



HAL
open science

Conception et synthèse d'azacryptophanes. Influence des atomes d'azote sur les propriétés d'encapsulation du xénon

Martin Doll

► **To cite this version:**

Martin Doll. Conception et synthèse d'azacryptophanes. Influence des atomes d'azote sur les propriétés d'encapsulation du xénon. Autre. Université de Lyon, 2021. Français. NNT : 2021LYSEN035 . tel-03917514

HAL Id: tel-03917514

<https://theses.hal.science/tel-03917514>

Submitted on 2 Jan 2023

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.



Numéro National de Thèse : 2021LYSEN035

THÈSE de DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE LYON
opérée par
l'École Normale Supérieure de Lyon

École Doctorale N°206
École Doctorale de Chimie (Chimie, Procédés, Environnement)

Discipline : Chimie

Soutenue publiquement le 03/09/2021, par :
Martin DOLL

Conception et synthèse d'azacryptophanes. Influence des atomes d'azote sur les propriétés d'encapsulation du xénon.

Devant le jury composé de :

M. CHAMBRON Jean-Claude, Directeur de Recherche à l'Université de Strasbourg
Mme CRASSOUS Jeanne, Directrice de Recherche à l'Université de Rennes 1
M. BERTHAULT Patrick, Chercheur au CEA Saclay
Mme MARINETTI Angela, Directrice de Recherche à l'Université de Paris-Saclay
M. VIAL Laurent, Chargé de Recherche à l'Université de Lyon 1
M. BROTTIN Thierry, Directeur de Recherche à l'ENS de Lyon
M. DE RYCKE Nicolas, Maître de Conférences à l'ENS de Lyon

Rapporteur
Rapporteuse
Examineur
Examinatrice
Examineur
Directeur
Co-encadrant



Numéro National de Thèse : 2021LYSEN035

THÈSE de DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE LYON
opérée par
l'École Normale Supérieure de Lyon

École Doctorale N°206
École Doctorale de Chimie (Chimie, Procédés, Environnement)

Discipline : Chimie

Soutenue publiquement le 03/09/2021, par :
Martin DOLL

Conception et synthèse d'azacryptophanes. Influence des atomes d'azote sur les propriétés d'encapsulation du xénon.

Devant le jury composé de :

M. CHAMBRON Jean-Claude, Directeur de Recherche à l'Université de Strasbourg
Mme CRASSOUS Jeanne, Directrice de Recherche à l'Université de Rennes 1
M. BERTHAULT Patrick, Chercheur au CEA Saclay
Mme MARINETTI Angela, Directrice de Recherche à l'Université de Paris-Saclay
M. VIAL Laurent, Chargé de Recherche à l'Université de Lyon 1
M. BROTTIN Thierry, Directeur de Recherche à l'ENS de Lyon
M. DE RYCKE Nicolas, Maître de Conférences à l'ENS de Lyon

Rapporteur
Rapporteuse
Examineur
Examinatrice
Examineur
Directeur
Co-encadrant

REMERCIEMENTS

Façonner cette thèse a été un travail de longue haleine, mais en aucun cas une œuvre individuelle. Je souhaite donc remercier les nombreuses personnes qui ont contribué à son élaboration. Tout d'abord, je remercie mes directeurs qui m'ont encadré tout au long de ces trois années. Mon encadrant Nicolas De Rycke s'est soucié de m'enseigner la chimie des cryptophanes avec beaucoup d'attention et de pédagogie. Il a très vite trouvé comment m'encadrer de façon constructive et m'a aidé à résoudre les nombreux défis synthétiques qui se sont présentés lors de cette thèse. Il a su placer son rôle d'encadrant comme une priorité, avec une excellente gestion en présentiel, comme à distance lors du premier confinement. Mon directeur, Thierry Brotin, a été très présent au laboratoire et m'a directement épaulé pour de nombreuses manipulations. J'ai ainsi eu la chance de faire partie des rares doctorants encadrés par un directeur directement impliqué dans le travail en laboratoire. Malgré sa charge de travail considérable, il a pris le temps de m'encadrer de près et de m'accompagner pour de nombreux travaux au laboratoire. Enfin, il a pu me mettre en contact avec les collaborateurs appropriés permettant d'apporter toute sa valeur à ce travail de thèse.

Une thèse nécessite un long processus d'évaluation impliquant un jury de plusieurs personnes. Je remercie tous les membres de ce jury d'avoir accepté d'évaluer mon travail de thèse. Merci tout d'abord à Jeanne Crassous et à Jean-Claude Chambron pour leur relecture minutieuse et exemplaire du manuscrit et pour leurs remarques constructives. Merci également à Angela Marinetti, Laurent Vial et Patrick Berthault qui en tant qu'examineurs ont aussi su apporter des remarques et des discussions intéressantes lors de la soutenance.

Il me faut aussi remercier les collaborateurs qui ont participé à ce travail de thèse. Merci à Patrick Berthault, Estelle Léonce et Céline Boutin du CEA Saclay qui ont accepté d'étudier nos cryptophanes par RMN du xénon hyperpolarisé. Ils m'ont également accueilli dans leurs locaux pour me présenter leur instrumentation, leurs méthodes de travail. Merci à Thierry Buffeteau de l'Université de Bordeaux d'avoir accepté d'étudier le dichroïsme circulaire vibrationnel de nos composés et à son collègue Nicolas Daugey pour son conséquent travail de modélisation qui nous a permis de réaliser l'attribution de configuration de nos cryptophanes sans laquelle nous étions bloqués. Merci à Nicolas Vanthuyne et Marion Jean de l'Université d'Aix-Marseille qui ont réalisé la séparation des énantiomères de nos composés. Cette collaboration fut exemplaire et je tiens à souligner la rapidité d'exécution des manipulations, la qualité des produits obtenus et l'envoi rapide de dossiers complets de données. Ces qualités rares se doivent d'être mises en valeur. Merci enfin à Erwann Jeanneau de l'Université Lyon 1 d'avoir accepté d'étudier mes cristaux, même si ceux que je fournissais étaient bien souvent de piètre qualité. Merci au Centre Commun de Spectrométrie de Masse pour leur rapidité et leur professionnalisme. Merci enfin à Roland Montserret de nous avoir laissé utiliser son appareil de dichroïsme circulaire électronique.

Sans un laboratoire fonctionnel à tout point de vue, il ne m'aurait pas été possible de réaliser ces travaux et je tiens à remercier tous les collègues qui ont contribué à rendre son

fonctionnement optimal. Merci tout d'abord à Jean-Christophe Mulatier pour sa détermination sans faille à rendre le laboratoire opérationnel. Bien qu'il soutienne toujours qu'il ne fait « que son travail », je suis persuadé que peu de gens auraient la ténacité, la patience et l'altruisme nécessaires pour que le laboratoire tourne aussi bien malgré toutes les embûches auxquelles nous devons faire face. Merci à J.-C. de persévérer pour que le réseau d'argon soit toujours alimenté et sans fuite, de faire son possible pour que les commandes de produits arrivent à leur terme, de s'assurer que tout le monde ait les meilleures conditions pour bosser. Merci également à Delphine Pitrat qui a assuré un super boulot tant pour la gestion des produits chimiques qu'en tant qu'assistante de prévention et qui partage avec J.-C. une motivation sans faille, une bonne humeur permanente et un altruisme rare et précieux dans le monde académique. Suite à l'emménagement dans de nouveaux locaux en 2018 et aux très nombreuses avaries découlant de la catastrophe du système de partenariats public-privé, force a été de constater que l'absence de poste de travail pour les doctorants n'était pas une priorité pour de nombreuses personnes. Merci à J.-C. et Delphine de s'être donnés à fond pour que le laboratoire reprenne au plus vite son fonctionnement. Merci à tous les autres collègues qui ont consacré sans compter leur temps pour la communauté : Laure Guy et Thibault Fogeron qui ont assuré le fonctionnement des HPLC et MS malgré l'utilisation parfois barbare de ces équipements. Merci à Sandrine Denis-Quanquin de s'être battue avec les circuits d'air comprimé défectueux et les sondes cassées pour nous assurer un bon service de RMN. Merci à Frédéric Lerouge qui a su insister et persévérer pour que les doctorants puissent travailler sur place lors du deuxième confinement et merci à Christophe Bucher d'avoir établi des plannings permettant à tous de venir travailler jusqu'à six jours par semaine pendant cette triste période. A défaut de pouvoir profiter de la vie, j'ai au moins pu faire progresser considérablement ma thèse lors du deuxième confinement. Je remercie également Christian Melkonian qui a su ponctuer sa maintenance informatique d'anecdotes œnologiques passionnantes. Mes remerciements vont également aux personnes qui se sont succédées pour le nettoyage du bâtiment et qui ont assuré un sacré travail. Merci enfin à tous ceux qui ont pris au sérieux les tâches communes qu'on leur a confiées, car l'égoïsme et l'individualisme sont hélas des tentations terribles en sciences expérimentales.

D'aucuns disent que les discussions et les échanges sont primordiaux en recherche scientifique. Je tiens donc à remercier tous ceux qui n'ont pas hésité à prendre de leur temps pour répondre à mes questions scientifiques. J'ai eu la grande chance de partager mon bureau avec des agrégés qui ont su m'expliquer de nombreux concepts avec pédagogie, et ce quelle que soit la discipline concernée. Merci à Maëlle Mosser, Vincent Wieczny et Thibault Fogeron pour leurs connaissances exceptionnelles, leur pédagogie exemplaire et leur disponibilité remarquable. Je tiens à remercier Jean-Pierre Dutasta pour ses conseils avisés sur les cryptophanes, de même qu'Orsola Baydoun qui s'est toujours tenue à disposition pour partager son expérience sur le sujet. Merci aussi aux collègues de labo, Thibault Fogeron, Charlie Verrier et Madleen Rivat qui étaient toujours prêts à discuter de problèmes expérimentaux et m'ont fourni de très précieux conseils. Merci aux chercheurs de l'axe de recherche qui ont joué le jeu des Group Meetings et m'ont apporté des conseils ou confronté à des problématiques intéressantes. Je remercie donc Laure Guy et Christophe Bucher d'avoir particulièrement pris part aux discussions ainsi que Quentin Glenadel et Thibault Fogeron, qui ont su mettre leur expertise au service de la communauté lors de ces exercices. Je remercie aussi les stagiaires que

j'ai eu la chance d'encadrer et qui ont bien fait progresser ce travail de doctorat : Timothée Audinet, Titouan Tcheng et Geoffrey Gros Lambert. Enfin, cette thèse a été l'occasion de débiter l'enseignement par le biais du monitorat, qui m'a également apporté beaucoup en tant qu'enseignant. Je remercie les trois encadrants de modules avec qui j'ai travaillé : Martin Tiano, Martin Vérot et Cendrine Moskalenko qui ont organisé ces modules de façon optimale. Merci également aux équipes techniques, particulièrement à Benjamin Neveux et Laurence Belgarbi-Dutron qui ont assuré un déroulement optimal des TPs mais aussi Clément Courtin, Valentina Maniaci et Christiane Gagneur pour la gestion du département de chimie ainsi que le prêt de matériel et de locaux en période de crise.

Il me convient de remercier les personnes qui m'ont conduit jusqu'au doctorat en me donnant la motivation de poursuivre mon cursus scientifique. Sur le plan du travail manipulateur, Maëlle Mosser et Laure-Lise Chapellet ont été les premières personnes à m'avoir appris les gestes techniques en laboratoire. Je remercie Yann Bretonnière et Sandra Rihn qui ont pris le relais en me proposant une première expérience en recherche académique. Merci à Anthony P. Davis et Robert Tromans qui m'ont donné goût à la chimie supramoléculaire à l'Université de Bristol, alors même que je ne parlais que quelques mots d'anglais. Kay Severin, Giacomo Cecot et Abdusalom Suleymanov ont poursuivi à l'École Polytechnique Fédérale de Lausanne en me poussant à continuer dans cette voie. Merci à eux de m'avoir inclus dans plusieurs publications. Merci enfin à Roland Breitenmoser et Lisa Hochstrasser de la Carbogen Amcis AG, qui ont perfectionné ma formation en m'initiant au travail industriel et aux fascinantes problématiques de production à grande échelle. Pour les notions plus théoriques, certains professeurs ont su particulièrement m'intéresser et influencer sur mon cursus par leurs cours captivants et bien conçus. Je pense à Serge Falcou et Marie Masson mes profs de prépa, à Philippe Maurin et Alexandre Martinez à l'ENS Lyon et à Nicolai Cramer, Jieping Zhu et Kay Severin à l'EPFL.

Ces trois ans de thèse sont aussi trois années de vie, d'amitiés et de convivialité. Merci aux amis de promo qui m'ont accompagné avec la bonne humeur tout au long de ce cursus : Vincent, Lilian, Paul et Pauline. Quelle chance d'avoir ce noyau d'amis soudés. L'ambiance au laboratoire était assez terne lors de mon arrivée et je tiens à remercier ceux qui ont œuvré à la rendre plus joviale et festive et ce, malgré l'apparition du Covid. Merci à Margaux et Lilian, instigateurs de nombreux événements et organisateurs hors pair. Merci à Emma, Loïc et Gaëtan, excellents générateurs de convivialité, de délires et de franches rigolades. Merci aux co-bureaux, toujours prêts à me remonter le moral, à blaguer et rire des défauts de ce système qui nous entoure, à tourner en dérision l'incompétence, l'impolitesse voire la cruauté de nos prochains, à partager de la bonne nourriture, à discuter de l'actualité, à prévoir des sorties monstrueuses le week-end, à débriefer ces sorties le lundi, à supporter mon humour lourdingue. Merci aux co-labos pour leur bonne humeur, leurs stratégies de survie en laboratoire, leur dévouement pour que le labo M6.150 soit le temple de l'ordre et un refuge face à l'adversité, leurs paris déjantés. Merci à ceux qui étaient prêts à m'attendre ou à me faire attendre pour la cantine le midi et avec qui j'ai partagé tant de repas conviviaux. Merci enfin à tous les doctorants, post-docs et aux quelques rares chercheurs avec qui j'ai pu avoir des discussions

amicales tout au long de ce doctorat. Une liste exhaustive serait trop longue à dresser et risquerait de froisser les oubliés.

Il y a une majorité de la vie d'un thésard qui se déroule en dehors du laboratoire. Je termine donc ces remerciements en saluant les personnes qui ont ponctué ces trois dernières années et m'ont garanti un équilibre sain entre travail et loisirs. Mes colocataires Jérémy et Shahram, excellents partenaires de cuisine, d'excursions, de discussions sans fin, avec qui trois ans de vie en communauté ont été bien agréables. Tous mes amis que j'ai pu retrouver pour un bon repas, autour d'un verre ou encore pour des excursions sportives ou touristiques. Merci à Christian, le champion du dénivelé parcouru, pour toutes les initiatives d'excursions et la diversité des paysages découverts et à tous ceux qui le talonnent au classement. Merci à toutes les personnes avec lesquelles j'ai pu explorer ce splendide continent qu'est l'Europe. Des remerciements particuliers aux gars du labo de physique, qui m'ont adopté pour les sorties vélo. Spécifiquement merci à Thierry Dauxois d'avoir passé plusieurs samedis à vélo avec nous sans laisser paraître la moindre différence hiérarchique. Un bel exemple à montrer à ceux qui dédaigneraient leurs administrés ! Des remerciements également au labo de bio qui m'a quant-à-lui adopté pour des belles randonnées. Avec cette fois un super exemple de cohésion et de convivialité inter-générationnelles que certains feraient bien de méditer. Je vais terminer ces remerciements par ma famille qui m'a toujours soutenu dans mon parcours. Mes parents ont joué le rôle de vrais coachs lors de mes études. Avec mes frangins Jean et Nico, ils m'ont toujours soutenu dans mes choix et fait le maximum pour que je sois épanoui et heureux. Si je suis arrivé au bout de ces longues études, c'est bien grâce à leur soutien sans faille.

SOMMAIRE

LISTE DES ABRÉVIATIONS	1
INTRODUCTION GÉNÉRALE	3
CHAPITRE I : INTRODUCTION ET ÉTUDE BIBLIOGRAPHIQUE	7
I) LA CHIMIE SUPRAMOLECULAIRE	8
I.1) <i>Forces intermoléculaires</i>	8
I.2) <i>Assemblages supramoléculaires</i>	10
I.3) <i>La reconnaissance moléculaire</i>	14
I.3.a) Concepts et principes	14
I.3.b) La reconnaissance moléculaire dans le vivant	17
I.3.c) Les récepteurs synthétiques	18
I.3.d) Applications de la reconnaissance moléculaire	20
II) CRYPTOPHANES ET CYCLOTTRIBENZYLENES – STRUCTURE ET SYNTHÈSE	23
II.1) <i>Les cyclotribenzylènes</i>	23
II.1.a) Découverte et synthèse	23
II.1.b) Conformation et configuration	26
II.1.b.α) Conformations des CTB	26
II.1.b.β) Stéréodescripteurs des CTB	27
II.1.b.γ) Les TBTQ : équivalents rigides des CTB	27
II.1.c) Fonctionnalisation et reconnaissance moléculaire des CTB	29
II.2) <i>Les cryptophanes : structure et configuration</i>	31
II.3) <i>Synthèse des cryptophanes</i>	36
III) LES CRYPTOPHANES – RECONNAISSANCE MOLECULAIRE	39
III.1) <i>Modulation des propriétés des cryptophanes</i>	39
III.1.a) Taille de la cavité	39
III.1.b) Hydrosolubilité	41
III.1.c) Fonctionnalisation	42
III.1.d) Introduction d'hétéroéléments	44
III.2) <i>Reconnaissance de molécules neutres</i>	46
III.2.a) Reconnaissance de composés halogénés	46
III.2.b) Reconnaissance d'alcanes	48
III.2.c) Reconnaissance de molécules chirales	48
III.3) <i>Reconnaissance du xénon</i>	49
III.3.a) L'encapsulation du xénon par les cryptophanes	49
III.3.b) Développement de biosondes	53
III.4) <i>Reconnaissance d'invités chargés</i>	57
III.4.a) Reconnaissance de cations	57
III.4.b) Reconnaissance d'anions	59
IV) LES CRYPTOPHANES – PROPRIÉTÉS CHIROPTIQUES	60
IV.1) <i>Obtention de cryptophanes énantio-purs</i>	60
IV.1.a) Synthèse à partir de CTB énantio-purs	60
IV.1.b) Dédoublément par voie chimique	61
IV.1.c) Dédoublément par chromatographie	63
IV.2) <i>Propriétés chiroptiques</i>	64
IV.2.a) Dichroïsme circulaire des cryptophanes	64
IV.2.a.α) Dichroïsme circulaire électronique	64
IV.2.a.β) Dichroïsme circulaire vibrationnel	67
IV.2.b) Détermination d'informations structurales	68

IV.2.c) Le dichroïsme circulaire pour la chimie hôte-invité.....	70
V) PROJET DE LA THESE.....	72
V.1) Synthèse et propriétés d'encapsulation de cryptophanes avec des fonctions anilines	72
V.2) Synthèse de cryptophanes amphotères	73
CHAPITRE II : SYNTHÈSE ET ÉTUDES HÔTE INVITÉ DE TRI-AZACRYPTOPHANES POSSÉDANT DES FONCTIONS ANILINES SECONDAIRES	75
I) SYNTHÈSE DES TRI-AZACRYPTOPHANES DE PREMIÈRE GÉNÉRATION.....	76
I.1) Première stratégie de synthèse	76
I.1.a) Analyse rétrosynthétique	76
I.1.b) Synthèse du CTB trianiline 10.....	77
I.1.c) Synthèse de l'aldéhyde 11	78
I.1.d) Amination réductrice.....	79
I.2) Deuxième stratégie de synthèse	80
I.2.a) Analyse rétrosynthétique	80
I.2.b) Synthèse du CTB tribromé 23	80
I.2.c) Synthèse des CTB 22 et 9.....	81
I.2.d) Cyclisation des tri-azacryptophanes	82
I.2.e) Caractérisation des tri-azacryptophanes	84
I.2.f) Tentative de synthèse par méthode de couplage	87
II) PROPRIÉTÉS CHIROPTIQUES DES TRI-AZACRYPTOPHANES.....	87
II.1) Dédoublage des racémiques des tri-azacryptophanes.....	87
II.2) Spectroscopie infrarouge et dichroïsme circulaire vibrationnel	89
II.3) Dichroïsme circulaire électronique	92
III) ÉTUDE HÔTE-INVITÉ DE L'ENCAPSULATION DU XÉNON PAR LES TRI-AZACRYPTOPHANES	94
III.1) Encapsulation du xénon par les tri-azacryptophanes.....	94
III.2) Influence du pH sur l'encapsulation du xénon	99
IV) ÉTUDE HÔTE-INVITÉ DE L'ENCAPSULATION DE MOLECULES NEUTRES PAR LES TRI-AZACRYPTOPHANES	101
IV.1) Étude thermodynamique de l'encapsulation du chloroforme	101
IV.2) Étude de l'encapsulation du dichlorométhane	104
V) CONCLUSION	105
CHAPITRE III : SYNTHÈSE ET ÉTUDES HÔTE INVITÉ DE TRI-AZACRYPTOPHANES POSSÉDANT DES FONCTIONS ANILINES PRIMAIRES.....	107
I) SYNTHÈSE D'UNE DEUXIÈME GÉNÉRATION DE TRI-AZACRYPTOPHANES	108
I.1) Analyse rétrosynthétique.....	108
I.2) Synthèse du précurseur template CTB 30.....	110
I.3) Cyclisation des cryptophanes anti-28 et syn-29	111
I.4) Caractérisation des cryptophanes anti-28 et syn-29	112
I.4.a) Analyse par diffractométrie de rayons-X.....	112
I.4.b) Analyse par RMN	113
I.5) Déprotection et formation des tri-azacryptophanes de deuxième génération	115
I.6) Caractérisation des tri-azacryptophanes de deuxième génération	116
II) REACTIVITÉ DES TRI-AZACRYPTOPHANES POUR L'OBTENTION DE CRYPTOPHANES HALOGENES.....	118
II.1) Réactivité des fonctions anilines primaires.....	118
II.1.a) Formation et utilisation des cations diazoniums	118
II.1.b) Réaction de Sandmeyer et mécanisme général	120
II.1.c) Extension des réactions apparentées à la réaction de Sandmeyer.....	121
II.2) Réactions de Sandmeyer sur les tri-azacryptophanes	122
II.2.a) Synthèse et caractérisation de cryptophanes iodés	122
II.2.b) Tentative de synthèse de cryptophanes fluorés	126

III) ÉTUDE DE L'ENCAPSULATION DU XENON PAR LES TRI-AZACRYPTOPHANES DE DEUXIEME GENERATION ET LES CRYPTOPHANES IODES.....	127
<i>III.1) Reconnaissance du xénon par les tri-azacryptophanes de deuxième génération</i>	127
<i>III.2) Effet des fonctions anilides sur les propriétés d'encapsulation du xénon</i>	128
<i>III.3) Complexation du xénon par les cryptophanes iodés</i>	129
IV) CONCLUSION.....	130
CHAPITRE IV : SYNTHÈSE ET PROPRIÉTÉS D'ENCAPSULATION D'UN TRI-AZACRYPTOPHANE AMPHOTÈRE ...	131
I) SYNTHÈSE DE TRI-AZACRYPTOPHANES HYDROSOLUBLES ET AMPHOTÈRES	132
<i>1.1) Objectifs de synthèse</i>	132
<i>1.2) Synthèse de tri-azacryptophanes possédant des groupements polyéthylenglycols hydrosolubilisants</i>	132
1.2.a) Analyse rétrosynthétique	132
1.2.b) Synthèse du précurseur <i>template</i> 40	133
1.2.c) Tentatives d'obtention de tri-azacryptophanes hydrosolubles	134
<i>1.3) Synthèse de tri-azacryptophanes amphotères</i>	136
1.3.a) Analyse rétrosynthétique	136
1.3.b) Synthèse du tri-azacryptophane amphotère <i>anti-7</i>	136
1.3.c) Caractérisations du cryptophane amphotère <i>anti-7</i>	138
1.3.d) Vers la synthèse du tri-azacryptophane amphotère <i>syn-8</i>	139
II) ÉTUDE DE L'ENCAPSULATION DU XENON PAR LE TRI-AZACRYPTOPHANE AMPHOTÈRE <i>ANTI</i>	141
III) ÉTUDE DE LA COMPLEXATION DE CATIONS DE METAUX LOURDS PAR LE TRI-AZACRYPTOPHANE AMPHOTÈRE <i>ANTI</i>	142
IV) CONCLUSION.....	144
CONCLUSION ET PERSPECTIVES	147
I) CONCLUSION GENERALE.....	148
II) PERSPECTIVES SYNTHETIQUES.....	149
PARTIE EXPÉRIMENTALE	155
I) GENERAL EXPERIMENTAL DETAILS	156
<i>1.1) Synthesis</i>	156
<i>1.2) Analyses</i>	156
<i>1.3) Computations</i>	158
II) SYNTHÈSES AND CHARACTERIZATIONS	160
III) HPLC FOR ENANTIOMER SEPARATION OF <i>ANTI-1</i> AND <i>SYN-2</i>	198
IV) ECD AND UV-VIS OF COMPOUNDS <i>ANTI-1</i> AND <i>SYN-2</i>	199
V) NMR OF CRYPTOPHANE COMPLEXES WITH CHCl ₃ AND CH ₂ Cl ₂	201
VI) X-RAY DATA OF CRYPTOPHANE <i>SYN-29</i>	203
ANNEXES.....	205
ANNEXE 1 : PRINCIPE DE L'IRM DE NOYAUX HYPERPOLARISÉS ET TECHNIQUES D'HYPERPOLARISATION DU XENON	206
A1.a) Principe de l'IRM par détection de noyaux hyperpolarisés.....	206
A1.b) L'utilisation du xénon en IRM	207
A1.c) L'hyperpolarisation du xénon par pompage optique	209
ANNEXE 2 : PRINCIPE DES TECHNIQUES CHIROPTIQUES.....	211
A2.a) Polarimétrie et dispersion rotatoire optique	211
A2.b) Dichroïsme circulaire.....	211
RÉFÉRENCES	215

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ADN	Acide désoxyribonucléique
ARN	Acide ribonucléique
B3LYP	Becke, 3-parameter, Lee-Yang-Parr (fonctionnelle hybride)
Bn	Benzyl
CB[n]	Cucurbiturile possédant n unités
CD	Circular dichroism
CEST	Chemical exchange saturation transfer
CIP	Cahn Ingold et Prelog
COSY	Correlation spectroscopy
CTB	Cyclotribenzylène
CTV	Cyclotrivéatrylène
d	Doublet
DCM	Dichlorométhane
DHP	Dihydropyrane
DIPEA	Diisopropyléthylamine
DMF	Diméthylformamide
DMP	Dess-Martin periodinane
DMSO	Diméthylsulfoxyde
ECD	Electronic circular dichroism
EDG	Electron donating group
ee	Excès énantiomérique
ESI	Electrospray ionization
EWG	Electron withdrawing group
EXSY	Exchange spectroscopy
FWHM	Full width at half maximum
FTIR	Fourier transform infrared spectroscopy
HEPES	Acide 4-(2-hydroxyéthyl)-1-pipérazine éthane sulfonique
HMBC	Heteronuclear multiple bond correlation
HP	Hyperpolarization/hyperpolarisé
HPLC	High performance liquid chromatography
HRMS	High resolution mass spectrometry
HSQC	Heteronuclear single quantum correlation
IBX	Acide 2-iodoxybenzoïque
IR	Infrarouge
IRM	Imagerie par résonance magnétique
ITC	Isothermal titration calorimetry
<i>K_a</i>	Constante d'association
M	Moles par litres
m	Multiplet
MMFF	Merck molecular force field

NMDA	N-methyl-D-aspartate
NOESY	Nuclear Overhauser effect spectroscopy
ORD	Optical rotatory dispersion
OTf	Triflate
OTs	Tosylate
PEG_n	Polyéthylène glycol de longueur de chaîne n
ppm	Parties par million
PPTS	Pyridinium paratoluenesulfonate
RMN/NMR	Résonance magnétique nucléaire
ROA	Raman optical activity
RT/TA	Température ambiante
s	Singulet
SEOP	Spin exchange optical pumping
SRCD	Synchrotron radiation circular dichroism
SPNOE	Spin polarization induced nuclear Overhauser effect
t	Triplet
TBTQ	Tribenzotriquinacène
TCE	Tétrachloroéthane
TD-DFT	Time dependant density functional theory
TFA	Trifluoroacetic acid
THF	Tétrahydrofuranne
THP	Tétrahydropyrane
TLC/CCM	Chromatographie sur couche mince
UV	Ultraviolet
v:v	Ratio volumique
VCD	Vibrational circular dichroism
V_{vaw}	Volume de Van der Waals
@	symbole représentant l'inclusion d'un substrat dans une molécule hôte

Note : Dans ce manuscrit nous utilisons les termes « aniline » pour désigner toutes les amines aromatiques ainsi que le terme « anilide » pour désigner leurs dérivés acylés.

Note : Sauf mention contraire, les molécules chirales décrites dans ce manuscrit sont des mélanges racémiques, un seul énantiomère est représenté dans les illustrations.

INTRODUCTION GÉNÉRALE

Introduction générale

Les cryptophanes sont des molécules creuses, contenant une cavité intérieure, développées dans les années 1980. Ces molécules-cages qui sont pour la plupart chirales, ont été étudiées pour leurs propriétés de reconnaissance moléculaire. Leur cavité hydrophobe peut en effet encapsuler certaines entités de petite taille et les applications qui en découlent ont poussé les chimistes à étendre cette famille de molécules afin de moduler leurs propriétés d'encapsulation. La chiralité des cryptophanes a été rapidement mise à profit en permettant une reconnaissance sélective de certaines espèces chirales, qui a notamment permis la détermination de la configuration absolue de CHFCIBr. De plus, la synthèse de cryptophanes anioniques a aussi orienté les applications vers l'encapsulation de cations en milieu aqueux. Les progrès réalisés ces dernières années ont permis la formation de cryptophanes piégeant des cations de métaux lourds avec des constantes d'associations très élevées, allant jusqu'à 10^9 M^{-1} pour l'encapsulation du cation Tl^+ . En parallèle, il a été constaté que les cryptophanes font partie des très rares molécules pouvant encapsuler du xénon, avec des constantes d'associations supérieures aux autres molécules-hôtes. Le xénon 129 est utilisé en IRM, car il peut être facilement hyperpolarisé et permet alors une imagerie précise de certains organes, comme les poumons. Or, de nombreux cryptophanes s'associent avec le xénon par un échange lent, conférant au xénon encapsulé un signal magnétique spécifique. Ces vingt dernières années, l'application phare des cryptophanes consiste ainsi à la formation de biosondes reposant sur un contraste du signal magnétique du xénon. Tandis que des premières biosondes fonctionnant dans l'eau ont été synthétisées, les recherches se sont également portées d'une part sur l'optimisation de la taille des cryptophanes pour une meilleure reconnaissance du xénon et d'autre part sur le développement des techniques spectroscopiques de détection. Avec le développement récent de la technique hyperCEST, il a été ainsi possible d'observer du xénon encapsulé par des cryptophanes *in cellulo*.

Les diverses applications des cryptophanes ont mené à l'extension de cette famille de molécules, en faisant varier la taille de la cavité ou en modifiant certains groupements fonctionnels. Toutefois, en plus de leur squelette carboné, la plupart des cryptophanes ne contient pas d'autre hétéroélément que l'oxygène. Certains ont été développés avec des atomes de soufre et quelques cryptophanes dynamiques possèdent des atomes d'azote formant des fonctions imines. Ces derniers, peu stables, n'ont pas d'applications en chimie hôte-invité. Mis à part ces rares exemples, l'influence de l'introduction d'hétéroéléments dans la structure des cryptophanes sur leurs propriétés de reconnaissance moléculaire reste peu étudiée. Dans ce cadre, le but de cette thèse est le développement de nouveaux cryptophanes contenant des fonctions anilines que nous nommons tri-azacryptophanes. Le projet consiste en la conception et la synthèse de ces composés puis en l'étude de leurs propriétés de reconnaissance moléculaire, essentiellement vis-à-vis du xénon.

Cette thèse comporte quatre chapitres. Le premier chapitre est une étude bibliographique, permettant de situer le contexte de cette thèse, les derniers progrès en chimie supramoléculaire et plus particulièrement sur la chimie des cryptophanes. Il décrit aussi les méthodes à notre disposition pour mener ce projet. Le deuxième chapitre traite du développement d'une première génération de tri-azacryptophanes, contenant des chaînes pontantes de type éthanolamine et présentant donc trois fonctions anilines secondaires. La

synthèse de ces composés y est détaillée et est suivie d'une étude chiroptique permettant notamment la détermination de configuration des tri-azacryptophanes. Ce chapitre se poursuit par une étude des propriétés d'encapsulation de ces tri-azacryptophanes en solvant organique, vis-à-vis premièrement du xénon et deuxièmement des halogénométhanés. Le troisième chapitre présente le développement d'une deuxième génération de tri-azacryptophanes, possédant cette fois trois fonctions anilines primaires et des ponts éthylendioxy. Cette seconde famille est développée dans le but d'améliorer les rendements d'obtention, d'étudier la réactivité des fonctions anilines primaires et de confirmer les propriétés d'encapsulation obtenues pour la première génération. La synthèse des tri-azacryptophanes y est décrite ainsi que la réactivité de leurs fonctions anilines primaires par des réactions de Sandmeyer. Enfin, les propriétés des complexes entre le xénon et ces tri-azacryptophanes de deuxième génération sont étudiées en milieu organique. Le dernier chapitre traite du développement d'un cryptophane amphotère, conçu pour étudier l'évolution des propriétés d'encapsulation en fonction du pH et de permettre une étude en milieu aqueux de l'encapsulation de xénon et de cations de métaux lourds. Ce composé est fondé sur la structure des tri-azacryptophanes de deuxième génération, protonable sur ses trois groupements anilines primaires et déprotonable sur trois groupements phénols. Une étude préliminaire de l'encapsulation du xénon et de cations métalliques en solution aqueuse y est décrite.

CHAPITRE I : INTRODUCTION ET ÉTUDE BIBLIOGRAPHIQUE

I) La chimie supramoléculaire

I.1) Forces intermoléculaires

Le fonctionnement des êtres vivants repose sur des processus chimiques contrôlés au moyen de forces intermoléculaires. Tandis que la structure et la chimie des êtres vivants se fondent sur ces forces, ce n'est qu'à partir de la deuxième moitié du XX^{ème} siècle que les chimistes ont su utiliser et diriger les interactions intermoléculaires. Johannes van der Waals formula le premier l'existence de telles interactions en observant le comportement non-idéal des gaz.^[1] Plus tard, Emil Fischer reprit ce postulat et proposa le mécanisme « clef et serrure » pour expliquer la reconnaissance sélective d'un substrat par une enzyme.^[2] Les forces intermoléculaires furent ensuite étudiées et décrites plus précisément, entre autres par Fritz London.^[3]

Les chimistes cherchèrent ensuite à utiliser les interactions intermoléculaires pour contrôler la position des molécules. Charles Pedersen, le premier, s'aperçut que des polyéthers macrocycliques nommés éthers-couronnes, encapsulent les cations alcalins.^[4] Rapidement, Jean-Marie Lehn et Donald Cram développèrent des équivalents tridimensionnels de l'éther-couronne (nommés cryptands et sphérands et illustrés à la Figure 1) afin d'accroître la force des interactions entre les récepteurs et les cations.^[5,6] Ils reçurent avec Pedersen le prix Nobel de chimie 1987 pour ces travaux qui concrétisèrent l'émergence d'une nouvelle discipline nommée chimie supramoléculaire. Jean-Marie Lehn définit en 1978 la chimie supramoléculaire ainsi : « De même qu'il y a un domaine de chimie moléculaire, fondé sur la liaison covalente, il existe un domaine de chimie supramoléculaire, la chimie des assemblages de molécules et des liaisons intermoléculaires ». ^[7] La chimie supramoléculaire est aussi caractérisée comme la chimie au-delà de la molécule.

Dans les 40 dernières années, la chimie supramoléculaire a connu un essor spectaculaire. La reconnaissance moléculaire s'est généralisée à tous types de substrats, moléculaires comme ioniques. Les interactions intermoléculaires ont été employées pour la synthèse d'édifices toujours plus complexes, des nœuds de différentes topologies jusqu'à des moteurs et des muscles moléculaires.^[8] Les recherches sur les moteurs moléculaires ont conduit à un deuxième prix Nobel de Chimie en 2016 décerné à Jean-Pierre Sauvage, Fraser Stoddart et Bernard Feringa.

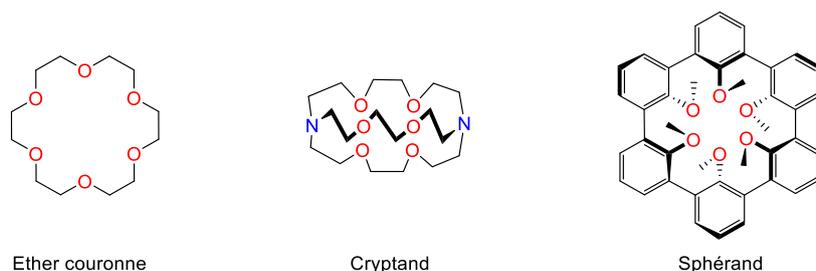


Figure 1 : Récepteurs ayant conduit au développement de la chimie supramoléculaire.

Afin de mieux saisir les principes de la chimie supramoléculaire, il est tout d'abord nécessaire de s'intéresser aux différentes interactions intermoléculaires :

- Les interactions électrostatiques ioniques : ce sont les interactions coulombiennes entre la charge plus d'un ion positif et la charge moins d'un ion négatif. Leur énergie varie de 100 à 350 kJ/mol.^[9]

- Les interactions ion-dipôle : ce sont les interactions coulombiennes entre un ion et le pôle de charge opposé d'un dipôle. Elles impliquent des énergies de 50 à 200 kJ/mol.^[9]

- Les forces de van der Waals : ce sont des interactions électrostatiques dipolaires entre les molécules. Ces forces directionnelles ont généralement une énergie comprise entre 1 et 10 kJ/mol, mais peuvent monter jusqu'à 50 kJ/mol. Elles se répartissent en trois composantes. La première est nommée forces de London : ce sont les interactions de type dipôle instantané – dipôle induit. C'est la principale composante pour l'essentiel des molécules excepté quelques molécules très polaires. Ensuite, viennent les interactions entre deux dipôles permanents nommées forces de Debye. Cette composante peut atteindre une valeur proche de celle des forces de London pour certaines molécules polaires. La somme des composantes permet alors une plus forte cohésion entre molécules polaires. Les forces de Keesom constituent la troisième composante. Elles représentent les interactions entre dipôle permanent et dipôle induit. L'énergie mise en jeu est faible devant celle des deux autres composantes.^[9]

- La liaison hydrogène : cette liaison correspond au motif suivant. Un atome électronégatif (O, N, S, Se, P, etc...) et un atome d'hydrogène liés de façon covalente interagissent avec un autre atome électronégatif porteur d'un doublet non liant. Cette liaison, très directionnelle, implique des énergies de 5 à 120 kJ/mol.^[10]

- L'interaction π - π : cette interaction entre deux systèmes π aromatiques peut prendre plusieurs géométries, illustrées sur la Figure 2. Les énergies concernées vont de 1 à 60 kJ/mol.^[11,12]

- L'interaction π -cation : cette interaction a lieu entre le système π d'un cycle aromatique, généralement riche en électrons, et un cation. Les énergies mises en jeu vont de 5 à 120 kJ/mol.^[12]

- L'interaction π -anion : cette interaction est plus rarement rencontrée que l'interaction π -cation. Elle se produit en effet entre un cycle aromatique pauvre en électrons et un anion et a une énergie de 5 à 120 kJ/mol.^[12,13]

- L'interaction X-H- π : cette interaction a lieu entre un groupement CH, NH, OH ou SH et un cycle aromatique. Elle a une faible énergie comprise entre 5 et 20 kJ/mol.^[12,14]

- La liaison halogène : cette liaison est de même type que la liaison hydrogène. L'atome d'hydrogène y est cependant remplacé par un halogène appauvri en électrons. L'énergie d'une telle liaison, généralement plus faible que pour une liaison hydrogène, de l'ordre de 10 à 20 kJ/mol, peut monter à 120 kJ/mol dans le cas très spécifique de l'interaction entre I₂ et I.^[15]

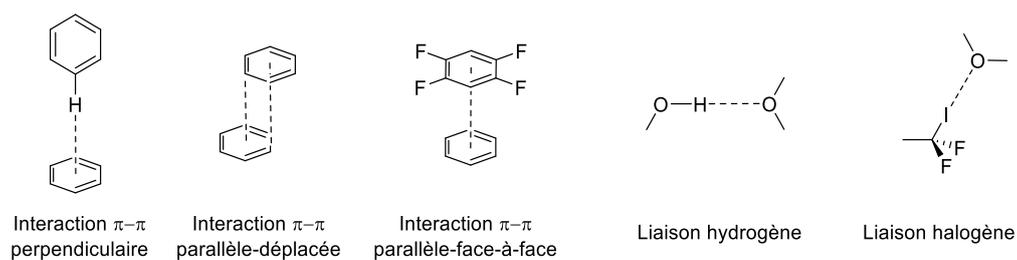


Figure 2 : Illustration de la géométrie de quelques interactions intermoléculaires.

Aux composantes enthalpiques correspondant à la formation de chaque liaison intramoléculaire s'ajoute aussi un effet entropique. Celui-ci est lié à la différence de liberté de mouvement, notamment conformationnelle, entre l'état initial et l'état final, de toutes les espèces impliquées dans l'établissement de la liaison. Par exemple, le repliement d'une molécule associé à la mise en place d'une interaction entre deux de ses groupements va restreindre sa liberté conformationnelle et causer une perte entropique.

Enfin, un effet important en chimie supramoléculaire est l'effet solvophobe. Cet effet résulte en l'agrégation ou le repliement de molécules peu polaires ou apolaires dans un solvant polaire. Il n'est pas intrinsèquement une interaction. Il est souvent rencontré dans le cas de molécules apolaires dans l'eau et est alors appelé effet hydrophobe. Le gain de stabilité associé au repliement d'une molécule apolaire est dû au changement d'interactions entre les molécules de solvant. D'une part, la réduction de la surface du soluté permet une augmentation des degrés de liberté des molécules de solvant associée à un gain entropique. Cet effet est qualifié d'effet hydrophobe classique. D'autre part, un gain enthalpique peut être associé à la mise en place d'interactions stabilisantes entre les molécules de solvant. C'est le cas lorsqu'une molécule d'eau occupe initialement un site hydrophobe pour empêcher la présence de vide et possède ainsi une « haute énergie ». Cet effet est nommé effet hydrophobe non-classique. ^[16,17]

La chimie supramoléculaire utilise et étudie les interactions intermoléculaires dans deux principaux domaines : la formation d'assemblages supramoléculaires et la reconnaissance moléculaire.

I.2) Assemblages supramoléculaires

Les assemblages supramoléculaires sont des entités polymoléculaires résultant de l'association intermoléculaire de plusieurs composants complémentaires. Lehn a défini les assemblages supramoléculaires comme ceux ayant un ordre microscopique, par opposition à l'association discrète de quelques molécules nommées supramolécules. ^[18] Cependant, les deux types d'assemblage ne sont plus distingués dans la littérature et sont traités identiquement dans ce manuscrit.

De nombreuses structures constitutives des êtres vivants sont des assemblages supramoléculaires. Au sein des cellules, les membranes cellulaires ainsi que celles des organites sont des assemblages de lipides et l'ADN est un assemblage de deux brins complémentaires. Le ribosome est quant-à-lui un assemblage d'ARN et de protéines.

La structure des membranes cellulaires s'explique par sa composition moléculaire. Elle est en effet constituée de phospholipides, molécules amphiphiles possédant une tête polaire hydrophile ainsi qu'une chaîne apolaire hydrophobe. En milieu aqueux, les molécules de phospholipides s'alignent, les chaînes apolaires se regroupent par effet solvophobe. Leur tête polaire interagit par interactions ion-dipôle et dipôle-dipôle avec les molécules d'eau. Ces arrangements peuvent conduire à la formation de plusieurs structures décrites à la Figure 3. L'arrangement en bicouche lipidique peut atteindre une taille de plusieurs micromètres et constitue des membranes qui permettent d'isoler les cellules du milieu extérieur.

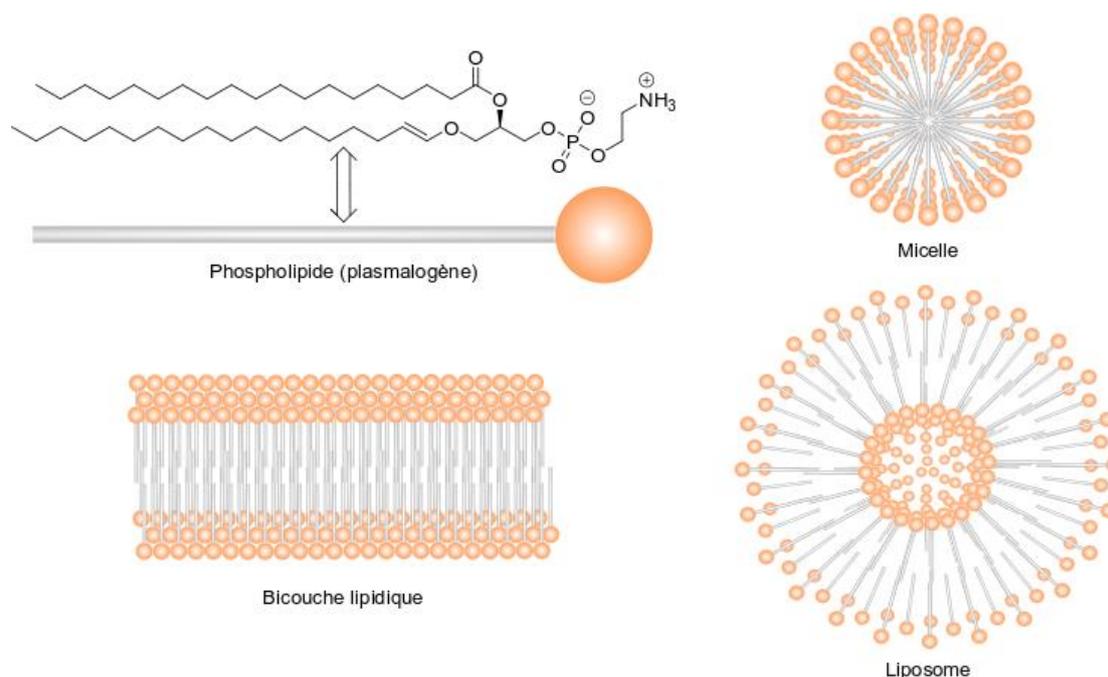


Figure 3 : Possibilités d'assemblages supramoléculaires de phospholipides.

L'association de deux brins d'ADN repose sur la liaison des bases azotées par des liaisons hydrogène. L'adénine et la thymine s'associent par deux liaisons hydrogène et la cytosine et la guanine par trois liaisons hydrogène. Les deux brins d'ADN forment ainsi un assemblage très stable. La liaison hydrogène restant plus faible qu'une liaison covalente, les brins d'ADN peuvent toutefois être localement désassemblés à l'échelle de quelques paires de bases pour la lecture et la transcription de l'ADN en ARN (Figure 4).

Les chimistes supramoléculaires se sont également intéressés à la création d'assemblages supramoléculaires. Des assemblages synthétiques peuvent également atteindre un ordre microscopique. L'assemblage d'acide cyanurique et de mélamine en est un exemple. Il forme un réseau constitué de feuillets, chaque molécule pouvant constituer trois liaisons hydrogène avec chacun de ses trois voisins (Figure 5).^[19,20] De nombreuses variantes de ce réseau à liaisons hydrogène ont été synthétisées, permettant de former différents motifs possédant des pores de taille variable. Une de ces assemblées, développée par l'équipe de Champness, présente ainsi des pores de taille suffisante pour inclure des dérivés de fullerènes, par déposition solide sous vide.^[21]

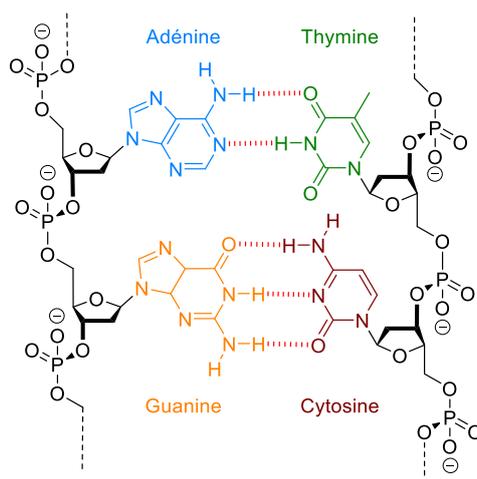


Figure 4 : Complémentarité de deux brins d'ADN.

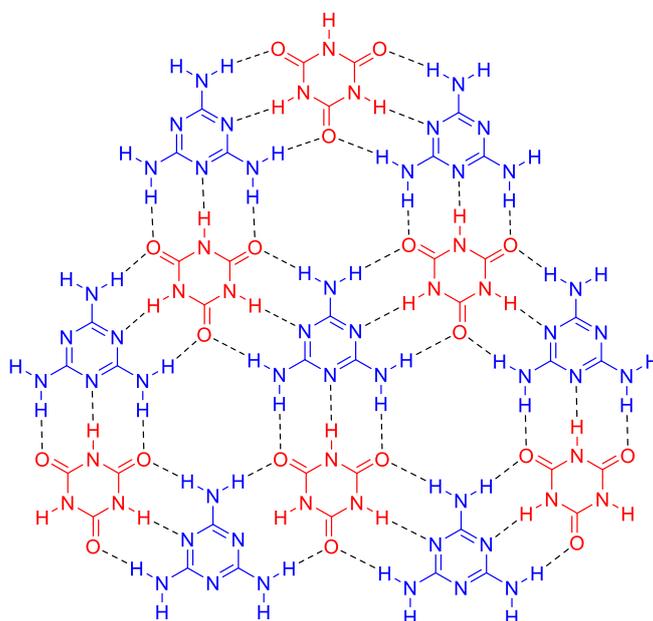


Figure 5 : Assemblage supramoléculaire synthétique composé d'un réseau d'acide cyanurique et de mélamine.

L'utilisation des liaisons intermoléculaires a permis la synthèse de nouvelles structures imbriquées, dont des exemples sont illustrés à la Figure 6. L'assemblage supramoléculaire entre une longue molécule linéaire et une molécule cyclique, de sorte que celle-ci s'enfile autour du composé linéaire est nommé pseudo-rotaxane. Il permet la création de structures imbriquées nommées caténane et rotaxane. Dans le cas du rotaxane, les extrémités de la molécule linéaire sont bloquées par un groupement stériquement encombré, ce qui piège la molécule cyclique autour de la molécule linéaire. Le groupe de Leigh a développé le rotaxane présenté Figure 6, où les atomes d'azote des fonctions urées du macrocycle forment des liaisons hydrogène avec les atomes d'oxygène des fonctions amides du composé linéaire.^[22] Dans le cas du caténane, la molécule linéaire du pseudo-rotaxane est cyclisée, ce qui aboutit à deux macrocycles imbriqués l'un dans l'autre. La synthèse du caténane présenté Figure 6 a été rapportée par Stoddart, qui a extensivement étudié le cyclobis(paraquat-p-phenylene).^[23] Ce macrocycle possède des cycles

aromatiques pauvres en électrons, qui favorisent l'interaction π - π avec des systèmes riches en électrons comme le naphthalène.^[24] L'association des deux molécules est de plus favorisée par l'interaction ion-dipôle entre les polyéthers et les cations du paraquat. Caténanes et rotaxanes ne sont pas intrinsèquement des assemblages supramoléculaires mais des molécules imbriquées dont la synthèse n'est possible que grâce à l'assemblage qu'est le pseudo-rotaxane. Pour les caténanes comme pour les rotaxanes le rendement d'obtention est corrélé à la force de l'interaction entre les deux unités. Des structures imbriquées plus complexes, telles que des anneaux olympiques ou des nœuds borroméens ont aussi été synthétisés à l'aide d'assemblages plus complexes que le pseudo-rotaxane.^[25,26]

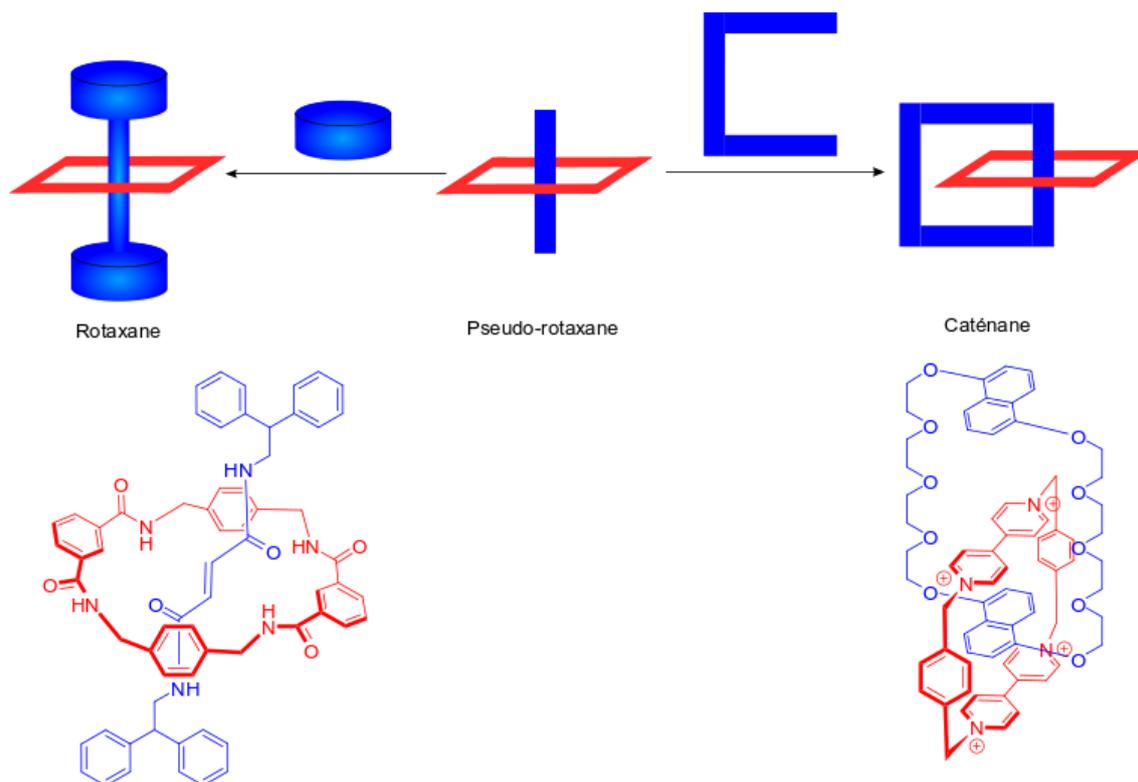


Figure 6 : Formation de caténane et rotaxane à partir d'un pseudo-rotaxane. Exemple de rotaxane développé par Leigh^[22] et de caténane développé par Stoddart^[23].

La maîtrise des assemblages a permis aux chimistes supramoléculaires de développer des mécanismes moléculaires perfectionnés. Après le développement des premiers moteurs moléculaires par Sauvage^[27], Feringa^[28] et Stoddart^[29], d'autres équipes comme celle de Leigh ont multiplié les modes de fonctionnement de ces moteurs. Leigh et ses collaborateurs ont ainsi développé le moteur présenté Figure 7.^[29] Alors que le mouvement de la plupart des moteurs moléculaires nécessite une succession de stimuli externes (alternances de pH, de conditions oxydo-réductrices ou d'irradiation à différentes longueurs d'ondes), celui-ci est totalement autonome et se fait en simple présence d'un carburant chimique. Ce carburant est le chlorure de fluorénylméthoxycarbonyl qui réagit avec les fonctions alcools du macrocycle, bloquant la rotation du petit cycle autour du grand cycle. Les vitesses d'addition et de clivage du carburant sont contrôlées à l'aide d'un catalyseur contenant une fonction pyridine encombrée et permettent une alternance régulière du blocage. Lorsqu'un des deux sites de blocage est libre,

le petit cycle est en équilibre entre les deux positions d'attache bleues auxquelles il se lie par quatre liaisons hydrogène. La vitesse de blocage est plus lente lorsque le petit cycle est sur le site d'attache adjacent à cause de la gêne stérique associée. Ainsi le petit cycle possède un mouvement global dans le sens des aiguilles d'une montre tant que du carburant est présent en solution.^[30] Un des deux sites de fixation est deutéré, ce qui permet de le différencier et de confirmer la présence d'un mouvement par RMN. Pour cela, un échantillon de caténaire avec seulement 20% des petits cycles sur le site deutéré est dissous en présence de carburant et de catalyseur. Après quelques heures, la proportion de composés avec le petit cycle sur le site deutéré augmente et se stabilise à environ 50%.

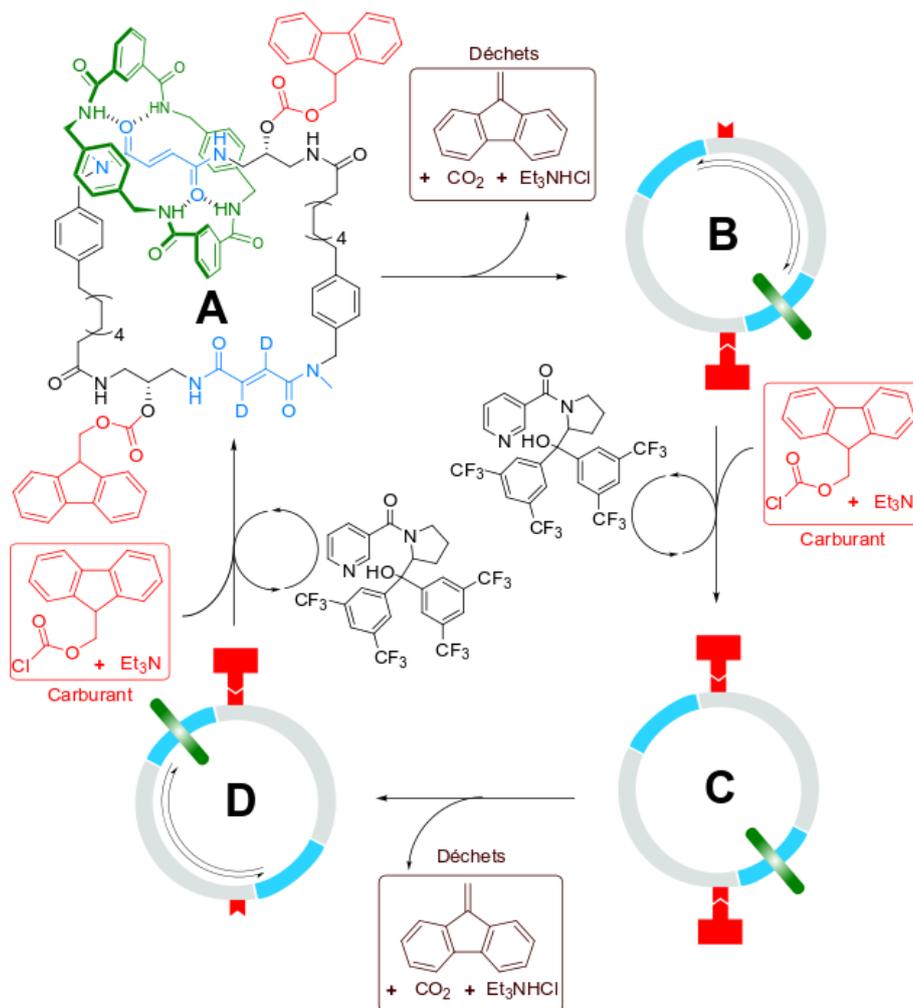


Figure 7 : Principe de fonctionnement du moteur moléculaire à carburant chimique développé par Leigh et ses collaborateurs.^[30]

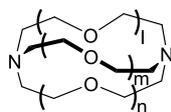
I.3) La reconnaissance moléculaire

I.3.a) Concepts et principes

La reconnaissance moléculaire est définie comme l'interaction spécifique entre deux molécules ou plus, présentant une complémentarité moléculaire à travers des liaisons non-covalentes. La molécule présentant un site d'interaction de forme concave est généralement appelée molécule-hôte. Les molécules s'insérant dans la cavité de la molécule-hôte sont

appelées molécules-invitées. La constante d'association, ainsi que la spécificité, permettent de juger la qualité de la reconnaissance moléculaire.

Un premier critère permettant d'assurer la complémentarité entre un hôte et un invité est le critère stérique. Ce critère se reflète particulièrement sur les constantes d'associations entre un hôte rigide et un invité. L'exemple de la complexation de différents ions de métaux alcalins par des cryptands permet de le visualiser. L'équipe de Jean-Marie Lehn a en effet synthétisé une famille de cryptands de tailles variées illustrés au Tableau 1.^[31,32] Les constantes d'association de ces cryptands avec des ions de métaux alcalins sont précisées dans le Tableau 1. On constate une excellente corrélation entre la taille du cryptand et la taille de l'ion métallique le mieux complexé. Ce critère de taille entre hôte et invité a été étudié par Rebek, qui a établi que le rapport optimal de volume entre l'invité et la cavité de l'hôte est en solution de $0,55 \pm 0,09$.^[33] Rebek a nommé ce rapport coefficient de remplissage (packing coefficient). Il a pour cela réalisé une étude de complexation entre une dizaine d'hôtes et une vingtaine d'invités, dont il a estimé le volume par simulation numérique. Le coefficient de remplissage d'une cavité atteint les mêmes valeurs que le remplissage de l'espace des molécules d'un liquide, variant entre 0,51 et 0,63 pour les solvants étudiés par Rebek. Le coefficient de remplissage peut atteindre jusqu'à 0,70 dans le cas d'interactions avec de nombreuses liaisons énergétiques, comme les liaisons hydrogène.^[33]



Cryptand (l,m,n)	Li ⁺	Na ⁺	K ⁺	Rb ⁺	Cs ⁺
2.1.1	5,5	3,2	-	-	-
2.2.1	2,5	5,4	4,0	2,6	-
2.2.2	-	3,9	5,4	4,4	-
3.2.3	-	1,7	2,2	2,1	2,0

Tableau 1 : Logarithme des constantes d'association ($\log K_a$) entre des cryptands et des cations métalliques alcalins dans l'eau à 298 K.^[34]

Un effet important en chimie hôte-invité est la multiplicité des sites d'interaction. Cette multiplicité, appelée effet « chélate » en chimie de coordination, s'applique également aux liaisons intermoléculaires. Les énergies d'interaction s'additionnent et par conséquent, les constantes de liaison se multiplient. Par exemple, l'équipe de Hunter a synthétisé le cyclophane présenté à la Figure 8 qui complexe la p-benzoquinone dans le chloroforme. La p-benzoquinone interagit par des liaisons hydrogène avec les amides du macrocycle et par des interactions π - π entre les cycles benzéniques, ce qui permet une forte constante d'association de $K_a = 1,8 \cdot 10^3 \text{ M}^{-1}$. La multiplicité des sites d'interactions permet aussi une meilleure sélectivité. Dans le cas du cyclophane de Hunter, l'encapsulation de la p-benzoquinone est très sélective, notamment vis-à-vis des quinones substituées.^[35]

Pour des systèmes hôte-invité avec plusieurs sites d'interaction, la rigidité de l'hôte est primordiale pour assurer une bonne sélectivité. Ce paramètre est nommé pré-organisation. En effet, les interactions entre un hôte flexible et un invité vont figer la conformation de l'hôte. La limitation de liberté conformationnelle est associée à une perte entropique qui diminue la constante d'association. La rigidité et la préorganisation sont donc des paramètres cruciaux pour la conception de récepteurs supramoléculaires. Cram a en particulier étudié l'effet de la

préorganisation sur la complexation de cations métalliques. Pour mettre en valeur son effet sur la constante d'association élevée du sphérand pour les cations alcalins, il a synthétisé l'équivalent linéaire du sphérand (Figure 9), nommé podand.^[36] Effectivement, celui-ci possède une constante d'association plus de 10^{13} fois plus faible pour l'ion sodium et 10^{17} fois plus faible pour l'ion lithium que le sphérand.^[6]

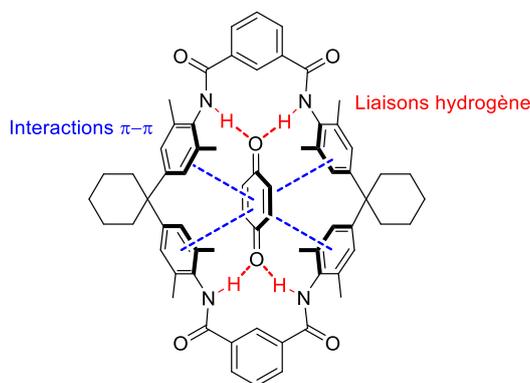


Figure 8 : Interactions multiples entre un cyclophane synthétisé par l'équipe de Hunter et la p-benzoquinone.^[35]

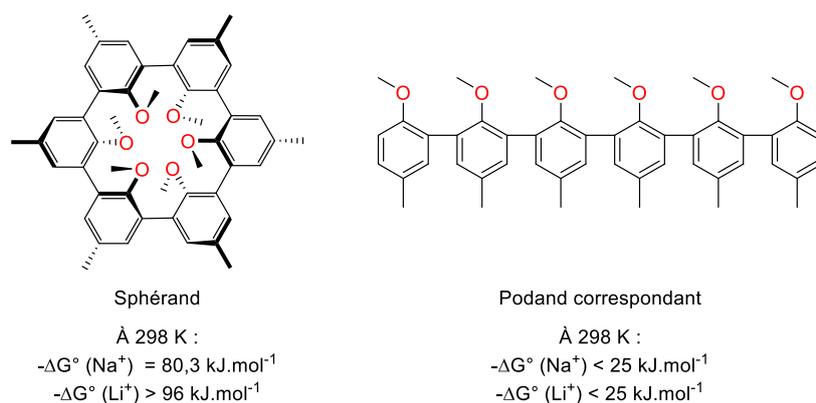


Figure 9 : Structures et constantes d'association avec les ions métalliques alcalins du sphérand et du podand correspondant.^[36]

L'encapsulation de molécules peut posséder un caractère irréversible, même avec chauffage. Cram, le premier, a conçu un hôte emprisonnant de façon permanente une molécule invitée, représentée à la Figure 10. Il a nommé carcérands les composés ayant cette propriété et carcéplexes les complexes correspondants.^[37] Pour synthétiser de tels complexes, la reconnaissance moléculaire doit avoir lieu avant ou pendant l'étape finale de formation du carcérand, afin d'y piéger une molécule-hôte. Par analogie, des molécules-hôte dans lesquelles des hôtes peuvent entrer et sortir avec une barrière d'activation mesurable sont nommés hémicarcérands.

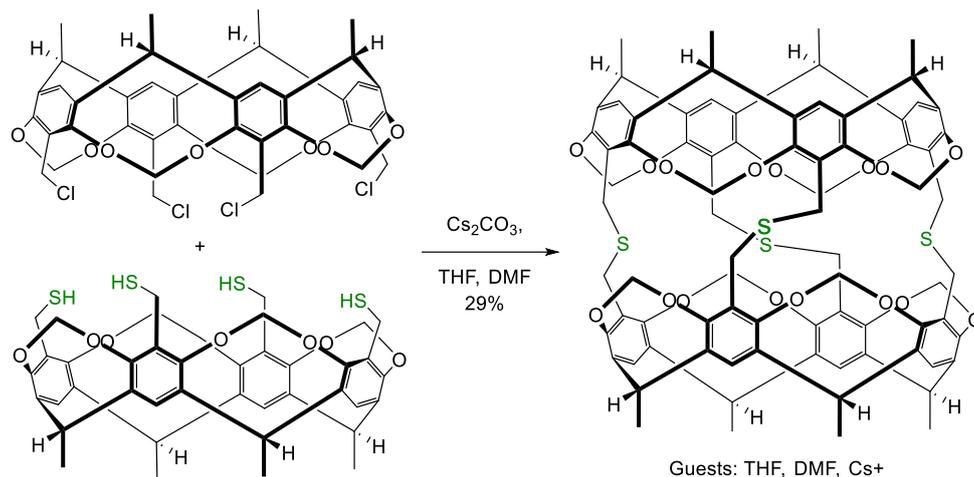


Figure 10 : Formation et structure du premier carcérand synthétisé par Cram.^[37]

I.3.b) La reconnaissance moléculaire dans le vivant

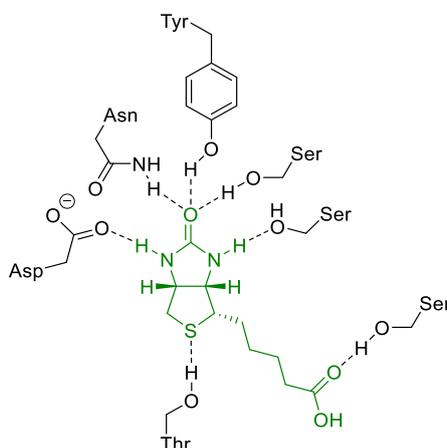


Figure 11 : Réseau de liaisons hydrogène permettant la complexation de la biotine par la streptavidine.^[38]

La reconnaissance moléculaire est très largement utilisée dans le fonctionnement des organismes vivants. Les molécules-hôtes sont principalement les protéines, dont la structure est le fruit de milliards d'années d'évolution pour encapsuler et reconnaître au mieux un substrat déterminé. La reconnaissance intervient notamment pour catalyser la synthèse de petites molécules, les protéines sont alors nommées enzymes et le site de reconnaissance site actif. Emil Fischer a le premier décrit ce système par le modèle clef-serrure, qui permet d'expliquer la complémentarité et la sélectivité des enzymes. Elle intervient également dans le système immunitaire ou encore dans la détection pour la régulation hormonale. La plupart des interactions intermoléculaires sont utilisées, les protéines possédant des acides aminés donneurs ou accepteurs de liaisons hydrogène (cystéine, thréonine, sérine...), des acides aminés chargés positivement (arginine, histidine, lysine) ou négativement (aspartate, glutamate), des acides aminés aromatiques (tyrosine, phénylalanine), ainsi que des acides aminés hydrophobes (leucine, valine, alanine) aidant à la reconnaissance de composés apolaires par effet solvophobe. L'évolution des protéines, sélectionnées par leur efficacité, a rendu la reconnaissance

moléculaire extrêmement performante et sélective. Par exemple, la liaison entre la streptavidine et la biotine est connue pour présenter une constante d'association particulièrement élevée ($K_a = 10^{15} \text{ mol.L}^{-1}$).^[38,39] Le réseau de liaison hydrogène permettant l'encapsulation est présenté à la Figure 11.

L'autre famille de molécules-hôtes est composée par l'ARN. Au sein du ribosome, la reconnaissance de l'ARN messager est effectuée par l'ARN ribosomique. Les catalyseurs constitués d'ARN sont appelés ribozymes. Ceux-ci catalysent des réactions sur d'autres molécules d'ARN, la reconnaissance s'effectuant par appariement des paires de bases.

I.3.c) Les récepteurs synthétiques

Les chimistes supramoléculaires ont développé de nombreux récepteurs permettant la reconnaissance de composés variés : atomes, molécules plus ou moins polaires, anions, cations, etc. Le bénéfice impliqué par la préorganisation de ces récepteurs a conduit les chimistes à s'intéresser à la synthèse de composés macrocycliques, possédant une forme de couronne ou de cage autour d'une cavité. Ces composés sont nommés cavitands. La préparation de telles molécules peut s'avérer fastidieuse et des familles de récepteurs dont la synthèse permet l'obtention directe d'oligomères cycliques à partir du monomère ont émergé (Figure 12). Les cyclodextrines sont extraites d'organismes vivants et peuvent ensuite être fonctionnalisées. Les calixarènes, résorcinarènes, cucurbituriles et certains cryptophanes sont quant-à-eux artificiels et obtenus par synthèse directe à partir des monomères correspondants. D'autres cryptophanes et les hémicryptophanes nécessitent par contre des synthèses plus complexes, seul le groupement cyclotribenzylène étant obtenu par oligomérisation.

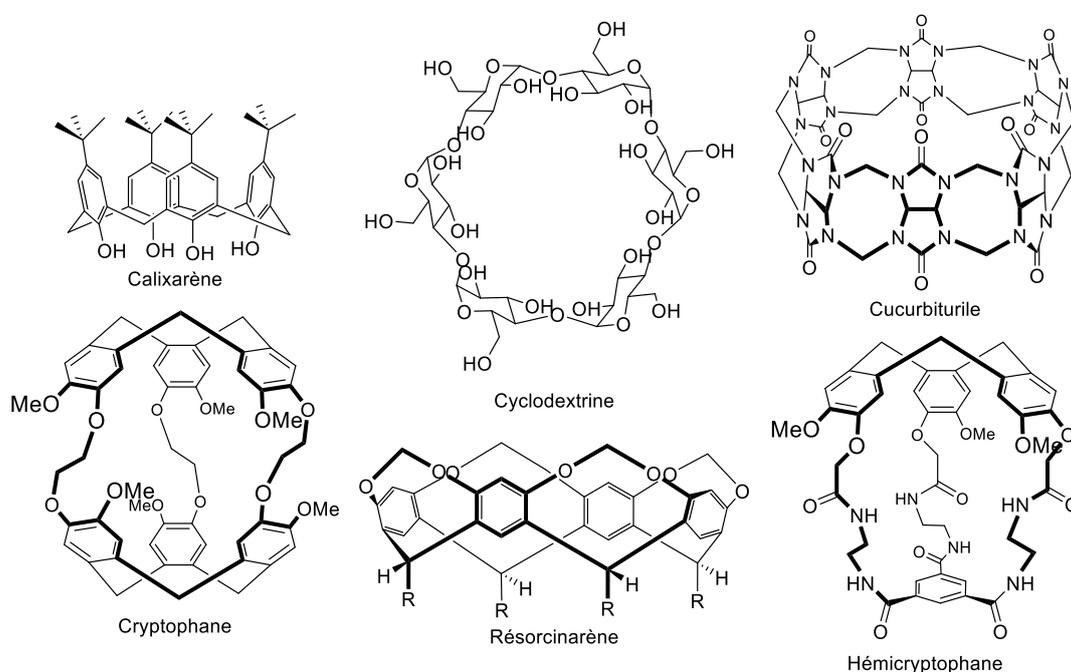


Figure 12 : Quelques familles de récepteurs supramoléculaires

Les développements de la chimie supramoléculaire ont permis la synthèse de récepteurs possédant des propriétés d'encapsulation particulièrement sélectives, avec des constantes

d'associations parfois proches de celles de leurs homologues naturels. C'est par exemple le cas des lectines synthétiques d'Anthony Davis. Son groupe a développé des macrocycles permettant l'encapsulation de saccharides.^[40,41] Devant le succès des récepteurs « temple », qui engagent des interactions CH- π à l'aide de parois aromatiques et des liaisons hydrogène à l'aide de piliers polaires, le groupe de Davis a synthétisé le récepteur présenté Figure 13. Il permet d'encapsuler le β -D-glucose dans l'eau avec une constante d'association ($K_a = 1,8.10^4 \text{ mol.L}^{-1}$), supérieure à celle de ses homologues naturels, les lectines, et avec une forte sélectivité vis-à-vis d'autres saccharides. À titre d'exemple, la concanaviline A possède une affinité pour le glucose de $K_a = 500 \text{ mol.L}^{-1}$.^[42] La reconnaissance dans l'eau représente un intérêt considérable, car elle permet d'envisager des applications *in vivo* en tant qu'insuline artificielle, mais elle constitue un véritable défi, car le glucose établit de nombreuses liaisons hydrogène très stabilisantes avec les molécules d'eau. Afin de rendre ce récepteur soluble dans l'eau malgré ses sites apolaires, l'équipe de Davis lui a greffé des dendrimères solubilisants (Figure 13). Cet exemple de Davis montre que des récepteurs synthétiques peuvent atteindre la performance de leurs homologues naturels.

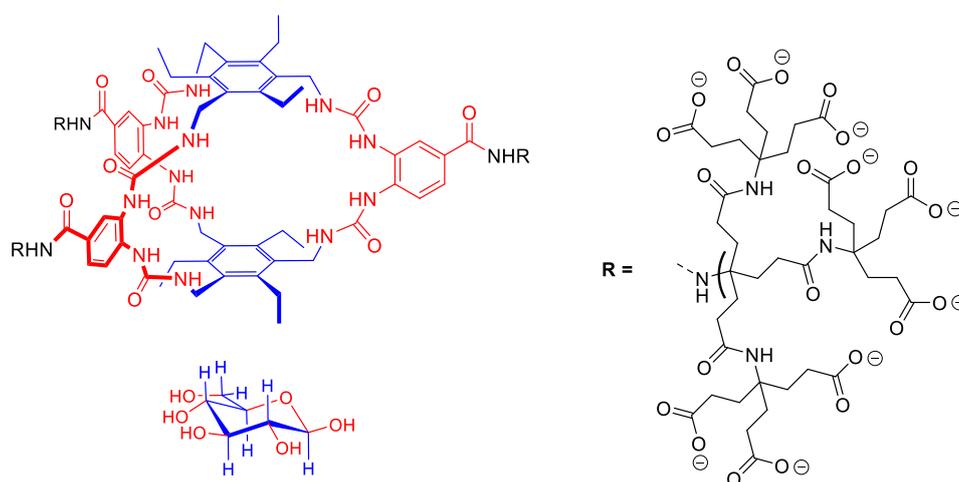


Figure 13 : Lectine synthétique conçue par Davis et sa cible, le β -D-glucose.^[42] En rouge sont représentés les groupements permettant des liaisons hydrogène et en bleu ceux permettant des interactions CH- π .

La synthèse de récepteurs a récemment bénéficié de l'émergence de la chimie dynamique combinatoire. Cette technique consiste en la conversion d'une chimiothèque combinatoire par des réactions réversibles, impliquant des liaisons covalentes ou non-covalentes.^[43] Cette technique a notamment permis des synthèses de nouvelles familles de macrocycles ou de capsules. Les deux principaux intérêts sont la synthèse par auto-assemblage de récepteurs, ainsi que l'utilisation d'un *template*, qui en interagissant avec les éléments de la chimiothèque va changer le produit thermodynamique et ainsi diriger la synthèse.^[43] Le principe de la chimie dynamique combinatoire est illustré à la Figure 14.

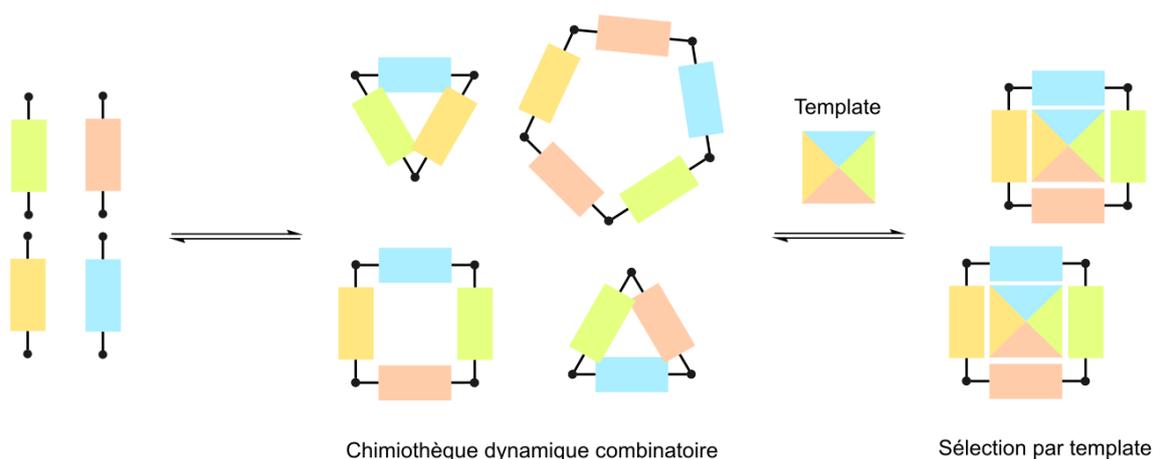


Figure 14 : Représentation schématique de la formation d'une chimiothèque dynamique combinatoire et de l'utilisation d'un *template*.

Afin de trouver un récepteur pour encapsuler la spermine, polyamine impliquée dans la stabilisation et la protection de l'ADN, Otto et son équipe ont laissé réagir une chimiothèque dynamique combinatoire en présence de spermine. Celle-ci a agi comme *template*, conduisant à la formation d'un macrocycle nommé dyn[4]arène, présentant une forte affinité envers la spermine.^[44] Celui-ci est obtenu avec un excellent rendement alors qu'en l'absence de *templates*, des cycles de différentes tailles sont observés. La réaction des mêmes réactifs en présence de différents *templates* peut conduire à la formation d'un autre macrocycle, comme l'a montré l'équipe de Leclaire. Son groupe a répété la réaction d'Otto en introduisant d'autres *templates* : en présence d'une triamine (Figure 15) ils ont isolé le dyn[3]arène avec un rendement de 63%. Les auteurs supposent que la triamine n'est dans ce cas pas encapsulée mais que deux molécules de triamine complexent trois molécules du monomère soufré par liaison hydrogène, favorisant la formation d'un macrocycle constitué de trois noyaux aromatiques.^[45]

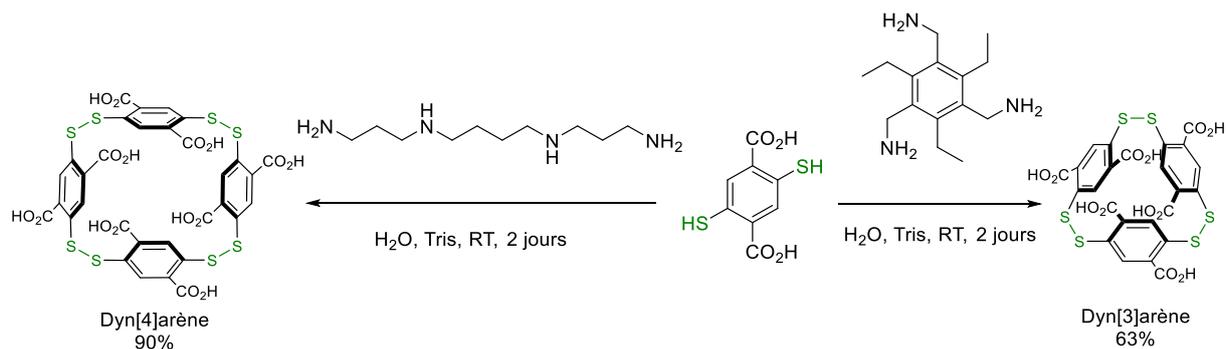


Figure 15 : Synthèses du dyn[4]arène et du dyn[3]arène en utilisant des *templates* différents. ^[44,45]

I.3.d) Applications de la reconnaissance moléculaire

Les développements successifs liés à la reconnaissance moléculaire conduisent à de nombreuses applications, assurant un intérêt croissant pour cette discipline. La chimie hôte-invité a été rapidement utilisée à des fins analytiques, les récepteurs étant conçus comme détecteurs, dont les paramètres spectroscopiques sont modifiés en présence d'un analyte. Ces

paramètres peuvent être l'absorption ou encore la fluorescence. L'équipe d'Anslyn a ainsi synthétisé une sonde à citrate présentée Figure 16.^[46] Cette sonde encapsule d'une part le citrate et d'autre part, plus faiblement, un indicateur coloré, la 5-carboxyfluorescéine. Le spectre d'émission de l'indicateur est différent lorsqu'il est libre ou encapsulé ; en présence de citrate, il est chassé de la cavité. Cette sonde a permis de réaliser le titrage du citrate dans diverses boissons. Plus récemment, le greffage de récepteurs supramoléculaires sur des surfaces de nanoparticules a permis d'autres types de détection, par exemple par techniques électrochimiques.^[47]

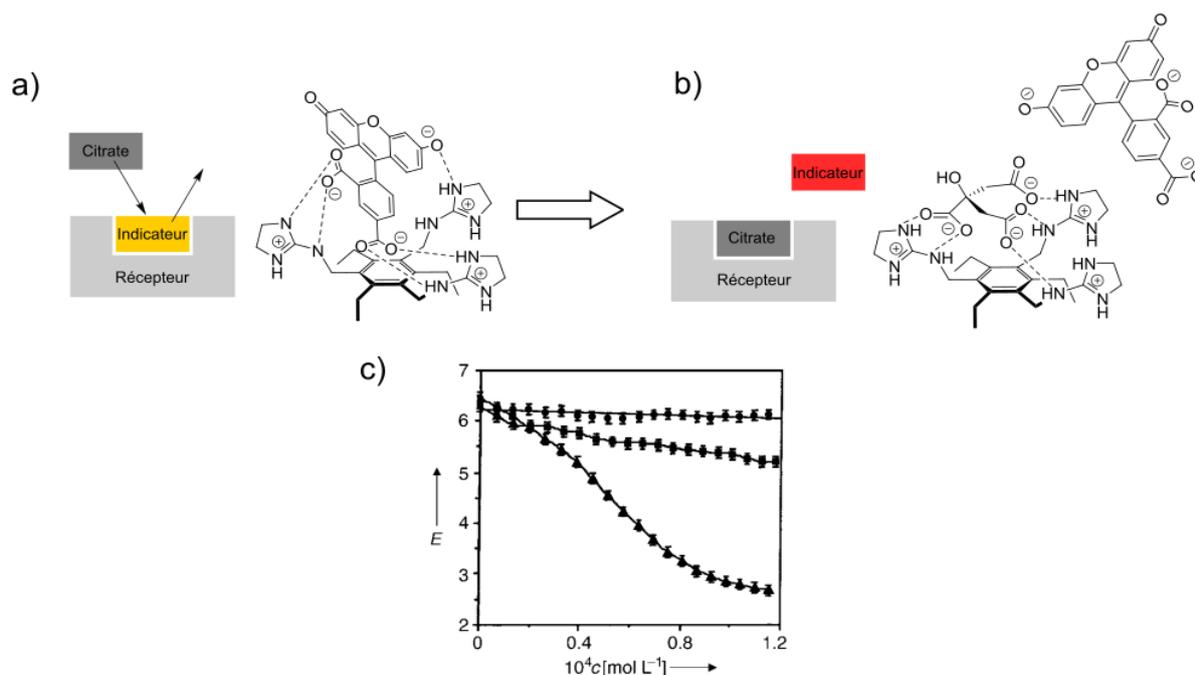


Figure 16 : Récepteur supramoléculaire utilisé pour la détection du citrate.^[46] a) Complexation de l'indicateur en l'absence de citrate. b) Complexation du citrate. c) Courbe d'évolution de la fluorescence à 498 nm d'une solution contenant la sonde et l'indicateur dans un mélange eau/méthanol (1:3 v/v) en fonction de la concentration en citrate (triangles), succinate (carrés) et acétate (rond). Courbe issue de la référence^[46].

Les récepteurs supramoléculaires peuvent également être utilisés pour le piégeage de composés indésirables. Les récepteurs permettent par exemple le transfert de phase de polluants pour les extraire d'une solution aqueuse. La pollution aux métaux lourds ainsi que la pollution par des engrais ou pesticides ont été ciblées. Les récepteurs supramoléculaires ont aussi trouvé des applications dans la purification de déchets nucléaires. Malone et ses collaborateurs ont ainsi développé des calixarènes fonctionnalisés par des oxydes de diphénylphosphine, capables d'extraire des cations thorium, plutonium et américium d'une solution aqueuse et illustrés à la Figure 17.^[48] Dans le domaine des pesticides, l'équipe de Martinez a par exemple identifié l'encapsulation du chlordécone, un insecticide à l'origine d'un scandale sanitaire dans les Antilles, par un hémicryptophane dans le chloroforme, avec une constante d'association prometteuse, $K_a = 2,1 \cdot 10^4 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$.^[49]

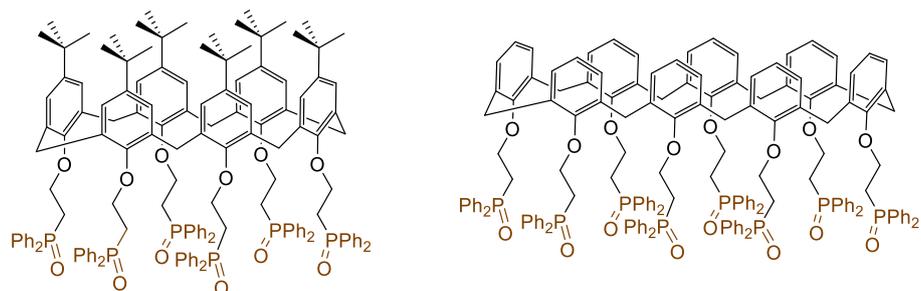


Figure 17 : Calixarènes capables d’extraire des ions métalliques d’actinides d’une solution aqueuse

Une troisième application des récepteurs supramoléculaires est le transport des molécules invitées. Celui-ci peut permettre la protection d’une molécule dans l’organisme ou encore le franchissement de barrières. Les cyclodextrines sont utilisées dans le domaine médical pour rendre solubles des principes actifs et leur permettre d’atteindre le système sanguin.^[50] Le franchissement des membranes cellulaires a également été étudié par plusieurs groupes dont celui de Davis. Son équipe a ainsi développé des transporteurs d’anions, leur permettant de traverser les bicouches lipidiques des membranes cellulaires. Les deux récepteurs bis-urées présentés à la Figure 18 encapsulent les ions chlorures, ne présentent pas de toxicité et sont suffisamment lipophiles pour permettre le transport de ces ions à travers la membrane cellulaire.^[51,52] Ils constituent donc un projet prometteur pour le traitement de la mucoviscidose, qui implique une déficience des canaux transporteurs d’anions.^[53] Le récepteur basé sur une armature stéroïdique nommée cholapode, synthétisé en 2011, présente d’excellentes propriétés de transport mais nécessite une longue synthèse.^[51] En 2018, le récepteur à base d’anthracène a permis d’obtenir des propriétés similaires avec une synthèse décrite en seulement 2 étapes.^[52]

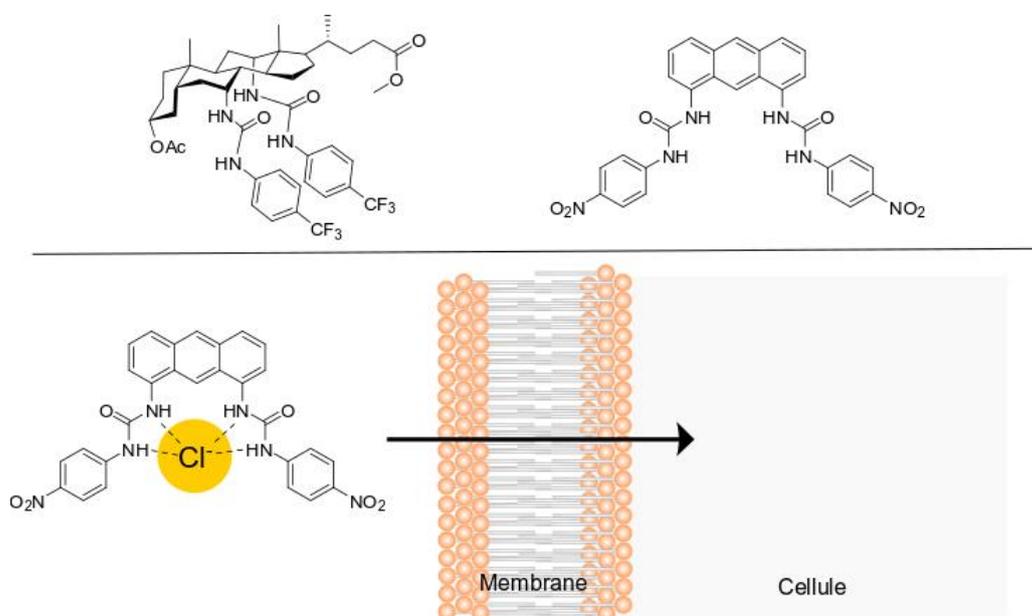


Figure 18 : Bis-urées développées par Davis pour le transport de chlorure à travers les membranes cellulaires et mode d’action.^[51,52]

Enfin, une dernière application possible est l’utilisation de récepteurs supramoléculaires comme enzymes artificielles pour la catalyse. Certains groupes, comme ceux de Fujita ou

Rebek, ont développé des molécules-hôtes pouvant accueillir plusieurs invités. L'encapsulation et l'orientation de deux invités au sein d'une cavité est cependant particulièrement difficile à orchestrer. La catalyse supramoléculaire trouve ainsi plus d'applications dans la catalyse des réactions de cyclisation. Le groupe de Tiefenbacher s'est intéressé aux cyclisations au sein de capsules hexamériques de résorcinarènes. En effet, des travaux décrits par McGillivray et Atwood en 1997 ont montré que les résorcinarènes pouvaient s'auto-assembler en présence d'eau pour conduire à la formation d'hexamères grâce à l'établissement de liaisons hydrogène.^[54] L'équipe de Tiefenbacher a observé la catalyse de réactions de cyclisation impliquant des intermédiaires cationiques : hydroalkoxylation, cyclodéshydratation.^[55,56] La cyclisation de nombreux terpènes a ainsi pu être catalysée^[57], ce qui a permis de nouvelles synthèses totales de certains dérivés terpéniques racémiques comme l'isolongifolène ou le δ -sélinène (Figure 19).^[58]

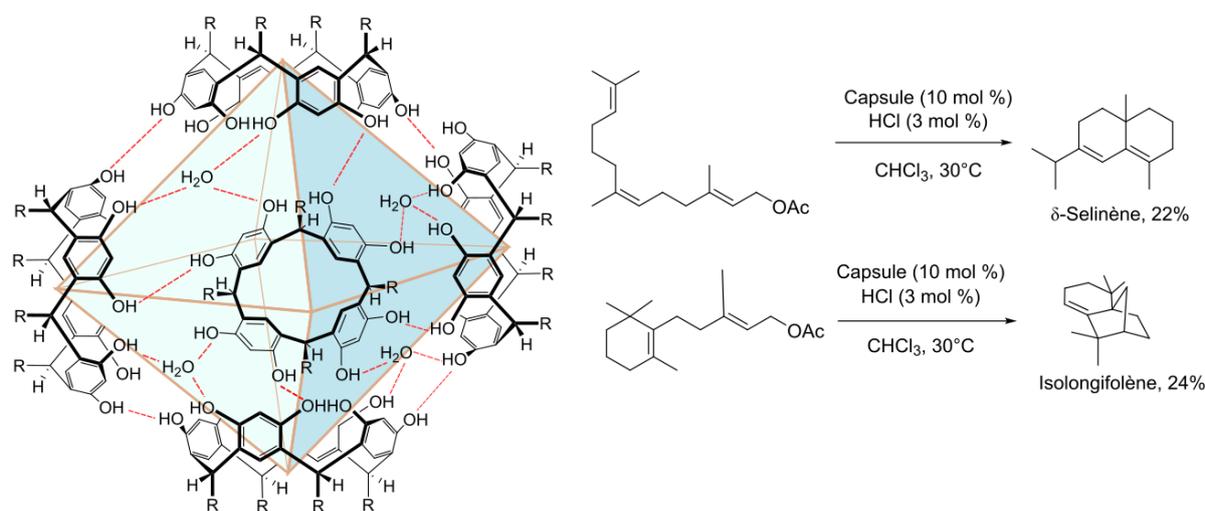


Figure 19 : Capsule hexamérique de résorcinarènes utilisée par Tiefenbacher pour la catalyse de cyclisations terpéniques. Exemple des synthèses du δ -sélinène et du longifolène.^[58]

Parmi les grandes familles de récepteurs, nous nous intéressons dans cette thèse aux cryptophanes, dont la cavité hydrophobe permet des applications comme la détection et le piégeage de substrats d'intérêt. Nous allons détailler les propriétés de leurs éléments constitutifs, les cyclotribenzylènes, avant de présenter les propriétés de cette famille molécules-hôtes.

II) Cryptophanes et cyclotribenzylènes – structure et synthèse

II.1) Les cyclotribenzylènes

II.1.a) Découverte et synthèse

L'unité cyclotribenzylène (CTB) est un trimère composé de trois cycles benzéniques reliés entre eux par des ponts méthylènes et substitués par des groupements variables. La structure générale des CTB est détaillée Figure 20. Ces composés, qui appartiennent à la famille

des cyclophanes, adoptent généralement une forme de cône. Lorsqu'ils sont substitués par des groupements X et Y identiques, ils présentent une symétrie C_{3v} et sont achiraux, tandis qu'avec des groupements X et Y différents ils adoptent une symétrie C_3 et sont alors chiraux.

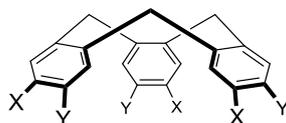


Figure 20 : Structure générale d'un cyclotribenzylène.

Plusieurs noms de cyclotribenzylènes particuliers sont parfois employés dans la littérature pour désigner l'ensemble de cette famille de composés. On trouve ainsi les termes de cyclotrivératrylène, cyclotriguaiacylène ou encore cyclotricatéchylène (Figure 21) qui sont fréquemment utilisés et dont les noms dérivent des monomères correspondants, le vératrole, le guaiacol et le catéchol. Dans ce manuscrit nous utiliserons la notation « CTB » pour décrire ces composés.

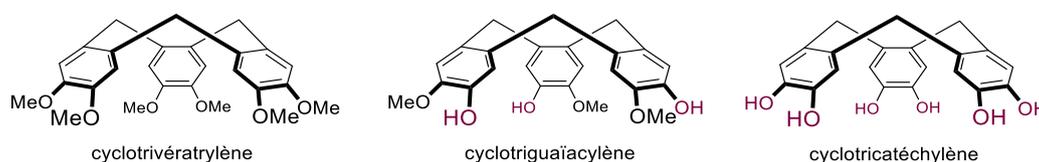


Figure 21 : Structures de CTB communs.

La première description d'un CTB remonte à 1909 par Ewins.^[59] Celui-ci constate la formation d'un produit à haut point de fusion après avoir placé de l'alcool pipéronique en milieu acide (Figure 22.a). En 1915, Robinson constate des faits similaires avec l'alcool de vératryle (Figure 22.b).^[60] Tous deux sont cependant incapables de déterminer la structure des composés obtenus, qui ne sera élucidée que près de 50 ans plus tard par Lindsey.^[61,62] Il identifie ces composés comme des trimères issus d'une réaction de Friedel-Crafts, en déterminant leurs masses moléculaires par méthodes osmométriques et en étudiant des réactions engageant ces composés.

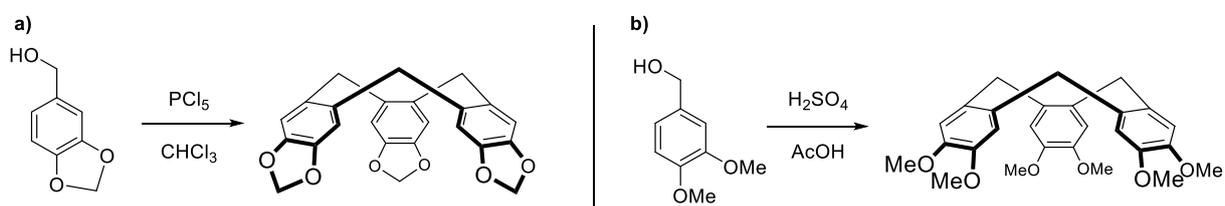


Figure 22 : Premières synthèses de CTB. a) Synthèse par Ewins avec l'alcool pipéronique. b) Synthèse par Robinson avec l'alcool de vératryle.

Le mécanisme de la réaction peut être ainsi décrit : l'alcool benzylique est déshydraté en milieu acide, conduisant à la formation d'un carbocation, qui peut alors s'engager dans une substitution électrophile aromatique avec un autre alcool benzylique, si celui-ci est suffisamment riche en électrons (Figure 23). Dans le cas où un groupement donneur est en position méta de l'alcool, la substitution a lieu en ortho de l'alcool et conduit à la formation

d'un macrocycle, le trimère étant très généralement le produit thermodynamique de la réaction. Cette cyclisation n'est ainsi décrite que pour des composés suffisamment riches en électrons, substitués par un groupement donneur d'électrons en position para de l'alcool. De nombreux CTB avec plusieurs fonctions différentes ont déjà été décrits et sont présentés à la Figure 24. On trouve ainsi des CTB avec des fonctions thioéther^[63], aniline^[64,65] ou halogène.^[66]

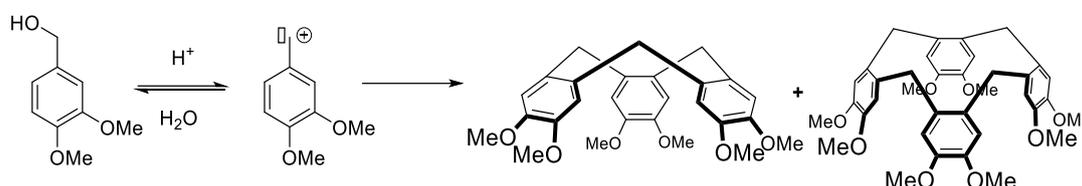


Figure 23 : Mécanisme simplifié de formation de cyclotribenzylène et de cyclotétrabenzylène. X et Y sont des groupements donneurs d'électrons.

La réaction de formation d'un CTB nécessite des conditions acides fortes. Pour cela, des acides de Brønsted ont initialement été utilisés, comme l'acide sulfurique ou l'acide perchlorique.^[61,67] Plus récemment la réaction a aussi été réalisée dans des conditions plus douces avec des acides de Lewis, comme le triflate de scandium, introduit par notre équipe en 2005.^[68]

La modification des conditions réactionnelles permet de modifier les proportions de synthèse des différents oligomères cycliques. Par exemple, la condensation de l'alcool de vératrole dans un mélange acide acétique – acide sulfurique (99:1 v/v) à chaud produit le cyclotrivératrylène et le cyclotétravératrylène (Figure 23) dans des proportions (5:1).^[69] À l'inverse, en présence d'acide trifluoroacétique dans le chloroforme, le produit majoritaire est le cyclotétravératrylène (42%), devant le CTV (19%), le pentamère (13%) et l'hexamère (5%).^[70] Enfin, l'utilisation d'acide phosphorique ne conduit qu'à la formation de CTV.^[71] Ces différences de proportions peuvent s'expliquer par l'effet *template* provoqué par les différents acides.

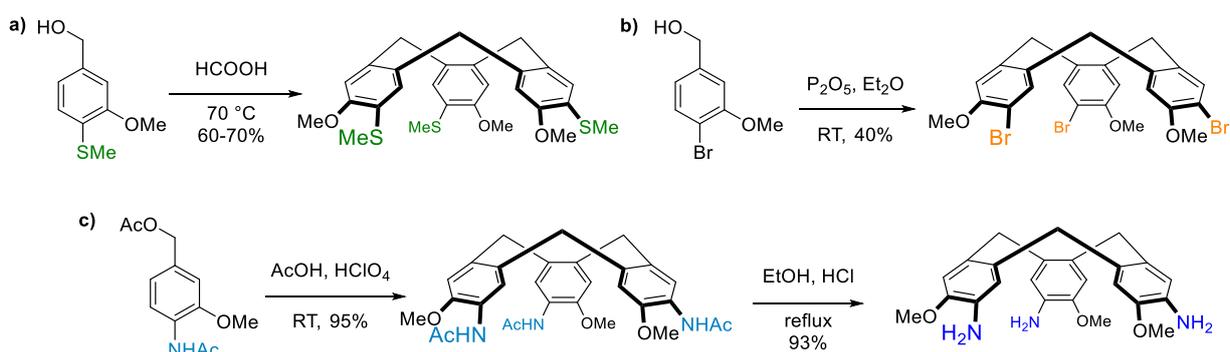


Figure 24 : Synthèses de CTB substitués par différents groupements. a) CTB trithioéther.^[63] b) CTB tribromé.^[66] c) CTB trianilide et trianiline.^[64,65]

II.1.b) Conformation et configuration

II.1.b.α) Conformations des CTB

La conformation la plus stable des CTB est la conformation en forme de cône, généralement utilisée pour leur représentation graphique. Dans cette conformation, s'ils possèdent des substituants différents, les CTB ont une symétrie C_3 et sont donc chiraux. Une autre conformation plus énergétique ($15\text{-}20\text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$) est la conformation « selle » où l'un des cycles aromatiques est orienté dans la direction opposée aux deux autres (Figure 25). L'inversion d'une conformation « cône » à l'autre en passant par les conformations « selle » nécessite une énergie d'activation, estimée à $110\text{-}120\text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$.^[72]

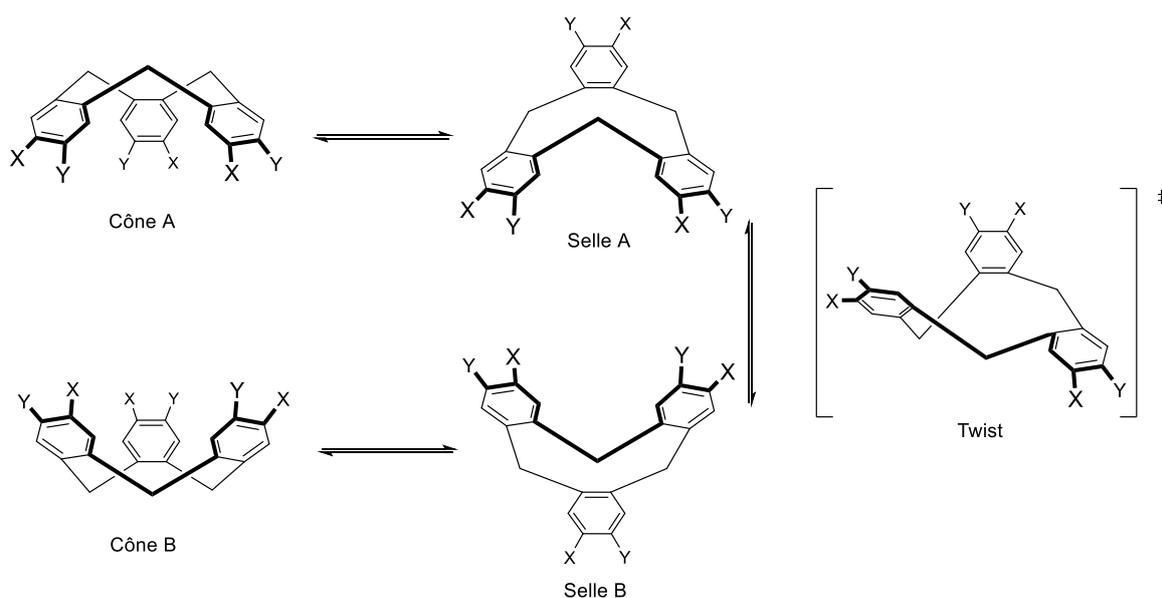


Figure 25 : Inversion d'un CTB d'une configuration « cône » à une autre en passant par les intermédiaires « selle » et l'état de transition « twist ».

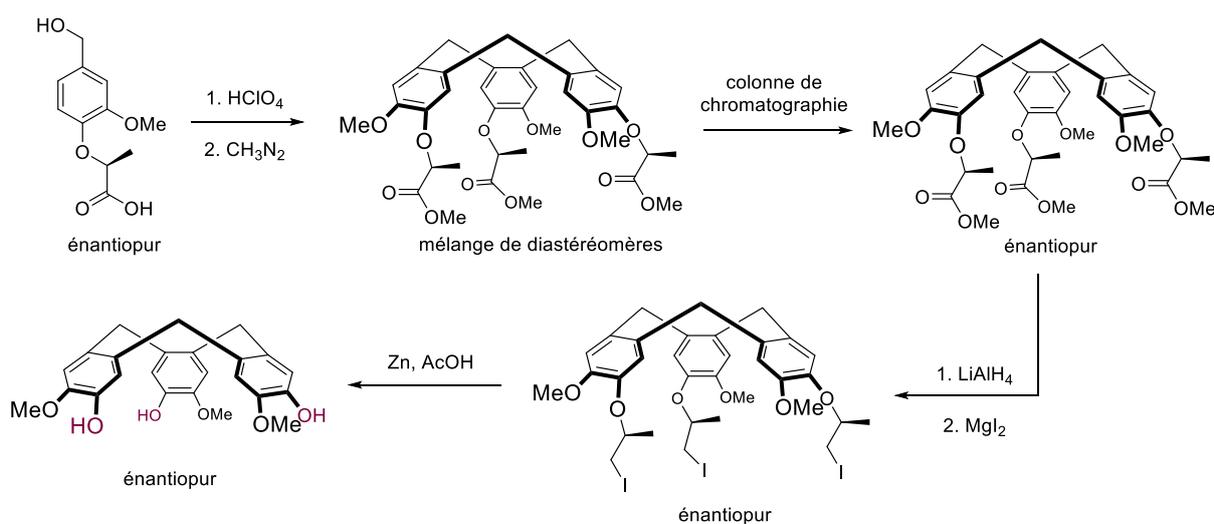


Figure 26 : Synthèse décrite par Collet pour obtenir un cyclotriguaïacylène énantio pur.^[73]

Le dédoublement racémique d'un CTB en conformation « cône » est ainsi réalisable et a été effectuée dès 1966 par Lüttringhaus par séparation sur colonne chirale d'acétate de cellulose d'un dérivé de CTV.^[74] En 1978, Collet proposa une méthode de dédoublement de CTB en greffant trois auxiliaires chiraux, les diastéréomères correspondants ont pu être isolés sur colonne de silice. Les auxiliaires chiraux ont ensuite été retirés pour obtenir le cyclotriguâicylène énantio pur (Figure 26).^[73] Les CTB énantio purs peuvent se racémiser lorsque le milieu réactionnel est chauffé, à cause de l'énergie modérée nécessaire au passage d'un cône à l'autre. Les synthèses asymétriques à partir de CTB énantio purs doivent donc n'employer en théorie que des réactions à température inférieure ou égale à la température ambiante.

II.1.b.β) Stéréodescripteurs des CTB

De par leur symétrie C_3 , les CTB substitués par deux groupements différents possèdent une chiralité planaire. Les stéréodescripteurs *M* et *P* de la règle de Cahn, Ingold et Prelog sont utilisés pour caractériser les énantiomères. La méthode de détermination est illustrée sur la Figure 27 avec l'exemple du cyclotriguâicylène. Les deux énantiomères sont ici des conformères et diffèrent par rotation autour d'une liaison simple C-C. Pour cela, une des trois paires de liaisons simples est sélectionnée pour réaliser cette détermination, par exemple les liaisons *b-c* et *c-d*. Les conformations peuvent soit être décrites par l'angle de torsion $\tau = [abcd]$ ou par l'angle de torsion $\tau' = [bcde]$. Comme *b* est prioritaire sur *d* d'après les règles CIP, on considère que τ est prioritaire sur τ' et on choisit l'angle τ pour assigner la configuration du CTG. Pour déterminer le signe de τ , il faut alors représenter la liaison *b-c* en projection de Newman. D'un côté de la liaison *a* est prioritaire sur *a'*, de l'autre *d* est prioritaire sur les hydrogènes, τ est donc l'angle allant de *a* vers *d*. Comme τ tourne vers la gauche, le stéréodescripteur du CTG représenté à la Figure 27 est donc *M*.^[75]

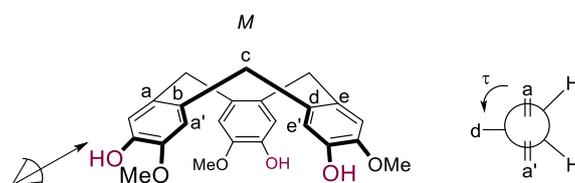


Figure 27 : Détermination d'un descripteur de chiralité planaire d'un CTB.

II.1.b.γ) Les TBTQ : équivalents rigides des CTB

Les CTB constituent des unités faciles d'accès pour la synthèse d'hôtes supramoléculaires chiraux. Toutefois, les problèmes liés à la racémisation de ces synthèses restreignent l'accès à leurs dérivés énantio purs. Une façon de résoudre ce problème est l'utilisation de dérivés rigides nommés tribenzotriquinacènes (TBTQ), développés par l'équipe de Kuck en 1989. Ces équivalents synthétiques de CTB disposent de ponts méthyléniques reliés par un atome de carbone central qui rigidifie la structure. Les TBTQ sont contraints dans leur conformation « cône » et ne peuvent pas se racémiser.^[76]

La structure et la synthèse d'un TBTQ hexaméthoxylé analogue du cyclotrivératrylène sont présentées Figure 28. Lors de cette synthèse, deux substituants aromatiques sont

additionnés sur un dérivé d'indane-1-3-dione. Celui-ci est ensuite réduit en indane-1-3-diol, ce qui permet d'engager une alkylation de Friedel-Crafts intermoléculaire pour obtenir le TBTQ. Cette synthèse présente peu d'étapes et conduit à un dérivé substitué mais la dernière étape se fait avec un rendement très faible.^[77] Une autre voie de synthèse, développée pour des TBTQ non substitués, passe par un intermédiaire avec deux indanes fusionnés avant la cyclisation intramoléculaire par alkylation de Friedel-Crafts sur un troisième groupement aromatique. Cette autre voie de synthèse présente un rendement de cyclisation plus élevé avec 58% mais nécessite une synthèse beaucoup plus longue, avec 8 étapes à partir de l'acide cinnamique.^[76,78]

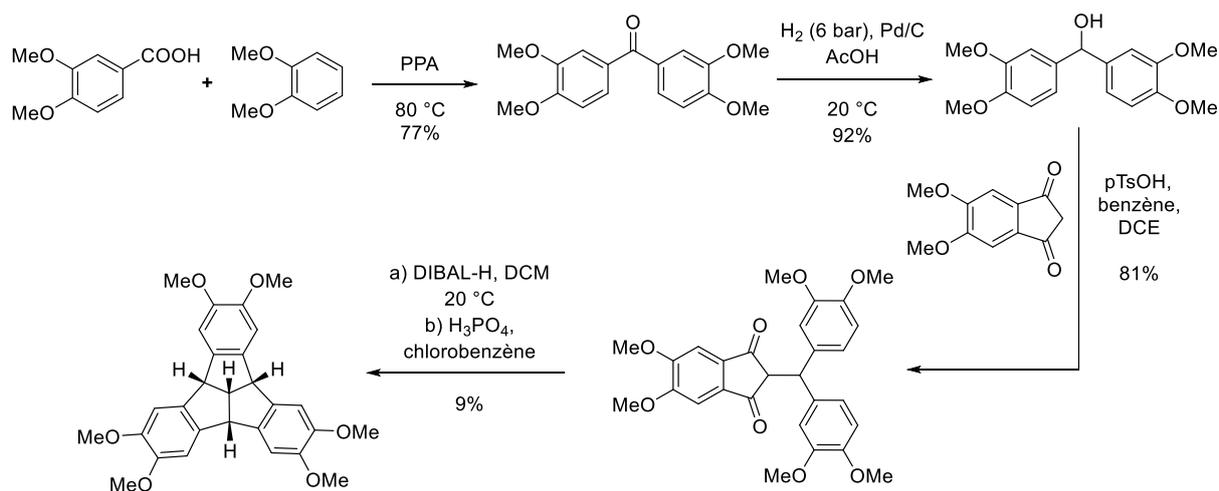


Figure 28 : Synthèse d'un équivalent TBTQ du cyclotrivérratrylène.

Des TBTQ possédant divers groupements ont été synthétisés par les équipes de Kuck et de Mastalerz. Ainsi, les composés présentés à la Figure 29, avec des groupements anilines^[79], aldéhyde^[80], alcool^[81] ou encore avec des atomes d'iode^[79] ont été développés. Des groupements apicaux de différentes natures peuvent être introduits pour faire varier la solubilité des TBTQ. Les équipes de Kuck et Mastalerz ont également mis au point des synthèses énantiosélectives en introduisant des copules chirales sur les groupements apicaux et, plus récemment des méthodes de dédoublement racémique. Ainsi, le TBTQ trianiline présenté à la Figure 29 peut être dédoublé par précipitation sélective avec des sels de tartrate^[79], tandis que le TBTQ triphénol peut être substitué par du chlorure de camphanoyl, pour conduire à des TBTQ acylés diastéréomères dont la séparation est effectuée par recristallisation.^[81]

Les TBTQ énantio-purs constituent donc des unités intéressantes pour réaliser une synthèse asymétrique d'hôtes supramoléculaires. Néanmoins, l'accès à ces composés nécessitant une longue voie de synthèse, ils sont restés peu utilisés dans ce but. Récemment encore, les seuls exemples de tels hôtes étaient des cryptophanes imines dynamiques obtenus par auto-assemblage du TBTQ trialdéhyde et d'une diamine chirale.^[80,82] Toutefois, l'équipe de Kuck a rapporté cette année la synthèse d'un cryptophane-TBTQ énantio-pur possédant un squelette totalement carboné, dont la structure est donnée Figure 30.^[83] La cavité de ce composé est toutefois trop grande pour l'encapsulation d'espèces classiquement reconnues par les cryptophanes.

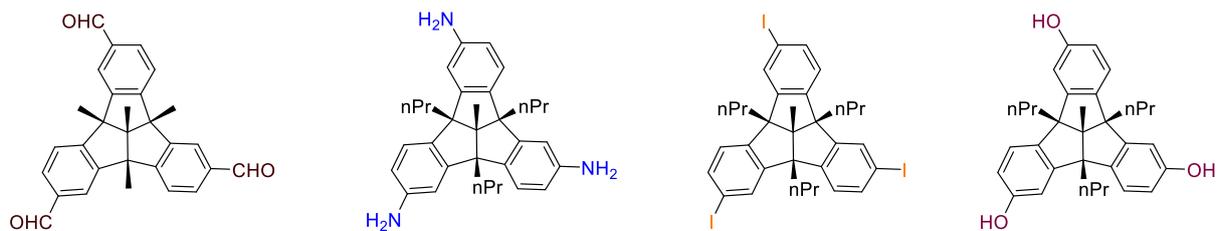


Figure 29 : Exemples de TBTQ possédant divers substituents.

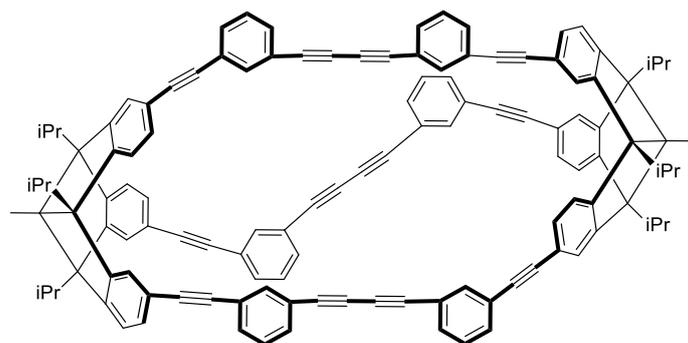


Figure 30 : Structure du cryptophane-TBTQ hydrocarbure synthétisé par l'équipe de Kuck.^[83]

II.1.c) Fonctionnalisation et reconnaissance moléculaire des CTB

La famille des CTB s'est particulièrement diversifiée, des variantes existant avec des atomes d'azote, de soufre ou d'oxygène liés aux systèmes aromatiques. Il est possible de fonctionnaliser ces atomes, notamment par substitution nucléophile, pour synthétiser des CTB à cavité étendue. Les CTB ont été étudiés pour plusieurs applications : la chimie hôte-invité, les cristaux liquides, les gels et les assemblages supramoléculaires.^[84]

Concernant la reconnaissance moléculaire, les CTB sont capables d'encapsuler des invités très variés. Leur cavité comprenant des cycles aromatiques riches en électrons, ils peuvent engager des interactions π -cation et encapsuler une grande variété de cations. Ainsi, le dérivé de CTB développé par Kawakami, présenté Figure 31 encapsule plusieurs cations métalliques dans l'acétonitrile, et voit sa fluorescence augmenter en présence de Cu^{2+} .^[85] L'affinité d'un CTB comportant des fonctions phénols pour les cations est renforcée en milieu basique par des interactions coulombiennes. L'équipe de Robson a ainsi identifié plusieurs structures par diffraction de rayons X, mettant en évidence l'encapsulation de cations rubidium ou tétraméthylammonium à l'état solide. Les cations sont alors complexés par deux CTB qui se stabilisent entre eux par liaisons hydrogène.^[86]

Les CTB peuvent également complexer des molécules neutres et possèdent une affinité particulièrement intéressante pour les fullerènes. L'équipe d'Atwood s'aperçut en premier de l'affinité entre le cyclotrivérratrylène et le fullerène C_{60} .^[87] Plus tard, l'équipe de Mendoza chercha à réaliser une capsule formée de deux CTB pour encapsuler totalement un fullerène. Pour cela, ils adaptèrent un CTB pour le rendre auto-complémentaire par liaisons hydrogène. Ils synthétisèrent un CTB, présenté Figure 32, avec des chaînes latérales possédant des fonctions urées avec des sites accepteurs et donneurs de liaison hydrogène (DDAA). Celui-ci

encapsule effectivement des fullerènes par un complexe CTB-fullerène 2:1 dans le THF. Il présente une forte sélectivité pour C_{84} , ce qui permet une purification de ce fullerène par extraction solide-liquide.^[88]

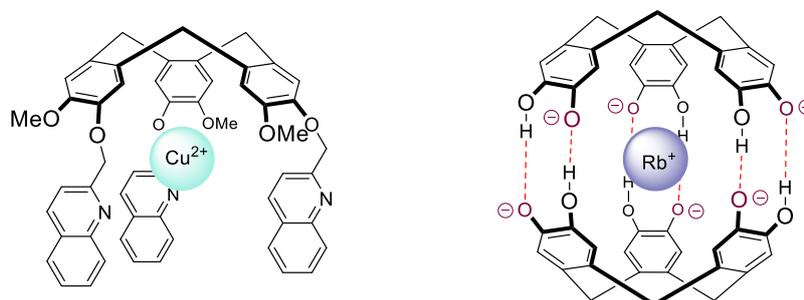


Figure 31 : Exemples de CTB complexant les cations : la sonde fluorescente développée par Kawakami et le complexe 2:1 CTC-rubidium identifié par Robson à l'état solide.

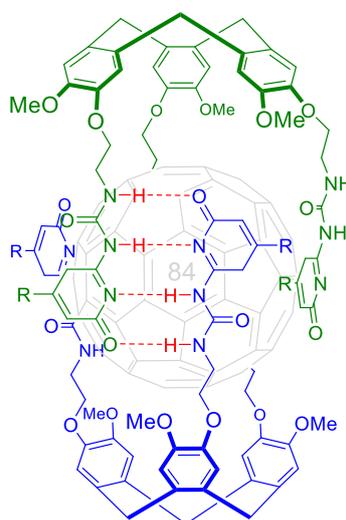


Figure 32 : Encapsulation d'un fullerène par un CTB auto-complémentaire.

Enfin, les CTB peuvent être adaptés pour encapsuler des anions. Pour cela, deux approches différentes sont envisageables. Premièrement, le CTB peut servir de support à trois groupements possédant une forte affinité pour les anions et les complexer par effet chélate. Cette technique a été adoptée par l'équipe de Moutet, qui a fonctionnalisé un CTB par des chaînes contenant des groupements amides et ferrocènes. Ce composé présente une affinité envers l'ion fluorure et l'ion dihydrogénophosphate dans le dichlorométhane avec toutefois des constantes d'association plus faibles que d'autres récepteurs contenant des groupements ferrocènes (Figure 33.a).^[89] L'autre approche consiste en l'appauvrissement électronique des cycles aromatiques par complexation avec un ion métallique, ce qui permet d'établir des liaisons π -anion. Des complexes stables de CTB de type métallocène peuvent être formés. Par exemple, Holman et ses collaborateurs ont synthétisé le complexe de ruthénium présenté Figure 33.b. L'analyse de ses cristaux par rayons X révèle la présence d'un ion triflate au sein de la cavité.^[90]

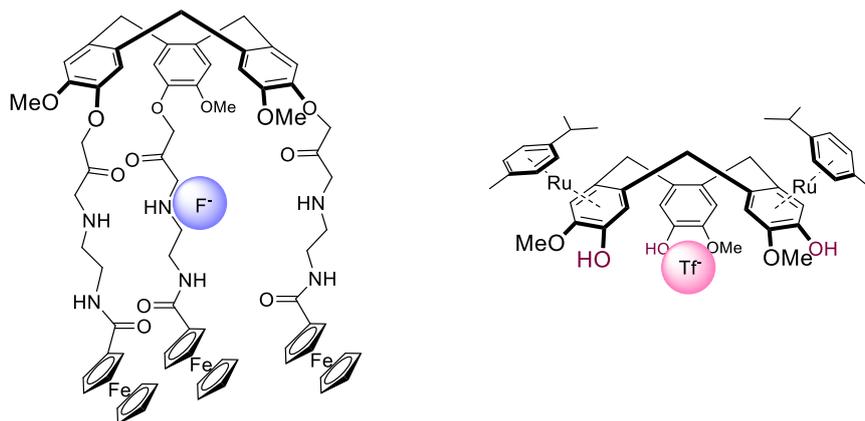


Figure 33 : CTB capables d'encapsuler des anions. a) A l'aide de groupements ferrocènes déficients en électrons. b) En appauvrissant la densité électronique du CTB.

Les CTB possèdent ainsi des propriétés d'encapsulation intéressantes de par leur conformation privilégiée en forme de cône. Plusieurs familles de dérivés cycliques des CTB ont ainsi été développées. Comme le montre l'exemple de Mendoza, l'agencement de deux CTB face-à-face constitue une véritable capsule dynamique. C'est dans cet état d'esprit que furent synthétisés des molécules contenant deux unités CTB : les cryptophanes. On peut distinguer les métallo-cryptophanes, où des centres métalliques relient deux CTB par des liaisons de coordination, des cryptophanes purement covalents. Les métallo-cryptophanes ont été notamment étudiés par le groupe de Hardie, mais nous choisissons de ne pas les décrire dans cette thèse.^[91,92] Il en est de même pour les autres dérivés cycliques de CTB, qui sont nommés hémicryptophanes et que le groupe de Martinez a particulièrement étudié ces dernières années.^[93]

II.2) Les cryptophanes : structure et configuration

Synthétisés pour la première fois en 1981 par l'équipe de Collet, les cryptophanes sont des cavitands composés de deux unités cyclotribenzylène reliées entre elles par trois chaînes latérales de nature variable.^[94] Le terme « cryptophane » a été choisi par Collet pour désigner cette famille de récepteurs supramoléculaires. Il vient du grec « kryptos » qui signifie caché, symbolisant la possibilité d'isoler une molécule invitée de son environnement. Les cryptophanes possèdent en effet des propriétés d'hémicarcérands envers une grande variété d'invités. Le suffixe « phane » quant-à-lui rappelle que ces composés appartiennent à la famille des cyclophanes, qui sont des molécules possédant au moins un cycle aromatique et une chaîne formant un pont entre deux positions non-adjacentes du cycle aromatique. La structure générale des cryptophanes est illustrée Figure 34.

Il existe deux façon de relier les chaînes latérales des deux CTB, conduisant aux cryptophanes de configuration *anti* et *syn* présentés Figure 34. Pour un cryptophane *syn*, les chaînes latérales X_n et Y_n sont du même côté, tandis que pour un cryptophane *anti*, elles sont opposées. Les chaînes pontantes de l'*anti* adoptent une conformation hélicoïdale. Selon les substituants qu'ils comportent, les cryptophanes peuvent être chiraux.

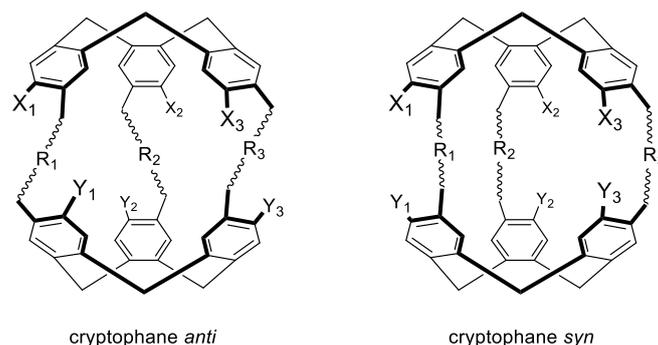


Figure 34 : Structure générale des cryptophanes. Stéréoisométrie *syn* et *anti*.

Collet décrit rapidement plusieurs cryptophanes, présentés Figure 35, qu'il nomma par ordre de découverte. Premièrement, le cryptophane-A, synthétisé en 1981, est composé de deux cyclotriguaiaacyclènes reliés par trois ponts éthylènedioxy sous la forme *anti*.^[94] Le nom cryptophane-B a été laissé pour l'isomère *syn* correspondant qui n'a été synthétisé qu'en 2018 par notre équipe.^[95] La paire cryptophane-C et cryptophane-D diffère de la paire (A/B) par l'absence de groupements méthoxy.^[96] La paire (E/F), quant-à-elle, contient des chaînes latérales à trois carbones.^[97] En l'absence d'une nomenclature systématique pour nommer les cryptophanes, ces noms sont encore utilisés actuellement pour désigner les plus anciens d'entre eux. Un élément de nomenclature qui est généralement utilisé est la longueur de chacune des trois chaînes pontantes, ce qui permet de définir des familles de cryptophanes. Les cryptophanes-A, -B, -C et -D, qui possèdent trois chaînes pontantes contenant deux atomes de carbone chacune, sont ainsi des cryptophanes-222, tandis que le cryptophane-E est un cryptophane-333.

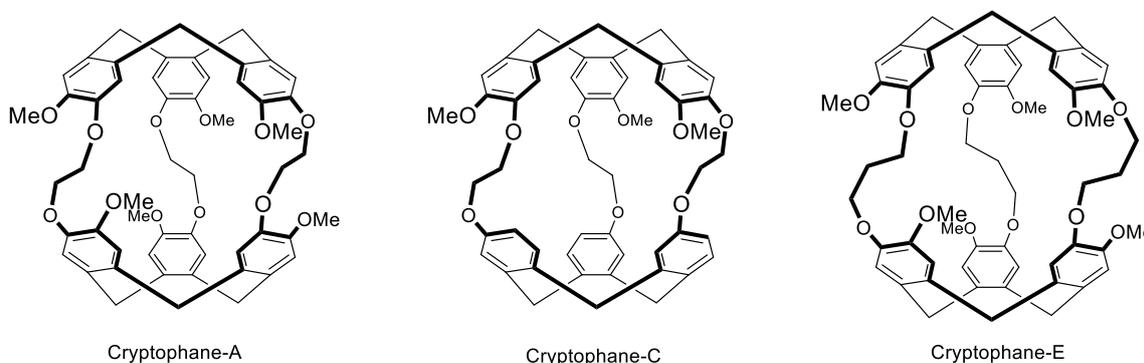


Figure 35 : Premiers cryptophanes découverts par l'équipe de Collet.

Les cryptophanes peuvent présenter diverses symétries. Tout d'abord, de nombreux cryptophanes contiennent un axe de symétrie C_3 , c'est-à-dire qu'ils contiennent trois chaînes latérales identiques et trois substituants identiques sur chaque CTB comme présenté sur la Figure 36. Dans ce cas, deux cas de figures se présentent :

- la chaîne R est symétrique et $X = Y$: le cryptophane *syn* est de symétrie C_{3h} et est donc achiral tandis que le composé *anti* est de symétrie D_3 et chiral.

- la chaîne R est asymétrique ou $X \neq Y$: les cryptophanes sont tous deux de symétrie C_3 et sont donc chiraux.

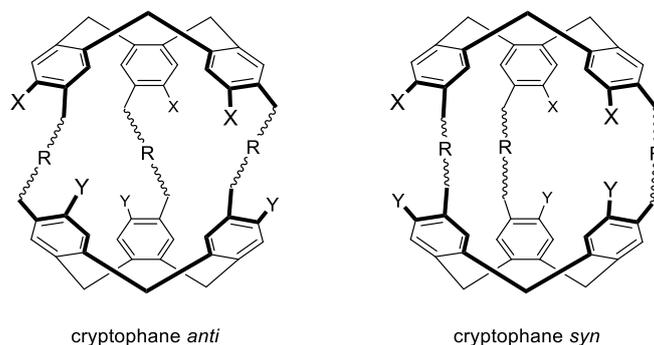


Figure 36 : Cryptophanes de symétrie C_3 .

Certains cryptophanes ne contiennent pas d'axe C_3 . C'est par exemple le cas de cryptophanes possédant une chaîne pontante différente des deux autres (Figure 37). Avec des groupements $X = Y$ et des chaînes R_1 et R_2 symétriques, le cryptophane *syn* possède une symétrie C_s et est achiral et le cryptophane *anti* possède une symétrie C_2 et est chiral. De telles symétries peuvent aussi se retrouver lorsque chaque chaîne latérale X est identique à la chaîne Y qui lui fait face, mais que les chaînes X ne sont pas toutes les mêmes. De tels cryptophanes n'ayant pas été rapportés, ces cas ne seront pas détaillés. Sinon, lorsqu'il n'existe plus aucun élément de symétrie hormis l'identité E, les deux cryptophanes sont de symétrie C_1 et sont chiraux.

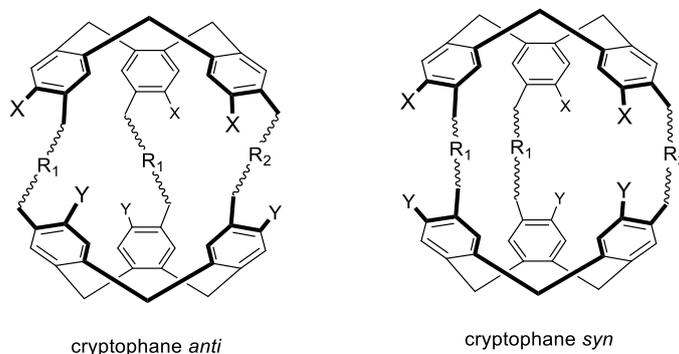


Figure 37 : Cryptophanes possédant une chaîne pontante différente.

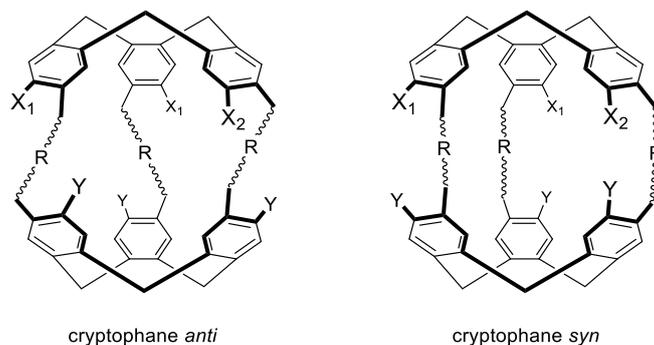


Figure 38 : Cryptophanes de symétrie C_1 .

On peut enfin évoquer le cas de cryptophanes possédant un substituant différent sur un seul de leur CTB (Figure 38). Ces cryptophanes sont tous de symétrie C_1 .

La stéréochimie des cryptophanes est généralement décrite par les deux stéréodescripteurs des CTB. L'exemple est donné Figure 39 avec les stéréodescripteurs des deux énantiomères du cryptophane A.^[98]

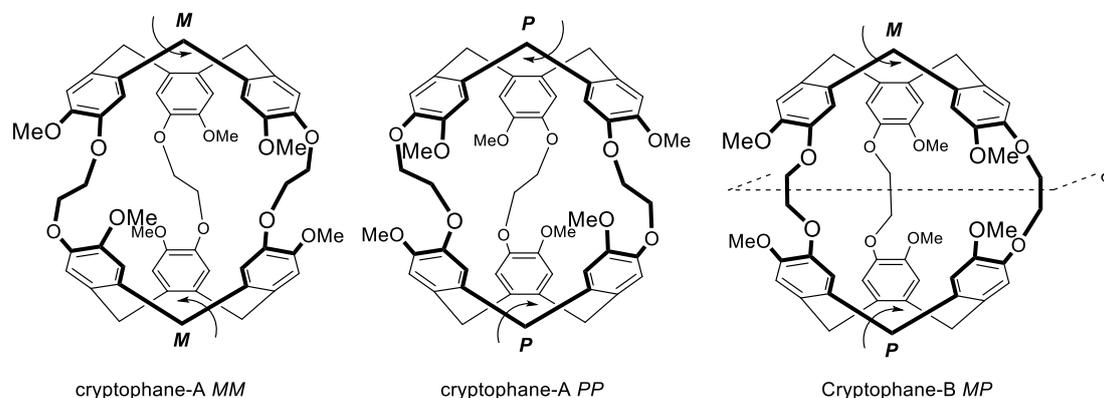


Figure 39 : Détermination des stéréodescripteurs du cryptophane-A (*anti*) chiral et du cryptophane-B (*syn*).

Les cryptophanes peuvent adopter plusieurs conformations, représentées à la Figure 40. Jusqu'à présent, dans ce manuscrit, les cryptophanes ont été représentés en conformation « out-out » où les deux CTB adoptent une conformation « cône » pointant vers l'extérieur du cryptophane. La plupart des cryptophanes adoptent cette conformation, qui présente une cavité interne nécessaire à l'encapsulation de molécules-invitées. Il est donc crucial de maîtriser la conformation privilégiée des cryptophanes pour les utiliser comme hôtes. D'autres conformations sont parfois observées, essentiellement sur des cryptophanes de grandes tailles.^[99] Les conformations « in-out » ou « in-in » correspondent à l'inversion vers l'intérieur de respectivement un et deux CTB en conformation « cône ». Le passage de la forme « out-out » à la forme « in-out » est également appelée implosion du cryptophane. Elle a été décrite la première fois par l'équipe de Collet en 1996 qui l'a observé sur un cryptophane-O (cryptophane possédant des chaînes pontantes pentylènedioxy) après chauffage à 250 °C dans l'éther diphénylique. Le retour à la conformation « out-out » a lentement lieu après retour à température ambiante. L'énergie d'activation pour le retour à la forme « out-out » est estimée à $88,3 \pm 4,2 \text{ kJ.mol}^{-1}$.^[100]

La conformation « in-out » est parfois la conformation privilégiée à température ambiante pour des cryptophanes de grande taille. Ainsi, l'équipe de Hardie a mis en évidence par RMN du proton et par diffraction de rayons X que le cryptophane imine présenté Figure 41, possédant de longues chaînes pontantes flexibles adopte la conformation « in-out » tant à l'état solide qu'en solution.^[101]

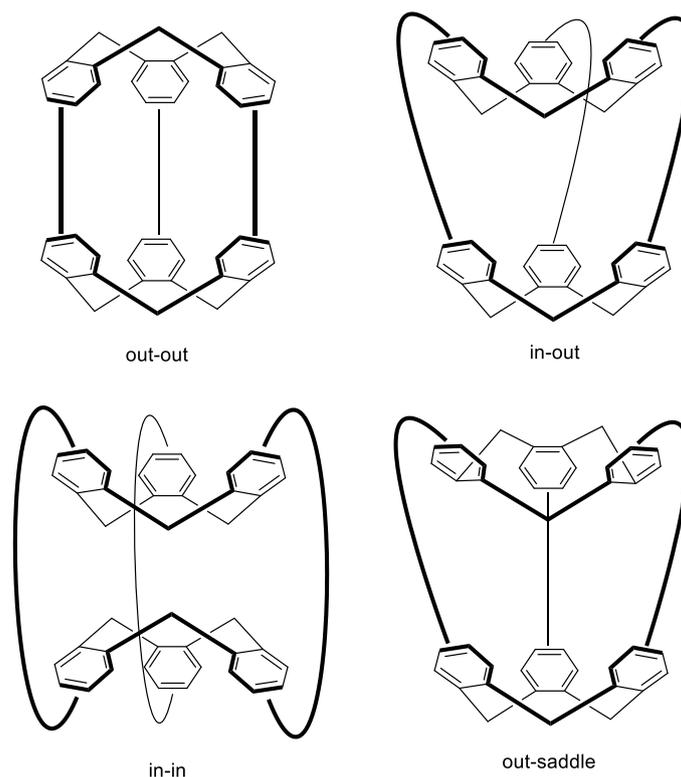


Figure 40 : Principales conformations de cryptophanes.

Enfin, la conformation « out-saddle », où l'un des CTB adopte une conformation selle, a été décrite par l'équipe d'Holman en 2004 sur un cryptophane possédant des chaînes latérales aromatiques, en solution. La conformation « out-saddle » a été mise en évidence en l'absence de molécule-invitée. L'ajout d'un invité en solution permet alors le retour en conformation « out-out ».^[102] Berthault et ses collaborateurs ont par la suite réalisé la même observation sur un cryptophane plus petit (Figure 41), en solution dans l'eau. L'effet hydrophobe provoque le repliement du CTB en conformation « out-saddle », la gêne stérique étant trop forte pour qu'un cryptophane de cette taille atteigne une conformation « in-out ».^[99,103]

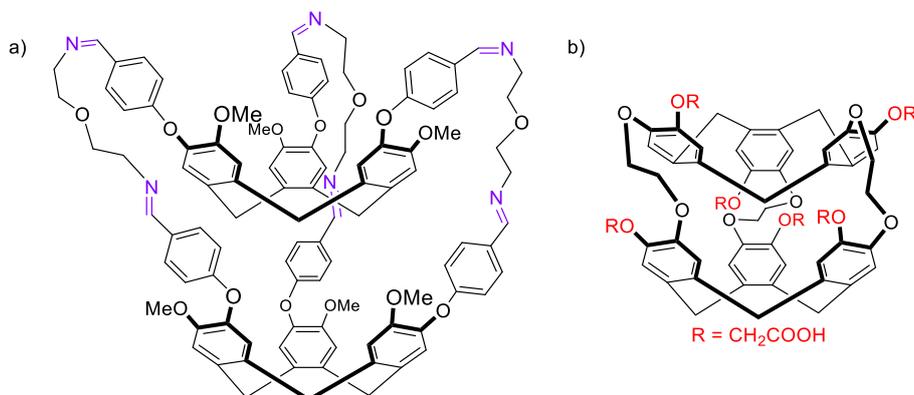


Figure 41 : Cryptophanes dont la conformation favorisée n'est pas « out-out ». a) Cryptophane imine adoptant une conformation « in-out ». b) Cryptophane hydrosoluble adoptant une conformation « out-saddle » en l'absence d'invité.

II.3) Synthèse des cryptophanes

Trois différentes approches ont été développées pour réaliser la synthèse des cryptophanes : la méthode *template*, la méthode *directe* et la méthode par *couplage*.

La méthode *template* est la première méthode à avoir été décrite par Collet et Gabard, pour la synthèse du cryptophane-A en 1981. Cette synthèse est décrite Figure 42 pour illustrer la méthode *template*. Il s'agit tout d'abord de synthétiser un premier CTB, que l'on fonctionnalise en ajoutant les chaînes latérales coiffées d'un alcool benzylique. Le précurseur obtenu contient ainsi trois cycles aromatiques pré-organisés pour la formation du deuxième CTB. Cette réaction de cyclisation se fait en utilisant des conditions acides fortes pour permettre la réaction de Friedel-Crafts.^[94]

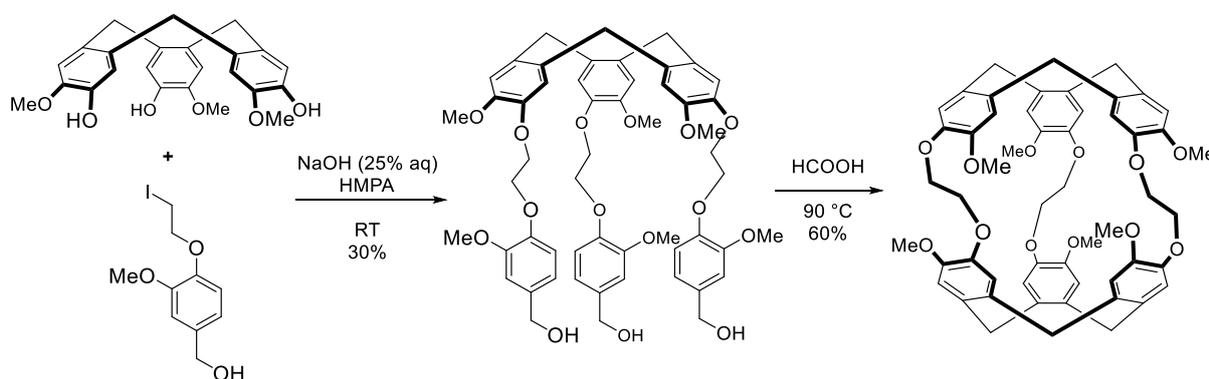


Figure 42 : Synthèse du cryptophane-A développée par Collet et Gabard en utilisant la méthode *template*.

Plusieurs conditions ont été décrites pour réaliser les cyclisations de cryptophanes par méthode *template*. Les conditions décrites par Collet et largement utilisées par la suite sont un chauffage à 90 °C dans l'acide formique. Ces conditions ont depuis été souvent remplacées par un chauffage à 60 °C dans un mélange chloroforme/acide formique. On trouve également d'autres conditions utilisées pour la synthèse de CTB, comme le mélange acide perchlorique/acide acétique à température ambiante^[104] ou le mélange acide perchlorique/méthanol.^[105] L'utilisation de triflate de scandium, comme acide de Lewis, décrite par notre groupe, permet également de réaliser la seconde étape de cyclisation des cryptophanes au reflux du dichlorométhane ou de l'acétonitrile.^[68] Dans tous les cas, la réaction de cyclisation nécessite des conditions diluées de l'ordre du millimolaire pour le précurseur pour limiter la formation d'oligomères et de polymères.

La synthèse d'un cryptophane multi-fonctionnalisable par la méthode *template*, développée par notre équipe en 2015 est présentée Figure 43. Cette synthèse montre la diversité d'applications de la méthode *template*, avec ici un cryptophane possédant des chaînes latérales différentes.^[106] Cette synthèse permet d'obtenir un cryptophane fonctionnalisable à la fois au niveau des phénols et de l'alcool. La cyclisation se fait au reflux de l'acétonitrile en présence de triflate de scandium (0,8 équivalent par site) et permet l'obtention du cryptophane *anti* avec 23%. L'utilisation de groupements THP sur les précurseurs CTB est fréquemment rapportée. Ils permettent une meilleure solubilité des précurseurs et facilitent leur purification sur colonne

de silice. Les groupements THP sont clivés lors de la cyclisation, que ce soit en présence d'acide de Lewis ou d'acide de Brønsted. Bien que ces groupements induisent la présence de plusieurs diastéréomères CTB, ceux-ci n'ont pas besoin d'être séparés pour l'étape de cyclisation finale.

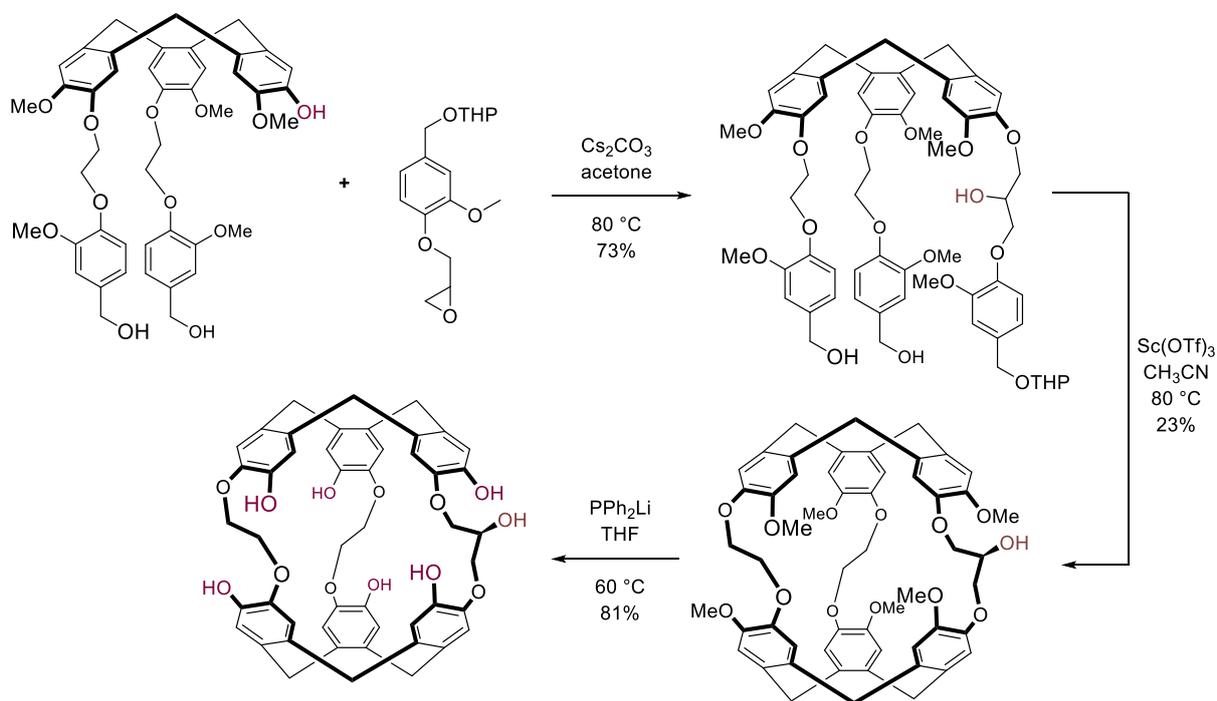


Figure 43 : Synthèse de cryptophanes multi-fonctionnalisables utilisant la méthode *template*.

La méthode *template* présente ainsi une synthèse longue mais avec des rendements de cyclisation généralement corrects. Dans de nombreux cas, elle permet d'aboutir à un mélange de cryptophane *syn* et *anti*, le cryptophane *anti* étant fréquemment le produit majoritaire.

La méthode *directe* consiste à former simultanément les deux CTB du cryptophane. Pour cela, le précurseur nécessaire est composé de la chaîne latérale substituée de part et d'autre par deux alcools benzyliques. La méthode *directe* a été développée par l'équipe de Collet en 1988 et l'exemple de la synthèse du cryptophane-E, présentée Figure 44 permet de bien l'illustrer.^[107] Cette méthode de synthèse a été reprise par plusieurs auteurs, mais la réaction de cyclisation est presque systématiquement rapportée dans l'acide formique avec un chauffage à $55\text{-}60\text{ }^\circ\text{C}$.^[102,108,109]

La méthode *directe* permet de raccourcir considérablement la synthèse des cryptophanes. Le précurseur est plus aisé à obtenir et une famille de précurseurs peut facilement être générée par réaction d'un phénolate sur divers dérivés dibromés. Néanmoins, l'étape de cyclisation, qui nécessite six réactions de Friedel-Crafts, se fait avec des rendements bien plus faibles. De plus, cette synthèse se limite à la formation de cryptophanes très symétriques (C_{3h} dans le cas d'un cryptophane *syn* ou D_3 dans le cas d'un *anti*).

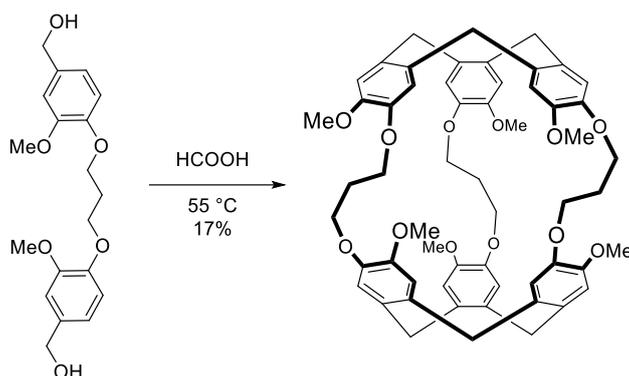
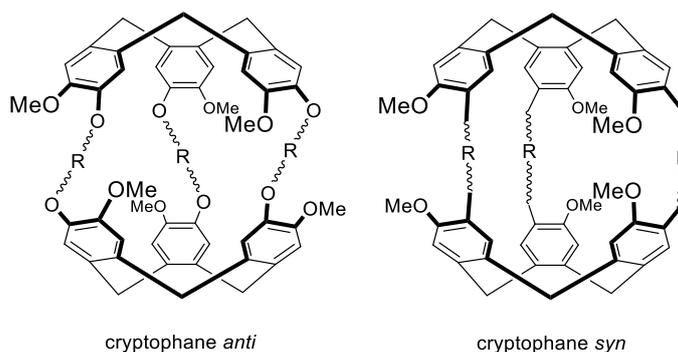


Figure 44 : Synthèse du cryptophane-E (*anti*) par la méthode *directe* développée par l'équipe de Collet.

Le Tableau 2 résume les rendements obtenus par l'équipe de Collet pour la synthèse de différents cryptophanes par méthode *directe* et par méthode *template*. La méthode *directe* permet des rendements convenables pour des chaînes de trois et quatre carbones mais très faibles pour le cryptophane-A. Le ratio de formation *anti/syn* est parfois radicalement différent de celui obtenu par la méthode *template*, plutôt en défaveur de l'isomère *syn*.



Chaîne latérale R	Rendements de cyclisation par méthode <i>template</i> (%)		Rendements de cyclisation par méthode <i>directe</i> (%)	
	<i>Anti</i>	<i>Syn</i>	<i>Anti</i>	<i>Syn</i>
(CH ₂) ₂	60	0	5	0
(CH ₂) ₃	27	50	17	0
CH ₂ -C≡C-CH ₂	43	20	0	0
CH ₂ -CH=CH-CH ₂ E	34	4,5	5	<1
CH ₂ -CH=CH-CH ₂ Z	25	50	10	8

Tableau 2 : Comparaison de la stéréosélectivité des réactions de cyclisation par la méthode *template* et par la méthode *directe*. Compilation de résultats de l'équipe de Collet.^[94,97,104,107,110]

La méthode par *couplage* consiste en la réaction de deux CTB pour former un cryptophane. La première synthèse utilisant cette méthode a été décrite par l'équipe de Cram en 1991 en utilisant un couplage d'alcynes terminaux catalysé au cuivre (Figure 45.a).^[66] Par la suite, d'autres réactions ont été employées pour réaliser la cyclisation. Par exemple, Hardie a utilisé la formation de ponts disulfures par des thiols.^[111] L'équipe de Rousseau quant-à-elle,

a utilisé des réactions de substitutions nucléophiles pour relier successivement les CTB par une puis trois chaînes pontantes (Figure 45.b).^[112] Cette stratégie permet la synthèse de cryptophanes possédant des chaînes latérales différentes et donc des cavités de taille intermédiaire. Ainsi, la méthode de synthèse par *couplage* se différencie par ses conditions réactionnelles, qui sont très variées et ne nécessitent pas forcément d'acides comme les autres synthèses, mais sont limitées à l'utilisation de certaines fonctions. Elle permet également de synthétiser des cryptophanes sans nécessiter la présence de substituants donneurs d'électrons sur les cycles aromatiques.

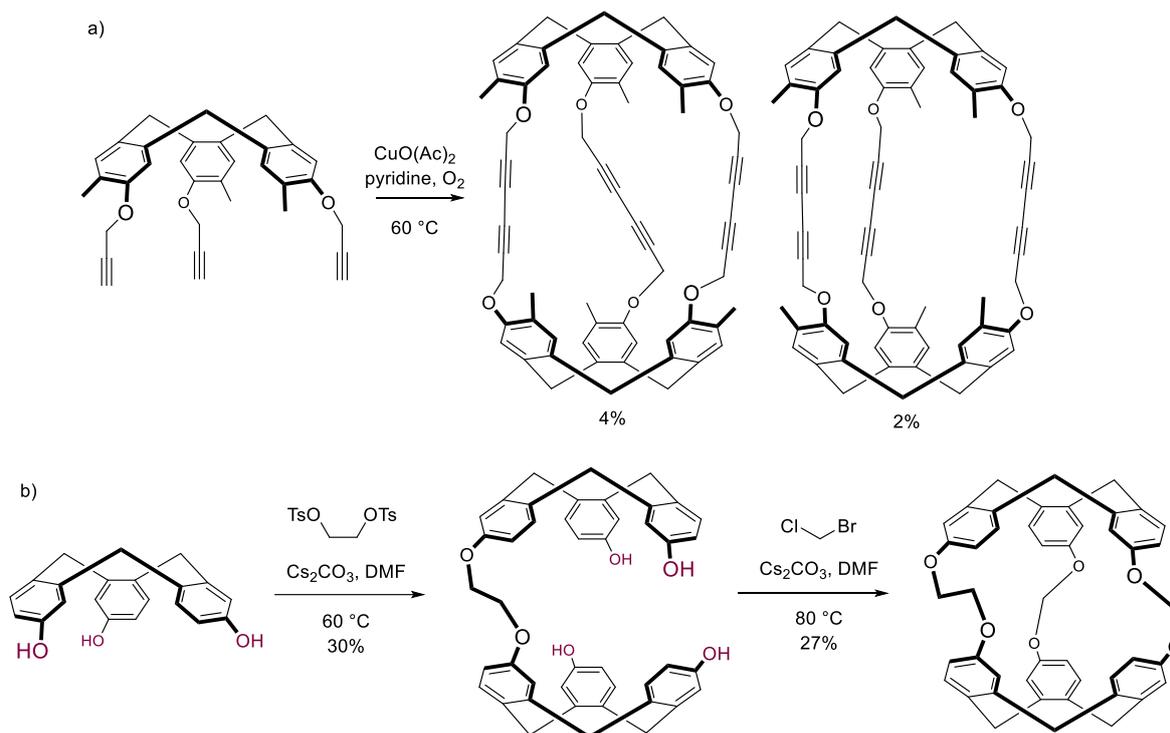


Figure 45 : Exemples de synthèses de cryptophanes utilisant la méthode par *couplage*. a) Synthèse par couplage d'alcynes terminaux. b) Synthèse par substitutions nucléophiles.

III) Les cryptophanes – reconnaissance moléculaire

La cavité des cryptophanes est lipophile, la plupart du temps chirale, et permet l'encapsulation de nombreuses espèces. Les principales méthodes d'investigation de ces propriétés supramoléculaires reposent sur l'utilisation de techniques de spectroscopie RMN du proton, d'ITC et d'ECD.

III.1) Modulation des propriétés des cryptophanes

III.1.a) Taille de la cavité

La taille de la cavité des cryptophanes est facilement modulable en faisant varier les chaînes latérales utilisées. Les cryptophanes de symétrie C_{3h} et D_3 synthétisés par l'équipe de Collet constituent déjà une large gamme de cryptophanes de taille différente. De plus une légère

variation peut s'observer entre deux diastéréomères : la cavité du cryptophane-A est de 95 \AA^3 tandis que celle du cryptophane-B est de 100 \AA^3 .^[95,113] Ces valeurs dépendent de la conformation des chaînes latérales et restent approximatives.

De nombreux cryptophanes possédant de grandes cavités ont été synthétisés dès le développement de la méthode *directe* par l'équipe de Collet.^[107,110] Cependant, le cryptophane-A est longtemps resté le cryptophane le plus petit. Ce n'est qu'en 2007 que l'équipe de Dutasta a réussi la synthèse du cryptophane-111 présenté Figure 46.^[113] Ce cryptophane n'a pu être obtenu que par méthode de *couplage* et présente une cavité estimée à seulement 81 \AA^3 . Plus récemment, des cryptophanes soufrés de taille plus petite ont été synthétisés par l'équipe de Hardie (cf III.1.d).^[111]

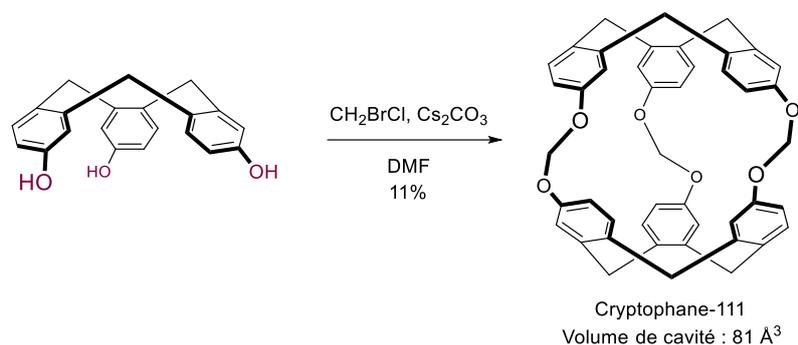


Figure 46 : Synthèse du cryptophane-111 possédant une petite cavité.

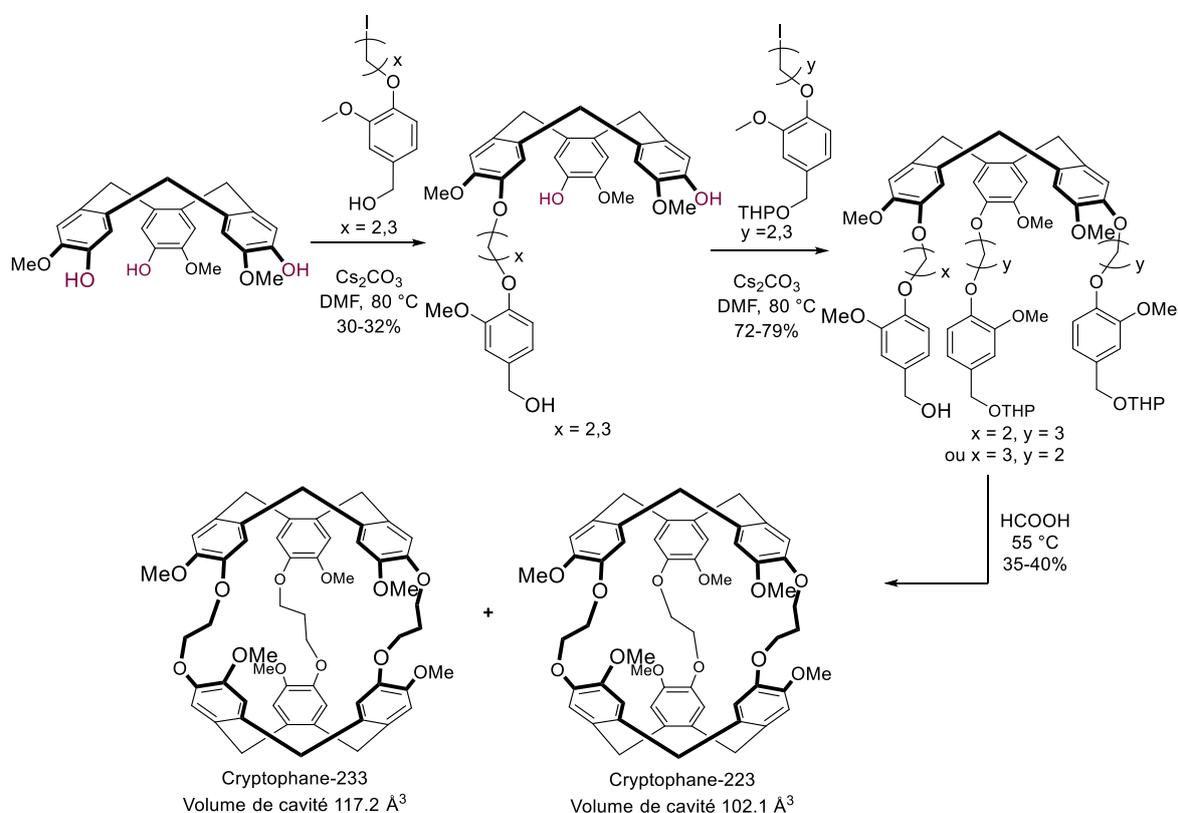


Figure 47 : Synthèse de cryptophanes C_2 , de taille intermédiaire entre le cryptophane-A et le cryptophane-E.

La synthèse de cryptophanes possédant des chaînes pontantes différentes a permis d'obtenir des cryptophanes ayant une taille de cavité intermédiaire. Ces cryptophanes peuvent être obtenus premièrement par méthode *template* comme le montrent les exemples du cryptophane-223 et du cryptophane-233 présentés Figure 47. L'étape de substitution nucléophile par le CTB est alors réalisée avec un défaut de composé halogéné. Ces deux cryptophanes possèdent des cavités de taille estimées à 102 \AA^3 et 117 \AA^3 et sont donc de taille intermédiaire entre le cryptophane-A (95 \AA^3) et le cryptophane-E (120 \AA^3).^[114] L'autre synthèse possible utilise la méthode par *couplage* et a permis l'obtention du cryptophane-112 présenté dans la partie II.^[112] Une limitation à la modulation de la taille des cavités est l'obtention de cryptophanes de conformation implosée, qui se produit fréquemment pour les cryptophanes de grande taille.

III.1.b) Hydrosolubilité

La solubilité d'un récepteur supramoléculaire dans l'eau étend considérablement ses champs d'applications. Elle permet par exemple de considérer une utilisation *in vivo* dans le cas de thématiques médicales ou encore une utilisation dans l'analyse et le traitement d'eaux polluées. Dans le cas des cryptophanes, l'hydrosolubilité a été permise en greffant divers groupements solubilisants. La stratégie généralement employée se fait sur un cryptophane possédant six fonctions phénols, dont un exemple est présenté Figure 48. Les fonctions méthoxy présentes dans de nombreux cryptophanes peuvent être sélectivement déprotégées en utilisant du diphenylphosphure de lithium.^[115] Le cryptophane hexaphénol dérivé du cryptophane-A est soluble dans l'eau en milieu basique sous forme d'hexaphénolate, mais malheureusement pas en milieu neutre. L'ajout d'autres types de chaînes latérales solubilisantes permet ensuite de rendre les cryptophanes solubles dans l'eau également à pH neutre, ce qui ouvre des possibilités d'utilisation en milieu biologique, à pH physiologique. L'équipe de Collet l'a tout d'abord réalisé en introduisant six fonctions acides carboxyliques.

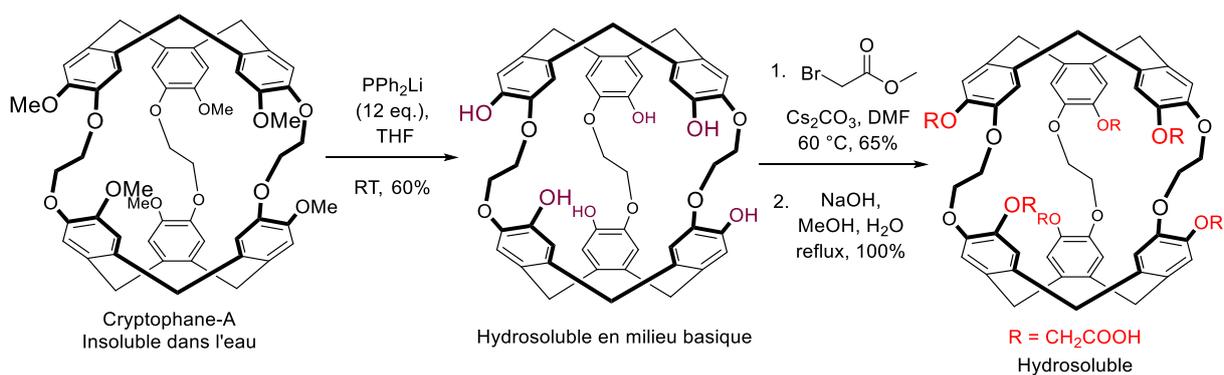


Figure 48 : Synthèse d'un cryptophane hydrosoluble réalisée par Collet en passant par un intermédiaire hexaphénol.^[115]

Plus récemment, d'autres chaînes latérales hydrosolubilisantes ont été greffées sur des cryptophanes, présentés Figure 49. L'équipe de Rousseau a utilisé des polyéthylène glycols (PEG) pour rendre plusieurs cryptophanes de symétrie C_3 ainsi que de symétrie C_1 hydrosolubles.^[116,117] Les PEG présentent l'avantage de ne pas être chargés à pH physiologique contrairement aux carboxylates. Ils accroissent la solubilité dans l'eau et dans les solvants

organiques. Cependant, les PEG de grande taille, comme le PEG₁₁ utilisé par l'équipe de Rousseau ne sont disponibles qu'en échantillons polydisperses et les cryptophanes obtenus sont des mélanges de plusieurs composés possédant des chaînes de longueurs différentes. La purification de ces composés est rendue plus difficile à cause de la forte polarité des chaînes PEG. L'équipe de Dmochowski a, quant-à-elle, utilisé des groupements triazoles-éthylamines. L'avantage de ces groupements est qu'ils sont formés à la fin de la synthèse par une réaction de Huisgen entre un cryptophane substitué par des alcynes et la 2-azidoéthylamine.^[118] L'équipe de Schröder, enfin, a utilisé des dendrimères solubilisants. La présence de deux dendrimères de première génération ne permet qu'une très faible solubilité du cryptophane dans l'eau et les auteurs de l'étude ont dû utiliser des dendrimères de deuxième génération pour former un composé hydrosoluble. Les dendrimères posent les mêmes difficultés de purification que les PEG, mais permettent d'éviter le problème lié à la polydispersité des unités PEG.^[119]

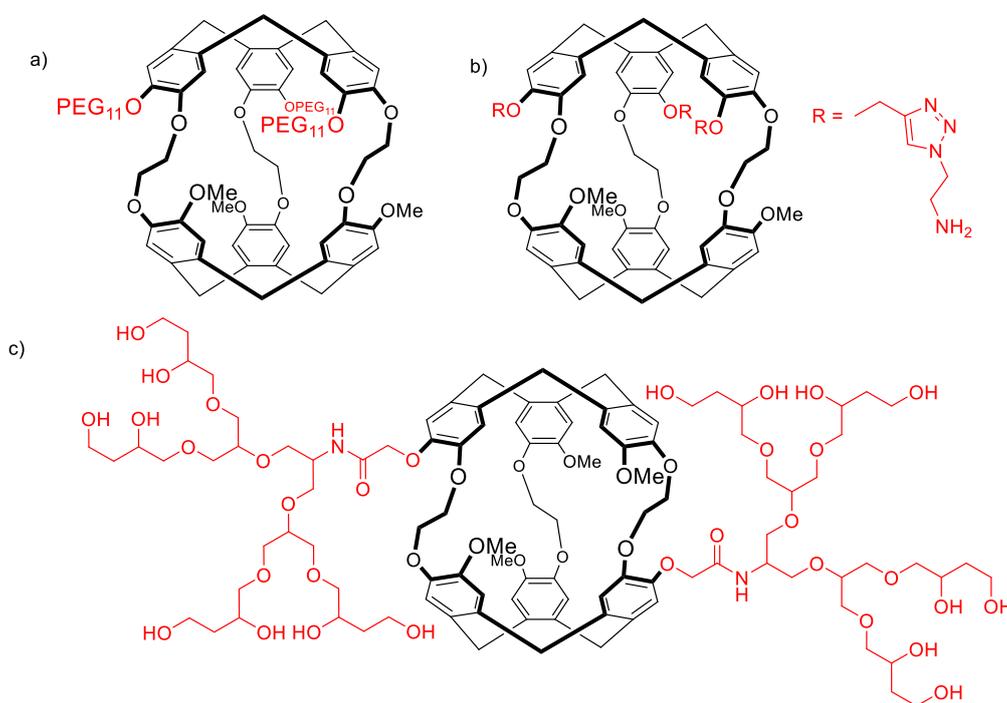


Figure 49 : Cryptophanes hydrosolubles. a) Utilisation de PEG.^[116] b) Utilisation de triazoles.^[118] c) Utilisation de dendrimères.^[119]

III.1.c) Fonctionnalisation

La fonctionnalisation des cryptophanes est tout d'abord indispensable pour les rendre hydrosolubles, comme présenté dans le paragraphe précédent. De plus, l'ajout d'une antenne permettant de réaliser de la reconnaissance moléculaire permet potentiellement de transformer les cryptophanes en sondes par RMN du xénon (principe détaillé dans la partie III.3).

Le cryptophane hexaphénol présenté Figure 48 peut facilement être fonctionnalisé par des chaînes latérales. Cependant, alors que la polyfonctionnalisation est facile à réaliser, la monofonctionnalisation d'un phénol conduit à un mélange statistique, qui diminue le rendement du produit attendu et peut rendre la séparation des isomères très difficile. Pour envisager la synthèse de cryptophanes monofonctionnalisés, il est nécessaire de préparer des cryptophanes

de symétrie C_1 avec des groupements protecteurs orthogonaux. C'est dans ce but que le cryptophanol-A (Figure 50) a été développé. Son précurseur possède une fonction phénol protégé par un groupement allyl, tandis que les autres sont protégés par un groupement méthoxy. Le groupement allyl est déprotégé sélectivement par catalyse au palladium. Toutefois, pour obtenir ce précurseur, c'est toute la synthèse qui doit être modifiée. De même que pour la synthèse des cryptophanes-223, il est nécessaire d'effectuer une monofonctionnalisation d'un dérivé d'alcool vanillique sur le cyclotriguaniacylène. Ici, le dérivé d'alcool vanillique protégé par un groupement allyl est ajouté en premier et le CTB monofonctionnalisé n'est obtenu qu'avec un rendement modéré de 30%, à cause l'obtention d'un mélange statistique de CTB.^[120]

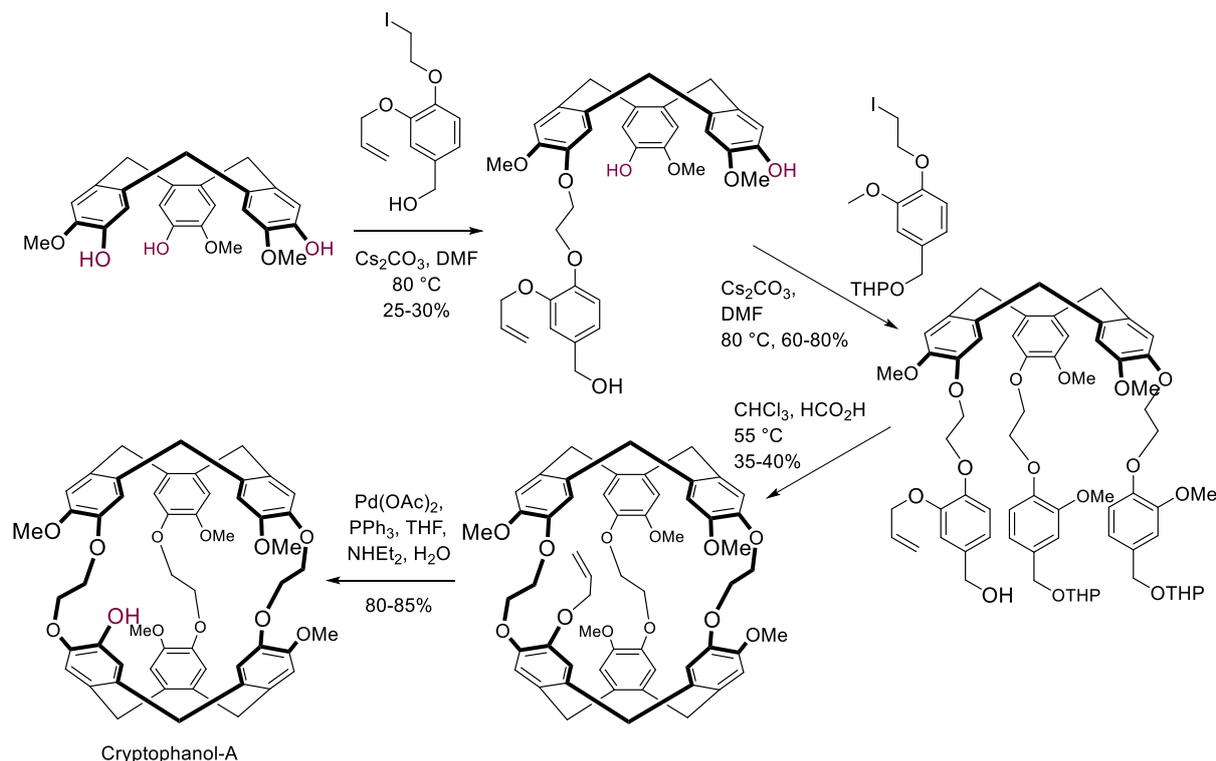


Figure 50 : Synthèse du cryptophanol-A, plateforme permettant la création de cryptophanes monofonctionnalisés.

Il est également possible de fonctionnaliser des cryptophanes à partir de leurs chaînes pontantes. Le cryptophane-223 dont la synthèse a été décrite dans la partie précédente peut ainsi être fonctionnalisé sur son groupement alcool (Figure 43).^[106] Cette molécule a été développée dans le but de synthétiser des biosondes pour l'IRM du xénon hyperpolarisé. Toutefois, la fonction alcool secondaire au milieu de la chaîne pontante s'est avérée difficilement substituable. Notre équipe a remplacé celle-ci par une fonction acide carboxylique pour obtenir une deuxième génération de plateformes fonctionnalisables sur une chaîne pontante (Figure 51). Le caractère hydrosoluble étant nécessaire pour l'utilisation de biosondes, cette plateforme est substituée par six fonctions acides carboxyliques comme chaînes latérales. Cette plateforme a été ensuite fonctionnalisée par une fonction acide hydroxamique pour obtenir une biosonde permettant la détection du cation Zn^{2+} par RMN du xénon.^[121]

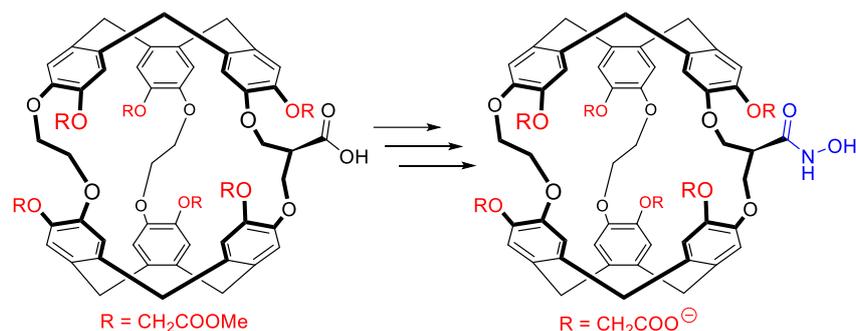


Figure 51 : Cryptophane-223 de deuxième génération avec une fonction acide carboxylique sur une chaîne pontante, utilisé pour la synthèse d'une biosonde pour la détection de Zn²⁺ par RMN du xénon.^[121]

Une autre approche pour la fonctionnalisation repose sur des cryptophanes possédant des chaînes pontantes aromatiques. Ces cryptophanes avec de larges cavités présentent deux groupements esters sur leurs groupements aromatiques (Figure 52). Bien que l'équipe d'Akabori n'aie jamais présenté de transformation de ces fonctions esters, cela reste une possibilité pour la fonctionnalisation de cryptophanes avec de grandes cavités.^[122]

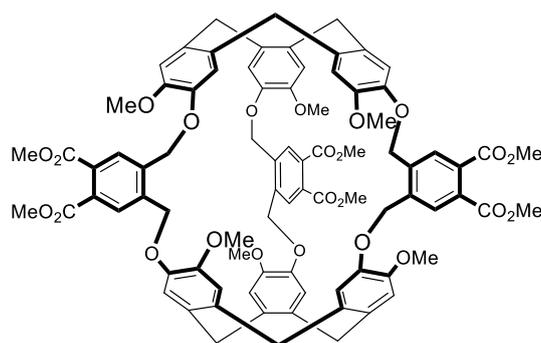


Figure 52 : Cryptophane avec des chaînes pontantes aromatiques développé par l'équipe d'Akabori.^[122]

III.1.d) Introduction d'hétéroéléments

Un dernier moyen permettant de modifier les propriétés d'encapsulation des cryptophanes est l'introduction d'hétéroéléments dans la structure de ces molécules cages. Les hétéroéléments peuvent être insérés soit sur les chaînes pontantes du cryptophane soit sur les groupements latéraux des CTB. Les recherches se sont premièrement portées sur le soufre et ses propriétés analogues à l'oxygène. L'équipe de Dutasta a rapporté la synthèse de cryptophanes soufrés, dont un équivalent du cryptophane-E représenté Figure 53.a. L'introduction d'atomes de soufre s'est avéré modifier les paramètres cinétiques et thermodynamiques d'encapsulation. Pour l'encapsulation du chloroforme dans le TCE-*d*₂, la constante d'association est de 600 M⁻¹ avec le cryptophane-E et de seulement 270 M⁻¹ avec le cryptophane-E. La détermination du temps de demi-vie des complexes hôte-invité révèle aussi de grandes différences cinétiques : l'ajout d'atomes de soufre fait passer ce temps de 0,55 s à 24 min pour l'encapsulation du chloroforme et de 13 h à 792 jours pour celle du tétraméthylammonium. L'équipe de Hardie a quant-à-elle mis à profit la présence d'atomes de

soufre pour connecter directement deux CTB par des ponts disulfures. Le cryptophane obtenu est celui qui possède la plus petite cavité et est ainsi particulièrement adapté pour l'encapsulation du méthane avec $K_a = 103 \text{ M}^{-1}$ dans le CDCl_3 à 220 K (Figure 53.b).^[123] La formation de ponts disulfures a également été mise à profit par l'équipe de Chambron pour synthétiser un cryptophane hydrosoluble possédant des chaînes pontantes inédites, permettant la reconnaissance de cations tétraméthylammonium en milieu basique aqueux (Figure 53.c).^[124]

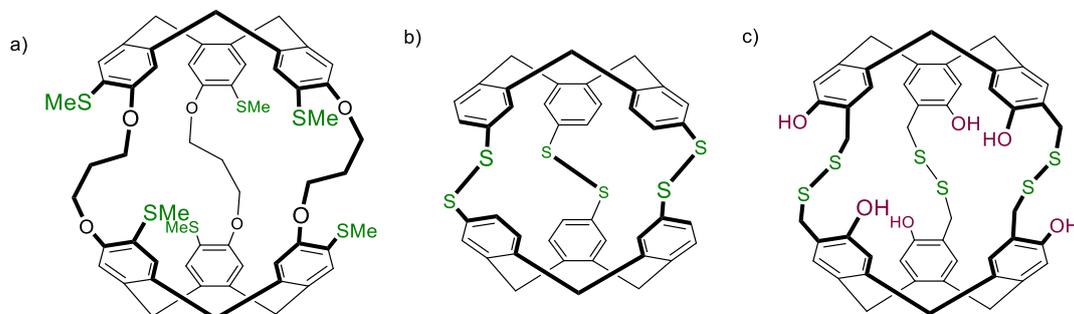


Figure 53 : Exemples de cryptophanes soufrés. a) Equivalent soufré du cryptophane-E. b) Cryptophane-000 avec CTB reliés par des ponts disulfures. c) Cryptophane de taille -222 possédant des ponts disulfures en milieu des chaînes pontantes.

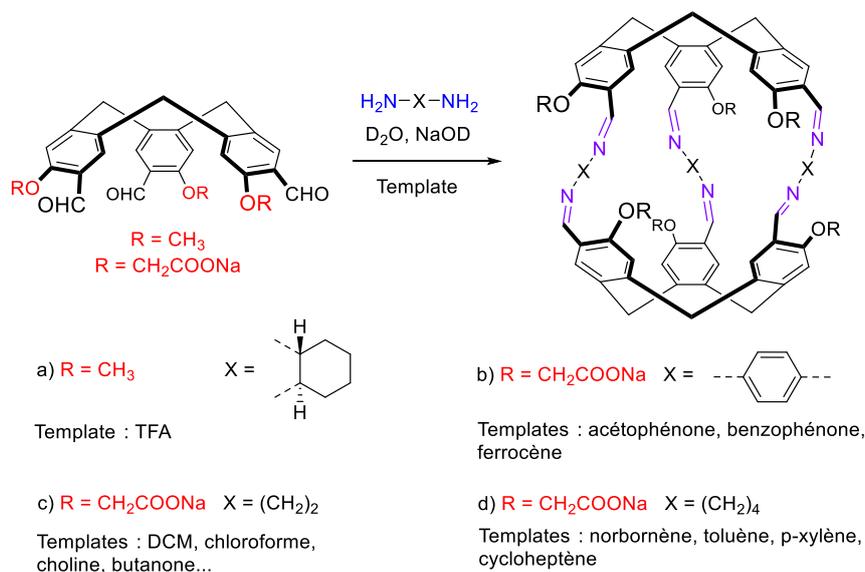


Figure 54 : Synthèse de cryptophanes imines en présence de *templates* développée par l'équipe de Warmuth.

Un autre hétéroélément à avoir été incorporé dans des cryptophanes est l'azote. L'équipe de Warmuth a réussi la synthèse de cryptophanes imines par auto-assemblage d'une dianiline avec des CTB-trialdéhyde (Figure 54).^[125] Cette synthèse inédite par couplage de CTB réagit à la présence d'un *template*, ce qui a permis de générer une grande variété de cryptophanes imines.^[126] Un cryptophane imine de plus grande taille, présenté dans la partie précédente, comme exemple de conformation « in-out » (Figure 41) a également été récemment synthétisé par l'équipe de Hardie.^[101] Le but principal de cette synthèse est le dédoublement du CTB en

utilisant une diamine chirale, qui est détaillé dans la partie IV.1.b. Ces cryptophanes imines n'ont toutefois pas été utilisés pour des études de reconnaissance moléculaire. Aucune tentative de réduction pour obtenir des fonctions amines plus stables n'a été décrite. Ainsi, des cryptophanes possédant une telle fonction n'ont jamais été décrits dans la littérature. Notons également que les atomes d'azote présents sur ces structures ne sont jamais directement liés au noyau aromatique des unités CTB.

Enfin, un dernier hétéroélément à avoir été introduit dans la structure d'un cryptophane est l'iode. L'équipe de Rousseau a récemment synthétisé des cryptophanes de symétrie C_1 possédant un atome d'iode directement lié à un CTB. La structure des deux cryptophanes iodés *syn* et *anti* est illustrée à la Figure 55. Leurs propriétés ont été peu étudiées, mis à part la caractérisation des complexes hôtes-xénon correspondant par RMN du ^{129}Xe . Ceux-ci ne présentent pas de changements majeurs de propriétés par rapport à leurs équivalents possédant un atome d'hydrogène à la place de l'iode, les cryptophanes-C et -D. Des équivalents de ces composés avec des groupements PEG hydrosolubilisants ont été synthétisés mais ils n'ont pas pu être purifiés.^[117]

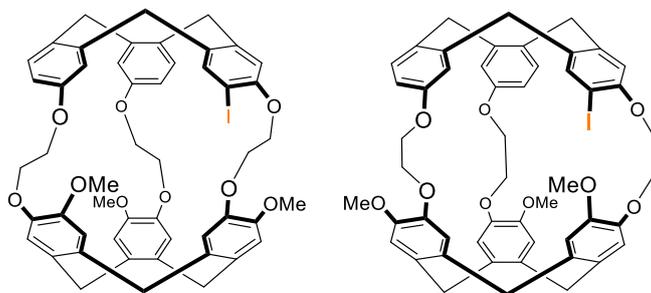


Figure 55 : Structures des cryptophanes iodés de symétrie C_1 synthétisés par l'équipe de Rousseau.

III.2) Reconnaissance de molécules neutres

III.2.a) Reconnaissance de composés halogénés

En estimant la taille de la cavité du cryptophane-A, l'équipe de Collet a mené les premières études d'encapsulation sur des petites molécules. Pour réaliser ces études, il est nécessaire d'utiliser un solvant qui ne puisse pas entrer dans la cavité des cryptophanes et n'entre pas en « compétition » avec les invités à analyser. Le tétrachloroéthane deutéré (TCE- d_2) solubilise bien les cryptophanes et est suffisamment volumineux ($V_{vdw} = 104 \text{ \AA}^3$)^[127] ; il a ainsi été très fréquemment utilisé comme solvant RMN pour des études d'encapsulation en milieu organique.^[97,122,128,129]

Les premiers substrats étudiés, le dichlorométhane et le chloroforme, ont été choisis du fait de leur petite taille, de leur polarité et de leur état liquide à température ambiante. Des études par RMN du proton ont démontré que le cryptophane-A encapsule préférentiellement le dichlorométhane ($K_a = 470 \text{ M}^{-1}$ à 300 K dans le TCE- d_2) par rapport au chloroforme ($K_a = 230 \text{ M}^{-1}$ à 300 K dans le TCE- d_2) en solution.^[129] Cette même tendance est observée pour le cryptophane-C qui possède une cavité de taille similaire. Cependant, le cryptophane-E, avec ses chaînes latérales à trois carbones possède une cavité plus vaste et encapsule le chloroforme

avec une meilleure affinité ($K_a = 470 \text{ M}^{-1}$ à 300 K dans le TCE- d_2) que le dichlorométhane ou le bromoforme. ^[97,129]

Dans le cas d'un échange lent à l'échelle des temps de l'acquisition de la RMN du proton, il est possible d'observer deux signaux distincts : un pour le chloroforme « libre » en solution et un deuxième pour le chloroforme « invité » qui est complexé à l'intérieur de la cavité (Figure 56). À titre d'exemple, le signal du chloroforme encapsulé par le cryptophane-E subit un fort blindage, car il est situé dans le cône de blindage des six noyaux aromatiques (de 7,28 ppm à 2,84 ppm soit 4,44 ppm de décalage). Ce décalage d'environ 4 ppm est retrouvé pour certains invités présentés dans les prochaines sections. ^[97]

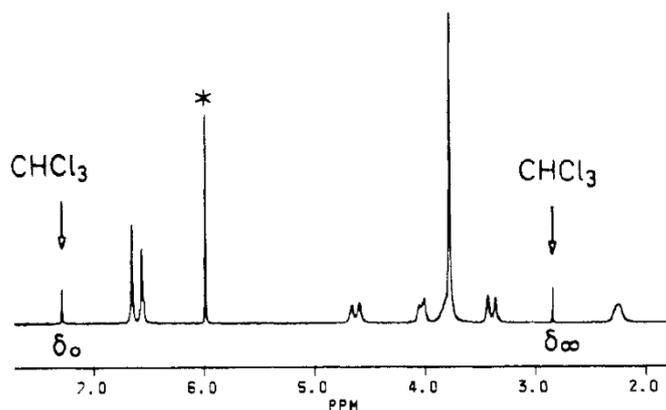


Figure 56 : Spectre RMN ^1H du cryptophane-E (TCE- d_2 , 200 MHz) en présence de chloroforme.
* : Signal résiduel à 6,00 ppm du TCE non deutéré. Spectre issu de la référence ^[97].

Des complexes de cryptophanes contenant du dichlorométhane ou du chloroforme ont aussi été observés à l'état solide, par diffraction de rayons X des cristaux. Dans certains exemples rapportés par Collet, la molécule invitée est fixe à l'intérieur de la cavité et peut être identifiée, comme pour le cryptophane-D encapsulant du dichlorométhane, présenté Figure 57. Toutefois la molécule invitée présente fréquemment du désordre. ^[97,130]

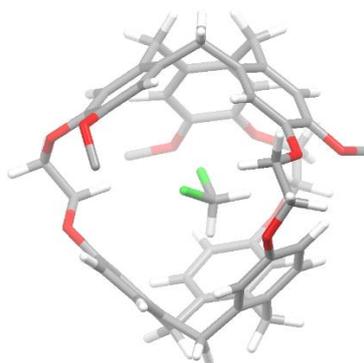


Figure 57 : Structure cristalline du cryptophane-D encapsulant une molécule de dichlorométhane obtenu par diffraction de rayons X. Données issues de la référence ^[130].

III.2.b) Reconnaissance d'alcanes

La reconnaissance de molécules totalement apolaires comme les alcanes est rendue difficile par le fait qu'elle implique des interactions de plus faible énergie entre hôte et invité. Elle est d'autant plus difficile dans les solvants organiques, où l'effet hydrophobe ne peut pas y contribuer. Toutefois, l'encapsulation d'alcanes par les cryptophanes a été rapportée à de multiples reprises. L'équipe de Collet a rapporté l'encapsulation du méthane par le cryptophane-A dans le tétrachloroéthane ($K_a = 130 \text{ M}^{-1}$ à 298 K).^[131] Les cryptophanes possédant de plus grandes cavités encapsulent des alcanes plus volumineux. L'isobutane, de forme tétraédrique, est ainsi complexé par le cryptophane-E.^[132] Le 3-méthylpentane et le 3-éthylpentane sont reconnus dans le TCE- d_2 par un cryptophane à cavité étendue développé par l'équipe d'Akabori.^[122]

III.2.c) Reconnaissance de molécules chirales

Les cryptophanes, à l'exception de ceux de symétrie C_{3h} , font partie des rares récepteurs supramoléculaires artificiels à présenter une chiralité inhérente à leurs structures. Les études pionnières de reconnaissance de petites molécules halogénées par les premiers cryptophanes ont poussé l'équipe de Collet à s'intéresser à la reconnaissance de CHFCIBr, l'un des plus petits composés chiraux. Ce composé n'était alors disponible que partiellement énanti enrichi et la configuration absolue n'était pas connue. En présence de cryptophane-C énantiopur dans le CDCl_3 , le signal du proton de CHFCIBr en RMN se dédouble (Figure 58). Ceci met en évidence la formation de deux complexes diastéréomériques de stabilité différente. Le complexe entre le (+)-*PP*-cryptophane-C et le (-)-CHFCIBr a été identifié par RMN du proton comme étant plus stable de $1,1 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$. Notons que la présence d'un solvant compétiteur n'entrave pas les résultats de l'expérience, bien que les conditions ne soient pas idéales.^[133] Une étude computationnelle a permis de modéliser les deux complexes et de déterminer lequel est le plus stable et a permis la première détermination de la configuration absolue de CHFCIBr, en lui attribuant les descripteurs *R*(-) et *S*(+).^[134]

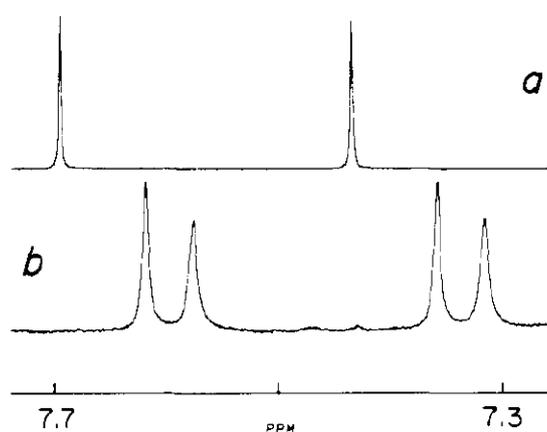


Figure 58 : Spectres RMN ^1H de CHFCIBr (200 MHz, CDCl_3 , 332 K) montrant la reconnaissance énantiosélective par le (+)-*PP*-cryptophane-C. Spectres issus de la référence^[133]. a) Mélange racémique de CHFCIBr seul. b) Mélange racémique de CHFCIBr en présence de (+)-*PP*-cryptophane-C énantiopur.

Les cryptophanes permettent la reconnaissance énantiosélective d'autres invités chiraux comme les époxydes, dont le diépoxybutane, premier exemple d'encapsulation d'un composé avec deux centres stéréogènes par un cryptophane. En 2018, notre groupe a montré qu'un cryptophane de symétrie C_1 forme des complexes hôtes-invités avec plusieurs époxydes chiraux dans l'eau, à pH basique (Figure 59). Les constantes d'association varient jusqu'à un rapport trois entre deux énantiomères et cette énantiosélectivité a été révélée à la fois par RMN du proton et par dichroïsme circulaire électronique.^[135]

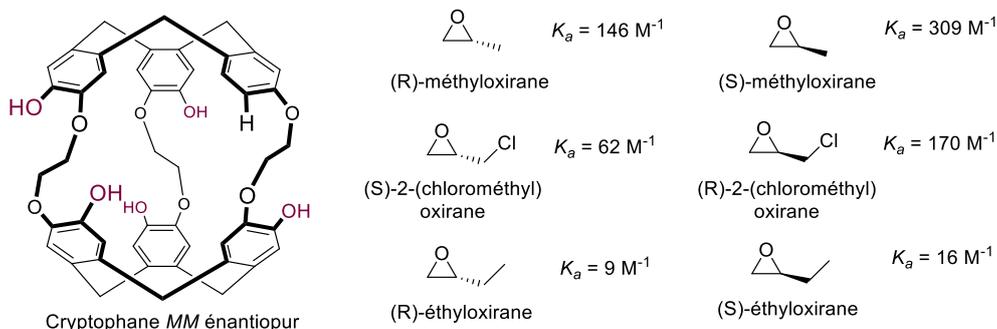


Figure 59 : Reconnaissance énantiosélective d'époxydes réalisée par notre équipe. Les constantes d'association sont données à 278 K dans NaOD/D₂O (0,1 M).

III.3) Reconnaissance du xénon

La reconnaissance du xénon constitue un des principaux moteurs de la recherche sur les cryptophanes. Parmi les isotopes disponibles du xénon, deux sont stables et actifs en RMN : le ¹²⁹Xe et le ¹³¹Xe, respectivement de spin 1/2 et 3/2. Le ¹²⁹Xe hyperpolarisé est ainsi utilisé en imagerie médicale par résonance magnétique, car il est plus abondant (26,4% contre 21,8%) et que son temps de relaxation T₁ est plus long.^[136] Les principes de l'IRM par détection de noyaux hyperpolarisés ainsi que les techniques d'hyperpolarisation du xénon sont développés en Annexe 1.

III.3.a) L'encapsulation du xénon par les cryptophanes

Suite à l'utilisation accrue du xénon dans les années 1990, le besoin de trouver des récepteurs supramoléculaires permettant de l'encapsuler a conduit à de nombreux tests, sur la plupart des familles de récepteurs. Pour une utilisation dans le cadre d'un IRM, un récepteur supramoléculaire doit posséder les propriétés suivantes :^[137]

- Un échange du xénon suffisamment lent à l'échelle d'acquisition de la RMN et suffisamment rapide pour alimenter le récepteur en xénon hyperpolarisé.
- Une forte affinité pour le xénon, caractérisée par une constante d'association K_a .
- Un signal RMN différent pour le xénon encapsulé par rapport au xénon libre.
- Un temps de relaxation suffisamment lent pour le xénon encapsulé, afin qu'il soit maintenu hyperpolarisé.
- Une solubilité convenable du récepteur en milieu aqueux.

De tous les récepteurs supramoléculaires, les cryptophanes sont ceux qui possèdent la plus grande affinité pour le xénon, avec des constantes d'association supérieures à 10^3 M^{-1} , parfois 10^4 M^{-1} . À titre de comparaison, les constantes d'association de nombreux récepteurs ont été déterminées et sont indiquées Figure 60. Beaucoup de ces récepteurs reconnaissent effectivement le xénon, avec toutefois des constantes très faibles, pour l'hémicarcérand de l'équipe de Cram^[138], tout comme pour l' α -cyclodextrine^[139] ou le pillar[5]arène^[140]. Seuls les cucurbituriles ont des constantes proches de celles des cryptophanes, avec l'exemple du dérivé présenté Figure 60 qui encapsule le xénon avec une constante de couplage de $3,0 \cdot 10^3 \text{ M}^{-1}$,^[141] dépassant largement celle du CB[6] classique. Ces résultats n'ont cependant pas mené à un futur développement, notamment à cause de la forte compétition avec des cations qui obstruent les pores de la cavité, mais aussi à cause de la difficulté à fonctionnaliser de tels récepteurs. Bien qu'il possède une constante d'association plus faible, le cucurbiturile CB[6] non substitué a quant-à-lui été testé pour de l'imagerie *in vivo*, mais aucune biosonde n'a été développée pour le moment.^[142]

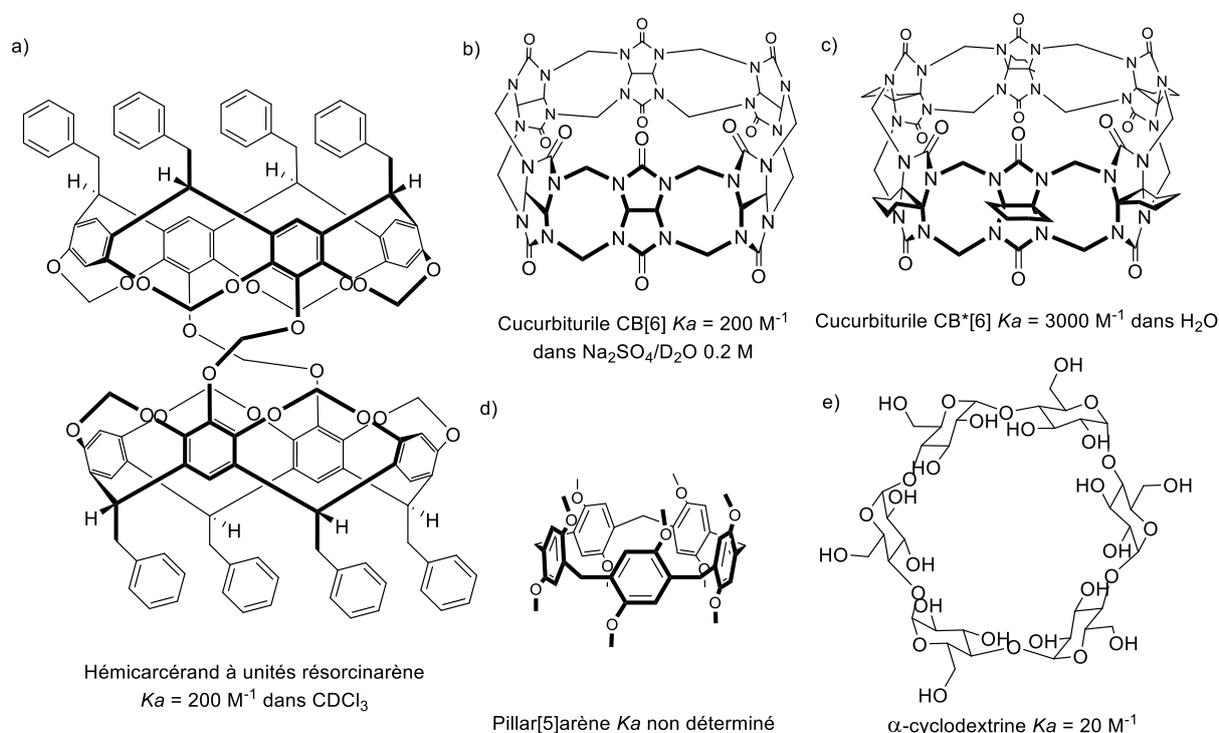


Figure 60 : Structures de récepteurs supramoléculaires autres que les cryptophanes encapsulant le xénon et leur affinité.^[143]

La première mesure de constante d'association entre un cryptophane et le xénon a été réalisée en 1998 par Bartik et ses collaborateurs.^[144] Une solution de cryptophane-A dans le $\text{TCE-}d_2$ a été dégazée et placée en présence de xénon. La RMN du ^{129}Xe hyperpolarisé, présentée Figure 61, un échange lent du xénon dans la cavité et un déplacement chimique du xénon encapsulé de 229 ppm par rapport au xénon libre. La constante d'association du complexe Xe@cryptophane-A a ensuite été estimée à $K_a = 3,9 \cdot 10^3 \text{ M}^{-1}$. Les premières études ont suggéré que les cryptophanes peuvent remplir l'essentiel des critères nécessaires à un récepteur pour l'IRM. Par la suite les recherches se sont orientées d'une part vers la modulation

de la taille et de la forme des cavités avec la stéréochimie *syn/anti* et la modification de la taille des chaînes pontantes. D'autre part, les recherches se sont aussi tournées vers des études d'encapsulation en milieu aqueux avec des cryptophanes hydrosolubles et vers la conception de biosondes possédant une antenne interagissant spécifiquement avec un récepteur biologique.

Les propriétés d'encapsulation du xénon par les cryptophanes varient fortement avec leur structure. Certains cryptophanes possèdent ainsi un échange rapide à température ambiante à l'échelle de la RMN. Leur spectre RMN ^{129}Xe ne présente alors qu'un seul pic. Cet échange rapide se rencontre ainsi pour les cryptophanes *anti* de grande taille comme le cryptophane-224.^[114] Cependant, un échange rapide est aussi observé pour les quelques cryptophanes *syn* qui ont été étudiés.^[95,145] Ainsi, le cryptophane-B, bien que structurellement très proche du cryptophane-A, présente un échange rapide. Son spectre RMN ^{129}Xe hyperpolarisé (HP) est donné avec celui du cryptophane-A à la Figure 61.^[95] Notons toutefois que les deux spectres présentés ici ne sont pas réalisés à la même température et à la même concentration, ce qui peut aussi influencer sur les propriétés d'échange du xénon. Parmi les nombreux cryptophanes *anti* de petite taille étudiés, un seul présente un échange rapide : il s'agit d'un cryptophane-222 présentant 6 groupements méthoxy sur le même CTB.^[145] Pour ces cryptophanes, l'encapsulation peut être attestée par une expérience de SPINOE. Celle-ci met en évidence les couplages spatiaux entre le xénon et les protons situés à proximité. Ainsi, la présence des signaux protons du cryptophane sur un spectre SPINOE révèle l'encapsulation du xénon.

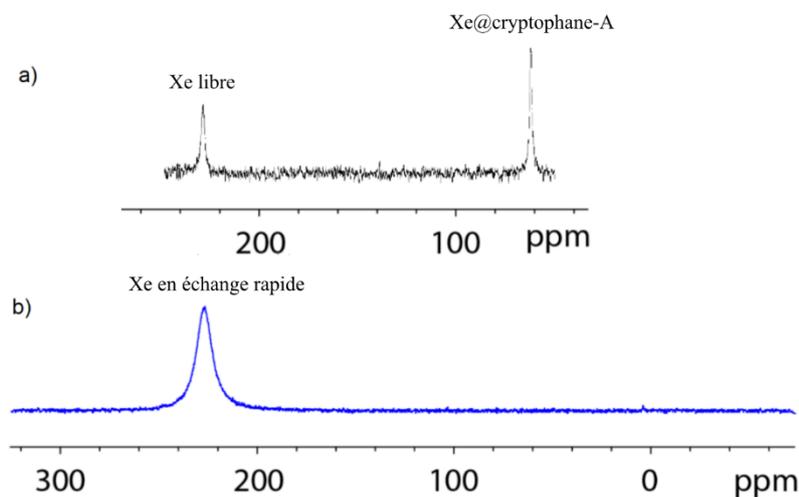
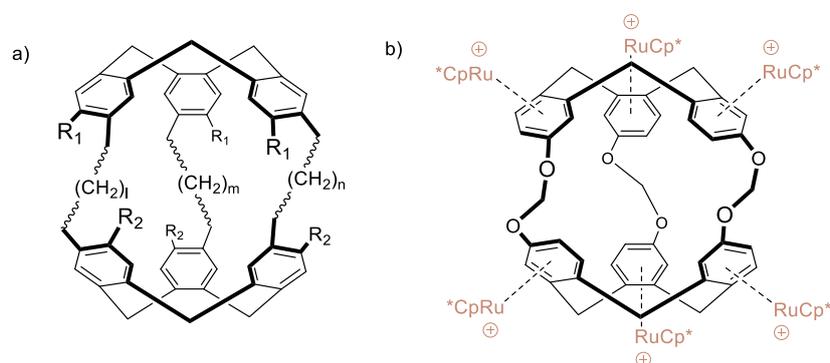


Figure 61 : Spectres RMN ^{129}Xe hyperpolarisé dans le TCE- d_2 . a) en présence de cryptophane-A (0,1 M, 278 K). Spectre issu de la référence^[144]. b) En présence de cryptophane-B (298 K).^[95,144]

Parmi les cryptophanes *anti* présentant un échange lent du xénon, les constantes d'association et les déplacements chimiques du xénon encapsulé présentent encore de nettes variations. Les résultats des études d'encapsulation du xénon par différents cryptophanes *anti*, réalisées lors des deux dernières décennies, sont compilés dans le Tableau 3. En milieu organique, la constante d'association évolue inversement avec la taille de la cavité. Elle est ainsi maximale pour les petits cryptophanes, avec jusqu'à $1,0 \cdot 10^4 \text{ M}^{-1}$ pour le cryptophane-111 avec sa cavité de 81 \AA^3 . Cette évolution est cohérente avec le paramètre de Rebek. En effet, le xénon ayant un volume estimé à 42 \AA^3 , la taille idéale de la cavité de l'hôte selon ce paramètre est de

76 Å³ et est donc proche de celle du cryptophane-111. En milieu aqueux on peut constater que la constante d'association est plus élevée qu'en milieu organique pour un même cryptophane. Cette augmentation peut s'expliquer par l'effet hydrophobe sur l'invité apolaire qu'est le xénon. Au niveau de l'évolution des constantes en fonction de la taille de la cavité des cryptophanes, une tendance similaire à celle ayant lieu en milieu organique est observée. Néanmoins, plusieurs exceptions semblent indiquer l'influence des groupements latéraux. Les différents résultats obtenus sur les cryptophanes-222 substitués ont été établis par l'équipe de Dmochowski, qui suggère d'une part que les groupements latéraux peuvent légèrement influencer sur la conformation de la cavité et d'autre part, que l'introduction de dipôles à proximité de la cavité peut augmenter l'affinité envers le xénon en polarisant le nuage électronique de celui-ci. Notons toutefois que ces résultats ($K_a = 1,7 \cdot 10^3 \text{ M}^{-1}$, $3,3 \cdot 10^3 \text{ M}^{-1}$ et $4,2 \cdot 10^3 \text{ M}^{-1}$) ont été obtenus par ITC et non par RMN, ce qui les rend difficilement comparables aux autres résultats.^[146]



	[lmn]	R ₁ , R ₂	Cavité (Å ³)	K _a (M ⁻¹)	δXe (ppm)	référence
Organo-solubles (TCE-d ₂)	[111]	R ₁ = R ₂ = H	81	1,0.10 ⁴	31	[113]
	[222]	R ₁ = R ₂ = OMe	95	3,9.10 ³	68	[114,147]
	[223]	R ₁ = R ₂ = OMe	102	2,8.10 ³	60	[114]
	[233]	R ₁ = R ₂ = OMe	117	810	47	[114]
	[333]	R ₁ = R ₂ = OMe	121	5-10	30	[114]
Hydro-solubles	[111]	R ₁ = R ₂ = H + 6[Cp* ⁺ Ru]	81	2,9.10 ⁴	308	[148]
	[222]	R ₁ = R ₂ = OCH ₂ COOH	95	6,8.10 ³	64	[103]
	[222]	R ₁ = OMe, R ₂ = OCH ₂ COOH	-	3,3.10 ⁴	-	[146]
	[222]	R ₁ = triazole – acide acétique R ₂ = OMe	-	1,7.10 ⁴	-	[146]
	[222]	R ₁ = triazole – éthylamine R ₂ = OMe	87	4,2.10 ⁴	63	[118]
	[223]	R ₁ = R ₂ = OCH ₂ COOH	102	2,2.10 ³	52	[103]
	[233]	R ₁ = R ₂ = OCH ₂ COOH	117	2,2.10 ³	42	[103]
	[233]	R ₁ = R ₂ = OCH ₂ COOH	121	1,0.10 ³	35	[103]

Tableau 3 : Différents cryptophanes *anti* encapsulant le xénon. Volume de cavité, constante d'association avec le xénon et déplacement chimique du xénon encapsulé. a) Structure générale des cryptophanes étudiés. b) Cas particulier du cryptophane-111 métallé étudié par l'équipe de Holman.

Concernant le temps de relaxation du xénon encapsulé, celui-ci varie de 3 à 20 secondes selon les cryptophanes étudiés, ce qui est suffisant pour une application en IRM.^[137] La nature des chaînes latérales des cryptophanes a une forte influence sur le temps de relaxation du xénon

encapsulé. Le xénon relaxe ainsi avec un temps $T_1 = 18,8$ s dans la cavité du cryptophane-A dans le TCE- d_2 et le remplacement de trois groupements méthoxy par des atomes d'hydrogène réduit ce temps à $T_1 = 5,7$ s dans la cavité du cryptophane-C dans les mêmes conditions. De même l'influence de la nature des noyaux dans le voisinage de la cavité a pu être mise en évidence par l'étude d'un cryptophane-222 deutéré hydrosoluble. Dans sa cavité, le temps de relaxation du xénon est de $T_1 = 17,6$ s, contre $T_1 = 12,1$ s dans son équivalent hydrogéné.^[137,147]

Ainsi, certains cryptophanes *anti* comme le cryptophane-A et ses dérivés hydrosolubles ainsi que le cryptophane-111 ou encore le cryptophane-223 possèdent toutes les propriétés requises pour l'encapsulation du xénon. La cinétique d'échange lente à température ambiante, les fortes constantes d'associations, les déplacements chimiques importants du xénon encapsulé et les temps de relaxation élevés ont permis d'utiliser les cryptophanes pour développer des biosondes pour l'IRM du xénon *in vitro* et *in cellulo*.

III.3.b) Développement de biosondes

La simple diffusion du xénon dans l'organisme permet un nombre limité d'observations médicales. Afin de localiser des cibles biologiques, il est nécessaire d'utiliser des biosondes qui doivent d'une part s'ancrer sur la cible et d'autre part reconnaître le xénon pour modifier son signal RMN. Seuls les cryptophanes ont conduit à la synthèse de biosondes pour l'IRM du xénon. La structure de telles sondes est schématisée Figure 62.

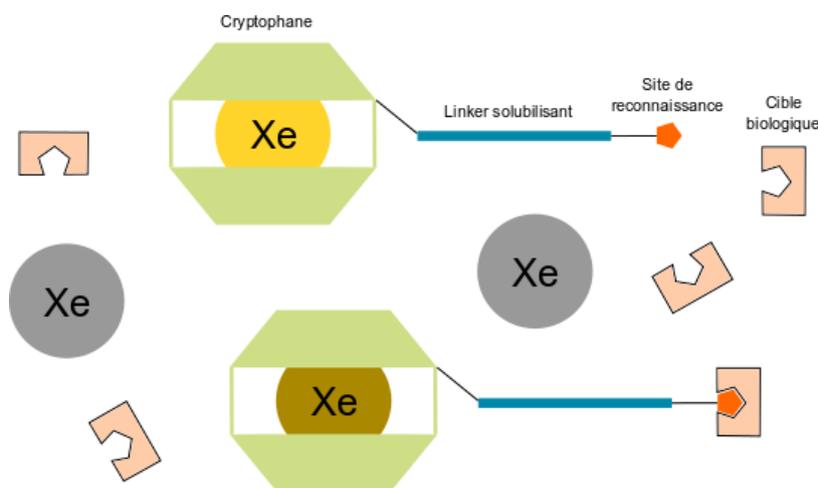


Figure 62 : Principe de fonctionnement d'une biosonde au xénon.

La première biosonde pour la détection du xénon a été développée par l'équipe de Pines en 2001 et est illustrée à la Figure 63.^[149] Le récepteur utilisé est le cryptophanol-A, auquel est attaché un espaceur contenant un groupement hydrosolubilisant composé de plusieurs acides aminés. L'espaceur est lié à un groupement biotine, connu pour sa forte interaction avec l'avidine dont le site de reconnaissance a été présenté dans la partie I. Cette forte interaction est mise à profit comme preuve de concept pour le développement de biosondes.

Un paramètre important pour une telle sonde est l'existence d'un déplacement du signal du xénon encapsulé entre la sonde libre et la sonde complexée à l'avidine. Les spectres RMN du ^{129}Xe de cette sonde sont présentés, en l'absence et en présence d'avidine. En son absence,

plusieurs pics bien résolus illustrent l'existence de plusieurs diastéréomères de la biosonde. Ces signaux sont faiblement déplacés (environ 3 ppm) avec une baisse de la résolution en présence d'avidine.^[150]

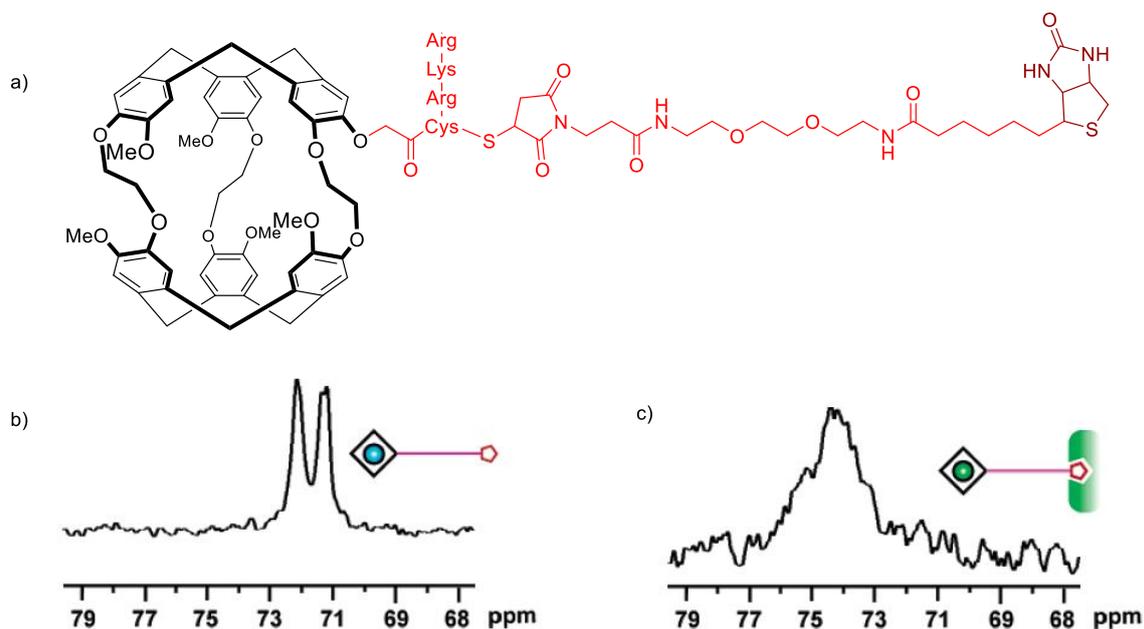


Figure 63 : a) Biosonde au xénon pour la détection de l'avidine développée par l'équipe de Pines. b) RMN ^{129}Xe (298 K, 83 MHz) dans D_2O avec un zoom sur le xénon encapsulé. c) RMN ^{129}Xe dans les mêmes conditions après ajout d'avidine.

De nombreuses sondes ont par la suite été conçues sur le modèle de celle de Pines en utilisant le cryptophanol-A relié à une chaîne solubilisante contenant un site de reconnaissance (Figure 64). Ainsi, de nombreuses biosondes permettent la détection de protéines membranaires^[151] et plasmiques^[152], de brins d'ADN^[153] ou encore de différents cations métalliques.^[154,155] Certaines sondes permettent même de réaliser des images IRM de cibles qui n'ont jamais été identifiées par IRM du proton, comme les glycanes, des polymères situés à la surface des cellules.^[156]

Le développement des biosondes pour l'IRM du xénon a été marqué par plusieurs étapes significatives. En 2011, l'équipe de Berthault a observé pour la première fois l'internalisation d'une biosonde par endocytose en RMN du xénon. La biosonde comporte un groupement pentafluorophénol, qui est reconnu par la transferrine, protéine connue pour pénétrer dans les cellules par endocytose.^[157] En 2014, ce sont des images d'IRM de xénon hyperpolarisé *in cellulo* (Figure 65) qui ont été décrites par l'équipe de Schröder. Les auteurs ont utilisé un cryptophane relié à un fluorophore, qui permet de confirmer l'internalisation de la sonde.^[158]

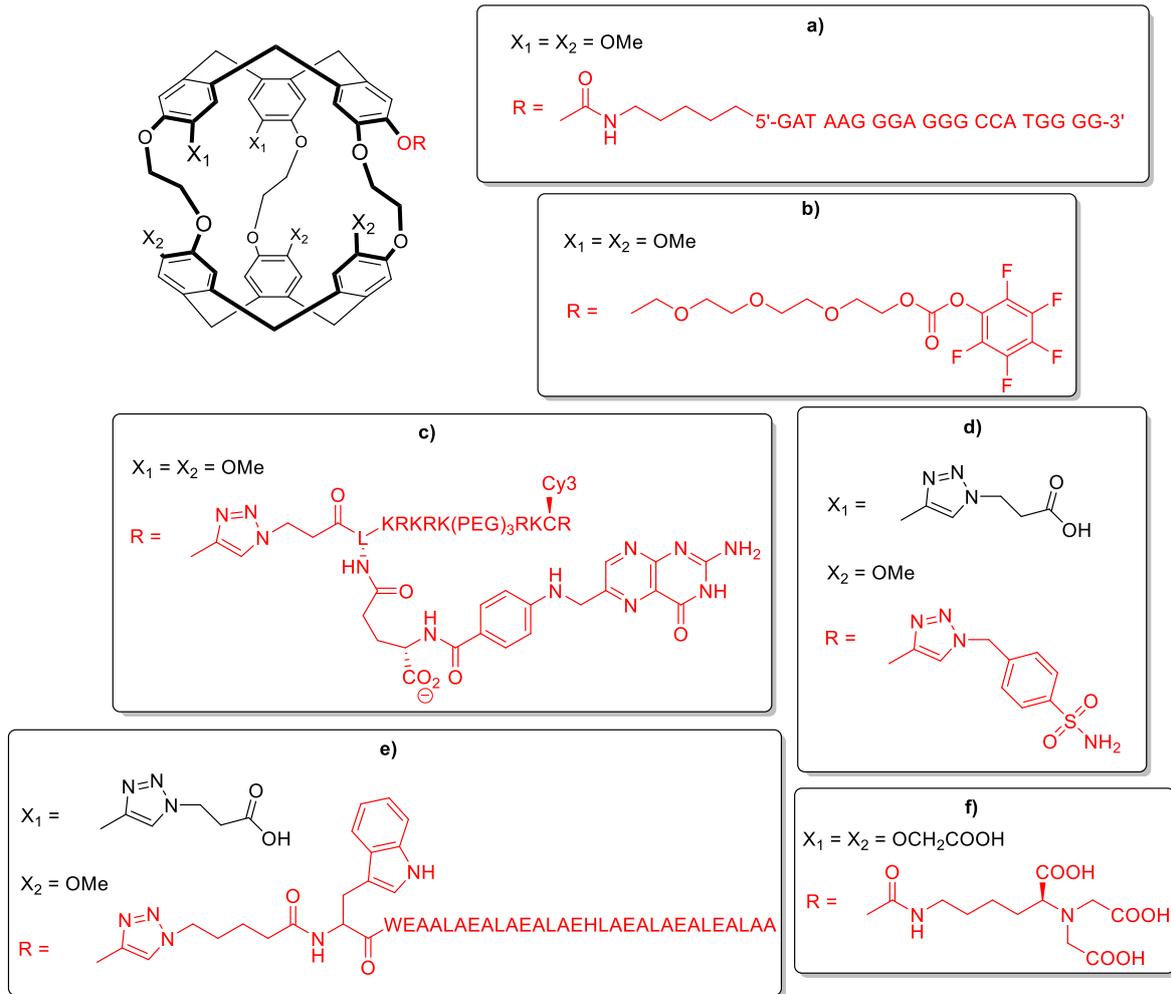


Figure 64 : Structures de biosondes à xénon utilisant des cryptophanes. a) Sonde à détection d'ADN.^[153] b) Sonde permettant la reconnaissance de la transferrine.^[157] c) Sonde permettant la détection de folate (protéine membranaire).^[151] d) Sonde permettant la détection d'anhydrase carbonique (protéine plasmique).^[152] e) Sonde permettant la détection de pH.^[159] f) Sonde à détection de cations zinc, plomb et cadmium.^[154,155]

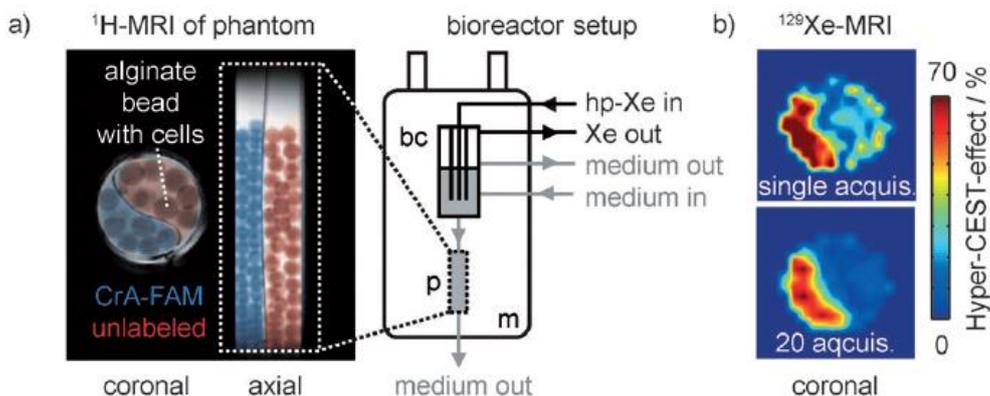


Figure 65 : a) Montage utilisé par l'équipe de Schröder pour l'enregistrement d'une IRM de xénon hyperpolarisé dans une biosonde *in cellulo*. b) Images obtenues en IRM du ^{129}Xe .

En plus de localiser le signal du xénon à proximité d'un analyte, les biosondes à xénon permettent également de sonder les paramètres de la solution. Ainsi, l'évolution du déplacement chimique du xénon encapsulé dans le cryptophane-A en fonction de la température est suffisamment forte (environ 0,3 ppm de variation par °C) pour visualiser des changements de température *in vitro*.^[160] Un autre paramètre mesurable à l'aide des changements de déplacement chimique du xénon est le pH. La première description de cette propriété vient de l'équipe de Berthault qui a établi une courbe de titration en réalisant des RMN du xénon en présence de dérivé hexacarboxylate du cryptophane-A à différents pH. Une variation d'environ 3 ppm est visible au niveau du saut de pH (entre pH = 3 et pH = 5, ce qui correspond au pK_a des couples associés aux fonctions acides carboxyliques).^[161] Une expérience similaire a été menée par Dmochowski sur un cryptophane muni d'une chaîne peptidique sensible aux variations de pH. Les changements conformationnels de cette chaîne permettent une interaction avec les cellules en milieu acide (pH = 5,5) mais plus à pH neutre (pH = 7,5). En présence de cellules, l'environnement du xénon est donc grandement modifié entre milieu acide et milieu basique, ce qui se chiffre par un déplacement chimique décalé de 13 ppm. Cette valeur est la plus haute rapportée pour la détection des variations de pH.^[159,161]

Afin d'augmenter le seuil de détection en RMN et IRM du xénon, la technique hyperCEST a été développée par l'équipe de Pines.^[162] Cette technique est équivalente à la technique CEST mais avec du xénon hyperpolarisé.^[163] Son fonctionnement est illustré à la Figure 66. Les concentrations en sondes étant généralement très faibles, la technique hyperCEST permet de sommer les signaux de tous les atomes de xénon qui transitent par la cavité du cryptophane dans un temps donné. Pour cela, les atomes de xénon encapsulés sont sélectivement dépolarisés, ceci étant réalisé en irradiant le milieu précisément à la fréquence de résonance du xénon encapsulé. Après cette phase de présaturation, le signal xénon est enregistré. Une acquisition similaire est ensuite réalisée à une fréquence différente de la fréquence de résonance. La soustraction du premier spectre au deuxième permet de visualiser le signal de tous les atomes de xénon qui ont transité dans la cavité, lors de la présaturation. La sensibilité augmente alors considérablement, permettant de détecter un signal du xénon encapsulé avec une concentration en sonde de l'ordre du micromolaire.^[162] La sensibilité de la méthode CEST croît ainsi avec la vitesse d'échange du xénon dans la cavité des cryptophanes. En 2013, l'équipe de Pines a pour la première fois utilisé cette technique sur des biosondes internalisées.^[164]

Alors que les sondes précédemment décrites reposent sur la structure du cryptophanol-A, une sonde d'une nouvelle génération a été développée par notre équipe en 2019. Elle repose sur la plus récente plateforme permettant une fonctionnalisation sur une chaîne pontante. Elle comprend un acide hydroxamique pour détecter l'ion Zn²⁺ en milieu aqueux et sa structure est présentée Figure 67.^[121] Le cation zinc est complexé par le groupement hydroxamate en stoechiométrie 1:1. Cependant, dans ce cas également, la différence de déplacement chimique du xénon en présence ou en l'absence de zinc reste très faible et n'a pas été mesurée avec précision, car la substitution n'affecte pas les courants de cycle des groupements aromatiques. Le xénon semble ainsi peu sensible aux modifications ayant lieu à l'extrémité des chaînes fonctionnalisées des biosondes. Cette sonde de nouvelle génération peut être comparée à une

autre sonde à Zn^{2+} , développée par l'équipe de Rousseau, avec un cryptophanol-A fonctionnalisé par une unité acide nitriloacétique. Bien qu'une différence relativement faible de 2 ppm ait été mesurée en présence ou absence de sels de zinc, il a quand même été possible de différencier les signaux correspondant à l'hôte seul et au complexe. Les deux exemples montrent ainsi que l'occupation d'un site de reconnaissance n'implique pas toujours de différence notable de déplacement chimique du xénon, lorsque l'intérieur de la cavité n'est pas modifié.^[154]

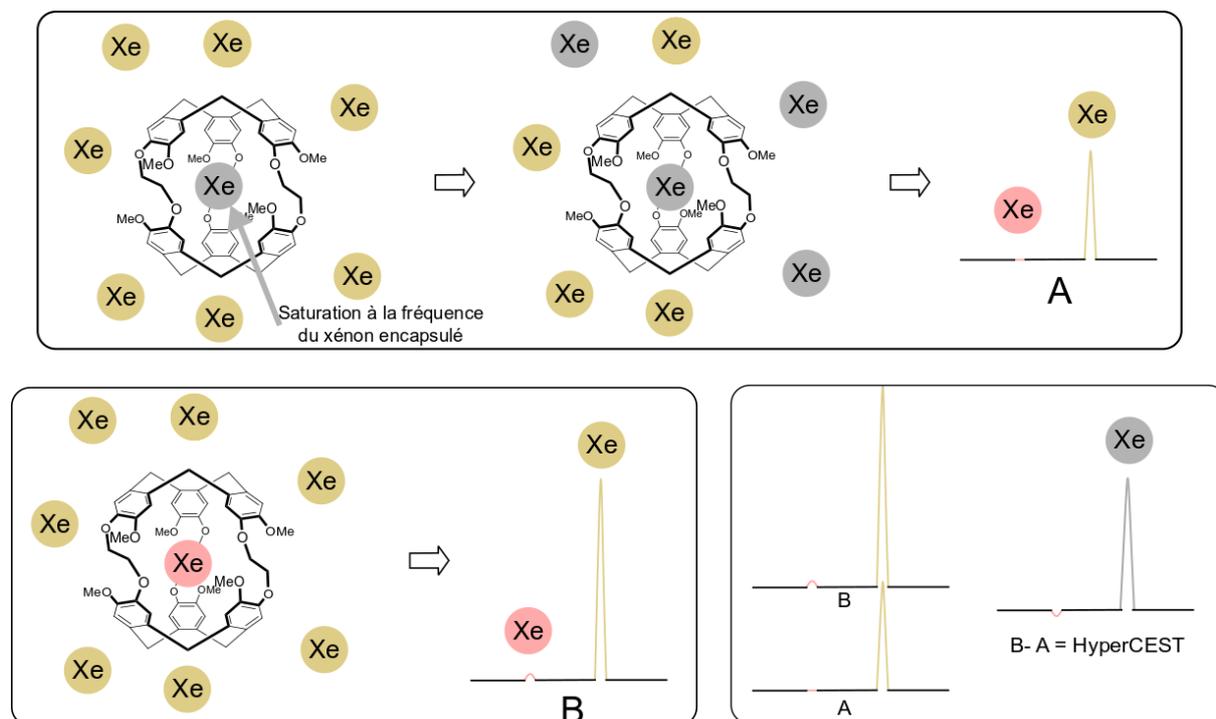


Figure 66 : Principe de fonctionnement de l'HyperCEST.

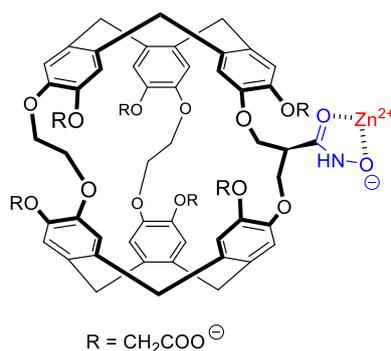


Figure 67 : Biosonde à xénon pour la reconnaissance du zinc, possédant un site de reconnaissance (représentation simplifiée) attaché à une chaîne pontante du cryptophane.

III.4) Reconnaissance d'invités chargés

III.4.a) Reconnaissance de cations

Les systèmes aromatiques riches en électrons des CTB confèrent aux cryptophanes une forte affinité pour les cations. À ces interactions π -cations peuvent s'ajouter des interactions

ion-dipôle avec les oxygènes des chaînes pontantes et des chaînes latérales.^[99] Ainsi des cryptophanes, même non-chargés, peuvent reconnaître de petits cations en milieu organique comme en milieu aqueux, avec une stoechiométrie hôte-invité 1:1. Ils ont des constantes d'affinité particulièrement élevées pour les cations ammoniums organiques. Le cryptophane-E encapsule ainsi le tetraméthylammonium avec une constante de $4,75 \cdot 10^5 \text{ M}^{-1}$ dans le TCE.^[128] Un dérivé hydrosoluble du cryptophane-O (hôte muni de trois chaînes pontantes pentylènedioxy) encapsule préférentiellement les cations plus volumineux que sont la choline et l'acétylcholine ($K_a = 5 \cdot 10^3 \text{ M}^{-1}$ dans l'eau pour les deux espèces).^[165] Les cryptophanes ont ainsi une affinité bien supérieure pour les cations que pour les molécules neutres. Le contre-ion généralement choisi pour conduire ces mesures est l'anion picrate, qui possède une bonne solubilité en milieu organique.

Les cryptophanes encapsulent également les cations métalliques. Les constantes d'association élevées font de l'ITC une technique intéressante pour leur détermination. Elle permet l'accès à de nombreux paramètres physico-chimiques et présente moins d'incertitude que la RMN. Celle-ci est également possible pour certains noyaux métalliques comme le césium (^{133}Cs) et le thallium (^{205}Tl). L'équipe d'Akabori a démontré que le cryptophane présenté Figure 68.a permet l'extraction de cations de métaux alcalins de l'eau vers le dichlorométhane.^[108] Par la suite l'utilisation de cryptophanes chargés négativement a permis d'identifier d'extrêmement fortes complexations de cations métalliques. Tout d'abord, l'équipe de Weber a synthétisé un cryptophane possédant plusieurs fonctions carboxylates, également capable d'extraire des cations alcalins et alcalino-terreux (Figure 68.b).^[109] Plus récemment, notre équipe a utilisé des cryptophanes hexaphénolates en milieu basique aqueux (LiOH (0,1 M) dans H_2O) et des constantes d'associations extrêmement élevées entre un cryptophane-222 hexaphénolate (Figure 68.c) et le cation Cs^+ ($K_a = 5,9 \cdot 10^9 \text{ M}^{-1}$ à 278 K) ont été déterminées par ITC. Une constante aussi élevée est supérieure aux limites de détection d'un appareil d'ITC et a été déterminée par compétition avec le cation Rb^+ , qui est encapsulé avec une plus faible affinité ($K_a = 1,9 \cdot 10^6 \text{ M}^{-1}$ à 278 K). L'encapsulation de ces cations est particulièrement favorisée par les six interactions électrostatiques avec les six fonctions phénolates du cryptophane, mais les constantes restent impressionnantes car les cations métalliques sont particulièrement bien solvatés dans l'eau.^[166] Notre équipe a également rapporté des constantes d'association du même ordre de grandeur entre un cryptophane-223 (Figure 68.d) et les cations Cs^+ et Tl^+ . Cette forte affinité pour le cation Tl^+ ($K_a = 1,0 \cdot 10^9 \text{ M}^{-1}$ dans LiOH/ H_2O (0,1 M) à 298 K), extrêmement toxique, permet d'envisager des applications futures dans un but de traitement des eaux polluées par cet analyte.^[167] Plus récemment, des mesures ont été réalisées sur un cryptophane triphénol, rendu hydrosoluble à pH neutre et basique par la présence de trois fonctions carboxylates (Figure 68.e), mettant en évidence les effets électrostatiques des groupements phénolates sur l'encapsulation de cations. En effet, en milieu basique (LiOH/ H_2O (0,1 M)), la constante d'association de ce cryptophane pour Tl^+ est plus basse que pour les cryptophanes hexaphénolates avec $K_a = 4,2 \cdot 10^5 \text{ M}^{-1}$, et en milieu neutre (tampon HEPES), celle-ci chute à $K_a = 5750 \text{ M}^{-1}$. Ce résultat montre que les groupements phénols permettent la reconnaissance de métaux lourds par les cryptophanes. Cela suggère que les cryptophanes hexaphénols, bien qu'insolubles dans l'eau à pH neutre, pourraient permettre d'extraire des cations métalliques d'une solution aqueuse neutre, une fois greffés sur des matrices.^[168]

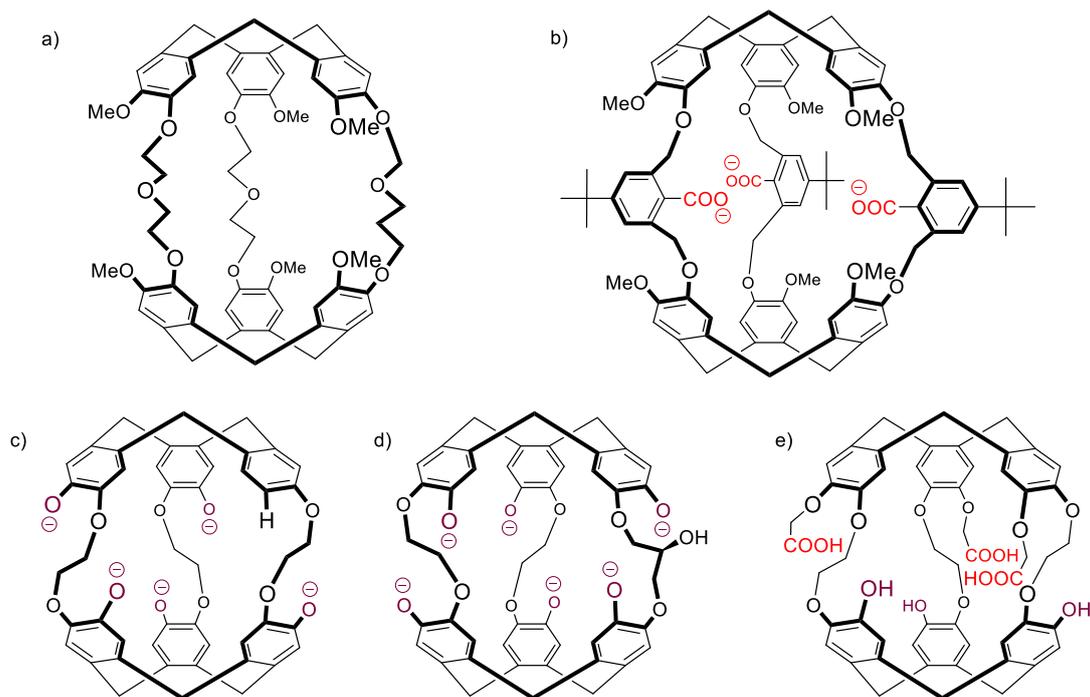


Figure 68 : Structures de cryptophanes encapsulant les cations métalliques. a) Cryptophane neutre développé par l'équipe d'Akabori. b) Cryptophane possédant des fonctions carboxylates orientées à l'intérieur de la cavité. c) Cryptophane hexaphénolate possédant une forte affinité pour le césium. d) Cryptophane hexaphénolate avec une forte affinité pour le césium et le thallium. e) Cryptophane triphénol hydrosoluble à tout pH.

III.4.b) Reconnaissance d'anions

Un seul exemple d'encapsulation d'anion par des cryptophanes a été rapporté à ce jour. Pour cela, l'équipe d'Holman a utilisé un métallo-cryptophane décrit à la Figure 69.^[169] Cette espèce est globalement chargée positivement et possède des cycles aromatiques appauvris en électrons. La densité électronique des unités CTB est alors suffisamment faible pour permettre l'établissement de liaisons π -anion et l'encapsulation d'anions, tant à l'état solide qu'en solution.

L'étude par rayons X des cristaux de ce cryptophane révèle l'encapsulation d'un ion triflate ou encore d'un ion hexafluoroantimonate à l'état solide avec une stoechiométrie hôte-invité de 1:1. L'encapsulation de triflate est également visible en solution dans le nitrométhane deutéré par RMN du ¹⁹F. Un échange est visible en présence d'hexafluorophosphate ; cet échange est très lent (trois semaines pour atteindre l'équilibre), ce qui suggère une cinétique plutôt lente. La constante d'association du triflate dans le nitrométhane est estimée à $3,0 \cdot 10^4 \text{ M}^{-1}$, néanmoins, elle chute à 10 M^{-1} dans le dichlorométhane. Cela peut s'expliquer par le pouvoir moins dissociant du dichlorométhane mais aussi par son pouvoir compétiteur.^[169]

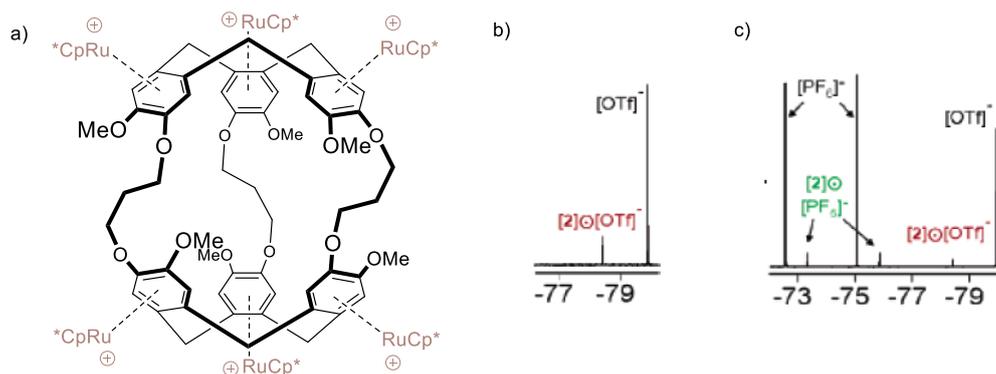


Figure 69 : a) Structure du cryptophane métallé développé pour encapsuler les anions. b) Spectre RMN ^{19}F (300 MHz, 298 K, CD_3NO_2) du triflate en présence de ce cryptophane. c) Spectre dans les mêmes conditions trois semaines après ajout d'hexafluorophosphate. Spectres issus de la référence^[169]

Toutefois, aucune encapsulation d'anion par un cryptophane purement organique n'a été jusqu'à présent rapportée, ni en milieu organique, ni en milieu aqueux.

Grâce à leurs structures chirales, les processus de complexation mettant en jeu des complexes hôte-invité à base de cryptophanes énantiopurs peuvent également être mis en évidence par des modifications importantes de leurs propriétés chiroptiques. De telles techniques couplées à des méthodes quantiques permettent d'accéder à des données importantes concernant la structure et les équilibres conformationnels de ces molécules.

IV) Les cryptophanes – propriétés chiroptiques

IV.1) Obtention de cryptophanes énantiopurs

IV.1.a) Synthèse à partir de CTB énantiopurs

Nous avons vu dans la partie II que le dédoublement des CTB a été rapidement développé par séparation sur colonne chirale tout comme par séparation de diastéréomères en utilisant des auxiliaires chiraux. L'équipe de Collet a, en premier, utilisé des CTB énantiopurs pour synthétiser des cryptophanes énantiopurs.^[94] Des exemples de synthèses réalisées sont présentés Figure 70.^[104] Afin de ne pas dépasser la barrière de racémisation du CTB (110-120 $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$), il est nécessaire de réaliser les réactions à une température inférieure ou égale à la température ambiante. La substitution nucléophile est ainsi réalisée à température ambiante et permet la synthèse d'un précurseur énantiopur. La cyclisation finale, bien que réalisée dans l'acide formique à des températures allant de 60 °C à 95 °C, ne semble pas induire de racémisation. L'équipe de Collet rapporte dans ces conditions que le cryptophane-A est optiquement actif. Le cryptophane-E et le cryptophane-I sont également optiquement actifs et sont obtenus aux côtés de leurs diastéréomères *syn*, le cryptophane-F et le cryptophane-J. Les auteurs présentent les trois cryptophanes issus de cette synthèse comme quasiment énantiopurs (ee de l'ordre de 95%). Ils soulignent la grande vitesse de cyclisation de la deuxième unité CTB

du cryptophane par rapport à la vitesse d'inversion du CTB pour appuyer l'hypothèse de la conservation de l'ee dans l'étape de cyclisation.^[104]

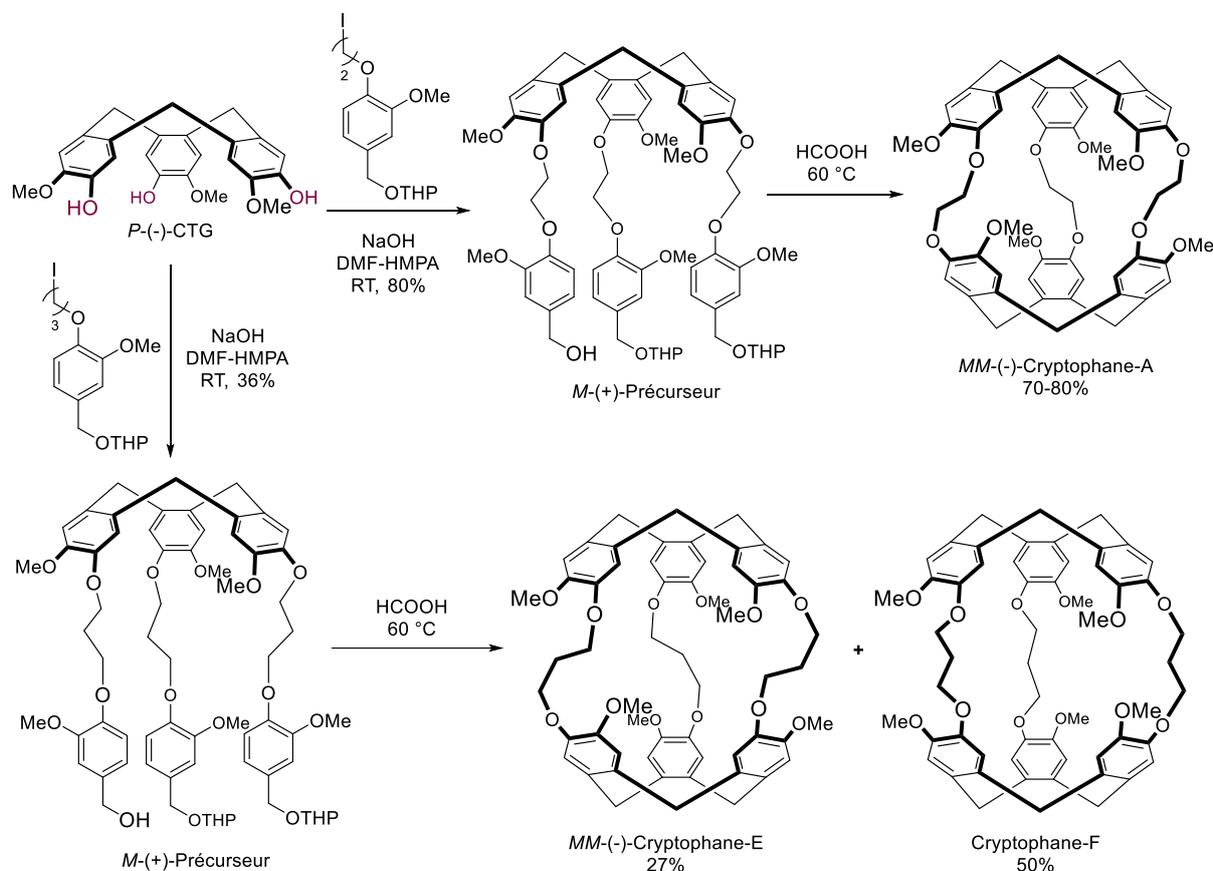


Figure 70 : Synthèses de cryptophanes énantiopurs à partir de CTB énantiopurs

Cette voie de synthèse a été moins utilisée par la suite, notamment à cause des conditions douces nécessaires pour la fin de la synthèse. Elle a toutefois été reproduite pour la synthèse du cryptophane-C à partir de cyclotriphénolène énantiopur^[170] ainsi que pour la synthèse de l'équivalent soufré du cryptophane-E.^[171] Dans ce deuxième exemple, l'utilisation de HPLC sur phase stationnaire chirale a permis une détermination précise de l'excès énantiomérique à 81,6% pour un des énantiomères et 65,6% pour l'autre. Cela permet d'établir qu'une perte d'excès énantiomérique a tout de même lieu lors de la dernière réaction, effectuée à 90 °C dans l'acide formique.^[171] Bien que l'utilisation de CTB énantiopurs dans la synthèse de cryptophanes semble être une option intéressante pour l'obtention de cryptophanes énantiorenrichis, cette méthode ne peut néanmoins pas être généralisée car une diminution significative de l'excès énantiomérique a été constatée dans certains cas. Pour que cette méthode soit viable, il serait nécessaire d'utiliser des dérivés de CTB non racémisables, comme les TBTQ.

IV.1.b) Dédoublément par voie chimique

Le développement de cryptophanes fonctionnalisés, apparus avec la synthèse du cryptophanol-A, a permis de réaliser un dédoublément par voie chimique à l'aide d'un auxiliaire chiral. En 2003, notre équipe a réalisé un tel dédoublément en effectuant l'acylation d'un

mélange racémique de cryptophanol-A par le (1S)-(-)-chlorure de camphanyl, suivie par une étape de séparation des diastéréomères puis par l'hydrolyse des fonctions esters camphaniques (Figure 71).^[172] La séparation des diastéréomères est possible par cristallisation dans le toluène. Elle conduit à un excès diastéréomérique de plus de 98%, avec toutefois un rendement de seulement 15%. Le cryptophanol-A énantio pur peut ensuite être méthylé pour obtenir le cryptophane-A énantio pur.^[172]

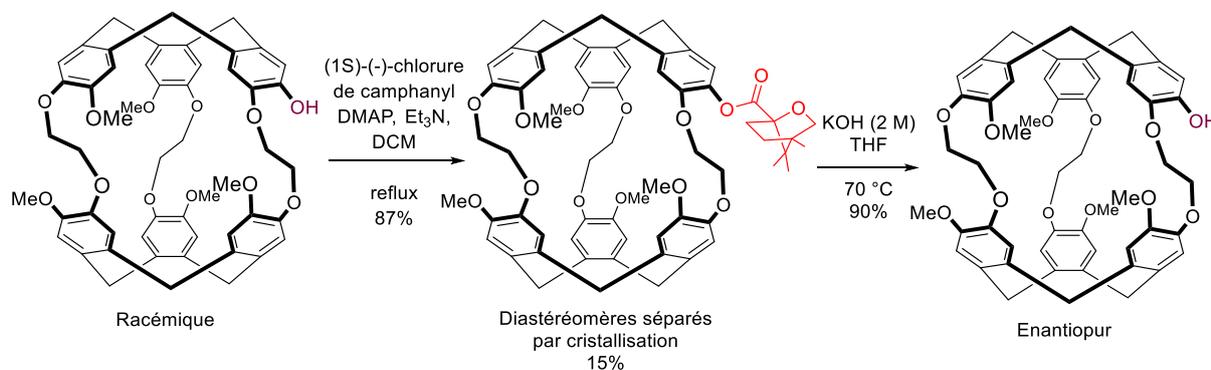


Figure 71 : Obtention de cryptophanol-A énantio pur par voie chimique.

Plus tard, cette méthode a été tentée avec le même auxiliaire chiral pour séparer les cryptophanes-223 multifonctionnalisables développés par notre équipe (Figure 72). Cependant dans ce cas, cette méthode est limitée par la difficulté à séparer les diastéréomères, puis par l'échec de l'hydrolyse des fonctions esters camphaniques. Un dédoublement par chromatographie a donc été préféré pour séparer les deux énantiomères de ce produit.^[173]

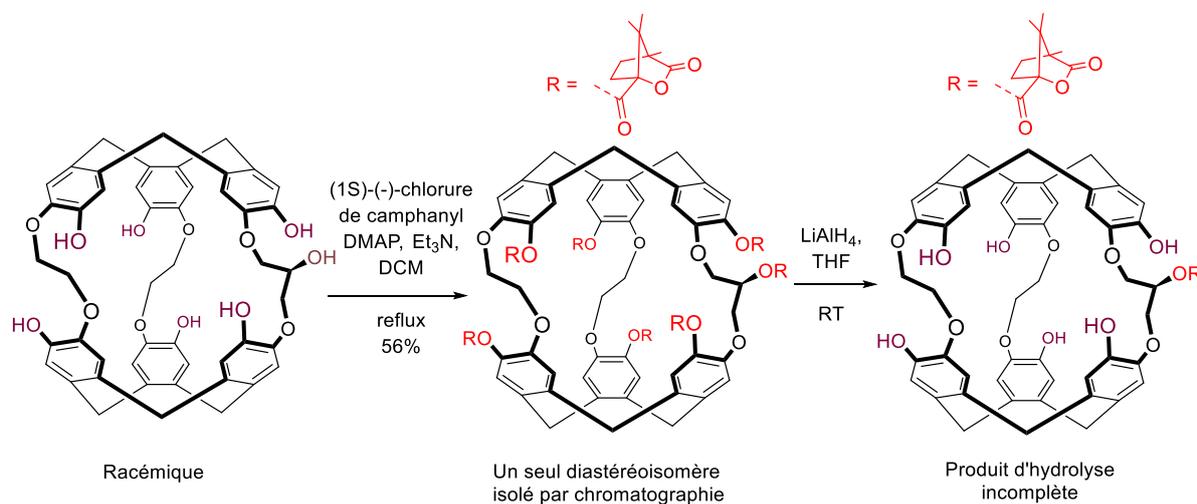


Figure 72 : Échec de la tentative de dédoublement d'un cryptophane-223.

Cette technique présente ainsi plusieurs limitations. Elle allonge la synthèse de plusieurs étapes, nécessite une séparation difficile de diastéréomères avec un faible rendement et n'est pas applicable à tous les cryptophanes. Néanmoins, elle permet d'obtenir de grands excès énantiomériques sans matériel spécifique et surtout peut s'appliquer à grande échelle ; les seules limitations étant la quantité de produit racémique disponible et le coût de la copule chirale.

Une autre voie de synthèse, utilisant un dédoublement dynamique, a été développée par l'équipe de Warmuth sur les cryptophanes imines dont la synthèse par auto-assemblage décrite à la Figure 73 a été présentée dans la partie précédente (Figure 54). En utilisant une diamine énantiopure de symétrie C_2 , le (R,R)-diaminocyclohexane en présence d'un CTB trialdéhyde, seul le cryptophane énantiopur (P,P,R,R,R) est obtenu avec un rendement de 92% sous contrôle thermodynamique. L'équilibre d'énantiomérisation du CTB est déplacé tout au long de la réaction, au fur et à mesure de la consommation de l'énantiomère P, ce qui permet d'atteindre un rendement très élevé. Cette méthode ne s'applique qu'à ce type de cryptophane obtenu par une synthèse par auto-assemblage entre une chaîne pontante chirale énantiopure et un CTB. Bien que très efficace, elle reste inapplicable à la grande majorité des cryptophanes. Dans cet exemple, l'équipe de Warmuth n'a pas utilisé le cryptophane énantiopur tel quel, mais l'a isolé puis hydrolysé pour obtenir le CTB trialdéhyde énantiopur avec un excès énantiomérique de plus de 99%, ce qui en fait aussi une voie chimique intéressante pour la synthèse de CTB énantiopurs.^[125] Une approche similaire a été utilisée par l'équipe de Kuck pour obtenir le seul exemple de cryptophane avec des unités TBTQ (évoqué dans la partie II). Dans ce cas également, la synthèse est suivie d'une hydrolyse des imines pour obtenir le TBTQ énantiopur.^[80]

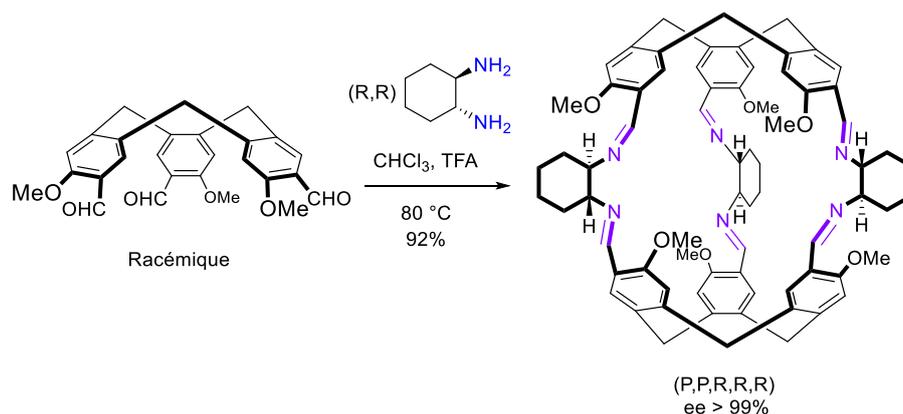


Figure 73 : Synthèse d'un cryptophane énantiopur par auto-assemblage.

IV.1.c) Dédoublément par chromatographie

La dernière façon de dédoubler un cryptophane consiste en la séparation des énantiomères par une colonne de chromatographie à phase stationnaire chirale. L'équipe de Collet a ainsi dédoublé plusieurs cryptophanes par HPLC en 1989 à l'aide d'une colonne Chiralpak-OT qui contient des polymères de méthacrylate chiraux.^[132] En plus d'effectuer la séparation, l'HPLC permet aussi l'analyse du milieu. Elle a ainsi permis d'établir les excès énantiomériques des cryptophanes qui n'avaient jusqu'alors été qu'estimés, l'utilisation d'un agent de déplacement en RMN ne permettant pas de les déterminer. Le dédoublément par HPLC a été largement utilisé ces dernières années sur des cryptophanes présentant des synthèses plus complexes. Ainsi, dans la dernière décennie, essentiellement dans le but de réaliser des études chiroptiques, des cryptophanes-223 et 233^[174], des cryptophanes-223 avec des chaînes fonctionnalisables^[167] ou encore des cryptophanes avec 9 ou 12 chaînes latérales^[175] ont été dédoublés par chromatographie. Ce dernier exemple est illustré à la Figure 74. La méthode de

séparation par HPLC sur phase stationnaire chirale permet d'obtenir des excès énantiomériques importants, supérieurs à 99% dans les exemples cités. L'inconvénient de cette technique est l'utilisation d'un matériel spécifique et la difficulté de la réaliser à grande échelle, à cause du coût très élevé des colonnes préparatives. Elle convient cependant parfaitement pour des applications analytiques.

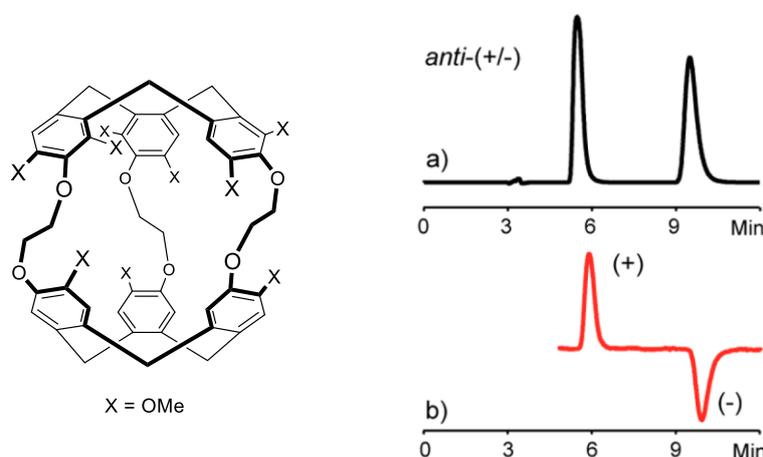


Figure 74 : Structure d'un cryptophane avec neuf groupements méthoxy. Suivi de son dédoublement par HPLC : détection a) par absorption UV à 254 nm ; b) par polarimétrie. Issu de la référence^[175]

L'élaboration d'une méthode générale permettant d'obtenir des cryptophanes totalement énantiopurs reste un enjeu important dans le domaine de la chimie hôte-invité, que ce soit pour étudier la reconnaissance asymétrique ou les propriétés chiroptiques.

IV.2) Propriétés chiroptiques

Une molécule optiquement active possède des propriétés optiques induites par sa chiralité, appelées « propriétés chiroptiques ». Elles incluent la dispersion rotatoire optique (ORD) et le dichroïsme circulaire (CD).^[98] Le CD comprend différentes techniques, comme le dichroïsme circulaire électronique (ECD), vibrationnel (VCD), ou encore l'activité optique Raman (ROA). Le principe de ces techniques chiroptiques est détaillé dans l'Annexe 2.

IV.2.a) Dichroïsme circulaire des cryptophanes

IV.2.a.α) Dichroïsme circulaire électronique

Les cryptophanes ont été étudiés par spectroscopie ECD dès 1987 par l'équipe de Collet. Ils contiennent six chromophores que sont les six cycles aromatiques des CTB. Ces chromophores sont situés suffisamment près les uns des autres pour interagir.^[98] Nous allons d'abord nous intéresser aux bandes d'absorption des cycles benzéniques, puis au mécanisme d'interaction des chromophores pour mieux comprendre l'allure des spectres ECD des cryptophanes.

Dans le domaine UV-visible, le benzène possède trois bandes d'absorption dues aux transitions $\pi \rightarrow \pi^*$. Ces transitions, illustrées Figure 75, partent d'un état fondamental de symétrie A_{1g} , pour arriver à des niveaux excités de symétrie B_{2u} , B_{1u} et E_{1u} , par énergie

croissante. Les états électroniques aromatiques peuvent aussi être décrits par la notation de Platt. Avec cette notation, l'état fondamental est un état 1A et les états excités sont des états 1L_b , 1L_a et 1B_b .^[176]

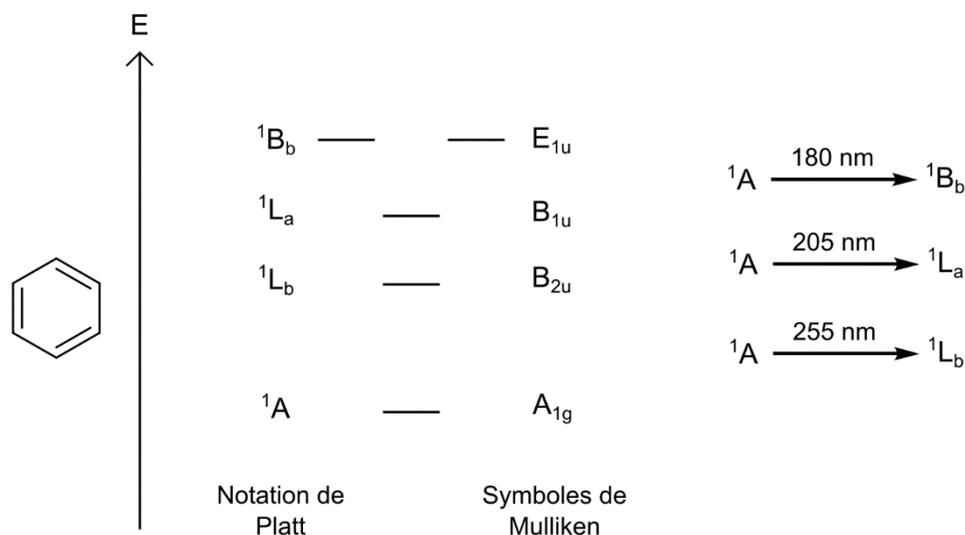


Figure 75 : Niveaux d'énergie du benzène impliqués dans les transitions $\pi \rightarrow \pi^*$.

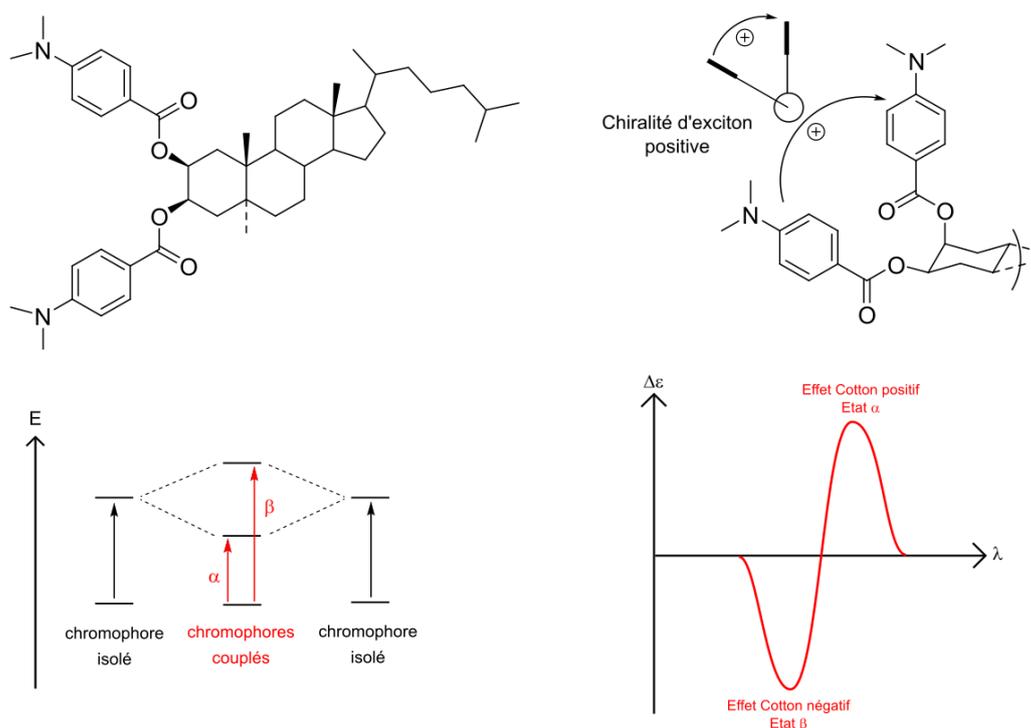


Figure 76 : Exemple de molécule possédant un couplage excitonique. Effet du couplage excitonique sur les états excités et sur le spectre ECD. Inspiré de la référence^[177].

Lorsque plusieurs chromophores sont situés à proximité dans l'espace, ils ne peuvent pas être excités de façon indépendante. L'interaction entre les états excités peut être rendue par un diagramme orbitalaire (Figure 76) ; l'état excité délocalisé en résultant est alors appelé

« exciton », le phénomène étant qualifié de « couplage excitonique ». Dans le cas d'un couplage entre deux chromophores (Figure 76), deux transitions d'énergies différentes sont possibles. Deux bandes sont alors visibles sur le spectre ECD avec des effets Cotton de signe opposé. Lorsque le couplage implique plus de deux chromophores, il est possible d'approximer la forme du spectre ECD en comptabilisant séparément les interactions des chromophores deux-à-deux. Des modélisations numériques de type TD-DFT sont nécessaires pour une prédiction plus précise des spectres ECD.^[98]

Dans le cas du cryptophane-A, le spectre ECD déterminé par Collet est présenté Figure 77. On constate la présence d'une première bande à 217 nm qui correspond aux états excitoniques issus des transition $^1A \rightarrow ^1B_b$. Pour les deux autres bandes associées respectivement aux états excitoniques issus des transitions $^1A \rightarrow ^1L_a$ et $^1A \rightarrow ^1L_b$, plus basses en énergie, on observe une alternance d'effet Cotton positifs et négatifs correspondant au couplage excitonique entre les chromophores.^[104]

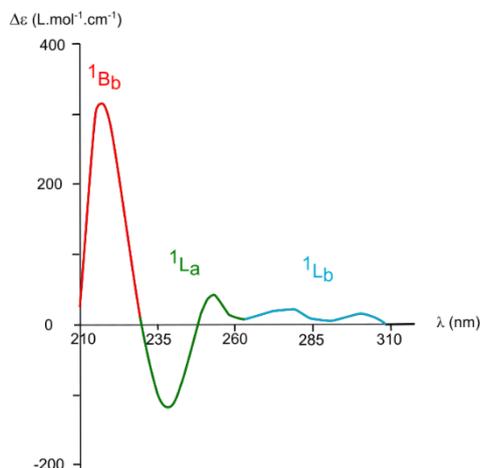


Figure 77 : Spectre ECD du (+)-cryptophane-A dans le 1,4-dioxane avec attribution des différentes bandes. Spectre issu de la référence^[172].

Afin d'étudier la structure complète de la bande 1B_b , il est nécessaire de réaliser le spectre ECD en-deçà de 200 nm, ce que des spectromètres ECD de paillasse ne peuvent pas faire facilement. Dans ce but, notre équipe a réalisé des mesures jusqu'à 180 nm à l'aide d'une radiation synchrotron (SRCD) sur un cryptophane-111 de symétrie D_3 , révélant que la bande 1B_b montre deux effets Cotton de signes opposés avec des maximums vers 190 nm et 220 nm.^[178] Le spectre obtenu est présenté Figure 78.

Plusieurs paramètres peuvent influencer sur l'allure des spectres ECD des cryptophanes, tels que le changement de groupe de symétrie de ces récepteurs, la nature des substituants reliés aux chromophores ou encore le type de solvant utilisé. Par exemple, le cryptophanol-A de symétrie C_1 montre des changements dans la structure excitonique des bandes 1L_a et 1L_b par rapport à son homologue de symétrie C_3 (Figure 79). L'absence de symétrie implique une levée de dégénérescence supplémentaire dans ces bandes, cependant le spectre expérimental obtenu est proche de celui du cryptophane-A (Figure 77). Cela peut s'expliquer par la similarité des propriétés électroniques des groupements hydroxy et méthoxy, ce qui rend le modèle du

cryptophane-A encore à peu près valide.^[172] À l'inverse, les substituants présents sur les chromophores peuvent grandement influencer le signal ECD des cryptophanes, même dans le cas de deux cryptophanes de même symétrie. Enfin, le solvant dans lequel est réalisée la mesure peut influencer sur l'intensité des différentes bandes. Un large éventail de solvants a pu être utilisé, dont certains permettant des mesures pour de basses longueurs d'onde comme le dichlorométhane, le chloroforme ou l'eau.^[178,179]

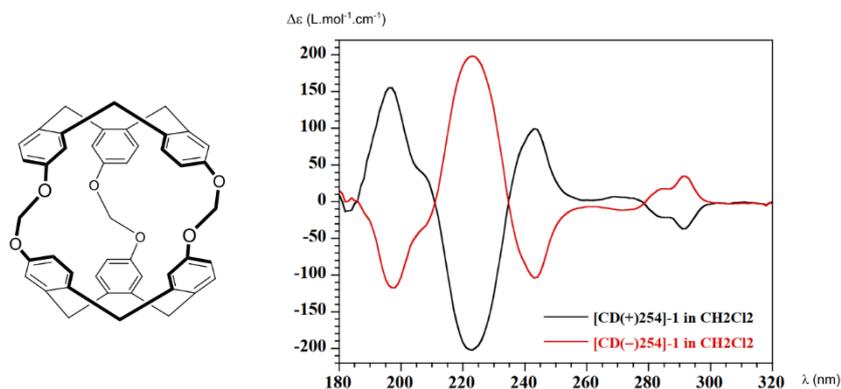


Figure 78 : Structure et spectre ECD (SRCD) du cryptophane-111 dans le dichlorométhane. Issu de la référence^[178].

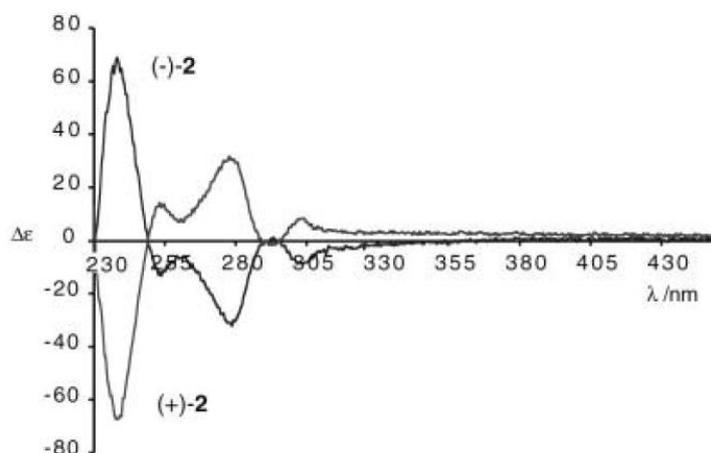


Figure 79 : Spectres ECD des deux énantiomères du cryptophanol-A dans le chloroforme. Issu de la référence^[172].

IV.2.a.β) Dichroïsme circulaire vibrationnel

Les cryptophanes ont été étudiés par spectroscopie vibrationnelle (IR et VCD) par l'équipe de Buffeteau et la nôtre à partir de 2006.^[180] Pour le cryptophane-A (Figure 80), les auteurs ont décidé de n'interpréter que la région de 950 cm^{-1} - 1700 cm^{-1} , où les différentes bandes sont les mieux résolues. Les bandes associées aux groupements $C_{\text{arom}}=C_{\text{arom}}$, $C_{\text{arom}}-O-C$, $C_{\text{arom}}-H$ et $C_{\text{arom}}-C$ peuvent être facilement identifiés dans cette gamme. L'acquisition de spectres VCD a depuis été effectuée pour caractériser plusieurs autres membres de cette famille de récepteurs, comme les cryptophanes possédant neuf groupements méthoxy.^[175] Cette étude a permis de révéler des différences notables entre deux diastéréomères *syn* et *anti*. Un grand

intérêt du VCD est la grande précision des prédictions théoriques des spectres VCD par des modélisations numériques (DFT).

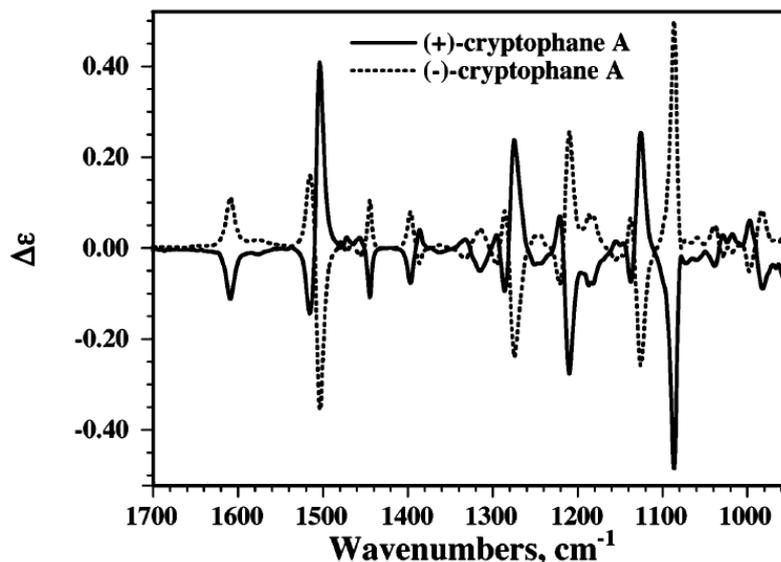


Figure 80 : Spectres VCD des deux énantiomères du cryptophane-A.

IV.2.b) Détermination d'informations structurales

Des méthodes de calcul quantiques permettent de simuler avec une bonne précision les spectres ECD et le VCD. Ils permettent de confronter des données expérimentales avec des modèles théoriques, ce qui rend possible l'attribution de configuration de diastéréomères ou d'énantiomères. L'équipe de Collet a établi en 1987 un modèle physique pour établir le spectre ECD d'une série de cryptophanes.^[104] La corrélation avec les spectres expérimentaux est bonne pour des cryptophanes oxygénés de symétrie D_3 et certains cryptophanes de moindre symétrie avec des chromophores proches. Toutefois, des modélisations numériques sont nécessaires lorsque l'on s'intéresse à des cryptophanes possédant une autre symétrie ou d'autres chromophores.

Les calculs quantiques permettent de reproduire avec une bonne précision les spectres VCD des molécules. L'avantage des modélisations de spectres VCD, par rapport à celles des spectres ECD est le fait qu'elle ne nécessitent qu'une modélisation de l'état fondamental de la molécule étudiée. De telles modélisations, confrontées aux spectres expérimentaux, ont permis la détermination de configuration absolue de plusieurs cryptophanes ces dernières années. Ainsi, la configuration absolue de cryptophanes avec 9 ou 12 groupements méthoxy^[175], de cryptophanes-223 et -233^[174] ou encore de cryptophanes-223 bifonctionnalisés^[167] a été établie par comparaison entre le spectre VCD expérimental et le spectre VCD modélisé par DFT. Au-delà de la stéréochimie des cryptophanes, le VCD est également utilisé dans le domaine de la synthèse asymétrique. Il a par exemple été utilisé pour déterminer la stéréosélectivité d'une réaction d'addition nucléophile asymétrique conjuguée 1,6/1,4 sur des diénones cycliques catalysée au cuivre.^[181]

Les modélisations de VCD sont dépendantes des équilibres conformationnels de la molécule étudiée. Cela implique que préalablement à la simulation d'un spectre VCD, les conformations privilégiées des cryptophanes doivent être calculées. Les chaînes latérales des cryptophanes peuvent en effet adopter des conformations variables (*gauche* ou *anti* pour chaque liaison C-C de la chaîne latérale). En contrepartie, les spectres VCD permettent de déterminer la configuration privilégiée d'un cryptophane en solution. Par exemple, pour la détermination de la configuration absolue des cryptophanes-223 et -233, les auteurs ont supposé une conformation *anti* des ponts ethylènedioxy et *gauche-gauche* des ponts propylènedioxy pour la modélisation par DFT, en s'appuyant sur les conformations déterminées à l'état solide. La proximité entre les spectres expérimentaux et théoriques permet de supposer que cette conformation est effectivement privilégiée en solution.^[174] Un autre exemple, illustré à la Figure 81 est celui des cryptophanes possédant 9 groupements méthoxy. Pour l'énantiomère (+)-*PP* de l'isomère *anti*, deux conformations (*gauche-anti-anti* et *anti-anti-anti*) sont modélisées, la première montrant une meilleure corrélation avec le spectre expérimental. Pour l'énantiomère (+)-*PM* de l'isomère *syn*, ces mêmes conformations sont testées ainsi que la *gauche-gauche-gauche*. Les corrélations avec le spectre expérimental sont moins bonnes, le conformère *anti-anti-anti* semble être le plus favorable.^[175] Notons que les spectres VCD des deux cryptophanes diastéréomères *syn* et *anti* présentent des différences conséquentes.

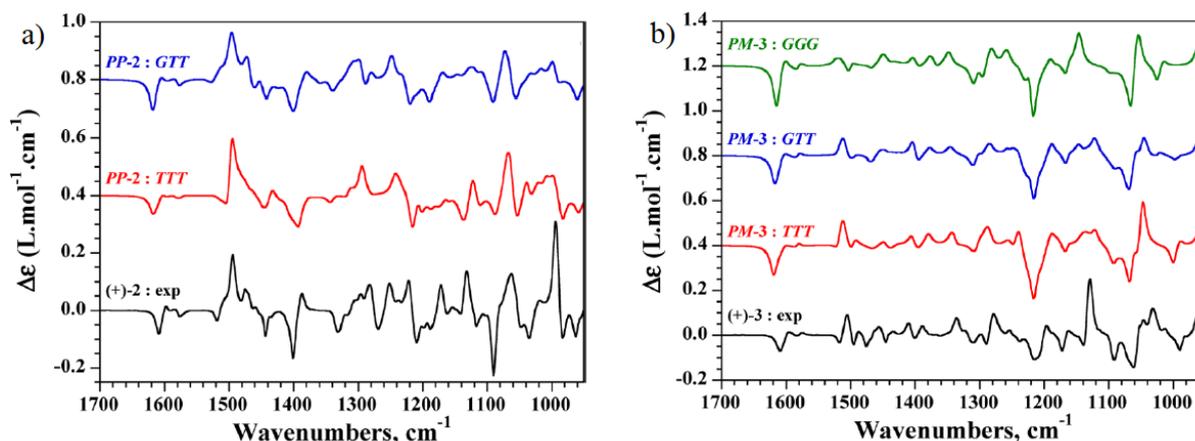


Figure 81 : Spectres VCD expérimentaux et théoriques des cryptophanes possédant 9 groupements méthoxy (structure donnée Figure 74). a) Comparaison du spectre expérimental du (+)-*anti* et des spectres théoriques du *PP-anti*. b) Comparaison du spectre expérimental du (+)-*syn* et des spectres théoriques du *PM-syn*. (G : conformation *gauche*, T : conformation *anti*). Données issues de la référence^[175].

Cependant, la spectroscopie VCD ne permet pas toujours de trancher entre deux conformations. Par exemple, notre équipe a souhaité modéliser l'auto-encapsulation d'une chaîne latérale du cryptophane présenté Figure 82. Les spectres VCD ont été modélisés par DFT pour la conformation avec la chaîne latérale auto-encapsulée et pour la chaîne latérale pointant vers l'extérieur. Néanmoins, les différences sont trop ténues pour mettre en évidence la conformation privilégiée par VCD, qui a toutefois pu être établie par spectroscopie IR.^[182]

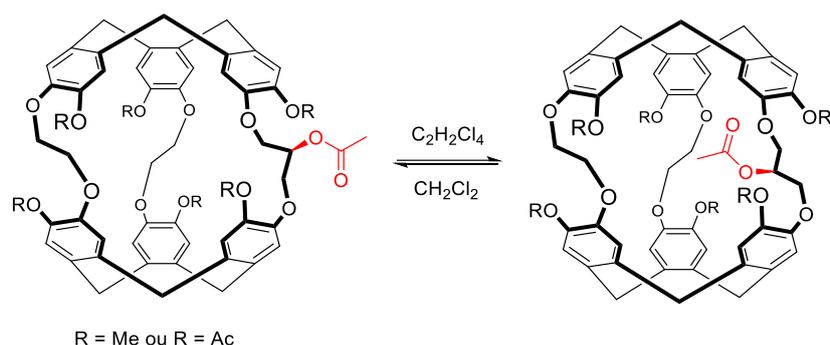


Figure 82 : Equilibre d'auto-encapsulation détecté par RMN ^1H sur un cryptophane développé au sein de notre équipe, mais non visible par VCD.

IV.2.c) Le dichroïsme circulaire pour la chimie hôte-invité

L'étude de la chimie hôte-invité nécessite de nombreuses techniques analytiques pour déterminer les paramètres thermodynamiques ou cinétiques de formation de complexes supramoléculaires. Comme dans de nombreux exemples présentés dans ce manuscrit, la RMN du proton ainsi que l'ITC sont les principaux outils du chimiste supramoléculaire. Néanmoins, lorsque des récepteurs sont conçus pour la détection de l'espèce encapsulée, il est intéressant que la complexation soit détectable par des techniques spectroscopiques, comme dans les exemples présentés à la partie I. L'étude des propriétés d'encapsulation des cryptophanes par dichroïsme circulaire constitue donc une nouvelle technique spectroscopique pour la détection d'analytes.

Un premier exemple est celui de la détection de cations métalliques par des cryptophanes pentaphénolates en milieu aqueux basique. L'acquisition de spectres ECD lors de l'ajout successif de césium permet d'identifier des changements importants dans tout le spectre, particulièrement pour les bandes $^1\text{L}_b$ et $^1\text{B}_b$.^[179] Un tel suivi a été reproduit pour des cryptophanes-223 hexaphénolates lors de l'ajout de césium et de thallium.^[167] Ces spectres, qui sont présentés à la Figure 83, traduisent les changements conformationnels importants qui se produisent lors des processus d'encapsulation. L'allure des spectres varie fortement selon le composé encapsulé et la détection à certaines longueurs d'ondes peut ainsi suffire à déterminer quel cation est encapsulé lors de l'analyse d'une solution.

L'encapsulation de molécules neutres provoque également une variation des propriétés chiroptiques des cryptophanes. Les spectres ECD d'un cryptophane pentaphénolate en milieu basique aqueux ont été mesurés en l'absence d'invité et en présence des différents diastéréomères du diépoxybutane (Figure 84). L'encapsulation de ces espèces provoque des modifications sur tout le spectre et de légères variations sont visibles dans la région $^1\text{L}_b$ en fonction du diastéréomère encapsulé.^[135] Récemment, l'ECD s'est ainsi imposé comme une technique supplémentaire pour détecter l'encapsulation de molécules invitées par des cryptophanes.

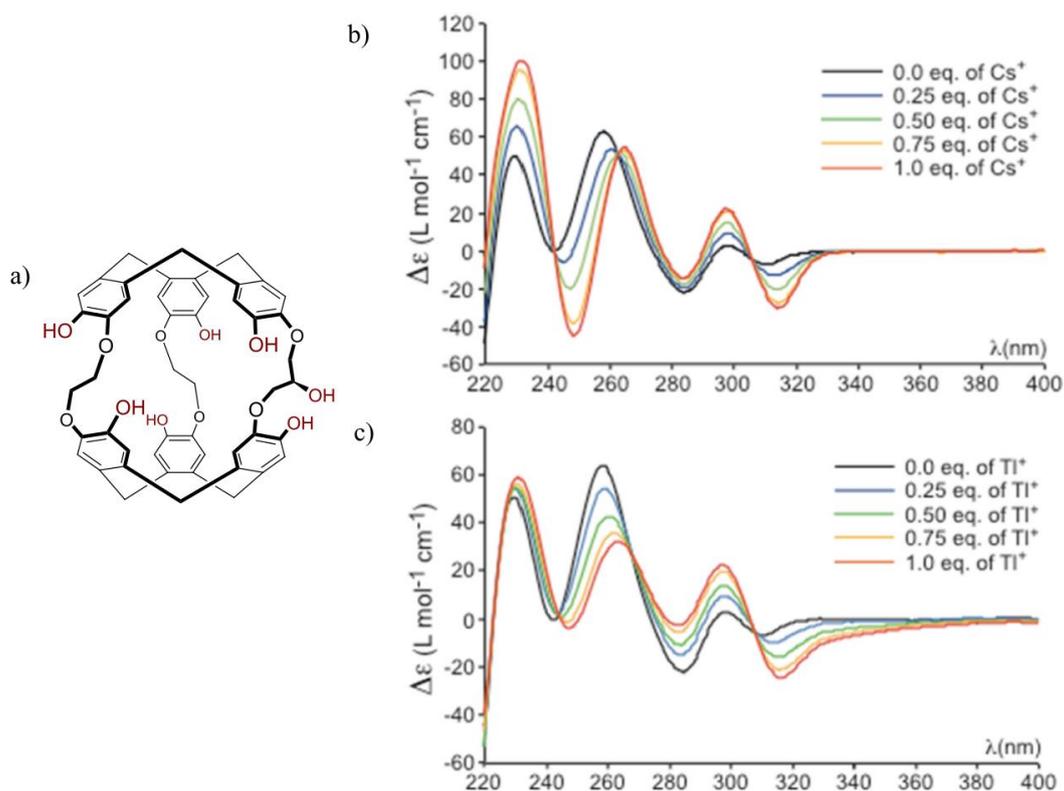


Figure 83 : Spectres ECD d'un cryptophane-223 dans $\text{LiOH}/\text{H}_2\text{O}$ (0,1 M) lors de l'ajout de cations métalliques. a) Structure du cryptophane-223-MM utilisé. b) Spectres ECD lors de l'ajout successif d'hydroxyde de césium. c) Spectres ECD lors de l'ajout d'acétate de thallium. Issu de la référence^[167].

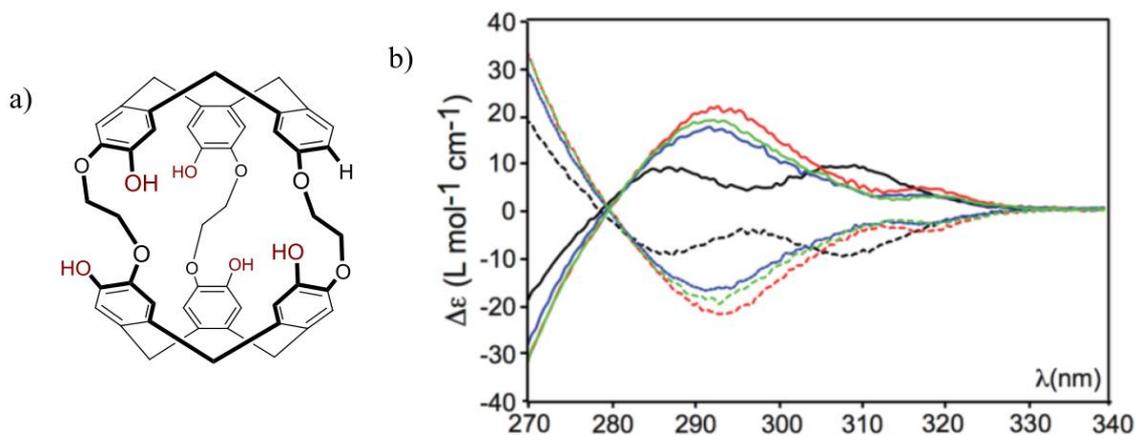


Figure 84 : Étude du signal ECD d'un cryptophane pentaphénolate de symétrie C_1 en présence d'un invité neutre. a) Structure du cryptophane pentaphénolate-PP. b) Spectres ECD du cryptophane pentaphénolate-PP (et de son énantiomère-MM en pointillés) dans $\text{NaOH}/\text{H}_2\text{O}$ (0,1 M), en l'absence d'invité (courbes noires), en présence de diépoxybutane (2R,2'R) (courbes rouges), de diépoxybutane (2S,2'S) (courbes bleues) et de diépoxybutane méso (courbes vertes).

V) Projet de la thèse

V.1) Synthèse et propriétés d'encapsulation de cryptophanes avec des fonctions anilines

Nous avons vu que l'influence de plusieurs paramètres structuraux des cryptophanes sur leur propriétés d'encapsulation a été étudiée. Ainsi, l'influence de la taille des cavités, de certains substituants et de la stéréoisométrie des cryptophanes a permis de dégager certaines tendances sur leurs propriétés d'encapsulation, en particulier celle du xénon. Toutefois, l'introduction d'hétéroéléments autres que l'oxygène dans la structure du cryptophane reste peu étudiée. Seuls des cryptophanes soufrés ont fait l'objet d'études hôte-invité, tandis que les cryptophanes possédant des fonctions imines n'ont jamais été étudiés pour leurs propriétés d'encapsulation.

Dans ce contexte, notre premier objectif a été la synthèse de cryptophanes possédant des fonctions anilines sur leurs groupements CTB afin d'étudier l'influence d'un hétéroélément jouxtant la cavité. Les exemples de cryptophanes imines dynamiques rapportés dans la littérature laissent penser que la synthèse de cryptophane aniline de grande taille peut s'effectuer en peu d'étapes, par auto-assemblage puis réduction des imines. Toutefois, les essais préliminaires réalisés au sein du laboratoire n'ont pas permis d'isoler de tels cryptophanes. Ainsi nous avons choisi d'étudier des cryptophanes de plus petite taille, qui ont l'avantage d'avoir une cavité de taille propice pour l'encapsulation du xénon, invité suscitant un intérêt particulier au vu de ses applications.

Un précurseur intéressant pour la synthèse de cryptophane aniline est le CTB-trianiline qui a déjà été décrit par l'équipe de Collet en 1993. Ce CTB n'a été utilisé que pour la synthèse de CTB de plus grande taille ou de métallo-cryptophanes, mais peut constituer un point de départ intéressant pour une synthèse de cryptophanes aniline de type *template*. Nous avons ainsi choisi comme cible synthétique des cryptophanes possédant trois fonctions anilines, que nous nommerons désormais tri-azacryptophanes. Enfin, nous avons commencé nos investigations par des cryptophanes-222. En effet, ceux-ci sont de proches analogues structuraux du cryptophane-A et du cryptophane-B, dont les propriétés d'encapsulation sont bien documentées, ce qui permet de déduire l'effet de la présence des fonctions anilines. En particulier, l'effet du remplacement des atomes d'oxygène par des atomes d'azote sur l'encapsulation du xénon pourrait être identifié. Quatre tri-azacryptophanes de ce type peuvent être envisagés, avec des anilines primaires et secondaires et de stéréochimie *syn* ou *anti*. Ils sont représentés à la Figure 85.

Les fonctions anilines sont facilement protonables en milieu acide, pour former des groupements aniliniums aux propriétés électroniques très différentes. Les cycles aromatiques s'appauvrissent en électrons et les azotes se chargent positivement. Les cryptophanes anilines pourraient ainsi présenter des propriétés d'encapsulation modulables par le pH.

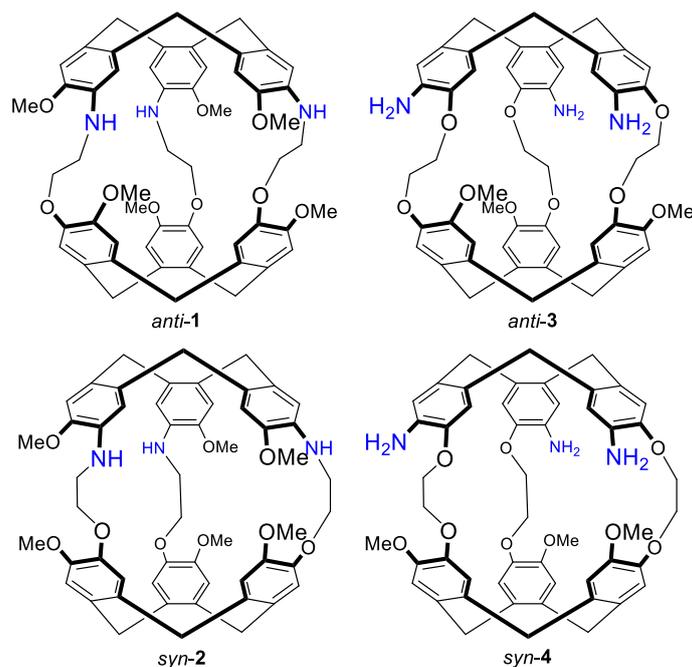


Figure 85 : Présentation des quatre cibles tri-azacryptophanes-222 pour l'étude de l'influence de groupements anilines.

La première synthèse à laquelle nous nous sommes intéressés est celle des tri-azacryptophanes possédant des anilines secondaires. Les fonctions anilines faisant partie des chaînes pontantes, pourraient également causer des modifications sur la conformation de ces chaînes et la structure globale du cryptophane.

V.2) Synthèse de cryptophanes amphotères

Nous avons vu que la synthèse de cryptophanes avec des fonctions phénols a été plusieurs fois rapportée. De tels cryptophanes peuvent généralement être obtenus par déprotection de leurs congénères possédant des fonctions méthoxy, allyle ou benzyle. Ils présentent l'avantage d'être hydrosolubles en milieu basique et d'encapsuler des cations de métaux lourds avec de très hautes constantes d'association. Notre second objectif vise à synthétiser un cryptophane amphotère possédant à la fois des groupements anilines et phénols. La synthèse d'un cryptophane amphotère n'a jusqu'à présent jamais été rapportée dans la littérature. Avec trois états de protonation différents en fonction du pH, un tel cryptophane pourrait mener à de futures applications comme sonde à pH. De plus, il peut permettre d'étudier l'effet de la fonction aniline sur l'encapsulation d'hôtes tels que le xénon en milieu aqueux, au moins à pH basique. Enfin, il peut élargir le champ des invités étudiés aux cations de métaux lourds posant des problèmes environnementaux. À partir des cibles précédemment mentionnées, la synthèse de deux types de composés peut être envisagée, avec trois ou six fonctions phénols. Ceux-ci sont présentés à la Figure 86.

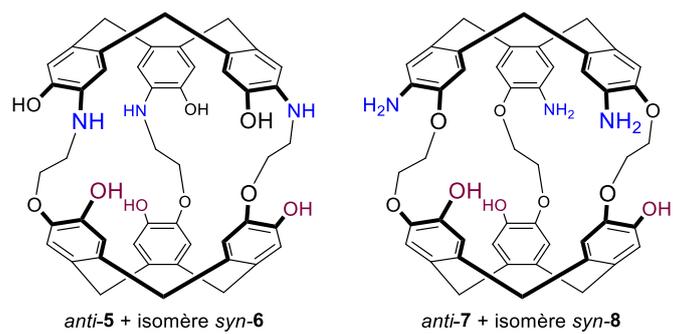


Figure 86 : Présentation des cibles tri-azacryptophanes amphotères.

CHAPITRE II : SYNTHÈSE ET ÉTUDES HÔTE INVITÉ DE TRI- AZACRYPTOPHANES POSSÉDANT DES FONCTIONS ANILINES SECONDAIRES

Ce chapitre a fait l'objet de la publication suivante : M. Doll, P. Berthault, E. Léonce, C. Boutin, T. Buffeteau, N. Daugey, N. Vanthuyne, M. Jean, T. Brotin, N. De Rycke, Are the Physical Properties of Xe@Cryptophane Complexes Easily Predictable, The case of *syn*- and *anti*-Tris-azacryptophanes, *J. Org. Chem.*, **2021**, *86*, *11*, 7648-7658.

I) Synthèse des tri-azacryptophanes de première génération

Nous avons détaillé dans le premier chapitre les raisons qui nous incitent à développer la synthèse des tri-azacryptophanes *anti-1* et *syn-2* présentés à la Figure 87. Cette synthèse, qui constitue la première réalisation de cryptophanes possédant des groupements anilines est détaillée dans cette partie. L'existence du CTB trianiline **10** décrit dans la littérature et les rendements corrects généralement obtenus pour les cryptophanes-222 nous fait envisager cette synthèse par la méthode *template*. Une unique analyse rétrosynthétique est donc proposée pour ces deux composés. Il est également difficile de prévoir si les deux composés seront effectivement synthétisés simultanément ou non lors de l'étape finale de cyclisation. En effet, les exemples présentés au premier chapitre montrent que certaines synthèses *template* mènent à l'obtention d'un seul produit et dans beaucoup de cas à une majorité d'isomère *anti*. Cependant, l'issue stéréosélective de la deuxième réaction de cyclisation se faisant à partir d'un CTB azoté, la réactivité peut différer de celle reportée pour les analogues oxygénés.

Notons également que contrairement aux cryptophanes -A et -B qui sont les analogues oxygénés de ces deux cages, les isomères *anti-1* et *syn-2* possèdent deux unités CTB différentes et appartiennent tous deux au groupe de symétrie C_3 . Une fois formés, ces deux diastéréomères pourraient donc être théoriquement obtenus sous forme de deux couples d'énantiomères séparables ultérieurement.

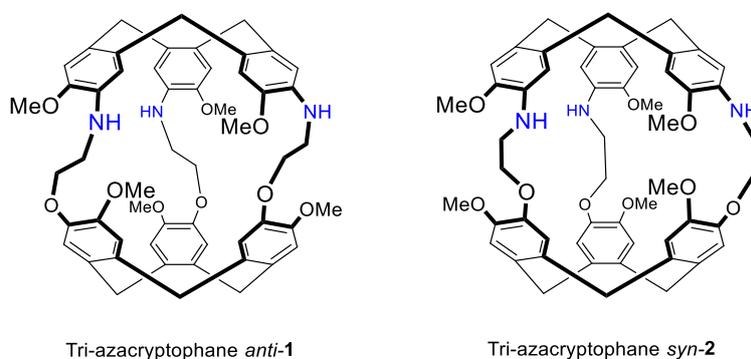


Figure 87 : Cryptophanes ciblés dans cette synthèse.

I.1) Première stratégie de synthèse

I.1.a) Analyse rétrosynthétique

Une première voie de synthèse a été envisagée pour la paire de tri-azacryptophanes *anti-1* et *syn-2* (Figure 88). Cette stratégie repose sur deux étapes clés : i) la formation du deuxième CTB du dérivé **9** par une réaction d'alkylation de Friedel-Crafts en milieu acide (méthode *template*) ; ii) la formation des chaînes pontantes du dérivé **9** par une réaction d'amination réductrice entre les intermédiaires **10** et **11**. L'introduction des groupements THP, utilisés sur les précurseurs *template*, permet certes de protéger les trois fonctions alcools primaires mais surtout de faciliter la solubilisation des CTB en milieu organique et leur purification sur gel de

silice. Ceux-ci sont compatibles avec une cyclisation par réaction de Friedel-Crafts car ils ne résistent pas aux conditions acides fortes.^[183] Une première approche synthétique pour former cet intermédiaire réactionnel **9** aurait pu reposer sur une réaction d'alkylation du CTB **10** avec un halogénure d'alkyle dérivé de l'alcool vanillique. Cependant, ces réactions sont peu sélectives et peuvent mener classiquement à des produits secondaires de polyalkylation (formation d'anilines tertiaires). Nous avons donc envisagé de mettre en place une réaction d'amination réductrice des trois anilines primaires du CTB **10** en présence de l'aldéhyde **11** afin d'obtenir le précurseur *template* **9**, fonctionnalisé par trois chaînes pontantes. La synthèse du CTB trianiline **10**, décrite par Collet et al. en 1993 et améliorée par Bohle et Stasko en 2000, peut être réalisée à l'échelle de la dizaine de grammes.^[64,65] Il peut être obtenu en 5 étapes à partir de l'acide 3-méthoxy-4-nitrobenzoïque, disponible commercialement. Quant-à-la synthèse de l'aldéhyde **11**, elle peut être réalisée à partir de l'alcool vanillique.

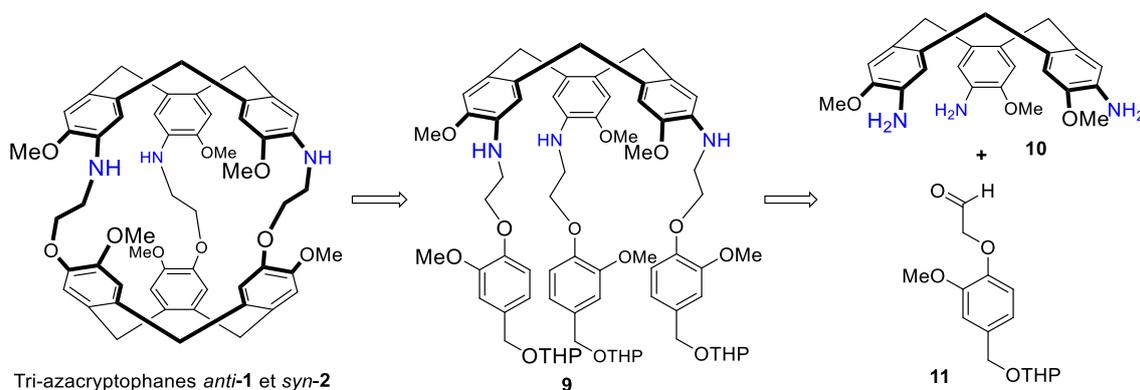
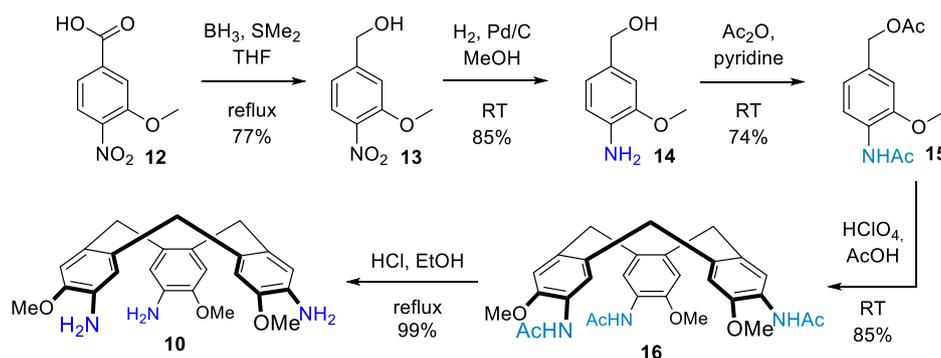


Figure 88 : Analyse rétrosynthétique des cryptophanes *anti-1* et *syn-2*.

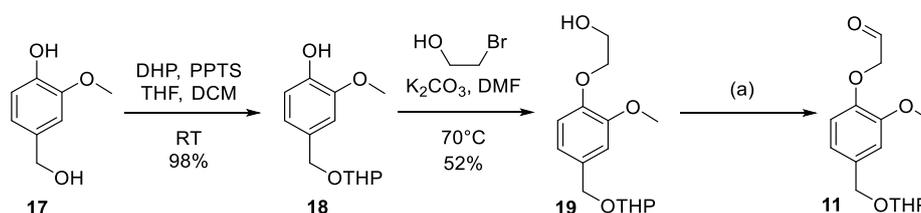
I.1.b) Synthèse du CTB trianiline **10**

Le premier objectif de cette synthèse est la formation du 3-méthoxy-4-aminobenzène **14** utilisé comme réactif de départ dans la synthèse décrite par Collet.^[64] Cette synthèse est détaillée à la Figure 89. L'acide 3-méthoxy-4-nitrobenzoïque **12**, disponible commercialement est réduit en alcool dans le THF à l'aide d'une solution de borane diméthylsulfure (1 M dans le THF). Ensuite, la fonction nitro de **13** est réduite en aniline pour former **14**. Les trois prochaines étapes de synthèse utilisées par la suite ont été décrites par Collet. Le composé **14** est d'abord diacylé avec l'anhydride acétique dans la pyridine pour conduire à **15**. Cette acylation a pour but d'éviter la protonation de l'aniline lors de l'étape suivante. En effet, le cycle aromatique doit rester très riche en électrons pour permettre la cyclisation du CTB par alkylation de Friedel-Crafts. La cyclisation du CTB est réalisée dans un mélange d'acide acétique et d'acide perchlorique à température ambiante.^[64] Le CTB trianilide **16** est isolé après une simple précipitation avec un rendement de 85%. Enfin la dernière étape de déprotection est effectuée suivant le protocole établi par Bohle et Stasko.^[65] Plutôt que d'utiliser du peroxyde de sodium, comme décrit par Collet, le CTB **16** est déprotégé en conditions acides au reflux d'un mélange HCl (37%) et EtOH (v/v : 1/1).^[65] Le CTB trianiline **10** est ainsi obtenu en 5 étapes de synthèse et produit à l'échelle de plusieurs grammes.


 Figure 89 : Synthèse du CTB trianiline **10**.

I.1.c) Synthèse de l'aldéhyde **11**

L'aldéhyde **11** est obtenu en petites quantités en oxydant l'alcool correspondant **19** (Figure 90). Pour cela, l'alcool vanillique **17** est tout d'abord protégé par un groupement THP pour former le composé **18**. L'étape suivante est la substitution nucléophile du phénolate sur le 2-bromoéthanol dans le DMF. La réaction permet d'obtenir l'alcool **19** avec un rendement de 52%. L'emploi de différents oxydants pour transformer l'alcool **19** en aldéhyde **11** (Tableau 4) conduit à des résultats distincts. Le meilleur résultat a été obtenu avec le periodinane de Dess-Martin à l'échelle de la centaine de milligrammes. Cependant la réaction souffre de problèmes de reproductibilité qui nous ont empêché d'obtenir l'aldéhyde à l'échelle du gramme.


 Figure 90 : Première tentative de synthèse de l'aldéhyde **11**. Les conditions (a) sont détaillées dans le Tableau 4.

Réaction	Conditions d'oxydation	Rendement
19 → 11	DMP (stocké en poudre), DCM, RT	0%
19 → 11	DMP (stocké en solution), DCM, RT	50% (faible reproductibilité)
19 → 11	IBX (synthétisé), DMSO – toluène (1:1 v/v), RT	24%

 Tableau 4 : Conditions réactionnelles étudiées pour la synthèse de **11**.

Afin de pallier les problèmes de reproductibilité observés lors de la réaction d'oxydation de l'alcool **19** en aldéhyde **11**, nous avons envisagé une autre approche permettant d'éviter cette étape (Figure 91). Celle-ci consiste à effectuer une substitution nucléophile du groupement phénolate de l'alcool vanillique sur le diéthylacétal de bromoacétaldéhyde commercial. Cette réaction permet d'obtenir l'acétal **20** avec un rendement modeste de 24%. Cependant les tentatives d'hydrolyse de l'acétal se sont révélées infructueuses (Tableau 5), l'analyse des bruts par RMN du proton révélant des produits de décomposition ou de polymérisation dans les trois réactions. Le pic de l'aldéhyde n'a été identifié qu'en présence de résine donneuse de protons

(Amberlyst), mais en faible proportion et n'a pas été isolé. Cette voie de synthèse a donc été abandonnée.

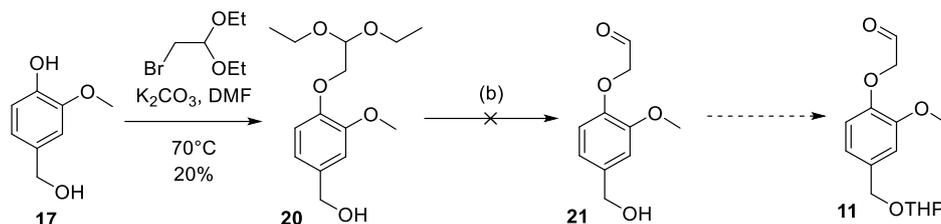


Figure 91 : Deuxième tentative de synthèse de l'aldéhyde **11**. Les conditions (b) sont détaillées dans le Tableau 5.

Réaction	Conditions d'hydrolyse	Rendement
20 → 21	HCl, H ₂ O dans THF	0%
20 → 21	H ₂ SO ₄ , H ₂ O in MeOH	0%
20 → 21	Amberlyst 15, CH ₃ CN/H ₂ O (5:1 v/v)	0%

Tableau 5 : Conditions réactionnelles étudiées pour la synthèse de **21**.

I.1.d) Amination réductrice

Enfin, la réaction d'amination réductrice entre le CTB trianiline **10** et l'aldéhyde **11** a été mise en place en reprenant les conditions réactionnelles développées par l'équipe d'Hardie pour réaliser les aminations réductrices sur le CTB **10** (Figure 92). Les deux composés ont été mis à réagir au reflux de l'éthanol pendant une nuit menant à la formation d'un précipité en quantité importante. Le brut réactionnel obtenu a été ensuite réduit par 10 équivalents de tétrahydruroborate de sodium à température ambiante, dans un mélange DCM/EtOH (1:1 v/v). Le spectre RMN ¹H du brut contient des signaux à 8,4 ppm ce qui révèle que des imines sont encore présentes et montre une baisse de l'intégration des signaux des THP, indiquant leur hydrolyse partielle. La difficulté de réduction des imines pourrait s'expliquer par la faible solubilité du brut obtenu après la réduction d'imination. Le CTB **9** n'a pas pu être isolé. Ces nouvelles limitations synthétiques, ajoutées à la difficulté d'obtention de l'aldéhyde **11**, nous ont poussé à chercher une autre voie de synthèse des cryptophanes *anti-1* et *syn-2*.

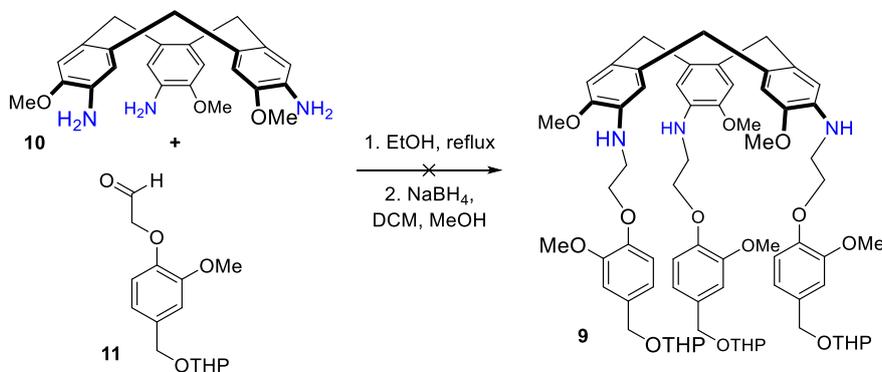


Figure 92 : Tentative de synthèse du précurseur *template* **9** par amination réductrice.

I.2) Deuxième stratégie de synthèse

I.2.a) Analyse rétrosynthétique

Pour cette seconde tentative de synthèse des cryptophanes *anti-1* et *syn-2* (Figure 93), nous avons gardé comme objectif le précurseur *template 9*. Celui-ci n'étant accessible ni par alkylation, ni par amination réductrice, nous avons envisagé la synthèse par acylation puis réduction sélective des fonctions anilides en anilines, ce qui implique la synthèse du CTB trianilide **22**. Pour obtenir **22** nous avons décidé d'introduire les chaînes pontantes séparément des alcools vanilliques, pour éviter cette fois la synthèse d'un dérivé d'alcool vanillique complexe. Le CTB **22** peut donc être vu comme un produit de substitution nucléophile du dérivé connu d'alcool vanillique **18** sur le CTB tribromé **23**. Ce dernier peut être obtenu par acylation de **10** dont la synthèse a déjà été réalisée.

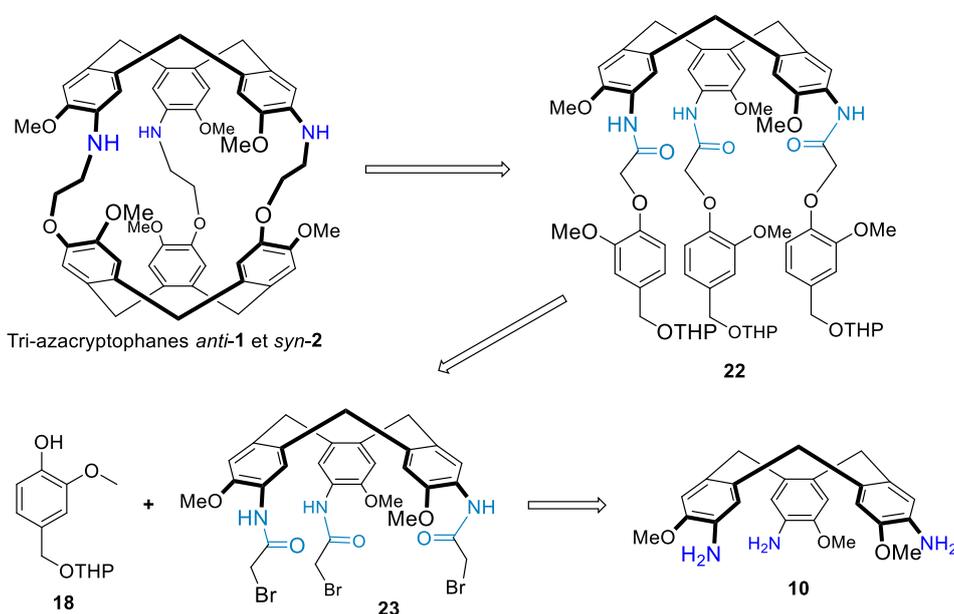


Figure 93 : Analyse rétrosynthétique des tri-azacryptophanes *anti-1* et *syn-2* évitant une étape d'amination réductrice.

I.2.b) Synthèse du CTB tribromé **23**

Le CTB tribromé **23** a été synthétisé dans un premier temps par acylation du CTB trianiline **10** en présence de bromure de bromoacétyle et de diisopropyléthylamine (DIPEA), à température ambiante dans le THF (Figure 94). Le rendement de cette étape est certes de 55%, mais la synthèse inclut successivement une étape de déacylation du dérivé **16** pour former **10** puis une étape d'acylation. Nous avons cherché à supprimer ces deux étapes en réalisant l'acylation au bromure de bromoacétyle directement sur le monomère **14**. Cette synthèse raccourcie s'inspire de la synthèse de l'équivalent chloré du CTB **23** conçue par Collet.^[64] La réaction est réalisée à température ambiante en présence d'un excès de DIPEA dans le THF. Le rendement de l'acylation au bromure de bromoacétyle (70%) est comparable à celui de l'acylation à l'anhydride acétique (74%). L'étape suivante est la réaction de Friedel-Crafts du composé **24** pour obtenir le CTB tribromé **23**. Elle est réalisée dans le même mélange acide acétique/acide perchlorique et permet d'obtenir le CTB tribromé **23** avec un rendement de 86%.

Cette nouvelle voie de synthèse ne contient que deux étapes à partir du dérivé fonctionnalisé **14** et son rendement total est de 60%. Elle est donc préférée à l'autre voie de synthèse permettant un rendement total de 34% en 4 étapes.

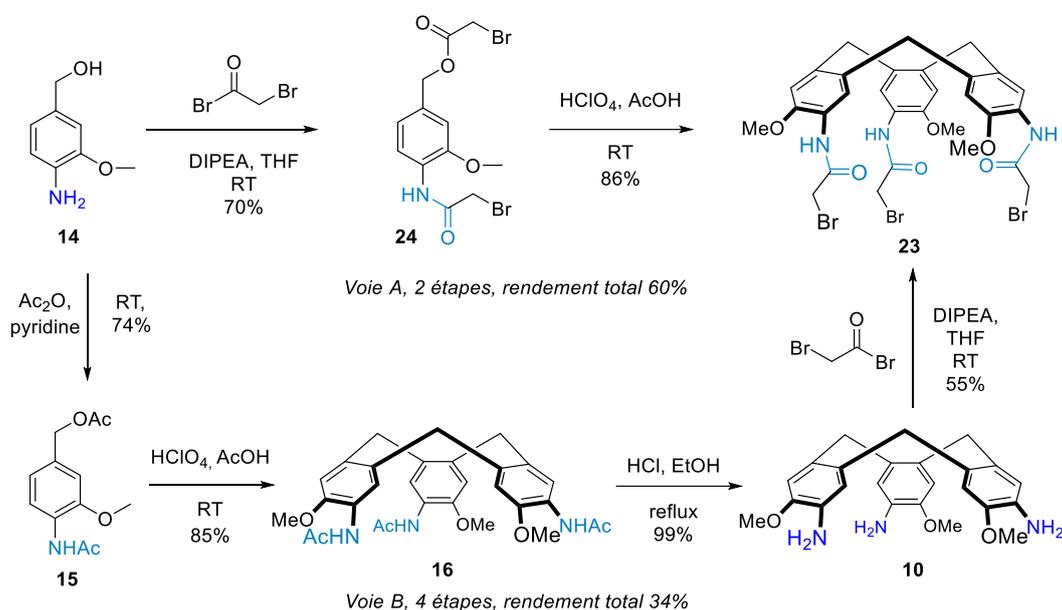


Figure 94 : Synthèses du CTB tribromé **23**.

Le CTB tribromé **23** a été identifié par RMN du proton et du carbone ainsi que par spectrométrie de masse. Les protons diastéréotopiques méthyléniques des CTB **y** sont reconnaissables par la présence de deux doublets avec une constante de couplage $J = 13,4$ Hz : l'un pour les protons équatoriaux à 3,56 ppm et l'autre pour les protons axiaux à 4,78 ppm. Les protons des chaînes sont déblindés avec un signal à 4,15 ppm. Le CTB **23** constitue une plateforme intéressante pour la synthèse de cryptophanes ou de leurs dérivés. Son principal inconvénient reste son insolubilité dans de nombreux solvants organiques : seuls le DMSO et plus faiblement le DMF permettent de solubiliser ce composé. Ces solvants conviennent pour réaliser des réactions de substitution nucléophile, mais empêchent de purifier un éventuel produit par chromatographie. L'étape de substitution doit donc aussi permettre d'accroître la solubilité du CTB, ce que nous faisons par l'introduction de groupements THP.

I.2.c) Synthèse des CTB **22** et **9**

Les deux étapes de synthèse suivantes sont illustrées à la Figure 95. La substitution nucléophile du dérivé **18** sur le CTB tribromé **23** a lieu en présence de carbonate de potassium dans le DMF à 70 °C. Elle permet la synthèse du CTB trianilide **22** avec un rendement de 54%. Ce dernier est ensuite réduit chimiosélectivement en CTB trianiline **9**. Pour cela, il est placé en suspension dans le THF à 50 °C et réduit par une solution de borane diméthylsulfure (2,0 M dans le THF). Les deux CTB **22** et **9** possèdent chacun 8 stéréoisomères, du fait de l'introduction d'un centre chiral par les groupements THP. Comme ces groupements sont clivés dans l'étape finale de cyclisation, nous n'avons pas cherché à séparer les stéréoisomères de **22** et **9** et avons uniquement caractérisé les mélanges de stéréoisomères. Le rendement modéré de la réduction (42%) peut s'expliquer par le clivage de liaisons carbone-azote des chaînes

latérales ainsi que par la déprotection partielle des groupements THP. Après colonne de chromatographie, des sous-produits possédant un et deux groupements THP ont en effet été identifiés par spectrométrie de masse ; la comparaison avec l'injection de **9** permettant de s'assurer que la perte du THP n'était pas due aux conditions d'ionisation du spectromètre de masse. Un suivi RMN révèle que le signal des protons NH de l'anilide (8,4-9,2 ppm) disparaît après environ deux heures de réaction à 50 °C. Le rendement baisse ensuite à cause de la formation de sous-produits de dégradation. Le CTB trianiline **9** a été synthétisé à l'échelle de la dizaine de grammes et a été identifié par RMN du proton et du carbone et par spectrométrie de masse. Il est soluble dans les solvants chlorés ainsi que dans l'acide acétique et le DMSO.

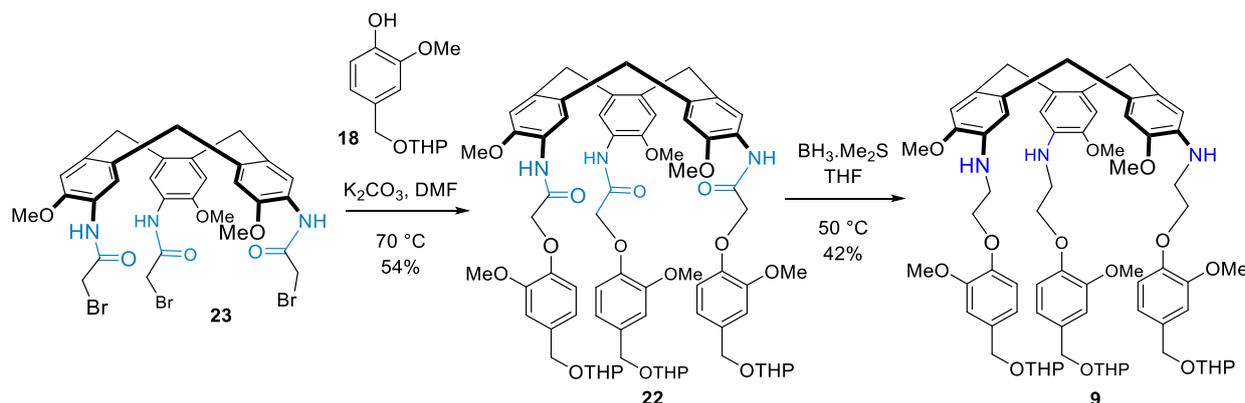


Figure 95 : Synthèse des CTB **22** et **9**.

I.2.d) Cyclisation des tri-azacryptophanes

Nous avons ensuite réalisé des essais de cyclisation des CTB trianilide **22** et trianiline **9** afin de synthétiser les cryptophanes correspondants par la méthode *template*. Ces tentatives sont résumées dans le Tableau 6. Nous avons commencé par tenter la cyclisation du CTB trianilide **22**, plus aisé à obtenir. Bien qu'il ne mène pas directement aux cryptophanes souhaités, il devrait être possible de mettre en place la réduction des anilides en anilines après la cyclisation. Nous avons tout d'abord essayé les conditions réactionnelles les plus classiques pour la synthèse par méthode *template* : acide formique et chloroforme à 60 °C. L'utilisation d'acide formique, décrite lors de la première synthèse du cryptophane-A par Collet a été généralisée pour la synthèse de nombreux cryptophanes.^[94,96,97] Dans le cas du CTB **22**, aucun produit de cyclisation n'a été observé, la RMN du brut évoquant une dégradation ou une oligomérisation du CTB. Des conditions plus douces ont alors été abordées en utilisant le triflate de scandium, l'acide de Lewis le plus utilisé pour catalyser des cyclisations de cryptophanes.^[68] Dans ces conditions, en solution dans le dichlorométhane ou en suspension dans l'acétonitrile, avec un large excès de triflate de scandium, aucun produit de cyclisation n'a été observé, seuls les groupements THP ont été déprotégés.

Au vu de l'échec de la cyclisation sur le CTB trianilide **22**, nous avons ensuite tenté la cyclisation sur le CTB trianiline **9**. Les deux conditions réactionnelles précédemment citées ont conduit aux mêmes résultats : oligomérisation ou dégradation dans un mélange d'acide formique et de chloroforme et simple déprotection des THP avec le triflate de scandium. Nous avons alors tenté d'autres conditions réactionnelles : le mélange acide perchlorique et acide

acétique. Celui-ci est utilisé pour la cyclisation de CTB et a été décrit une première fois par Collet comme alternative pour la cyclisation du cryptophane-A puis l'acide perchlorique a été utilisé par l'équipe de Dmochowski en mélange avec du méthanol.^[104,105] En utilisant ces conditions sur le CTB trianiline **9**, deux tri-azacryptophanes ont été identifiés dans le mélange réactionnel et ont pu être purifiés (Figure 96). Par contre, ces mêmes conditions n'ont pas fonctionné sur le CTB trianilide. Une hypothèse permettant d'expliquer cette différence serait la conformation adoptée par les chaînes pontantes du CTB trianilide, plus rigides. Les groupements aromatiques pourraient être trop éloignés les uns des autres pour réaliser une réaction de Friedel-Crafts intramoléculaire.

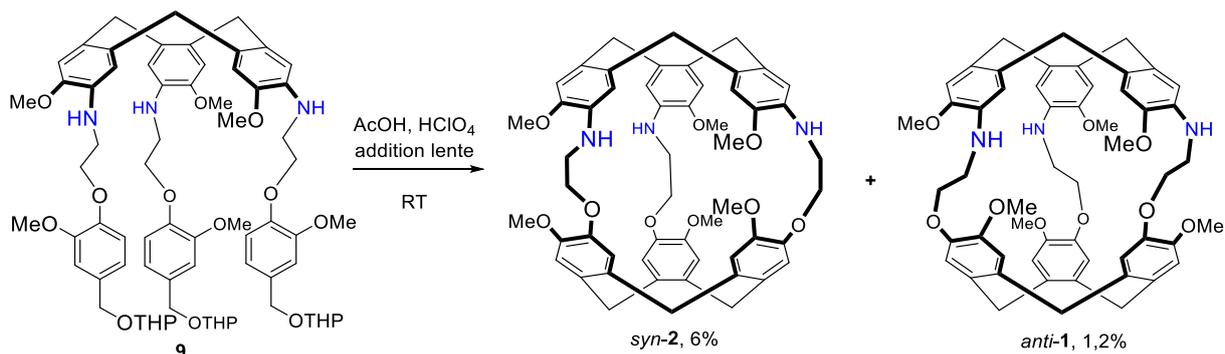


Figure 96 : Formation des cryptophanes *anti*-**1** et *syn*-**2**.

CTB précurseur	Conditions réactionnelles	Rendement	Rendement
		<i>syn</i>	<i>anti</i>
CTB trianilide 22	HCOOH/CHCl ₃ (1:1 v/v), 60 °C	0%	0%
CTB trianilide 22	HClO ₄ /AcOH (1:4 v/v), RT	0%	0%
CTB trianilide 22	Sc(OTf) ₃ (0,3 eq), DCM, reflux	0%	0%
CTB trianilide 22	Sc(OTf) ₃ (1 eq), CH ₃ CN, reflux	0%	0%
CTB trianiline 9	HCOOH/CHCl ₃ (1:1 v/v), 60 °C	0%	0%
CTB trianiline 9	HClO ₄ /AcOH (1:4 v/v), RT	6%	1,2%
CTB trianiline 9	Sc(OTf) ₃ (4 eq), DCM, reflux	0%	0%

Tableau 6 : Bilan des tentatives de cyclisation des composés *anti*-**1** et *syn*-**2**.

Pour limiter la formation d'oligomères, la réaction de **9** dans le mélange acide perchlorique/acide acétique est réalisée à faible concentration. Pour cela, une solution de CTB trianiline **9** dans l'acide acétique est additionnée goutte à goutte dans le mélange d'acide. L'emploi d'un pousse-seringue permet d'allonger le temps d'addition à une nuit entière (1,5 mL/h pendant 13 heures). Malgré ces précautions, l'analyse RMN ¹H du brut réactionnel dans le chloroforme deutéré révèle la formation de nombreux oligomères ou polymères (Figure 97). La région aromatique permet de distinguer deux sets de 4 pics, qui prouvent la formation des deux diastéréomères *anti*-**1** et *syn*-**2**. De plus, la présence de 4 pics aromatiques par composé confirme la symétrie C₃ des cryptophanes obtenus en solution. La différence de rapport frontal entre les deux isomères (0,35 et 0,5 dans le mélange DCM/acétone 85:15 v/v) permet de les séparer par colonne de chromatographie sur gel de silice. Le second cryptophane à éluer sur silice est le produit majoritaire.

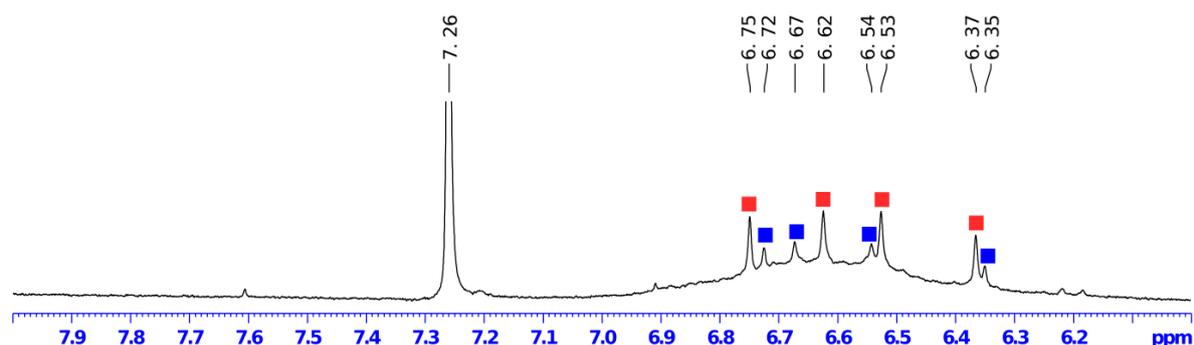


Figure 97 : RMN ^1H du brut réactionnel de la cyclisation, région aromatique. (■ cryptophane majoritaire - ■ cryptophane minoritaire)

I.2.e) Caractérisation des tri-azacryptophanes

Les spectres RMN des deux composés isolés seront présentés ultérieurement (Figure 99 et Figure 100). Ceux-ci sont très proches, les deux isomères *anti-1* et *syn-2* étant de symétrie C_3 , et ne permettent pas d'attribuer une structure aux deux composés isolés. Il est ainsi nécessaire d'obtenir des monocristaux d'un de ces composés pour réaliser l'attribution des diastéréomères. Plusieurs conditions impliquant différents solvants ont été testées sur chaque tri-azacryptophane en milieu neutre mais aucune n'a permis de faire croître des cristaux adaptés pour la diffractométrie de rayons X. Nous avons alors tenté d'obtenir des cristaux d'un sel d'un tri-azacryptophane protoné sur ses trois fonctions anilines. L'évaporation lente d'une solution du cryptophane majoritaire dans un mélange chloroforme/éthanol en présence de TFA a finalement permis d'obtenir un cristal de qualité suffisante pour obtenir des informations par diffraction de rayons X. La structure est présentée à la Figure 98. Toutefois, bien qu'elle nous révèle que le cryptophane majoritaire, second élué, est le cryptophane *syn-2*, la qualité trop faible de cette structure ne rend pas cette caractérisation publiable. Afin d'étayer cette attribution nous nous sommes donc tournés vers des méthodes chiroptiques, présentées dans la partie I.3.

Par souci de clarté, nous nommons dans la suite du manuscrit le premier (respectivement le deuxième) tri-azacryptophane élué *anti-1* (respectivement *syn-2*), bien que cette attribution ne soit définitivement confirmée que par les études chiroptiques de la partie I.3. Le cryptophane majoritairement formé est donc l'isomère *syn*, synthétisé avec un rendement de 6%, l'isomère *anti* étant obtenu avec 1,2% seulement. La stéréosélectivité est donc inversée par rapport aux autres cryptophanes de cette taille.

La structure révélée par diffractométrie de rayons X est incomplète. Les contre-ions trifluoroacétate attendus au niveau des aniliniums ainsi qu'une molécule présente dans la cavité ne sont pas identifiables. Ainsi, la forme anilinium ne peut pas être confirmée, les atomes hydrogènes n'étant pas détectés. Toutefois, cette structure révèle tout de même certains paramètres structuraux. Ainsi, le tri-azacryptophane *syn-2* possède à l'état solide sous forme protonée une symétrie C_3 , avec ses trois chaînes pontantes en conformation gauche (75° d'angle dièdre). Le volume de cavité est estimé à environ 100 \AA^3 ce qui est identique à celui de

son analogue oxygéné, le cryptophane-B. La forte densité électronique au centre de la cavité montre que le tri-azacryptophane *syn-2* permet bien l'encapsulation d'espèces chimiques.

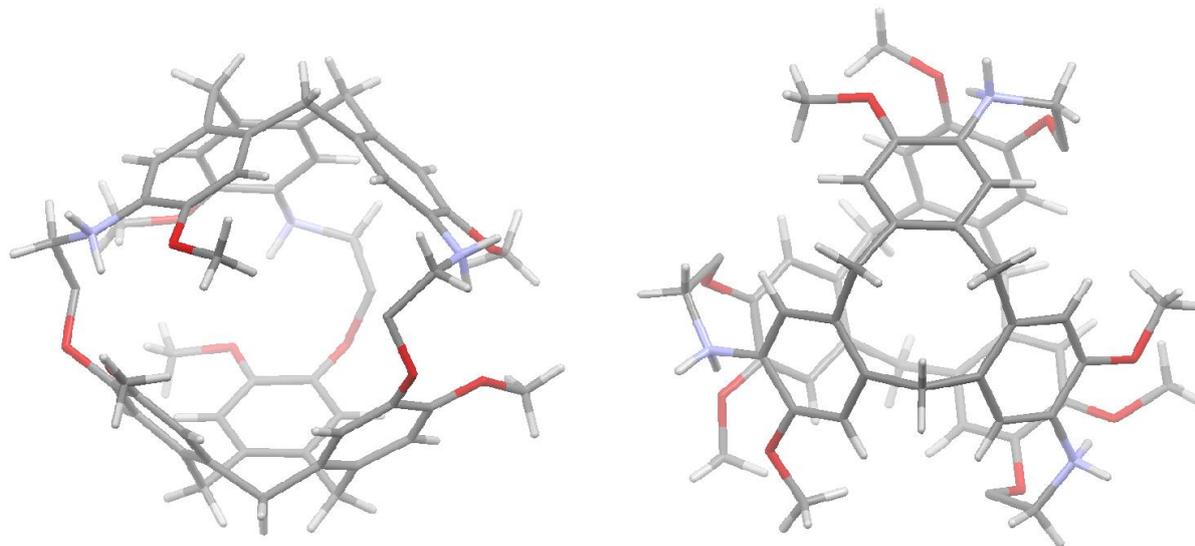


Figure 98 : Structure aux rayons X du *syn-2*. Les couleurs utilisées pour les atomes sont : gris (carbone), blanc (hydrogène), bleu (azote), rouge (oxygène).

Les cryptophanes *anti-1* et *syn-2* ont été analysés par différentes techniques de RMN (proton, carbone, COSY, HSQC, HMBC). Les spectres RMN du proton sont présentés en Figure 99 et Figure 100 ; leurs signaux ont pu être attribués à l'aide des spectres bidimensionnels. Les spectres RMN des deux composés sont très proches à l'exception des signaux des protons des chaînes latérales. On reconnaît les 4 singulets des protons aromatiques (6,3-6,8 ppm) ainsi que les 2 singulets des groupements méthoxy (3,7-3,8 ppm). Les protons méthyléniques des CTB sont reconnaissables comme 4 doublets de constante de couplage d'environ 13,8 Hz, parfois superposés. La HSQC permet d'attribuer les différents massifs restants aux protons des chaînes latérales. La différence majeure entre les deux spectres est le déblindage des protons des chaînes latérales voisins de l'oxygène. Il est plus important pour le cryptophane *anti* (3,9-4,1 ppm et 4,2-4,3 ppm) que pour le cryptophane *syn* (3,4-3,6 ppm et 4,1-4,2 ppm).

Les tri-azacryptophanes *anti-1* et *syn-2* ont des solubilités proches. Ils sont très solubles dans les solvants chlorés (CHCl_3 , DCM, TCE) ainsi que dans les solvants organiques polaires que sont le DMSO et le DMF. Ils sont, comme leurs équivalents oxygénés, insolubles dans l'eau en milieu neutre ; toutefois une très légère solubilité est observée en milieu acide, un très faible signal du cryptophane étant visible en RMN dans D_2O en présence de TFA. Ainsi, des études hôte-invité sont possibles dans des solvants organiques, avec le TCE et le DMSO qui sont a priori suffisamment volumineux pour ne pas entrer dans la cavité. Cependant, les propriétés d'encapsulation ne pourront pas être étudiées dans l'eau.

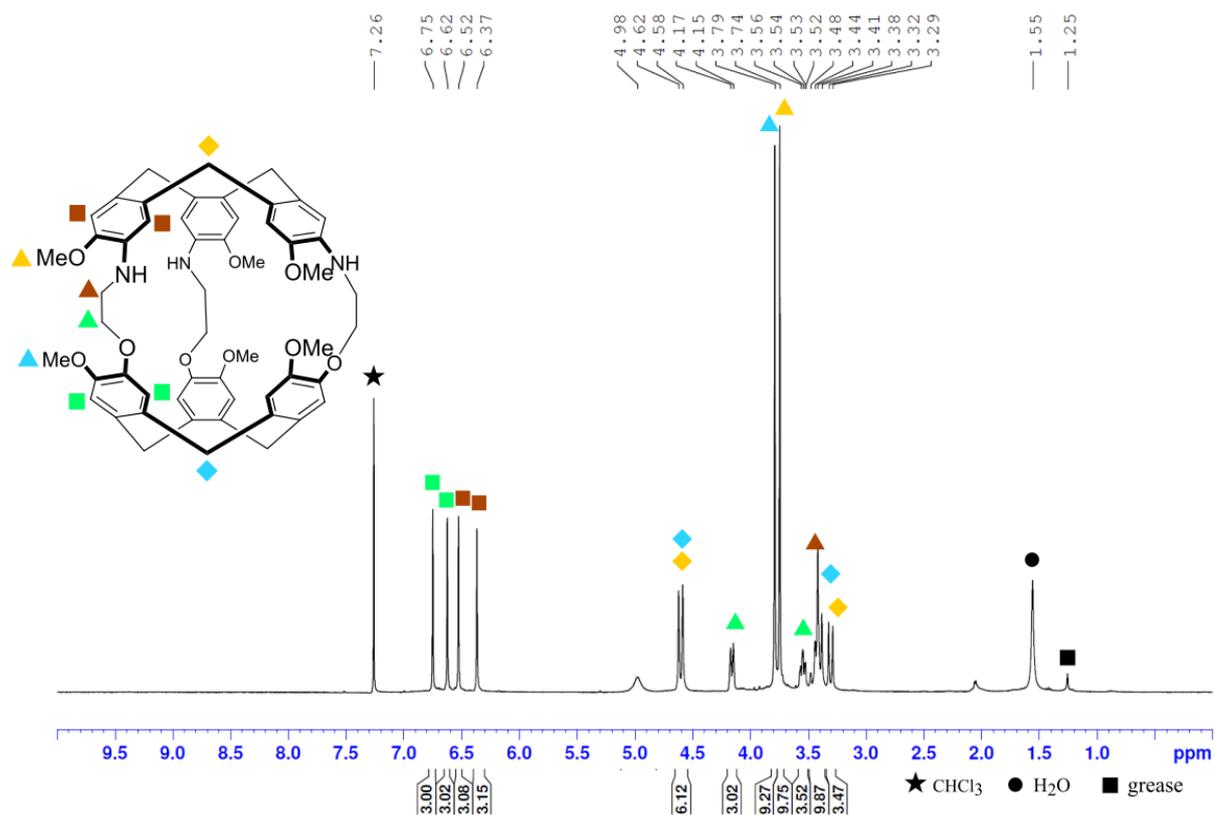


Figure 99 : RMN du proton du cryptophane *syn-2* (CDCl₃, 400 MHz, 298 K).

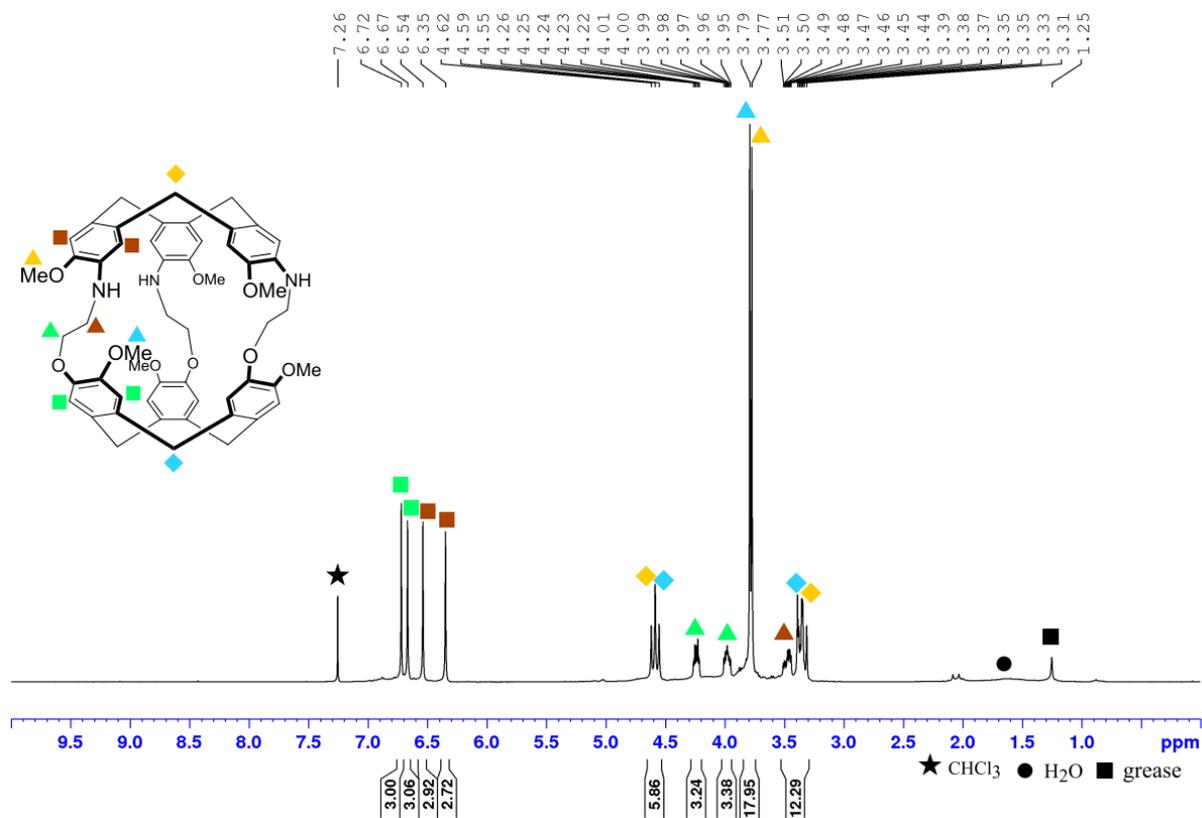


Figure 100 : RMN du proton du cryptophane *anti-1* (CDCl₃, 400 MHz, 298 K).

I.2.f) Tentative de synthèse par méthode de couplage

L'existence dans la littérature de synthèses de cryptophanes par méthode de *couplage*, utilisant des substitutions nucléophiles entre deux CTB, nous a encouragé à tenter une autre approche qui pourrait permettre de réduire le nombre d'étapes liées à la synthèse des triazacryptophanes *anti-1* et *syn-2*.^[112,184] Nous avons donc envisagé de faire réagir les CTB **23** et **27** jouant respectivement les rôles de nucléophile et d'électrophile en milieu basique (Figure 101). La réaction a été tentée en ajoutant goutte-à-goutte une solution de CTB tribromé **23** dans le DMSO à une solution de CTB **27** et de carbonate de césium dans le DMSO. La réaction a été mise en place à 70 °C, température utilisée pour la substitution de **18** sur le CTB tribromé **23**. Cependant, aucun cryptophane n'a été détecté ni par RMN ni par spectrométrie de masse et cette voie de synthèse a été abandonnée. Une hypothèse probable est l'écartement des chaînes bromées, qui pourrait être trop important pour réagir avec les trois fonctions phénolates d'un même CTB **27**. Les groupements méthoxy du cyclotriguaïacylène **27** peuvent également limiter l'approche des deux réactifs.

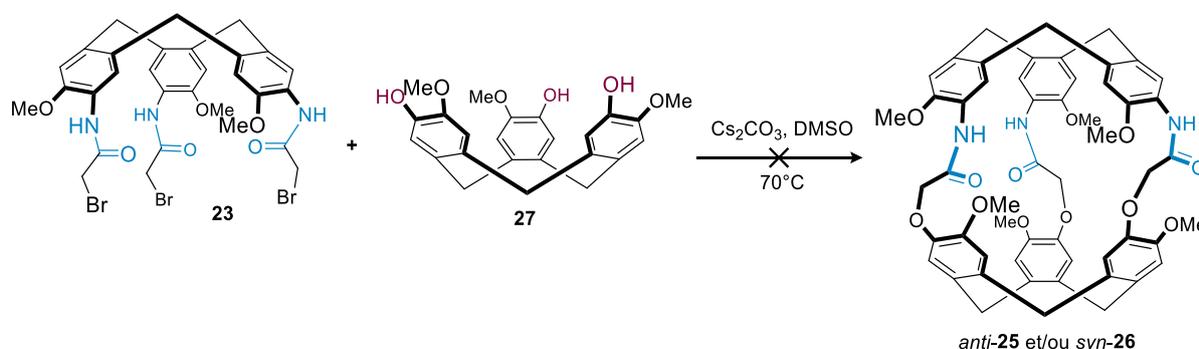


Figure 101 : Tentative de synthèse par couplage.

II) Propriétés chiroptiques des tri-azacryptophanes.

Les deux tri-azacryptophanes *anti-1* et *syn-2* sont tous deux chiraux. Le dédoublement de ces composés permet d'exploiter des méthodes chiroptiques pour obtenir des informations structurales supplémentaires. Par exemple, les spectres VCD expérimentaux peuvent être comparés avec précision avec des modélisations par DFT, notamment pour déterminer les conformations de cryptophanes observés en solution. Comme nous l'avons vu dans le premier chapitre, les diastéréoisomères *syn* et *anti* de cryptophanes possédant neuf groupements méthoxy montraient des spectres VCD distincts. L'utilisation de cette technique apparaît par conséquent comme une méthode utile pour confirmer l'attribution des diastéréomères *syn* et *anti* aux deux tri-azacryptophanes. Pour cela, il est d'abord nécessaire de séparer les énantiomères de chacun des composés.

II.1) Dédoublement des racémiques des tri-azacryptophanes.

Pour séparer les énantiomères des composés *anti-1* et *syn-2*, nous avons choisi d'utiliser la technique d'HPLC sur phase stationnaire chirale, qui a déjà été utilisée pour de nombreux

cryptophanes. Elle a présenté de bons rendements et des excès énantiomériques suffisants pour réaliser des études chiroptiques sur plusieurs d'entre eux. Nous avons réalisé ces séparations d'énantiomères en collaboration avec Nicolas Vanthuynne et Marion Jean de l'Université d'Aix-Marseille, qui disposent d'une large gamme de colonnes chirales pour effectuer ce dédoublement. Pour les deux séparations, la phase stationnaire chirale utilisée est une colonne Chiralpak IE et différentes phases mobiles sont utilisées.

L'HPLC permet ici une excellente séparation. Pour le cryptophane *syn-2*, les deux énantiomères sont obtenus avec des excès énantiomériques supérieurs à 99,5%. Les 310 mg du racémique se répartissent en deux fractions de 120 mg chacune ce qui constitue un rendement convenable. Pour le dérivé *anti-1*, les excès énantiomériques sont supérieurs à 98% et les 140 mg engagés donnent 39 mg du premier énantiomère élué et 67 mg du second. Ces quantités sont suffisantes pour réaliser quelques mesures chiroptiques. Pour les deux diastéréomères, le premier (respectivement deuxième) énantiomère élué a un pouvoir rotatoire négatif (respectivement positif). Les chromatogrammes de contrôle de chacun des quatre énantiomères obtenus sont donnés à la Figure 102. Leur pureté a été validée par RMN du proton pour chaque échantillon avant leur utilisation en polarimétrie ou en dichroïsme circulaire.

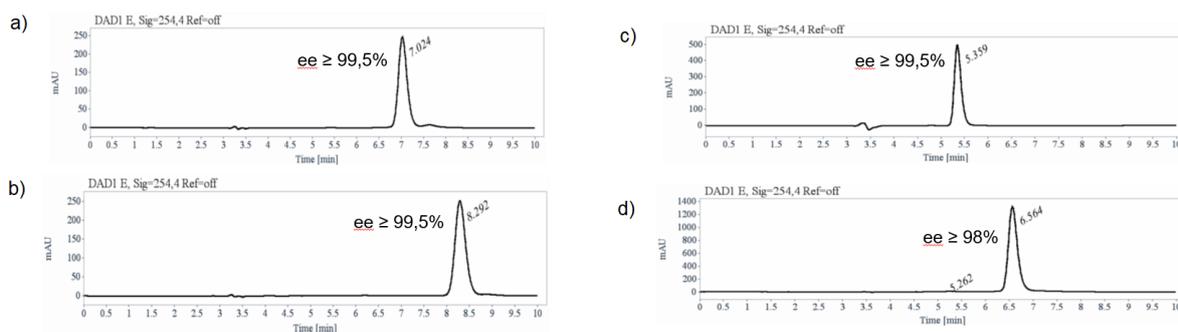


Figure 102 : Chromatogrammes de contrôle sur Chiralpak IE des différents énantiomères isolés. Détection par absorption UV ($\lambda = 254$ nm). a) Premier élué, (-)-*syn-2*. b) Second élué (+)-*syn-2*. c) Premier élué (-)-*anti-1*. d) Second élué (+)-*anti-1*.

Les tri-azacryptophanes énantiopurs ont également été caractérisés par polarimétrie. Les pouvoirs rotatoires ont été mesurés à quatre différentes longueurs d'onde et sont compilés dans le Tableau 7. Le composé *syn-2* possède des valeurs de pouvoir rotatoire environ cinq fois plus faibles que son isomère *anti-1*. Nous retrouvons ainsi cette tendance déjà constatée pour les cryptophanes possédant neuf groupements méthoxy.^[175] De même le cryptophane-A possède des valeurs très proches de l'*anti-1*. Les valeurs absolues sont très proches pour les deux énantiomères du *syn-2*, mais diffèrent légèrement pour les deux énantiomères de l'*anti-1*, ce qui peut s'expliquer par l'excès énantiomérique moindre obtenu pour les énantiomères de ce composé.

Compound	Solvent	Conc. (g/100mL)	$[\alpha]_{589}^{25}$	$[\alpha]_{577}^{25}$	$[\alpha]_{546}^{25}$	$[\alpha]_{436}^{25}$
(-)- <i>syn-2</i>	CH ₂ Cl ₂	0,29	- 42,0	- 44,7	- 51,2	- 83,5
(+)- <i>syn-2</i>	CH ₂ Cl ₂	0,30	+ 45,2	+ 45,9	+ 51,4	+ 82,3
(-)- <i>syn-2</i>	DMSO	0,23	- 20,9	-23,0	- 24,5	- 29,4
(-)- <i>syn-2</i>	DMSO	0,23	+ 23,0	+ 23,4	+ 25,4	+ 29,9
(-)- <i>anti-1</i>	CH ₂ Cl ₂	0,26	- 230,7	- 242,9	- 278,4	- 509,0
(+)- <i>anti-1</i>	CH ₂ Cl ₂	0,21	+ 222,3	+ 232,4	+ 269,1	+ 498,9
<i>Cryptophane-A</i> <i>anti-MM</i>	CH ₂ Cl ₂	0,20	- 233,9	- 245,5	- 282,6	- 536,2

Tableau 7 : Mesures des pouvoirs rotatoires spécifiques ($10^{-1} \text{ deg.cm}^2.\text{g}^{-1}$) des tri-azacryptophanes *anti-1* et *syn-2* et comparaison avec les données du cryptophane-A. Mesures réalisées à 25 °C.

II.2) Spectroscopie infrarouge et dichroïsme circulaire vibrationnel

Les composés *anti-1* et *syn-2* énantiopurs ont été étudiés par IR et par VCD en collaboration avec Thierry Buffeteau et Nicolas Daugey de l'Université de Bordeaux. Le spectre IR de ces deux composés dans CDCl₃ est présenté à la Figure 103. Sur toute la gamme présentée, les deux diastéréomères ont un spectre IR très similaire. Le spectre IR à lui seul ne permet donc pas de confirmer l'attribution des configurations *syn* et *anti* aux deux tri-azacryptophanes.

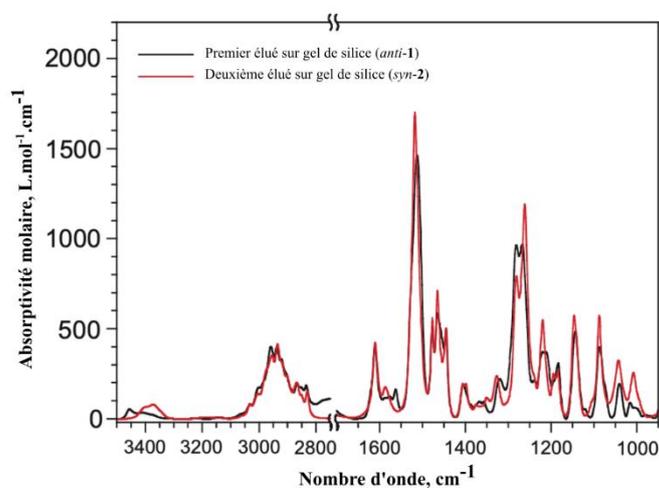


Figure 103 : Spectres infrarouges des deux tri-azacryptophanes dans CDCl₃.

Les spectres VCD des deux énantiomères de chaque tri-azacryptophane dans CDCl₃, donnés à la Figure 104, montrent, comme attendu, une parfaite symétrie entre deux énantiomères. Les diastéréomères *syn* et *anti* présentent plusieurs différences notables dans la gamme 950-1700 cm⁻¹. Par exemple, la première bande vers 1610 cm⁻¹, attribuable à une élongation de liaison C=C, présente une simple bande pour l'*anti-1* et un bisignate pour le *syn-2*. Dans la gamme 1150-1300 cm⁻¹, les différences entre les deux spectres sont les plus notables et semblent suffisantes pour réaliser l'attribution de la stéréochimie.

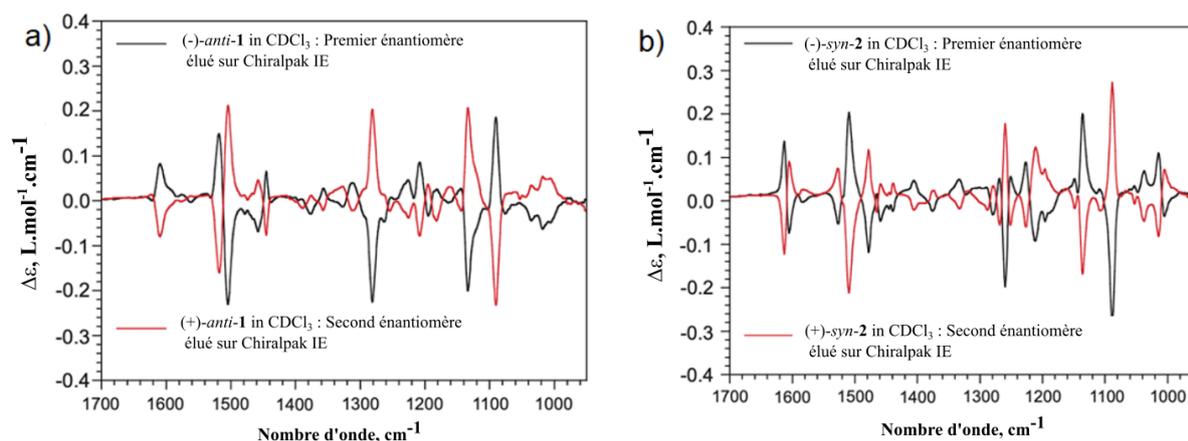


Figure 104 : Spectres VCD des tri-azacryptophanes dans CDCl_3 . a) Enantiomères de l'*anti-1*. b) Enantiomères du *syn-2*.

Les spectres VCD ont aussi été modélisés par des calculs *ab-initio* de type DFT (B3LYP/6.31G**) pour les comparer aux spectres expérimentaux. Notons que les stéréodescripteurs des tri-azacryptophanes sont différents de ceux des cryptophanes oxygénés, car le groupement méthoxy est prioritaire au groupement aniline de la chaîne pontante. Les énantiomères de l'*anti-1* sont donc les composés *PM* et *MP* tandis que ceux du *syn-2* sont les *PP* et *MM*. Nous choisissons d'utiliser le premier descripteur pour le CTB oxygéné et le deuxième pour le CTB azoté. Des calculs DFT ont été réalisés pour simuler les spectres VCD en considérant l'énantiomère de configuration *PM* pour le cryptophane *anti-1* et l'énantiomère de configuration *PP* pour le cryptophane *syn-2*.

Pour sélectionner les conformations les plus basses en énergie de chaque composé, un premier calcul est réalisé : une trentaine de conformères de basse énergie sont sélectionnés et leur géométrie est optimisée par B3LYP/6-31G**. Les conformères de plus basse énergie, qui pour le *syn-2* comme pour l'*anti-1* possèdent des chaînes pontantes de conformation *gauche-gauche*, sont sélectionnés pour la modélisation du spectre VCD.

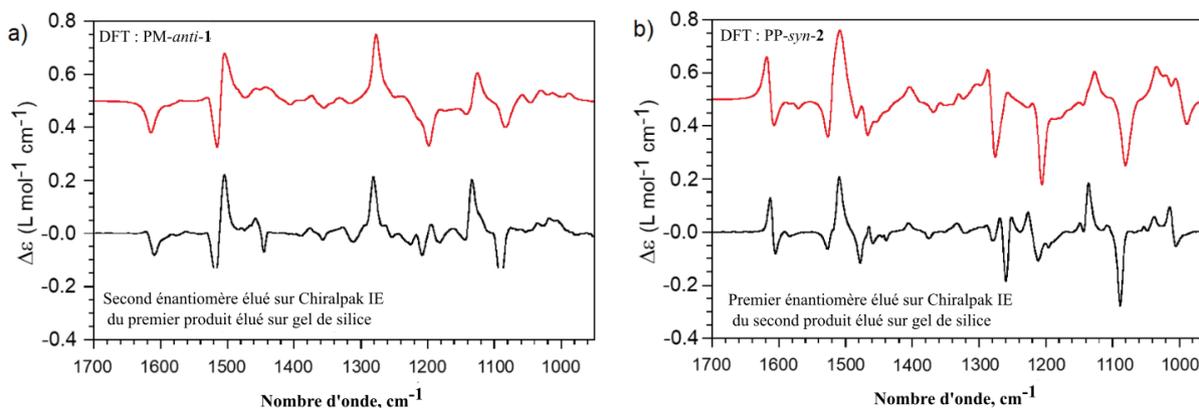


Figure 105 : Comparaisons entre spectres VCD modélisés (en rouge) et spectres expérimentaux (en noir). a) Pour le (+)-*PM-anti-1*. b) Pour le (-)-*PP-syn-2*.

Les spectres théoriques obtenus sont comparés aux spectres expérimentaux à la Figure 105 et montrent une bonne corrélation. Par exemple, on peut remarquer que le signal à 1600 cm^{-1} , qui diffère pour les deux composés, est bien prédit. Pour le (+)-*PM-anti-1* il s'agit d'une bande Cotton négative, tandis que pour le (-)-*PP-syn-2*, il s'agit d'un bisignate positif puis négatif. L'attribution du premier diastéréomère à éluer (minoritaire) comme l'*anti-1* et du deuxième (majoritaire) comme le *syn-2* est cette fois établie sans aucune ambiguïté. De plus, pour chaque tri-azacryptophane, ces modélisations permettent d'attribuer les configurations absolues aux énantiomères (Figure 106). Les attributions complètes sont données à la Figure 106. Pour l'*anti-1*, le premier énantiomère élué (-) est le *MP*, le deuxième (+) est le *PM*. Pour le *syn-2*, le premier énantiomère élué (-) est le *PP* et le deuxième (+), le *MM*. En conclusion, les calculs réalisés permettent à la fois d'attribuer sans ambiguïté les diastéréomères *syn* et *anti* et de déterminer la configuration absolue de chaque énantiomère.

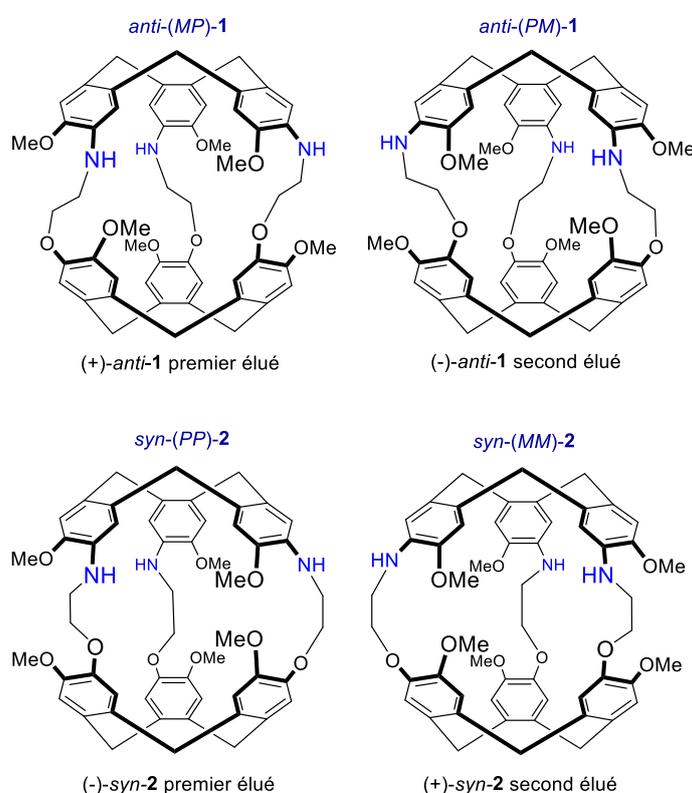


Figure 106 : Attribution des stéréodescripteurs des tri-azacryptophanes *anti-1* et *syn-2*.

Le spectre VCD de l'*anti-1* peut être comparé à celui de son analogue oxygéné le cryptophane-A à la Figure 107. La principale différence est la bande située à 1210 cm^{-1} , dans le spectre du cryptophane-A, associée à une bande d'élongation de C-O-C et qui se trouve très atténuée pour l'*anti-1*. Quelques différences sont aussi observées entre 1350 et 1400 cm^{-1} , région associée aux bandes d'agitation (wagging) des groupements CH_2 des chaînes pontantes. Une telle comparaison n'est pas possible pour le *syn-2* car le cryptophane-B est achiral.

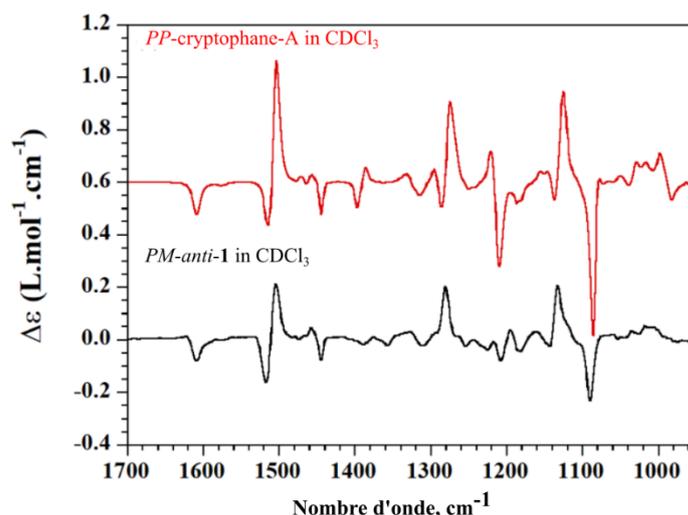


Figure 107 : Comparaison des spectres VCD des énantiomères (+) du cryptophane-A (en rouge) et du tri-azacryptophane *anti-1* (en noir) dans le CDCl_3 .

II.3) Dichroïsme circulaire électronique

Nous avons obtenu des quantités suffisantes de tri-azacryptophanes énantiopurs pour étudier leurs propriétés chiroptiques par ECD, qui peuvent aussi apporter de précieuses informations structurales. Les spectres ECD des deux tri-azacryptophanes ont été réalisés dans différents solvants : CH_2Cl_2 , CHCl_3 , THF et CH_3CN . La nature des solvants a peu d'effet sur ces spectres et seuls ceux réalisés dans le THF sont présentés ici, à la Figure 108.

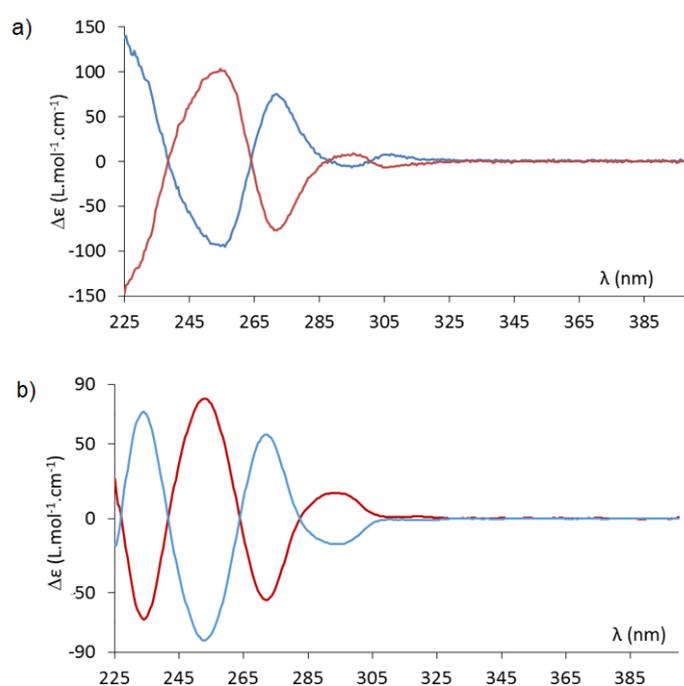


Figure 108 : Spectres ECD des tri-azacryptophanes à 20 °C dans le THF. a) ECD du (+)-*MP-anti-1* en bleu et du (-)-*PM-anti-1* en rouge ($C = 8.10^5 \text{ M}$). b) ECD du (+)-*MM-syn-2* en bleu et du (-)-*PP-syn-2* en rouge ($C = 8.10^5 \text{ M}$).

Les deux composés présentent plusieurs alternances de bandes Cotton positives et négatives entre 225 et 330 nm. Plusieurs bandes de forte intensité se succèdent de 225 à 285 nm pour l'*anti-1* et de 225 nm à 305 nm pour le *syn-2*. Au-delà et jusqu'à 330 nm, les spectres des deux molécules possèdent quelques bandes de faible intensité. Les spectres des énantiomères présentent une symétrie parfaite. Le spectre du tri-azacryptophane *anti-1* comporte des différences assez notables avec celui du cryptophane-A. En effet, l'allure des spectres provient du couplage excitonique entre les six chromophores aromatiques des cryptophanes. Dans le cas de l'*anti-1*, la symétrie est abaissée à C_3 et les chromophores ne sont plus équivalents ; le modèle développé pour calculer les effets du couplage excitonique sur le spectre ECD du cryptophane-A n'est donc plus valable. C'est bien sûr également le cas pour le *syn-2*, structurellement trop différent des cryptophanes *anti*. En l'absence de calcul, il n'est cependant pas possible de localiser avec précision les bandes Cotton provenant du couplage excitonique des transitions 1L_b et surtout 1L_a . Il est seulement possible d'affirmer que les bandes Cotton de plus basse énergie peuvent être attribuées aux transitions 1L_b . Une première approche par modélisation (B3LYP/6-31G**) n'a pas permis d'attribuer les différentes bandes des spectres des deux tri-azacryptophanes et n'a pas été poursuivie. Elle nécessiterait, particulièrement pour l'isomère *syn*, l'utilisation d'un ensemble de fonctions de base plus grand.

L'ECD a aussi été mis à profit pour étudier la forme protonée des tri-azacryptophanes. Pour cela des solutions des composés *syn-2* et *anti-1* dans le dichlorométhane ont été progressivement acidifiées par ajout de TFA. Les spectres ECD ont été enregistrés après l'ajout de 10, 100 et 1000 équivalents de TFA. Le TFA possède un volume suffisamment grand pour ne pas être encapsulé par les cryptophanes *anti-1* et *syn-2* ($V_{vdw} = 76 \text{ \AA}^3$). Cela a pu être vérifié dans le TCE- d_2 par RMN du ^{19}F . Les solutions étudiées sont très diluées (concentrations de $3,6 \cdot 10^5 \text{ M}$ et $5,4 \cdot 10^5 \text{ M}$) et l'acide doit être ajouté en très large excès pour que les cryptophanes soient majoritairement sous leur forme trianilinium. Les spectres obtenus sont compilés à la Figure 109.

Pour les deux composés, les changements du spectre ECD observés entre la forme neutre et la forme protonée sont conséquents. Par exemple pour le composé *syn-2*, les trois premières bandes de forte intensité sont très atténuées en présence d'acide. L'isomère *anti-1* a lui aussi ses trois bandes de plus basse énergie qui sont atténuées. Les spectres des deux isomères montrent un point isobestique à respectivement 263 nm et à 265 nm.

De fortes modifications du spectre en milieu acide sont attendues, car la densité électronique des groupements aniliniums est bien plus faible que celle des groupements anilines. Toutefois, les larges modifications spectrales observées laissent penser qu'au-delà de ces variations de densité électronique, des variations conformationnelles des tri-azacryptophanes sont probables. Dans le cas de l'encapsulation d'espèces invitées et particulièrement du xénon, ces changements nous donnent l'espoir d'observer une forte évolution du déplacement chimique de l'espèce encapsulée en fonction du pH de la solution. Une évolution des propriétés de complexation de l'espèce invitée est aussi envisagée suite à la variation du pH de la solution étudiée.

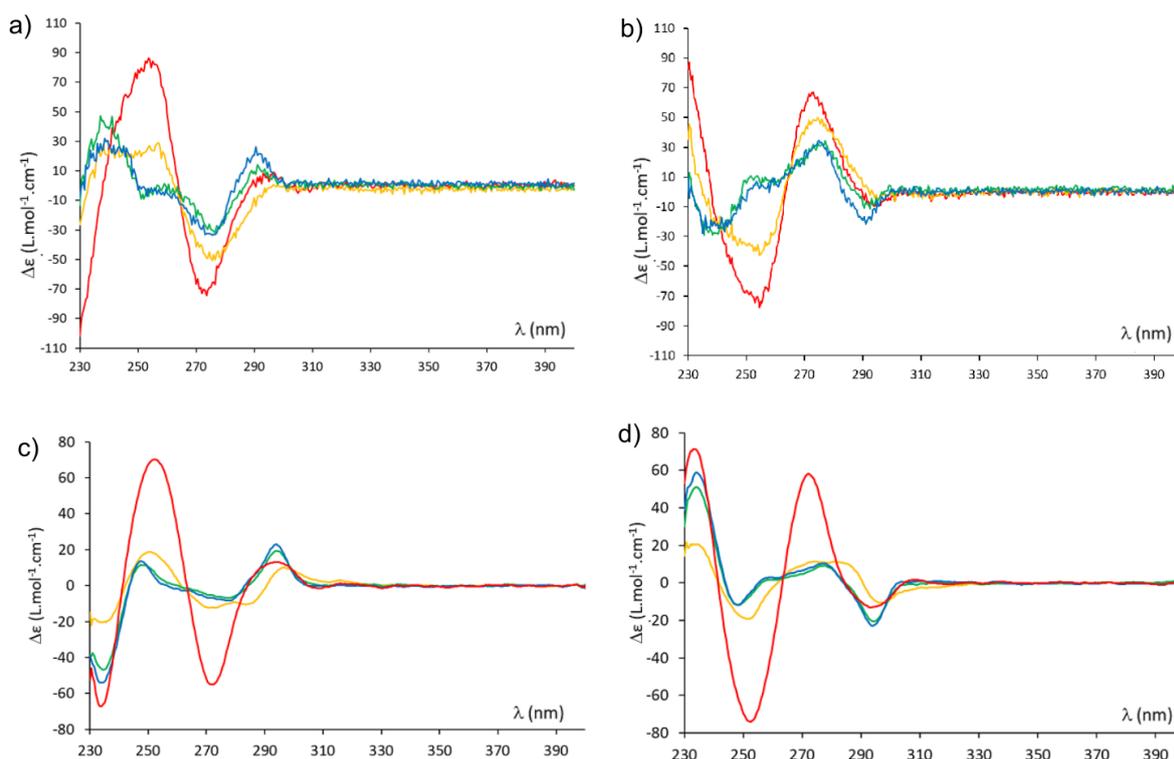


Figure 109 : Spectres ECD des tri-azacryptophanes à 20 °C dans CH_2Cl_2 avec ajouts successifs de TFA ($C = 3,6 \cdot 10^5 \text{ M}$ pour le *syn-2* et $C = 5,4 \cdot 10^5 \text{ M}$ pour l'*anti-1*). Mesures sans TFA (rouge), avec 10 équivalents de TFA (jaune), avec 100 équivalents de TFA (vert) et avec 1000 équivalents de TFA (bleu). a) Mesures réalisées sur le (-)-*MP-anti-1*. b) Sur le (+)-*PM-anti-1*. c) Sur le (-)-*PP-syn-2*. d) Sur le (+)-*MM-syn-2*.

III) Étude hôte-invité de l'encapsulation du xénon par les tri-azacryptophanes

Proches analogues structuraux des cryptophanes -A et -B, les tri-azacryptophanes *syn-1* et *anti-2* ont des cavités de taille propice à l'encapsulation du xénon. Nous avons mené l'étude de leurs propriétés d'encapsulation du xénon, en réalisant de la RMN du xénon hyperpolarisé. Ces expériences, ainsi que celles présentées dans les prochains chapitres sur d'autres cryptophanes ont été menées en collaboration avec Patrick Berthault, Céline Boutin et Estelle Léonce du CEA Paris-Saclay. Tous les spectres présentés sont réalisés avec un seul scan. L'appareillage utilisé pour l'hyperpolarisation du xénon par pompage optique est décrit en partie expérimentale. Bien que les expériences soient réalisées en solvant organique, nous utilisons le terme pH pour décrire l'acidité relative des solutions organiques.

III.1) Encapsulation du xénon par les tri-azacryptophanes

Les spectres RMN du ^{129}Xe HP des deux tri-azacryptophanes ont été réalisés dans le TCE- d_2 et sont présentés à la Figure 110. Si l'on se réfère à leurs analogues oxygénés que sont les cryptophanes -A et -B, on s'attend à ce que ces cryptophanes piègent le xénon de manière

différente avec un échange lent pour l'*anti-1* et un échange rapide pour le *syn-2* à température ambiante. Toutefois, les spectres des tri-azacryptophanes révèlent qu'ils forment tous deux des complexes avec échange lent du xénon à température ambiante. Dans les deux cas, le pic le plus intense est celui du xénon libre. Celui-ci est calibré à 223 ppm. Pour l'*anti-1*, le pic du xénon encapsulé est très fin et se trouve à 51,9 ppm. Pour le *syn-2*, le xénon encapsulé montre également un pic fin avec un déplacement chimique de 72,1 ppm.

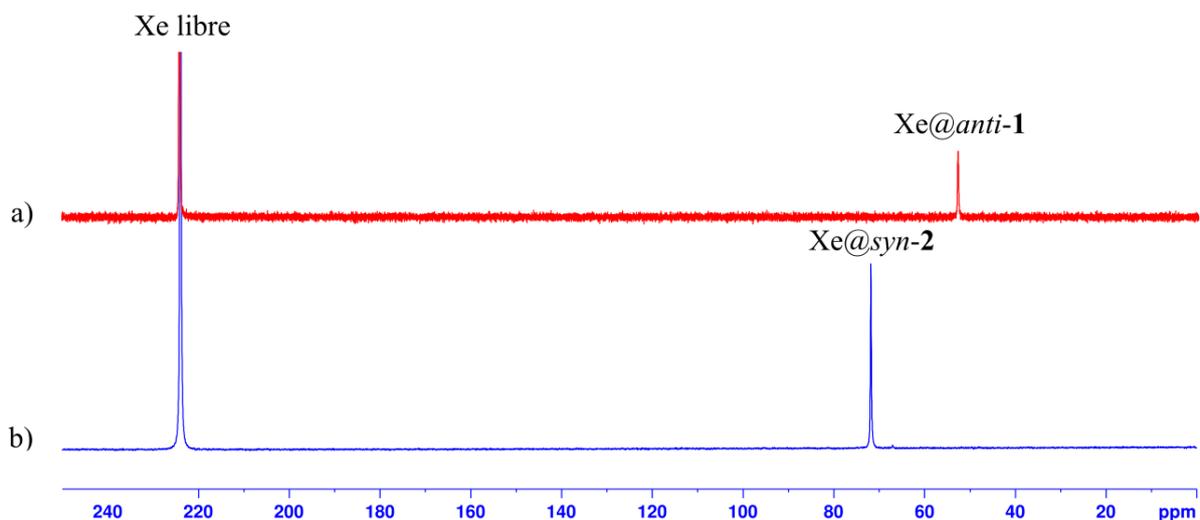


Figure 110 : Spectres RMN ¹²⁹Xe HP des complexes Xe@tri-azacryptophane dans le TCE-*d*₂ (11,7 T, 293 K). a) Spectre de Xe@*anti-1* (0,31 mM). b) Spectre de Xe@*syn-2* (3,3 mM).

Pour comparer les propriétés du complexe Xe@*anti-1* avec celles du complexe Xe@cryptophane-A, nous avons également mené une expérience de compétition entre l'*anti-1* et le cryptophane-A. Le spectre résultant est donné à la Figure 111. En plus du pic du xénon libre, deux autres pics correspondent aux complexes Xe@cryptophane-A à 65,9 ppm et Xe@*anti-1* à 51,9 ppm. Le pic du complexe Xe@*anti-1* est beaucoup plus fin, ce qui témoigne d'une dynamique d'échange beaucoup plus lente, que ce que l'on peut observer habituellement.

Ainsi, les tri-azacryptophanes se distinguent particulièrement de leurs homologues oxygénés par leur cinétique d'échange du xénon. En particulier, l'observation d'un échange lent du xénon dans un cryptophane *syn* est totalement inédite et inattendue. Les propriétés des tri-azacryptophanes se rapprochent donc plutôt de celles du cryptophane-111, possédant une cavité de 81 Å³ que de leurs analogues oxygénés -222. L'introduction d'un hétéroélément dans le squelette d'un cryptophane a ainsi des conséquences spectaculaires sur les propriétés des complexes Xe@cryptophane. Cet exemple montre aussi que ces propriétés sont extrêmement difficiles à prédire.

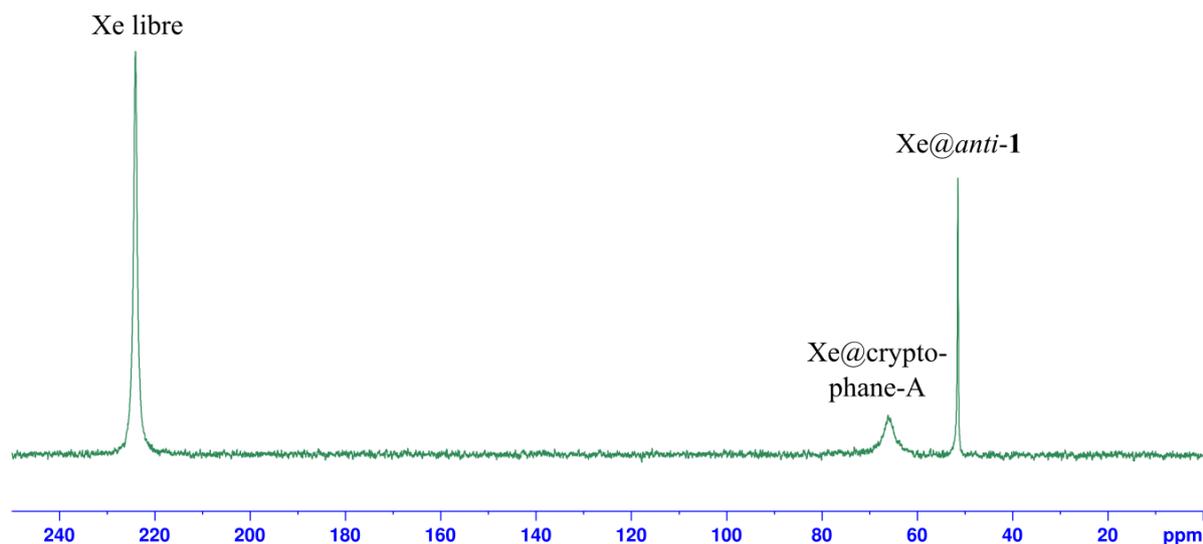


Figure 111 : Spectre RMN ^{129}Xe HP du cryptophane-A (1,3 mM) et de l'*anti-1* (1,6 mM) dans le TCE- d_2 (11,7 T, 293 K).

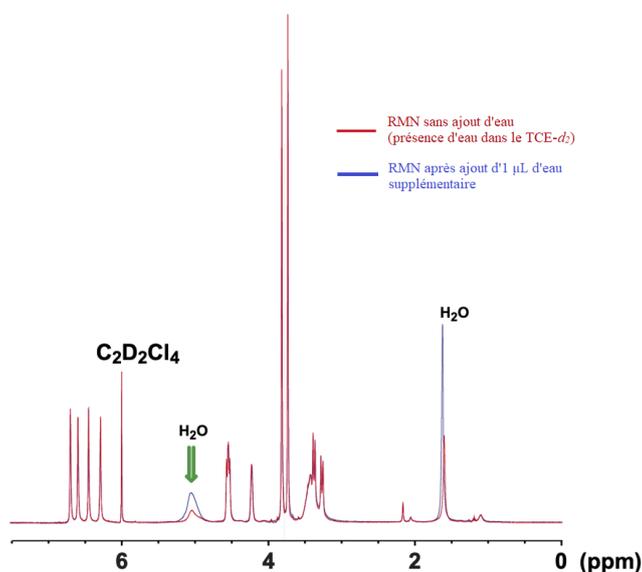


Figure 112 : Spectres RMN ^1H du cryptophane *syn-2* dans le TCE- d_2 (298 K, 500 MHz) en présence de différentes quantités d'eau.

Pour tenter d'expliquer ce phénomène inattendu, nous avons mené plusieurs expériences de RMN pour évaluer le rôle de l'eau résiduelle dans l'échantillon. En effet, les groupements anilines possèdent la spécificité d'être des donneurs de liaisons hydrogène et l'eau résiduelle présente dans le TCE- d_2 peut contribuer à l'établissement de liaisons hydrogène avec ces groupements à l'intérieur ou à proximité de la cavité. Nous avons ainsi acquis deux spectres RMN du proton du cryptophane *syn-2* dans le TCE- d_2 avec des quantités variables d'eau (Figure 112). L'augmentation de la concentration en eau provoque non seulement l'augmentation du pic habituel de l'eau à 1,55 ppm, mais aussi l'augmentation d'un autre pic à 5,10 ppm, que nous pensions initialement être celui des protons des groupements NH. La présence d'un deuxième

signal RMN de l'eau aux environs de 5 ppm a déjà été décrite dans le cas de *clusters* d'eau (regroupement de molécules d'eau) observés en milieu apolaire.^[185,186]

Nous avons également réalisé une expérience NOESY/EXSY dont le spectre est présenté Figure 113 pour confirmer ce résultat. Les deux pics à 5,10 ppm et 1,55 ppm sont effectivement en échange, ce qui confirme que le signal à 5,10 ppm traduit la présence de molécules d'eau autour des groupements anilines. Au vu de ces résultats, nous supposons donc que l'eau forme un réseau de liaisons hydrogène lié aux atomes d'azote du cryptophane *syn-2*. Le déplacement chimique de son signal ainsi que l'absence d'interaction visible en NOESY avec les protons aromatiques montrent que ce réseau de molécule d'eau est situé à l'extérieur de la cavité du cryptophane. La présence de ce *cluster* de molécules d'eau à proximité des portails du cryptophane peut expliquer l'échange lent du xénon. L'énergie d'activation pour l'entrée et la sortie du xénon seraient ainsi plus élevés. L'affinité de l'eau pour un récepteur azoté a aussi été récemment rapportée, avec l'exemple de la détection d'un dimère d'eau dans une cage azotée de type superphane, ce qui conforte nos résultats.^[187]

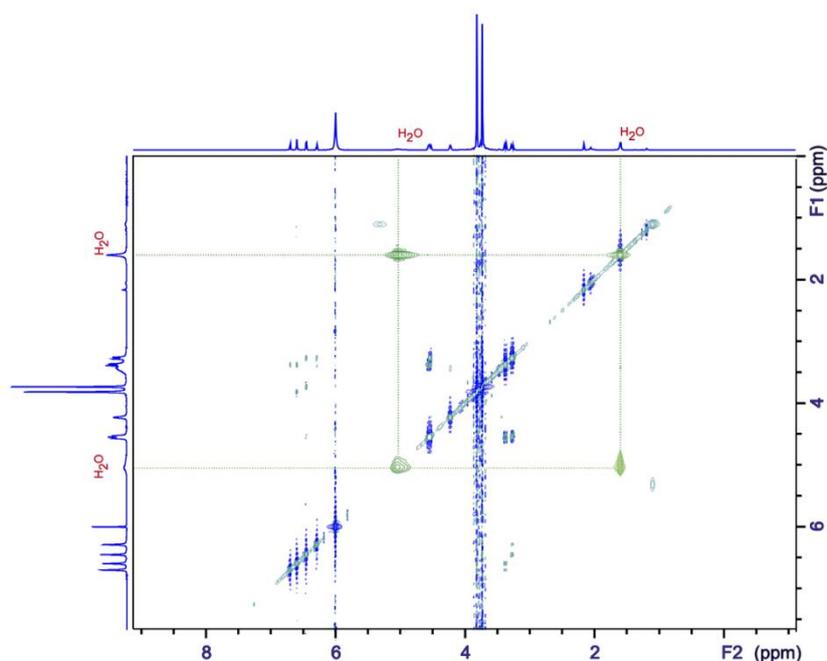


Figure 113 : Spectre RMN ^1H NOESY (EXSY) du cryptophane *syn-2* dans le $\text{TCE-}d_2$ (298 K, 500 MHz).

Mis à part les paramètres cinétiques surprenants, les autres paramètres physiques des complexes $\text{Xe@tri-azacryptophanes}$, s'avèrent moins inhabituels. Les déplacements chimiques du xénon encapsulé sont dans la même gamme que pour les cryptophanes oxygénés. Il en est de même pour les constantes d'association qui ont pu être estimées par compétition. L'expérience de compétition présentée à la Figure 111 a permis d'établir la constante d'association du complexe Xe@anti-1 à environ $2,3 \cdot 10^3 \text{ M}^{-1}$, en considérant une constante de valeur $3,9 \cdot 10^3 \text{ M}^{-1}$ pour le complexe Xe@cryptophane-A . De même, une autre expérience de compétition entre le cryptophane *anti-1* et *syn-2* a permis d'estimer la constante d'association

du complexe Xe@syn-2 à $2,8 \cdot 10^3 \text{ M}^{-1}$. La succession des expériences de compétition cause toutefois une incertitude notable sur cette dernière valeur.

La RMN du ^{129}Xe du *syn-2* a aussi été réalisée dans le $\text{DMSO-}d_6$ (Figure 114), qui est également suffisamment volumineux pour ne pas entrer dans la cavité des cryptophanes. Dans ce solvant, l'échange du xénon est également lent à température ambiante, comme en témoigne le signal à 99 ppm. Toutefois, on constate que ce pic est dédoublé en trois signaux, respectivement à 99,2 ppm, 99,5 ppm et 99,9 ppm. Un tel dédoublement est probablement dû à l'existence de plusieurs conformères du *syn-2*, formant plusieurs complexes Xe@syn-2 de stabilités proches, ce que le spectre RMN ^1H correspondant confirme (Figure 115).

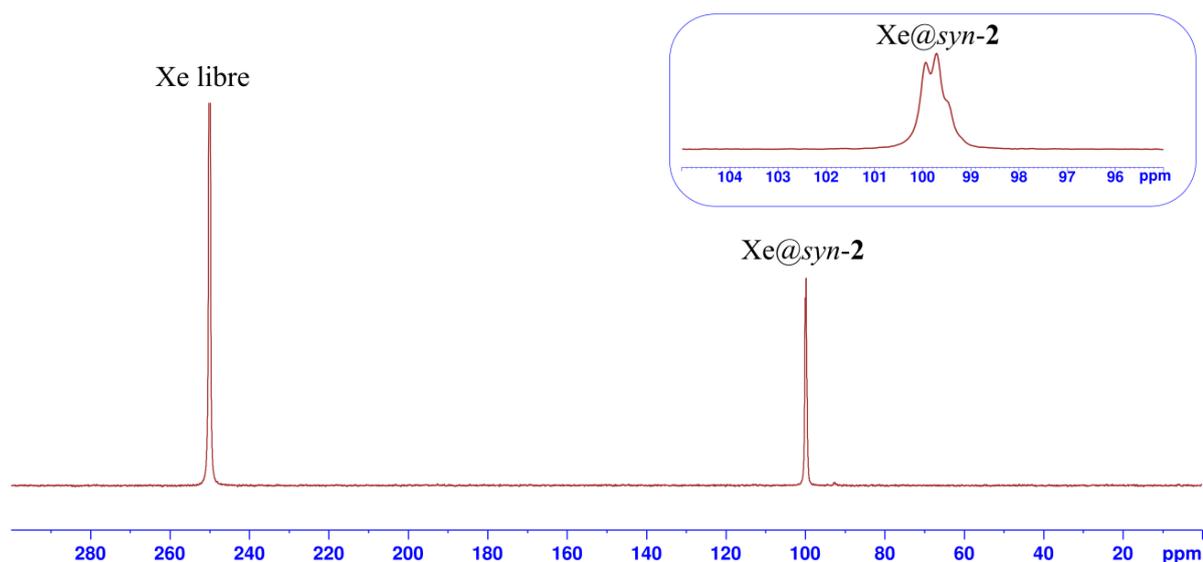


Figure 114 : Spectre RMN ^{129}Xe HP du cryptophane *syn-2* (4,1 mM) dans le $\text{DMSO-}d_6$ (11,7 T, 293 K).

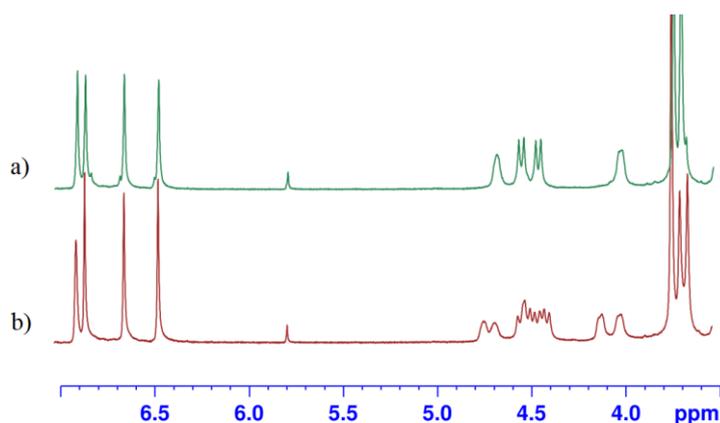


Figure 115 : Spectres RMN ^1H du cryptophane *syn-2* dans le $\text{DMSO-}d_6$ (11,7 T, 293 K). a) En l'absence de xénon. b) Après introduction de xénon.

Cette première série d'expériences nous montre que l'introduction d'atomes d'azote constitue un nouveau moyen de moduler la cinétique d'échange du xénon. La modification des propriétés cinétiques des complexes Xe@cryptophane ne pouvait jusqu'à présent se faire que

par la modulation de la taille de la cavité. Pour un cryptophane de taille fixée, l'introduction d'hétéroéléments comme l'azote constitue alors un autre moyen de modifier ces propriétés. Cette technique pourrait s'avérer très intéressante pour optimiser les propriétés d'une biosonde.

III.2) Influence du pH sur l'encapsulation du xénon

Les fonctions anilines des tri-azacryptophanes *anti-1* et *syn-2* sont protonables à pH acide au niveau de leurs fonctions anilines. Ces récepteurs sont donc de bons candidats pour la conception de sondes à pH pour la RMN du ^{129}Xe hyperpolarisé. En effet, les sondes à pH rapportées jusqu'à présent sur des cryptophanes étaient basées sur des groupements situés sur des chaînes latérales, à distance de la cavité des cryptophanes. Les variations de pH n'y induisaient qu'une faible modification du déplacement chimique du xénon encapsulé, de l'ordre de quelques ppm. Dans le cas des tri-azacryptophanes, les anilines sont directement au contact de la cavité et nous espérons observer des effets importants. En effet, la protonation transforme le groupement aniline donneur d'électrons en un groupement anilinium électroattracteur et modifie ainsi fortement la densité électronique des cycles aromatiques.

Pour étudier l'influence du pH, nous avons mené des expériences de RMN du ^{129}Xe des tri-azacryptophanes *anti-1* et *syn-2* dans le TCE- d_2 en présence d'un excès de TFA. Les spectres sont donnés à la Figure 116 et à la Figure 117.

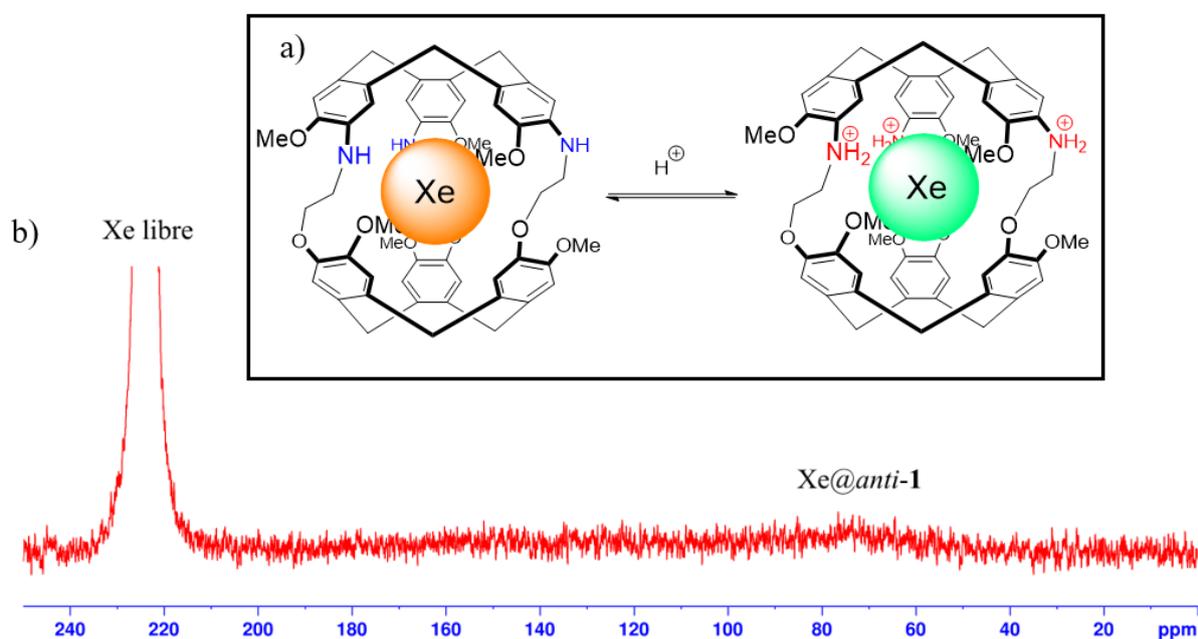


Figure 116 : a) Représentation symbolique du changement de déplacement chimique lors de la protonation du cryptophane *anti-1*. b) Spectre RMN ^{129}Xe HP du cryptophane *anti-1* (0,31 mM) dans le TCE- d_2 (11,7 T, 293 K) en présence d'un excès de TFA.

Le cryptophane *anti-1* voit son spectre considérablement modifié en milieu acide. Le pic du xénon encapsulé s'est déplacé de 51,9 ppm à environ 75 ppm, soit une variation de près de 23 ppm. Le signal du xénon encapsulé est très large et ne dépasse que légèrement du bruit.

Ainsi, l'échange du xénon est beaucoup plus rapide pour la forme protonée de l'*anti-1* que pour sa forme neutre.

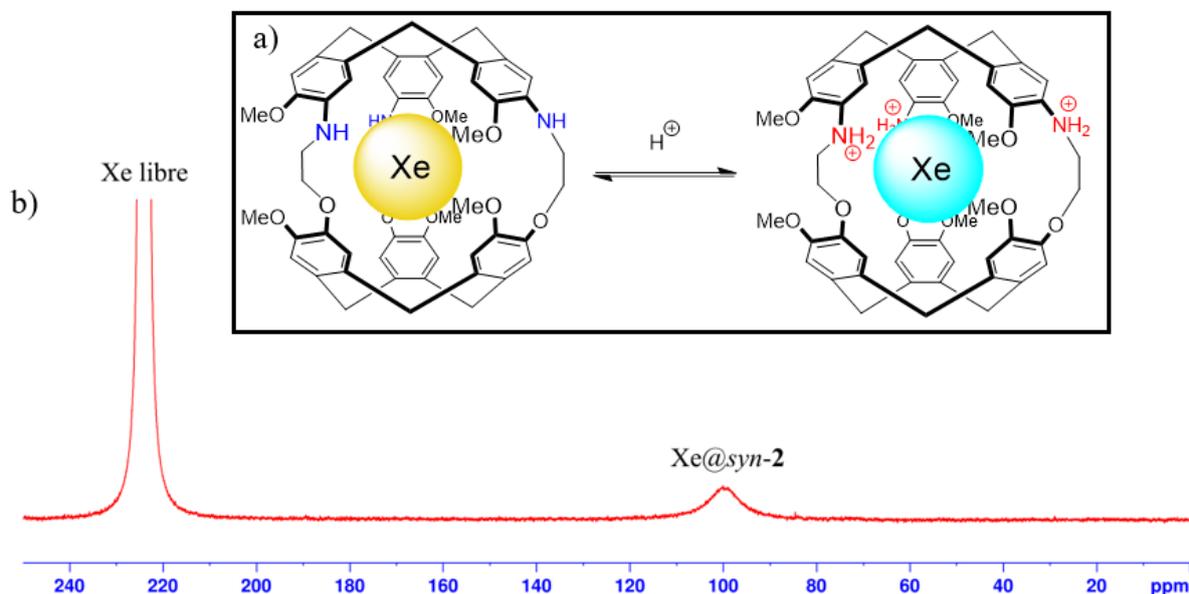


Figure 117 : a) Représentation symbolique du changement de déplacement chimique lors de la protonation du cryptophane *syn-2*. b) Spectre RMN ¹²⁹Xe HP du cryptophane *syn-2* (3,0 mM) dans le TCE-*d*₂ (11,7 T, 293 K) en présence d'un excès de TFA.

Le cryptophane *syn-2* montre la même tendance que son diastéréomère *anti*. L'échange du xénon est plus rapide en milieu acide, bien que la différence de vitesse d'échange soit moins forte que pour l'*anti*. Le signal du xénon encapsulé est cette fois bien identifiable avec un maximum à 99,7 ppm. La variation du déplacement chimique du xénon atteint pour ce composé une valeur de $\Delta\delta = 27,6$ ppm.

Les variations de pH entraînent des modifications du déplacement chimique considérables pour le xénon encapsulé. Une telle variation est supérieure aux valeurs rapportées dans la littérature pour les cryptophanes développés comme sondes à pH et présentés dans le chapitre I.^[159,161]

Plusieurs hypothèses pourraient permettre d'expliquer les variations des propriétés cinétiques des complexes xénon@cryptophane en milieu acide. L'augmentation de la vitesse d'échange pourrait s'expliquer par la modification de la structure des *clusters* d'eau entourant les cryptophanes lors de la protonation des anilines. La présence de contre-ions trifluoroacétates pourrait aussi gêner la mise en place de ce réseau, ce qui rendrait les portails des cryptophanes plus accessibles. L'augmentation de la vitesse d'échange pourrait également s'expliquer par un changement conformationnel des chaînes pontantes.

Les deux tri-azacryptophanes étudiés présentent ainsi des propriétés intéressantes comme sondes de pH pour la RMN du xénon, grâce aux fortes variations de déplacement chimique du xénon et de cinétique lors de la protonation de leurs fonctions anilines. Cette étude en milieu organique incite à s'intéresser à la synthèse de tris-azacryptophanes hydrosolubles.

Une possible limitation vers des applications pour l'IRM serait le pK_a des couples anilinium/aniline de ces tri-azacryptophanes qui devrait se situer vers 4 ou 5, ce qui reste trop acide en vue d'applications dans le domaine des biosondes pour l'IRM du xénon. Certaines modifications, comme l'alkylation des anilines pourraient permettre de faire évoluer le pK_a vers des valeurs plus intéressantes pour une utilisation physiologique. Dans tous les cas, la synthèse de tri-azacryptophanes hydrosolubles peut être intéressante pour étudier de telles applications.

IV) Étude hôte-invité de l'encapsulation de molécules neutres par les tri-azacryptophanes

IV.1) Étude thermodynamique de l'encapsulation du chloroforme

Les halogénométhanés et en particulier le chloroforme sont encapsulés par plusieurs cryptophanes de petite taille. Leur complexation est documentée par de nombreuses données thermodynamiques et cinétiques, que nous avons détaillées dans le chapitre I. Nous avons ainsi mené une étude d'encapsulation du chloroforme pour déterminer les paramètres thermodynamiques d'encapsulation par les tri-azacryptophanes et les comparer à ceux des cryptophanes oxygénés.

Nous avons choisi de réaliser cette étude hôte-invité par RMN du proton, en solution dans le TCE- d_2 . La RMN permet, en cas d'échange lent de l'invité, de mesurer rapidement les constantes d'association à différentes températures et de remonter aux paramètres thermodynamiques de l'encapsulation. Nous présentons en détail l'exemple du cryptophane *syn-2* en milieu neutre.

Les spectres RMN du proton du tri-azacryptophane *syn-2* dans le TCE- d_2 , en présence de chloroforme sont présentés à la Figure 118. On constate la présence d'un pic entre 3,0 et 3,1 ppm, caractéristique du chloroforme encapsulé, qui prouve d'une part que le chloroforme est encapsulé par le cryptophane *syn-2* et d'autre part que la dynamique d'échange du chloroforme est lente à l'échelle de la RMN. Ce déplacement chimique est typique des espèces piégées à l'intérieur des cryptophanes de petite taille comme le cryptophane-A ou le cryptophane-E.

Pour nous assurer de bien mesurer des paramètres thermodynamiques, nous avons d'abord vérifié que la cinétique d'échange était suffisamment rapide pour que chaque mesure reflète bien un équilibre. Après avoir imposé une température, en réalisant l'acquisition de plusieurs spectres successifs à température constante, on constate que la proportion de chloroforme encapsulé ne varie pas. L'équilibre est donc atteint en moins d'une dizaine de minutes à cette température. La cinétique d'échange relativement rapide du chloroforme est donc probablement plus proche de celle des cryptophanes oxygénés que de celle des cryptophanes soufrés.^[128] La présence d'atomes d'azote semble donc avoir un effet limité sur la cinétique d'échange du chloroforme, contrairement à celle du xénon. Au vu de ce résultat, nous n'avons pas réalisé d'expérience permettant de déterminer précisément les constantes cinétiques.

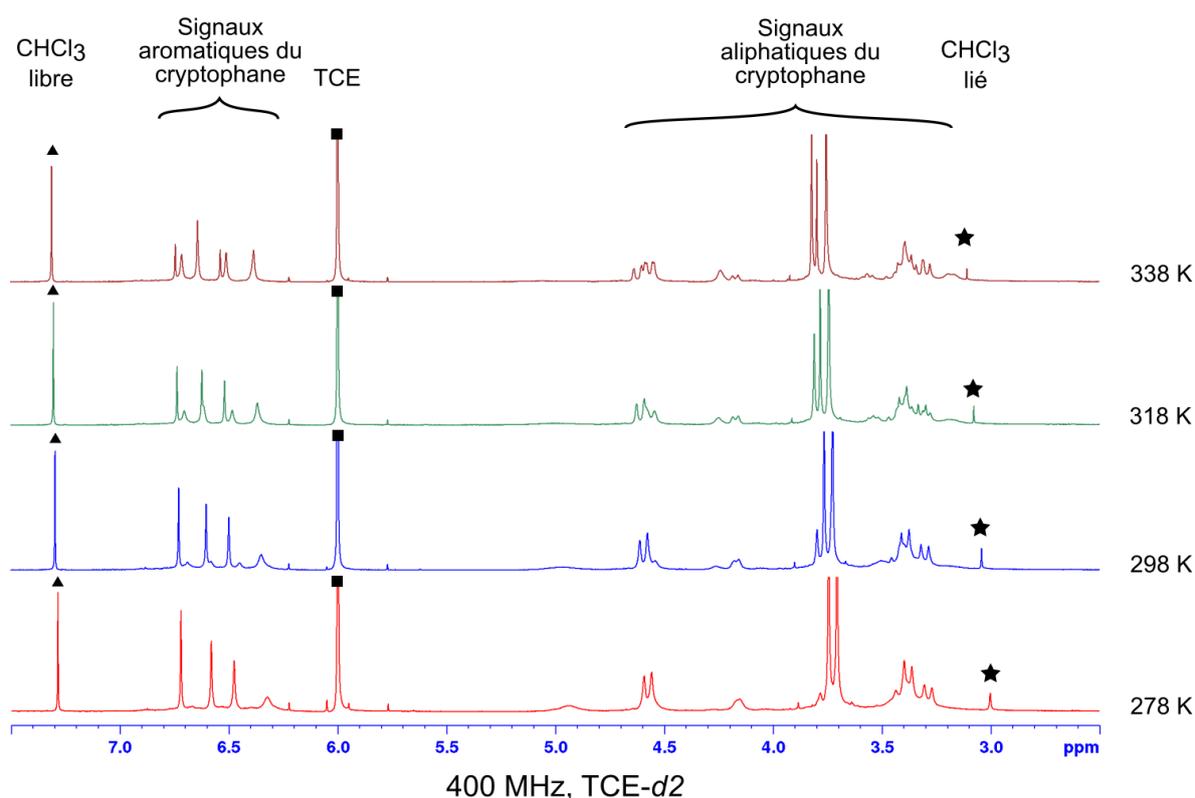


Figure 118 : Spectres RMN ^1H du *syn-2* à différentes températures dans le $\text{TCE-}d_2$ en présence de chloroforme (400 MHz).

Les signaux des protons du cryptophane *syn-2* sont plus complexes dans le $\text{TCE-}d_2$ que dans CDCl_3 . Certains signaux, aromatiques comme aliphatiques, sont dédoublés, ce qui montre que plusieurs conformations coexistent en solution. Une conformation correspond au complexe $\text{CHCl}_3@syn-2$, tandis qu'une autre correspond au cryptophane vide ou encapsulant un invité « invisible » comme, par exemple, une molécule de dioxygène.^[128] Pour connaître les proportions chloroforme/cryptophane, c'est l'ensemble du massif des protons aromatiques qui peut être intégré comme référence comptant pour douze protons.

L'intégration des trois signaux correspondant au cryptophane et au chloroforme libre et encapsulé permet de remonter à la constante d'association K_a (T) pour chaque température, en supposant que les complexes $\text{CHCl}_3@syn-2$ sont de stœchiométrie 1:1. En traçant $\ln(K_a) = f(1/T)$, on obtient une droite de coefficient directeur $-\Delta H_a/R$, et d'ordonnée à l'origine $\Delta S_a/R$, avec ΔH_a l'enthalpie d'association du complexe et ΔS_a l'entropie d'association du complexe. Toutefois, lorsque l'expérience est répétée, l'incertitude liée aux intégrations de signaux faibles sur le spectre RMN cause des différences suffisamment notables sur les valeurs thermodynamiques pour ne pas pouvoir les publier. Nous ne présentons donc que les constantes d'association à 298 K (Tableau 8).

Pour étudier l'influence de la protonation des anilines sur l'encapsulation, les expériences ont été reproduites en milieu acide. Pour cela, le cryptophane *syn-2* a été isolé sous

forme de sels de trifluoroacétate. L'encapsulation du chloroforme est également visible sur la RMN du proton, présentée à la Figure 119. Le déplacement chimique du chloroforme encapsulé est peu affecté par la protonation et se situe entre 2,9 ppm et 3,0 ppm aux gammes de température étudiées. La cinétique est du même ordre de grandeur, lente à l'échelle de la RMN et suffisamment rapide pour ne pas constater de différence entre deux spectres acquis successivement avec une dizaine de minutes d'intervalle. Contrairement au cas du xénon, une augmentation de la cinétique d'échange n'est pas visible à la simple lecture du spectre RMN.

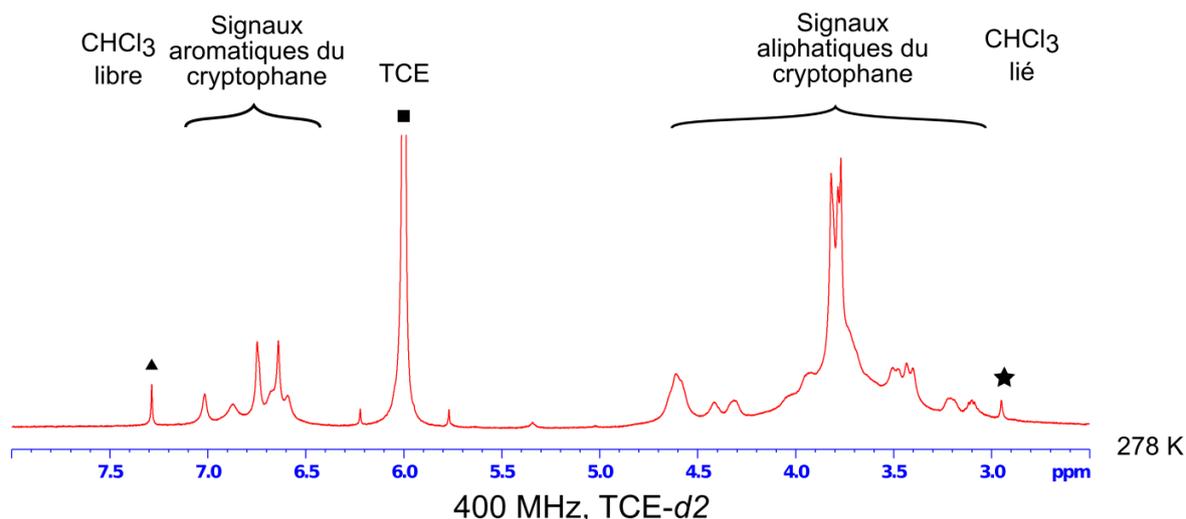


Figure 119 : Spectres RMN ^1H du *syn-2* sous forme protonée avec contre-ions TFA, dans le TCE- d_2 en présence de chloroforme (400 MHz).

Enfin, les mêmes expériences ont été reproduites pour le composé *anti-1*, ce qui a permis de dresser le Tableau 8, recensant les différentes constantes d'association. Les propriétés de complexation sont proches de celles de l'isomère *syn*, avec un échange lent et un déplacement chimique du chloroforme encapsulé proche.

Cryptophane	K_a (298 K) (M^{-1})
<i>syn-2</i>	$2,0 \cdot 10^2$
<i>anti-1</i>	60
<i>syn-2</i> (protoné)	80
<i>anti-1</i> (protoné)	33

Tableau 8 : Constante d'association des complexes chloroforme@tri-azacryptophane.

La constante d'association du chloroforme à 298 K dans le TCE- d_2 est la plus élevée pour le *syn-2* neutre. Elle est du même ordre de grandeur que celle du cryptophane-A ($K_a = 475 \text{ M}^{-1}$). La protonation des anilines fait baisser les deux constantes d'association, pour le *syn*, comme pour l'*anti*, ce qui peut être causé par des changements conformationnels ou par l'appauvrissement électronique des cycles aromatiques.

IV.2) Étude de l'encapsulation du dichlorométhane

Tout comme la reconnaissance du chloroforme, celle du dichlorométhane par les cryptophanes-222 a été plusieurs fois rapportée. Nous avons ainsi étudié par RMN du proton le comportement des tri-azacryptophanes vis-à-vis du dichlorométhane. Les spectres de l'*anti-1* dans le TCE- d_2 en présence de dichlorométhane à différentes températures sont exposés à la Figure 120. Les deux isomères montrent un échange lent à température ambiante avec un signal du dichlorométhane encapsulé décalé de plus de 4 ppm par rapport à une molécule libre. Pour le dérivé *anti-1* ce signal se situe par exemple entre 1,0 et 1,1 ppm. Toutefois, les signaux sont relativement larges et au-dessus de 308 K, le signal du dichlorométhane encapsulé n'est plus visible. La température de coalescence est donc facilement atteinte ce qui montre que la cinétique d'échange est, comme attendue, plus rapide que pour le chloroforme.

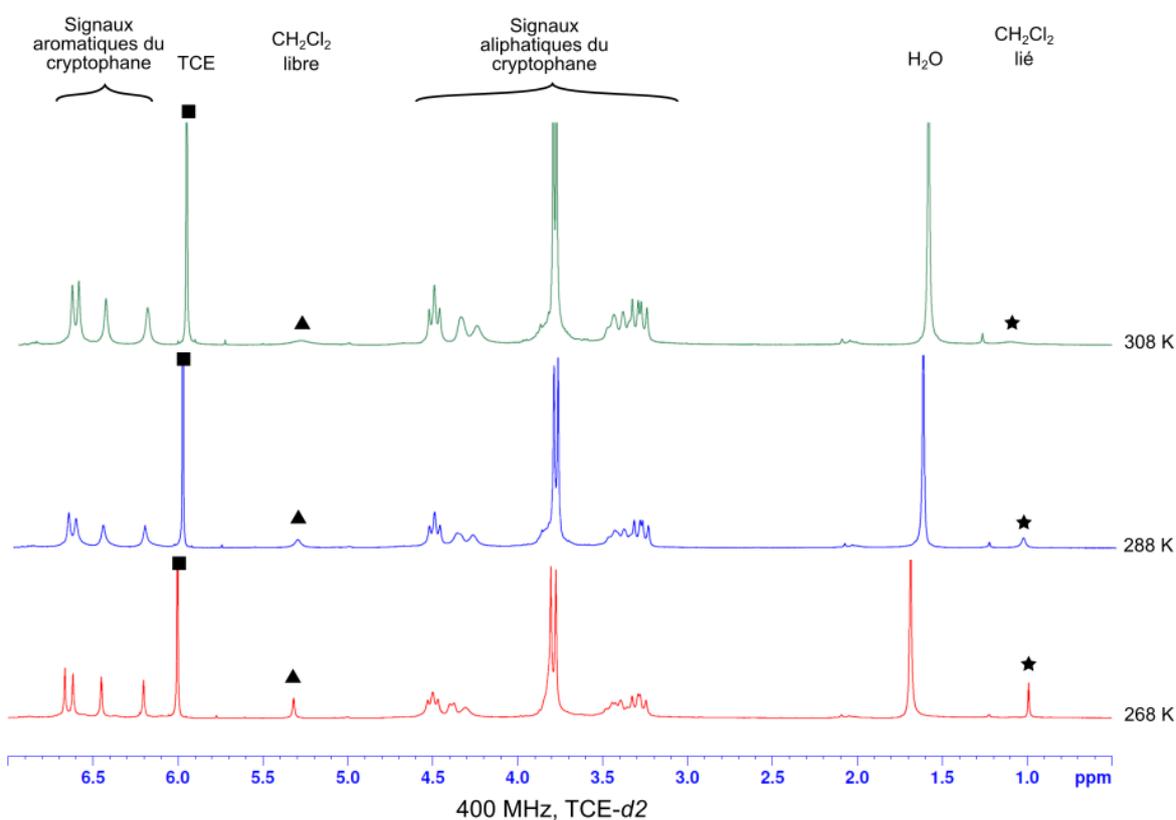


Figure 120 : Spectres RMN ^1H du cryptophane *anti-1* à différentes températures dans le TCE- d_2 en présence de dichlorométhane (400 MHz).

La forme évasée des signaux pour les températures élevées, rend plus difficile une analyse thermodynamique. Nous n'avons pas déterminé d'autres données que les constantes d'association à 298 K, qui sont de $2,8 \cdot 10^2 \text{ M}^{-1}$ pour l'*anti-1* et de $1,0 \cdot 10^2 \text{ M}^{-1}$ pour le composé *syn-2*. De même que pour le chloroforme, la présence des atomes d'azote sur le squelette du cryptophane semble avoir peu d'effets sur les propriétés cinétiques et thermodynamiques des complexes dichlorométhane@cryptophane. Notons que la constante d'association est cette fois plus élevée pour le cryptophane *anti-1* que pour son diastéréomère *syn-2*. Le composé *anti* semble donc plus adapté à l'encapsulation d'espèces plus petites et le *syn* à celle d'espèces plus grandes.

Le seul autre invité potentiel que nous avons décidé d'étudier pour les cryptophanes *anti-1* et *syn-2* est l'épichlorohydrine dans le TCE- d_2 . L'encapsulation de cet époxyde, plus volumineux que les autres invités étudiés, a aussi été signalée dans des cryptophanes-222. Avec le *syn-2*, comme avec l'*anti-1*, aucun signal RMN ne prouve l'encapsulation de l'épichlorohydrine.

V) Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons décrit la synthèse et l'étude des propriétés d'encapsulation de tri-azacryptophanes possédant trois fonctions anilines secondaires. La formation des cryptophanes-222 *anti-1* et *syn-2* a nécessité de développer une nouvelle synthèse utilisant la méthode *template*. Contrairement aux cryptophanes oxygénés, l'étape finale de cyclisation des tri-azacryptophanes est plus délicate à réaliser et ces composés sont formés avec de très faibles rendements. Les deux isomères *syn* et *anti* ont pu être isolés mais le composé *syn* est formé majoritairement. Les faibles quantités obtenues se sont avérées suffisantes pour étudier en détail les propriétés physiques et chiroptiques de ces nouveaux composés. Par exemple, il nous a été possible d'étudier les propriétés d'encapsulation du xénon sous différentes conditions expérimentales. Il apparaît nécessaire d'améliorer la synthèse de ces composés en optimisant les conditions expérimentales ou en développant une autre approche.

L'étude des propriétés d'encapsulation du xénon par les tri-azacryptophanes a révélé des différences drastiques et inattendues par rapport à leurs analogues oxygénés. La RMN du ^{129}Xe de l'isomère *syn*, a montré un échange lent du xénon, contrairement à son homologue oxygéné, le cryptophane-B. Cet exemple illustre de façon très claire les difficultés à prévoir, de façon précise, les propriétés physiques des complexes Xe@cryptophane en se basant exclusivement sur des considérations structurales. Alors que la variation de la taille de la cavité des cryptophanes et la stéréochimie *syn/anti* étaient jusqu'à présent les principales techniques pour moduler leurs propriétés d'encapsulation, l'introduction d'hétéroéléments comme l'azote dans le squelette du cryptophane s'avère également efficace. Ce résultat inattendu souligne également le rôle joué par le solvant dans l'étude des complexes Xe@cryptophane. Dans ce cas précis, l'eau, présente en faible quantité dans le solvant organique joue un rôle déterminant sur les propriétés physiques de ces complexes en établissant des liaisons hydrogène avec la molécule hôte. Une autre caractéristique remarquable des complexes Xe@tri-azacryptophane est la forte évolution du déplacement chimique du xénon encapsulé lors de la protonation des fonctions anilines. En effet, celui-ci induit des changements de déplacement chimique du xénon bien supérieurs à ceux rapportés pour les sondes à pH de la littérature. Les propriétés des tri-azacryptophanes restent toutefois proches de celles des cryptophanes oxygénés, notamment dans le cas de l'encapsulation d'halogénométhanés.

Ces deux nouveaux cryptophanes ont permis d'établir des premiers résultats remarquables en milieu organique. Toutefois, plutôt que d'utiliser ces structures pour obtenir des analogues hydrosolubles ou amphotères, nous avons choisi de tenter la synthèse d'autres tri-azacryptophanes organosolubles. Notre but est ainsi d'obtenir des cryptophanes possédant

ces mêmes propriétés d'encapsulation du xénon mais disponibles en plus grandes quantités pour pouvoir plus facilement les fonctionnaliser. L'objectif est aussi de confirmer nos hypothèses sur le caractère unique des complexes xénon@aza-cryptophanes. Nous nous sommes donc orientés vers la synthèse de tri-azacryptophanes possédant trois fonctions anilines primaires, que nous détaillons dans le prochain chapitre.

CHAPITRE III : SYNTHÈSE ET ÉTUDES HÔTE INVITÉ DE TRI- AZACRYPTOPHANES POSSÉDANT DES FONCTIONS ANILINES PRIMAIRES

Ce chapitre fera l'objet d'une publication, actuellement en cours de rédaction.

D) Synthèse d'une deuxième génération de tri-azacryptophanes

Les tri-azacryptophanes présentés dans le chapitre précédent possèdent des propriétés intéressantes et inattendues, mais sont obtenus en faibles quantités, ce qui limite la synthèse de dérivés plus fonctionnalisés. Les étapes qui réduisent le rendement sont la réduction des groupements anilides en anilines secondaires ainsi que la cyclisation finale des cryptophanes. Nous nous sommes donc intéressés aux cryptophanes-222 possédant trois fonctions anilines primaires, nommés *anti-3* et *syn-4* et dont les structures sont données à la Figure 121. Ces tri-azacryptophanes de deuxième génération, ne contiennent plus des chaînes pontantes éthanolamines mais des ponts éthylènedioxy, comme le cryptophane-A. Or, ce dernier est obtenu avec un rendement satisfaisant lors de la cyclisation par méthode *template*. Il est donc raisonnable de penser que ces tri-azacryptophanes de deuxième génération peuvent être synthétisés en plus grande quantité que leurs congénères. Un avantage supplémentaire concernant l'obtention de telles structures est la réactivité des anilines primaires, qui peuvent être engagées dans de nombreuses réactions de fonctionnalisation telles que l'acylation, l'amination réductrice ou la réaction de Sandmeyer. Les tri-azacryptophanes à anilines primaires pourraient donc servir de plateforme pour la synthèse de cryptophanes possédant d'autres fonctions. Ces composés devraient également permettre de vérifier les hypothèses formulées précédemment concernant le comportement des complexes xénon@tri-azacryptophanes. Nous avons en effet émis l'hypothèse que l'introduction d'atomes d'azote sur les noyaux aromatiques favorisait la formation de *clusters* d'eau à proximité des portails des cryptophanes. Si cette hypothèse est vérifiée, nous devrions observer un comportement analogue avec ces deux composés. L'effet de la protonation des anilines peut toutefois être moindre, car celle-ci ne devrait pas influencer sur la conformation des chaînes pontantes.

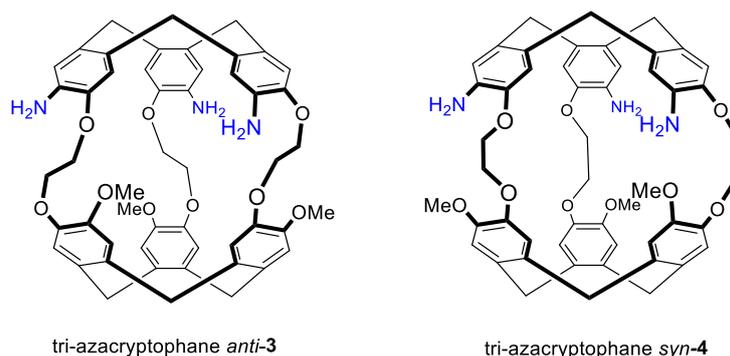


Figure 121 : Seconde génération de tri-azacryptophanes *anti-3* et *syn-4* ciblés dans cette synthèse.

I.1) Analyse rétrosynthétique

Pour la synthèse de cryptophanes-222 comme les dérivés *anti-3* et *syn-4*, la méthode de synthèse la plus adaptée reste la méthode *template*. La rétrosynthèse des cryptophanes *anti-3* et *syn-4* est présentée à la Figure 122. Des substituants acétanilides peuvent servir de groupements protecteurs pour les fonctions anilines du CTB précurseur **30**, pour éviter leur protonation lors

de l'étape finale de cyclisation. En effet, celle-ci est potentiellement responsable des faibles rendements de cyclisation et rend la purification du cryptophane plus difficile. Les cryptophanes obtenus après l'étape de cyclisation sont donc l'*anti*-**28** et le *syn*-**29**, protégés par trois fonctions anilides. Le précurseur *template* des cryptophanes *anti*-**28** et *syn*-**29** est le composé CTB trianilide **30**. Il peut être obtenu par substitution nucléophile entre le dérivé d'alcool vanillique **32** et le CTB **31**. Le dérivé bromé **32** est déjà décrit dans la littérature et est fréquemment utilisé pour la synthèse de cryptophanes. Il s'obtient aisément et avec de bons rendements à partir de l'alcool vanillique en deux étapes.^[120] Le CTB **31** présente une structure similaire à celle du précurseur **16** décrit au chapitre précédent. Il peut donc être obtenu par déméthoxylation de celui-ci à l'aide de tribromoborane.

Les cryptophanes intermédiaires *anti*-**28** et *syn*-**29** peuvent également constituer des cibles d'intérêt pour des études hôte-invité. Les groupements anilides appauvrissent les cycles aromatiques et les cryptophanes contenant ces groupements ont donc une densité électronique plus faible que les cryptophanes oxygénés. La comparaison de leurs propriétés avec celles des tri-azacryptophanes peut également constituer une étude intéressante, afin de comprendre si certains effets observés dans le chapitre précédent sont dus à la présence d'atomes d'azote ou plus spécifiquement à des groupements anilines.

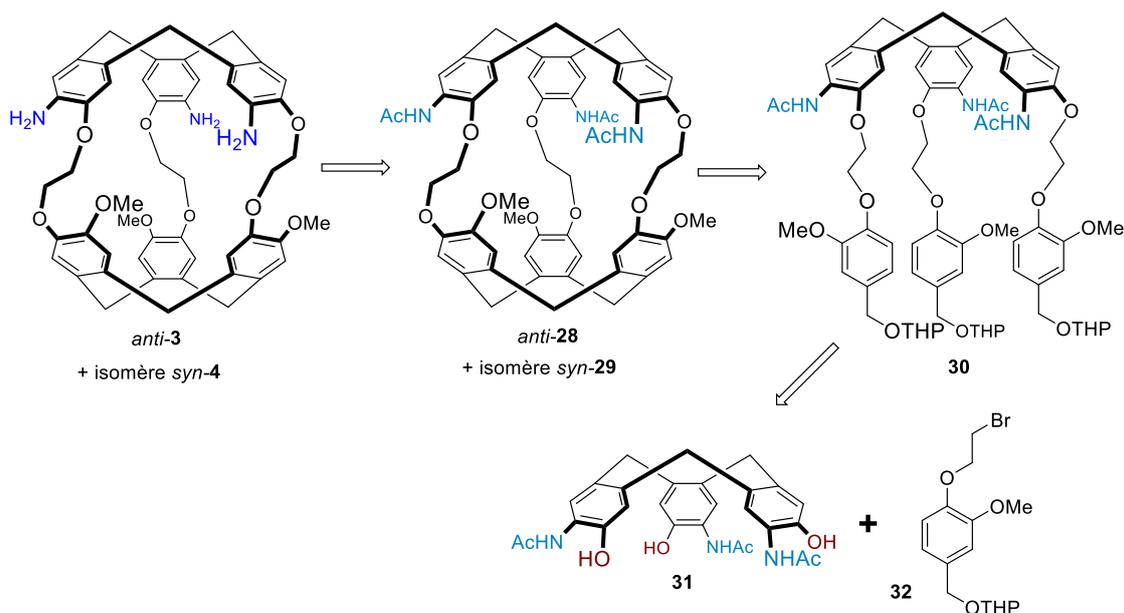


Figure 122 : Analyse rétrosynthétique des cryptophanes *anti*-**3** et *syn*-**4**.

Tout comme leurs analogues de première génération, les deux cryptophanes *anti*-**3** et *syn*-**4** sont de symétrie C_3 , de même que leurs précurseurs *anti*-**28** et *syn*-**29**. Les stéréodescripteurs sont à nouveau opposés à ceux des cryptophanes oxygénés et la première lettre désigne à nouveau l'unité CTB oxygénée et la deuxième, l'unité CTB azotée. Les deux énantiomères du cryptophane *anti*-**3** sont donc les isomères *PM* et *MP* et ceux du *syn*-**4** sont les isomères *PP* et *MM*.

I.2) Synthèse du précurseur *template* CTB 30

La première étape de synthèse implique la déméthoxylation du CTB **16** pour former le dérivé triphénol **31** (Figure 123). La synthèse du produit de départ **16** est détaillée dans le précédent chapitre et peut être effectuée en quatre étapes à partir de l'acide 3-méthoxy-4-nitrobenzoïque commercial. Ainsi, plusieurs dizaines de grammes du composé **16** peuvent être rapidement obtenues. L'étape de déméthoxylation est réalisée avec du tribromure de bore à -10 °C dans le dichlorométhane. Le CTB trihydroxylé **31** est obtenu pur avec un rendement quantitatif, sans nécessité de purification sur colonne de silice. Il constitue une plateforme synthétique intéressante pour l'obtention de précurseurs de cryptophane par substitution nucléophile. Il possède cependant les mêmes problèmes de solubilité que le CTB tribromé **23**, décrit au chapitre précédent, puisqu'il n'est soluble que dans le DMSO et le DMF. Cette faible solubilité semble donc être partagée par les CTB trianilides, à l'exception de ceux qui possèdent des groupements alcools vanilliques-THP qui sont alors également solubles dans le chloroforme et le dichlorométhane.

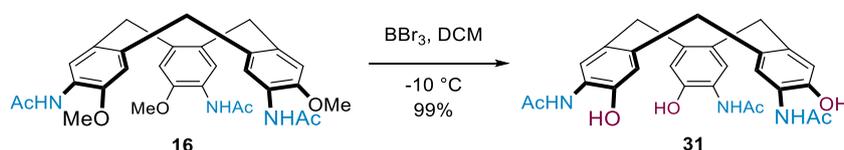


Figure 123 : Synthèse du CTB **31**.

La synthèse du composé bromé **32** s'effectue en deux étapes à partir de l'alcool vanillique **17** (Figure 124) selon un procédé rapporté dans la littérature.^[183] La première étape est la substitution nucléophile sur le 1,2-dibromoéthane, introduit en excès dans l'éthanol à 60 °C pour former **33**. Le composé bromé **33** est obtenu avec un rendement modeste de 34%, à cause de la formation du produit de la double substitution nucléophile. Il est ensuite protégé par un groupement THP sur sa fonction alcool. Le composé **32** est ainsi obtenu sous forme de mélange racémique avec un rendement de 88%.

Le CTB **31** réagit avec le dérivé bromé **32** par substitution nucléophile. Les mêmes conditions que pour la synthèse du composé **22** au chapitre précédent sont utilisées : la réaction se fait en présence de carbonate de potassium dans le DMF à 70 °C. Ces conditions permettent d'obtenir le CTB **30** avec un rendement de 83%, mais contrairement à son homologue **22**, une purification par chromatographie est nécessaire. Le CTB **30** a ainsi été synthétisé à l'échelle de la dizaine de grammes. Au vu de l'étape finale de cyclisation, sa solubilité a été étudiée : il est soluble dans les solvants chlorés et dans le DMSO, mais pas dans l'acide acétique. De même que ses analogues, les CTB **9** et **22**, le CTB **30** possède 8 stéréoisomères, que nous n'avons pas cherché à séparer, car l'utilisation du mélange d'isomères ne pose pas de problème pour la suite de la synthèse.

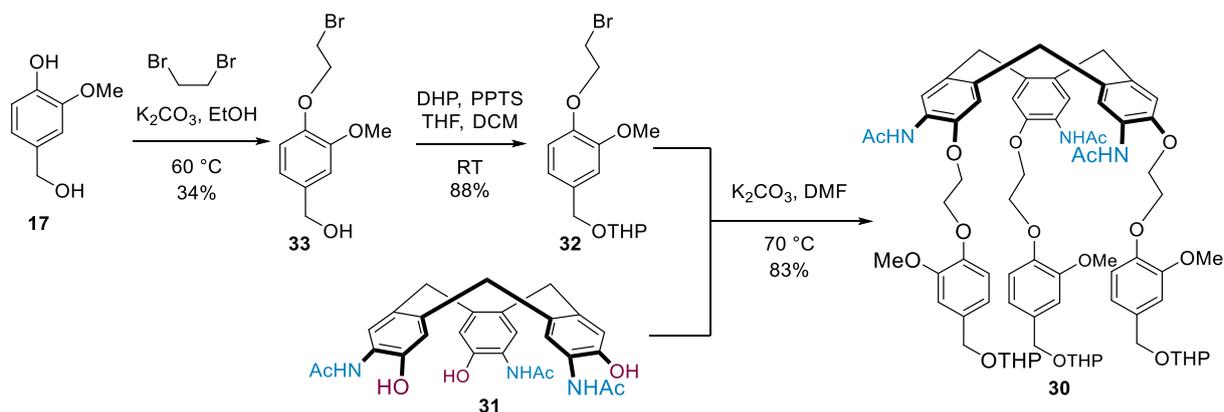


Figure 124 : Schéma de synthèse du précurseur *template* CTB **30** à partir des composés **31** et **32**.

I.3) Cyclisation des cryptophanes *anti*-**28** et *syn*-**29**

Comme pour la synthèse des tri-azacryptophanes de première génération, plusieurs conditions de réaction ont été étudiées pour la cyclisation du CTB **30** en cryptophanes *anti*-**28** et *syn*-**29**. Celles-ci sont résumées dans le Tableau 9. Tout d'abord, nous avons testé les conditions qui s'étaient avérées optimales pour la première génération, soit le mélange acide perchlorique/acide acétique. Le CTB **30** n'étant pas soluble dans l'acide acétique, il est dissous dans du dichlorométhane puis injecté par un goutte-à-goutte très lent (12 heures) dans le mélange d'acide acétique et d'acide perchlorique. Le milieu réactionnel reste toujours monophasique, même à la fin de l'addition. Après traitement, les deux cryptophanes diastéréomères sont détectés par RMN ^1H et CCM (Figure 125). Les deux composés éluent dans des conditions différentes sur gel de silice et peuvent être séparés avec des éluants très polaires. Un mélange DCM/acétone (6:4 v/v) est nécessaire pour faire éluer le premier composé, identifié ultérieurement comme l'*anti*-**28**. Le passage à un mélange DCM/acétone (4:6 v/v) permet d'obtenir le cryptophane *syn*-**29**. Les deux cryptophanes trianilides sont séparés par colonne de chromatographie et isolés avec des rendements de 14% pour l'*anti*-**28** et 6% pour le *syn*-**29**. La stéréosélectivité est inversée par rapport aux tri-azacryptophanes de première génération et l'*anti* est cette fois majoritaire. Les cycles aromatiques qui réagissent sont liés au CTB par des ponts éthylènedioxy et non plus éthanolamines, ce qui rapproche la stéréosélectivité de celle obtenue lors de la synthèse du cryptophane-A. Les rendements sont bien supérieurs à ceux des cryptophanes de première génération et permettent ainsi d'obtenir des quantités plus importantes de cryptophanes.

L'analogie de structure avec le cryptophane-A et l'absence de protonation des azotes laissent penser que d'autres conditions réactionnelles peuvent aussi permettre la formation des cryptophanes *anti*-**28** et *syn*-**29**. Dans le mélange acide formique/chloroforme, les deux produits sont également identifiés dans le brut réactionnel par CCM. Cependant la faible quantité de produit et la présence de nombreux sous-produits de réaction, lesquels présentent des propriétés d'élution proches, empêchent de purifier correctement ces deux cryptophanes. Les rendements par cette méthode sont bien plus faibles mais n'ont pas été déterminés avec précision. Enfin, la réaction a été tentée en conditions acides de Lewis, avec un équivalent de triflate de scandium au reflux du dichlorométhane, mais dans ce cas aucun cryptophane n'a été détecté. Ces

conditions semblent donc incompatibles avec la présence d'atomes d'azote dans la structure du CTB précurseur.

Malgré l'analogie structurale entre les cryptophanes trianilides et le cryptophane-A, la cyclisation ne se déroule qu'en présence d'acide de Brønsted. Un meilleur rendement est obtenu avec le mélange acide perchlorique/acide acétique. L'utilisation de ces conditions opératoires conduit à la formation des deux cryptophanes *anti* (majoritaire) et *syn*. Les rendements de synthèse sont suffisants pour produire le cryptophane *anti*-28 à l'échelle du gramme et le *syn*-29 à l'échelle d'un demi-gramme.

CTB précurseur	Conditions réactionnelles	Rendement <i>anti</i> -28	Rendement <i>syn</i> -29
CTB trianilide 30	HCOOH/CHCl ₃ (1:1 v/v), 60 °C	Traces	Traces
CTB trianilide 30	DCM/HClO ₄ /AcOH (1:1:4 v/v), RT	14%	6%
CTB trianilide 30	Sc(OTf) ₃ (1 eq), DCM, reflux	0%	0%

Tableau 9 : Conditions de cyclisation étudiées pour la formation des cryptophanes *anti*-28 et *syn*-29.

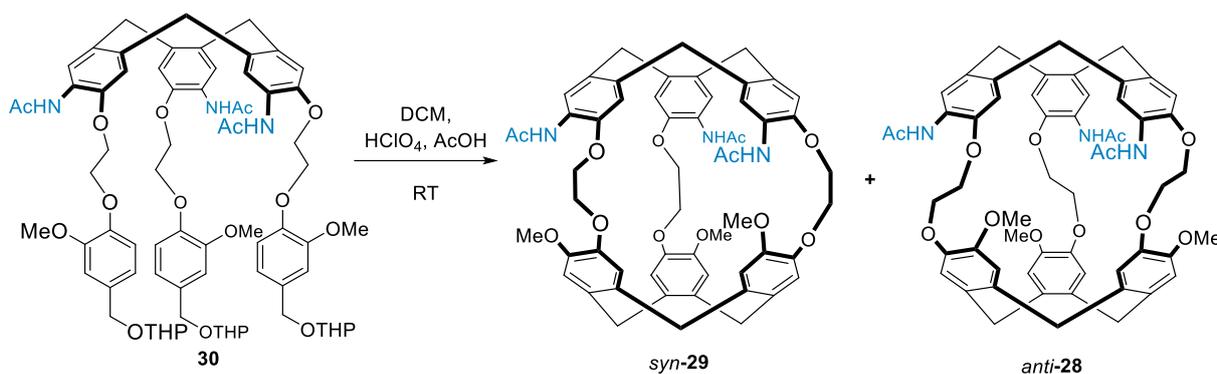


Figure 125 : Etape finale de synthèse des cryptophanes *anti*-28 et *syn*-29.

Les cryptophanes obtenus possèdent une bonne solubilité dans les solvants organiques polaires comme le DMSO ou le DMF. Le *syn*-29 est très soluble dans le chloroforme et le dichlorométhane contrairement à l'*anti*-28 qui présente une solubilité limitée (de l'ordre du mg/mL).

I.4) Caractérisation des cryptophanes *anti*-28 et *syn*-29

I.4.a) Analyse par diffractométrie de rayons-X

Les deux cryptophanes trianilides obtenus lors de la cyclisation du CTB **30** présentent des spectres RMN très proches présentés dans la prochaine partie et qui ne permettent pas d'attribuer avec certitude les configurations *syn* et *anti* aux deux composés isolés. Heureusement, dans ce cas, le cryptophane trianilide deuxième élué sur colonne de silice a pu être analysé par diffractométrie de rayons X grâce à la formation de cristaux de bonne qualité dans un mélange DCM/éthanol. Cette analyse révèle la structure donnée à la Figure 126 et permet sans ambiguïté d'attribuer les configurations *syn* et *anti* pour ces deux composés : le

premier élué sur colonne de silice est l'*anti*-**28** et le deuxième élué est le *syn*-**29**. L'ordre d'élué est donc le même que pour les tri-azacryptophanes *anti*-**1** et *syn*-**2**.

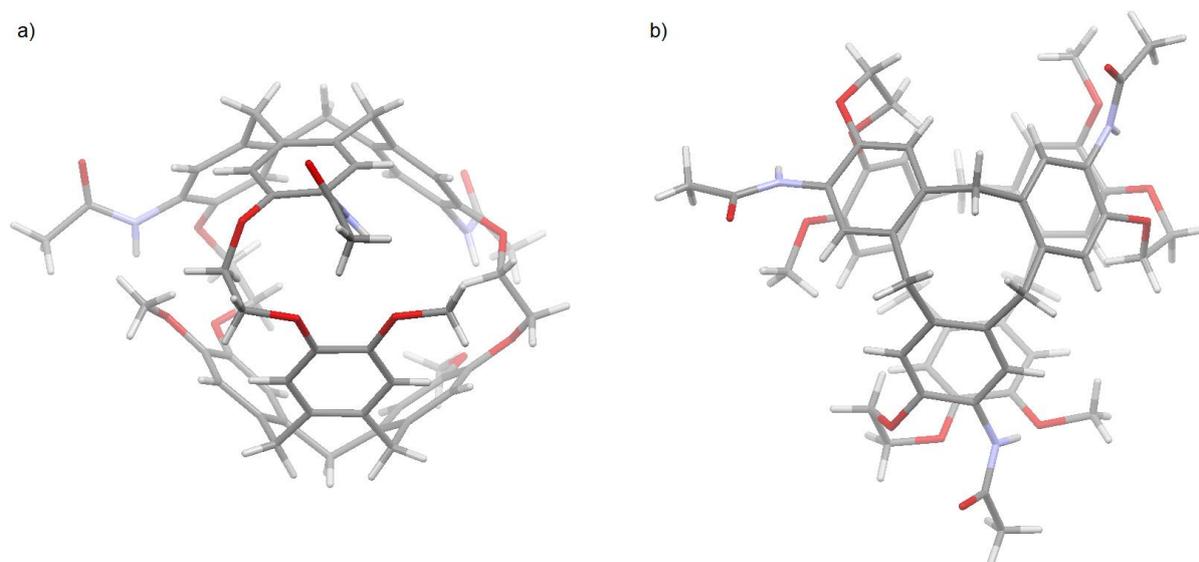


Figure 126 : Structure par diffractométrie de rayons X de cristaux du composé *syn*-**29**. a) Vue orthogonale au pseudo-axe C_3 . b) Vue selon le pseudo-axe C_3 . Les couleurs utilisées pour les atomes sont : gris (carbone), blanc (hydrogène), bleu (azote), rouge (oxygène).

L'analyse de la structure permet de déduire certaines caractéristiques du cryptophane *syn*-**29**. Une molécule invitée est présente dans la cavité mais celle-ci présente un désordre trop important pour pouvoir déterminer sa structure. La conformation du cryptophane à l'état solide n'adopte pas tout à fait la symétrie C_3 . Ainsi, les chaînes pontantes occupent toutes les trois une conformation *gauche*, mais les angles de torsions associés sont respectivement de $49,7^\circ$, $-63,6^\circ$ et $-70,4^\circ$. Une des chaînes est donc en opposition par rapport aux autres. La présence d'une molécule à l'intérieur de la cavité peut expliquer cette distortion au niveau des ponts éthylènedioxy. La taille de la cavité a été estimée à 99 \AA^3 et est similaire à celle du cryptophane-B.

I.4.b) Analyse par RMN

Les deux cryptophanes trianilides ont été analysés par RMN (^1H , ^{13}C , COSY, HSQC et HMBC). Les RMN bidimensionnelles ont permis l'attribution complète des spectres ^1H , donnés Figure 127 et Figure 128 et des spectres ^{13}C . Les deux spectres RMN ^1H révèlent que les deux cryptophanes adoptent une symétrie C_3 en solution, comme le montrent la présence de 4 singulets aromatiques pour chaque composé ou encore d'un seul singulet pour les groupements méthoxy. Un des pics aromatiques est particulièrement déblindé ($8,24 \text{ ppm}$ pour l'*anti*-**28** et $7,90 \text{ ppm}$ pour le *syn*-**29**) en raison de la présence du groupement attracteur acétanilide en ortho du proton concerné. Ces cryptophanes trianilides possèdent en effet une unité CTB bien plus pauvre en électrons que celles des cryptophanes oxygénés et des tri-azacryptophanes. Un autre signal très déblindé est celui de l'anilide, qui présente une forte différence entre l'*anti*-**28** ($7,58 \text{ ppm}$) et le *syn*-**29** ($8,04 \text{ ppm}$). Ce fort déblindage dans le cas de l'isomère *syn* peut s'expliquer par la possibilité de formation de liaisons hydrogène intramoléculaires entre les groupements

anilides et l'oxygène des groupements méthoxy. À l'état solide, la distance entre les atomes d'azote et d'oxygène varie entre 2,86 et 3,29 Å, ce qui est tout à fait compatible avec la présence de liaisons hydrogène intramoléculaires.^[188]

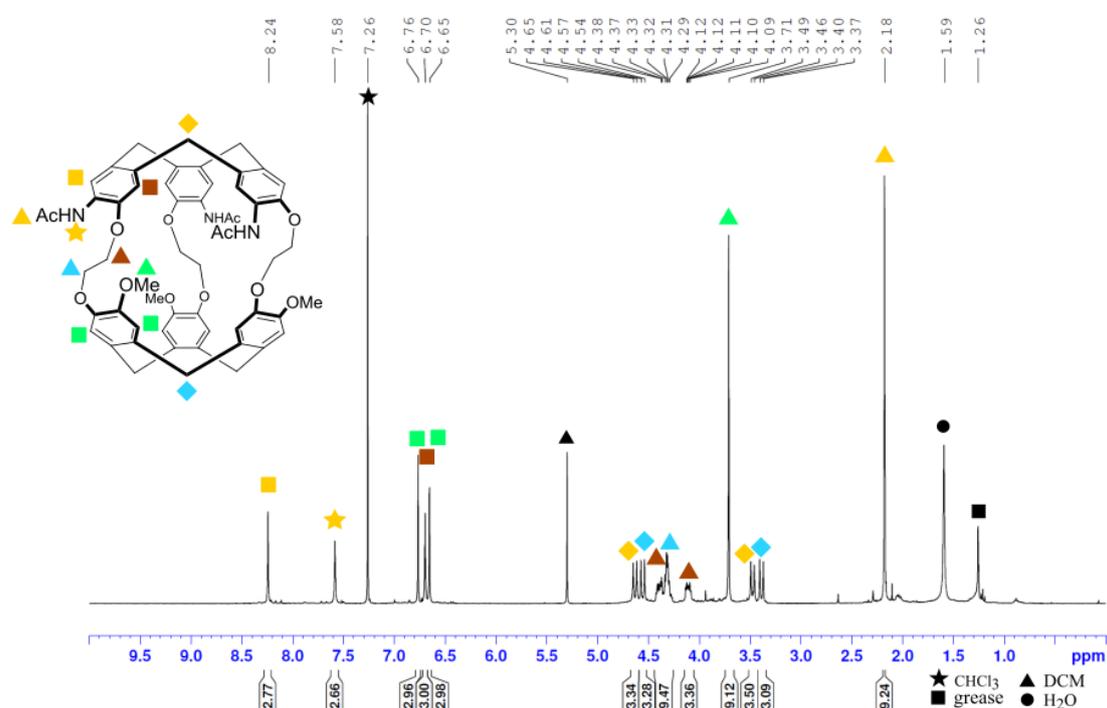


Figure 127 : Spectre RMN ¹H attribué du cryptophane trianilide *anti*-28 (CDCl₃, 400 MHz, 298 K).

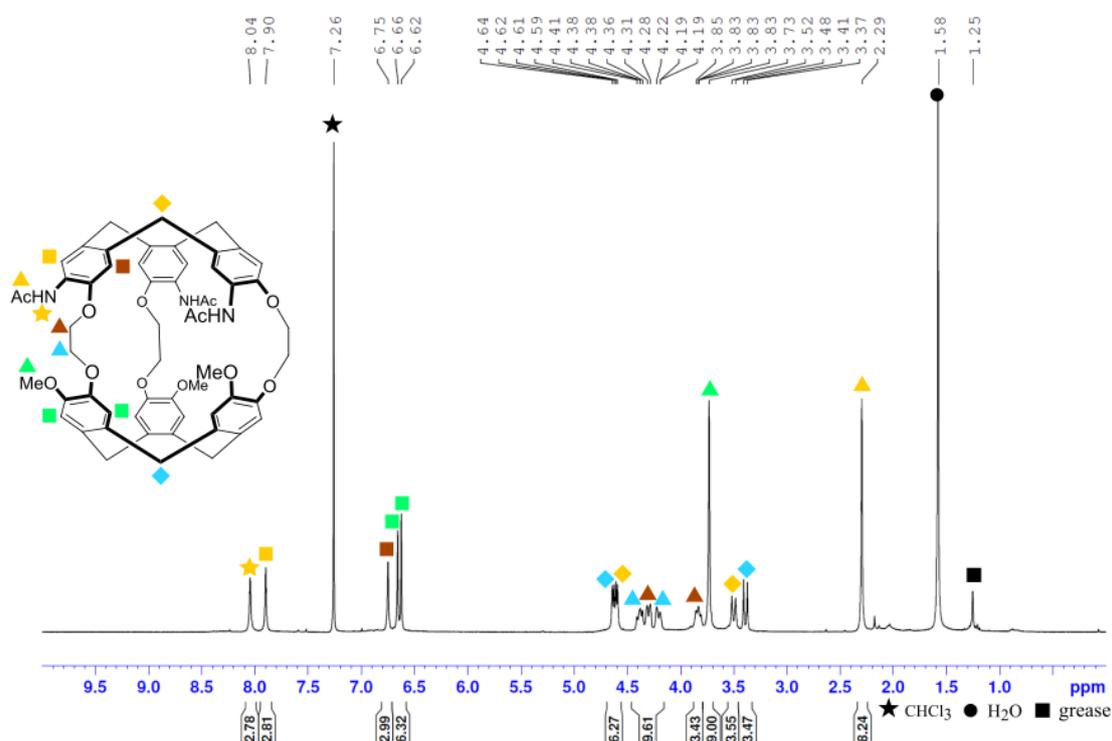


Figure 128 : Spectre RMN ¹H attribué du cryptophane trianilide *syn*-29 (CDCl₃, 400 MHz, 298 K).

Les groupements méthoxy et acétyles ont des déplacements chimiques très proches entre les deux diastéréomères. C'est également le cas des protons des groupements méthyléniques des CTB qui se présentent sous la forme de doublets de constantes de couplage de 13,4 ppm à 14,0 ppm. Comme pour les tri-azacryptophanes de première génération, une différence est par contre notable au niveau des chaînes pontantes : un des deux protons voisins du CTB azoté est plus blindé pour l'isomère *syn* avec un multiplet à 3,83-3,85 ppm.

I.5) Déprotection et formation des tri-azacryptophanes de deuxième génération

Les cryptophanes trianilides *anti*-**28** et *syn*-**29** constituent des intermédiaires intéressants sur le plan synthétique. Au-delà de la synthèse des tri-azacryptophanes, il pourra notamment être intéressant de conserver les groupements protecteurs acétanilides pour la synthèse de cryptophanes amphotères (chapitre IV) ou encore pour insérer des groupements solubilisants sur les atomes d'oxygène.

Pour réaliser la transformation des groupements anilides en anilines, nous avons choisi d'utiliser des conditions acides. En effet, le CTB trianilide **16** décrit dans le chapitre précédent a pu être déprotégé avec un rendement quantitatif en utilisant un mélange (1:1 v/v) d'acide chlorhydrique aqueux à 37% et d'éthanol à reflux. Nous avons donc employé des conditions similaires sur chacun des cryptophanes *anti*-**28** et *syn*-**29**. Les synthèses correspondantes sont illustrées à la Figure 129.

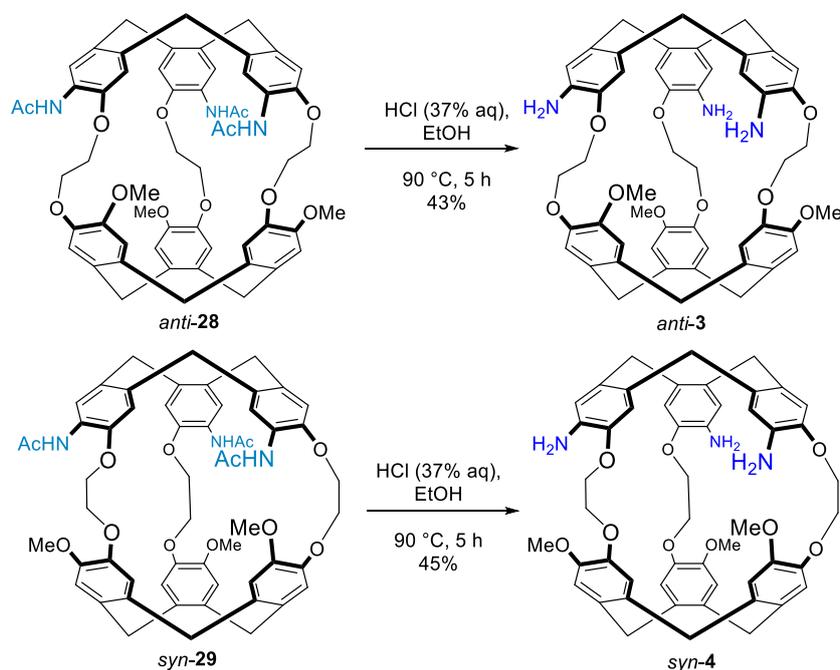


Figure 129 : Obtention des tri-azacryptophanes *anti*-**3** et *syn*-**4** par déprotection des fonctions anilides.

Les tri-azacryptophanes *anti*-**3** et *syn*-**4** sont tous deux obtenus après précipitation et purification sur colonne de silice. Les rendements de déprotection sont bien plus modérés que ceux observés pour le CTB **10**, avec 43% pour le cryptophane *anti*-**3** et 45% pour le cryptophane

syn-4. Cette différence de rendement pourrait s'expliquer tout d'abord par des clivages des ponts éthylènedioxy des cryptophanes en milieu acide à 90 °C. D'autres facteurs comme des pertes lors de la précipitation ou de la purification sur colonne de chromatographie peuvent également expliquer ce résultat. L'étape de déprotection a aussi été tentée avec une proportion plus faible d'acide chlorhydrique à 37%, en mélange (5:95 v/v) avec de l'éthanol, mais la coupure des acétates n'a pas été observée. Ces rendements sont suffisants pour effectuer l'étude de la réactivité des tri-azacryptophanes *anti-3* et *syn-4* dans les conditions de Sandmeyer, ainsi que leurs propriétés d'encapsulation du xénon. D'autres conditions de déprotection restent encore à tester. Par exemple, une déprotection en milieu basique pourrait notamment éviter la coupure des ponts éthylènedioxy et mériterait plus d'investigations.^[189]

Le rendement total de la synthèse des tri-azacryptophanes de deuxième génération excède largement celui de la première génération, avec 3,1% pour le cryptophane majoritaire et 1,4% pour le minoritaire (Tableau 10). Ils sont disponibles en quantités suffisantes pour entreprendre de les fonctionnaliser.

Diastéréomère	Tri-azacryptophanes de première génération	Tri-azacryptophanes de deuxième génération
<i>Anti</i>	0,16%	3,1%
<i>Syn</i>	0,82%	1,4%

Tableau 10 : Rendements totaux de synthèse des tri-azacryptophanes de première et deuxième génération à partir du 4-amino-3-méthoxyphénylméthanol **14**.

Les tri-azacryptophanes de deuxième génération ont des solubilités proches de celles de la première génération. Ils sont solubles dans les solvants organiques polaires comme le DMSO et le DMF ainsi que dans les solvants chlorés. Le cryptophane *anti-3* présente toutefois une solubilité plus modérée dans les solvants chlorés.

I.6) Caractérisation des tri-azacryptophanes de deuxième génération

Les tri-azacryptophanes de deuxième génération *anti-3* et *syn-4* ont été caractérisés par RMN (¹H, ¹³C, COSY, HSQC, HMBC). Les RMN bidimensionnelles ont permis de réaliser l'attribution complète des spectres proton et carbone. Les spectres proton annotés sont présentés à la Figure 130 et à la Figure 131.

Les spectres RMN des composés *anti-3* et *syn-4* sont très proches de ceux des premiers tri-azacryptophanes. Ils révèlent une symétrie C_3 des deux composés en solution. Les seules différences observées sont les déplacements chimiques des protons des chaînes pontantes éthylènedioxy, légèrement déblindés par rapport à ceux des ponts éthanolamines ainsi que les protons des ponts méthyléniques du CTB azoté qui sont blindés et mieux dissociés de ceux du CTB oxygéné. On constate également que l'isomère *syn* présente un proton de la chaîne pontante dont le déplacement chimique est inférieur à 4,0 ppm. Le même effet a déjà été observé dans le cas d'autres composés *syn*.

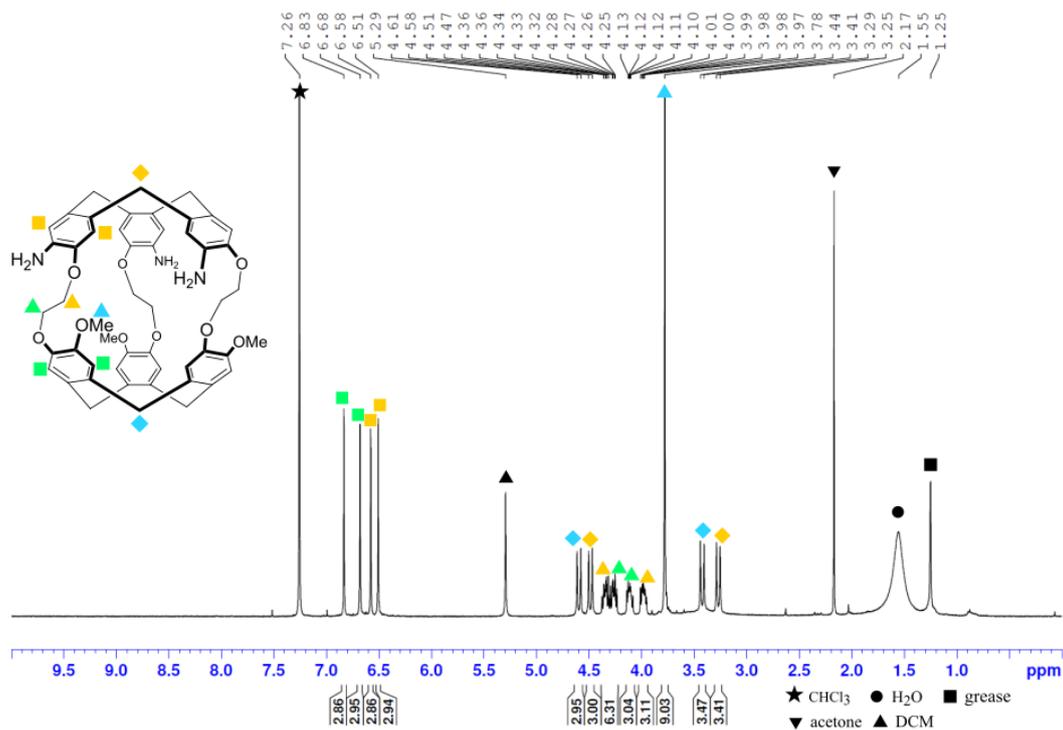


Figure 130 : Spectre RMN ^1H du tri-azacryptophane *anti*-**3** avec attribution (CDCl₃, 400 MHz, 298 K).

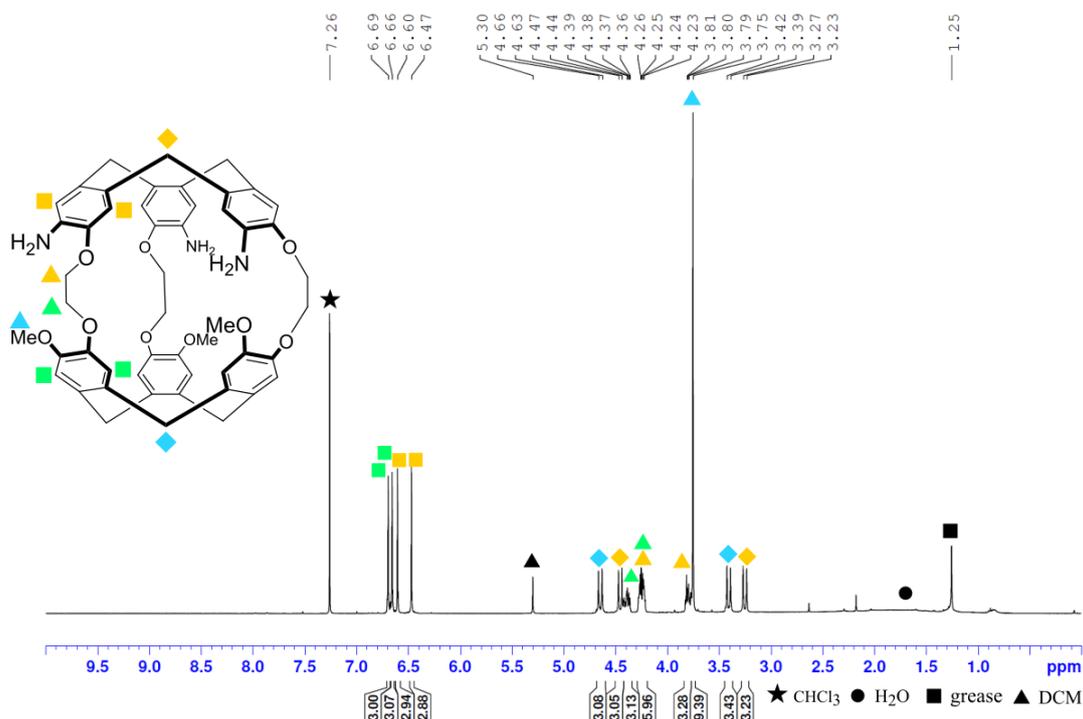


Figure 131 : Spectre RMN ^1H du tri-azacryptophane *syn*-**4** avec attribution (CDCl₃, 400 MHz, 298 K).

La synthèse des tri-azacryptophanes de deuxième génération permet d'obtenir ces composés en quantité suffisante pour étudier leurs propriétés d'encapsulation ainsi que leur

réactivité. Leurs précurseurs trianilides sont des composés de choix pour viser l'introduction de chaînes fonctionnelles, mais les tri-azacryptophanes de deuxième génération présentent l'avantage de posséder des groupements anilines primaires. Ces fonctions peuvent être exploitées pour introduire des hétéroéléments via des réactions de type « Sandmeyer ».

II) Réactivité des tri-azacryptophanes pour l'obtention de cryptophanes halogénés

II.1) Réactivité des fonctions anilines primaires

Les anilines primaires possèdent une réactivité particulière, qui en fait des intermédiaires de synthèse intéressants. Elles peuvent tout d'abord être fonctionnalisées par alkylation, acylation ou encore amination réductrice (équivalent à une mono-alkylation). Mais elles peuvent également être substituées par une large variété de groupements pour générer de nouvelles fonctions impliquant divers hétéroéléments. La clef de cette réactivité est la possibilité, en présence d'agents nitrosants, de former des groupements benzènediazoniums très réactifs. Les fonctions diazonium peuvent facilement être substituées par plusieurs groupements permettant la formation de liaisons carbone-halogène, carbone-carbone et aussi l'introduction de nombreux autres hétéroéléments par des réactions de type « Sandmeyer ». Les anilines primaires constituent par conséquent des groupements utiles pour introduire de nouvelles fonctions au sein de molécules complexes.^[190]

II.1.a) Formation et utilisation des cations diazoniums

La première étape des réactions de type « Sandmeyer » est la formation *in situ* d'un groupement diazonium à partir d'une aniline primaire. Une telle réaction se produit en présence d'un cation nitrosonium, généré par de l'acide nitreux en milieu acide (pH < 1). De façon pratique, l'acide nitreux est lui-même généré *in situ* par des ions nitrite ou des dérivés de nitrites organiques, comme le nitrite de tert-butyl,^[191] et un acide minéral, comme l'acide chlorhydrique. Le mécanisme de formation est illustré à la Figure 132. Après protonation de l'acide nitreux, l'élimination d'une molécule d'eau entraîne la formation du cation nitrosyle. Le doublet non-liant de l'azote de l'aniline primaire attaque ensuite l'azote du nitrosonium. L'intermédiaire ainsi formé, après plusieurs étapes de prototropie puis l'élimination d'une molécule d'eau, conduit au produit diazonium.

Les sels de diazonium sont des composés peu stables, qui pour la plupart se décomposent rapidement à l'état solide à température ambiante. Certains contre-ions permettent toutefois d'augmenter considérablement leur stabilité. Ainsi le tétrafluoroborate^[192], l'hexafluorophosphate^[193] ou encore le tosylate,^[194] permettent un stockage à l'état solide à température ambiante de leurs sels de diazonium. La dégradation de ces sels ne se produit qu'après chauffage à plus de 100 °C sur une période de temps assez longue.^[195] Sur le plan synthétique, les diazoniums peuvent être engagés dans au moins trois types de réactions pour

accéder à une grande variété de structures : les couplages azo, la formation de triazènes et les réactions de type « Sandmeyer » (Figure 133).

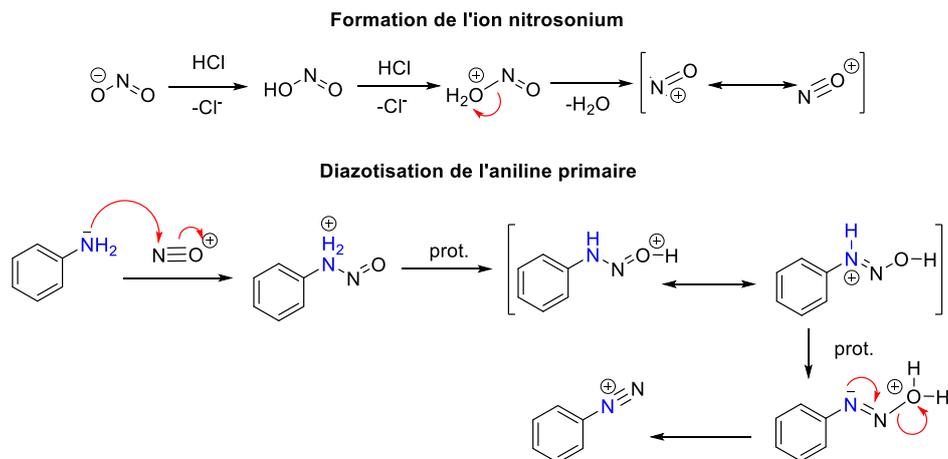


Figure 132 : Mécanisme de formation d'un diazonium à partir d'une aniline primaire et d'ions nitrate en milieu acide aqueux (prot. = prototopie intramoléculeire).

Le couplage azo permet, en présence d'un nucléophile, la formation d'un composé azoïque. Cette réaction est généralement réalisée sous forme de substitution électrophile aromatique, avec des composés aromatiques riches en électrons. Le diazonium est en effet suffisamment électrophile pour permettre une telle réaction. Les composés azoïques présentent des applications dans le domaine des colorants ainsi que d'intéressantes propriétés de photoisomérisation.^[196]

Les cations diazoniums peuvent être engagés dans des réaction de couplage avec des amines primaires ou secondaires pour former des triazènes. Les triazènes sont des intermédiaires de synthèse qui peuvent notamment être engagés dans la synthèse d'hétérocycles ou la formation de liaisons carbone-carbone par catalyse au palladium.^[197]

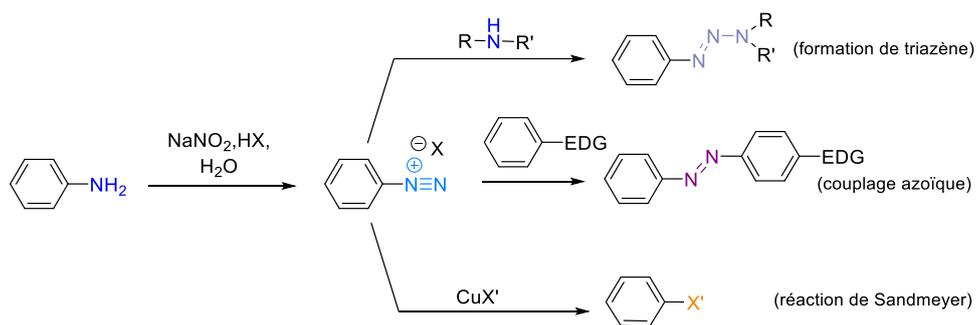


Figure 133 : Familles de réactions permettant de fonctionnaliser une aniline primaire via un intermédiaire diazonium.

Parmi ces multiples possibilités, celles qui nous intéressent le plus sont les réactions de Sandmeyer, qui permettent en une seule étape et sans grande variation des conditions, de générer une grande diversité de groupements.

II.1.b) Réaction de Sandmeyer et mécanisme général

En 1884, le chimiste suisse Sandmeyer découvre un aspect particulier de la réactivité des diazoniums en présence de cuivre (I).^[198] Il constate qu'un mélange de benzenediazonium et de chlorure de cuivre conduit à la formation de chlorobenzène. De même avec le bromure de cuivre (I), le composé obtenu est le bromobenzène.^[199] Dans le cas des ions iodure, la réaction a même lieu avec de l'iodure de potassium, en l'absence de métal de transition.^[200] Le fluorobenzène quant-à-lui ne peut pas être synthétisé de cette manière, car le fluorure de cuivre (I) n'est pas un composé stable. Les tentatives pour le générer *in situ* n'ont pas abouti.^[200]

Le mécanisme de la réaction de Sandmeyer a rapidement été supposé comme radicalaire, ce qui a été prouvé en 1957 par Kochi.^[201] Il est détaillé à la Figure 134. L'ion cuivre (I) réduit le diazonium par un transfert monoélectronique. Il forme alors un ion cuivre (II) qui est rapidement converti en dihalogénate de cuivre (II). Le radical diazonium est très instable et libère une molécule de diazote, ce qui conduit alors à la formation d'un radical aryle. Le radical aryle réagit alors avec le dihalogénure de cuivre (II) et deux voies sont possibles selon les cas. Soit un atome d'halogène est directement transféré au radical aryle, soit un intermédiaire organocuprate est obtenu par addition oxydante puis une étape d'élimination réductrice conduit à l'halogénobenzène. Dans les deux cas, l'halogénure de cuivre (I) est régénéré lors de cette étape. L'halogénure de cuivre (I) peut donc être introduit en quantité catalytique à condition d'utiliser un sel d'halogénure en excès dans le mélange.^[201]

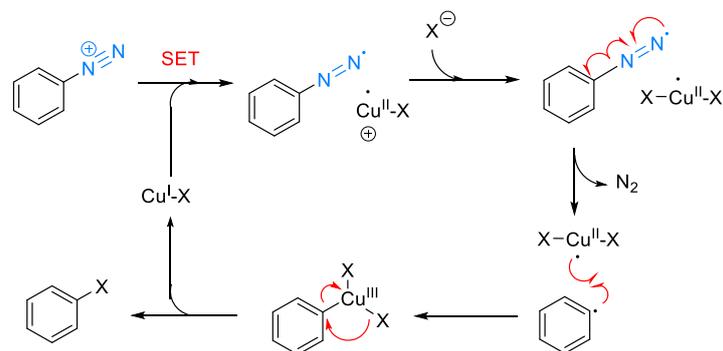


Figure 134 : Mécanisme général de la réaction de Sandmeyer catalysée par un halogénure de cuivre (I), dans le cas d'un intermédiaire organocuprate.

L'eau est fréquemment utilisée comme solvant, pour effectuer à la suite la formation du diazonium et la réaction de Sandmeyer.^[199] Il est également possible d'isoler le sel de diazonium, à l'aide, par exemple, des contre-ions tétrafluoroborate et de réaliser la réaction de Sandmeyer dans de nombreux solvants polaires, adaptés pour la dissolution des réactifs.

La catalyse au cuivre convient ainsi pour réaliser des réactions de chloration et de bromation. Elle permet aussi de former des benzonitriles en présence de cyanure de cuivre (I).^[199] Quant aux ions iodure, ils sont suffisamment réducteurs pour engager un électron et initier la réaction de Sandmeyer. Tout sel d'iodure convient donc pour réaliser une iodation et il n'est pas nécessaire d'utiliser de l'iodure de cuivre.^[202]

II.1.c) Extension des réactions apparentées à la réaction de Sandmeyer

Plusieurs réactions découlent de la réaction de Sandmeyer et permettent des substitutions par de nombreux autres nucléophiles. Le panel de ces réactions est illustré à la Figure 135. Tout d'abord, des réactions de formation de liaisons carbone-carbone ont été très tôt développées. La réaction de Gomberg-Bachmann est une réaction de couplage aryl-aryl entre un diazonium aromatique et un autre composé aromatique jouant le rôle de nucléophile en milieu basique (Figure 135.c).^[203] La réaction de Meerwein permet le couplage entre un diazonium aromatique et un alcène pauvre en électrons (Figure 135.d).^[204] Ces deux réactions sont présumées se produire avec un mécanisme radicalaire, comme la réaction de Sandmeyer.^[193]

Quarante ans après la découverte de Sandmeyer, Balz et Schiemann ont finalement réussi à effectuer une fluoration à partir d'un diazonium. Ils ont constaté que lors de leur décomposition à haute température, les tétrafluoroborates de diazonium mènent à la formation d'un dérivé de fluorobenzène, de trifluorure de bore et de diazote (Figure 135.e).^[195] La réaction est donc conduite au reflux de solvants présentant une température d'ébullition importante. Contrairement aux autres réactions dérivées de Sandmeyer, la réaction de Balz-Schiemann se produit suivant un mécanisme hétérolytique et aucun intermédiaire radicalaire n'a été identifié.^[205]

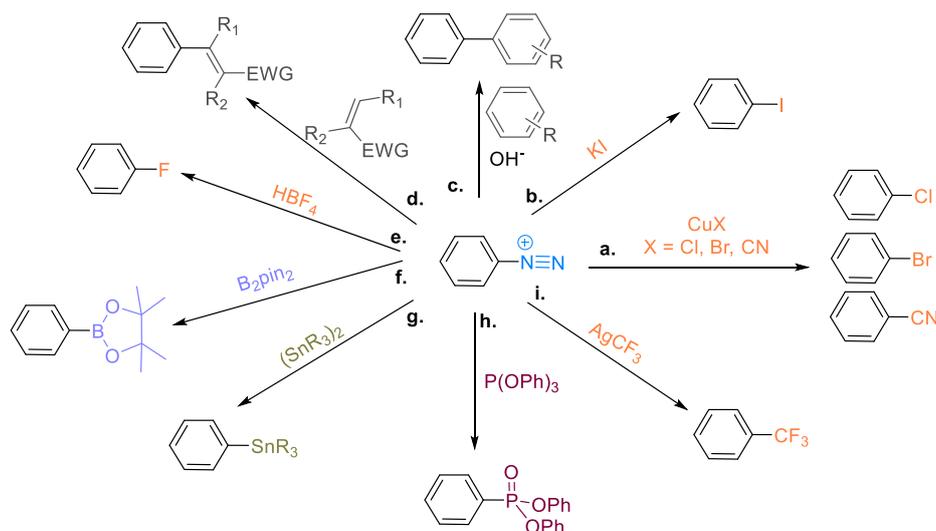


Figure 135 : Produits accessibles à partir d'un diazonium aromatique par réaction de Sandmeyer ou réaction apparentée. a) Réaction de Sandmeyer proprement dite. b) Iodation sans catalyse au cuivre. c) Réaction de Gomberg-Bachmann. d) Arylation de Meerwein. e) Réaction de Balz-Schiemann. f) Borylation. g) Stannylation. h) Phosphorylation. i) Trifluorométhylation.

De nouvelles réactions radicalaires sur les diazoniums aromatiques ont été développées dans les dix dernières années, en grande partie par l'équipe de Wang. Elles n'utilisent pas de cuivre ou de métal de transition, mais des espèces nucléophiles qui, comme l'iode, peuvent être impliquées dans des mécanismes radicalaires. Des réactions de borylation,^[206] de stannylation^[207] et de phosphorylation^[208] permettent d'étendre le panel de substrat réalisables par des réactions de type « Sandmeyer » (Figure 135.f-g-h).

Enfin, une dernière réaction qui a été récemment décrite est la trifluorométhylation de diazoniums aromatiques (Figure 135.i). Elle se produit en présence du complexe AgCF_3 et procède selon un mécanisme différent des autres réactions. Elle commence par une étape d'addition oxydante du diazonium sur l'argent puis termine par une étape d'élimination réductrice du trifluorométhylbenzène.^[209]

Ce sont en tout huit éléments différents qui peuvent se lier au carbone portant au départ le diazonium. La réaction de Sandmeyer est ainsi particulièrement adaptée pour étudier des effets liés à la présence d'hétéroéléments dans une structure.

II.2) Réactions de Sandmeyer sur les tri-azacryptophanes

Les tri-azacryptophanes de deuxième génération constituent, grâce à leurs fonctions anilines primaires, des plateformes synthétiques originales pour la préparation de cryptophanes contenant d'autres hétéroéléments. Parmi les réactions détaillées dans la sous-partie précédente, nous avons choisi d'essayer en premier la réaction de Sandmeyer. Les avantages de cette réaction sont la grande variabilité de structures accessibles et la substitution de l'atome d'azote en une seule étape. Nous avons choisi d'étudier l'halogénéation, car aucun cryptophane trihalogéné n'a été décrit à notre connaissance dans la littérature. Bien que des CTB avec trois atomes d'halogène liés aux cycles aromatiques aient déjà été synthétisés, l'obtention des cryptophanes par méthode *template*, certes envisageable, n'a jamais été poursuivie.^[66] La synthèse de cryptophanes halogénés par réaction de Sandmeyer présente l'avantage d'être réalisable à la fois sur les composés *syn* et *anti* et de contrôler la sélectivité. À l'inverse, la méthode *template* ne peut pas garantir l'obtention des deux diastéréomères *syn* ou *anti* et dans le cas où les deux sont formés simultanément, leur séparation peut constituer un verrou synthétique supplémentaire.

II.2.a) Synthèse et caractérisation de cryptophanes iodés

Parmi les halogénations, nous avons choisi d'étudier en premier la réaction d'iodation comme preuve de concept, car elle se réalise généralement avec de bons rendements et sans utiliser de catalyseur de cuivre. Nous avons réalisé les réactions sur les deux tri-azacryptophanes *anti-3* et *syn-4*, dont les schémas réactionnels sont présentés à la Figure 136. Dans l'eau, en présence de nitrite de sodium et d'acide chlorhydrique, la diazotisation est très rapide et se traduit par une dissolution de l'*anti-3* en quelques secondes et un net changement de couleur (jaune/orange) pour les deux diastéréomères. Après ajout de l'iodure de potassium et chauffage à 80 °C pendant 2 h, la purification des mélanges réactionnels par chromatographie sur gel de silice permet l'obtention des composés iodés. Les deux produits sont obtenus avec des rendements similaires : le tri-azacryptophane *anti-3* conduit au cryptophane iodé *anti-34* avec un rendement de 21% et le *syn-4* aboutit au cryptophane iodé *syn-35* avec 23% de rendement. Ces résultats modestes sont à pondérer par la présence de trois fonctions anilines à substituer et reviennent à des rendements de respectivement 59% et 61% par fonction.

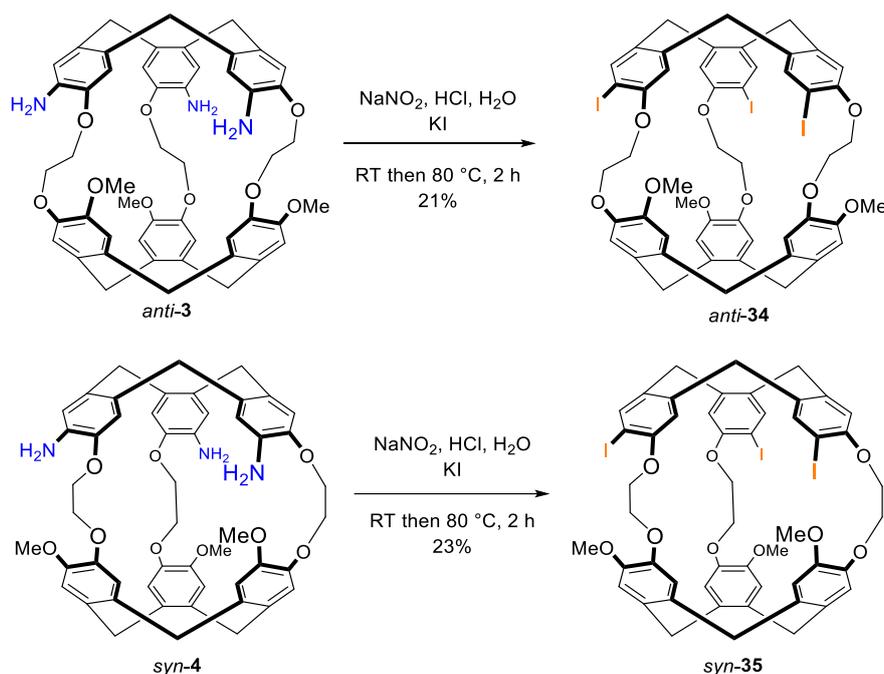


Figure 136 : Synthèse des cryptophanes iodés *anti-34* et *syn-35* par réaction de Sandmeyer sur les tri-azacryptophanes *anti-3* et *syn-4*.

Après purification, un seul conformère de symétrie C_3 est observé pour le *syn-35* mais deux conformères sont décelés pour l'*anti-34* en solution. Le spectre RMN du proton correspondant est montré à la Figure 137. Seule la région aromatique est décrite, la région aliphatique est difficile à décrypter à cause de la superposition de multiplets. La forme *out-out* de symétrie C_3 est largement majoritaire mais le composé est également obtenu sous sa forme implosée. Cette forme implosée, qui ne possède pas de symétrie C_3 est probablement de conformation *out-saddle*.^[103] Les douze signaux aromatiques sont distincts et certains protons se trouvent dans le cône de blindage d'autres cycles aromatiques et sont extrêmement blindés avec des signaux à 4,94 et 5,21 ppm. À l'inverse certains se retrouvent particulièrement déblindés jusqu'à 8,02 ppm. Le même type de signaux est observé avec le cryptophane hexa-acide en conformation *out-saddle* décrit par l'équipe de Berthault.^[103] Les énergies mises en jeu pour l'inversion de conformation d'un CTB ne permettent pas un échange entre ces deux formes à température ambiante. La forme implosée provient donc très probablement de l'étape de chauffage dans l'eau, où l'absence d'invité permet la formation de forme implosée. Pour déplacer l'équilibre en faveur du conformère *out-out*, nous avons chauffé une solution du cryptophane *anti-34* dans du chloroforme, qui joue le rôle d'invité. Au reflux de ce solvant, la température est suffisante pour réaliser l'inversion de conformation et la présence d'un invité favorise cette fois la forme *out-out*. Après 24 h de reflux, on observe la conversion totale du cryptophane *out-saddle* en cryptophane *out-out* (Figure 138).

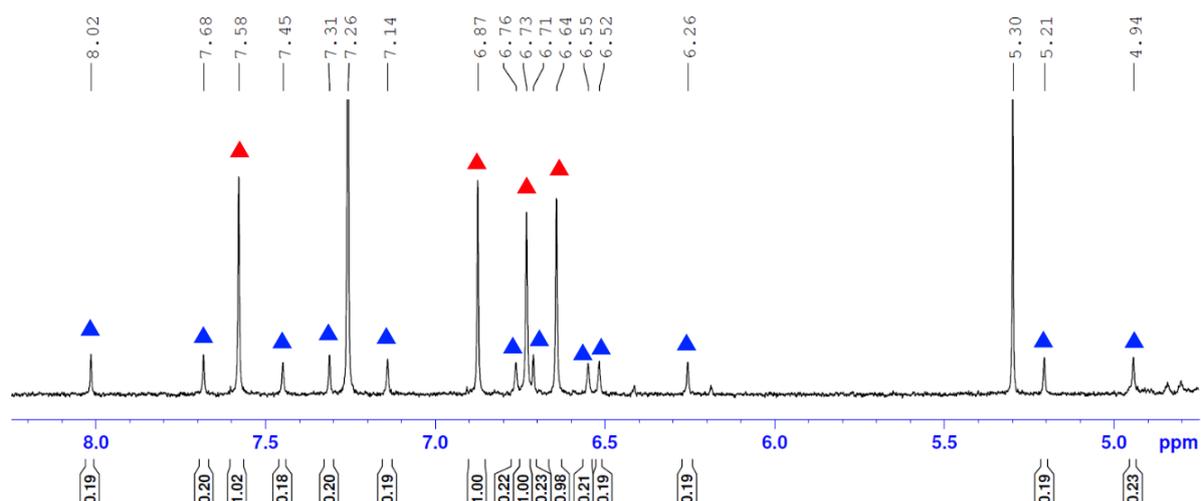


Figure 137 : Région aromatique du spectre RMN ¹H du cryptophane *anti*-**34** montrant un mélange de conformations out-out (triangles rouges) et out-saddle (triangles bleus) (CDCl₃, 400 MHz, 298 K).

Les cryptophanes iodés possèdent tous deux une bonne solubilité dans les solvants chlorés et les solvants organiques polaires. Leur purification est plus aisée que celle des tri-azacryptophanes, en raison de leur polarité plus faible et de l'absence de liaison hydrogène.

Les cryptophanes iodés *anti*-**34** et *syn*-**35** ont été caractérisés par RMN (¹H, ¹³C, COSY, HSQC, HMBC). Les spectres RMN bidimensionnels ont permis l'attribution complète des spectres RMN proton et carbone. Les spectres RMN ¹H sont présentés à la Figure 138 et à la Figure 139. Les déplacements chimiques sont proches de ceux des tri-azacryptophanes, mis à part les protons aromatiques proches de l'iode qui apparaissent à 7,58 ppm pour l'*anti*-**34** et 7,61 ppm pour le *syn*-**35**. L'autre différence vient des protons méthyléniques du CTB iodé, qui sont très proches de ceux du CTB oxygéné.

Des signaux caractéristiques du carbone adjacent de l'iode sont également notés à 87,2 ppm pour l'*anti* et 87,8 ppm pour le *syn*, ce qui est particulièrement blindé pour des atomes de carbone aromatiques. Ces données RMN, ainsi que la spectrométrie de masse attestent sans ambiguïté la structure des cryptophanes *anti*-**34** et *syn*-**35**.

Les cryptophanes iodés ont été obtenus en faible quantité (de l'ordre de 20 mg pour chaque composé) et n'ont été utilisés que pour une étude d'encapsulation du xénon. Ils constituent toutefois une preuve de concept très intéressante pour la réaction de Sandmeyer sur des cryptophanes, avec des rendements qui restent toutefois modestes.

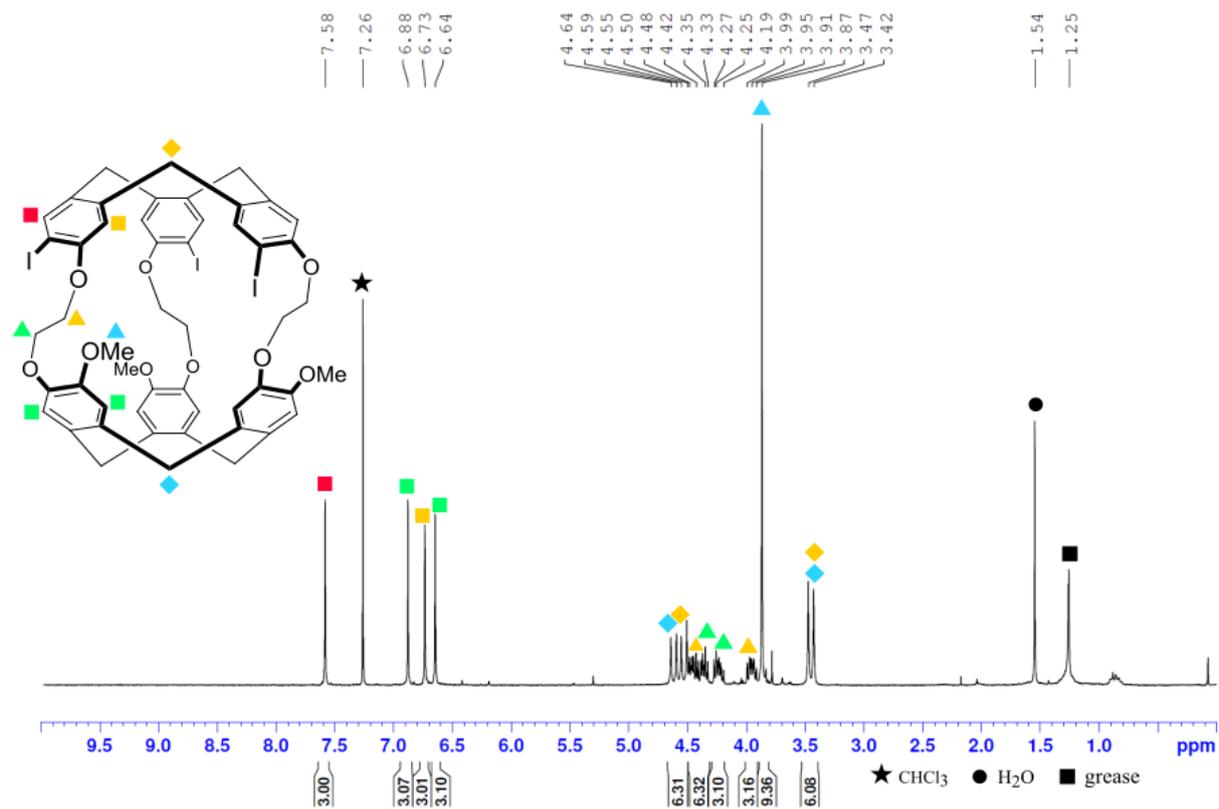


Figure 138 : Spectre RMN ^1H du cryptophane iodé *anti*-**34** (CDCl_3 , 400 MHz, 298 K) avec attribution complète.

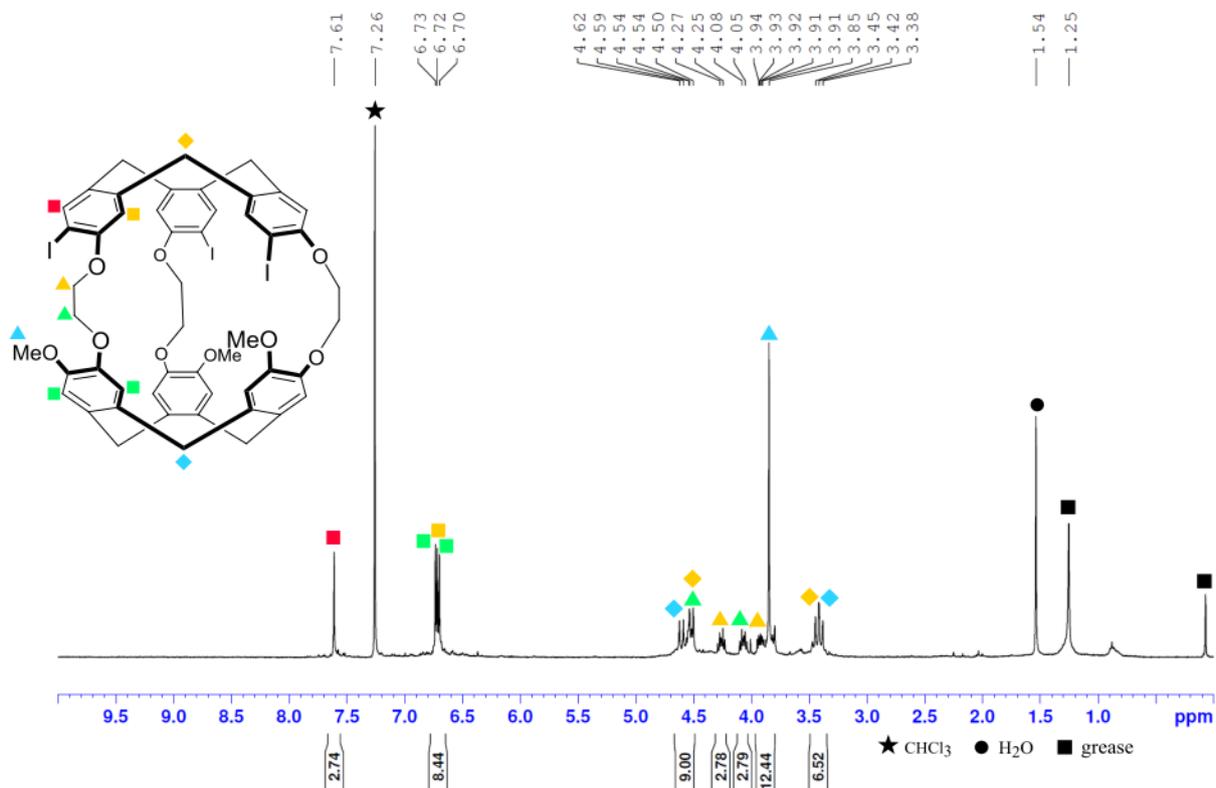


Figure 139 : Spectre RMN ^1H du cryptophane iodé *syn*-**35** (CDCl_3 , 400 MHz, 298 K) avec attribution complète.

II.2.b) Tentative de synthèse de cryptophanes fluorés

Après le succès de la synthèse des cryptophanes iodés, nous nous sommes tournés vers la synthèse de cryptophanes fluorés par la réaction de Balz-Schiemann. Le groupement fluor est électroattracteur par son fort effet inductif attracteur qui domine sur l'effet mésomère donneur et appauvrit suffisamment le cycle aromatique pour limiter les réactions de Friedel-Crafts. La synthèse d'un dérivé de CTB fluoré n'a donc jamais été rapportée dans la littérature et la réaction de Balz-Schiemann est une opportunité très intéressante pour la synthèse de cryptophanes fluorés. Les cryptophanes fluorés pourraient constituer des sondes bimodales pour une détection simultanée par RMN des noyaux ^{129}Xe et ^{19}F et constitueraient de ce fait une sonde inédite. Les schémas réactionnels sont présentés à la Figure 140.

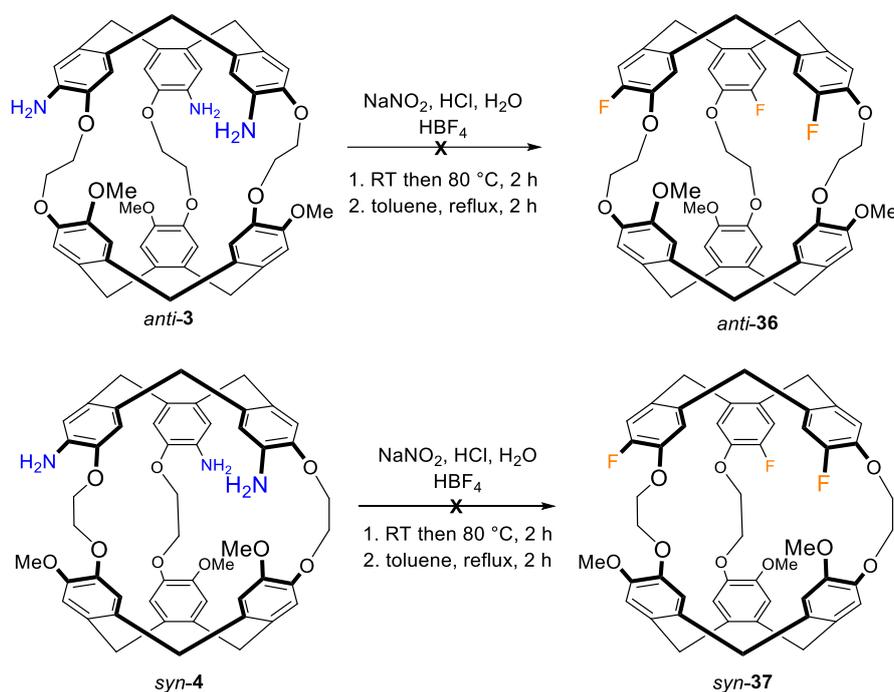


Figure 140 : Schéma des tentatives de synthèse de cryptophanes fluorés.

Pour réaliser la réaction de Balz-Schiemann sur les tri-azacryptophanes *anti-3* et *syn-4*, nous avons tout d'abord réalisé la diazotisation, de la même façon que pour la réaction d'iodation. Aux chlorures de diazonium obtenus *in situ*, a été ajouté de l'acide tétrafluoroborique pour former les tétrafluoroborates de diazonium. Nous n'avons dans un premier temps pas cherché à les isoler et nous avons chauffé le mélange réactionnel aqueux au reflux de l'eau pendant 2 h. Les composés obtenus, issus des cryptophanes *anti-3* et *syn-4* sont tous deux insolubles dans tous les solvants testés (DMSO, solvants chlorés et eau). Il pourrait s'agir potentiellement des tétrafluoroborates de diazonium n'ayant pas réagi, mais leur insolubilité a empêché de réaliser leur caractérisation. Nous avons donc retenté la réaction en les suspendant dans du toluène porté à reflux, pendant deux heures, mais nous avons obtenu dans les deux cas des composés à nouveau insolubles. Nous n'avons pas poursuivi l'investigation sur cette réaction.

Plusieurs facteurs pourraient expliquer l'échec de cette réaction. Si les composés insolubles identifiés sont bien les tétrafluoroborates de diazonium, leur trop grande insolubilité ou leur stabilité pourraient expliquer l'absence de réaction. Une autre possibilité est que l'acide tétrafluoroborique utilisé soit de mauvaise qualité et ait mené à l'obtention d'autres produits.

Par manque de temps et de substrats disponibles, nous n'avons pas essayé d'autres réactions de type Sandmeyer sur les tri-azacryptophanes *anti-3* et *syn-4*. Toutefois, ces réactions pourraient constituer un champ d'investigations intéressant pour accéder à de nouveaux cryptophanes *syn* et *anti* de symétrie C_3 avec des substituants plus variés sur leurs sites aromatiques.

III) Étude de l'encapsulation du xénon par les tri-azacryptophanes de deuxième génération et les cryptophanes iodés

Les propriétés d'encapsulation inhabituelles du xénon par des tri-azacryptophanes de première génération nous ont conduit à étudier ce même processus de complexation avec les six cryptophanes présentés dans ce chapitre. Les études ont été menées en collaboration avec l'équipe de Patrick Berthault au CEA Saclay.

III.1) Reconnaissance du xénon par les tri-azacryptophanes de deuxième génération

Les cryptophanes *anti-3* et *syn-4* ont été étudiés par RMN du ^{129}Xe hyperpolarisé. Leurs spectres dans le TCE- d_2 sont montrés à la Figure 141. Les deux tri-azacryptophanes encapsulent le xénon avec une cinétique d'échange lente du xénon pour le cryptophane *anti* comme pour le *syn*. Le signal du xénon encapsulé est à 88,6 ppm pour l'isomère *syn* et à 47,9 ppm pour l'*anti*.

Au vu de ces résultats, on peut constater que la présence de fonctions anilines induit aussi un échange lent pour le cryptophane *syn*. Ces résultats semblent confirmer l'hypothèse selon laquelle la présence de groupements azotés sur les noyaux aromatiques induit des propriétés des complexes xénon@cryptophane qui sont différentes de celles observées avec les cryptophanes oxygénés. Cette diminution de la cinétique d'échange *in-out* du xénon peut s'expliquer également par la présence de *clusters* d'eau autour du cryptophane *syn-4*, agencés autour des fonctions anilines par liaisons hydrogène. Ceux-ci ne sont toutefois pas observés sur le spectre proton du *syn-4* dans CDCl_3 , mais nous n'avons pas réalisé d'investigations supplémentaires dans le TCE- d_2 . Le déplacement chimique du xénon encapsulé pour le *syn-4* est notablement plus élevé que pour son équivalent de première génération *syn-2*.

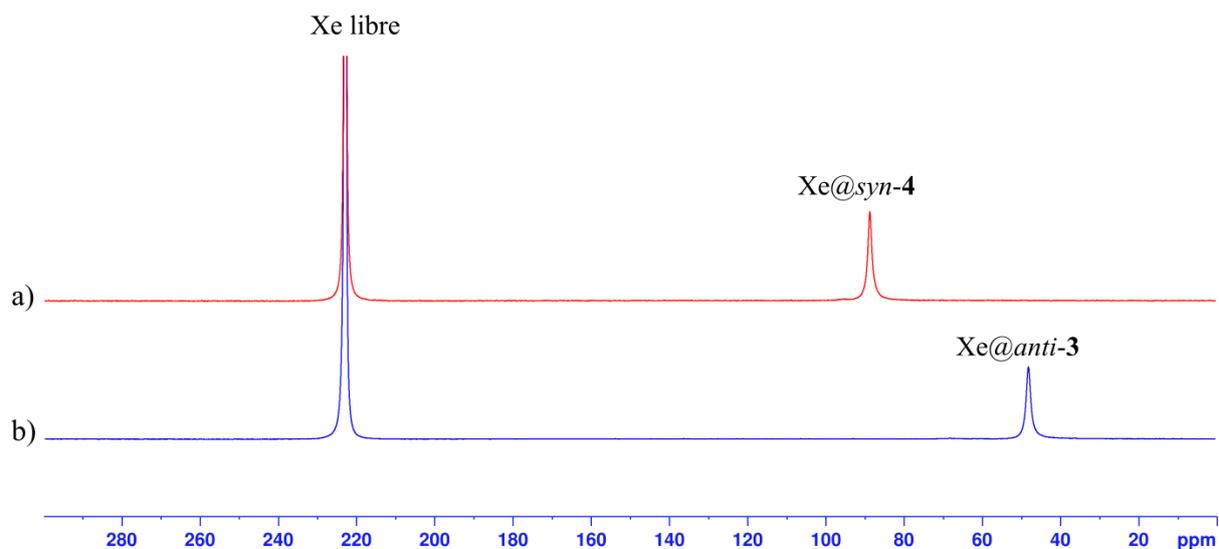


Figure 141 : Spectres RMN du ^{129}Xe hyperpolarisé des complexes Xe@tri-azacryptophanes dans le TCE- d_2 (11,7 T, 293 K). a) Spectre de Xe@*syn-4*. b) Spectre de Xe@*anti-3*.

III.2) Effet des fonctions anilides sur les propriétés d'encapsulation du xénon

L'étude des propriétés d'encapsulation du xénon par les cryptophanes trianilide *anti-28* et *syn-29* permet de constater si les comportements observés sur les tri-azacryptophanes sont également visibles sur des cryptophanes azotés possédant d'autres fonctions. Les spectres ^{129}Xe de ces deux composés sont présentés à la Figure 142. Les deux composés encapsulent le xénon avec un échange lent, la présence de groupements acétyles ne semble pas induire de changement drastique des propriétés d'encapsulation. Les trois cryptophanes *syn* azotés étudiés présentent ainsi tous un échange lent du xénon, ce qui montre que la présence d'atomes d'azote est déterminante pour réduire la cinétique d'échange.

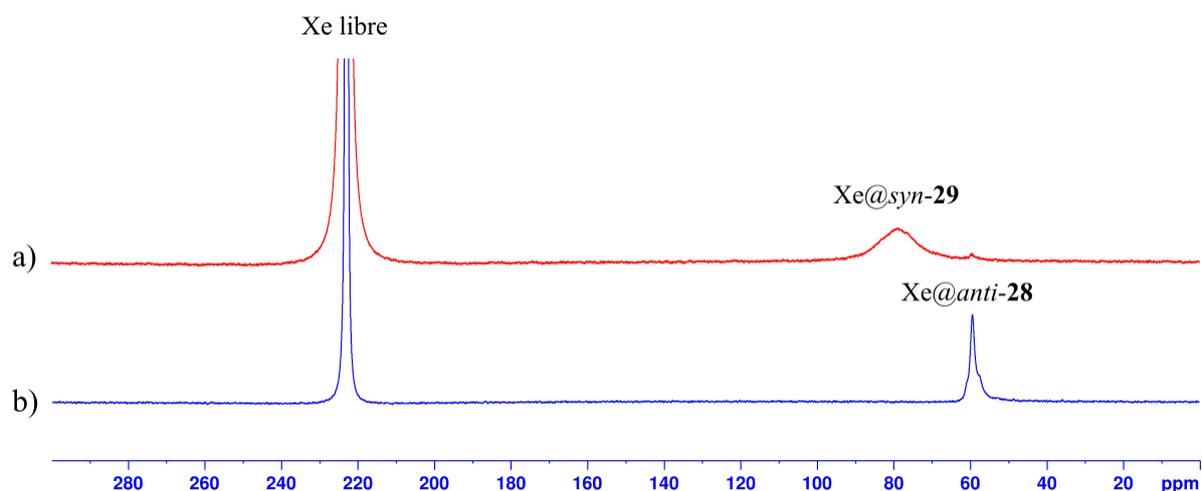


Figure 142 : Spectres RMN du ^{129}Xe hyperpolarisé des complexes Xe@cryptophane trianilide dans le TCE- d_2 (11,7 T, 293 K). a) Spectre de Xe@*syn-29*. b) Spectre de Xe@*anti-28*.

La présence de *clusters* d'eau autour du composé *syn-29* n'a pas été vérifiée, mais sa présence est probable, les groupements anilides et anilines permettant des arrangements

similaires par liaisons hydrogène. Une autre explication peut provenir de la formation de liaisons hydrogène intramoléculaires, mises en évidence par RMN du proton et qui réduiraient la taille des portails du cryptophane. L'introduction de groupements acétyles provoque tout de même quelques effets modérés. Dans le cas du *syn-29*, l'échange est nettement accéléré, comme en témoigne le signal très évasé. À 78,6 ppm contre 88,6 ppm pour le *syn-4*, il est blindé de 10,0 ppm par rapport à son équivalent déprotégé. L'effet est opposé pour l'isomère *anti-28*, qui montre un signal plus déblindé que son équivalent *anti-3* avec 59,3 ppm contre 47,9 ppm. Toutefois, ces variations de déplacement chimique opposées ne permettent pas de conclure sur une tendance nette.

III.3) Complexation du xénon par les cryptophanes iodés

Les spectres RMN du xénon hyperpolarisé des cryptophanes iodés *anti-34* et *syn-35* ont été réalisés dans le TCE- d_2 et sont présentés à la Figure 143. Ils forment des complexes Xe@cryptophanes aux propriétés très proches de leurs équivalents oxygénés, les cryptophanes -A et -B. Pour l'*anti-34*, le xénon est en échange lent avec un signal du xénon encapsulé situé à 72,7 ppm soit seulement quelques ppm de différence avec le cryptophane-A. Dans le cas de l'isomère *syn-35*, aucun signal n'apparaît pour le xénon encapsulé. Le pic du xénon en solution est particulièrement large, ce qui prouve que le xénon est bien encapsulé mais avec un échange rapide.

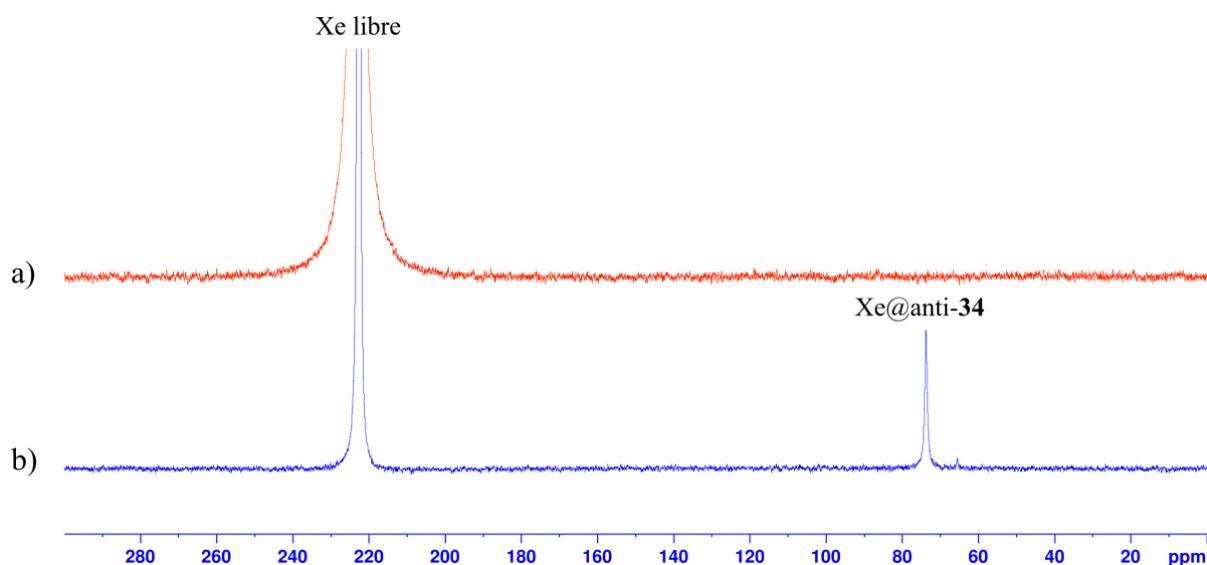


Figure 143 : Spectres RMN du ^{129}Xe hyperpolarisé des complexes Xe@cryptophanes iodés dans le TCE- d_2 (11,7 T, 293 K). a) Spectre de Xe@*syn-35*. b) Spectre de Xe@*anti-34*.

Le remplacement de trois groupements méthoxy par trois atomes d'iode a ainsi très peu d'effet sur les propriétés d'encapsulation du xénon. Cette étude souligne d'autant plus la spécificité des propriétés des cryptophanes azotés et montre que l'introduction d'autres hétéroéléments peut avoir un effet bien plus limité sur les vitesses d'échanges et les déplacements chimiques du xénon.

IV) Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons décrit la synthèse et les propriétés de réactivité et d'encapsulation d'une deuxième génération de tri-azacryptophanes, possédant des fonctions anilines primaires. La synthèse est plus directe et se fait avec de meilleurs rendements que celle des tri-azacryptophanes de première génération. La synthèse des tri-azacryptophanes de deuxième génération peut être étendue à des cryptophanes amphotères ou hydrosolubles.

La réactivité des anilines primaires permet d'utiliser les tri-azacryptophanes pour la synthèse de cryptophanes possédant d'autres hétéroéléments. La synthèse de deux cryptophanes iodés par des réactions de Sandmeyer constitue ici une preuve de concept intéressante où les tri-azacryptophanes peuvent être utilisés comme de nouvelles plateformes moléculaires pour accéder à de nouvelles familles de cryptophanes. Cette réactivité mériterait de plus amples investigations, car l'étude de l'influence d'hétéroéléments sur les propriétés des cryptophanes pourrait être ainsi largement élargie.

L'encapsulation du xénon par les tri-azacryptophanes de deuxième génération et de leurs dérivés trianilides présente la même particularité que pour les tri-azacryptophanes de première génération : l'isomère *syn* encapsule le xénon avec un échange lent, ce qui semble être une signature des cryptophanes possédant des atomes d'azote. Les cryptophanes iodés présentent quant-à-eux des propriétés bien plus proches de leurs analogues oxygénés vis-à-vis de l'encapsulation du xénon.

Nous disposons maintenant de cryptophanes azotés disponibles en quantité suffisante pour tenter de les fonctionnaliser, notamment dans le but d'en réaliser des versions hydrosolubles. Cela nous permettrait d'obtenir un premier modèle en milieu aqueux, où la cinétique d'échange devrait être encore réduite.

Nous nous orientons ainsi premièrement vers la synthèse de dérivés comportant des groupements phénols, pour obtenir des composés amphotères, dont la synthèse n'a pour le moment jamais été réalisée. De tels composés devraient être hydrosolubles sur une grande gamme de pH. Deuxièmement, nous souhaitons étudier des cryptophanes possédant des groupements hydrosolubilisants pour une étude en milieu aqueux à tout pH. Ces investigations, qui constituent la prochaine étape vers le développement de biosondes pour l'IRM font l'objet du prochain chapitre.

**CHAPITRE IV : SYNTHÈSE ET
PROPRIÉTÉS D'ENCAPSULATION
D'UN TRI-AZACRYPTOPHANE
AMPHOTÈRE**

I) Synthèse de tri-azacryptophanes hydrosolubles et amphotères

I.1) Objectifs de synthèse

Les tri-azacryptophanes de deuxième génération s'obtiennent à grande échelle et présentent des propriétés d'encapsulation intéressantes en milieu organique. Toutefois, leur hydrosolubilité est trop faible pour pouvoir étudier leurs propriétés en solution aqueuse. Nous avons donc travaillé sur la synthèse de dérivés hydrosolubles de ces cryptophanes et deux catégories de cibles ont été considérées, qui sont illustrées à la Figure 144. La première est une paire de tri-azacryptophanes possédant trois fonctions PEG. Celle-ci permettrait de viser une hydrosolubilité à tout pH et d'observer dans l'eau les changements de propriétés de complexation liés à la protonation des anilines. La deuxième est une paire de cryptophanes amphotères avec une protonation possible de trois fonctions anilines à pH faible et une déprotonation possible de trois fonctions phénols en milieu basique. Une étude complète en pH de ces cryptophanes amphotères peut se faire dans un solvant organique et éventuellement en milieu aqueux. En effet, de tels composés sont très probablement hydrosolubles en milieu basique, mais risquent toutefois de précipiter en milieu neutre ou acide.

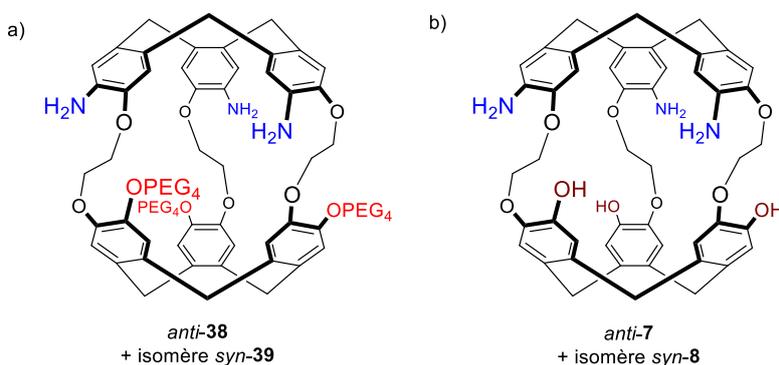


Figure 144 : Cibles synthétiques étudiées dans ce chapitre. a) Tri-azacryptophanes possédant des groupements PEG hydrosolubilisants. b) Tri-azacryptophanes amphotères possédant des fonctions phénols.

I.2) Synthèse de tri-azacryptophanes possédant des groupements polyéthylenglycols hydrosolubilisants

I.2.a) Analyse rétrosynthétique

Pour réaliser la synthèse de ces tri-azacryptophanes possédant des groupements PEG hydrosolubilisants, nous avons choisi de reprendre la synthèse par méthode *template* utilisée pour former des tri-azacryptophanes de deuxième génération. Le dérivé **32** contenant des groupements méthoxy est remplacé par le composé **41** qui contient des chaînes PEG (Figure 145). La synthèse démarre donc du CTB **31** décrit au chapitre précédent et sur du dérivé d'alcool vanillique **41**. Nous avons décidé de travailler sur des groupements PEG₄ monodisperses qui

sont disponibles à un coût et à des quantités raisonnables. Cela permet d'éviter l'utilisation de PEG polydisperses, qui rendent les caractérisations plus difficiles.

La synthèse d'un analogue de **41** avec des groupements PEG₁₁ polydisperses a été décrite par l'équipe de Rousseau avec quatre étapes de synthèse à partir du 3,4-dihydroxybenzaldéhyde. Ces conditions réactionnelles peuvent être réutilisées pour l'obtention de **41**.^[117] La principale difficulté de cette synthèse provient donc de la cyclisation du cryptophane et des séparations et purifications qui s'ensuivent.

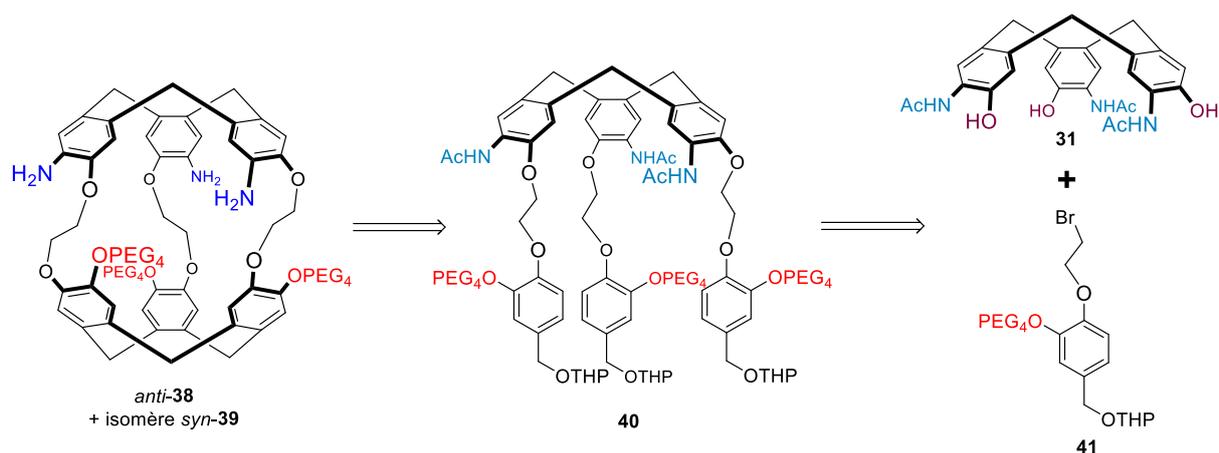


Figure 145 : Analyse rétrosynthétique pour l'obtention des tri-azacryptophanes avec groupements hydrosolubilisants *anti-38* et *syn-39*.

I.2.b) Synthèse du précurseur *template* **40**

La première étape de synthèse est la formation du dérivé d'alcool vanillique **41**, similaire à la synthèse développée par Rousseau pour l'équivalent PEG₁₁.^[117] Celle-ci, décrite à la Figure 146, commence par deux fonctionnalisations successives sur les deux fonctions phénols du 3-4-dihydroxybenzaldéhyde **42**. La première est une substitution nucléophile régiosélective sur le dérivé tosylé du PEG₄ monométhoxylé **43**. L'utilisation d'une base forte comme l'hydruure de sodium permet la déprotonation simultanée des deux phénolates. La réaction a alors lieu sélectivement sur le phénolate le plus nucléophile en méta de l'aldéhyde et conduit à la formation du composé « pegylé » **44** avec un bon rendement de 75%. La seconde réaction de substitution permet d'introduire les deux carbones de la future chaîne pontante avec du dibromoéthane et mène à la formation du composé **45**. Le rendement de cette deuxième alkylation est de 54%. Cette valeur modeste peut s'expliquer par la possibilité de formation du produit dialkylé.

Les deux dernières étapes consistent en la réduction de l'aldéhyde en alcool et sa protection par un groupement THP. La première réaction, qui est effectuée avec le tétrahydruroborate de sodium dans un mélange méthanol/THF, permet l'obtention de l'alcool **46** avec un rendement élevé. La protection par un groupement THP, se réalise enfin avec un rendement quasiment quantitatif et permet l'obtention du composé **41** à l'échelle de plusieurs grammes.

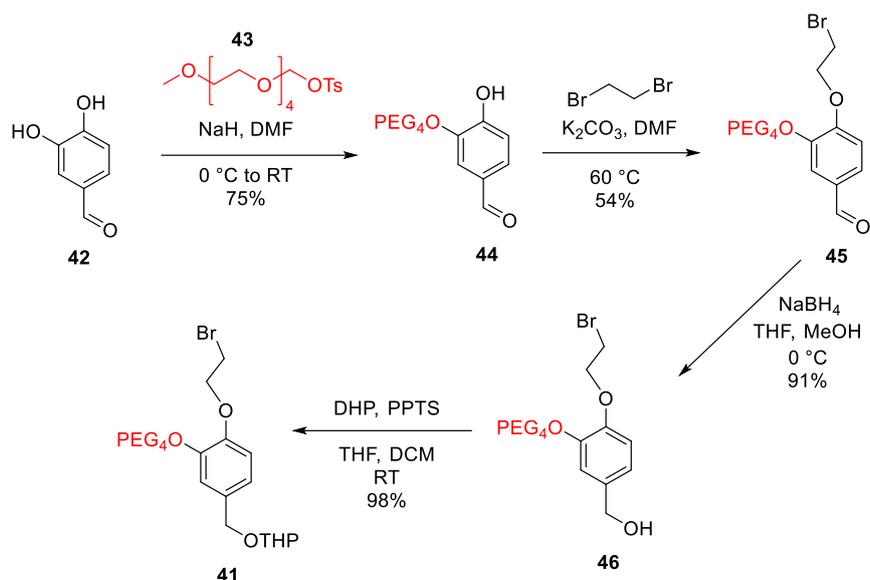


Figure 146 : Synthèse du composé **41** à partir de 3,4-dihydroxybenzaldéhyde **42**.

Pour former le précurseur *template* **40**, il reste à réaliser la substitution nucléophile entre le CTB **31** et le dérivé d'alcool vanillique **41**. Le schéma de cette dernière étape est présenté à la Figure 147. Cette réaction est accomplie dans le DMF à 60 °C en présence de carbonate de potassium. Le précurseur *template* **40** peut être purifié par colonne de chromatographie avec un éluant très polaire (DCM/méthanol (95:5 v/v)) et est ainsi obtenu avec un rendement correct de 68%. Le CTB **40** est effectivement hydrosoluble, ce qui suggère que les cryptophanes possédant trois chaînes PEG₄ le seront aussi.

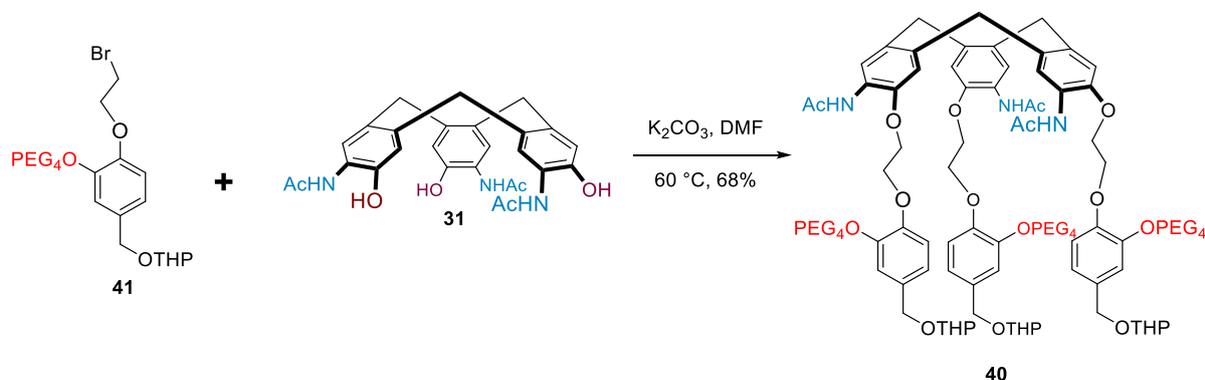


Figure 147 : Synthèse du précurseur *template* **40** à partir du CTB **31** et du composé **41**.

I.2.c) Tentatives d'obtention de tri-azacryptophanes hydrosolubles

Pour réaliser la cyclisation du précurseur *template* **40** en cryptophanes *anti*-**38** et *syn*-**39**, illustrée à la Figure 148, nous avons essayé différentes conditions de cyclisation. Tout d'abord, nous avons tenté l'addition lente dans un mélange acide acétique/acide perchlorique. L'inconvénient de cette méthode est la nécessité de réaliser l'extraction du cryptophane du milieu réactionnel. Toutefois, malgré la présence des groupements PEG, un cryptophane est tout de même détecté en phase organique par spectrométrie de masse. Le ou les cryptophanes obtenus ne sont toutefois pas purifiables par chromatographie sur silice, car ils nécessitent un

éluant trop polaire qui ne les sépare pas des impuretés. L'éluant sur CCM révèle la présence d'au moins deux produits majoritaires que nous supposons être les deux cryptophanes, mais les analyses RMN prouvent aussi la présence d'autres composés présentant des signaux proches, qui peuvent notamment être des oligomères. Nous avons donc essayé de purifier les cryptophanes sur phase inverse C₁₈ en éluant avec le mélange eau/acétonitrile (1:1 v/v). Cependant, cela ne permet pas de séparer les différents constituants du mélange.

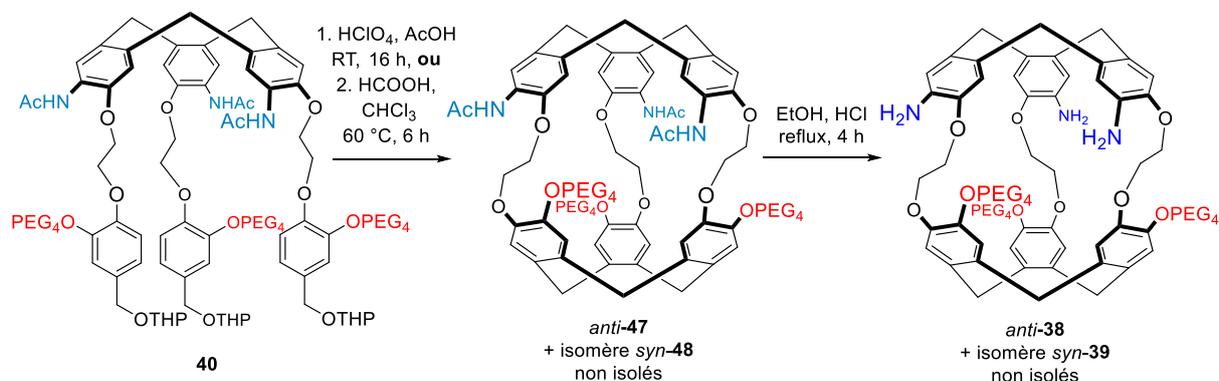


Figure 148 : Tentative de synthèse des tri-azacryptophanes possédant des fonctions PEG, *anti-38* et *syn-39*.

Devant l'échec de la purification du mélange réactionnel formé dans l'acide perchlorique, la réaction de cyclisation a également été tentée dans le mélange acide formique/chloroforme. Deux cryptophanes sont également identifiés, par spectrométrie de masse et par chromatographie sur couche mince. Les mêmes problèmes se posent donc pour la purification.

Une dernière tentative a été réalisée en tentant la déprotection des anilines sur les bruts réactionnels des deux réactions de cyclisation. En effet, les cryptophanes anilines ont des propriétés d'éluant différentes que leurs équivalents anilides ; l'*anti-3* et le *syn-4* présentés au chapitre précédent sont purifiés à l'aide d'éluants moins polaires que les cryptophanes trianilides *anti-28* et *syn-29*. Les bruts réactionnels comportant des cryptophanes trianilides « pegylés » ont été dissous dans un mélange éthanol/HCl (37%) aqueux (1:1 v/v) et chauffés à reflux pendant quatre heures, afin de déprotéger les fonctions anilines. Les tri-azacryptophanes *anti-38* ou *syn-39* ont été détectés par spectrométrie de masse, mais nous n'avons à nouveau pas pu trouver de conditions d'éluant pour les séparer, que ce soit sur colonne de silice ou sur phase inverse C₁₈.

Nous n'avons pas poursuivi cette voie de synthèse, suite à la trop grande difficulté de purification des cryptophanes « pegylés ». Ces difficultés pourraient être évitées en démarrant les synthèses à partir des composés *anti-28* et *syn-29*. Bien qu'une telle synthèse requiert un nombre total d'étapes plus important, cette approche ne nécessite pas d'effectuer la séparation de plusieurs espèces « pegylées ».

I.3) Synthèse de tri-azacryptophanes amphotères

I.3.a) Analyse rétrosynthétique

La synthèse de cryptophanes possédant des fonctions phénols est rendue difficile en raison de leur polarité élevée et de leur faible solubilité dans les solvants organiques. La présence de plusieurs fonctions phénols empêche ces produits d'éluer sur gel de silice, excepté en présence de solvants très polaires comme le DMF.^[121] L'agent utilisé pour la déméthoxylation des cryptophanes est le diphénylphosphure de lithium, qui possède une bien meilleure sélectivité que le tribromure de bore et laisse les fonctions éthers des chaînes pontantes intactes. Ce réactif, utilisé en excès, génère des dérivés de phosphines, qui contribuent à rendre la purification des cryptophanes difficile. Parmi les techniques de purification décrites sur les cryptophanes hexaphénols, la protection des fonctions phénols par des groupements acétates permet de purifier plus facilement le cryptophane transformé sur silice. Dans un second temps, la saponification des groupements acétates permet de récupérer le cryptophane hexaphénol pur.^[95]

Ces considérations sont prises en compte dans notre raisonnement rétrosynthétique présenté à la Figure 149. Nous décidons donc de partir des cryptophanes trianilildes *anti-28* ou *syn-29*, pour réaliser la déméthoxylation. Le composé triphénol obtenu peut alors être protégé par des groupements acétates pour obtenir un cryptophane dont les propriétés permettent la purification sur silice. Les acétates protégeant les phénols et ceux protégeant les anilines peuvent alors être clivés simultanément dans une dernière étape.

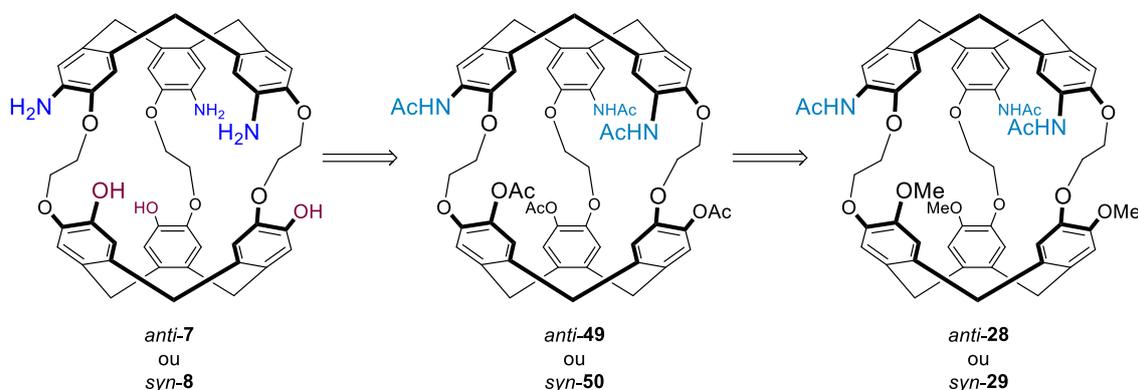


Figure 149 : Analyse rétrosynthétique pour la synthèse de cryptophanes amphotères *anti-7* et *syn-8*.

I.3.b) Synthèse du tri-azacryptophane amphotère *anti-7*

Nous avons étudié en premier lieu la synthèse du cryptophane amphotère *anti-7*, en raison des plus grandes quantités du cryptophane trianililde *anti-28*, dont nous disposons. La synthèse de ce produit est illustrée à la Figure 150. La première réaction de déméthoxylation par le diphénylphosphure de lithium est très sensible à la présence d'eau. Ce réactif est généré dans le THF anhydre par échange halogène-métal entre de la chlorodiphénylphosphine et du lithium métallique. Le réactif obtenu est alors introduit en large excès, car trois équivalents réagissent avec les protons des amides et trois autres sont nécessaires pour réaliser la déméthoxylation sur chaque site. Comme attendu, le cryptophane triphénol *anti-51* obtenu est

difficile à séparer des dérivés de phosphines présents en grande quantité dans le milieu réactionnel. Nous avons toutefois pu l'isoler à l'échelle du milligramme par chromatographie sur gel de silice, avec comme éluant un mélange DCM/DMF (9:1 v/v). Cette purification n'est toutefois pas possible à grande échelle, d'où la nécessité de passer par une étape d'acétylation en vue d'obtenir le produit final.

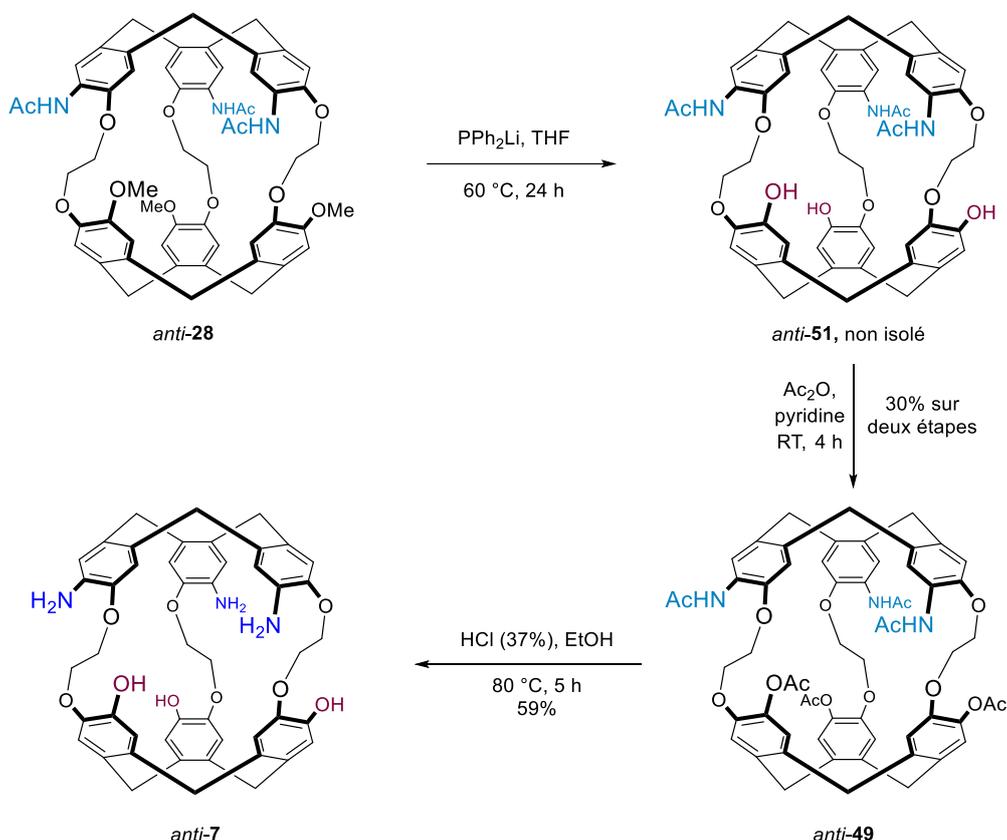


Figure 150 : Synthèse du tri-azacryptophane amphotère *anti-7* à partir du cryptophane trianilide *anti-28*.

La triacétylation est ensuite réalisée dans la pyridine en présence d'anhydride acétique. Elle mène au produit *anti-49* qui peut effectivement être purifié sur colonne de silice avec un éluant moins polaire que son précurseur (DCM/acétone (7:3 v/v)). Il est obtenu avec un rendement de 30% sur les deux étapes, en partie dû aux pertes lors des étapes de traitement et de purification. Le spectre RMN du proton du composé *anti-49* est donné à la Figure 151.

La dernière étape consiste en la déprotection simultanée des six groupements acétates. Le mélange éthanol/HCl (37%) aqueux utilisé pour les déprotections d'acétanilides décrites dans les précédents chapitres est choisi. Le solvant est moins concentré en acide (9:1 v/v) et le mélange réactionnel chauffé à la température plus modérée de $80\text{ }^\circ\text{C}$, pour limiter les dégradations. Après cinq heures de chauffage, le cryptophane amphotère *anti-7* est facilement isolé après de simples lavages par de l'éther diéthylique et du dichlorométhane. Il est obtenu avec un rendement satisfaisant de 59%. Cette réaction a permis d'obtenir en tout 100 mg du cryptophane amphotère *anti-7*, ce qui est suffisant pour une caractérisation complète et plusieurs expériences hôte-invité avec le xénon et les cations de métaux lourds. Le cryptophane

amphotère *anti-7* présente une bonne solubilité dans l'eau en milieu basique (pH = 13) ainsi que dans quelques solvants organiques très polaires, comme le DMSO et le DMF. Il n'est cependant pas soluble dans les solvants chlorés.

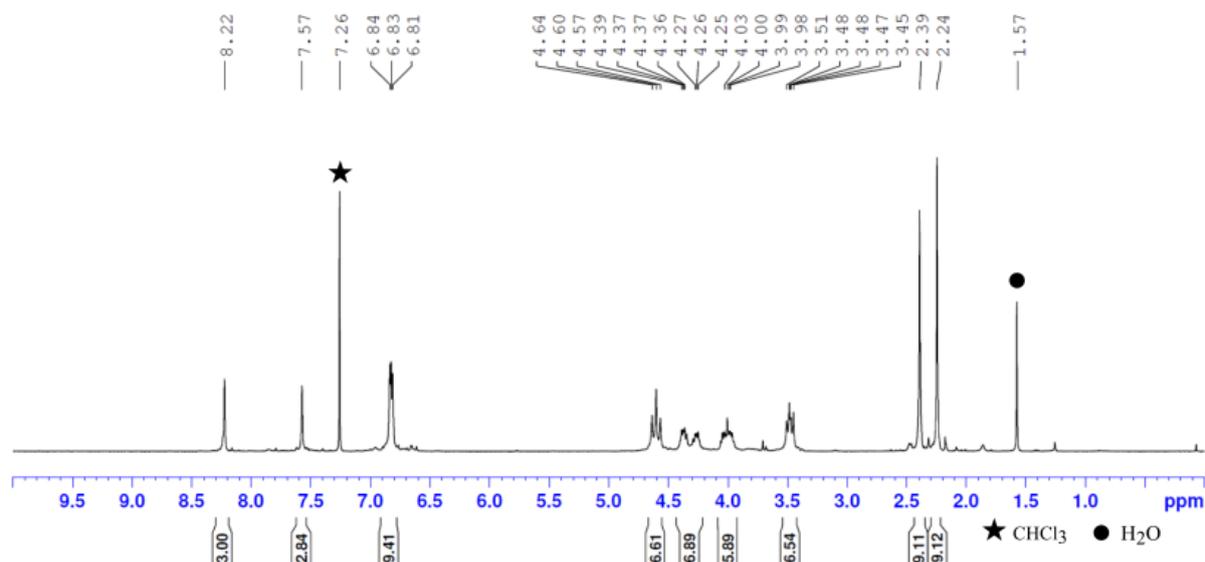


Figure 151 : Spectre RMN ^1H du cryptophane hexaacétate *anti-49* dans CDCl_3 (400 MHz, 298 K).

I.3.c) Caractérisations du cryptophane amphotère *anti-7*

Le tri-azacryptophane amphotère *anti-7* a été caractérisé dans deux conditions différentes. Tout d'abord, dans le $\text{DMSO-}d_6$, des échanges entre plusieurs formes acido-basiques sont observées ce qui nuit à la clarté du spectre. Le spectre RMN ^1H présenté à la Figure 152 est donc obtenu dans le $\text{DMSO-}d_6$ acidifié par du TFA, où seule la forme totalement protonée est présente. La pureté du produit est satisfaisante, le principal signal non attribué, à 3,7 ppm, peut venir d'une forme implosée du cryptophane (non visible sur ce spectre mais identifiée sur le brut réactionnel). Le spectre de l'*anti-7* est assez simple et seuls trois types de signaux sont présents : les aromatiques de 6,98 ppm à 6,69 ppm, les protons des chaînes latérales à 4,38 ppm et 4,13 ppm et les protons des chaînes méthyléniques pour les autres signaux.

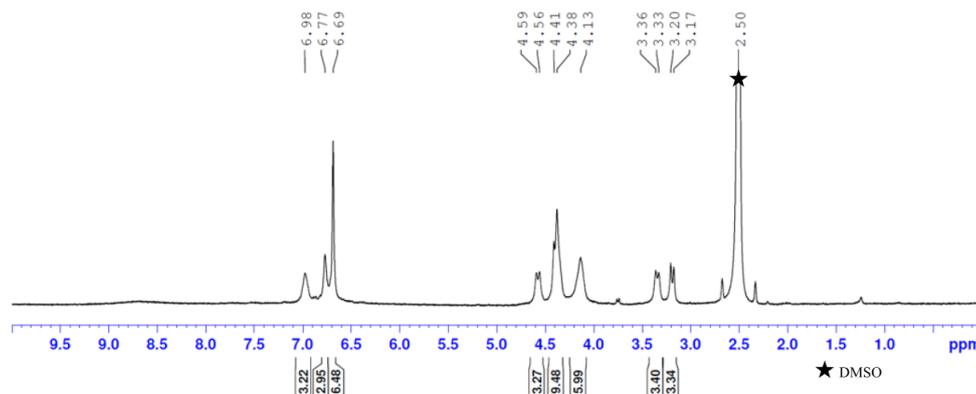


Figure 152 : Spectre RMN ^1H du cryptophane amphotère *anti-7* dans le $\text{DMSO-}d_6$ en présence d'un excès de TFA (400 MHz, 298 K).

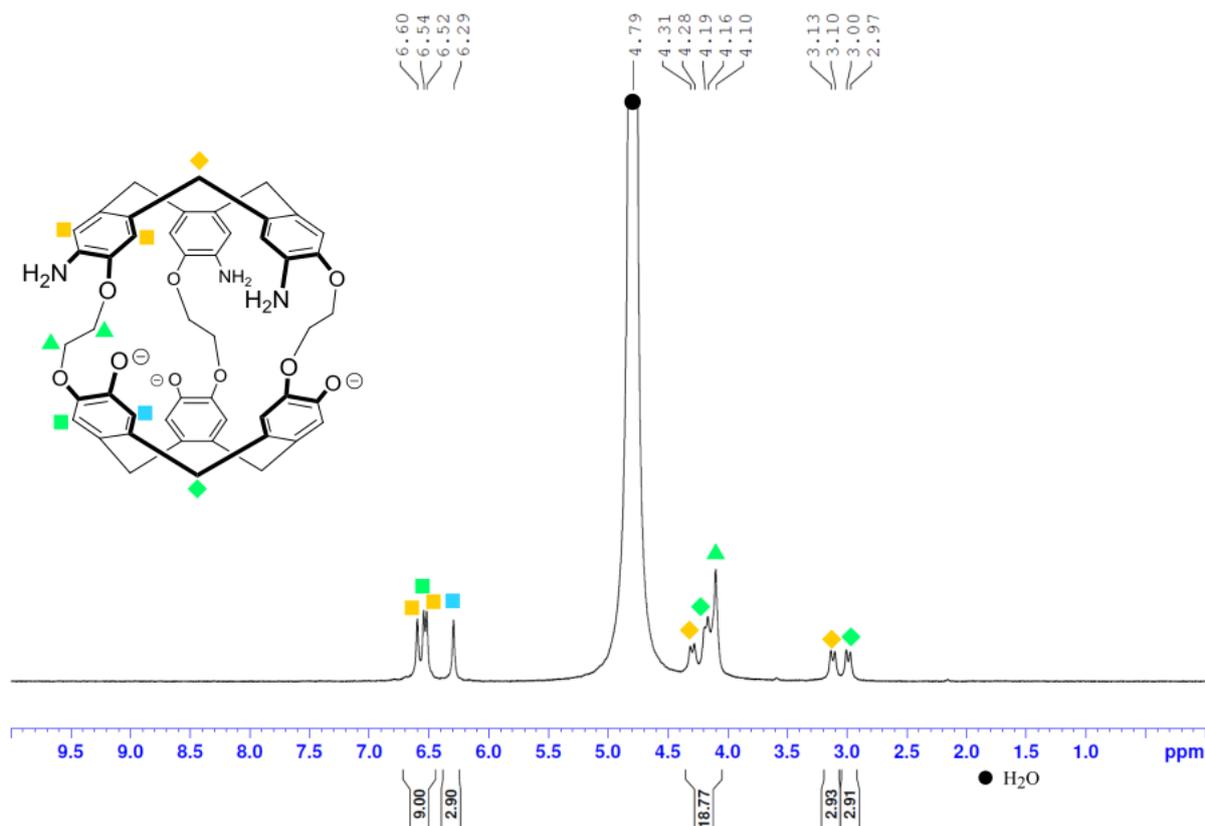


Figure 153 : Spectre RMN ^1H avec attribution complète du cryptophane amphotère *anti-7* dans D_2O en présence de NaOD (0,1 M) (400 MHz, 298 K).

Dans l'eau, le cryptophane *anti-7* n'est complètement soluble qu'en milieu basique. Le spectre RMN ^1H présenté à la Figure 153 est réalisé dans une solution de NaOD (1 M) dans D_2O , où seule la forme totalement déprotonée est présente. Ce sont ces conditions qui ont été choisies pour réaliser l'attribution complète avec un spectre RMN ^{13}C , ainsi que des spectres RMN bidimensionnels (COSY, HSQC, HMBC). Le signal bien résolu en RMN ^1H révèle que la solubilité de l'*anti-7* est suffisante pour mener une étude hôte-invité en milieu aqueux basique. Les quantités de cryptophane obtenues et sa pureté permettent d'étudier les propriétés d'encapsulation du tri-azacryptophane amphotère *anti-7*. L'encapsulation du xénon et celle des cations de métaux lourds peuvent ainsi être analysées.

I.3.d) Vers la synthèse du tri-azacryptophane amphotère *syn-8*

Une synthèse analogue à celle du cryptophane *anti-7* peut être proposée pour accéder à son diastéréomère *syn-8*. Celle-ci est illustrée à la Figure 154. Les deux premières réactions sont réalisées dans les mêmes conditions et conduisent à la formation du composé hexaacétate *syn-50*. L'intermédiaire *syn-52* n'a pas été purifié, contrairement à son isomère *anti-51*. Le cryptophane hexaacétate *syn-50* est obtenu avec un rendement de 25% sur deux étapes, similaire au rendement d'obtention de l'*anti-49*. Le spectre RMN ^1H de ce composé est donné à la Figure 155.

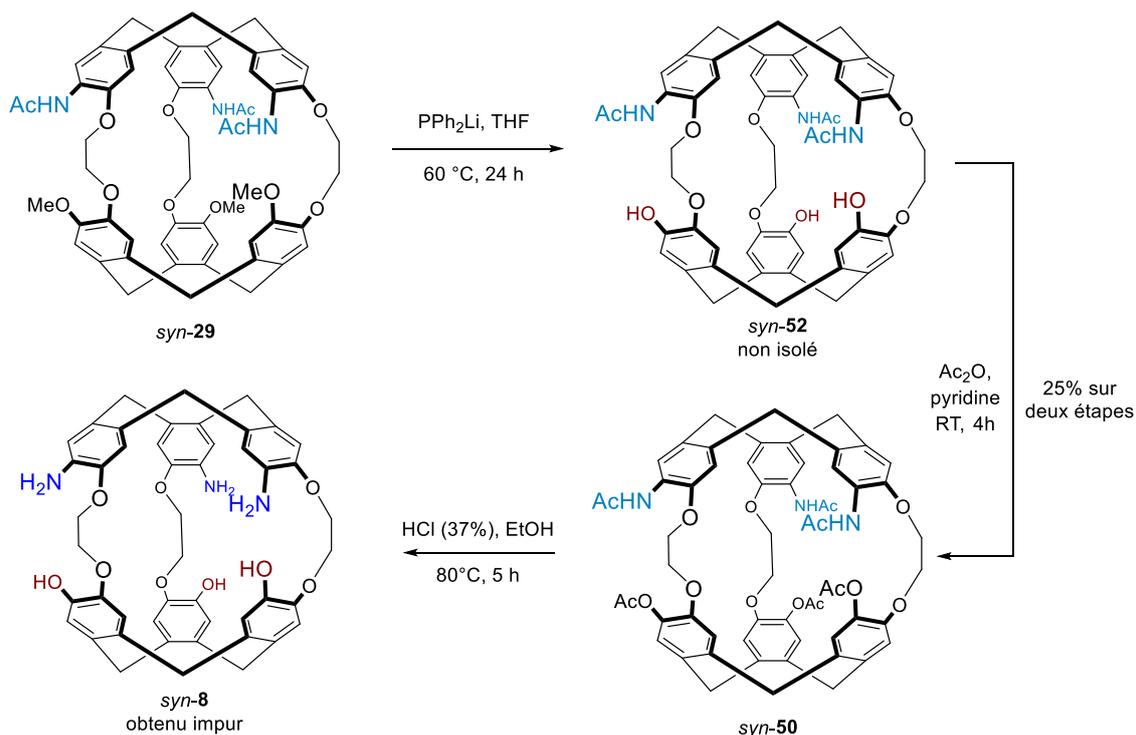


Figure 154 : Synthèse du cryptophane hexaacétate *syn-50* et tentative de synthèse du cryptophane amphotère *syn-8*.

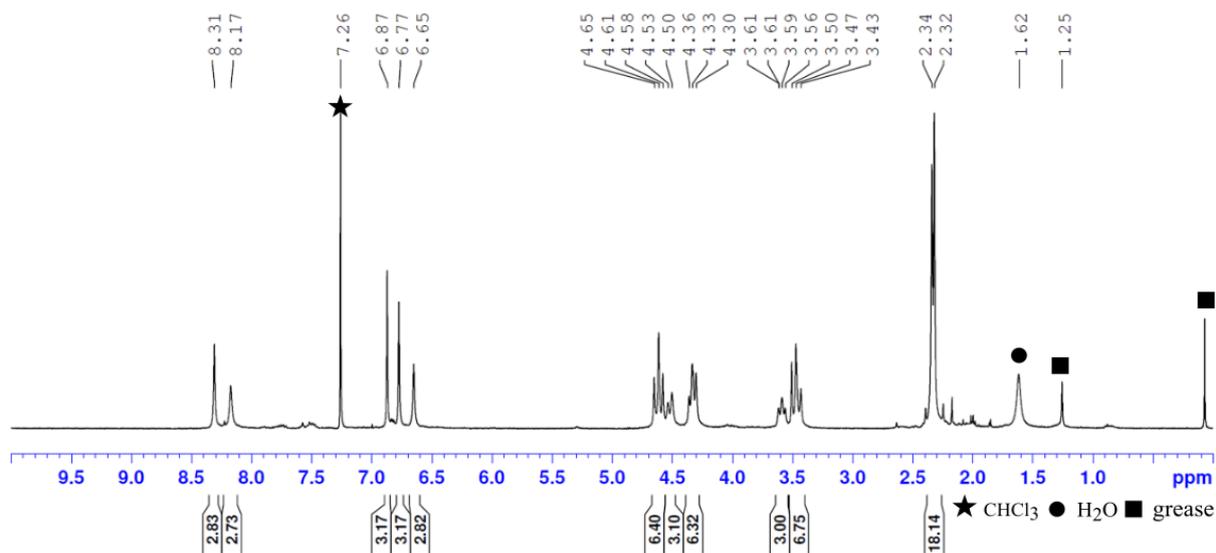


Figure 155 : Spectre RMN ^1H du cryptophane hexaacétate *syn-50* dans CDCl_3 (400 MHz, 298 K).

La dernière étape de synthèse est la déprotection des six groupements acétates. Le produit final est obtenu impur, probablement à cause de la pureté insuffisante du précurseur *syn-50*. Son spectre RMN ^1H dans le $\text{DMSO}-d_6$, donné Figure 156, montre la présence d'impuretés, qui n'ont pas pu être éliminées par lavages. Certains signaux suggèrent qu'il s'agit de dérivés phosphiniques. On constate également à 2,36 ppm des traces de groupements acétates résiduels, qui montrent que la dernière réaction n'est pas tout à fait complète. Toutefois, les signaux aromatiques proches de ceux de l'isomère *anti-7* permettent d'identifier que le

produit majoritaire est le tri-azacryptophane amphotère *syn-8*. Cette première tentative de synthèse est concluante mais la synthèse nécessite d'être reproduite pour obtenir le cryptophane amphotère *syn-8* pur. En l'absence de ce composé, nous avons toutefois déjà pu étudier les propriétés d'encapsulation du cryptophane amphotère *anti-7*, présentées dans les deux prochaines parties.

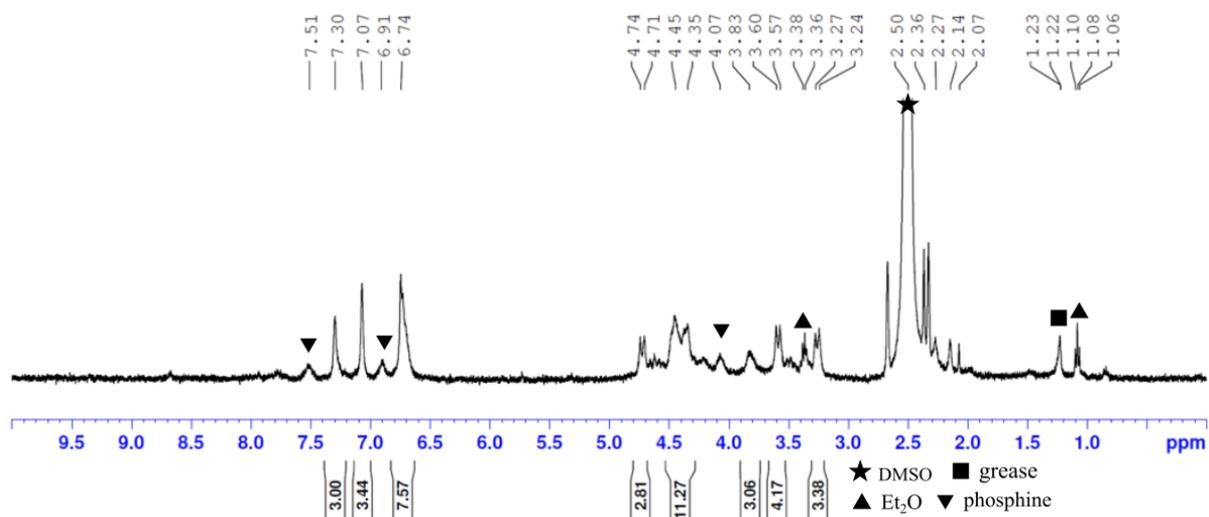


Figure 156 : Spectre RMN ^1H du brut réactionnel du cryptophane amphotère *syn-8* dans le $\text{DMSO-}d_6$ en présence d'un excès de TFA (400 MHz, 298 K).

II) Étude de l'encapsulation du xénon par le tri-azacryptophane amphotère *anti*

Une étude préliminaire a été menée sur le cryptophane *anti-7* pour étudier les propriétés d'un complexe $\text{Xe@tri-azacryptophane}$ en solution aqueuse. Les spectres RMN du ^{129}Xe en présence de l'*anti-7* ont été réalisés dans différentes conditions et sont présentés à la Figure 157. En solution aqueuse tamponnée à pH neutre (HEPES), le cryptophane *anti-7* est trop peu soluble pour détecter un signal du xénon encapsulé. En effet, il est alors majoritairement sous sa forme neutre triphénol-trianiline. En milieu acide, en présence de chlorure de deutérium (DCl), un faible signal de xénon encapsulé est visible à 79 ppm. Ce signal ténu est dû à la faible solubilité du cryptophane en milieu acide aqueux, qui se traduit par une opalescence dans le tube RMN. Le cryptophane est alors majoritairement sous sa forme trianilinium-triphénol. Ainsi, il ne reflète pas forcément une faible constante d'association. Ce signal représente la première preuve d'encapsulation du xénon par un tri-azacryptophane en milieu aqueux. Il se produit ainsi un échange lent, ce qui était attendu pour un cryptophane *anti*.

Un spectre RMN ^{129}Xe a également été acquis en milieu basique, en présence de NaOD (Figure 157). La forme prédominante du cryptophane est alors la forme triphénolate-trianiline. Le signal du xénon encapsulé est bien plus intense qu'en milieu acide. Situé à 73 ppm, ce signal montre que les variations de pH influent ici peu sur la cinétique d'échange du xénon. Le choix

de NaOD comme base permet de minimiser la compétition du processus de complexation entre le contre-ion alcalin et le xénon au sein de la cavité du cryptophane.

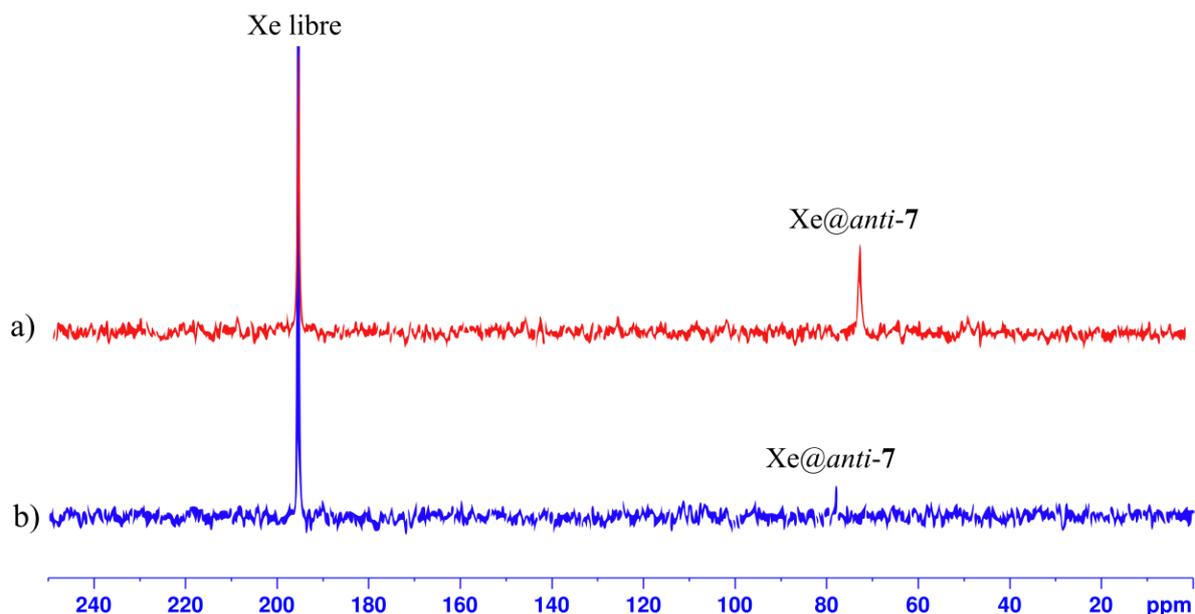


Figure 157 : Spectres RMN ^{129}Xe en présence du tri-azacryptophane *anti-7* dans D_2O à 1,08 mM (11,7 T, 298 K). a) En solution basique, avec NaOD (pH = 12,8). b) En solution acide, avec DCl (pH = 3,3).

Le cryptophane amphotère *anti-7* permet donc l'encapsulation du xénon en solution aqueuse sur deux gammes disjointes de pH, associé à une variation de 6 ppm. Cet écart de déplacement chimique est plus faible que celui observé en milieu organique pour les cryptophanes *anti-1* et *syn-2*. Afin d'observer des complexes Xe@cryptophane en milieu neutre, il pourrait être intéressant de poursuivre cette étude dans un mélange $\text{DMSO-}d_6/\text{D}_2\text{O}$. Cela permettrait de solubiliser le cryptophane *anti-7* à tout pH et de réaliser des mesures sur une gamme continue de pH, mettant en évidence les sauts de pH.

Ces résultats positifs de l'encapsulation du xénon par des tri-azacryptophanes dans l'eau, incitent également à s'intéresser à la synthèse de dérivés possédant des groupements hydrosolubilisants, comme les cryptophanes *anti-38* et *syn-39* et à poursuivre leur synthèse. Enfin, il serait particulièrement intéressant de pouvoir étudier un dérivé *syn* hydrosoluble pour constater si la cinétique lente d'échange du xénon est également vérifiée en milieu aqueux.

III) Étude de la complexation de cations de métaux lourds par le tri-azacryptophane amphotère *anti*

Avec ses trois fonctions phénols, le tri-azacryptophane amphotère *anti-7* est un bon candidat pour l'encapsulation de cations de métaux lourds à pH basique. En effet, les cryptophanes oxygénés possédant trois ou six fonctions phénols montrent des constantes

d'association très élevées avec les ions Tl^+ et Cs^+ (K_a de l'ordre de 10^6 à $10^{10} M^{-1}$). Nous avons donc entrepris d'étudier la complexation de ces cations par le cryptophane *anti-7*. Pour souligner l'effet de l'introduction d'atomes d'azote dans la structure du cryptophane, les résultats de cette étude doivent être comparés avec ceux du cryptophane triphénolate-tricarboxylate, présentés au chapitre I, dont la structure est rappelée à la Figure 158.^[168] En effet, nous avons vu dans le premier chapitre que la présence de fonctions phénolates supplémentaires augmentait considérablement les constantes d'association, par effet électrostatique, et la comparaison avec des résultats issus de cryptophanes hexaphénolates n'est donc pas pertinente.

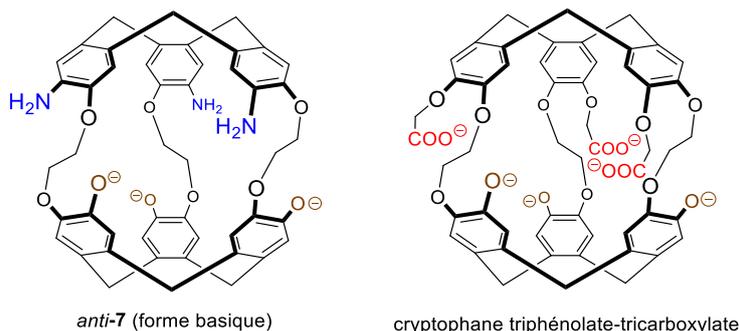


Figure 158 : Comparaison de la structure du tri-azacryptophane amphotère *anti-7* et du cryptophane triphénolate-tricarboxylate décrit par notre équipe. Ces composés sont étudiés avec des contre-ions lithium.

Pour cette étude, nous choisissons de mesurer les constantes d'association par ITC, qui est la technique la plus adaptée. Cette méthode nous permettra de comparer nos résultats avec les données issues de la littérature, principalement déterminées par cette technique. Les constantes d'association entre les cryptophanes et les cations Cs^+ et Tl^+ peuvent atteindre des valeurs très élevées et dépasser les limites de détection de l'ITC ($10^9 M^{-1}$), c'est pourquoi nous avons choisi de démarrer notre étude par un autre cation, Rb^+ . En effet, il possède généralement, de par sa plus petite taille, des constantes d'association plus faibles avec les cryptophanes. Les résultats peuvent aussi servir pour mener des expériences de compétition avec les cations Cs^+ et Tl^+ , si leur constante d'association dépasse la limite de détection de l'ITC. La complexation des cations pourra être ensuite éventuellement confirmée par RMN du césium ou du thallium.

Les expériences d'ITC sont réalisées dans des solutions aqueuses d'hydroxyde de lithium, car le cation Li^+ , de même que le cation Na^+ n'entre pas en compétition avec les métaux lourds dans la cavité des cryptophanes. Sa concentration dans la solution titrante de chlorure de rubidium, tout comme dans la solution de cryptophane est fixée à 0,1 M. Cette concentration suffit en effet à déprotoner tous les groupements phénols et à solubiliser le tri-azacryptophane *anti-7*. Une concentration plus élevée augmenterait la compétition entre les cations Li^+ et les cations d'intérêt.^[168]

Les résultats de la complexation du rubidium sont exposés à la Figure 159. Les mesures ont été réalisées avec de solutions de concentrations de 0,1 mM de cryptophane et de 1,0 mM de chlorure de rubidium. L'ITC révèle une constante d'association élevée de $4,01 \cdot 10^4 M^{-1}$, contrairement à son équivalent oxygéné triphénolate, qui, dans les mêmes conditions ne

complexe pas le cation rubidium. Elle s'approche même de celle de certains cryptophanes possédant six fonctions phénolates, comme celle du cryptophane-223 hexaphénolate avec une fonction alcool sur une chaîne pontante, qui est donnée à $1,3 \cdot 10^5 \text{ M}^{-1}$.^[173] La stœchiométrie hôte-invité, inférieure à 1, laisse supposer que la masse de l'échantillon est surestimée, probablement en raison de la présence de molécules d'eau (ce qui a déjà été observé sur d'autres molécules du même type). La teneur du cryptophane pourrait être confirmée par analyse thermogravimétrique.

Les premières investigations sur le cation Cs^+ , révèlent une constante d'association de l'ordre de 10^6 M^{-1} à 293 K. Une telle constante serait de nouveau bien supérieure à celle du cryptophane triphénolate donnée dans ces conditions à $1,1 \cdot 10^4 \text{ M}^{-1}$.^[168] La complexation de cation semble favorisée par la présence des atomes d'azote donneurs et nous prévoyons de poursuivre cette étude pour obtenir des résultats quantitatifs avec Cs^+ et Tl^+ , d'étudier également les associations dans d'autres milieux basiques (en remplaçant NaOH par LiOH). Cette étude pourrait également être accompagnée par des analyses en RMN du thallium et RMN du césium des complexes hôtes-invités correspondants.

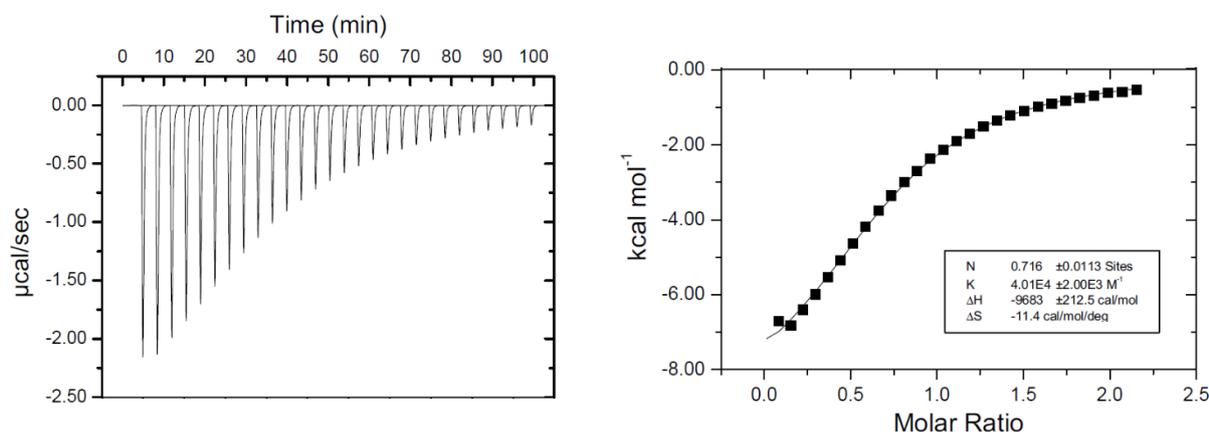


Figure 159 : Enthalpogramme correspondant aux titrages calorimétriques du cryptophane *anti-7*. Solution du dérivé *anti-7* à 0,1 mM dans LiOH 0,1 M titrée par ajouts d'une solution de RbCl à 1,0 mM dans LiOH 0,1 M.

Les premiers résultats montrent que l'introduction d'atomes d'azote dans la structure d'un cryptophane semble améliorer ses propriétés d'encapsulation de cations. Ces résultats sont ainsi très prometteurs pour le développement de cryptophanes permettant le piégeage de ces métaux lourds toxiques.

IV) Conclusion

Malgré les difficultés synthétiques, notamment posées par la complexité des procédés de purification, nous avons pu synthétiser le tri-azacryptophane *anti-7* possédant des fonctions phénols. Des quantités suffisantes de ce composé ont été obtenues pour réaliser des études hôte-invité. Le cryptophane *anti-7* peut en effet être étudié sous beaucoup d'angles, grâce à ses

caractères amphotère et hydrosoluble en milieux basique et acide. Les premières études d'encapsulation montrent des résultats concluants tant pour les propriétés d'encapsulation du xénon que pour celles des cations de métaux lourds. Un échange lent est constaté pour le xénon avec une différence de déplacement chimique permettant de différencier sans ambiguïté les pH acides et basiques. La cinétique d'échange du xénon, très lente, confirme l'hypothèse que la présence d'eau autour des atomes d'azote réduit la vitesse d'échange. Concernant les cations de métaux lourds, la présence d'atomes d'azote semble augmenter nettement la constante d'affinité du cryptophane. Ces études nécessitent d'être étendues, pour confirmer les tendances observées, mais la synthèse du tri-azacryptophane amphotère *anti-7* constitue déjà un grand progrès en confirmant le potentiel des azacryptophanes en milieu aqueux.

Nous ne sommes par contre pas encore en mesure de produire le stéréoisomère *syn-8* du cryptophane amphotère pur, mais si cette synthèse venait à être développée, il serait très intéressant de voir si les tri-azacryptophanes *syn* gardent leurs spécificités de cinétique d'encapsulation du xénon en milieu aqueux.

Les prochaines étapes à franchir, en vue d'applications vers la synthèse de biosondes à xénon ou de pièges à métaux lourds sont la production d'azacryptophanes hydrosolubles à tout pH, puis leur fonctionnalisation. Les difficultés rencontrées lors de la synthèse de tri-azacryptophanes possédant des groupements PEG hydrosolubilisants, nous incitent à développer une nouvelle approche, à partir des cryptophanes trianilides.

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

I) Conclusion générale

Depuis leur conception il y a maintenant 40 ans, la chimie des cryptophanes s'est considérablement développée, de pair avec leurs utilisations comme molécules-hôtes. En particulier au laboratoire de chimie de l'ENS de Lyon, le développement récent s'est établi autour de deux applications : la création de biosondes pour l'IRM du xénon hyperpolarisé, qui a déjà permis des études *in cellulo*, ainsi que la synthèse de récepteurs permettant le piégeage de cations de métaux lourds comme le thallium. Alors que l'essentiel des développements a été réalisée sur le squelette du cryptophane-A, la synthèse d'autres dérivés a été récemment développée pour moduler les propriétés d'encapsulation des cryptophanes. En particulier pour la reconnaissance du xénon, des cryptophanes contenant différentes tailles de cavité ou différents groupements ont été synthétisés. Malgré des avancées importantes dans le domaine de la chimie de ces composés, la préparation de nouvelles structures reste délicate. Ainsi, l'introduction d'hétéroéléments dans la structure des cryptophanes reste peu étudiée.

C'est dans ce contexte qu'ont été réalisés ces travaux de thèse, qui ont porté sur la conception et la synthèse d'azacryptophanes pour étudier l'influence des atomes d'azote sur les propriétés d'encapsulation du xénon. Ces objectifs ont été atteints grâce à la synthèse de deux génération d'azacryptophanes portant trois fonctions anilines respectivement primaires et secondaires, puis à celle d'un tri-azacryptophane amphotère équipé de trois fonctions anilines primaires et trois fonctions phénols. Nous avons pu également réaliser l'étude des propriétés d'encapsulation de ces composés, essentiellement envers le xénon, mais aussi envers les cations de métaux lourds.

Nous avons commencé ces travaux par la synthèse de tri-azacryptophanes possédant des fonctions anilines secondaires sur leurs chaînes pontantes. Avec des conditions de cyclisation différentes de celles des cryptophanes oxygénés, deux tri-azacryptophanes diastéréomères ont pu être obtenus, avec toutefois de faibles rendements. Une étude chiroptique, réalisée en collaboration avec les équipes de Nicolas Vanthuyne pour la séparation des deux couples d'énantiomères et de Thierry Buffeteau pour l'étude par VCD a permis d'assigner leurs configurations absolues et relatives. Une étude de ces composés par RMN du xénon hyperpolarisé, réalisée en partenariat avec l'équipe de Patrick Berthault a dévoilé des caractéristiques spectaculaires des complexes xénon@tri-azacryptophanes. Contrairement à leurs équivalents oxygénés, les deux diastéréomères présentent un échange lent du xénon en milieu organique, ce qui n'avait jamais été observé pour un cryptophane de stéréochimie *syn*. Plusieurs éléments tendent à supposer la présence de réseaux de molécules d'eau sous forme de *clusters*, à proximité des atomes d'azote, ralentissant l'échange du xénon dans la cavité. D'autre part, en milieu acide, les déplacements chimiques du xénon encapsulé varient de près de 30 ppm pour chaque cryptophane en raison de la protonation des fonctions anilines. Ces résultats sont très prometteurs pour des applications comme sondes pour l'IRM du xénon, particulièrement pour des sondes à pH.

Les rendements modestes d'obtention de la première génération de tri-azacryptophanes nous ont poussé à travailler sur la synthèse d'une deuxième génération de ces composés possédant cette fois trois fonctions anilines primaires. Cette fois, les deux diastéréomères ont pu être isolés, avec des rendements bien supérieurs. Avec un groupement protecteur acétanilide le cryptophane *anti* majoritaire a ainsi été synthétisé à l'échelle du gramme. L'étude de leurs propriétés d'encapsulation du xénon présente à nouveau un échange lent pour le cryptophane *syn* entre la cavité du récepteur et la solution étudiée. Cette propriété est aussi observée pour la version acétanilide de ces composés, ce qui souligne que les atomes d'azote induisent systématiquement le ralentissement de l'échange du xénon. L'introduction d'atomes d'azote dans le squelette d'un cryptophane s'avère ainsi être un outil novateur et efficace pour ralentir la vitesse d'échange du xénon, sans modifier la taille de la cavité. Les rendements d'obtention des tri-azacryptophanes de deuxième génération rendent possible leur fonctionnalisation pour tendre vers des applications comme biosondes pour l'IRM. Par ailleurs, dans le but d'étudier l'influence d'autres hétéroéléments, ces composés ont été substitués par réaction de Sandmeyer, ce qui a permis la formation de deux cryptophanes triiodés. Cette preuve de concept ouvre un champ d'études vers la formation de cryptophanes possédant divers hétéroéléments. La réaction de Sandmeyer s'avère ainsi une voie de synthèse extrêmement prometteuse pour une synthèse courte et diastéréoselective de nouvelles familles d'hétérocryptophanes à partir d'azacryptophanes. Cette réaction méritera une étude plus approfondie, pour tenter d'insérer des noyaux permettant la synthèse d'une sonde bimodale ou encore des groupements électroattracteurs pour générer des cryptophanes pauvres en électrons.

Le squelette du tri-azacryptophane *anti* de deuxième génération a pu être utilisé pour la synthèse d'un tri-azacryptophane amphotère. À la protonation des anilines en milieu acide, s'ajoute la déprotonation de trois fonctions phénols en milieu basique. Ce cryptophane est suffisamment soluble dans l'eau sous ses formes ioniques, acide et basique, pour étudier ses propriétés de complexation en milieu aqueux. Les premiers résultats sont encourageants avec l'encapsulation du xénon en échange lent avec une différence de déplacement chimique de 6 ppm entre la forme acide et la forme basique dans l'eau. D'autre part, ce composé a aussi été étudié pour la complexation des cations en milieu basique. Les premiers résultats suggèrent que les atomes d'azote augmentent fortement l'affinité de ce cryptophane envers les cations par rapport à des analogues oxygénés possédant trois fonctions phénols. La synthèse de son isomère *syn* permettrait de confirmer si la singularité observée pour la cinétique des complexes de xénon s'observe également en milieu aqueux. Celle-ci est en bonne voie de développement.

II) Perspectives synthétiques

Les travaux de cette thèse soulèvent de nombreuses perspectives pour le développement de nouveaux cryptophanes. Tout d'abord, au sein des tri-azacryptophanes, les résultats très encourageants sur le xénon incitent à réaliser une étude plus complète des propriétés des complexes Xe@tri-azacryptophanes en milieu aqueux. Le cryptophane amphotère *anti-7* répond déjà à cette attente, mais la synthèse de dérivés possédant des groupements

Conclusion

hydrosolubilisants *anti-38* et *syn-39* pourrait compléter cette étude, grâce à leur hydrosolubilité probable à tout pH. Au vu des difficultés de séparation et de purification rencontrées, leur synthèse devrait être étudiée à partir des cryptophanes trianilides *anti-28* et *syn-29*. Un schéma rétrosynthétique est proposé Figure 160. Nous suggérons d'utiliser la réaction de déméthoxylation développée dans la synthèse du cryptophane amphotère *anti-7* et de réaliser une substitution nucléophile sur les composés triphénols *anti-51* et *syn-52*, suivie d'une déprotection des groupements anilides pour obtenir les cryptophanes *anti-38* et *syn-39*.

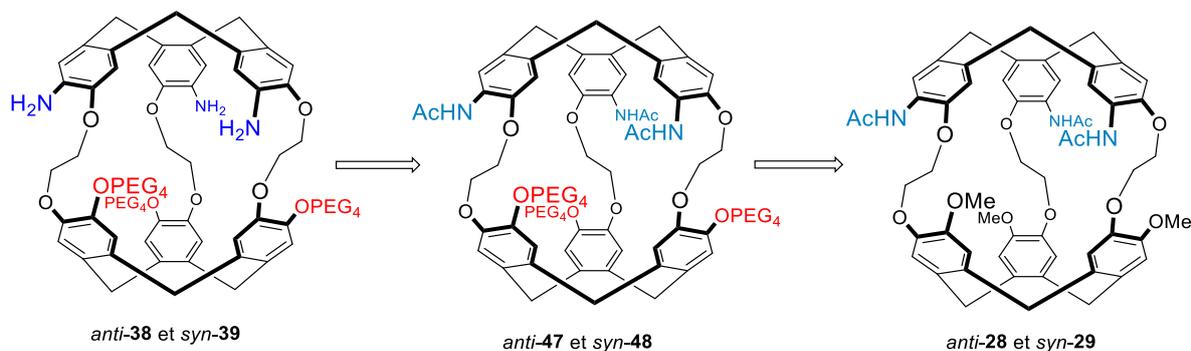


Figure 160 : Proposition de rétrosynthèse pour la formation de tri-azacryptophanes possédant des groupements hydrosolubilisants PEG₄.

L'obtention de tri-azacryptophanes offre des perspectives intéressantes vers la synthèse de cryptophanes possédant des hétéroéléments par le biais de la réaction de Sandmeyer. Une étude plus poussée permettrait de voir si cette réaction peut s'appliquer sur d'autres substrats et si les rendements sont suffisants pour exploiter ces cryptophanes.

Au sein des cryptophanes azotés, il peut être aussi pertinent de s'intéresser à la formation d'autres composés. En effet, notre choix de s'intéresser aux tri-azacryptophanes de symétrie C_3 vient de leur accessibilité synthétique par une synthèse par méthode *template*. Maintenant que la chimie de ces composés est mieux connue, tant au niveau de la réactivité de l'azote, que des conditions de cyclisation et que de nombreux intermédiaires de synthèse stratégiques ont été développés, nous pourrions envisager la synthèse de cryptophanes azotés plus complexes.

Certains effets du remplacement des atomes d'oxygène par des atomes d'azote sont déjà spectaculaires sur les tri-azacryptophanes. Il pourrait donc être très intéressant de synthétiser des hexa-azacryptophanes, molécules possédant six atomes d'azote reliés aux noyaux aromatiques, afin d'observer leurs propriétés d'encapsulation, particulièrement envers le xénon. De même que pour les tri-azacryptophanes, nous pouvons imaginer, dans un premier temps, la synthèse de composés organosolubles. Nous pouvons considérer les composés symétriques où les six atomes d'azote possèdent la même fonction. Deux couples d'hexa-azacryptophanes-222, pour lesquels les formes *anti* sont illustrées Figure 161 et Figure 163, sont alors envisageables, avec six fonctions anilines secondaires, et avec six fonctions anilines primaires. Les hexa-azacryptophanes avec anilines primaires sont synthétiquement plus abordables. Une proposition de rétrosynthèse est donnée à la Figure 161.

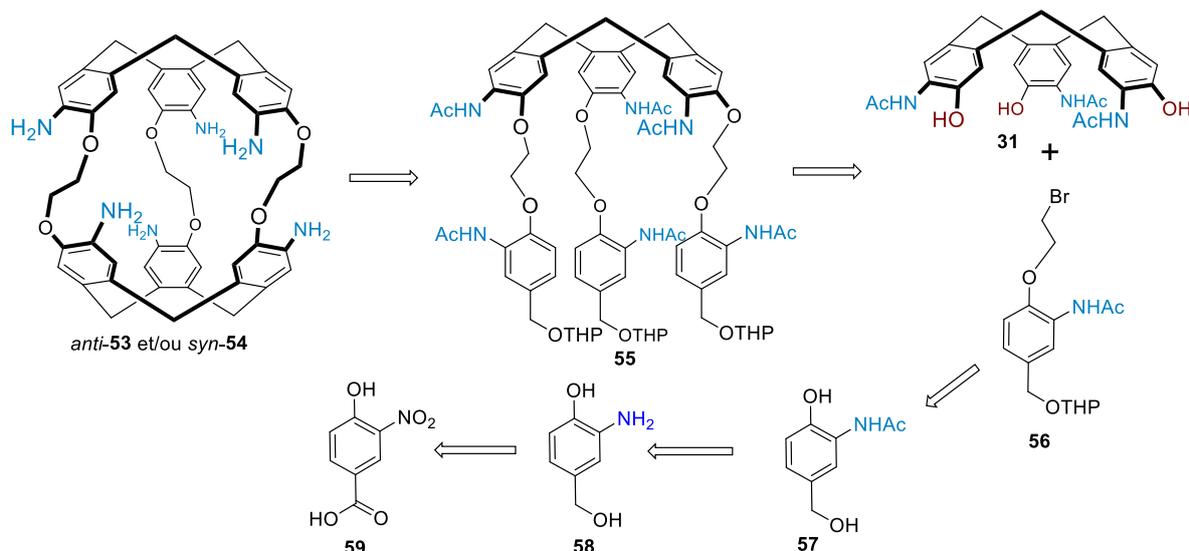


Figure 161 : Proposition de rétrosynthèse pour la formation d'un hexa-azacryptophane possédant des fonctions anilines primaires.

La principale difficulté de cette synthèse est l'étape de cyclisation du dérivé **55** qui implique des groupements acétanilides. La réaction de Friedel-Crafts peut s'effectuer en présence de ces groupements peu donneurs. Toutefois, la réaction de formation d'un cryptophane a déjà lieu avec des rendements limités en présence de groupements méthoxy et il est probable qu'elle se déroule avec des rendements encore bien plus faibles avec des groupements acétanilides. Ce précurseur *template* peut s'obtenir par le schéma classique de substitution nucléophile entre le CTB **31** et un dérivé d'alcool vanillique **56** dont la synthèse repose sur des étapes déjà développées. Il suffirait d'appliquer ces réactions à l'acide 4-hydroxy-3-nitrobenzoïque **59**, disponible commercialement. Le composé **56** serait obtenu par alkylation avec un excès de dibromoéthane et par protection par un groupement THP du dérivé **57**. Celui-ci, peut être obtenu par peracétylation de **58** puis saponification. Le composé **58** est le produit des réductions successives de l'acide carboxylique et du groupement nitro de l'acide 4-hydroxy-3-nitrobenzoïque **59**.

La grande symétrie de ces hexa-azacryptophanes (D_3 pour un cryptophane *anti* et C_{3h} pour un cryptophane *syn*) ouvrent la porte à l'utilisation de la méthode *directe* pour la synthèse de cryptophanes de plus grande taille, par exemple de taille 333. Un exemple de rétrosynthèse utilisant la méthode *directe* est détaillé à la Figure 162. Le précurseur **62** peut être obtenu à partir du dimère **63** après la protection des alcools, la réduction des groupements nitro puis l'acylation des anilines résultantes. Le dimère **63** est un produit d'acylation du monomère **64** et du dibromopropane. Enfin, le monomère **64** peut s'obtenir par réduction de l'acide 3-hydroxy-4-nitrobenzoïque **65**.

Cette voie est la seule synthèse d'hexa-azacryptophane sur laquelle nous avons travaillé. Nous avons pu obtenir des quantités modestes du précurseur **62** (environ 50 mg). Une première tentative de cyclisation dans l'acide perchlorique n'a pour le moment pas été concluante, mais nous n'avons pas exploré d'autres conditions réactionnelles pour essayer de réaliser cette cyclisation.

Conclusion

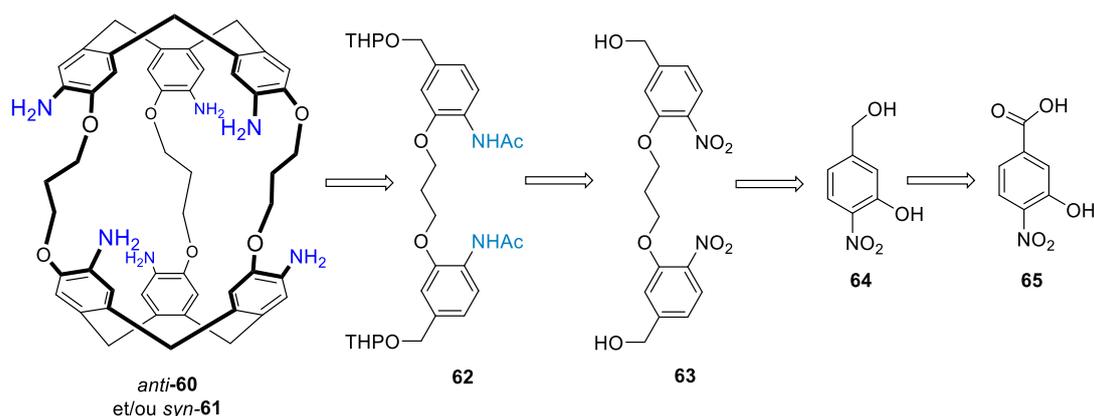


Figure 162 : Schéma rétrosynthétique pour la formation d'un hexa-azacryptophane-333 possédant des fonctions anilines primaires.

Les hexa-azacryptophanes avec anilines secondaires constituent un bien plus grand défi synthétique, à cause de la présence de ponts éthylènediamine, dont l'obtention est incompatible avec une cyclisation en conditions de Friedel-Crafts. La synthèse par méthode *template* va nécessiter l'introduction de plusieurs groupements protecteurs. Une proposition de rétrosynthèse est donnée à la Figure 163.

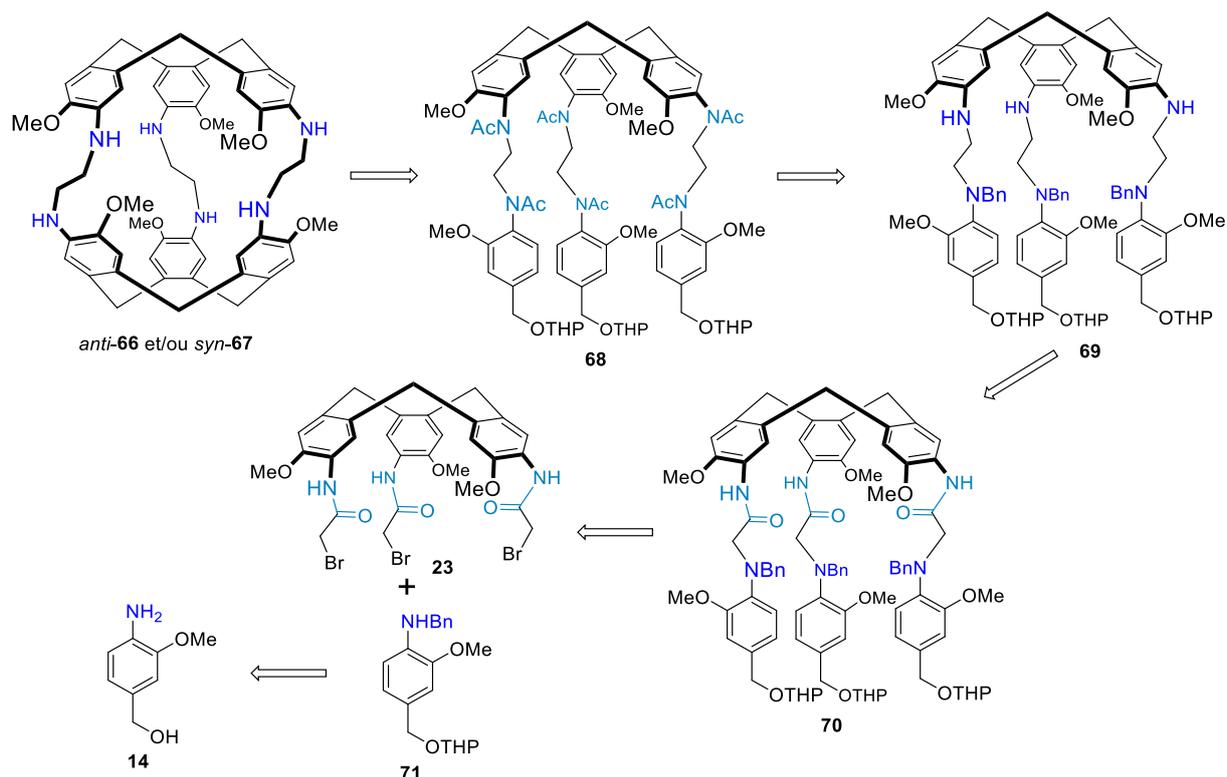


Figure 163 : Proposition de rétrosynthèse pour la formation d'un hexa-azacryptophane possédant des chaînes pontantes éthylènediamine.

Les fonctions anilines des cycles aromatiques impliqués dans la réaction de Friedel-Crafts finale doivent être protégées pour éviter leur protonation et l'appauvrissement en électrons des cycles aromatiques. La protection par des groupements acétates semble la seule

solution et la cyclisation du précurseur **68** par la méthode *template* reste très incertaine. Ce précurseur *template* **68** est lui-même très difficile à obtenir, à cause de la présence de ponts éthylènediamine. Les schémas classiques d'alkylation sont perturbés par le risque de polyalkylation des anilines. Nous suggérons donc une synthèse à partir du CTB tribromé **23** et d'un dérivé aniline protégé **71**. L'utilisation d'un groupement acétanilide à la place du groupement benzyle suggéré éviterait deux étapes de déprotection et de protection, mais celui-ci serait également réduit lors de l'étape de réduction des chaînes pontantes. Nous proposons ainsi l'obtention du précurseur **68**, à partir du CTB **69**, lui-même obtenu par réduction du CTB trianilide **70**. Ce dernier est le produit d'alkylation de l'aniline protégée **71** et du CTB tribromé **23**. Enfin, l'aniline **71** peut être obtenue, par exemple, par amination réductrice de l'aniline **14**, dont nous avons décrit la synthèse, avec du benzaldéhyde.

La synthèse d'hexa-azacryptophanes s'annonce ainsi plus complexe que celle des tri-azacryptophanes. Les étapes de cyclisation restent incertaines et la synthèse de leur précurseur *template* risque de demander un certain effort synthétique. L'obtention de dérivés possédant six anilines secondaires présente ainsi moins de risque et pourrait être étudiée avant la synthèse difficile des hexa-azacryptophanes possédant des ponts éthylènediamine.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

I) General experimental details

I.1) Synthesis

Unless otherwise specified, all reagents were purchased from commercial sources and used as received. All anhydrous reactions were carried out in oven-dried glassware und under an inert atmosphere of argon. Column chromatographic separations were carried out over Merck silica gel 60 (0.040–0.063 mm). Analytical thin-layer chromatography (TLC) was performed on Merck silica gel TLC plates, F-254. The solvents were distilled prior to use: DCM from CaH₂, THF and Et₂O from Na/benzophenone, and pyridine from KOH.

I.2) Analyses

¹H and ¹³C NMR: ¹H and ¹³C NMR spectra were recorded at 400 and 100.6 MHz, respectively with a Bruker Avance III 400 MHz spectrometer equipped with a Prodigy broad band probe, or at 300 and 75.5 MHz respectively, with a Bruker Avance 300 MHz spectrometer.

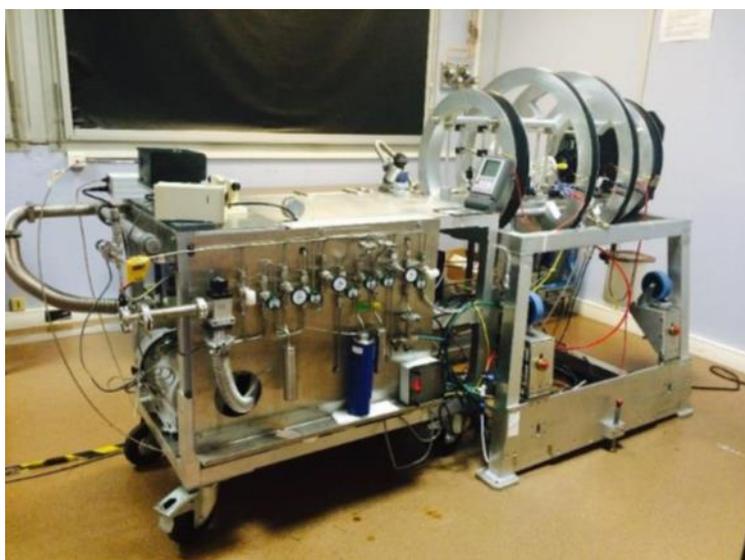
Mass spectrometry: Mass spectra (HRMS) were performed by the Centre de Spectrométrie de Masse, University of Lyon. Analyses were performed with a hybrid quadrupole-time-of-flight mass spectrometer, microToF QII equipped with an electrospray ion source. Data Analysis 4.0 was used for instrument control, data collection, and data treatment. HRMS analyses were performed in full scan MS with a mass range from 50 to 2000 Da at an acquisition rate of 1 Hz. Transfer parameters were as follows: RF Funnel 1, 200 V; RF Funnel 2, 200 V; hexapole, 50 V; transfer time, 70 μs; and PrePulse storage time, 1 μs. Before each acquisition batch, external calibration of the instrument was performed with a sodium formate clusters solution.

HPLC separation: The two enantiomers of *anti-1* were separated on semi-preparative Chiralpak IE (250 x 10 mm) chromatographic column. A mixture of EtOH + Et₃N (0.1% v/v)/CH₂Cl₂ (50/50) was used as a mobile phase (flow-rate = 5 mL/min). UV detection was performed at 254 nm. The two enantiomers of *anti-1* have been successfully separated with an enantiomeric purity > 98%. Similarly, the two enantiomers of *syn-2* were separated on semi-preparative Chiralpak IE (250 x 10 mm) chromatographic column. A mixture of Hexane/EtOH + Et₃N (0.1% v/v)/CH₂Cl₂ (10/40/50) was used as a mobile phase (flow-rate = 5 mL/min). UV detection was performed at 254 nm. The two enantiomers of *syn-2* have been successfully separated with an enantiomeric purity > 99.5%.

UV-visible and ECD spectroscopy: ECD spectra were recorded in CH₂Cl₂, CHCl₃, CH₃CN and THF at 293 K. Quartz cell with a path length of 0.2 cm and 1 cm were used for the ECD and UV-visible experiments. A concentration range of 8 × 10⁻⁵ to 1 × 10⁻⁴ M were used for ECD and UV-visible experiments. The ECD spectra were recorded in the wavelength range of 225 – 400 nm with a 0.5 nm increment and a 1 s integration time. The spectra were processed with standard spectrometer software. A smoothing procedure was applied by using a third-order least-square polynomial fit when necessary.

VCD spectroscopy: The IR and VCD spectra were recorded with a FTIR spectrometer equipped with a VCD optical bench. IR absorption and VCD spectra were recorded at a resolution of 4 cm^{-1} , by coadding 50 scans and 24000 scans (8 h acquisition time), respectively. Samples were held in a $250\text{ }\mu\text{m}$ path length cell with BaF_2 windows. IR and VCD spectra of the two enantiomers of *anti-1* and *syn-2* were measured in CDCl_3 solvent at a concentration of 15 mM. In all experiments, the photoelasticmodulator was adjusted for a maximum efficiency at 1400 cm^{-1} .

^{129}Xe NMR spectroscopy: Xenon enriched at 83% in isotope 129 was hyperpolarized via Spin Exchange Optical Pumping in the batch mode, using a home-built setup. A complete description of the setup has been reported, and a picture is given hereafter.^[210] ^{129}Xe was placed in a chamber within the coil located at the right-hand side of the picture, along with metallic rubidium powder, dinitrogen and helium. A laser is located on the left-hand side of the photograph, producing a beam at the wavelength $\lambda = 794.7\text{ nm}$. This beam goes to a polarizer and a quarter-wave plate, allowing to select only positive circularly polarized light to irradiate the sample. After irradiation, hyperpolarized ^{129}Xe was stored at the solid state at liquid nitrogen temperature and carried into a coil to kept it hyperpolarized. The cryptophanes were solubilized in tetrachloroethane- d_2 and placed in 5-mm NMR tubes capped with J. Young's valves. The transfer of hyperpolarized xenon into these tubes previously evacuated was made through a vacuum line in the fringe field of the NMR magnet. All the ^{129}Xe NMR experiments were run at 11.7 T and 293 K with a single scan.



Setup used by the team of Patrick Berthault for xenon hyperpolarization by spin-exchange optical pumping.

Crystallography: In order to grow crystals, cryptophane *syn-29* (2 mg) was dissolved in a minimum amount of dichloromethane ($\sim 0.5\text{ mL}$) in an NMR tube. Ethanol ($\sim 3\text{ mL}$) was added and the tube was closed, only connected to the outside by a needle, to ensure a slow evaporation. After two weeks at room temperature, colorless block crystals of cryptophane *syn-29* had grown and were collected for analysis.

Partie expérimentale

A suitable crystal with dimensions $0.76 \times 0.43 \times 0.28 \text{ mm}^3$ was selected and mounted on a nylon loop in perfluoroether oil on a Xcalibur, Atlas, Gemini ultra-diffractometer. The crystal was kept at a steady $T = 150.01(10) \text{ K}$ during data collection. The structure was solved with the ShelXT (Sheldrick, 2015) solution program using dual methods and by using Olex2 (Dolomanov et al., 2009) as the graphical interface. The model was refined with ShelXL 2018/3 (Sheldrick, 2015) using full matrix least squares minimization on F^2 .

Data were measured using ω scans using Mo K_α radiation. The diffraction pattern was indexed and the total number of runs and images was based on the strategy calculation from the program CrysAlisPro (Rigaku, V1.171.40.67a, 2019). The maximum resolution that was achieved was $\Theta = 29.702^\circ$ (0.72 \AA).

The diffraction pattern was indexed and the total number of runs and images was based on the strategy calculation from the program CrysAlisPro (Rigaku, V1.171.40.67a, 2019). The unit cell was refined using CrysAlisPro (Rigaku, V1.171.40.67a, 2019) on 17709 reflections, 24% of the observed reflections.

Data reduction, scaling and absorption corrections were performed using CrysAlisPro (Rigaku, V1.171.40.67a, 2019). The final completeness is 99.80% out to 29.702° in Θ . An analytical absorption correction was performed using CrysAlisPro 1.171.40.67a (Rigaku Oxford Diffraction, 2019) Analytical numeric absorption correction using a multifaceted crystal model based on expressions derived by R.C. Clark & J.S. Reid. (Clark, R. C. & Reid, J. S. (1995). Acta Cryst. A51, 887-897) Empirical absorption correction using spherical harmonics, implemented in SCALE3 ABSPACK scaling algorithm. The absorption coefficient μ of this material is 0.082 mm^{-1} at this wavelength ($\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$) and the minimum and maximum transmissions are 0.953 and 0.979.

The structure was solved and the space group $P2_1/n$ (# 14) determined by the ShelXT (Sheldrick, 2015) structure solution program using dual methods and refined by full matrix least squares minimization on F^2 using version 2018/3 of ShelXL 2018/3 (Sheldrick, 2015). All non-hydrogen atoms were refined anisotropically. Hydrogen atom positions were calculated geometrically and refined using the riding model.

ITC experiments: Isothermal titration calorimetry (ITC) experiments were performed at 298 K. In a standard experiment, the host solution (0.08 mM) in LiOH (0.1 M) was placed into the calorimeter cell (1,4 mL) and 28 successive aliquots (10 μL) of guest solution (10 times more concentrated, 1 mM) were added via a computer-automated injector at 3 min intervals. Heat changes were recorded after each addition. Heats of dilution were measured by a blank experiment (in absence of host) under the same conditions and they were subtracted from the titration data prior to curve fitting. The first injection was discarded from each data set to remove the effect of guest diffusion across the syringe tip during the equilibration process. Titrations curves were fitted with the one binding site model using origin software.

I.3) Computations

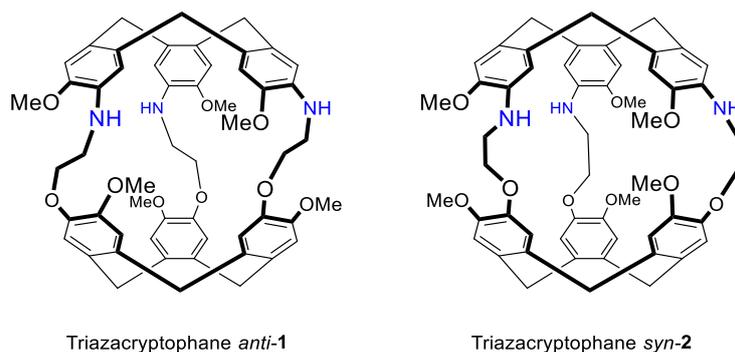
All DFT calculations were carried out with Gaussian 09. Preliminary conformer distribution search of *anti-1* and *syn-2* was performed at the molecular mechanics' level of theory,

employing MMFF94 force fields incorporated in ComputeVOA software package. Around thirty conformers within roughly 2 kcal/mol of the lowest energy conformer were kept and further geometry optimized at the DFT level using B3LYP functional and 6-31G** basis set. Finally, only the four lowest energetic geometries were kept to predict the IR and VCD spectra of *anti-1* and *syn-2*. The four selected conformers exhibited a *gauche, gauche, gauche* conformations of the three linkers of *anti-1* and *syn-2*. Vibrational frequencies, IR and VCD intensities were calculated at the same level of theory. For comparison to experiment, the calculated frequencies were scaled by 0.97 and the calculated intensities were converted to Lorentzian bands with a full-width at half-maximum (FWHM) of 14 cm⁻¹.

II) Syntheses and characterizations

All NMR spectra (fully attributed ^{13}C , COSY, HSQC, HMBC) of cryptophane compounds implied in host-guest studies, are given. Fully attributed ^1H spectra are given all along the thesis, following the report of each cryptophane synthesis.

Tri-azacryptophanes *anti-1* and *syn-2*



To a mixture of acetic acid (600 mL) and perchloric acid (200 mL) under an argon atmosphere, was added dropwise (12 hours) a solution of the cryptophane precursor **9** (8.0 g, 6.67 mmol) in acetic acid (200 mL). After the end of the addition, the mixture was further stirred for 6 hours and poured into water (1 L). The product was extracted with dichloromethane (2 x 1 L) and the organic layer was washed with water then with a saturated solution of Na_2CO_3 to remove traces of perchloric acid. The organic layer was dried over sodium sulfate and the solvent was evaporated under vacuum. Two cryptophane derivatives were identified by ^1H NMR spectroscopy from this crude product. These two compounds were separated by column chromatography on silica gel.

Tri-azacryptophane *anti-1*

The first eluted product was identified as the compound *anti-1*. In order to isolate this diastereomer, the reaction described above was repeated three times. The crude product was purified on silica gel (DCM - acetone (88:12 v/v)). The different fractions were evaporated by rotatory evaporation to give a product, which was precipitated in Et_2O . Recrystallization in DCM/ethanol gave rise to *anti-1* (205 mg, 1.2%) as a beige solid.

Melting point: 220 °C (decomposition)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 6.72 (s, 3H), 6.67 (s, 3H), 6.54 (s, 3H), 6.35 (s, 3H), 4.60 (d, 3H, $J = 13.5$ Hz), 4.57 (d, 3H, $J = 13.5$ Hz), 4.26-4.21 (m, 1H), 4.00-3.95 (m, 3H), 3.79 (s, 9H), 3.77 (s, 9H), 3.38-3.33 (m, 6H), 3.37 (d, 3H, $J = 13.9$ Hz), 3.30 (d, 3H, $J = 13.8$ Hz).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (101 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 149.2 (3C), 146.4 (3C), 146.3 (3C), 136.2 (3C), 133.5 (3C), 132.3 (3C), 131.4 (3C), 128.7 (3C), 121.7 (3C), 114.2 (3C), 113.0 (3C), 111.4 (3C), 70.1 (3C), 55.7 (3C), 55.3 (3C), 44.4 (3C), 36.3 (3C), 36.0 (3C).

UV (THF): λ (log ϵ) 310 nm (3.7, shoulder), 287 nm (4.15), 229 nm (4.85)

HRMS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ calcd for $C_{54}H_{58}N_3O_9$ 892.4168; found 892.4164.

Tri-azacryptophane *syn-2*

The second eluted product was identified as the *syn-4* compound. It was purified on silica gel (DCM - acetone (85:15 v/v)). It was then precipitated in Et_2O and recrystallized in DCM/ethanol to give rise to a beige solid (330 mg, 6%), which was identified as the *syn-2* derivative.

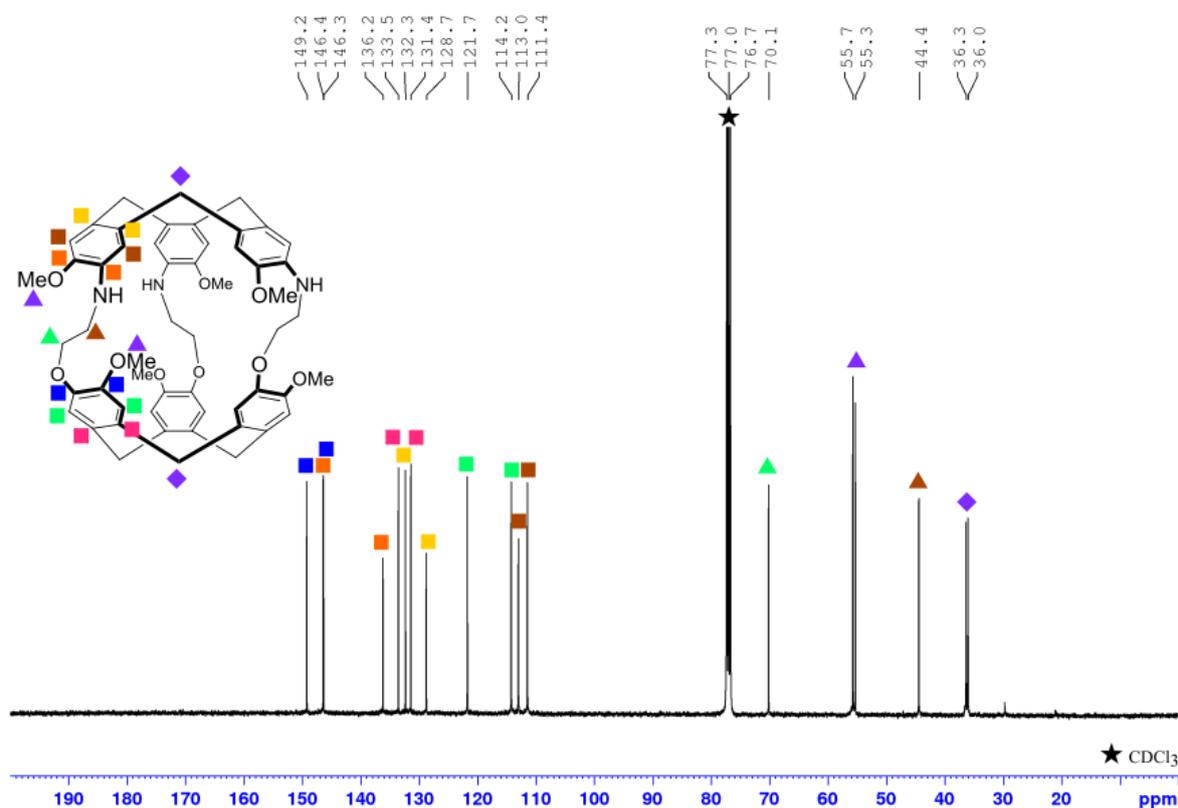
Melting point: 180 °C (decomposition)

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ 6.75 (s, 3H), 6.62 (s, 3H), 6.52 (s, 3H), 6.36 (s, 3H), 4.60 (d, 6H, $J = 13.8$ Hz), 4.15 (d, 3H, $J = 9,6$ Hz), 3.79 (s, 9H), 3.74 (s, 9H), 3.58-3.36 (m, 9H), 3.40 (d, 3H, $J = 13.8$ Hz) 3.30 (d, 3H, $J = 13.8$ Hz).

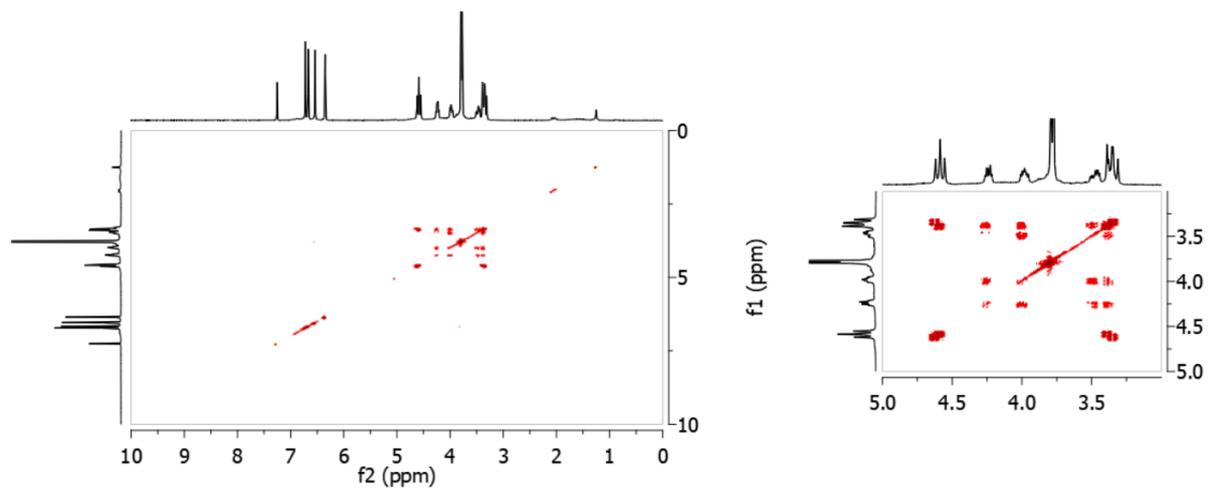
$^{13}C\{^1H\}$ NMR (101 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ 149.8 (3C), 147.7 (3C), 146.7 (3C), 136.5 (3C), 134.0 (3C), 132.3 (3C), 131.4 (3C), 128.3 (3C), 120.8 (3C), 112.9 (3C), 112.2 (3C), 112.1 (3C), 71.2 (3C), 55.9 (3C), 55.7 (3C), 43.5 (3C), 36.6 (3C), 36.4 (3C).

UV (THF) λ (log ϵ) 315 nm (4.04; shoulder), 296 nm (4.2), 255 nm (4.45, shoulder).

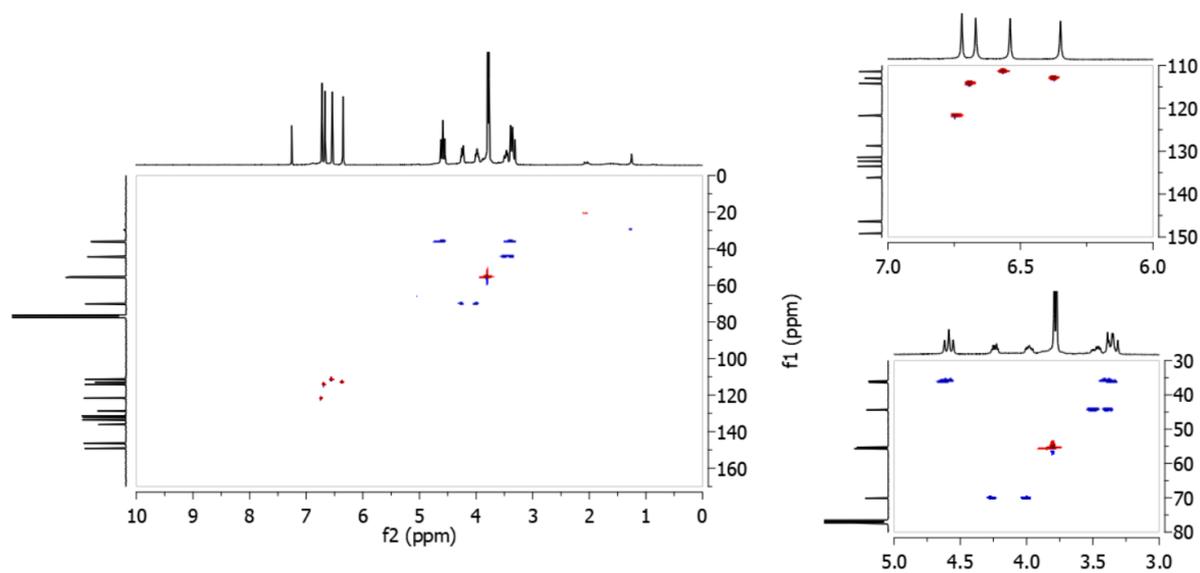
HRMS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ calcd for $C_{54}H_{58}N_3O_9$ 892.4168; found 892.4188.



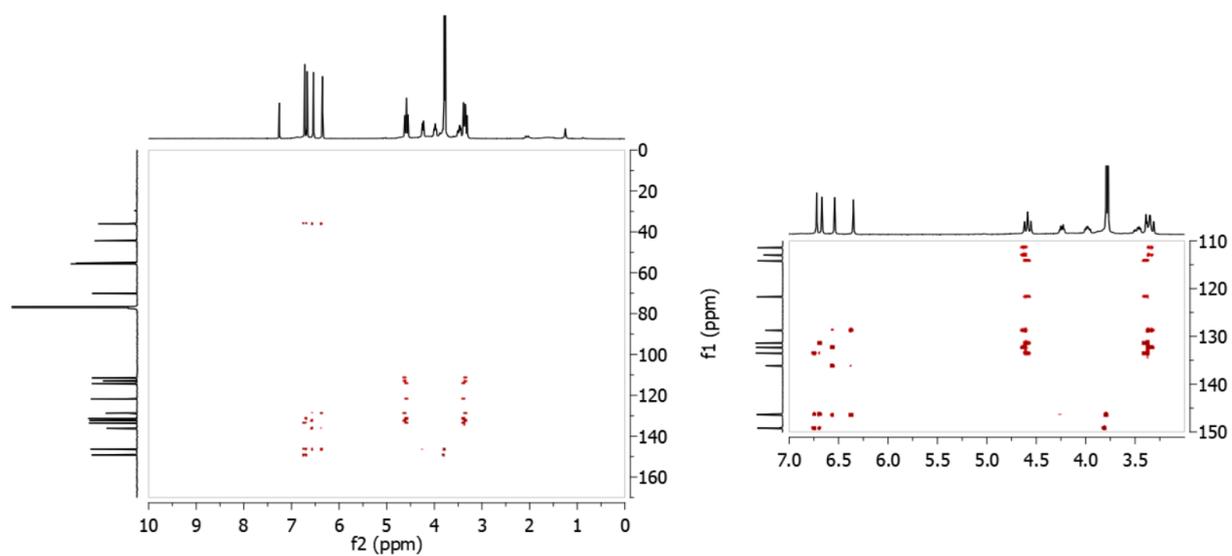
$^{13}C\{^1H\}$ NMR spectrum of *anti-1* in $CDCl_3$ (100.6 MHz, 298 K).



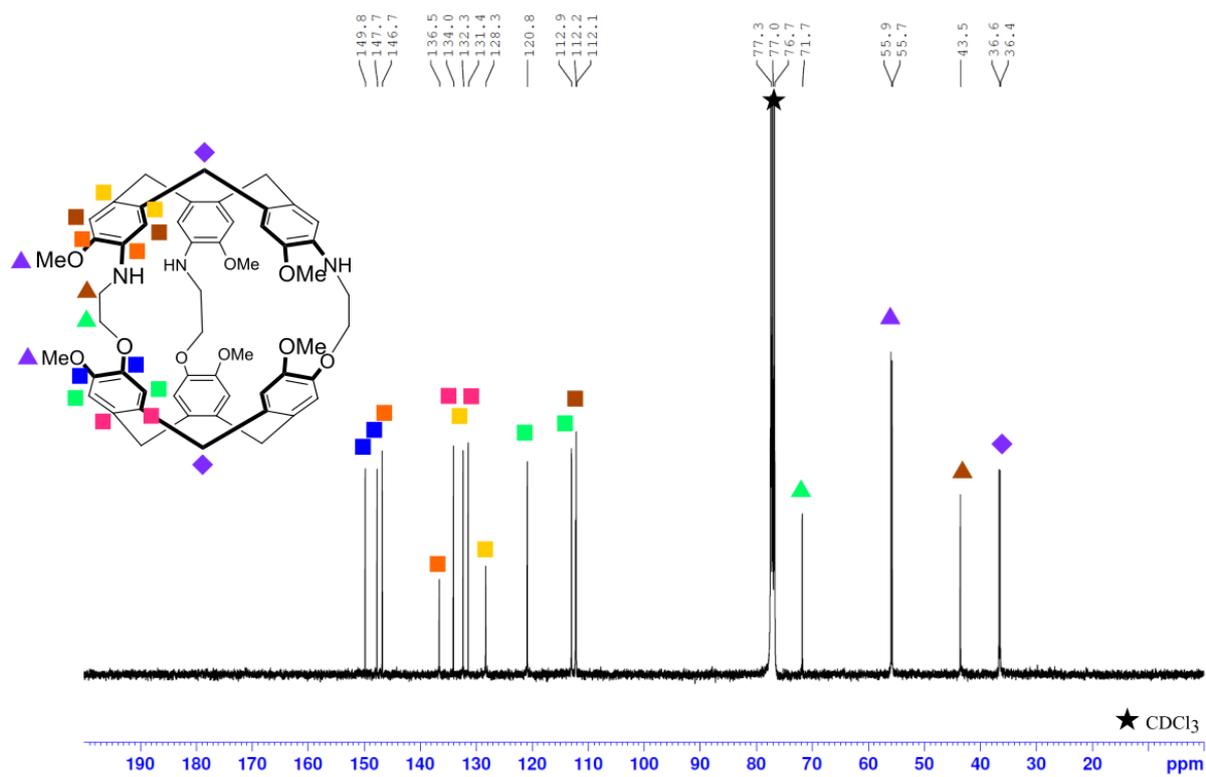
COSY NMR spectrum of *anti-1* in CDCl₃ (400 MHz, 298 K).



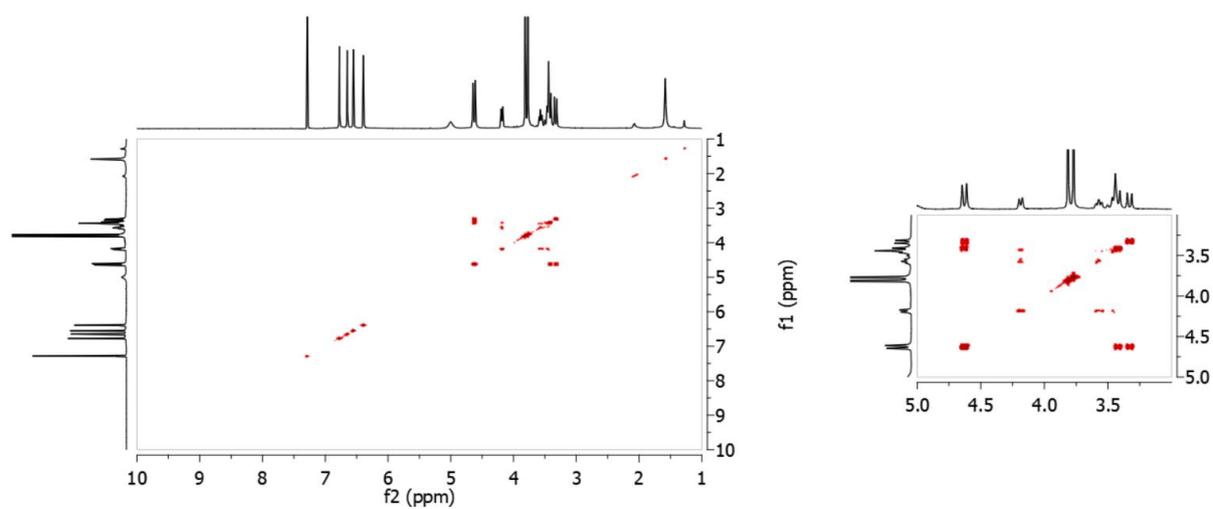
HSQC NMR spectrum of *anti-1* in CDCl₃ (400 MHz, 298 K).



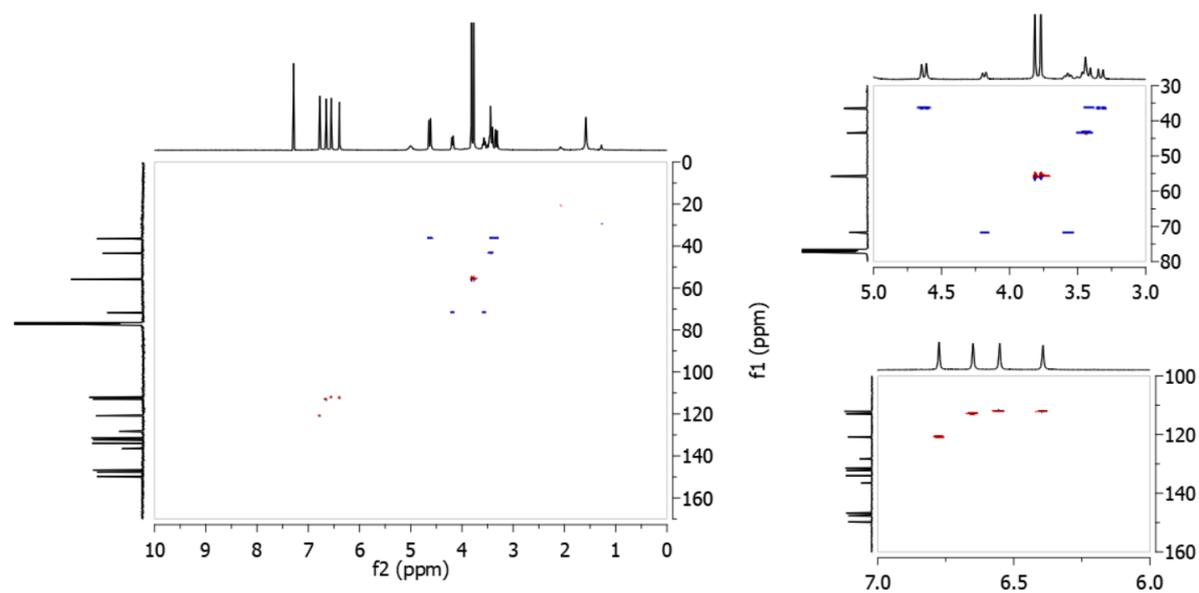
HMBC NMR spectrum of *anti-1* in CDCl_3 (400 MHz, 298 K).



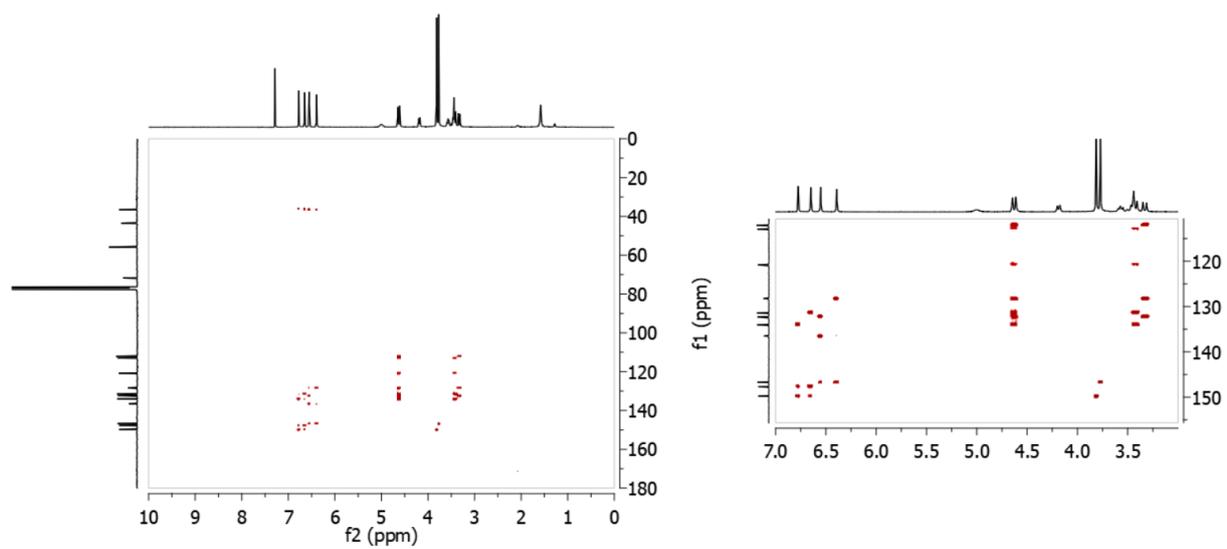
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR spectrum of *syn-2* in CDCl_3 (100.6 MHz, 298 K).



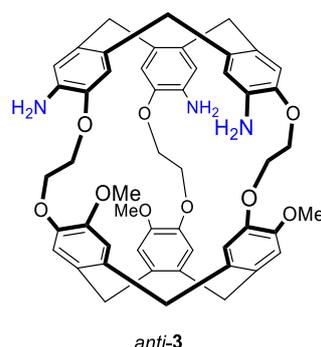
COSY NMR spectrum of *syn-2* in CDCl₃ (400 MHz, 298 K).



HSQC NMR spectrum of *syn-2* in CDCl₃ (400 MHz, 298 K).



HMBC NMR spectrum of *syn-2* in CDCl₃ (400 MHz, 298 K).

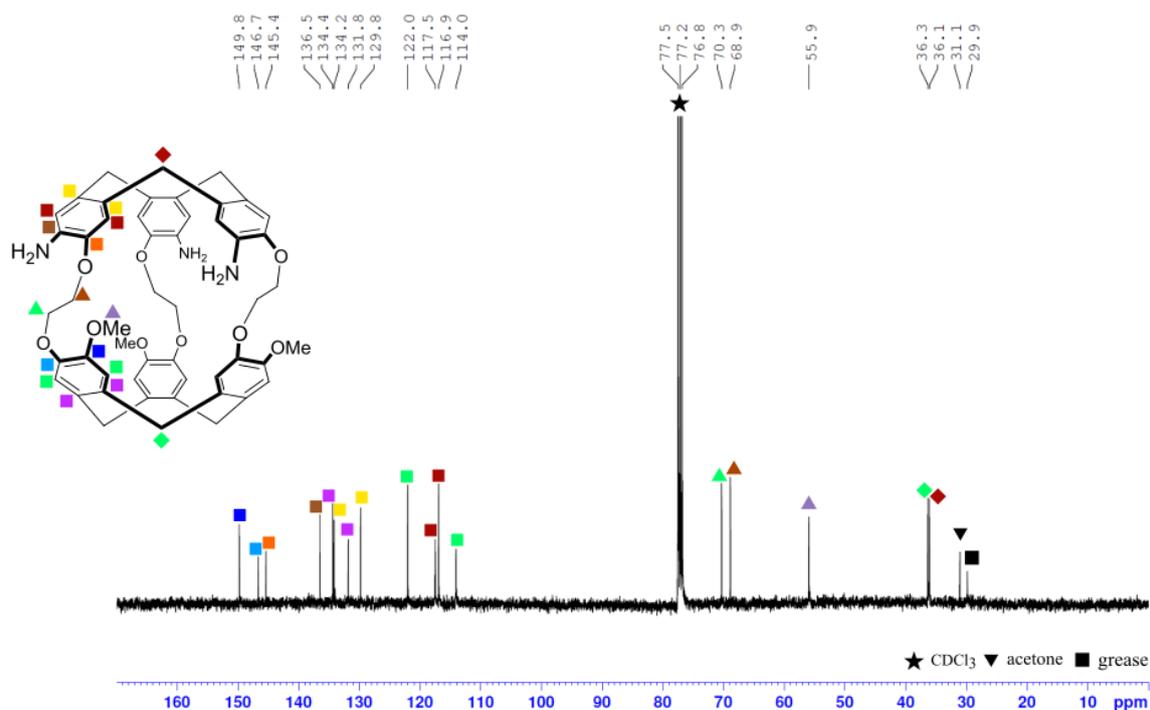
Tri-azacryptophane *anti-3*

Cryptophane *anti-28* (400 mg, 410 μmol) was suspended in a mixture of EtOH (5 mL) and HCl (37% in water, 5 mL). The mixture was heated to reflux for 16 hours and cooled down to room temperature. Water was added and the mixture was filtered, washed with a saturated aqueous solution of potassium carbonate. The crude was purified with column chromatography (SiO_2 , eluent: DCM/acetone (85:15 v/v)) to gain pure *anti-3* (150 mg, 43%) as a beige powder.

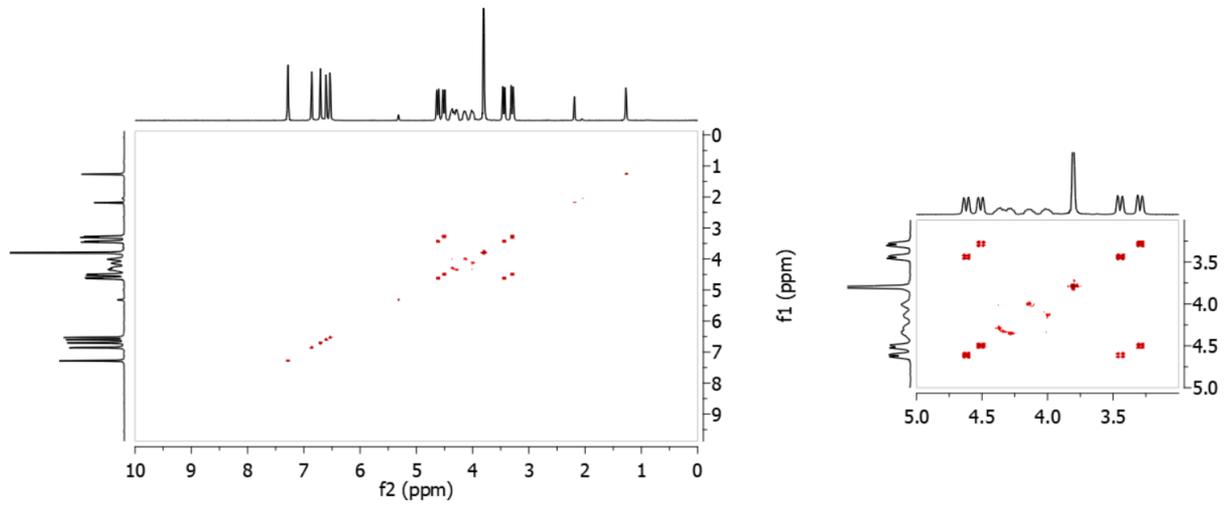
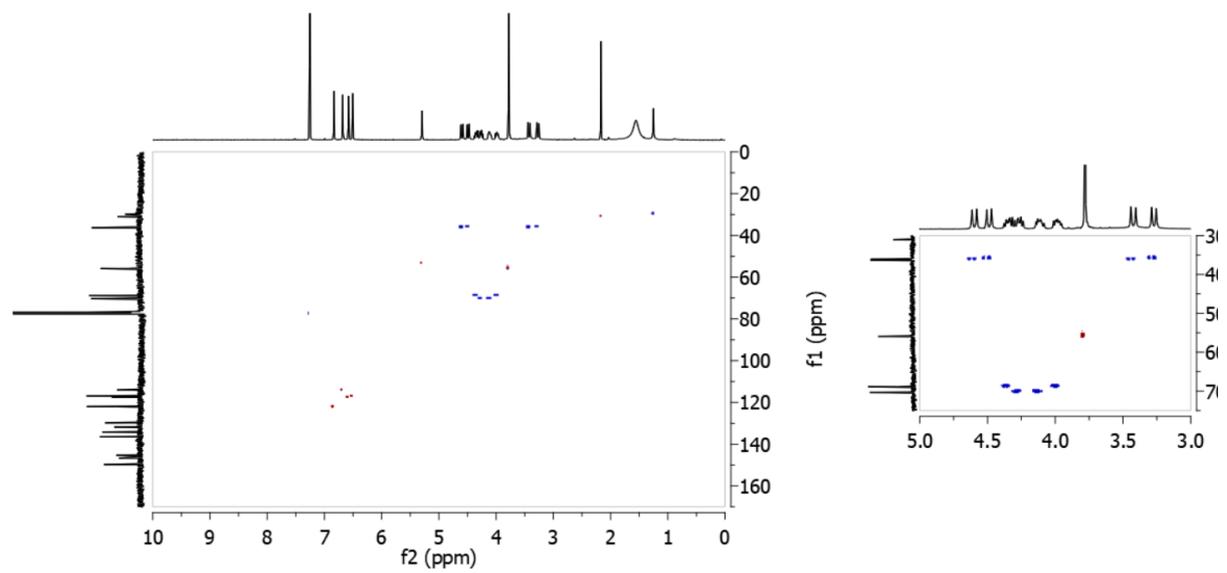
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 25 $^\circ\text{C}$): δ 6.83 (s, 3H), 6.68 (s, 3H), 6.58 (s, 3H), 6.51 (s, 3H), 4.60 (d, 3H, $J = 13.7$ Hz), 4.49 (d, 3H, $J = 13.7$ Hz), 4.38-4.23 (m, 6H), 4.14-4.08 (m, 3H), 4.01-3.95 (m, 3H), 3.78 (s, 9H), 3.42 (d, 3H, $J = 13.8$ Hz), 3.27 (d, 3H, $J = 13.8$ Hz).

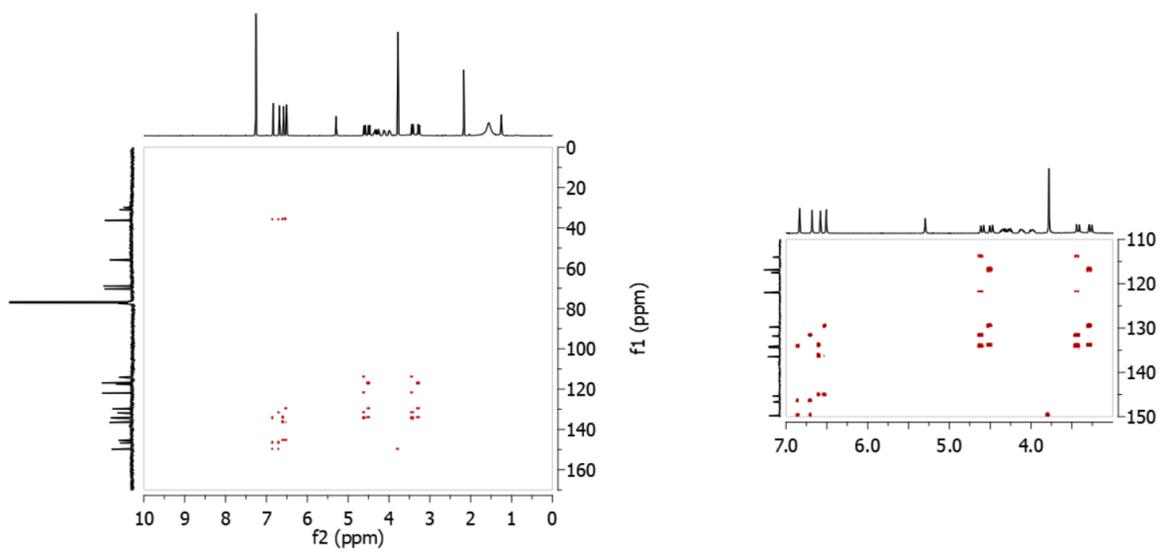
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (101 MHz, CDCl_3 , 25 $^\circ\text{C}$): δ 149.8 (3C), 146.7 (3C), 145.4 (3C), 136.5 (3C), 134.4 (3C), 134.2 (3C), 131.8 (3C), 129.8 (3C), 122.0 (3C), 117.5 (3C), 116.9 (3C), 114.0 (3C), 70.3 (3C), 68.9 (3C), 55.9 (3C), 36.3 (3C), 36.1 (3C).

HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Calcd for $\text{C}_{51}\text{H}_{51}\text{N}_3\text{NaO}_9$ 872.3518; Found 872.3524.

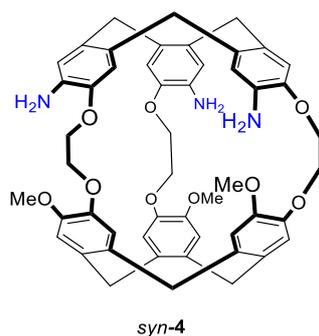


$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR spectrum of *anti-3* in CDCl_3 (100.6 MHz, 298 K).

COSY NMR spectrum of *anti-3* in CDCl₃ (400 MHz, 298 K).HSQC NMR spectrum of *anti-3* in CDCl₃ (400 MHz, 298 K).



HMBC NMR spectrum of *anti*-**3** in CDCl₃ (400 MHz, 298 K).

Tri-azacryptophane *syn-4*

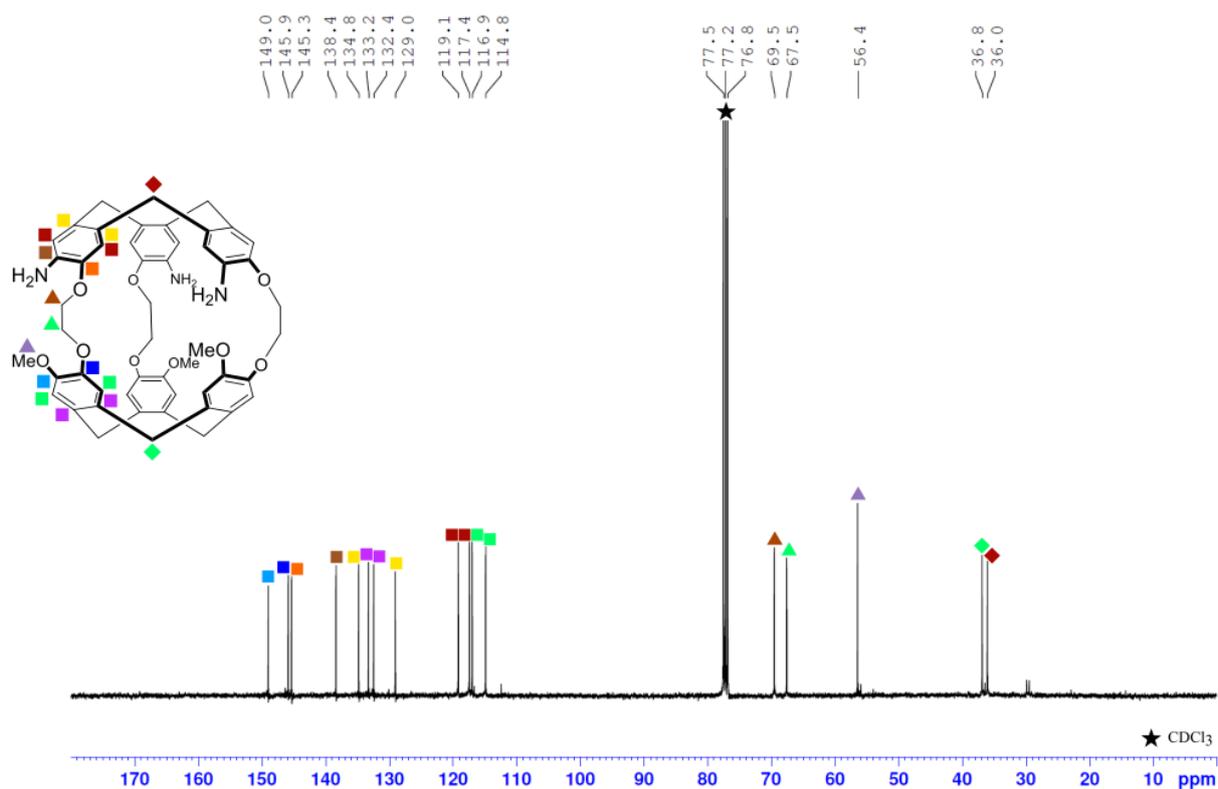
Cryptophane *syn-29* (300 mg, 307 μmol) was suspended in a mixture of EtOH (5 mL) and HCl (37% in water, 5 mL). The mixture was heated to reflux for 16 hours and cooled down to room temperature. Water was added and the mixture was filtered, washed with a saturated aqueous solution of potassium carbonate. The crude was purified with column chromatography (SiO_2 , eluent: DCM - acetone (7:3 v/v)) to gain pure *syn-4* (117 mg, 45%) as a beige powder.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 25 $^\circ\text{C}$): δ 6.69 (s, 3H), 6.66 (s, 3H), 6.60 (s, 3H), 6.47 (s, 3H), 4.66 (d, 3H, $J = 13.7$ Hz), 4.45 (d, 3H, $J = 13.7$ Hz), 4.42-4.35 (m, 3H), 4.28-4.21 (m, 6H), 3.83-3.76 (m, 3H), 3.75 (s, 9H), 3.41 (d, 3H, $J = 13.8$ Hz), 3.25 (d, 3H, $J = 13.8$ Hz).

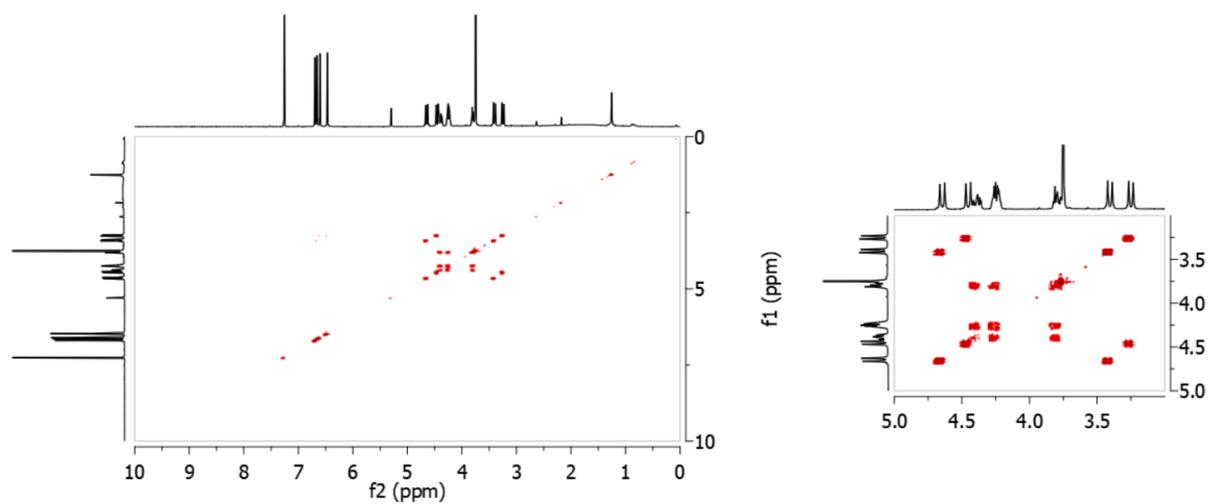
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (101 MHz, CDCl_3 , 25 $^\circ\text{C}$): δ 149.0 (3C), 145.9 (3C), 145.3 (3C), 138.4 (3C), 134.8 (3C), 133.2 (3C), 132.4 (3C), 129.0 (3C), 119.1 (3C), 117.4 (3C), 116.9 (3C), 114.8 (3C), 69.5 (3C), 67.5 (3C), 56.4 (3C), 36.8 (3C), 36.0 (3C).

HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Calcd for $\text{C}_{51}\text{H}_{51}\text{N}_3\text{NaO}_9$ 872.3518; found 872.3531.

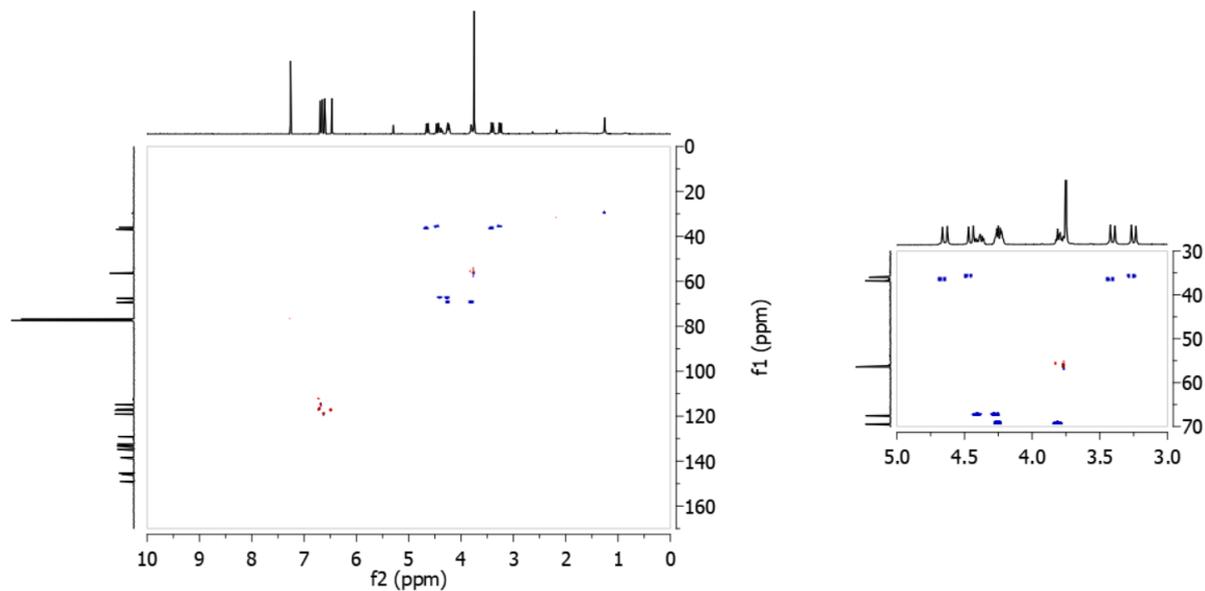
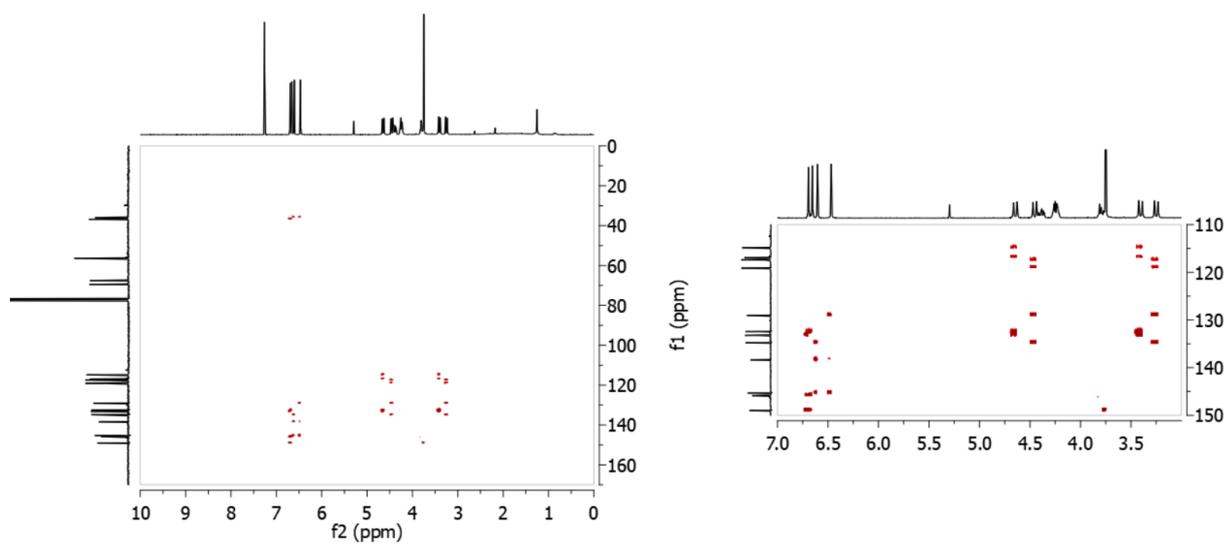
Partie expérimentale



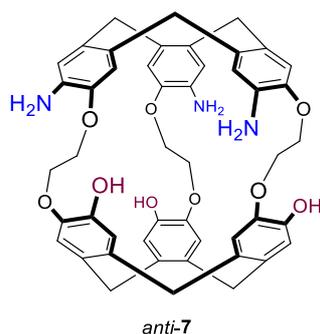
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR spectrum of *syn-4* in CDCl_3 (100.6 MHz, 298 K).



COSY NMR spectrum of *syn-4* in CDCl_3 (400 MHz, 298 K).

HSQC NMR spectrum of *syn-4* in CDCl₃ (400 MHz, 298 K).HMBC NMR spectrum of *syn-4* in CDCl₃ (400 MHz, 298 K).

Amphoteric tri-azacryptophane *anti-7*

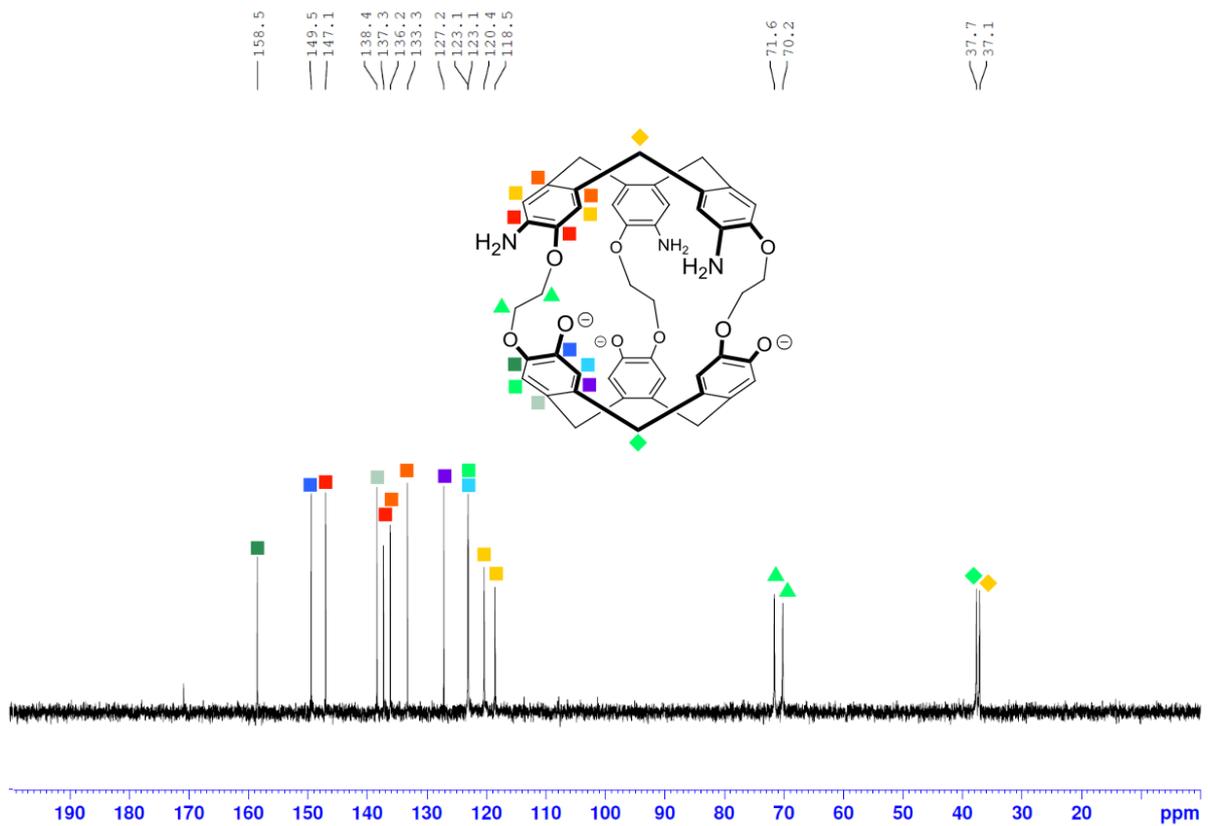


Cryptophane *anti-49* (110 mg, 104 μmol) was suspended in ethanol (18 mL). HCl (37% aqueous, 2 mL) was added to the mixture, which was heated to 90 °C. After 5 hours, no solid cryptophane remained in the mixture, which was cooled down to room temperature. The solvents were removed under reduced pressure. The crude was taken up in a saturated solution of sodium hydrogenocarbonate (5 mL) and filtered. The beige solid was washed by water, Et₂O and dichloromethane to gain the pure amphoteric tri-azacryptophane *anti-7* (49 mg, 59%)

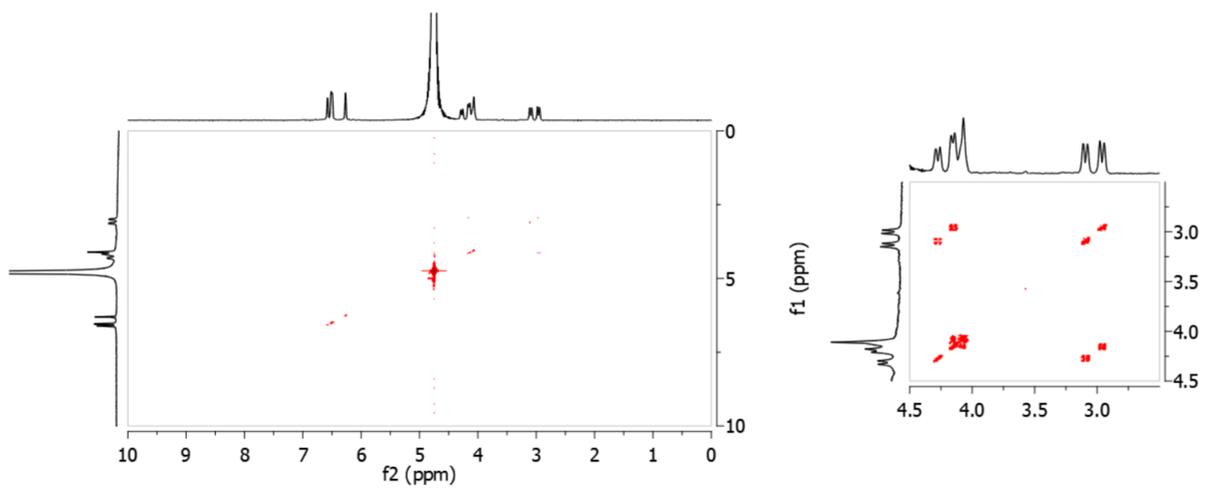
¹H NMR (400 MHz, D₂O (NaOD 0.1 M), 25 °C): δ 6.60 (s, 3H), 6.54 (s, 3H), 6.52 (s, 3H), 6.29 (s, 3H), 4.29 (d, 3H, J = 13.2 Hz), 4.18 (d, 3H, J = 11.6 Hz), 4.10 (s, 12 H), 3.11 (d, 3H, J = 13.8 Hz), 2.98 (d, 3H, J = 13.0 Hz).

¹³C{¹H} NMR (101 MHz, D₂O (NaOD 0.1 M), 25 °C): δ 158.5 (3C), 149.5 (3C), 147.1 (3C), 138.4 (3C), 137.3 (3C), 136.2 (3C), 133.3 (3C), 127.2 (3C), 123.1 (3C), 123.1 (3C), 120.4 (3C), 118.5 (3C), 71.6 (3C), 70.2 (3C), 37.7 (3C), 37.1 (3C).

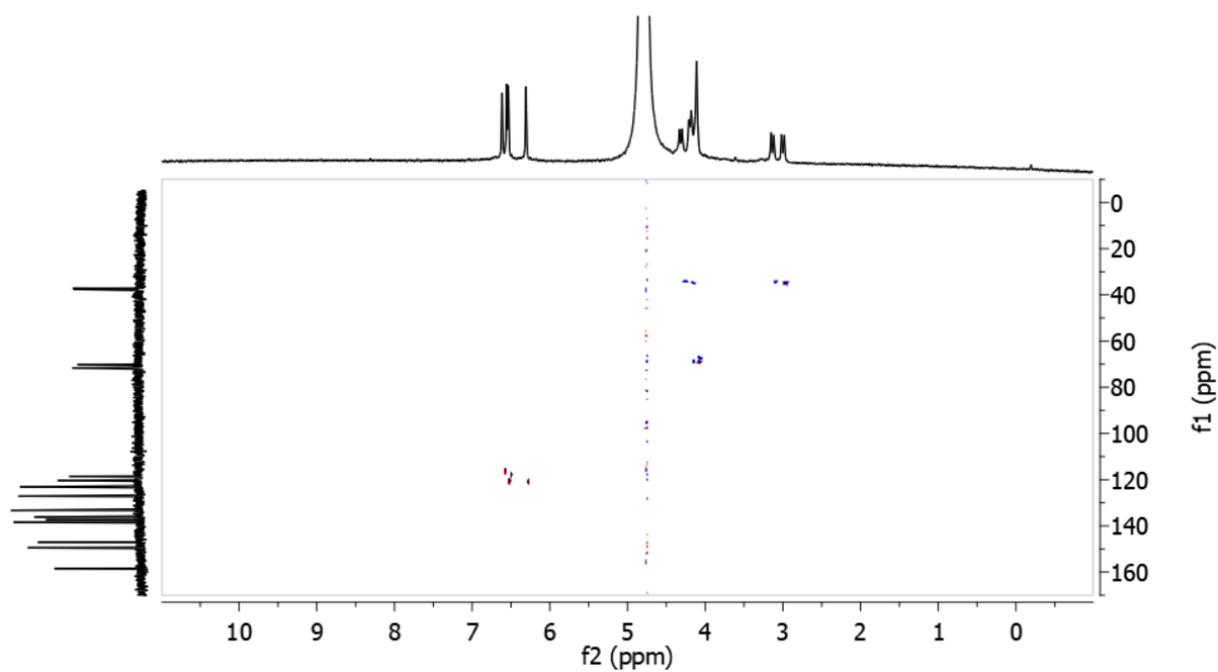
HRMS (ESI) m/z: [M+H]⁺ Calcd for C₄₈H₄₆N₃O₉ 808.3229; found 808.3220.



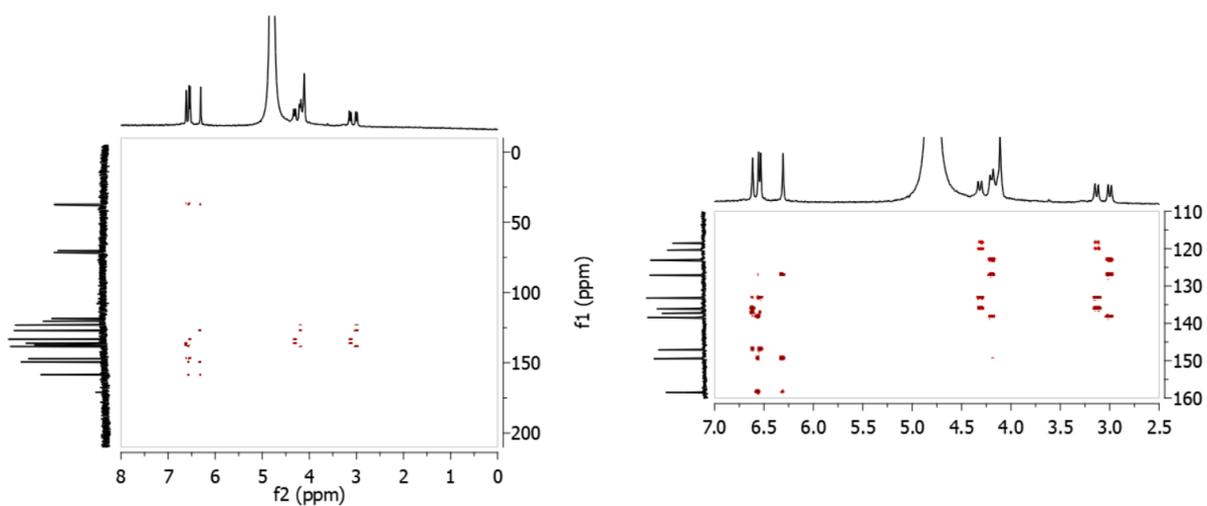
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ spectrum of *anti-7* in CDCl_3 (100.6 MHz, 298 K).



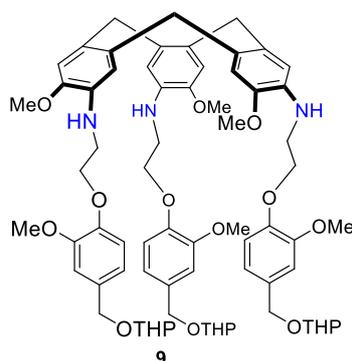
COSY NMR spectrum of *anti-7* in CDCl_3 (400 MHz, 298 K).



HSQC NMR spectrum of *anti-7* in CDCl₃ (400 MHz, 298 K).



HMBC NMR spectrum of *anti-7* in CDCl₃ (400 MHz, 298 K).

CTB trianiline **9**

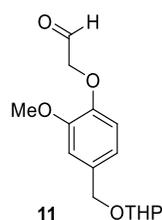
Triamide CTB **22** (4.51 g, 3.64 mmol) was suspended in THF (140 mL) and the mixture was stirred under an argon atmosphere. The solution was cooled down to 0 °C with an ice bath and borane dimethyl sulfide (15 mL of a 2 M solution in THF) was added dropwise to the suspension. The mixture was then heated to 50 °C (oil bath) for 3 hours. The remaining borane was quenched with methanol and the solvents were evaporated under reduced pressure. Water (200 mL) and dichloromethane (200 mL) were added to the residue. The aqueous layer was extracted twice with dichloromethane (2 x 100 mL). The combined organic layers were dried on anhydrous sodium sulfate and the solvent was evaporated under reduced pressure. The crude was purified using column chromatography (SiO₂, eluent: EtOAc - petroleum ether (8:2 v/v)) to give rise to compound **9** (1.65 g, 38%) as a glassy product.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 6.93-6.80 (m, 9H), 6.71 (s, 3H), 6.62 (s, 3H), 4.73 (d, 3H, *J* = 13.6 Hz), 4.71 (d, 6H, *J* = 11.7 Hz), 4.43 (d, 6H, *J* = 11.7 Hz), 4.18 (m, 6H), 3.95-3.86 (m, 3H), 3.85 (s, 9H), 3.69 (s, 9H), 3.57-3.78 (m, 9H), 3.47 (d, 3H, *J* = 13.8 Hz), 1.92-1.48 (m, 18H).

¹³C{¹H} NMR (101 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 149.6 (3C), 147.6 (3C), 145.8 (3C), 136.2 (3C), 132.4 (3C), 131.6 (3C), 128.1 (3C), 120.5 (3C), 113.9 (3C), 111.9 (3C), 111.3 (3C), 111.2 (3C), 97.5 (3C – double signal assigned to diastereomers), 77.2 (3C), 68.6 (3C), 68.1 (3C), 62.2 (3C), 55.8 (3C), 55.5 (3C), 43.1 (3C), 36.5 (3C), 30.5 (3C), 25.4 (3C), 19.4 (3C).

HRMS (ESI) *m/z*: [M+H]⁺ calcd for C₆₉H₈₈N₃O₁₅ 1198.6210; found 1198.6198.

Aldehyde 11

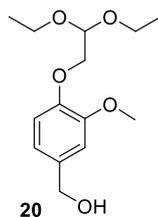


Alcohol **19** (410 mg, 1.14 mmol) was dissolved in dichloromethane (10 mL) under argon flow. Dess-Martin periodinane (15% solution in DCM, 4.0 g, 1.4 mmol) was added and the mixture was stirred at room temperature for 18 h. A saturated solution of sodium thiosulfate (10 mL) was added to the mixture, as well as a saturated solution of sodium hydrogenocarbonate (10 mL). The aqueous layer was extracted twice with dichloromethane (2 x 20 mL). The combined organic layers were dried over sodium sulfate and the solvents were evaporated. The crude was purified using column chromatography (SiO₂, eluent: DCM – Et₂O (4:6 v/v)) to gain **11** as an oil (205 mg, 50%).

The same protocol was also applied using IBX instead of Dess-Martin periodinane and gave **11** with 24% yield.

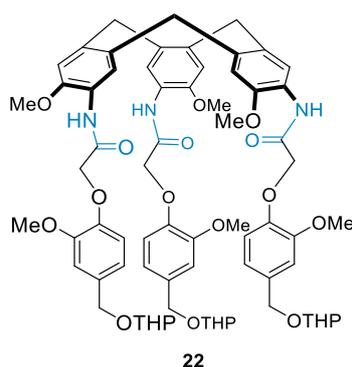
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 9.91 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.90 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 6.81 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 4.74 (d, 1H, J = 11.8 Hz), 4.74-4.69 (m, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.47 (d, 1H, J = 11.8 Hz), 3.98-3.86 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.61-3.54 (m, 1H), 1.93-1.59 (m, 6H).

Acetal 20



Vanillyl alcohol (1.00 g, 6.48 mmol) and potassium carbonate (3.10 g, 22.5 mmol) were suspended in DMF (25 mL) under an argon atmosphere. Bromoacetaldehyde diethylacetal (5.0 mL, 33 mmol) was added dropwise and the mixture was heated to 100 °C for 18 hours. After cooling, water (50 mL) and EtOAc (50 mL) were added and the aqueous layer was extracted three times with EtOAc (3 x 20 mL). The combined organic layers were washed twice with water (2 x 50 mL) to remove DMF. It was dried over sodium sulfate and the solvent was evaporated to gain a brown oil. The crude was purified using column chromatography (SiO₂, eluent: EtOAc – petroleum ether (2:8 v/v) then (5:5 v/v) to gain a colorless oil (430 mg, 24%).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 6.94 (m, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.88-6.85 (m, 1H), 4.88 (t, 1H, J = 5.2 Hz), 4.36 (s, 2H), 4.07 (d, 2H, J = 5.2 Hz), 3.88 (s, 3H), 3.81-3.62 (m, 4H), 1.24 (t, 6H, J = 7.0 Hz).

CTB trianilide **22**

Compound **23** (2.00 g, 2.60 mmol) and potassium carbonate (4.0 g, 29 mmol) were suspended in dry DMF (50 mL). A solution of precursor **18** (2.4 g, 10 mmol) in dry DMF (10 mL) was added. The mixture was heated to 70 °C (oil bath) for 16 h. After cooling down to room temperature, water (300 mL) was added to precipitate the product, which was filtered, washed with water (3 x 40 mL) and Et₂O (40 mL) and dried under reduced pressure. Compound **22** was obtained as a poorly soluble slight brown powder (1.73 g, 54%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 9.09 (s, 3H), 8.43 (s, 3H), 7.01-6.84 (m, 12H), 4.78 (d, 3H, *J* = 13.6 Hz), 4.76-4.40 (m, 15H), 3.95-3.85 (m, 21H), 3.65 (d, 3H, *J* = 13.4 Hz), 3.54 (m, 3H), 1.95-1.45 (m, 18H).

¹³C{¹H} NMR (101 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 166.4 (3C), 149.9 (3C), 147.3 (3C), 146.6 (3C), 135.6 (3C), 133.3 (3C), 131.2 (3C), 125.4 (3C), 121.0 (3C), 120.5 (3C), 115.3 (3C), 112.1 (3C), 111.7 (3C), 97.7 (3C), 69.8 (3C), 68.6 (3C), 62.3 (3C), 56.0 (3C), 55.9 (3C), 36.5 (3C), 30.6 (3C), 25.5 (3C), 19.5 (3C).

HRMS (ESI) *m/z*: [M+Na]⁺ calcd for C₆₉H₈₁N₃NaO₁₈ 1262.5407; found 1262.5413.

CTB tribromine 23

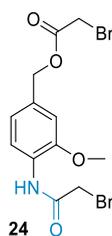


Perchloric acid (50 mL) was added dropwise at room temperature to a solution of compound **24** (4.30 g, 10.8 mmol) dissolved in acetic acid (25 mL) under argon atmosphere. A white precipitate appeared within 30 minutes after the addition. The reaction mixture was stirred at room temperature for additional 16 hours. Then the mixture was poured into water (200 mL). The solid was filtered and washed three times with water (3 x 20 mL), twice with ethanol (2 x 20 mL) and twice with Et₂O (2 x 20 mL). After drying *in vacuo*, compound **23** was collected as a white solid (2.37 g, 86%).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆, 25 °C): δ 9.46 (s, 3H), 8.04 (s, 3H), 7.00 (s, 3H), 4.78 (d, 3H, *J* = 13.4 Hz), 3.83 (s, 9H), 3.56 (d, 3H, *J* = 13.3 Hz).

¹³C{¹H} NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆, 25 °C): δ 165.2 (3C), 148.7 (3C), 136.9 (3C), 131.6 (3C), 125.4 (3C), 123.7 (3C), 112.7 (3C), 56.1 (3C), 35.8 (3C), 30.8 (3C).

HRMS (ESI) *m/z*: [M+Na]⁺ calcd for C₃₀H₃₀Br₃N₃NaO₆ 787.9577; found 787.9541.

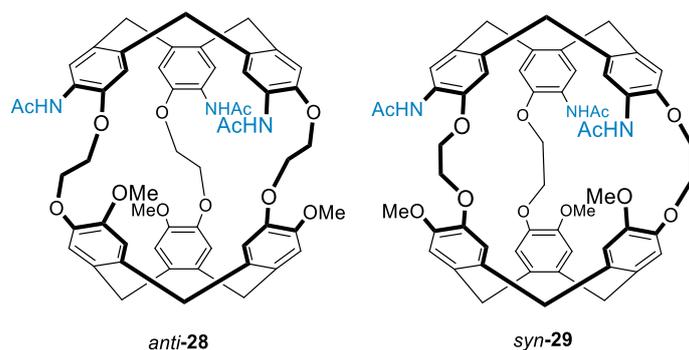
Bromo precursor 24

A solution of amine **14** (1.00 g, 6.54 mmol) in dry THF (30 mL) was set under an argon atmosphere and cooled to 0 °C with an ice bath. DIPEA (2.8 mL, 16.3 mmol) and bromoacetyl bromide (1.4 mL, 16.3 mmol) were added dropwise to the solution, which was stirred at room temperature overnight. The originally pale-yellow solution turned into a brown suspension. Water (100 mL) was added to the mixture, which was extracted three times by EtOAc (3 x 100 mL). The organic layers were dried over sodium sulfate and the solvent was evaporated under reduced pressure. The crude was purified using column chromatography (SiO₂, eluent: DCM) to gain **24** as a beige powder (1.8 g, yield: 70%).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 8.80 (s, 1H), 8.32 (d, 1H, *J* = 8.2 Hz), 6.97 (dd, 1H, *J* = 1.6 Hz, *J* = 8.2 Hz), 6.92 (d, 1H, *J* = 1.6 Hz), 5.17 (s, 2H), 4.02 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.87 (s, 2H).

¹³C{¹H} NMR (75 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 167.1, 163.3, 148.3, 131.4, 127.2, 121.3, 119.5, 110.3, 67.8, 56.0, 29.6, 25.8.

HRMS (ESI) *m/z*: [M+Na]⁺calcd for C₁₂H₁₃Br₂NNaO₄ 415.9104; found 415.9102.

Cryptophanes trianilide *anti*-28 and *syn*-29

A solution of trianilide CTB derivative **30** (14.00 g, 10.9 mmol) in dichloromethane (280 mL) was added dropwise (using a syringe pusher) to a mixture of acetic acid (840 mL) and perchloric acid (280 mL). The reaction mixture was then stirred at room temperature for three further hours. The mixture was poured in water (2 L) and was extracted with dichloromethane (2 x 1 L). The organic layer was washed with water and a saturated sodium carbonate solution. It was dried over sodium sulfate and the solvent was removed under reduced pressure. The diastereomers *anti*-28 and *syn*-29 were separated using column chromatography on silica gel.

Cryptophane trianilide *anti*-28

The first eluted product was identified as the compound *anti*-28. It was purified on silica gel (DCM - acetone (88:12 v/v)). The different fractions were evaporated by rotatory evaporation and the resulting product was precipitated in Et₂O. Cryptophane *anti*-28 was obtained as a beige solid (1.49 g, 14%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 8.24 (s, 3H), 7.57 (s, 3H), 6.76 (s, 3H), 6.70 (s, 3H), 6.65 (s, 3H), 4.63 (d, 3H, J = 13.7 Hz), 4.55 (d, 3H, J = 13.8 Hz), 4.43-4.28 (m, 9H), 4.14-4.08 (m, 3H), 3.71 (s, 9H), 3.47 (d, 3H, J = 13.4 Hz), 3.38 (d, 3H, J = 13.9 Hz), 2.18 (s, 9H).

¹³C{¹H} NMR (101 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ 167.6 (3C), 149.5 (3C), 145.8 (3C), 145.6 (3C), 135.2 (3C), 134.1 (3C), 132.5 (3C), 132.0 (3C), 127.4 (3C), 123.0 (3C), 120.7 (3C), 115.6 (3C), 114.7 (3C), 70.0 (3C), 68.6 (3C), 56.0 (3C), 53.6 (3C), 36.6 (3C), 36.1 (3C), 25.1 (3C).

HRMS (ESI) m/z: [M+Na]⁺ Calcd for C₅₇H₅₇N₃NaO₁₂ 998.3834; Found 998.3842.

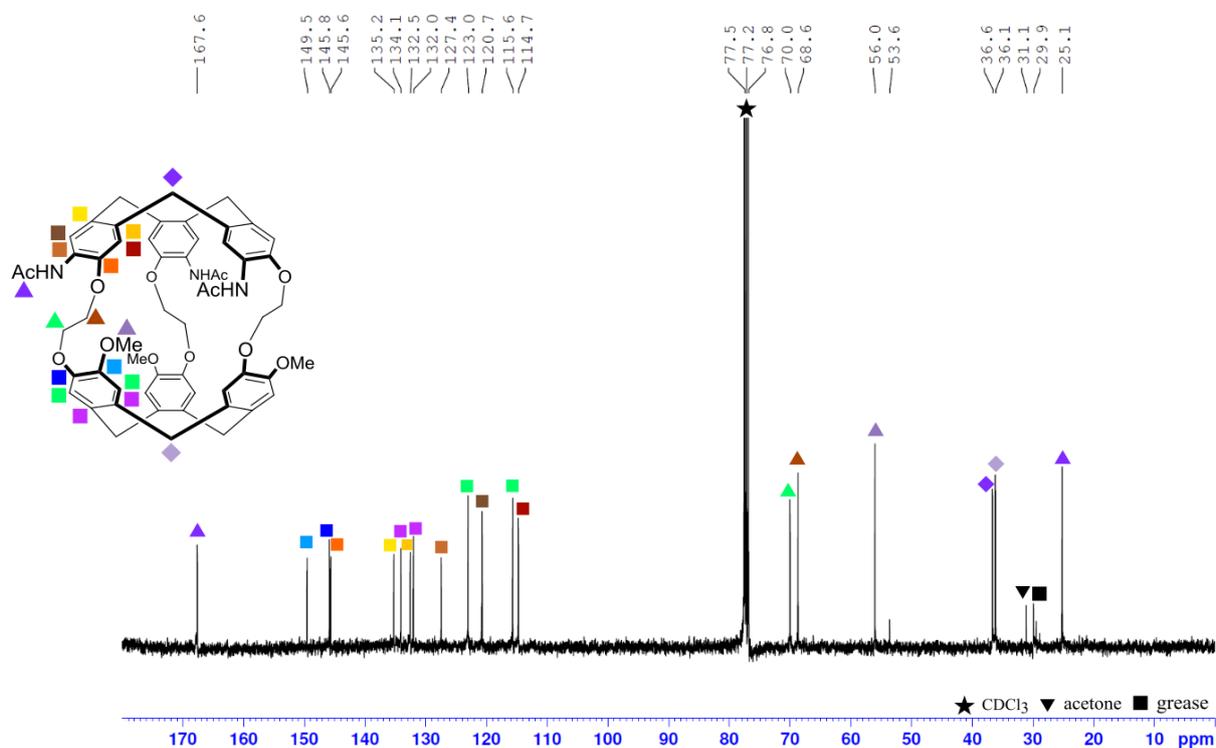
Cryptophane trianilide *syn*-29

The second eluted product was identified as the compound *syn*-29. It was purified on silica gel (DCM - acetone (85:15 v/v)) and precipitated in Et₂O to gain cryptophane *syn*-29 as a beige solid (630 mg, 6%).

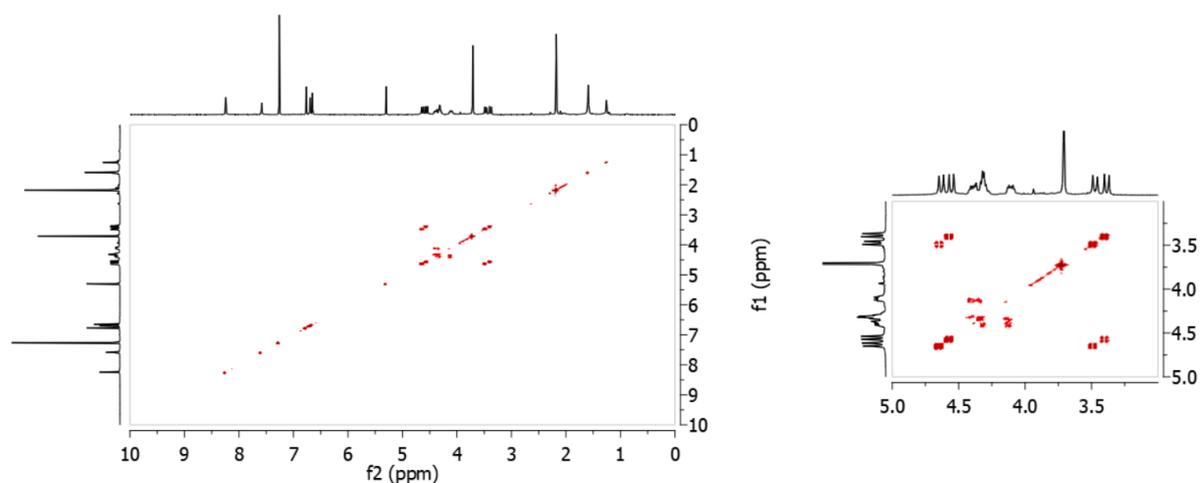
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 8.04 (s, 3H), 7.90 (s, 3H), 6.75 (s, 3H), 6.66 (s, 3H), 6.62 (s, 3H), 4.62 (d, 3H, J = 13.9 Hz), 4.61 (d, 3H, J = 13.9 Hz), 4.42-4.19 (m, 9H), 3.87-3.80 (m, 3H), 3.73 (s, 9H), 3.50 (d, 3H, J = 13.9 Hz), 3.39 (d, 3H, J = 14.0 Hz), 2.29 (s, 9H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (101 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 168.8 (3C), 149.1 (3C), 147.4 (3C), 145.9 (3C), 135.5 (3C), 133.4 (3C), 132.9 (3C), 132.1 (3C), 128.7 (3C), 123.6 (3C), 118.6 (3C), 115.8 (3C), 115.1 (3C), 69.1 (3C), 67.0 (3C), 56.7 (3C), 36.7 (3C), 36.6 (3C), 25.0 (3C).

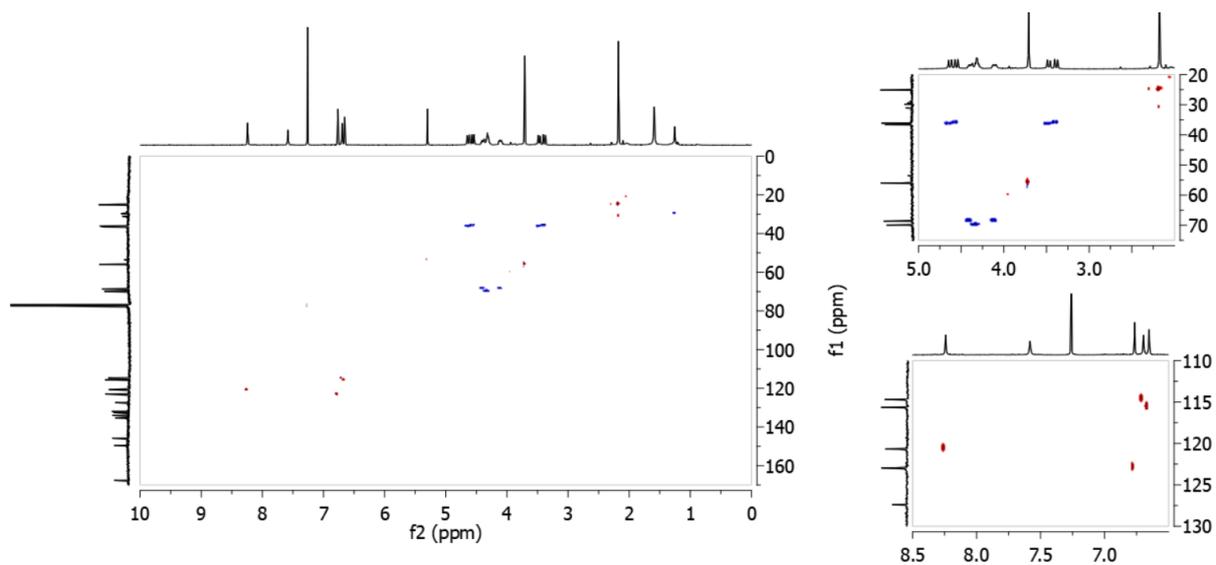
HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Calcd for $\text{C}_{57}\text{H}_{57}\text{N}_3\text{NaO}_{12}$ 998.3834; found 998.3841.



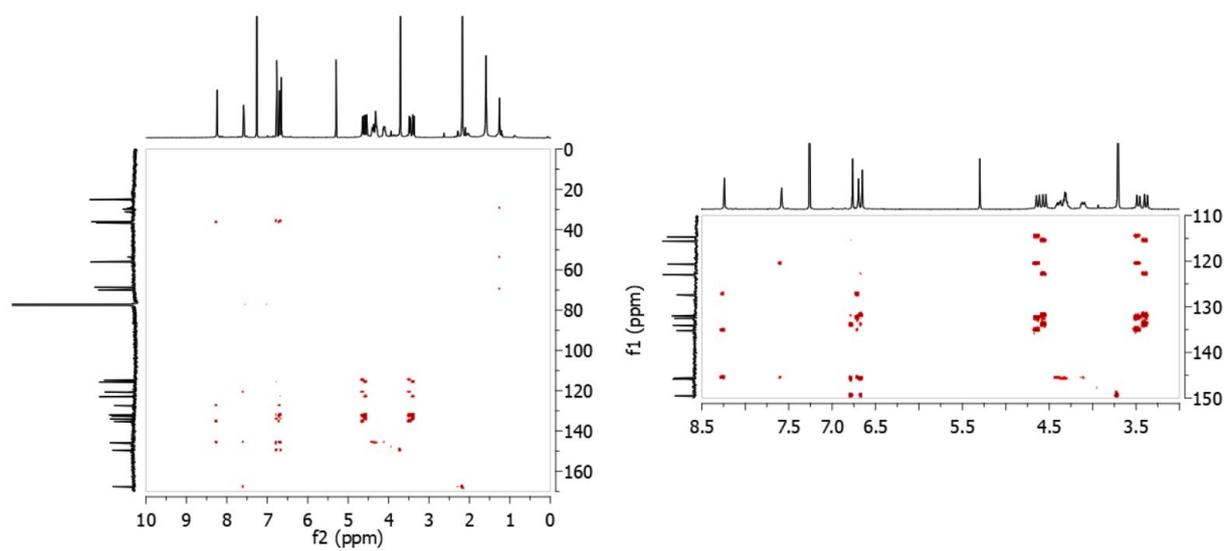
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR spectrum of *anti-28* in CDCl_3 (100.6 MHz, 298 K).



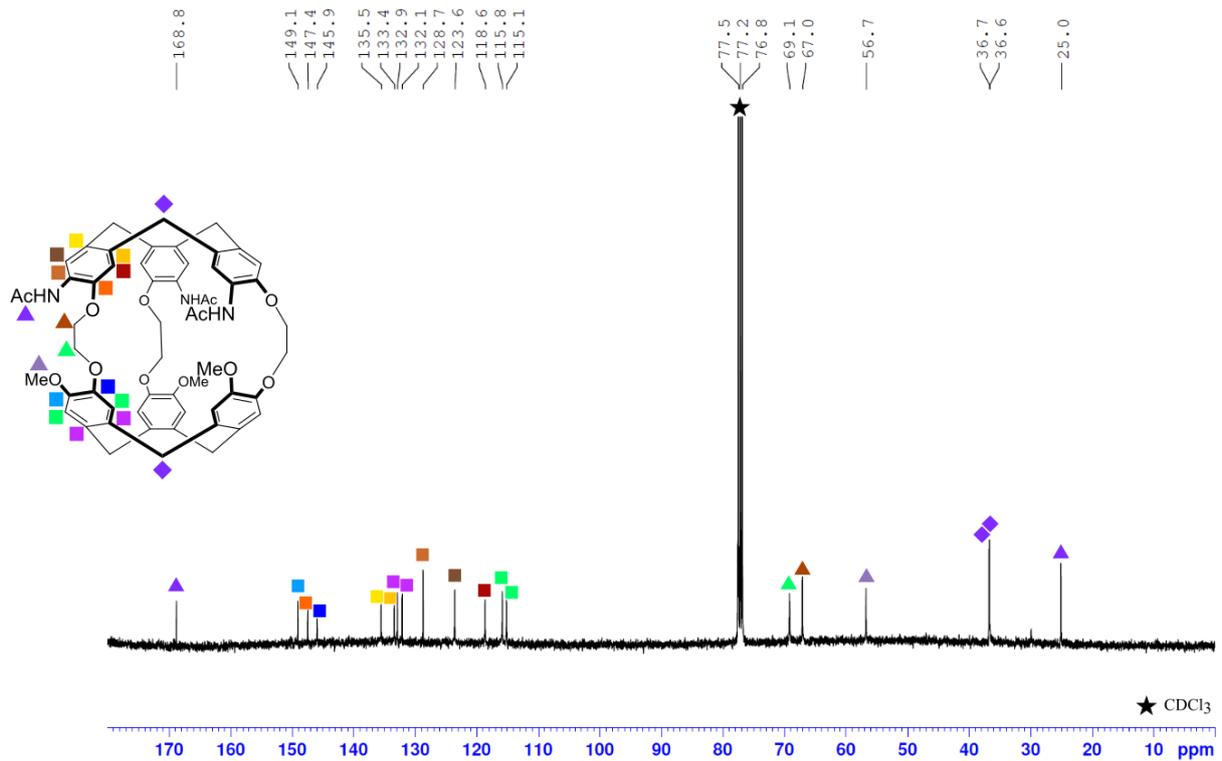
COSY NMR spectrum of *anti-28* in CDCl_3 (400 MHz, 298 K).



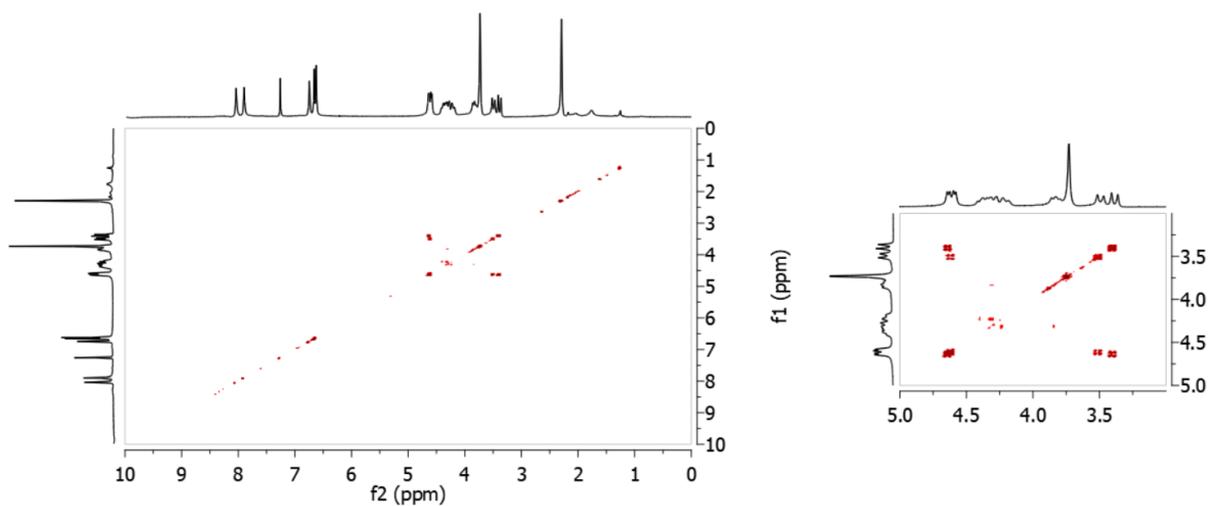
HSQC NMR spectrum of *anti-28* in CDCl₃ (400 MHz, 298 K).



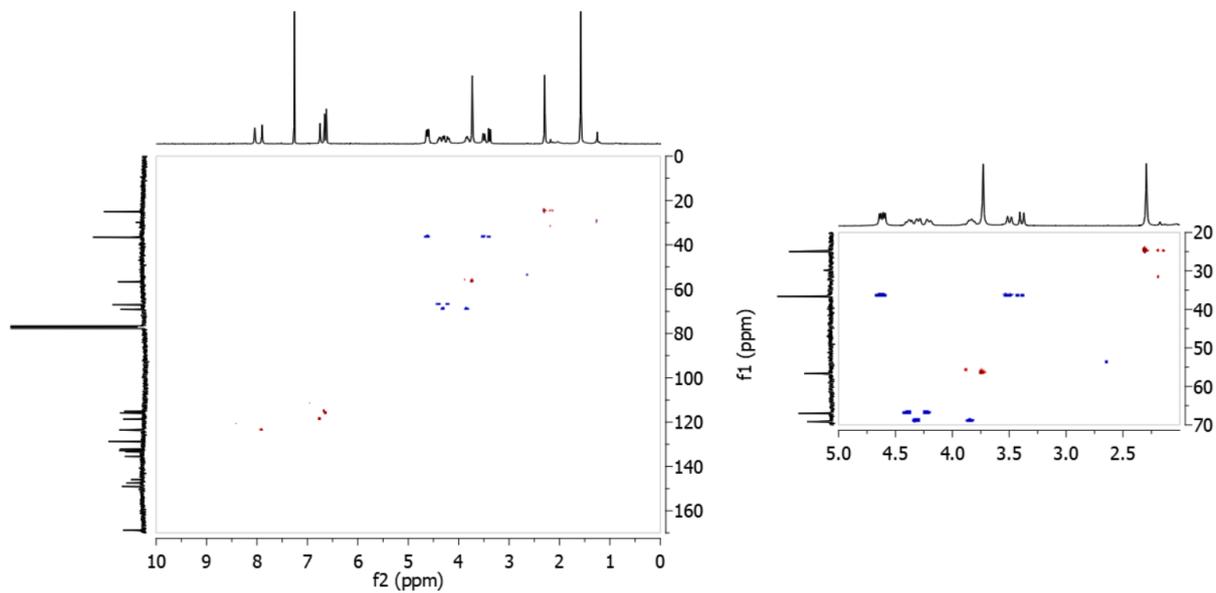
HMBC NMR spectrum of *anti-28* in CDCl₃ (400 MHz, 298 K).



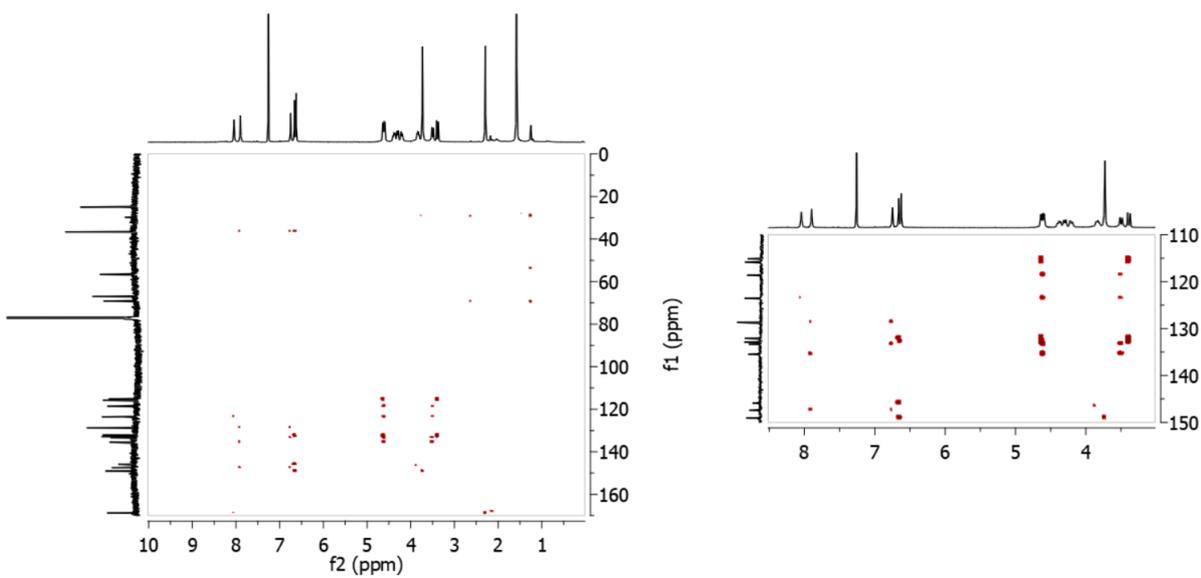
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR spectrum of *syn-29* in CDCl₃ (100.6 MHz, 298 K).



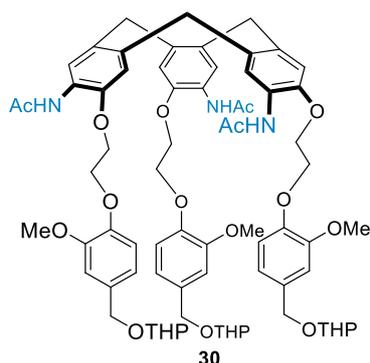
COSY NMR spectrum of *syn-29* in CDCl₃ (400 MHz, 298 K).



HSQC NMR spectrum of *syn*-**29** in CDCl₃ (400 MHz, 298 K).



HMBC NMR spectrum of *syn*-**29** in CDCl₃ (400 MHz, 298 K).

CTB trianilide precursor **30**

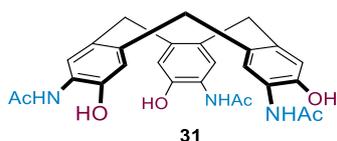
Vanillyl alcohol derivative **32** (350 mg, 0.716 mmol) was dissolved in DMF (20 mL). Trianilidotrihydroxy CTB **31** (860 mg, 2.49 mmol) and potassium carbonate (500 mg, 3.62 mmol) were added to the solution and the mixture was heated to 70 °C for 18 hours. It was cooled down, poured in water (80 mL) and the resulting precipitate was filtered. The solid was washed with water (3 x 20 mL) to remove traces of DMF. The solid was then purified by column chromatography (SiO₂, eluent: DCM/methanol (96:4 v/v)) to gain the trianilide CTB derivative **30** as a slightly yellow solid (760 mg, 83%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 8.37 (s, 3H), 7.83 (s, 3H), 7.00 (s, 3H), 6.91-6.88 (m, 9H), 4.75-4.65 (m, 9H), 4.44-4.30 (m, 15H), 3.95-3.87 (m, 1H), 3.82 (s, 9H), 3.62-3.52 (m, 6H), 2.01 (s, 9H), 1.84-1.56 (m, 18H).

¹³C{¹H} NMR (101 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 168.4 (3C), 149.9 (3C), 147.8 (3C), 145.6 (3C), 135.0 (3C), 132.8 (3C), 132.2 (3C), 127.8 (3C), 121.1 (3C), 120.7 (3C), 114.9 (3C), 114.6 (3C), 112.2 (3C), 97.8 (3C), 69.0 (3C), 68.8 (3C), 68.1 (3C), 62.4 (3C), 56.0 (3C), 36.6 (3C), 30.7 (3C), 25.6 (3C), 24.8 (3C), 19.6 (3C).

HRMS (ESI) *m/z*: [M+Na]⁺ Calcd for C₇₂H₈₇N₃NaO₁₈ 1304.5877; Found 1304.5881.

CTB trihydroxy trianilide **31**

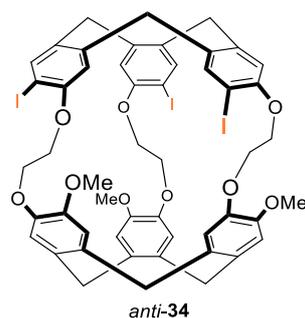


Trianilide CTB derivative **16** (1.00 g, 1.88 mmol), was suspended in dry dichloromethane (50 mL). The suspension was cooled down to -10 °C and a 1 M solution of boron tribromide in dichloromethane (7.0 mL, 7.0 mmol) was added dropwise. The reaction mixture was let to warm to room temperature and stirred at room temperature overnight. Water (50 mL) was added to quench remaining boron tribromide. A brown precipitate was filtered. It was washed with water (2 x 20 mL), ethanol (2 x 20 mL) and diethyl ether (2 x 20 mL) and dried under reduced pressure to gain the trianilidotrihydroxy CTB **31** (915 mg, quantitative yield).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, 25 °C): δ 9.39 (s, 3H), 7.55 (s, 3H), 6.78 (s, 3H), 4.65 (d, 3H, *J* = 13.3 Hz), 3.36 (d, 3H, *J* = 13.3 Hz), 2.07 (s, 9H).

¹³C{¹H} NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆, 25 °C): δ 169.1 (3C), 146.6 (3C), 130.1 (3C), 124.8 (3C), 123.6 (3C), 117.2 (3C), 35.3 (3C), 23.4 (3C).

HRMS (ESI) *m/z*: [M+Na]⁺ Calcd for C₂₇H₂₇N₃NaO₆ 512.1792; Found 512.1796

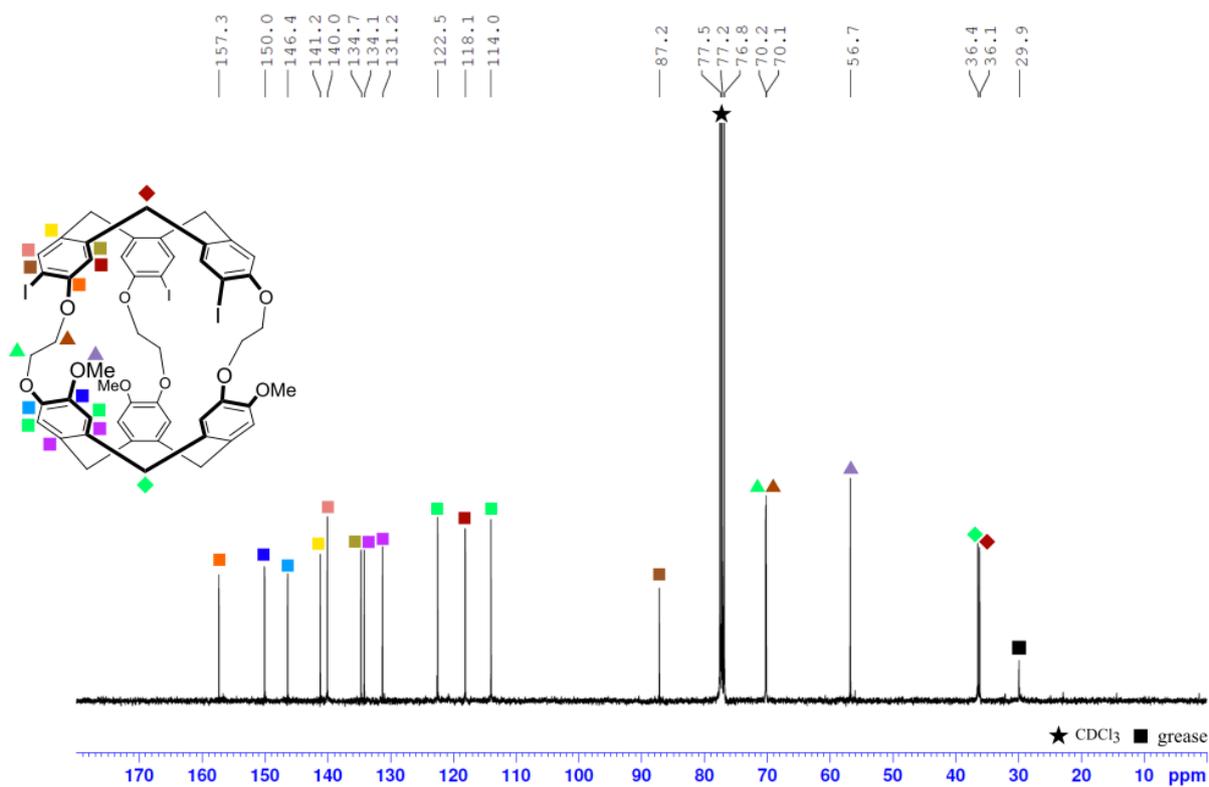
Triiodocryptophane *anti*-34

Cryptophane *anti*-3 (70 mg, 82 μ mol) was suspended in a solution of hydrochloric acid (1% in water, 5 mL). Sodium nitrite (30 mg, 290 μ mol) was added, which led in 5 minutes to the complete solubilisation of the cryptophane. The mixture was cooled down to 0 °C and KI (300 mg, 1.81 mmol) was added. The mixture turned immediately red. It was heated to reflux for 3 hours, then cooled down. The product was extracted with dichloromethane (2 x 10 mL). The organic layer was dried over sodium sulfate and evaporated. The crude was purified using column chromatography (DCM - acetone (99:1 v/v)) to gain pure *anti*-34 (20 mg, 21%) as a white powder.

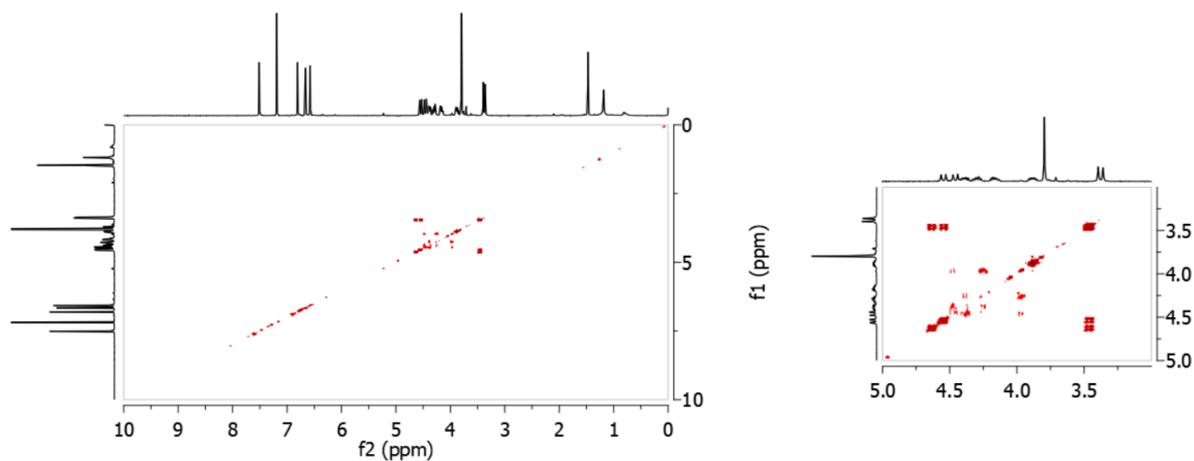
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 7.58 (s, 3H), 6.88 (s, 3H), 6.73 (s, 3H), 6.64 (s, 3H), 4.62 (d, 3H, $J = 13.8$ Hz), 4.52 (d, 3H, $J = 13.9$ Hz), 4.48-4.33 (m, 6H), 4.27-4.19 (m, 3H), 3.99-3.91 (m, 3H), 3.87 (s, 9H), 3.44 (d, 6H, $J = 13.8$ Hz).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (101 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 157.3 (3C), 150.0 (3C), 146.4 (3C), 141.2 (3C), 140.0 (3C), 134.7 (3C), 134.1 (3C), 131.2 (3C), 122.5 (3C), 118.1 (3C), 114.0 (3C), 87.2 (3C), 70.2 (3C), 70.1 (3C), 56.7 (3C), 36.4 (3C), 36.1 (3C).

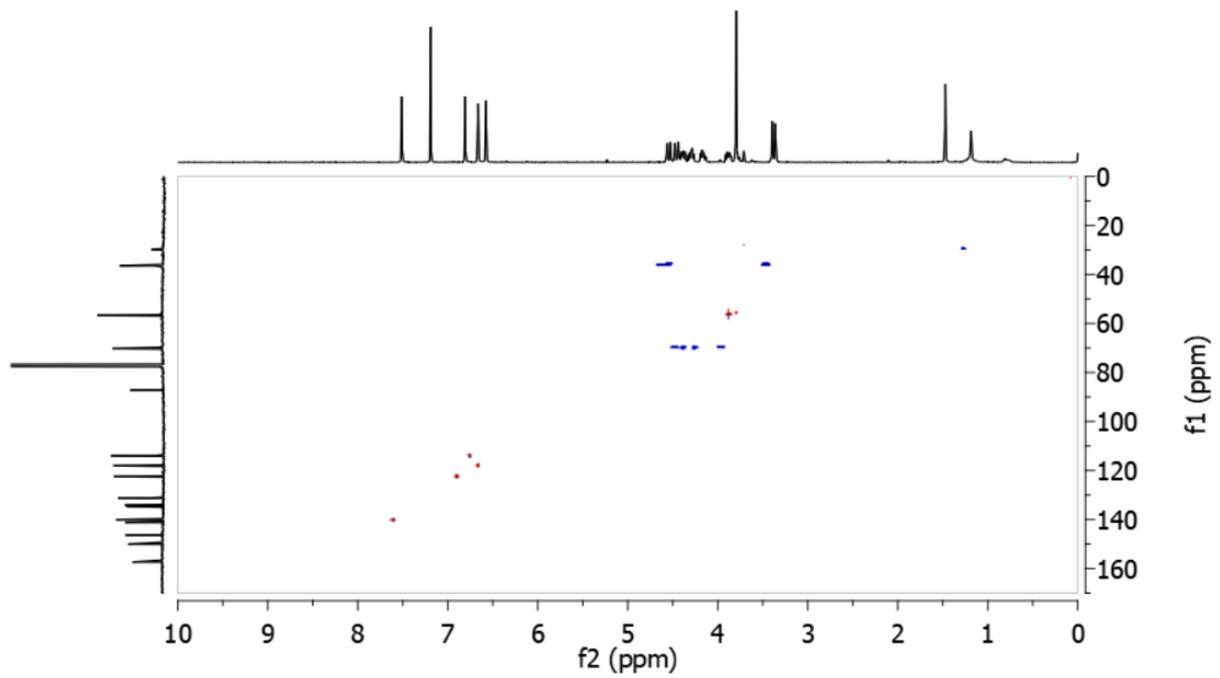
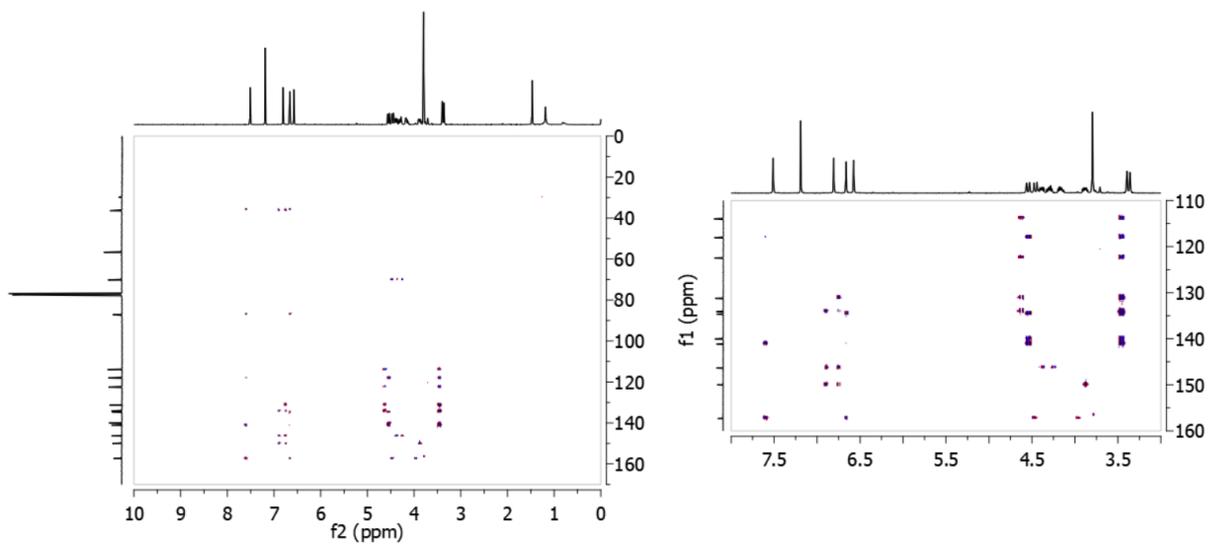
HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Calcd for $\text{C}_{51}\text{H}_{45}\text{I}_3\text{NaO}_9$ 1205.0090; Found 1205.0075.

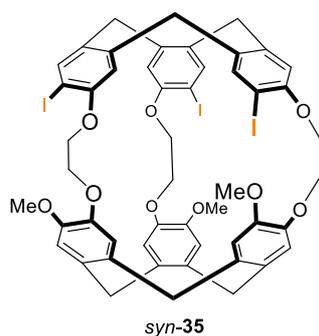


$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR spectrum of *anti*-**34** in CDCl_3 (100.6 MHz, 298 K).



COSY NMR spectrum of *anti*-**34** in CDCl_3 (400 MHz, 298 K).

HSQC NMR spectrum of *anti*-**34** in CDCl₃ (400 MHz, 298 K).HMBC NMR spectrum of *anti*-**34** in CDCl₃ (400 MHz, 298 K).

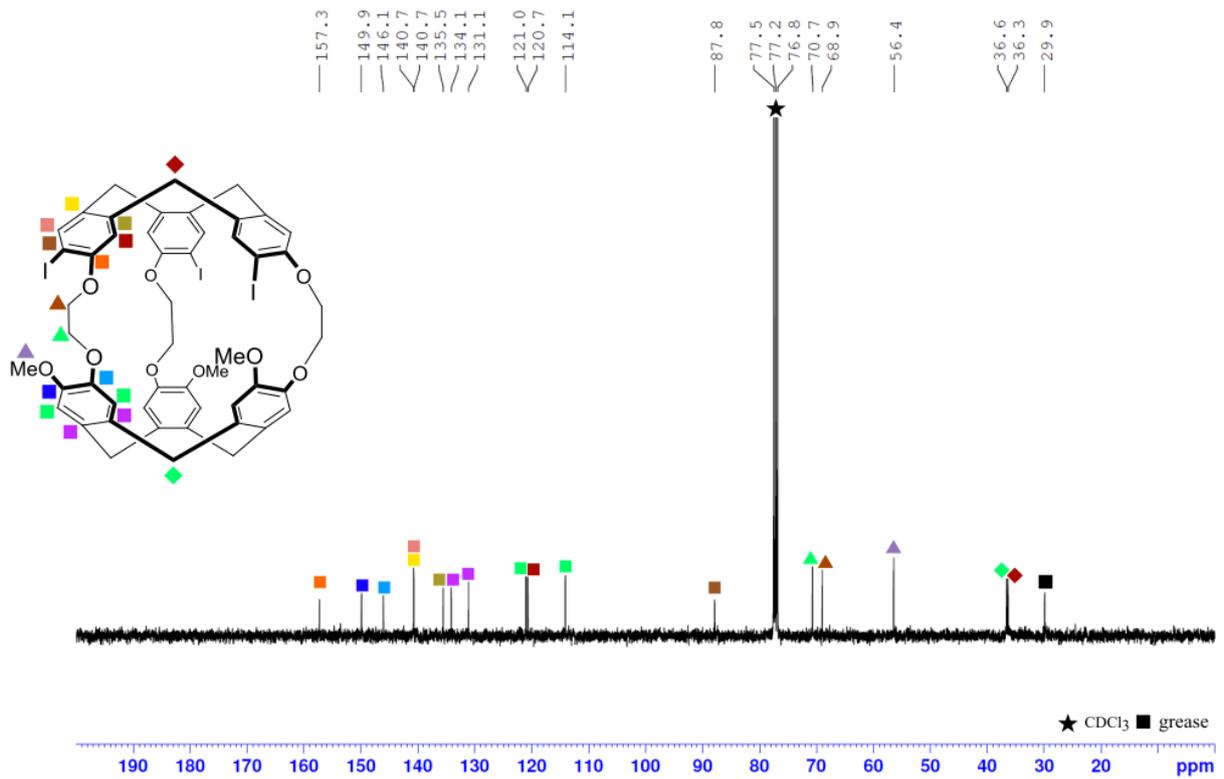
Triiodocryptophane *syn-35*

Cryptophane *syn-4* (70 mg, 82 μmol) was suspended in a solution of hydrochloric acid (1% in water, 5 mL). Sodium nitrite (30 mg, 290 μmol) was added and caused the suspension to turn orange. The mixture was cooled down to 0 $^{\circ}\text{C}$ and KI (300 mg, 1.81 mmol) was added. The mixture turned immediately dark red. It was heated to reflux for 3 hours, then cooled down. The product was extracted with dichloromethane (2 x 10 mL). The organic layer was dried over sodium sulfate and evaporated. The crude was purified using column chromatography (DCM - acetone (98:2 v/v)) to gain pure *syn-35* (22 mg, 23%) as a white powder.

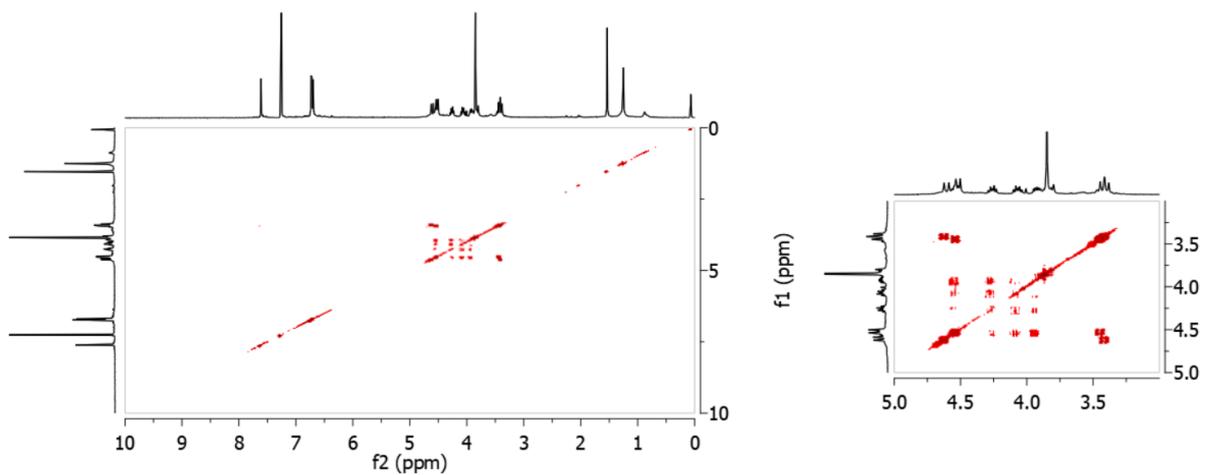
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , 25 $^{\circ}\text{C}$): δ 7.61 (s, 3H), 6.73 (s, 3H), 6.72 (s, 3H), 6.70 (s, 3H), 4.60 (d, 3H, $J = 13.9$ Hz), 4.52 (d, 3H, $J = 13.4$ Hz), 4.54-4.50 (m, 3H), 4.27-4.25 (m, 3H), 4.08-4.05 (m, 3H), 3.94-3.91 (m, 3H), 3.85 (s, 9H), 3.43 (d, 3H, $J = 13.4$ Hz), 3.40 (d, 3H, $J = 13.9$ Hz).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (101 MHz, CDCl_3 , 25 $^{\circ}\text{C}$): δ 157.3 (3C), 149.9 (3C), 146.1 (3C), 140.7 (3C), 140.7 (3C), 135.5 (3C), 134.1 (3C), 131.1 (3C), 121.0 (3C), 120.7 (3C), 114.1 (3C), 87.8 (3C), 70.7 (3C), 68.9 (3C), 56.4 (3C), 36.6 (3C), 36.3 (3C).

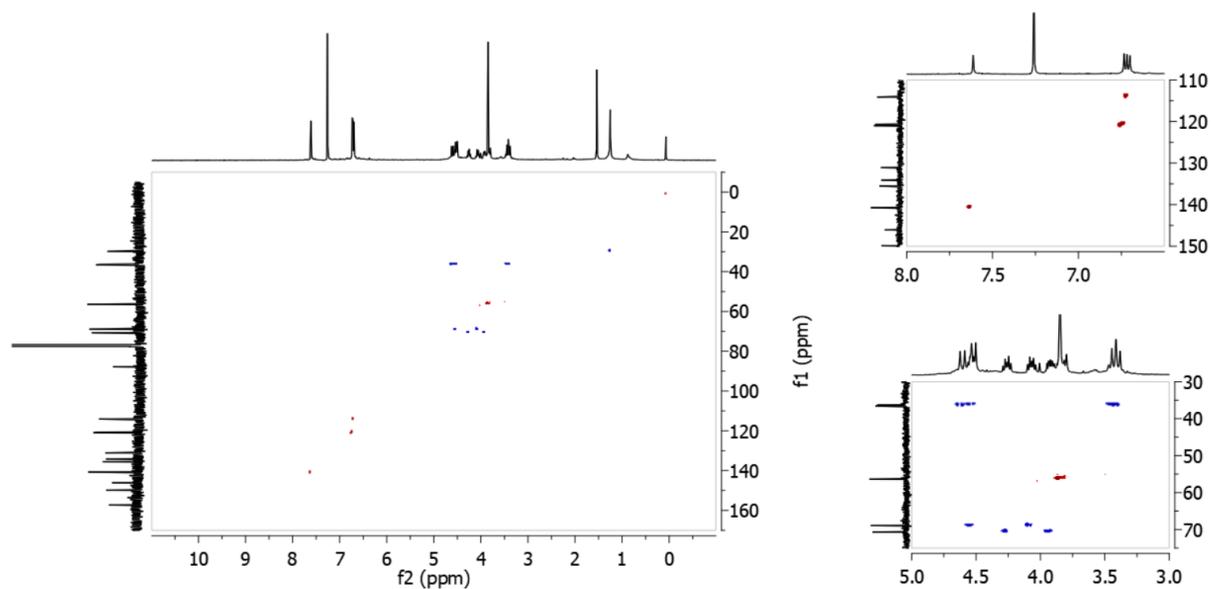
HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Calcd for $\text{C}_{51}\text{H}_{45}\text{I}_3\text{NaO}_9$ 1205.0090; found 1205.0094.



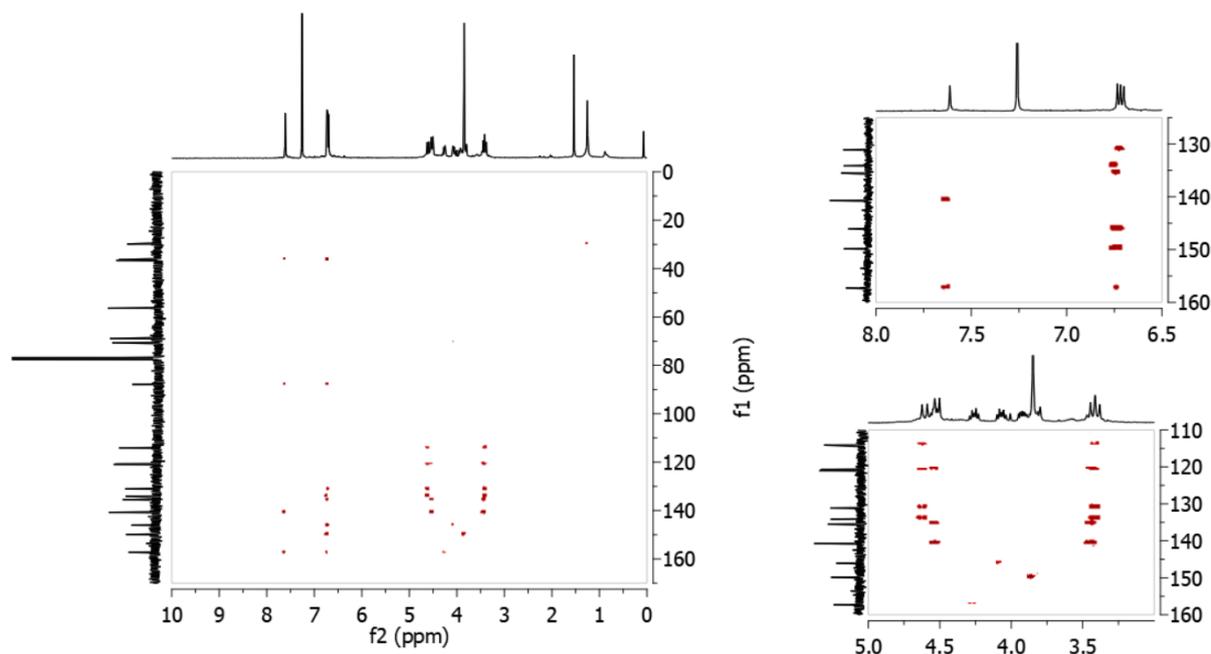
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR spectrum of *syn-35* in CDCl₃ (100.6 MHz, 298 K).



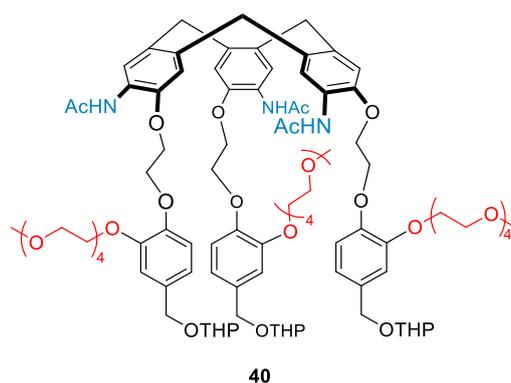
COSY NMR spectrum of *syn-35* in CDCl₃ (400 MHz, 298 K).



HSQC NMR spectrum of *syn-35* in CDCl_3 (400 MHz, 298 K).



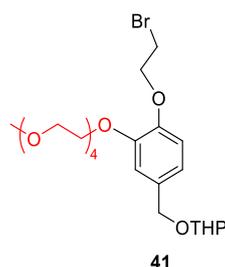
HMBC NMR spectrum of *syn-35* in CDCl_3 (400 MHz, 298 K).

CTB PEG precursor **40**

CTB **31** (420 mg, 0.86 mmol), precursor **41** (1.5 g, 2.9 mmol) and potassium carbonate (750 mg, 5.4 mmol) were mixed with DMF (50 mL) and the mixture was heated to 80 °C for 18 h. DMF was removed under reduced pressure and the crude was suspended in chloroform and filtered on Celite. The crude was then purified using column chromatography (SiO₂, DCM - methanol (95:5 v/v)) to gain **40** as an oil (1.03 g, 68%).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 8.36 (s, 3H), 8.08 (s, 3H), 6.98 (s, 3H), 6.95-6.87 (m, 9H), 4.76-4.65 (m, 9H), 4.42-4.30 (m, 15H), 4.18-4.08 (m, 6H), 3.93-3.48 (m, 51H), 3.33 (s, 9H), 2.01 (s, 9H), 1.85-1.47 (m, 18H).

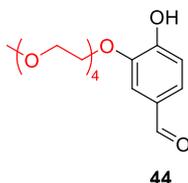
PEG protected alcohol derivative **41**



Alcohol **46** (400 mg, 0.92 mmol) and DHP (0.20 mL, 2.2 mmol) were dissolved in THF (3 mL). PPTS (20 mg) previously dissolved in dichloromethane (0.5 mL), was added to the THF solution. The mixture was stirred at room temperature for 16 h. Then, the mixture was concentrated under reduced pressure and dichloromethane (10 mL) and water (10 mL) were added to the residue. The aqueous layer was extracted three times with dichloromethane (3 x 10 mL). The combined organic layers were dried on sodium sulfate and the solvent was evaporated. The crude oil was purified using column chromatography (SiO₂, eluent: DCM – methanol (95:5 v/v)) to gain **41** as an oily product (462 mg, 98 %).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 6.95 (s, 1H), 6.90 (s, 2H), 4.70 (d, 1H), 4.67 (m, 1H), 4.42 (d, 1H), 4.31 (t, 2H), 4.18 (t, 2H), 3.93-3.85 (m, 2H), 3.87 (t, 3H), 3.78-3.52 (m, 14H), 1.91-1.51 (m, 6H).

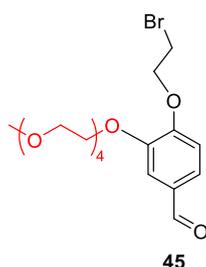
PEG phenol derivative **44**



Sodium hydride (60%, 228 mg, 5.7 mmol) was dissolved in DMF (3 mL) in a flask, which was cooled to 0 °C. To this mixture, was added successively a solution of 3-4-dihydroxybenzaldehyde **42** (387 mg, 2.8 mmol) in DMF (3 mL) and 30 minutes later a solution of PEG₄(OMe)(OTs) **43** (1.0 g, 2.8 mmol) in DMF (3 mL). The mixture was stirred at room temperature for 16 h. DMF was evaporated under reduced pressure. The residue was dissolved in dichloromethane (30 mL) and HCl (1M aqueous, 10 mL) was added to acidify the mixture. The aqueous layer was extracted twice with dichloromethane (2 x 20 mL). The combined organic layers were dried over sodium sulfate and the solvent was evaporated to gain a brownish oil. The crude was purified using column chromatography (SiO₂, DCM - methanol (98:2 v/v)), to gain **44** as a slightly yellow oil (660 mg, 75%).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 9.82 (s, 1H), 7.47 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 7.45 (s, 1H), 7.06 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 4.27-4.22 (m, 2H), 3.90-3.87 (m, 2H), 3.78-3.55 (m, 12H), 3.40 (s, 3H).

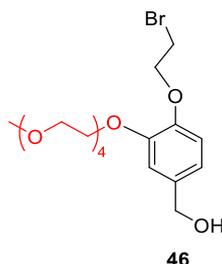
PEG derivative 45



Aldehyde **44** (600 mg, 1.8 mmol), dibromoethane (0.60 mL, 7.0 mmol) and potassium carbonate (400 mg, 2.8 mmol) were mixed in DMF (20 mL). The reaction mixture was heated to 60 °C overnight. DMF was evaporated with vacuum pump. The residue was taken up in dichloromethane (30 mL) and water (30 mL). The organic layer was dried over sodium sulfate and the solvent was evaporated. The crude was purified using column chromatography (SiO_2 , eluent: DCM - methanol (98:2 v/v)) to gain **45** as a colorless oil (440 mg, 54%).

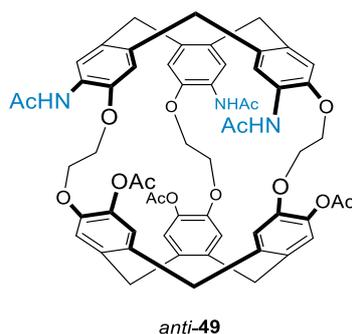
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 9.88 (s, 1H), 7.48 (m, 2H), 7.01 (d, 2H), 4.43 (t, 2H), 4.26 (t, 2H), 3.93 (t, 2H), 3.81-3.54 (m, 14H), 3.40 (s, 3H).

PEG derivative alcohol 46



Aldehyde **45** (440 mg, 1.01 mmol) was dissolved in THF (3 mL) and the solution was cooled to 0 °C. Sodium borohydride (40 mg, 1.1 mmol) was added slowly, along with methanol (0.5 mL). After the addition, the reaction was stirred at 0 °C for 30 min. The mixture was quenched by HCl (1M). It was concentrated under reduced pressure, then dichloromethane (10 mL) and water (10 mL) were added to the residue. The aqueous layer was extracted three times with dichloromethane (3 x 10 mL). The combined organic layers were dried on sodium sulfate and the solvent was evaporated to gain **46** as a colorless oil (400 mg, 91%).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 7.01 (s, 1H), 6.89 (m, 2H), 4.60 (d, 2H, $J = 5.0$ Hz), 4.31 (t, 2H), 4.20 (t, 2H), 3.86 (s, 2H), 3.76-3.51 (m, 14 H), 3.36 (s, 3H).

Cryptophane hexaacetate *anti-49*

Synthesis of intermediate *anti-51*: A solution of lithium diphenylphosphide (1 M) in THF was first prepared. Lithium (0.65 g, 94 mmol) was cut in small sections and washed in petroleum ether. It was crushed and quickly suspended in dry THF (20 mL) under an argon atmosphere. The suspension was cooled down to 0 °C and chloro-diphenylphosphine (3.8 mL, 20 mmol) was added dropwise. The mixture was let to warm up to room temperature and turned intense red. It was stirred at room temperature for 3 h. In another flask, cryptophane *anti-28* (300 mg, 307 μ mol), was suspended in dry THF under argon. To this second mixture, 6 mL of the first solution was added slowly. After the end of the addition, the mixture was heated to 60 °C for 24 hours. The mixture kept its red color, showing that lithium diphenylphosphide was still in excess. The mixture was then cooled down to room temperature and was quenched with water (30 mL). The aqueous layer was washed three times with dichloromethane (3 x 20 mL) and HCl (37% aq, 5 mL) was added to precipitate the cryptophane and phosphine. The cryptophane *anti-51* was not isolated and the crude was directly used for the formation of *anti-49*.

Acetylation of *anti-51* into *anti-49*: Crude cryptophane *anti-51* was dissolved in pyridine (20 mL) and the mixture was cooled down to 0 °C. Acetic anhydride (1,5 mL, 15 mmol) was added slowly and the mixture was stirred at room temperature for 5 h. Pyridine was removed under reduced pressure. The crude was taken up in dichloromethane and washed with a saturated solution of copper sulfate to remove traces of pyridine and a solution of sodium hydroxide (1 M, 2 x 20 mL) to remove phosphine. The crude was purified using column chromatography (SiO₂, eluent: DCM - acetone (7:3 v/v)) to gain cryptophane *anti-49* as a white powder (98 mg, 30% on two steps).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 8.22 (s, 3H), 7.57 (s, 3H), 6.84 (s, 3H), 6.83 (s, 3H), 6.81 (s, 3H), 4.62 (d, 3H, J = 13.9 Hz), 4.58 (d, 3H, J = 14.3 Hz), 4.39-4.25 (m, 6H), 4.03-3.98 (m, 6H), 3.49 (d, 3H, J = 13.3 Hz), 3.47 (d, 3H, J = 13.9 Hz), 2.39 (s, 9H), 2.24 (s, 9H).

¹³C{¹H} NMR (101 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 169.1 (3C), 167.4 (3C), 148.6 (3C), 146.1 (3C), 140.2 (3C), 137.9 (3C), 134.9 (3C), 134.0 (3C), 132.8 (3C), 128.3 (3C), 124.3 (3C), 122.7 (3C), 121.2 (3C), 116.2 (3C), 69.9 (3C), 68.6 (3C), 36.5 (3C), 36.3 (3C), 25.1 (3C), 20.9 (3C).

HRMS (ESI) m/z: [M+Na]⁺ Calcd for C₆₀H₅₈N₃NaO₁₅ 1082.3682; found 1082.3687.

Cryptophane hexaacetate *syn-50*

Synthesis of intermediate *syn-52*: A solution of lithium diphenylphosphide (1 M) in THF was first prepared. Lithium (0.65 g, 94 mmol) was cut in small sections and washed in petroleum ether. It was crushed and quickly suspended in dry THF (20 mL) under an argon atmosphere. The suspension was cooled down to 0 °C and chloro-diphenylphosphine (3.8 mL, 20 mmol) was added dropwise. The mixture was let to warm up to room temperature and turned intense red. It was stirred at room temperature for 3 h. In another flask, cryptophane *syn-29* (300 mg, 307 μ mol), was suspended in dry THF under argon. To this second mixture, 6 mL of the first solution was added slowly. After the end of the addition, the mixture was heated to 60 °C for 24 hours. The mixture kept its red color, showing that lithium diphenylphosphide was still in excess. The mixture was then cooled down to room temperature and was quenched with water (30 mL). The aqueous layer was washed three times with dichloromethane (3 x 20 mL) and HCl (37% aq, 5 mL) was added to precipitate the cryptophane and phosphine. The cryptophane *syn-52* was not isolated and the crude was directly used for the formation of *syn-50*.

Acetylation of *syn-52* into *syn-50*: Crude cryptophane *syn-52* was dissolved in pyridine (20 mL) and the mixture was cooled down to 0 °C. Acetic anhydride (1,5 mL, 15 mmol) was added slowly and the mixture was stirred at room temperature for 5 h. Pyridine was removed under reduced pressure. The crude was taken up in dichloromethane and washed with a saturated solution of copper sulfate to remove traces of pyridine and a solution of sodium hydroxide (1 M, 2 x 20 mL) to remove phosphine. The crude was purified using column chromatography (SiO₂, eluent: DCM - acetone (7:3 v/v)) to gain cryptophane *syn-50* as a white powder (81 mg, 25% on two steps).

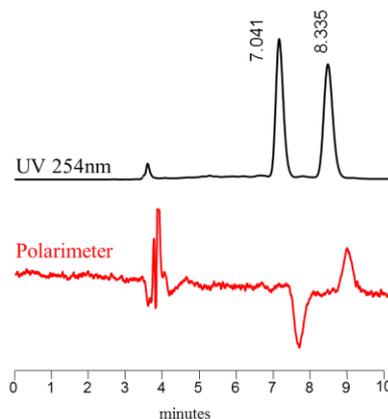
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 8.31 (s, 3H), 8.17 (s, 3H), 6.87 (s, 3H), 6.77 (s, 3H), 6.65 (s, 3H), 4.63 (d, 3H, J = 14.5 Hz), 4.58 (d, 3H, J = 14.1 Hz), 4.53-4.50 (m, 3H), 4.36-4.30 (m, 3H), 3.61-3.56 (m, 3H), 3.48 (d, 3H, J = 14.3 Hz), 3.45 (d, 3H, J = 14.0 Hz), 2.34 (s, 9H), 2.32 (s, 9H).

¹³C{¹H} NMR (101 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 168.9 (3C), 168.3 (3C), 150.4 (3C), 144.2 (3C), 142.0 (3C), 137.7 (3C), 134.4 (3C), 131.4 (3C), 127.8 (3C), 123.9 (3C), 123.0 (3C), 121.8 (3C), 111.2 (3C), 72.6 (3C), 66.7 (3C), 36.6 (3C), 36.2 (3C), 24.9 (3C), 20.8 (3C).

HRMS (ESI) m/z: [M+Na]⁺ Calcd for C₆₀H₅₈N₃NaO₁₅ 1082.3682; found 1082.3686.

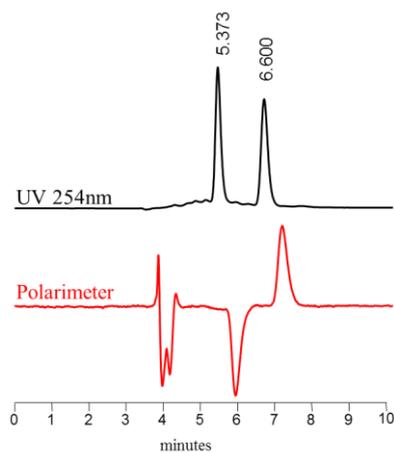
III) HPLC for enantiomer separation of *anti-1* and *syn-2*

HPLC column: Chiralpak IE
Solvent: Heptane/ethanol+Et₃N / dichloromethane (10/40/50)
Flow rate: 1 mL/min – Temperature: 25°C



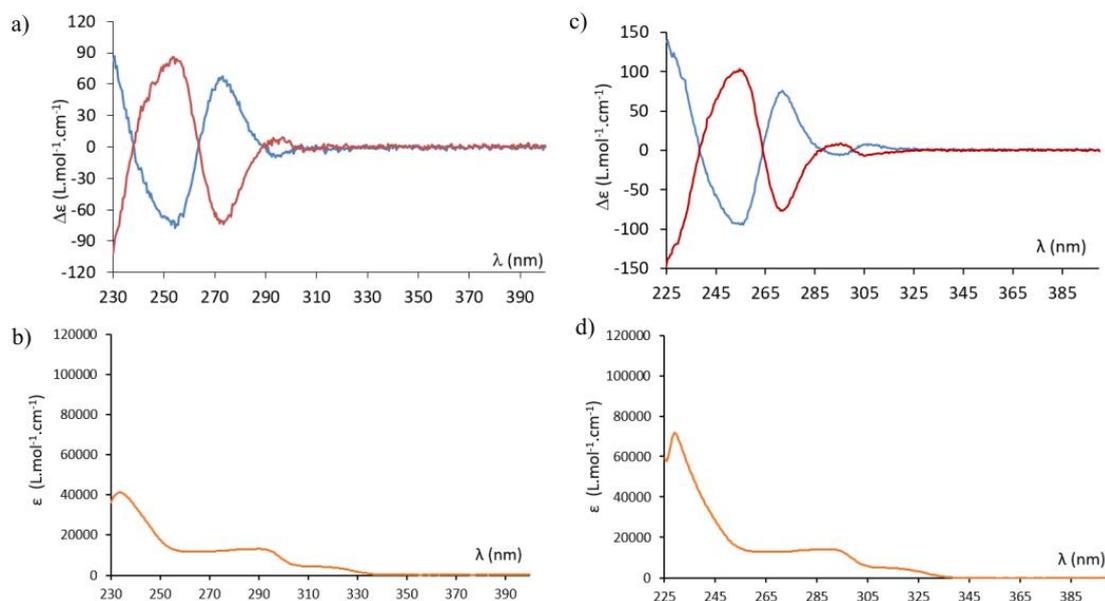
Elution parameters for separation of (+)-*syn-2* and (-)-*syn-2*. Chromatogram of the racemic mixture.

HPLC column: Chiralpak IE
Solvent: Ethanol+Et₃N / dichloromethane (50/50)
Flow rate: 1 ml/min – temperature: 25°C

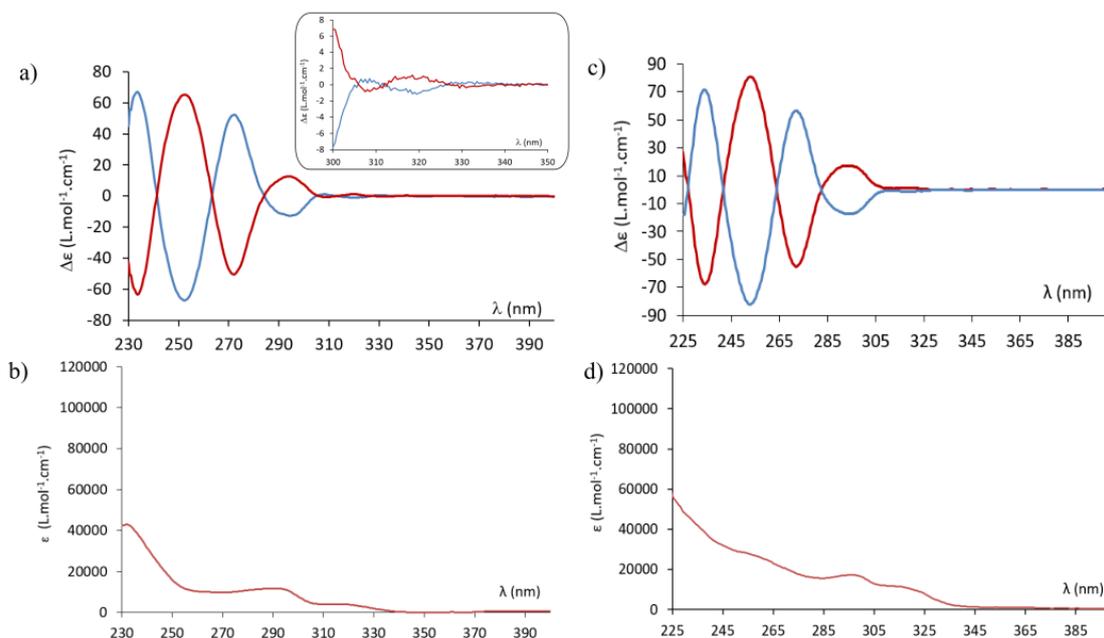


Elution parameters for separation of (+)-*anti-1* and (-)-*anti-1*. Chromatogram of the racemic mixture.

IV) ECD and UV-vis of compounds *anti-1* and *syn-2*

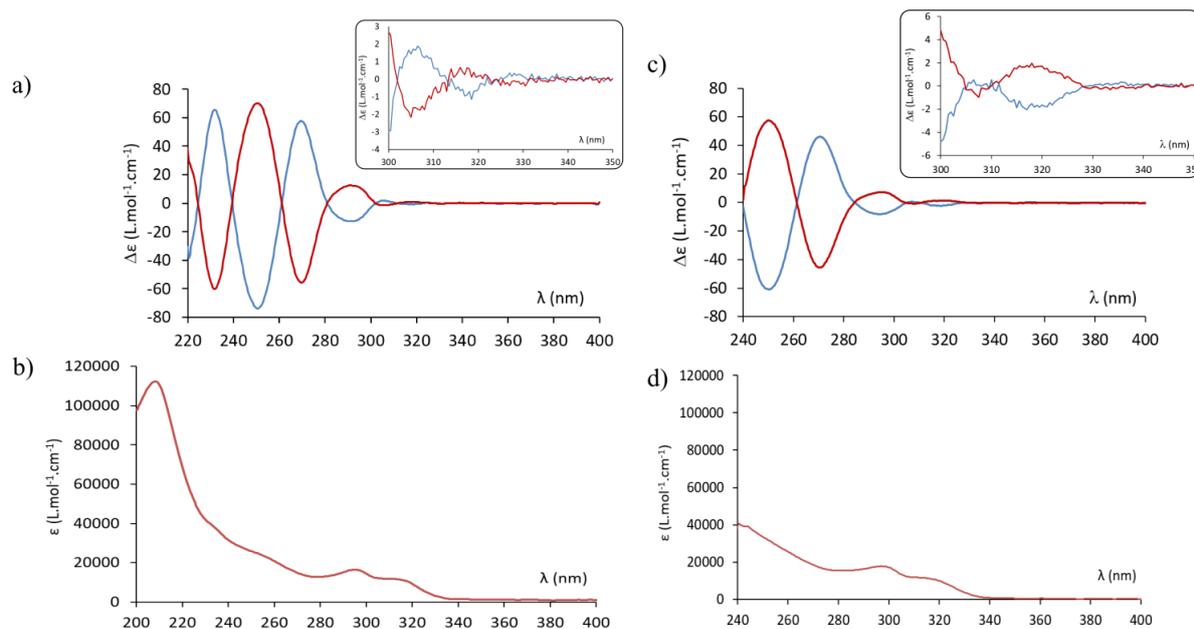


(a) ECD spectra of (-)-*MP-anti-1* (blue) and (+)-*PM-anti-1* (red) in CH₂Cl₂ at 20 °C ($C = 4 \times 10^{-5}$ M); (b) UV-vis absorption spectra of *anti-1* in CH₂Cl₂ at 20 °C ($C = 4 \times 10^{-6}$ M); (c) ECD spectra of (-)-*MP-anti-1* (blue) and (+)-*PM-anti-1* (red) in THF at 20 °C ($C = 8 \times 10^{-5}$ M); (d) UV-vis absorption spectra of *anti-1* in THF at 20 °C ($C = 3.6 \times 10^{-6}$ M).

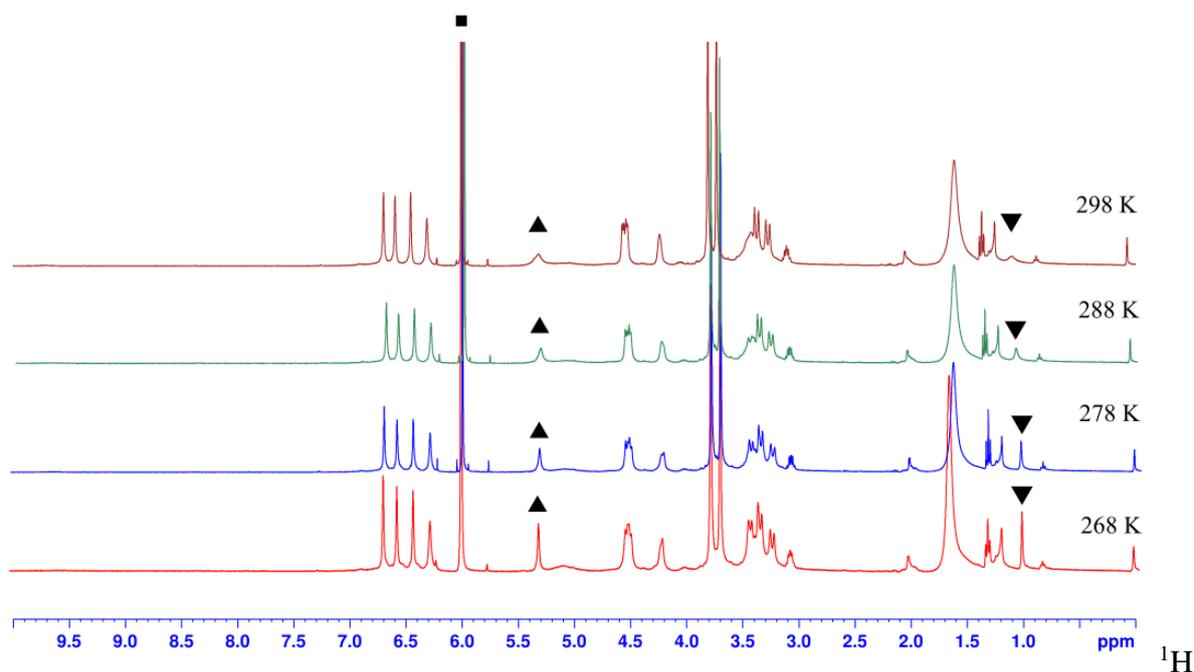


(a) ECD spectra of (+)-*MM-syn-2* (blue) and (+)-*PP-syn-2* (red) in CH₂Cl₂ at 20 °C ($C = 1 \times 10^{-4}$ M); (b) UV-vis absorption spectra of *syn-2* in CH₂Cl₂ at 20 °C ($C = 4 \times 10^{-6}$ M); (c) ECD spectra of (+)-*MM-syn-2* (blue) and (-)-*PP-syn-2* (red) in THF at 20 °C ($C = 8 \times 10^{-5}$ M); (d) UV-vis absorption spectra of *syn-2* in THF at 20 °C ($C = 4 \times 10^{-6}$ M).

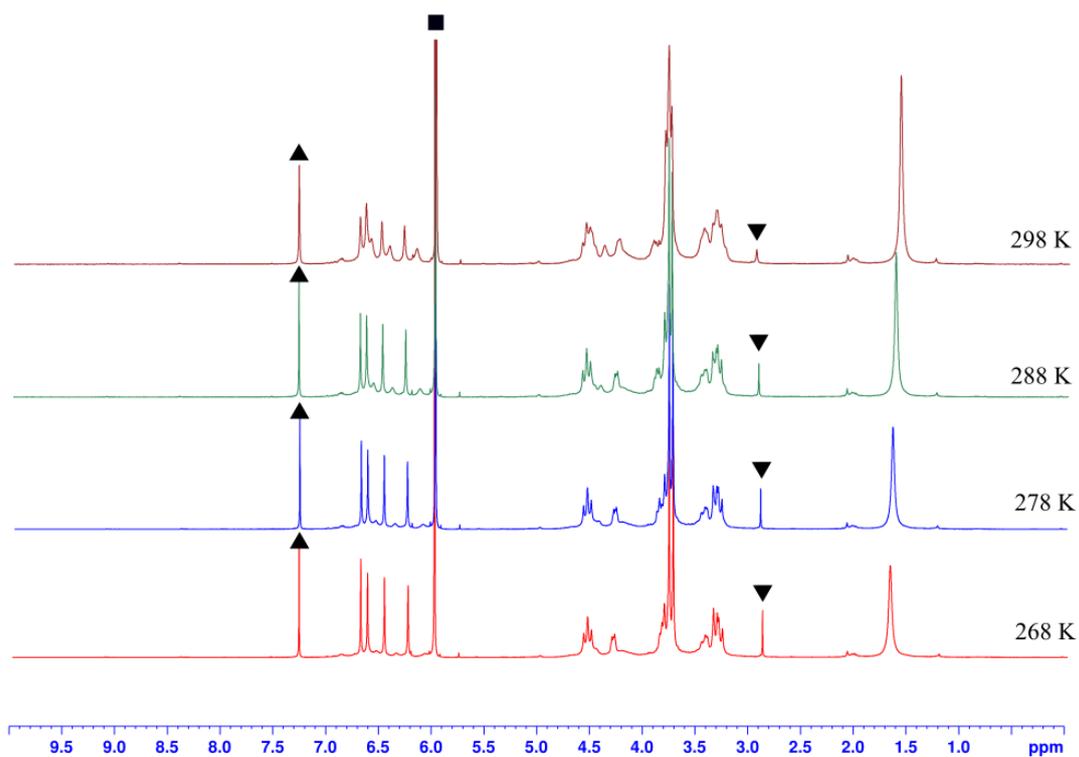
Partie expérimentale



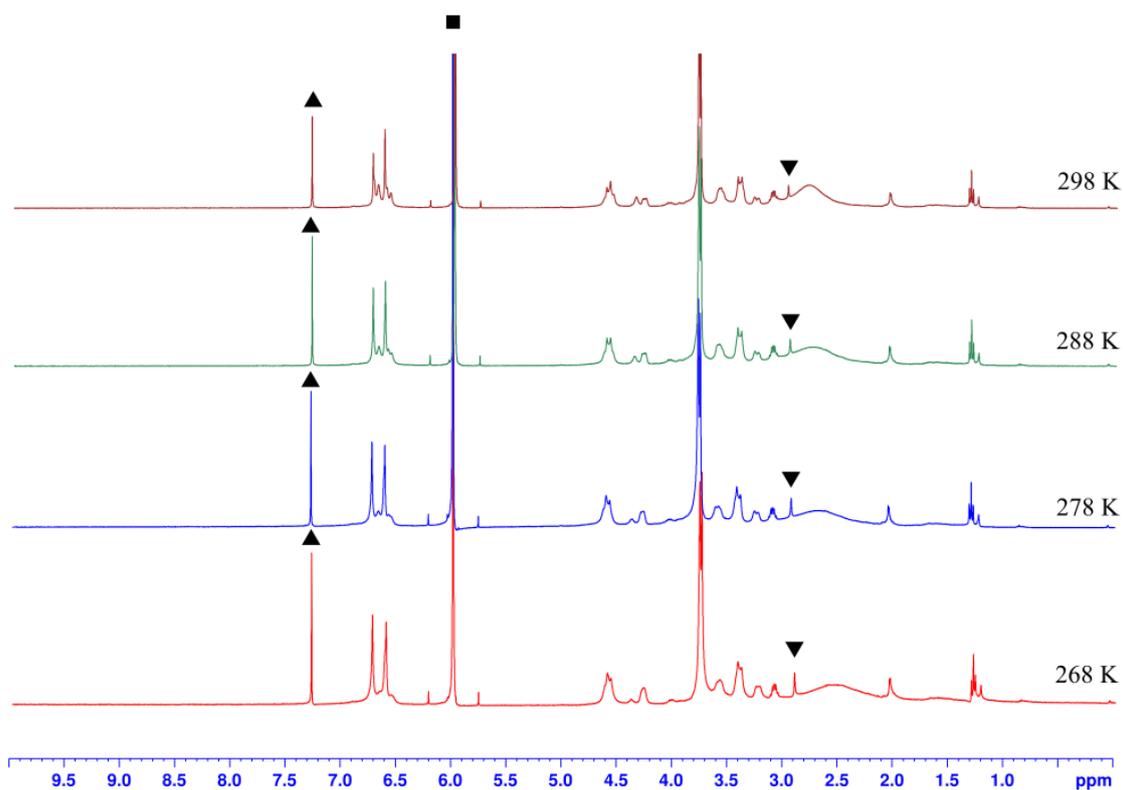
a) ECD spectra of (+)-*MM-syn-2* (blue) and (+)-*PP-syn-2* (red) in CH₃CN at 20 °C ($C = 9 \times 10^{-5}$ M);
b) UV-vis absorption spectra of *syn-2* in CH₃CN at 20 °C ($C = 4 \times 10^{-6}$ M); c) ECD spectra of (+)-*MM-syn-2* (blue) and (-)-*PP-syn-2* (red) in CHCl₃ at 20 °C ($C = 1 \times 10^{-4}$ M); d) UV-vis absorption spectra of *syn-2* in CHCl₃ at 20 °C ($C = 4 \times 10^{-6}$ M).

V) NMR of cryptophane complexes with CHCl_3 and CH_2Cl_2 

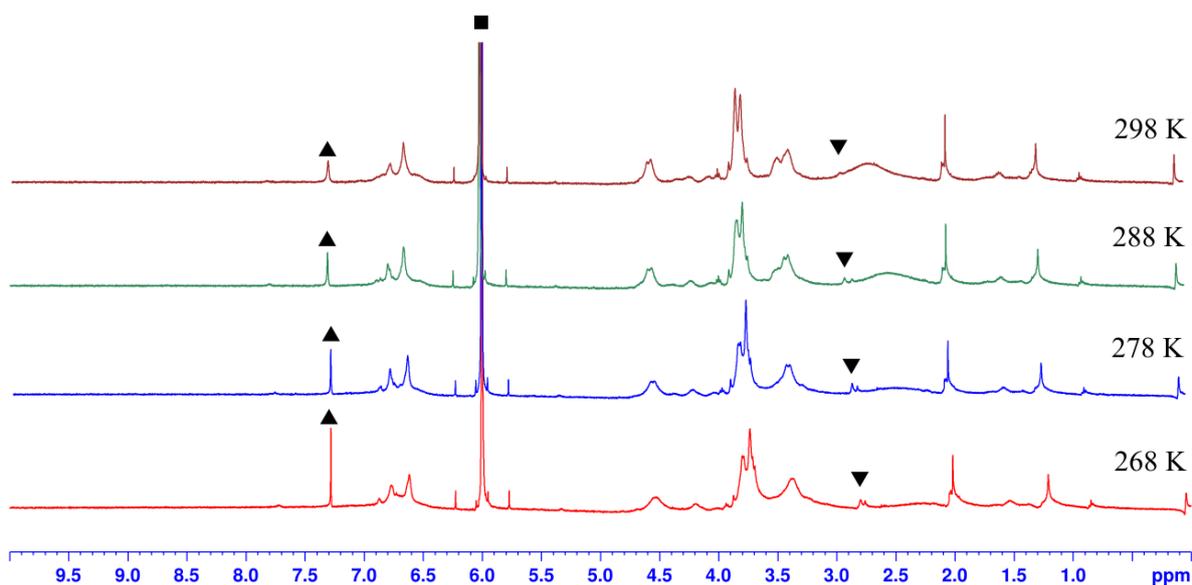
^1H NMR spectra at various temperatures of *syn-2* (2.9 mM) in $\text{TCE-}d_2$ in presence of dichloromethane (400 MHz). (▲ free DCM, ▼ encapsulated DCM, ■ TCE).



^1H NMR spectra at various temperatures of *anti-1* (5.4 mM) in $\text{TCE-}d_2$ in presence of chloroform (400 MHz). (▲ free chloroform, ▼ encapsulated chloroform, ■ TCE).



^1H NMR spectra at various temperatures of protonated *syn*-2 (3.5 mM) in TCE- d_2 in presence of chloroform (400 MHz). (\blacktriangle free chloroform, \blacktriangledown encapsulated chloroform, \blacksquare TCE).



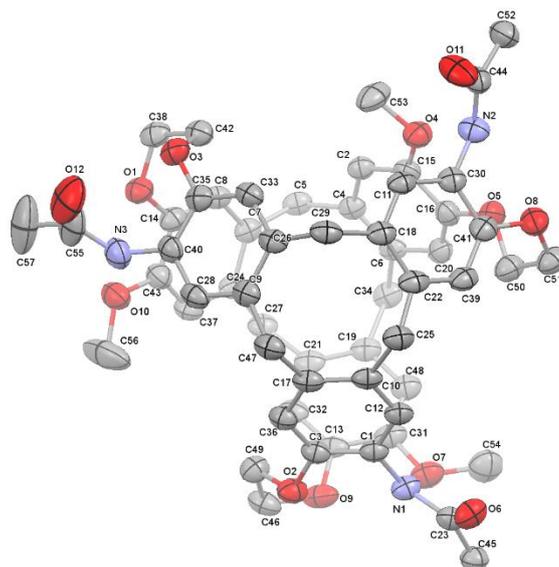
^1H NMR spectra at various temperatures of protonated *anti*-1 (2.2 mM) in TCE- d_2 in presence of chloroform (400 MHz). (\blacktriangle free chloroform, \blacktriangledown encapsulated chloroform, \blacksquare TCE).

VI) X-ray data of cryptophane *syn*-29**Compound** Cryptophane trianilide *syn*-29 (2nd eluted)

Formula	C ₅₇ H ₅₇ N ₃ O ₁₂	Wavelength/Å	0.71073
$D_{calc.}/g\text{ cm}^{-3}$	1.164	Radiation type	Mo K α
μ/mm^{-1}	0.082	$\theta_{min}/^\circ$	2.827
Formula Weight	976.05	$\theta_{max}/^\circ$	29.702
Colour	colourless	Measured Refl's.	73737
Shape	block	Indep't Refl's	14011
Size/mm ³	0.76×0.43×0.28	Refl's I \geq 2 σ (I)	9029
T/K	150.01(10)	R_{int}	0.0663
Crystal System	monoclinic	Parameters	656
Space Group	$P2_1/n$	Restraints	0
$a/\text{Å}$	10.7955(7)	Largest Peak	0.417
$b/\text{Å}$	23.0602(14)	Deepest Hole	-0.317
$c/\text{Å}$	22.5427(16)	GooF	1.026
$\alpha/^\circ$	90	wR_2 (all data)	0.2261
$\beta/^\circ$	97.081(6)	wR_2	0.2033
$\gamma/^\circ$	90	R_1 (all data)	0.1089
$V/\text{Å}^3$	5569.1(6)	R_1	0.0761
Z	4		
Z'	1		

Structure Quality Indicators

Reflections	d min (Mo): 0.72	1/ σ (I): 19.9	Rint: 6.63%	complete 100% (IUCr): 100%
Refinement	Shift: -0.001	Max peak: 0.4	Min peak: -0.3	GooF: 1.026



ORTEP representation of cryptophane *syn*-29. Ellipsoids were plotted at 50% probability.

ANNEXES

Annexe 1 : Principe de l'IRM de noyaux hyperpolarisés et techniques d'hyperpolarisation du xénon

A1.a) Principe de l'IRM par détection de noyaux hyperpolarisés

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) est une technique reposant sur la résonance magnétique nucléaire pour réaliser des images tridimensionnelles du corps humain. Elle s'est imposée comme une technique de pointe pour l'imagerie des tissus mous. L'eau étant la molécule la plus abondante dans le corps humain, c'est le signal magnétique des protons de l'eau qui est généralement utilisé en IRM. Le contraste de l'image provient des différences de concentration en eau selon les tissus et peut être augmenté en injectant au patient un agent de contraste paramagnétique. Une technique récente permettant d'augmenter la sensibilité de la détection en IRM est l'hyperpolarisation des noyaux atomiques. Elle peut être réalisée sur différents types de noyaux dont le xénon. Les noyaux hyperpolarisés peuvent ensuite être injectés aux patients à de faibles concentrations pour réaliser l'IRM.

Afin d'obtenir un signal de résonance magnétique nucléaire, un champ magnétique B_0 est appliqué sur l'échantillon à analyser. Les spins vont s'aligner parallèlement ou antiparallèlement au champ magnétique. Ces deux états de spin possèdent deux niveaux d'énergie différents par effet Zeeman. En considérant que la population pour chaque niveau d'énergie est donnée par la statistique de Boltzmann, le rapport des populations entre les deux états est donné par :

$$\frac{N_\alpha}{N_\beta} = e^{\left(\frac{-\Delta E}{kT}\right)} = e^{\left(\frac{-\gamma\hbar B_0}{kT}\right)}$$

L'intensité du signal dépend d'une grandeur nommée polarisation, qui indique également la répartition de population entre les deux niveaux d'énergie.^[136] Elle est donnée par :

$$P = \frac{|N_\alpha - N_\beta|}{N_\alpha + N_\beta} = \tanh\left(\frac{\gamma\hbar B_0}{2kT}\right) \approx \frac{\gamma\hbar B_0}{2kT}$$

Par exemple, dans le cas du ^{129}Xe , pour un appareil IRM typique de 1,5 T, on trouve à température corporelle (310 K) une valeur de polarisation de $1,3 \cdot 10^{-6}$. Pour remédier à la faible polarisation des échantillons, des techniques d'hyperpolarisation ont été développées. Elles permettent de changer la population des différents états de spin et d'augmenter de plusieurs ordres de grandeur la polarisation (Figure 164). Un échantillon hyperpolarisé n'est pas à l'équilibre thermodynamique, mais le retour à une distribution de Boltzmann est suffisamment lent pour pouvoir injecter l'échantillon *in vivo* et en réaliser son imagerie. Cette technique a considérablement diversifié les possibilités d'IRM.^[211]

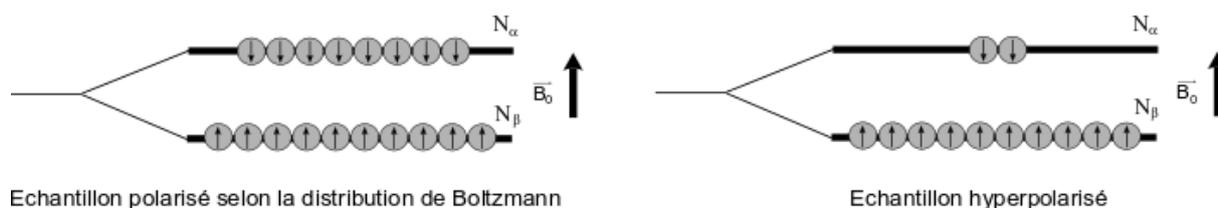


Figure 164 : Schéma des populations des différents états de spin pour un échantillon classique et pour un échantillon hyperpolarisé.

Un exemple de spectre RMN du ^{129}Xe hyperpolarisé est donné à la Figure 165. L'acquisition, réalisée en un seul scan, permet d'obtenir un signal mieux résolu que 15 heures d'acquisition sur un échantillon de xénon non polarisé.

L'IRM par détection de noyaux hyperpolarisés s'est développée principalement avec trois types d'atomes différents : le ^{13}C , le ^3He et le ^{129}Xe avec des applications différentes.^[137] Le ^{13}C est incorporé dans des métabolites d'intérêt, qui sont préalablement hyperpolarisés avant injection.^[212] L'hélium et le xénon hyperpolarisés, quant-à-eux, peuvent être inhalés par les patients. Bien que le ^3He possède un meilleur rendement d'hyperpolarisation et un meilleur rapport gyromagnétique que le ^{129}Xe , il est moins soluble dans l'organisme et plus cher.^[213] Ces avantages et inconvénients expliquent que la recherche s'est développée conjointement sur ces deux gaz nobles, mais s'oriente préférentiellement vers le xénon pour son coût plus raisonnable.^[214]

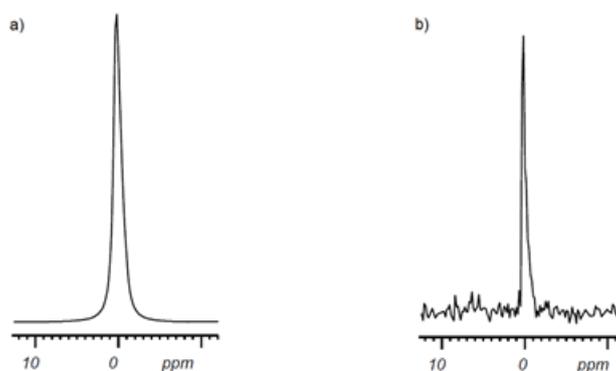


Figure 165 : Signaux de RMN du ^{129}Xe en phase gazeuse. a) Signal obtenu après hyperpolarisation (par pompage optique) en 1 s d'acquisition. b) Signal obtenu à l'équilibre thermodynamique (293 K, 11,7 T) après 15 h d'acquisition. Spectres issus de la référence^[137].

A1.b) L'utilisation du xénon en IRM

Le ^{129}Xe présente de nombreux avantages pour une utilisation en IRM. Tout d'abord, il ne présente pas de toxicité avérée pour le corps humain. Les seuls effets constatables sont de légers vertiges et des états euphoriques ainsi qu'un effet anesthésiant dû à ses interactions avec les récepteurs N-méthyl-D-aspartate (NMDA).^[213,215] Ensuite, le xénon possède de bonnes solubilités dans différents milieux biologiques, qui sont détaillées dans le Tableau 11.^[216] Les valeurs données sont celles de la solubilité d'Ostwald, définie comme le rapport du volume de gaz absorbé par le volume du liquide ou matériau absorbant.^[136] Grâce à son importante

Annexes

solubilité, l'imagerie du xénon ne se limite pas seulement aux poumons, mais peut notamment s'étendre au cerveau. Enfin, le xénon, avec son important nuage de 54 électrons est hautement polarisable. Sa réponse à un signal magnétique peut varier sur une gamme de près de 300 ppm, en fonction du milieu dans lequel il se trouve et des interactions intermoléculaires impliquées.^[137]

Composé/Tissu	Solubilité d'Ostwald du xénon (37 °C)
Eau	0,08
Plasma	0,10
Globules rouges (98%)	0,20
Albumine humaine	0,15
Sang	0,14
Tissu adipeux	1,3

Tableau 11 : Solubilité d'Ostwald du xénon à 37 °C dans différents constituants du corps humain. Valeurs compilées dans la référence^[136] issues de la référence^[216].

Dans certains cas, l'IRM au xénon hyperpolarisé permet une meilleure résolution que l'IRM du proton. Ainsi, pour l'imagerie des poumons, qui contiennent moins d'eau, et donc un signal en proton plus faible que le reste du corps humain, le xénon peut permettre d'identifier des détails supplémentaires, comme en témoignent les deux images présentées Figure 166.^[214] Plus récemment, l'IRM au xénon hyperpolarisé a été utilisée pour comprendre les effets de la Covid-19 sur les poumons. Elle a permis de mettre en évidence des défauts de ventilation ainsi qu'un temps d'échange entre le gaz et le sang ralenti chez des patients atteints de Covid-19.^[217]

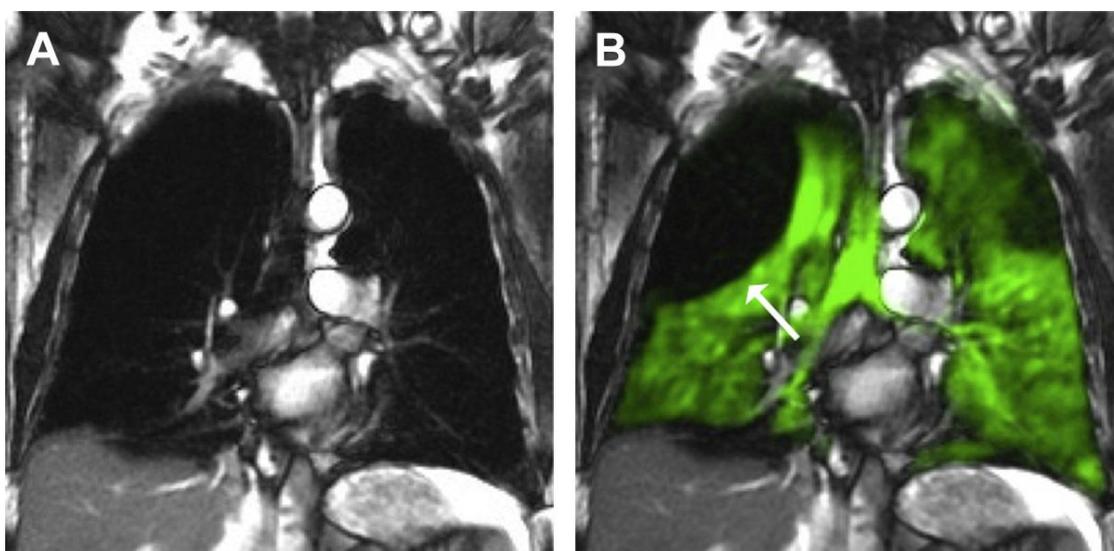


Figure 166 : A) IRM ^1H de poumons humains. B) Même image à laquelle est superposé en vert le signal en ^{129}Xe hyperpolarisé inhalé par le patient, mettant en évidence le manque de ventilation d'un lobe. Images issues de la référence^[214].

Toutefois, le xénon n'est spécifique d'aucun récepteur biologique et nécessite d'être vectorisé pour réaliser une IRM fonctionnelle, car il diffuse rapidement à travers les différents tissus. Mais le xénon présente l'avantage d'être encapsulé par certains récepteurs

supramoléculaires, ce qui permet d'envisager la synthèse de biosondes pouvant orienter la trajectoire du xénon dans l'organisme vers des zones d'intérêt.

A1.c) L'hyperpolarisation du xénon par pompage optique

Différentes méthodes permettent d'hyperpolariser des noyaux atomiques. Pour le xénon, la technique utilisée est celle du « spin exchange optical pumping » ou SEOP. Elle consiste à polariser les spins électroniques d'un métal alcalin sous forme gazeuse, puis à transférer cette polarisation aux spins nucléaires du xénon.^[137]

Le métal alcalin utilisé pour l'hyperpolarisation du xénon est le rubidium. La polarisation des spins électroniques du rubidium est réalisée à l'aide d'une excitation par laser. Le principe est illustré à la Figure 167. Le rubidium possède un état fondamental $^2S_{1/2}$ et un état excité $^2P_{1/2}$. Il est placé sous un champ magnétique qui permet de lever la dégénérescence des niveaux par effet Zeeman. On doit ainsi considérer 4 niveaux d'énergies différentes : $^2S_{1/2}$ ($m_J = \pm 1/2$) et $^2P_{1/2}$ ($m_J = \pm 1/2$). L'irradiation laser est réalisée avec une lumière de longueur d'onde $\lambda = 794,7$ nm, qui correspond à l'énergie entre les niveaux S et P. Cette lumière est polarisée circulairement gauche, ce qui n'autorise que des transitions remplissant $\Delta m_J = +1$. La seule transition possible sous l'effet de cette lumière est celle de $^2S_{1/2}$ ($m_J = -1/2$) à $^2P_{1/2}$ ($m_J = +1/2$). Or, à l'état excité, une conversion des états de spin peut se produire, suite à des collisions avec d'autres espèces. La relaxation non-radiative a ensuite lieu de manière équiprobable vers les deux niveaux de spin de l'état fondamental. Afin de privilégier ce mécanisme par rapport à une désexcitation radiative, l'échantillon contient également de l'azote, qui provoque l'extinction de la fluorescence du rubidium. En conclusion, le niveau $^2S_{1/2}$ ($m_J = -1/2$) se dépeuple progressivement pour aboutir à l'hyperpolarisation de l'échantillon de rubidium.^[137,211]

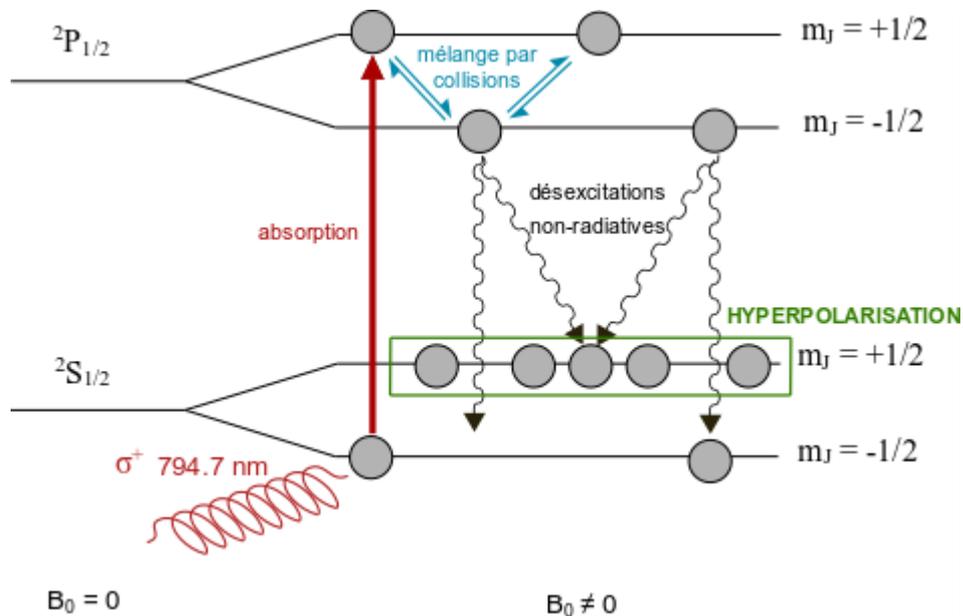


Figure 167 : Principe de l'hyperpolarisation électronique du rubidium.

La deuxième étape est le transfert de polarisation électronique du rubidium au noyau du xénon. Ce transfert se réalise par des collisions atomiques. Deux mécanismes sont décrits, soit

une collision à deux corps entre les deux atomes concernés, soit une collision à trois corps impliquant en plus un atome d'azote (Figure 168).^[137]

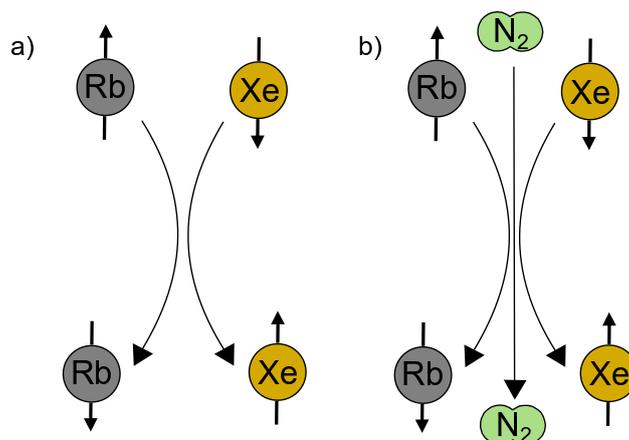


Figure 168 : Mécanismes de transfert de la polarisation électronique du rubidium aux noyaux de xénon.

Une fois hyperpolarisé, le xénon est séparé du mélange, puis refroidi par de l'azote liquide, à la température $T = 77$ K, à laquelle il se solidifie. Le xénon solide peut être conservé pendant plusieurs heures, tout en gardant une polarisation élevée.^[218]

Annexe 2 : Principe des techniques chiroptiques

A2.a) Polarimétrie et dispersion rotatoire optique

Lorsqu'une lumière polarisée traverse un échantillon non-racémique d'une molécule chirale, son plan de polarisation dévie d'un certain angle α . Cette déviation peut s'expliquer par la différence d'indice optique pour les lumières polarisées circulairement droite et gauche. À une longueur d'onde fixe λ , la mesure de la déviation du plan de polarisation est nommée polarimétrie. Un énantiomère est caractérisé par son pouvoir rotatoire spécifique $[\alpha]_{\lambda}^T$, qui est lié au pouvoir rotatoire par la loi de Biot (avec l la longueur de cuve et C la concentration en espèce active) :

$$\alpha = [\alpha]_{\lambda}^T l C$$

La dispersion rotatoire optique (ORD) est la représentation du pouvoir rotatoire d'un composé en fonction de la longueur d'onde λ . Elle est généralement étudiée dans le domaine de l'UV-visible. Les spectres d'ORD présentent deux principales tendances. Lorsque la molécule étudiée n'absorbe pas, le signal présente une courbe monotone, sans maximum ni minimum de pouvoir rotatoire. Aux longueurs d'onde où elle absorbe, des extrémums de pouvoir rotatoire sont par contre visibles. Il est ainsi possible de caractériser l'effet d'un chromophore sur un spectre ORD et de déterminer la configuration absolue d'une molécule en comparant son spectre ORD avec un analogue possédant le même chromophore.^[219]

A2.b) Dichroïsme circulaire

Le dichroïsme circulaire correspond à la différence d'absorption que les composés chiraux présentent entre une irradiation par une lumière polarisée circulairement gauche et une par lumière polarisée circulairement droite. Le dichroïsme circulaire molaire est la différence entre le coefficient d'absorption molaire sous une lumière gauche et celui sous une lumière droite et est noté $\Delta\epsilon$. Avec la loi de Beer-Lambert, la différence d'absorption peut s'écrire en fonction du dichroïsme circulaire molaire :

$$\Delta A = l C \Delta\epsilon$$

Une autre approche pour caractériser le dichroïsme circulaire est d'exprimer l'ellipticité acquise par une lumière polarisée rectilignement au contact de l'échantillon. Une lumière polarisée rectilignement peut en effet être considérée comme la somme de deux lumières polarisées circulairement gauche et droite. Le passage à travers un échantillon optiquement actif atténue une de ces deux composantes et l'onde résultante est polarisée elliptiquement. En notant a le demi-grand-axe de l'ellipse et b le demi-petit-axe, l'ellipticité est définie comme Ψ telle que :

$$\tan(\Psi) = \frac{b}{a}$$

L'ellipticité et la différence d'absorption peuvent être reliées par la relation suivante :

$$\Psi = 32,98 \Delta A$$

On peut également définir une ellipticité spécifique et la relier au coefficient d'absorption molaire :

$$[\Psi] = \frac{100 \Psi}{lC} = 3298 \Delta \varepsilon$$

Dans les appareils commerciaux de dichroïsme circulaire, l'échantillon est successivement irradié par les deux ondes polarisées circulairement gauche et droite et l'intensité est mesurée en sortie pour chaque onde, ce qui permet d'exprimer ΔA . L'ellipticité peut être utilisée comme référence mais n'est en pratique pas mesurée par les appareils commerciaux.^[177]

Chaque transition vers un état excité, visible sur un spectre ECD, est caractérisée par une grandeur physique nommée force rotationnelle par analogie à la force dipolaire utilisée en spectroscopie UV-visible. La force rotationnelle d'une transition est définie comme le produit scalaire du moment dipolaire de transition et du moment magnétique de transition.

$$R = \vec{\mu} \cdot \vec{m} = \mu m \cdot \cos(\vec{\mu}, \vec{m})$$

La force rotationnelle d'une transition est non nulle uniquement pour des composés chiraux. Pour chaque transition d'un spectre CD, la force rotationnelle d'une transition peut être calculée théoriquement, à l'aide de modélisations du moment dipolaire et du moment magnétique. La force rotationnelle peut s'exprimer également en fonction de l'aire de la bande de dichroïsme circulaire correspondant à cette transition, selon la relation suivante :

$$R = Cste. \int_{bande} \frac{\Delta \varepsilon(\lambda)}{\lambda} d\lambda$$

La force rotationnelle constitue ainsi un lien entre théorie et expérience, ce qui permet de confronter des résultats expérimentaux de CD à des modélisations ou des calculs théoriques.

Pour un composé chiral, l'orientation respective du moment dipolaire et du moment magnétique peut conduire à un dichroïsme circulaire soit positif, soit négatif. Pour une bande d'absorption CD on parle alors d'effet Cotton positif ou d'effet Cotton négatif, du nom du physicien ayant découvert le dichroïsme circulaire. Deux énantiomères présentent un dichroïsme circulaire de même intensité mais de signe opposé. Leurs spectres sont donc symétriques par rapport à l'axe des abscisses (Figure 169).^[98]

Les courbes d'ORD et de CD d'un composé sont en théorie corrélées et la connaissance d'une de ces courbes permet de connaître l'autre. La formule permettant de passer de l'un à l'autre est appelée théorème de Kronig-Kramers :^[177]

$$\alpha(\lambda_0) = \frac{1}{2\pi} \int_0^{\infty} \Psi(\lambda) \frac{\lambda}{\lambda_0^2 - \lambda^2} d\lambda$$

Toutefois, pour utiliser cette formule, la connaissance complète du spectre CD de la molécule étudiée est nécessaire, ce qui reste très difficile.

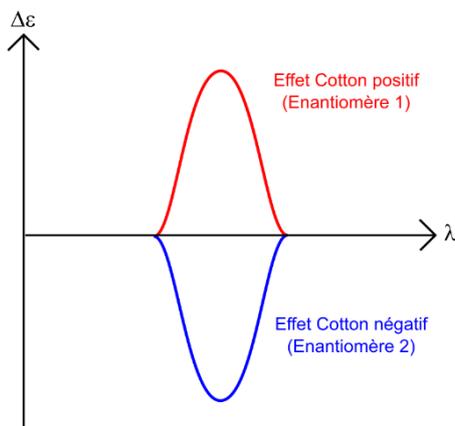


Figure 169 : Spectre ECD schématique d'une paire d'énantiomères, l'un possédant un effet Cotton positif et l'autre négatif.

On nomme dichroïsme circulaire électronique (ECD), les spectres réalisés aux longueurs d'onde ultraviolet-visible et dichroïsme circulaire vibrationnel (VCD), les spectres couvrant la gamme de l'infrarouge. Un spectre ECD est ainsi corrélé à la présence de chromophores dans le composé étudié, tandis que le spectre VCD est corrélé à la nature de ses liaisons covalentes. D'autres techniques sont apparentées au dichroïsme circulaire : l'activité optique Raman (ROA) qui mesure la différence entre l'intensité de la diffusion Raman d'une lumière circulaire polarisée droite et gauche, ou encore la luminescence circulairement polarisée.^[177]

RÉFÉRENCES

- [1] J. D. Van der Waals, On the Continuity of the Gas and Liquid State, PhD Thesis, Universiteit Leiden, **1873**.
- [2] E. Fischer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1894**, *27*, 2985–2993.
- [3] R. Eisenschitz, F. London, *Z. Physik* **1930**, *60*, 491–527.
- [4] C. J. Pedersen, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 2495–2496.
- [5] J. M. Lehn, *Acc. Chem. Res.* **1978**, *11*, 49–57.
- [6] D. J. Cram, T. Kaneda, G. M. Lein, R. C. Helgeson, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1979**, 948b–9950.
- [7] J. M. Lehn, *Pure Appl. Chem.* **1978**, *50*, 871–892.
- [8] S. Kassem, T. van Leeuwen, A. S. Lubbe, M. R. Wilson, B. L. Feringa, D. A. Leigh, *Chem. Soc. Rev.* **2017**, *46*, 2592–2621.
- [9] J. W. Steed, J. L. Atwood, *Supramolecular Chemistry*, **2009**.
- [10] M. J. Minch, *J. Chem. Educ.* **1999**, *76*, 759.
- [11] C. A. Hunter, J. K. M. Sanders, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 5525–5534.
- [12] L. M. Salonen, M. Ellermann, F. Diederich, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 4808–4842.
- [13] B. L. Schottel, H. T. Chifotides, K. R. Dunbar, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 68–83.
- [14] E. A. Meyer, R. K. Castellano, F. Diederich, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1210–1250.
- [15] G. Cavallo, P. Metrangolo, R. Milani, T. Pilati, A. Priimagi, G. Resnati, G. Terraneo, *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 2478–2601.
- [16] N. T. Southall, K. A. Dill, A. D. J. Haymet, *J. Phys. Chem. B* **2002**, *106*, 521–533.
- [17] F. Biedermann, W. M. Nau, H.-J. Schneider, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 11158–11171.
- [18] J. M. Lehn, *La Chimie Supramoléculaire : Concepts et Perspectives*, **1997**.
- [19] L. M. A. Perdigão, N. R. Champness, P. H. Beton, *Chem. Commun.* **2006**, 538–540.
- [20] A. G. Bielejewska, C. E. Marjo, L. J. Prins, P. Timmerman, F. de Jong, D. N. Reinhoudt, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 7518–7533.
- [21] J. A. Theobald, N. S. Oxtoby, M. A. Phillips, N. R. Champness, P. H. Beton, *Nature* **2003**, *424*, 1029–1031.
- [22] F. G. Gatti, D. A. Leigh, S. A. Nepogodiev, A. M. Z. Slawin, S. J. Teat, J. K. Y. Wong, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5983–5989.
- [23] P. R. Ashton, C. L. Brown, E. J. T. Chrystal, T. T. Goodnow, A. E. Kaifer, K. P. Parry, D. Philp, A. M. Z. Slawin, N. Spencer, J. F. Stoddart, D. J. Williams, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, 634–639.
- [24] B. Odell, M. V. Reddington, A. M. Z. Slawin, N. Spencer, J. F. Stoddart, D. J. Williams, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1988**, *27*, 1547–1550.
- [25] D. B. Amabilino, P. R. Ashton, A. S. Reder, N. Spencer, J. F. Stoddart, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1994**, *33*, 1286–1290.
- [26] C. Mao, W. Sun, N. C. Seeman, *Nature* **1997**, *386*, 137–138.
- [27] M. C. Jiménez, C. Dietrich-Buchecker, J.-P. Sauvage, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3284–3287.
- [28] S. P. Fletcher, F. Dumur, M. M. Pollard, B. L. Feringa, *Science* **2005**, *310*, 80–82.
- [29] R. A. Bissell, E. Córdova, A. E. Kaifer, J. F. Stoddart, *Nature* **1994**, *369*, 133–137.
- [30] M. R. Wilson, J. Solà, A. Carlone, S. M. Goldup, N. Lebrasseur, D. A. Leigh, *Nature* **2016**, *534*, 235–240.
- [31] J. M. Lehn, J.-P. Sauvage, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 6700–6707.
- [32] E. Kauffmann, J.-M. Lehn, J.-P. Sauvage, *Helv. Chim. Acta* **1976**, *59*, 1099–1111.

- [33] S. Mecozzi, Jr. Rebeck Julius, *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 1016–1022.
- [34] L. F. Lindoy, *The Chemistry of Macrocyclic Ligand Complexes*, **1989**.
- [35] P. A. Brooksby, A. J. McQuillan, D. H. Purvis, A. E. Rowan, R. Walsh, C. A. Hunter, R. J. Shannon, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *33*, 2489–2491.
- [36] D. J. Cram, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1986**, *25*, 1039–1057.
- [37] D. J. Cram, S. Karbach, Y. H. Kim, L. Baczynskyj, G. W. Kallemeyn, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 2575–2576.
- [38] E. J. L. Stéen, P. E. Edem, K. Nørregaard, J. T. Jørgensen, V. Shalgunov, A. Kjaer, M. M. Herth, *Biomaterials* **2018**, *179*, 209–245.
- [39] A. Taninaka, O. Takeuchi, H. Shigekawa, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2010**, *12*, 12578–12583.
- [40] C. Ke, H. Destecroix, M. P. Crump, A. P. Davis, *Nat. Chem.* **2012**, *4*, 718–723.
- [41] T. J. Mooibroek, J. M. Casas-Solvas, R. L. Harniman, C. M. Renney, T. S. Carter, M. P. Crump, A. P. Davis, *Nat. Chem.* **2016**, *8*, 69–74.
- [42] R. A. Tromans, T. S. Carter, L. Chabanne, M. P. Crump, H. Li, J. V. Matlock, M. G. Orchard, A. P. Davis, *Nat. Chem.* **2019**, *11*, 52–56.
- [43] P. T. Corbett, J. Leclaire, L. Vial, K. R. West, J.-L. Wietor, J. K. M. Sanders, S. Otto, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 3652–3711.
- [44] L. Vial, R. F. Ludlow, J. Leclaire, R. Pérez-Fernández, S. Otto, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 10253–10257.
- [45] M. Donnier-Maréchal, J. Septavaux, E. Jeamet, A. Héloin, F. Perret, E. Dumont, J.-C. Rossi, F. Ziarelli, J. Leclaire, L. Vial, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 2420–2423.
- [46] A. Metzger, E. V. Anslyn, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 649–652.
- [47] F. Zhang, Y. Sun, D. Tian, W. S. Shin, J. S. Kim, H. Li, *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 12685–12693.
- [48] J. F. Malone, D. J. Marrs, M. A. McKervey, P. O'Hagan, N. Thompson, A. Walker, F. Arnaud-Neu, O. Mauprivez, M.-J. Schwing-Weill, J.-F. Dozol, H. Rouquette, N. Simon, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 2151–2153.
- [49] A. Long, S. Lefevre, L. Guy, V. Robert, J.-P. Dutasta, M. L. Chevallier, O. Della-Negra, P.-L. Saaidi, A. Martinez, *New J. Chem.* **2019**, *43*, 10222–10226.
- [50] E. M. M. Del Valle, *Process Biochem.* **2004**, *39*, 1033–1046.
- [51] S. Hussain, P. R. Brotherhood, L. W. Judd, A. P. Davis, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 1614–1617.
- [52] C. M. Dias, H. Valkenier, A. P. Davis, *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 6262–6268.
- [53] H. Li, H. Valkenier, A. G. Thorne, C. M. Dias, J. A. Cooper, M. Kieffer, N. Busschaert, P. A. Gale, D. N. Sheppard, A. P. Davis, *Chem. Sci.* **2019**, *10*, 9663–9672.
- [54] L. R. MacGillivray, J. L. Atwood, *Nature* **1997**, *389*, 469–472.
- [55] L. Catti, K. Tiefenbacher, *Chem. Commun.* **2014**, *51*, 892–894.
- [56] L. Catti, A. Pöthig, K. Tiefenbacher, *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359*, 1331–1338.
- [57] Q. Zhang, L. Catti, J. Pleiss, K. Tiefenbacher, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 11482–11492.
- [58] Q. Zhang, K. Tiefenbacher, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 12688–12695.
- [59] A. J. Ewins, *J. Chem. Soc., Trans.* **1909**, *95*, 1482–1488.
- [60] G. M. Robinson, *J. Chem. Soc., Trans.* **1915**, *107*, 267–276.
- [61] A. S. Lindsey, *J. Chem. Soc.* **1965**, 1685–1692.
- [62] A. Collet, J.-P. Dutasta, B. Lozach, J. Canceill, in *Supramolecular Chemistry I — Directed Synthesis and Molecular Recognition*, Springer, Berlin, Heidelberg, **1993**, pp. 103–129.
- [63] C. Garcia, C. Andraud, A. Collet, *Supramol. Chem.* **1992**, *1*, 31–45.
- [64] C. Garcia, J. Malthête, A. Collet, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1993**, *130*, 93–95.
- [65] D. S. Bohle, D. J. Stasko, *Inorg. Chem.* **2000**, *39*, 5768–5770.
- [66] D. J. Cram, M. E. Tanner, S. J. Keipert, C. B. Knobler, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 8909–8916.
- [67] A. Collet, G. Gottarelli, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 204–205.
- [68] T. Brotin, V. Roy, J.-P. Dutasta, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6187–6195.
- [69] J. D. White, B. D. Gesner, *Tetrahedron* **1974**, *30*, 2273–2277.
- [70] E. Al-Farhan, P. M. Keehn, R. Stevenson, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 3591–3594.
- [71] J. L. Scott, D. R. MacFarlane, C. L. Raston, C. M. Teoh, *Green Chem.* **2000**, *2*, 123–126.

- [72] J. L. Atwood, *Comprehensive Supramolecular Chemistry*, Elsevier, **1996**.
- [73] A. Collet, J. Jacques, *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 1265–1268.
- [74] A. Lüttringhaus, K. C. Peters, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1966**, *5*, 593–594.
- [75] A. Collet, J. Gabard, J. Jacques, M. Cesario, J. Guilhem, C. Pascard, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1981**, 1630–1638.
- [76] D. Kuck, A. Schuster, B. Ohlhorst, V. Sinnwell, A. de Meijere, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1989**, *28*, 595–597.
- [77] M. Harig, B. Neumann, H.-G. Stammler, D. Kuck, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, *2004*, 2381–2397.
- [78] W. Baker, J. F. W. McOmie, S. D. Parfitt, D. a. M. Watkins, *J. Chem. Soc.* **1957**, 4026–4037.
- [79] D. Beaudoin, F. Rominger, M. Mastalerz, *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, *2016*, 4470–4472.
- [80] T. Wang, Y.-F. Zhang, Q.-Q. Hou, W.-R. Xu, X.-P. Cao, H.-F. Chow, D. Kuck, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 1062–1069.
- [81] P. Wagner, F. Rominger, T. Oeser, M. Mastalerz, *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 3981–3989.
- [82] D. Beaudoin, F. Rominger, M. Mastalerz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 1244–1248.
- [83] Z.-Q. Zhang, Q.-X. Ren, W.-F. Tian, W.-H. Sun, X.-P. Cao, Z.-F. Shi, H.-F. Chow, D. Kuck, *Org. Lett.* **2021**, *23*, 1478–1483.
- [84] M. J. Hardie, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 516–527.
- [85] T. Moriuchi-Kawakami, J. Sato, Y. Shibutani, *Anal. Sci.* **2009**, *25*, 449–452.
- [86] B. F. Abrahams, N. J. FitzGerald, T. A. Hudson, R. Robson, T. Waters, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 3129–3132.
- [87] J. W. Steed, P. C. Junk, J. L. Atwood, M. J. Barnes, C. L. Raston, R. S. Burkharter, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 10346–10347.
- [88] E. Huerta, G. A. Metselaar, A. Frago, E. Santos, C. Bo, J. de Mendoza, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 202–205.
- [89] O. Reynes, F. Maillard, J.-C. Moutet, G. Royal, E. Saint-Aman, G. Stanciu, J.-P. Dutasta, I. Gosse, J.-C. Mulatier, *J. Organomet. Chem.* **2001**, *637–639*, 356–363.
- [90] K. T. Holman, M. M. Halihan, S. S. Jurisson, J. L. Atwood, R. S. Burkharter, A. R. Mitchell, J. W. Steed, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9567–9576.
- [91] C. J. Sumbly, J. Fisher, T. J. Prior, M. J. Hardie, *Chemistry – A European Journal* **2006**, *12*, 2945–2959.
- [92] C. Carruthers, J. Fisher, L. P. Harding, M. J. Hardie, *Dalton Trans.* **2010**, *39*, 355–357.
- [93] D. Zhang, A. Martinez, J.-P. Dutasta, *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 4900–4942.
- [94] J. Gabard, A. Collet, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1981**, 1137–1139.
- [95] T. Brotin, E. Jeanneau, P. Berthault, E. Léonce, D. Pitrat, J.-C. Mulatier, *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 14465–14471.
- [96] J. Canceill, M. Cesario, A. Collet, J. Guilhem, C. Pascard, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1985**, 361–363.
- [97] J. Canceill, L. Lacombe, A. Collet, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 4230–4232.
- [98] A. Collet, J. Crassous, J.-P. Dutasta, L. Guy, *Molécules Chirales - Stéréochimie et Propriétés*, CNRS Editions EDP Sciences, **2006**.
- [99] T. Brotin, J.-P. Dutasta, *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 88–130.
- [100] C. Garcia, A. Aubry, A. Collet, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1996**, *133*, 853.
- [101] F. L. Thorp-Greenwood, M. J. Howard, L. T. Kuhn, M. J. Hardie, *Chem. Eur. J.* **2019**, *25*, 3536–3540.
- [102] S. T. Mough, J. C. Goeltz, K. T. Holman, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5631–5635.
- [103] G. Huber, T. Brotin, L. Dubois, H. Desvaux, J.-P. Dutasta, P. Berthault, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 6239–6246.
- [104] J. Canceill, A. Collet, G. Gottarelli, P. Palmieri, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 6454–6464.
- [105] Q. Wei, G. K. Seward, P. A. Hill, B. Patton, I. E. Dimitrov, N. N. Kuzma, I. J. Dmochowski, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13274–13283.
- [106] L.-L. Chappellet, J. R. Cochrane, E. Mari, C. Boutin, P. Berthault, T. Brotin, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 6143–6151.

- [107] J. Canceill, A. Collet, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1988**, 582–584.
- [108] S. Akabori, M. Miura, M. Takeda, S. Yuzawa, Y. Habata, T. Ishii, *Supramol. Chem.* **1996**, *7*, 187–193.
- [109] C. E. O. Roesky, E. Weber, T. Rambusch, H. Stephan, K. Gloe, M. Czugler, *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 1104–1112.
- [110] J. Gabard, J. Canceill, A. Collet, *Tetrahedron* **1987**, *43*, 4531–4538.
- [111] M. A. Little, J. Donkin, J. Fisher, M. A. Halcrow, J. Loder, M. J. Hardie, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 764–766.
- [112] N. Kotera, L. Delacour, T. Traoré, N. Tassali, P. Berthault, D.-A. Buisson, J.-P. Dognon, B. Rousseau, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2153–2155.
- [113] H. A. Fogarty, P. Berthault, T. Brotin, G. Huber, H. Desvaux, J.-P. Dutasta, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 10332–10333.
- [114] T. Brotin, J.-P. Dutasta, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, *2003*, 973–984.
- [115] J. Canceill, L. Lacombe, A. Collet, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 219–221.
- [116] 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.
- [117] G. Milanole, B. Gao, E. Mari, P. Berthault, G. Pieters, B. Rousseau, *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, *2017*, 7091–7100.
- [118] D. R. Jacobson, N. S. Khan, R. Collé, R. Fitzgerald, L. Laureano-Pérez, Y. Bai, I. J. Dmochowski, *PNAS* **2011**, *108*, 10969–10973.
- [119] R. Tyagi, C. Witte, R. Haag, L. Schröder, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 4436–4439.
- [120] M. Darzac, T. Brotin, D. Bouchu, J.-P. Dutasta, *Chem. Commun.* **2002**, 48–49.
- [121] O. Baydoun, N. De Rycke, E. Léonce, C. Boutin, P. Berthault, E. Jeanneau, T. Brotin, *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 9127–9137.
- [122] S. Akabori, M. Takeda, M. Miura, *Supramol. Chem.* **1999**, *10*, 253–262.
- [123] M. J. Hardie, in *Supramolecular Chemistry*, American Cancer Society, **2012**.
- [124] F. Brégier, O. Hudeček, F. Chaux, M.-J. Penouilh, J.-C. Chambron, P. Lhoták, E. Aubert, E. Espinosa, *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, *2017*, 3795–3811.
- [125] D. Xu, R. Warmuth, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 7520–7521.
- [126] C. Givélet, J. Sun, D. Xu, T. J. Emge, A. Dhokte, R. Warmuth, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 4511–4513.
- [127] Y. H. Zhao, M. H. Abraham, A. M. Zissimos, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7368–7373.
- [128] C. Garcia, D. Humilière, N. Riva, A. Collet, J.-P. Dutasta, *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 2207–2216.
- [129] A. Collet, *Tetrahedron* **1987**, *43*, 5725–5759.
- [130] J. Canceill, M. Cesario, A. Collet, J. Guilhem, C. Riche, C. Pascard, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1986**, 339–341.
- [131] L. Garel, J.-P. Dutasta, A. Collet, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1993**, *32*, 1169–1171.
- [132] J. Canceill, M. Cesario, A. Collet, J. Guilhem, L. Lacombe, B. Lozach, C. Pascard, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1989**, *28*, 1246–1248.
- [133] J. Canceill, L. Lacombe, A. Collet, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 6993–6996.
- [134] J. Costante-Crassous, T. J. Marrone, J. M. Briggs, J. A. McCammon, A. Collet, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 3818–3823.
- [135] N. De Rycke, M. Jean, N. Vanthuyne, T. Buffeteau, T. Brotin, *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, *2018*, 1601–1607.
- [136] A. Cherubini, A. Bifone, *Prog. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc.* **2003**, *42*, 1–30.
- [137] P. Berthault, G. Huber, H. Desvaux, *Prog. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc.* **2009**, *55*, 35–60.
- [138] D. J. Cram, M. E. Tanner, C. B. Knobler, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7717–7727.
- [139] K. Bartik, M. Luhmer, S. J. Heyes, R. Ottinger, J. Reisse, *J. Magn. Reson. B* **1995**, *109*, 164–168.
- [140] T. Adiri, D. Marciano, Y. Cohen, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 7082–7084.
- [141] B. S. Kim, Y. H. Ko, Y. Kim, H. J. Lee, N. Selvapalam, H. C. Lee, K. Kim, *Chem. Commun.* **2008**, 2756–2758.

- [142] F. T. Hane, T. Li, P. Smylie, R. M. Pellizzari, J. A. Plata, B. DeBoef, M. S. Albert, *Sci. Rep.* **2017**, *7*, 1–7.
- [143] M. E. Haouaj, M. Luhmer, Y. H. Ko, K. Kim, K. Bartik, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **2001**, 804–807.
- [144] K. Bartik, M. Luhmer, J.-P. Dutasta, A. Collet, J. Reisse, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 784–791.
- [145] P. Berthault, C. Boutin, E. Léonce, E. Jeanneau, T. Brotin, *ChemPhysChem* **2017**, *18*, 1561–1568.
- [146] P. A. Hill, Q. Wei, T. Troxler, I. J. Dmochowski, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 3069–3077.
- [147] G. Huber, L. Beguin, H. Desvaux, T. Brotin, H. A. Fogarty, J.-P. Dutasta, P. Berthault, *J. Phys. Chem. A* **2008**, *112*, 11363–11372.
- [148] R. M. Fairchild, A. I. Joseph, K. T. Holman, H. A. Fogarty, T. Brotin, J.-P. Dutasta, C. Boutin, G. Huber, P. Berthault, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 15505–15507.
- [149] M. M. Spence, S. M. Rubin, I. E. Dimitrov, E. J. Ruiz, D. E. Wemmer, A. Pines, S. Q. Yao, F. Tian, P. G. Schultz, *PNAS* **2001**, *98*, 10654–10657.
- [150] M. M. Spence, E. J. Ruiz, S. M. Rubin, T. J. Lowery, N. Winssinger, P. G. Schultz, D. E. Wemmer, A. Pines, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15287–15294.
- [151] N. S. Khan, B. A. Riggle, G. K. Seward, Y. Bai, I. J. Dmochowski, *Bioconjugate Chem.* **2015**, *26*, 101–109.
- [152] O. Taratula, Y. Bai, E. L. D’Antonio, I. J. Dmochowski, *Supramol. Chem.* **2015**, *27*, 65–71.
- [153] V. Roy, T. Brotin, J.-P. Dutasta, M.-H. Charles, T. Delair, F. Mallet, G. Huber, H. Desvaux, Y. Boulard, P. Berthault, *ChemPhysChem* **2007**, *8*, 2082–2085.
- [154] N. Kotera, N. Tassali, E. Léonce, C. Boutin, P. Berthault, T. Brotin, J.-P. Dutasta, L. Delacour, T. Traoré, D.-A. Buisson, F. Taran, S. Coudert, B. Rousseau, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 4100–4103.
- [155] N. Tassali, N. Kotera, C. Boutin, E. Léonce, Y. Boulard, B. Rousseau, E. Dubost, F. Taran, T. Brotin, J.-P. Dutasta, P. Berthault, *Anal. Chem.* **2014**, *86*, 1783–1788.
- [156] C. Witte, V. Martos, H. M. Rose, S. Reinke, S. Klippel, L. Schröder, C. P. R. Hackenberger, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 2806–2810.
- [157] C. Boutin, A. Stopin, F. Lenda, T. Brotin, J.-P. Dutasta, N. Jamin, A. Sanson, Y. Boulard, F. Leteurtre, G. Huber, A. Bogaert-Buchmann, N. Tassali, H. Desvaux, M. Carrière, P. Berthault, *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19*, 4135–4143.
- [158] S. Klippel, J. Döpfert, J. Jayapaul, M. Kunth, F. Rossella, M. Schnurr, C. Witte, C. Freund, L. Schröder, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *126*, 503–506.
- [159] B. A. Riggle, Y. Wang, I. J. Dmochowski, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 5542–5548.
- [160] F. Schilling, L. Schröder, K. K. Palaniappan, S. Zapf, D. E. Wemmer, A. Pines, *ChemPhysChem* **2010**, *11*, 3529–3533.
- [161] P. Berthault, H. Desvaux, T. Wendlinger, M. Gyejacquot, A. Stopin, T. Brotin, J.-P. Dutasta, Y. Boulard, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 12941–12946.
- [162] L. Schröder, T. J. Lowery, C. Hilty, D. E. Wemmer, A. Pines, *Science* **2006**, *314*, 446–449.
- [163] K. M. Ward, A. H. Aletras, R. S. Balaban, *J. Magn. Reson.* **2000**, *143*, 79–87.
- [164] K. K. Palaniappan, R. M. Ramirez, V. S. Bajaj, D. E. Wemmer, A. Pines, M. B. Francis, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 4849–4853.
- [165] L. Gareil, B. Lozach, J. P. Dutasta, A. Collet, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 11652–11653.
- [166] T. Brotin, R. Montserret, A. Bouchet, D. Cavagnat, M. Linares, T. Buffeteau, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 1198–1201.
- [167] L.-L. Chapellet, J.-P. Dognon, M. Jean, N. Vanthuyne, P. Berthault, T. Buffeteau, T. Brotin, *ChemistrySelect* **2017**, *2*, 5292–5300.
- [168] T. Brotin, P. Berthault, D. Pitrat, J.-C. Mulatier, *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 9622–9630.
- [169] R. M. Fairchild, K. T. Holman, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 16364–16365.
- [170] J. Costante, C. Garcia, A. Collet, *Chirality* **1997**, *9*, 446–453.
- [171] P. Soulard, P. Asselin, A. Cuisset, J. R. A. Moreno, T. R. Huet, D. Petitprez, J. Demaison, T. B. Freedman, X. Cao, L. A. Nafie, J. Crassous, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2006**, *8*, 79–92.

- [172] T. Brotin, R. Barbe, M. Darzac, J.-P. Dutasta, *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 5784–5792.
- [173] L.-L. Chapellet, Conception et Synthèse de Nouvelles Plateformes Moléculaires de Type Cryptophane. Application à l'encapsulation Du Xénon et de Cations Métalliques En Solution Aqueuse., PhD Thesis, Université de Lyon, **2015**.
- [174] T. Brotin, N. Daugey, N. Vanthuyne, E. Jeanneau, L. Ducasse, T. Buffeteau, *J. Phys. Chem. B* **2015**, *119*, 8631–8639.
- [175] T. Brotin, N. Vanthuyne, D. Cavagnat, L. Ducasse, T. Buffeteau, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 6028–6036.
- [176] J. R. Platt, *J. Chem. Phys.* **1949**, *17*, 484–495.
- [177] N. Berova, K. Nakanishi, R. W. Woody, *Circular Dichroism - Principles and Applications*, Wiley-VCH, **2000**.
- [178] T. Buffeteau, D. Pitrat, N. Daugey, N. Calin, M. Jean, N. Vanthuyne, L. Ducasse, F. Wien, T. Brotin, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2017**, *19*, 18303–18310.
- [179] A. Bouchet, T. Brotin, D. Cavagnat, T. Buffeteau, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 4507–4518.
- [180] T. Brotin, D. Cavagnat, J.-P. Dutasta, T. Buffeteau, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 5533–5540.
- [181] C. Blons, M. S. T. Morin, T. E. Schmid, T. Vives, S. Colombel-Rouen, O. Baslé, T. Reynaldo, C. L. Covington, S. Halbert, S. N. Cuskelly, P. V. Bernhardt, C. M. Williams, J. Crassous, P. L. Polavarapu, C. Crévisy, H. Gérard, M. Mauduit, *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 7515–7525.
- [182] O. Baydoun, T. Buffeteau, N. Daugey, M. Jean, N. Vanthuyne, L.-L. Chapellet, N. D. Rycke, T. Brotin, *Chirality* **2019**, *31*, 481–491.
- [183] T. Brotin, T. Devic, A. Lesage, L. Emsley, A. Collet, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 1561–1573.
- [184] A. I. Joseph, G. El-Ayle, C. Boutin, E. Léonce, P. Berthault, K. T. Holman, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 15905–15908.
- [185] M. Nakahara, C. Wakai, *Chem. Lett.* **1992**, *21*, 809–812.
- [186] K. Oka, T. Shibue, N. Sugimura, Y. Watabe, B. Winther-Jensen, H. Nishide, *Sci. Rep.* **2019**, *9*, 223.
- [187] A. Li, S. Xiong, W. Zhou, H. Zhai, Y. Liu, Q. He, *Chem. Commun.* **2021**, *57*, 4496–4499.
- [188] S.-Y. Sheu, D.-Y. Yang, H. L. Selzle, E. W. Schlag, *PNAS* **2003**, *100*, 12683–12687.
- [189] H. Meier, H. Heimgartner, *Helvetica Chimica Acta* **1986**, *69*, 927–940.
- [190] F. Mo, D. Qiu, Y. Zhang, J. Wang, *Acc. Chem. Res.* **2018**, *51*, 496–506.
- [191] D. Qiu, Y. Zhang, J. Wang, *Org. Chem. Front.* **2014**, *1*, 422–425.
- [192] M. Cygler, M. Przybylska, R. M. Eloffson, *Can. J. Chem.* **1982**, *60*, 2852.
- [193] C. Galli, *Chem. Rev.* **1988**, *88*, 765–792.
- [194] V. D. Filimonov, M. Trusova, P. Postnikov, E. A. Krasnokutskaya, Y. M. Lee, H. Y. Hwang, H. Kim, K.-W. Chi, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3961–3964.
- [195] G. Balz, G. Schiemann, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1927**, *60*, 1186–1190.
- [196] S. Benkhaya, S. M'rabet, A. El Harfi, *Heliyon* **2020**, *6*, 3271.
- [197] D. B. Kimball, M. M. Haley, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3338–3351.
- [198] T. Sandmeyer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1884**, *17*, 1633–1635.
- [199] T. Sandmeyer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1884**, *17*, 2650–2653.
- [200] H. H. Hodgson, *Chem. Rev.* **1947**, *40*, 251–277.
- [201] J. K. Kochi, *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 2942–2948.
- [202] C. Galli, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1981**, 1459–1461.
- [203] M. Gomberg, W. E. Bachmann, *J. Am. Chem. Soc.* **1924**, *46*, 2339–2343.
- [204] H. Meerwein, E. Büchner, K. van Emster, *J. Prakt. Chem.* **1939**, *152*, 237–266.
- [205] J. S. Moilliet, in *Organofluorine Chemistry: Principles and Commercial Applications* (Eds.: R.E. Banks, B.E. Smart, J.C. Tatlow), Springer US, Boston, MA, **1994**, pp. 195–219.
- [206] F. Mo, Y. Jiang, D. Qiu, Y. Zhang, J. Wang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 1846–1849.
- [207] D. Qiu, H. Meng, L. Jin, S. Wang, S. Tang, X. Wang, F. Mo, Y. Zhang, J. Wang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 11581–11584.
- [208] S. Wang, D. Qiu, F. Mo, Y. Zhang, J. Wang, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 11603–11611.
- [209] X. Wang, Y. Xu, Y. Zhou, Y. Zhang, J. Wang, *Synthesis* **2014**, *46*, 2143–2148.

- [210] C. Chauvin, L. Liagre, C. Boutin, E. Mari, E. Léonce, G. Carret, B. Coltrinari, P. Berthault, *Rev. Sci. Instrum.* **2016**, *87*, 016105.
- [211] B. M. Goodson, *J. Magn. Reson.* **2002**, *155*, 157–216.
- [212] M. E. Merritt, C. Harrison, C. Storey, F. M. Jeffrey, A. D. Sherry, C. R. Malloy, *PNAS* **2007**, *104*, 19773–19777.
- [213] J. P. Mugler, T. A. Altes, *J. Magn. Reson. Imaging* **2013**, *37*, 313–331.
- [214] J. E. Roos, H. P. McAdams, S. S. Kaushik, B. Driehuys, *Magn. Reson. Imaging Clin. N. Am.* **2015**, *23*, 217–229.
- [215] L. T. Liu, Y. Xu, P. Tang, *J. Phys. Chem. B* **2010**, *114*, 9010–9016.
- [216] A. S. Kertes, H. L. Clever, *Solubility Data Series - 2: Krypton, Xenon and Radon.*, Pergamon, **1979**.
- [217] H. Li, X. Zhao, Y. Wang, X. Lou, S. Chen, H. Deng, L. Shi, J. Xie, D. Tang, J. Zhao, L.-S. Bouchard, L. Xia, X. Zhou, *Sci. Adv.* **2021**, *7*, 8180.
- [218] G. D. Cates, D. R. Benton, M. Gatzke, W. Happer, K. C. Hasson, N. R. Newbury, *Phys. Rev. Lett.* **1990**, *65*, 2591–2594.
- [219] C. Djerassi, *Pure Appl. Chem.* **1961**, *2*, 475–504.

RÉSUMÉ : Au sein de la chimie supramoléculaire, la chimie hôte-invité vise le développement de molécules possédant une cavité et permettant l'encapsulation spécifique de certains substrats. Les champs d'applications concernent la détection ou le piégeage de molécules, voire la catalyse en milieu confiné. Les cryptophanes sont une famille de molécules-cages, contenant une cavité hydrophobe, qui peuvent encapsuler plusieurs substrats d'intérêt. Ils sont ainsi étudiés tant pour la formation de biosondes IRM, grâce à leurs propriétés d'encapsulation du xénon, que pour le piégeage de métaux lourds toxiques, qu'ils complexent avec une forte affinité. La modulation des propriétés d'encapsulation des cryptophanes se fait essentiellement en modifiant la taille de leur cavité, mais l'introduction d'hétéroéléments dans leur structure, qui nécessite quelques ajustements synthétiques, reste peu étudiée. Les travaux réalisés pour cette thèse traitent de la conception de nouveaux dérivés azotés nommés tri-azacryptophanes. La synthèse de deux générations de tri-azacryptophanes possédant des groupements anilines est détaillée, ainsi que leurs propriétés de reconnaissance du xénon en milieu organique. Celles-ci sont drastiquement différentes de celles de leurs analogues oxygénés, et, de plus, varient en fonction du pH, lorsque les fonctions anilines se protonnent. Enfin, la synthèse d'un tri-azacryptophane amphotère est rapportée. Ce composé montre des premiers résultats encourageants pour l'encapsulation du xénon dans l'eau, ce qui constitue une étape importante vers une application comme biosonde, tandis que la présence d'atomes d'azote donneurs favorise nettement le piégeage de cations de métaux lourds par rapport aux analogues oxygénés.

MOTS-CLÉS : Cryptophane, IRM du xénon hyperpolarisé, chimie supramoléculaire, chiralité, reconnaissance moléculaire, piégeage de cations.

ABSTRACT: Within supramolecular chemistry, host-guest chemistry aims the development of hollow molecules able to encapsulate specifically smaller substrates. Applications are ranging from detection or trapping of molecules to catalysis in confined space. Cryptophanes are a family of cage-shaped molecules containing a hydrophobic cavity able to encapsulate several interesting substrates. Thus, they are studied for the formation of MRI-bioprobes, as they can encapsulate xenon as well as for the trapping of toxic heavy metal cations, which are complexed with huge affinity. The modulation of cryptophanes encapsulation properties is generally performed by changing their cavity size, but the introduction of heteroelements in their structure remains almost unstudied, as it requires some synthetic adaptations. The work carried out in this thesis focuses on the design of new nitrogen-containing cryptophanes called tri-azacryptophanes. The synthesis of two generations of tri-azacryptophanes containing aniline groups is reported, along with their properties of xenon recognition in organic medium. They encapsulate xenon with drastically different properties than their fully oxygenated analogs. Moreover, these properties vary under pH changes, thanks to the protonation of the aniline groups. Finally, the synthesis of an amphoteric tri-azacryptophane is reported. This compound shows first encouraging results for the encapsulation of xenon in water, which is an interesting step toward applications as an MRI-bioprobes, and the presence of nitrogen atoms seems also to increase the affinity for heavy metal cations in basic water.

KEYWORDS: Cryptophane, Hyperpolarized Xenon MRI, Supramolecular Chemistry, Chirality, Molecular recognition, Cation Trapping.