_2 bridge), 4.51 (dd, AB syst, *J* = 2.2, 18.0 Hz, 12H, CH_2), 4.46 (dd, AB syst, *J* = 2.2, 18.0 Hz, 12H, CH_2), 3.46 (t, *J* = 8.6 Hz, 8H, TBA), 2.52 (t, J = 2.2 Hz, 12H, C≡CH), 1.83 (m, 8H, TBA), 1.44 (q, *J* = 7.4, 8H, TBA), 0.98 (t, *J* = 7.4 Hz, 12H, TBA).

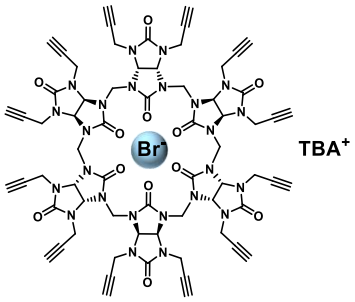
^{13}C NMR (100 MHz, Acetone): δ *(ppm)* = 159.9 (CO), 159.4 (CO), 81.5 (**C**≡CH), 72.9 (C≡**CH**), 68.7 (CH), 59.5 (TBA), 48.5 (CH_2 bridge), 34.7 (CH_2), 24.5 (TBA), 20.5 (TBA), 13.9 (TBA).

IR (cm^{-1}): 3285 (C≡C), 1698 (CO), 1462 (CH_2), 1214 (CN), 794 (C≡C).

HRMS (ESI+): m/z calculated for $[C_{66}H_{60}N_{24}O_{12}I+H^+]^+$: 1509.4018 found 1509.4012.

M.p > 300 °C.

Tetrabutylammonium bromide @dodecapropargylbambus[6]uril 68



$C_{82}H_{96}N_{25}O_{12}Br$
M = 1703.74 g/mol

A suspension of 2,4-dipropargylglycoluril **64** (100.0 mg, 0.46 mmol, 1 eq), *p*-formaldehyde (20.7 mg, 0.69 mmol, 1.5 eq), *p*-toluenesulfonic acid (43.7 mg, 0.23 mmol, 0.5 eq) and TBABr (23.8 mg, 74.00 µmol, 0.16 eq) in $CHCl_3$ (amylene stabilized) (4.5 mL) was subjected to microwave radiations in a pressurized reactor, under magnetic stirring with P = 200 W, T = 75 °C for 2 h.
After concentration, the resulting crude was purified by silicagel column chromatography (CH_2Cl_2/Acetone (7/3)) to give **68** as a white solid (58.5 mg, 45 %).

^{1}H NMR (400 MHz, Acetone): δ *(ppm)* = 5.82 (s, 12H, CH), 5.26 (s, 12H, CH_2 bridge), 4.51 (dd, AB syst, *J* = 2.1, 18.0 Hz, 12H, CH_2), 4.44 (dd, AB syst, *J* = 2.1, 18.0 Hz, 12H, CH_2), 3.46 (m, 8H, TBA), 2.51 (t, J = 2.6 Hz, 12H, C≡CH), 1.84 (m, 8H, TBA), 1.44 (q, *J* = 7.4 Hz, 8H, TBA), 0.98 (t, *J* = 7.4 Hz, 12H, TBA).

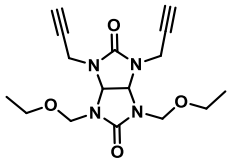
^{13}C NMR (100 MHz, Acetone): δ *(ppm)* = 159.7 (CO), 159.1 (CO), 81.4 (**C**≡CH), 72.9 (C≡**CH**), 68.0 (CH), 55.0 (TBA), 48.5 (CH_2 bridge), 34.4 (CH_2), 24.5 (TBA), 20.4 (TBA), 13.9 (TBA).

IR (cm^{-1}): 3285 (C≡C), 1702 (CO), 1463 (CH_2), 1215 (CN), 795 (C≡C).

HRMS (ESI+): m/z calculated for $[C_{66}H_{60}Br^-N_{24}O_{12}+H^+]^+$: 1461.4157 found 1461.4155.

M.p > 300 °C.

1,3-bis(ethoxymethyl)-4,6-di(prop-2-yn-1-yl)tetrahydroimidazo[4,5-d]imidazole-2,5(1H,3H)-dione 70



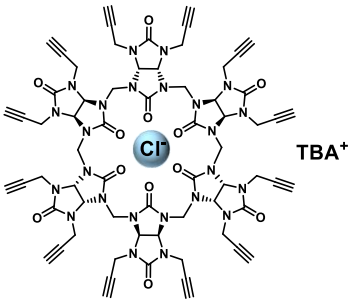
$C_{16}H_{22}N_4O_4$
M = 334.38 g/mol

Compound **70** was obtained during the synthesis of compound **68**.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ *(ppm)* = 5.50 (s, 2H, CH), 4.98 (d, AB syst, *J* = 11.1 Hz, 2H, CH_2-O), 4.68 (d, AB syst, *J* = 11.1 Hz, 2H, CH_2-O), 4.55 (dd, AB syst, *J* = 2.3, 17.7 Hz, 2H, **CH_2**-C≡CH), 4.09 (dd, AB syst, *J* = 2.3, 17.7 Hz, 2H, **CH_2**-C≡CH), 3.58-3.46 (m, 4H, O-**CH_2**-CH_3), 2.32 (t, *J* = 2.3 Hz, 2H, C≡CH), 1.18 (t, *J* = 7.0 Hz, 6H, O-CH_2-**CH_3**).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ *(ppm)* = 158.8 (CO), 157.4 (CO), 79.0 (**C**≡CH), 74.7 (C≡**CH**), 74.6 (CH_2-O), 68.8 (CH), 64.1 (O-**CH_2**-CH_3), 32.5 (CH_2), 15.4 (O-CH_2-**CH_3**).

Tetrabutylammonium chloride @dodecapropargylbambus[6]uril 69



$C_{82}H_{96}ClN_{25}O_{12}$
M = 1659.28 g/mol

A suspension of 2,4-dipropargylglycoluril **64** (100.0 mg, 0.46 mmol, 1 eq), *p*-formaldehyde (20.7 mg, 0.69 mmol, 1.5 eq), *p*-toluenesulfonic acid (43.7 mg, 0.23 mmol, 0.5 eq) and TBACl (20.5 mg, 74.00 µmol, 0.16 eq) in $CHCl_3$ (amylene stabilized) (4.5 mL) was subjected to microwave radiations in a pressurized reactor, under magnetic stirring with P = 200 W, T = 75 °C for 2 h. After concentration, the resulting crude was purified by silicagel column chromatography (CH_2Cl_2/Acetone (7/3)) to give **69** as a white solid (24.1 mg, 19 %).

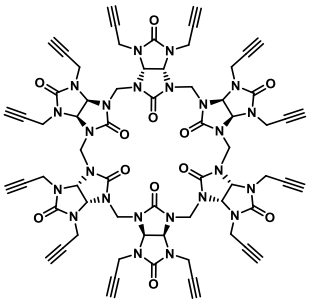
^{1}H NMR (400 MHz, Acetone): δ *(ppm)* = 5.76 (s, 12H, CH), 5.28 (s, 12H, CH_2 bridge), 4.53 (dd, AB syst, *J* = 2.3, 18.0 Hz, 12H, CH_2), 4.44 (dd, AB syst, *J* = 2.3, 18.0 Hz, 12H, CH_2), 3.46 (t, *J* = 8.6 Hz, 8H, TBA), 2.50 (t, J = 2.2 Hz, 12H, C≡CH), 1.83 (m, 8H, TBA), 1.44 (q, *J* = 7.4, 8H, TBA), 0.98 (t, *J* = 7.4 Hz, 12H, TBA).

^{13}C NMR (100 MHz, Acetone): δ *(ppm)* = 159.6 (CO), 158.8 (CO), 81.3 (**C**≡CH), 72.9 (C≡**CH**), 67.7 (CH), 59.4 (TBA), 48.6 (CH_2 bridge), 34.2 (CH_2), 24.4 (TBA), 20.4 (TBA), 13.8 (TBA).

IR (cm^{-1}): 3285 (C≡C), 1699 (CO), 1464 (CH_2), 1215 (CN), 795 (C≡C).

M.p > 300 °C.

Dodecapropargylbambus[6]uril 71



$C_{66}H_{60}N_{24}O_{12}$
M = 1381.36 g/mol

Bambusuril **68** (50.0 mg, 28.60 µmol, 1 eq) was dissolved in MeOH (2 mL) in an Eppendorf flask. The addition of $AgSbF_6$ (16.7 mg, 57.20 µmol, 2 eq) immediately generated the formation of a precipitate. This resulting mixture was centrifugated at 6500 rpm for 5 min.

The solvent was discarded and the resulting solid was washed three times with NH_4OH (2 mL) to yield anion-free Propargyl$_{12}$BU[6] **71** as a white solid (34.4 mg, 87 %).

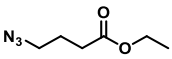
^{1}H NMR (400 MHz, Acetone): δ *(ppm)* = 5.81 (s, 12H, CH), 5.26 (s, 12H, CH_2 bridge), 4.51 (dd, AB syst, *J* = 2.2, 18.0 Hz, 12H, CH_2), 4.44 (dd, AB syst, *J* = 2.2, 18.0 Hz, 12H, CH_2), 2.52 (t, *J* = 2.2 Hz, 12H, C≡CH).

^{13}C NMR (100 MHz, Acetone): δ *(ppm)* = 159.9 (CO), 159.0 (CO), 81.3 (**C**≡CH), 72.9 (C≡**CH**), 67.9 (CH), 48.5 (CH_2 bridge), 34.3 (CH_2).

IR (cm^{-1}): 3285 (C≡C), 1702 (CO), 1467 (CH_2), 1216 (CN), 655 (C≡C).

HRMS (ESI+): m/z calculated for $[C_{66}H_{60}N_{24}O_{12}+H^+]^+$: 1381.4895, found 1381.4889.

4-azidobutanoate ethyl 72[99]



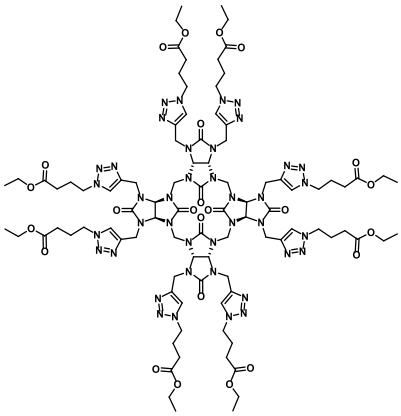
$C_6H_{11}N_3O_2$
M = 157.17 g/mol

To a solution of 4-bromobutanoate ethyl (3.0 g, 15.4 mmol, 1.0 eq) in DMF (15 mL) the sodium azide (2.0 g, 30.8 mmol, 2.0 eq) was added. The reaction media was heated at 50 °C for 2 h. A mixture of EtOAc/Hexane (4:1, 50 mL) was added, the solution was washed with a saturated solution of $NaHCO_3$ (2x50 mL) and then with H_2O (5x50 mL). The organic layers were dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated under vacuum, to give **72** as a yellow liquid (2.3 g, 98% yield).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) : δ = 4.06 (q, J = 7.1 Hz, 2H, O-**CH_2**-CH_3), 3.25 (t, J = 6.8 Hz, 2H, N-CH_2-CH_2-**CH_2**-C=O), 2.26 (t, J = 7.3 Hz, 2H, N-**CH_2**-CH_2-CH_2-C=O), 1.67(t, J = 7.0 Hz, 2H, N-CH_2-**CH_2**-CH_2-C=O), 1.18 (t, J = 7.1 Hz, 3H, O-CH_2-**CH_3**).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) : δ = 172.3 (CO), 59.9 (O-**CH_2**-CH_3), 50.0 (N-**CH_2**-CH_2-CH_2-C=O), 30.6 (N-CH_2-CH_2-**CH_2**-C=O), 23.9 (N-CH_2-**CH_2**-CH_2-C=O), 14.1 (O-CH_2-**CH_3**).

Octakis (1-((4-ethoxy-4-oxobutyl)-*1H*-1,2,3-triazol-4-yl)methyl) bambus[4]uril 73



$C_{92}H_{128}N_{40}O_{24}$
M = 2178.29 g/mol

According to the **procedure A**, octapropargylbambus[4]uril **65** (24.6 mg, 26.70 µmol, 1 eq), azide **72** (37.7 mg, 0.24 mmol, 9 eq), sodium ascorbate (53.4 µL, 53.40 µmol, 2 eq) and $CuSO_4.5H_2O$ (26.7 µL, 26.70 µmol, 1 eq) were added. After purification **73** was obtained (29.8 mg, 51 %).

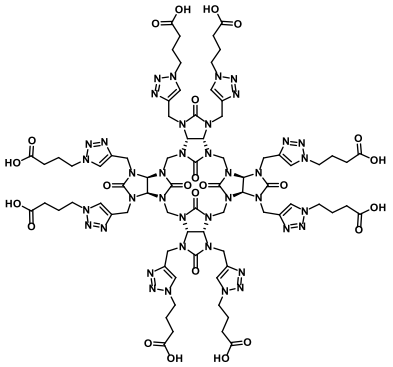
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ *(ppm)* = 7.60 (s, 8H, N-CH=C-N), 5.74 (s, 8H, CH), 4.64-4.57 (m, 24H, CH_2 bridge, CH_2), 4.43 (dd, *J* = 6.6, 11.2 Hz, 16H, N-**CH_2**-$(CH_2)_2$-CO), 4.10 (q, *J* = 7.1 Hz, 16H, O-**CH_2**-CH_3), 2.34 (t, *J* = 8 Hz, 16H, N-$(CH_2)_2$-**CH_2**-CO), 2.18 (m, 16H, N-CH_2-**CH_2**-CH_2-CO), 1.24 (t, *J* = 7.1 Hz, 24H, O-CH_2-**CH_3**).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ *(ppm)* = 172.5 (CO ester), 159.7 (CO), 158.3 (CO), 143.9 (N-CH=**C**-N), 123.0 (N-**CH**=C-N), 71.4 (CH), 60.8 (O-**CH_2**-CH_3), 50.7 (CH_2 bridge), 49.5 (N-**CH_2**-$(CH_2)_2$-CO), 38.8 (CH_2), 30.9 (N-$(CH_2)_2$-**CH_2**-CO), 25.5 (N-CH_2-**CH_2**-CH_2-CO), 14.3 (O-CH_2-**CH_3**).

IR (cm^{-1}): 1722 (CO ester), 1700 (CO), 1476 (CH_2), 1216 (CN).

HRMS (ESI+): m/z calculated for $[C_{92}H_{128}N_{40}O_{24}+2H^+]^{2+}$: 1089.5085 found 1089.5095.

Octakis (1-((4 butanoic acid)-*1H*-1,2,3-triazol-4-yl)methyl) bambus[4]uril 74



$C_{76}H_{96}N_{40}O_{24}$
M = 1953.86 g/mol

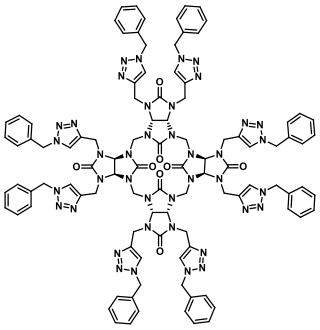
To a solution of **73** (11.7 mg, 5.40 µmol, 1 eq) in THF (2 mL) at 0 °C was added LiOH (3.6 mg, 86.40 µmol, 16 eq). The reaction media was stirred at 0 °C for 5 min and then at RT for 24 h. A solution of HCl 1 M was added until pH = 1. The aqueous layer was washed with EtOAc (3x5 mL) and then lyophilized to give **74** (8.1 mg, 77 %).
^{1}H NMR (400 MHz, D_2O): δ *(ppm)* = 7.93 (s, 8H, N-CH=C-N), 5.75 (s, 8H, CH), 4.73 (m, 16H, CH_2), 4.45 (t, *J* = 6.3 Hz, 16H, N-**CH_2**-$(CH_2)_2$-CO), 4.31 (s, 8H, CH_2 bridge), 2.29 (t, *J* = 7.5 Hz, 16H, N-$(CH_2)_2$-**CH_2**-CO), 2.11 (m, 16H, N-CH_2-**CH_2**-CH_2-CO).

^{13}C NMR (100 MHz, DMSO): δ *(ppm)* = 173.8 (CO carboxylic acid), 159.7 (CO), 143.3 (N-CH=**C**-N), 123.4 (N-**CH**=C-N), 70.7 (CH), 50.7 (CH_2 bridge), 48.8 (N-**CH_2**-$(CH_2)_2$-CO), 42.4 (N-$(CH_2)_2$-**CH_2**-CO), 30.7 (CH_2), 25.3 (N-CH_2-**CH_2**-CH_2-CO).

IR (cm^{-1}): 3351 (OH), 1721 (CO carboxylic acid), 1699 (CO), 1478 (CH_2), 1213 (CN).

HRMS (ESI+): m/z calculated for $[C_{76}H_{96}N_{40}O_{24}+2H^+]^{2+}$: 977.3833 found 977.3860.

Octakis (1-((4-benzyl)-*1H*-1,2,3-triazol-4-yl)methyl) bambus[4]uril 75



$C_{100}H_{96}N_{40}O_8$
M = 1986.14 g/mol

According to the **procedure A**, octapropargylbambus[4]uril **65** (43.0 mg, 46.70 µmol, 1 eq), benzyl azide (56.0 mg, 0.42 mmol, 9 eq), sodium ascorbate (93.4 µL, 93.40 µmol, 2 eq) and copper sulfate (46.7 µL, 46.70 µmol, 1 eq) were added. After purification **75** was obtained (44.4 mg, 48 %).

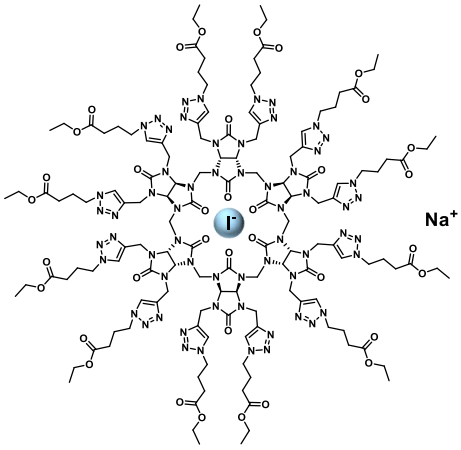
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ *(ppm)* = 7.46 (s, 8H, N-CH=C-N), 7.32-7.20 (m, 40H, Ar), 5.74 (s, 8H, CH), 5.45 (s, 16H, CH_2 benzyl), 4.58-4.54 (m, 24H, CH_2 bridge, CH_2).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ *(ppm)* = 159.8 (CO), 158.4 (CO), 144.2 (N-CH=**C**-N), 134.8 (C benzyl), 129.2-128.8-128.3 (Ar), 122.9 (N-**CH**=C-N), 71.3 (CH), 54.3 (CH_2 benzyl), 50.7 (CH_2 bridge), 38.9 (CH_2).

IR (cm^{-1}): 1699 (CO), 1474 (CH_2), 1222 (C-N), 1052 (C-O), 724 (CH Ar).

HRMS (ESI+): m/z calculated for $[C_{100}H_{96}N_{40}O_8+2H^+]^{2+}$: 993.4240 found 993.4244.

Sodium iodide @dodecakis 1-((4-ethoxy-4-oxobutyl)-*1H*-1,2,3-triazol-4-yl)methyl) bambus[6]uril 76



$C_{138}H_{192}IN_{60}NaO_{36}$
M = 3417.33 g/mol

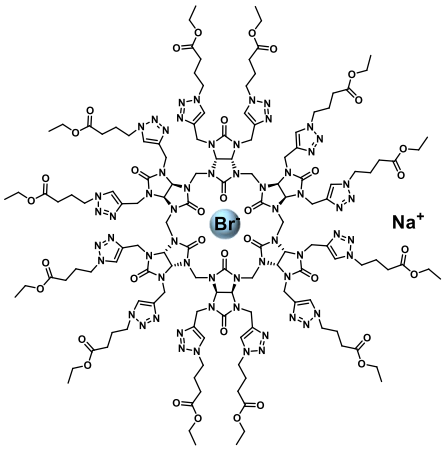
According to the **procedure B**, dodecapropargylbambus[6]uril iodide **67** (30.0 mg, 17.00 µmol, 1 eq), azide **72** (43.0 mg, 0.27 mmol, 16 eq), sodium ascorbate (68.0 µL, 68.00 µmol, 4 eq) and copper sulfate (34.0 µL, 34.00 µmol, 2 eq) were added. After purification **76** was obtained (37.8 mg, 65 %).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ *(ppm)* = 7.66 (br, 12H, N-CH=C-N), 5.89 (br, 12H, CH), 4.87-4.78 (m, 36H, CH_2 bridge, CH_2), 4.36 (m, 24H, N-**CH_2**-$(CH_2)_2$-CO), 4.11 (q, *J* = 7.0 Hz, 24H, O-**CH_2**-CH_3), 2.33 (m, 24H, N-$(CH_2)_2$-**CH_2**-CO), 2.18 (m, 24H, N-CH_2-**CH_2**-CH_2-CO), 1.23 (t, *J* = 7.0 Hz, 36H, O-CH_2-**CH_3**).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ *(ppm)* = 172.4 (CO ester), 160.1 (CO), 159.3 (CO), 145.8 (N-CH=**C**-N), 123.3 (N-**CH**=C-N), 69.7 (CH), 60.7 (O-**CH_2**-CH_3), 49.4 (CH_2 bridge), 47.5 (N-**CH_2**-$(CH_2)_2$-CO), 39.9 (CH_2), 30.9 (N-$(CH_2)_2$-**CH_2**-CO), 25.5 (N-CH_2-**CH_2**-CH_2-CO), 14.3 (O-CH_2-**CH_3**).

IR (cm^{-1}): 1723 (CO ester), 1703 (CO), 1477 (CH_2), 1216 (CN).

Sodium bromide @dodecakis 1-((4-ethoxy-4-oxobutyl)-*1H*-1,2,3-triazol-4-yl)methyl) bambus[6]uril 77



$C_{138}H_{192}BrN_{60}NaO_{36}$
M = 3370.33 g/mol

According to the **procedure B**, dodecapropargylbambus[6]uril bromide **68** (19.2 mg, 11.00 µmol, 1 eq), azide **72** (27.7 mg, 0.18 mmol, 16 eq), sodium ascorbate (44.0 µL, 44.00 µmol, 4 eq) and copper sulfate (22.0 µL, 22.00 µmol, 2 eq) were added. After purification **77** was obtained (22.2 mg, 60 %).

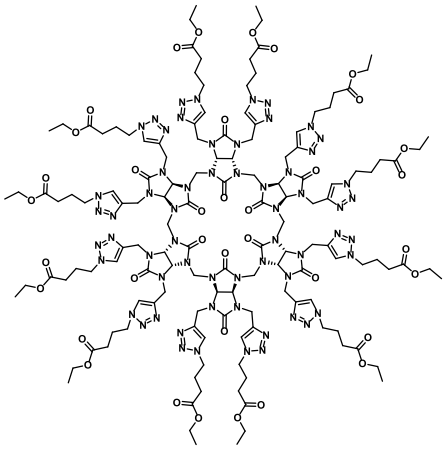
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ *(ppm)* = 7.65 (br, 12H, N-CH=C-N), 5.85 (s, 12H, CH), 4.82-4.74 (m, 36H, CH_2 bridge, CH_2), 4.35 (m, 24H, N-**CH_2**-$(CH_2)_2$-CO), 4.11 (q, *J* = 7.0 Hz, 24H, O-**CH_2**-CH_3), 2.33 (m, 24H, N-$(CH_2)_2$-**CH_2**-CO), 2.17 (m, 24H, N-CH_2-**CH_2**-CH_2-CO), 1.23 (t, *J* = 7.0 Hz, 36H, O-CH_2-**CH_3**).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ *(ppm)* = 172.4 (CO ester), 159.6 (CO), 145.3 (N-CH=**C**-N), 123.3 (N-**CH**=C-N), 69.9 (CH), 60.8 (O-**CH_2**-CH_3), 52.4 (CH_2 bridge), 49.5 (N-**CH_2**-$(CH_2)_2$-CO), 39.4 (CH_2), 31.0 (N-$(CH_2)_2$-**CH_2**-CO), 25.5 (N-CH_2-**CH_2**-CH_2-CO), 14.3 (O-CH_2-**CH_3**).

IR (cm^{-1}): 1703 (CO ester), 1697 (CO), 1476 (CH_2), 1214 (CN).

HRMS (ESI+): m/z calculated for $[C_{138}H_{192}N_{60}O_{36}+3H^+]^{3+}$: 1089.5013 found 1089.5098.

Dodecakis 1-((4-ethoxy-4-oxobutyl)-*1H*-1,2,3-triazol-4-yl)methyl) bambus[6]uril 78



$C_{138}H_{192}N_{60}O_{36}$
M = 3267.44 g/mol

According to the **procedure B**, dodecapropargylbambus[6]uril **71** (35.4 mg, 26.00 µmol, 1 eq), azide **72** (65.4 mg, 0.42 mmol, 16 eq) in DMSO (0.5 mL), sodium ascorbate (0.10 mL, 0.10 mmol, 4 eq) and copper sulfate (52.0 µL, 52.00 µmol, 2 eq) were added. After purification **78** was obtained (42.5 mg, 50 %).

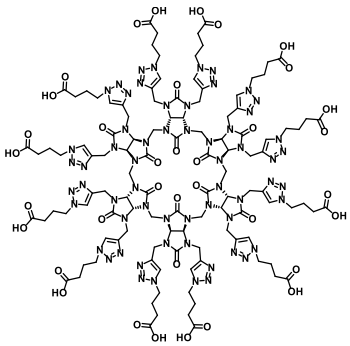
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ *(ppm)* = 7.52 (s, 12H, N-CH=C-N), 5.79 (s, 12H, CH), 4.98 (s, 12H, CH_2 bridge), 4.64 (m, 24H, CH_2), 4.26 (m, 24H, N-**CH_2**-$(CH_2)_2$-CO), 4.10 (q, *J* = 7.1 Hz, 24H, O-**CH_2**-CH_3), 2.32 (t, *J* = 6.7 Hz, 24H, N-$(CH_2)_2$-**CH_2**-CO), 2.14 (m, 24H, N-CH_2-**CH_2**-CH_2-CO), 1.23 (t, *J* = 7.1 Hz, 36H, O-CH_2-**CH_3**).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ *(ppm)* = 172.4 (CO ester), 159.3 (CO), 158.7 (CO), 145.4 (N-CH=**C**-N), 122.6 (N-C**H**=C-N), 68.5 (CH), 60.7 (O-**CH_2**-CH_3), 49.4 (CH_2 bridge), 47.8 (N-**CH_2**-$(CH_2)_2$-CO), 39.0 (N-$(CH_2)_2$-**CH_2**-CO), 30.9 (CH_2), 25.4 (N-CH_2-**CH_2**-CH_2-CO), 14.3 (O-CH_2-**CH_3**).

IR (cm^{-1}): 1703 (CO ester), 1698 (CO), 1474 (CH_2), 1213 (CN).

HRMS (ESI+): m/z calculated for $[C_{138}H_{192}N_{60}O_{36}+2H^+]^{2+}$: 1633.7592 found 1633.7598.

Dodecakis (1-((4 butanoic acid)-*1H*-1,2,3-triazol-4-yl)methyl) bambus[6]uril 79



$C_{114}H_{144}N_{60}O_{36}$
M = 2930.79 g/mol

To a solution of compound **78** (46.0 mg, 14.08 µmol, 1 eq) in THF/H_2O (1/1, 8 mL) at 0 °C was added LiOH (14.2 mg, 0.34 mmol, 24 eq). The reaction media was stirred at 0 °C for 5 min and then at RT for 24 h. A solution of HCl at 1 M was added until pH = 1. The aqueous layer was washed with EtOAc (3x5 mL) and then was lyophilized to give **79** (34.2 mg, 83 %).

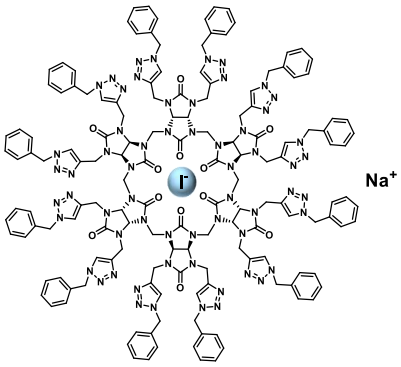
^{1}H NMR (400 MHz, D_2O): δ *(ppm)* = 7.94 (s, 12H, N-CH=C-N), 5.73 (s, 12H, CH), 4.67-4.55 (m, 36H, CH_2 bridge, CH_2), 4.40 (t, *J* = 6.6 Hz, 24H, N-**CH_2**-$(CH_2)_2$-CO), 2.24 (t, *J* = 7.6 Hz, 24H, N-$(CH_2)_2$-**CH_2**-CO), 2.12 (m, 24H, N-CH_2-**CH_2**-CH_2-CO).

^{13}C NMR (100 MHz, D_2O): δ *(ppm)* = 178.0 (CO carboxylic acid), 160.1 (CO), 144.7 (N-CH=**C**-N), 123.5 (N-**CH**=C-N), 69.0 (CH), 49.6 (CH_2 bridge), 47.3 (N-**CH_2**-$(CH_2)_2$-CO), 39.4 (CH_2), 31.4 (N-$(CH_2)_2$-**CH_2**-CO), 25.2 (N-CH_2-**CH_2**-CH_2-CO).

IR (cm^{-1}): 3358.3 (OH), 1718 (CO carboxylic acid), 1637.2 (CO), 1496.5 (CH_2), 1214.9 (CN).

HRMS (ESI+): m/z calculated for $[C_{114}H_{144}N_{60}O_{36}+2H^+]^{2+}$: 1465.5714 found 1465.5709.

Sodium iodide @dodecakis (1-((4-benzyl)-*1H*-1,2,3-triazol-4-yl)methyl) bambus[6]uril 80



$C_{150}H_{144}IN_{60}NaO_{12}$
M = 3129.10 g/mol

According to the **procedure B**, dodecapropargylbambus[6]uril iodide **67** (40.0 mg, 23.00 µmol, 1 eq), benzyl azide (48.9 mg, 0.37 mmol, 16 eq), sodium ascorbate (92 µL, 92.00 µmol, 4 eq) and copper sulfate (46 µL, 46.00 µmol, 2 eq) were added. After purification **80** was obtained (44.6 mg, 62 %).

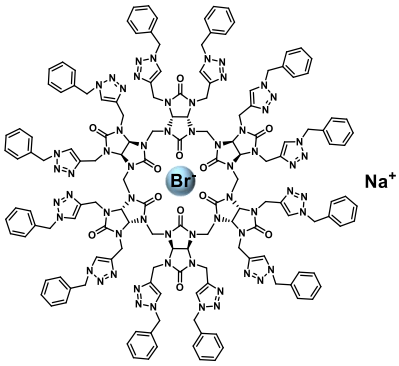
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ *(ppm)* = 7.56 (s, 12H, N-CH=C-N), 7.24-7.16 (m, 60H, Ar), 5.94 (s, 12H, CH), 5.32 (s, 24H, CH_2 benzyl), 4.85-4.70 (m, 36H, CH_2 bridge, CH_2).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ *(ppm)* = 160.3 (CO), 159.3 (CO), 146.0 (N-CH=**C**-N), 134.9 (C benzyl), 129.1-128.6-128.2 (Ar), 123.2 (N-**CH**=C-N), 69.7 (CH), 54.0 (CH_2 benzyl), 47.4 (CH_2 bridge), 39.8 (CH_2).

IR (cm^{-1}): 1697 (CO), 1478 (CH_2), 1216 (C-N), 803 (CH Ar).

HRMS (ESI+): m/z calculated for $[C_{150}H_{144}N_{60}O_{12}+2H^+]^{2+}$: 1489.6324, found 1489.6332.

Sodium bromide @dodecakis (1-((4-benzyl)-*1H*-1,2,3-triazol-4-yl)methyl) bambus[6]uril 81



$C_{150}H_{144}BrN_{60}NaO_{12}$
M = 3082.10 g/mol

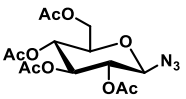
According to the **procedure B**, dodecapropargylbambus[6]uril bromide **68** (20.0 mg, 11.74 µmol, 1 eq), benzyl azide (25.0 mg, 0.19 mmol, 16 eq), sodium ascorbate (45 µL, 45.00 µmol, 4 eq) and copper sulfate (23.5 µL, 23.50 µmol, 2 eq) were added. After purification **81** was obtained (29.3 mg, 76 %).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ *(ppm)* = 7.40 (s, 12H, N-CH=C-N), 7.26-7.22 (m, 36H, Ar), 7.15-7.13 (m, 24H, Ar), 5.84 (s, 12H, CH), 5.30-5.19 (m, 24H, CH_2 benzyl), 4.98 (s, 12H, CH_2 bridge), 4.59 (m, 24H, CH_2).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ *(ppm)* = 159.6 (CO), 158.8 (CO), 145.5 (N-CH=**C**-N), 134.5 (C benzyl), 129.2-128.8-128.4 (Ar) 122.6 (N-**CH**=C-N), 68.7 (CH), 54.1 (CH_2 benzyl), 47.9 (CH_2 bridge) 39.1 (CH_2).

IR (cm^{-1}): 1702 (CO), 1478 (CH_2), 1216 (C-N), 804 (CH Ar).

1-azide-2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glucose 82[101]

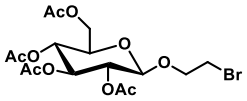


$C_{14}H_{19}N_3O_9$
M = 373.18 g/mol

To a solution of acetobromo-α-D-glucose (1.0 g, 2.43 mmol, 1 eq) in DMF (23 mL), NaN_3 (315.9 mg, 4.86 mmol, 2 eq) was added. The reaction media was heated at 50 °C for 2 h. The reaction was followed by TLC (eluant Heptane/EtOAc: 6/4, Rf = 0.33). A mixture of EtOAc/Heptane (4:1 100mL) was added and the organic layer was washed with a saturated solution of $NaHCO_3$ (2x100 mL) and then with water (5x100 mL). The organic layer was dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated to obtain **82** (765.0 mg, 84 %).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ *(ppm)* = 5.22 (dd, 1H, *J* = 6.0, 9.4 Hz, H3'), 5.12 (dd, *J* = 9.4, 9.9 Hz, 1H, H4'), 4.95 (dd, *J* = 6.0, 8.9 Hz, 1H, H2'), 4.87 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H, H1'), 4.27-4.25 (m, 1H, $H6_a$), 4.18-4.17 (m, 1H, $H6_b$), 3.79 (m, 1H, H5'), 2.11-2.08-2.04-2.01 (s, 12H, OAc).

2-Bromoéthyl-2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glucopyranoside 83[102]



$C_{16}H_{23}BrO_{10}$

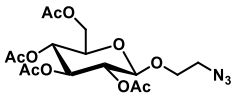
M = 455.25 g/mol

To a solution of pentaacetate-α-D-glucose (500.0 mg, 1.28 mmol, 1 eq) in CH_2Cl_2 (5 mL) was added $BF_3.Et_2O$ (0.25 mL, 2.05 mmol, 2 eq) dropwise at 0 °C. After 10 min, bromoethanol (224.9 mg, 1.80 mmol, 1.4 eq) was added and the reaction was stirred at RT for 2h30. The reaction was followed by TLC (eluant Heptane/EtOAC: 6/4, Rf = 0.21). CH_2Cl_2 was added to the solution and the organic layer was washed with a saturated solution of $NaHCO_3$ (2x5 mL) and then with water (2x5 mL). The organic layers were dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated. The residue was purified by silicagel column chromatography (Heptane/EtOAc 6/4) to afford **83** (297.0 mg, 51 %).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ *(ppm)* = 5.17 (dd, *J* = 9.5, 9.6 Hz, 1H, H3'), 5.02 (dd, *J* = 9.6, 9.7 Hz, 1H, H4'), 4.97 (dd, *J* = 8.0, 9.5 Hz, 1H, H2'), 4.53 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H, H1'), 4.24-4.19 (m, 1H, $H6_a$), 4.14-4.08 (m, 2H, $H6_b$, O-**CH_2**-CH_2-Br), 3.80-3.77 (m, 1H, O-**CH_2**-CH_2-Br), 3.69-3.66 (m, 1H, H5'), 3.44-3.40 (m, 2H, O-CH_2-**CH_2**-Br), 2.05-2.03-1.98-1.97 (s, 12H, OAc).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ *(ppm)* = 170.8-169.5 (CO OAc), 101.2 (C1'), 72.7 (C2'), 72.0 (C3'), 71.1 (O-**CH_2**-CH_2-Br), 69.5 (C5'), 68.4 (C4'), 61.9 ($C6_{a,b}$), 30.0 (O-CH_2-**CH_2**-Br), 20.9-20.7 (CH_3).

2-azideethyl-2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glucopyranoside 84[102]



$C_{16}H_{23}N_3O_{10}$

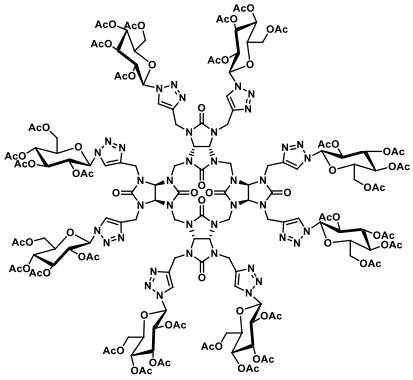
M = 417.37 g/mol

To a solution of **83** (297.0 g, 0.65 mmol, 1 eq) in DMF (6 mL), NaN_3 (84.5 mg, 1.3 mmol, 2 eq) was added. The reaction media was heated at 50 °C for 2 h. The reaction was followed by TLC (eluant Heptane/EtOAc: 6/4, Rf = 0.34). A mixture of EtOAc/Heptane (4:1 50mL) was added and the organic layer was washed with a saturated solution of $NaHCO_3$ (2x50 mL) and then with water (5x50 mL). The organic layer was dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated to obtain **84** (237.6 mg, 87 %).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ *(ppm)* = 5.22 (dd, *J* = 9.4, 9.5 Hz, 1H, H3'), 5.10 (dd, *J* = 9.5, 9.8 Hz, 1H, H4'), 5.02 (dd, *J* = 7.9, 9.4 Hz, 1H, H2'), 4.59 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, H1'), 4.27-4.23 (m, 1H, $H6_a$), 4.17-4.14 (m, 1H, $H6_b$), 4.06-4.02 (m, 1H, H5'), 3.72-3.66 (m, 2H, O-**CH_2**-CH_2-N), 3.52-3.47 (m, 1H, O-CH_2-**CH_2**-N), 3.31-3.26 (m, 1H, O-CH_2-**CH_2**-N), 2.09-2.05-2.03-2.00 (s, 12H, OAc).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ *(ppm)* = 170.8-169.6 (CO OAc), 100.8 (C1'), 72.9 (C2'), 72.1 (C3'), 71.2 (C5'), 68.7 (O-CH_2-**CH_2**-N), 68.4 (C4'), 61.9 ($C6_{a,b}$), 50.6 (O-CH_2-**CH_2**-N), 20.9-20.7 (CH_3).

Octakis (1-((1-β-tetraacetylated glucose)-*1H*-1,2,3-triazol-4-yl)methyl) bambus[4]uril 85



$C_{156}H_{192}N_{40}O_{80}$
M = 3907.45 g/mol

According to the **procedure A**, octapropargylbambus[4]uril **65** (32.1 mg, 35.00 µmol, 1 eq), azide **82** (118.0 mg, 0.32 mmol, 9 eq), sodium ascorbate (70.0 µL, 70.00 µmol, 2 eq) and copper sulfate (35.0 µL, 35.00 µmol, 1 eq) were added. After purification **85** was obtained (73.8 mg, 54 %).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ *(ppm)* = 8.21-8.07 (br, 8H, N-CH=C-N), 6.07-5.86 (d, *J* = 8.6 Hz, 8H, H1'), 5.47-5.27 (m, 32H, CH, H2', H3', H4'), 4.69-4.56 (m, 24H, CH_2, CH_2 bridge), 4.29-43 (m, 24H, H5', $H6_{a,b}$), 2.05-2.02-1.96-1.75 (s, 96H, CH_3).

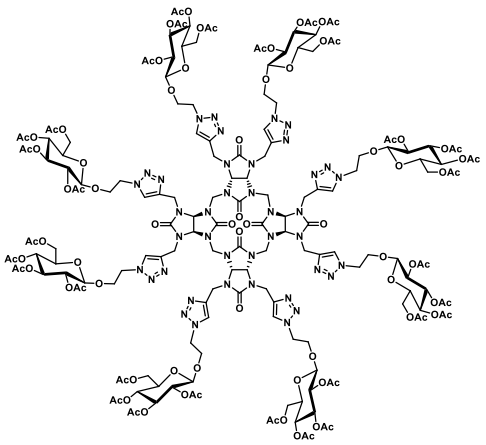
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ *(ppm)* = 170.6-170.0-169.6-168.9 (CO OAc), 159.6 (CO), 159.0 (CO), 145.0 (N-CH=**C**-N), 122.0 (N-**CH**=C-N), 85.7 (C1'), 75.0 (C5'), 72.6 (CH), 70.7 (C3'), 67.8 (C2'), 61.8 (C4'), 52.9 ($C6_{a,b}$), 49.9 (CH_2 bridge), 38.2 (CH_2), 20.7-20.6-20.1 (CH_3).

IR (cm^{-1}): 1749 (CO OAc), 1705 (CO), 1480 (CH_2), 1217 (CN), 1038 (CO).

HRMS (ESI+): m/z calculated for $[C_{156}H_{192}N_{40}O_{80}+2H^+]^{2+}$: 1953.6165 found 1953.6170.

$[\alpha]_D^{20}$ = -13.7 (c 0.25 in $CHCl_3$).

Octakis (1-((2-éthyl-2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glucopyranoside)-*1H*-1,2,3-triazol-4-yl)methyl) bambus[4]uril 86



$C_{172}H_{224}N_{40}O_{88}$
M = 4259.88 g/mol

According to the **procedure A**, octapropargylbambus[4]uril **65** (24.0 mg, 26.00 µmol, 1 eq), azide **84** (97.6 mg, 0.23 mmol, 9 eq), sodium ascorbate (52.0 µL, 52.00 µmol, 2 eq) and copper sulfate (26.0 µL, 26.00 µmol, 1 eq) were added. After purification **86** was obtained (69.8 mg, 63 %).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ *(ppm)* = 7.58 (s, 8H, N-CH=C-N), 5.68 (s, 8H, CH), 5.28-5.16 (m, 8H, H3'), 5.08-5.05 (m, 8H, H4'), 4.98-4.92 (m, 8H, H2'), 4.58-4.47 (m, 48H, CH_2 bridge, N-**CH_2**-CH_2-O, CH_2, H1'), 4.27-4.09 (m, 24H, $H6_a$, N-CH_2-**CH_2**-O), 3.95 (m, 8H, $H6_b$), 3.72 (m, 8H, H5'), 2.07-1.93 (s, 96H, CH_3).

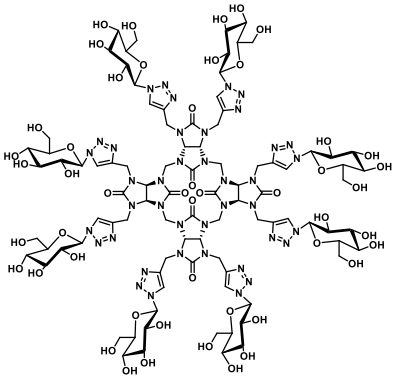
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ *(ppm)* = 170.7-170.2-169.5 (CO OAc), 160.0 (CO), 158.3 (CO), 143.9 (N-CH=**C**-N), 124 (N-**CH**=C-N), 100.6 (C1'), 72.6 (C3'), 72.0 (C5'), 71.3 (C2), 70.9 (C2'), 68.4 (C4'), 67.9 (N-CH_2-**CH_2**-O), 67.7 (CH). 61.9 ($C6_{a,b}$), 50.1 (CH_2 bridge), 39.1 (CH_2), 31.1 (N-**CH_2**-CH_2-O), 20.9 (CH_3).

IR (cm^{-1}): 1746 (CO OAc), 1700 (CO), 1474 (CH_2), 1215 (CN), 1036 (CO).

HRMS (ESI+): m/z calculated for $[C_{172}H_{224}N_{40}O_{88}+3H^+]^{3+}$: 1420.1500 found 1420.1522.

$[\alpha]_D^{20}$ = -12.5 (c 0.2545 in $CHCl_3$).

Octakis (1-((1-β-D-glucose)-*1H*-1,2,3-triazol-4-yl)methyl) bambus[4]uril 87



$C_{92}H_{128}N_{40}O_{48}$
M = 2562.27 g/mol

According to the **procedure C**, **85** (30.0 mg, 7.67 µmol, 1 eq) in H_2O/MeOH (2.3/2.3 mL), was added amberlite IRN 78 (HO^-) (245.0 mg). After concentration **87** was obtained (17.7 mg, 90 %).

^{1}H NMR (400 MHz, D_2O): δ *(ppm)* = 8.15 (s, 8H, N-CH=C-N), 5.75 (s, 8H, CH), 5.71-5.69 (br, 8H, H1'), 4.71-4.59 (m, 16H, CH_2), 4.27-4.25 (br, 8H, CH_2 bridge), 4.01-3.94 (m, 8H, H2'), 3.86-3.83 (m, 8H, H3'), 3.76-3.67 (m, 24H, H4', $H6_{a,b}$), 3.63-3.61 (m, 8H, H5').

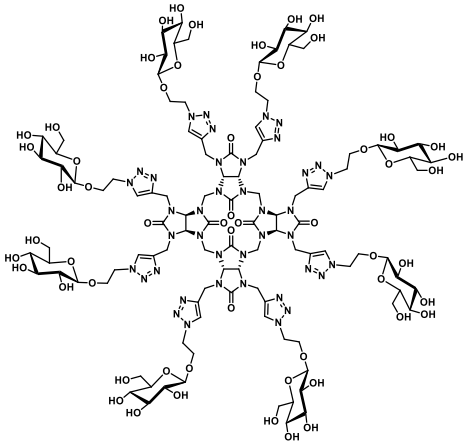
^{13}C NMR (100 MHz, D_2O): δ *(ppm)* = 160.4 (CO), 160.2 (CO), 144.6 (N-CH=**C**-N), 124.3 (N-**CH**=C-N), 88.3 (C1'), 79.7 (C3'), 76.7 (C4'), 73.2 (C2'), 72.5 (C5'), 69.7 (CH), 61.2 ($C6_{a,b}$), 51.5 (CH_2 bridge), 39.1 (CH_2).

IR (cm^{-1}): 3384 (OH), 2972 (CH_2), 1694 (CO), 1488 (CH_2), 1229 (CN), 1065 (CO).

HRMS (ESI+): m/z calculated for $[C_{92}H_{128}N_{40}O_{48}+2H^+]^{2+}$: 1281.4475 found 1281.4483.

$[\alpha]_D^{20}$ = -1.9 (c 0.24 in water).

Octakis (1-((2-éthyl-β-D-glucopyranoside)-*1H*-1,2,3-triazol-4-yl)methyl) bambus[4]uril 88



$C_{108}H_{160}N_{40}O_{56}$
M = 2914.69 g/mol

According to the **procedure C**, **86** (20.0 mg, 4.70 µmol, 1 eq) in H_2O/MeOH (1.5/1.5 mL), was added amberlite IRN 78 (HO^-) (150.0 mg). After concentration **88** was obtained (12.2 mg, 89 %).

^{1}H NMR (400 MHz, D_2O): δ *(ppm)* = 7.99-7.96 (br, 8H, N-CH=C-N), 5.83 (s, 8H, CH), 4.68-4.56 (m, 24H, H2', H3', H4'), 4.39-4.37 (br, 8H, H1'), 4.31-4.23 (m, 16H, CH_2), 4.07-3.99 (br, 8H, CH_2 bridge), 3.84-3.81 (m, 16H, N-**CH_2**-CH_2-O), 3.65-3.55 (m, 16H, N-CH_2-**CH_2**-O), 3.44-3.36 (m, 8H, $H6_a$), 3.31-3.27 (m, 8H, $H6_b$), 3.23-3.17 (m, 8H, H5').

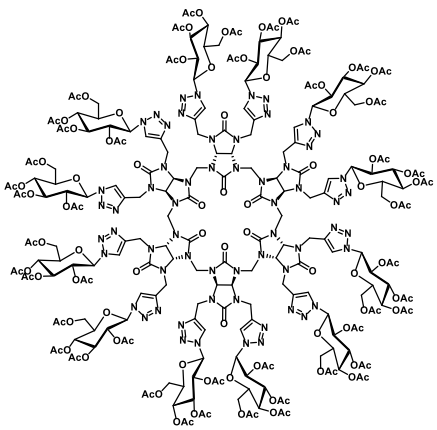
^{13}C NMR (100 MHz, D_2O): δ *(ppm)* = 160.0 (CO), 159.6 (CO), 143.8 (N-CH=**C**-N), 125.0 (N-**CH**=C-N), 102.7 (C1'), 76.2 (CH), 75.9 (C5'), 73.2 (C2'), 72.1 (C3'), 69.8 (N-CH_2-**CH_2**-O), 68.3 (C4'), 60.9 ($C6_{a,b}$), 50.7 (CH_2 bridge), 38.9 (N-**CH_2**-CH_2-O, CH_2).

IR (cm^{-1}): 3371 (OH), 2973 (CH_2), 1693 (CO), 1488 (CH_2), 1230 (CN), 1056 (CO).

HRMS (ESI+): m/z calculated for $[C_{108}H_{160}N_{40}O_{56}+2H^+]^{2+}$: 1457.5524 found 1457, 5546.

$[\alpha]_D^{20}$ = -2.3 (c 0.24 in water).

Dodecakis (1-((1-β-tetraacetylated glucose)-*1H*-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)bambus[6]uril 89



$C_{234}H_{288}N_{60}O_{120}$
M = 5861.18 g/mol

According to the **procedure B**, dodecapropargylbambus[6]uril **71** (20.0 mg, 14.50 µmol, 1 eq), azide **82** (87.0 mg, 0.23 mmol, 16 eq) in DMSO (0.5 mL), sodium ascorbate (58.0 µL, 58.00 µmol, 4 eq) and copper sulfate (29.0 µL, 29.00 µmol, 2 eq) were added. After purification **89** was obtained (47.5 mg, 56 %).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ *(ppm)* = 7.96-7.83 (br, 12H, N-CH=C-N), 5.92-5.89 (m, 24H, CH, H1'), 5.38-5.27 (m, 36H, H2', H3', H4'), 4.86-4.76 (m, 36H, CH_2, CH_2 bridge), 4.25-4.20 (m, 24H, $H6_{a,b}$), 4.04 (m, 12H, H5'), 2.05-1.97 (m, 144H, CH_3).

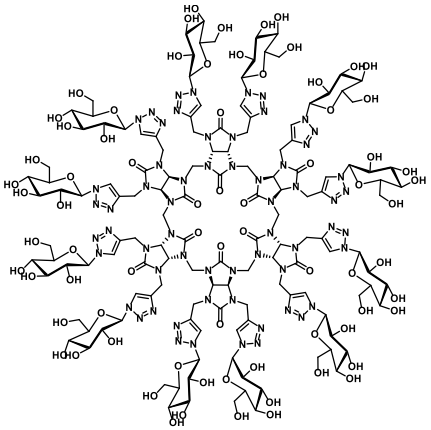
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ *(ppm)* = 170.8-170.1-169.5 (CO OAc), 159.3 (CO), 158.7 (CO), 145.7 (N-CH=**C**-N), 122.6 (N-**CH**=C-N), 85.2 (C1'), 75.0 (C5'), 73.1 (C3'), 72.2 (C2'), 70.2 (C4'), 67.8 (CH), 61.4 ($C6_{a,b}$), 47.8 (CH_2 bridge), 41.6 (CH_2), 20.7-20.2 (CH_3).

IR (cm^{-1}): 1753 (CO OAc), 1703 (CO), 1478 (CH_2), 1216 (CN), 1040 (CO).

HRMS (ESI+): m/z calculated for $[C_{234}H_{288}N_{60}O_{120}+3H^+]^{3+}$: 1953.6165 found 1953.6186.

$[\alpha]_D^{20}$ = -12.8 (c 0.25 in $CHCl_3$).

Dodecakis (1-((1-β-D-glucose)-*1H*-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)bambus[6]uril 90



$C_{138}H_{192}N_{60}O_{72}$
M = 3843.40 g/mol

According to the **procedure C**, **89** (20.0 mg, 3.40 µmol, 1 eq) in H_2O/MeOH (1.0/1.0 mL), was added amberlite IRN 78 (HO^-) (163.0 mg). After concentration **90** was obtained (11.9 mg, 91 %).

^{1}H NMR (400 MHz, D_2O): δ *(ppm)* = 8.18-8.10 (br, 12H, N-CH=C-N), 5.81-5.62 (m, 24H, CH, H1'), 4.68 (s, 12H, CH_2 bridge), 3.95-3.83 (m, 24H, CH_2), 3.78-3.56 (m, 72H, H2', H3', H4', H5', $H6_{a,b}$).

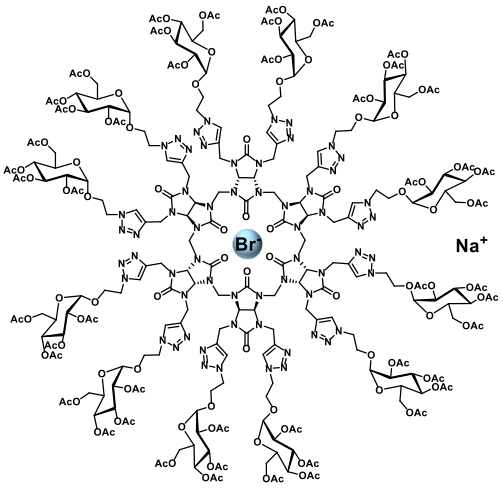
^{13}C NMR (100 MHz, D_2O): δ *(ppm)* = 159.3 (CO), 158.1 (CO), 143.8 (N-CH=**C**-N), 122.3 (N-**CH**=C-N), 86.7 (C1'), 77.9 (C3'), 75.0 (C4'), 71.4 (C2'), 71.1 (C5'), 67.9 (CH), 59.5 ($C6_{a,b}$), 46.9 (CH_2 bridge), 37.7 (CH_2).

IR (cm^{-1}): 3364 (OH), 2987 (CH_2), 1692 (CO), 1485 (CH_2), 1217 (CN), 1056 (CO).

HRMS (ESI+): m/z calculated for $[C_{138}H_{192}N_{60}O_{72}+3H^+]^{3+}$: 1281.4462 found 1281.4470.

$[\alpha]_D^{20}$ = -3.0 (c 0.26 in water).

Sodium bromide @dodecakis (1-((2-éthyl-2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glucopyranoside)-*1H*-1,2,3-triazol4-yl)methyl) bambus[6]uril 91



$C_{258}H_{336}BrN_{60}NaO_{132}$
M = 6492.71 g/mol

According to the **procedure B**, dodecapropargylbambus[6]uril bromide **68** (20.0 mg, 11.74 µmol, 1 eq), azide **84** (78.4 mg, 0.19 mmol, 16 eq), sodium ascorbate (47.0 µL, 47.00 µmol, 4 eq) and copper sulfate (23.5 µL, 23.50 µmol, 2 eq) were added. After purification **91** was obtained (54.4 mg, 74 %).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ *(ppm)* = 7.56 (d, *J* = 20.0 Hz, 12H, N-CH=C-N), 5.79 (s, 12H, CH), 5.20-5.11 (m, 12H, H3'), 5.05 (dd, *J* = 6.1, 9.6 Hz, 12H, H4'), 4.97-4.92 (m, 24H, H2', CH_2 bridge), 4.56 (m, 24H, CH_2), 4.44 (br, 12H, H1'), 4.26-3.93 (m, 72H, N-**CH_2**-CH_2-O, N-CH_2-**CH_2**-O, H6$_{a,b}$), 3.74-3.72 (m, 12H, H5'), 2.08-2.01-1.99-1.93 (m, 144H, CH_3).

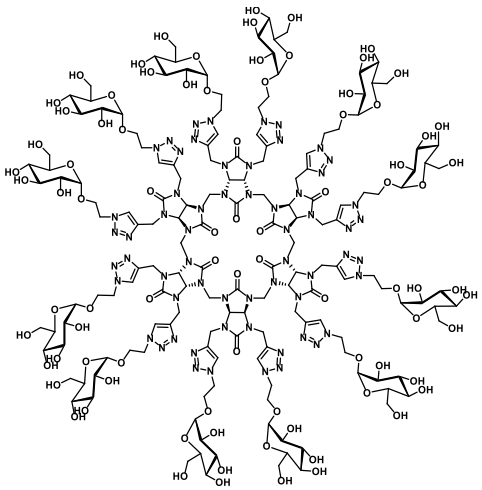
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ *(ppm)* = 170.8-107.3-169.6 (CO OAc), 159.8 (CO), 144 (N-CH=**C**-N), 123.8 (N-**CH**=C-N), 100.7 (C1'), 72.7 (C3'), 72.0 (C2'), 71.0 (C5'), 69.1 (CH), 68.4 (C4'), 67.8 (N-CH_2-**CH_2**-O), 61.9 (C6$_{a,b}$), 53.6 (N-**CH_2**-CH_2-O), 49.9 (CH_2 bridge), 39.0 (CH_2), 20.9-20.7 (CH_3).

IR (cm^{-1}): 1745 (CO OAc), 1700 (CO), 1477 (CH_2), 1211 (CN), 1035 (CO).

HRMS (ESI+): m/z calculated for $[C_{258}H_{336}N_{60}O_{132}+4H^+]^{4+}$: 1597.5429, found 1597.5464.

$[\alpha]_D^{20}$ = -11.6 (c 0.26 in $CHCl_3$).

Dodecakis (1-((2-éthyl-β-D-glucopyranoside)-*1H*-1,2,3-triazol-4-yl)methyl) bambus[6]uril 93



$C_{162}H_{240}N_{60}O_{84}$
M = 4372.04 g/mol

According to the **procedure C**, **92** (29.5 mg, 4.62 µmol, 1 eq) in H_2O/MeOH (1.4/1.4 mL), was added amberlite IRN 78 (HO^-) (222.0 mg). After concentration **93** was obtained (19.1 mg, 95 % yield).

^{1}H NMR (400 MHz, D_2O): δ *(ppm)* = 7.99 (br, 12H, N-CH=C-N), 5.76 (m, 12H, CH), 4.63-4.46 (m, 36H, H2', H3', H4'), 4.39-4.34 (m, 12H, H1'), 4.19-4.16 (m, 12H, CH_2), 3.97-3.94 (m, 12H, CH_2), 3.86-3.74 (m, 12H, CH_2 bridge), 3.63-3.11 (m, 84H, N-**CH_2**-CH_2-O, N-CH_2-**CH_2**-O, H6$_{a,b}$, H5').

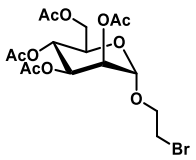
^{13}C NMR (100 MHz, D_2O): δ *(ppm)* = 160.4 (CO), 159.4 (CO), 145.2 (N-CH=**C**-N), 125.2 (N-**CH**=C-N), 103.3 (C1'), 76.6 (CH), 76.5 (C3'), 76.3 (C2'), 73.6 (C5'), 70.4 (N-CH_2-**CH_2**-O), 69.0 (C4'), 61.5 (C6$_{a,b}$), 51.0 (CH_2 bridge), 48.3 (N-**CH_2**-CH_2-O), 39.4 (CH_2).

IR (cm^{-1}): 3368 (OH), 1697 (CO), 1484 (CH_2), 1216 (CN), 1039 (CO).

HRMS (ESI+): m/z calculated for $[C_{162}H_{240}N_{60}O_{84}+3H^+]^{3+}$: 1457.5524 found 1457.5515.

$[\alpha]_D^{20}$ = -1.7 (c 0.24 in water).

2-bromoethyl 2,3,4,6-tetra-O-acetyl-α-D-mannopyranoside 104[120]



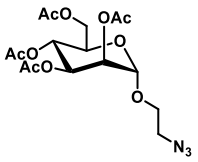
$C_{16}H_{23}BrO_{10}$
M = 455.25 g/mol

To a solution of pentaacetatemannose (500.0 mg, 1.22 mmol, 1 eq) in CH_2Cl_2 (5 mL) were added bromoethanol (305.0 mg, 2.44 mmol, 2 eq) and $BF_3.Et_2O$ (0.75 mL, 6.10 mmol, 5 eq). The reaction was stirred at RT for 2h30, followed by TLC (eluant Heptane/EtOAC : 5/5, Rf = 0.28). CH_2Cl_2 was added to the solution and the organic layer was washed with a saturated solution of $NaHCO_3$ (2x5 mL) and then with water (2x5 mL). The organic layers were dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated to afford **104** (437.0 mg, 79 %).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ *(ppm)* = 5.30 (m, 1H, H3'), 5.25 (m, 1H, H4'), 5.21 (m, 1H, H2'), 4.83 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H, H1'), 4.21-4.18 (m, 2H, H6$_{a,b}$), 4.10 (m, 1H, H5'), 3.91-3.80 (m, 2H, O-**CH_2**-CH_2-Br), 3.48 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H, O-CH_2-**CH_2**-Br), 2.11-2.06-2.00-1.95 (s, 12H, CH_3).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ *(ppm)* = 170.8-169.9 (CO OAc), 97.9 (C1'), 69.6 (C2'), 69.1 (C3'), 69.1 (O-**CH_2**-CH_2-Br), 68.6 (C5'), 66.1 (C6$_{a,b}$), 62.5 (C4'), 29.8 (O-CH_2-**CH_2**-Br), 21.0-20.1 (CH_3).

2-azideethyl 2,3,4,6-tetra-O-acetyl-α-D-mannopyranoside 105



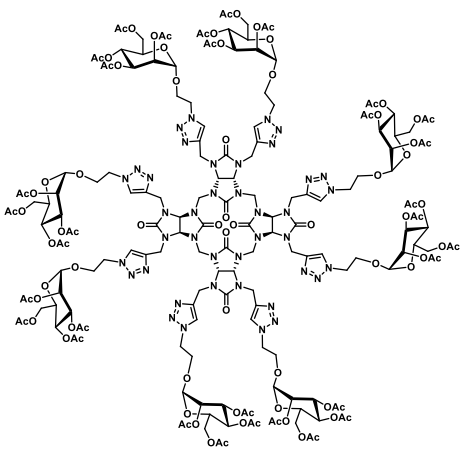
$C_{16}H_{23}N_3O_{10}$
M = 417.37 g/mol

To a solution of compound **104** (425.0 mg, 0.93 mmol, 1 eq) in DMF (15 mL), NaN_3 (121.4 mg, 1.80 mmol, 2 eq) was added. The reaction media was heated at 50 °C for 2 h. The reaction was followed by TLC (eluant Heptane/EtOAc : 6/4, Rf = 0.33). A mixture of EtOAc/Heptane (4:1 50mL) was added and the organic layer was washed with a saturated solution of $NaHCO_3$ (2x50 mL) and then with water (5x50 mL). The organic layer was dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated to obtain **105** (379.0 mg, 97 %).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ *(ppm)* = 5.38 (m, 1H, H3'), 5.32 (m, 1H, H4'), 5.28 (m, 1H, H2'), 4.87 (m, 1H, H1'), 4.31-4.27 (m, 1H, H6$_a$), 4.14-4.11 (m, 1H, H6$_b$), 4.04 (m, 1H, H5'), 3.89-3.84 (m, 1H, O-**CH_2**-CH_2-N_3), 3.69-3.64 (m, 1H, O-**CH_2**-CH_2-N_3), 3.46 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H, O-CH_2-**CH_2**-N_3), 2.16-2.11-2.05-1.99 (s, 12H, OAc).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ *(ppm)* = 170.8-169.9 (CO OAc), 97.9 (C1'), 69.5 (C2'), 68.9 (C3'), 68.9 (C5'), 67.2 (O-**CH_2**-CH_2-N_3), 66.1 (C4'), 62.6 (C6$_{a,b}$), 50.5 (O-CH_2-**CH_2**-N_3), 21.0-20.1 (CH_3).

Octakis (1-((2-ethyl-2,3,4,6-tetra-O-acetyl-α-D-mannopyranoside)-*1H*-1,2,3-triazol-4-yl)methyl) bambus[4]uril 106



$C_{172}H_{224}N_{40}O_{88}$
M = 4259.88 g/mol

According to the **procedure A**, compound **65** (27.0 mg, 29.00 µmol, 1 eq), azide **105** (109.0 mg, 0.26 mmol, 9 eq), sodium ascorbate 1 M in water (58.0 µL, 58.00 µmol, 2 eq) and copper sulfate 1 M in water (29.0 µL, 29.00 µmol, 1 eq) were added. After purification **106** was obtained (80.3 mg, 65 %).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ *(ppm)* = 7.70 (s, 8H, N-CH=C-N), 5.67 (s, 8H, CH), 5.23-5.16 (m, 24H, H2',H3',H4'), 4.80 (m, 8H, H1'), 4.60 (m, 40H, CH_2 bridge, CH_2, N-**CH_2**-CH_2-O), 4.20 (m, 8H, $H6_a$), 4.01 (m, 16H, N-CH_2-**CH_2**-O), 3.91 (m, 8H, $H6_b$), 3.59 (m, 8H, H5'), 2.10-2.04-2.01-1.96 (s, 96H, CH_3).

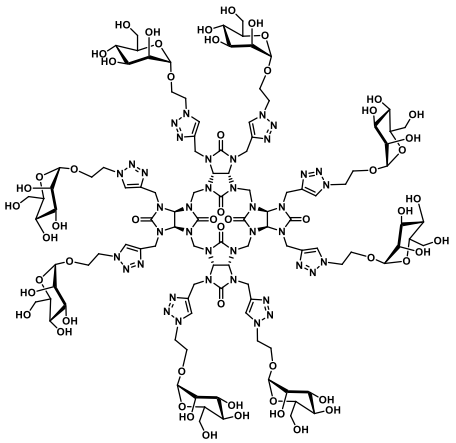
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ *(ppm)* = 170.6-169.7 (CO OAc), 159.7 (CO), 157.9 (CO), 143.8 (N-CH=**C**-N), 124. 2 (N-**CH**=C-N), 97.5 (C1'), 71.1 (CH), 69.2 (C5'), 69.1 (C2'), 68.9 (C3'), 66.1 (N-CH_2-**CH_2**-O), 65.6 (C4'), 62.2 ($C6_{a,b}$), 49.8 (N-**CH_2**-CH_2-O), 38.2 (CH_2 bridge), 29.7 (CH_2), 20.8 (CH_3).

IR (cm^{-1}): 1741 (CO OAc), 1703 (CO), 1219 (C-N), 1045 (C-O).

HRMS (ESI+): m/z calculated for $[C_{172}H_{224}N_{40}O_{88}+3H^+]^{3+}$: 1420.1500 found 1420.1467.

$[\alpha]^{20\,°C}_D$ = 35.3 (C = 0.2585 g/mL in chloroform).

Octakis (1-((2-ethyl-α-D-mannopyranoside)-*1H*-1,2,3-triazol-4-yl)methyl) bambus[4]uril 107



$C_{108}H_{160}N_{40}O_{56}$
M = 2914.69 g/mol

According to the **procedure C**, compound **106** (27.7 mg, 6.50 µmol, 1 eq) in H_2O/MeOH (4 mL) was added amberlite IRN 78 (HO^-) (208.0 mg). After concentration **107** was obtained (18.1 mg, 96 %).

^{1}H NMR (400 MHz, D_2O): δ *(ppm)* = 7.98-7.97 (s, 8H, N-CH=C-N), 5.82 (s, 8H, CH), 4.74-4.61 (m, 24H, H2', H3', H4'), 4.37 (m, 8H, H1'), 4.06-4.03 (br, 8H, CH_2 bridge), 3.88-3.80 (m, 32H, CH_2, N-**CH_2**-CH_2-O), 3.71-3.53 (m, 32H, N-CH_2-**CH_2**-O, $H6_{a,b}$), 3.07-3.04 (m, 8H, H5').

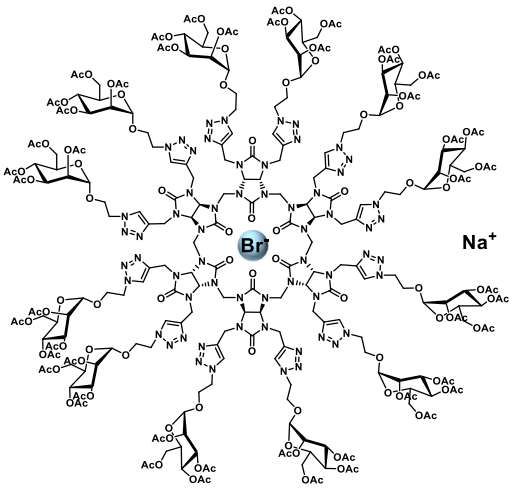
^{13}C NMR (100 MHz, D_2O): δ *(ppm)* = 159.7 (CO), 159.2 (CO), 143.5 (N-CH=**C**-N), 124.5 (N-**CH**=C-N), 99.5 (C1'), 72.8 (CH), 71.7 (C5'), 70.4 (C2'), 69.8 (C3'), 66.3 (N-CH_2-**CH_2**-O), 65.4 (C4'), 60.6 ($C6_{a,b}$), 50.0 (N-**CH_2**-CH_2-O), 38.6 (CH_2 bridge), 38.3 (CH_2).

IR (cm^{-1}): 3372 (OH), 2926 (CH_2), 1696 (CO), 1231 (C-N), 1056 (C-O).

HRMS (ESI+): m/z calculated for $[C_{108}H_{160}N_{40}O_{56}+3H^+]^{3+}$: 972.0301 found 972.0397.

$[\alpha]^{20\ °C}_{D}$ = 45 (C = 0.185 g/mL in water).

Sodium bromide @dodeca (1-((2-ethyl-2,3,4,6-tetra-O-acetyl-α-D-mannopyranoside)-*1H*-1,2,3-triazol-4-yl)methyl) bambus[6]uril 108



$C_{258}H_{336}BrN_{60}NaO_{132}$
M = 6492.71 g/mol

According to the **procedure B**, compound **68** (30.0 mg, 17.00 µmol, 1 eq), azide **105** (113.5 mg, 0.27 mmol, 16 eq), sodium ascorbate 1 M in water (68.0 µL, 68.00 µmol, 4 eq) and copper sulfate 1 M in water (34.0 µL, 34.00 µmol, 2 eq) were added. After purification **108** was obtained (70.3 mg, 63 %).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ *(ppm)* = 7.69 (br, 12H, N-CH=C-N), 5.84 (br, 12H, CH), 5.23-5.20 (m, 36H, H2',H3',H4'), 4.80 (m, 12H, H1'), 4.55 (m, 60H, CH_2 bridge, CH_2, N-**CH_2**-CH_2-O), 4.23 (m, 12H, $H6_a$), 4.04 (m, 24H, N-CH_2-**CH_2**-O), 3.89 (m, 12H, $H6_b$), 3.74 (m, 12H, H5'), 2.10-2.05-2.01-1.95 (s, 144H, CH_3).

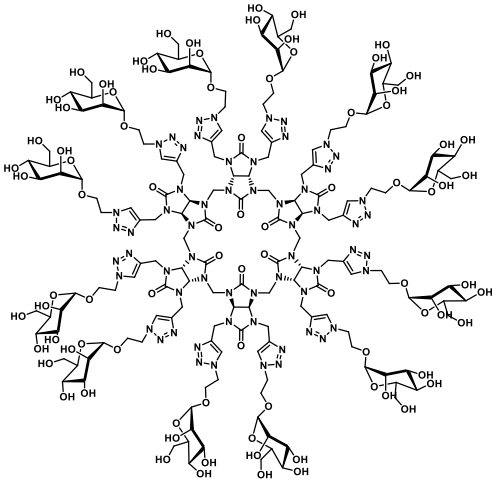
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ *(ppm)* = 170.7-169.8 (CO OAc), 159.3 (CO), 158.9 (CO), 145.6 (N-CH=**C**-N), 123.9 (N-**CH**=C-N), 97.8 (C1'), 81.8 (CH), 69.2 (C5'), 69.0 (C2'), 68.9 (C3'), 66.5 (N-CH_2-**CH_2**-O), 65.8 (C4'), 62.3 ($C6_{a,b}$), 49.6 (N-**CH_2**-CH_2-O), 47.5 (CH_2 bridge), 29.7 (CH_2), 20.8 (CH_3).

IR (cm^{-1}): 1741 (CO OAc), 1702 (CO), 1219 (C-N), 1052 (C-O).

HRMS (ESI+): m/z calculated for $[C_{258}H_{336}N_{60}O_{132}+4H^+]$: 1597.5429, found 1597.5443.

$[\alpha]^{20\ °C}_{D}$ = 35.2 (C = 0.2515 g/mL in chloroform).

Dodecakis (1-((2-ethyl-α-D-mannopyranoside)-*1H*-1,2,3-triazol-4-yl)methyl) bambus[6]uril 110



$C_{162}H_{240}N_{60}O_{84}$
M = 4372.04 g/mol

According to the **procedure C**, compound **109** (27.7 mg, 6.50 µmol, 1 eq) in H_2O/MeOH (2 mL) was added amberlite IRN 78 (HO^-) (161.0 mg). After concentration of **110** was obtained (14.0 mg, 96 %).

^{1}H NMR (400 MHz, D_2O): δ *(ppm)* = 7.98-7.95 (s, 12H, N-CH=C-N), 5.73 (br, 12H, CH), 4.72-4.69 (m, 24H, H2', H3'), 4.62-4.55 (m, 24H, H4', H1'), 4.03 (br, 12H, CH_2 bridge), 3.80-3.52 (m, 96H, CH_2, N-**CH_2**-CH_2-O, N-CH_2-**CH_2**-O, $H6_{a,b}$), 3.18 (m, 12H, H5').

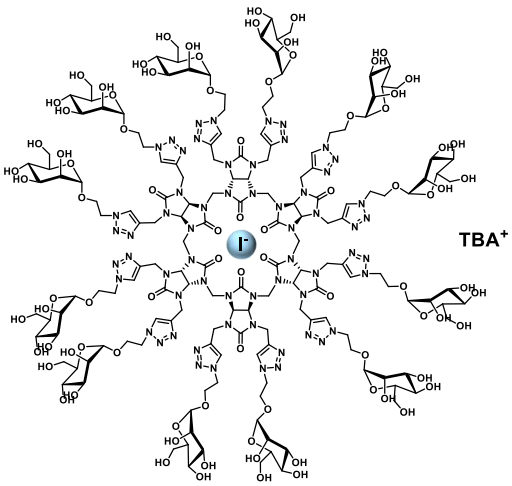
^{13}C NMR (100 MHz, D_2O): δ *(ppm)* = 159.3 (CO) , 158.2 (CO) , 143.9 (N-CH=**C**-N), 123.5 (N-**CH**=C-N), 98.9 (C1'), 81.0 (CH), 72.2 (C5'), 69.7 (C2'), 69.2 (C3'), 67.9 (N-CH_2-**CH_2**-O), 65.8 (C4'), 64.6 (N-**CH_2**-CH_2-O), 59.9 ($C6_{a,b}$), 49.3 (CH_2 bridge), 38.3 (CH_2).

IR (cm^{-1}): 3369 (OH), 2927 (CH_2), 1699 (CO), 1216 (C-N), 1057 (C-O).

HRMS (ESI+): m/z calculated for [$C_{162}H_{240}N_{60}O_{84}$+3$H^+$] : 1457.5524 found 1457.5547.

$[\alpha]^{20\,°C}_{D}$ = 23.9 (C = 0.058 g/mL in water).

Tetrabutylammonium iodide @dodeca (1-((2-ethyl-α-D-mannopyranoside)-*1H*-1,2,3-triazol-4-yl)methyl) bambus[6]uril 111



$C_{178}H_{276}IN_{61}O_{84}$
M = 4741.41 g/mol

To a solution of compound **110** (10.0 mg, 2.29 µmol, 1 eq) in water (0.5 mL) was added a solution of TBAI 58.5 mM in water (39.0 µL, 2.29 µmol, 1 eq). After sonication **111** was obtained (10.8 mg, quantitative yield).

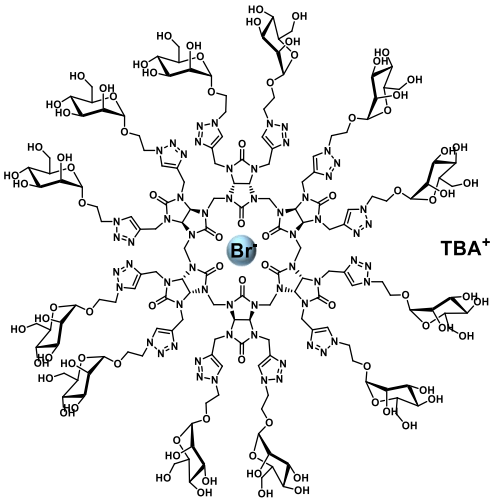
^{1}H NMR (400 MHz, D_2O): δ *(ppm)* = 7.98-7.96 (br, 12H, N-CH=C-N), 6.02 (br, 12H, CH), 4.72-4.70 (m, 24H, H2', H3'), 4.64-4.58 (m, 24H, H4', H1'), 4.04 (br, 12H, CH_2 bridge), 3.86-3.52 (m, 96H, CH_2, N-**CH_2**-CH_2-O, N-CH_2-**CH_2**-O, H6$_{a,b}$), 3.19-3.14 (m, 20H, H5', TBA), 1.62 (m, 8H, TBA), 1.32 (m, 8H, TBA), 0.92 (t, *J* = 7.3 Hz, 12H, TBA).

^{13}C NMR (100 MHz, D_2O): δ *(ppm)* = 161.2 (CO), 160.1 (CO), 145.5 (N-CH=**C**-N), 124.7 (N-**CH**=C-N), 100.2 (C1'), 79.7 (CH), 73.5 (C5'), 71.1 (C2'), 70.5 (C3'), 70.2 (N-CH_2-**CH_2**-O), 67.1 (C4'), 66.0 (N-**CH_2**-CH_2-O), 61.3 (C6$_{a,b}$), 58.7 (TBA), 50.7 (CH_2 bridge), 40.1 (CH_2), 23.7 (TBA), 19.8 (TBA), 13.4 (TBA).

IR (cm^{-1}): 3341 (OH), 2927 (CH_2), 1695 (CO), 1216 (C-N), 1057 (C-O).

$[\alpha]^{20\,°C}_{D}$ = 27.8 (C = 0.064 g/mL in water).

Tetrabutylammonium bromide @dodeca (1-((2-ethyl-α-D-mannopyranoside)-*1H*-1,2,3-triazol-4-yl)methyl) bambus[6]uril 112



$C_{178}H_{276}BrN_{61}O_{84}$
M = 4694.41 g/mol

To a solution of compound **110** (10.0 mg, 2.29 µmol, 1 eq) in water (0.5 mL) was added a solution of TBABr 67.0 mM in water (34 µL, 2.29 µmol, 1 eq). After sonication **112** was obtained (10.7 mg, quantitative yield).

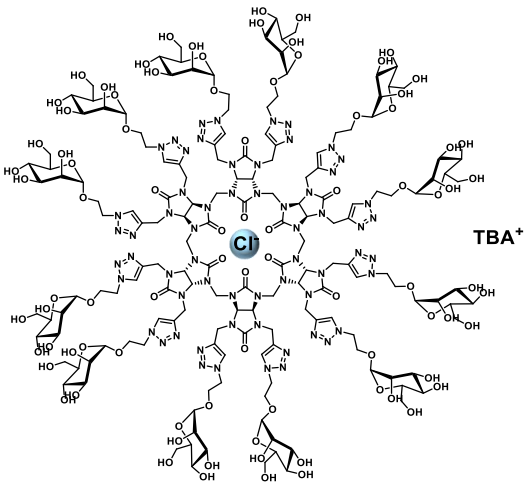
^{1}H NMR (400 MHz, D_2O): δ *(ppm)* = 7.99-7.96 (br, 12H, N-CH=C-N), 5.83 (br, 12H, CH), 4.72-4.69 (m, 24H, H2', H3'), 4.64-4.58 (m, 24H, H4', H1'), 4.04 (br, 12H, CH_2 bridge), 3.81-3.52 (m, 96H, CH_2, N-**CH_2**-CH_2-O, N-CH_2-**CH_2**-O, H6$_{a,b}$), 3.19-3.14 (m, 20H, H5', TBA), 1.61 (m, 8H, TBA), 1.33 (m, 8H, TBA), 0.91 (t, *J* = 7.3 Hz, 12H, TBA).

^{13}C NMR (100 MHz, D_2O): δ *(ppm)* = 160.8 (CO), 159.8 (CO), 145.4 (N-CH=**C**-N), 124.9 (N-**CH**=C-N), 100.0 (C1'), 77.2 (CH), 73.5 (C5'), 71.1 (C2'), 70.5 (C3'), 69.7 (N-CH_2-**CH_2**-O), 67.2 (C4'), 66.0 (N-**CH_2**-CH_2-O), 61.3 (C6$_{a,b}$), 58.7 (TBA), 50.7 (CH_2 bridge), 39.8 (CH_2), 23.8 (TBA), 19.8 (TBA), 13.4 (TBA).

IR (cm^{-1}): 3374 (OH), 2925 (CH_2), 1696 (CO), 1216 (C-N), 1058 (C-O).

$[\alpha]^{20\,°C}_D$ = 26.4 (C = 0.00565 g/mL in water).

Tetrabutylammonium chloride @dodeca (1-((2-ethyl-α-D-mannopyranoside)-*1H*-1,2,3-triazol-4-yl)methyl) bambus[6]uril 113



$C_{178}H_{276}ClN_{61}O_{84}$
M = 4649.96 g/mol

To a solution of compound **110** (10.0 mg, 2.29 µmol, 1 eq) in water (0.5 mL) was added a solution of TBACl 77.7 mM in water (29.2 µL, 2.29 µmol, 1 eq). After sonication **113** was obtained (10.6 mg, quantitative yield).

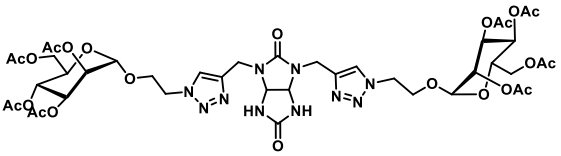
^{1}H NMR (400 MHz, D_2O): δ *(ppm)* = 7.97-7.94 (s, 12H, N-CH=C-N), 5.73 (br, 12H, CH), 4.71-4.69 (m, 24H, H2', H3'), 4.63-4.53 (m, 24H, H1', H4'), 3.80 (br, 12H, CH_2 bridge), 3.72-3.51 (m, 96H, CH_2, N-**CH_2**-CH_2-O, N-CH_2-**CH_2**-O, H6$_{a,b}$), 3.21-3.14 (m, 20H, TBA, H5'), 1.61 (m, 8H, TBA), 1.31 (m, 8H, TBA), 0.90 (t, *J* = 7.3 Hz, 12H, TBA).

^{13}C NMR (100 MHz, D_2O): δ *(ppm)* = 160.6 (CO), 159.5 (CO), 145.2 (N-CH=**C**-N), 124.9 (N-**CH**=C-N), 100.2 (C1'), 78.8 (CH), 73.6 (C5'), 71.1 (C2'), 70.5 (C3'), 69.2 (N-CH_2-**CH_2**-O), 67.2 (C4'), 66.0 (N-**CH_2**-CH_2-O), 61.3 (C6$_{a,b}$), 58.7 (TBA), 50.8 (CH_2 bridge), 39.6 (CH_2), 23.7 (TBA), 19.7 (TBA), 13.4 (TBA).

IR (cm^{-1}): 3365 (OH), 2926 (CH_2), 1698 (CO), 1216 (C-N), 1057 (C-O).

$[\alpha]^{20\ °C}_{D}$ = 25.7 (C = 0.0625 g/mL in water).

Bis (1-((2-ethyl-2,3,4,6-tetra-O-acetyl-α-D-mannopyranoside)-*1H*-1,2,3-triazol-4-yl)methyl) glycoluril 114



$C_{42}H_{56}N_{10}O_{22}$
M = 1052.96 g/mol

To a solution of compound **64** (28.0 mg, 0.13 mmol, 1 eq) and of azide **105** (163.0 mg, 0.39 mmol, 3 eq) in DMSO (0.5 mL), was added a solution of sodium ascorbate 1 M in water (0.26 mL, 0.26 mmol, 2 eq) and $CuSO_4.5H_2O$ 1 M in water (0.13 mL, 0.13 mmol, 1 eq) in H_2O/*t*-BuOH (1/1.2 mL). The reaction was subjected to microwave irradiations in a pressurized reactor, under magnetic stirring with P = 50 W, T = 80 °C for 2 h.

The mixture was concentrated under reduced pressure, diluted in a mixture of MeCN/H_2O/NH_4OH (9:1:1) and filtered with the same eluent (25 mL) on a small pad of SiO_2. Blue copper salts remained on the top of the silica gel pad. The filtrate was evaporated under pressure and then purified by silicagel column chromatography (CH_2Cl_2/MeOH (9/1)) to afford **114** (121.6 mg, 89 %).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ *(ppm)* = 7.69 (d, *J* = 4.1 Hz, 2H, N-CH=C-N), 6.53 (s, 2H, NH), 5.34 (s, 2H, CH), 5.21-5.09 (m, 6H, H2', H3', H4'), 4.74 (m, 2H, H1'), 4.64-4.39 (m, 8H, CH_2, N-**CH_2**-CH_2-O), 4.16-3.98 (m, 6H, H5', H6$_{a,b}$), 3.87-3.52 (m, 4H, N-CH_2-**CH_2**-O), 2.08-2.04-1.99-1.94 (s, 24H, CH_3).

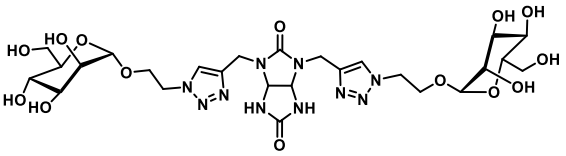
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ *(ppm)* = 170.8-170.5-170.3-169.8 (CO OAc), 160.7 (CO), 157.2 (CO), 143.4 (N-CH=**C**-N), 124.1 (N-**CH**=C-N), 97.6 (C1'), 69.3 (C5'), 68.9 (C2', C3'), 66.9 (CH), 66.5 (N-CH_2-**CH_2**-O), 65.8 (C4'), 62.4 (C6$_{a,b}$), 50.0 (N-**CH_2**-CH_2-O), 36.9 (CH_2), 21.0-20.9-20.8 (CH_3).

IR (cm^{-1}): 2939 (CH_2), 1742 (CO OAc), 1702 (CO), 1222 (C-N), 1046 (C-O).

HRMS (ESI+): m/z calculated for $[C_{42}H_{56}N_{10}O_{22}+1H^+]^{1+}$: 1053.3643 found 1053.3640.

$[\alpha]^{20\,°C}_D$ = 32.5 (C = 0.2585 g/mL in chloroform).

Bis (1-((2-ethyl-α-D-mannopyranoside)-*1H*-1,2,3-triazol-4-yl)methyl) glycoluril 115



$C_{26}H_{40}N_{10}O_{14}$
M = 716.66 g/mol

To a solution of compound **114** (20.0 mg, 19.00 µmol, 1 eq) in H_2O/MeOH (1:1, 11.4 mL) was added amberlite IRN 78 (HO^-) (152.0 mg). The suspension was stirred at 40 °C for 2 h. The mixture was filtered, washed with water and methanol and the filtrate was concentrated under reduced pressure to afford **115** (13.1 mg, 96 %).

^{1}H NMR (400 MHz, D_2O): δ *(ppm)* = 8.00 (s, 2H, N-CH=C-N), 5.47 (m, 2H, CH), 4.75 (m, 2H, H4'), 4.66-4.59 (m, 6H, CH_2, H3'), 4.47 (m, 2H, H2'), 4.07-3.86 (m, 4H, N-**CH_2**-CH_2-O), 3.82 (m, 2H, H1'), 3.71-3.51(m, 8H, N-CH_2-**CH_2**-O, H6$_{a,b}$), 3.02-2.89 (m, 2H, H5').

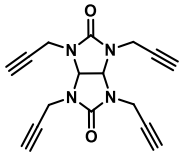
^{13}C NMR (100 MHz, D_2O): δ *(ppm)* = 160.7 (CO), 155.9 (CO), 140.5 (N-CH=**C**-N), 121.9 (N-**CH**=C-N), 96.6 (C1'), 69.9 (C5'), 67.5 (C3'), 66.9 (C2'), 64.6 (CH), 63.4 (N-CH_2-**CH_2**-O), 62.5 (C4'), 57.8 (C6$_{a,b}$), 47.2 (N-**CH_2**-CH_2-O), 33.8 (CH_2).

IR (cm^{-1}): 3337 (OH), 2925 (CH_2), 1688 (CO), 1222 (C-N), 1056 (C-O).

HRMS (ESI+): m/z calculated for $[C_{26}H_{40}N_{10}O_{14}+1H^+]^{1+}$: 717.2798 found 717.2801.

$[\alpha]^{20\,°C}_D$ = 38.6 (C = 0.0655 g/mL in water).

Tetrapropargyl glycoluril 116



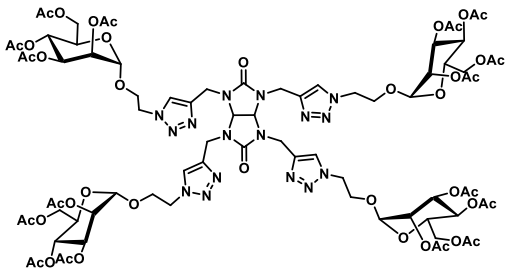
$C_{16}H_{14}N_4O_2$
M = 294.31 g/mol

In THF/DMF (1:1, 5 mL) dry was added sodium hydride (0.59 g, 17.50 mmol, 5 eq) at 0 °C for 15 min, then the glycoluril (0.5 g, 3.50 mmol, 1 eq) was added slowly. The reaction was stirred at 0 °C for 30 min follow by the addition of TBAI (1.3 g, 3.50 mmol, 1 eq) and propargyl bromide (1.9 mL, 17.5 mmol, 5 eq) dropwise. The reaction media was heated at 40 °C for one day. LiCl 1 M was added to the solution. The aqueous layer was extracted with EtOAc (3x5 mL). The organic layers were washed with a saturated solution of $NaHCO_3$ (1x5 mL) and with H_2O (5x10 mL) then dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated under vacuum. The residue was purified by silicagel column chromatography (CH_2Cl_2/MeOH (9/1)), to afford **116** (447.0 mg, 43 %).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ *(ppm)* = 5.51 (s, 2H, CH), 4.23 (dd, AB syst, *J* = 2.4, 18.2 Hz, 4H, CH_2), 4.07 (dd, *J* = 2.4, 18.2 Hz, 4H, CH_2), 3.36 (t, *J* = 2.4 Hz, 4H, C≡CH).

^{13}C NMR (100 MHz, DMSO): δ *(ppm)* = 156.8 (CO), 78.6 (**C**≡CH), 75.6 (C≡**CH**), 67.7 (CH), 32.5 (CH_2).

Tetra (1-((2-ethyl-2,3,4,6-tetra-O-acetyl-α-D-mannopyranoside)-*1H*-1,2,3-triazol-4-yl)methyl) glycoluril 117



$C_{80}H_{106}N_{16}O_{42}$
M = 1963.80 g/mol

To a solution of compound **116** (30.0 mg, 0.10 mmol, 1 eq) and of azide **105** (213.0 mg, 0.51 mmol, 5 eq) in DMSO (0.5 mL), was added a solution of sodium ascorbate 1 M in water (0.20 mL, 0.20 mmol, 2 eq) and $CuSO_4.5H_2O$ 1 M in water (0.10 mL, 0.10 mmol, 1 eq) in H_2O/*t*-BuOH (1/1.2 mL). The reaction was subjected to microwave irradiations in a pressurized reactor, under magnetic stirring with P = 50 W, T = 80 °C for 2 h. The mixture was concentrated under reduced pressure, diluted in a mixture of MeCN/H_2O/NH_4OH (9:1:1) and filtered with the same eluent (25 mL) on a small pad of SiO_2. Blue copper salts remained on the top of the silica gel pad. The filtrate was evaporated under pressure and then purified by silicagel column chromatography (CH_2Cl_2/MeOH (9/1)) to afford **117** (82.8 mg, 41 %).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ *(ppm)* = 7.81 (br, 4H, N-CH=C-N), 5.26-5.19 (m, 14H, CH, H2', H3', H4'), 4.83 (m, 4H, H1'), 4.47-4.46 (m, 16H, CH_2, N-**CH_2**-CH_2-O), 4.23 (m, 4H, H5'), 4.15-4.05 (m, 8H, $H6_{a,b}$), 3.92-3.67 (m, 8H, N-CH_2-**CH_2**-O), 2.12-2.08-2.04-1.97 (s, 48H, CH_3).

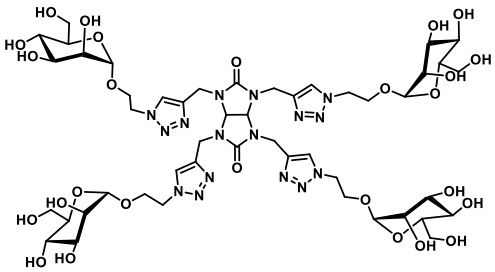
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ *(ppm)* = 170.7-169.9-169.8 (CO OAc), 158.9 (CO), 143.6 (N-CH=**C**-N), 124.2 (N-**CH**=C-N), 97.7 (C1'), 69.2 (C5'), 68.9 (C2', C3'), 68.6 (CH), 66.3 (N-CH_2-**CH_2**-O), 65.8 (C4'), 62.3 ($C6_{a,b}$), 49.7 (N-**CH_2**-CH_2-O), 38.5 (CH_2), 20.9-20.8-20.7 (CH_3).

IR (cm^{-1}): 2954 (CH_2), 1747 (CO OAc), 1709 (CO), 1225 (C-N), 1047 (C-O).

HRMS (ESI+): m/z calculated for $[C_{80}H_{106}N_{16}O_{42}+1H^+]^{1+}$: 1963.6723 found 1963.6719.

$[\alpha]^{20\,°C}_{D}$ = 40.5 (C = 0.065 g/mL in chloroform).

Tetra (1-((2-ethyl-α-D-mannopyranoside)-*1H*-1,2,3-triazol-4-yl)methyl) glycoluril 118



$C_{48}H_{74}N_{16}O_{26}$
M = 1291.21 g/mol

To a solution of compound **117** (30.0 mg, 15.30 µmol, 1 eq) in H_2O/MeOH (1:1, 6 mL) was added amberlite IRN 78 (HO^-) (163.0 mg). The suspension was stirred at 40 °C for 4 h. The mixture was filtered, washed with water and methanol and the filtrate was concentrated under reduced pressure to afford **118** (12.2 mg, 93 %).

^{1}H NMR (400 MHz, D_2O): δ *(ppm)* = 7.94 (s, 4H, N-CH=C-N), 5.46 (s, 2H, CH), 4.75 (dd, *J* = 1.6, 3.7 Hz, 4H, H4'), 4.62-4.45 (m, 16H, CH_2, H2', H3'), 4.08-4.03 (m, 4H, N-**CH_2**-CH_2-O), 3.89-3.85 (m, 4H, N-**CH_2**-CH_2-O), 3.81 (m, 4H, H1'), 3.72-3.52 (m, 16H, N-CH_2-**CH_2**-O, $H6_{a,b}$), 3.05-3.03 (m, 4H, H5').

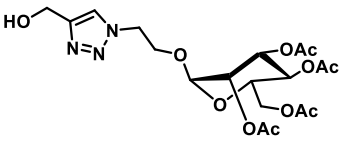
^{13}C NMR (100 MHz, D_2O): δ *(ppm)* = 158.9 (CO), 142.2 (N-CH=**C**-N), 123.4 (N-**CH**=C-N), 98.3 (C1'), 71.6 (C5'), 69.5 (CH), 69.2 (C2'), 68.7 (C3'), 65.2 (N-CH_2-**CH_2**-O), 64.2 (C4'), 59.5 ($C6_{a,b}$), 48.9 (N-**CH_2**-CH_2-O), 37.5 (CH_2).

IR (cm^{-1}): 3356 (OH), 2923 (CH_2), 1687 (CO), 1235 (C-N), 1054 (C-O).

HRMS (ESI+): m/z calculated for $[C_{48}H_{74}N_{16}O_{26}+1H^+]^{1+}$: 1291.5033 found 1291.5027.

$[\alpha]^{20\,°C}_{D}$ = 32.5 (C = 0.0615 g/mL in water).

(1-((2-ethyl-2,3,4,6-tetra-O-acetyl-α-D-mannopyranoside)-*1H*-1,2,3-triazol-4-yl)methyl) methanol 119



$C_{19}H_{27}N_3O_{11}$

M = 473.44 g/mol

To a solution of propargyl alcohol (15.0 mg, 0.27 mmol, 1 eq) and of azide **105** (223.0 mg, 0.53 mmol, 2 eq) in DCE (0.5 mL), was added a solution of sodium ascorbate 1 M in water (0.53 mL, 0.53 mmol, 2 eq) and $CuSO_4.5H_2O$ 1 M in water (0.27 mL, 0.27 mmol, 1 eq) in H_2O/*t*-BuOH (1/1.2 mL). The reaction was subjected to microwave irradiations in a pressurized reactor, under magnetic stirring with P = 50 W, T = 80 °C for 2 h. The mixture was concentrated under reduced pressure, diluted in a mixture of MeCN/H_2O/NH_4OH (9:1:1) and filtered with the same eluent (25 mL) on a small pad of SiO_2. Blue copper salts remained on the top of the silica gel pad. The filtrate was evaporated under pressure and then purified by silicagel column chromatography (CH_2Cl_2/MeOH (9/1)) to afford **119** (67.4 mg, 53 %).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ *(ppm)* = 7.69 (s, 1H, N-CH=C-N), 5.19 (m, 2H, H3', H4'), 5.12 (m, 1H, H2'), 4.82 (s, 2H, **CH_2**-OH), 4.72 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H, H1'), 4.66-4.56 (m, 1H, N-**CH_2**-CH_2-O), 4.18-4.01 (m, 4H, N-CH_2-**CH_2**-O, H6$_{a,b}$), 3.89-3.81 (m, 1H, N-**CH_2**-CH_2-O), 3.43-3.27 (m, 1H, H5'), 2.13-2.09-2.05-2.00 (s, 12H, CH_3).

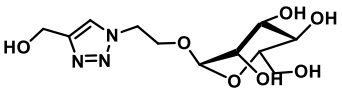
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ *(ppm)* = 170.8-170.3-170.2-169.8 (CO OAc), 142.1 (N-CH=**C**-N), 125.9 (N-**CH**=C-N), 97.2 (C1'), 69.3 (C5'), 69.1 (C3'), 68.8 (C2'), 66.1 (C4'), 65.7 (C6$_{a,b}$), 62.3 (N-**CH_2**-CH_2-O), 56.5 (**CH_2**-OH), 50.0 (N-CH_2-**CH_2**-O), 20.9-20.2-20.8 (CH_3).

IR (cm^{-1}): 3475 (OH), 2941 (CH_2), 1740 (CO OAc), 1216 (C-N), 1042 (C-O).

MS (ESI-TOF, m/z): $[C_{19}H_{27}N_3O_{11}+H]^+$: 473.4 found 474.4.

$[\alpha]^{20\,°C}_D$ = 40.9 (C = 0.1 g/mL in chloroform).

(1-((2-ethyl-α-D-mannopyranoside)-*1H*-1,2,3-triazol-4-yl)methyl) methanol 120



$C_{11}H_{19}N_3O_7$

M = 305.29 g/mol

To a solution of compound **119** (20.0 mg, 42.24 µmol, 1 eq) in H_2O/MeOH (1:1, 25 mL) was added amberlite IRN 78 (HO^-) (169.0 mg). The suspension was stirred at 40 °C for 2 h. The mixture was filtered, washed with water and methanol and the filtrate was concentrated under reduced pressure to afford **120** (19.9 mg, 77 %).

^{1}H NMR (400 MHz, D_2O): δ *(ppm)* = 8.01 (s, 1H, N-CH=C-N), 4.75 (m, 1H, H4'), 4.69 (s, 2H, **CH_2**-OH), 4.63 (m, 1H, H3'), 4.05 (m, 1H, H2'), 4.08-3.86 (m, 2H, N-**CH_2**-CH_2-O), 3.83 (m, 1H, H1'), 3.70-3.67 (m, 1H, N-CH_2-**CH_2**-O), 3.63-3.58 (m, 2H, H6$_{a,b}$), 3.56-3.51 (m, 1H, N-CH_2-**CH_2**-O), 2.92 (m, 1H, H5').

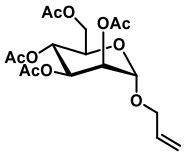
^{13}C NMR (100 MHz, D_2O): δ *(ppm)* = 144.6 (N-CH=**C**-N), 122.4 (N-**CH**=C-N), 97.2 (C1'), 70.4 (C5'), 68.1 (C3'), 67.6 (C2'), 64.1 (C4'), 63.2 ($C6_{a,b}$), 58.3 (N-**CH_2**-CH_2-O), 52.3 (**CH_2**-OH), 47.7 (N-CH_2-**CH_2**-O).

IR (cm^{-1}): 3304 (OH), 2926 (CH_2), 1217 (C-N), 1047 (C-O).

HRMS (ESI+): m/z calculated for $[C_{11}H_{19}N_3O_7+1H^+]^{1+}$: 306.1296 found 306.1297.

$[\alpha]^{20\ °C}_D$ = 45.4 (C = 0.063 g/mL in water).

Allyl 2,3,4,6-tetra-O-acetyl-α-D-mannopyranoside 122[121]



$C_{17}H_{24}O_{10}$
M = 388.37 g/mol

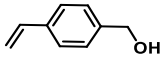
To a solution of pentaacetatemannose (1.0 g, 2.43 mmol, 1 eq) in CH_2Cl_2 (10 mL) were added allylic alcohol (0.3 mL, 4.86 mmol, 2 eq) and $BF_3.Et_2O$ (1.49 mL, 12.15 mmol, 5 eq). The reaction was stirred at RT for one day, followed by TLC (eluant Heptane/EtOAC : 4/6, Rf = 0.54). CH_2Cl_2 was added to the solution and the organic layer was washed with a saturated solution of $NaHCO_3$ (2x10 mL) and then with water (2x10 mL). The organic layers were dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated to afford **122** (653.7 mg, 70 %).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ *(ppm)* = 5.78 (m, 1H, CH_2-**CH**=CH_2), 5.23 (m, 1H, H3'), 5.21 (m, 1H, CH_2-CH=**CH_2**), 5.17 (m, 1H, H4'), 5.15 (m, 1H, H2'), 5.12-5.10 (m, 2H, CH_2-CH=**CH_2**, $H6_a$), 4.74 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H, H1'), 4.15 (dd, *J* = 5.3, 12.2 Hz, 1H, **CH_2**-CH=CH_2), 4.10-4.04 (m, 1H, $H6_b$), 3.97 (dd, *J* = 2.4, 12.2 Hz, 1H, **CH_2**-CH=CH_2), 3.91-3.86 (m, 1H, H5'), 2.02-1.97-1.91-1.86 (s, 12H, CH_3).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ *(ppm)* = 170.7-170.1-169.9-169.8 (CO OAc), 133.0 (CH_2-**CH**=CH_2), 118.5 (CH_2-CH=**CH_2**), 96.7 (C1'), 69.7 (C2'), 69.2 (C3'), 68.7 (**CH_2**-CH=CH_2), 68.6 (C5'), 66.3 (C4'), 62.5 ($C6_{a,b}$), 20.9-20.8- 20.7 (CH_3).

IR (cm^{-1}): 1743 (CO), 1217 (CH_2), 1056 (CO).

4-(vinylphenyl)methanol 123[122]



$C_9H_{10}O$
M = 134.18 g/mol

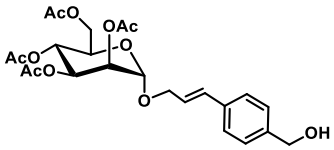
NaOH (52.0 mg, 1.31 mmol, 0.1 eq) and N-hexadecyltrimethylammonium bromide (4.8 g, 13.1 mmol, 1 eq) were dissolved in distilled water (66 mL). Then 1-(chloromethyl)-4-vinylbenzene (2.0 g, 13.1 mmol, 1 eq) was added. The mixture was stirred at 105 °C for 40 min, subsequently cooled to room temperature. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate (3x 80 mL).

The combined organic layers were dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated. The resulting liquid was purified by silicagel column chromatography (Heptane/EtOAc (8/2)) to afford **123** (1.6 g, 89 %).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ *(ppm)* = 7.46-7.30 (m, 4H, Ar), 6.85-6.78 (m, 1H, C-**CH**=CH_2), 5.85 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H, C-CH=**CH_2**), 5.36 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H, C-CH=**CH_2**), 4.60 (s, 2H, **CH_2**-OH), 4.17 (s, 1H, OH).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ *(ppm)* = 140.3 (**C**-CH_2-OH), 136.8-136.4 (**C**-CH-CH_2, C-**CH**-CH_2), 127.1-126.3 (C Ar), 113.8 (C-CH-**CH_2**) 64.8 (**CH_2**-OH).

Phenyl methanol propen 2,3,4,6-tetra-O-acetyl-α-D-mannopyranoside 125



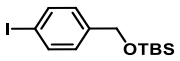
$C_{24}H_{30}O_{11}$

M = 494.49 g/mol

A mixture of **122** (50.0 mg, 0.13 mmol, 1 eq), **123** (34.6 mg, 0.26 mmol, 2 eq) and Hoveyda-Grubbs catalyst 2nd generation (8.4 mg, 10 mol%) in DCE dry (2 mL) was heated at 70 °C overnight before being concentrated. The residue was purified by silicagel chromatography (CH_2Cl_2/ MeOH (9/1)) to afford compound **125** (12.5 mg, 20 %).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ *(ppm)* = 7.40 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, Ar), 7.33 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, Ar), 6.62 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H, O-CH_2-CH=**CH**), 6.29-6.22 (m, 1H, O-CH_2-**CH**=CH), 5.41-5.28 (m, 3H, H2', H3', H4'), 4.93 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H, H1'), 4.69 (s, 2H, **CH_2**-OH), 4.33-4.10 (m, 5H, O-**CH_2**-CH=CH, H5', $H6_{a,b}$), 2.15-2.11-2.04-2.00 (s, 12H, OAc).

4-*tert*-Butyldimethylsilyloxymethyl-iodobenzene 127[123]



$C_{13}H_{21}IOSi$

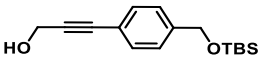
M = 348.30 g/mol

In DMF (10 mL) anhydrous at 0 °C, was added **123** (500.0 mg, 3.72 mmol, 1 eq), TBSCl (532.0 mg, 3.53 mmol, 0.95 eq) and imidazole (481.0 mg, 7.07 mmol, 1.9 eq). The solution was warmed to RT slowly and stirred for 2 days. The reaction mixture was diluted with H_2O and EtOAc. The aqueous layer was extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with H_2O (5x50 mL) and brine (2x50 mL), then dried over Na_2SO_4, filtered, and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by silicagel column chromatography (Heptane/EtOAc (8/2)) to afford **127** (740.0 mg, 80 %).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ *(ppm)* = 7.37 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, Ar), 7.28 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, Ar), 6.74-6.67 (m, 1H, C-**CH**=CH_2), 5.72 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H, C-CH=**CH_2**), 5.20 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H, C-CH=**CH_2**), 4.37 (s, 2H, **CH_2**-OTBS), 0.95 (s, 9H, *t*BuSi), 0.12 (s, 6H, $(CH_3)_2Si$).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ *(ppm)* = 141.1 (**C**-CH_2-OTBS), 137.2-128.0 (C Ar), 92.0 (I-**C**), 64.3 (**CH_2**-OTBS), 25.9 (C quat *t*BuSi), 18.4 (*t*BuSi), –5.3 ($(CH_3)_2Si$).

3-(4-((*tert*-Butyldimethylsilyloxy)methyl)phenyl)prop-2-yn-1-ol 128[124]



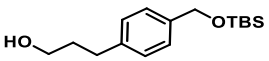
$C_{16}H_{24}O_2Si$
M = 276.45 g/mol

To a solution of **127** (1.4 g, 4.13 mmol, 1 eq), $PdCl_2(PPh_3)_2$ (58.0 mg, 83.00 µmol, 2 mol %) and CuI (39.0 mg, 0.21 mmol, 5 mol%) in THF (17 mL) under argon was added propargyl alcohol (347.0 mg, 6.20 mmol, 1.5 eq) in Et_3N. The reaction was stirred at RT overnight under argon. A saturated solution of NH_4Cl was added in the reaction media, the aqueous layer was extracted with EtOAc (3x 20 mL). The organic layers were washed with a saturated solution of NaCl (1x20 mL), dried over Na_2SO_4, filtered, and concentrated. The crude product was purified by silicagel column chromatography (CH_2Cl_2/MeOH (9/1)) to afford **128** (652.0 mg, 57 %).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ *(ppm)* = 7.40 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, Ar), 7.25 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, Ar), 4.71 (s, 2H, **CH_2**-OTBS), 4.52 (s, 2H, **CH_2**-OH), 0.94 (s, 9H, *t*BuSi), 0.09 ppm (s, 6H, $(CH_3)_2Si$).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ *(ppm)* = 142.0 (**C**-CH_2-OTBS), 131.6-125.9 (C Ar), 120.9 (C quat Ar), 86.7 (C≡**C**-CH_2-OH), 85.8 (**C**≡C-CH_2-OH), 64.6 (**CH_2**-OTBS), 51.7 (C≡C-**CH_2**-OH), 25.9 (C quat *t*BuSi), 18.4 (*t*BuSi), -5.3 ($(CH_3)_2Si$).

3-(4-(hydroxymethyl)phenyl)propan-1-ol 129

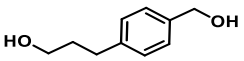


$C_{16}H_{28}O_2Si$
M = 280.19 g/mol

The compound **128** (331.0 mg, 1.19 mmol, 1 eq) was solubilized int EtOH, Pd/C (33.1 mg, 10 %wt) was introduced under argon. Then a balloon of H_2 was added and the reaction was stirred at RT for 6 h. The solution was filtered on a small pad of celite. The filtrate was evaporated under pressure and then purified by silicagel column chromatography (Cyclohexane/EtOAc (5/5)) to afford **129** (33.4 mg, 10 %) and **130** (100.1 mg, 30 %).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ *(ppm)* = 7.30-7.10 (m, 4H, Ar), 4.72 (s, 2H, **CH_2**-OH), 3.66 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H, $(CH_2)_2$-**CH_2**-OH), 2.71-2.67 (m, 2H, **CH_2**-$(CH_2)_2$-OH), 1.90-1.86 (m, 2H, CH_2-**CH_2**-CH_2-OH), 0.94 (s, 9H, *t*BuSi), 0.10 ppm (s, 6H, $(CH_3)_2Si$).

3-(4-(hydroxymethyl)phenyl)propan-1-ol 130

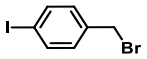


$C_{10}H_{14}O_2$
M = 166.22 g/mol

The compound **128** (331.0 mg, 1.19 mmol, 1 eq) was solubilized int EtOH, Pd/C (33.1 mg, 10 %wt) was introduced under argon. Then a balloon of H_2 was added and the reaction was stirred at RT for 6 h. The solution was filtered on a small pad of celite. The filtrate was evaporated under pressure and then purified by silicagel column chromatography (Cyclohexane/EtOAc (5/5)) to afford **129** (33.4 mg, 10 %) and **130** (100.1 mg, 30 %).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ *(ppm)* = 7.23 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, Ar), 7.13 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, Ar), 4.58 (s, 2H, **CH_2**-OH), 3.59 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H, $(CH_2)_2$-**CH_2**-OH), 2.64 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H, **CH_2**-$(CH_2)_2$-OH), 1.85-1.78 (m, 2H, CH_2-**CH_2**-CH_2-OH).

1-(bromomethyl)-4-iodobenzene 135[125]



C_7H_6BrI
M = 296.93 g/mol

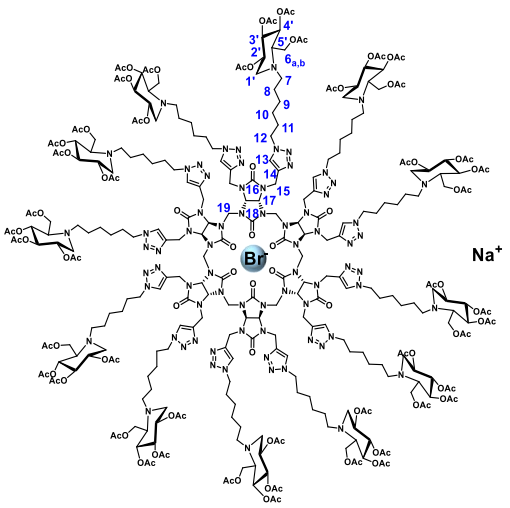
Under argon, iodobenzylalcohol (200.0 mg, 0.85 mmol, 1 eq), PPh_3 (267.5 mg, 1.02 mmol, 1.2 eq), TBAI (328.8 mg, 1.02 mmol, 1.2 eq) and 1,2-dibromoethane (8.5 mL) were added. The reaction was heated at 60 °C for 2 h. After the mixture was cooled to RT, the solvent was removed by concentration under reduced pressure. The residue was subjected to flash column chromatography (Cyclohexane/EtOAc (100/1)) to afford **135** (202.6 mg, 80 %).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ *(ppm)* = 7.68 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, Ar), 7.13 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, Ar), 4.42 (s, 2H, **CH_2**-Br).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ *(ppm)* = 138.1 (C Ar), 137.6 (**C**-CH_2-Br), 131.0 (C Ar), 94.3 (C-I), 32.6 (C-**CH_2**-Br).

IR (cm^{-1}): 1703 (CH), 1480 (CH_2), 595 (C-Br), 471 (C-I).

Sodium bromide @dodecakis 1-((1-DNJC$_6$OAc)-*1H*-1,2,3-triazol-4-yl)methyl) bambus[6]uril 166



$C_{306}H_{444}BrN_{72}NaO_{108}$
M = 6962.21 g/mol

According to the **procedure B**, compond **68** (8.4 mg, 4.90 µmol, 1 eq), azide **160** (35.9 mg, 78.60 µmol, 16 eq), sodium ascorbate (19.7 µL, 19.70 µmol, 4 eq) and copper sulfate (9.8 µL, 9.80 µmol, 2 eq) were added. After purification **166** was obtained (23.8 mg, 70 %).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ *(ppm)* = 7.49 (s, 12H, H13), 5.79 (s, 12H, H17), 5.06-4.93 (m, 60H, H2', H3', H4', H15), 4.63 (s, 12H, H19), 4.20-4.14 (m, 48H, H6$_{a,b}$, H12), 3.16 (m, 12H, H1'a), 2.63-2.46 (m, 36H, H5', H7), 2.28 (t, *J* = 10.8 Hz, 12H, H1'b), 2.05-2.02-2.01-2.00 (s, 144H, OAc), 1.83 (br, 24H, H11), 1.39-1.25 (m, 72H, H8, H9, H10).

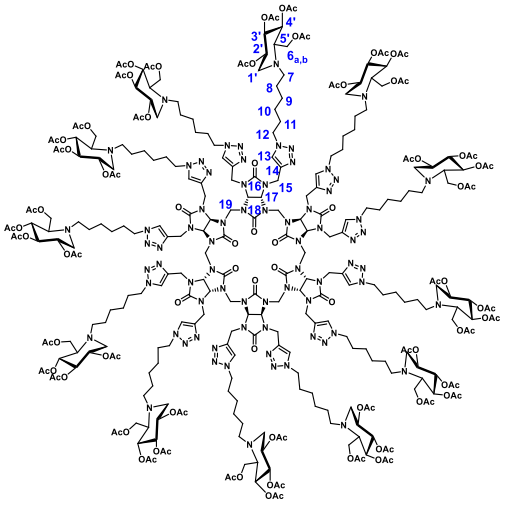
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ *(ppm)* = 170.9-170.4-170.1-169.8 (CO OAc), 159.0 (CO), 145.6 (C14), 122.8 (C13), 74.6 (C4'), 69.3 (C17), 69.1 (C3'), 61.7 (C5'), 59.4 (C6$_{a,b}$), 53.6 (C1'), 52.8 (C7), 51.9 (C12), 50.4 (C2'), 47.6 (C19), 39.4 (C15), 30.2 (C11), 26.7 (C9), 26.6 (C10), 24.7 (C8), 20.9 (CH_3).

IR (cm^{-1}): 2939 (CH_2), 1742 (CO OAc), 1703 (CO), 1478 (CH_2), 1218 (C-N), 1032 (C-O).

HRMS (ESI+): m/z calculated for $[C_{306}H_{444}N_{72}O_{108}+6H^+]^{6+}$: 1143.5317 found 1143.5304.

$[\alpha]^{20\ °C}_{D}$ = 7.2 (C = 0.180 g/mL in chloroform).

Dodecakis 1-((1-DNJC$_6$OAc)-*1H*-1,2,3-triazol-4-yl)methyl) bambus[6]uril 167

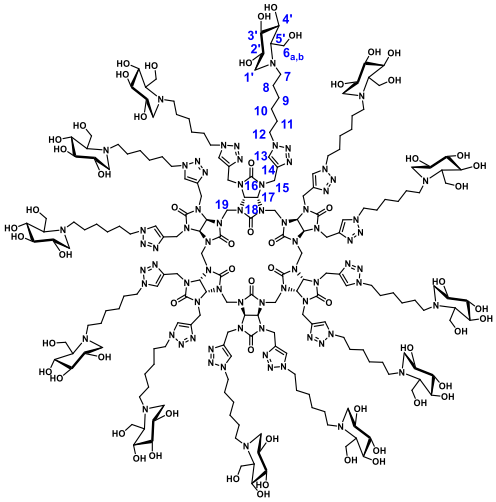


$C_{306}H_{444}N_{72}O_{108}$
M = 6859.31 g/mol

To a solution of **166** (13.3 mg, 1.91 µmol, 1 eq) in EtOAc (2 mL) was added $AgSbF_6$ (1.1 mg, 3.82 µmol, 2 eq) which immediately afforded the formation of a precipitate. The reaction was sonicated for 1 h and then the organic layer was washed with NH_4OH (3x2 mL) and then with water (1x2 mL). The organic layer was dried over Na_2SO_4, filtered and then concentrated to yield empty **167** as a white solid (13.1 mg, quantitative yield).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ *(ppm)* = 7.49 (s, 12H, H13), 5.79 (s, 12H, H17), 5.06-4.94 (m, 60H, H2', H3', H4', H15), 4.63 (s, 12H, H19), 4.14-4.09 (m, 48H, H6$_{a,b}$, H12), 3.18 (m, 12H, H1'a), 2.71-2.53 (m, 36H, H5', H7), 2.29 (m, 12H, H1'b), 2.05-2.04-2.01-2.00 (s, 144H, OAc), 1.84 (m, 24H, H11), 1.30-1.23 (m, 72H, H8, H9, H10).

Dodecakis 1-((1-DNJC$_6$OH)-*1H*-1,2,3-triazol-4-yl)methyl) bambus[6]uril 168



$C_{210}H_{348}N_{72}O_{60}$
M = 4841.54 g/mol

According to the **procedure C**, compound **167** (17.9 mg, 2.61 µmol, 1 eq) in H_2O/MeOH (1.6 mL) was added amberlite IRN 78 (HO^-) (125.0 mg). After concentration **168** was obtained (11.9 mg, 94 %).

^{1}H NMR (400 MHz, D_2O): δ *(ppm)* = 7.93 (s, 12H, H13), 5.73 (s, 12H, H17), 4.45-4.40 (m, 36H, H15, H19), 4.25 (m, 24H, H12), 3.81 (m, 24H, H6$_{a,b}$), 3.53 (td, *J* = 5.0, 10.2 Hz, 12H, H2'), 3.38 (m, 12H, H3'), 3.25 (dd, *J* = 7.5, 11.0 Hz, 12H, H4'), 2.97 (dd, *J* = 4.6, 11.1 Hz, 12H, H1'a), 2.67-2.53 (m, 24H, H7), 2.21 (m, 24H, H1'b, H5'), 1.78 (m, 24H, H11), 1.36-1.16 (m, 72H, H8, H9, H10).

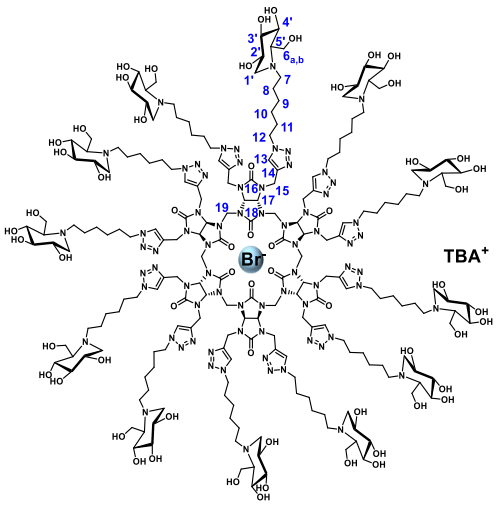
^{13}C NMR (100 MHz, D_2O): δ *(ppm)* = 159.8 (CO), 158.8 (CO), 144.4 (C14), 123.3 (C13), 78.3 (C4'), 69.9 (C17), 68.8 (C3'), 68.5 (C2'), 64.9 (C5'), 57.4 (C6$_{a,b}$), 55.4 (C1'), 51.8 (C7), 50.2 (C12), 49.2 (C19), 38.9 (C15), 29.3 (C11), 26.1 (C9), 25.5 (C10), 22.6 (C8).

IR (cm^{-1}): 3337 (OH), 2923 (CH_2), 1703 (CO), 1484 (CH_2), 1216 (C-N), 1064 (C-O).

HRMS (ESI+): m/z calculated for $[C_{210}H_{348}N_{72}O_{60}+6H^+]^{6+}$: 807.4472 found 807.4462.

$[\alpha]^{20\,°C}_D$ = 1.7 (C = 0.155 g/mL in water).

Tetrabutylammonium bromide @dodecakis 1-((1-DNJC$_6$OH)-*1H*-1,2,3-triazol-4-yl)methyl) bambus[6]uril 169



$C_{226}H_{384}BrN_{73}O_{60}$
M = 5163.91 g/mol

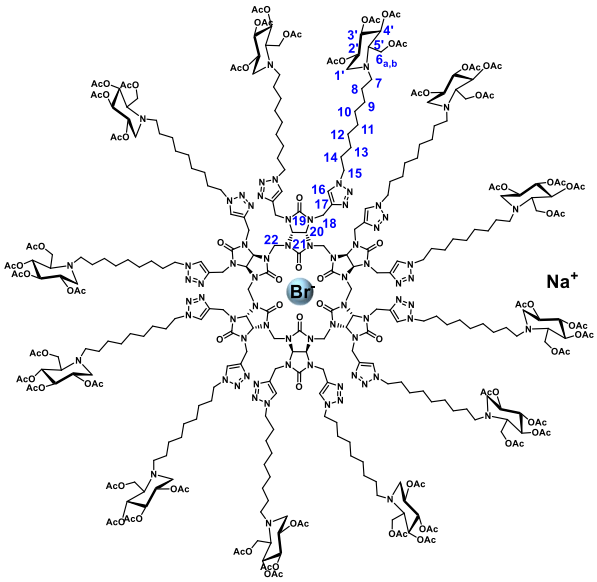
To a solution of compound **168** (9.1 mg, 1.88 µmol, 1 eq) in D_2O was added TBABr in D_2O (64.1 µL, 1.88 µmol, 1 eq), the reaction was sonicated to give **169** (9.5 mg, 98 %).

^{1}H NMR (400 MHz, D_2O): δ *(ppm)* = 7.93 (s, 12H, H13), 5.80 (s, 12H, H17), 4.72-4.53 (m, 36H, H15, H19), 4.30 (m, 24H, H12), 3.80 (m, 24H, H6$_{a,b}$), 3.53 (m, 12H, H2'), 3.37 (m, 12H, H3'), 3.25 (m, 12H, H4'), 3.19 (m, 8H, TBA), 2.95 (d, *J* = 6.6 Hz, 12H, H1'a), 2.65-2.53 (m, 24H, H7), 2.23 (m, 32H, H1'b, H5', TBA), 1.81 (m, 24H, H11), 1.64 (m, 8H, TBA), 1.38-1.16 (m, 72H, H8, H9, H10), 0.94 (t, *J* = 7.3 Hz, 12H, TBA).

^{13}C NMR (100 MHz, D_2O): δ *(ppm)* = 160.3 (CO), 159.6 (CO), 145.3 (C14), 123.9 (C13), 78.9 (C4'), 70.5 (C17), 69.4 (C3'), 65.7 (C2'), 58.7 (TBA), 57.9 (C5'), 55.9 (C6$_{a,b}$), 52.5 (C1'), 50.9 (C7), 48.1 (C12, C19), 39.8 (C15), 29.9 (TBA), 26.8 (C11), 26.2 (C9), 23.8 (C10), 23.3 (C8), 19.8 (TBA), 13.4 (TBA).

IR (cm^{-1}): 3374 (OH), 2928 (CH_2), 1701 (CO), 1481 (CH_2), 1215 (C-N), 1055 (C-O).
[α]$^{20\ °C}_{D}$ = 3.5 (C = 0.135 g/mL in water).

Sodium bromide @dodecakis 1-((1-DNJC$_9$OAc)-*1H*-1,2,3-triazol-4-yl)methyl) bambus[6]uril 170



$C_{342}H_{516}BrN_{72}NaO_{108}$
M = 7467.18 g/mol

According to the **procedure B**, compound **68** (7.9 mg, 4.60 µmol, 1 eq), azide **161** (36.8 mg, 73.80 µmol, 16 eq), sodium ascorbate (18.4 µL, 18.40 µmol, 4 eq) and copper sulfate (9.2 µL, 9.20 µmol, 2 eq) were added. After purification **170** was obtained (25.1 mg, 74 %).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ *(ppm)* = 7.46 (s, 12H, H16), 5.78 (s, 12H, H20), 5.06-4.94 (m, 48H, H2', H3', H4', H22), 4.62 (m, 24H, H18), 4.18-4.13 (m, 48H, H6$_{a,b}$, H15), 3.17 (d, J = 11.4 Hz, 12H, H1'a), 2.70-2.54 (m, 36H, H5', H7), 2.31 (d, *J* = 10.8 Hz, 12H, H1'b), 2.06-2.01-2.01-1.99 (s, 144H, OAc), 1.80 (m, 24H, H14), 1.37-1.23 (m, 144H, H8, H9, H10, H11, H12, H13).

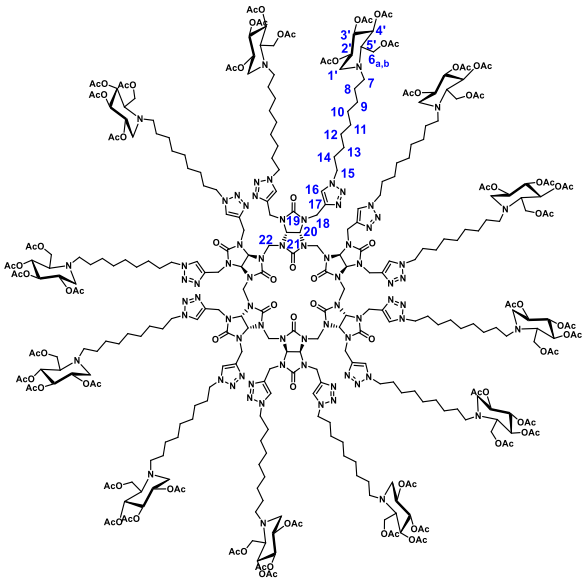
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ *(ppm)* = 171.0-170.5-170.1-169.9 (CO OAc), 160.6 (CO), 159.0 (CO), 145.4 (C17), 122.2 (C16), 74.8 (C4'), 69.5 (C2', C3', C20), 61.5 (C5'), 59.6 (C6$_{a,b}$), 53.0 (C1'), 51.9 (C7), 50.4 (C15), 47.8 (C22), 39.1 (C18), 30.3 (C14), 29.6-29.1-27.3-26.8 (C9 to C13), 24.7 (C8), 21.0-20.9-20.8-20.8 (CH_3).

IR (cm^{-1}): 2930 (CH_2), 1743 (CO OAc), 1704 (CO), 1478 (CH_2), 1225 (C-N), 1032 (C-O).

HRMS (ESI+): m/z calculated for $[C_{342}H_{516}N_{72}O_{108}+7H^+]^{7+}$: 1052.3944 found 1052.3943.

$[\alpha]^{20\,°C}_D$ = 6.03 (C = 0.235 g/mL in chloroform).

Dodecakis 1-((1-DNJC$_9$OAc)-*1H*-1,2,3-triazol-4-yl)methyl) bambus[6]uril 171

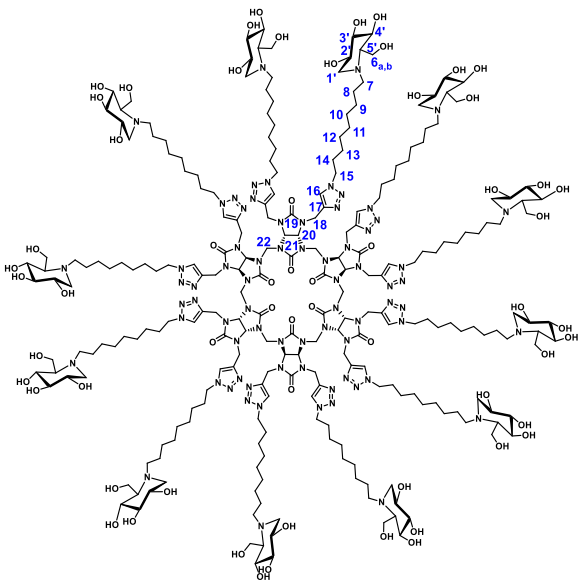


$C_{342}H_{516}N_{72}O_{108}$
M = 7364.29 g/mol

To a solution of **170** (15.3 mg, 2.05 µmol, 1 eq) in EtOAc (2 mL) was added $AgSbF_6$ (1.2 mg, 4.10 µmol, 2 eq) which immediately afforded the formation of a precipitate. The reaction was sonicated for 1h and then the organic layer was washed with NH_4OH (3x2 mL) and then with water (1x2 mL). The organic layer was dried over Na_2SO_4, filtered and then concentrated to give **171** as a white solid (15.1 mg, quantitative yield).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ *(ppm)* = 7.48 (s, 12H, H16), 5.79 (s, 12H, H20), 5.07-4.95 (m, 48H, H2', H3', H4', H22), 4.63 (m, 24H, H18), 4.18-4.11 (m, 48H, H6$_{a,b}$, H15), 3.18 (d, *J* = 11.4 Hz, 12H, H1'a), 2.77-2.50 (m, 36H, H5', H7), 2.32 (d, *J* = 10.8 Hz, 12H, H1'b), 2.07-2.04-2.01-2.00 (m, 144H, OAc), 1.82 (m, 24H, H14), 1.39-1.24 (m, 144H, H8, H9, H10, H11, H12, H13).

Dodecakis 1-((1-DNJC$_9$OH)-*1H*-1,2,3-triazol-4-yl)methyl) bambus[6]uril 172



$C_{246}H_{420}N_{72}O_{60}$
M = 5346.51 g/mol

According to the **procedure C**, compound **171** (22.4 mg, 3.04 µmol, 1 eq) in H_2O/MeOH (2 mL) was added amberlite IRN 78 (HO^-) (146.0 mg). After concentration **172** was obtained (15.1 mg, 93 %).

^{1}H NMR (400 MHz, D_2O/MeOD 0.3:0.2): δ *(ppm)* = 7.84 (s, 12H, H16), 5.72 (s, 12H, H20), 4.99 (m, 36H, H18, H22), 4.21 (m, 24H, H15), 3.80 (m, 24H, H6$_{a,b}$), 3.50 (m, 12H, H4'), 3.34 (m, 12H, H2'), 3.18 (m, 12H, H3'), 2.95 (d, *J* = 6.3 Hz, 12H, H1'a), 2.70-2.56 (m, 24H, H7), 2.22-2.15 (m, 24H, H1'b, H5'), 1.74 (m, 24H, H14), 1.39 (m, 24H, H8), 1.16 (m, 120H, H9, H10, H11, H12, H13).

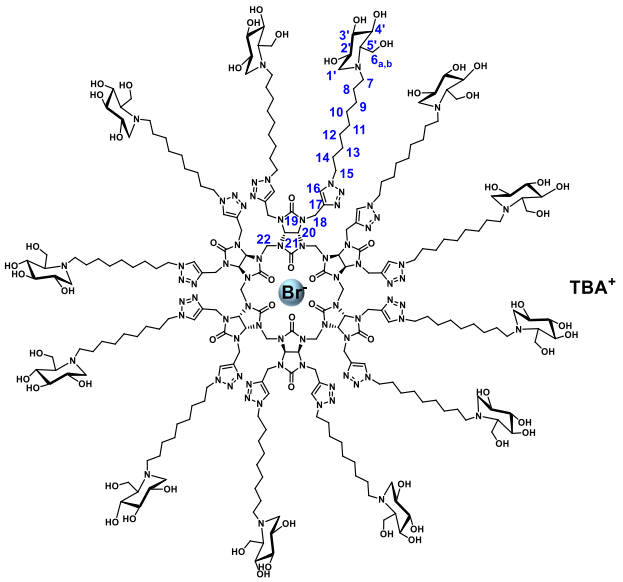
^{13}C NMR (150 MHz, D_2O/MeOD 0.3:0.2): δ *(ppm)* = 161.3 (CO), 160.3 (CO), 146.2 (C17), 124.8 (C16), 79.9 (C4'), 71.4 (C20), 70.2 (C2', C3'), 66.8 (C5'), 58.9 (C6$_{a,b'}$), 57.0 (C1'), 53.9 (C7), 51.8 (C22), 40.5 (C15, C18), 31.2 (C14), 30.5-30.0-28.5-27.5 (C9 to C13), 24.5 (C8).

IR (cm^{-1}): 3370 (OH), 2926 (CH_2), 1708 (CO), 1472 (CH_2), 1215 (C-N), 1046 (C-O).

HRMS (ESI+): m/z calculated for $[C_{246}H_{420}N_{72}O_{60}+9H^+]^{9+}$: 594.6965 found 594.6973.

$[\alpha]^{20\,°C}_D$ = 5.86 (C = 0.175 g/mL in H_2O/MeOH 30:70).

Tetrabutylammonium bromide @dodecakis 1-((1-DNJC$_9$OH)-*1H*-1,2,3-triazol-4-yl)methyl) bambus[6]uril 173



$C_{262}H_{456}BrN_{73}O_{60}$
M = 5668.89 g/mol

To a solution of compound **172** (10.8 mg, 2.02 µmol, 1 eq) in D_2O was added TBABr in D_2O (63.6 µL, 2.02 µmol, 1 eq), the reaction was sonicated to give **173** (11.2 mg, 98 %).

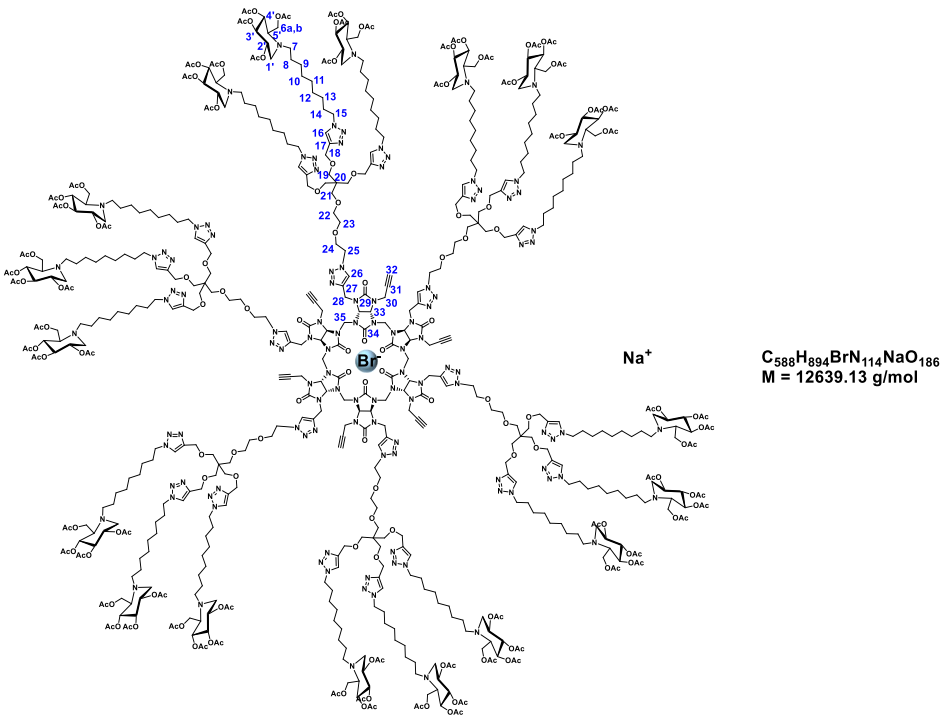
^{1}H NMR (400 MHz, D_2O/MeOD): δ *(ppm)* = 7.87 (s, 12H, H16), 5.77 (s, 12H, H20), 4.58 (m, 36H, H18, H22), 4.27 (m, 24H, H15), 3.83 (m, 24H, H6$_{a,b}$), 3.55-3.48 (m, 12H, H4'), 3.35 (m, 12H, H2'), 3.20 (m, 20H, H3', TBA), 2.98 (d, *J* = 6.7 Hz, 12H, H1'b), 2.76-2.56 (m, 24H, H7), 2.33-2.12 (m, 24H, H1'b, H5'), 1.79 (m, 24H, H14), 1.63 (m, 8H, TBA), 1.50-1.31 (m, 32H, H8, TBA), 1.18 (m, 120H, H9, H10, H11, H12, H13), 0.96 (t, *J* = 7.4 Hz, 12H, TBA).

^{13}C NMR (176 MHz, D_2O/MeOD): δ *(ppm)* = 160.8 (CO), 160.0 (CO), 145.9 (C17), 124.3 (C16), 79.5 (C4), 71.0 (C20), 69.9 (C2', C3'), 66.4 (C5'), 59.1 (TBA), 58.5 ($C6_{a,b}$), 56.7 (C1'), 53.4 (C7), 51.3 (C22), 40.3 (C15, C18), 30.8 (C14), 30.0-29.5-28.0-27.0-24.3-23.9 (TBA, C8 to C13), 20.3 (TBA), 13.9 (TBA).

IR (cm^{-1}): 3375 (OH), 2922 (CH_2), 1702 (CO), 1482 (CH_2), 1131 (C-N), 1057 (C-O).

$[\alpha]^{20\ °C}_{D}$ = 3.8 (C = 0.1 g/mL in water/methanol 0.3/0.2).

Sodium bromide @hexakis 1-((1-TripodeDNJC$_9$OAc)-*1H*-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)-hexapropargyl bambus[6]uril 174



According to the **procedure B**, compound **68** (6.0 mg, 3.55 µmol, 1 eq), azide **162** (105.5 mg, 56.74 µmol, 16 eq), sodium ascorbate (14.2 µL, 14.20 µmol, 4 eq) and copper sulfate (7.1 µL, 7.10 µmol, 2 eq) were added. After purification **174** was obtained (38.0 mg, 84 %).

^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$): δ *(ppm)* 7.60 (m, 24H, H16, H26), 5.81 (br, 12H, H33), 5.05 (m, 54H, H2', H3', H4'), 4.54-4.31 (m, 120H, H15, H18, H25, H28, H30, H35), 4.18 (m, 36H, $H6_{a,b}$), 3.83 (m, 12H, H24), 3.46 (m, 72H, H19, H21, H22, H23), 3.23 (m, 18H, H1'a), 2.76-2.62 (m, 54H, H5', H7), 2.40 (m, 18H, H1'b), 2.16 (s, 6H, H32), 2.06-2.01-1.99 (s, 216H, OAc), 1.88 (m, 36H, H14), 1.44 (m, 36H, H8), 1.26 (m, 180H, H9, H10, H11, H12, H13).

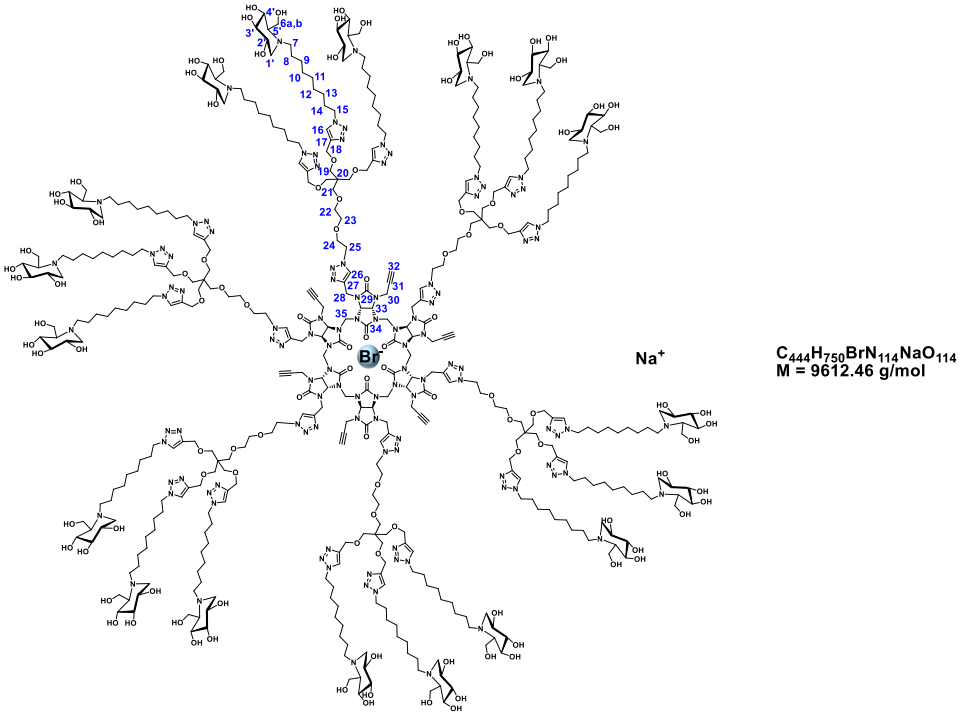
^{13}C NMR (176 MHz, $CDCl_3$): δ *(ppm)* 170.8-170.3-169.9-169.7 (CO OAc), 159.2 (C29, C34), 145.2 (C17, C27), 123.9 (C16), 122.9 (C26), 74.1 (C3'), 71.2-70.3-69.9 (C21, C22, C23), 69.3 (C4', C24), 68.8 (C2', C19, C33), 65.0 (C18), 61.6 (C5'), 58.9 ($C6_{a,b}$), 52.1 (C1'), 50.4 (C7, C15, C25), 47.8 (C35), 45.5 (C20), 39.4 (C28), 30.5 (C14), 29.8-29.4-29.1-27.1-26.6 (C9, C10, C11, C12, C13), 24.3 (C8), 20.99-20.94-20.83-20.76 (CH_3).

IR (cm^{-1}): 2927 (CH_2), 1745 (CO OAc), 1704 (CO), 1471 (C-N), 1228 (CH), 1032 (C-O).

HRMS (ESI+): m/z calculated for $[C_{588}H_{894}N_{114}O_{186}+9H]^{9+}$: 1393.0446 found 1393.8317.

$[\alpha]^{20\ °C}_{D}$ = 9.9 (C = 0.105 g/mL in chloroform).

Sodium bromide @hexakis 1-((1-TripodeDNJC$_9$OH)-*1H*-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)-hexapropargyl bambus[6]uril 175



According to the **procedure C**, to a solution of **174** (19.45 mg, 1.53 µmol, 1 eq) in H_2O/MeOH (1 mL) was added amberlite IRN 78 (HO^-) (59.0 mg). After concentration **175** was obtained (12.4 mg, 84 %).

^{1}H NMR (D_2O/MeOD 50/50, 400 MHz): δ *(ppm)* 7.90 (m, 24H, H16, H26), 5.83 (m, 12H, H33), 4.47-4.31 (m, 90H, H2', H3', H4', H25, H28, H30), 3.82 (br, 36H, H18), 3.66 (s, 12H, H35), 3.50 (m, 36H, H15), 3.36 (m, 84H, H19, H21, H22, H23, H24), 3.19 (t, *J* = 9.0 Hz, 36H, H6$_{a,b}$), 2.96 (d, *J* = 6.9 Hz, 18H, H1'b), 2.72-2.56 (m, 36H, H7), 2.25-2.15 (m, 42H, H1'b, H5', H32), 1.79 (m, 36H, H14), 1.41-1.19 (m, 216H, H8, H9, H10, H11, H12, H13).

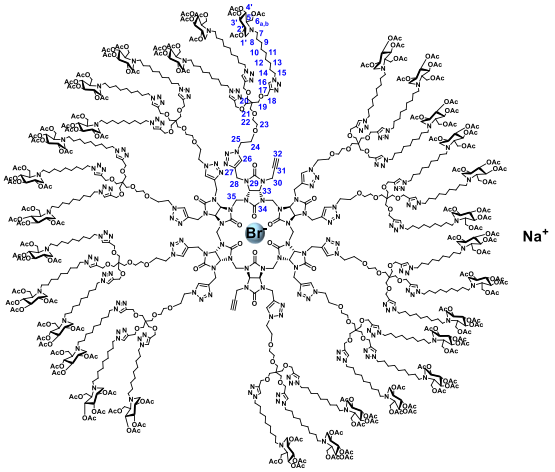
^{13}C NMR (176 MHz, D_2O/MeOD 50/50): δ *(ppm)* 159.4 (C29, C34), 145.6 (C17, C27), 125.2 (C16, C26), 79.7 (C3'), 71.2 (C21, C22, C23), 70.0 (C4'), 69.5 (C24), 66.4 (C2', C19, C33), 64.9 (C18), 58.7 (C5'), 56.8 (C6$_{a,b}$), 53.4 (C1'), 51.3 (C7, C15, C25), 46.0 (C35), 45.2 (C20), 40.1 (C28), 30.9 (C14), 30.1-29.9-29.6-28.2-27.1 (C9, C10, C11, C12, C13), 24.1 (C8).

IR (cm^{-1}): 3550 (OH), 2922 (CH_2), 1394 (C-N), 1249 (CH), 1065 (C-O).

MALDI-TOF MS(ESI+): m/z calculated for $(C_{444}H_{750}N_{114}O_{114}+13H]^{13+}$: 732.0492 found 732.8294.

$[\alpha]^{20\,°C}_{D}$ = 1.8 (C = 0.055 g/mL in water/methanol 50/50).

Sodium bromide @deca 1-((1-TripodeDNJC$_9$OAc)-*1H*-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)-dipropargyl bambus[6]uril 176



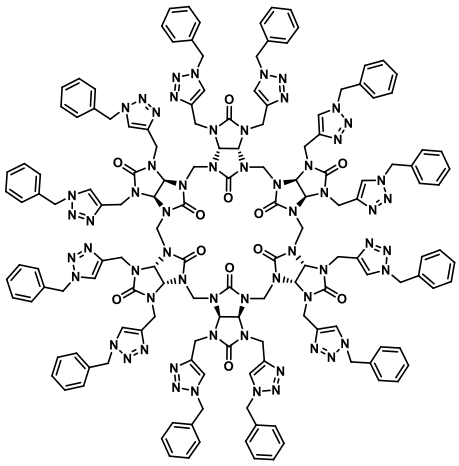
Na^+

$C_{936}H_{1450}BrN_{174}NaO_{302}$
M = 20075.71 g/mol

To a solution of glycoluril **68** (6.0 mg, 3.55 µmol, 1 eq) and of azide **162** (105.5 mg, 56.74 µmol, 16 eq) in DCE (0.5 mL) was added a solution of sodium ascorbate 1 M in water (14.2 µL, 14.20 µmol, 4 eq) and $CuSO_4.5H_2O$ 1 M in water (7.1 µL, 7.10 µmol, 2 eq) in H_2O/*t*-BuOH (1/1.2 mL). The reaction was subjected to microwave radiations in a pressurized reactor, under magnetic stirring with P = 50 W, T = 80 °C for 9 h. Every 3 h, sodium ascorbate and copper sulfate were added in the reaction media. The mixture was concentrated under reduced pressure, diluted in a mixture of MeCN/H_2O/NH_4OH (9:1:1) and filtered with the same eluent (25 mL) on a small pad of SiO_2. Blue copper salts remained on the top of the silica gel pad. The filtrate was evaporated under pressure and then purified by silicagel column chromatography (CH_2Cl_2/MeOH (9/1)) to afford **176** (29.5 mg, 35 %).

^{1}H NMR (700 MHz, $CDCl_3$): δ *(ppm)* 7.60 (m, 40H, H16, H26), 5.81 (br, 12H, H33), 5.05 (m, 90H, H2', H3', H4'), 4.54-4.31 (m, 176H, H15, H18, H25, H28, H30, H35), 4.18 (m, 60H, H6$_{a,b}$), 3.83 (m, 20H, H24), 3.46 (m, 120H, H19, H21, H22, H23), 3.23 (m, 30H, H1'a), 2.76-2.62 (m, 90H, H5', H7), 2.40 (m, 30H, H1'b), 2.16 (s, 2H, H32), 2.06-2.01-1.99 (s, 360H, OAc), 1.88 (m, 60H, H14), 1.44 (m, 60H, H8), 1.26 (m, 300H, H9, H10, H11, H12, H13).

Dodecakis (1-((4-benzyl)-*1H*-1,2,3-triazol-4-yl)methyl) bambus[6]uril 177



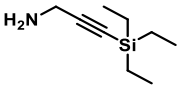
$C_{150}H_{144}N_{60}O_{12}$
M = 2979.21 g/mol

To a solution of **81** (29.3 mg, 8.87 µmol, 1 eq) in CH_2Cl_2 (2 mL) was added $AgSbF_6$ (5.2 mg, 17.74 µmol, 2 eq) which immediately afforded the formation of a precipitate. The reaction was sonicated for 1h and then the organic layer was washed with NH_4OH (3x2 mL) and then with water (1x2 mL). The organic layer was dried over Na_2SO_4, filtered and then concentrated to give **177** (25.8 mg, 98 %).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ *(ppm)* = 7.40 (s, 12H, N-CH=C-N), 7.26-7.23 (m, 36H, Ar), 7.15-7.13 (m, 24H, Ar), 5.81 (s, 12H, CH), 5.30-5.19 (m, 24H, CH_2 benzyl), 4.98 (s, 12H, CH_2 bridge), 4.59 (m, 24H, CH_2).

IR (cm^{-1}): 1699 (CO), 1476 (CH_2), 1215 (C-N), 801 (CH Ar).

3-(triethylsilyl)prop-2-yn-1-amine 178



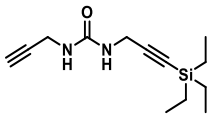
$C_9H_{19}NSi$
M = 169.34 g/mol

A solution of propargylamine (0.8 g, 14.00 mmol, 1 eql) in anhydrous THF (80 mL) was cooled to -78°C and *n*-BuLi (1.4 M in toluene, 10 mL, 14.00 mmol, 1 eq) was added dropwise. The solution was stirred for 15 min at -78ºC, and was warmed up to 0°C after which triethylsilyl chloride (2.8 mL, 16.80 mmol, 1.2 eq) was added dropwise. The reaction mixture was stirred overnight at RT, then quenched with a saturated solution of $NaHCO_3$ solution (80 mL). The aqueous layer was extracted with EtOAc (2x80 mL) and the combined organic layers were dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated in vacuo to give **178** as a yellow oil (2.0 g, 84 %).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ *(ppm)* = 3.44 (s, 2H, CH_2), 0.96 (t, *J* = 8Hz, 9H, Si-(CH_2-**CH_3**)$_3$), 0.6 (q, *J* = 8Hz, 6H, Si-(**CH_2**-CH_3)$_3$).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ *(ppm)* = 108.4 (**C**≡C-Si), 83.9 (C≡**C**-Si), 32.4 (CH_2), 7.4 (Si-(CH_2-**CH_3**)$_3$), 4.3 (Si-(**CH_2**-CH_3)$_3$).

1-propargyl-3-(triethylsilyl)prop-2-yn-1-urea 179



$C_{13}H_{22}N_2OSi$

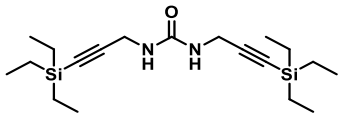
M = 250.42 g/mol

Compound **179** obtained during the synthesis of compound **180**.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ *(ppm)* = 4.05 (m, 4H, CH_2), 2.26 (t, *J* = 2.3 Hz, 1H, C≡CH), 1.00 (t, *J* = 7.9 Hz, 9H, Si-(CH_2-**CH_3**)$_3$), 0.61 (q, *J* = 7.9 Hz, 6H, Si-(**CH_2**-CH_3)$_3$).

^{13}C NMR (100MHz, $CDCl_3$): δ *(ppm)* = 156.8 (CO), 102.8 (C≡**C**-Si), 86.1 (**C**≡C-Si), 82.6 (**C**≡CH), 71.6 (C≡**CH**), 31.6-30.4 (CH_2), 7.6 ((Si-(CH_2-**CH_3**)$_3$), 4.3 (Si-(**CH_2**-CH_3)$_3$).

4-(triethylsilyl)prop-3-yn-1-urea 180



$C_{19}H_{36}N_2OSi_2$

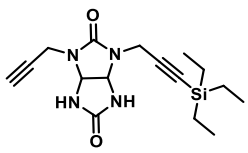
M = 364.68 g/mol

To a solution of carbonyldiimidazole (570.0 mg, 3.54 mmol, 1 eq) in CH_2Cl_2 (18 mL), was added the compound **178** (1.5 g, 8.85 mmol, 2.5 eq) dropwise in CH_2Cl_2 (18 mL). The solution was stirred overnight at RT, and then the propargylamine (244.0 mg, 4.40 mmol, 1.2 eq) was added. The solution was stirred overnight at RT. The reaction media was evaporated under pressure and then purified by silicagel column chromatography (EtOAC/Heptane (5/5)) to afford **179** (572.0 mg, 65 %) and **180** (451.8 mg, 35 %).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ *(ppm)* = 4.54 (s, 2H, NH), 4.04 (m, 4H, CH_2), 0.98 (t, *J* = 7.8 Hz, 18H, Si-(CH_2-**CH_3**)$_3$), 0.59 (q, *J* = 7.8 Hz, 12H, Si-(**CH_2**-CH_3)$_3$).

^{13}C NMR (100MHz, $CDCl_3$): δ *(ppm)* = 156.7 (CO), 102.7 (C≡**C**-Si), 85.9 (**C**≡C-Si), 31.5 (CH_2), 7.4 ((Si-(CH_2-**CH_3**)$_3$), 4.2 (Si-(**CH_2**-CH_3)$_3$).

3-propargyl-4-(triethylsilyl)prop-3-yn-1-glycoluril 181



$C_{16}H_{24}N_4O_2Si$

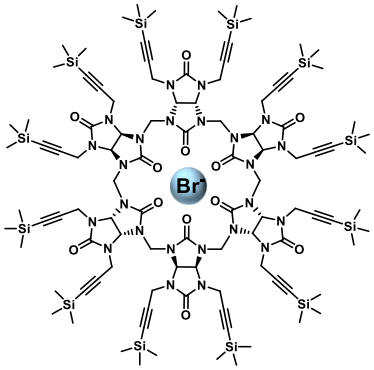
M = 332.48 g/mol

A suspension of **47** (377.0 mg, 3.19 mmol, 4 eq) and compound **179** (200.0 mg, 0.80 mmol, 1 eq) in a mixture of HCl 37 % (13 µL) in H_2O (3.2 mL) was stirred at 105 °C for 24 h. After cooling at room temperature, the precipitate formed was filtered off and washed with water (10 mL) to give **181** as a yellow solid (193.5 mg, 73 %).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ *(ppm)* = 7.58 (s, 2H, NH), 5.34 (m, 2H, CH), 4.23-4.16 (m, 2H, CH_2), 3.76-3.68 (m, 2H, CH_2), 3.25 (t, *J* = 2.3 Hz, 1H, C≡CH), 0.94 (t, *J* = 7.9 Hz, 9H, Si-(CH_2-**CH_3**)$_3$), 0.57 (q, *J* = 7.9 Hz, 6H, Si-(**CH_2**-CH_3)$_3$).

^{13}C NMR (100 MHz, DMSO): δ *(ppm)* = 160.7 (CO), 155.8 (CO), 102.3 (C≡**C**-Si), 85.0 (**C**≡C-Si), 78.9 (**C**≡CH), 74.6 (C≡**CH**), 65.1 (CH), 31.5-30.5 (CH_2), 7.4 ((Si-(CH_2-**CH_3**)$_3$), 3.8 (Si-(**CH_2**-CH_3)$_3$).

Tetrabutylammonium bromide @dodeca-5-(trimethylsilyl)prop-4-yn-1-bambus[6]uril 188



TBA$^+$

$C_{118}H_{192}BrN_{25}O_{12}Si_{12}$
M = 2566.16 g/mol

To a solution of **68** (30.0 mg, 17.61 µmol, 1 eq) in dry THF (4 mL) at -78 °C, was added dropwise the LiHMDS 1 M in toluene (0.23 mL, 0.23 mmol, 13 eq), the reaction media was stirred at -78 °C for 10 minutes. Then TMSCl (55 µL, 0.43 mmol, 24 eq) in dry THF (1 mL) was added. The reaction was warmed to RT slowly. A solution of NH_4Cl sat (10 mL) was added and the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (3x10 mL). The organics layers were washed with water (30 mL) and brine (30 mL), then dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated under vacuum. The residue was purified by silicagel column chromatography (CH_2Cl_2/Acetone (7/3)), to afford **188** (18.5 mg, 40 %) and **189** (12.2 mg, 33 %).

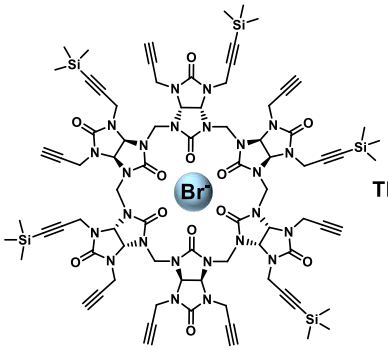
^{1}H NMR (400 MHz, Acetone): δ *(ppm)* = 5.52 (s, 12H, CH), 5.40 (s, 12H, CH_2 bridge), 4.50-4.38 (m, 24H, CH_2), 3.46 (m, 8H, TBA), 1.84 (m, 8H, TBA), 1.44 (dd, *J* = 7.4, 14.9 Hz, 8H, TBA), 0.98 (t, *J* = 7.4 Hz, 12H, TBA), 0.12 (s, 108H, Si(Me)$_3$).

^{13}C NMR (100 MHz, Acetone): δ *(ppm)* = 159.7 (CO), 158.3 (CO), 104.1 (C≡**C**-Si), 87.7 (**C**≡C-Si), 69.0 (CH), 59.4 (TBA), 48.8 (CH_2 bridge), 35.6 (CH_2), 24.4 (TBA), 20.4 (TBA), 13.8 (TBA), 0.1 (Si(Me)$_3$).

IR (cm^{-1}): 2960 (CH_3), 2177 (C≡C), 1706 (CO), 1468 (CH_2), 1215 (CN), 795 (C≡C).

HRMS (ESI+): m/z calculated for $[C_{102}H_{156}N_{24}O_{12}Si_{12}+H^+]^+$: 2247.962 found 2247.9644.

Tetrabutylammonium bromide @heptapropargyl-penta-5-(trimethylsilyl)prop-4-yn-1-bambus[6]uril 189



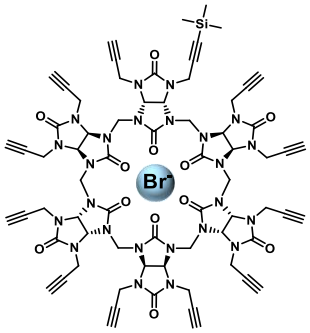
TBA$^+$

$C_{97}H_{136}BrN_{25}O_{12}Si_5$
M = 2061.88 g/mol

Compound **189** was obtainedduring the synthesis of compound **188**.

^{1}H NMR (400 MHz, Acetone): δ *(ppm)* = 5.82-5.75 (s, 12H, CH), 5.26 (s, 12H, CH_2 bridge), 4.54-4.40 (m, 24H, CH_2), 3.46 (m, 8H, TBA), 2.51 (t, *J* = 2.3 Hz, 7H, C≡CH), 1.84 (m, 8H, TBA), 1.43 (dd, *J* = 7.4, 14.9 Hz, 8H, TBA), 0.98 (t, *J* = 7.4 Hz, 12H, TBA), 0.13 (s, 45H, $Si(Me)_3$).

Tetrabutylammonium bromide @endecapropargyl-hena-4-(trimethylsilyl)prop-4-yn-1-bambus[6]uril 190



TBA$^+$

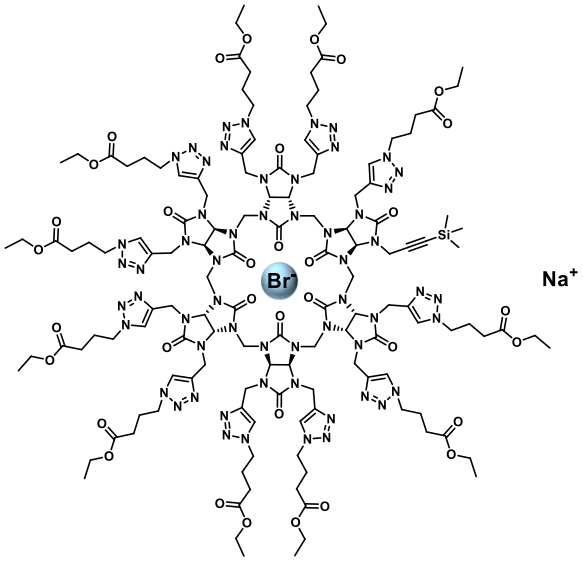
$C_{85}H_{104}BrN_{25}O_{12}Si$
M = 1775.92 g/mol

To a solution of **68** (30.0 mg, 17.61 µmol, 1 eq) in dry THF (4 mL) at -78 °C, was added dropwise the LiHMDS 1 M in toluene (0.23 mL, 0.23 mmol, 13 eq), the reaction media was stirred at -78 °C for 30 minutes. Then TMSCl (55 µL, 0.43 mmol, 24 eq) in dry THF (1 mL) was added. The reaction was warmed to RT slowly. A solution of NH_4Cl sat (10 mL) was added and the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (3x10 mL). The organics layers were washed with water (30 mL) and brine (30 mL), then dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated under vacuum. The residue was purified by silicagel column chromatography (CH_2Cl_2/Acetone (7/3)), to afford **190** (6.4 mg, 20 %).

^{1}H NMR (400 MHz, Acetone): δ *(ppm)* = 5.79 (s, 12H, CH), 5.27 (s, 12H, CH_2 bridge), 4.54-4.43 (m, 24H, CH_2), 3.46 (m, 8H, TBA), 2.51 (t, *J* = 2.3 Hz, 11H, C≡CH), 1.84 (m, 8H, TBA), 1.44 (q, *J* = 7.4 Hz, 8H, TBA), 0.98 (t, *J* = 7.4 Hz, 12H, TBA), 0.14 (s, 9H, $Si(Me)_3$).

IR (cm^{-1}): 3285 (C≡CH), 2960 (CH_3), 1702 (CO), 1464 (CH_2), 1216 (CN), 795 (C≡CH).

Sodium bromide @endeca1-((4-ethoxy-4-oxobutyl)-*1H*-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)-hena-5-(trimethylsilyl)prop-4-yn-1-bambus[6]uril 191



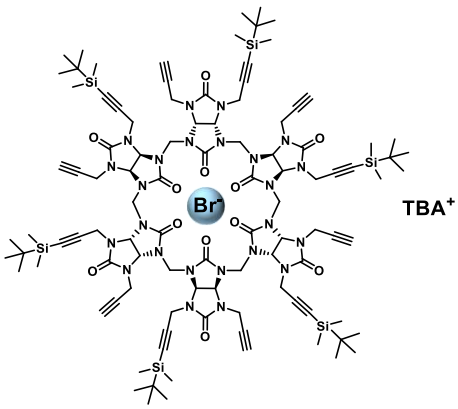
Na^+

$C_{135}H_{189}BrN_{57}NaO_{34}Si$
M = 3285.34 g/mol

To a solution of compound **190** (12.1 mg, 6.81 µmol, 1 eq) and azide **72** (12.8 mg, 81.72 µmol, 12 eq) in DCE (0.5 mL), was added a solution of sodium ascorbate 1 M in water (27 µL, 27.00 µmol, 4 eq) and copper sulfate 1 M in water (13.6 µL, 13.60 µmol, 2 eq) in H_2O/*t*-BuOH (0.5/0.7 mL). The reaction was subjected to microwave radiations in a pressurized reactor, under magnetic stirring with P = 50 W, T = 80 °C for 2 h. The reaction mixture was diluted with CH_2Cl_2 (3 mL) and an EDTA solution was added 0.1 M in water (1 mL). The organic layer was separated, washed with water, dried over Na_2SO_4 and concentrated under vacuum. The residue was purified by silicagel column chromatography (CH_2Cl_2/MeOH (9/1)), to afford **191** (3.2 mg, 14 %).

^{1}H NMR (400 MHz, Acetone): δ *(ppm)* = 7.84 (br, 11H, N-CH=C-N), 5.73 (br, 12H, CH), 5.01 (s, 12H, CH_2 bridge), 4.86-4.69 (m, 24H, CH_2), 4.41 (dd, *J* = 6.8, 14.1 Hz, 22H, N-**CH_2**-$(CH_2)_2$-C=O), 4.08 (q, *J* = 7.1 Hz, 22H, O-**CH_2**-CH_3), 2.35 (t, *J* = 6.8 Hz, 22H, N-$(CH_2)_2$-**CH_2**-C=O), 2.16 (m, 22H, N-CH_2-**CH_2**-CH_2-C=O), 1.19 (t, *J* = 7.1 Hz, 33H, O-CH_2-**CH_3**), 0.09 (s, 9H, $Si(Me)_3$).

Tetrabutylammonium bromide @hexapropargyl-hexa-5-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)prop-4-yn-1-bambus[6]uril 192



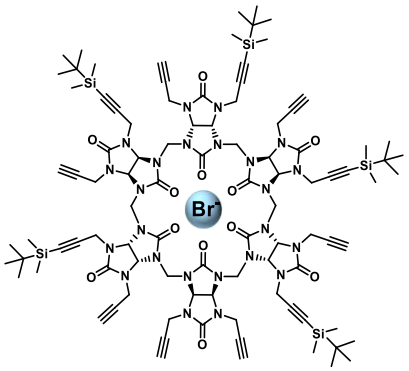
TBA^+

$C_{118}H_{180}BrN_{25}O_{12}Si_6$
M = 2386.20 g/mol

To a solution of **68** (30.0 mg, 17.61 µmol, 1 eq) in dry THF (4 mL) at -78 °C, was added dropwise the LiHMDS 1 M in hexane (0.1 mL, 0.11 mmol, 6 eq), the reaction media was stirred at -78 °C for 30 minutes. Then TBSCl (16.0 mg, 0.11 mmol, 6 eq) in dry THF (1 mL) was added. The reaction was warmed to RT slowly. A solution of NH_4Cl sat (10 mL) was added and the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (3x10 mL). The organics layers were washed with water (30 mL) and brine (30 mL), then dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated under vacuum. The residue was purified by silicagel column chromatography (CH_2Cl_2/Acetone (7/3)), to afford **192** (6.6 mg, 16 %), **193** (7.1 mg, 18 %) and **196** (5.4 mg, 16 %).

^{1}H NMR (400 MHz, Acetone): δ *(ppm)* = 5.62-5.35 (m, 24H, CH, CH_2 bridge), 4.46 (m, 24H, CH_2), 3.46 (m, 8H, TBA), 2.51 (m, 6H, C≡CH), 1.84 (m, 8H, TBA), 1.43 (dd, *J* = 7.4, 14.9 Hz, 8H, TBA), 1.00 (t, *J* = 7.4 Hz, 12H, TBA), 0.96 (s, 54H, Si-*t*Bu), 0.06 (s, 36H, Si-$(Me)_2$).

Tetrabutylammonium bromide @heptapropargyl-penta-5-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)prop-4-yn-1-bambus[6]uril 193



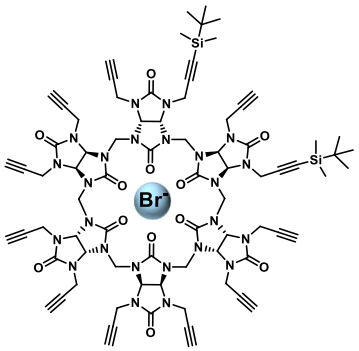
TBA$^+$

$C_{112}H_{166}BrN_{25}O_{12}Si_5$
M = 2272.12 g/mol

Compound **193** was obtainedduring the synthesis of compound **192**.

^{1}H NMR (400 MHz, Acetone): δ *(ppm)* = 5.55-5.46 (m, 24H, CH, CH_2 bridge), 4.46 (m, 24H, CH_2), 3.46 (m, 8H, TBA), 2.53 (m, 7H, C≡CH), 1.84 (m, 8H, TBA), 1.43 (dd, *J* = 7.4, 14.9 Hz, 8H, TBA), 1.00 (t, *J* = 7.4 Hz, 12H, TBA), 0.96 (s, 45H, Si-*t*Bu), 0.06 (s, 30H, Si-$(Me)_2$).

Tetrabutylammonium bromide @decapropargyl-di-5-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)prop-4-yn-1-bambus[6]uril 196



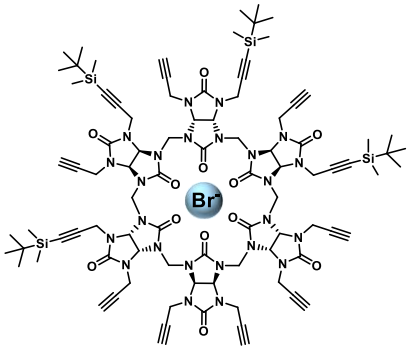
TBA$^+$

$C_{94}H_{124}BrN_{25}O_{12}Si_2$
M = 1929.86 g/mol

Compound **196** was obtainedduring the synthesis of compound **192**.

^{1}H NMR (400 MHz, Acetone): δ *(ppm)* = 5.82-5.75 (s, 12H, CH), 5.28 (s, 12H, CH_2 bridge), 4.54-4.40 (m, 24H, CH_2), 3.46 (m, 8H, TBA), 2.51 (m, 10H, C≡CH), 1.84 (m, 8H, TBA), 1.43 (dd, *J* = 7.4, 14.9 Hz, 8H, TBA), 1.00 (t, *J* = 7.4 Hz, 12H, TBA), 0.93 (s, 18H, Si-*t*Bu), 0.09 (s, 12H, Si-$(Me)_2$).

Tetrabutylammonium bromide @octapropargyl-tetra-5-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)prop-4-yn-1-bambus[6]uril 194



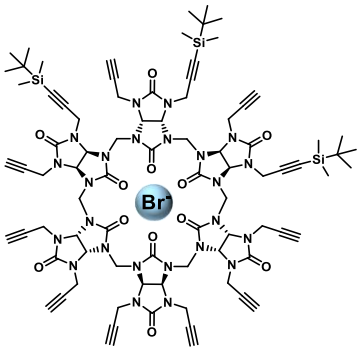
TBA$^+$

$C_{106}H_{152}BrN_{25}O_{12}Si_4$
M = 2158.03 g/mol

Compound **194** was obtainedduring the synthesis of compound **197**.

^{1}H NMR (400 MHz, Acetone): δ *(ppm)* = 5.84-5.47 (m, 24H, CH, CH_2 bridge), 4.45-4.40 (m, 24H, CH_2), 3.46 (m, 8H, TBA), 2.498(m, 8H, C≡CH), 1.84 (m, 8H, TBA), 1.43 (dd, *J* = 7.4, 14.9 Hz, 8H, TBA), 1.00 (t, *J* = 7.4 Hz, 12H, TBA), 0.92 (s, 36H, Si-*t*Bu), 0.09 (s, 24H, Si-$(Me)_2$).

Tetrabutylammonium bromide @ennapropargyl-tri-5-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)prop-4-yn-1-bambus[6]uril 195



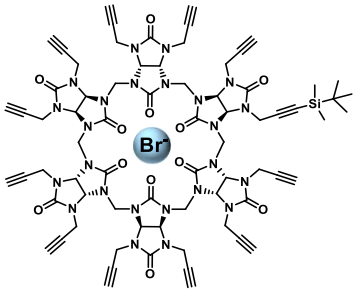
TBA$^+$

$C_{100}H_{138}BrN_{25}O_{12}Si_3$
M = 2043.94 g/mol

Compound **195** was obtainedduring the synthesis of compound **197**.

^{1}H NMR (400 MHz, Acetone): δ *(ppm)* = 5.79-5.47 (m, 24H, CH, CH_2 bridge), 4.47-4.38 (m, 24H, CH_2), 3.46 (m, 8H, TBA), 2.52 (m, 9H, C≡CH), 1.84 (m, 8H, TBA), 1.43 (dd, *J* = 7.4, 14.9 Hz, 8H, TBA), 1.00 (t, *J* = 7.4 Hz, 12H, TBA), 0.93 (s, 27H, Si-*t*Bu), 0.09 (s, 18H, Si-$(Me)_2$).

Tetrabutylammonium bromide @endecapropargyl-hena-5-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)prop-4-yn-1-bambus[6]uril 197



TBA$^+$

$C_{88}H_{110}BrN_{25}O_{12}Si$
M = 1815.77 g/mol

To a solution of **68** (34.8 mg, 20.40 µmol, 1 eq) in dry THF (5 mL) at -78 °C, was added dropwise the LiHMDS 1 M in hexane (0.12 mL, 0.12 mmol, 6 eq). The reaction was stirred at -78 °C for 15 min then the TBDMSCl (18.5 mg, 0.12 mmol, 6 eq) was added. The reaction was warmed to RT slowly. A solution of NH_4Cl sat (5 mL) was added and the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (3x5 mL). The organics layers were washed with water (20 mL) and brine (20 mL), then dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated under vacuum. The residue was purified by silicagel column chromatography (CH_2Cl_2/Acetone (7/3)), to afford **194** (2.6 mg, 6 %), **195** (8.35 mg, 20 %) and **197** (10.0 mg, 27 %).

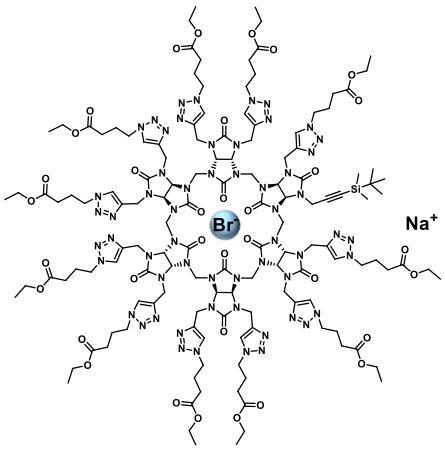
^{1}H NMR (400 MHz, Acetone): δ *(ppm)* = 5.75 (s, 12H, CH), 5.28 (s, 12H, CH_2 bridge), 4.49-4.40 (m, 24H, CH_2), 3.46 (m, 8H, TBA), 2.52 (s, 11H, C≡CH), 1.84 (m, 8H, TBA), 1.43 (m, 8H, TBA), 0.98 (t, *J* = 7.4 Hz, 12H, TBA), 0.93 (s, 9H, *t*BuSi), 0.10 (s, 6H, $Si(Me)_2$).

^{13}C NMR (100 MHz, Acetone): δ *(ppm)* = 159.5 (CO), 158.9 (CO), 81.2 (**C**≡CH), 72.9 (C≡**CH**), 67.6 (CH), 59.4 (TBA), 48.5 (CH_2 bridge), 34.2 (CH_2), 26.4 (*t*BuSi), 24.4 (TBA), 20.4 (TBA), 13.8 (TBA), -4.41 ($Si(Me)_2$).

IR (cm^{-1}): 3286 (C≡C), 1703 (CO), 1467 (CH_2), 1215 (CN), 795 (C≡C).

HRMS (ESI+): m/z calculated for $[C_{100}H_{96}N_{40}O_8+2H^+]^{2+}$: 993.4240 found 993.4244.

Sodium bromide @endecakis 1-((4-ethoxy-4-oxobutyl)-*1H*-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)-hena-5-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)prop-4-yn-1-bambus[6]uril 198



Na$^+$

$C_{138}H_{195}BrN_{57}NaO_{34}Si$
M = 3327.42 g/mol

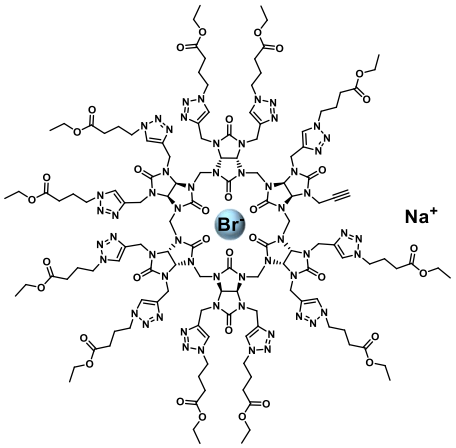
To a solution of compound **197** (15.7 mg, 8.64 µmol, 1 eq) and azide **72** (16.3 mg, 0.10 mmol, 12 eq) in DCE (0.5 mL), was added a solution of sodium ascorbate 1 M in water (34.5 µL, 34.50 µmol, 4 eq) and copper sulfate 1 M in water (17.3 µL, 17.30 µmol, 2 eq) in H_2O/*t*-BuOH (0.5/0.7 mL). The reaction was subjected to microwave radiations in a pressurized reactor, under magnetic stirring with P = 50 W, T = 80 °C for 2 h. The reaction mixture was diluted with CH_2Cl_2 (3 mL) and an EDTA solution 0.1 M in water was added (3 mL). The organic layer was separated, washed with water, dried over Na_2SO_4 and concentrated under vacuum. The residue was purified by silicagel column chromatography (CH_2Cl_2/MeOH (9/1)), to afford **198** (14.9 mg, 52 %).

^{1}H NMR (400 MHz, Acetone): δ *(ppm)* = 7.84 (s, 11H, N-CH=C-N), 5.74 (s, 12H, CH), 4.99-4.71 (m, 36H, CH_2 bridge, CH_2), 4.44 (s, 22H, N-**CH_2**-$(CH_2)_2$-C=O), 4.08 (q, *J* = 7.1 Hz, 22H, O-**CH_2**-CH_3), 2.37 (m, 22H, N-$(CH_2)_2$-**CH_2**-C=O), 2.17 (m, 22H, N-CH_2-**CH_2**-CH_2-C=O), 1.21-1.18 (m, 33H, O-CH_2-**CH_3**), 0.87 (s, 9H, *t*BuSi, 9H), 0.05 (s, 6H, Si$(Me)_2$).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ *(ppm)* = 172.4 (CO ester), 159.2 (CO), 145.5 (N-CH=**C**-N), 122.9 (N-**CH**=C-N), 68.4 (CH), 60.8 (O-**CH_2**-CH_3), 49.4 (N-CH_2-$(CH_2)_2$-C=O), 47.9 (CH_2 bridge), 39.8 (CH_2), 31.0 (N-$(CH_2)_2$-CH_2-C=O), 26.2 (*t*BuSi), 25.4 (N-CH_2-**CH_2**-CH_2-C=O), 14.3 (O-CH_2-**CH_3**), -4.48 Si$(Me)_2$).

IR (cm^{-1}): 1722 (CO ester), 1702 (CO), 1476 (CH_2), 1215 (CN).
HRMS (ESI+): m/z calculated for $[C_{138}H_{195}N_{57}O_{34}Si+2H^+]^{2+}$: 1612.7611 found 1612.7607.

Sodium bromide @endecakis 1-((4-ethoxy-4-oxobutyl)-*1H*-1,2,3-triazol-4yl)methyl)-hena prop-4-yn-1-bambus[6]uril 199



$C_{132}H_{181}BrN_{57}NaO_{34}$
M = 3213.16 g/mol

To a solution of compound **198** (9.7 mg, 2.92 µmol, 1 eq) in THF (1 mL) at 0 °C, was added TBAF 1 M in THF (5.8 µL, 5.84 µmol, 2 eq). The reaction was stirred at RT for one day then evaporated. The residue was purified by silicagel column chromatography (CH_2Cl_2/Acetone (7/3)), to afford **199** (7.6 mg, 81 %).

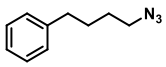
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ *(ppm)* = 7.57-7.52 (m, 11H, N-CH=C-N), 5.83 (br, 12H, CH), 4.99-4.65 (m, 36H, CH_2 bridge, CH_2), 4.31 (m, 22H, N-**CH_2**-$(CH_2)_2$-C=O), 4.11 (q, *J* = 7.0 Hz, 22H, O-**CH_2**-CH_3), 2.33 (t, *J* = 6.7 Hz, 22H, N-$(CH_2)_2$-**CH_2**-C=O), 2.15 (m, 22H, N-CH_2-**CH_2**-CH_2-C=O), 1.25-1.21 (m, 33H, O-CH_2-**CH_3**).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ *(ppm)* = 172.4 (CO ester), 159.3 (CO), 159.0 (CO), 145.5 (N-CH=**C**-N), 125.2 (N-**CH**=C-N), 68.7 (CH), 60.8 (O-**CH_2**-CH_3), 49.5 (N-CH_2-$(CH_2)_2$-C=O), 47.8 (CH_2 bridge), 30.9 (N-$(CH_2)_2$-CH_2-C=O), 29.9 (CH_2), 25.4 (N-CH_2-**CH_2**-CH_2-C=O), 14.3 (O-CH_2-**CH_3**).

IR (cm^{-1}): 3283 (C≡C), 1722 (CO ester), 1702 (CO), 1476 (CH_2), 1215 (CN), 796 (C≡C).

HRMS (ESI+): m/z calculated for $[C_{132}H_{181}N_{57}O_{34}+3H^+]^{3+}$: 1037.1468 found 1037.1474.

1-(4-azidebutyl)benzene 200



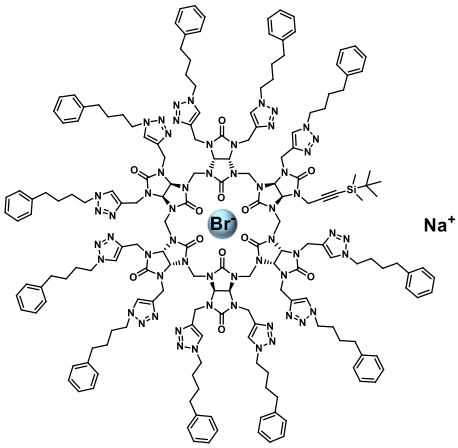
$C_{10}H_{13}N_3$
M = 175.24 g/mol

To a solution of (4-bromobutyl)benzene (500.0 mg, 2.35 mmol, 1 eq) in DMF (8 mL), NaN_3 (305.5 mg, 4.70 mmol, 2 eq) was added. The reaction media was heated at 50 °C for 2 h. The reaction was followed by TLC (eluant Cyclohexane/EtOAc : 9/1, Rf = 0.69). A mixture of EtOAc/Heptane (4:1 50mL) was added and the organic layer was washed with a saturated solution of $NaHCO_3$ (2x50 mL) and then with water (5x50 mL). The organic layer was dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated to afford **200** (382.9 mg, 93 %).
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ *(ppm)* = 7.32-7.28 (m, 2H, Ar), 7.26-7.18 (m, 3H, Ar), 3.29 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H, C-$(CH_2)_3$-**CH_2**-N_3), 2.66 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H, C-**CH_2**-$(CH_2)_3$-N_3), 1.75-1.63 (m, 4H, C-CH_2-**CH_2**-CH_2-CH_2-N_3, C-CH_2-CH_2-**CH_2**-CH_2-N_3).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ *(ppm)* = 142.0 (**C**-$(CH_2)_4$-N_3), 128.5 (Ar), 126.0 (Ar), 51.5 (C-$(CH_2)_3$-**CH_2**-N_3), 35.5 (C-**CH_2**-$(CH_2)_3$-N_3), 28.6 (C-CH_2-**CH_2**-CH_2-CH_2-N_3, C-CH_2-CH_2-**CH_2**-CH_2-N_3).

IR (cm^{-1}): 2937 (CH_2), 2090 (N_3), 1264 (CN).

Sodium bromide @endecakis (1-((4-(butyl)benzene)-*1H*-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)- hena-5-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)prop-4-yn-1-bambus[6]uril 201



$C_{182}H_{217}BrN_{57}NaO_{12}Si$
M = 3526.10 g/mol

To a solution of compound **197** (15.6 mg, 8.58 µmol, 1 eq) and azide **200** (18.0 mg, 0.10 mmol, 12 eq) in DCE (0.5 mL), was added a solution of sodium ascorbate 1 M in water (34.3 µL, 34.32 µmol, 4 eq) and copper sulfate 1 M in water (17.2 µL, 17.16 µmol, 2 eq) in H_2O/*t*-BuOH (0.5/0.7 mL).

The reaction was subjected to microwave radiations in a pressurized reactor, under magnetic stirring with P = 50 W, T = 80 °C for 2 h. The reaction mixture was diluted with CH_2Cl_2 (3 mL) and an EDTA solution 0.1 M in water was added (3 mL). The organic layer was separated, washed with water, dried over Na_2SO_4 and concentrated under vacuum. The residue was purified by silicagel column chromatography (CH_2Cl_2/MeOH (9/1)), to afford **201** (19.5 mg, 64 %).

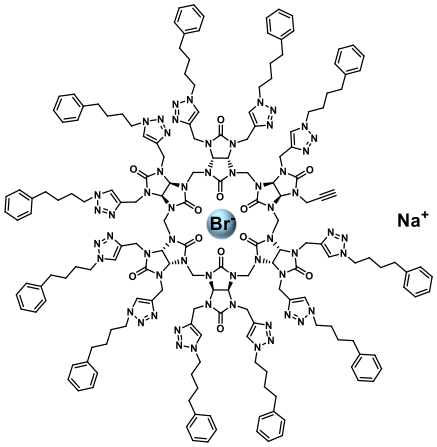
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ *(ppm)* = 7.41 (s, 11H, N-CH=C-N), 7.25-7.09 (m, 55H, Ar), 5.80 (s, 12H, CH), 4.97-4.64 (m, 36H, CH_2 bridge, CH_2), 4.15 (t, *J* = 7.3 Hz, 22H, N-**CH_2**-$(CH_2)_3$-Ph), 2.60 (t, *J* = 7.5 Hz, 22H, N-$(CH_2)_3$-**CH_2**-Ph), 1.86-1.79 (m, 22H, N-CH_2-**CH_2**-$(CH_2)_2$-Ph), 1.62-1.54 (m, 22H, N-$(CH_2)_2$-**CH_2**-CH_2-Ph), 0.88-0.86 (m, 9H, *t*BuSi), 0.07-0.02 (m, 6H, $Si(Me)_2$).

^{13}C NMR (176 MHz, $CDCl_3$): δ *(ppm)* = 159.4 (CO), 158.7 (CO), 145.3 (N-CH=**C**-N), 141.6 (C benzyl), 128.5-126.1 (Ar), 122.3 (N-**CH**=C-N), 86.1 (**C**≡C-Si), 68.6 (CH), 50.2 (N-**CH_2**-$(CH_2)_3$-Ph), 47.6 (CH_2 bridge), 39.0 (CH_2), 35.2 (N-$(CH_2)_3$-**CH_2**-Ph), 29.7 (N-CH_2-**CH_2**-$(CH_2)_2$-Ph), 28.4 (N-$(CH_2)_2$-**CH_2**-CH_2-Ph), 26.2 (*t*BuSi), 16.6 (C *t*BuSi), -4.7 ($Si(Me)_2$).

IR (cm^{-1}): 2932 (CH2), 1699 (CO), 1474 (CH_2), 1214 (CN), 800 (C-Si).

MALDI-TOF-MF: m/z calculated for [$C_{182}H_{217}BrN_{57}NaO_{12}Si$]: 3522.697 found 3520.864.

Sodium bromide @endecakis (1-((4-(butyl)benzene)-*1H*-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)- hena-prop-4-yn-1-bambus[6]uril 202



$C_{176}H_{203}BrN_{57}NaO_{12}$
M = 3411.84 g/mol

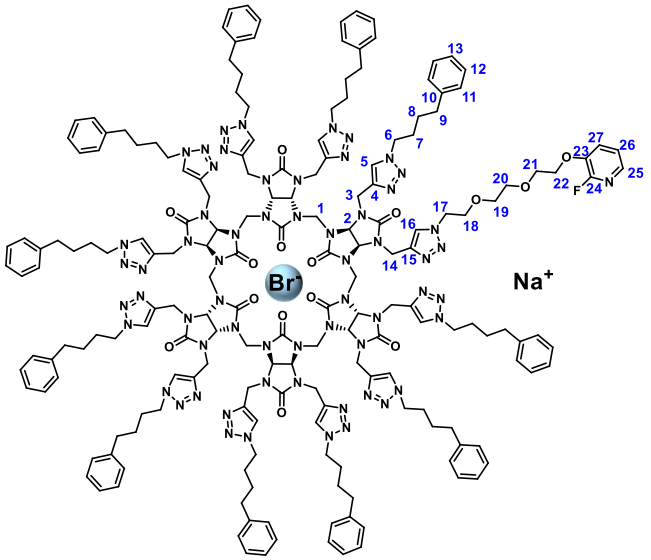
To a solution of compound **201** (43.4 mg, 12.30 µmol, 1 eq) in THF (4 mL) at 0 °C, was added TBAF 1 M in THF (24.6 µL, 24.60 µmol, 2 eq). The reaction was stirred at RT for one day, and then evaporated. The residue was purified by silicagel column chromatography (CH_2Cl_2/Acetone (7/3)), to afford **202** (31.1 mg, 74 %).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ *(ppm)* = 7.41 (s, 11H, N-CH=C-N), 7.26-7.10 (m, 55H, Ar), 5.80 (s, 12H, CH), 4.97 (s, 12H, CH_2 bridge), 4.64 (m, 24H, CH_2), 4.15 (t, *J* = 7.3 Hz, 22H, N-**CH_2**-$(CH_2)_3$-Ph), 2.60 (t, *J* = 7.5 Hz, 22H, N-$(CH_2)_3$-**CH_2**-Ph), 1.86-1.80 (m, 22H, N-CH_2-**CH_2**-$(CH_2)_2$-Ph), 1.62-1.54 (m, 22H, N-$(CH_2)_2$-**CH_2**-CH_2-Ph).

^{13}C NMR (176 MHz, $CDCl_3$): δ *(ppm)* = 159.4 (CO), 158.8 (CO), 145.3 (N-CH=**C**-N), 141.6 (C benzyl), 128.5-126.1 (Ar), 122.3 (N-**CH**=C-N), 68.7 (CH), 50.2 (N-**CH_2**-$(CH_2)_3$-Ph), 47.6 (CH_2 bridge), 39.0 (CH_2), 35.2 (N-$(CH_2)_3$-**CH_2**-Ph), 29.7 (N-CH_2-**CH_2**-$(CH_2)_2$-Ph), 28.4 (N-$(CH_2)_2$-**CH_2**-CH_2-Ph).

IR (cm^{-1}): 3284 (C≡C), 2925 (CH2), 1701 (CO), 1475 (CH_2), 1215 (CN), 800 (C≡C).

Sodium bromide @endecakis (1-((4-(butyl)benzene)-*1H*-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)-hena-3-(2-(2-(2-*1H*-1,2,3-triazol-4-yl)ethoxy)ethoxy)ethoxy)-2-fluoropyridine bambus[6]uril 204



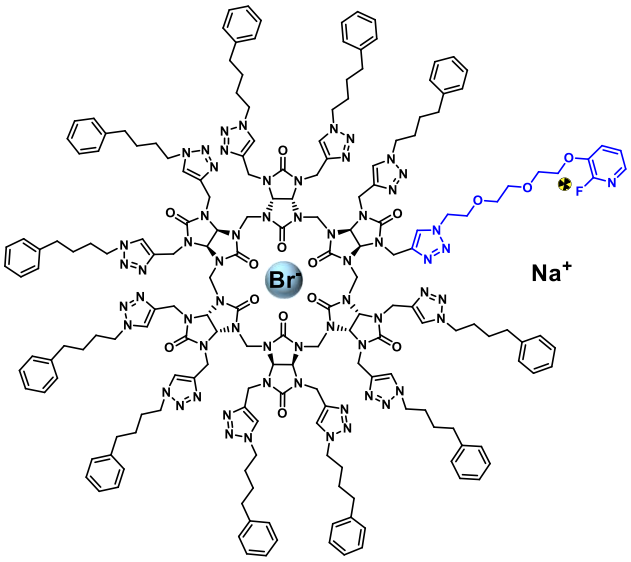
$C_{187}H_{218}BrFN_{61}NaO_{15}$
M = 3682.10 g/mol

To a solution of compound **202** (10.0 mg, 2.93 µmol, 1 eq) and FPyZIDE (1.6 mg, 5.86 µmol, 2 eq) in DCE (0.5 mL), was added a solution of sodium ascorbate 1 M in water (5.9 µL, 5.86 µmol, 2 eq) and copper sulfate 1 M in water (3 µL, 2.93 µmol, 1 eq) in H_2O/*t*-BuOH (0.5/0.7 mL). The reaction was subjected to microwave radiations in a pressurized reactor, under magnetic stirring with P = 50 W, T = 80 °C for 1 h. The reaction mixture was diluted with CH_2Cl_2 (3 mL) and an EDTA solution 0.1 M in water was added (3 mL). The organic layer was separated, washed with water, dried over Na_2SO_4 and concentrated under vacuum. The residue was purified by silicagel column chromatography (CH_2Cl_2/MeOH (9/1)), to afford **204** (7.4 mg, 68 %).

^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$): δ *(ppm)* = 7.71 (s, 1H, H16), 7.41 (s, 11H, H5), 7.25-7.09 (m, 58H, H11, H12, H13, H25, H26, H27), 5.80 (s, 12H, H2), 4.96-4.64 (m, 36H, H1, H3, H14), 4.30-4.27 (m, 2H, H22), 4.14-4.12 (m, 22H, H6), 3.75-3.53 (m, 10H, H17, H18, H19, H20, H21), 2.61-2.54 (m, 22H, H9), 1.86-1.80 (m, 22H, H7), 1.62-1.56 (m, 22H, H8).

IR (cm^{-1}): 2937 (CH2), 1708 (CO), 1476 (CH_2), 1215 (CN)

Sodium bromide @endecakis (1-((4-(butyl)benzene)-*1H*-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)-hena-3-(2-(2-(2-*1H*-1,2,3-triazol-4-yl)ethoxy)ethoxy)ethoxy)-2-[^{18}F]fluoropyridine bambus[6]uril 205



$C_{187}H_{218}BrFN_{61}NaO_{15}$
M = 3682.10 g/mol

To a solution of compound **202** (4.1 mg, 1.20 µmol, 1 eq), sodium ascorbate 0.2 M in water (100.0 µL, 24.03 µmol, 20 eq) and copper sulfate 0.1 M in water (50.0 µL, 6.01 µmol, 5 eq) in DMSO/*t*-BuOH (0.2/0.1 mL) was added [^{18}F]FPyZIDE **203** (200.0 µL) in EtOH. The reaction was stirred at 80 °C for 1 h. The reaction was followed by radioHPLC and CCM (Figure 62).

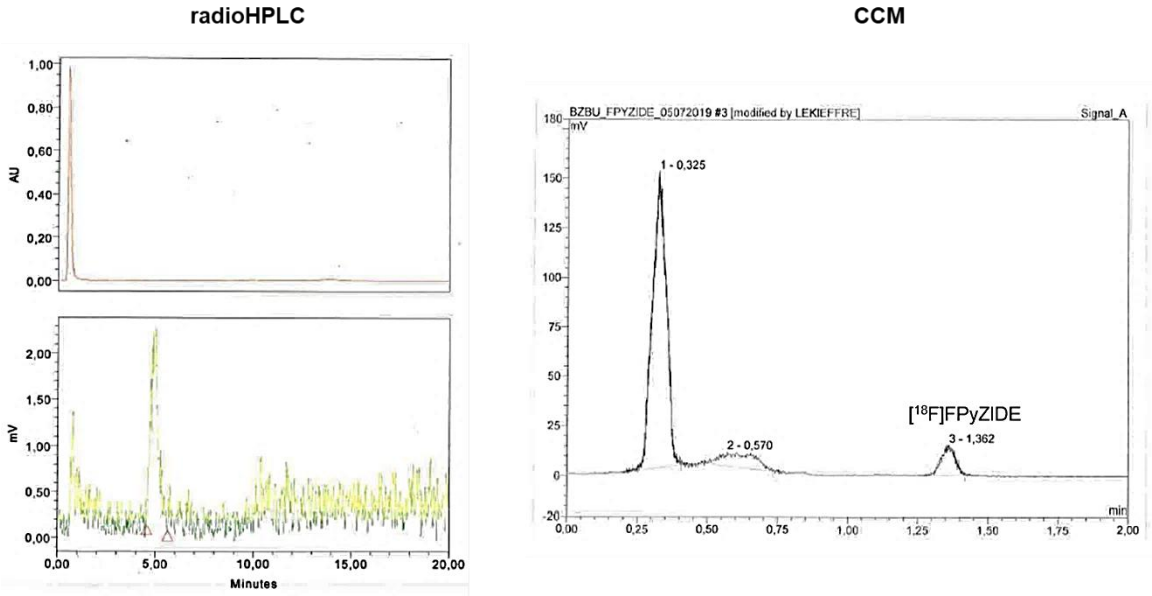
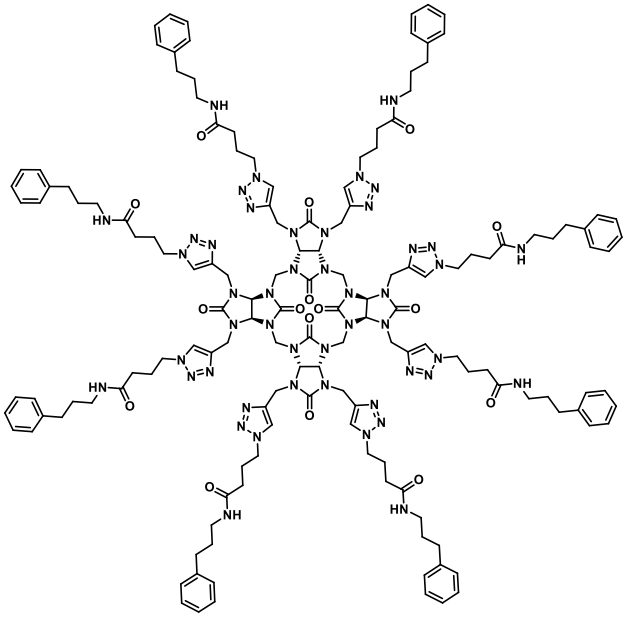


Figure 62 : Chromatogram of the reaction after 1 h

Octakis (1-((4-butanamide-*N*-(1-phenylpropyl))-*1H*-1,2,3-triazol-4-yl)methyl) bambus[4]uril 212



$C_{148}H_{184}N_{48}O_{16}$
M = 2891.42 g/mol

According to the **procedure A,** octapropargylbambus[4]uril **65** (10.0 mg, 10.86 µmol, 1 eq), azide **223** (24.1 mg, 0.98 mmol, 9 eq), sodium ascorbate (21.7 µL, 21.72 µmol, 2 eq) and $CuSO_4.5H_2O$ (10.9 µL, 10.86 µmol, 1 eq) were added. After purification **212** was obtained (16.6 mg, 53 %).

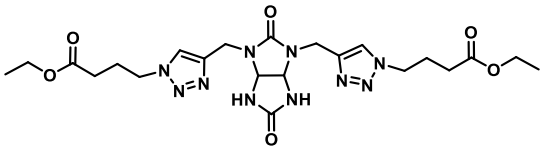
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ *(ppm)* = 7.49 (s, 8H, N-CH=C-N), 7.25-7.12 (m, 40H, Ar), 6.61 (s, 8H, NH amide), 5.78 (s, 8H, CH), 4.56-4.31 (m, 40H, CH_2 bridge, CH_2, N-**CH_2**-$(CH_2)_2$-CO), 3.20 (dd, *J* = 6.7, 13.8 Hz, 16H, NH-**CH_2**-$(CH_2)_2$-Ph), 2.59 (t, J = 7.5 Hz, 16H, NH-$(CH_2)_2$-**CH_2**-Ph), 2.12-2.09 (m, 32H, N-$(CH_2)_2$-**CH_2**-CO, N-CH_2-**CH_2**-CH_2-CO), 1.77 (m, 16H, NH-CH_2-**CH_2**-CH_2-Ph).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ *(ppm)* = 171.7 (CO amide), 160.1 (CO), 158.6 (CO), 143.8 (N-CH=**C**-N), 141.7 (C Ph), 128.6-128.5-126.1 (Ar), 123.1 (N-**CH**=C-N), 71.4 (CH), 50.5 (CH_2 bridge), 49.7 (N-**CH_2**-$(CH_2)_2$-CO), 39.3 (NH-**CH_2**-$(CH_2)_2$-Ph), 38.7 (CH_2), 33.4 (NH-$(CH_2)_2$-**CH_2**-Ph), 32.6 (N-$(CH_2)_2$-**CH_2**-CO), 31.3 (NH-CH_2-**CH_2**-CH_2-Ph), 26.0 (N-CH_2-**CH_2**-CH_2-CO).

IR (cm^{-1}): 3301 (Amide), 1703 (CO amide), 1649 (CO), 1476 (CH_2), 1222 (CN), 749 (CH_2).

HRMS (ESI+): m/z calculated for $[C_{148}H_{184}N_{48}O_{16}+3H]^{3+}$: 964.1759 found 964.1753.

Bis (1-((4-ethoxy-4-oxobutyl)-*1H*-1,2,3-triazol-4-yl)methyl) glycoluril 214



$C_{22}H_{32}N_{10}O_6$
M = 532.56 g/mol

To a solution of glycoluril 2,4-dipropargylglycoluril **64** (20.0 mg, 91.70 µmol, 1 eq) and of azide **72** (43.2 mg, 0.28 mmol, 3 eq) in DMSO (0.5 mL) was added a solution of sodium ascorbate 1 M in water (0.18 mL, 0.18 mmol, 2 eq) and $CuSO_4.5H_2O$ 1 M in water (92 µL, 91.70 µmol, 1 eq) in H_2O/*t*-BuOH (1/1.2 mL). The reaction was subjected to microwave radiations in a pressurized reactor, under magnetic stirring with P = 50 W, T = 80 °C for 2 h. The mixture was concentrated under reduced pressure, diluted in a mixture of MeCN/H_2O/NH_4OH (9:1:1) and filtered with the same eluent (25 mL) on a small pad of SiO_2. Blue copper salts remained on the top of the silica gel pad. The filtrate was evaporated under pressure and then purified by silicagel column chromatography (CH_2Cl_2/MeOH (9/1)) to afford **214** (25.7 mg, 53 %).

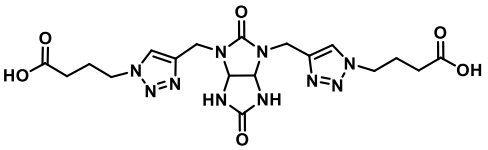
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ *(ppm)* = 7.62 (s, 2H, N-CH=C-N), 6.63 (s, 2H, NH), 5.36 (s, 2H, CH), 4.58 (d, AB syst, *J* = 15.5 Hz, 2H, CH_2), 4.48 (d, AB syst, J = 15.5 Hz, 2H, CH_2), 4.39 (t, *J* = 7.0 Hz, 4H, N-**CH_2**-$(CH_2)_2$-CO), 4.11 (q, *J* = 7.1 Hz, 4H, O-**CH_2**-CH_3), 2.34 (t, *J* = 7.0 Hz, 4H, N-$(CH_2)_2$-**CH_2**-CO), 2.23-2.16 (m, 4H, N-CH_2-**CH_2**-CH_2-CO), 1.24 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H, O-CH_2-**CH_3**).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ *(ppm)* = 172.4 (CO ester), 161.2 (CO), 157.3 (CO), 143.3 (N-CH=**C**-N), 123.1 (N-**CH**=C-N), 67.0 (CH), 60.9 (O-**CH_2**-CH_3), 49.5 (N-**CH_2**-$(CH_2)_2$-CO), 36.9 (CH_2), 30.9 (N-$(CH_2)_2$-**CH_2**-CO), 25.4 (N-CH_2-**CH_2**-CH_2-CO), 14.3 (O-CH_2-**CH_3**).

IR (cm^{-1}): 1726 (CO ester), 1701 (CO), 1478 (CH_2), 1242 (CN).

MS (ESI-TOF, m/z): $[C_{22}H_{32}N_{10}O_6+H]^+$: 533.6 found 533.5.

Bis (1-((4-butanoic acid)-*1H*-1,2,3-triazol-4-yl)methyl) glycoluril 215



$C_{18}H_{24}N_{10}O_6$
M = 476.45 g/mol

To a solution of glycoluril **214** (25.7 mg, 48.00 µmol, 1 eq) in THF (10 mL) at 0 °C was added LiOH.H_2O (8.1 mg, 0.19 mmol, 4 eq) in water (10 mL). The reaction media was stirred at 0 °C for 5 min and then at RT for 1h30. A solution of HCl 1 M was added until pH = 1. The aqueous layer was washed with EtOAc (3x5 mL) and then was lyophilized to give **215** (19.4 mg, 85 %).

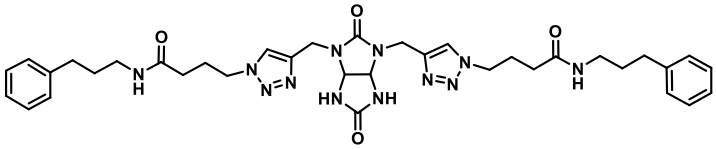
^{1}H NMR (400 MHz, D_2O): δ *(ppm)* = 8.04 (s, 2H, N-CH=C-N), 5.47 (s, 2H, CH), 4.55 (m, 4H, CH_2), 4.45 (t, *J* = 6.7 Hz, 4H, N-**CH_2**-$(CH_2)_2$-CO), 2.34 (t, *J* = 7.1 Hz, 4H, N-$(CH_2)_2$-**CH_2**-CO), 2.17-2.10 (m, 4H, N-CH_2-**CH_2**-CH_2-CO).

^{13}C NMR (100 MHz, D_2O): δ *(ppm)* = 174.6 (CO), 161.2 (CO), 140.7 (N-CH=**C**-N), 122.8 (N-**CH**=C-N), 65.3 (CH), 47.9 (N-**CH_2**-$(CH_2)_2$-CO), 34.3 (CH_2), 28.2 (N-$(CH_2)_2$-**CH_2**-CO), 22.3 (N-CH_2-**CH_2**-CH_2-CO).

IR (cm^{-1}): 3373 (OH), 1692 (CO), 1247 (CN).

MS (ESI-TOF, m/z): $[C_{18}H_{24}N_{10}O_6+H]^+$: 477.5 found 477.4.

Bis (1-((4-butanamide-*N*-(1-phenylpropyl))-*1H*-1,2,3-triazol-4-yl)methyl) glycoluril 216



$C_{36}H_{46}N_{12}O_4$
M = 710.84 g/mol

Peptide coupling:
Compound **215** (5.0 mg, 10.50 µmol, 1 eq), NHS (2.7 mg, 23.10 µmol, 2.2 eq), EDCI (4.1 µL, 23.10 µmol, 2.2 eq) were added in anhydrous DMF (0.6 mL). The reaction was stirred at RT for one day. DIPEA (7.1 µL, 42.00 µmol, 4 eq) and propylphenylamine (3.3 µL, 23.10 µmol, 2.2 eq) were added and the reaction was stirred at RT for one day. The reaction media was purified by HPLC to give **216** (1.5 mg, 20 %).

Click chemistry:
To a solution of glycoluril 2,4-dipropargylglycoluril **64** (10.0 mg, 45.80 µmol, 1 eq) and of azide **223** (33.8 mg, 0.14 mmol, 3 eq) in DMSO (0.5 mL) was added a solution of sodium ascorbate 1 M in water (91.6 µL, 91.60 µmol, 2 eq) and $CuSO_4.5H_2O$ 1 M in water (45.8 µL, 45.80 µmol, 1 eq) in H_2O/*t*-BuOH (1/1.2 mL). The reaction was subjected to microwave radiations in a pressurized reactor, under magnetic stirring with P = 50 W, T = 80 °C for 2 h. The mixture was concentrated under reduced pressure, diluted in a mixture of MeCN/H_2O/NH_4OH (9:1:1) and filtered with the same eluent (25 mL) on a small pad of SiO_2. Blue copper salts remained on the top of the silica gel pad. The filtrate was evaporated under pressure and then purified by silicagel column chromatography (CH_2Cl_2/MeOH (9/1)) to afford **216** (22.3 mg, 69 %).

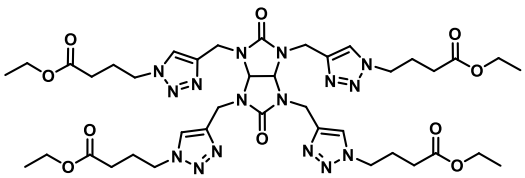
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ *(ppm)* = 7.61 (s, 2H, N-CH=C-N), 7.25-7.12 (m, 10H, Ar), 6.91 (s, 2H, NH), 6.54 (m, 2H, NH amide), 5.31 (s, 2H, CH), 4.51 (m, 4H, CH_2), 4.39-4.26 (m, 4H, N-**CH_2**-$(CH_2)_2$-CO), 3.19 (dd, *J* = 6.6, 13.4 Hz, 4H, NH-**CH_2**-$(CH_2)_2$-Ph), 2.61-2.57 (m, 4H, NH-$(CH_2)_2$-**CH_2**-Ph), 2.17-2.05 (m, 8H, N-$(CH_2)_2$-**CH_2**-CO, N-CH_2-**CH_2**-CH_2-CO), 1.81-1.74 (m, 4H, NH-CH_2-**CH_2**-CH_2-Ph).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ *(ppm)* = 171.6 (CO amide), 161.6 (CO), 157.3 (CO), 143.4 (N-CH=**C**-N), 141.6 (C Ph), 128.5-126.1 (Ar), 123.3 (N-**CH**=C-N), 67.2 (CH), 49.7 (N-**CH_2**-$(CH_2)_2$-CO), 39.4 (NH-**CH_2**-$(CH_2)_2$-Ph), 37.0 (CH_2), 33.4 (NH-$(CH_2)_2$-**CH_2**-Ph), 32.5 (N-$(CH_2)_2$-**CH_2**-CO), 31.2 (NH-CH_2-**CH_2**-CH_2-Ph), 25.9 (N-CH_2-**CH_2**-CH_2-CO).

IR (cm^{-1}): 3284 (Amide), 1691 (CO amide), 1646 (CO), 1477 (CH_2), 1241 (CN), 730 (CH_2)

MS (ESI-TOF, m/z): $[C_{36}H_{46}N_{12}O_4+H]^+$: 711.8 found 711.6.

Tetrakis (1-((4-ethoxy-4-oxobutyl)-*1H*-1,2,3-triazol-4-yl)methyl) glycoluril 217



$C_{40}H_{58}N_{16}O_{10}$
M = 923.01 g/mol

To a solution of glycoluril **116** (50.0 mg, 0.17 mmol, 1 eq) and of azide **72** (133.0 mg, 0.85 mmol, 5 eq) in DMSO (0.5 mL) was added a solution of sodium ascorbate 1 M in water (0.19 mL, 0.19 mmol, 1 eq) and $CuSO_4.5H_2O$ 1 M in water (68.0 µL, 68.00 µmol, 0.4 eq) in H_2O/*t*-BuOH (1/1.2 mL). The reaction was subjected to microwave radiations in a pressurized reactor, under magnetic stirring with P = 50 W, T = 80 °C for 2 h. The mixture was concentrated under reduced pressure, diluted in a mixture of MeCN/H_2O/NH_4OH (9:1:1) and filtered with the same eluent (25 mL) on a small pad of SiO_2. Blue copper salts remained on the top of the silica gel pad. The filtrate was evaporated under pressure and then purified by silicagel column chromatography (CH_2Cl_2/MeOH (9/1)) to afford **217** (73.8 mg, 47 %).

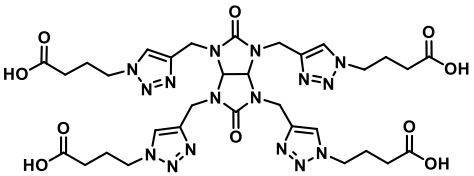
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ *(ppm)* = 7.66 (s, 4H, N-CH=C-N), 5.16 (s, 2H, CH), 4.80 (d, AB syst, *J* = 16.0 Hz, 4H, CH_2), 4.45 (d, AB syst, *J* = 16.0 Hz, 4H, CH_2), 4.36 (t, *J* = 6.9 Hz, 8H, N-**CH_2**-$(CH_2)_2$-CO), 4.09 (q, *J* = 7.1 Hz, 8H, O-**CH_2**-CH_3), 2.31 (t, *J* = 7.1 Hz, 8H, N-$(CH_2)_2$-**CH_2**-CO), 2.21-2.14 (m, 8H, N-CH_2-**CH_2**-CH_2-CO), 1.22 (t, *J* = 7.1 Hz, 12H, O-CH_2-**CH_3**).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ *(ppm)* = 172.2 (CO ester), 158.7 (CO), 143.3 (N-CH=**C**-N), 123.2 (N-**CH**=C-N), 68.3 (CH), 60.6 (O-**CH_2**-CH_3), 49.3 (N-**CH_2**-$(CH_2)_2$-CO), 38.4 (CH_2), 30.7 (N-$(CH_2)_2$-**CH_2**-CO), 25.3 (N-CH_2-**CH_2**-CH_2-CO), 14.2 (O-CH_2-**CH_3**).

IR (cm^{-1}): 1723 (CO ester), 1704 (CO), 1468 (CH_2), 1230 (CN).

MS (ESI-TOF, m/z): $[C_{40}H_{58}N_{16}O_{10}+H]^+$: 924.0 found 924.9.

Tetrakis (1-((4-butanoic acid)-*1H*-1,2,3-triazol-4-yl)methyl) glycoluril 218



$C_{32}H_{42}N_{16}O_{10}$
M = 810.79 g/mol

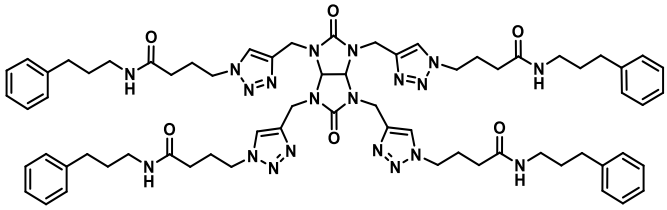
To a solution of **217** (51.1 mg, 55.00 µmol, 1 eq) in THF (11.5 mL) at 0 °C was added LiOH.H_2O (18.5 mg, 0.44 mmol, 8 eq) in water (11.5 mL). The reaction media was stirred at 0 °C for 5 min and then at RT for 3 h. A solution of HCl 1 M was added until pH = 1. The aqueous layer was washed with EtOAc (3x5 mL) and then lyophilized to give **218** (32.6 mg, 73 %).

^{1}H NMR (400 MHz, D_2O): δ *(ppm)* = 7.97 (s, 4H, N-CH=C-N), 5.44 (s, 2H, CH), 4.54-4.48 (m, 8H,CH_2), 4.35 (t, *J* = 6.3 Hz, 8H, N-**CH_2**-$(CH_2)_2$-CO), 2.27 (t, *J* = 6.9 Hz, 8H, N-$(CH_2)_2$-**CH_2**-CO), 2.05-2.03 (m, 8H, N-CH_2-**CH_2**-CH_2-CO).

^{13}C NMR (100 MHz, MeOD): δ *(ppm)* = 174.5 (CO), 160.5 (CO), 143.4 (N-CH=**C**-N), 126.7 (N-**CH**=C-N), 71.3 (CH), 51.8 (N-**CH_2**-$(CH_2)_2$-CO), 39.2 (CH_2), 31.3 (N-$(CH_2)_2$-**CH_2**-CO), 26.2 (N-CH_2-**CH_2**-CH_2-CO).

HRMS (ESI+): m/z calculated for $[C_{32}H_{42}N_{16}O_{10}+H]^+$: 811.3343 found 811.3331.

Tetrakis (1-((4-butanamide-*N*-(1-phenylpropyl))-*1H*-1,2,3-triazol-4-yl)methyl) glycoluril 219



$C_{68}H_{86}N_{20}O_6$
M = 1279.57 g/mol

Peptide coupling:
Compound **218** (5.0 mg, 6.17 µmol, 1 eq), NHS (3.1 mg, 27.15 µmol, 4.4 eq), EDCI (4.8 µL, 27.15 µmol, 4.4 eq) were added in anhydrous DMF (0.6 mL). The reaction was stirred at RT for one day. DIPEA (8.4 µL, 49.36 µmol, 8 eq) and propylphenylamine (3.9 µL, 27.15 µmol, 4.4 eq) were added and the reaction was stirred at RT for one day. The reaction media was purified by HPLC to give **219** (1.7 mg, 22 %).

Click chemistry:
To a solution of compound **116** (10.0 mg, 33.98 µmol, 1 eq) and of azide **223** (41.8 mg, 0.17 mmol, 5 eq) in DCE (0.5 mL) was added a solution of sodium ascorbate 1 M in water (67.6 µL, 67.60 µmol, 2 eq) and $CuSO_4.5H_2O$ 1 M in water (34.0 µL, 33.98 µmol, 1 eq) in H_2O/*t*-BuOH (1/1.2 mL). The reaction was subjected to microwave radiations in a pressurized reactor, under magnetic stirring with P = 50 W, T = 80 °C for 2 h. The mixture was concentrated under reduced pressure, diluted in a mixture of MeCN/H_2O/NH_4OH (9:1:1) and filtered with the same eluent (25 mL) on a small pad of SiO_2. Blue copper salts remained on the top of the silica gel pad. The filtrate was evaporated under pressure and then purified by silicagel column chromatography (CH_2Cl_2/MeOH (9/1)) to afford **219** (20.4 mg, 47 %).

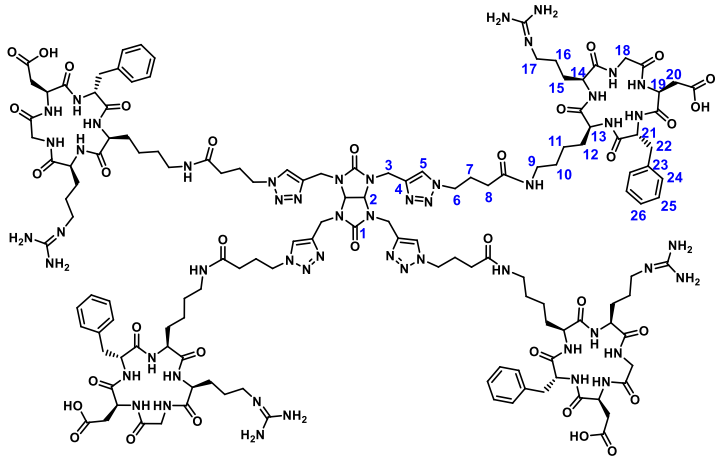
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ *(ppm)* = 7.66 (s, 4H, N-CH=C-N), 7.24-7.11 (m, 20H, Ar), 6.50 (m, 4H, NH), 5.11 (s, 2H, CH), 4.87 (d, AB syst, *J* = 16.0 Hz, 4H, CH_2), 4.39-4.31 (m, 12H, CH_2, N-**CH_2**-$(CH_2)_2$-CO), 3.24 (dd, *J* = 6.8, 13.1 Hz, 8H, NH-**CH_2**-$(CH_2)_2$-Ph), 2.62-2.58 (t, *J* = 7.5 Hz, 8H, NH-$(CH_2)_2$-**CH_2**-Ph), 2.16 (dd, *J* = 6.3, 12.8 Hz, 8H, N-$(CH_2)_2$-**CH_2**-CO), 2.07-2.04 (m, 8H, N-CH_2-**CH_2**-CH_2-CO), 1.82-1.75 (m, 8H, NH-CH_2-**CH_2**-CH_2-Ph).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ *(ppm)* = 171.4 (CO amide), 158.8 (CO), 142.9 (N-CH=**C**-N), 141.6 (C Ph), 128.6-128.4-126.1 (Ar), 123.6 (N-**CH**=C-N), 67.6 (CH), 49.7 (N-**CH_2**-$(CH_2)_2$-CO), 39.3 (NH-**CH_2**-$(CH_2)_2$-Ph), 38.5 (CH_2), 33.4 (NH-$(CH_2)_2$-**CH_2**-Ph), 32.3 (N-$(CH_2)_2$-**CH_2**-CO), 31.3 (NH-CH_2-**CH_2**-CH_2-Ph), 25.7 (N-CH_2-**CH_2**-CH_2-CO).

IR (cm^{-1}): 3302 (Amide), 1704 (CO amide), 1646 (CO), 1475 (CH_2), 1232 (CN), 701 (CH_2)

MS (ESI-TOF, m/z): $[C_{68}H_{86}N_{20}O_6+2H]^{2+}$: 640.4 found 640.9.

Tetrakis (1-(c(RGDfK))-*1H*-1,2,3-triazol-4-yl)methyl) glycoluril 220



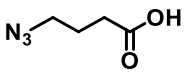
$C_{140}H_{198}N_{52}O_{34}$
M = 3153.45 g/mol

To a solution of **116** (0.7 mg, 2.24 µmol, 1 eq) and of azide **225** (8.0 mg, 11.19 µmol, 5 eq) in DMSO (0.5 mL) was added a solution of sodium ascorbate 1 M in water (4.5 µL, 4.48 µmol, 2 eq) and $CuSO_4.5H_2O$ 1 M in water (2.2 µL, 2.24 µmol, 1 eq) in H_2O/DMF (0.5/0.5 mL). The reaction was subjected to microwave radiations in a pressurized reactor, under magnetic stirring with P = 50 W, T = 80 °C for 9 h. The mixture was concentrated under reduced pressure, and then purified by HPLC to afford **220** (1.0 mg, 15 %).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ *(ppm)* = 7.86 (s, 4H, H5), 7.18-7.14 (m, 20H, H24, H25, H26), 5.17 (s, 2H, H2), 4.67 (t, *J* = 7.2 Hz, 4H, H21), 4.53-4.48 (m, 4H, H19), 4.42-4.33 (m, 12H, H14, H18), 4.17 (AB syst, d, *J* = 14.7 Hz, 4H, H3), 3.74 (t, *J* = 19.4 Hz, 4H, H13), 3.44 (AB syst, d, *J* = 14.7 Hz, 4H, H3), 3.14-3.10 (m, 8H, H6), 3.03-2.46 (m, 32H, H9, H17, H20, H22), 2.18-2.11 (m, 16H, H7, H8), 1.87-1.77 (m, 8H, H15), 1.64-1.52 (m, 8H, H16), 1.44-1.40 (m, 8H, H12), 1.24-1.18 (m, 8H, H10), 0.79-0.70 (m, 8H, H11).

MS (ESI-TOF, m/z): $[C_{140}H_{138}N_{52}O_{34}+4H]^{4+}$: 788.8 found 789.2.

4-azide butanoïc acid 221



$C_4H_7N_3O_2$

M = 129.12 g/mol

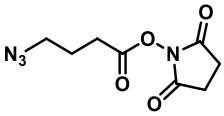
To a solution of **72** (500.0 mg, 3.20 mmol, 1 eq) in THF (12 mL) at 0 °C was added LiOH (260.0 mg, 6.40 mmol, 2 eq) The reaction media was stirred at 0 °C for 5 min and then at RT for 1 h. The solution was concentrated and then acidified with HCl at 1 M until pH = 1. The aqueous layer was extracted with EtOAc (3x10 mL). The organic layers were dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated under vacuum to give **221** (0.38 g, 93 %).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ *(ppm)* = 3.38 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H, N_3-**CH_2**-$(CH_2)_2$-CO), 2.48 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, N_3-$(CH_2)_2$-**CH_2**-CO), 1.92 (m, 2H, N_3-CH_2-**CH_2**-CH_2-CO).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ *(ppm)* = 179.3 (CO), 50.5 (N_3-**CH_2**-$(CH_2)_2$-CO), 31.0 (N_3-$(CH_2)_2$-**CH_2**-CO), 24.0 (N_3-CH_2-**CH_2**-CH_2-CO).

IR (cm^{-1}): 2094 (N_3), 1704 (CO), 1240 (C-N).

Succinimidyl 4-azidebutyrate 222[158]



$C_8H_{10}N_4O_4$

M = 226.19 g/mol

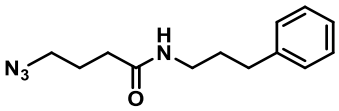
To a mixture of compound **221** (200.0 mg, 1.55 mmol, 1 eq), *N*-hydroxysuccinimide (195.6 mg, 1.70 mmol, 1.1 eq) in CH_2Cl_2 (22 mL), was added EDCI (0.3 mL, 1.70 mmol, 1.1 eq). The reaction media was stirred at RT overnight. Then water (20 mL) was added. The organic layer was washed with water (3x20 mL) and brine (20 mL), then dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated under vacuum to give **222** (327.6 mg, 93 %).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ *(ppm)* = 3.45 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H, N_3-**CH_2**-$(CH_2)_2$-CO), 2.84 (s, 4H, succinimide), 2.73 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, N_3-$(CH_2)_2$-**CH_2**-CO), 2.01 (m, 2H, N_3-CH_2-**CH_2**-CH_2-CO).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ *(ppm)* = 169.1 (CO), 168.1 (CO), 50.1 (N_3-**CH_2**-$(CH_2)_2$-CO), 28.2 (N_3-$(CH_2)_2$-**CH_2**-CO), 25.7 (succinimide), 24.3 (N_3-CH_2-**CH_2**-CH_2-CO).

IR (cm^{-1}): 2099 (N_3), 1734 (CO).

4-azide butanamide-*N*-(1-phenylpropyl) 223



$C_{13}H_{18}N_4O$

M = 246.31 g/mol

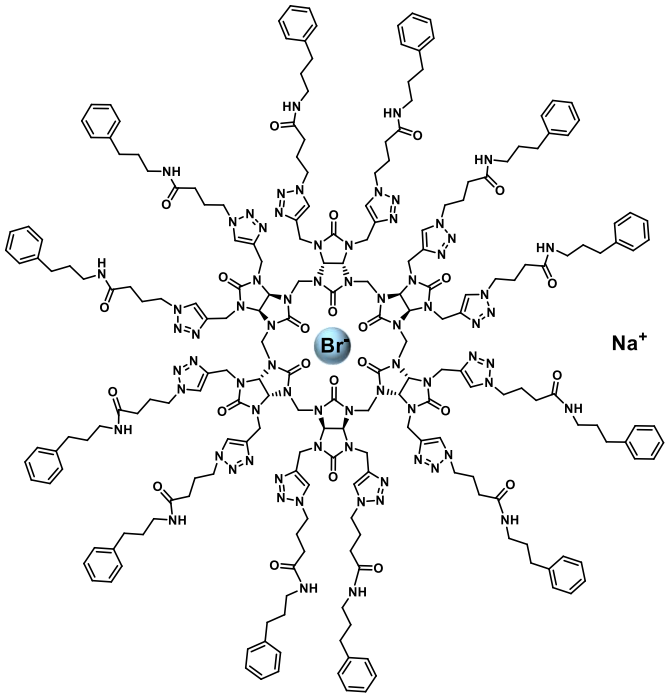
To a solution of azide **222** (100.0 mg, 0.44 mmol, 1 eq) in CH_2Cl_2 anhydrous (10 mL), was added DIPEA (0.15 mL, 0.88 mmol, 2 eq) and phenylpropylamine (68.8 µL, 0.48 mmol, 1.1 eq). The reaction was stirred at RT overnight. The reaction was followed by TLC (eluent EtOAc/Cyclohexane 6/4, Rf = 0.35). The reaction media was concentrated and then purified by silicagel column chromatography (EtOAc/Cyclohexane (6/4)) to afford **223** (64.5 mg, 60 %).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ *(ppm)* = 7.31 (m, 2H, Ar), 7.21 (m, 3H, Ar), 5.49 (s, 1H, NH), 3.34 (m, 4H, N_3-**CH_2**-$(CH_2)_2$-CO, NH-**CH_2**-$(CH_2)_2$-Ph), 2.68 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H, N_3-$(CH_2)_2$-**CH_2**-CO), 2.23 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, NH-$(CH_2)_2$-**CH_2**-Ph), 1.96-1.83 (m, 4H, N_3-CH_2-**CH_2**-CH_2-CO, NH-CH_2-**CH_2**-CH_2-Ph).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ *(ppm)* = 171.7 (CO), 141.5 (C Ph), 128.6-128.5-126.2 (Ar), 50.9 (N_3-**CH_2**-$(CH_2)_2$-CO), 39.4 (NH-**CH_2**-$(CH_2)_2$-Ph), 33.5 (NH-$(CH_2)_2$-**CH_2**-Ph), 33.3 (N_3-$(CH_2)_2$-**CH_2**-CO), 31.3 (NH-CH_2-**CH_2**-CH_2-Ph), 24.9 (N_3-CH_2-**CH_2**-CH_2-CO).

IR (cm^{-1}): 3294 (Amide), 2932 (Ar), 2095 (N_3), 1642 (CO), 700 (CH_2).

Sodium bromide @dodecakis (1-((4-butanamide-*N*-(1-phenylpropyl))-*1H*-1,2,3-triazol-4-yl)methyl) bambus[6]uril 224



$C_{222}H_{276}BrN_{72}NaO_{24}$
M = 4440.02 g/mol

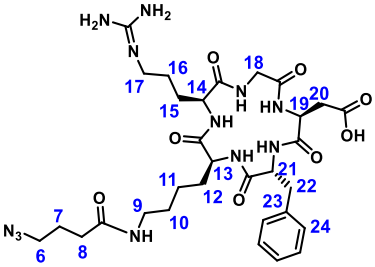
According to the **procedure B, 68** (12.1 mg, 7.11 µmol, 1 eq), azide **223** (28.0 mg, 0.11 mmol, 9 eq), sodium ascorbate (28.4 µL, 28.40 µmol, 2 eq) and $CuSO_4.5H_2O$ (14.2 µL, 14.22 µmol, 1 eq) were added. After purification **224** was obtained (20.5 mg, 65 %).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ *(ppm)* = 7.50 (s, 12H, N-CH=C-N), 7.21-7.08 (m, 60H, Ar), 6.87 (s, 12H, NH), 5.79 (m, 12H, CH), 4.89-4.56 (m, 36H, CH_2 bridge, CH_2), 4.18 (m, 24H, N-**CH_2**-$(CH_2)_2$-CO), 3.14 (m, 24H, NH-**CH_2**-$(CH_2)_2$-Ph), 2.53 (m, 24H, NH-$(CH_2)_2$-**CH_2**-Ph), 2.05 (m, 48H, N-$(CH_2)_2$-**CH_2**-CO, N-CH_2-**CH_2**-CH_2-CO), 1.71 (m, 24H, NH-CH_2-**CH_2**-CH_2-Ph).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ *(ppm)* = 171.7 (CO amide), 158.9 (CO), 144.8 (N-CH=**C**-N), 141.7 (C Ph), 128.5-128.4-126.1 (Ar), 123.4 (N-**CH**=C-N), 69.1 (CH), 49.7 (N-**CH_2**-$(CH_2)_2$-CO), 47.6 (CH_2 bridge), 39.3 (NH-**CH_2**-$(CH_2)_2$-Ph, CH_2), 33.3 (NH-$(CH_2)_2$-**CH_2**-Ph), 32.5 (N-$(CH_2)_2$-**CH_2**-CO), 31.2 (NH-CH_2-**CH_2**-CH_2-Ph), 25.9 (N-CH_2-**CH_2**-CH_2-CO).

HRMS (ESI+): m/z calculated for $[C_{222}H_{276}BrN_{72}NaO_{24}+4H]^{4+}$: 1084.5720 found 1084.5720.

4-azide butanamide-*N*-(1-cRGDfK) 225



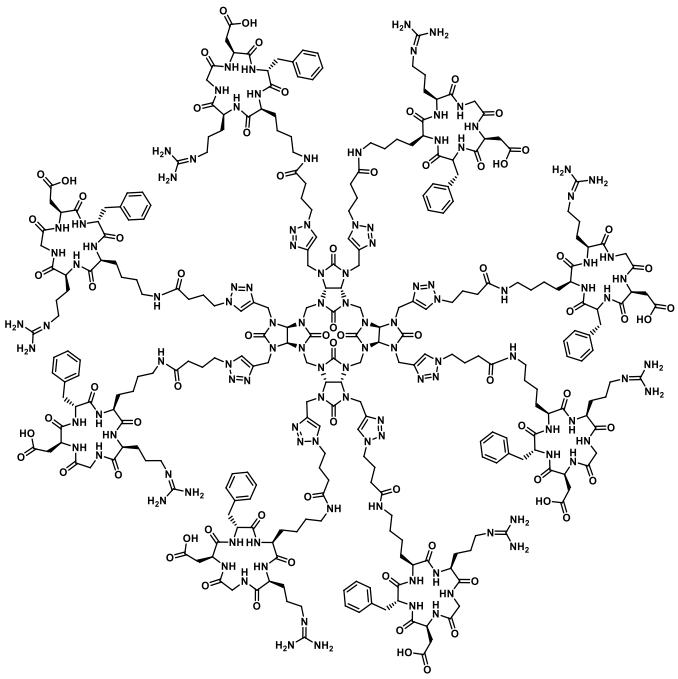
$C_{31}H_{46}N_{12}O_8$
M = 714.79 g/mol

To a solution of azide **222** (9.5 mg, 41.80 µmol, 1 eq) in DMF anhydrous (3 mL), c(RGDfK) (30.0 mg, 41.80 µmol, 1 eq) and DIPEA (14.2 µL, 83.60 µmol, 2 eq) in DMF anhydrous (3 mL) was added dropwise. The reaction was stirred at RT overnight. The reaction media was concentrated to afford **225** (8.9 mg, 70 %).

^{1}H NMR (400 MHz, D_2O/ACN 50/50): δ *(ppm)* = 7.61-7.49 (m, 5H, H24), 4.95 (t, *J* = 6.7 Hz, 1H, H21), 4.89-4.83 (m, 1H, H19), 4.61-4.57 (m, 1H, H14), 4.46 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H, H18), 4.15-4.11 (m, 1H, H13), 3.70 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H, H18), 3.61 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H, H6), 3.44-3.39 (m, 2H, H17), 3.33-3.22 (m, 4H, H9, H22), 3.02-2.94 (m, 1H, H20), 2.87-2.84 (m, 1H, H20), 2.54 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H, H8), 2.29 (dt, *J* = 2.5, 4.9 Hz, 2H, H15), 2.15-2.08 (m, 2H, H7), 1.93-1.84 (m, 2H, H16), 1.76-1.69 (m, 2H, H12), 1.63-1.56 (m, 2H, H10), 1.25-1.14 (m, 2H, H11).

MS (ESI-TOF, m/z): $[C_{31}H_{46}N_{12}O_8+H]^+$: 715.8 found 715.7.

Octakis (1-(c(RGDfK))-*1H*-1,2,3-triazol-4-yl)methyl) bambus[4]uril 226

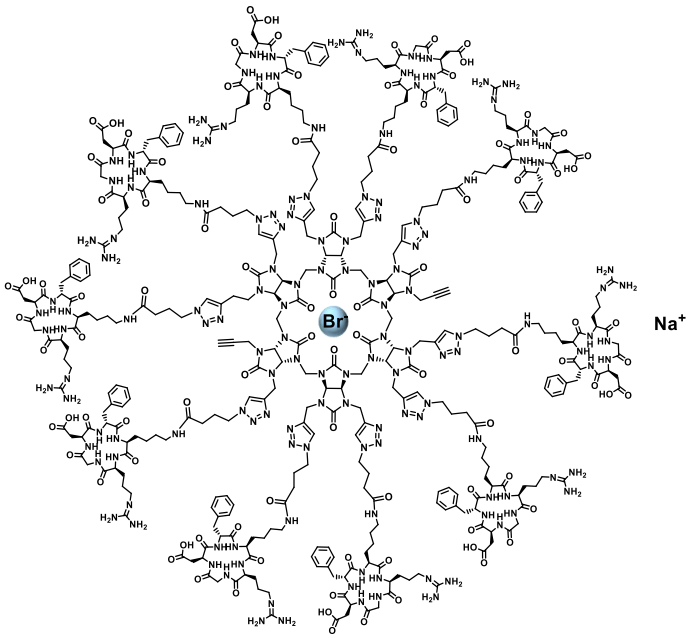


$C_{292}H_{408}N_{112}O_{72}$
M = 6639.19 g/mol

To a solution of **65** (1.9 mg, 2.02 µmol, 1 eq) and of azide **225** (13.0 mg, 18.19 µmol, 9 eq) in DMSO (0.5 mL) was added a solution of sodium ascorbate 1 M in water (4.0 µL, 4.04 µmol, 2 eq) and $CuSO_4.5H_2O$ 1 M in water (2.0 µL, 2.02 µmol, 1 eq) in H_2O/*t*BuOH/ACN (0.5/0.7/0.5 mL). The reaction was subjected to microwave radiations in a pressurized reactor, under magnetic stirring with P = 50 W, T = 80 °C for 9 h. The mixture was concentrated under reduced pressure, and then purified by HPLC to afford **226** (1.3 mg, 10 %).

MS (ESI-TOF, m/z): $[C_{292}H_{408}N_{112}O_{72}+8H]^{8+}$: 830.4 found 832.7.

Sodium bromide@decakis (1-(c(RGDfK*))-1H*-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)-di-propargyl bambus[6]uril 227



$C_{393}H_{558}BrN_{145}O_{92}$
M = 8865.61 g/mol

To a solution of **68** (2.2 mg, 1.30 µmol, 1 eq) in DCE (0.5 mL) and of azide **225** (13.0 mg, 18.19 µmol, 14 eq) was added a solution of sodium ascorbate 1 M in water (5.2 µL, 5.20 µmol, 4 eq) and $CuSO_4.5H_2O$ 1 M in water (2.6 µL, 2.60 µmol, 2 eq) in H_2O/*t*BuOH/ACN (0.5/0.7/0.5 mL). The reaction was subjected to microwave radiations in a pressurized reactor, under magnetic stirring with P = 50 W, T = 80 °C for 9 h. The mixture was concentrated under reduced pressure, and then purified by HPLC to afford **227** (1.6 mg, 12 %).

MS (ESI-TOF, m/z): $[C_{377}H_{522}N_{144}O_{92}+11H]^{11+}$: 777.2 found 777.7.

c) Titration through NMR spectroscopy

NMR titrations in DMSO-d_6 was performed on a Bruker Avance DRX400 spectrometer, operating at a frequency of 400.13 MHz for ^{1}H and equipped with an inverse broad band probehead with z-gradient. Experiments were recorded at 293.2K in NMR tubes. For each ^{1}H NMR spectra, 32 transients of 16384 data points were acquired after a 90° pulse, with a spectral width of 10 ppm, thus an acquisition time of 1.6 s, and a recycle delay of 8 s.

The 9.6 s repetition time is thus 8 times the longest longitudinal relaxation time of signals of interests, measured independently, ensuring the quantitative character of the spectra to more than 99.9%.

A diluted host solution of empty Propargyl$_{12}$BU[6] **71** (1 mM) was prepared in NMR tubes. Titrations were performed by successive addition of a concentrated (2 mM, 12 mM and 60 mM) solution of tetrabutylammonium iodide salt.

Tableau 23 : Volution of TBAI solution added for the complexation of bambusuril **71**

Entrée	[TBAI] (mM)	V (µL)	eq
1	2	5	0.09
2	2	5	0.18
3	2	5	0.27
4	2	10	0.44
5	12	5	1
6	12	10	2.1
7	60	5	4.8

d) Isothermal Titration Calorimetry Experiments

Thermodynamic measurements were performed using VP-ITC microcalorimeter (Microcal, GEHealthcare). Experiments were carried out in water and in solution of K_2HPO_4 (1.5 mM) in mili-Q water at 298.15 ± 0.1 K. Anion binding to BU was investigated via a classical isothermal titration experiments (10 µL additions) and a single injection method (SIM). Injection of solution of sodium iodide was added automatically to the BU solution present in the calorimeter cell while stirring at 307 rpm. Integrated heat effects were analyzed by non-linear regression using a single-site binding model (Microcal Origin 7). The experimental data fitted to a theorical titration curve yielded the association constant K_a, the enthalpy of binding $\Delta H°$ and the entropy $\Delta S°$. The free energy $\Delta G°$ was calculated from the equation: $\Delta G° = \Delta H° - T\Delta S°$, where T is the absolute temperature. The first smaller addition (2 µL), that was used to compensate for diffusion of guest from the injector during equilibration was discarded prior to data fitting.

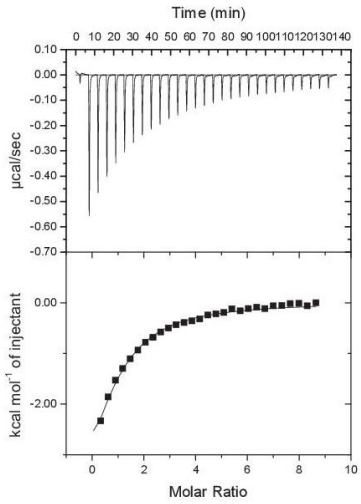


Figure 63 : Isothermal titration calorimetry of I^- binding to **BU 79**. Data were obtained from the sequential injections of 10µL of NaI (0.6 mM) to BU (0.015 mM).

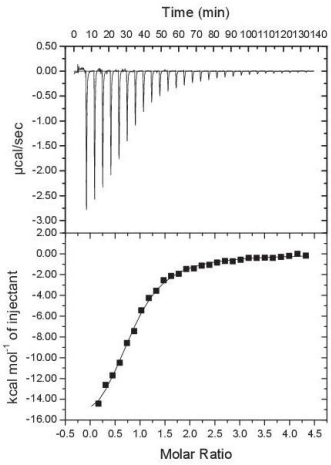


Figure 64 : Isothermal titration calorimetry of I^- binding to **BU 90**. Data were obtained from the sequential injections of 10µL of NaI (0.6 mM) to BU (0.03 mM).

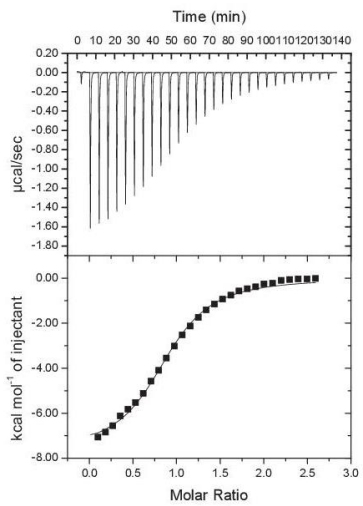


Figure 65 : Isothermal titration calorimetry of I^- binding to **BU 93**. Data were obtained from the sequential injections of 10µL of guest solution (0.6 mM) to BU (0.05 mM).

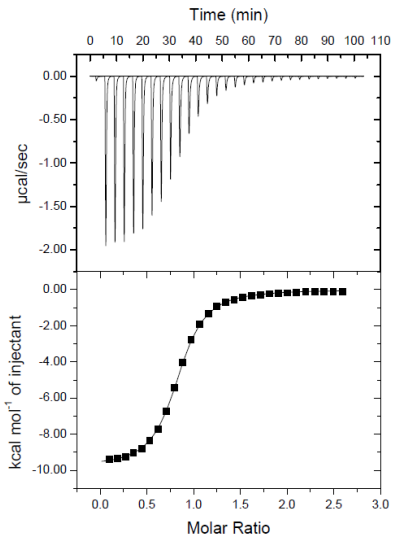


Figure 66 : Isothermal titration calorimetry of I^- binding to **BU 110**. Data were obtained from the sequential injections of 10µL of guest solution (0.6 mM) to BU (0.05 mM).

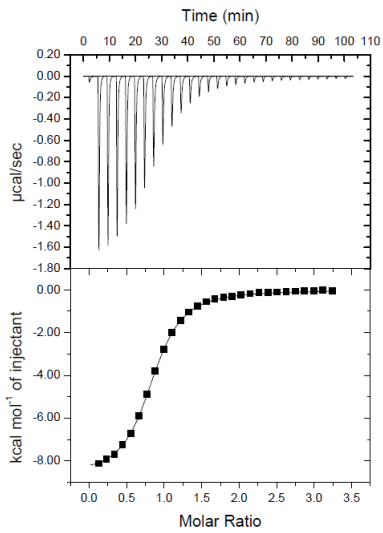


Figure 67 : Isothermal titration calorimetry of I^- binding to **BU 168**. Data were obtained from the sequential injections of 10µL of guest solution (0.6 mM) to BU (0.04 mM).

Tableau 24 : Thermodynamic parameters obtained for binding between BU[6] **79**, **90**, **93**, **110** and **168** and iodide determined in aqueous phosphate buffer and water by ITC at 25.85 °C.

Molecule	Solvant	ΔH (kJ/mol)	-TΔS (J/mol/deg)	ΔG (kJ/mol)
BU[6] **79**	K_2HPO_4 (1.5 mM) pH = 7.8	-25.84	-5.48	-25.98
BU[6] **90**	H_2O	-75.90	-151.14	-72.12
BU[6] **93**	H_2O	-32.16	-4.13	-32.06
BU[6] **110**	H_2O	-37.66	-23.39	-37.08
BU[6] **168**	H_2O	-33.47	-13.60	-33.13

e) Crystals structures

Crystallography Data Collection and Structure Determination

The data for compounds **68** and **67**·2Et$_2$O were collected at 150(2) K on a Nonius Kappa-CCD area detector diffractometer using graphite-monochromated Mo Kα radiation (λ = 0.71073 Å).[159] The crystals were introduced into glass capillaries with a protective coating of Paratone-N oil (Hampton Research). The unit cell parameters were determined from ten frames, then refined on all data. The data (combinations of φ- and ω-scans with a minimum redundancy of at least 4 for 90% of the reflections) were processed with HKL2000.[160] Absorption effects were corrected empirically with the program SCALEPACK.160 The structures were solved by intrinsic phasing with SHELXT and refined by full-matrix least-squares on F^2 with SHELXL-2014.[161,162]

[159] R. W. W. Hooft, COLLECT, Nonius BV, Delft, The Netherlands, **1998**

[160] Z. Otwinowski, W. Minor, *Methods Enzymol.*, **1997**, 276, 307

[161] G. M. Sheldrick, Acta Crystallographica Section A Foundations and Advances **2015**, 71, 3

[162] G. M. Sheldrick, Acta Crystallographica Section C Structural Chemistry **2015**, 71, 3

All non-hydrogen atoms were refined with anisotropic displacement parameters. The hydrogen atoms were introduced at calculated positions and they were treated as riding atoms with an isotropic displacement parameter equal to 1.2 times that of the parent atom (1.5 for CH_3, with optimized geometry). In **67**·2Et_2O, restraints on some bond lengths, angles and displacement parameters were applied for some atoms in the counter-ion and solvent molecules, which are possibly affected by unresolved disorder. Some voids in the lattice of **67**·2Et_2O likely indicate the presence of other, unresolved solvent molecules. The molecular plots were drawn with ORTEP-3.[163]

Crystal data for 68. $C_{82}H_{96}BrN_{25}O_{12}$, M = 1703.74, monoclinic, space group $C2/c$, a = 25.7303(12), b = 13.7910(6), c = 26.5805(10) Å, β = 110.176(3)°, V = 8853.2(7) Å^3, Z = 4, D_c = 1.278 g cm^{-3}, μ = 0.537 mm^{-1}, F(000) = 3576. Refinement of 545 parameters on 8381 independent reflections out of 116677 measured reflections (R_{int} = 0.024) led to R_1 = 0.051, wR_2 = 0.151, S = 1.046, $\Delta\rho_{max}$ = 0.33, $\Delta\rho_{min}$ = –0.64 e Å^{-3}.

Crystal data for 67·2Et$_2$O. $C_{90}H_{116}IN_{25}O_{14}$, M = 1898.97, monoclinic, space group $P2_1/n$, a = 14.3674(4), b = 28.2197(15), c = 24.7644(13) Å, β = 96.004(3)°, V = 9985.5(8) Å^3, Z = 4, D_c = 1.263 g cm^{-3}, μ = 0.392 mm^{-1}, F(000) = 3984. Refinement of 1182 parameters on 18939 independent reflections out of 301498 measured reflections (R_{int} = 0.041) led to R_1 = 0.067, wR_2 = 0.221, S = 1.075, $\Delta\rho_{max}$ = 0.98, $\Delta\rho_{min}$ = –0.68 e Å^{-3}.

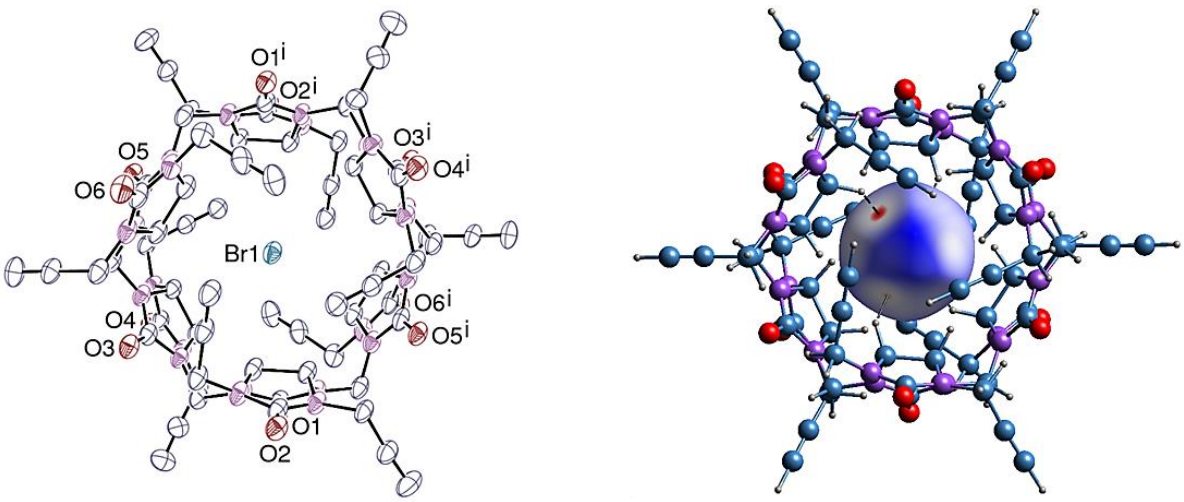


Figure 68 : Left: Crystal structure of **68**. Displacement ellipsoids are shown at the 30% probability level. The counterion and hydrogen atoms are omitted. Symmetry code: i = 1/2 – x, 1/2 – y, –z. Right: View of the Hirshfeld surface of the bromide anion, showing the CH···halide hydrogen bonding interactions with methine groups of BU[6] (dashed lines).

[163] L. J. Farrugia, *J. Appl. Crystallogr.*, **2012**, 45, 849

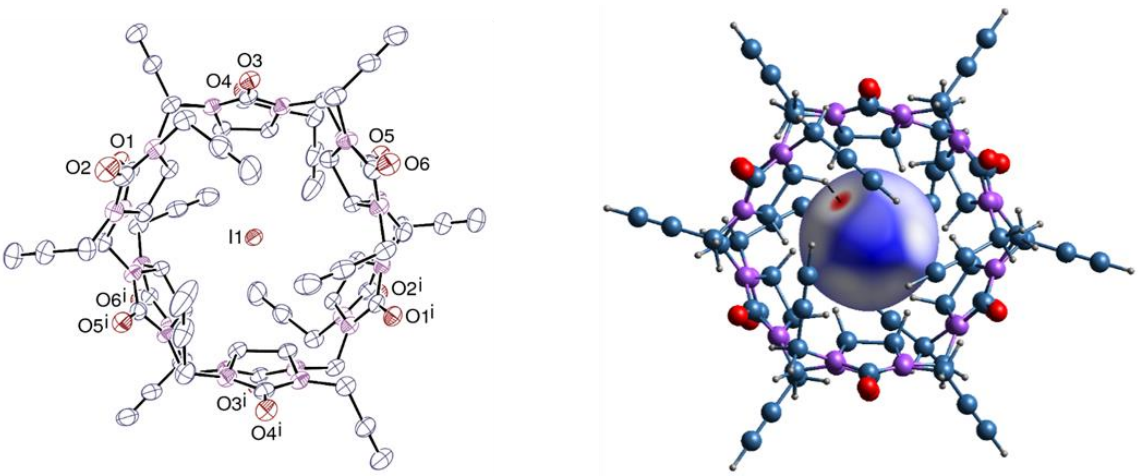


Figure 69 : Left: View of one of the two independent molecules in the crystal structure of **67**·2Et$_2$O. Displacement ellipsoids are shown at the 30% probability level. The counterion, solvent molecules and hydrogen atoms are omitted. Symmetry code: i = 1 – *x*, 1 – *y*, 2 – *z*. Right: View of the Hirshfeld surface of the iodide anion, showing the CH···halide hydrogen bonding interactions with methine groups of BU[6] (dashed lines).

f) Biological assays

Hemagglutination inhibition assay:

The bacteria of E.coli UTI89 engineered for continuous type-1 fimbriation was cultured statically at 37 ℃ for 24 h in LB medium and analyzed for hemagglutination of guinea pig red blood cells (Harlan Laboratories). Bacteria were washed / centrifuged 3 times in ice cold PBS (17 mM KH2PO4, 150 mM NaCl, PH 7.4). PBS was used for all dilutions. Hemagglutination is performed on 96-well round-bottom microtiter plates. The hemagglutination unit was determined by a sequential 2-fold dilution in PBS of the bacteria in a volume of 25 µL. Well 1 is a negative control without bacteria but 25 µL PBS and 50 µL 5 % RBCs were added to a final 75µL volume. Plates were kept at 4 ℃ for 1 hour, the titer was determined as the minimum concentration of bacteria required to agglutinate the RBCs. The hemagglutination inhibition assays are accomplished by employing a constant RBCs and bacteria concentration. A 2-fold dilution series of the inhibitory compounds was performed in 25 µL PBS. Instead, in well 1 only 25 µL PBS was added as a negative control. 25 µL of the bacterial solution and 50 µL of 5 % RBCs were added to reach a final volume of 100 RBCs. The plates was left at 4 ℃ for 1 hour before readout. The initial concentration for all the compounds was 500 µM.

Inhibition of α-mannosidase Jack bean:

The *p*-nitrophenyl-α-D-mannopyranoside and α-mannosidase (EC 3.2.1.24, from jack bean, K_m = 2.0 mM pH 5.5) were purchased from Sigma–Aldrich. The release of *p*-nitrophenol was measured continuously at 385 nm to determine initial velocities. All kinetics were performed at 25 °C and started by substrate addition in a 1 mL assay medium (acetate buffer, 0.2 M, pH = 5) containing α-mannosidase (5 mU), substrate (varying concentration from K_m/8 to 2K_m value) in presence or absence of various concentrations of inhibitor. As the inhibitors are only partially soluble in water, they were dissolved in DMSO for concentrated mother solutions and DMSO/buffer for diluted solutions with a final DMSO concentration under 2.5% in all vials. Previously, the stability of the enzyme in presence of various concentrations of DMSO was controlled and the enzyme activity was unaffected.

The K_i value and enzyme inhibition mode were determined from the slope of Lineweaver-Burk plots and double reciprocal analysis using a Microsoft Office Excel 2003 program. Inhibition was competitive in all cases against Jack bean α-mannosidase.

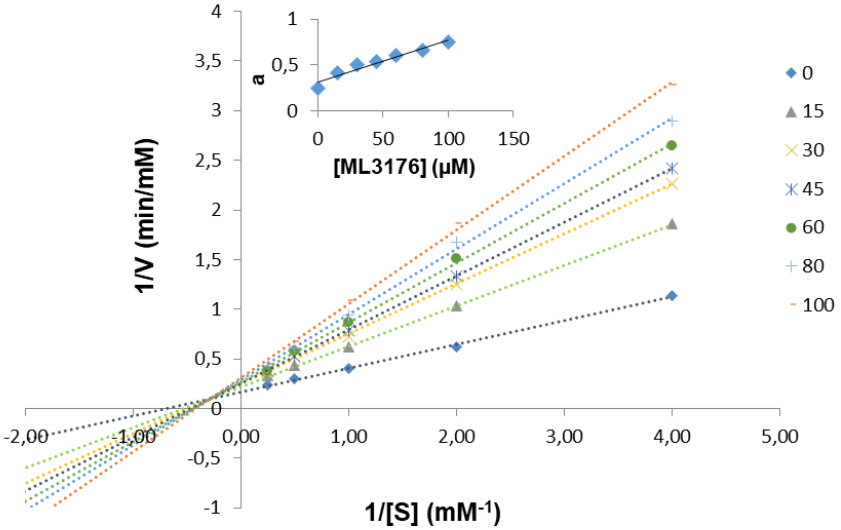


Figure 70 : Lineweaver-Burk Plot for K_i determination (68.2 µM) of **168** against α-mannosidase Jack bean (pH 5.5)

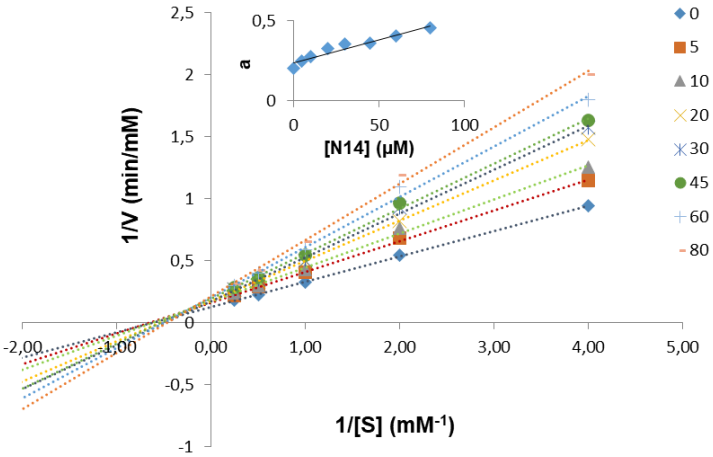


Figure 71 : Lineweaver-Burk Plot for K_i determination (85.6 µM) of **169** against α-mannosidase Jack bean (pH 5.5)

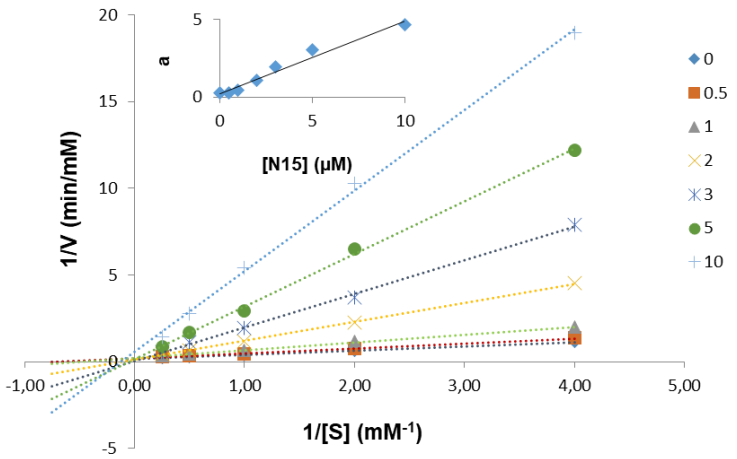


Figure 72 : Lineweaver-Burk Plot for K_i determination (0.48 µM) of **173** against α-mannosidase Jack bean (pH 5.5)

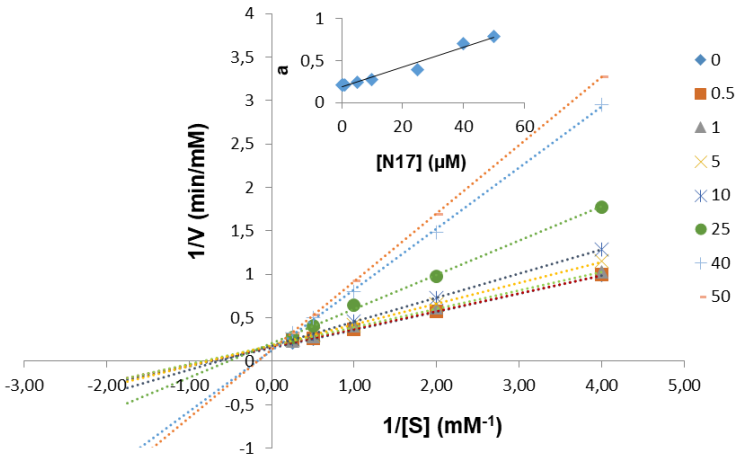


Figure 73 : Lineweaver-Burk Plot for K_i determination (15.6 nM) of **175** against α-mannosidase Jack bean (pH 5.5)

Références bibliographiques

Références bibliographiques

1. J.-M. Lehn, *Chem. Soc. Rev.* **2017**, *46*, 2378–2379
2. J.-P. Sauvage, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, 56, 11080-11093
3. I. V. Kolesnichenko, E. V. Anslyn, *Chem. Soc. Rev.* **2017**, *46*, 2385-2390
4. a) S. B. Nimse, T. Kim, *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 366-386; b) G. W. Gokel, W. M. Leevy, M. E. Weber, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2723-2750; c) M. V. Rekharsky, Y. Inoue, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 813-826; d) K. I. Assaf, W. M. Nau, *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 394-418
5. J. Svec, M. Necas, V. Šindelář, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 2378-2381
6. J. Mohanty, in *Encyclopedia of Polymer Science and Technology*, John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, NJ, USA, **2015**, pp. 1–31
7. V. Havel, J. Svec, M. Wimmerova, M. Dusek, M. Pojarova, V. Šindelář, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4000-4003
8. a) A. Šlampová, V. Šindelář, P. Kubáň, *Anal. Chim. Acta* **2017**, *950*, 49–56; b) C. Lang, A. Mohite, X. Deng, F. Yang, Z. Dong, J. Xu, J. Liu, E. Keinan, O. Reany, *Chem. Communi.* **2017**, *53*, 7557–7560
9. R. F. Service, *Science* **2005**, *309*, 95-95
10. J.-M. Lehn, *Pure* and *Applied Chemistry* **1978**, 27, 871-892
11. J.-M. Lehn, *Science* **1985**, *227*, 849-856
12. a) D. Sluysmans, J. F. Stoddart, *Proc. Natl. Acad. Sci.* USA **2018**, *115*, 9359-9361; b) R. Eelkema, M. M. Pollard, J. Vicario, N. Katsonis, B. S. Ramon, C. W. M. Bastiaansen, D. J. Broer, B. L. Feringa, *Nature* **2006**, *440*, 163-163
13. B. Dietrich, J. M. Lehn, J. P. Sauvage, *Tetrahedron Lett.* **1969**, *10*, 2885-2892
14. N. Jose, S. Sengupta, J. K. Basu, *J. Mol. Catal. A: Chemical* **2009**, *309*, 153-158
15. a) F. M. Raymo, J. F. Stoddart, *Cambridge University Press* **2001**, 332-362; b) J. Frey, T. Kraus, V. Heitz, J.-P. Sauvage, *Chem. Commun.* **2005**, 5310-5312
16. E. Ellis, S. Moorthy, W.-I. K. Chio, T.-C. Lee, *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 4075-4090
17. a) D. J. Cram, S. Karbach, Y. H. Kim, L. Baczynskyj, G. W. Kallemeyn, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 2575-2576; b) J. Canceill, L. Lacombe, A. Collet, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 6993-6996
18. a) R. Warmuth, J. Yoon, *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 95-105; b) J. Yoon, C. B. Knobler, E. F. Maverick, D. J. Cram, *Chem. Commun.* **1997**, 1303-1304
19. D. J. Cram, M. E. Tanner, C. B. Knobler, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7717-7727
20. A. Collet, *Tetrahedron* **1987**, *43*, 5725-5759
21. C. E. O. Roesky, E. Weber, T. Rambusch, H. Stephan, K. Gloe, M. Czugler, *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 1104–1112
22. T. Brotin, J.-P. Dutasta, *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 88-130
23. a) L. Garel, J.-P. Dutasta, A. Collet, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1993**, 32, 1169-1171; b) T. Traoré, L. Delacour, S. Garcia-Argote, P. Berthault, J.-C. Cintrat, B. Rousseau, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 960–962
24. a) L. Delacour, N. Kotera, T. Traoré, S. Garcia-Argote, C. Puente, F. Leteurtre, E. Gravel, N. Tassali, C. Boutin, E. Léonce, Y. Boulard, P. Berthault, B. Rousseau, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 6089–6093; b) E. Dubost, N. Kotera, S. Garcia-Argote, Y. Boulard, E. Léonce, C. Boutin, P. Berthault, C. Dugave, B. Rousseau, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2866–2868
25. a) N. Branda, R. Wyler, J. Rebek, *Science* **1994**, *263*, 1267-1268; b) F. Hof, L. C. Palmer, J. Rebek, *J. Chem. Educ.* **2001**, *78*, 1519-1521
26. a) X. Garcías, J. Rebek, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, 35, 1225; b) T. Szabo, G. Hilmersson, J. Rebek, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 6193
27. M. P. Schneider, Chemical Probes in Biology Science at the Interface of Chemistry, Biology and Medicine, Springer Netherlands, Dordrecht, **2004**
28. M. L. Gening, D. V. Titov, S. Cecioni, A. Audfray, A. G. Gerbst, Y. E. Tsvetkov, V. B. Krylov, A. Imberty, N. E. Nifantiev, S. Vidal, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 9272–9285
29. a) L. Kiessling, J. E. Gestwicki, L. E. Strong, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2000**, *4*, 696-703; b) C. R. Bertozzi, L. L. Kiessling, *Science* **2001**, *291*, 2357-2364; c) V. M. Krishnamurthy, L. A. Estroff, G. M. Whitesides, in *Methods and Principles in Medicinal Chemistry* (Eds.: W. Jahnke, D.A. Erlanson), Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, FRG, **2006**, pp. 11

30. a) J. E. Gestwicki, C. W. Cairo, L. E. Strong, K. A. Oetjen, L. L. Kiessling, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 14922-14933; b) Y. M. Chabre, R. Roy, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.*, Elsevier, **2010**, pp. 165
31. D. Deniaud, K. Julienne, S. G. Gouin, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 966-979
32. a) D. Pagé, R. Roy, *Bioconjugate Chem.* **1997**, *8*, 714-723; b) K. C. Tjandra, P. Thordarson, *Bioconjugate Chem.* **2019**, *30*, 503-514
33. D. A. Tomalia, H. Baker, J. Dewald, M. Hall, G. Kallos, S. Martin, J. Roeck, J. Ryder, P. Smith, *Macromol.***1989**, *19*, 2466-2468
34. a) A. Archut, F. Vögtle, *Chem. Soc. Rev.* **1998**, *27*, 233-240; b) V. Leiro, S. Duque Santos, C. D. F. Lopes, A. Paula Pêgo, *Adv. Funct. Mater.* **2018**, *28*, 1700313-1700333
35. K. H. Schlick, R. A. Udelhoven, G. C. Strohmeyer, M. J. Cloninger, *Mol. Pharm.* **2005**, *2*, 295-301
36. Y. Yang, S. Sunoqrot, C. Stowell, J. Ji, C.-W. Lee, J. W. Kim, S. A. Khan, S. Hong, *Biomacromol.* **2012**, *13*, 2154-2162
37. I. Bossu, M. Šulc, K. Křenek, E. Dufour, J. Garcia, N. Berthet, P. Dumy, V. Křen, O. Renaudet, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 1948–1959
38. a) P. Dumy, I. M. Eggleston, S. Cervigni, U. Sila, X. Sun, M. Mutter, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 1255–1258; b) O. Renaudet, P. Dumy, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, 15, 3619-3622
39. a) D. Boturyn, J.-L. Coll, E. Garanger, M.-C. Favrot, P. Dumy, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5730–5739; b) Y.-X. Chen, L. Zhao, Z.-P. Huang, Y.-F. Zhao, Y.-M. Li, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 3775-3578
40. a) J. Razkin, V. Josserand, D. Boturyn, Z. Jin, P. Dumy, M. Favrot, J.-L. Coll, I. Texier, *ChemMedChem* **2006**, *1*, 1069-1072; b) D. Boturyn, E. Defrancq, G. T. Dolphin, J. Garcia, P. Labbe, O. Renaudet, P. Dumy, *J. Pept. Sci.* **2008**, *14*, 224-240
41. O. Renaudet, P. Dumy, *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 2628-2636
42. a) R. N. Zuckermann, J. M. Kerr, S. B. H. Kent, W. H. Moos, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 10646–10647; b) M. L. Lepage, A. Meli, A. Bodlenner, C. Tarnus, F. De Riccardis, I. Izzo, P. Compain, *Beilstein J. Org. Chem.* **2014**, *10*, 1406-1412
43. C. Tran, S. Ouk, N. J. Clegg, Y. Chen, P. A. Watson, V. Arora, J. Wongvipat, P. M. Smith-Jones, D. Yoo, A. Kwon, et al., *Science* **2009**, *324*, 787-790
44. M. L. Lepage, J. P. Schneider, A. Bodlenner, A. Meli, F. De Riccardis, M. Schmitt, C. Tarnus, N.-T. Nguyen-Huynh, Y.-N. Francois, E. Leize-Wagner, C. Birck, A. Cousido-Siah, A. Podjarny, I. Izzo, P. Compain, *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 5151-5155
45. H. W. Kroto, J. R. Heath, S. C. O'Brien, R. F. Curl, R. E. Smalley, *Nature* **1985**, *318*, 162-163
46. a) M. Brettreich, A. Hirsch, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2731-2734; b) J. Iehl, R. Pereira de Freitas, B. Delavaux-Nicot, J.-F. Nierengarten, *Chem. Commun.* **2008**, 2450-2452; c) J.-F. Nierengarten, J. Iehl, V. Oerthel, M. Holler, B. M. Illescas, A. Muñoz, N. Martín, J. Rojo, M. Sánchez-Navarro, S. Cecioni, S. Vidal, K. Buffet, M. Durka, S. P. Vincent, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 3860-3862; d) I. Nierengarten, J.-F. Nierengarten, *Chem. Asian J.* **2014**, *9*, 1436-14444
47. a) J.-F. Nierengarten, J. P. Schneider, T. M. N. Trinh, A. Joosten, M. Holler, M. L. Lepage, A. Bodlenner, M. I. García-Moreno, C. Ortiz Mellet, P. Compain, *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 2483–2492; b) M. Durka, K. Buffet, J. Iehl, M. Holler, J.-F. Nierengarten, S. P. Vincent, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 641-651
48. a) R. Duncan, *Nat. Rev. Drug Discovery* **2003**, 2, 347-360; b) N. Jayaraman, K. Maiti, K. Naresh, *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 4640-4656; c) M. Marradi, F. Chiodo, I. García, S. Penadés, Chem. Soc. Rev. **2013**, 42, 4728-4745; d) C. D. Fahrenholtz, M. Hadimani, S. B. King, S. V. Torti, R. Singh, Nanomedicine **2015**, 10, 2481–2497
49. a) G. Crini, *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 10940-10975; b) E. M. M. Del Valle, *Process Biochem.* **2004**, *39*, 1033-1046
50. J. Szetli, *TIBTRCH* **1989**, 171-174
51. D. A. Fulton, J. F. Stoddart, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1113-1116
52. a) E. Schneiderman, A. M. Stalcup, J. Chromatogr. B **2000**, 745, 83-102; b) F. Quaglia, L. Ostacolo, A. Mazzaglia, V. Villari, D. Zaccaria, M. T. Sciortino, *Biomaterials* **2009**, *30*, 374–382; c) M. V. Rekharsky, Y. Inoue, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 813-826
53. a) S. D. Eastburn, B. Y. Tao, *Biotech. Adv.* **1994**, *12*, 325-339; b) H.-J. Buschmann, E. Schollmeyer, *J. Cosmet. Sci.* **2002**, *53*, 185-191
54. a) T. Irie, K. Uekama, *Adv. Drug Delivery Rev.* **1999**, 36, 101-123; b) M. E. Davis, M. E. Brewster, *Nat. Rev. Drug Discovery* **2004**, *3*, 1023-1035

55. C. D. Gutsche, B. Dhawan, K. H. No, R. Muthukrishnan, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 3782-3792
56. a) C. D. Gutsche, M. Iqbal, *Org. Synth.* **1993**, *8*, 75-77; b) C. D. Gutsche, B. Dhawan, M. Leonis, D. Stewart, *Org. Synth.* **1993**, *8*, 77-80; c) J. H. Munch, C. D. Gutsche, *Org. Synth.* **1993**, *8*, 80-83
57. a) B. C. Hamann, K. D. Shimizu, J. Rebek, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, *35*, 1326-1329; b) H. J. Kim, M. H. Lee, L. Mutihac, J. Vicens, J. S. Kim, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 1173-1190
58. a) L. Baldini, A. Casnati, F. Sansone, R. Ungaro, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 254-266; b) Y. K. Agrawal, J. P. Pancholi, J. M. Vyas, *J. Sci. Ind. Res.* **2009**, *68*, 745-768; c) A. Dondoni, A. Marra, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 6339-6345
59. a) S. B. Nimse, T. Kim, *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 366-386; b) T. Oshima, H. Higuchi, K. Ohto, K. Inoue, M. Goto, *Langmuir.* **2005**, *21*, 7280-7284; c) K. Ohto, *Solvent Extr. Res. Dev.* **2010**, 17, 1-18
60. W. A. Freeman, W. L. Mock, N.-Y. Shih, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 7367
61. a) J. Kim, I.-S. Jung, S.-Y. Kim, E. Lee, J.-K. Kang, S. Sakamoto, K. Yamaguchi, K. Kim, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 540-541; b) A. Day, A. P. Arnold, R. J. Blanch, B. Snushall, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 8094-81100
62. a) S. Y. Jon, N. Selvapalam, D. H. Oh, J.-K. Kang, S.-Y. Kim, Y. J. Jeon, J. W. Lee, K. Kim, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 10186-10187; b) N. Zhao, G. O. Lloyd, O. A. Scherman, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 3070-3072
63. a) J. Zhao, H.-J. Kim, J. Oh, S.-Y. Kim, J. W. Lee, S. Sakamoto, K. Yamaguchi, K. Kim, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 4233-4235; b) V. Lewin, J. Rivollier, S. Coudert, D.-A. Buisson, D. Baumann, B. Rousseau, F.-X. Legrand, H. Kouřilová, P. Berthault, J.-P. Dognon, et al., *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, *2013*, 3857-3865
64. S. J. Barrow, S. Kasera, M. J. Rowland, J. del Barrio, O. A. Scherman, *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 12320-12406
65. a) V. D. Uzunova, C. Cullinane, K. Brix, W. M. Nau, A. I. Day, *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 2037-2042; b) H. Isobe, S. Sato, J. W. Lee, H.-J. Kim, K. Kim, E. Nakamura, *Chem. Commun*. **2005**, 1549-1551; c) H.-J. Buschmann, E. Schollmeyer, L. Mutihac, *Thermochim. Acta* **2003**, *399*, 203–208
66. a) J. M. Chinai, A. B. Taylor, L. M. Ryno, N. D. Hargreaves, C. A. Morris, P. J. Hart, A. R. Urbach, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 8810-8813; b) S. Walker, R. Oun, F. J. McInnes, N. J. Wheate, *Isr. J. Chem.* **2011**, *51*, 616-624; c) O. V. de Oliveira, G. de C. Costa, L. T. Costa, *J. Physi. Chem. B* **2018**, *122*, 12107-12113; d) B. S. Kim, Y. H. Ko, Y. Kim, H. J. Lee, N. Selvapalam, H. C. Lee, K. Kim, *Chem. Commun.* **2008**, 2756-2758; e) H.-K. Lee, K. M. Park, Y. J. Jeon, D. Kim, D. H. Oh, H. S. Kim, C. K. Park, K. Kim, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 5006–5007
67. Y. Miyahara, K. Goto, M. Oka, T. Inazu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5019-5022
68. a) S. S. Zhu, H. Staats, K. Brandhorst, J. Grunenberg, F. Gruppi, E. Dalcanale, A. Lützen, K. Rissanen, C. A. Schalley, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 788-792; b) C. A. Ilioudis, D. A. Tocher, J. W. Steed, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 12395-12402
69. J. Svec, M. Dusek, K. Fejfarova, P. Stacko, P. Klán, A. E. Kaifer, W. Li, E. Hudeckova, V. Šindelář, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 5605-5612
70. V. Havel, J. Svec, M. Wimmerova, M. Dusek, M. Pojarova, V. Šindelář, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4000-4003
71. H. Valkenier, O. Akrawi, P. Jurček, K. Sleziaková, T. Lízal, K. Bartik, V. Šindelář, *Chem* **2018**, *5*, 429-444
72. M. A. Yawer, V. Havel, V. Šindelář, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 276-279
73. V. Havel, M. Babiak, V. Šindelář, *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 8963-8968
74. a) F. Hamada, S. G. Bott, G. W. Orr, A. W. Coleman, H. Zhang, J. L. Atwood, *J. Inclusion Phenom. Mol. Recognit. Chem.* **1990**, *9*, 195-206; b) M. T. Rojas, R. Koeniger, J. F. Stoddart, A. E. Kaifer, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 336-343
75. M. Singh, E. Solel, E. Keinan, O. Reany, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 536-540
76. E. Solel, M. Singh, O. Reany, E. Keinan, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2016**, *18*, 13180-13185
77. M. Singh, E. Solel, E. Keinan, O. Reany, *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 8848-8854
78. L. A. Nguyen, H. He, C. Pham-Huy, *Int. J. Biomed. Sci.* **2006**, *2*, 85-100
79. J. Sokolov, V. Šindelář, *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 15482-15485
80. M. A. Martínez-Aguirre, A. K. Yatsimirsky, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 4985-4993
81. a) C. Jin, M. Zhang, C. Deng, Y. Guan, J. Gong, D. Zhu, Y. Pan, J. Jiang, L. Wang, *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 796-801; b) P. A. Gale, J. L. Sessler, V. Král, V. Lynch, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 5140-5141
82. K.-C. Chang, T. Minami, P. Koutnik, P. Y. Savechenkov, Y. Liu, P. Anzenbacher, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 1520-1525

83. a) Y. Li, A. H. Flood, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 2649-2652; b) Y. Li, A. H. Flood, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 12111-12122; c) B. Qiao, Joseph. R. Anderson, M. Pink, A. H. Flood, *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 8683-8686; d) M. Lisbjerg, B. E. Nielsen, B. O. Milhøj, S. P. A. Sauer, M. Pittelkow, *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 369-373
84. a) M. Urhan, S. Dadparvar, A. Mavi, M. Houseni, W. Chamroonrat, A. Alavi, S. J. Mandel, *Eu. J. Nucl. Med. Mol. Imaging,* **2007**, *34*, 1012-1017; b) M. Ruhlmann, W. Jentzen, V. Ruhlmann, C. Pettinato, G. Rossi, I. Binse, A. Bockisch, S. Rosenbaum-Krumme, *J. Nucl. Med.* **2016**, *57*, 1339-1342; c) G. Yin, B. Zeng, Z. Peng, Y. Liu, L. Sun, C. Liu, *Oncol. Rep.* **2018**, *39*, 1215-1226
85. a) H. Kim, J. Kang, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 5443-5445; b) Z. Rodriguez-Docampo, S. I. Pascu, S. Kubik, S. Otto, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 11206-11210; c) N. Singh, H. J. Jung, D. O. Jang, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 71-74; d) J. S. Kim, S. Y. Park, S. H. Kim, P. Thuéry, R. Souane, S. E. Matthews, J. Vicens**,** *Bull. Kor. Chem. Soc*. **2010**, *31*, 624-629
86. a) D. Y. Lee, N. Singh, M. J. Kim, D. O. Jang, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3024-3027; b) H.-J. Cheng, H. Yan, Y.-L. Sun, C.-Y. Lu, T.-Y. Huang, S.-J. Chen, C.-H. Hu, Y.-Y. Wu, A.-T. Wu, *Analyst* **2012**, *137*, 571-574; c) H. Gregolińska, M. Majewski, P. J. Chmielewski, J. Gregoliński, A. Chien, J. Zhou, Y.-L. Wu, Y. J. Bae, M. R. Wasielewski, P. M. Zimmerman, M. Stepien, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 14474-14480
87. V. Havel, V. Sindelar, *ChemPlusChem* **2015**, *80*, 1601-1606
88. a) M. A. Palacios, R. Nishiyabu, M. Marquez, P. Anzenbacher, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 7538-7544; b) Y. Liu, M. A. Palacios, P. Anzenbacher, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 1860-1862; c) Y. Liu, T. Minami, R. Nishiyabu, Z. Wang, P. Anzenbacher, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 7705-7712
89. V. Havel, M. A. Yawer, V. Šindelář, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 4666-4669
90. E. Torti, V. Havel, M. A. Yawer, L. Ludvíková, M. Babiak, P. Klán, V. Šindelář, *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 16768-16772
91. a) N. Prevarskaya, R. Skryma, G. Bidaux, M. Flourakis, Y. Shuba, *Cell Death & Differentiation* **2007**, *14*, 1295-1304; b) F. Lang, E. K. Hoffmann, in *Comprehensive Physiology* (Ed.: R. Terjung), John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, NJ, USA, **2012**, p. c110046
92. J. Rivollier, P. Thuéry, M.-P. Heck, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 480-483
93. D. Azazna, M. Lafosse, J. Rivollier, J. Wang, I. B. Cheikh, M. Meyer, P. Thuéry, J.-P. Dognon, G. Huber, M.-P. Heck, *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 10793-10801
94. V. Havel, T. Sadilová, V. Šindelář, *ACS Omega* **2018**, *3*, 4657-4663
95. R. Huisgen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1963**, 2, 633-645
96. a) V. V. Rostovtsev, L. G. Green, V. V. Fokin, K. B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2596-2599; b) C. W. Tornøe, C. Christensen, M. Meldal, J. Org. Chem. 2002, 67, 3057–3064
97. H. C. Kolb, M. G. Finn, K. B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2004-2021
98. a) F. Himo, T. Lovell, R. Hilgraf, V. V. Rostovtsev, L. Noodleman, K. B. Sharpless, V. V. Fokin, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 210-216; b) b) L. Jin, D. R. Tolentino, M. Melaimi, G. Bertrand, *Sci. Adv.* **2015**, *1*, e1500304
99. B. E. Gryder, M. J. Akbashev, M. K. Rood, E. D. Raftery, W. M. Meyers, P. Dillard, S. Khan, A. K. Oyelere, *ACS Chem. Biol.* **2013**, *8*, 2550-2560
100. A. de la Hoz, A. Díaz-Ortis, A. Moreno, F. Langa, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, *2000*, 3659–3673
101. K. Sun, C. Xiao, C. Liu, W. Fu, Z. Wang, Z. Li, *Langmuir* **2014**, *30*, 11040-11045
102. a) P. Quagliotto, G. Viscardi, C. Barolo, D. D'Angelo, E. Barni, C. Compari, E. Duce, E. Fisicaro, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 9857-9866; b) S. M. Paterson, J. Clark, K. A. Stubbs, T. V. Chirila, M. V. Baker, *J. Polym. Sci. A Polym. Chem.* **2011**, *49*, 4312-4315
103. A. Varki, *Glycobiol.* **1993**, *3*, 97–130
104. A. Imberty, A. Varrot, *Curr. Opin. Struct. Biol.* **2008**, *18*, 567–576
105. a) B. Foxman, *Infectious Dis. Clinics North America* **2014**, 28, 1-13; b) V. Smelov, K. Naber, T. E. Bjerklund Johansen, *Eur. Urology Suppl.* **2016**, *15*, 71-80
106. M. E. Terlizzi, G. Gribaudo, M. E. Maffei, *Front. Microbiol.* **2017**, *8*, 1566-1589
107. a) M. Grabe, R. Bartoletti, T. E. Bjerklund Johansen, T. Cai, M. Çek, B. Köves, K. G. Naber, R. S. Pickard, P. Tenke, F. Wagenlehner, B. Wult, *Eur. Assoc. Urology*, **2015**; b) S. E. Giancola, M. V. Mahoney, M. D. Hogan, B. R. Raux, C. McCoy, E. B. Hirsch, *Chemother.* **2017**, *62*, 100-104
108. C. Spaulding, S. Hultgren, *Pathogens* **2016**, *5*, 30-48

109. V. Tchesnokova, P. Aprikian, D. Kisiela, S. Gowey, N. Korotkova, W. Thomas, E. Sokurenko, *Infection and Immunity* **2011**, *79*, 3895–3904
110. D. A. Rasko, V. Sperandio, *Nat. Rev. Drug Discovery* **2010**, *9*, 117-128
111. C.-S. Hung, J. Bouckaert, D. Hung, J. Pinkner, C. Widberg, A. DeFusco, C. G. Auguste, R. Strouse, S. Langermann, G. Waksman, S. J. Hultgren, *Mol. Microbiol.* **2002**, *44*, 903-915
112. N. Firon, S. Ashkenazi, D. Mirelman, I. Ofek, N. Sharon, *Infect. Immun.* **1987**, *55*, 472-476
113. J. Bouckaert, J. Berglund, M. Schembri, E. De Genst, L. Cools, M. Wuhrer, C.-S. Hung, J. Pinkner, R. Slättegård, A. Zavialov, D. Choudhury, S. Langermann, S. J. Hultgren, L. Wyns, P. Klemm, S. Oscarson, S. D. knight, H. De Greve, *Mol. Microbiol.* **2004**, *55*, 441-455
114. O. Sperling, A. Fuchs, T. K. Lindhorst, *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 3913-3922
115. T. Klein, D. Abgottspon, M. Wittwer, S. Rabbani, J. Herold, X. Jiang, S. Kleeb, C. Lüthi, M. Scharenberg, J. Bezençon, et al., *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 8627–8641
116. a) S. Cecioni, A. Imberty, S. Vidal, *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 525–561; b) L. K. Mydock-McGrane, T. J. Hannan, J. W. Janetka, *Expert Opin. Drug Discovery* **2017**, *12*, 711–731
117 B. König, T. Fricke, A. WaBmann, U. Krallmann-Wenzel, T. K. Lindhorst, Tetrahedron Lett. 1998, 39, 2307-2310
118 a) S. G. Gouin, A. Wellens, J. Bouckaert, J. Kovensky, *ChemMedChem* **2009**, *4*, 749–755; b) M. Almant, V. Moreau, J. Kovensky, J. Bouckaert, S. G. Gouin, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 10029–10038
119 a) I. Nierengarten, K. Buffet, M. Holler, S. P. Vincent, J.-F. Nierengarten, *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 2398–2402; b) M. Durka, K. Buffet, J. Iehl, M. Holler, J.-F. Nierengarten, J. Taganna, J. Bouckaert, S. P. Vincent, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 1321–1323; c) A. Papadopoulos, T. C. Shiao, R. Roy, *Mol. Pharm.* **2012**, *9*, 394–403
120. A. Le Roux, S. Meunier, T. Le Gall, J.-M. Denis, P. Bischoff, A. Wagner, *ChemMedChem* **2011**, *6*, 561–569
121. J. A. Himanen, P. M. Pihko, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, *2012*, 3765–3780
122. Y. Gao, C. He, F.-L. Qing, *J. Polym. Sci. A Polym. Chem.* **2011**, *49*, 5152–5161
123. T. Sato, K. Sugimoto, A. Inoue, S. Okudaira, J. Aoki, H. Tokuyama, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 4323–4326
124. K. Murai, N. Shimizu, H. Fujioka, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 12530–12533
125. J. Chen, J.-H. Lin, J.-C. Xiao, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 3061–3064
126. N. F. Brás, N. M. Cerqueira, M. J. Ramos, P. A. Fernandes, *Expert Opin. Ther. Patents* **2014**, *24*, 857–874
127. M. Bols, *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 1–8
128. S. Inouye, T. Tsuroka, T. Nida, J. Antibiot. **1966**, 19, 288-292
129. P. Compain, O. R. Martin, Iminosugars: From Synthesis to Therapeutic Applications, John Wiley & Sons, **2007**
130. S. Inouye, T. Tsuruoka, T. Ito, T. Niida, *Tetrahedron* **1968**, *24*, 2125–2144
131. a) H. Paulsen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1966**, *5*, 495–510; b) N. Asano, T. Yamashita, K. Yasuda, K. Ikeda, H. Kizu, Y. Kameda, A. Kato, R. J. Nash, H. S. Lee, K. S. Ryu, *J. Agric. Food Chem.* **2001**, *49*, 4208–4213
132. L. J. Scott, C. M. Spencer, *Drugs*, **2000**, *59*, 521-549
133. F. M. Platt, G. R. Neises, R. A. Dwek, T. D. Butters, *J. Biol. Chem.* **1994**, *269*, 8362–8365
134. a) N. Ardes-Guisot, D. S. Alonzi, G. Reinkensmeier, T. D. Butters, C. Norez, F. Becq, Y. Shimada, S. Nakagawa, A. Kato, Y. Blériot, M. Sollogoub, B. Vauzeilles, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 5373-5388; b) A. J. Rawlings, H. Lomas, A. W. Pilling, M. J.-R. Lee, D. S. Alonzi, J. S. S. Rountree, S. F. Jenkinson, G. W. J. Fleet, R. A. Dwek, J. H. Jones, T. D. Butters, ChemBioChem **2009**, *10*, 1101–1105
135. P. Compain, A. Bodlenner, *ChemBioChem* **2014**, *15*, 1239–1251
136. Y. Brissonnet, C. Ortiz Mellet, S. Morandat, M. I. Garcia Moreno, D. Deniaud, S. E. Matthews, S. Vidal, S. Šesták, K. El Kirat, S. G. Gouin, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 18427–18435
137. a) C. Decroocq, D. Rodríguez-Lucena, V. Russo, T. Mena Barragán, C. Ortiz Mellet, P. Compain, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 13825-13831; b) A. Joosten, J. P. Schneider, M. L. Lepage, C. Tarnus, A. Bodlenner, P. Compain, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, *2014*, 1866–1872; c) J.-F. Nierengarten, J. P. Schneider, T. M. N. Trinh, A. Joosten, M. Holler, M. L. Lepage, A. Bodlenner, M. I. García-Moreno, C. Ortiz Mellet, P. Compain, *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 2483–2492
138. E. Howard, A. Cousido-Siah, M. L. Lepage, J. P. Schneider, A. Bodlenner, A. Mitschler, A. Meli, I. Izzo, H. A. Alvarez, A. Podjarny, P. Compain, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 8002–8006
139. L. E. Jennings, N. J. Long, *Chem. Commun.* **2009**, 3511-3524
140. U. Seibold, B. Wängler, R. Schirrmacher, C. Wängler, *BioMed Res. Int.* **2014**, *2014*, 1–13

141. A. Damont, R. Boisgard, F. Dollé, M. Hollocou, B. Kuhnast, *Bioconjugate Chem.* **2017**, *28*, 2524–2529
142. a) B. Brizet, V. Goncalves, C. Bernhard, P. D. Harvey, F. Denat, C. Goze, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 12933–12944; b) C. Brand, D. Abdel-Atti, Y. Zhang, S. Carlin, S. M. Clardy, E. J. Keliher, W. A. Weber, J. S. Lewis, T. Reiner, *Bioconjugate Chem.* **2014**, *25*, 1323–1330; c) S. H. Ahn, E. Boros, *Cancer Biother. Radiopharm.* **2018**, *33*, 308–315
143. O. de Dreuille, P. Maszelin, H. Foehrenbach, G. Bonardel, J.-F. Gaillard, *EMC - Radiologie* **2004**, *1*, 2–35
144. M. L. James, S. S. Gambhir, *Physiol. Rev.* **2012**, *92*, 897–965
145. E. Lopci, S. Fanti, in *Molecular Imaging in Oncology* (Eds.: O. Schober, B. Riemann), Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, **2013**, pp. 371–400
146. P. R. Werkhoven, H. van de Langemheen, S. van der Wal, J. A. W. Kruijtzer, R. M. J. Liskamp, *J. Pept. Sci.* **2014**, *20*, 235–239
147. P. Gobbo, T. Romagnoli, S. M. Barbon, J. T. Price, J. Keir, J. B. Gilroy, M. S. Workentin, *Chem. Comm.* **2015**, *51*, 6647–6650
148. M. Roche, S. Specklin, M. Richard, F. Hinnen, K. Génermont, B. Kuhnast, *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **2019**, *62*, 95–108
149. D. Heckmann, H. Kessler, in *Methods in Enzymology*, Elsevier, **2007**, pp. 463–503
150. S. Huveneers, H. Truong, E. H. J. Danen, *Int. J. Rad. Biol.* **2007**, *83*, 743–751
151. a) A. Garg, A. W. Tisdale, E. Haidari, E. Kokkoli, *Int. J. Pharm.* **2009**, *366*, 201–210; b) S. Zitzmann, V. Ehemann, M. Schwab, *Cancer Res.* **2002**, *62*, 5139-5143; c) C. R. Cooper, C. H. Chay, K. J. Pienta, *Neoplasia* **2002**, *4*, 191–194
152. T. G. Kapp, F. Rechenmacher, S. Neubauer, O. V. Maltsev, E. A. Cavalcanti-Adam, R. Zarka, U. Reuning, J. Notni, H.-J. Wester, C. Mas-Moruno, J. Spatz, B. Geiger, H. Kessler, *Sci. Rep.* **2017**, *7*, 39805-39818
153. K. Temming, R. M. Schiffelers, G. Molema, R. J. Kok, *Drug Resistance Updates* **2005**, *8*, 381–402
154. S. Liu, *Bioconjugate Chem.* **2009**, *20*, 2199–2213
155. I. Dijkgraaf, J. A. W. Kruijtzer, S. Liu, A. C. Soede, W. J. G. Oyen, F. H. M. Corstens, R. M. J. Liskamp, O. C. Boerman, *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **2007**, *34*, 267–273
156. S. Chakraborty, J. Shi, Y.-S. Kim, Y. Zhou, B. Jia, F. Wang, S. Liu, *Bioconjugate Chem.* **2010**, *21*, 969–978
157. E. Garanger, D. Boturyn, J.-L. Coll, M.-C. Favrot, P. Dumy, *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 1958–1965
158. H. Sun, X. Peng, *Bioconjugate Chem.* **2013**, *24*, 1226–1234
159. R. W. W. Hooft, COLLECT, Nonius BV, Delft, The Netherlands, **1998**
160. Z. Otwinowski, W. Minor, *Methods Enzymol*., **1997**, 276, 307
161. G. M. Sheldrick, Acta Crystallographica Section A Foundations and Advances **2015**, 71, 3
162. G. M. Sheldrick, Acta Crystallographica Section C Structural Chemistry **2015**, 71, 3
163. L. J. Farrugia, *J. Appl. Crystallogr*., **2012**, 45, 849

ÉCOLE DOCTORALE
Sciences chimiques : molécules, matériaux, instrumentation et biosystèmes

Titre : Conception et synthèse de nouveaux Bambusurils pour des applications en biologie et en imagerie moléculaire

Mots clés : synthèse organique, imagerie, radiomarquage, bambusuril, fluor-18, fluorochrome iode radioactif

Résumé : Les bambusurils, R_8BU[4] et R_{12}BU[6], sont des molécules cages synthétiques, constituées respectivement de 4 et 6 unités glycolurils. Ils diffèrent des cucurbiturils par la présence de glycolurils difonctionnalisés qui leur confèrent une topologie de type alternée et des propriétés supramoléculaires intéressantes. Les R_{12}BU[6] ont la capacité d'encapsuler un anion à l'intérieur de leur cavité avec une très grande affinité grâce à 12 liaisons hydrogènes. Au laboratoire, des bambusurils disposant de groupements allyles nommés Allyl$_8$BU[4] et Allyl$_{12}$BU[6] ont été synthétisés. Ils ont ensuite été fonctionnalisés par réactions de métathèse croisée et de thiol-ène click pour introduire facilement 8 à 12 thiols d'intérêts possédant des groupements esters, acides ou glycosides. Pour élargir la famille des bambusurils, de nouveaux bambusurils possédant des fonctions propargyliques ont été préparés. Ainsi, les Propargyl$_8$BU[4] et Propargyl$_{12}$BU[6] ont été obtenus avec de bons rendements. Ces bambusurils ont ensuite été post-fonctionnalisés avec différents azotures (esters, benzyl, glycosides, peptides) par réaction de chimie click pour conduire à de nouvelles plateformes multivalentes de valence 8 pour le BU[4] et 12 pour le BU[6]. Des glycoBUs fonctionnalisés par des dérivés du D-mannose ont été synthétisés pour la première fois, et leur activité antibactérienne a été évaluée. De plus, des iminosucres de la famille de la déoxynojirimycine azido alkylée, ont également été greffés sur les PropargylsBUs, pour conduire à de nouveaux inhibiteurs de glycosidases. Le squelette des bambusurils et la multivalence conduisent à des gains d'affinité importants par rapport aux analogues glycosides monovalents. L'affinité des R_{12}BU[6], hydrosolubles, a été évaluée pour les ions iodures par titration calorimétrique isotherme. Les résultats obtenus confirment la grande affinité des BU[6] pour cet anion dans l'eau ($K_a \simeq 10^5$ M^{-1}). Une dernière application des bambusurils comme sonde d'imagerie a également été étudiée. Un nouveau bambusuril différemment substitué a été conçu et synthétisé pour permettre l'introduction d'une sonde bimodale TEP/Optique en dernière étape de synthèse. Cette sonde permettra la combinaison d'un double diagnostic médical par imagerie TEP et optique. Une preuve de concept a été réalisée avec l'introduction d'un groupement radiomarqué au ^{18}F.

Title: Design and synthesis of new Bambusurils for biological applications and molecular imaging

Keywords: organic synthesis, imagery, radiolabeling, bambusuril, fluoride-18, radioactive iodide

Abstract: Bambus[n]urils, R_8BU[4] and R_{12}BU[6], are synthetic cyclic macromolecules that belong to the cucurbit[n]urils families. They are composed of *n*-substituted glycoluril units connected via *n*-methylene bridges. The R_{12}BU[6], are able to bind anion inside their cavity with a good association constant through hydrogen bonds. In our laboratory, bambusurils bearing allyl functions, named allyl$_8$BU[4] and allyl$_{12}$BU[6], were efficiently prepared. These bambusurils were functionalized by ring-closing metathesis or thiol-ene click coupling to introduce 1 to 12 functions like ester, acids and glycosides. To develop the family of bambusurils, new bambusurils with propargyl functions were synthesized. The synthesis of the Propargyl$_8$BU[4] and Propargyl$_{12}$BU[6] were optimized. Theses BUs were functionalized by click chemistry with different azides like ester, benzyl and glycoside to dispose of new multivalent systems with a valency of 8 for the BU[4] and 12 for the BU[6].

For the first time, glycoBambusurils functionalized with D-mannose derivatives were prepared, and their antibacterial activities were assayed. Moreover, iminosugar from the family of the azide alkylated déoxynojirimycine, were grafted on the PropargylsBUs to afford new inhibitors of glycosidases. These results show the importance of bambusuril scaffold and of the multivalence effect improve the affinity of the glycoBUs for the target. The association constants of R_{12}BU[6] functionalized, soluble in aqueous media for iodide were determined by isothermal titration calorimetry. The results show a good affinity of R_{12}BU[6] for iodide ($K_a \simeq 10^5$ M^{-1}). We studied as well an application of bambusuril for molecular imaging. A new bambusuril with biological ligands was designed and synthesized to introduce a bimodal probe PET/Optical in the last step. This probe will allow the combination of clinical diagnostic with PET and optical imaging. A proof of concept was realized with a function ^{18}F labelled.