



HAL
open science

Synthèses et applications d'organocatalyseurs et de complexes métalliques confinés au sein d'hémicryptophane de symétrie C₁

Yoann Cirillo

► **To cite this version:**

Yoann Cirillo. Synthèses et applications d'organocatalyseurs et de complexes métalliques confinés au sein d'hémicryptophane de symétrie C₁. Catalyse. Ecole Centrale Marseille, 2022. Français. NNT : 2022ECDM0011 . tel-04291383

HAL Id: tel-04291383

<https://theses.hal.science/tel-04291383>

Submitted on 17 Nov 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.

École Doctorale N°250 – Sciences Chimique de Marseille

Institut des Sciences Moléculaires de Marseille (iSm2)

THÈSE DE DOCTORAT

pour obtenir le grade de

DOCTEUR de l'ÉCOLE CENTRALE de MARSEILLE

Discipline : Chimie

Synthèses et applications d'organocatalyseurs et de complexes métalliques confinés au sein d'hémicryptophane de symétrie C_1

Par

CIRILLO Yoann

Directeur de thèse : MARTINEZ Alexandre

Co-directeur de thèse : NUEL Didier

*Soutenue le 13 décembre 2022
devant le jury composé de :*

| | | |
|-----------------------|--|--------------|
| M. BUGAUT Xavier | Professeur à l'Université de Strasbourg | Rapporteur |
| M. DAVID Olivier | Maître de Conférences à l'Université Versailles (UVSQ) | Rapporteur |
| Mme. DUFAUD Véronique | Directrice de Recherche à CPE Lyon | Examinateur |
| Mme. FERAY Laurence | Professeur de Aix-Marseille Université | Examinatrice |
| M. CHATELET Bastien | Maître de Conférences à l'École Centrale de Marseille | Co-encadrant |
| M. NUEL Didier | Maître de Conférences à l'École Centrale de Marseille | Co-directeur |
| M. MARTINEZ Alexandre | Professeur à l'École Centrale de Marseille | Directeur |

TABLE DES MATIERES

| | |
|---|-----------|
| Liste des abréviations | 6 |
| Chapitre I :..... | 10 |
| BIBLIOGRAPHIE..... | 10 |
| La chimie supramoléculaire : cryptophanes et hémicryptophanes | 10 |
| I. la chimie supramoléculaire | 11 |
| A. Histoire | 11 |
| B. Principe..... | 12 |
| C. Propriétés et applications | 16 |
| 1. Polymères auto-réparant | 17 |
| 2. Médecine..... | 17 |
| 3. Stockage d'information et calcul | 18 |
| 4. Catalyse | 18 |
| 5. Moteur et switch moléculaire | 19 |
| II. Encapsulation et reconnaissance | 19 |
| A. Encapsulation moléculaire | 19 |
| B. Encapsulation supramoléculaire : la chimie « hôte-invité » et reconnaissance moléculaire | 20 |
| 1. Cages auto-assemblés | 20 |
| 1.1. Les cages auto-assemblées dans la nature : le cas des capsides | 21 |
| 1.2. Les cages auto-assemblées synthétiques : cas des Métaux-Ligands..... | 23 |
| 2. Macrocycle covalent : encapsulation et la reconnaissance supramoléculaire | 25 |
| 2.1. Une meilleure encapsulation et/ou reconnaissance supramoléculaire..... | 26 |
| 2.2. Famille de récepteur | 28 |
| 2.3. Vers des structures plus complexes..... | 28 |
| 3. Détermination de la constante d'association (K_a) par titration..... | 29 |
| 3.1. Titration par calorimétrie (ITC) | 30 |
| 3.2. Titration par UV/Visible | 31 |
| III. Les molécules comportant l'unité cyclotribenzylène | 34 |
| A. cyclotribenzylène (CTV)..... | 34 |
| 1. Conformation du CTV | 34 |
| 2. Synthèse du CTV | 35 |
| 3. Détermination du stéréodescripteur..... | 37 |
| 4. Applications des CTV | 38 |
| B. Cryptophanes | 38 |
| C. Hemicryptophane..... | 40 |
| IV. Objectifs de la thèse | 42 |
| Chapitre II :..... | 44 |
| Cryptophane et CTV | 44 |
| Nouvelles synthèses et applications | 44 |
| I. Introduction | 45 |
| A. Synthèse de cryptophane..... | 45 |
| 1. La méthode directe | 45 |
| 2. « Template method » | 46 |
| 3. Le couplage de CTV..... | 46 |
| B. Cryptophanes dans la chimie hôte-invité : applications | 47 |
| II. Nouvelles synthèses de CTV, de cryptophanes et applications | 50 |
| A. Utilisation du HFIP (hexafluoroisopropanol) pour la réaction d'alkylation de Friedel-Crafts..... | 50 |

| | | |
|------|---|----|
| 1. | Propriété du 1,1,1,3,3,3-HEXAFLUOROISOPROPANOL (HFIP) | 50 |
| 2. | Alkylation de Friedel-Crafts par le HFIP | 51 |
| B. | Fermeture de cryptophanes diastéréoisomères par le 1,1,1,3,3,3-hexafluoroisopropanol (HFIP) et le KHSO_4 | 52 |
| 1. | Synthèse des cryptophanes A, B et E, F | 53 |
| 2. | Synthèse des cryptophanes C, D | 55 |
| 3. | L'importance du HFIP/ KHSO_4 | 57 |
| C. | Vers un nouvel acide pour la formation de CTV | 58 |
| 1. | Introduction pentoxyde de phosphore (P_2O_5) | 58 |
| 2. | Fermeture de CTV par l'acide phosphorique | 60 |
| 2.1. | Fermeture de CTV avec deux groupements mésomères-donneurs | 61 |
| 2.2. | Fermeture de CTV avec un seul groupement mésomère-donneur | 62 |
| 2.3. | Fermeture de CTV avec un groupement inductif donneur | 63 |
| 2.4. | Fermeture de CTV avec un groupement mésomère-attracteur et inductif attracteur | 64 |
| D. | Cryptophanes et réaction de métathèse | 65 |
| 1. | Fermeture de macrocycle par métathèse | 66 |
| 2. | Fermeture de cryptophane par une triple réaction de métathèse entre deux CTV | 67 |
| 3. | Futur projet | 72 |
| E. | Application : l'encapsulation du radon (Rn) | 72 |
| 1. | Introduction | 72 |
| 2. | Création des matériaux | 76 |
| 2.1. | Encapsulation du xénon par les cryptophanes | 76 |
| 2.2. | Silices mésoporeuses | 76 |
| 2.3. | Préparation des matériaux | 77 |
| 3. | Matériel et méthode | 78 |
| 4. | Conclusion et perspectives | 80 |

Chapitre III : 81

Hemicryptophanes de basse symétrie (C_1)..... 81

Synthèses de CTV et d'hemicryptophane de symétrie C_1 et applications 81

| | | |
|------------|---|-----------|
| I. | Introduction | 82 |
| A. | Synthèse d'hemicryptophane | 82 |
| B. | Applications des hemicryptophanes et propriétés | 83 |
| 1. | La chimie « Hôte-Invité » | 83 |
| 2. | Les hemicryptophanes comme catalyseurs | 84 |
| 2.1. | Métaux confinés au sein d'un hemicryptophane | 85 |
| 2.2. | L'organo-catalyse : la base de Verkade confinée au sein d'un hemicryptophane | 86 |
| 3. | Spectre de dichroïsme circulaire électronique (ECD) : CTV et hemicryptophanes | 88 |
| 3.1. | Principe du dichroïsme circulaire électronique (ECD) | 88 |
| 3.2. | Cas des CTV et des hemicryptophanes de symétrie C_3 | 90 |
| C. | Désymétrisation du CTV | 91 |
| 1. | Propriété d'un CTV- C_1 par inversion | 92 |
| 2. | Synthèse d'un CTV- C_1 par inversion | 93 |
| D. | Objectif du projet | 95 |
| II. | Hemicryptophanes de symétrie C_1 et application | 96 |
| A. | Hemicryptophane- C_1 tris(2-aminoéthyl)amine | 96 |
| 1. | Fermeture de l'hemicryptophane- C_1 par couplage (1+1) | 96 |
| 1.1. | Contrôle thermodynamique | 96 |
| 1.2. | Contrôle cinétique | 100 |
| 2. | Fermeture de l'hemicryptophane- C_1 par la « template method » | 100 |
| 2.1. | Synthèse du précurseur | 100 |
| 2.2. | Fermeture de l'hemicryptophane- C_1 29 | 102 |
| 2.3. | Vers une nouvelle voie synthétique | 104 |
| 3. | Application de l'hemicryptophane- C_1 29 | 105 |

| | | |
|---|---|------------|
| 3.1. | Reconnaissance des sucres : octyl- β -D-glucopyranoside et l'octyl- α -D-glucopyranoside, titration par RMN ^1H | 105 |
| 3.2. | Reconnaissance de neurotransmetteur : L-adrénaline titration par RMN ^1H | 109 |
| B. | hémicryptophane- C_1 triphénylphosphine confiné | 112 |
| 1. | Synthèse d'un hémicryptophane- C_1 avec une triphénylphosphine confinée..... | 113 |
| 2. | Complexation de l'or par les hémicryptophanes- C_1 44 et - C_3 45..... | 115 |
| 2.1 | Synthèse de complexes d'or | 115 |
| 2.2 | Catalyse à l'or confiné par un hémicryptophane- C_3 49 : réaction de conia-ène..... | 117 |
| Chapitre IV :..... | | 123 |
| Conclusion générale et perspectives..... | | 123 |
| Partie expérimentale | | 126 |
| Experimental Section | | 126 |
| Références | | 183 |

LISTE DES ABREVIATIONS

| | |
|-----------------|---|
| ¹³ C | Carbone |
| ¹ H | Proton |
| 2-D | 2 dimension |
| 3-D | 3 dimension |
| ³¹ P | Phosphore |
| Å | Ångström |
| ADN | Acide DésoxyriboNucléique |
| AFM | Microscope à force atomique |
| APTS | Acide paratoluènesulfonique |
| Ar | Aromatique |
| ARN | Acide ribonucléique |
| ATP | Adénosine triphosphate |
| Boc | <i>tert</i> -butoxycarbonyle |
| Bq | Becquerel |
| br | broad (élargi) |
| CCM | Chromatographie sur couche mince |
| CD | Circular Dichroism (dichroïsme circulaire) |
| Conc | Concentration |
| COSY | Correlation Spectroscopy |
| CTB | Cyclotribenzylène |
| CTV | Cyclotrivéatrylène |
| d | doublet |
| DCM | Dichlorométhane |
| DFT | Density Functional Theory (théorie de la fonctionnelle de la densité) |
| DMF | Diméthylformamide |
| DMSO | Diméthylsulfoxyde |
| DOSY | Diffusion Ordered Spectroscopy |
| e.e. | Excès énantiomérique |
| ECD | Electronic Circular Dichroism (dichroïsme circulaire électronique) |
| em | Émission |

| | |
|--------------------|---|
| equiv. ou eq. | Équivalent |
| ESI | ElectroSpray Ionisation (ionisation par électronébuliseur) |
| EtOAc | Acétate d'éthyle |
| ε | Coefficient d'extinction molaire |
| GABA | Acide γ -aminobutyrique |
| HFIP | 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol |
| HOBt | Hydroxybenzotriazole |
| HPLC | High Performance Liquid Chromatography (chromatographie liquide à haute performance) |
| HSQC | Heteronuclear Single-Quantum Correlation spectroscopy |
| IR | Infrarouge |
| ITC | Isothermal Titration Calorimetry (titrage calorimétrique isotherme) |
| J | Constante de couplage en RMN |
| J | Joules |
| K_a | Constante d'association |
| m | mètre |
| M | mole par litre |
| m | multiplet |
| m.p. | Melting point (point de fusion) |
| m ² | mètre carré |
| m ³ | mètre cube |
| mM | millimole par litre |
| MS | Mass Spectrometry (spectrométrie de masse) |
| nm | nanomètre |
| nN | nanoNewton |
| NOESY | Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy |
| Oct- α -Glc | octyl- α -D-glucoopyranoside |
| Oct- β -Glc | octyl- β -D-glucoopyranoside |
| <i>p</i> - | para |
| Ph | phényl |
| ppm | parties par million |

| | |
|------------------------|--|
| R | récepteur |
| R _f | rapport frontal |
| RMN/NMR | Résonance Magnétique Nucléaire / Nuclear Magnetic Resonance |
| RS ou RaSb | complexe récepteur-substrat |
| s | singulet |
| S | substrat |
| SM | Produit de départ |
| T | température |
| t | triplet |
| t.a. / r.t. | température ambiante / room temperature |
| TD-DFT | Time Dependent - Density Functional Theory (théorie de la fonctionnelle de la densité dépendant du temps) |
| TFA | Acide trifluoroacétique |
| THF | tétrahydrofurane |
| TM | Molécule cible |
| Tren | tris(2-aminoéthyl)amine |
| UV | ultraviolet |
| V | Volume |
| δ | déplacement chimique |
| δ_{comp} | déplacement chimique d'un proton d'une molécule complexée |
| δ_{lib} | déplacement chimique d'un proton d'une molécule non-complexée |
| δ_{obs} | déplacement chimique observé sur le spectre RMN |
| $\Delta\delta$ | variations de déplacement chimique |
| $\Delta\lambda$ | déplacement de Stokes |
| μm | micromètre |

CHAPITRE I :

BIBLIOGRAPHIE

LA CHIMIE SUPRAMOLECULAIRE :
CRYPTOPHANES ET HEMICRYPTOPHANES

I. LA CHIMIE SUPRAMOLECULAIRE

« La nature possède un savoir inestimable dans tous les domaines scientifiques, elle pourrait obtenir les prix les plus prestigieux tel que le prix Pritzker, la médaille Fields ou le prix Nobel. »

Idriss Aberkane.

Depuis plusieurs siècles les scientifiques s'intéressent de près aux systèmes complexes du vivant et les chimistes n'en font pas exception. Aujourd'hui de nombreux laboratoires s'inspirent des systèmes biologiques tel que le transport de l'ATP (adénosine triphosphate), la catalyse enzymatique, les récepteurs neurologiques et bien d'autres. Les liaisons covalentes ne suffisent plus à expliquer et modéliser le monde complexe du vivant, cette chimie est basée sur les interactions non-covalentes (ou liaisons faibles) et permet d'expliquer et de faire des réactions et/ou assemblages hautement spécifiques et sélectifs.

A. HISTOIRE

Les bases de la chimie supramoléculaire remontent au cours du XIX^e siècle avec trois noms. En 1893, Alfred Werner a été le premier à publier des travaux sur la chimie de coordination et a expliqué les structures des complexes des métaux de transition. Il recevra le prix Nobel de chimie en 1914.¹ En 1894 Emil Fischer constata que les enzymes avaient une réaction hautement spécifique sur certains sucres. En effet, l'enzyme fait la réaction que sur un seul énantiomère du sucre. Il en déduit que le substrat et l'enzyme devaient s'ajuster comme une « clef et une serrure »,² le principe de « clef et serrure » est le prémisses de la reconnaissance moléculaire. Pour finir en 1897 Paul Ehrlich proposa une association toxine-antitoxine lorsqu'il travaillait sur un sérum antidiphthérique, il introduira par la suite le terme de récepteur.³

La naissance des principes de la chimie supramoléculaire, il faudra attendre 1978 pour que J-M Lehn nomma la chimie supramoléculaire et définit comme :

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

Jean-Marie Lehn, Leçon Inaugurale au Collège de France, 7 mars 1980.

Il sera récompensé par le prix Nobel de chimie ainsi que D.J. Cram et C.J. Pedersen en 1987 pour leurs travaux sur l'élaboration et l'utilisation de molécules « creuses » pouvant exercer, avec une haute sélectivité, une interaction spécifique de structure.

Le domaine est alors en pleine expansion (**Figure 1**), et en 2016 le prix Nobel de Chimie a été attribué à Jean-Pierre Sauvage, Sir James Fraser Stoddart et Bernard L. Feringa pour leurs travaux de recherche sur le développement de machines moléculaires. On peut voir un intérêt croissant pour la chimie supramoléculaire.

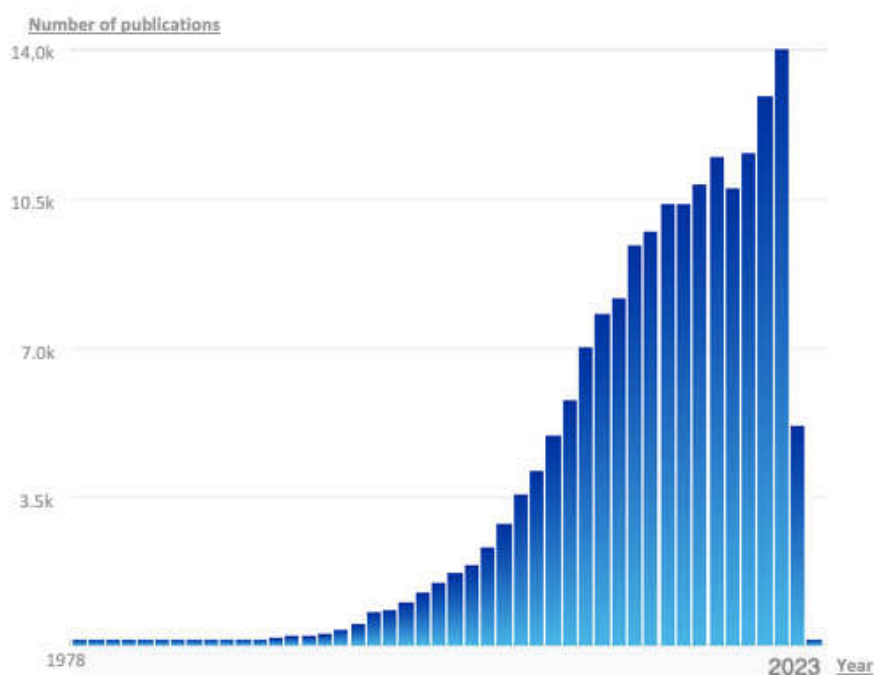
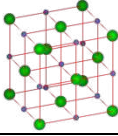
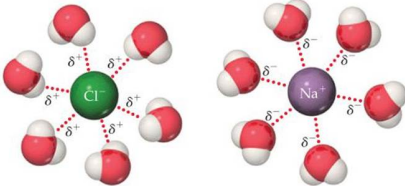
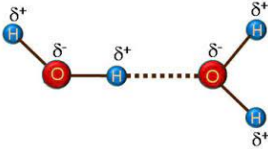
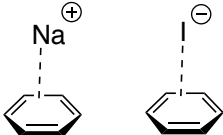


Figure 1 Nombre de publication selon les années en chimie supramoléculaire

B. PRINCIPE

Comme énoncé plus haut la chimie supramoléculaire est une des branches de la chimie qui repose sur les interactions non-covalentes (ou faibles) (**Tableau 1**) entre des atomes au sein d'une molécule ou entre les molécules, au sein d'un ensemble moléculaire.

Tableau 1 Principales interactions non covalentes

| Interaction de la chimie supramoléculaire | Description | Énergie (kJ.mol ⁻¹) | Références |
|---|---|---------------------------------|------------|
| Ion-Ion | Interaction coulombienne entre charges positives et négatives  | 100-350 | 4,5 |
| Ion-Dipôle | Interaction électrostatique résultant d'un alignement entre un dipôle et une charge  | 50-200 | 4,5 |
| Van der Waals | <ul style="list-style-type: none"> - Interaction de Keesom entre dipôles permanents - Interaction de Debye entre dipôles permanents et dipôles induits - Interaction de London entre dipôles instantanés | 1-10 | 6 |
| Liaisons hydrogène | Interaction entre un atome d'hydrogène lié à un atome électronégatif avec une espèce riche en densité électronique  | 5-120 | 5,7 |
| π -cation/ anion | Interaction électrostatique entre une charge positive(cation) ou négative (anion) et un système π riche en électrons/ pauvre en électrons  | 5-80 | 8-10 |
| π -π | Interaction électrostatique entre deux noyaux aromatiques | 1-50 | 5,11,12 |
| X-H ... π | Interaction entre un atome d'hydrogène lié à un atome électronégatif et un noyau aromatique | 5-20 | 13 |
| Liaison halogène / chalcogène | Interaction similaire à une liaison hydrogène mais l'accepteur d'électron est ici un halogène ou un chalcogène | 50-180 | 14,15 |

Aujourd'hui on peut classer la chimie supramoléculaire selon quatre types possibles :

- **Les auto-assemblages supramoléculaires :**

L'assemblage supramoléculaire est la formation d'un complexe bien défini de molécules maintenues ensemble par des liaisons non covalentes. Il est généralement utilisé pour décrire de grands groupes de molécules qui forment des espèces en forme de sphère, de tige ou de feuille.¹⁶ Il existe les auto-assemblages intra- (**Figure 2a,b**) et intermoléculaires (**Figure 2c**).

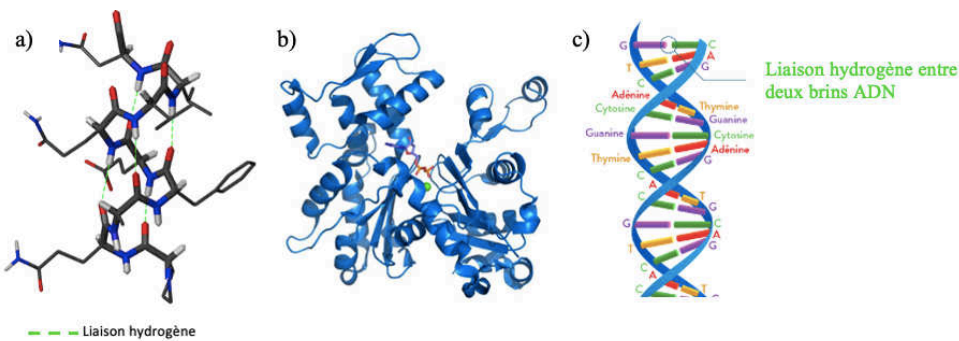


Figure 2 a) Liaison hydrogène intramoléculaire dans un peptide b) Structure d'une protéine en forme hélice dut au liaison hydrogène intramoléculaire c) liaison hydrogène entre deux brins d'ADN

- **Les polymères supramoléculaires :**

La plupart des polymères sont constitués de longues chaînes moléculaires composées de nombreuses unités reliées par des liaisons covalentes, mais les polymères supramoléculaires sont différents. Ils sont basés sur les interactions non covalente entre les monomères et/ou entre polymères.¹⁷ (**Figure 3**)

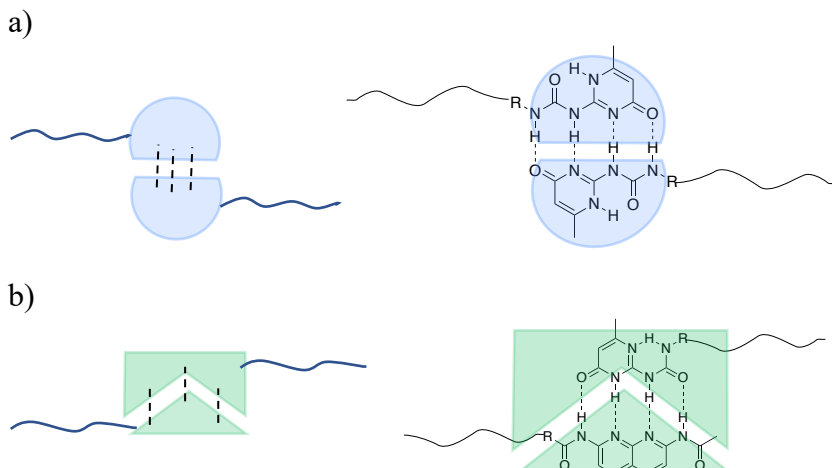


Figure 3 Représentation de polymères supramoléculaire a) homo-complémentarité par liaison hydrogène¹⁸ b) hétéro-complémentarité par liaison hydrogène¹⁸

- Les Supermolécules :

Les supermolécules sont définies comme une association intermoléculaire de molécules discrètes bien définies par des liaisons non covalentes, autrement appelé « host-guest chemistry ». Les « hosts » ou récepteurs sont des molécules capables d'encapsuler par liaison non covalentes des plus petites molécules (ou ions) « guest » ou substrat (**Figure 4**).

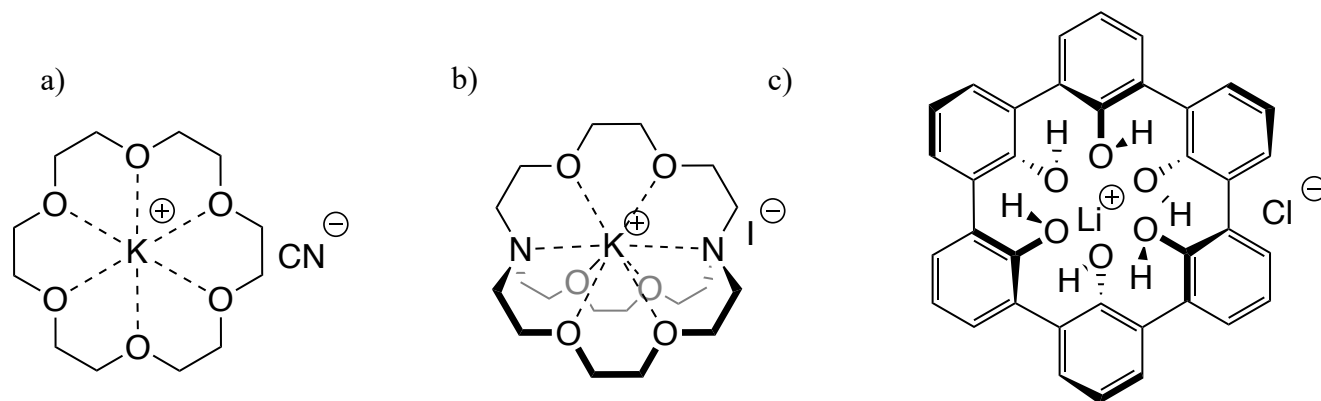
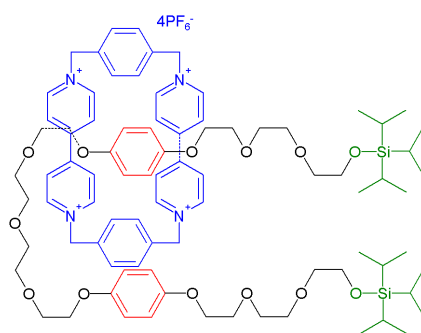


Figure 4 a) Complexe éther couronne potassium selon C.J. Pedersen b) complexe cryptand potassium selon J.M. Lehn c) complexe sphèreand lithium selon D.J. Cram

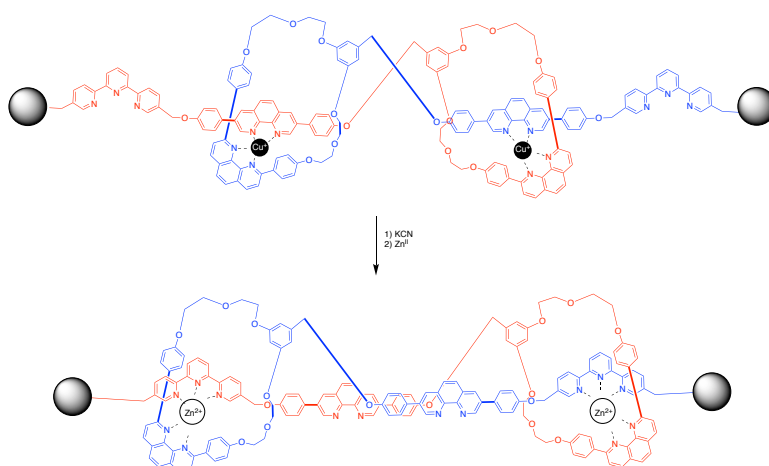
- Les machines moléculaires :

Les moteurs moléculaires, également appelés machines moléculaires, sont des molécules naturelles ou synthétiques qui convertissent l'énergie chimique en forces mécaniques et en mouvement (**Figure 5**).¹⁹

a)



b)



c)

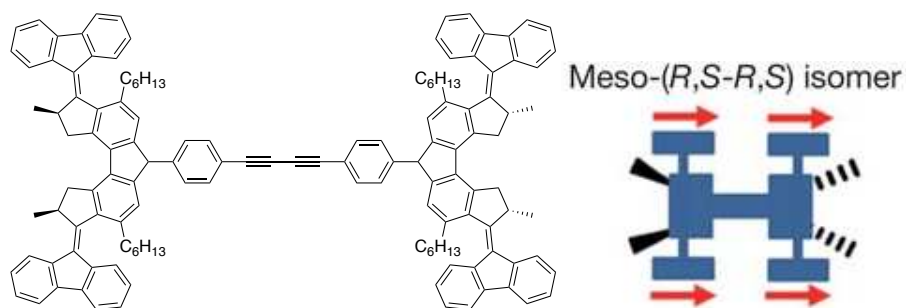


Figure 5 a) Ascenseur moléculaire selon Stoddart²⁰ b) Muscle moléculaire selon J-P Sauvage²¹ c) Voiture moléculaire selon Feringa²²

C. PROPRIETES ET APPLICATIONS

Comme dit précédemment les progrès en chimie supramoléculaire n'ont cessé de croître durant ces dernières années, de plus cette chimie touche tous les domaines de la médecine, aux produits ménagés en passant par la catalyse.

1. Polymères auto-réparant

L'une des propriétés certainement la plus connue des polymères supramoléculaires est sans doute l'autoréparation de ces derniers : caoutchouc, verre ou textile, ces types de polymère ne manquent pas d'applications (**Figure 6**).²³

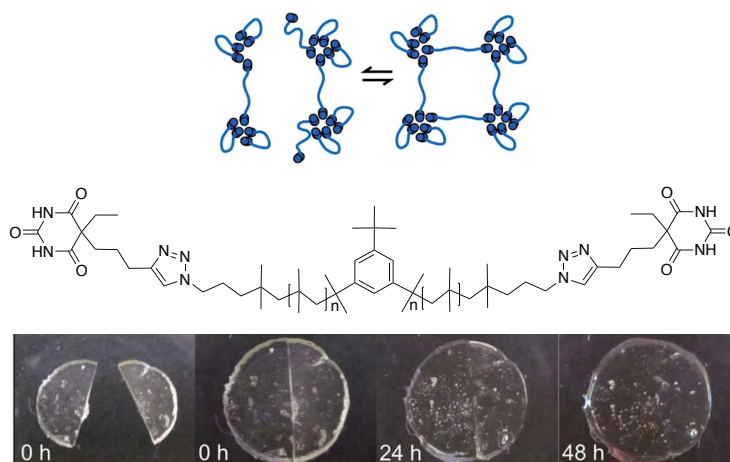


Figure 6 Polymère auto-réparant²⁴

2. Médecine

En médecine, l'utilisation de cette chimie est reconnue pour la conception artificielle de canaux ioniques,²⁵ ou l'encapsulation de principes actifs qui peuvent permettre d'obtenir une meilleure stabilité du médicament, la diminution d'effets secondaires, une plus grande biodisponibilité (**Figure 7**) ou encore le ciblage des tumeurs.^{26,27}

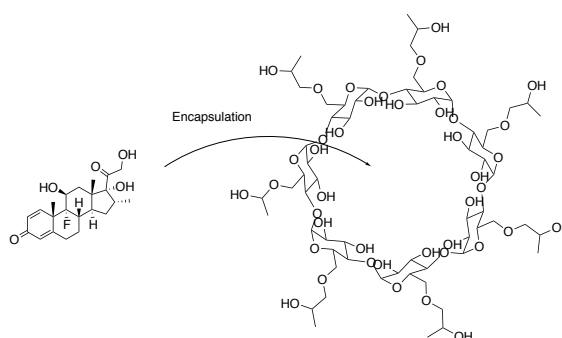


Figure 7 Encapsulation de la Dexaméthasone (hormone métabolique essentielle utilisée pour ces propriétés anti-inflammatoires) par la 2-hydroxypropyl-β-cyclodextrine permettant une augmentation de la stabilité, de la solubilité dans l'eau et de la biodisponibilité²⁸

3. Stockage d'information et calcul

La chimie supramoléculaire peut être utilisée dans le stockage d'information, par exemple en 2003 des chercheurs italiens de l'université de Bologne d'une part et du département de chimie d'université d'Edimbourg d'autre part, ont réussi à observer avec un microscope à force atomique (AFM) en mode contact, le changement de conformation d'un rotaxane par une pointe en appliquant une force supérieure à 2 nN sans impacter les autres molécules, ils ont montré qu'il était possible de stocker de l'information à l'échelle moléculaire (**Figure 8**).²⁹

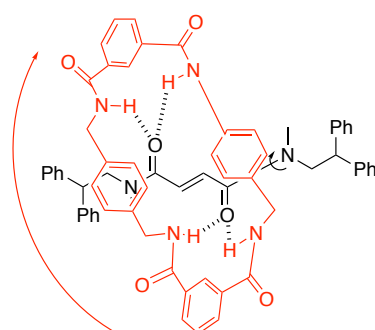


Figure 8 Processus dynamique du [2]-rotaxane montrant i) une rotation lente du macrocyle (flèche rouge) autour de l'axe ii) rotamerisation de la liaison amide (flèche noire)

4. Catalyse

Les liaisons non-covalentes jouent un rôle clef dans la catalyse. En effet, elles permettent aux réactifs de se mettre dans des configurations spécifiques, et d'obtenir des réactions à hautes sélectivités.³⁰

Sans oublier les réacteurs moléculaires, ces derniers mettent en jeu une encapsulation des réactifs, la réaction se fait dans un milieu confiné (comme un réacteur à échelle moléculaire). Ils rendent possible une réaction avec de très bon rendements (**Figure 9**), généralement en diminuant considérablement les solvants, et peuvent donc s'inscrire dans le cadre de la chimie verte.³¹

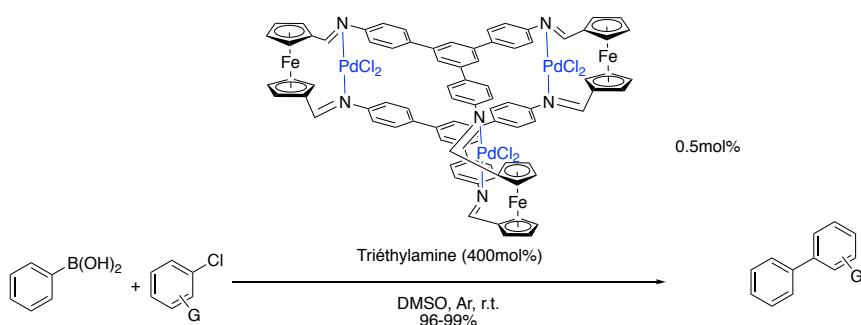


Figure 9 Réaction de Suzuki catalysée par un nano réacteur³¹

5. Moteur et switch moléculaire

Les machines moléculaires sont le parfait exemple de molécules capables de fournir un mouvement contrôlé. Malgré la difficulté de contrôler le mouvement des molécules, cela reste possible, notamment avec l'utilisation de rotaxanes et de caténanes comme briques moléculaires. Très vite, ils ont été utilisés comme interrupteur moléculaire et navette moléculaire.^{32,33} En effet, la rotation du macrocycle dans le rotaxane et du caténane peut être contrôlée par oxydo-réduction^{34,35}, photochimie³⁶, acide-base^{37,38} ou par répulsion magnétique.³⁹

Ces composés ont des applications dans beaucoup de domaines comme la catalyse avec un haut rendement et une haute enantioselectivité (**Figure 10**),⁴⁰ mais sont aussi utilisés comme capteurs chimiques et semi-conducteurs.⁴¹

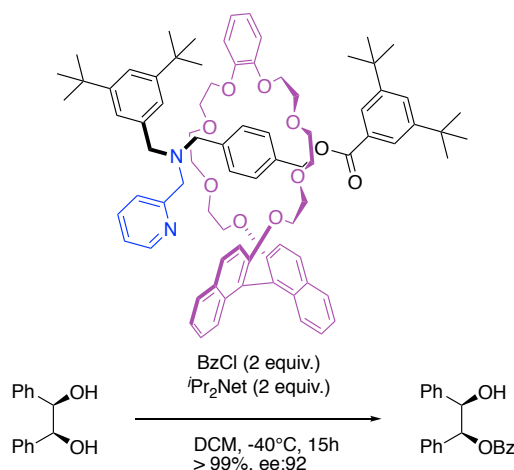


Figure 10 Réaction de O-Benzylation asymétrique catalysée par une pyridine-fonctionnalisés rotaxanes⁴⁰

II. ENCAPSULATION ET RECONNAISSANCE

A. ENCAPSULATION MOLECULAIRE

L'encapsulation moléculaire consiste à enfermer une ou plusieurs molécules au sein d'une cavité moléculaire. La forme, la taille, le volume de la cavité peuvent être variés pour s'adapter au mieux à l'objectif d'encapsulation. Ce domaine est largement exploité en cuisine moléculaire, pharmacie galénique. Selon les tailles des cavités, on pourra alors parler de microencapsulation ou nanoencapsulation.

Par exemple, les États-Unis d'Amérique ont récemment interdit certains filtres U.V. organiques de leurs crèmes solaires autorisant ainsi 16 molécules contre 27 autorisées en Europe. Cependant, une étude menée en 2021 par M. Joseph C. DiNardo en Virginie (États-Unis) et par l'équipe du Dr. Didier Stien à Sorbonne Université (France) ont montré un risque non-négligeable d'une substance cancérigène : la benzophénone. Ce produit est une dégradation de l'octocrylène (largement utilisé comme filtre organique UVA et UVB).⁴² De plus l'octocrylène est aussi accusé d'être néfaste pour la vie marine, en particulier pour les coraux.⁴² En conséquence, les îles Vierges américaines ou la république des îles Marshall, l'ont interdite dans les produits de protection solaire en Janvier 2020. Il est envisageable que dans l'avenir ce filtre U.V. soit interdit des crèmes solaires. Pour répondre à cette future problématique, une des solutions possibles serait d'encapsuler les filtres U.V. afin d'obtenir une meilleure stabilité du produit. Ainsi, il serait moins nocif pour l'environnement tout en gardant leurs propriétés de filtre U.V. Actuellement, la start-up Nanosive basée à Marseille étudie l'encapsulation de ces filtres.

B. ENCAPSULATION SUPRAMOLECULAIRE : LA CHIMIE « HÔTE-INVITÉ » ET RECONNAISSANCE MOLECULAIRE

La chimie hôte-invité décrit des complexes qui sont composés de deux ou plusieurs molécules ou ions qui sont maintenus ensemble par des liaisons faibles, lorsque l'association récepteur (hôte) est sélectif par complémentarité d'un substrat (invité), on parle de reconnaissance moléculaire. Cette complémentarité peut se quantifier avec la constante association K_a , plus cette dernière est grande (ou au plus l'enthalpie libre standard de réaction $\Delta_r G^0$ est petite), plus le complexe « hôte-invité » est stable.

1. Cages auto-assemblés

Les deux chercheurs, Dr. Morgan Conn et Dr. Julius Rebek, Jr ont défini les cages auto-assemblées comme des récepteurs avec des cavités fermées qui sont formées par l'interaction non covalente réversible de deux ou plusieurs sous-unités, pas nécessairement identiques.⁴³ Elles sont capables d'encapsuler des entités chargées⁴⁴ ou neutres.⁴⁵ De plus, la structure, la forme et la taille sont contrôlables pour atteindre au mieux leur objectif d'encapsulation.

1.1. Les cages auto-assemblées dans la nature : le cas des capsides

Les systèmes de cage auto-assemblées existent dans la nature, les virus peuvent être un bon exemple, plus particulièrement la capsidite des virus. En effet, elle peut s'auto-arranger à l'aide de protéines (hôte) pour renfermer et protéger son génome (invité) (**Figure 11 A**). En 1955 la première reconstitution d'une capsidite auto-assemblée est découverte sur le virus de la mosaïque du tabac (TMV) (**Figure 11 B, C**).⁴⁶

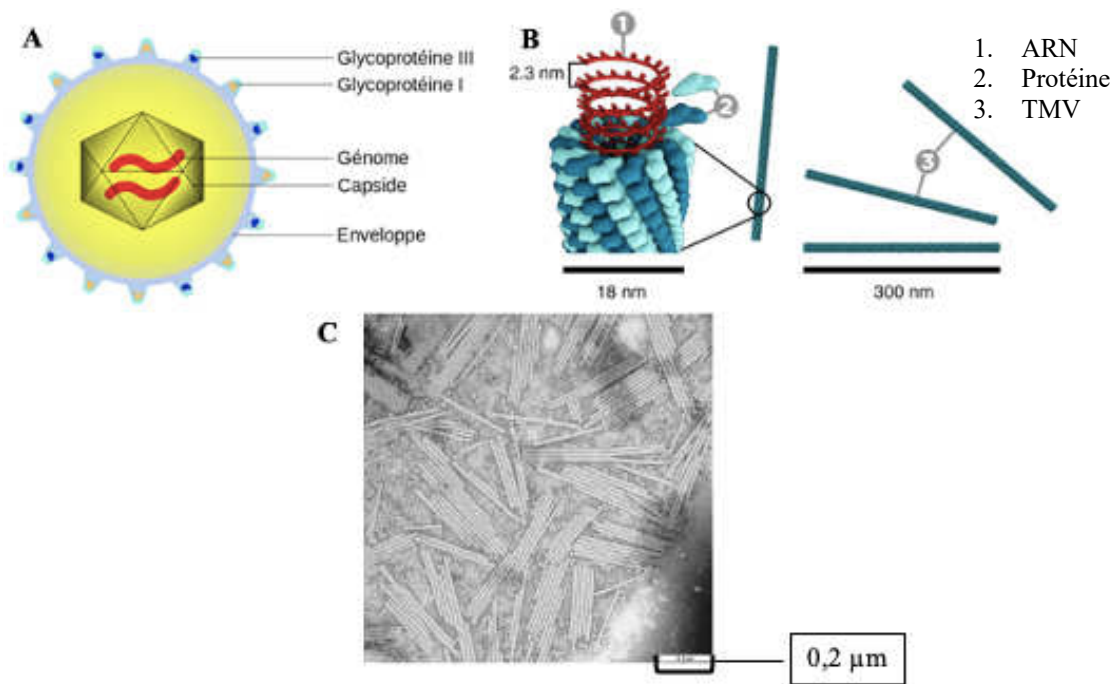


Figure 11 A. Représentation d'un virus B. schéma de la capsidite virus de la mosaïque du tabac C. Bâtonnets du TMV vus au microscope électronique. ⁴⁶

Certaines capsidites auto-assemblées ont une structure icosaèdre (figure géométrique composé de 20 triangles équilatéraux). Pour se rendre compte du nombre de protéines, il existe le nombre de triangulation « T », qui donne le nombre de sous-unités structurales nécessaire à la reconstruction d'une forme géométrique. Pour former un triangle, il faut 3 protéines, la capsidite icosaèdre avec le plus petit nombre de protéine (T=1) est donc composée de 60 protéines. Les capsidites icosaèdre les plus communes sont T= 3 (soit 180 protéines), T= 4 (240 protéines) et T= 7 (420 protéines) (**Figure 12**).⁴⁷

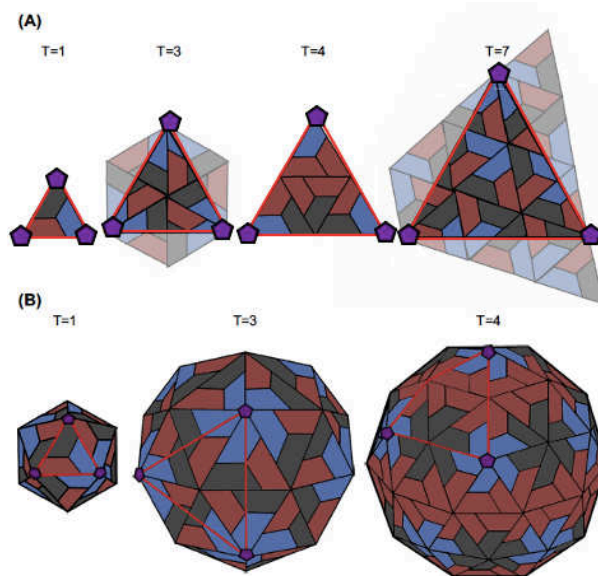


Figure 12 Différentes structures icosaèdre selon le nombre de triangulation T ⁴⁸

Récemment des biologistes et chimistes ont travaillé ensemble pour la création des premières cages protéiques auto-assemblées de synthèse, l'assemblage et le désassemblage des cages sont rendus possibles et sont contrôlés par des interactions métal-protéine. L'or(I) triphénylphosphine est notamment utilisé pour construire cette capsid de synthèse (**Figure 13**).⁴⁹

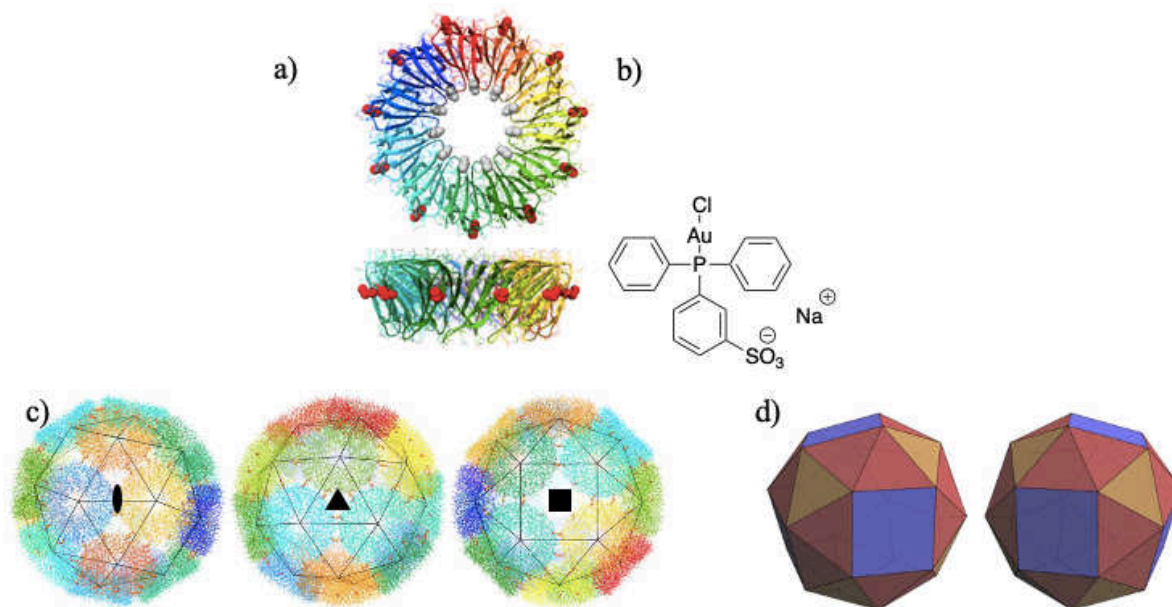


Figure 13 a) Briques protéiques (TRAP(K35C/R64S)) substitués par Cys35 et Ser64 (respectivement des sphères rouges et grises) b) briques moléculaires chloro(triphénylphosphine) m-monosulfoné or(I) c) modèle d'un énantiomère de la capsid avec 3 points de vue différents, elle est composée de 24 anneaux protéiques TRAP(K35C/R64S) chaque anneau étant positionné sur le sommet d'un cube d) les deux énantiomères de la capsid sont composés de 32 triangles réguliers et de 6 faces carrées.⁴⁹

1.2. Les cages auto-assemblées synthétiques : cas des Métaux-Ligands

Les métaux sont des atomes regroupés parmi les alcalins, alcalino-terreux, lanthanides, actinides, métaux de transition et les métaux pauvres. L'utilisation de ligands permet la construction d'édifices moléculaires auto-assemblés avec un haut niveau d'organisation spatial, cette organisation peut être prédictible et est regroupée dans le **Tableau 2** pour les structures en 2-dimensions (2-D) et **Tableau 3** pour les structures en 3-dimensions (3-D).⁵⁰

Tableau 2 Combinaison de diverses unités de construction pour accéder à l'édifice moléculaire en 2-dimension⁵⁰

| Donor \ Acceptor | 0° | 60° | 90° | 109° | 120° | 180° |
|------------------|----|-----|-----|------|------|------|
| 0° | | | | | | |
| 60° | | | | | | |
| 90° | | | | | | |
| 109° | | | | | | |
| 120° | | | | | | |
| 180° | | | | | | |

Tableau 3 Combinaison de diverses unités de construction ditopique et tritopique pour accéder à des édifices moléculaires en 3-dimension⁵⁰

| Ditopic Subunit \ Tritopic Subunit | 60° | 90° | 109° | 120° |
|------------------------------------|-----|-----|------|------|
| 80-90° | | | | |
| 109° | | | | |
| 180° | | | | |

Le groupe de Peter J. Stang à l'université de l'Utah a montré par l'utilisation de différents accepteurs platine avec des angles différents (0, 60 et 90°) et un donneur à 180° dans une même solution et dans les bonnes conditions, ils obtiennent le rectangle, le triangle et le carré (**Figure 14**) ce qui illustrent bien le **Tableau 2**.⁵¹

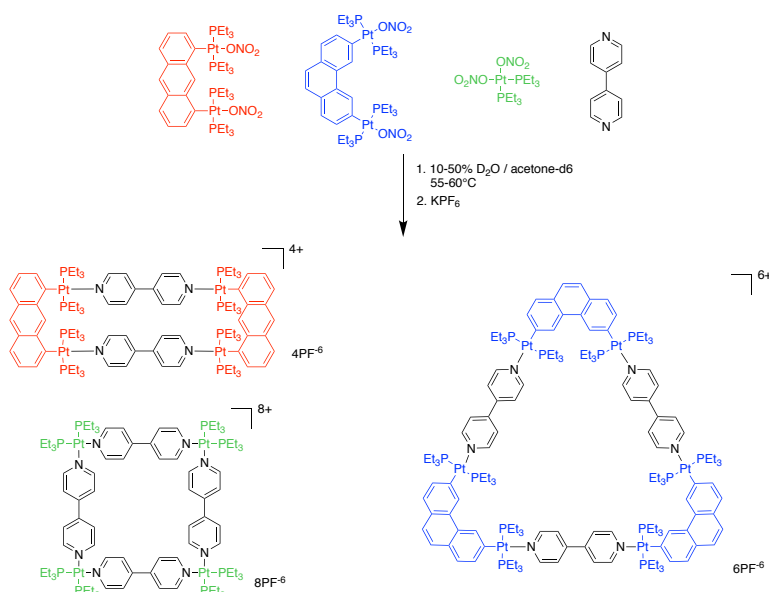


Figure 14 Auto-assemblage de différent organoplatinum avec la bi-pyridine⁵¹

Pour illustrer le **Tableau 3** prenons pour exemple une structure 3-D décrit en 2020 par des chercheurs Indiens et Italiens qui ont réussi la synthèse de cage auto-assemblées énantiopures avec une source de palladium chiral. De plus, ils ont montré que cette cage est capable de faire de la reconnaissance moléculaire énantiosélective des composés du binol (**Figure 15**).⁵²

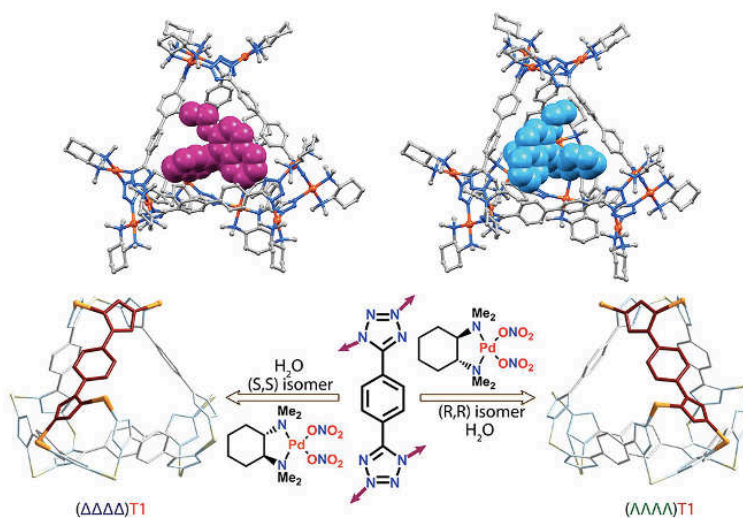


Figure 15 Discrimination énantiosélective des binols par la cage auto-assemblée (N1,N1,N2,N2-tetraméthylcyclohexane-1,2-diamine)Pd(NO₃)₂⁵²

Une application développée notamment par le chimiste japonais Pr. Makato Fujita porte sur les réseaux cristallins appelée « crystalline sponge » ou éponge cristalline. Ce réseau cristallin auto-assemblées, a pour principe de piéger une molécule dans le but de pouvoir analyser le cristal complexé par cristallographie aux rayons X.^{53,54,55}

Par exemple en utilisant le réseau cristallin $[(ZnI_2)_3(tpt)_2(\text{cyclohexane})_x]$ (3, tpt $\frac{1}{4}$ 2,4,6-tris-(4-pyridyl)-1,3,5-triazine), cette méthode a permis la confirmation des configurations relatives et absolues des composés cycloelatanene A and B (produit naturel issu de l'algue rouge *Laurencia elata* **Figure 16**).^{53,56}

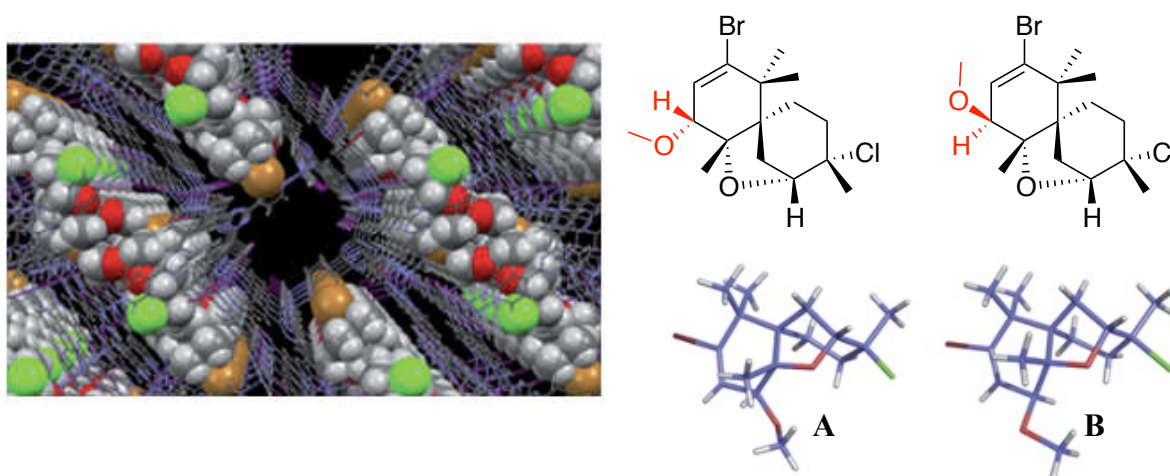


Figure 16 Structure cristalline d'une éponge moléculaire renfermant le cycloelatanene B⁵⁶

2. Macrocycle covalent : encapsulation et la reconnaissance supramoléculaire

Les macrocycles sont des macromolécules cycliques ayant une masse relative élevée et dont la structure comprend essentiellement une répétition d'unités de faible masse moléculaire.⁵⁷ Cependant, le terme macrocycle est aussi utilisé pour désigner des molécules à grands cycles qui ne répondent pas aux critères de définition des macromolécules.

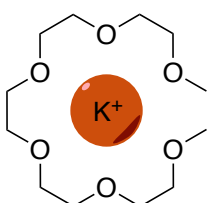
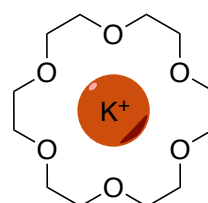
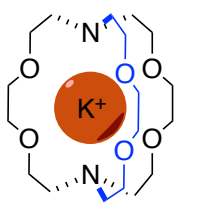
Parmi les macrocycles, certains sont capables par liaison non covalente d'encapsuler, voire de faire de la reconnaissance de plus petites molécules (ou ions), c'est ce qu'on appelle l'encapsulation supramoléculaire.

2.1. Une meilleure encapsulation et/ou reconnaissance supramoléculaire

Plus haut nous avons évoqué que pour obtenir une encapsulation efficace, il faut diminuer l'enthalpie libre standard de réaction ΔrG^0 , pour se faire on peut utiliser l'effet macrocycle, on constate une augmentation significative du K_a dans le **Tableau 4** lorsque le récepteur devient cyclique. Cette augmentation peut s'expliquer par le coût énergétique que l'hôte met en jeu pour s'organiser autour du substrat. Toutefois, il ne doit plus le faire, lorsqu'il est sous forme cyclique (effet macrocycle) d'où l'augmentation du K_a .

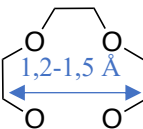
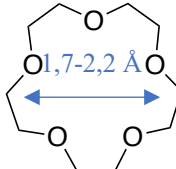
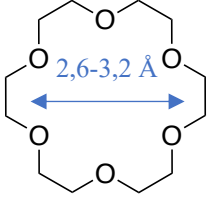
La deuxième augmentation du K_a (passage de l'éther couronne au cryptand) s'explique par l'effet des 3 macrocycles, mais aussi par l'addition de sites d'interaction qui augmente la stabilité du complexe et fait diminuer ΔrG^0 .^{5,58}

Tableau 4 Constantes d'association entre le potassium et les différents hôtes mesurées dans le méthanol à 25°C, contre ion $Cl^{-5,58}$

| | Podand | Éther couronne | Cryptand |
|-------------|---|--|---|
| |  |  |  |
| $\log(K_a)$ | 2,3 | 6,1 | 10,0 |

Pour obtenir une reconnaissance, il faut une bonne complémentarité, la taille du substrat et de la cavité du récepteur doivent s'accorder parfaitement. Dans le **Tableau 5**, on constate une sélectivité de la part des récepteurs, un substrat trop grand ne rentrera pas dans un récepteur de petite taille (cas de l'ion potassium avec le 12-C-4 **Tableau 5**). A l'inverse, un récepteur de grande taille ne complexera pas ou peu un substrat trop petit (cas de l'ion lithium avec le 18-C-6 **Tableau 5**). Cependant si le substrat et le récepteur ont la bonne complémentarité de taille, l'encapsulation peut être mis-en-œuvre (cas de l'ion sodium avec le 15-C-5 et de l'ion potassium avec le 18-C-6 **Tableau 5**).

Tableau 5 Représentation de trois éthers couronnes, taille du macrocycle et valeur de leur constante de complexation en log K_a avec différents cations alcalins (contre ion Cl^-) dans le méthanol. ^{59,60}

| | |  |  |  |
|---------------|----------------------------|---|--|---|
| | | 12-C-4 | 15-C-5 | 18-C-6 |
| Cation | Rayon de Van der Waals (Å) | Log K_a | | |
| Li^+ | 0,6 | <0,5 | 1,12 | <0,5 |
| Na^+ | 0,95 | 1,73 | 3,42 | 4,32 |
| K^+ | 1,33 | 0,86 | 3,36 | 6,15 |

Les Pr. Sandro Mecozi et Julius Rebek Jr. ont rationalisé le problème de la taille entre le substrat et le récepteur. Ils ont étudié plusieurs cavités et substrats et en ont déduit que pour obtenir une association optimale, le volume de Van der Waals du substrat doit être de $55\% \pm 9\%$ devant celui de la cavité.⁶¹

Récemment le groupe du Pr. Amar H. Flood de l'université de l'Indiana aux États-Unis a réussi l'encapsulation d'un ion chlorure dans une cavité appelé le six 1,2,3-triazoles.

Habituellement les liaisons hydrogène utilisées pour la stabilisation de complexe proviennent d'amine N-H ou d'hydroxy O-H. Cependant, au sein de la cavité du six 1,2,3-triazoles, six liaisons C-H sont impliquées, quatre provenant des triazoles et deux provenant des cycles aromatiques (**Figure 17**).



Figure 17 Structure cristalline du complexe six 1,2,3-triazoles avec un ion Cl^- et le cation Na^+ comme contre ion, le complexe a une constante d'association de 10^{17}M^{-1}

De plus ils ont montré que ce récepteur est sélectif de l'anion chlorure par comparaison avec d'autres anions tels que : Br^- ou NO_3^- .

2.2. Famille de récepteur

Depuis le prix de Nobel de J-M. Lehn, D.J. Cram et C.J. Pedersen en 1987, de nouveaux récepteurs synthétiques n'ont cessé de naître, cela a permis de se rapprocher des systèmes biologiques, et de mieux les comprendre. La variabilité des récepteurs permet de mieux s'adapter à la molécules ou l'ion à encapsuler (**Figure 18**). En effet, en jouant sur tous les paramètres cités plus haut (taille, nombre de site d'interaction, effet macrocycle), aujourd'hui les chimistes sont capables d'encapsuler des molécules de différentes tailles et avec une affinité plus ou moins forte.

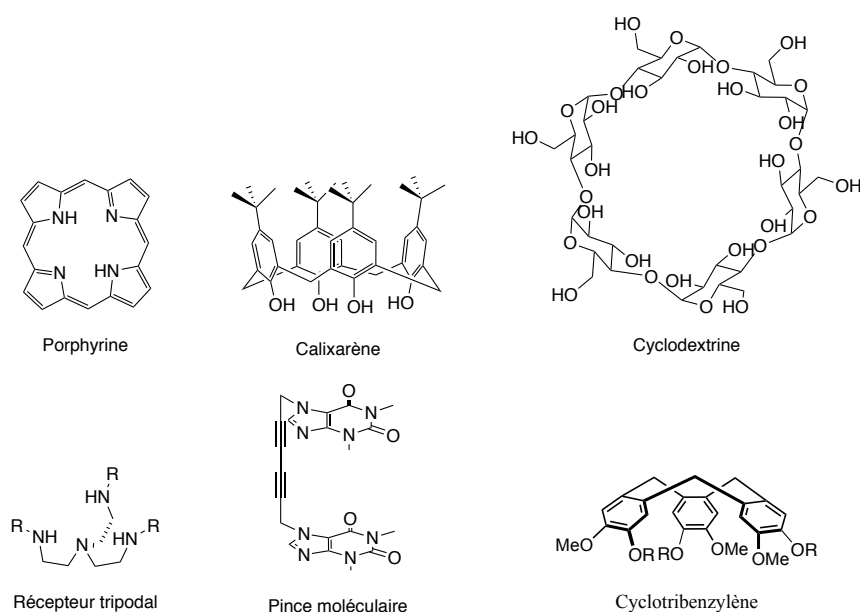


Figure 18 Structures de quelques récepteurs supramoléculaire : porphyrine^{62,63}, calixarène^{64,65}, cyclodextrine^{66,67}, récepteurs tripodals⁶⁸, pince moléculaire⁶⁹, cyclotribenzylène

2.3. Vers des structures plus complexes

Dans l'idée de pouvoir se rapprocher au plus près de la nature, les chimistes synthétisent et utilisent des récepteurs chiraux pour pouvoir faire de la reconnaissance⁷⁰ et/ou de la catalyse énantiosélective⁷¹. Par exemple les cyclodextrines (**Figure 18**) sont des récepteurs chiraux, par les sucres qui les composent. Il est aussi possible de greffer des centres stéréogènes sur des récepteurs achiraux afin d'augmenter la sélectivité des encapsulations.

3. Détermination de la constante d'association (K_a) par titration

La titration est une technique consistant à ajouter généralement des quantités d'un substrat sur un récepteur, (il est possible de faire l'inverse souvent par des soucis de solubilité du substrat). Il existe différentes techniques pour la détermination du K_a que nous allons voir dans cette partie.

Admettons un substrat S et un récepteur R dans l'équation chimique suivante :



Avec :

r et s sont les nombres stœchiométriques du récepteur et du substrat

On peut déterminer la constante d'association avec l'équation suivante :

$$K_a = \frac{a_{rs}}{a_r \cdot a_s} \quad \text{avec } a_{rs} = \frac{[RS]}{[C_0]}$$

$$K_a = \frac{[RS]}{[R]^r [S]^s}$$

Avec :

- a_{rs} ; a_r et a_s : activités du complexe récepteur@substrat ; récepteur et substrat
- $[RS]$; $[S]$ et $[R]$: concentrations en complexe récepteur@substrat ; récepteur et substrat

Normalement, K_a est sans unité, mais ce rapport d'activité est souvent assimilé aux concentrations, ce qui permet de comparer les valeurs avec la littérature en $\text{mol}^{1-r-s} \cdot \text{L}^{r+s-1}$

On peut écrire $[R]$ et $[S]$ en fonction de leurs concentrations initiales :

$$[R] = \frac{[R]_0 V_0}{V_{aj} + V_0} \quad [S] = \frac{[S]_0 V_0}{V_{aj} + V_0}$$

On sait que l'enthalpie libre standard de réaction ΔrG^0 :

$$\Delta rG^0 = -RT \ln(K_a)$$
$$\Delta rG^0 = \Delta rH^0 - T \Delta rS^0$$

Avec :

| | |
|--|---|
| R constante des gaz parfait ($8,314 \text{ J.mol}^{-1}.\text{K}^{-1}$) | $[R]_0$ concentration initiale du récepteur |
| T la température (K) | $[S]_0$ concentration initiale du substrat |
| $\Delta_r H^0$ l'enthalpie standard de réaction | V_0 Volume initial |
| $\Delta_r S^0$ l'entropie standard de réaction | V_{aj} Volume de solution ajouté |

Aujourd'hui, il existe principalement trois méthodes expérimentales pour la détermination du K_a par titration :

- Calorimétrie (ITC)
- UV/Visible ou la fluorimétrie
- RMN

Le plus souvent la titration s'effectue par l'ajout du substrat S sur le récepteur R.

3.1. Titration par calorimétrie (ITC)

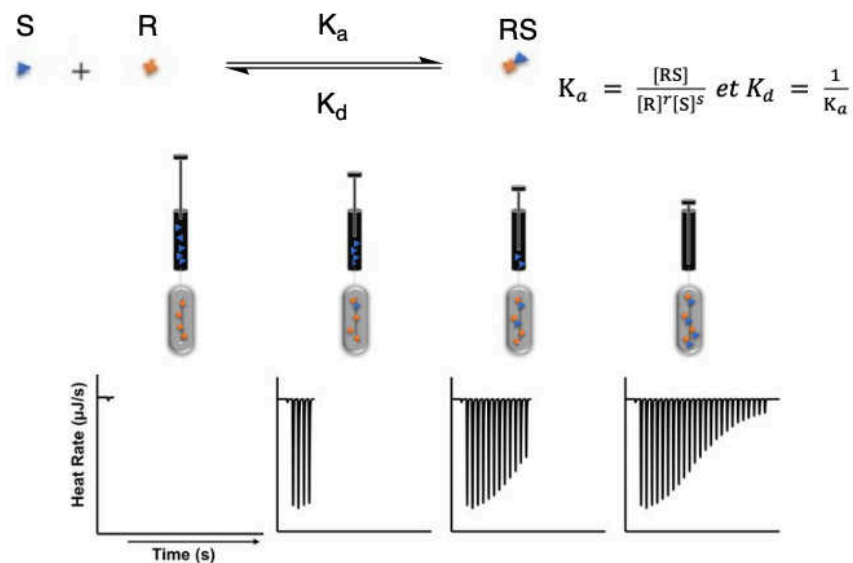


Figure 19 Complexation substrat-récepteur et illustration de l'évolution du thermographe par étape lorsque le substrat est injecté dans la cellule⁷²

Le titrage par calorimétrie est une technique qui donne accès directement à des valeurs thermodynamiques comme : K_a , $\Delta_r H^0$, $\Delta_r S^0$ ce qui permet de déduire $\Delta_r G^0$. Le principe de cette technique est la mesure de la perte ou du gain de chaleur en fonction de la quantité de substrat ajouté (**Figure 19**). Lorsque les concentrations idéales sont trouvées, la mesure est rapide et souvent automatisée, c'est donc une méthode de choix pour avoir l'accès aux

paramètres thermodynamiques rapidement. Elle permet aussi d'accéder à la stœchiométrie R : S (1 :1, 1 :2 ou 2 :1 pour les plus courant) (**Figure 20**). Cependant, cette technique ne donne aucune information sur la nature des interactions entre le substrat et le récepteur, et permet de mesurer des constantes d'associations comprises entre $10^2 - 10^7 \text{ M}^{-1}$.

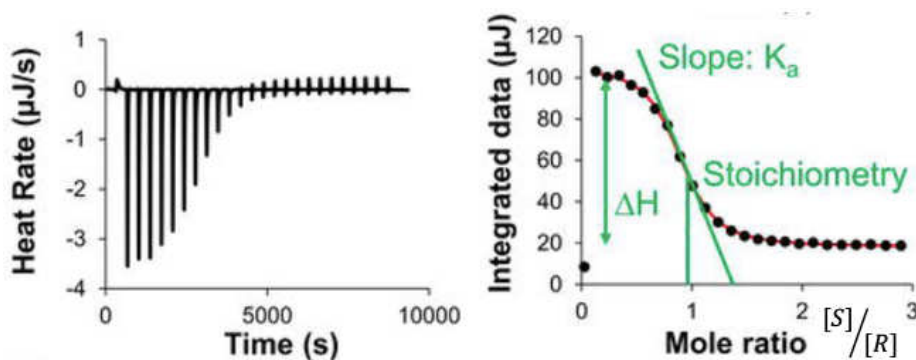


Figure 20 a) Thermographe brut b) données intégrées correspondantes, en vert détermination des données relevées sur le graphique.⁷²

Aujourd'hui, c'est un appareil de choix pour les biologistes et biochimistes qui étudient les interactions protéine-protéine⁷³, protéine-ligand⁷⁴, ADN-drug.⁷⁵ L'ITC peut également être utilisée par les chimistes, par exemple le groupe de Małgorzata Józwiak a étudié la complexation de l'ion sodium avec l'éther couronne 15-C-5 à différentes températures.⁷⁶

3.2. Titration par UV/Visible

La titration par étude U.V./Visible est très sensible, en effet, on peut travailler à concentration faible (jusqu'à $10^{-7} \text{ mol. L}^{-1}$) et permet d'obtenir des K_a jusqu'à 10^9 M^{-1} . Cette technique est facile à mettre en œuvre et nous donne quelques informations sur la nature des interactions sans être vraiment précis sur ces dernières. S'il peut être facile de repérer la bande d'absorption du mélange substrat libre, récepteur libre et complexe (**Figure 21**), la difficulté résulte dans l'analyse des résultats. De plus les composés (ou au moins l'hôte ou le substrat) doivent absorber dans U.V./Visible.

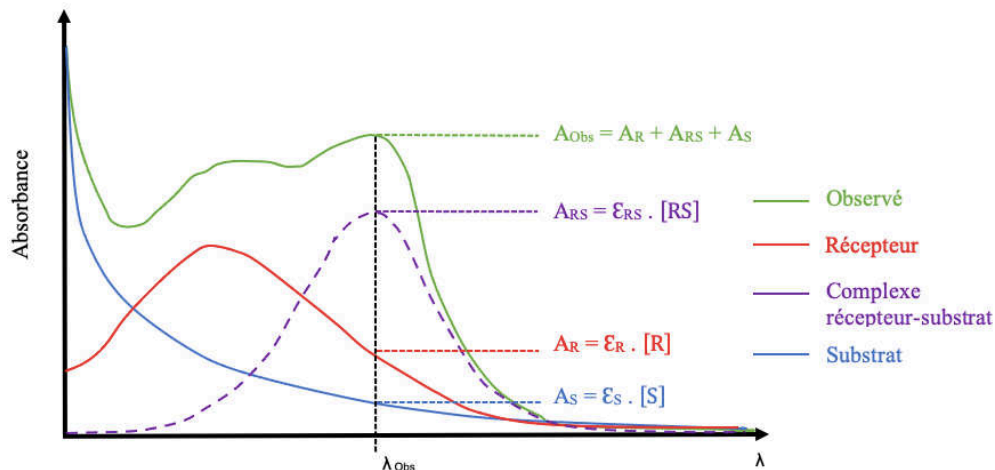


Figure 21 Représentation d'un spectre de titration U.V./Visible ; en rouge spectre U.V./Visible du récepteur, en vert spectre U.V./Visible observé, en bleue spectre U.V./Visible du substrat et en violet en pointillé du complexe récepteur-substrat.

3.3. Titration par RMN

La titration RMN est une technique facile à mettre en œuvre, elle permet la détermination de constante d'association K_a , mais elle permet aussi de mieux comprendre les interactions entre le récepteur et le substrat. Lors d'un titrage substrat sur récepteur le déplacement chimique du récepteur va se blinder ou se déblinder par l'approche du substrat, ce qui pourra permettre d'en déduire où sont les interactions entre la cage et le récepteur et de comprendre les types d'interactions mises en jeu pour former le complexe R@S. Cependant la RMN à des temps d'acquisition assez long (de l'ordre de la milliseconde), deux cas sont possibles (**Figure 22**) :

- L'échange entre le substrat et le récepteur est lent
- L'échange entre le substrat et le récepteur est rapide.

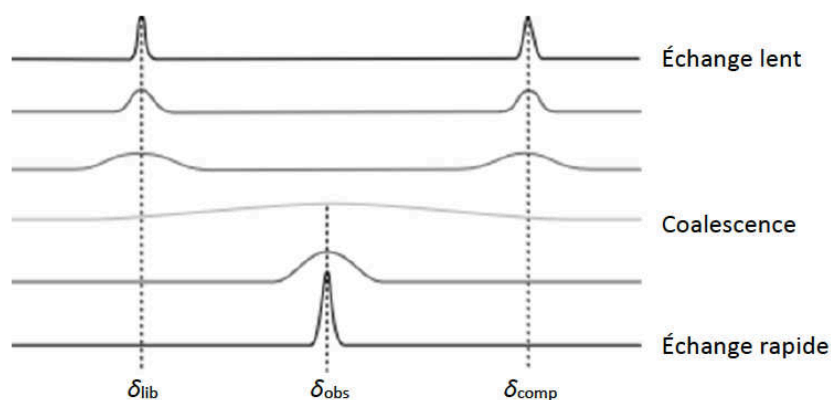


Figure 22 . Représentation schématique de spectres de RMN pour différentes vitesses d'échange. Les sites d'échange sont supposés non chimiquement équivalents.

- Cas d'un échange lent :

Lors d'un échange lent on observe deux jeux de signaux (**Figure 22**) :

- un correspondant au récepteur libre (δ_{lib})
- un correspondant au récepteur complexé (δ_{comp}).

Dans ce cas, il est facile de remonter à la proportion de chaque espèce par l'intégration des signaux du complexe R@S, du récepteur libre.

- Cas d'un échange rapide (cas 1 :1)

Dans le cas d'un échange rapide, on observe plus qu'un seul déplacement correspondant au déplacement chimique moyen du récepteur libre et complexé (déplacement chimique observé δ_{obs}).

Le K_a peut être déterminé selon la relation suivante :

$$\delta_{Observé} = \delta_{libre} + \frac{\delta_{comp} - \delta_{libre}}{2} \left[\left(1 + \frac{[S]_0}{[R]_0} + \frac{1}{[R]K_a} \right) - \sqrt{\left(1 + \frac{[S]_0}{[R]_0} + \frac{1}{[R]K_a} \right)^2 - 4 \frac{[S]_0}{[R]_0}} \right]$$

Le logiciel Bindfit libre de droit développé par P. Thordarson permet de modéliser la courbe d'évolution de δ_{comp} en fonction de $([S]_0 / [R]_0)$ par des techniques de régression non linéaire pour différentes stœchiométries, et nous donne les valeurs de K_a , δ_{libre} et δ_{comp} ainsi que les erreurs statistiques sur les différents modèles utilisés.⁷⁷ La courbe de modélisation donne un accès à la valeur de la constante d'association K_a (**Figure 23**), plus la rupture de pente est importante plus la valeur du K_a est grande. Cette même courbe donne accès à la stœchiométrie du complexe R@S formé, en effet nous observons une rupture de pente à un équivalent, correspondant bien à une complexation 1 : 1.

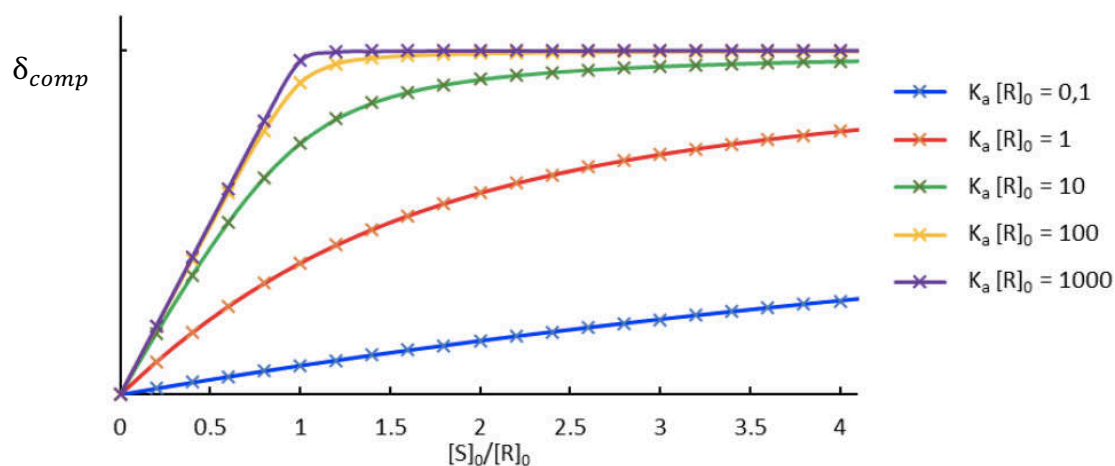


Figure 23 Exemple de courbes de titrages que l'on peut obtenir après modélisation sur Bindfit

III. LES MOLECULES COMPORTANT L'UNITE CYCLOTRIBENZYLENE

A. CYCLOTRIBENZYLENE (CTV)

Le cyclotribenzylène a pour acronyme CTB, mais il est plus connu sous l'acronyme CTV dû à sa première description à partir du vétratol donnant le cyclotrivératylène en 1965 par A. S. Lindsey, pour la suite du manuscrit on l'appellera donc CTV.⁷⁸

Le premier CTV a été synthétisé par Gertrude Robinson en 1915, cependant celui-ci avait été identifié comme un dérivé de l'anthracène (dimère).⁷⁹ Il faudra attendre 1965, pour que A. S. Lindsey l'identifie comme le trimère (**Figure 24**).⁷⁸

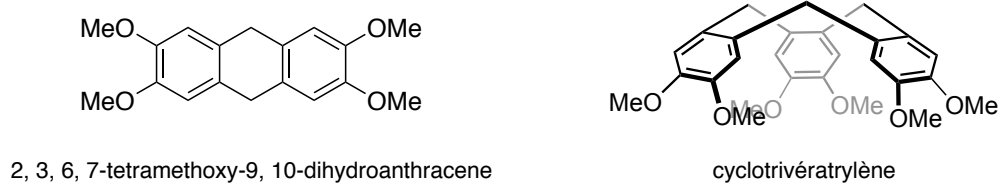


Figure 24 Description du dimère (dérivé de l'anthracène) par Gertrude Robinson en 1915 à droite, description correcte du premier CTV par A. S. Lindsey en 1965 à gauche

1. Conformation du CTV

Le CTV a une forme de bol et présente généralement une symétrie C_3 (une rotation de 120° autour de l'axe représenté en rouge sur la **Figure 25** permet d'obtenir la même molécule),

de plus cette unité est chirale. En effet, le CTV est dépourvu de centre stéréogène, sa chiralité est induite par sa forme particulière de bol (appelé conformation couronne). L'inversion de celui-ci permet de passer d'un énantiomère à l'autre et se fait en trois étapes consistant au basculement successif des trois cycles aromatiques (**Figure 25**).⁸⁰

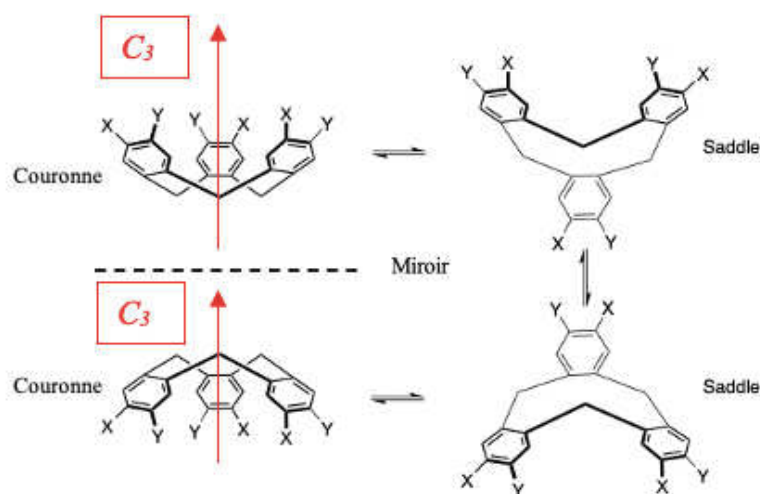


Figure 25 Mise en évidence de la symétrie, de la chiralité du CTV et des étapes de sa racémisation

Cependant l'inversion à un coût énergétique entre 110 et 115 kJ.mol⁻¹ à 298K selon les substituants X et Y, il est donc possible de séparer les énantiomères du CTV notamment par HPLC chirale ou par une synthèse de diastéréomère. L'étude menée par A. Collet a montré que les temps de demi-réaction de racémisation sont de l'ordre du mois, ce qui permet de travailler avec des composés énantiopurs à température ambiante sans impacter l'excès énantiomérique des CTV.^{81,82}

2. Synthèse du CTV

La synthèse des CTV consiste en une triple alkylation de Friedel-Crafts sur un même composé (**Figure 26**). Il y a une importance d'un groupement Y électro-donneur pour orienter l'addition de la double liaison sur le carbocation, le groupement X (généralement électro-donneur aussi) sert notamment à limiter l'addition en ortho du groupement Y (**Figure 26**).⁸³

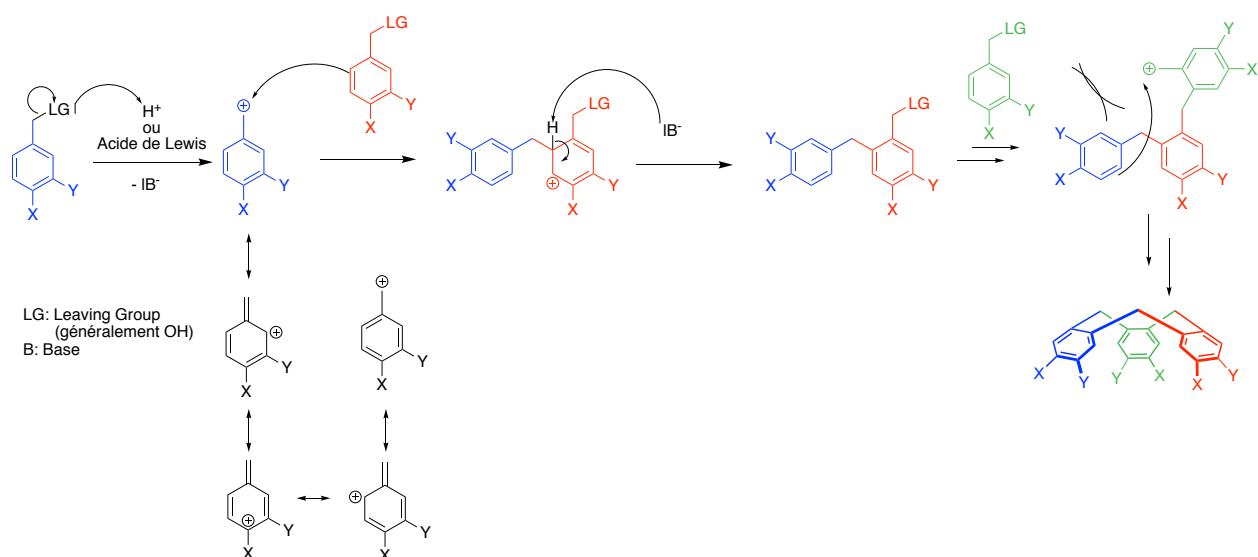


Figure 26 Mécanisme réaction de la synthèse d'un CTV

Durant l'histoire des CTV, plusieurs acides de Brønsted et Lewis ont été testés avec des groupements X et Y différents, le **Tableau 6** en représente quelques résultats.

Tableau 6 Différents acides de Brønsted et Lewis pour la cyclisation d'un CTV avec différents groupements

| X | Y | Acide | Rendement | Référence |
|-----|---------------------------------------|---|-----------|-----------|
| OMe | O-Allyl | HClO ₄ | 65% | 83,81 |
| OMe | O-CH ₂ -CCH | HCHO, BF ₃ -Et ₂ O | 85% | 84 |
| OMe | OMe | HCl | 71% | 85 |
| OMe | OMe | H ₂ SO ₄ 60% Acide acétique(solvant) | 40% | 78 |
| OMe | OMe | BF ₃ -Et ₂ O | 35% | 86 |
| OMe | O-(CH ₂) ₂ -Br | Sc(OTf) ₃ | 44% | 87 |
| OMe | Br | P ₂ O ₅ | 40% | 88 |

Les groupements utilisés pour la formation du CTV jouent un rôle clef dans la cyclisation, ils se doivent d'être électro-donneur afin d'orienter la réaction et de stabiliser les carbocations au cours de la réaction.

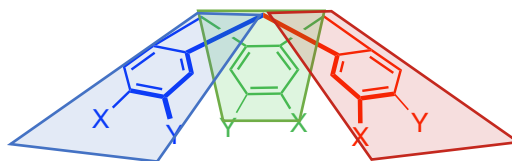
3. Détermination du stéréodescripteur

Comme cité plus haut, le CTV est une unité chirale avec un temps de demi-vie assez long pour être séparé et analysé. Sa chiralité est inhérente au squelette, c'est-à-dire que la chiralité est ni une chiralité axiale ni centrale, mais liée à sa courbure spécifique.^{89,90}

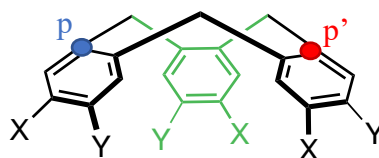
André Collet a proposé une visualisation pour la détermination M/P correspondant respectivement au « - » (pas à droite) et au « + » (pas à gauche).⁹⁰

Y étant un substituant prioritaire devant X au sens de Cahn Ingold et Prelog :

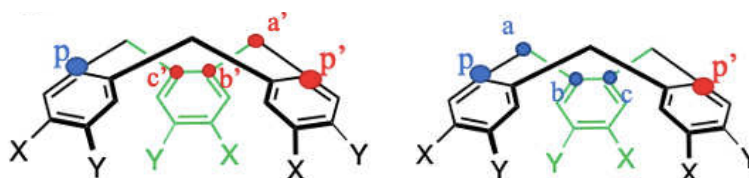
- 1) Considérons les CTV comme trois plans de chiralités équivalents et sélectionnons arbitrairement un des plans (ici plan vert).



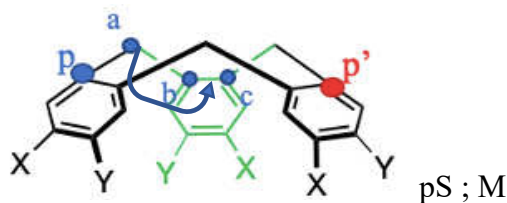
- 2) Sélectionnons deux atomes pilotes potentiels, **p** et **p'** (1^{er} atome hors du plan de chiralité, lié à un atome de ce plan).



- 3) Partant de chaque atome pilote, on classe les atomes du plan de chiralité selon les règles de Cahn, Ingold et Prelog $a > b > c$ et $a' > b' > c'$.



Sachant que **b** est prioritaire devant **b'**, on sélectionne alors l'atome pilote **p**. En regardant la liaison de **p** vers le plan de chiralité les atomes **a, b, c** tournent dans le sens antihoraire (pS), ce qui correspond au stéréodescripteur M.⁹⁰



4. Applications des CTV

Les CTV sont connues pour pouvoir faire de la reconnaissance de petit cation, de par les trois cycles benzénique généralement électro-enrichies, ils sont capables de faire des liaisons π -cation notamment avec les alcalins⁹¹ et les ammoniums.⁹² Cette propriété est utilisée notamment pour la séparation de liquide ionique.^{84,93} De plus les liaisons π - π permettent la reconnaissance de fullerènes, ce qui a permis de les isoler en fonction de leurs tailles.^{94,95}

Lorsque les CTV sont couplés à un CTV ou à un autre récepteur supramoléculaire (généralement de symétrie C_3), on obtient respectivement un cryptophane ou un hémicryptophane.

B. CRYPTOPHANES

Les cryptophanes sont des molécules cages comportant deux unités CTV reliés par trois linkers ou bras espaceurs (en vert sur la **Figure 27**). Ils sont considérés parmi les premiers hôtes moléculaires capables d'isoler un substrat du milieu, définissant ainsi certaines propriétés liées à la cavité de cette molécule.⁹⁶ La première description d'un cryptophane date de 1981 synthétisé par Jacqueline GABARD et André COLLET (**Figure 27**).⁹⁷

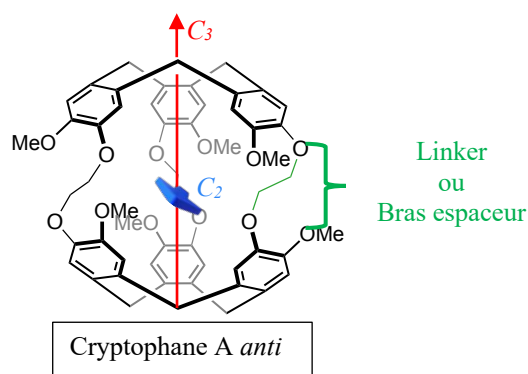


Figure 27 Premier cryptophane décrit (cryptophane A), mise en évidence du groupe de symétrie D_3 (1 axe C_3 et 3 axes C_2)

La nomenclature des cryptophanes a été totalement arbitraire, on les nommait par des lettres majuscules en fonction de leur découverte, aujourd'hui on les nomme selon le nombre d'atome sur les bras espaceurs, ainsi que la nature des substituants (**Figure 28**).

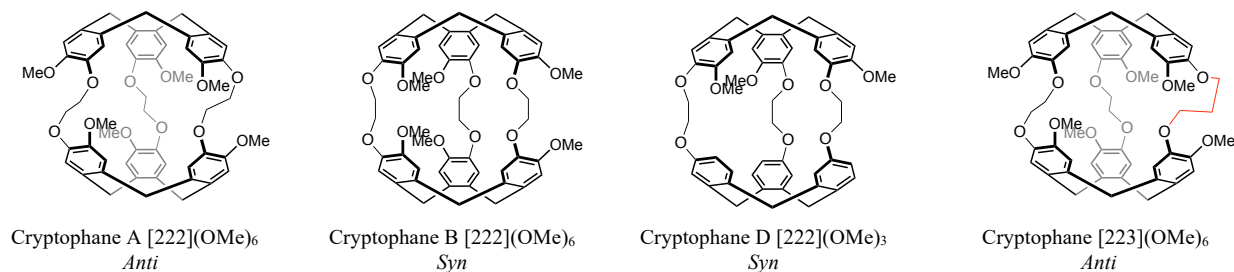


Figure 28 Structures de cryptophanes et leurs nomenclatures

Les cryptophanes peuvent prendre plusieurs configurations *Syn* et *Anti* (position du groupement OMe **Figure 28**), mais pas seulement. Dans un souci de stabilité, différents conformères peuvent être observés (**Figure 29**), la flexibilité des linkers permet le basculement d'un CTV n'entraînant pas l'autre par exemple.

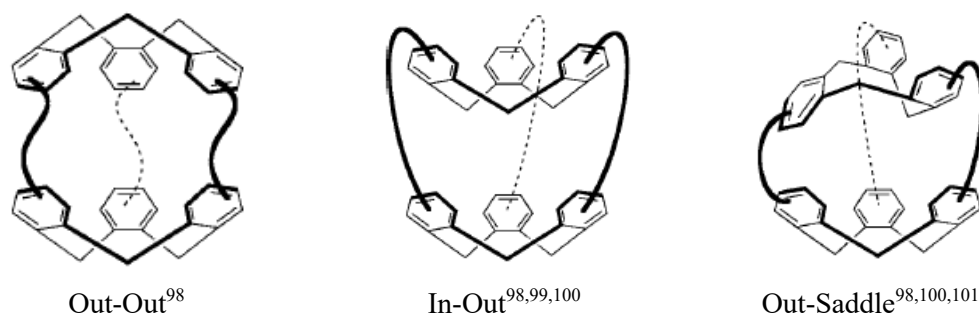


Figure 29 Différents conformères possibles des cryptophanes⁹⁸

La chiralité des cryptophanes est imposée par les unités CTV, lorsque le cryptophane est fermé, le CTV ne peut plus s'inverser et la configuration *M* ou *P* est alors bloquée. Cependant un cryptophane *syn* qui est composé de deux CTV identiques est achiral. En effet, cette configuration du cryptophane impose que l'un des deux CTV qui le compose soit *M* et l'autre *P* (cryptophane B **Figure 28**), ainsi l'image miroir de ce cryptophane donnera respectivement le CTV *P* et *M*, qui est superposable à l'objet.

Lorsque ce cryptophane est *anti*, les CTV qui le compose sont de mêmes configurations (*M*, *M* ou *P*, *P*), alors l'image miroir donne l'autre configuration aux CTV (cryptophane A **Figure 28**

est *M*, *M* son énantiomère est *P*, *P*). Dans le cas où les deux unités CTV sont différents peu importe la configuration *syn/anti* du cryptophane, celui-ci est chirale.

Les cryptophanes sont connus pour faire de la chimie hôte-invité de cation,^{102,103} anion¹⁰⁴ ou molécule neutre.¹⁰⁵ De plus, les cryptophanes chiraux peuvent permettre de faire de la reconnaissance énantiosélective (**Figure 30**).¹⁰⁶

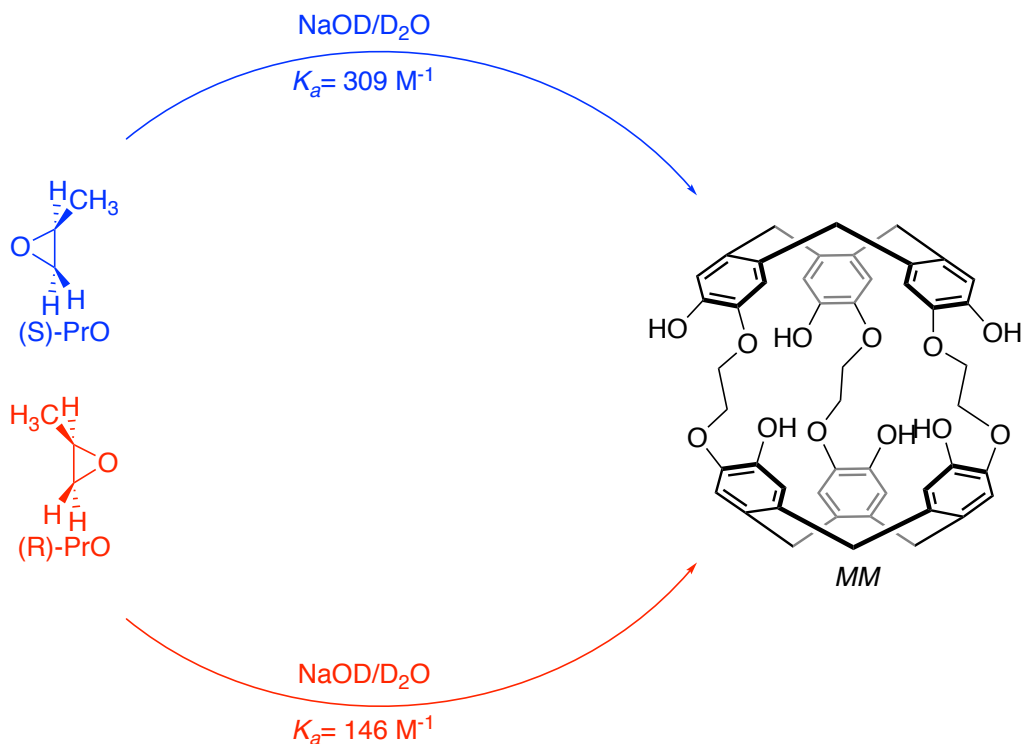


Figure 30 Reconnaissance énantiosélective de l'oxyde de propylène par les cryptophanes [222](OMe)₆ énantioipur¹⁰⁶

C. HEMICRYPTOPHANE

Les hémicryptophanes sont des molécules cages composés d'un CTV, d'un linker, et d'une partie basse (généralement un autre récepteur de symétrie C_3 ou un multiple de 3). En 1982, J-M. Lehn et A. Collet ont décrit le premier hémicryptophane (appelé spéleand) ayant une fonctionnalité d'hôte (**Figure 31**).¹⁰⁷

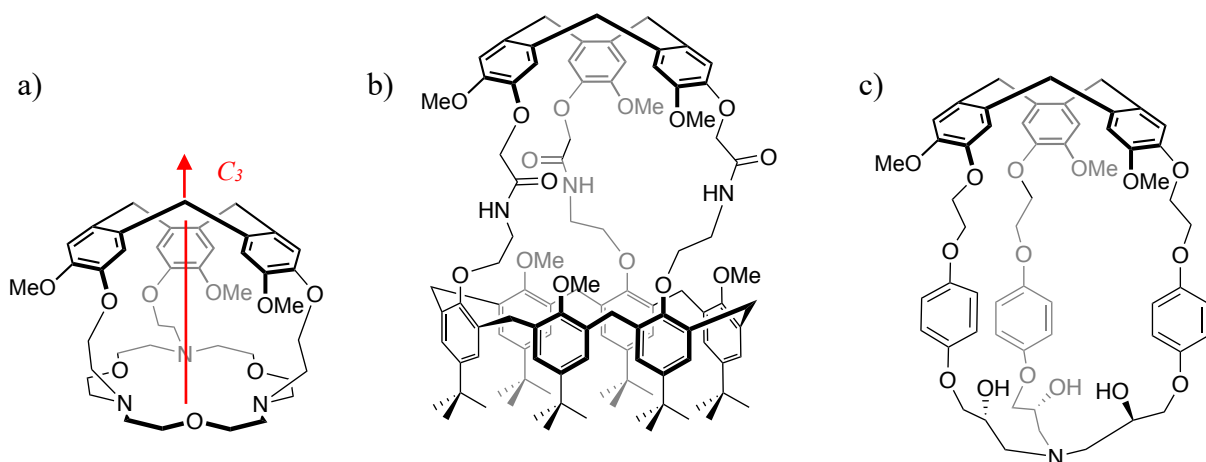


Figure 31 a) Premier hémicryptophane synthétisé par J-M. Lehn et A. Collet¹⁰⁷ b) hémicryptophane avec calix[6] en partie basse¹⁰⁸ c) premier hémicryptophane énantipur synthétisé en 2005 par l'équipe de J-P. Dutasta¹⁰⁹

Comme les cryptophanes, les hémicryptophanes ont un axe de symétrie C_3 , cependant ils perdent les axes de symétrie C_2 , ce qui les classe dans le groupe de symétrie C_3 . De plus, la chiralité des hémicryptophanes est induite par le CTV qui le compose. Aujourd'hui la HPLC à phase stationnaire chirale permet de séparer les deux énantiomères *M* et *P* sans la nécessité d'introduire des centres stéréogènes à la molécule.

Les hémicryptophanes sont utilisés notamment pour de la reconnaissance moléculaire, d'ion ou de molécule neutre.¹¹⁰ Cependant, grâce à sa partie basse différente, il est possible d'obtenir des hémicryptophanes hétéro-ditopiques, capable de faire de la reconnaissance d'espèces zwitterionique, ou d'encapsuler un cation et un anion au sein de sa cavité.^{111,112} De plus, la chiralité des hémicryptophanes peut permettre de faire de la reconnaissance énantiosélective comme les sucres,^{110,113} et acide aminé.¹¹⁴

L'utilisation des hémicryptophanes ne s'arrête pas à la reconnaissance, ils sont aussi utilisés comme catalyseur, en catalyse métallique¹¹⁵ et organo-catalyse¹¹⁶ par exemple. Ces cages pouvant complexer les métaux tel que le cuivre, l'or, l'argent, le zinc, le phosphore et bien d'autre, permettent d'apporter une forme de chiralité et un confinement au catalyseur, ce qui permet souvent d'accélérer les réactions et d'avoir des excès diastéréoisomériques.

Cependant, aujourd'hui l'obtention d'excès énantiomérique en catalyse par les hémicryptophanes est difficile à mettre en oeuvre. Une des explications à cette difficulté pourrait-être lié à la haute symétrie des cages ne permettant pas d'obtenir des bons excès énantiomériques. Cette année, une revue écrite par Pr. Jonathan R. Nitschke, Dr. Charlie T. McTernan et M. Jack A. Davies de l'université de Cambridge montre l'importance de briser la

symétrie des molécules cages. Ils expliquent que les hôtes à haute symétrie forment des cavités sphériques et pourront encapsuler des substrats sphériques, or les molécules biologiques ou à hauts intérêts sont rarement symétriques, d'où l'importance de désymétriser les cages.¹¹⁷

IV. OBJECTIFS DE LA THESE

Dans un premier temps l'objectif de cette thèse est de synthétiser et appliquer des hémicryptophanes désymétrisé au niveau du CTV. Le Dr. Augustin Long a montré qu'il est possible de désymétriser les CTV par l'inversion d'un groupements X et Y sur un des cycles aromatiques (**Figure 32**).¹¹⁰ Le CTV obtenu est alors de symétrie C_1 , c'est-à-dire que la molécule a perdu son d'axes de symétrie C_3 et la seule rotation permise pour obtenir la même molécule est de 360° .

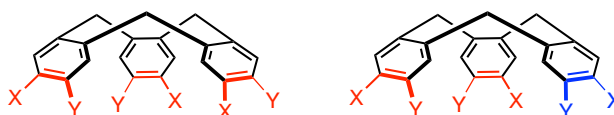


Figure 32 à droite CTV- C_3 , à gauche CTV- C_1 par inversion d'un groupe X et Y (en bleu)

Dans ce premier chapitre, nous avons expliqué que la reconnaissance et la catalyse avec les hémicryptophanes sont des applications clés de ces cages. Afin d'obtenir de meilleures énantioselectivités en reconnaissance et catalyse, les hémicryptophanes composés de CTV- C_1 , qui permettent de diminuer la symétrie de la cage pourrait mener à l'obtention de meilleurs excès énantiomériques.

Pendant ces trois années de thèse, un second projet m'a été confié consistant à l'encapsulation du Xénon et du Radon par des cryptophanes, dans une perspective de recycler le xénon durant les anesthésies avec ce gaz, et de piéger le radon libéré par les granites. Ce projet est en collaboration avec le Centre de physique des particules de Marseille (CPPM), l'objectif étant de tester différents cryptophanes dans différentes silices méso-poreuse.

Dans le **chapitre II** de ce manuscrit nous décrirons de nouvelles synthèses pour l'obtention de cryptophanes et de CTV ainsi que de nouvelles applications potentielles dans la détection et le recyclage de gaz.

Le **Chapitre III** concernera la synthèse, l'analyse et les applications des hémicryptophanes désymétrisés par les CTV- C_I .

CHAPITRE II :

CRYPTOPHANE ET CTV

NOUVELLES SYNTHÈSES ET APPLICATIONS

I. INTRODUCTION

Dans le **chapitre I** nous avons vu que les cryptophanes peuvent prendre différentes conformations (in-out, out-out, out-saddle). Dans cette partie, on s'intéressera uniquement à la conformation out-out et à la configuration *anti* ou *syn* que peuvent prendre les cryptophanes.

A. SYNTHÈSE DE CRYPTOPHANE

Il existe principalement trois méthodes pour la synthèse de cryptophane :

- La méthode directe
- « Template method »
- Couplage de CTV

1. La méthode directe

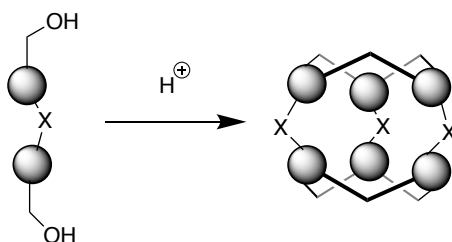


Figure 33 Représentation de la synthèse d'un cryptophane par la méthode directe

La méthode directe consiste à fermer un cryptophane en fermant les deux CTV qui le compose (**Figure 33**) en une unique étape synthétique. Pour ce faire, six réactions de Friedel-Crafts sont mises en jeu. Cette méthode présente l'avantage d'un accès facile aux réactifs et l'obtention d'un cryptophane en peu d'étape. Par exemple : il est possible d'obtenir en deux étapes les cryptophanes A et E (**Figure 34**), cependant cette méthode nécessite d'avoir des groupes électro-donneur fort sur les cycles aromatiques et les rendements subissent une forte variation selon les bras de jonctions (**Figure 34**).^{98,118}

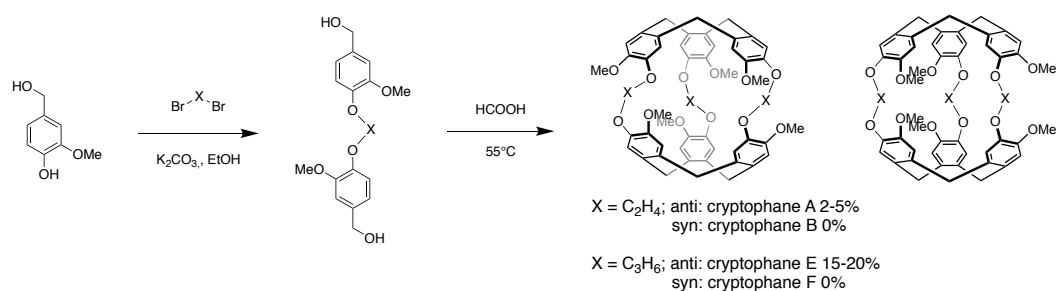


Figure 34 Synthèse par la méthode directe du cryptophane A et E⁹⁸

2. « Template method »

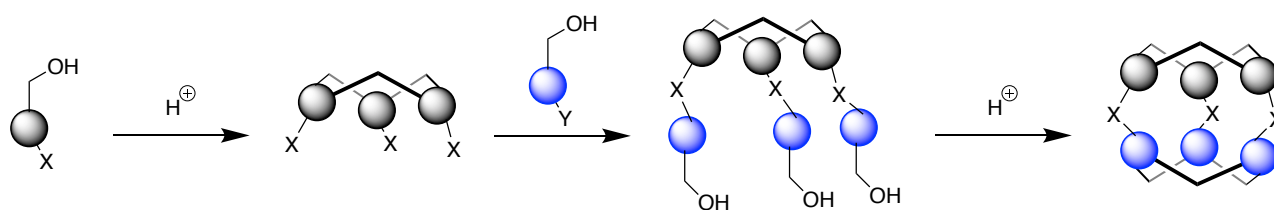


Figure 35 Représentation de la synthèse d'un cryptophane en « template method »

La « template method » suit la voie synthétique représentée en **Figure 35**. Une première triple alkylation de Friedel-Crafts mène au premier CTV, puis le second CTV est formé lors d'une seconde série de triple réactions de Friedel-Crafts fermant en même temps le cryptophane. Cette approche nécessite plus étapes synthétiques, mais permet d'obtenir des cryptophanes composés de deux CTV différents et les rendements globaux obtenus sont souvent plus élevé qu'avec la méthode directe.^{98,118,119}

3. Le couplage de CTV

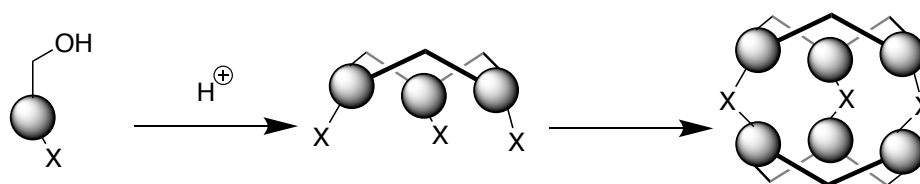


Figure 36 Représentation de la synthèse d'un cryptophane par le couplage de CTV

Cette voie synthétique (**Figure 36**) consiste à la synthèse d'un CTV, puis de le faire réagir avec un lui-même pour fermer le cryptophane. Cette technique permet un accès facile aux cryptophanes, cependant les rendements sont généralement bas et les CTV qui le composent sont les mêmes.^{88,120}

B. CRYPTOPHANES DANS LA CHIMIE HÔTE-INVITE : APPLICATIONS

Dans le **chapitre I**, nous avons évoqué les propriétés d'encapsulation des cryptophanes. Au travers d'une molécule cage, il existe deux types de mécanisme :

- « French-door » qui est le changement de conformation de l'hôte afin de faire une ouverture qui permet un accès à la cavité¹²¹
- « sliding door » ou porte coulissante, ce mécanisme est basé sur la flexibilité des linkers qui permet d'élargir la taille des fenêtres de l'hôte à l'approche du substrat et de donner un meilleur accès à la cavité.¹²¹

Dans ces deux mécanismes, lors de l'approche du substrat sur le récepteur, l'énergie du système augmente, du fait de la déformation du récepteur (énergie d'activation) E_a ou ΔrG_c^\ddagger (enthalpie libre standard d'activation de la réaction de complexation) (**Figure 37**). Une fois le complexe hôte@substrat formé le système redescend en énergie, il y a alors une différence de stabilité entre hôte@substrat et hôte + substrat caractérisé par la grandeur ΔrG_i^0 . Pour une décomplexion de l'hôte@substrat, le complexe doit faire le mécanisme inverse et ainsi passer par une enthalpie libre standard de décomplexation ΔrG_d^\ddagger , qui est plus grande que ΔrG_c^\ddagger (**Tableau 7**). On obtient alors la relation suivante $\Delta rG_c^\ddagger = \Delta rG_d^\ddagger - (-\Delta rG_i^0)$.¹²²

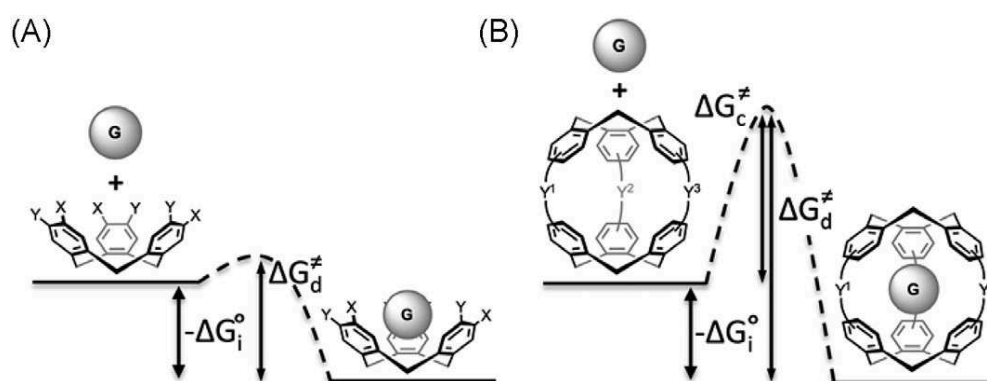
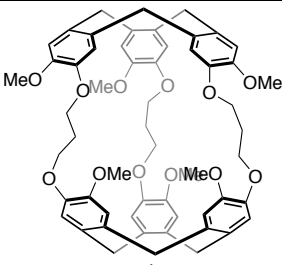
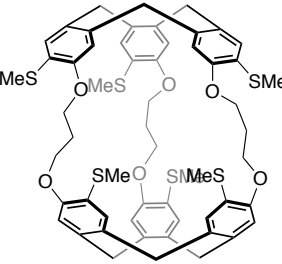


Figure 37 Représentation d'un diagramme énergétique d'un système ouvert ici un CTV (A) et d'un système fermé ici un cryptophane (B) ¹²²

Tableau 7 Paramètres cinétiques de la complexation et de la décomplexation du CHCl_3 , et des picrates d'ammonium en présence de cryptophanes à 293 K dans le $(\text{CDCl}_3)_2$.¹²³

| Récepteur | Substrat | k_c ($\text{M}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$) | k_d (s^{-1}) | ΔrG_c^\ddagger ($\text{kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$) | ΔrG_d^\ddagger ($\text{kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$) |
|---|------------------------------|---|---------------------------|--|--|
|  <p>Cryptophane-E [333](OMe)₆</p> | CHCl_3 | 760 | 1.27 | 55.6 | 71.2 |
| | $(\text{CH}_3)_3\text{NH}^+$ | 76.6 | 4.81×10^{-2} | 61.9 | 79.2 |
| | $(\text{CH}_3)_4\text{N}^+$ | 7.2 | 1.49×10^{-5} | 67.8 | 98.7 |
|  <p>Cryptophane [333](SMe)₆</p> | CHCl_3 | 1.16×10^{-1} | 4.88×10^{-4} | 77.0 | 90.4 |
| | $(\text{CH}_3)_3\text{NH}^+$ | 2.32×10^{-3} | 1.99×10^{-6} | 86.6 | 103.8 |
| | $(\text{CH}_3)_4\text{N}^+$ | 2.88×10^{-3} | 1.0×10^{-8} | 85.4 | 116.3 |

Les cryptophanes adoptent certainement un mécanisme de type porte coulissante. En effet, les linkers des cryptophanes ont une certaine flexibilité qui permet ce type de mécanisme. De plus, les groupes O-Me peuvent sortir du plan de la fenêtre des cryptophanes donnant une surface de fenêtre plus importante.

G. El-Ayle et K. Travis Holman de l'université de Georgetown à Washington aux États-Unis ont regroupé dans un graphique (**Figure 38**) le ΔrG_i^0 (enthalpie libre standard de complexation) des cryptophanes selon le volume du substrat.

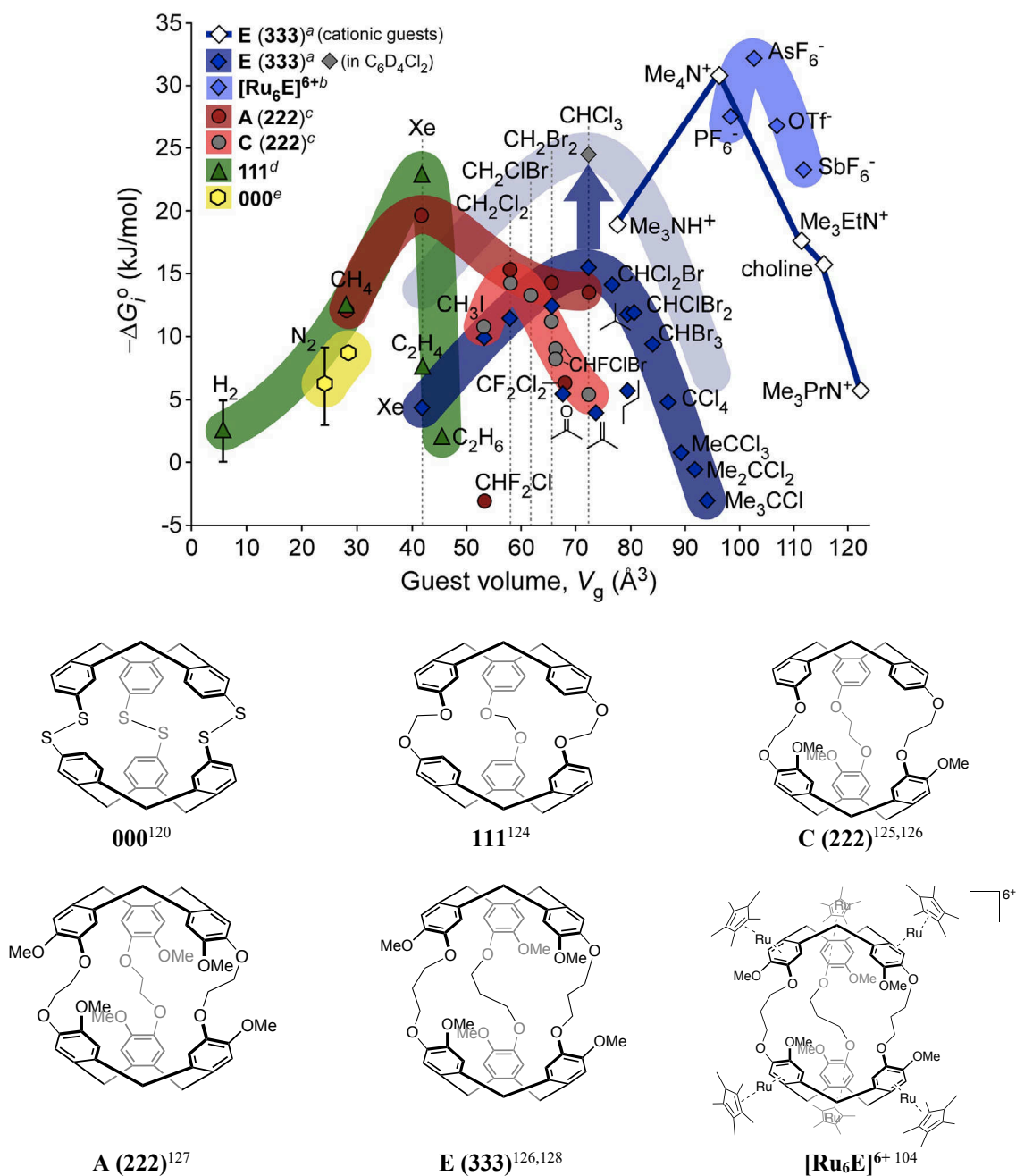


Figure 38 Graphique représentant l'encapsulation d'un substrat selon son volume par des cryptophanes différents.¹²²

Parmi les applications pour la chimie hôte-invité des cryptophanes, l'encapsulation du xénon présente un enjeu important notamment dans le milieu médical.¹²⁹ L'équipe de A. Pines a développé en 2001 une bio-sonde avec l'utilisation d'un cryptophane *anti*-(222)(OMe)₅ (Figure 39A). Une biotine (vitamine B8) est fixée sur le cryptophane et permet une forte interaction avec à une protéine tétramérique appelée l'avidine, qui peut être à l'origine de carence en vitamine B8. Grâce à la RMN du xénon on peut distinguer deux signaux, l'un correspond au complexe cryptophane@xénon mais sans interaction entre la biotine et l'avidine.

Le second signal correspond au complexe cryptophane@xénon avec l'interaction entre la biotine et l'avidine (**Figure 39 B**).¹³⁰

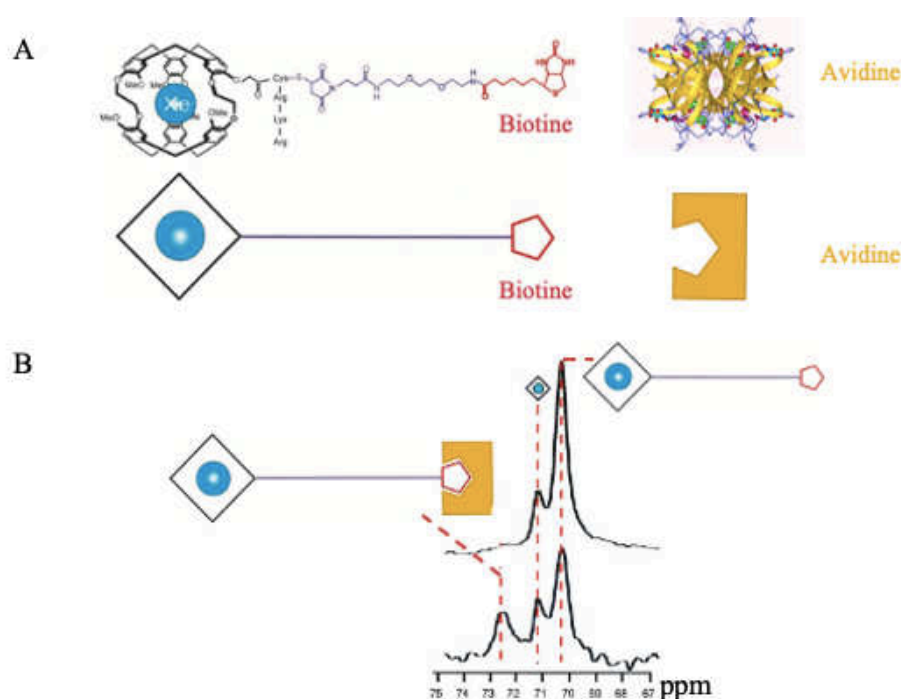


Figure 39 Bio-sonde au xénon développée par le groupe de A. Pines avec le xénon complexé (les groupes arginine permettent l'hydrosolubilité du cryptophane,) et avidine (A) RMN du xénon pic à 72,5 ppm xénon complexé avec interaction entre la biotine et l'avidine, 71 ppm xénon libre, 70,5 ppm xénon complexé sans interaction entre la biotine et l'avidine (B)¹³⁰

II. NOUVELLES SYNTHÈSES DE CTV, DE CRYPTOPHANES ET APPLICATIONS

A. UTILISATION DU HFIP (HEXAFLUOROISOPROPANOL) POUR LA RÉACTION D'ALKYLATION DE FRIEDEL–CRAFTS

1. Propriété du 1,1,1,3,3,3-HEXAFLUOROISOPROPANOL (HFIP)

Le 1,1,1,3,3,3-hexafluoroisopropanol (HFIP) est une molécule, dont le caractère acide de Brønsted de l'alcool est amplifié par l'attraction des effets électronégatifs forts des atomes de fluor (**Figure 40**), ce qui augmente le pouvoir ionisant de la liaison O-H. De plus, lorsque le HFIP est sous forme alcoolate, ce même effet diminue le caractère basique et nucléophile de l'oxygène chargé. Le point d'ébullition étant bas (58,2 °C) le HFIP peut être utilisé comme solvant protique polaire.^{131,132}

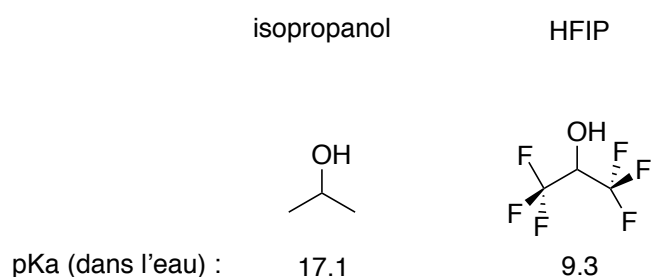


Figure 40 Comparaison de l'acidité entre un alcool secondaire (isopropanol) et le HFIP¹³³

2. Alkylation de Friedel–Crafts par le HFIP

Ces dernières années, le HFIP a été utilisé comme solvant pour faire notamment l'alkylation de Friedel–Crafts. L'utilisation de cet acide a rendu possible la réaction avec de très bons rendements et dans des conditions douces (**Figure 41**).^{134,135}

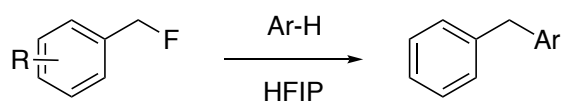


Figure 41 Alkylation de Friedel-Crafts avec HFIP¹³⁴

Par la suite, des quantités catalytiques d'acide de Brønsted sont introduites ce qui permet la réaction des cycles électro-appauvris à partir d'alcool benzylique.¹³⁶ Le groupe du Dr. Benoit Crousse a ajouté à cette réaction un sel de bisulfate (KHSO_4), ce qui a permis d'obtenir de hautes régiosélectivités et de bon rendements à partir d'alcool benzylique (**Figure 42**).¹³⁷

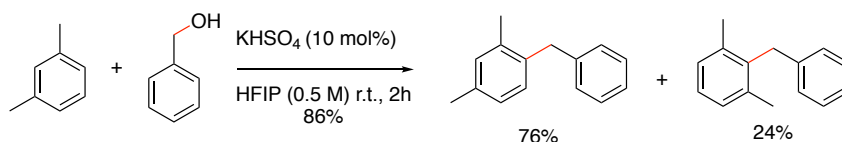


Figure 42 Alkylation de Friedels-Crafts avec HFIP/ KHSO_4 ¹³⁷

B. FERMETURE DE CRYPTOPHANES DIASTEREOMERES PAR LE 1,1,1,3,3,3-
HEXAFLUOROISOPROPANOL (HFIP) ET LE $KHSO_4$

Pour ce projet, j'ai travaillé avec la Dr. Oriane Della-Negra durant son post-doc dans l'équipe iSm2-Chirosciences. Cette partie fait référence à la publication suivante :

Oriane Della-Negra, Yoann Cirillo, Thierry Brotin, Jean-Pierre Dutasta, Pierre-Loic Saïdi, Bastien Chatelet et Alexandre Martinez « Access to the Syn diastereomers of cryptophane cages using HFIP », *Chem. Commun.*, **2022**, 58, 3330-3333.



L'objectif du projet est de fermer des cryptophanes en utilisant les conditions de réaction décrite par le groupe de Benoit Crousse. Cette réaction est particulièrement intéressante du fait de sa régiosélectivité, ce qui pourrait permettre d'obtenir des cryptophanes avec des ratios *syn* : *anti* intéressants. La voie synthétique choisie est la méthode template, elle présente l'avantage de pouvoir avoir un cryptophane composé de deux CTV différents. Lors de cette étude, trois types de cryptophanes sont choisis (**Figure 43**), tous ces cryptophanes sont décrits dans la littérature ce qui permet une comparaison facile.

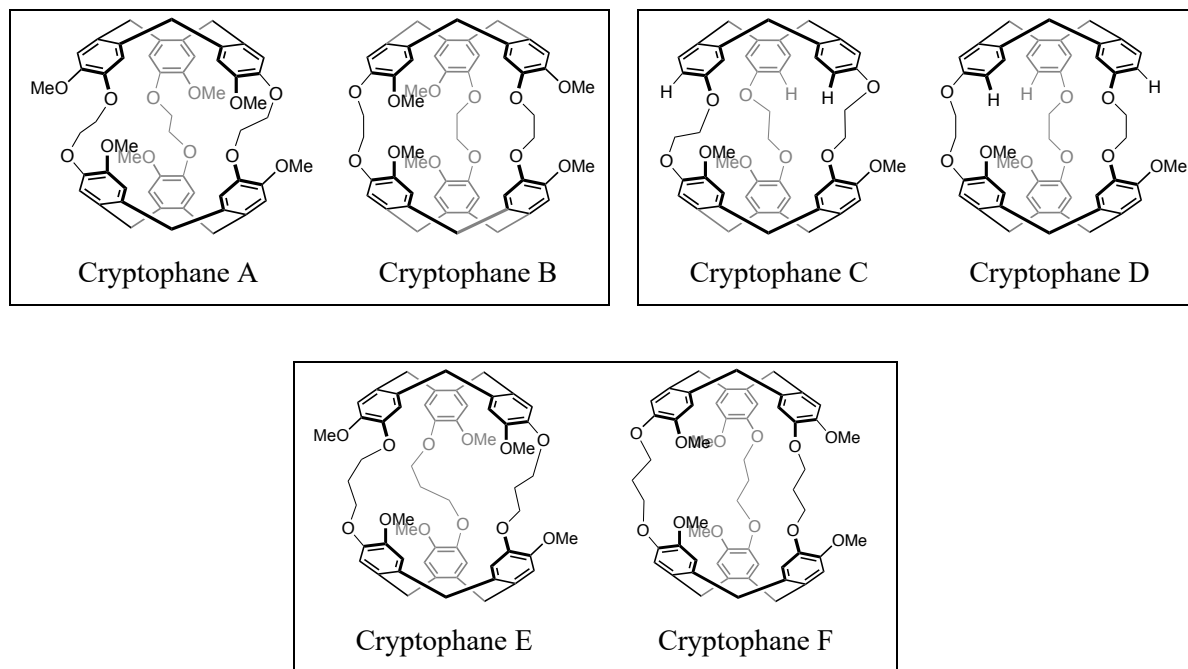


Figure 43 Les différents cryptophanes synthésés pour cette étude

1. Synthèse des cryptophanes A, B et E, F

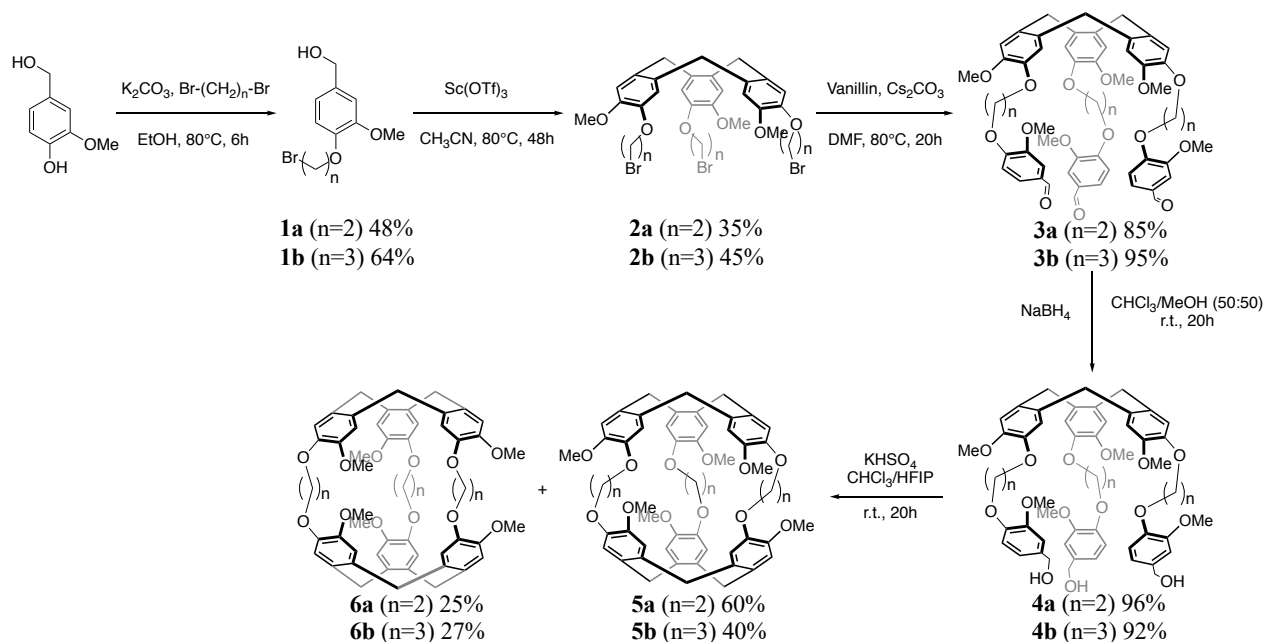


Figure 44 Schéma synthétique des cryptophanes A **5a**, B **6a** et E **5b**, F **6b** par la « template method », fermeture des cryptophanes par le HFIP /KHSO₄

La voie synthétique pour l'obtention des cryptophanes A **5a**, B **6a** et E **5b**, F **6b** (**Figure 44**) par une fermeture au HFIP /KHSO₄ est la suivante : la première étape est une substitution d'un brome du 1,2 dibromoéthane / 1,3 dibromopropane par l'alcoolate de l'alcool vanillique pour donner le composé **1a** (48%) et **b** (64%). La fermeture du CTV-Br **2a** et **b** se fait par une triple alkylation successive de **1a** (35%), **b** (45%), par la suite une substitution du brome des composés du CTV-Br **2a** et **b** par l'alcoolate de la vanilline puis réduction des aldéhydes en alcool benzylique permet d'obtenir les précurseurs **4a** (77%) et **b** (87%). La dernière étape a donné les deux diastéréoisomères A, B (**5a**, **6a**) et E, F (**5b**, **6b**) avec les conditions de réaction HFIP /KHSO₄. La première synthèse du cryptophane B (**6a**) a été faite en 2018 par le Dr. T. Brotin, cependant cette synthèse comporte une dizaine d'étapes avec un rendement global de 2% contre cinq étapes avec le HFIP/KHSO₄ et un rendement global de 3% (**Tableau 8**).¹³⁸

Tableau 8 Rendements et ratios obtenus pour la synthèse des cryptophanes **5 anti** et **6 syn** avec HFIP /KHSO₄, et comparaison avec Sc(OTf)₃ et HCOOH

| Condition de réaction | Sc(OTf) ₃ | | HCOOH | | KHSO ₄ , CHCl ₃ /HFIP | |
|-------------------------|----------------------|-----------------------|-------------------|-----------------------|---|------------------------------------|
| | Rendement (%) | Ratio <i>anti/syn</i> | Rendement (%) | Ratio <i>anti/syn</i> | Rendement (%) | Ratio ^a <i>anti/syn</i> |
| A <i>anti</i> 5a | 51 ¹¹⁹ | 100/0 | 80 ¹¹⁸ | 100/0 | 60 | 75/25 |
| B <i>syn</i> 6a | 0 ¹¹⁹ | | 0 ¹¹⁸ | | 20 | |
| E <i>anti</i> 5b | 28 ¹¹⁹ | 100/0 | 27 ¹¹⁸ | 35/65 | 40 | 62/38 |
| F <i>syn</i> 6b | 0 ¹¹⁹ | | 50 ¹¹⁸ | | 25 | |

^a Les ratios obtenus avec le KHSO₄, CHCl₃/HFIP ont été isolés

Les diastéréoisomères **5** et **6** présentent des protons différents aux niveaux des cycles aromatiques (**Figure 45**), ce qui rend possible le calcul des ratios par RMN à partir des produits bruts, donnant les mêmes ratios que les isolés.

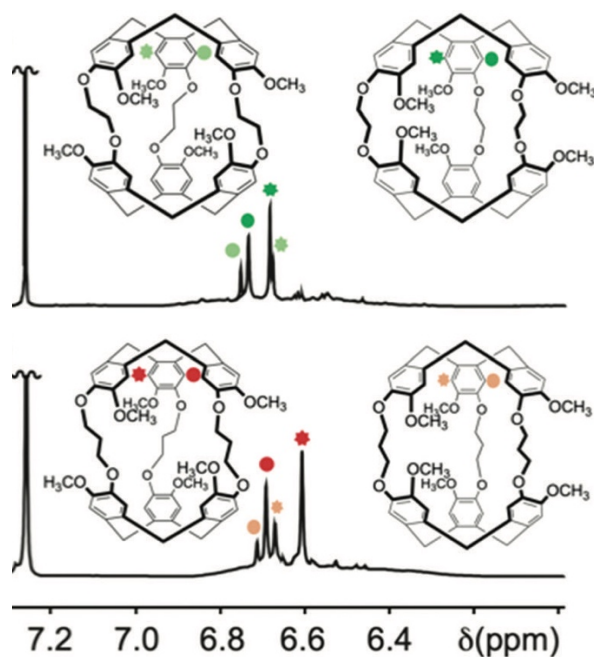


Figure 45 Spectres RMN ¹H des milieux réactionnels pour les cryptophanes A **5a** + B **6a** (à gauche) et E **5b** + F **6b** (à droite).

Cette synthèse est diastéréosélective et permet d'obtenir des ratios *anti* : *syn* de 3 : 1 pour les cryptophanes A **5a** et B **6a** et d'environ 3 : 2 pour les cryptophanes E **5b** et F **6b**.

2. Synthèse des cryptophanes C, D

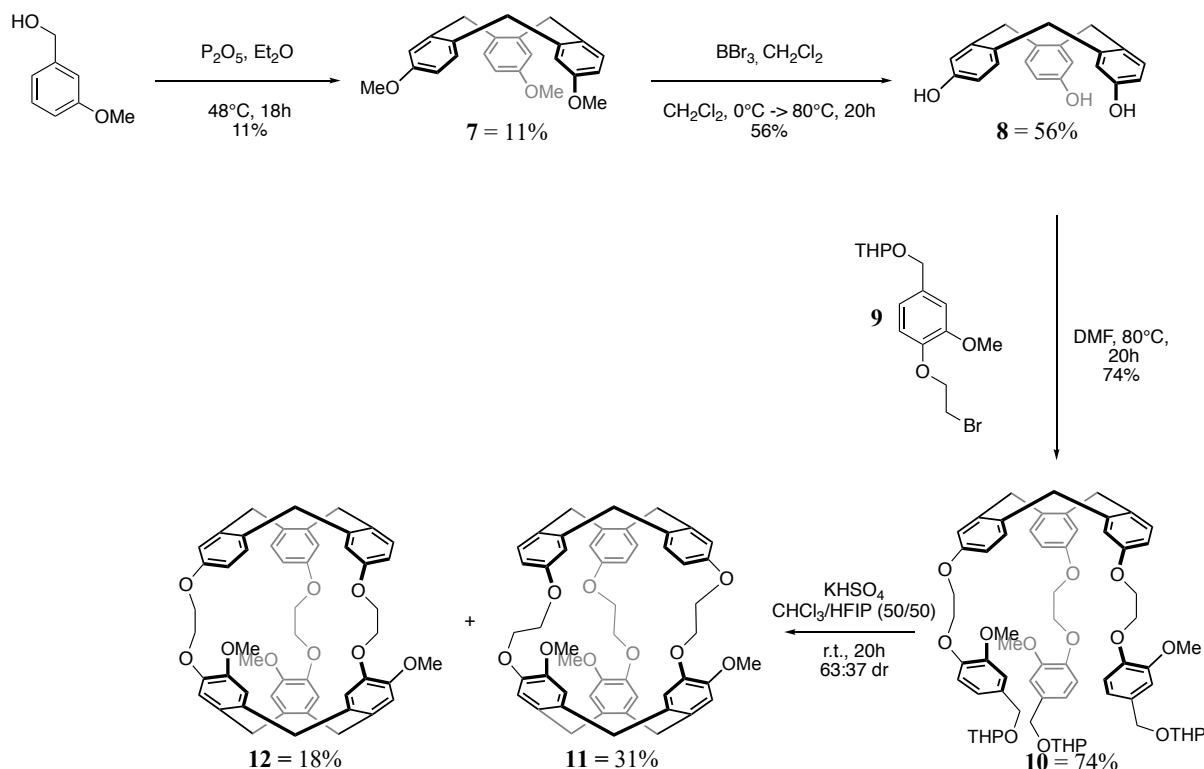


Figure 46 Schéma synthétique des cryptophanes C **11** et D **12** par la « template method », fermeture des cryptophanes par le HFIP /KHSO₄.

Pour la synthèse des cryptophanes C **11** et D **12** (**Figure 46**), il est nécessaire de synthétiser le CTV-OMe **7**. On peut constater l'utilisation du pentoxyde de phosphore (P₂O₅) comme réactif, car le cycle aromatique du précurseur 3-méthoxybenzyl n'est pas suffisamment riche en électron pour être catalysé par des méthodes classiques tel que le Sc(OTf)₃ ou l'acide formique.¹³⁹ L'utilisation du P₂O₅ est un réactif de choix lorsque les précurseurs sont difficiles à fermer en CTV (c'est-à-dire quand les cycles aromatiques ne sont plus assez riche en électron). La déprotection des groupements OMe en OH se fait par l'utilisation du BBr₃ pour donner le CTV-OH **8** (56%). La substitution du brome du composé **9** par les alcoolates du CTV-OH.

La dernière étape a permis l'obtention une fois de plus des diastéréoisomères C **11** et D **12**, avec les conditions de réaction HFIP/KHSO₄. Cette réaction permet l'obtention du cryptophane D **12** avec des rendements plus élevés (18%) qu'avec les acides classiques (8% avec le scandium (III) et 5% avec l'acide formique) (**Tableau 9**). De plus, la synthèse diastéréosélective permet d'obtenir des ratios *anti* : *syn* de 3 : 2 pour les cryptophanes C **11** et D **12**.

De plus, nous avons pu montrer que ces conditions réactionnelles mènent aux cryptophanes sous contrôle cinétique. Après remise du cryptophane D **12** dans les conditions réactionnelles de fermeture (KHSO₄, CHCl₃/HFIP (50/50), à température ambiante, pendant 20h) ; seul le cryptophane D **12** est récupéré.

Tableau 9 Comparaison des rendements et ratios des cryptophanes C **11** et D **12** selon les conditions de réactions (HCOOH ; Sc(OTf)₃ et HFIP /KHSO₄)

| Conditions de réactions | Sc(OTf) ₃ | | HCOOH | | KHSO ₄ , CHCl ₃ /HFIP | |
|-------------------------|----------------------|-----------------------|-------------------|-----------------------|---|------------------------------------|
| | Rendement (%) | Ratio <i>anti/syn</i> | Rendement (%) | Ratio <i>anti/syn</i> | Rendement (%) | Ratio ^a <i>anti/syn</i> |
| C <i>anti</i> 11 | 50 ¹¹⁹ | 86/14 | 25 ¹⁴⁰ | 83/17 | 31 | 63/37 |
| D <i>syn</i> 12 | 8 ¹¹⁹ | | 5 ¹⁴⁰ | | 18 | |

^a Le ratio obtenu avec le KHSO₄, CHCl₃/HFIP a été isolé

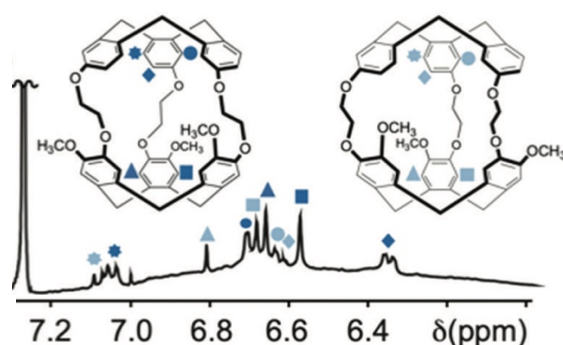


Figure 47 Spectres RMN ¹H du milieu réactionnel (cryptophanes C **11** et D **12**)

Les cryptophanes C **11** et D **12**, présentent des protons différents au niveaux des cycles aromatiques (**Figure 47**) comme les cryptophanes A, B **5a**, **6a** et E, F **5b**, **6b**. Il est donc possible de calculer un ratio par RMN à partir des produits bruts.

Au vu des ratios *anti* : *syn* qui sont d'environ 3 : 2 pour les cryptophanes C **11**, D **12** et E **5b**, F **6b** et de 3 : 1 pour les cryptophanes A **5a**, B **6a**, on peut constater que la fermeture par le KHSO₄, CHCl₃/HFIP donne approximativement les mêmes ratios. Ils ne dépendent donc pas des substituants du CTV ou de la longueur des linkers, contrairement aux fermentures avec l'acide formique ou au Sc(OTf)₃ où ces paramètres modifient fortement sur le ratio *anti* : *syn*.

3. L'importance du HFIP/ KHSO4

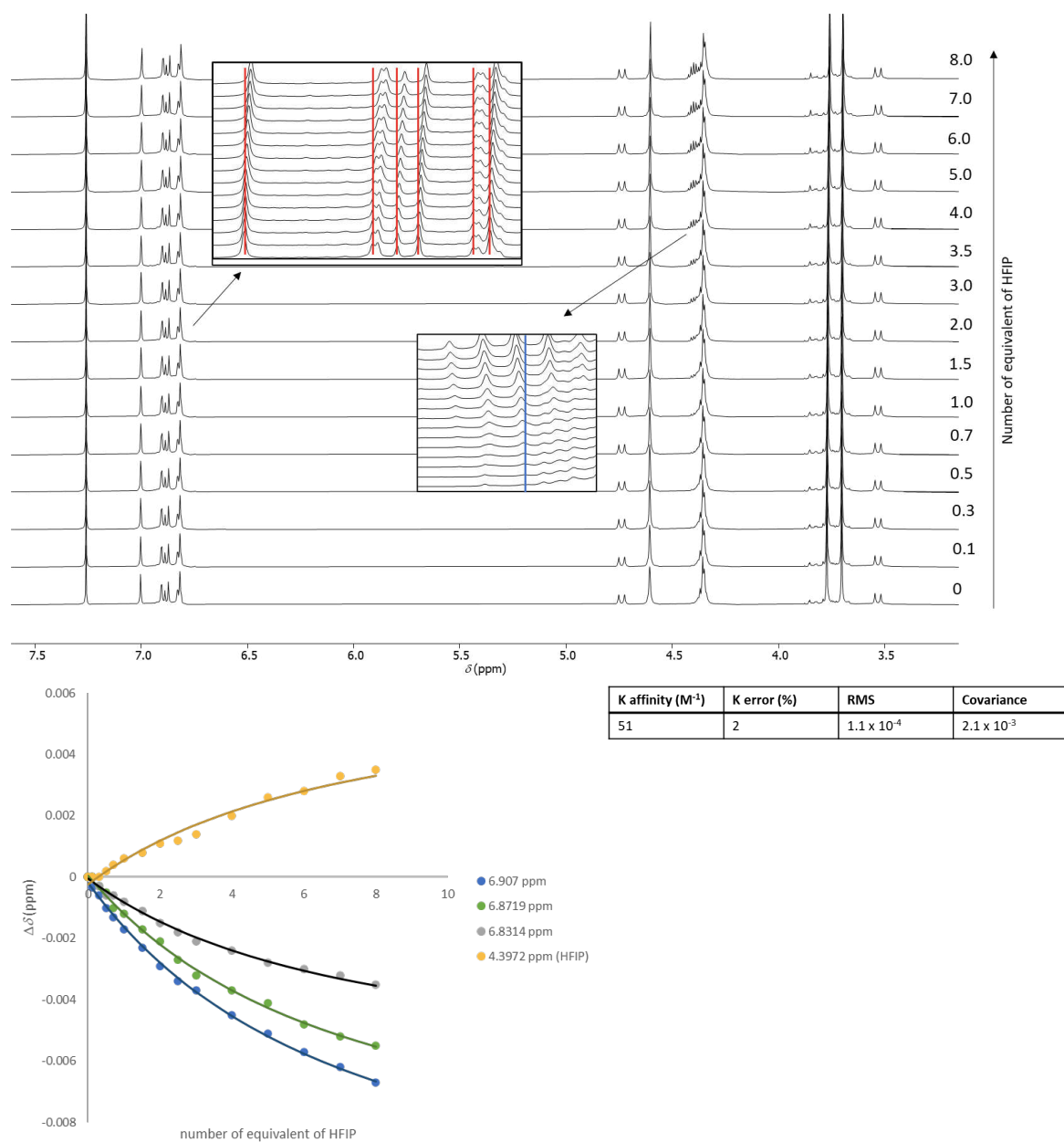


Figure 48 a) Spectre RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz, 298 K) du précurseur **4a** avec un ajout progressif du HFIP b) courbe de titration ¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz, 298 K) du précurseur **4a** (3mM) avec un ajout progressif du HFIP. Les $\Delta\delta$ des protons aromatiques à 6,907 et 6,872 ppm du précurseur **4a**, et le proton du HFIP à 4,397 ppm sont utilisés pour la détermination de K_a c) tableau rassemblant les données obtenues après la détermination de la constante d'affinité.

Aujourd'hui, les connaissances ne permettent pas de montrer clairement comment le HFIP modifie le ratio *syn/anti* dans la synthèse des cryptophanes. Cependant une titration ¹H RMN permet de montrer une association entre le HFIP et le CTV **4a** (**Figure 48**).

Lorsque la réaction de fermeture des cryptophanes est faite uniquement avec le HFIP (sans KHSO₄), seuls les produits de départ sont observés, la même réaction avec le KHSO₄ seul (ou

H₂SO₄) mène à l'obtention de polymères. Cela montre l'importance du mélange KHSO₄/HFIP dans la réaction afin que les cryptophanes puissent être fermés.

Ces nouvelles conditions réactionnelles pour la fermeture des cryptophanes A **5a**, B **6a** ; E **5b**, F **6b** et C **11**, D **12** par la « template method » permet d'avoir de bon rendement avec une diastéréoselectivité *syn* et *anti* qui dépend peu de la longueur des linkers ou des groupements du CTV. Ce qui permet d'obtenir le cryptophane B **6a**, en peu d'étapes synthétiques et qui n'avait pas pu être obtenu directement par la « template method » auparavant.

C. VERS UN NOUVEL ACIDE POUR LA FORMATION DE CTV

Dans le **Chapitre I** on a pu voir que plusieurs acides de Brønsted et Lewis ont été testés pour la cyclisation des CTV. Comme dit précédemment, lorsque le cycle aromatique du précurseur d'un CTV n'est pas suffisamment riche en électron, les réactifs classiques tel que l'acide formique et le Sc(OTf)₃ ne sont plus suffisants.

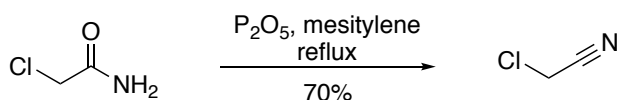
1. Introduction pentoxyde de phosphore (P₂O₅)

Le pentoxyde de phosphore (P₂O₅) est généralement utilisé comme un puissant desséchant pour les dessiccateurs, ou pour garder les solvant anhydre après distillation. Il est capable de transformer les acides minéraux en leurs composés anhydres selon les réactions suivantes :

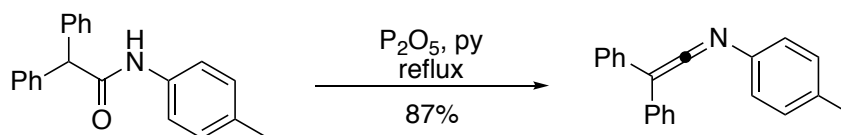


Le P₂O₅ est aussi utilisé pour :

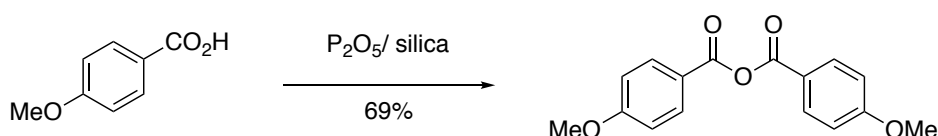
- La déshydratation des amides en nitriles :¹⁴¹



- La déshydratation des amides en cetenimines :¹⁴²



- La formation d'anhydride :¹⁴³



- La synthèse de CTV :

Lorsque les précurseurs ne sont plus suffisamment électro-enrichis, l'utilisation du P_2O_5 permet de faire la réaction de cyclisation et d'obtenir le CTV (**Tableau 10**).

Tableau 10 Formation de CTV par le P_2O_5

| X | Y | Rendement | références |
|----|-----|-----------|------------|
| Br | OMe | 40% | 88 |
| I | OBn | 36% | 105 |
| H | OMe | 11% | 105,120 |

Cependant le P_2O_5 n'a pas de propriété d'acide de Brønsted, ni d'acide de Lewis. À ce jour, le rôle exact du P_2O_5 dans la synthèse des CTV n'a pas été identifié. Néanmoins, le P_2O_5 réagit avec l'eau pour donner de l'acide phosphorique (H_3PO_4) (**Figure 49**). En raison de ce sous-produit, les réactifs et les produits formés ne doivent pas être sensible à l'acidité ou à la nucléophilie du H_3PO_4 . Ainsi, lors de la triple alkylation de Friedel-Crafts, l'eau formé est piégée par le P_2O_5 formant de l'acide phosphorique qui pourrait catalyser la réaction.

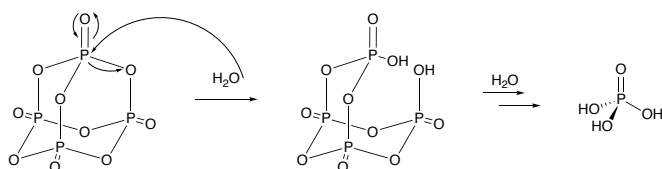


Figure 49 Réaction de P_2O_5 avec H_2O

2. Fermeture de CTV par l'acide phosphorique

Les acides classiques (acide formique ou $Sc(OTf)_3$) sont capables de fermer les CTV avec au moins deux groupements mésomères donneurs sur le cycle aromatique. Cependant, dans les paragraphes précédents, nous avons vu que le P_2O_5 est capable de fermer des CTV là où les acides classiques ne peuvent pas le faire. Au vu, du produit d'hydrolyse du P_2O_5 (H_3PO_4), nous nous sommes demandé, si cet acide est capable de faire des réactions d'alkylation de Friedel–Crafts, et par extension la fermeture des CTV.

Tableau 11 pK_a de l'acide formique et les différents pK_a de l'acide phosphorique

| | | | | |
|------------------------------------|------|------|------|-------|
| | | | | |
| pK_a (dans l'eau) ¹⁴⁴ | 3,75 | 2,00 | 6,59 | 12,42 |

Le H_3PO_4 possède différents pK_a , son premier pK_a est proche de l'acide formique (Tableau 11), de plus, les réactions de Friedel–Crafts catalysées par des acides phosphoriques chiraux sont connues et permettent d'obtenir de très bon excès énantiomériques (Figure 50).^{145–148} Aujourd'hui, il n'y a aucune description de fermeture de CTV par un acide phosphorique.

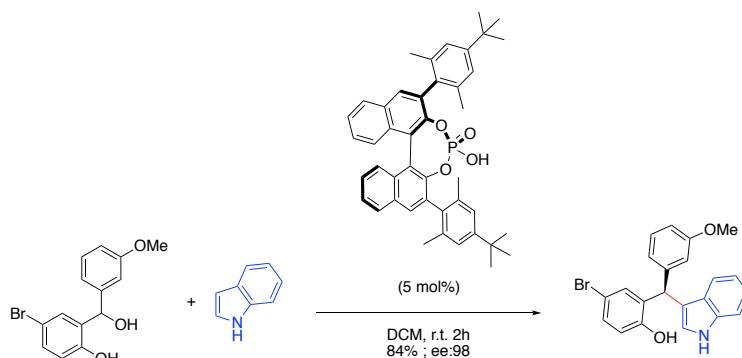
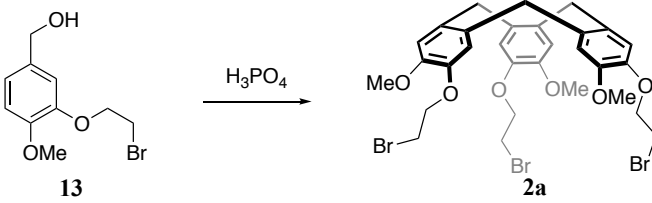


Figure 50 Alkylation de Friedel–Crafts catalysé par un acide phosphorique chiral, la réaction a été développée par le groupe de Christoph Schneider à l'université de Leipzig en Allemagne¹⁴⁹

2.1. Fermeture de CTV avec deux groupements mésomères-donneurs

Le CTV-Br **2a** est très utilisé au sein du laboratoire mais aussi décrit dans la littérature. Le premier objectif est de déterminer les bonnes conditions pour sa synthèse avec le H₃PO₄, puis de les appliquer sur des précurseurs plus difficiles à fermer (un seul groupement mésomère-donneur, un seul groupement inductif donneur ou un groupement mésomère-attracteur).

Tableau 12 Récapitulatif des expériences faites pour trouver les meilleures conditions de cyclisation du CTV-Br **2a**


|  | | | | | |
|--|---|--|-----------------|---|--------------------------------------|
| Entrée | Équivalent H ₃ PO ₄ | Solvant, Température, temps | Conc 13 (mol/L) | Conc H ₃ PO ₄ (mol/L) | Rendement |
| 1 | 2,45 | MeCN, 45°C, 24h | 0,012 | 0,028 | 7% ^a |
| 2 | 2,45 | MeCN, 45°C, 24h | 0,012 | 0,028 | 8% ^a |
| 3 | 12,27 | MeCN, 45°C, 24h | 0,012 | 0,142 | 10% ^a |
| 4 | 0,001 | MeCN, 45°C, 48h | 0,012 | 0,000 | Produit départ |
| 5 | 0,03 | MeCN, 45°C, 24h | 0,256 | 0,008 | 20% ^a 16% ^b |
| 6 | 0,05 | MeCN, 45°C, 24h | 0,285 | 0,015 | 24% ^a |
| 7 | 0,10 | MeCN, 45°C, 24h | 0,256 | 0,026 | 22% ^a |
| 8 | 1,00 | MeCN, 45°C, 6h | 0,256 | 0,257 | 25% ^a |
| 9 | 3,30 | MeCN, 45°C, 6h | 0,256 | 0,846 | 28% ^a |
| 10 | 5,00 | MeCN, 45°C, 6h | 0,256 | 1,283 | 27% ^a |
| 11 | 10,00 | MeCN, 45°C, 6h | 0,256 | 2,565 | 28% ^a |
| 12 | 286,59 | H ₃ PO ₄ , 50°C, 24h | / | / | 51% ^a |
| 13 | 286,59 | H ₃ PO ₄ , 50°C, 24h, Addition DCM goutte à goutte ^c | / | / | 64% ^a 60% ^b |

^a Rendement RMN ¹H ; ^b Rendement isolé ; ^c Addition goutte à goutte de 13 dilué dans un minimum de dichlorométhane

L'acide phosphorique est solide à température ambiante. Cependant son point de fusion étant de 42°C, il est possible de l'utiliser comme solvant de la réaction (**l'entrée 12 et 13 du Tableau 12**). Pour obtenir un meilleur rendement, un ajout goutte à goutte du composé **13** dilué dans un minimum de DCM (**entrée 13 du Tableau 12**) permet l'obtention du CTV-Br **2a** jusqu'à 60% de transformation (un ajout direct de **13** le concentre en un point entraînant plus de polymère (**entrée 12 du Tableau 12**). L'acide phosphorique permet donc un meilleur rendement qu'avec le Sc(OTf)₃ et un temps de réaction plus court (48h pour le Sc(OTf)₃ contre 24h pour H₃PO₄). Néanmoins, nous avons besoins d'une grande quantité d'acide phosphorique, des expériences futures qui visent à diminuer cette quantité pourrait être mise en place. Par exemple : il est possible de faire varier les paramètres de dilution de **13** dans le DCM, ainsi que la vitesse d'ajout dans le H₃PO₄ à 50°C.

2.2.Fermeture de CTV avec un seul groupement mésomère-donneur

Tableau 13 Récapitulatif des expériences pour la cyclisation du CTV 7 par le H₃PO₄

|  | | | | | |
|--|---|---|----------------------|---|-------------------|
| Entrée | Équivalent H ₃ PO ₄ | Solvant, Température, temps | Conc réactif (mol/L) | Conc H ₃ PO ₄ (mol/L) | Résultats |
| 1 | 4,67 | MeCN, 50°C, 24h | 0,827 | 3,864 | produit de départ |
| 2 | 4,67 | MeCN, 50°C, 24h | 1,447 | 6,762 | produit de départ |
| 3 | 5,64 | Et ₂ O, 50°C, 24h | 0,452 | 2,552 | produit de départ |
| 4 | 6,67 | MeCN, 50°C, 48h | 0,072 | 0,483 | produit de départ |
| 5 | 14,102 | MeCN, 50°C, 24h | 0,482 | 6,804 | produit de départ |
| 6 | 152,30 | H ₃ PO ₄ , 50°C, 24h Addition DCM goutte à goutte ^a | / | / | polymère |

^a *Addition goutte à goutte de (3-méthoxyphenyl)méthanol dilué dans du dichlorométhane*

Les expériences n'ont pas montré de cyclisation du (3-méthoxyphényl)méthanol par l'acide phosphorique mais des polymères se sont formés (l'entrée 6 du **Tableau 13**), montrant que le (3-méthoxyphényl)méthanol réagit en présence du H_3PO_4 . Cela nous permettra d'essayer d'autres conditions de dilution pour des expériences futures.

2.3. Fermeture de CTV avec un groupement inductif donneur

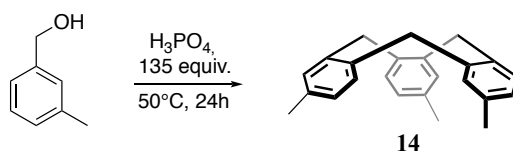


Figure 51 test de fermeture de CTV **14** par le H_3PO_4

Pour la fermeture de CTV avec un seul groupement inductif donneur, nous avons essayé une seule expérience (**Figure 51**). Le spectre proton de la **Figure 52**, nous montre une grande polymérisation, mais on note également deux doublets à 4,83 ppm et 3,66 ppm avec une constante de couplage entre 13,5-14 Hz. Ces signaux sont caractéristiques des protons des ponts méthylènes des CTV, pouvant indiquer potentiellement l'obtention du CTV **14**.

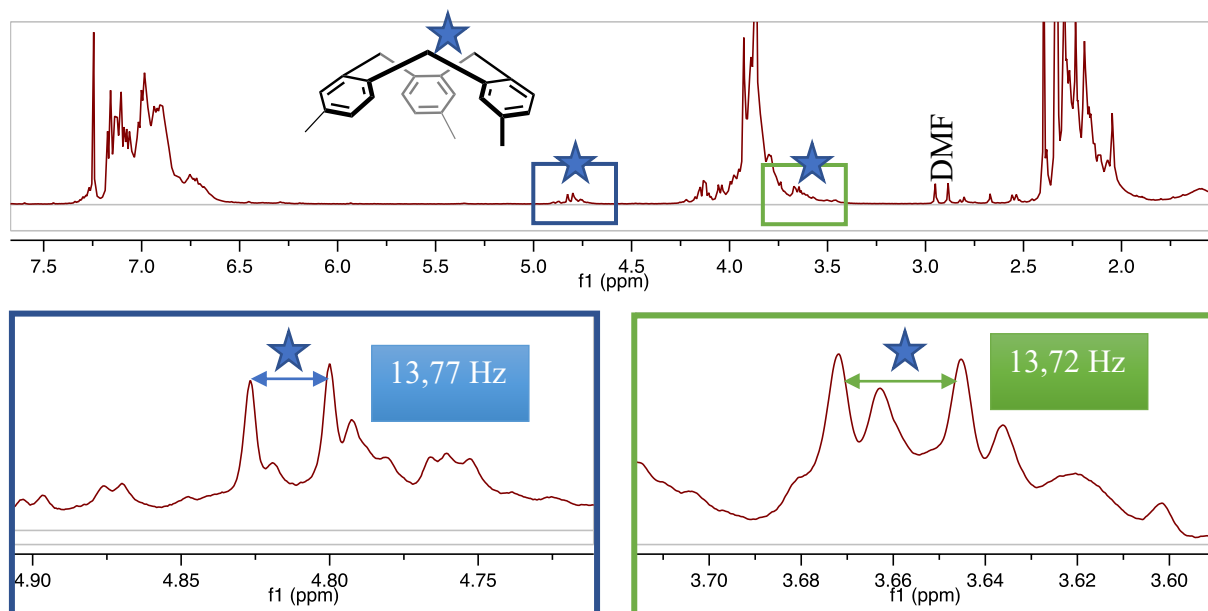


Figure 52 Spectre RMN 1H (500 MHz, 298K) avec mise en évidence des potentiels protons méthyléniques du CTV **14**

2.4. Fermeture de CTV avec un groupement mésomère-attracteur et inductif attracteur

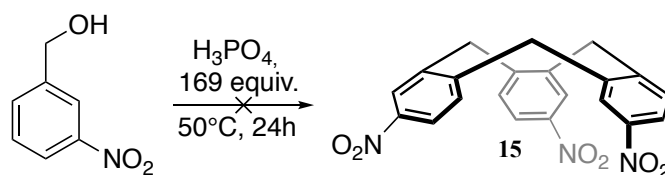


Figure 53 Test de fermeture du CTV 15 par l'acide phosphorique

Seules les conditions de la **Figure 53** ont été testées. Malheureusement, elle ne donnera pas le CTV 15, seul le produit de départ est observé. Toutefois, en 2015 l'équipe du Pr. Jean-François Paquin publie une réaction d'alkylation de Friedel-Crafts avec un groupement mésomère-attracteur par l'emploi du XtalFluo-E et HFIP (**Figure 54**).¹⁵⁰

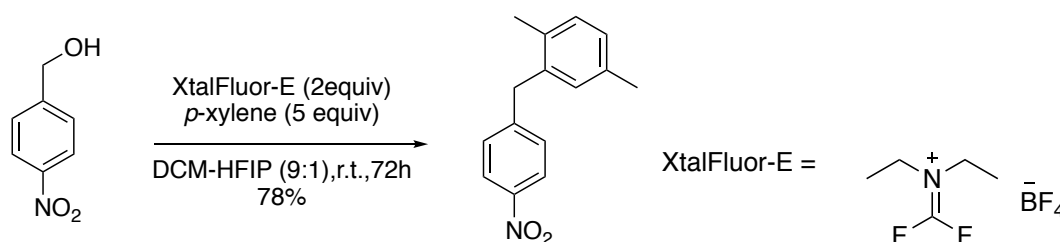


Figure 54 Alkylation de Friedel-Crafts sur un alcool benzylique possédant un groupement mésomère-attracteur par le *p*-xylène¹⁵⁰

Un travail futur serait de reprendre les conditions utilisées par le groupe du Pr. Jean-François Paquin et d'essayer de les appliquer pour la synthèse de CTV électro-déficients.

Pour conclure, malgré le fait que ces expériences sont préliminaires, une méthode qui permet l'obtention de CTV par l'acide phosphorique est en train d'être développée. Nous sommes en bonne voie pour l'obtention de nouveaux CTV à partir de précurseurs difficiles à cycliser. Pour les plus difficiles (précurseurs électro-déficients), une autre méthode peut être mis-en-place avec un nouveau réactif : XtalFluo-E (**Figure 54**). Par la suite, nous essayerons cette fermeture par les acides phosphoriques chiraux afin de montrer s'il est possible de former des CTV enantio-enrichies.

D. CRYPTOPHANES ET REACTION DE METATHESE

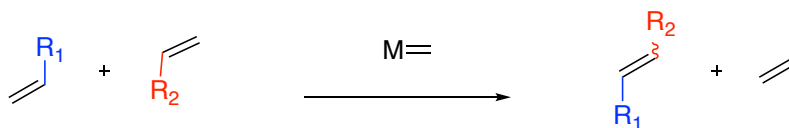


Figure 55 Réaction de métathèse métal-catalysée

Yves Chauvin, Robert H. Grubbs et Richard R. Schrock ont été récompensés par le prix Nobel de chimie en 2005 pour leurs travaux sur la réaction de métathèse (Figure 55). Yves Chauvin explique en détail le mécanisme de la réaction en 1971 (Figure 56a), l'équipe de Richard R. Schrock développe le premier métal-catalyseur en 1990, par la suite l'équipe de Robert H. Grubbs met au point un catalyseur métallique plus performant et stable à l'air (Figure 56b).

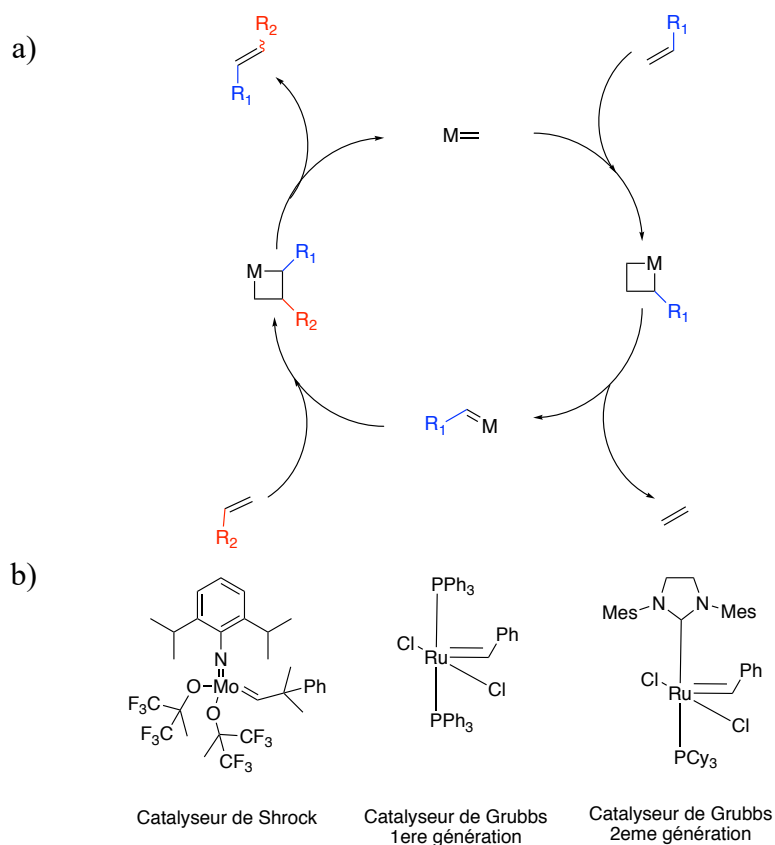


Figure 56 a) Mécanisme d'une métathèse b) catalyseurs développés par l'équipe de Shrock et Grubbs

Aujourd'hui, cette réaction est amplement utilisée dans le domaine des polymères et en synthèse organique en raison de sa compatibilité avec de nombreuses fonctions chimiques, pouvant donner des transformations ultérieures.

1. Fermeture de macrocycle par métathèse

La fermeture de macrocycle est souvent une étape clef en synthèse organique, la réaction de métathèse permet des fermetures de cycles difficiles (tel que les cycles à 7 et 8 chaînons, composés polycycliques, macrocycles ...). Cela permet la synthèse de nombreuses molécules d'intérêts biologiques (**Figure 57a**),¹⁵¹⁻¹⁵⁶ mais aussi la synthèse de molécule supramoléculaire comme les éthers couronnes^{157,158} ou les caténanes par exemple (**Figure 57b**).^{159,160}

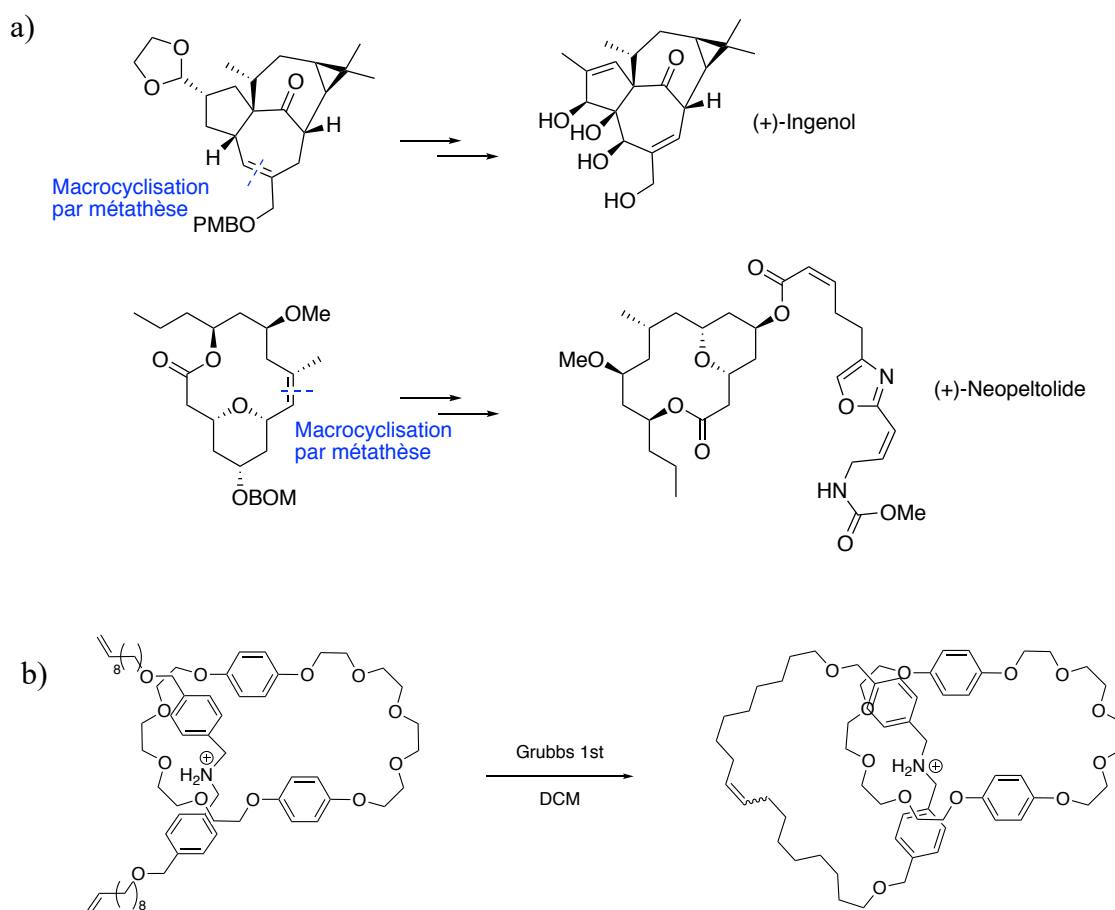


Figure 57 a) Exemples de molécules d'intérêts biologiques pouvant être synthétisées avec la réaction de métathèse, (+)-ingénol utilisé pour le traitement pour les kératoses actiniques, (+) neopeltolide est un anti-tumoral¹⁵⁶ b) synthèse d'un caténaire par fermeture de cycle de métathèse¹⁵⁹

La difficulté résulte dans les conditions réactionnelles de fermeture de cycle liée aux possibles réactions parasites (polymérisation, fermeture de dimère ...), mais aussi sur le contrôle de la stéréochimie de la double liaison formée pour la fermeture des macrocycles.

2. Fermeture de cryptophane par une triple réaction de métathèse entre deux CTV

Les analyses et séparations HPLC chirales ont été faites par la « Plateforme de chromatographie chirale et de stéréochimie dynamique » à Marseille.

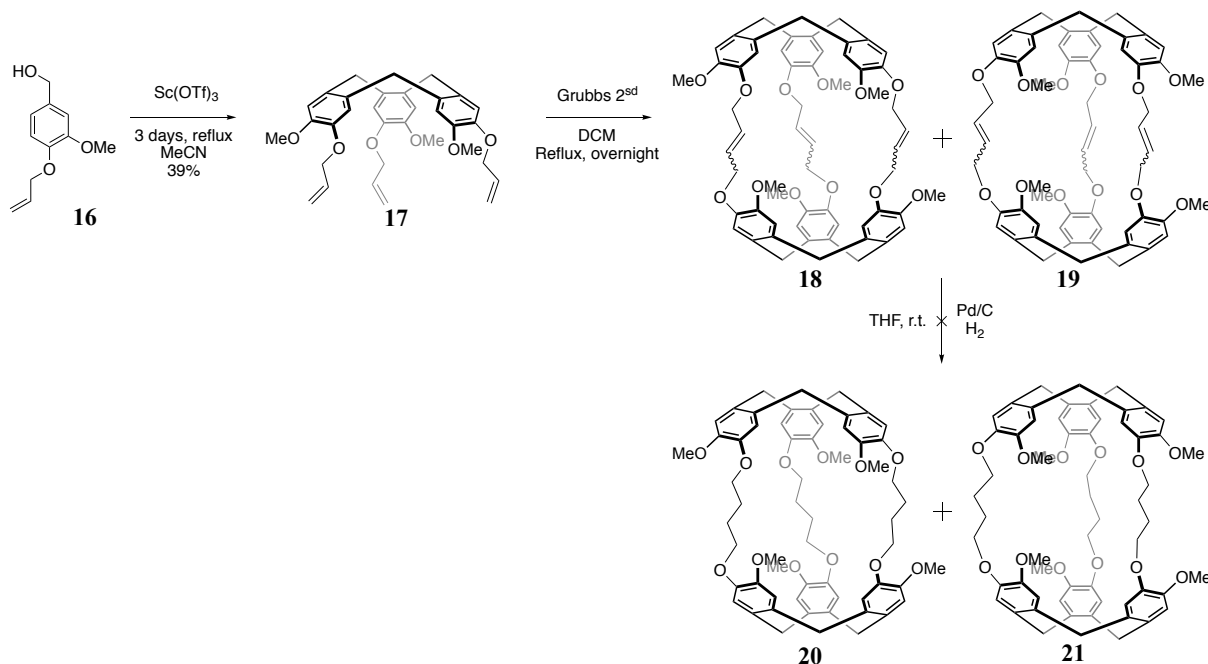
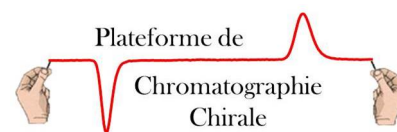


Figure 58 Synthèse des cryptophanes **20** et **21** par couplage de métathèse du CTV **17**

La triple alkylation de Friedel-Crafts du précurseur **16** nous permet d'obtenir le CTV **17**. À partir de ce composé l'objectif est de pouvoir faire la première synthèse de cryptophane par un couplage entre deux CTV **17** grâce à une triple réaction de métathèse des O-Allyl (**Figure 58**), pour pouvoir ouvrir une nouvelle voie de synthèse des cryptophanes. Cependant, la non stéréo-sélectivité des doubles liaisons formées peut donner quatre cryptophanes *anti* **18** et quatre cryptophanes *syn* **19** (*EEE*, *ZEE*, *ZZE* et *ZZZ*). De plus, il peut y avoir plusieurs produits parasites tels que des polymères, une fermeture par réaction entre deux substituants O-allyl du CTV **17** (composé **22**) ou une fermeture incomplète (**Figure 59**). Une première purification rapide des composés **18** et **19** nous a permis de retirer une partie des sous-produits et une hydrogénation des doubles liaisons donnerait uniquement deux cryptophanes (*anti* **20** et *syn* **21**). Avec cette méthode, il sera donc possible de déterminer les bonnes conditions de concentration et de quantité de catalyseur afin d'obtenir de meilleurs rendements.

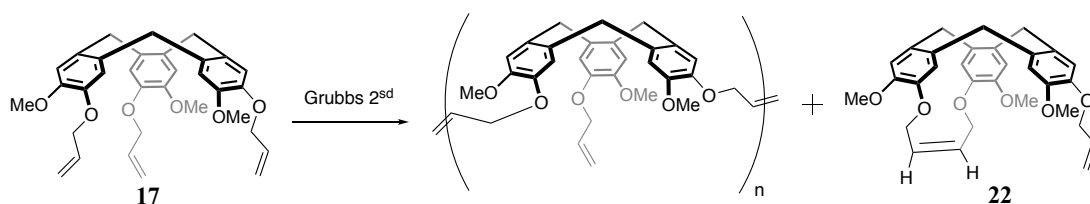


Figure 59 Potentiels sous-produits formés lors de la réaction de métathèse

Une dilution élevée et une faible température favorise les réactions intramoléculaires, à l'inverse de plus fortes concentrations et des températures plus élevées favorisent une réaction intermoléculaire. Il faut alors avoir une concentration et une température assez élevée pour pouvoir faire la première réaction de métathèse (réaction intermoléculaire), mais assez faible pour réaliser les deux autres réactions (réactions intramoléculaires) (**Figure 60**). Malheureusement, des conditions d'hydrogénation classique (Pd/C, H₂) n'ont donné aucun résultat, seuls les produits de départ ont été observés. Ainsi, nous avons travaillé avec les produits de la réaction de métathèse. Les analyses ont été réalisées par RMN du ¹H dans le CDCl₃. Cette technique ne nous permettra, ni de prouver que les composés ont bien été obtenus, ni de donner d'information sur le rendement de la réaction. Malgré tout, cela nous donne des indications sur l'obtention potentielle des produits.

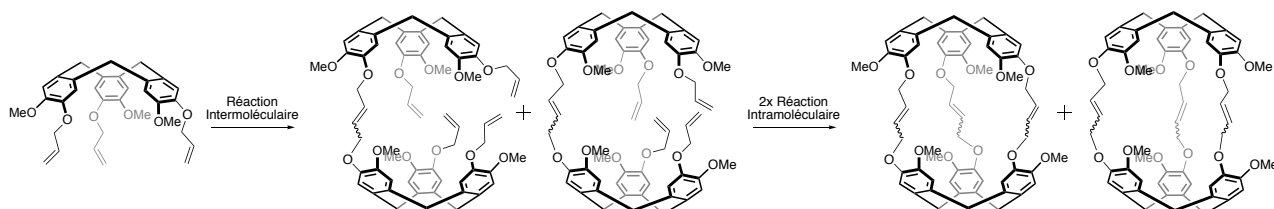


Figure 60 Mise en évidence des deux types de réactions (inter et intra-moléculaire)

Le **Tableau 14**, nous montre quatre entrées pour lesquelles les produits **18** et **19** sont potentiellement obtenus (l'entrée : **3**, **5**, **7**, **8**). On constate qu'à température ambiante, les cryptohanes **18** et **19** ne se forment pas, par ailleurs sa concentration doit-être comprise entre 2,70 - 2,84 mmol/L. En effet, une concentration trop basse donne a priori le sous-produit **22** (entrée **3**), alors qu'une concentration plus élevée conduit à plus de polymères (entrée **8**). La quantité de catalyseur joue un rôle important et doit-être d'environ de 15 mol%.

Tableau 14 Récapitulatif des expériences faites pour trouver les meilleures conditions (solvant : dichlorométhane, temps : une nuit)

| Entrées | Équivalent Grubbs 2 nd | Conc CTV 17 (mmol/L) | Températures | Résultats |
|---------|-----------------------------------|----------------------|--------------|------------------------------|
| 1 | 0,10 | 1,89 | r.t. | Produit de départ (17) |
| 2 | 0,15 | 1,89 | r.t. | Produit de départ (17) |
| 3 | 0,17 | 1,89 | Reflux | Produits + sous-produit (22) |
| 4 | 0,10 | 2,36 | Reflux | Produit de départ (17) |
| 5 | 0,15 | 2,70 | Reflux | Produits |
| 6 | 0,16 | 2,84 | r.t. | Produit de départ (17) |
| 7 | 0,16 | 2,84 | Reflux | Produits |
| 8 | 0,15 | 3,78 | Reflux | Produits + Polymère |
| 9 | 0,15 | 472,90 | Reflux | Polymère |

Les meilleures conditions pour l'obtention potentielle des cryptophanes **18** et **19** sont :

- Une concentration du CTV **17** entre 2,70 -2,84 mmol/L
- 15 mol% de catalyseurs

Soit les conditions de l'entrée **5** ou **7** du **Tableau 14**. Après purification sur colonne, ces deux réactions donnent deux fractions :

Première fraction :

L'analyse par HPLC chirale de la **Figure 61** montre trois composés majoritaires, ces composés ne donnent pas de réponse sur le spectre ECD (dichroïsme circulaire électronique) à 254 nm, cela converge dans le sens de l'obtention des cryptophanes *syn* **19** qui sont achiraux (nous n'avons pas de référence, cela peut aussi signifier que ces conditions ne séparent pas les énantiomères). De plus, sur la RMN ¹H (**Figure 61a**), on peut observer les protons à 4,67-4,59 et 3,42-3,38 ppm (★) qui ont une constante de couplage de 13,5-14 Hz, caractéristique des deux protons H_{a,e} (axial, équatorial) des CTV.

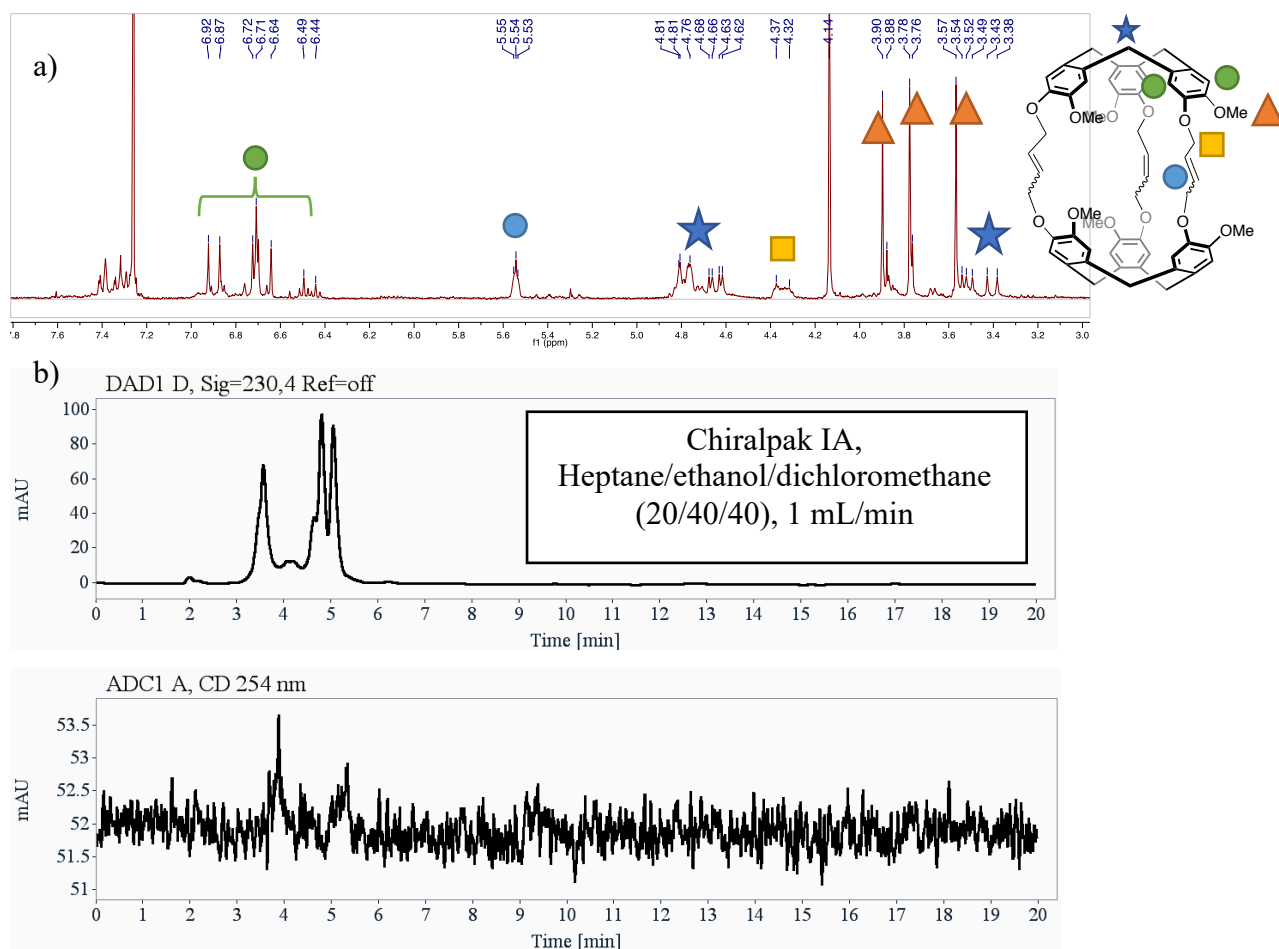


Figure 61 a) Spectre de RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, 298 K) de la première fraction de l'entrée 7 b) chromatogrammes obtenus par HPLC chirale de la première fraction de l'entrée 7

Deuxième fraction :

L'analyse par HPLC chirale de la **Figure 62b** montre deux couples d'énantiomères que l'on peut observer sur les spectres ECD à 254 nm, cela va dans le sens de l'obtention des cryptophanes *anti* **18** qui sont chiraux. De plus, comme précédemment sur la RMN ^1H (**Figure 62a**), on retrouve les protons à 4,67-4,59 et 3,42-3,38 ppm (★) qui ont une constante de couplage de 13,5-14 Hz, caractéristique des protons $\text{H}_{a,e}$ (axial, équatorial) des CTV.

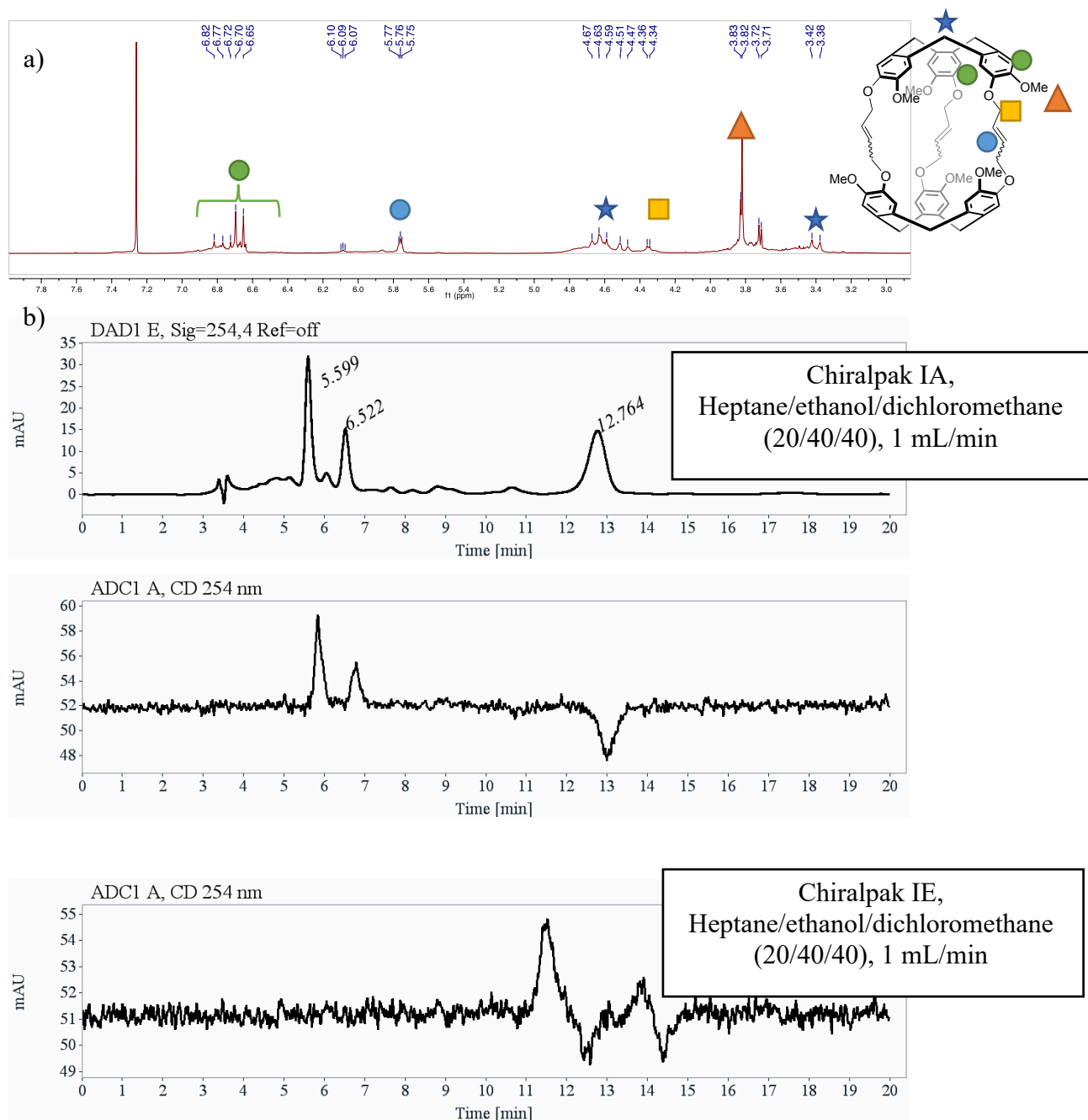


Figure 62 Spectre de RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, 298 K) de la deuxième fraction de l'entrée 7 b) chromatogrammes obtenus par HPLC chirale de la seconde fraction de l'entrée 7

Pour conclure, nous avons quelques preuves qui montrent l'obtention des cryptophanes *anti* **18** et *syn* **19**. Nous avons pu déterminer des potentielles conditions d'une nouvelle voie synthétique des cryptophanes par couplage de métathèse des CTV. Ces résultats sont préliminaires, mais les conditions de réaction de l'entrée 7 du **Tableau 14** semble donner les cryptophanes *anti* **18** et *syn* **19**. Une hydrogénation de ces composés permettra une comparaison avec littérature et de déterminer les rendements. Il existe d'autres méthodes à tester pour l'hydrogénation tel que le nickel de Raney, le catalyseur de Wilkinson (présentant l'avantage

de faire la réaction en condition homogène) ou un appareillage spécifique tel que le H-Cube qui permet de travailler à haute pression d'hydrogène.

3. Futur projet

En combinant le projet des fermetures de CTV par l'acide phosphorique et celui de la fermeture des cryptophanes par couplage de métathèse, il est envisageable de synthétiser le premier cryptophane entièrement carboné (sans hétéroatome) **Figure 63**. Il possèdera alors une cavité très hydrophobe et pourra permettre l'encapsulation de molécules lipidiques.

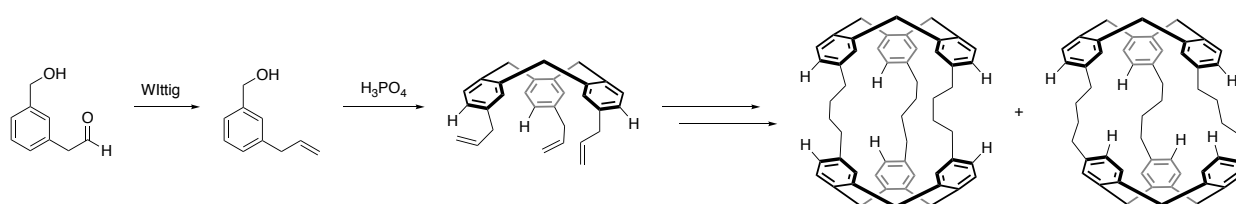


Figure 63 Future synthèse du premier cryptophane sans hétéroatome

E. APPLICATION : L'ENCAPSULATION DU RADON (RN)

Ce projet est en collaboration avec le CPPM (Centre de physique des particules de Marseille).



1. Introduction

Le radon est un élément naturel de symbole chimique Rn, il se présente sous forme de gaz incolore et inodore. Il est issu de la décomposition de l'uranium présent notamment dans les roches volcaniques et granitiques. Il est présent partout sur la Terre à des concentrations variables selon les régions. Le bilan de 2018 en France, montre que le radon est la deuxième cause de cancer du poumon, loin derrière le tabac mais devant l'amiante : 10% des décès par cancer du poumon sont liés au radon sur les 30 000 décès observés chaque année,¹⁶¹ 80-85% lié au tabagisme selon le centre de lutte contre le cancer Léon Bernard. Le radon et ses descendants radioactifs solides pénètrent dans les poumons par l'air inhalé, ses descendants émettent des rayonnements alpha et beta (**Figure 64**), qui affectent les tissus pulmonaires et peuvent induire un cancer. Une exposition prolongée au radon (30 ans) est un facteur à risque.

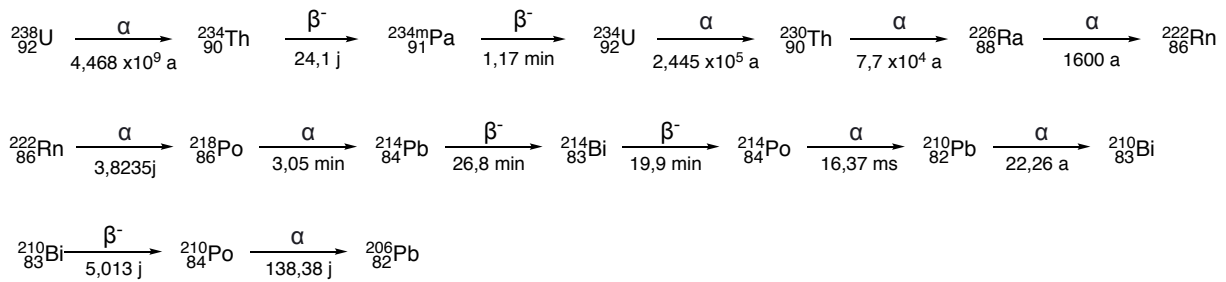
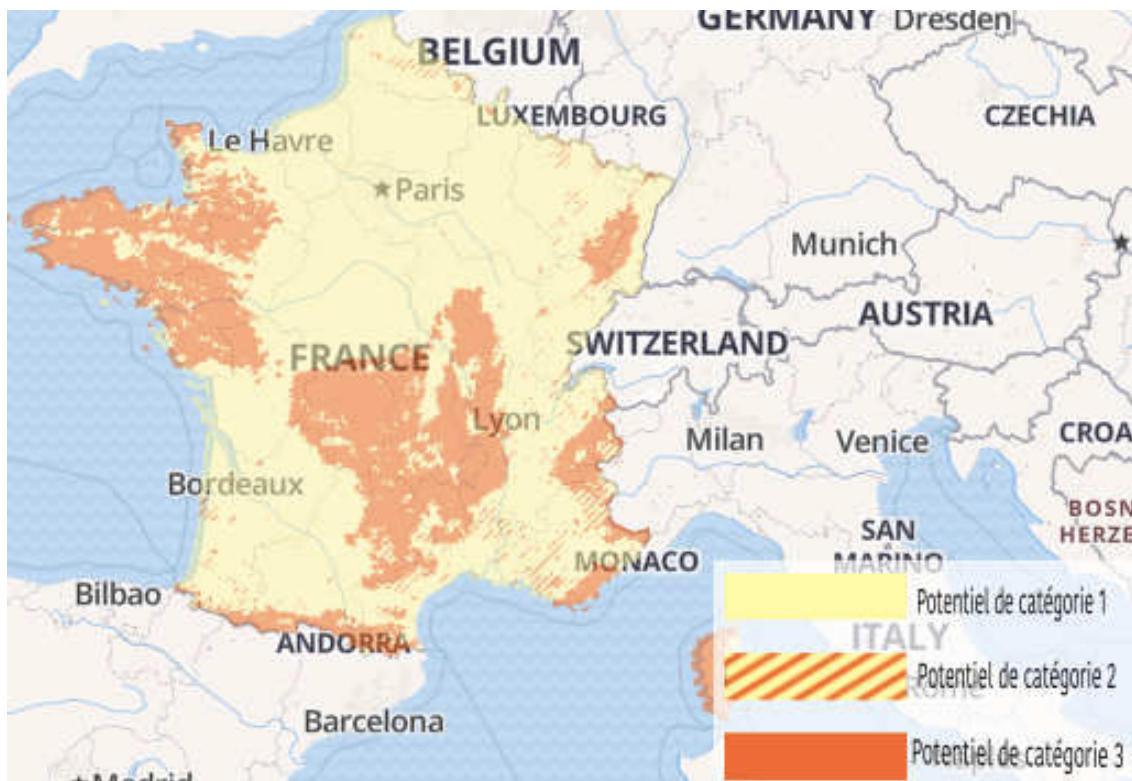
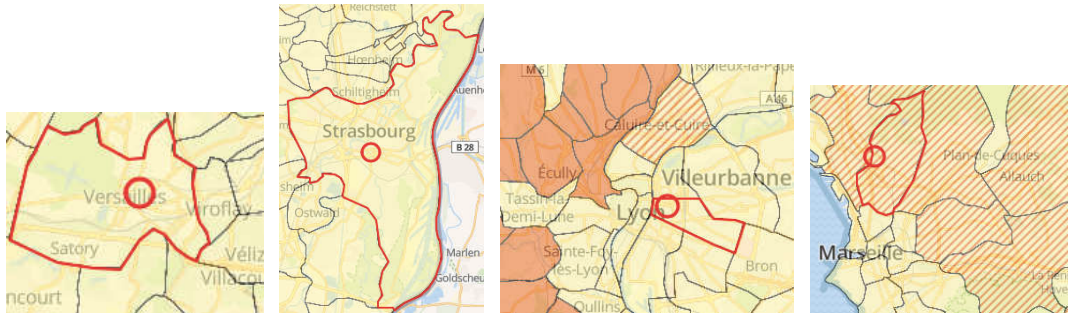


Figure 64 Chaîne de dégradation de l'uranium 238

La géologie, l'étanchéité au niveau des sols et le renouvellement d'air sont des facteurs qui influencent le taux de radon. S'il se dilue rapidement à l'air libre, sa concentration augmente souvent dans les habitations, plus généralement dans les pièces fermées en contact avec le sol. L'Organisation mondiale de la santé a recommandé un niveau de référence de 100 Bq/m³, et dans tous les cas de rester en deçà de 300 Bq/m³. IRSN (Institut de radioprotection et de sûreté nucléaire) a mis à disposition une carte pour pouvoir situer le potentiel risque de radon selon la commune (**Figure 65**).








- Catégorie 1 :  Les communes localisées sur les formations géologiques présentant les teneurs en uranium les plus faibles.
- Catégorie 2 :  Les communes localisées sur formations géologiques présentant des teneurs en uranium faibles mais sur lesquelles des facteurs géologiques particuliers peuvent faciliter le transfert du radon vers les bâtiments.
- Catégorie 3 :  Les communes localisées sur au moins une partie de leur superficie, présentent des formations géologiques dont les teneurs en uranium sont estimées plus élevées (massifs granitiques, roche volcanique, certains grès et schistes noirs).

Figure 65 Carte de France des potentiels risques de présence de radon, exemple de quelques villes (récupéré du site web de ISRN)

Aujourd'hui, le Code de la santé publique (article L1333-22 et R.1333-28 à R.1333-36) impose une surveillance dans des établissements recevant du public pour les communes situées en zone 3, et pour les zones 1 et 2 lorsque les résultats de mesurages existants dans ces bâtiments dépassaient 300 Bq/m^3 . Les analyses pour les établissements recevant du public doivent se faire par un organisme agréé par ASN (Autorité de sûreté nucléaire). Toutefois, les particuliers peuvent effectuer eux-mêmes les tests grâce à un appareillage électronique spécifique (généralement onéreux, mais donnant la concentration en temps réel), ou avec les dosimètres qui sont les appareillages les plus couramment utilisés (moins onéreux, mais la mesure se fait sur 2 à 3 mois. Son fonctionnement est le même que les appareils photos, les particules α percent l'appareille (**Figure 66**), puis la révélation se fait en laboratoire qui déterminera le taux de radon en Bq/m^3 .



Figure 66 Dosimètre radon

Lorsque la mesure dépasse 300 Bq/m³, il est important d'entreprendre des travaux d'étanchéisation de l'habitation notamment avec le sol. Le cas échéant, équiper la maison d'une ventilation mécanique contrôlée afin de permettre un renouvellement d'air efficace.

Aujourd'hui, on peut trouver plusieurs valeurs pour le rayon de Van der Waals du radon, étant un élément peu stable, les propriétés physiques sont mal connues. Cependant, en 2009 l'équipe du professeur Donald G. Truhlar de l'université du Minnesota a calculé le rayon de Van der Waals de seize atomes dont le radon (**Tableau 15**).¹⁶² Nous pouvons constater que le rayon de Van der Waals du radon (2.20 Å) est très proche de celui du xénon (2.16 Å).

Tableau 15 Rayon de Van der Waals des éléments (Å)^{a,162}

| 1 | 2 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 | 18 |
|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| H | | | | | | | He |
| 1.10 | | | | | | | 1.40 |
| Li | Be | B | C | N | O | F | Ne |
| 1.81 | 1.53 | 1.92 | 1.70 | 1.55 | 1.52 | 1.47 | 1.54 |
| Na | Mg | Al | Si | P | S | Cl | Ar |
| 2.27 | 1.73 | 1.84 | 2.10 | 1.80 | 1.80 | 1.75 | 1.88 |
| K | Ca | Ga | Ge | As | Se | Br | Kr |
| 2.75 | 2.31 | 1.87 | 2.11 | 1.85 | 19.90 | 1.83 | 2.02 |
| Rb | Sr | In | Sn | Sb | Te | I | Xe |
| 3.03 | 2.49 | 1.93 | 2.17 | 2.06 | 2.06 | 1.98 | 2.16 |
| Cs | Ba | Ti | Pb | Bi | Po | At | Rn |
| 3.43 | 2.68 | 1.96 | 2.02 | 2.07 | 1.97 | 2.02 | 2.20 |
| Fr | Ra | | | | | | |
| 3.48 | 2.83 | | | | | | |

^a Les valeurs en gras sont les valeurs calculées par l'équipe du professeur Donald G. Truhlar,¹⁶² la valeur pour H provient de Rowland et Taylor, et les autres valeurs proviennent de Bondi.

L'objectif du projet est de créer un matériau capable de piéger le radon, ce matériau pourra alors servir de détecteur pouvant donner le taux de radon en quelques semaines ou de purificateur d'air pour potentiellement éviter de gros travaux.

2. Création des matériaux

2.1. Encapsulation du xénon par les cryptophanes

Le radon ayant un rayon de Van der Waals proche du xénon, les molécules hôtes capables d'encapsuler le xénon, sont potentiellement capables d'encapsuler le radon.

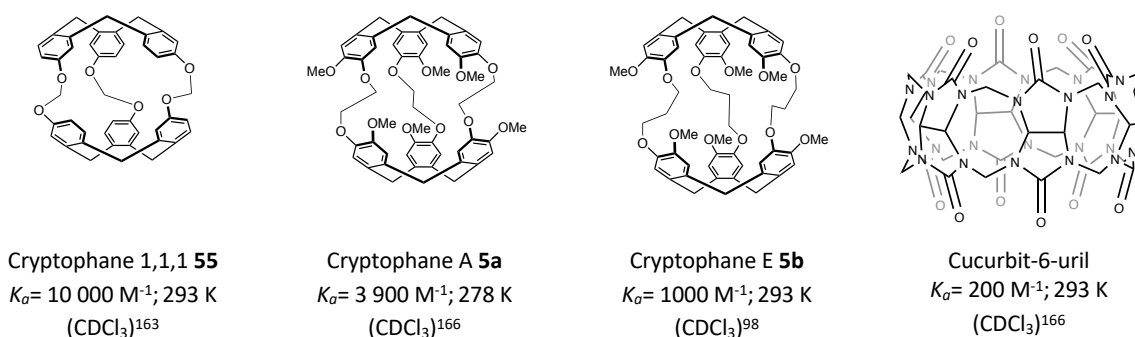


Figure 67 Constantes d'associations (mesurées par RMN) du xénon selon les molécules hôtes

Aujourd'hui les cryptophanes ont parmi les meilleures constantes d'associations en solution avec le xénon (**Figure 67**), nous avons alors pensé à un matériau contenant un cryptophane, mais ces constantes sont calculées en solution et nous seront en phase gazeuse. Les cryptophanes à l'état solide ont certainement une structure intermoléculaire qui bloque l'accès à leurs cavités. Cela empêche la reconnaissance du Xe par les cages à l'états solides. Il faut alors trouver un matériau pouvant espacer les cryptophanes les uns des autres.

2.2. Silices mésoporeuses

Les silices mésoporeuses ont des particularités structurales. Il s'agit d'un nanomatériau, avec un réseau organisé de canaux de taille de pore modulable de 2 à 30 nm, ainsi qu'une surface spécifique élevée parfois supérieure à 1000 m².g⁻¹. Pour la création du matériau nous avons choisie deux silices mésoporeuses présentant un arrangement hexagonal des mésopores cylindriques unidimensionnels (MCM-41 et SBA-15) (**Figure 68**).¹⁶⁷

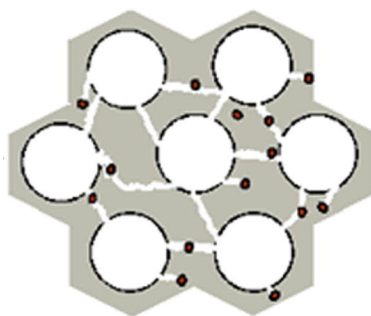


Figure 68 Arrangement hexagonal des mésopores cylindriques unidimensionnels ¹⁶⁷

Les différences entre les deux silices mésoporeuses sont les caractéristiques physiques entre les particules. La taille, le diamètre et le volume des pores sont plus petits sur une MCM-41, mais la surface spécifique est plus grande par rapport à SBA-15 (**Tableau 16**).

Tableau 16 Caractéristiques physiques des silices mésoporeuses MCM-41 et SBA-15

| | MCM-41 ¹⁶⁸ | SBA-15 ¹⁶⁹ |
|--|-----------------------|-----------------------|
| Taille particule | 0.1 - 1 μm | 1- 4 μm |
| Diamètre des pores (nm) | 3.4 | 6- 11 |
| Volume des pores (cm^3/g) | ≥ 0.75 | 1.46 |
| Surface spécifique (m^2/g) | > 850 | ≥ 550 |

2.3. Préparation des matériaux

L'encapsulation du radon se fait en phase gazeuse, il n'est alors pas nécessaire de fixer par liaisons covalentes les molécules hôtes sur la silice. La physisorption de ces dernières sur la silice mésoporeuse est suffisante.

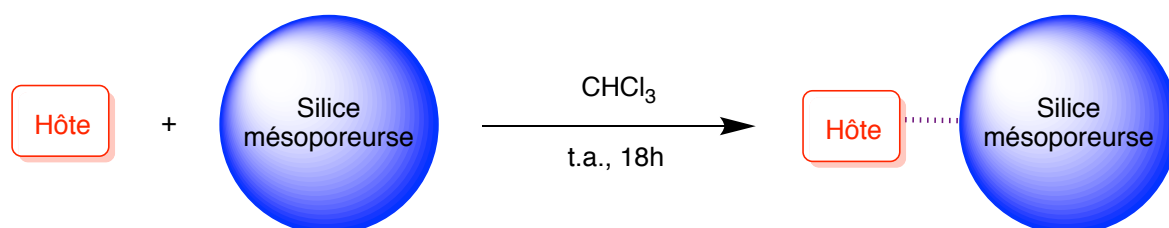
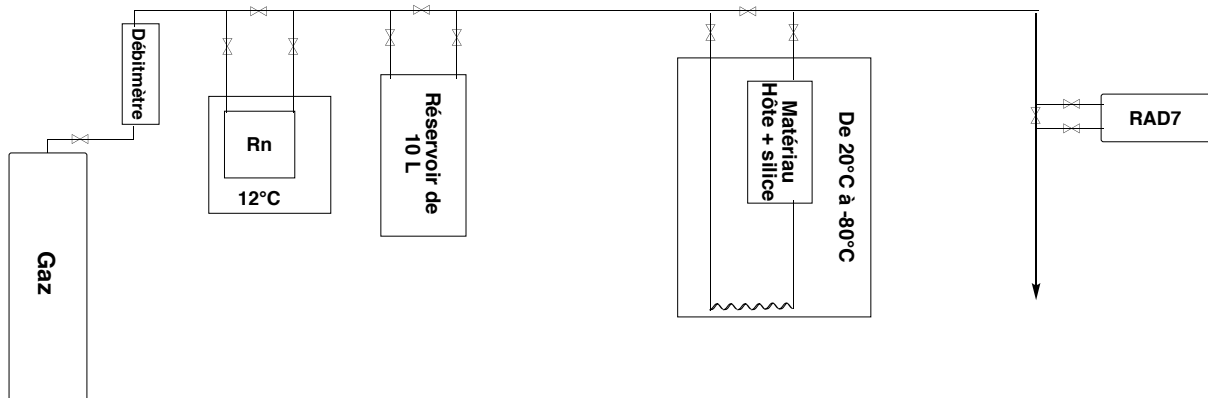


Figure 69 Préparation d'un matériau : physisorption de l'hôte sur la silice mésoporeuse

Les matériaux sont préparés par dissolution de l'hôte dans du chloroforme, puis la silice est rajoutée et le mélange est agité toute la nuit à température ambiante. Le solvant est évaporé sous pression réduite pour donner la poudre (Hôte/silice mésoporeuse) (**Figure 69**).

3. Matériel et méthode



Gaz : Hélium, Azote

Flux : 10 L / h

Concentration en Rn : ~ 900 Bq / m³

Température du matériau : de + 20 à – 50 °C

Pression : 1 bar

Figure 70 Ensemble des dispositifs pour les tests de capture du radon par les matériaux

Pour connaître l'efficacité des matériaux testés, le CPPM a monté tout un système afin que le radon passe dans l'échantillon matériau hôte/silice (**Figure 70**). Le gaz vecteur est composé de N₂, He. Ce gaz passe dans la source de radon (pierre de granite), puis dans le réservoir. Le réservoir sert de tampon pour homogénéiser la pression, la concentration et la température. Par la suite le mélange gaz vecteur/radon passe dans un congélateur contenant le matériau réglé à une température souhaité, puis le mélange gazeux circule dans le matériau. L'appareille RAD7 est un détecteur de radon capable de distinguer les niveaux de radon en becquerel par mètre cube de gaz (Bq/m³). Lorsque cet appareil affiche une valeur constante (*Activité du gaz*), le matériau est saturé en radon. Il est alors analysé par spectroscopie gamma, où l'on peut en déduire l'*Activité du matériau* en becquerel par kg du matériau (Bq/kg). Le rapport de ces deux activités nous donne alors la valeur de « K » qui est le facteur de radonisation en mètre cube par kg de matériaux (m³/kg).

$$K \left(\frac{\text{m}^3}{\text{kg}} \right) = \frac{\text{Activité du matériau} \left(\frac{\text{Bq}}{\text{kg}} \right)}{\text{Activité du gaz} \left(\frac{\text{Bq}}{\text{m}^3} \right)}$$

Aujourd'hui, trois molécules hôtes ont été testé, le cryptophane A **5a**, E **5b** et le cucurbit-6-uril, chaque molécule est testée dans deux silices mésoporeuses différentes (MCM-41 et SBA-15).

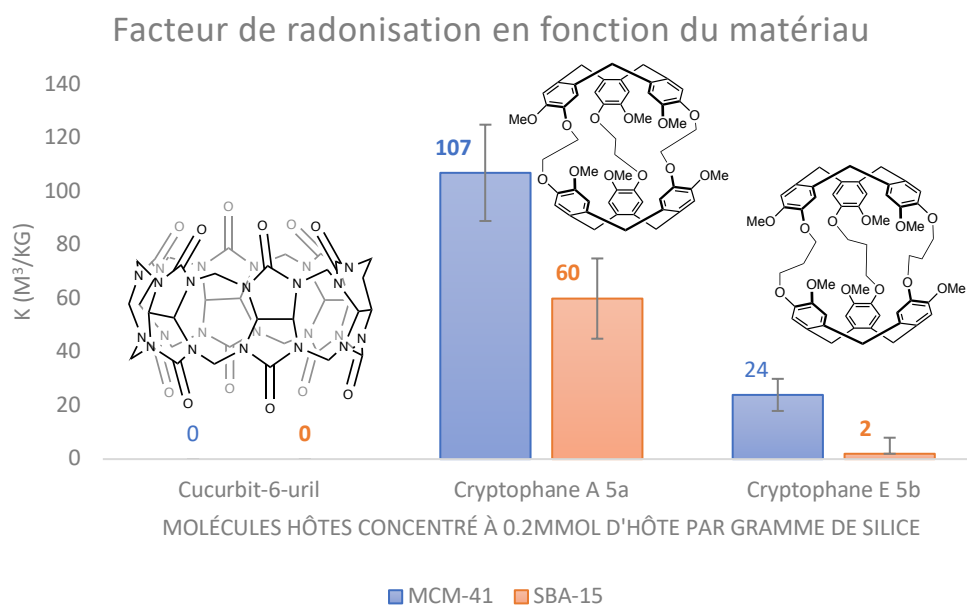


Figure 71 Capacité d'absorption du radon selon les matériaux

Les résultats nous montrent une meilleure encapsulation du radon par la silice mésoporeuse type MCM-41 que la silice SBA-15 (**Figure 71**). Une explication serait que le radon doit parcourir plus de distance à concentration égale (en mmol d'hôte par gramme de silice) dans une silice de type MCM-41 (> 850 m²/g) que dans une silice type SBA-15 (> 550 m²/g). De plus le cryptophane A **5a** donne une plus grande valeur pour K (107 m³/kg ± 18) que le cryptophane E **5b** (24 m³/kg ± 6) et que le cucurbit-6-uril (0 m³/kg). On peut alors supposer que les valeurs des constantes associations en solution sont transposables pour la phase gazeuse (cryptophane A **5a** : $K_a = 3\,900\text{ M}^{-1}$, 278 K (CDCl₃)^{4,5} ; cryptophane E **5b** $K_a = 1\,000\text{ M}^{-1}$, 293K (CDCl₃)⁶ et cucurbit-6-uril $K_a = 200\text{ M}^{-1}$, 293 K (CDCl₃)⁷).

4. Conclusion et perspectives

Nous obtenons de meilleurs résultats avec la silice mésoporeuse type MCM-41 que la silice mésoporeuse de type SBA-15 certainement lié à la surface spécifique plus grande de la silice MCM-41. Nous pouvons supposer que les silices n'encapsulent pas le radon car le matériau composé de curcubit-6-uril à une valeur de $K = 0 \text{ m}^3/\text{kg}$, des expériences futures par l'utilisation des silices seules comme matériaux devront confirmer cette hypothèse. Les analyses nous montrent que les matériaux composés de cryptophane A **5a** sont plus efficaces à l'encapsulation du radon que ceux composés de cryptophane E **5b**, ce qui va dans le même sens que l'encapsulation du xénon en solution.

De nouveaux matériaux composés de cryptophanes (1,1,1) **55** et de cryptophane A **5a** sous forme cristallin sont en cours d'analyse. Des premiers résultats pour le cryptophane A **5a** sous forme cristallin tendent à montrer qu'il n'y a pas d'encapsulation du radon alors que le matériau contenant cette cage **5a** physisorbé est capable de le complexer. Ceci montre l'intérêt d'isoler les sites de complexation en les physisorbants sur silice.

La synthèse du cryptophanes (1,1,1) **55** s'est faite par la substitution du brome par les alcoolates du CTV (-OH, -H) **8** dans un premier temps, puis par substitution du chlore en présence d'un second CTV (-OH, -H) **8** pour donner le cryptophane (1,1,1) **55** (Figure 72).

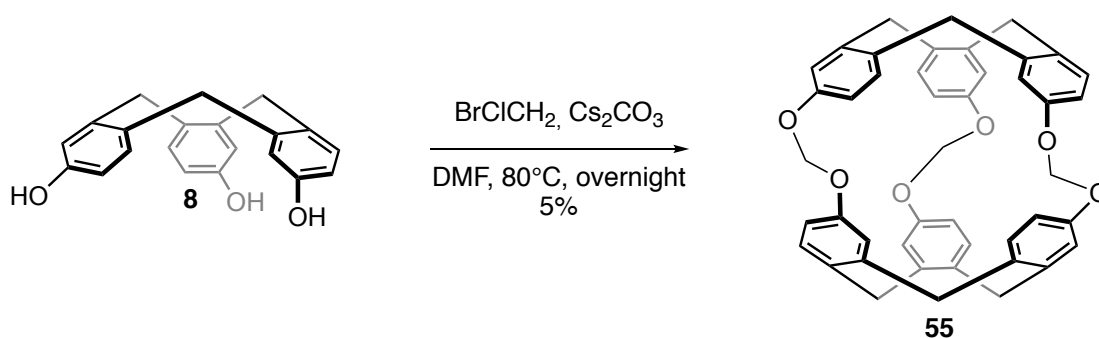


Figure 72 Synthèse du cryptophane (1,1,1) **55**

CHAPITRE III :

HEMICRYPTOPHANES DE BASSE SYMETRIE

(C_1)

SYNTHESES DE CTV ET D'HEMICRYPTOPHANE
DE SYMETRIE C_1 ET APPLICATIONS

I. INTRODUCTION

Dans le **chapitre I**, nous avons vu que les hémicryptophanes sont souvent des molécules de symétrie C_3 et chirales. Leur chiralité est induite par le CTV qui a une forme de bol. Généralement un hémicryptophane bloque la conformation de son CTV, il ne peut alors plus s'inverser (**Figure 73**).

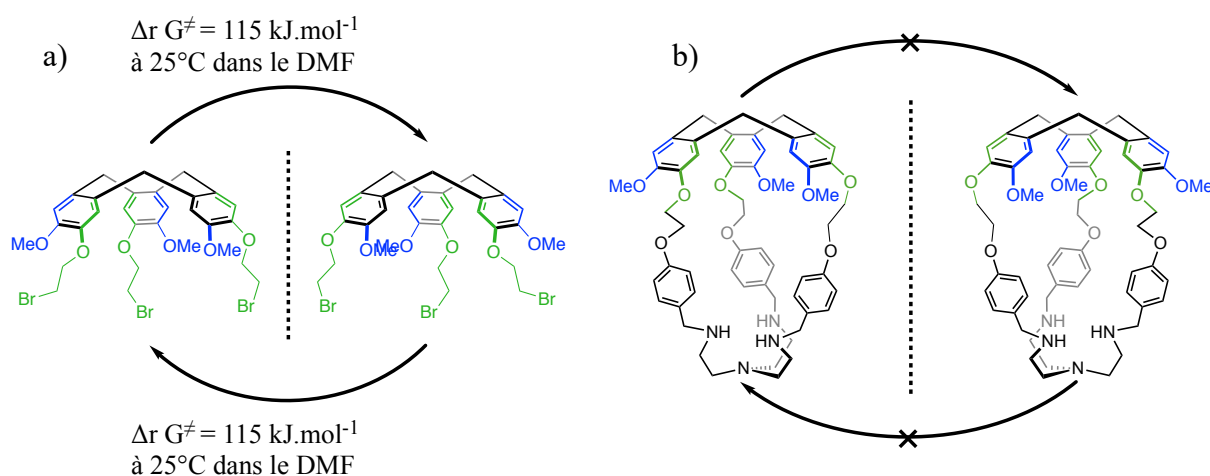


Figure 73 a) Mise en évidence de la chiralité du CTV b) impossibilité de l'inversion du CTV d'un hémicryptophane

A. SYNTHÈSE D'HEMICRYPTOPHANE

Dans cette partie nous allons voir les trois différentes voies de synthèse des hémicryptophanes.

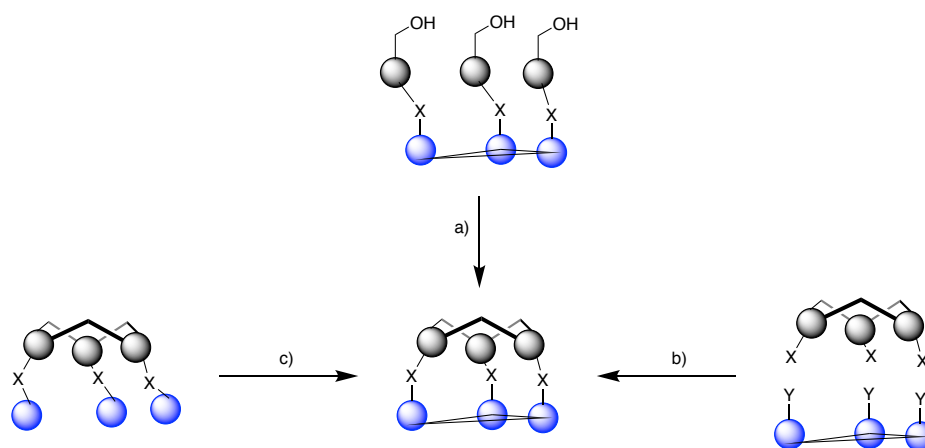


Figure 74 Différentes voies synthétiques pour obtenir un hémicryptophane

- « Template method » **Figure 74a**:

La « template method » consiste en une fermeture de l'hémicryptophane par une fermeture du CTV (**Figure 74a**). La réaction de triple alkylation de Friedel–Crafts se fait souvent avec de l'acide formique ou du trifluoromethanesulfonate de scandium(III) (Sc(OTf)₃).

- Fermeture par couplage (1 + 1) **Figure 74b** :

Cette réaction consiste à coupler le tripode (**Figure 74b** boules bleues) avec le CTV, elle s'effectue le plus souvent par des dilutions assez élevées ($\approx 10^{-3}$ mol/L).

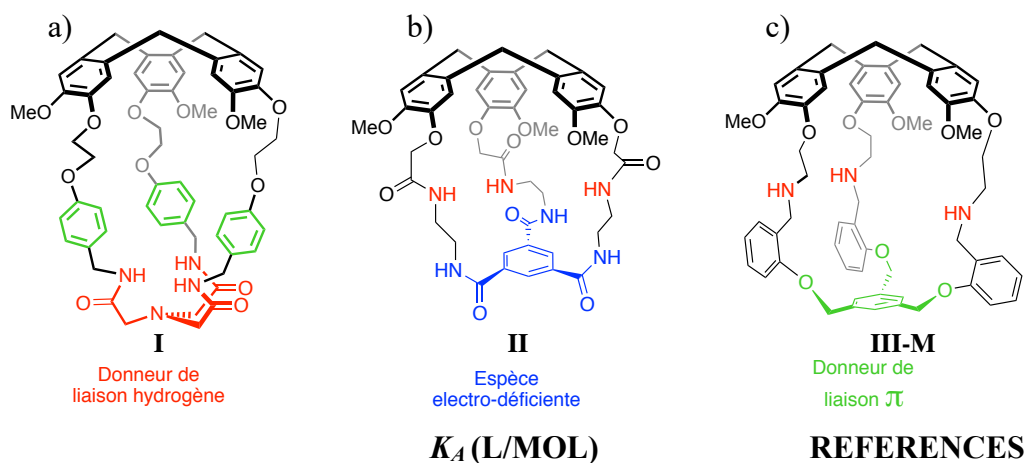
- Fermeture par réaction entre les linkers **Figure 74c** :

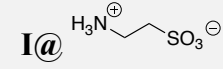
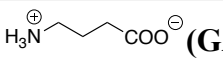
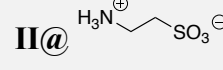
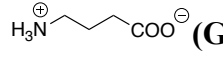
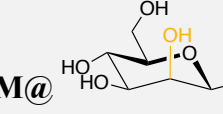
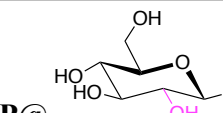
L'objectif est de fermer le CTV en hémicryptophane par réaction intramoléculaire, cette méthode est peu utilisée.

B. APPLICATIONS DES HEMICRYPTOPHANES ET PROPRIETES

1. La chimie « Hôte-Invité »

Une partie importante de la chimie des hémicryptophanes est la reconnaissance moléculaire. La structure de ces molécules cages résulte de la combinaison : (i) d'une part d'une unité CTV, rigide, généralement riche en électron et pré-organisé présentant une affinité pour les cations (notamment les ammoniums) et (ii) d'autre part des bras de jonction et du tripode (partie basse) plus flexibles et pouvant être modifiés afin de s'adapter aux mieux à son objectif d'encapsulation. Les bras de jonctions permettent d'agir sur la longueur de la cage, et sur la nature des liaisons non-covalentes qu'ils peuvent donner. Alors que le tripode permet de modifier la largeur de la cage, et la nature des liaisons non-covalentes impliquées dans la partie sud de la cage. Cela en fait une cage homo-ditopique ou hétéro-ditopique, lui permettant l'encapsulation d'espèces zwitterioniques tel que la taurine ou la GABA^{111,112} (**Figure 75 a** et **b**)), ainsi que la discrimination énantiométrique de sucres comme le β -mannose ou β -glucose par exemple (**Figure 75c**).¹¹⁰



| | | |
|--|---|-----|
| I@  (TAURINE) | 1.4×10^4 (a) | 111 |
| I@  (GABA) | 5.1×10^3 (a) | 111 |
| II@  (TAURINE) | $5.0 \pm 0.4 \times 10^5$ (b) | 112 |
| II@  (GABA) | $2.3 \pm 0.1 \times 10^5$ (b) | 112 |
| III-M@  (B-MANNOSE) | $9.93 \times 10^2 \pm 7.3\%$ (c) e.e. 96 : 4 | 110 |
| III-P@  (B-GLUCOSE) | $8.56 \times 10^2 \pm 7.8\%$ (c) e.e. 99 : 1 | 110 |

^A CD₃CN/D₂O (90:10), 500 MHz, 298 K ; ^B CD₃CN/D₂O (80:20), 500 MHz, 298 K ; ^C CDCl₃, 500 MHz, 298 K ;

Figure 75 Hémicryptophanes avec différentes parties basses et tableau de leurs différentes constantes associations avec les substrats

2. Les hémicryptophanes comme catalyseurs

La reconnaissance moléculaire n'est pas la seule application des hémicryptophanes, il est possible de s'en servir comme nano réacteur. L'objectif d'une catalyse par les hémicryptophanes est d'améliorer la stabilité du catalyseur et/ou son activité catalytique et/ou sa sélectivité et/ou d'apporter une chiralité au-dessus du catalyseur (**Figure 76**), afin d'avoir un transfert de chiralité entre le CTV et le substrat.

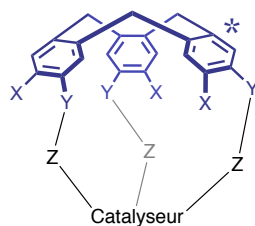


Figure 76 Catalyseur confiné dans un hémicryptophane

2.1. Métaux confinés au sein d'un hémicryptophane

Le premier complexe métallique complexé dans un hémicryptophane est utilisé pour l'oxydation de sulfoxydes en sulfones, on peut constater sur la **Figure 77** que l'oxyde de vanadium confiné fait la réaction plus rapidement que son modèle dépourvu de cavité. Le complexe hémicryptophane oxyde de vanadium est donc un meilleur catalyseur que le complexe libre.¹⁰⁹

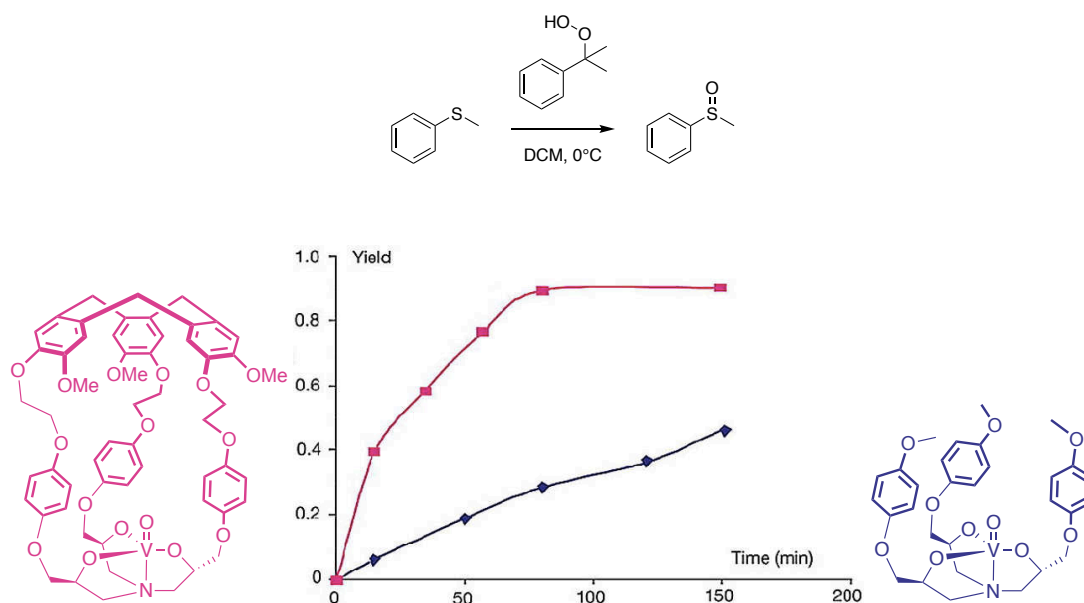


Figure 77 Comparaison des catalyseurs (confiné et non-confiné) pour la réaction d'oxydation de sulfoxydes

Il existe d'autres métaux complexés au sein d'hémicryptophane tel que :

- Zn (II) capable de faire la réaction d'hydrolyses des carbonates avec des vitesses de réaction plus élevée comparée au non confiné (**Figure 78**).¹⁷⁰
- Cu (II) capable d'oxyder le cyclohexane en alcool et cétone (**Figure 78**).¹¹⁵

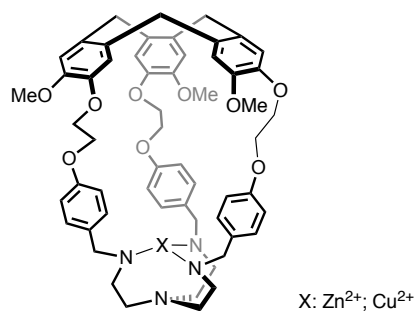


Figure 78 Zn et Cu confiné au sein d'un hémicryptophane, utilisé pour de la catalyse

Aujourd'hui, il n'y a pas de catalyseur métallique confiné au sein d'hémicryptophane capable de faire de la catalyse énantiosélective avec un excès énantiomérique non nul.

2.2. L'organo-catalyse : la base de Verkade confinée au sein d'un hémicryptophane

Une base de Verkade autrement appelé proazaphosphatane, est une base de Brønsted forte non ionique ($pK_a \approx 32$) (**Figure 79**). Sa première synthèse a été faite par l'équipe du Pr. J. G. Verkade en 1989.¹⁷¹

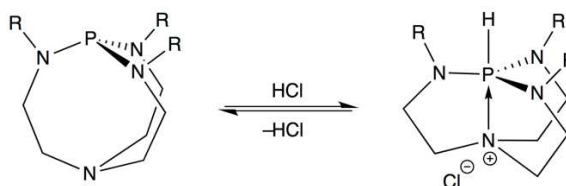
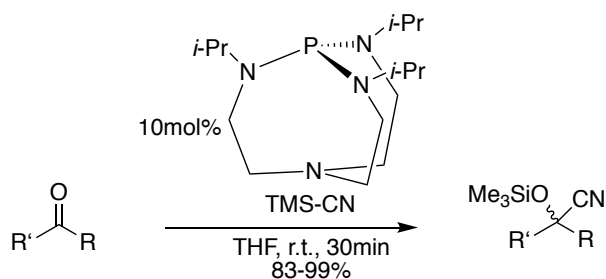


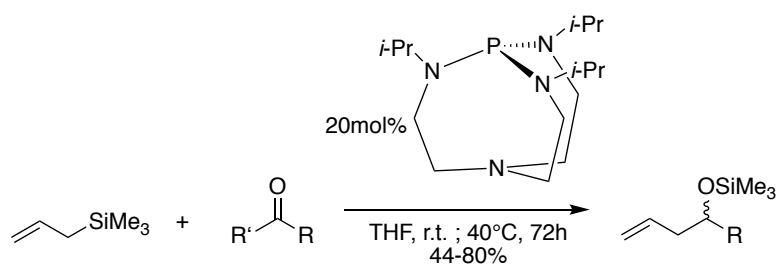
Figure 79 Superbase de Verkade

Cette base a été notamment utilisée pour les réactions des aldéhydes et cétones en :

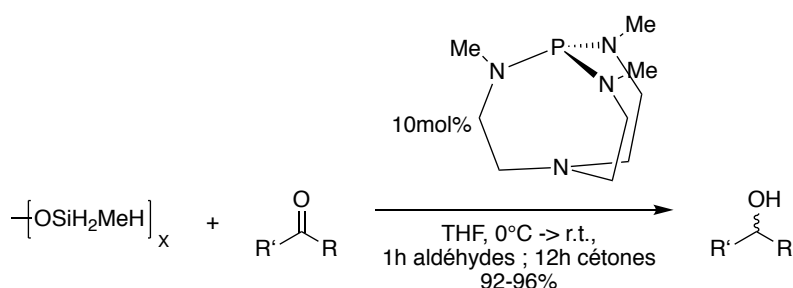
- Cyanosilylations :¹⁷²



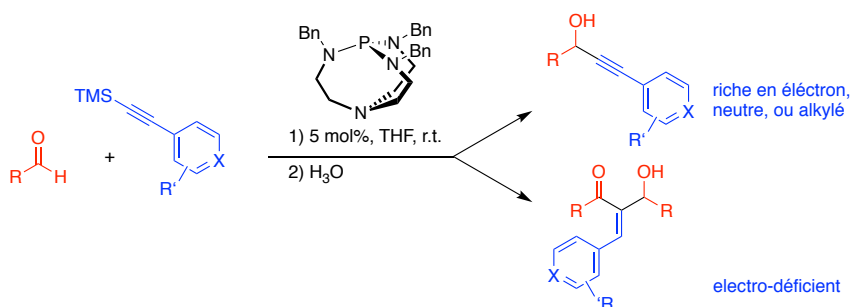
- Allylation :¹⁷³



- Réduction :¹⁷⁴



- Alkylation :¹⁷⁵



La première base de Verkade confinée au sein d'un hémicryptophane a été décrite en 2011, ce qui a permis la détermination du pK_a et les constantes de vitesse de protonation de la base et d'arrachement du proton sur l'acide conjugué.¹¹⁶ En 2014, l'utilisation de cette cage a permis de catalyser la réaction de Diels-Alder avec un excès diastéréoisomérique supérieur à celui obtenu avec la superbasse modèle (**Tableau 17**).

Tableau 17 Comparaison des deux catalyseurs (base de Verkade) confiné et non confiné ¹¹⁶

| <i>Catalyseur</i> | Rendement ^a | <i>de (endo : exo)^b</i> |
|-------------------|------------------------|------------------------------------|
| | 100% | 77 |
| | 99% | 43 |

^aRendement déterminé par RMN (2,4-dibromomesitylene a été utilisé comme référence); ^bdéterminé par RMN

Malgré une réaction diastéréosélective, la base de Verkade confinée dans un hémicryptophane ne permet pas l'obtention d'excès énantiomérique, l'existence de 3 fenêtres de tailles et de formes identiques pourrait en être la cause. Une désymétrisation de ce dernier pourrait donner des excès énantiomériques.

3. Spectre de dichroïsme circulaire électronique (ECD) : CTV et hémicryptophanes

3.1 Principe du dichroïsme circulaire électronique (ECD)

Le dichroïsme circulaire électronique (ECD) repose sur la capacité d'un échantillon possédant un chromophore (absorbant dans le domaine de U.V - Visible) chiral ou placé dans un environnement asymétrique, d'absorber différemment la lumière polarisée circulairement droite et la lumière polarisée circulairement gauche.

L'absorbance présente alors deux valeurs A_D et A_G :

$$\Delta A = A_G - A_D$$

Grâce à la loi de Beer-Lambert on peut l'exprimer comme :

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

Le dichroïsme circulaire est défini par $\Delta\epsilon$:

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

Cela permet de tracer le spectre de dichroïsme circulaire $\Delta\epsilon = f(\lambda)$ (**Figure 80**)

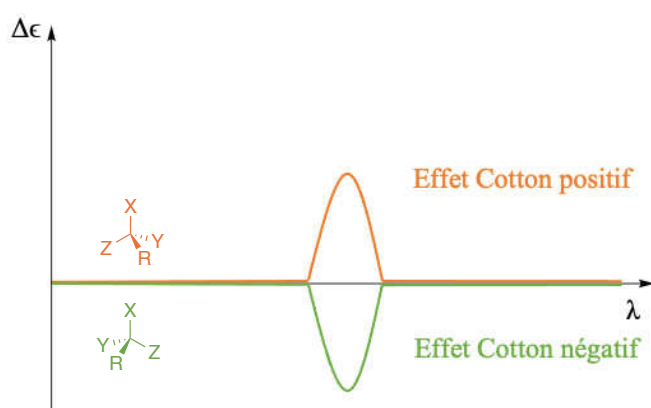


Figure 80 Représentation d'un spectre CD de deux molécules énantiomères

Cependant, il existe un phénomène qu'on appelle le couplage excitonique, ce phénomène se produit lorsqu'il y a plusieurs chromophores dont l'absorbance avoisine les mêmes longueurs d'ondes ($\pi-\pi^*$) et qu'ils sont proches dans l'espace formant un système chiral (par exemple les dérivés du BINOL).¹⁷⁶ Il est alors impossible d'exciter différemment ces chromophores, ils deviennent un exciton donnant lieu à un schéma caractéristique de dichroïsme circulaire qui est constitué de deux bandes CD intenses de signes opposés et d'aires comparables (**Figure 81**).⁹⁰

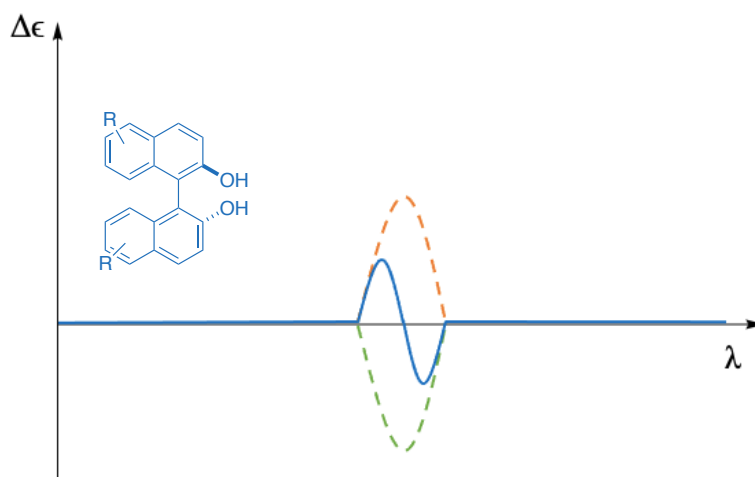


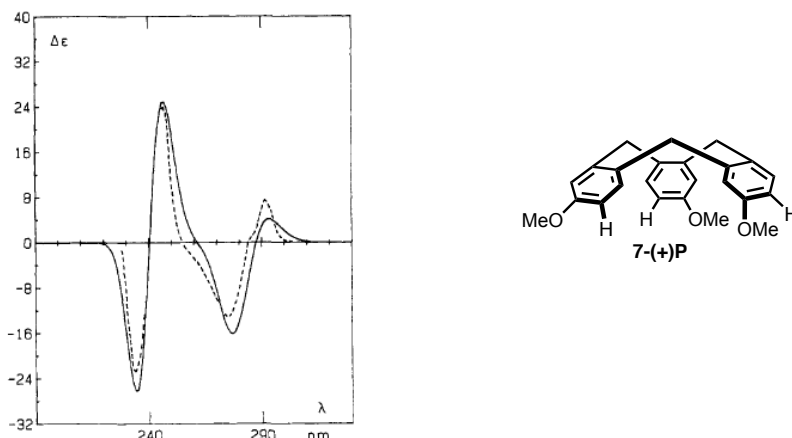
Figure 81 Représentation d'un spectre CD d'un couplage excitonique

3.2. Cas des CTV et des hémicryptophanes de symétrie C_3

Tout comme les BINOL, le CTV a un couplage excitonique, en effet, ces trois cycles aromatiques (chromophores) étant proche spatialement et formant un système chiral, on peut observer le dédoublement spécifique lié au phénomène.

En 1985 A. Collet et G. Gotarelli ont montré que la transition 1L_a à 240nm, permet de déterminer la configuration absolue du CTV-OMe **7** (le passage d'un $\Delta\epsilon$ du moins au plus indique que le composé est *P* à l'inverse il est *M* (**Figure 82a**).¹⁷⁷ De plus, cette transition est peu sensible aux substituants du CTV, ce qui permet d'étendre cette méthode à une grande partie des CTV et aux hémicryptophanes en général (**Figure 82b**).

a)



b)

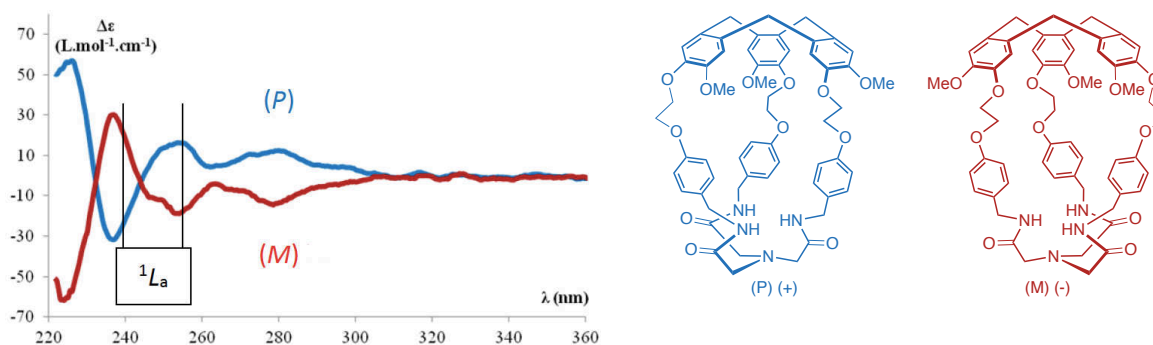


Figure 82 a) Spectre CD de l'énantiomère du CTV-7-(P) expérimental en pointillé, spectre théorique en trait continu^{16b)}
spectre CD expérimental des énantiomères *P* et *M* des hémicryptophanes¹⁷⁸

Toutefois, même si la transition 1L_a peut nous donner un bon indice sur la configuration absolue, des calculs de type TD-DFT simulant les spectres CD de chaque énantiomère, reste la

meilleure méthode pour la détermination des configurations absolues des CTV et des hémicryptophanes.

C. DESYMETRISATION DU CTV

La désymétrisation de macrocycle est courante en chimie supramoléculaire. Cela permet d'apporter une forme de chiralité à la molécule, définit comme « chiralité inhérente » (la forme plane de la molécule n'est pas chirale) en 1994 par Böhmer pour décrire les calixarènes de type AABC ou ABCD, devenant de symétrie C_1 .¹⁷⁹ Depuis cette dernière décennie, les chercheurs tentent de briser la symétrie des macrocycles souvent dans le but de mimer la nature qui est rarement symétrique (**Figure 83**).^{179–183}

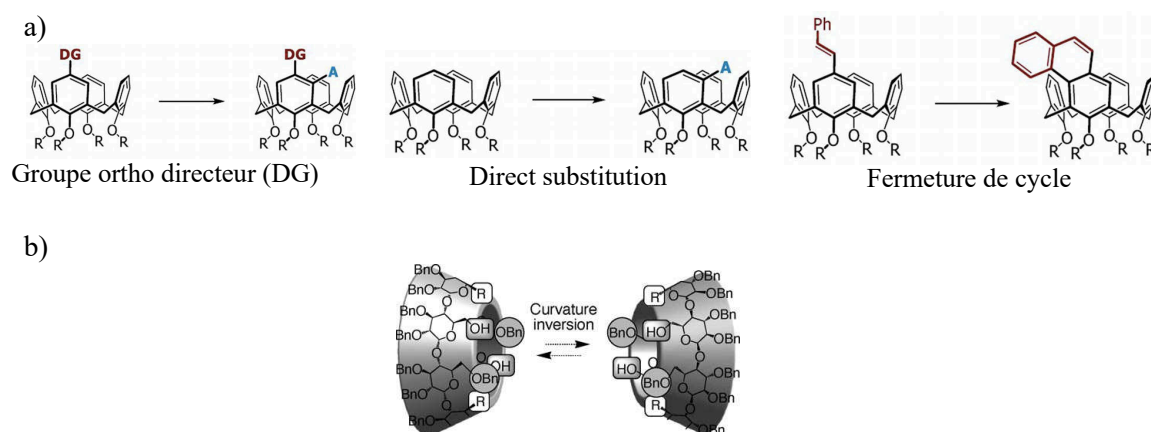


Figure 83 a) Différentes voies synthétiques pour désymétriser les calixarènes ¹⁸² b) exemple de cyclodextrine désymétrisée ¹⁸⁰

Les CTV n'en font pas exception, il y a plusieurs approches pour les désymétriser (**Figure 84**).

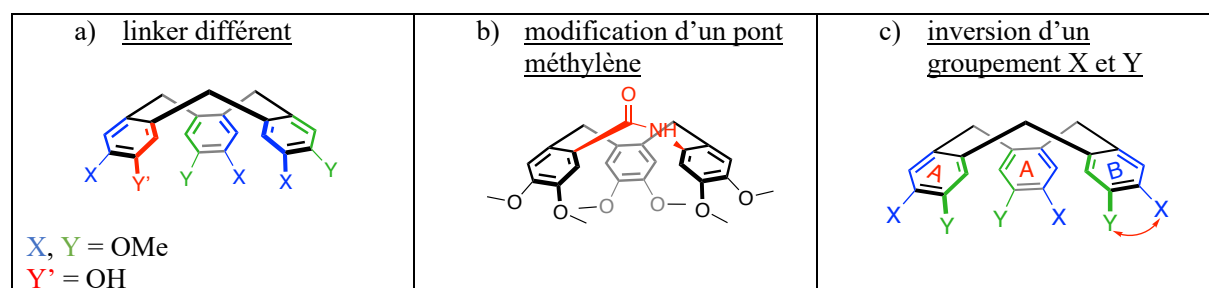


Figure 84 a) Désymétrisation par un linker différent¹⁸⁴ b) désymétrisation réalisé par le groupe du Pr. Daniel P. Becker ¹⁸⁵ c) désymétrisation par inversion de deux groupements (ici X et Y flèche rouge)¹⁸⁶

Pour la suite du manuscrit, on s'intéressera uniquement à la désymétrisation par inversion de groupement (**Figure 84c**).

1. Propriété d'un CTV- C_1 par inversion

Durant sa thèse dans l'équipe, le Dr. Augustin Long a décrit une méthode permettant l'inversion d'un des deux groupements X et Y sur un seul cycle aromatique du CTV le rendant ainsi de symétrie C_1 (**Figure 85**).¹⁸⁷

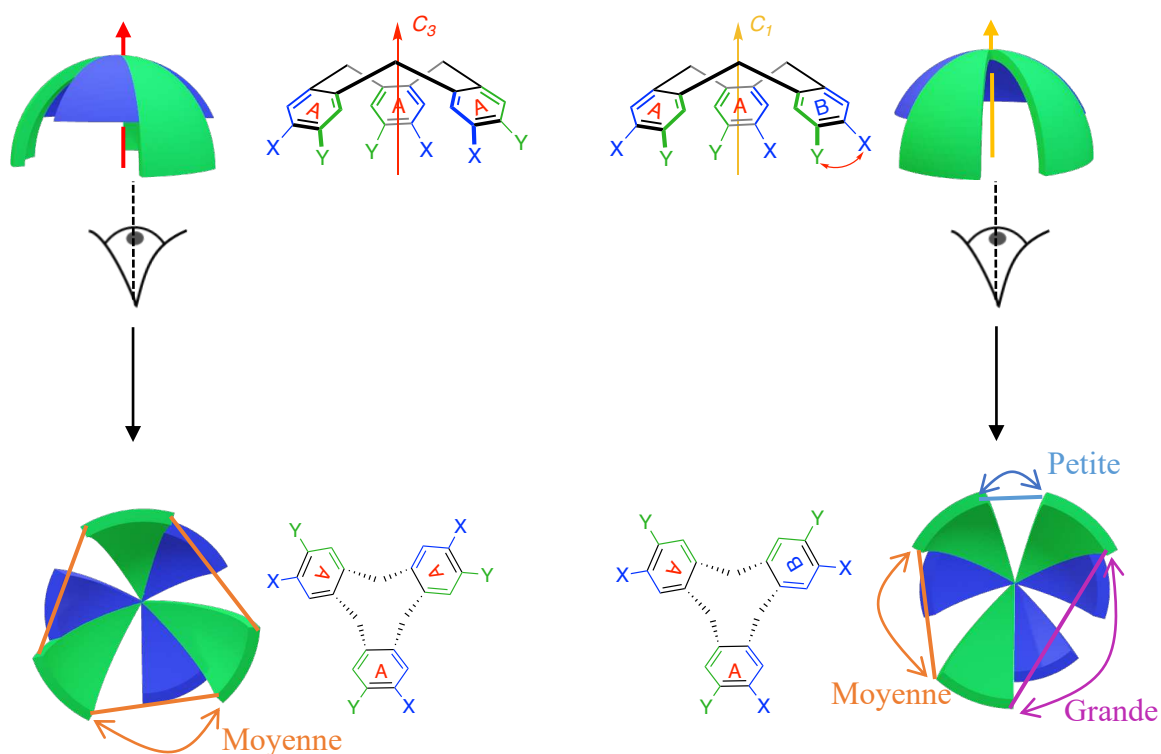


Figure 85 Inversion de groupement rendant le CTV de symétrie C_1 (avec Y plus grand que X)

Comme le montre la **Figure 85**, le CTV- C_1 a des ouvertures différentes (**petite**, **moyenne** et **grande**). Une structure cristalline par diffraction de rayon X permet de déterminer la distance entre chaque linker d'un CTV- C_1 et ainsi de se rendre compte des trois différentes tailles d'ouvertures (**Figure 86**).¹⁸⁶

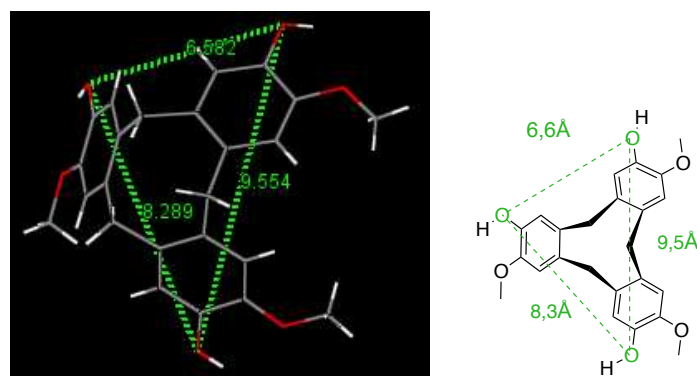


Figure 86 Structure cristalline aux rayons X d'un CTV- C_1 ¹⁸⁶

2. Synthèse d'un CTV- C_1 par inversion

La synthèse de CTV- C_1 se fait comme les CTV- C_3 , c'est une triple alkylation de Friedel-Crafts à l'exception que la synthèse commence par le mélange de deux régioisomères dérivés de l'alcool vanillique possédant au moins deux groupements électro-donneurs (**Figure 87**).

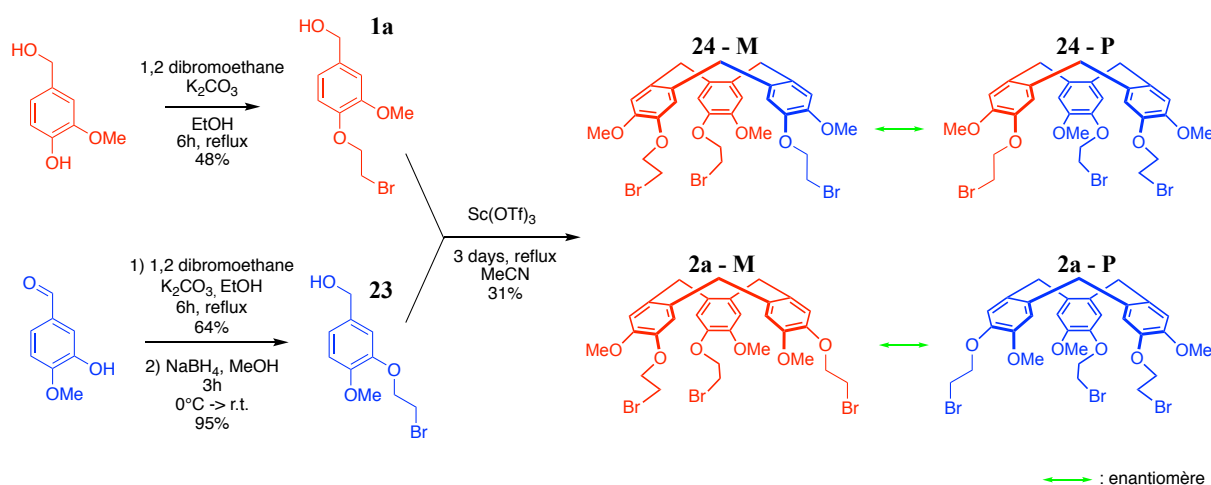


Figure 87 Synthèse de CTV- C_1 24

Un modèle statistique a permis de déterminer le ratio entre les régioisomères **1a** et **23** conduisant à la proportion maximale de CTV de symétrie C_1 . En partant de l'hypothèse, que ces deux molécules ont la même réactivité, que la réaction de fermeture des CTV soit sous contrôle cinétique, et qu'au vu du grand nombre de molécules on peut considérer que chaque réaction de Friedel-Crafts est indépendante de la précédente. Dans ces conditions, nous pouvons modéliser cette réaction par une épreuve de Bernoulli.

Simplifions le problème, considérons deux boules, une rouge (qui représentera l'isomère **1a**) et une boule bleue (qui représentera l'isomère **23**). Considérons l'expérience suivante : dans une urne il y a une boule rouge et une boule bleue, nous allons tirer puis remettre au hasard une boule, on répète cette expérience trois fois (représentant les trois réactions de Friedel–Crafts). La probabilité de tirer une boule rouge est directement lié au ratio entre **1a** et **23** que l'on appellera x , alors la probabilité de tirer une boule bleue est de $1 - x$. On regroupe ensuite toutes les possibilités dans un arbre pondéré (**Figure 88**).

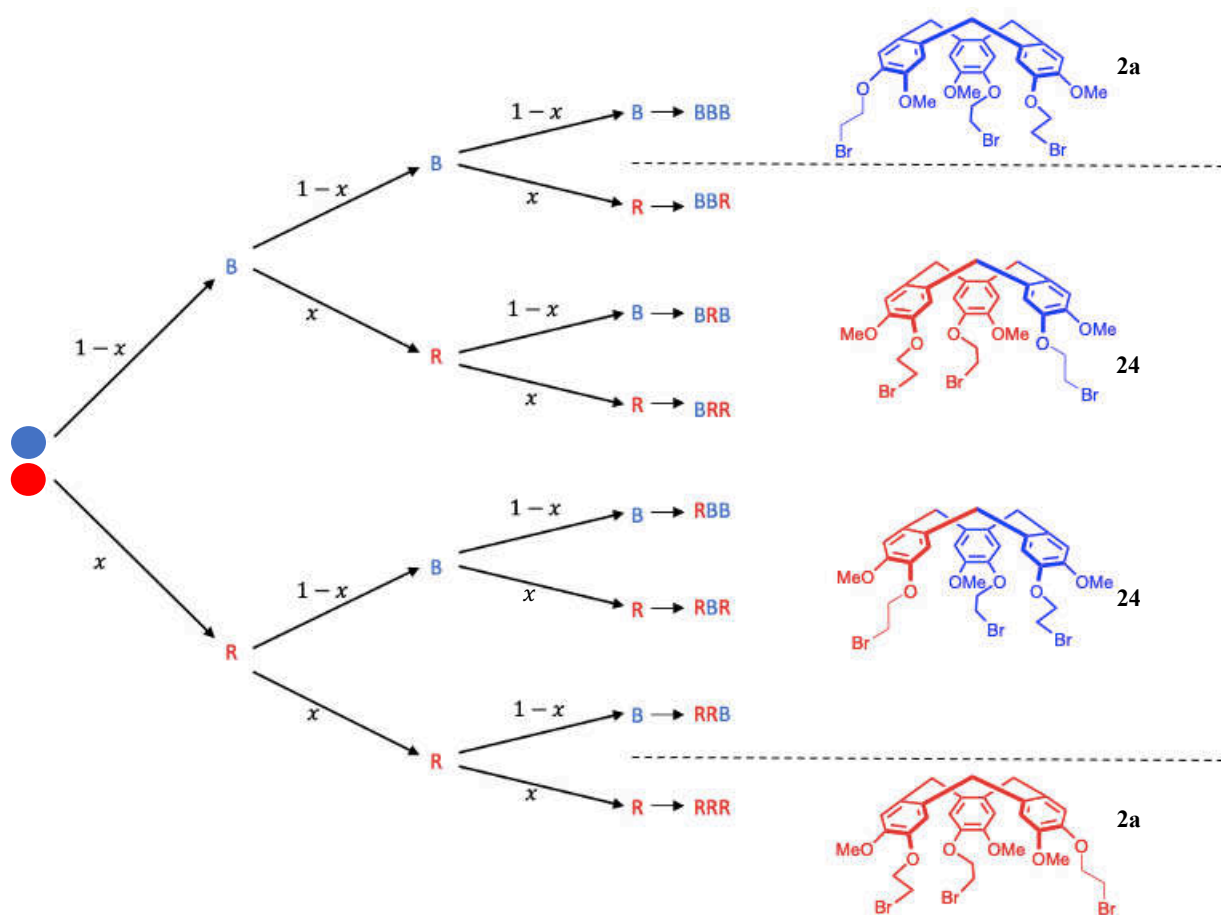


Figure 88 Arbre pondéré pour l'obtention du CTV- C_1 **24** et - C_3 **2a**

Pour connaître le meilleur ratio (celui qui nous donnera le plus de CTV- C_1 **24**), il faut répondre à la question suivante : quelle est la probabilité d'obtenir deux boules de couleurs différentes lors de trois tirages consécutifs avec remise (on appellera cette probabilité P_{24}) ?

La réponse à cette question est :

$$P_{24} = P(\text{BBR}) + P(\text{BRB}) + P(\text{RBB}) + P(\text{BRR}) + P(\text{RBR}) + P(\text{RRB})$$

$$P_{24} = 3 P(\text{BBR}) + 3 P(\text{BRR})$$

$$P_{24} = 3 [(1 - x) (1 - x) x] + 3 [(1 - x) x^2]$$

$$P_{24} = -3x^2 + 3x$$

Ce polynôme du second degré ($a x^2 + b x + c$; avec : a, b et c constant) admet un maximum ($a < 0$) pour $x = -\frac{b}{2a} = 0,5$.

En remplaçant x par 0,5 on obtient 75% CTV- C_1 **24**

Le modèle nous prédit alors qu'il est possible d'obtenir au maximum 75% CTV- C_1 en partant d'un ratio 1 : 1 des molécules **23** et **1a**. Le CTV- C_1 **24** étant dissymétrique, il est possible de calculer le ratio entre CTV- C_1 **24** et CTV- C_3 **2a** par RMN ^1H , en utilisant différent ratio de **23** et **1a** le Dr. Augustin Long a pu vérifier que le modèle (P_{24}) s'accordent avec l'expérience.¹⁸⁶

D. OBJECTIF DU PROJET

L'objectif du projet est d'utiliser les CTV- C_1 par inversion de groupements, afin de synthétiser des cages hémicryptophane- C_1 (**Figure 89a**). Ces cages présenteront des tailles de fenêtres (distance entre deux linkers) différentes (**Figure 89b**), pouvant mener à des reconnaissances d'énantiomères, ou/et de la catalyse énantiosélective.

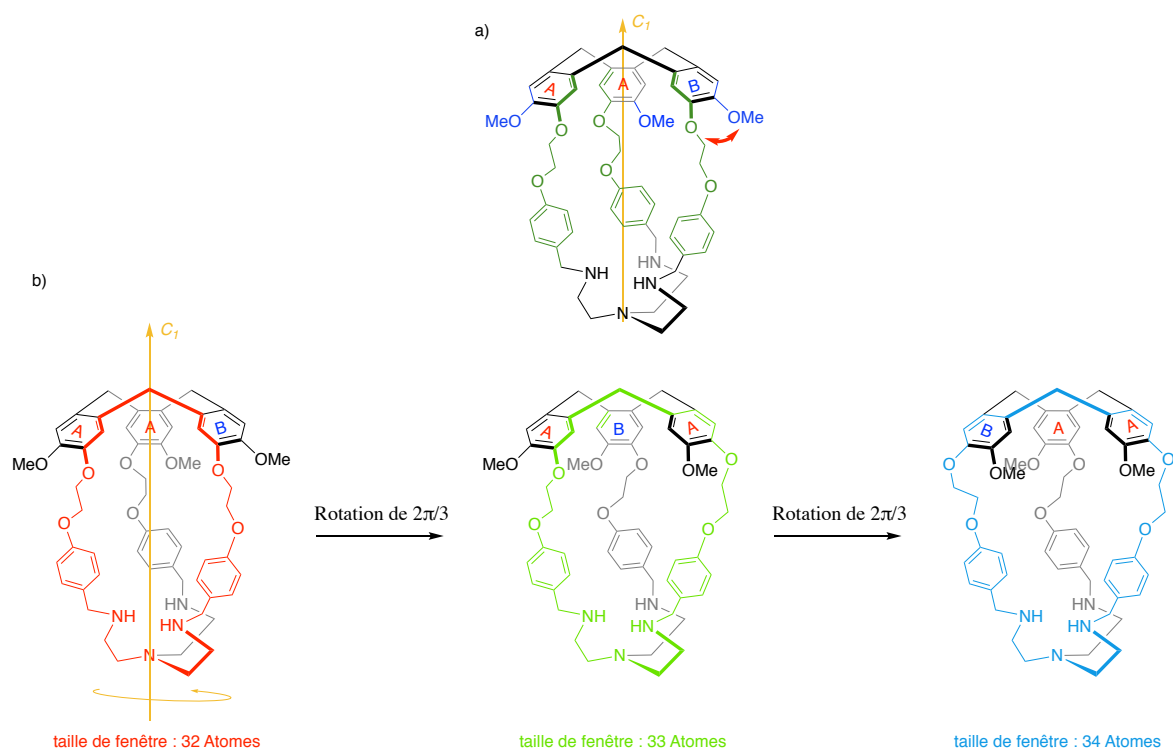


Figure 89 a) Exemple d'hémicryptophane- C_1 par inversion de groupement sur le CTV b) les différentes fenêtres ou tailles de macrocycles qui composent l'hémicryptophane- C_1

II. HEMICRYPTOPHANES DE SYMETRIE C_1 ET APPLICATION

A. HEMICRYPTOPHANE- C_1 TRIS(2-AMINOETHYL)AMINE

1. Fermeture de l'hémicryptophane- C_1 par couplage (1+1)

1.1. Contrôle thermodynamique

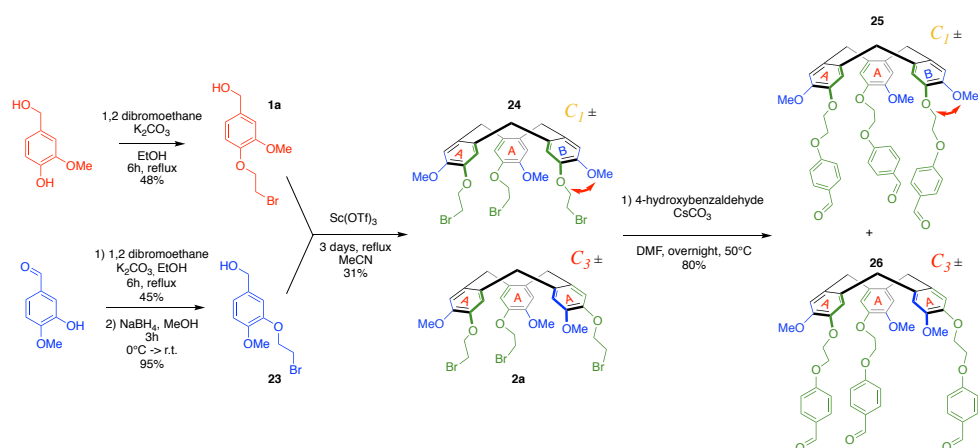
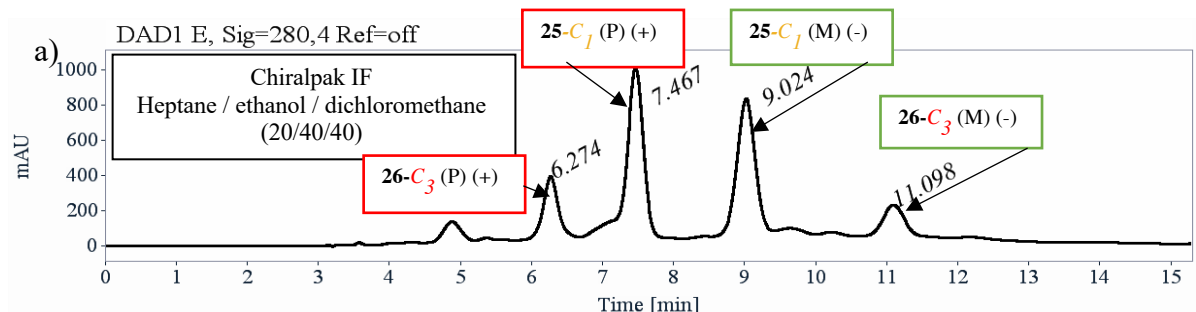


Figure 90 Synthèse du CTV- C_1 25 et - C_3 26

Le précurseur **23** est obtenu en deux étapes, la première étape est la substitution d'un brome du 1,2 dibromoéthane par l'alcoolate de la vanilline, puis la réduction de l'aldéhyde en alcool. Par la suite, une triple alkylation de Friedel-Crafts avec un ratio de 1 : 1 de **1a** et **23** permet d'obtenir le mélange des CTV- C_1 **24** et - C_3 **2a** (75 : 25) avec un rendement de 31%. La substitution des bromes est faite par l'alcoolate du 4-hydroxybenzaldéhyde pour donner les CTV- C_1 **25** et - C_3 **26** (**Figure 90**) avec un rendement de 80%.

La plateforme de chromatographie chirale a pu séparer les régioisomères CTV- C_3 **26** et CTV- C_1 **25**, ainsi que les énantiomères de ces deux espèces, de plus ils ont fait les spectre CD des quatre CTV (CTV- C_3 **26** (+) ; CTV- C_3 **26** (-) ; CTV- C_1 **25** (+) et CTV- C_1 **25** (-)).



Signal: DAD1 E, Sig=280,4 Ref=off

| RT [min] | Area | Area% | Capacity Factor | Enantioselectivity | Resolution (USP) |
|----------|-------|--------|-----------------|--------------------|------------------|
| 6.27 | 5574 | 12.51 | 1.13 | | |
| 7.47 | 17268 | 38.77 | 1.53 | 1.36 | 3.04 |
| 9.02 | 17400 | 39.06 | 2.06 | 1.34 | 3.51 |
| 11.10 | 4298 | 9.65 | 2.76 | 1.34 | 3.92 |
| Sum | 44540 | 100.00 | | | |

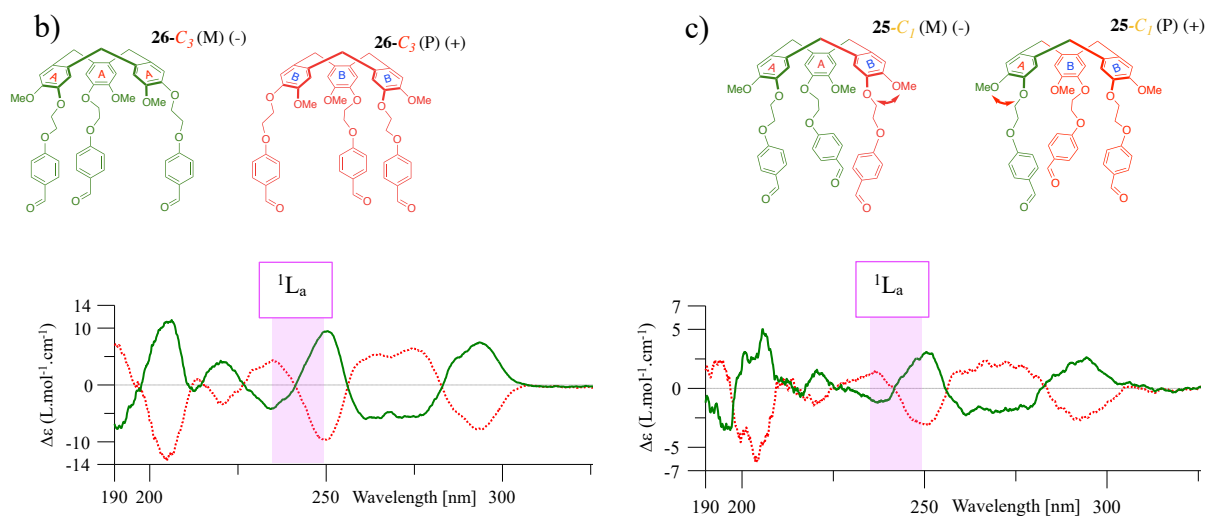


Figure 91 a) Chromatogrammes des mélanges racémiques des CTV- C_3 **26** et CTV- C_1 **25** obtenus par HPLC chirale, b) spectres CD CTV- C_3 **26**, c) CTV- C_1 **25**

Les chromatogrammes des mélanges racémiques des CTV- C_3 **26** et CTV- C_1 **25** obtenus par HPLC chirale permettent de nous confirmer le ratio entre CTV- C_3 **26** (22%) et le CTV- C_1 **25** (78%).

Les spectres CD des CTV- C_1 **25** et CTV- C_3 **26** (**Figure 91**) montrent les mêmes changements de signes aux mêmes longueurs d'ondes. Nous pouvons observer une diminution d'un facteur trois pour les coefficients d'extinctions molaires ($\Delta\epsilon$) des énantiomères du CTV- C_1 **25** (**Figure 91a**) par rapport à son homologue de symétrie C_3 **26** (**Figure 91b**). Cela s'explique par le fait qu'il y a un plan de chiralité différent dans les CTV- C_1 , les composants de ce plan du CTV interagissent à l'opposé des deux autres, diminuant ainsi l'intensité du $\Delta\epsilon$ par trois (**Figure 92**).



Figure 92 Plans de chiralité d'un CTV- C_1

Les spectres RMN perdent aussi en intensité, notamment sur les spectres ^1H et ^{13}C . Un CTV- C_1 voit tous ces protons relaxer différemment. Malgré le fait qu'ils ne sont pas équivalents, ils restent cependant magnétiquement et chimiquement très proches en RMN (^1H ou ^{13}C). La conséquence est la superposition des signaux, ce qui efface les figures de couplage et réduit d'un facteur trois l'intensité des signaux (**Figure 93**). Par exemple, les doublets caractéristiques des ponts méthyléniques se présentent comme trois doublets superposés, donnant un multiplet (**Figure 93** ★).

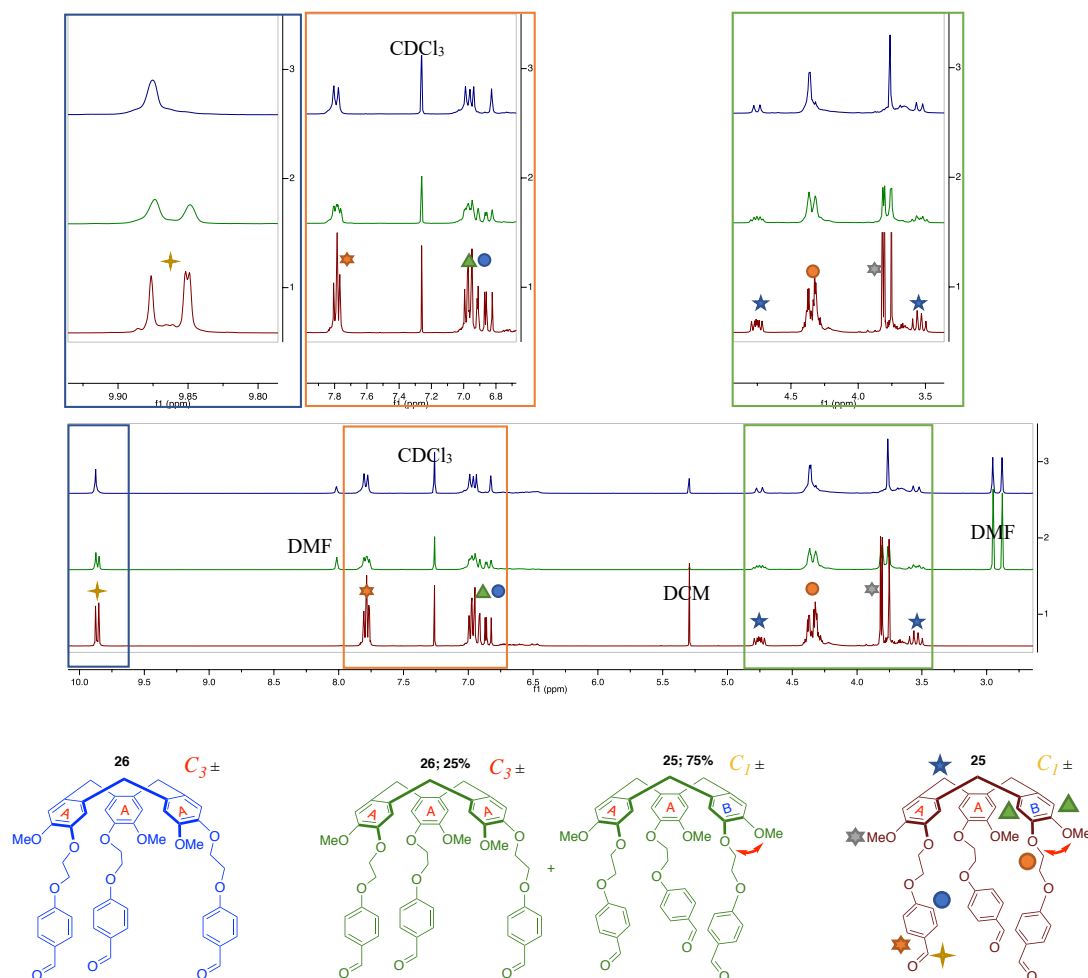


Figure 93 RMN ^1H (CDCl_3 , 298 K) des différents CTV **25**- C_3 (spectre bleu); CTV **25**- C_3 + **26**- C_1 (spectre vert); CTV **26**- C_1 (spectre rouge)

Malheureusement la synthèse de l'hémicryptophane- C_1 **27** par couplage (1+1) par amination réductrice entre le CTV- C_1 **25** et le tris(2-aminoéthyl)amine (tren) ne donne pas la cage- C_1 (**Figure 94**). Uniquement des polymères sont observés, il nous faut alors trouver une nouvelle voie de synthèse.

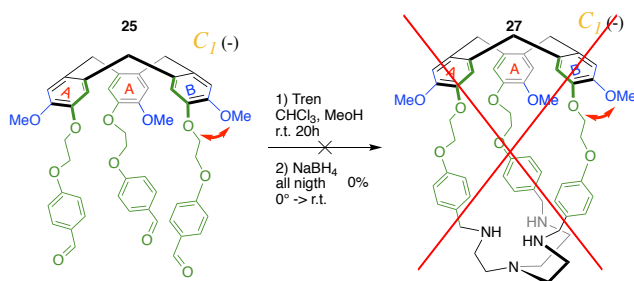


Figure 94 Synthèse de l'hémicryptophane- C_1 **27**

1.2. Contrôle cinétique

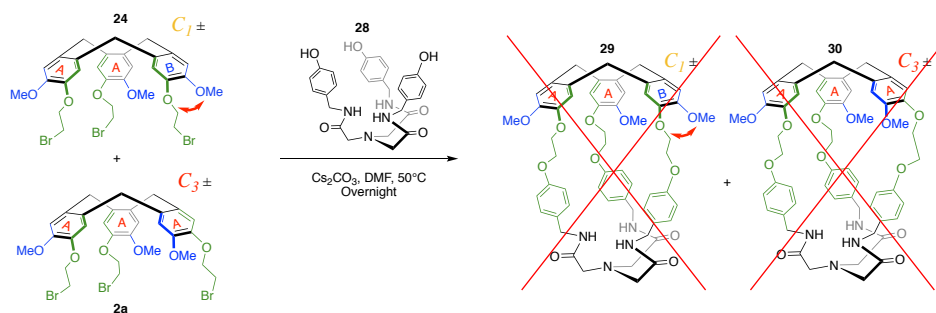


Figure 95 Synthèse des hémicyptophanes - C_1 29 - C_3 30

La fermeture sous contrôle thermodynamique de l'hémicyptophane- C_1 29 a donné uniquement des polymères. Nous avons essayé une fermeture sous contrôle cinétique par substitutions des bromes 24 et 2a par les phénolates du composé 28 (Figure 95). Le composé 28 est agité à 50°C avec le Cs_2CO_3 à 50°C pour former les alcoolates correspondants, puis les CTV-Br - C_1 24 et - C_3 2a sont ajoutés au mélange. La substitution des bromes par les alcoolates du tripode 28 à une concentration de $4 \cdot 10^{-3}$ M a donné uniquement des polymères, cependant cette seule condition a été testée. Il est possible de changer les conditions réactionnelles pour limiter la formation de polymère, par exemple diluer le système et/ou d'abaisser la température de 50°C à température ambiante.

2. Fermeture de l'hémicyptophane- C_1 par la « template method »

2.1. Synthèse du précurseur

Contrairement à la méthode par couplage, la « template method » présente l'avantage de pouvoir travailler dans un milieu plus dilué. En effet, étant une triple réaction intramoléculaire, ce paramètre influence significativement le rendement de la réaction. De plus, par cette voie synthétique la désymétrisation se fait lors de la première réaction par substitution des bromes du composé 31 par un alcoolate du composé 28 pour donner 32 (Figure 96). Il n'y a donc pas de mélange entre un composé de symétrie C_3 et C_1 . L'analyse par spectroscopie de masse et la RMN ^1H nous donnera alors de bons indices sur l'obtention des composés.

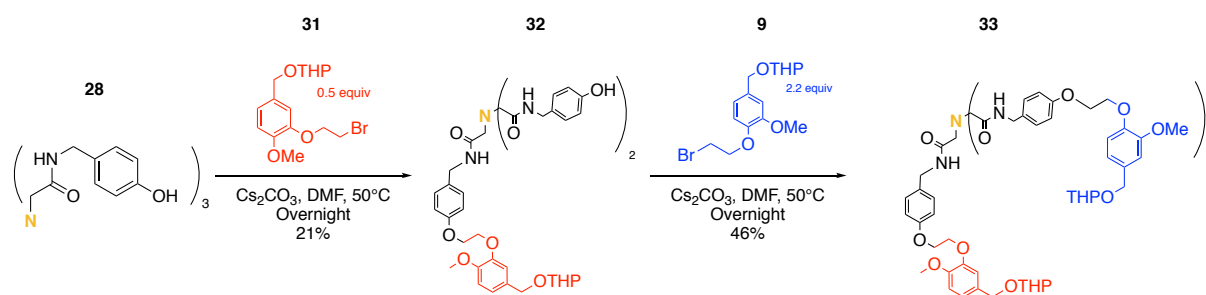


Figure 96 Synthèse des précurseurs de l'hémicryptophane- C_1 **29**

La substitution du brome du composé **31** par un alcoolate du composé **28** permet l'obtention de **32** (**Figure 96**), afin que seule la mono-substitution soit faite, nous partons de 0.5 équivalent de **31**. Le composé **32** a bien été détecté par la spectroscopie de masse (**Figure 97**), sa purification sur gel de silice est difficile. La molécule **32** ayant deux groupements phénol et trois groupements amides, sa polarité rend la purification peu évidente. Il est donc possible que l'on perde beaucoup de produit lors de cette étape, ce qui expliquerait le faible rendement (21%).

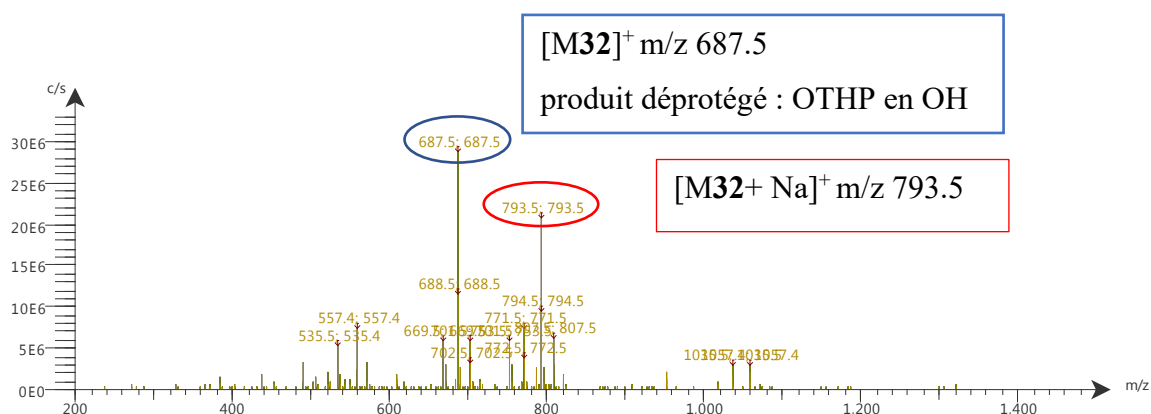


Figure 97 Spectre de masse en mode positif et fragmentation haute par le spectromètre Advion du composé **32**

L'obtention de la molécule **33** est faite par substitution des bromes du composé **9** par les alcoolates du composé **32**, donnant le précurseur de cyclisation **33** (**Figure 96**). Le composé **33** est lui aussi détecté par la masse (**Figure 98**), de plus la purification est plus simple, bien qu'elle reste difficile ce qui peut expliquer l'augmentation du rendement à 46% comparé à l'étape précédente. L'obtention de **33** va nous permettre de savoir si la « template method » peut donner l'hémicryptophane- C_1 **29** correspondant.

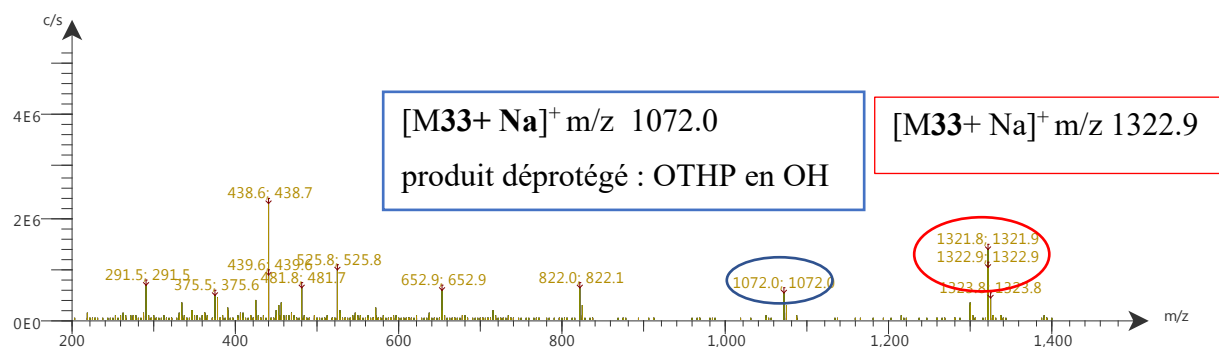


Figure 98 Spectre de masse en mode positif et fragmentation basse par le spectromètre Advion du composé **33**

2.2. Fermeture de l'hémicryptophane- C_1 **29**

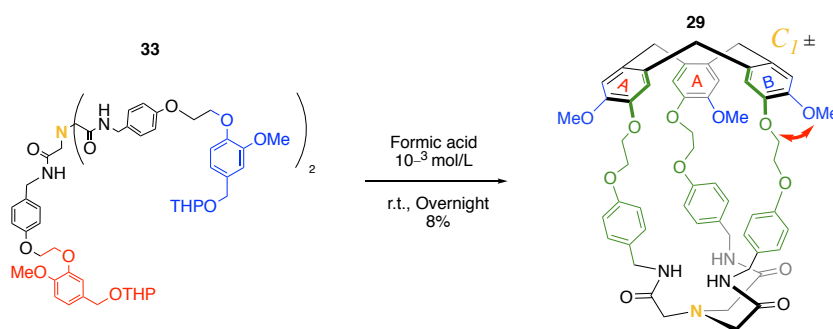


Figure 99 Synthèse de l'hémicryptophane- C_1 **29**

L'acide formique a permis la fermeture de l'hémicryptophane- C_1 **29** par triple réaction de Friedel-Crafts avec un rendement de 8% (Figure 99). La même synthèse donnant l'hémicryptophane- C_3 **30** a un rendement de 30%.¹⁸⁸ Cela montre une certaine difficulté à fermer la cage- C_1 **29**, une hypothèse serait un encombrement trop important entre les linkers, ce qui donnerait l'explication de la non fermeture avec l'amination réductrice par le tren. L'hémicryptophane- C_1 **29** est détecté par spectrométrie de masse en mode négatif (Figure 100).

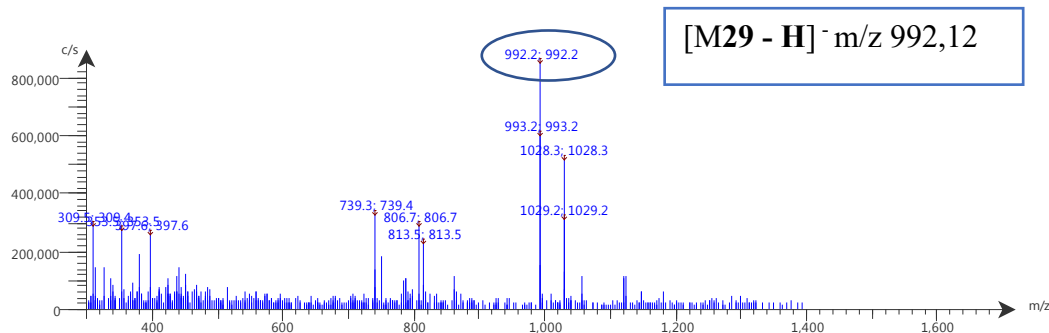


Figure 100 Masse en mode négatif et haute fragmentation par le spectromètre Advion de l'hémicryptophane- C_1 **29**

La plateforme de chromatographie chirale a pu séparer les deux énantiomères **29** (+) et **29** (-) et faire les spectres CD de ces composés.

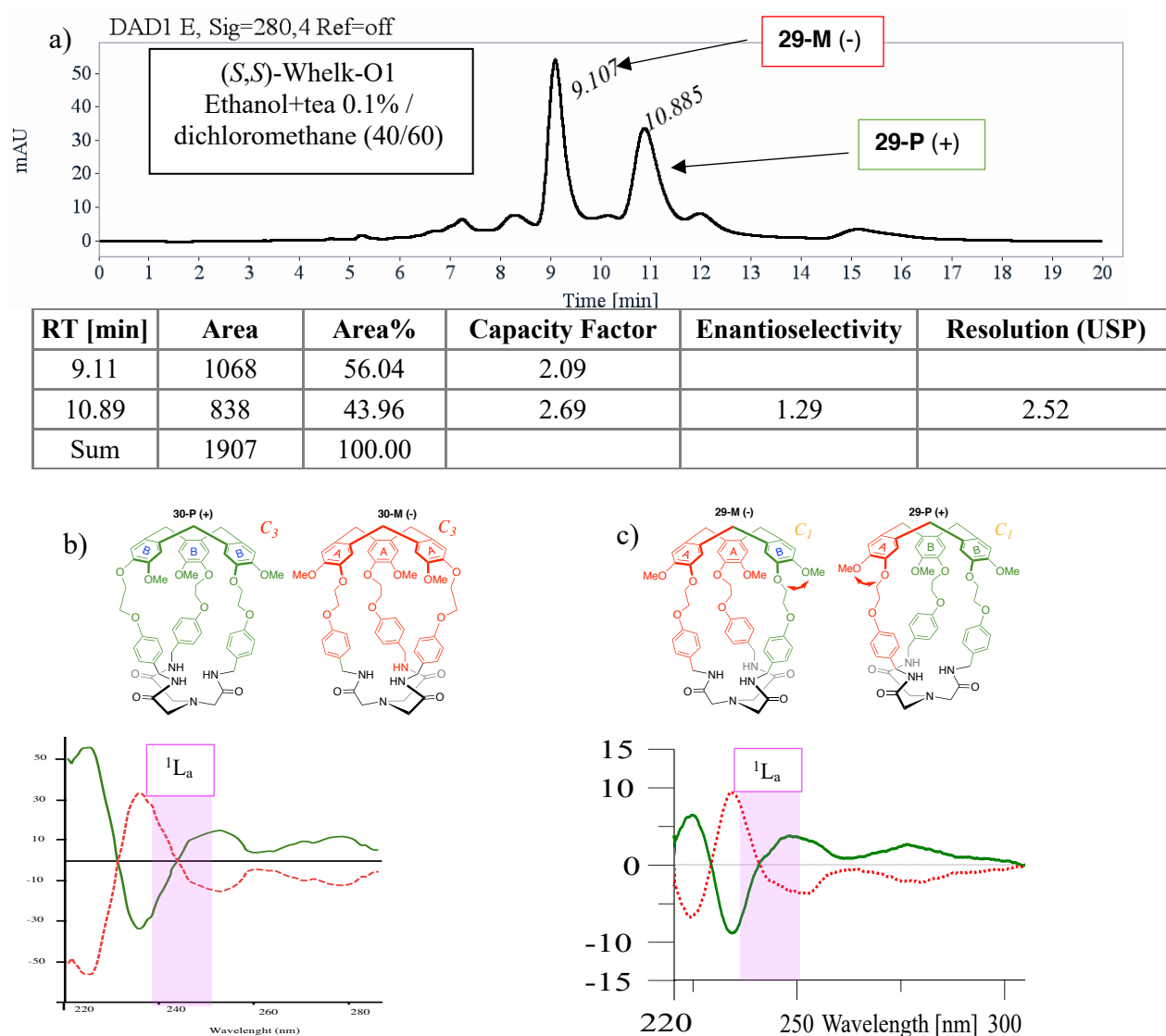


Figure 101 a) Chromatogramme du mélange racémique de l'hémicryptophane- C_1 **29** obtenu par HPLC chirale, spectre CD b) hémicryptophane- C_3 **30**,¹⁷⁸ c) hémicryptophane- C_1 **29**

Les spectres CD des hémicryptophanes- C_1 **29** et des hémicryptophanes- C_3 **30** (**Figure 101**) montrent les mêmes changements de signes aux mêmes longueurs d'ondes. Nous pouvons observer une diminution d'un facteur trois du $\Delta\epsilon$ (au niveau de la région 1L_a) des énantiomères de l'hémicryptophanes- C_1 **29** par rapport à son homologue de symétrie C_3 **30** (**Figure 101**). Comme nous l'avons vu plus haut pour les CTV- C_1 **25** et - C_3 **26**, cela s'explique par le fait qu'il y a un plan de chiralité différent. Une partie de cet hémicryptophane- C_1 **29** réagit à l'opposé des deux autres, diminuant ainsi l'intensité du $\Delta\epsilon$ par trois. Nous pouvons supposer le signe des énantiomères par la transition 1L_a (**Figure 101**), ainsi le premier élué serait l'hémicryptophane-

C_I **M** (-), le second élué serait l'hémicryptophane- C_I **P** (+). Cependant, en toute rigueur il faudrait simuler le spectre CD par TD-DFT d'un des énantiomères afin de lui assigner sa configuration.

2.3. Vers une nouvelle voie synthétique

En raison de la perte d'une grande quantité de produit lors des purifications, il peut être judicieux de trouver une nouvelle voie de synthèse pour la formation du précurseur **33**.

Nous proposons une nouvelle synthèse du précurseur **38** afin d'obtenir l'hémicryptophane- C_I **29** (**Figure 102**). Cette synthèse comporte deux étapes synthétiques supplémentaire, car il faut synthétiser les molécules **35** et **37**. Néanmoins l'acide 2,2',2''-nitriлотriacétique est insoluble dans les solvants chlorés, tel que le dichlorométhane ou le chloroforme, ce qui devrait simplifier la purification du composé **36** après l'amidation de l'acide 2,2',2''-nitriлотriacétique par **35**.

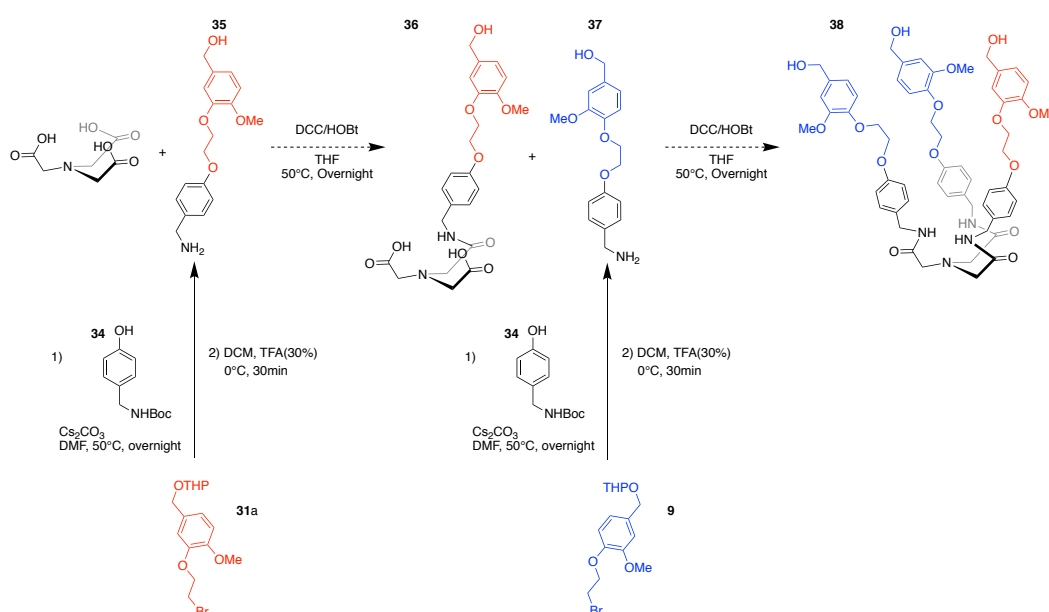


Figure 102 Nouvelle approche synthétique pour le précurseur **38** de l'hémicryptophane- C_I **29**

Dans le futur, la réduction des amides en amines permettra de former l'hémicryptophane tris(2-aminoéthyl)- C_I . Cette cage- C_I nous permettra d'obtenir par la suite la base de Verkade confiné au sein de l'hémicryptophane- C_I , ou de complexer des métaux tel que le cuivre ou le zinc (**Figure 103**). Ce qui nous permettra de les tester en catalyse énantiosélective.

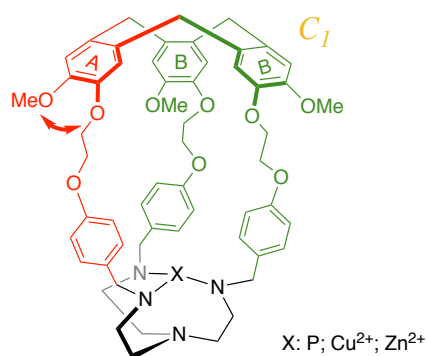
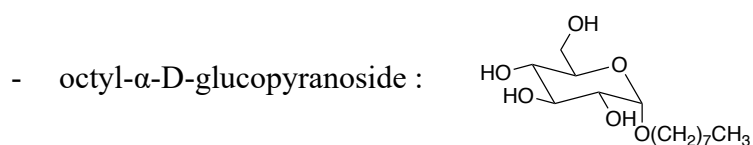


Figure 103 Objectif pour un travail futur

3. Application de l'hémicryptophane- C_1 29

3.1. Reconnaissance des sucres : octyl- β -D-glucopyranoside et l'octyl- α -D-glucopyranoside, titration par RMN 1H

Dans l'introduction de ce chapitre nous avons vu que l'hémicryptophane- C_3 30 est capable de faire de la reconnaissance énantiosélective avec les sucres tel que l'octyl- β -D-glucopyranoside et l'octyl- α -D-glucopyranoside.¹¹³ Nous avons alors voulu comparer ces résultats avec l'hémicryptophane- C_1 29.



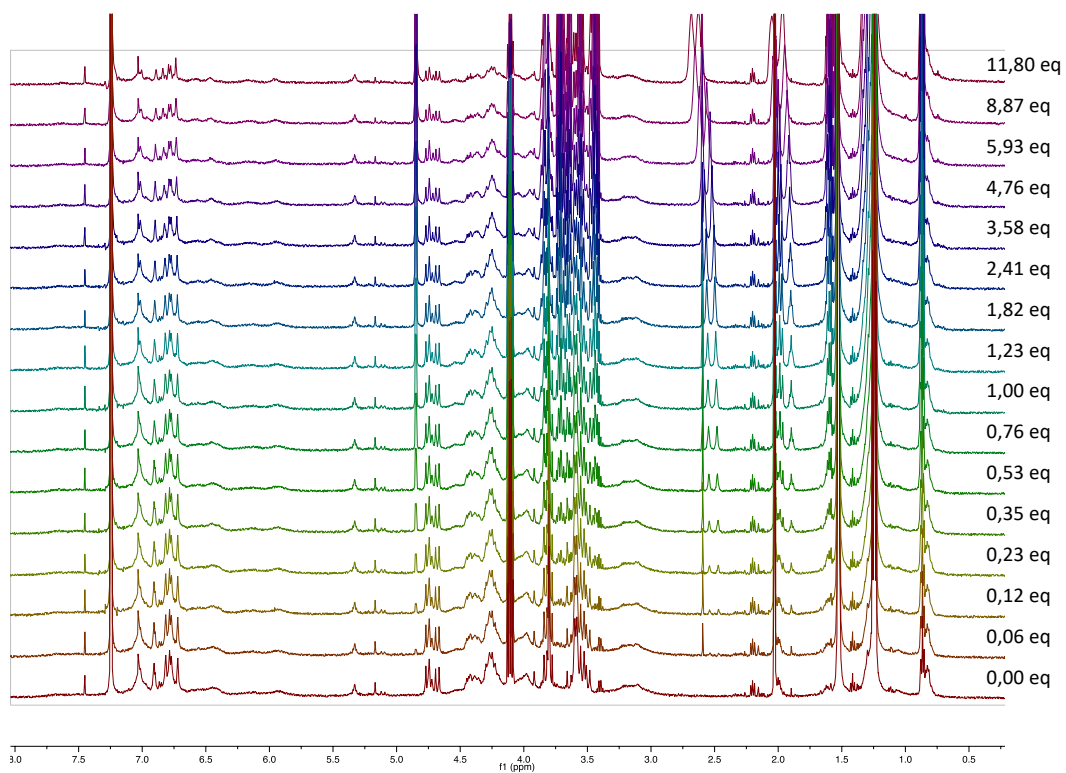
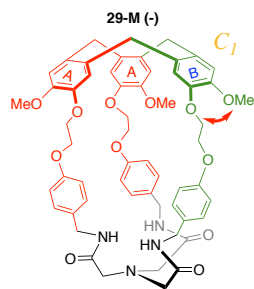


Figure 104. Spectres RMN ¹H (500 MHz, 298K, CDCl₃) de la titration de **29-M (-)** par l'octyl- α -D-glucopyranoside

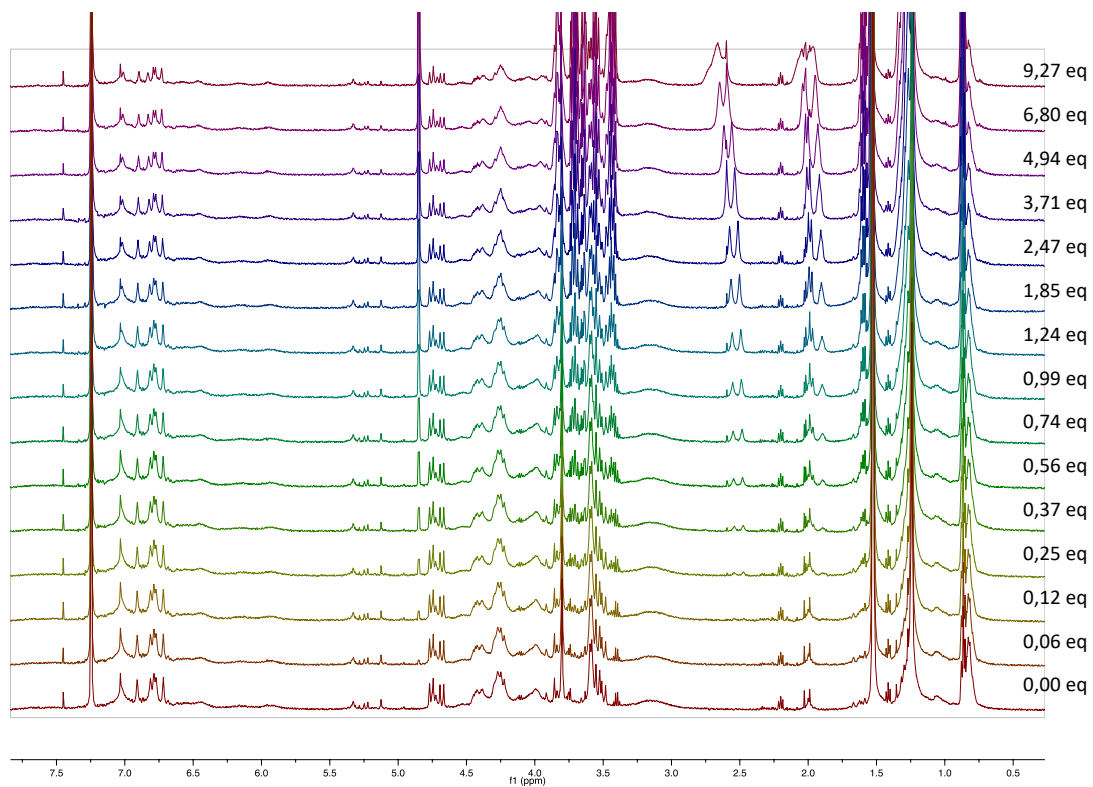
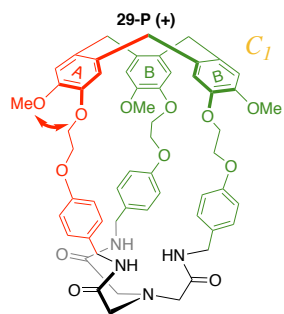


Figure 105 Spectres RMN ^1H (500 MHz, 298K, CDCl_3) de la titration de **29-P (+)** par l'octyl- α -D-glucopyranoside

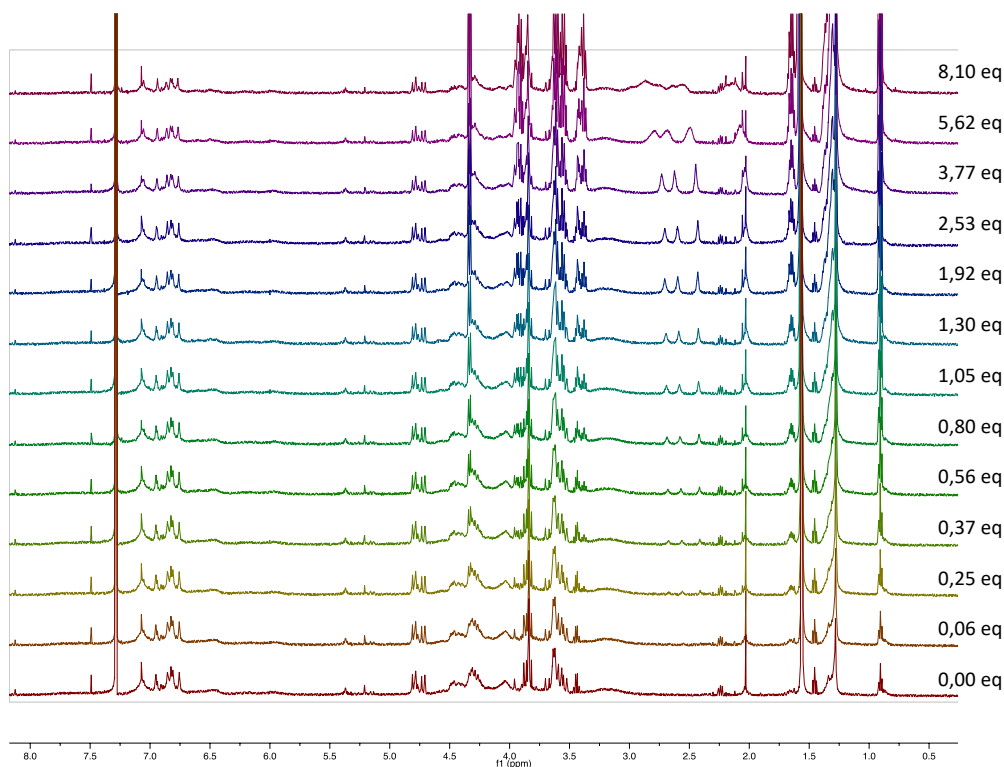
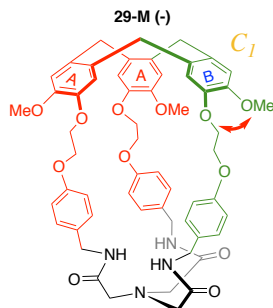
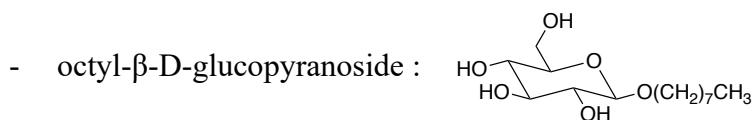
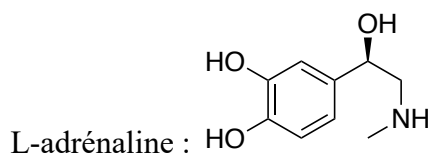


Figure 106 Spectres RMN ^1H (500 MHz, 298K, CDCl_3) de la titration de **29-M (-)** par l'octyl-β-D-glucopyranoside

Les trois titrations (**Figure 104** à **Figure 106**) des sucres par les cages- C_1 **29-M** et **29-P** ne sont pas exploitables, malheureusement la présence d'eau (1,53 ppm) complexe les sucres rendant l'encapsulation par les cages- C_1 plus difficile. Le manque de temps et de récepteur- C_1 énantiopur ne nous permet pas de refaire les titrations dans de meilleures conditions expérimentales. Les prochaines expériences de titrations devront être faites dans des conditions anhydres afin de montrer si la désymétrisation apporte une plus grande énantioselectivité sur l'encapsulation des sucres.

3.2. Reconnaissance de neurotransmetteur : L-adrénaline titration par RMN 1H



L'adrénaline est un neurotransmetteur et une hormone appartenant à la famille des catécholamines, elle est naturellement sécrétée par la médullosurrénale en réponse à l'épuisement ou au stress.¹⁸⁹ Ce neurotransmetteur est réceptionné dans les neurones noradrénergiques présent dans le système nerveux central et dans le système nerveux périphérique.¹⁹⁰

La (-)-adrénaline est particulièrement intéressante, cette molécule portant une fonction amine pouvant être reconnue par la partie CTV, ainsi que ses trois fonctions OH placées à des distances différentes les unes des autres. Il est possible que ce neurotransmetteur soit reconnue différemment par les énantiomères de l'hémicryptophane- C_1 **29** (Figure 107).

Nous savons que les CTV ont de bonne affinité avec les ammoniums, une première expérience de titration de la (-)-adrénaline dans des conditions acides nous permettra de savoir s'il y a une discrimination par les énantiomères de la cage- C_1 **29**. Afin d'étudier les propriétés de reconnaissance des deux énantiomères **29**, nous avons réalisé des expériences de titrations avec la L-adrénaline.

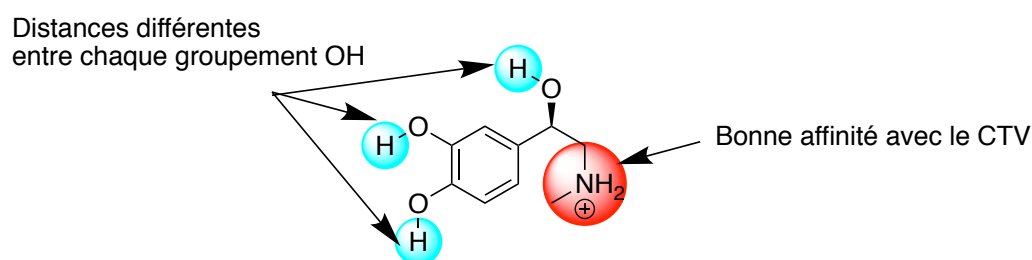


Figure 107 Différentes parties de la (-)-adrénaline pouvant être reconnues par un hémicryptophane- C_1

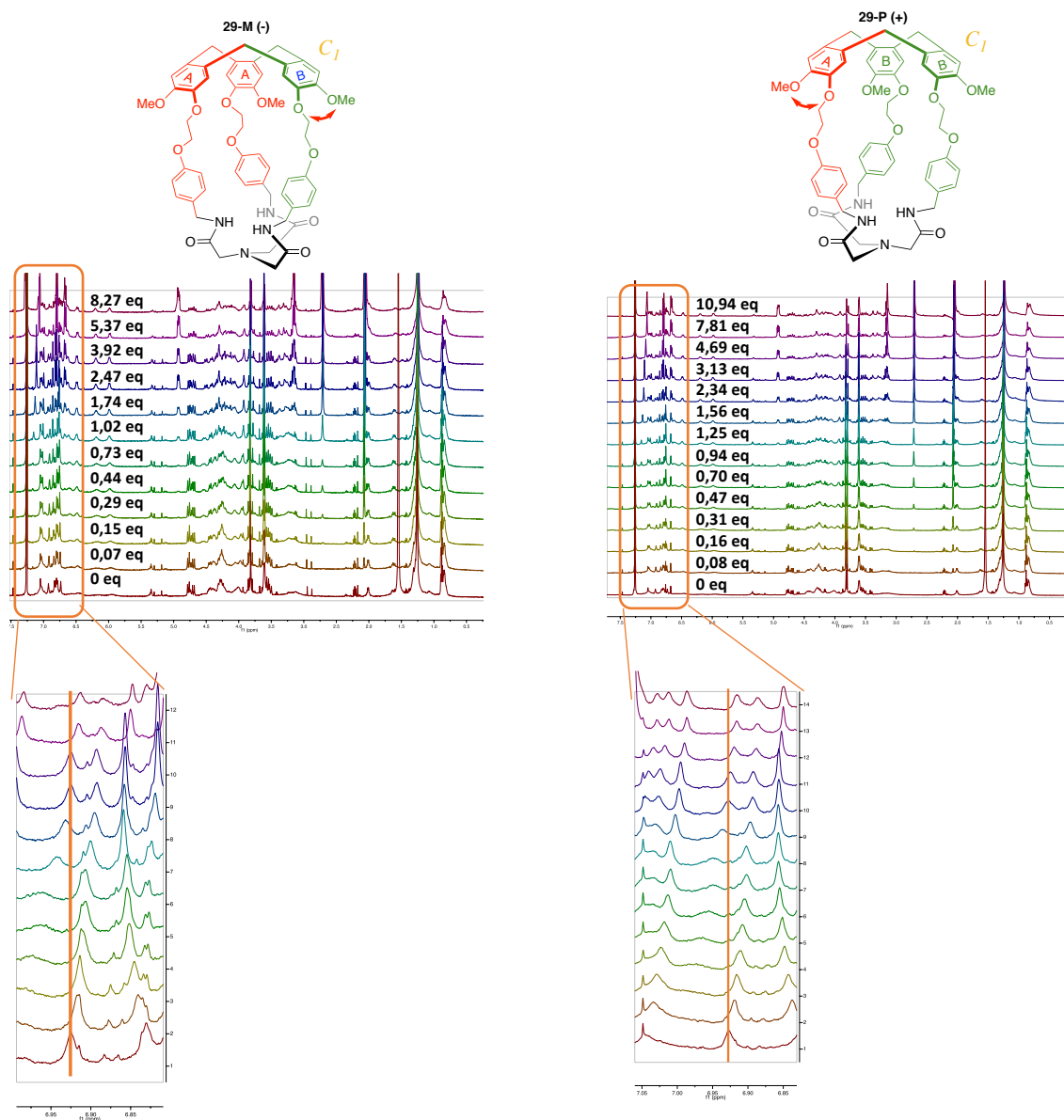


Figure 108 Spectres RMN ^1H (500 MHz, 298K, CDCl_3) des titrations de **29-M (-)** et **-P (+)** par la (-)-adréline

On peut constater qu'il y a un déplacement chimique des protons aromatiques (δ 6,92 ppm) de la cage- C_1 **29** pour les deux énantiomères (Figure 108). Nous avons alors choisi de prendre ce déplacement chimique pour le calcul des constantes d'associations avec le logiciel BindFit.¹⁹¹

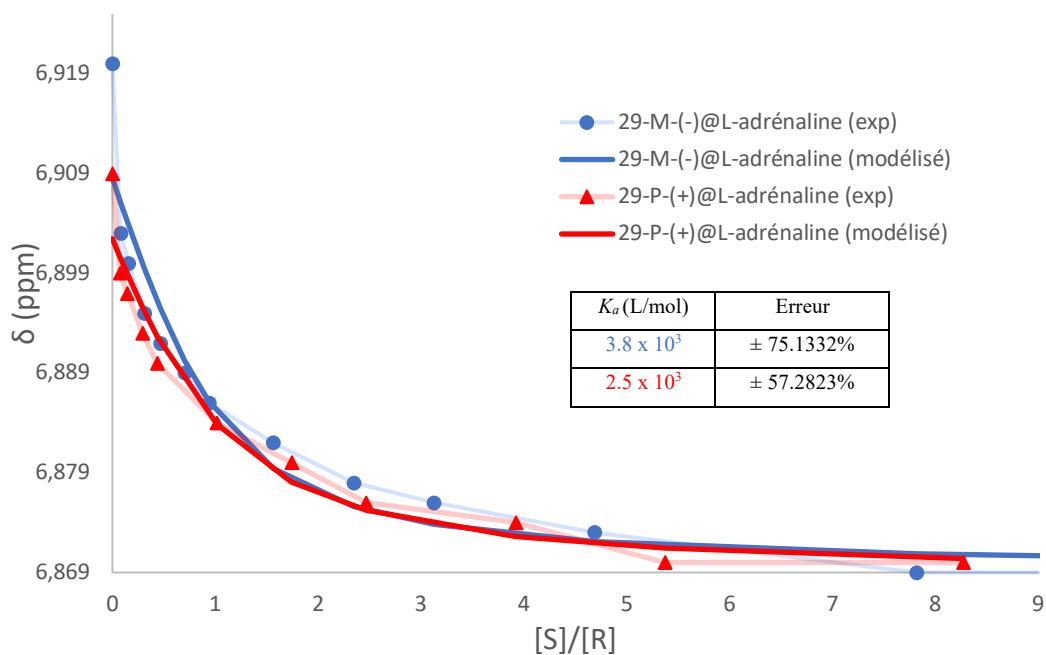


Figure 109 Courbes de titration par RMN ^1H (500 MHz, 298K, CDCl_3 : CD_3COOD 15%) des récepteurs- C_1 **29** énantiopur et modélisées par le logiciel BindFit en stœchiométrie 1 : 1 (protons des aromatiques de la cage- C_1)

Il est clair que les constantes d'associations calculées à partir des protons aromatiques des cage- C_1 possèdent une erreur élevée pour s'y fier (75% **29-M** et 57% **29-P**) (**Figure 109**). Cependant on peut constater que l'hémicryptophane- C_1 -**29-M** a une meilleure affinité ($3.8 \times 10^3 \text{ M}^{-1}$) que son énantiomère **29-P** ($2.5 \times 10^3 \text{ M}^{-1}$) pour le substrat. On reste dans le même ordre de grandeur, il n'est donc pas possible d'affirmer qu'il y a une énantio-sélectivité de la (-)-adrénaline par les récepteurs hémicryptophane- C_1 **29-M** et **29-P**. Pour abaisser les erreurs il faudrait améliorer les conditions de titration.

Par exemple, l'intensité des spectres RMN étant plus faible d'un facteur trois avec les hémicryptophanes- C_1 comparé à leurs régioisomères de symétrie C_3 , il est possible d'améliorer les conditions des titrations en augmentant la concentration de la cage et faire une bonne attribution de tous les protons avec une expérience HSQC et COSY par exemple. Cela nous permettra de savoir exactement quelles interactions sont mises en jeu lors de l'encapsulation. De plus, la titration de la L-adrénaline avec les énantiomères de l'hémicryptophane- C_3 **30** n'a pas été faite, il serait intéressant de comparer les deux cages afin de montrer si la désymétrisation apporte de meilleurs résultats.

B. HEMICRYPTOPHANE- C_1 TRIPHENYLPHOSPHINE CONFINE

Ce travail est la continuité du projet de la thèse du Dr. Marc Hennebelle pour la catalyse à l'or par des hémicryptophanes de symétrie- C_3 , par la suite nous avons essayé de désymétriser une de ses cages.



Le phosphore a une utilisation capitale dans beaucoup de réaction, il est notamment impliqué dans la catalyse homogène ou utilisé comme réactif. Il est particulièrement connu pour ses rôles dans les réactions de Morrita-Behls-Hillman, de Wittig, de Staudinger et bien d'autres.

En 2019 le groupe du Pr. Jose Vicario a développé un catalyseur phosphoré pour une réaction de Morrita-Baylis-Hillman énantiosélective trans-annulaire (**Figure 110**).¹⁹²

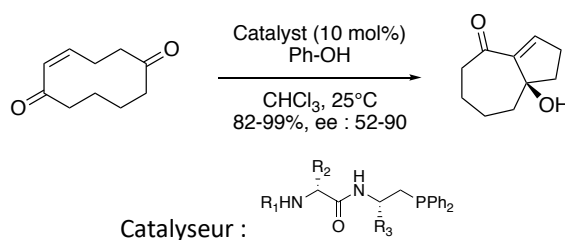


Figure 110 Réaction énantiosélective trans-annulaire²⁶

Le phosphore est aussi un bon ligand pour les métaux de transition, il est souvent utilisé pour la catalyse à l'or, au rhodium¹⁹³, au palladium¹⁹⁴... Récemment, il a été publié une hydroformylation des oléfines par un rhodium coordonné par le phosphore et supporté par un nanodiamant (**Figure 111**). La réaction présente une conversion de 99,9% avec une bonne régiosélectivité. De plus, le catalyseur peut faire six cycles catalytiques sans dégradation.

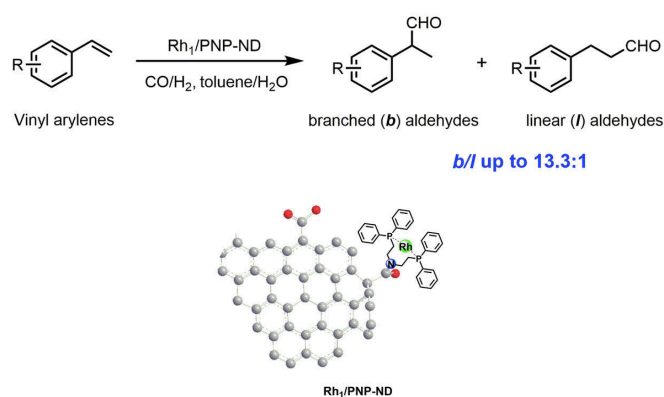


Figure 111 Système pour l'hydroformylation des oléfines par un rhodium coordonné par le phosphore et supporté par un nanodiamant¹⁹⁵

Au vue des propriétés très intéressantes de coordination des ligands phosphorés et des complexes métalliques en résultant, les chercheurs l'ont rapidement intégré aux molécules ayant une cavité tel que les cyclodextrines^{196,197} et les calixarènes¹⁹⁸⁻²⁰⁰ (**Figure 112**).

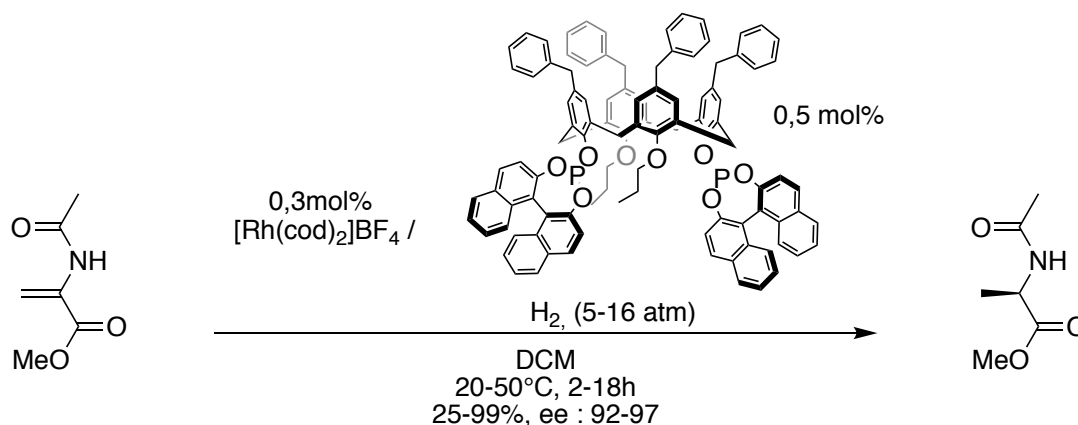


Figure 112 Hydrogénation asymétrique du méthyl-(Z)-2-(acétamido) acrylate

1. Synthèse d'un hémicryptophane- C_1 avec une triphénylphosphine confinée

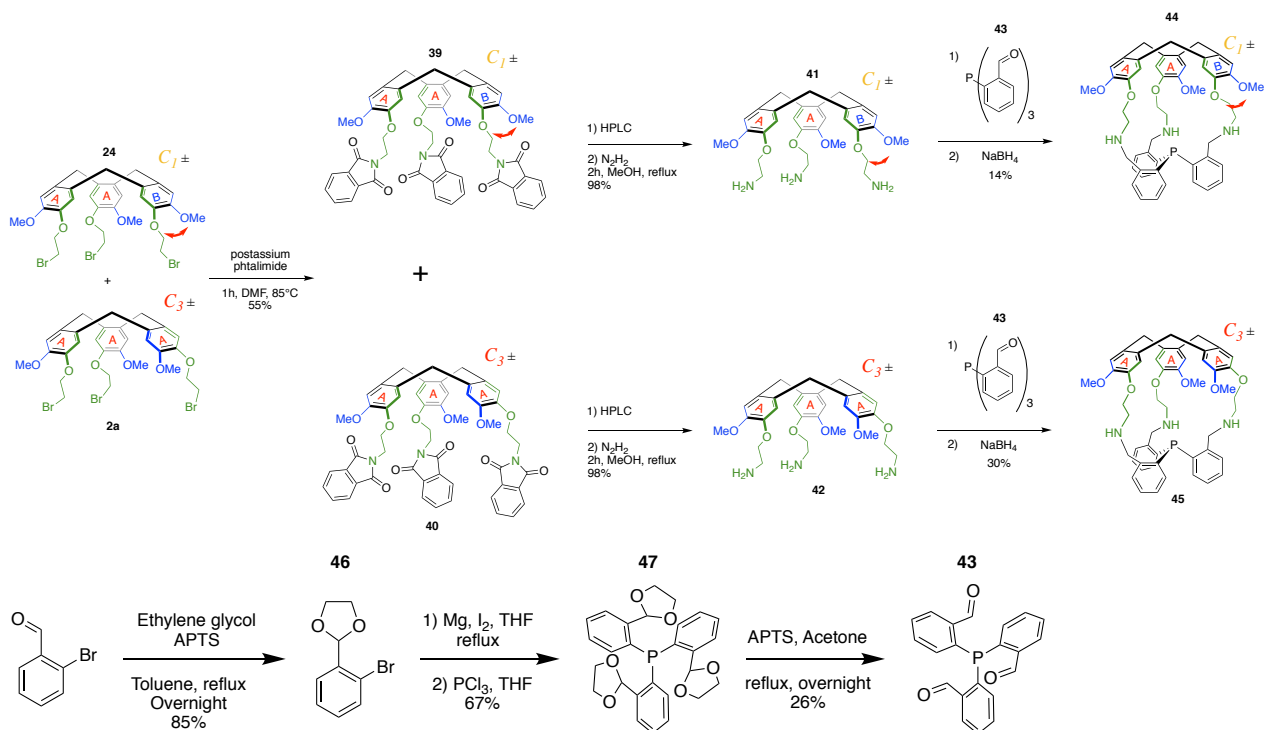
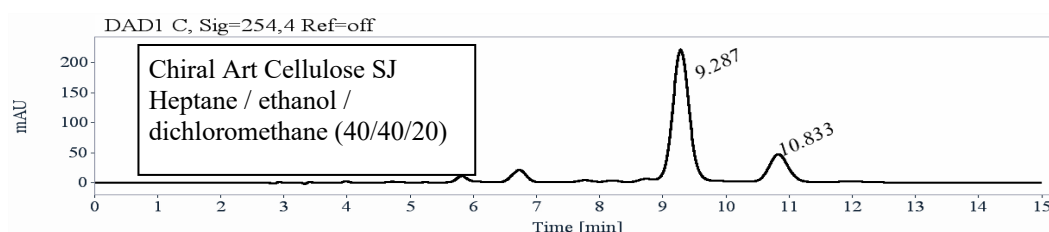


Figure 113 Synthèse de la cage- C_1 44 et - C_3 45

La synthèse des cages au phosphore $-C_1$ et $-C_3$ se fait en quatre étapes à partir du CTV-Br $-C_1$ **24** $-C_3$ **2a** (vu précédemment), afin d'obtenir une amine primaire, nous avons choisi la synthèse de Gabriel. La première étape est une substitution du brome par le sel de phtalimide, ce qui nous permet d'obtenir le mélange des régioisomères **39**- C_1 et **40**- C_3 (**Figure 113**).

La plateforme de chromatographie chirale, a fait la séparation du mélange phtalimide- C_1 **39** \pm et $-C_3$ **40** \pm (**Figure 114**). L'aire sous les pics 9.287 min (80%, phtalimide- C_1 **39** \pm) et 10.833 min (20%, phtalimide- C_3 **40** \pm) nous confirme le ratio entre les deux régioisomères (**Figure 114**). De plus, cette séparation va nous permettre par la suite de faire les synthèses en parallèles entre le C_1 et C_3 .



| RT [min] | Area | Area% | Capacity Factor | |
|----------|------|--------|-----------------|-------------------|
| 9.29 | 4204 | 80.54 | 2.15 | 39 - C_1 |
| 10.83 | 1016 | 19.46 | 2.67 | 40 - C_3 |
| Sum | 5220 | 100.00 | | |

Figure 114 Chromatogramme du mélange **39**- C_1 et **40**- C_3

Les CTV-NH₂- C_1 **41** et $-C_3$ **42** sont obtenus par réaction entre le phtalimide et l'hydrazine. L'amination réductrice du composé phosphoré **43** par les CTV-NH₂- C_1 **41** et $-C_3$ **42** donne respectivement les cages- C_1 **44** et $-C_3$ **45** (**Figure 113**). Nous pouvons nous rendre compte de la différence entre le rendement des cages $-C_1$ **44** et $-C_3$ **45**. En effet, la fermeture de la cage- C_1 **44** donne un rendement deux fois inférieur (14%) par rapport à son régioisomère- C_3 **45** (30%), ce qui montre une certaine difficulté de fermeture des hémicryptophanes- C_1 (**Figure 113**).

La séparation des énantiomères des cages- C_1 **44** et $-C_3$ **45** ainsi que les spectres CD ont été réalisés par la plateforme de chromatographie chirale (**Figure 115**).

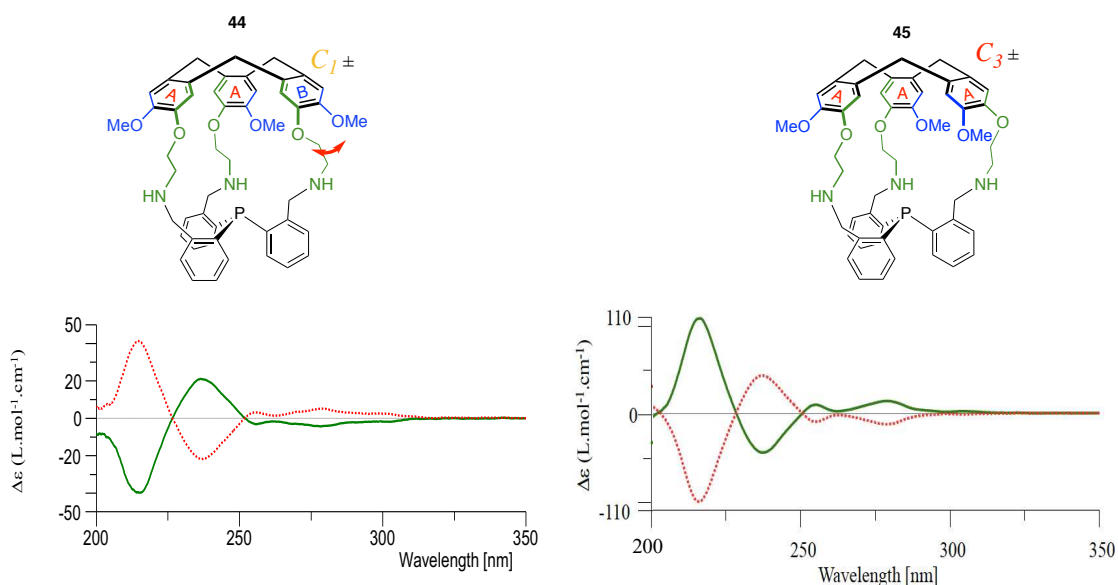


Figure 115 Spectres CD des hémicyptophanes- C_1 **44** et - C_3 **45**

Les spectres CD des cages - C_1 **44** et - C_3 **45** montrent les mêmes changements de signes aux mêmes longueurs d'ondes (**Figure 115**), comme précédemment une diminution d'un facteur trois pour l'hémicyptophane- C_1 **44** est observée. Cependant, pour ces composés la transition 1L_a n'est pas très claire, une simulation des spectres par calcul TD-DFT nous donnera clairement le signe de chaque énantiomère des hémicyptophanes- C_1 **44** et - C_3 **45**.

2. Complexation de l'or par les hémicyptophanes- C_1 **44** et - C_3 **45**

2.1 Synthèse de complexes d'or

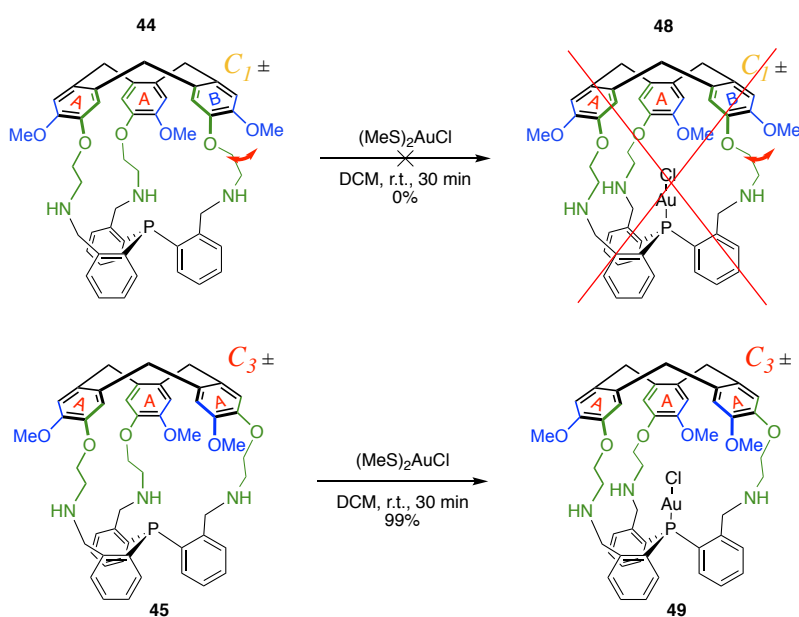


Figure 116 Synthèse des complexes d'or confinés au sein de la cage- C_1 **44** et C_3 **45**

La complexation de l'or par l'hémicryptophane- C_3 **45** se fait avec un très bon rendement (**Figure 116**), cependant les mêmes conditions de réaction pour la complexation de l'or par la cage- C_1 **44** ne donne pas le complexe cage- $C_1@Au$ **48**, seul le produit de départ est observé. Pour essayer de comprendre pourquoi la complexation ne se fait pas, nous avons réalisé des études RMN 2D COSY et NOESY (**Figure 117**).

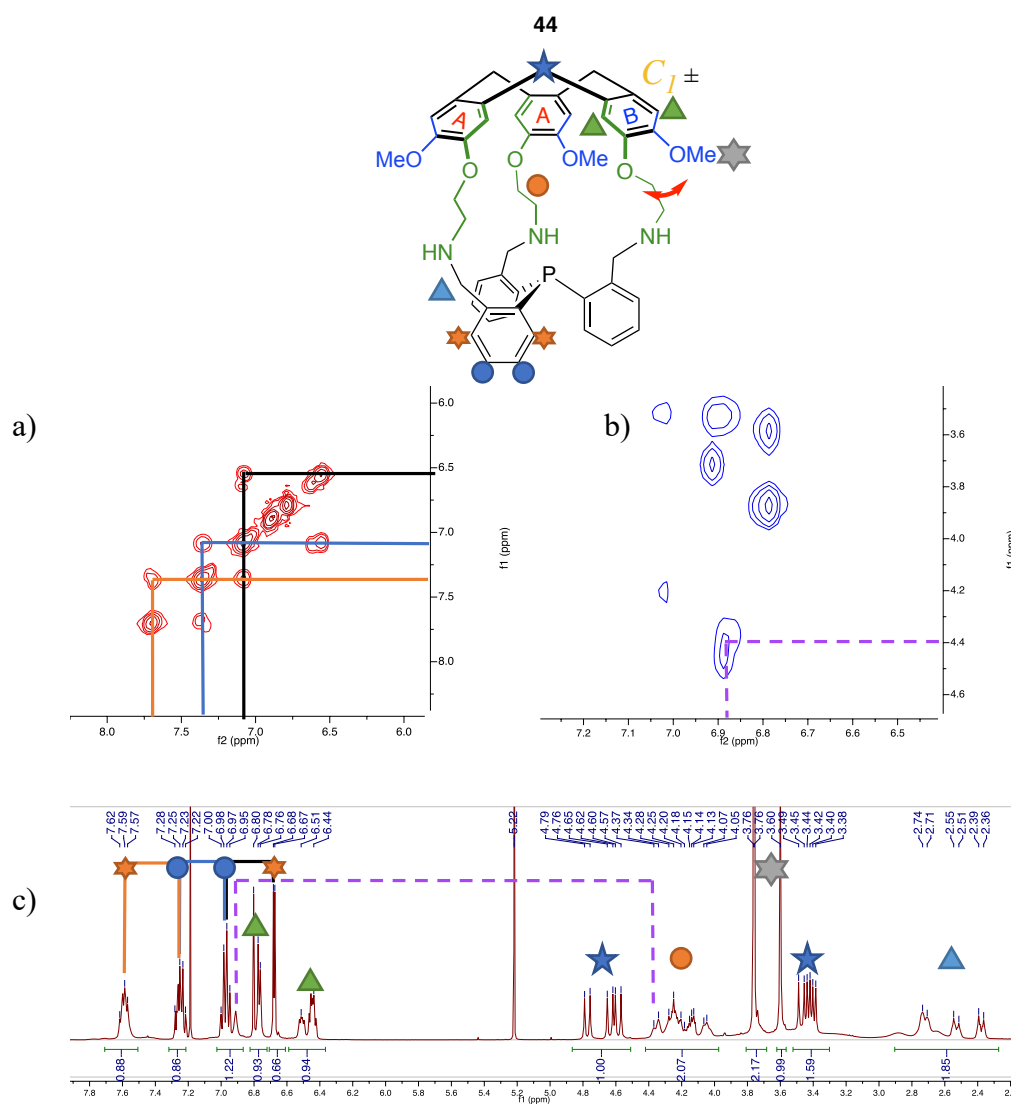


Figure 117 Spectres RMN (400MHz, 298K, $CDCl_3$) a) COSY b) NOESY c) 1H de l'hémicryptophane- C_1 **44**

Sur le spectre NOESY, on peut observer une tache de corrélation entre les protons d'un des bras de jonction (●) et les protons aromatiques de la partie CTV- C_1 **46** (▲) (**Figure 117**), ce qui montre une certaine proximité spatiale. Une hypothèse serait qu'un linker de l'hémicryptophane- C_1 **46** rentre dans la cavité empêchant l'or d'y pénétrer pour se lier au phosphore (**Figure 118**). D'autres conditions de réactions pourront potentiellement faire la

complexation de l'or. Par exemple, l'augmentation du temps et/ou de la température peut permettre la complexation.

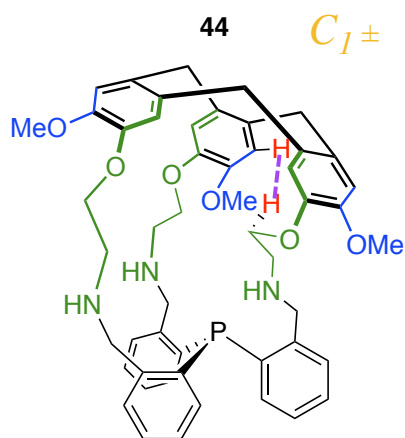


Figure 118 Hypothèse de la structure de l'hémicryptophane- C_1 **44**

Pour montrer l'intérêt du complexe d'or cage- C_3 @Au **49**, nous avons synthétisé un modèle ouvert comportant les mêmes fonctions que les linkers de la cage. La synthèse du modèle **50** est faite par l'amination réductrice de **43** avec le phénylméthanamine. La complexation de l'or par le modèle **50** nous donne le composé **51** (**Figure 119**).

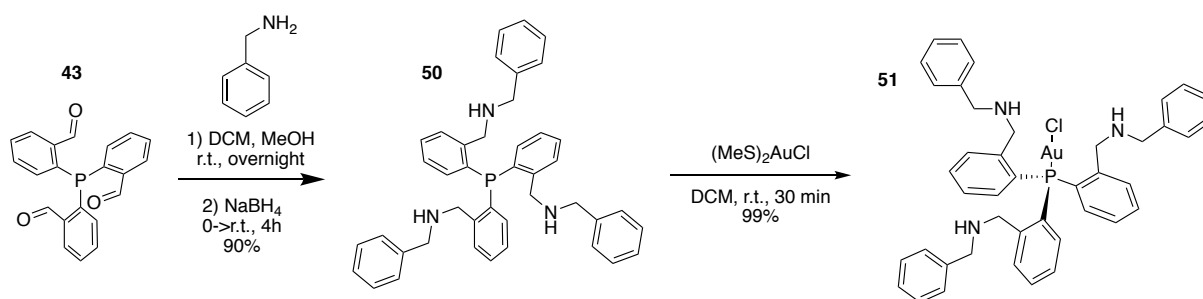


Figure 119 Synthèse du modèle@Au **51**

2.2 Catalyse à l'or confiné par un hémicryptophane- C_3 **49** : réaction de conia-ène

Pour les expériences sur la catalyse par l'or j'ai travaillé avec la Dr. Anne-Doriane Manick durant son ATER dans l'équipe.



Le but de cette catalyse est d'utiliser le complexe d'or hémicryptophane- C_3 **49** afin de savoir si la cavité a une influence sur la vitesse de la réaction, sur le ratio entre le produit TM **53** et le produit d'isomérisation **54** et/ou si l'hémicryptophane- C_3 **49** énantio pur peut faire la catalyse énantiosélective de la réaction de conia-ène (**Figure 120**).

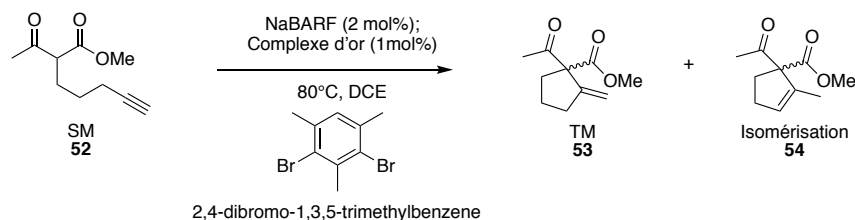


Figure 120 Réaction de Conia-ène

Dans un premier temps nous utilisons comme agent permettant de générer l'or cationique l'argent hexafluoroantimonate ($AgSbF_6$).

Un premier blanc de $AgSbF_6$ ne nous donnait pas de réaction, cependant les résultats de la catalyse à l'or étaient difficilement interprétables, lors d'un deuxième blanc nous nous sommes aperçus que l'argent catalysait la réaction et donnait le produit d'isomérisation. Nous avons alors changé le complexe d'argent par le sodium tetrakis[3,5-bis(trifluorométhyl)phényl]borate (NaBARF) qui permet de générer l'or cationique.²⁰¹

Les composés **53** et **54** ont des protons caractéristiques (proton des alcènes **53** : δ 5.30 (t, $J = 2.1$ Hz, 1H), 5.23 (t, $J = 2.3$ Hz, 1H) ; **54** : 5.71 (q, $J = 2.3$ Hz, 1H)), ce qui permet de suivre la cinétique de la réaction par RMN 1H . Nous avons choisi pour étalon interne le 2,4-dibromo-1,3,5-triméthylbenzène. La vérification des blancs ne donne pas de réaction (ni le NaBARF, ni le 2,4-dibromo-1,3,5-triméthylbenzène avec chauffage) (**Figure 121**).

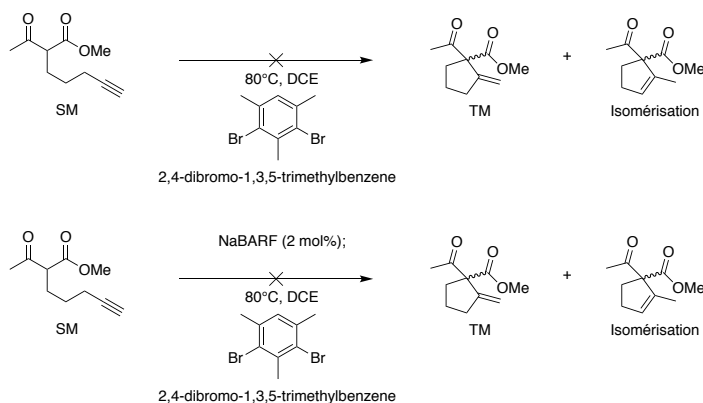


Figure 121 Blancs de la réaction de conia-ène

Nous avons testé les deux catalyseurs à 1 mol% (modèle **51** et l'hémicryptophane@Au- C_3 **49**), et 2 mol% de NaBARF (**Figure 122a**). On peut voir que le modèle **51** catalyse la réaction plus rapidement que la cage- C_3 **49** (1h pour atteindre les 100% de conversion pour le modèle **51**, contre 24h pour atteindre 75% de conversion pour cage- C_3 **49**). On peut aussi constater que ni le catalyseur **51**, ni l'hémicryptophane@Au- C_3 **49** ne donne le produit d'isomérisation **54** (**Figure 122b**).

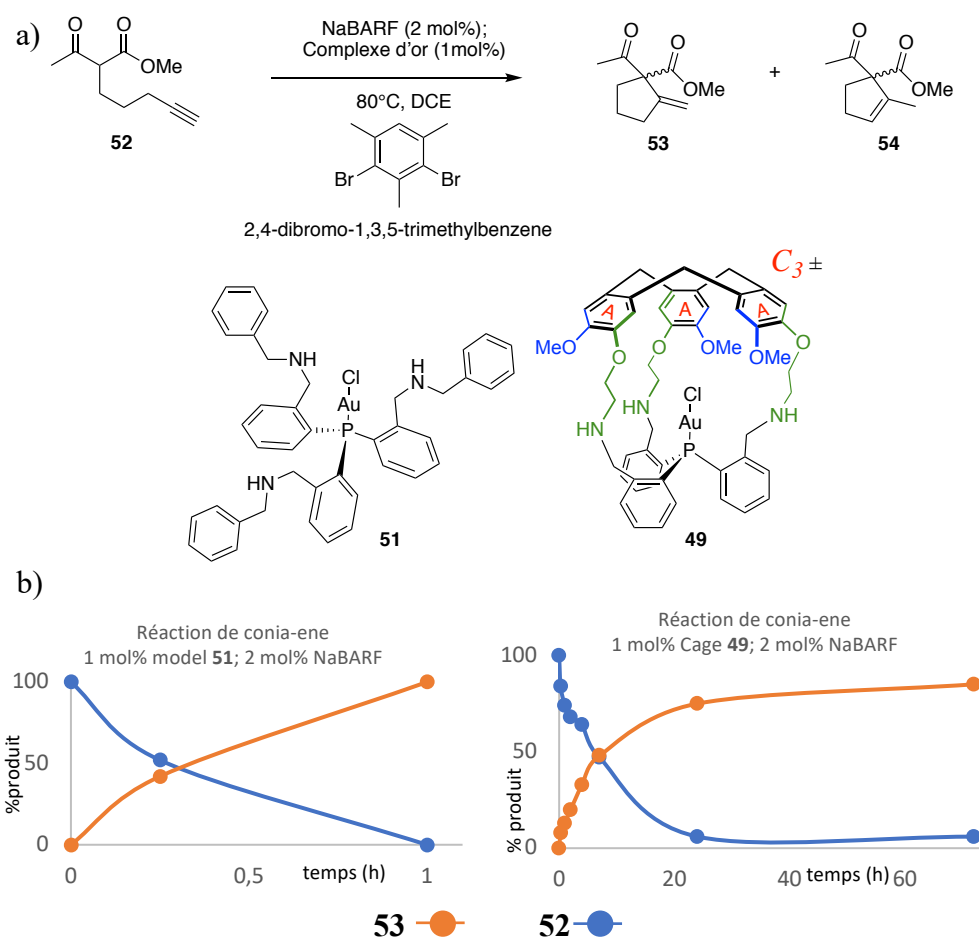


Figure 122 a) Réaction de Conia-ène testé b) résultats de la catalyse avec le modèle **51** et la cage **49**

Nous avons vu précédemment que l'hémicryptophane- C_3 **45** est chirale, la séparation des énantiomères de cette cage- C_3 **45**, nous a permis d'obtenir le complexe d'or **49** énantiopur. L'objectif est d'apporter une chiralité liée au CTV au-dessus du métal. Ainsi, l'or confiné au sein de l'hémicryptophane- C_3 **49** énantiopur pourrait permettre de faire de la catalyse énantiosélective. Pour ce faire la plateforme de chromatographie chirale a montré qu'elle pouvait dédoubler le composé **53** \pm , nous avons par la suite fait la réaction avec un hémicryptophane- C_3 **49** énantiopur (**Figure 123**).

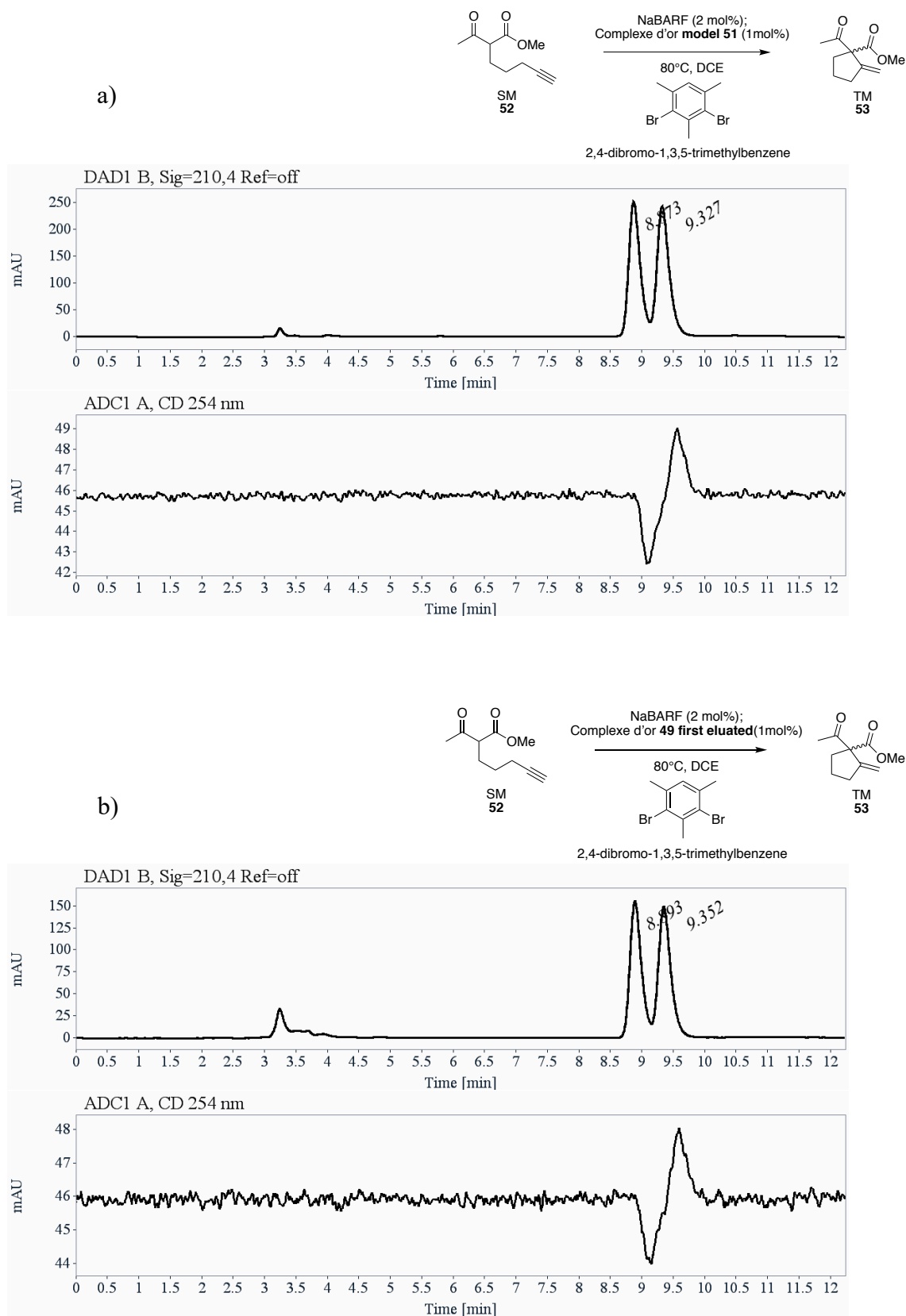


Figure 123. Chromatogrammes par HPLC chirale de la réaction de Conia-ène a) catalysé par le modèle **51** b) catalysé par l'hémicryptophane@Au-C₃ **49** énantio-pur

Malheureusement, l'analyse par chromatographie chirale montre que la catalyse de la réaction de Conia-ène par le complexe hémicryptophane@Au-C₃ **49** énantiopur ne donne pas d'excès énantiomérique (**Figure 123**).

Pour résumer l'hémicryptophane@Au-C₃ **49** n'accélère pas la réaction de Conia-ène, il donne uniquement le produit **53** et ne donne pas de résultats en catalyse énantiosélective. On peut conclure que le complexe hémicryptophane@Au-C₃ **49** n'est pas un catalyseur de choix dans ces conditions de réaction. Cependant, la catalyse à l'or est un vaste domaine, il nous reste donc d'autres réactions à explorer.

Récemment K. Muratov et le Pr. F. Gagosz de l'université Ottawa (Canada) ont montré l'intérêt d'utiliser des ligands phosphorés notamment pour la réaction de cycloisomérisation des diethyl allylpropargyl malonate (**Figure 124**).²⁰²

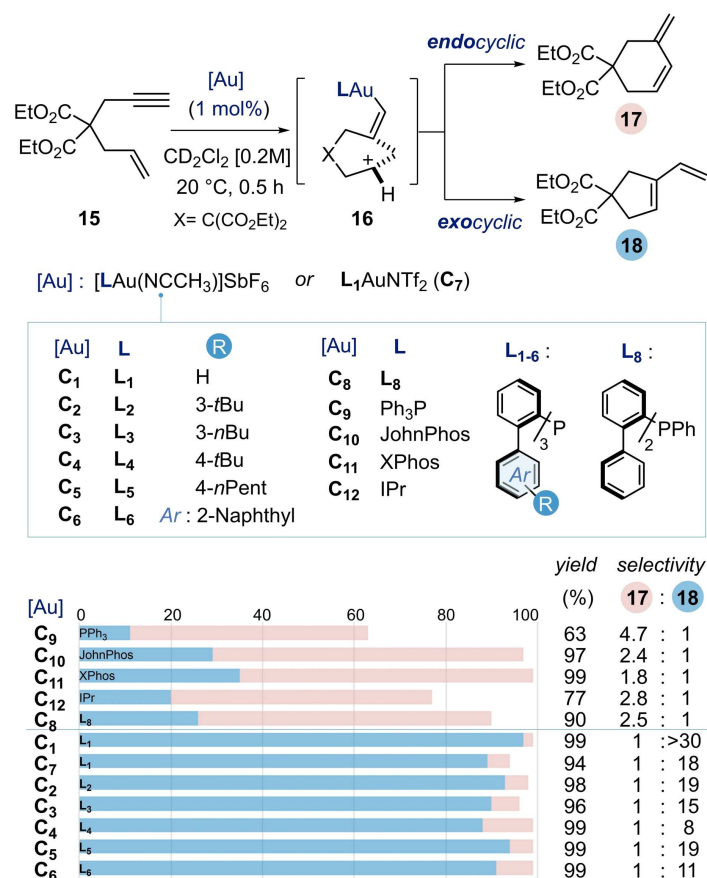


Figure 124 Sélectivité du produit en fonction du catalyseur à l'or utilisé lors de la réaction de cycloisomérisation des diethyl allylpropargyl malonate

Pour conclure, dans ce chapitre nous avons vu la synthèse des hémicryptophanes de symétrie C₁ par inversion de groupement au niveau du CTV. Ainsi, l'hémicryptophane-C₁

possède trois tailles de fenêtre différentes pour accéder à sa cavité. Des expériences de reconnaissance de sucres pour pouvoir comparer l'énantiosélectivité de la cage- C_1 à son analogue - C_3 ont été faites, cependant la quantité d'eau présente lors de ce titrage est trop important pour pouvoir se fier à ces valeurs. Un premier résultat pourrait potentiellement tendre à montrer une encapsulation énantiosélective du neurotransmetteur de la L-adrénaline.

Pour finir nous avons vu que l'or complexé à un hémicryptophane phosphoré de symétrie C_3 ne donne pas de bon résultat pour la réaction de Conia-ène, cependant la chimie de l'or étant vaste il est possible de trouver d'autres réactions à catalyser avec ce type de cage hémicryptophanes- C_3 . Malheureusement, nous n'avons pas pu coordiner l'or dans l'hémicryptophane phosphoré- C_1 , des expériences de type RMN NOESY tendent à montrer qu'un linker rentre dans la cage- C_1 bloquant ainsi l'accès à la cavité pour l'or.

CHAPITRE IV :

CONCLUSION GENERALE ET PERSPECTIVES

Durant ces trois années de thèse, nous nous sommes intéressés à la découverte de nouveaux réactifs pour la fermeture de cryptophanes tel que HFIP/KHSO₄, ainsi que le catalyseur de Grubbs 2nd génération pour faire la réaction de métathèse. L'utilisation de l'acide phosphorique nous permet d'augmenter les rendements des fermetures de CTV électro-enrichis par deux groupements mésomères donneurs, comme le CTV-Br **2a**. Nous sommes en bonne voie pour trouver de nouvelles conditions avec ce même acide, afin de former des CTV avec un seul groupement mésomère donneur ou un seul groupement inductif donneur. Il peut être intéressant d'essayer ces mêmes fermetures avec les acides phosphoriques chiraux, pour voir s'il est possible d'obtenir un CTV énantio-enrichi, et de pouvoir par la suite obtenir des cryptophanes et des hémicryptophanes énantio-enrichies. Cependant la formation de CTV avec un groupement électro-attracteur n'a rien donné avec l'acide phosphorique, une nouvelle méthode développée par l'équipe du Pr. Jean-François Paquin pourrait être testée pour faire la réaction d'alkylation de Friedel-Crafts par l'emploi du XtalFluo-E et HFIP.

La combinaison des deux projets (fermeture de CTV par l'acide phosphorique et cryptophanes par métathèse), permet d'envisager la synthèse du premier cryptophane sans hétéroatome. Ce type de cryptophane adoptera alors une cavité très hydrophobe, ce qui pourra avoir des applications dans l'encapsulation de molécules lipidiques.

Un projet avec le CCPM pour l'encapsulation du radon par des matériaux contenant des cryptophanes est en cours. Les premiers résultats montrent que le matériau composé de cryptophane A et silice mésoporeuse MCM-41 donne de meilleurs résultats qu'une silice mésoporeuse SBA-15 et que les matériaux composés de cryptophane E et curcubit[6]uril. D'autres expériences sont en cours notamment avec du cryptophane A cristallin seul, ou un matériau composé de cryptophane (1,1,1) qui a aujourd'hui une très bonne affinité avec le xénon (rayon de Van der Waals proche du radon) en solution.

Nous avons synthétisé des hémicryptophanes composés du chapeau CTV-*C₁* par l'inversion de deux groupements au niveau d'un cycle aromatique. Ce type de CTV-*C₁* permet aux hémicryptophanes-*C₁* d'adopter une disposition spatiale des linkers donnant à l'hémicryptophanes-*C₁* trois différentes tailles de fenêtres pour accéder à la cavité.

Nous avons pu constater qu'il n'est pas évident de fermer ce type de cage-*C₁*, en effet nous perdons beaucoup de rendement comparé à la fermeture de leurs régioisomères de symétrie *C₃*. Cette difficulté est certainement liée à un encombrement trop important entre les deux linkers les plus proches.

Nous avons vu qu'il faut améliorer les conditions de titration par RMN afin d'avoir des spectres exploitables, tel qu'une concentration plus importante de l'hôte-*C₁* pour améliorer la qualité

des signaux et qu'il est important de travailler en condition anhydre pour l'étude de l'encapsulation des sucres. De plus, la complexation de l'or par l'hémicryptophane- C_1 au phosphore ne s'est pas faite, une étude par RMN 2D COSY et NOESY nous a montré qu'il est possible qu'un linker rentre dans la cavité empêchant le métal de se coordonner au phosphore. La catalyse à l'or par l'hémicryptophane- C_3 de la réaction de Conia-ène ne donne pas des résultats probants. En effet, la catalyse par la cage- $C_3@Au$ diminue la vitesse de réaction comparé au modèle utilisé, de plus cette cage- $C_3@Au$ ne donne pas le produit d'isomérisation et ne permet pas d'obtenir des résultats en catalyse énantiosélective. On peut donc en conclure que cet hémicryptophane- $C_3@Au$ n'est pas un bon catalyseur pour cette réaction. Cependant, la chimie de l'or est un domaine vaste il reste beaucoup de réaction à tester avec ce catalyseur, par exemple : la réaction de cycloisomérisation des diethyl allylpropargyl malonate.

PARTIE EXPERIMENTALE
EXPERIMENTAL SECTION

SUMMARY

| | |
|---|------------|
| Partie expérimentale | 126 |
| Experimental Section | 126 |
| I. GENERAL PROCEDURES | 128 |
| II. SYNTHESIS | 129 |
| (4-(2-bromoethoxy)-3-methoxyphenyl)methanol: 1a | 129 |
| (4-(3-bromopropoxy)-3-methoxyphenyl)methanol: 1b..... | 129 |
| CTV (-OMe, -OCH ₂ CH ₂ Br): 2a | 130 |
| CTV (-OMe, -OCH ₂ CH ₂ CH ₂ Br): 2b | 131 |
| CTV (-OMe, -OCH ₂ CH ₂ OVanilline): 3a | 131 |
| CTV (-OMe, -OCH ₂ CH ₂ CH ₂ OVanilline): 3b | 132 |
| CTV (-OMe, -OCH ₂ CH ₂ Oalcool Vaninillique):..... | 132 |
| CTV (-OMe, -OCH ₂ CH ₂ CH ₂ Oalcool Vaninillique):..... | 133 |
| Synthesis of <i>anti</i> -5a (Cryptophane A) and 6a (Cryptophane B) | 134 |
| Synthesis of <i>anti</i> -5b (Cryptophane E) and <i>syn</i> -6b (Cryptophane F) | 136 |
| CTV (-OMe, -H): 7 | 138 |
| CTV (-OH, -H): 8..... | 139 |
| Synthesis of 9..... | 140 |
| CTV (-OMe, -OCH ₂ CH ₂ O-vanillique-OTHP): 10 | 141 |
| Synthesis of <i>anti</i> -5 (Cryptophane C) and <i>syn</i> -5 (Cryptophane D) | 142 |
| [4-(Allyloxy)-3-methoxyphenyl]methanol: 16..... | 144 |
| CTV (-OMe, -OAllyl): 17 | 145 |
| Synthesis of <i>anti</i> -18 and <i>syn</i> -19 cryptophanes | 146 |
| Synthesis of Cryptophane (1,1,1): 55 | 150 |
| ((3-(2-bromoethoxy)-4-methoxyphenyl)methanol: 23 | 151 |
| CTV (-OMe, -OCH ₂ CH ₂ Br): 24-C ₁ + 2a-C ₃ | 152 |
| CTV (-OMe, -OCH ₂ CH ₂ Br): 25-C ₁ + 26-C ₃ | 153 |
| Chiral HPLC CTV (-OMe, -OCH ₂ CH ₂ Br): 25-C ₁ + 26-C ₃ | 154 |
| NMR CTV (-OMe, -OCH ₂ CH ₂ Br): 25-C ₁ (M) (-)..... | 157 |
| Synthesis of the Tris-(<i>p</i> -hydroxybenzylcarbamoylmethyl)amine 28..... | 158 |
| Synthesis of the Tris-(<i>p</i> -hydroxybenzylcarbamoylmethyl)amine 28..... | 158 |
| Synthesis of 32 | 159 |
| Synthesis of precursor 33 | 161 |
| Synthesis of hemicryptophane-C ₁ 29 | 163 |
| Chiral HPLC hemicryptophane-C ₁ 29..... | 164 |
| Synthesis of <i>tert</i> -butyl (4-hydroxybenzyl)carbamate: 34 | 165 |
| Synthesis of 35 | 166 |
| Synthesis of 37 | 167 |
| Synthesis of 2-(2-bromophenyl)-1,3-dioxolane: 46 | 168 |
| Synthesis of Tris (2-(1,3-dioxolan-2-yl) phenyl) phosphine: 47 | 168 |
| Synthesis of Tris(<i>o</i> -benzaldehyde) phosphine: 43 | 169 |
| Synthesis of CTV (-OMe, -phtalimide): 39-C ₁ + 40-C ₃ | 169 |
| Chiral HPLC CTV (-OMe, -phtalimide): 39-C ₁ + 40-C ₃ | 170 |
| Synthesis of CTV (-OMe, -NH ₂): 41-C ₁ | 171 |
| Synthesis of CTV (-OMe, -NH ₂): 42-C ₃ | 172 |
| Synthesis of hemicryptophane-C ₁ 29..... | 173 |
| Chiral HPLC hemicryptophane-C ₁ 44..... | 177 |
| Synthesis of hemicryptophane-C ₃ 45 | 179 |
| Chiral HPLC hemicryptophane-C ₃ 45..... | 180 |
| Chiral HPLC hemicryptophane-C ₃ @Au 49..... | 180 |
| Synthesis of model 50..... | 181 |
| Synthesis of model@Au 51..... | 182 |

I. GENERAL PROCEDURES

Starting materials were of commercial grade and were purchased from Sigma Aldrich, Acros, Alfa Aesar and Fluorochem. They were used without further purification. Dichloromethane, toluene and THF were dried with a solvent purification system (MB-SPS-800) under an argon flush. Other anhydrous solvents were dried over molecular sieves.

Column chromatography was carried out with Merck 60 A (0.040 - 0.063 mm) silica gel. **TLC** was performed with Merck silica gel 60 F₂₅₄ plates.

Melting points were determined with a Büchi Melting Point B-545.

IR spectra were obtained using a Bruker Alpha Platinum ATR.

¹H NMR and ¹³C NMR were recorded at 298 K on a Bruker Avance III HD 300 MHz spectrometer, a Bruker Avance III HD 400 MHz and a Bruker Avance III HD 500 MHz. ¹H NMR and ¹³C NMR chemical shifts δ are reported in ppm referenced to the protonated residual solvent signal.

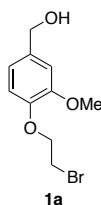
The **chiral HPLC separations** and **chiroptical characterizations** were done by Marion Jean, Muriel Albalat and Nicolas Vanthuynne. Chiral separations were performed on Agilent 1260 Infinity unit (pump G1311B, autosampler G1329B, DAD G1315D). Analytical and preparative columns chosen are mentioned for each resolution, as well as solvents, flows and collection times.

ECD and UV spectra of enantiopure compounds were measured on a JASCO J-815 spectrometer equipped with a JASCO Peltier cell holder PTC-423 to maintain the temperature at $25.0 \pm 0.2^\circ\text{C}$. A CD quartz cell of 1 mm of optical pathlength was used. The CD spectrometer was purged with nitrogen before recording each spectrum, which was baseline subtracted. The baseline was always measured for the same solvent and in the same cell as the samples. The spectra are presented without smoothing and further data processing.

Masse Advion Expression compact mass spectrometers (CMS) single quadrupole with two interchangeable ESI and APCI sources

II. SYNTHESIS

(4-(2-BROMOETHOXY)-3-METHOXYPHENYL)METHANOL: **1a**

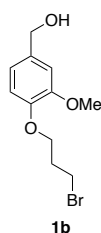


Vanillic alcohol (45.0 g, 0.292 mol, 1 equiv.) was dissolved in absolute alcohol (500 mL). K_2CO_3 (45.0 g, 0.331 mol, 1.13 equiv.) and dibromoethane (100 mL, 1.16 mol, 3.97 equiv.) were added under stirring. The mixture was stirred at 78°C for 6 hours. The solvent was removed under reduced pressure, then water (300 mL) and ethyl acetate (200 mL) were added to the residue. The solution was stirred at room temperature overnight, filtered and the aqueous phase was extracted with ethyl acetate (3 x 100 mL). The combined organic layers were washed with 10% aqueous NaOH (4 x 100 mL), brine (100 mL) and dried over $MgSO_4$. Organic solvent was removed and the crude product was dissolved in warmed diisopropyl ether (300 mL). The solution was cooled and the brown oil was eliminated by decantation. Evaporation of the solvent afforded **1a** as a white solid (36.0 g, 47%).

Characterization of **1a** was consistent with literature.²⁰³

1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz, 298K) δ 6.95 (s, 1H), 6.94-6.85 (m, 2H), 4.62 (s, 2H), 4.32 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.64 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 1.79 (s, 1H).

(4-(3-BROMOPROPOXY)-3-METHOXYPHENYL)METHANOL: **1b**



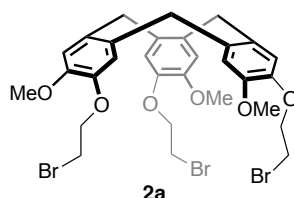
Vanillic alcohol (5.0 g, 33 mmol, 1 equiv.) was dissolved in absolute alcohol (50 mL). K_2CO_3 (5.0 g, 37 mmol, 1.13 equiv.) and dibromopropane (13 mL, 129 mmol, 3.97 equiv.) were added under stirring. The mixture was stirred at 78°C for 6 hours. The solvent was removed under reduced pressure, then water (25 mL) and ethyl acetate (35 mL) were added to the residue. The solution was stirred at room temperature overnight, filtered and the aqueous phase was extracted with ethyl acetate (3 x 10 mL). The combined organic layers were washed with 10% aqueous NaOH (4 x 10 mL), brine (10 mL) and dried over $MgSO_4$. Organic solvent was removed and the crude product was purified by silica gel column chromatography using CH_2Cl_2 as eluent to yield **1b** as a white solid (5.5 g, 60%).

Characterization of **1b** was consistent with literature.²⁰³

$R_f = 0.33$ (CH_2Cl_2)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz, 298K) δ 6.94 (s, 1H), 6.88 (s, 2H), 6.62 (d, $J = 2.6$ Hz, 2H), 4.15 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.63 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.36 (q, $J = 6.1$ Hz, 2H), 1.66 (t, $J = 2.6$ Hz, 1H).

CTV (-OMe, -OCH₂CH₂Br): **2a**



- Scandium (III) triflate process:

In a dry 500 mL round-bottom flask, compound **1a** (9.61 g, 36.8 mmol, 1 equiv.) was dissolved in anhydrous acetonitrile (200 mL) and scandium (III) triflate (510 mg, 1.04 mmol, 0.03 equiv.) was added. The mixture was stirred at reflux for 48 h. Solvent was evaporated and the resulting crude mixture was purified by silica gel column chromatography using DCM as eluent to yield **2a** as a white solid (3.40 g, 38%).

- H₃PO₄ process:

In schlenk tube was added H₃PO₄ (10.8 g, 110 mmol, 287 equiv.), it was stirred at 50°C until the solid has become liquid. A solution of **1a** (100mg, 0.38 mmol, 1 equiv.) diluted in minimum amount of DCM was added drop wise into the schlenk, DCM was evaporated and the schlenk was closed. The mixture was turned purple, and the reaction was performed at 50°C for 24h. The mixture was cooled to room temperature, and it was purred portion wise into cooled at 0°C NaOH (10% aq) (150ml). It was extracted by DCM (3 x 30 ml). The organic phase was collected and extracted by brine (50 ml). The organic phase was dried over MgSO₄, the organic solvent was removed under reduced pressure to give a yellow solid. It was purified by silica gel column chromatography using DCM as eluent to yield **2a** as a white solid (56 mg, 60%).

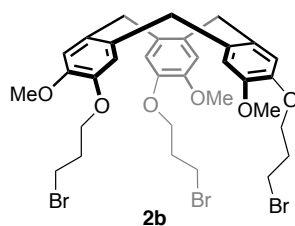
Characterization of **2b** was consistent with literature.⁸⁷

$R_f = 0.33$ (CH_2Cl_2)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz, 298 K) δ 6.93 (s, 3H), 6.85 (s, 3H), 4.75 (d, $J = 13.7$ Hz, 3H), 4.31–4.26 (m, 6H), 3.83 (s, 9H), 3.61–3.53 (m, 9H).

m.p. = 124 – 125 °C.

CTV (-OMe, -OCH₂CH₂CH₂Br): **2b**



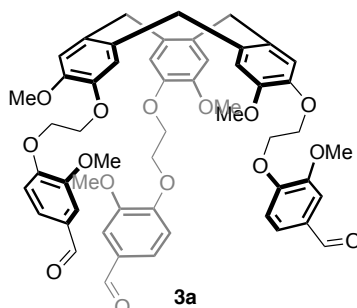
In a dry round-bottom flask, compound **1b** (3.8 g, 12 mmol, 1 equiv.) was dissolved in anhydrous acetonitrile (100 mL) and scandium triflate (182 mg, 0.4 mmol, 0.03 equiv.) was added. The mixture was refluxed for 48 h. Solvent was evaporated and the resulting mixture was purified by silica gel column chromatography using DCM as eluent to yield **2b** as a white solid (1.28 g, 40%).

Characterization of **2b** was consistent with literature.²⁰⁴

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz, 298K) δ 6.91 (s, 3H), 6.85 (s, 3H), 4.76 (d, *J* = 13.7 Hz, 3H), 4.14-4.11 (m, 6H), 3.83 (s, 9H), 3.63-3.47 (m, 6H), 2.35-2.28 (m, 6H).

*R*_f = 0.71 (CH₂Cl₂)

CTV (-OMe, -OCH₂CH₂OVANILLINE): **3a**

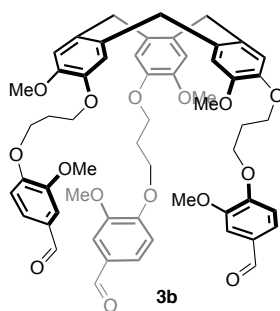


To **2a** (2.0 g, 2.7 mmol, 1 equiv.) dissolved in DMF (50 mL), were added vanillin (1.4 g, 9.18 mmol, 3.4 equiv.) and Cs₂CO₃ (4.02 g, 12.3 mmol, 4.5 equiv.). The reaction mixture was stirred at 50 °C for 18 hours. It was diluted with ethyl acetate (150 mL), washed with 10% aqueous NaOH (4 x 70 mL), then with distilled water (3 x 70 mL) and dried over MgSO₄. Organic solvent was removed under reduced pressure to give **3a** as a white solid (2.1 g, 82%).

Characterization of **3a** was consistent with literature.⁸⁷

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz, 298K) δ 9.85 (s, 3H), 7.43-7.41 (m, 6H), 7.04 (d, *J* = 8.7 Hz, 3H), 7.02 (s, 3H), 6.85 (s, 3H), 4.75 (d, *J* = 13.7 Hz, 3H), 4.47-4.35 (m, 12H), 3.90 (s, 9H), 3.74 (s, 9H), 3.55 (d, *J* = 13.7 Hz, 3H).

CTV (-OMe, -OCH₂CH₂CH₂O VANILLINE): **3b**

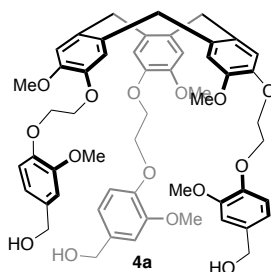


To **2b** (1.0 g, 1.3 mmol, 1 equiv.) dissolved in DMF (25 mL), were added vanillin (671 mg, 4.4 mmol, 3.4 equiv.) and Cs₂CO₃ (1.9 g, 5.8 mmol, 4.5 equiv.). The reaction mixture was stirred at 50 °C for 18 hours. It was diluted with ethyl acetate (75 mL), washed with 10% aqueous NaOH (4 x 35 mL), then with distilled water (3 x 35 mL) and dried over MgSO₄. Organic solvent was removed under reduced pressure to give **3b** as a white solid (1.17 g, 90%).

Characterization of **3b** was consistent with literature.⁸⁷

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz, 298K) δ 9.81 (s, 3H), 7.38-7.36 (m, 6H), 6.97-6.95 (m, 3H), 6.90 (s, 3H), 6.83 (s, 3H), 4.73 (d, *J* = 13.7 Hz, 3H), 4.36-4.13 (m, 12H), 3.88 (s, 9H), 3.73 (s, 9H), 3.50 (d, *J* = 13.7 Hz, 3H), 2.37-2.30 (m, 6H).

CTV (-OMe, -OCH₂CH₂OALCOOL VANINILLIQUE): **4a**

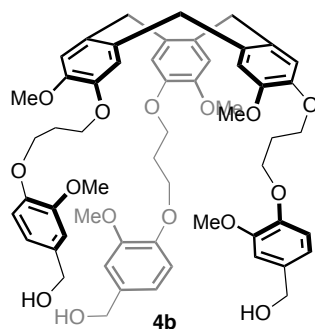


3a (2.0 g, 2.12 mmol, 1 equiv.) was dissolved into a mixture of 50 mL of chloroform/methanol (1/1). NaBH₄ (2.4 g, 63.6 mmol, 30 equiv.) was added at 0°C and the reaction mixture was stirred for 2 hours, then for 20 hours at room temperature. Solvents were evaporated and the residue was dissolved in 100 mL of water and extracted with dichloromethane (3 x 100 mL). The combined organic layers were dried over MgSO₄ and evaporated and the resulting solid was purified by silica gel column chromatography using CHCl₃/CH₃OH (95/5) as eluent to yield **4a** as a white solid (1.92 g, 92%). Characterization of **4a** was consistent with literature.⁹⁷

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz, 298K) δ 7.00 (s, 3H), 6.90 (d, *J* = 1.8 Hz, 3H), 6.87 (s, 3H), 6.83 (d, *J* = 1.8 Hz, 3H), 6.82 (s, 3H), 4.74 (d, *J* = 13.8 Hz, 3H), 4.61 (d, *J* = 5.6 Hz, 6H), 4.38-4.35 (m, 12H), 3.77 (s, 9H), 3.70 (s, 9H), 3.53 (d, *J* = 13.8 Hz, 3H).

R_f = 0.23 (CHCl₃/CH₃OH: 95/5)

CTV (-OMe, -OCH₂CH₂CH₂OALCOOL VANINILLIQUE): 4b



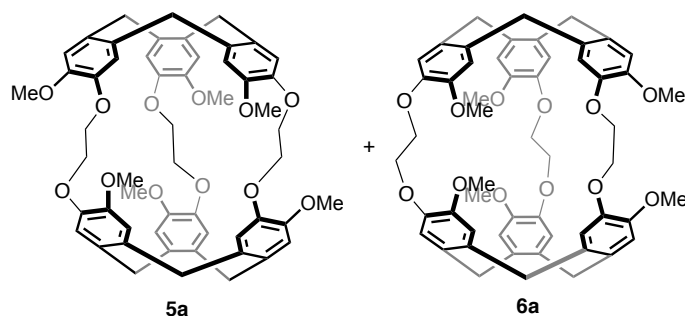
3b (1.0 g, 1.0 mmol, 1 equiv.) was dissolved into a mixture of 25 mL of chloroform/methanol (1/1). NaBH₄ (1.15 g, 30.0 mmol, 30 equiv.) was added at 0°C and the reaction mixture was stirred for 2 hours, then for 20 hours at room temperature. Solvents were evaporated and the residue was dissolved in 50 mL of water and extracted with dichloromethane (3 x 50 mL). The combined organic layers were dried over MgSO₄ and evaporated and the resulting solid was purified by silica gel column chromatography using CHCl₃/CH₃OH (95/5) as eluent to yield **4b** as a white solid (882 mg, 89%).

Characterization of **4b** was consistent with literature.²⁰⁵

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz, 298K) δ 6.92-6.78 (m, 15H), 4.73 (d, *J* = 13.8 Hz, 3H), 4.62-4.54 (m, 6H), 4.26- 4.12 (m, 12H), 3.77 (s, 9H), 3.70 (s, 9H), 3.51 (d, *J* = 13.8 Hz, 3H), 2.32-2.25 (m, 6H).

*R*_f = 0.12 (CHCl₃/CH₃OH: 95/5)

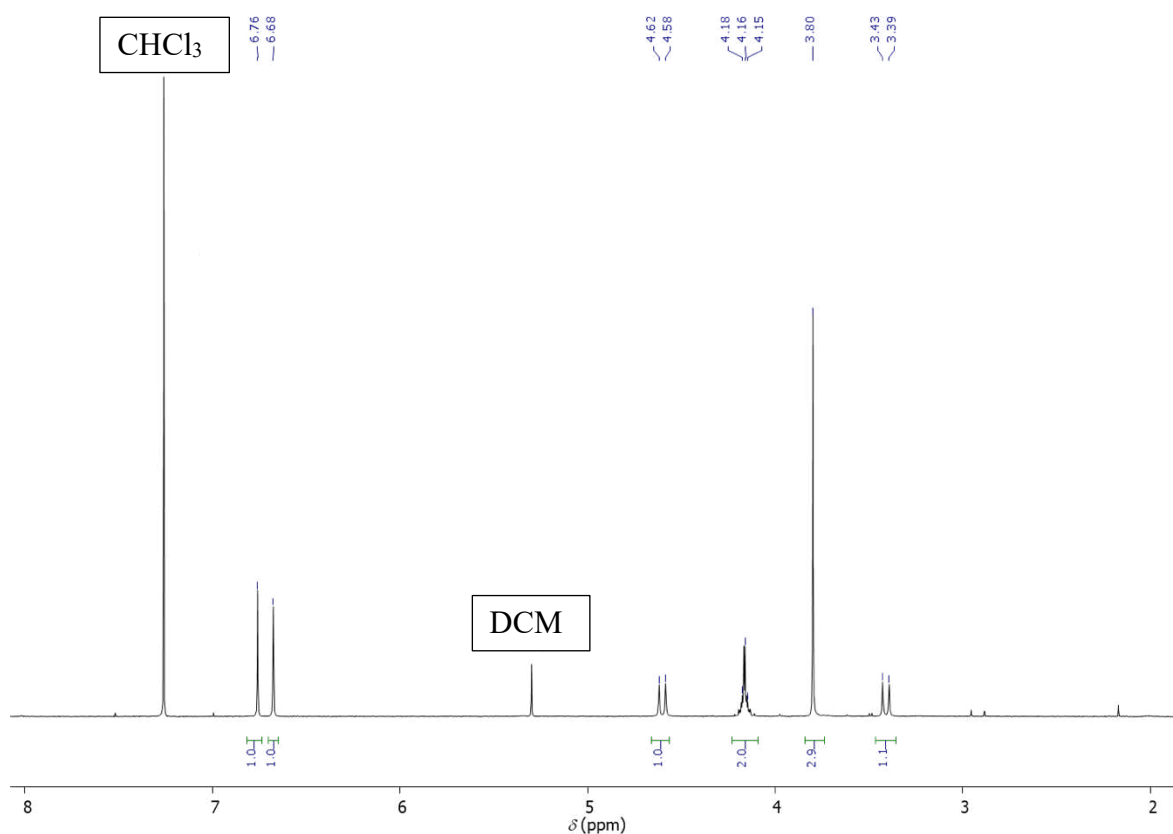
SYNTHESIS OF *ANTI*-5A (CRYPTOPHANE A) AND *SYN*-6A (CRYPTOPHANE B)



4a (100 mg, 102 μmol , 1 equiv.) was dissolved into 100 mL of chloroform/HFIP (1/1). After complete dissolution of **4a**, KHSO_4 (10 mg, 73 μmol , 0.7 equiv.) was added. The reaction mixture was stirred for 20 hours. The solvents were evaporated and resulting oil was dissolved in 20 mL of dichloromethane, washed with water (30 mL) and extracted with dichloromethane (2 x 30 mL). The combined organic layers were dried over MgSO_4 and evaporated and the resulting solid was purified by silica gel column chromatography using $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{COCH}_3$ (90/10) as eluent to yield *anti*-**5a** (54 mg, 60%) and *syn*-**6a** (18 mg, 20%) as white solids.

Characterizations of *anti*-**5a** and *syn*-**6a** were consistent with literature.¹³⁸

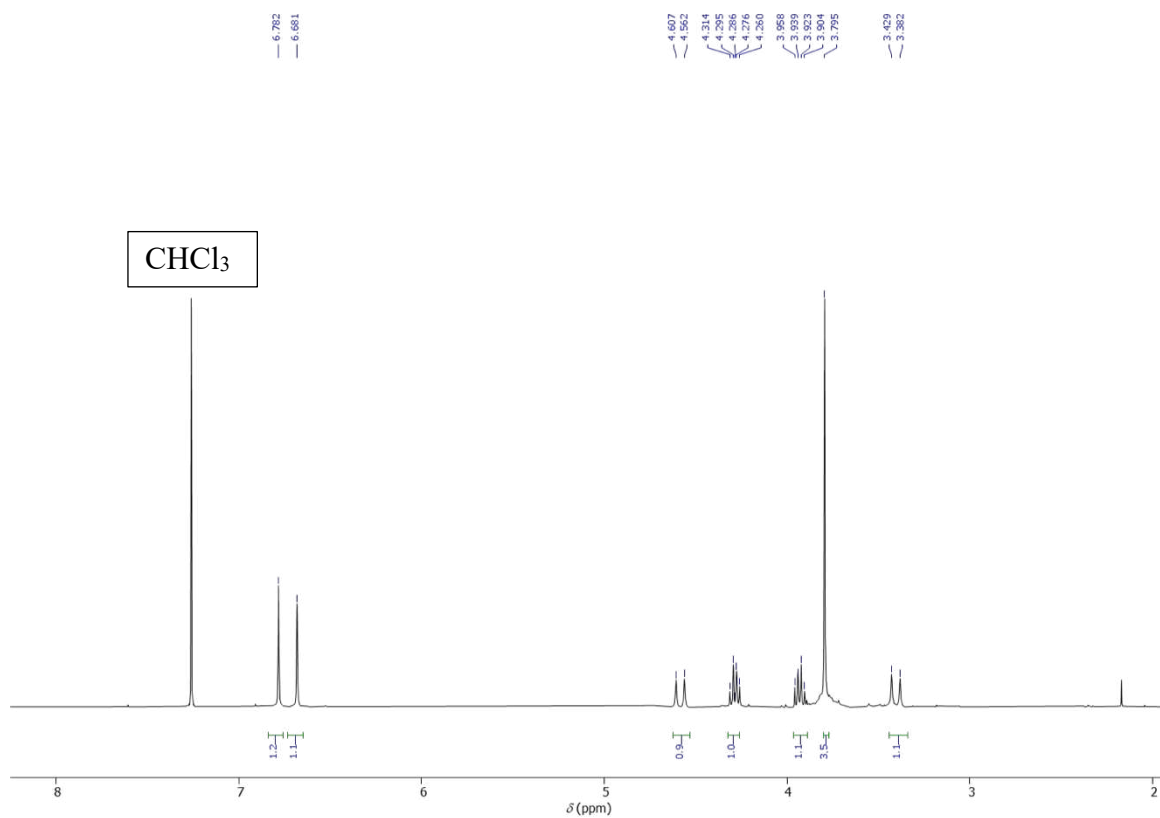
anti-**5a** - ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz, 298K) d 6.76 (s, 6H), 6.68 (s, 6H), 4.60 (d, $J = 13.7$ Hz, 6H), 4.19-4.13 (m, 12 H), 3.80 (s, 18H), 3.40 (d, $J = 13.7$ Hz, 6H).



^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz, 298K) d 179.6, 146.7, 134.1, 131.6, 120.8, 113.8, 69.3, 55.7, 36.2.

$R_f = 0.62$ ($\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{COCH}_3$: 90/10)

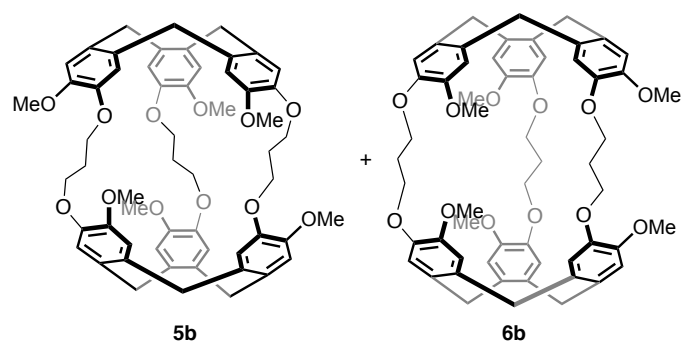
syn-6a - ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz, 298K) d 6.78 (s, 6H), 6.68 (s, 6H), 4.58 (d, $J = 13.7$ Hz, 6H), 4.31- 4.26 (m, 6 H), 3.95-3.91 (m, 6H), 3.79 (s, 18H), 3.40 (d, $J = 13.7$ Hz, 6H).



^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz, 298K) d 150.2, 146.2, 134.9, 131.7, 122.6, 114.3, 70.3, 55.8, 36.2.

$R_f = 0.32$ ($\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{COCH}_3$: 90/10)

SYNTHESIS OF *ANTI*-5b (CRYPTOPHANE E) AND *SYN*-6b (CRYPTOPHANE F)

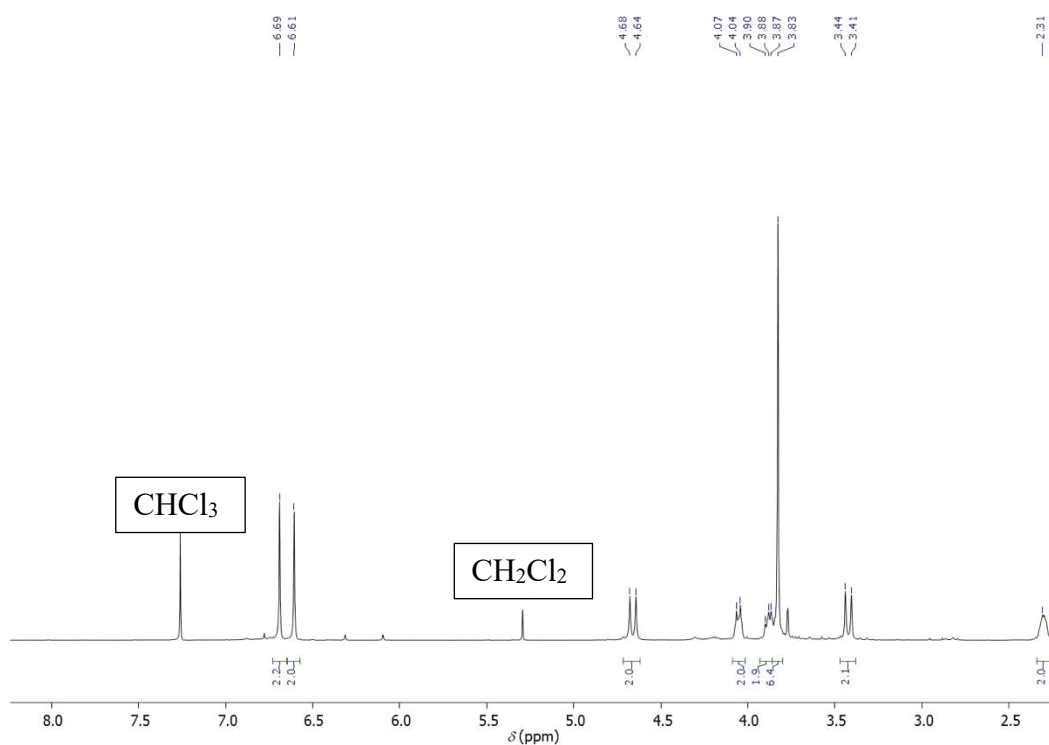


4b (200 mg, 202 μmol , 1 equiv.) was dissolved into 200 mL of chloroform/HFIP (1/1). After complete dissolution of **9b**, KHSO_4 (20 mg, 146 μmol , 0.7 equiv.) was added. The reaction mixture was stirred for 20 hours. The solvents were evaporated and resulting oil was dissolved in 40 mL of dichloromethane, washed with water (60 mL) and extracted with dichloromethane (2 x 40 mL). The combined organic layers were dried over MgSO_4 and evaporated and the resulting solid was purified by silica gel column chromatography using $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{COCH}_3$ (90/10) as eluent to yield *anti*-**5b** (75 mg, 40%) and *syn*-**6b** (47 mg, 25%) as white solids.

Characterizations of *anti*-**5b** and *syn*-**6b** were consistent with literature.^{125,205}

- *anti*-5b

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz, 298K) δ 6.69 (s, 6H), 6.61 (s, 6H), 4.67 (d, $J = 13.7$ Hz, 6H), 4.07- 4.04 (m, 6H), 3.91-3.85 (m, 6H), 3.83 (s, 9H), 4.43 (d, $J = 13.7$ Hz, 6H), 2.31-2.28 (m, 6H).

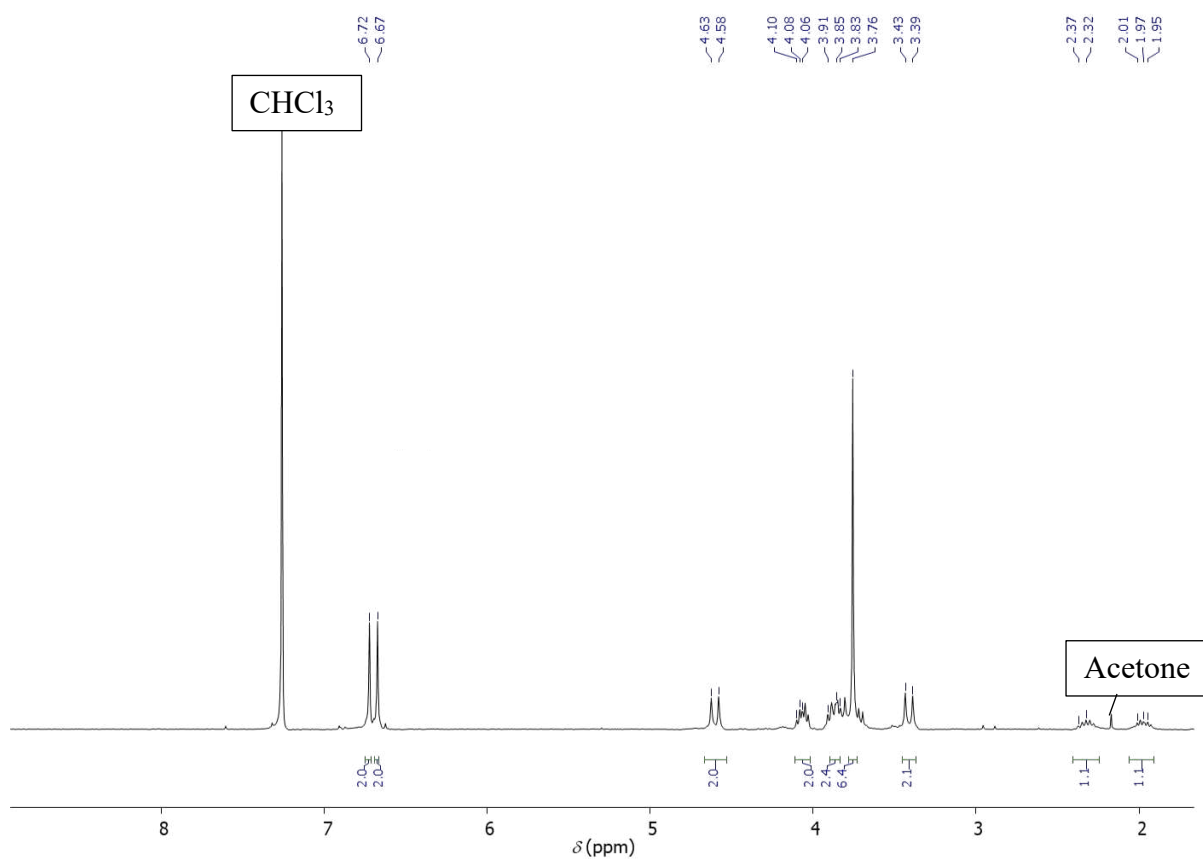


^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz, 298K) d 147.2, 147.1, 131.1, 131.1, 112.3, 112.2, 63.7, 55.7, 36.1, 29.7.

$R_f = (\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{COCH}_3 : 90/10)$

- **syn-6b**

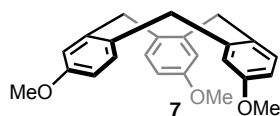
^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz, 298K) d 6.72 (s, 6H), 6.67 (s, 6H), 4.60 (d, $J = 13.7$ Hz, 6H), 4.09-4.04 (m, 6 H), 3.90-3.76 (m, 6H), 3.76 (s, 18H), 3.41 (d, $J = 13.7$ Hz, 6H), 2.36-2.29 (m, 3H), 2.00-1.94 (m, 3H).



^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz, 298K) d 149.0, 147.3, 133.3, 131.9, 118.3, 113.8, 69.2, 55.9, 36.1, 30.4.

$R_f = 0.13(\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{COCH}_3 : 90/10)$

CTV (-OMe, -H): 7

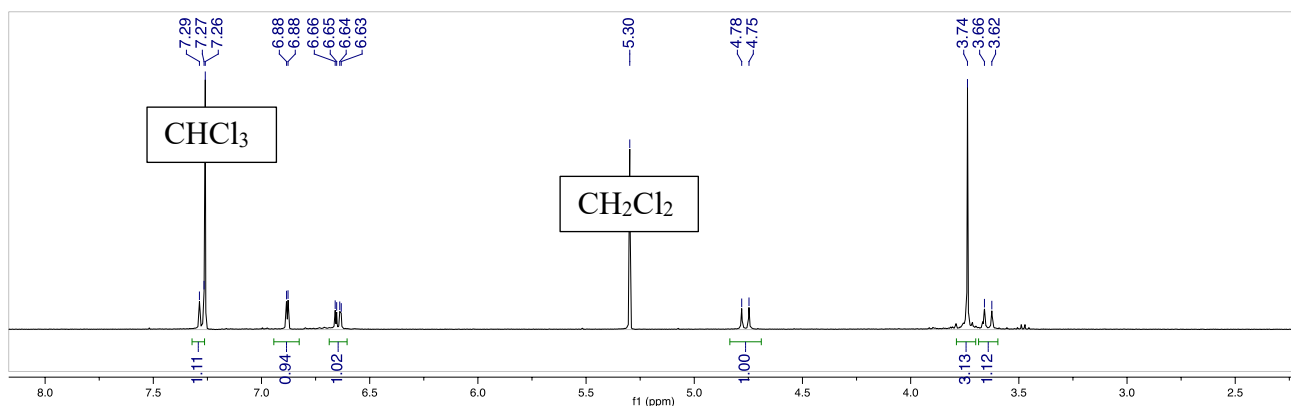


In a dry two-necked round-bottom flask was added P_2O_5 (30 g, 0.11 mol, 1.5 equiv.) and dry Et_2O (85 mL). The mixture was heated to $48^\circ C$ and a solution of 3-methoxybenzyl alcohol (10 g, 0.07 mol, 1 equiv.) in 105 mL of Et_2O was added dropwise with an extra funnel over 2h. Stirring was stopped and the reaction was performed overnight under reflux. Et_2O was decanted, and the solid was washed and sonicated with dichloromethane (3 x 40 ml). The organic layers were combined and evaporated under reduced pressure. The resulting oil was purified by silica gel column chromatography using CH_2Cl_2 /Hexane (2/3) as eluent. A yellow solid was obtained, was dissolved in a minimum amount of dichloromethane and precipitated with a mixture of pentane/ Et_2O (7/3). A white solid was collected by filtration to give compound **7**. (1 g, 11%).

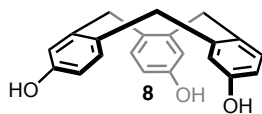
Characterizations of **7** was consistent with literature.¹⁰⁵

$R_f = 0.4$ (DCM/Hexane: 3/2)

1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, 298K) d 7.27 (d, $J = 8.38$ Hz, 1H), 6.88 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 6.66 (dd, $^3J = 8.5$ Hz, $^4J = 2.8$ Hz, 1H), 4.76 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.64 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H).



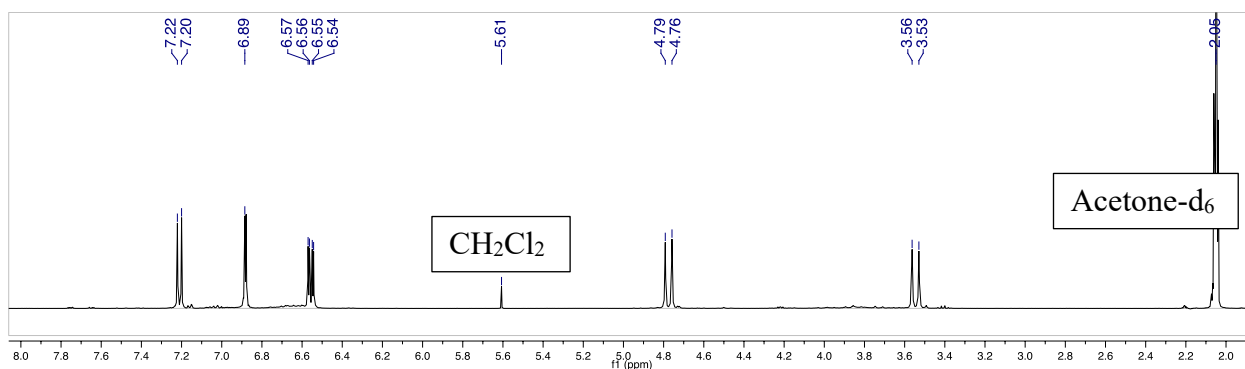
CTV (-OH, -H): **8**



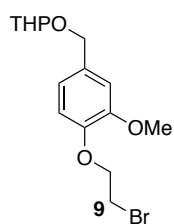
A solution of boron tribromide (70 mL, 1 M in dichloromethane, 15.5 equiv.) was added dropwise to a suspension of compound **7** (1.65 g, 4.5 mmol, 1 equiv.) in dry dichloromethane (25 mL) at 0°C. The solution was warmed to room temperature and stirred overnight. The mixture was poured into an ice and H₂O slurry. The solid residue was washed with 100 mL of hot water and dried to provide a slightly colored powder. The powder was poured into 7 mL of acetonitrile and sonicated for 20 min. The precipitate was filtered, washed with 10 mL of Et₂O and dried to give compound **8** (500 mg, 56%).

Characterizations of **8** was consistent with literature.¹⁰⁵

¹H NMR (400 MHz, acetone-d₆, 298K) δ 7.21 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.55 (dd, 3J = 8.3 Hz, 4J = 2.6 Hz, 1H), 4.78 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 3.55 (d, J = 13.4 Hz, 1H).



SYNTHESIS OF **9**



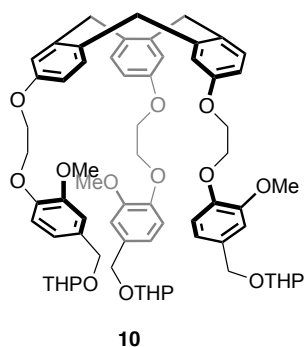
In a dry round-bottom flask was added **1a** (7.74 g 29.6 mmol, 1 eq) are solubilized under argon in anhydrous THF and dihydropyran (5.4 mL 59.3 mmol, 2 eq) are added. Then a solution of pyridinium *p*-toluenesulfonate (PPTS) (744 mg 2.96 mmol, 0.1 eq) in 10 mL of anhydrous DCM is added dropwise. The mixture is stirred 3h at room temperature. After evaporation of the solvents, the crude is dissolved in 150 mL of DCM and washed twice with water (100 mL). The organic phase is dried over Na₂SO₄, filtered and evaporated to give 10,21 g (99%) of **9** as a transparent oil.

Characterization of **9** was consistent with literature.²⁰⁶

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz, 298K) : 6,91 (s, 1H) ; 6,86 (s, 2H) ; 4,70 (d, *J* = 11,9 Hz, 1H) ; 4,67 (t, *J* = 3,8 Hz, 1H) ; 4,41 (d, *J* = 11,9 Hz, 1H) ; 4,29 (t, *J* = 6,9 Hz, 1H) ; 3,87-3,94 (m, 1H) ; 3,85 (s, 3H) ; 3,61 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H) 3,49 -3,56 (m, 1H) 1,48 – 1,89 (m, 6H).

*R*_f = 0.8 (DCM)

CTV (-OMe, -OCH₂CH₂O-VANILLIQUE-OTHP): 10

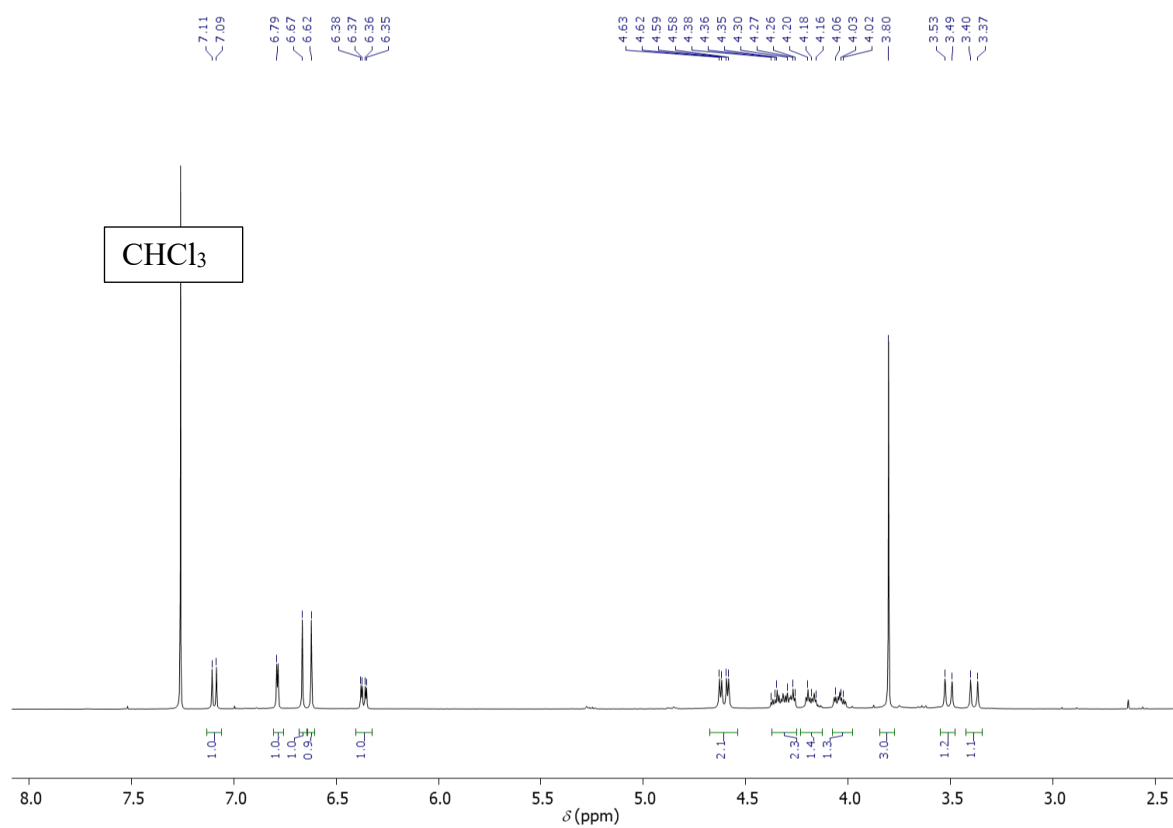


To **2** (30 mg, 94.2 μ mol, 1 equiv.) dissolved in DMF (2.5 mL), were added **9** (111 mg, 320 μ mol, 3.4 equiv.) and Cs₂CO₃ (138 g, 424 μ mol, 4.5 equiv.). The reaction mixture was stirred at 80 °C for 18 hours. It was diluted with distilled water (5 mL), extracted with CHCl₃ (2 x 10 mL) and dried over MgSO₄. Organic solvents were removed under reduced pressure. The resulting solid was washed with diethyl ether and purified by silica gel column chromatography using CHCl₃/CH₃OH (95/5) as eluent to give **10** as a white solid (78 mg, 74%).

Characterization of **10** was consistent with literature.¹¹⁹

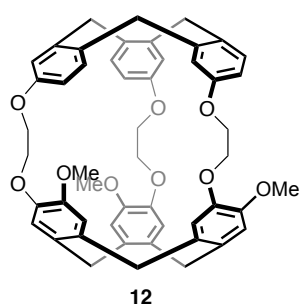
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz, 298K) δ 7.26 (d, J = 8.4 Hz, 3H), 6.93 (d, J = 2.7 Hz, 3H), 6.92-6.89 (m, 9H), 6.67 (dd, 3J = 8.3 Hz, 4J = 2.6 Hz, 3H), 4.75 (d, J = 13.2 Hz, 3H), 4.72 (d, J = 11.8 Hz, 3H), 4.68 (m, 3H), 4.45 (d, J = 11.8 Hz, 3H), 4.33-4.25 (m, 12H), 3.95-3.88 (m, 3H), 3.85 (s, 9H), 3.63 (d, J = 11.8 Hz, 3H), 3.57-3.52 (m, 3H), 1.90-1.82 (m, 3H), 1.77-1.70 (m, 3H), 1.67-1.55 (m, 12H).

R_f = 0.5 (CHCl₃/ CH₃COCH₃: 95/5)

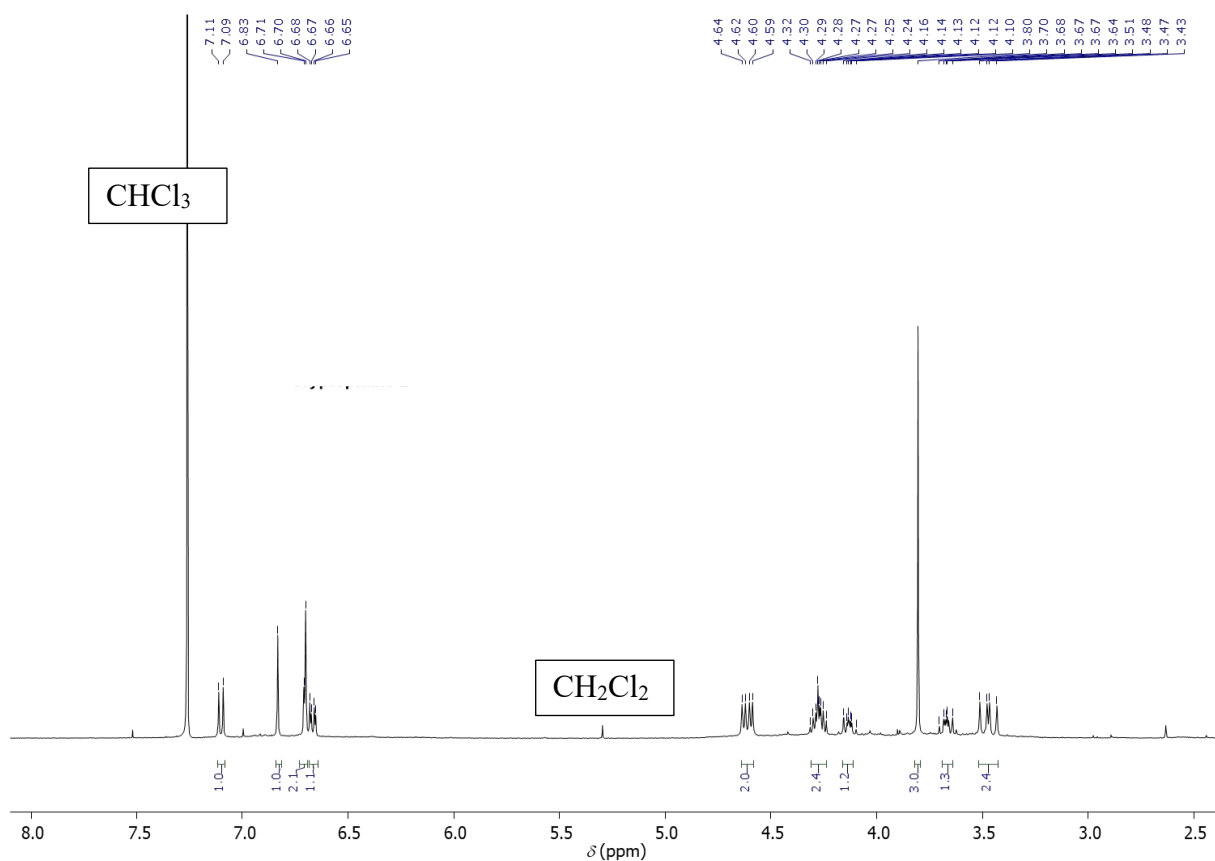


^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz, 298K) d 156.6, 148.6, 147.4, 141.19, 132.9, 132.3, 131.9, 131.0, 119.6, 116.7, 114.8, 111.8, 66.9, 65.5, 56.6, 36.4, 36.2.

$R_f = 0.35$ (DCM/ Et_2O : 95/5)



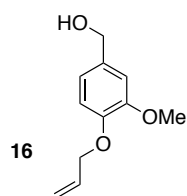
syn-12 - ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz, 298K) d 7.10 (d, $J = 8.5$ Hz, 3H), 6.83 (s, 3H), 6.66 (s, 3H), 6.68-6.65 (m, 6H), 4.62 (d, $J = 13.8$ Hz, 3H), 4.60 (d, $J = 13.6$ Hz, 3H), 4.32-4.23 (m, 6H), 4.16-4.01 (m, 3H), 3.81 (s, 9H), 3.70-3.64 (m, 3H), 3.50 (d, $J = 13.6$ Hz, 3H), 3.45 (d, $J = 13.8$ Hz, 3H).



^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz, 298K) δ 157.3, 150.1, 147.0, 141.0, 134.9, 132.4, 132.0, 131.0, 131.3, 119.1, 114.2, 113.5, 71.6, 66.2, 56.3, 36.4, 36.2.

R_f = 0.56 (DCM/ Et_2O : 95/5)

[4-(ALLYLOXY)-3-METHOXYPHENYL]METHANOL: **16**



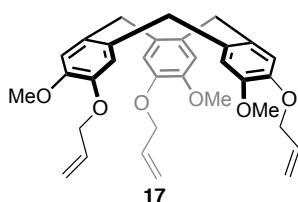
In round bottom flask was added vanilique alcool (10 g, 65 mmol), allyl bromide (6.75 ml, 78 mmol) and K_2CO_3 (8.971 g, 65 mmol) in 15 ml of acetone, the mixture was refluxed for 4h under stirred. Most of the solvent was evaporated under reduced pressure, water (50 ml) was added and organic layer was extracted with CHCl_3 (3 x 50ml). The organic layer was dried over Na_2SO_4 and evaporated under reduced pressure (yellow oil). The crude product was recrystallized from 50 ml of diisopropyl ether affording **16** as a white product.

Characterization of **16** was consistent with literature.¹⁸⁷

$R_f = 0.15$ (CH_2Cl_2).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz, 298 K) δ 6.95 (s, 1H), 6.86 (t, $J = 4.9$ Hz, 2H), 6.09 (ddt, $J = 17.1$; 10.6; 5.4 Hz, 1H), 5.41 (ddd, $J = 17.3$; 2.9; 1.5 Hz, 1H), 5.29 (ddd, $J = 10.5$; 2.9; 1.3 Hz, 1H), 4.64–4.59 (m, 4H), 3.89 (s, 3H).

CTV (-OME, -OALLYL): **17**

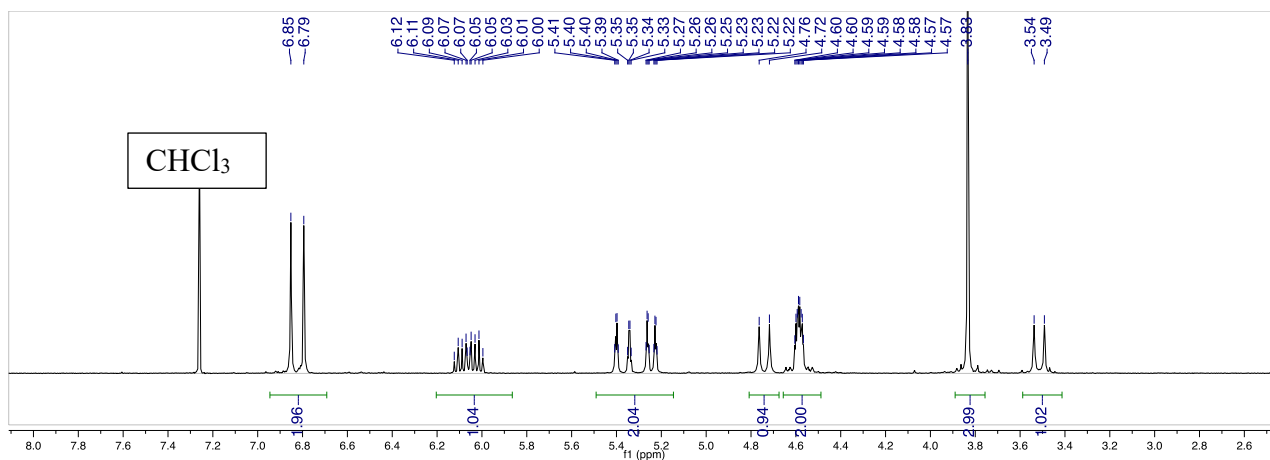


In a dry round-bottom flask, compound **16** (2 g, 10 mmol, 1 equiv.) was dissolved in anhydrous acetonitrile (50 mL) and scandium triflate (200 mg, 0.4 mmol, 0.03 equiv.) was added. The mixture was refluxed for 48 h. The solvent was evaporated and the resulting mixture was purified by silica gel column chromatography using DCM as eluent to yield **17** as a white solid (700 mg, 39%).

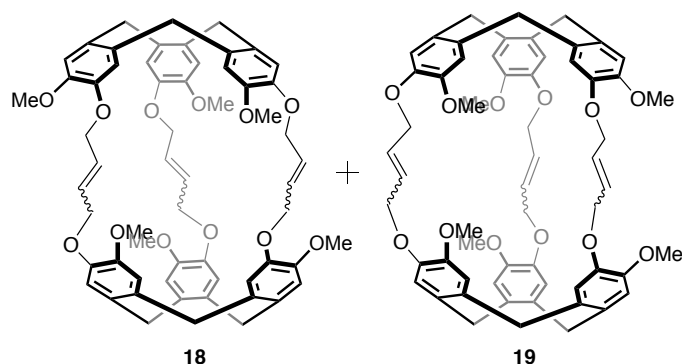
Characterization of **17** was consistent with literature.²⁰⁷

$R_f = 0.4$ (CH_2Cl_2)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz, 298K) δ 6.85 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.18 – 5.93 (m, 1H), 5.47 – 5.16 (m, 2H), 4.74 (d, $J = 13.7$ Hz, 1H), 4.59 (ddt, $J = 4.9$, 3.1, 1.5 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.51 (d, $J = 13.7$ Hz, 1H).



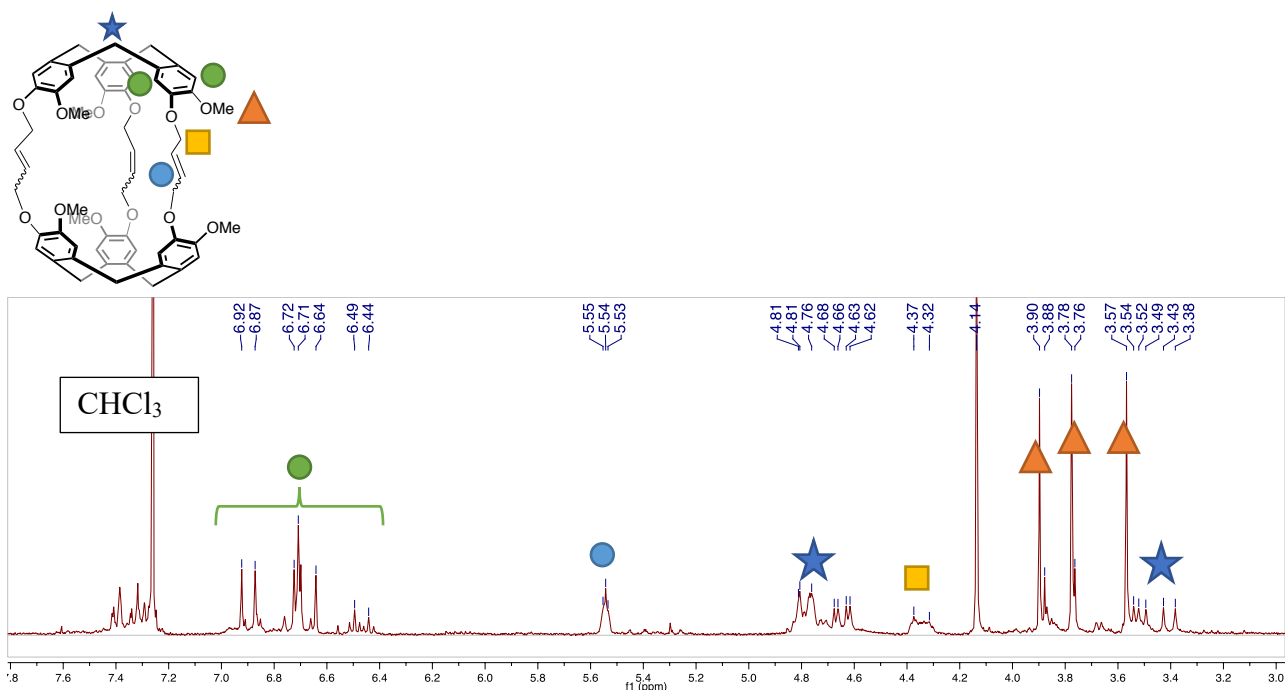
SYNTHESIS OF *ANTI*-18 AND *SYN*-19 CRYPTOPHANES

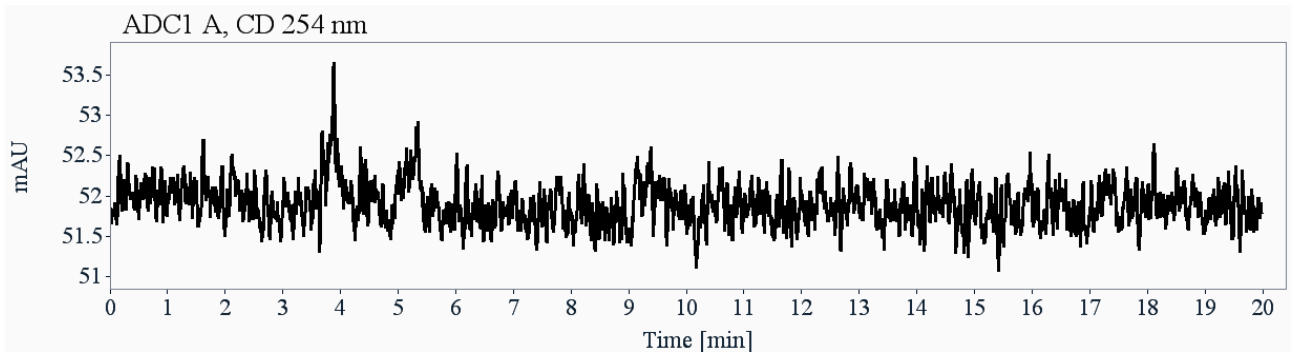
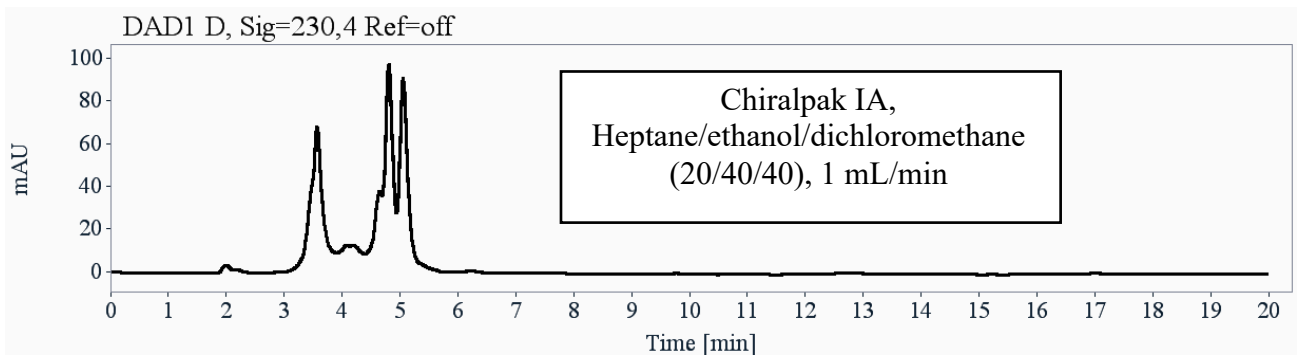


In a dry round-bottom flask was dissolved **17** (100 mg, 0.19 mmol, 1 equiv.) in 70 ml of dry DCM, the mixture was heated at reflux and Grubbs 2nd generation catalyst was added. The reaction was stirred overnight at reflux. The solvent was evaporated and the resulting mixture was purified by silica gel column chromatography using CHCl₃ and Et₂O : CHCl₃ (20:80) as eluent to *anti*-**18** and *syn*-**19**.

- First eluted:

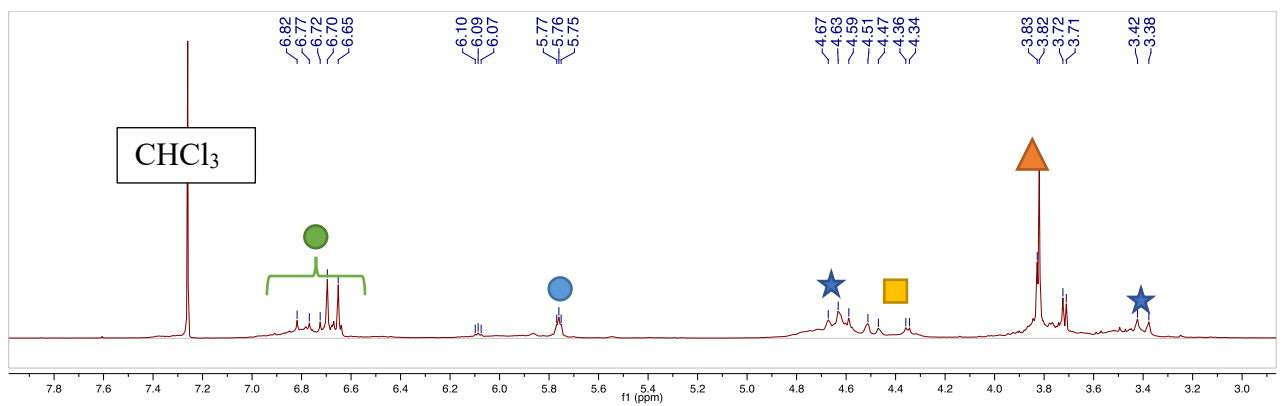
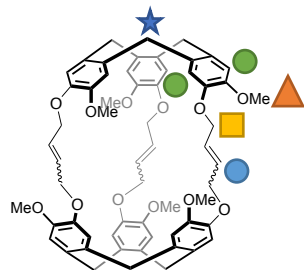
$R_f = 0.3$ (CHCl₃)



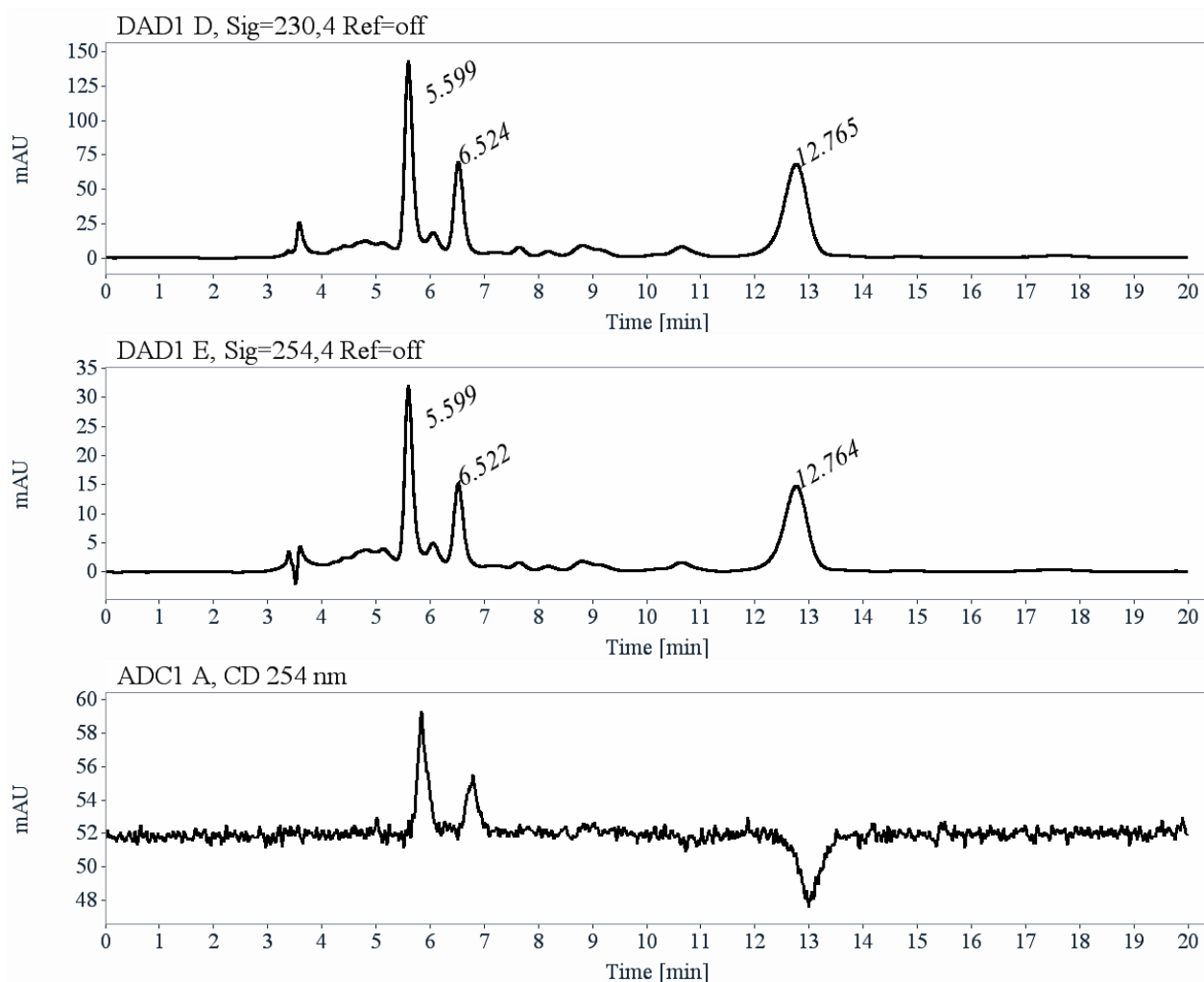


- Second eluted:

$R_f = 0.4$ (Et₂O : CHCl₃ 20:80)



Chiralpak IA,
Heptane/ethanol/dichloromethane
(20/40/40), 1 mL/min



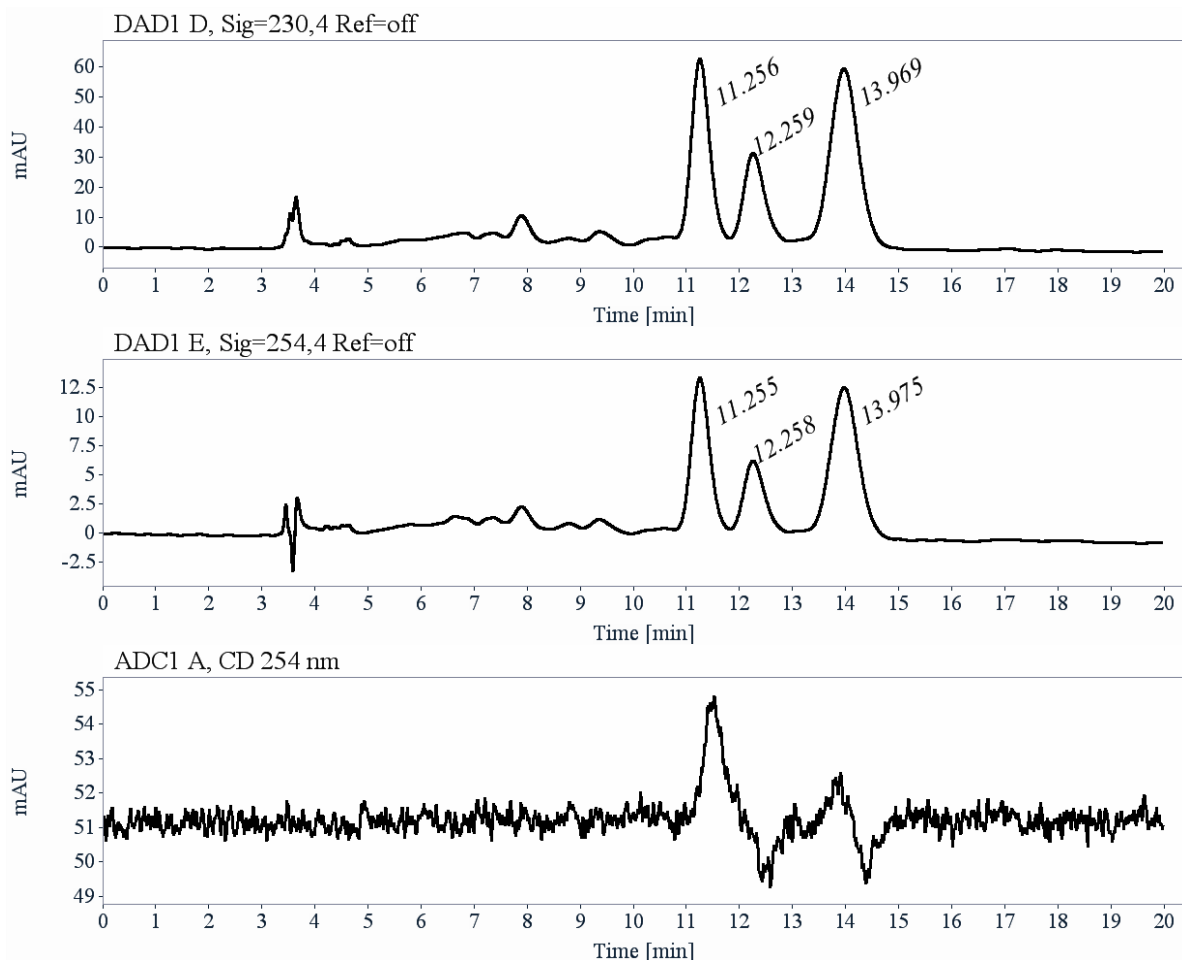
Signal: DAD1 D, Sig=230,4 Ref=off

| RT [min] | Area | Area% | Capacity Factor | Enantioselectivity | Resolution (USP) |
|----------|------|--------|-----------------|--------------------|------------------|
| 5.60 | 1486 | 32.58 | 0.90 | | |
| 6.52 | 816 | 17.89 | 1.21 | 1.35 | 3.10 |
| 12.76 | 2258 | 49.53 | 3.33 | 2.75 | 10.89 |
| Sum | 4560 | 100.00 | | | |

Signal: DAD1 E, Sig=254,4 Ref=off

| RT [min] | Area | Area% | Capacity Factor | Enantioselectivity | Resolution (USP) |
|----------|------|--------|-----------------|--------------------|------------------|
| 5.60 | 324 | 33.00 | 0.90 | | |
| 6.52 | 173 | 17.64 | 1.21 | 1.35 | 3.09 |
| 12.76 | 485 | 49.35 | 3.33 | 2.75 | 10.91 |
| Sum | 982 | 100.00 | | | |

Chiralpak IE,
Heptane/ethanol/dichloromethane
(20/40/40), 1 mL/min



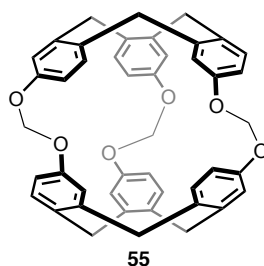
Signal: DAD1 D, Sig=230,4 Ref=off

| RT [min] | Area | Area % | Capacity Factor | Enantioselectivity | Resolution (USP) |
|----------|------|--------|-----------------|--------------------|------------------|
| 11.26 | 1420 | 32.23 | 2.82 | | |
| 12.26 | 779 | 17.69 | 3.16 | 1.12 | 1.48 |
| 13.97 | 2206 | 50.09 | 3.74 | 1.18 | 2.00 |
| Sum | 4405 | 100.00 | | | |

Signal: DAD1 E, Sig=254,4 Ref=off

| RT [min] | Area | Area % | Capacity Factor | Enantioselectivity | Resolution (USP) |
|----------|------|--------|-----------------|--------------------|------------------|
| 11.26 | 315 | 32.91 | 2.82 | | |
| 12.26 | 165 | 17.20 | 3.16 | 1.12 | 1.46 |
| 13.98 | 478 | 49.89 | 3.74 | 1.18 | 1.99 |
| Sum | 958 | 100.00 | | | |

SYNTHESIS OF CRYPTOPHANE (1,1,1): **55**

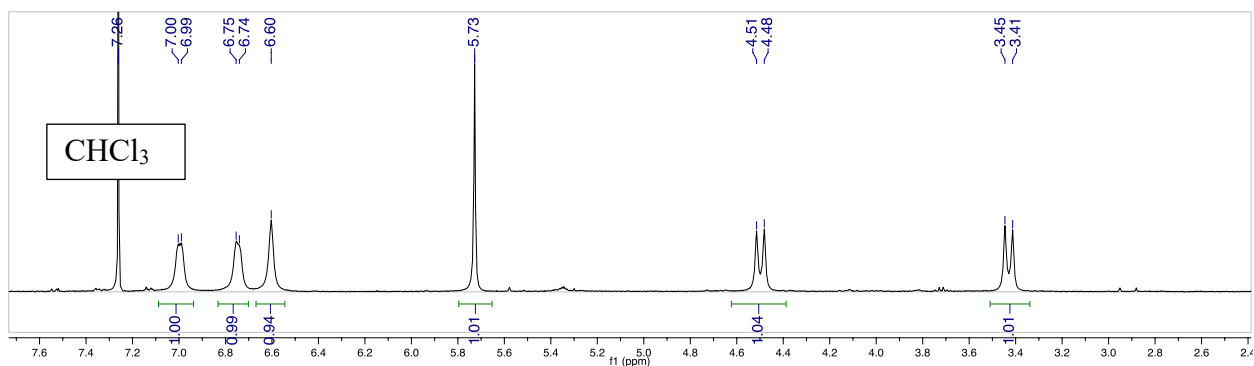


To a solution of compound **8** (500 g, 1.57 mmol, 1 equiv.) DMF, 20 mL was added cesium carbonate (2.1 g, 6.4 mmol, 4.2 equiv.) and the mixture was stirred for 1 hour at 80 °C. Bromochloromethane (50 mL, 320 mmol, 46.75 equiv.) was added and the mixture was stirred overnight at 80°C. The solvent was evaporated under reduced pressure. The crude product was washed with brine, dried over MgSO₄. The solvent was evaporated and the resulting mixture was purified by silica gel column chromatography using DCM as eluent to yield cryptophane (1,1,1) **55** as a white solid (24 mg, 5%).

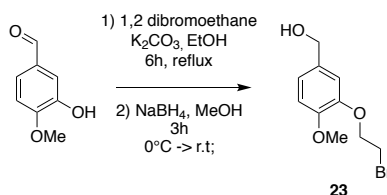
Characterization of **55** was consistent with literature.¹⁰⁵

$R_f = 0.4$ (CHCl₃)

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, 298K) δ 7.00 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 6.75 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 5.73 (s, 1H), 4.50 (d, $J = 13.3$ Hz, 1H), 3.43 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H).



((3-(2-BROMOETHOXY)-4-METHOXYPHENYL)METHANOL: 23



- 1) Isovanillin (8 g; 0.05 mol, 1 equiv.) and K₂CO₃ (8.3 g, 0.06 mol, 1.1 equiv.) were dissolved in EtOH absolute (100 ml), and 1,2 dibromoethane (24 ml, 0.28 mol, 5.5 equiv.) was added. The mixture was stirred for 6h at reflux. Solvent was removed in vacuo to give a brown solid. The compound was washed with water (100 ml) and EtOAc (100 ml), then organic layer was washed with NaOH 10% (aq) (3x 60 ml), brine (60 ml) and was dried by MgSO₄. The solvent was removed in vacuo to give a yellow oil and purification was performed by silica column (DCM) to give a white solid (8.35 g, 64%).

R_f = 0.4 (DCM)

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz, 298K) δ 9.85 (s, 1H), 7.51 (dd, *J* = 8.2, 1.8 Hz, 1H), 7.42 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.00 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 4.39 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.69 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz, 298K) δ 190.61, 155.05, 148.11, 130.05, 127.41, 111.77, 111.16, 68.93, 56.26, 28.50

IR σ = 2974, 2833, 1678, 1597, 1508, 1259, 1161 cm⁻¹.

m.p. = 81 – 82 °C.

- 2) The previous compound (8.345 g, 32 mmol, 1 equiv.) was dissolved in MeOH (90 ml) and CHCl₃ (75 ml), then NaBH₄ (1.704 g, 50 mmol, 1.4 equiv.) portion wise at 0°C. The mixture was stirred at 0°C and ice bath was removed after 20 min, then allowed to warm at r.t. and was stirred for 3h. The reaction was evaporated under reduced pressure. Water (70 ml) was added dropwise and concentrated HCl at 1M was added dropwise too at 0°C under stirring until pH = 2. The product was extracted by EtOAc (3 x 50 ml). Organic layers were combined, washed with brine (70 ml) and dried by MgSO₄ and filtered. Solvent was removed under reduced pressure to give white powder **23** (8.61 g, 91%).

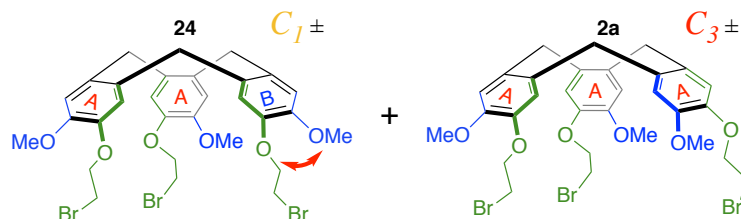
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz, 298K) δ 6.97 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.94 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 4.62 (s, 1H), 4.39 – 4.28 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.71 – 3.61 (m, 1H).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz, 298K) δ 149.4, 147.6, 133.7, 120.89, 113.9, 112.2, 7.25, 65.1, 56.16, 28.9

IR σ = 3323, 2957, 1605, 1515, 1226, 1133 cm⁻¹

m.p. = 91 – 92 °C.

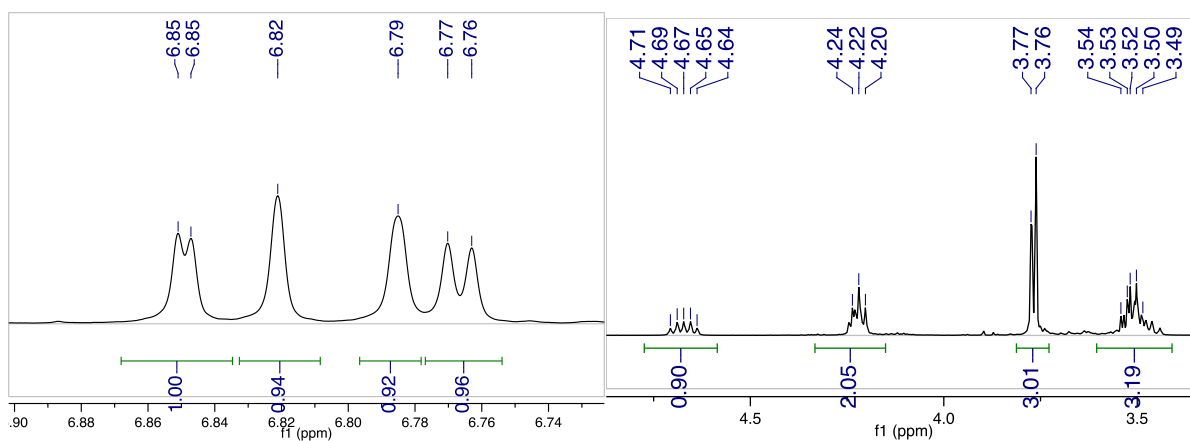
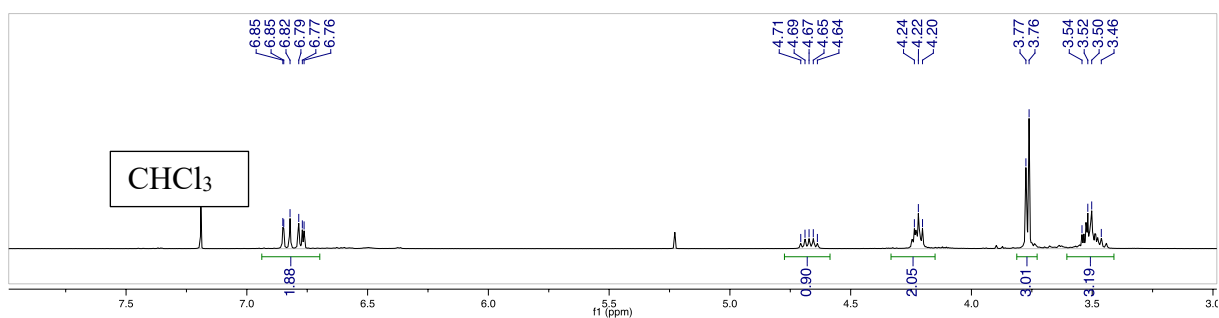
CTV (-OMe, -OCH₂CH₂Br): **24-C₁** + **2a-C₃**



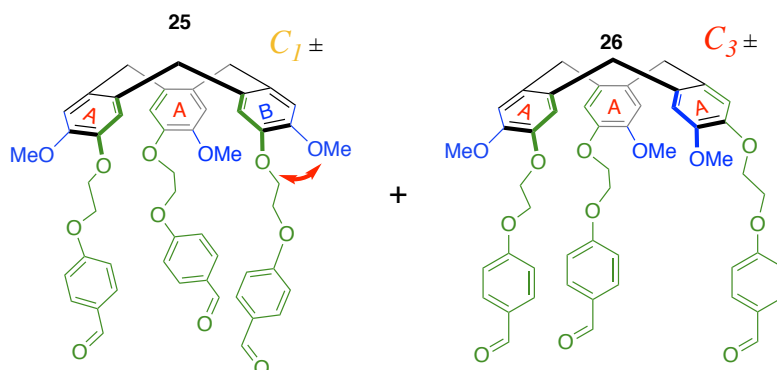
In round bottom flask (250 ml) were dissolved **1a** (3.10 g, 12 mmol, 1 equiv.) and **23** (3.10 g, 12 mmol, 1 equiv.) in MeCN (150 ml). When all solid was dissolved, Sc(OTf)₃ (250 mg, 0.4 mmol, 0,04 equiv.) was added, the reaction was performed 3 days under argon at reflux. Then purification by silica column (100% DCM) to give a mixture of **24-C₁** + **2a-C₃** (1.75 g, 30%).

R_f = 0.6 (DCM)

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, 298K): δ 6.96 – 6.78 (m, 2H), 4.74 (dt, *J* = 13.6, 5.2 Hz, 1H), 4.29 (td, *J* = 6.75, 2.70 Hz, 2H), 3.84 (d, *J* = 3.6 Hz, 3H), 3.65 – 3.49 (m, 4H).



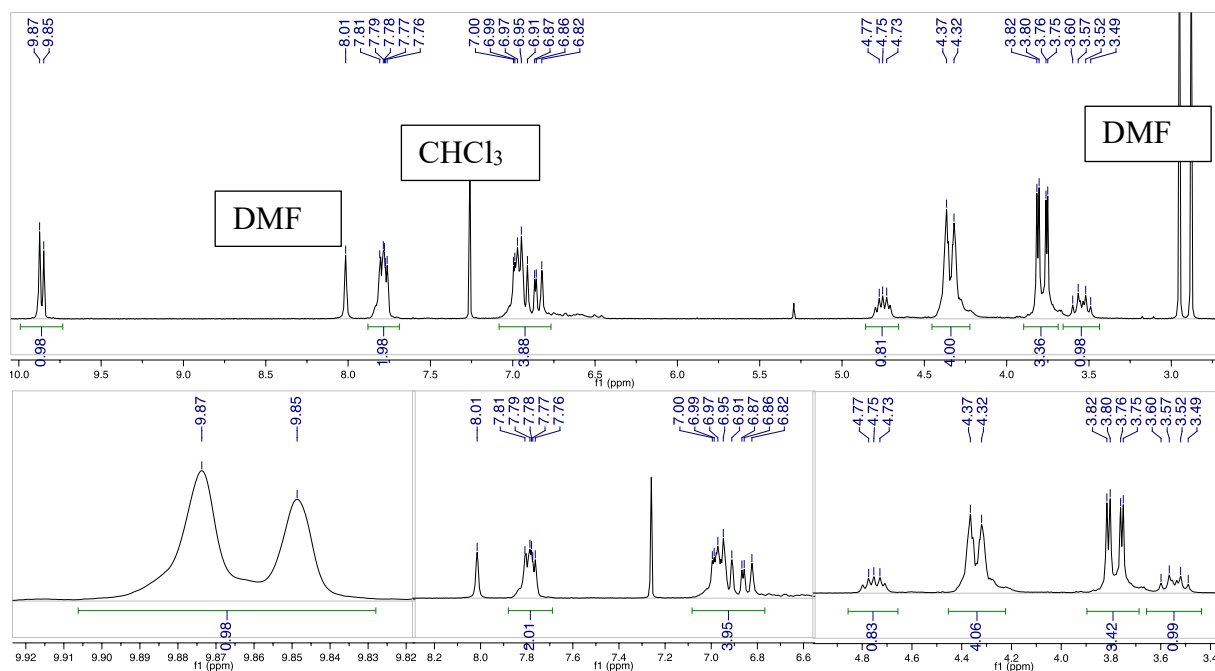
CTV (-OMe, -OCH₂CH₂Br): 25-C₁ + 26-C₃



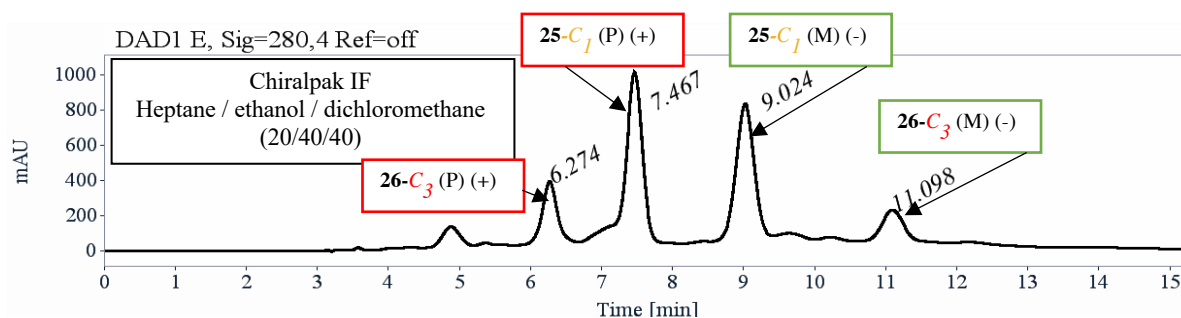
In round bottom flask (250 ml) were dissolved in DMF (200 ml), **24** + **2a** (5,22 g; 7 mmol), 4-hydroxybenzaldehyde (2,82 g; 23 mmol) and Cs₂CO₃ (10,10 g; 31 mmol). The mixture was stirred all the night at 50°C. To removed Cs₂CO₃ the mixture was filtered. Then the solvent was removed in vacuo and the compound was washed with 10% NaOH (aq) and DCM (100 ml each), until the aqueous layer was colorless, the organic layer was dried in MgSO₄, the solvent was removed under vacuo, to give a brown solid. Purification was performed by column with DCM (100%) (4.8 g, 80%).

R_f = 0.3 (DCM)

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz, 298K):



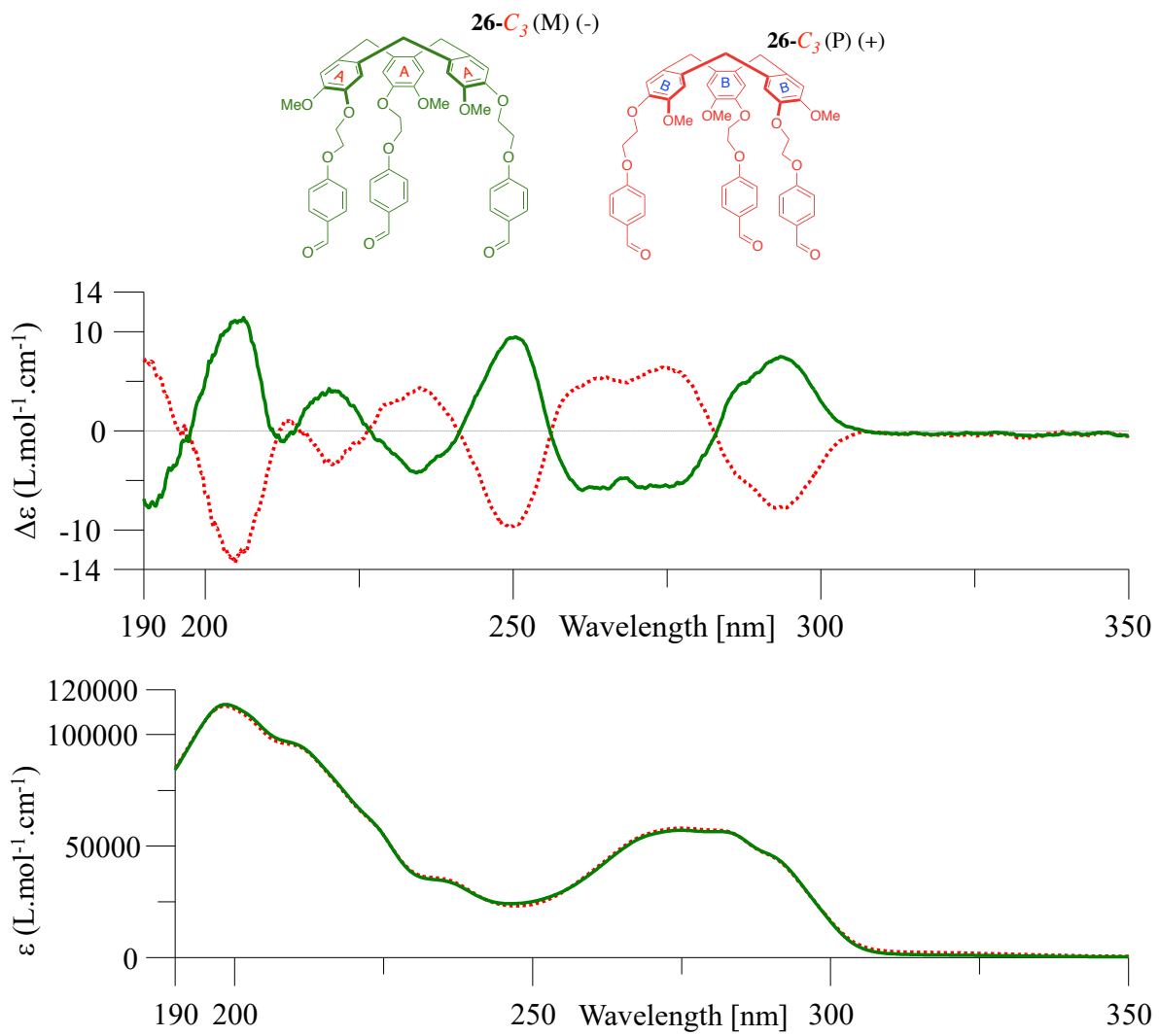
CHIRAL HPLC CTV (-OME, -OCH₂CH₂BR): 25-C₁ + 26-C₃

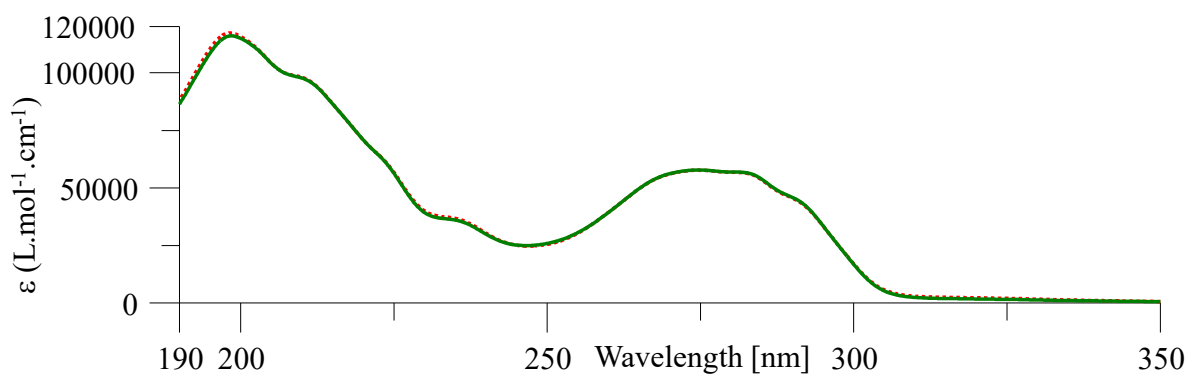
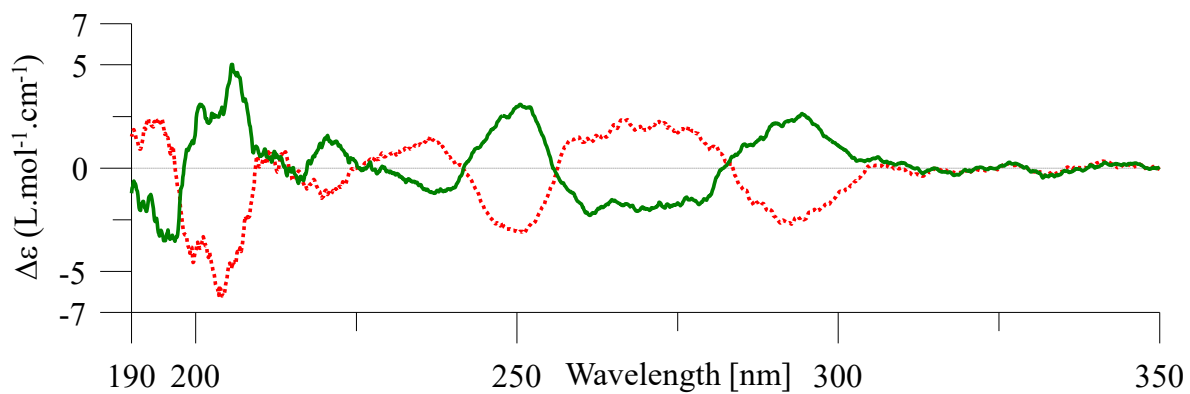
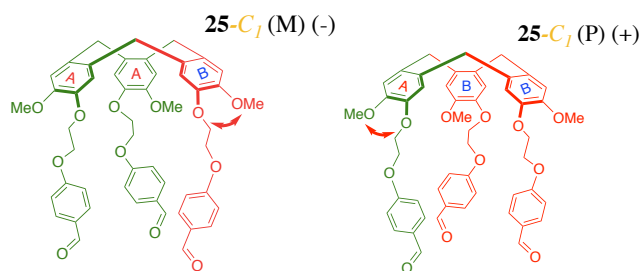


Signal: DAD1 E, Sig=280,4 Ref=off

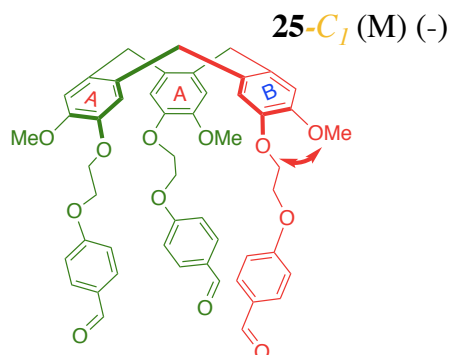
| | RT [min] | Area | Area% | Capacity Factor | Enantioselectivity | Resolution (USP) |
|---------------------------|----------|-------|--------|-----------------|--------------------|------------------|
| 26-C ₃ (P) (+) | 6.27 | 5574 | 12.51 | 1.13 | | |
| 25-C ₁ (P) (+) | 7.47 | 17268 | 38.77 | 1.53 | 1.36 | 3.04 |
| 25-C ₁ (M) (-) | 9.02 | 17400 | 39.06 | 2.06 | 1.34 | 3.51 |
| 26-C ₃ (M) (-) | 11.10 | 4298 | 9.65 | 2.76 | 1.34 | 3.92 |
| | Sum | 44540 | 100.00 | | | |

Analytical (250x4.6 mm, 5 μm) and preparative (250x10 mm, 5 μm) Chiralpak IF from Chiral Technologies Europe (Illkirch, France) are used. Preparative chiral HPLC is performed on Chiralpak IF (250 x 10 mm) column with hexane/EtOH/CH₂Cl₂ (20/40/40) as mobile phase. Flow rate was 5 mL/min and UV detection was done at 280 nm. About 3.4 g of the racemic mixture of CTV-C₃ **26** and CTV-C₁ **25** are dissolved in 15 mL of dichloromethane. Injections were stacked (470 times 32 μL, every 10 minutes) to yield the two enantiopure CTV-C₁ **25** (+) (700 mg, e.e. > 98.5%), CTV-C₁ **25** (-) and (700 mg, e.e. > 94%)

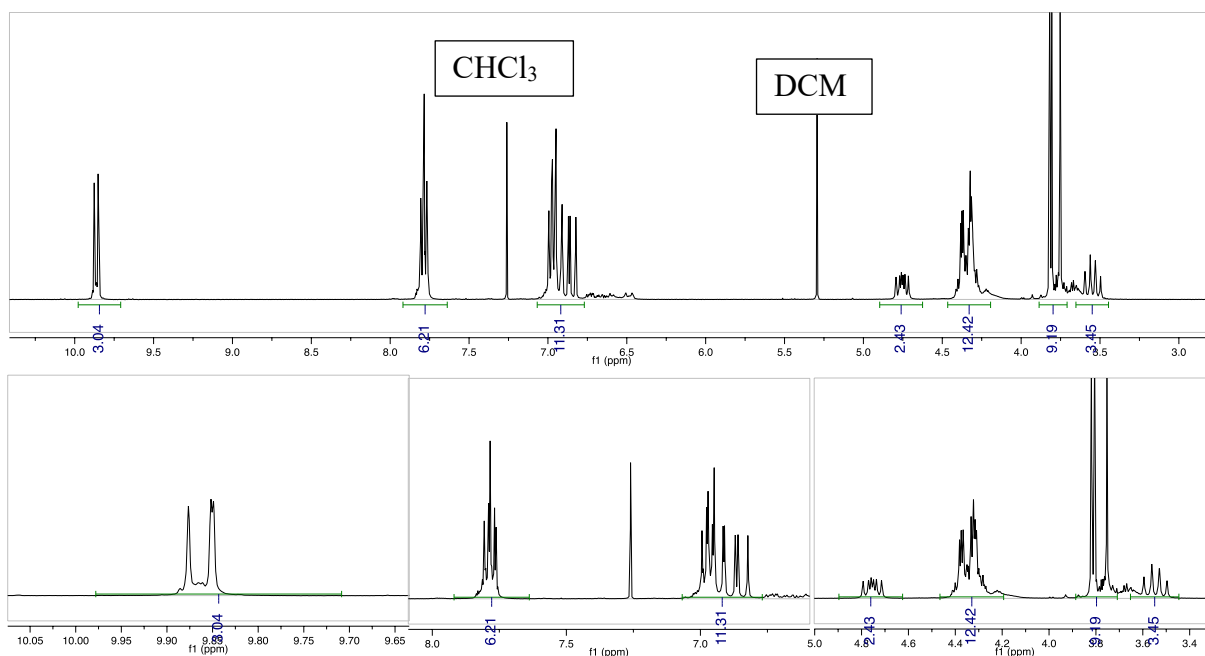




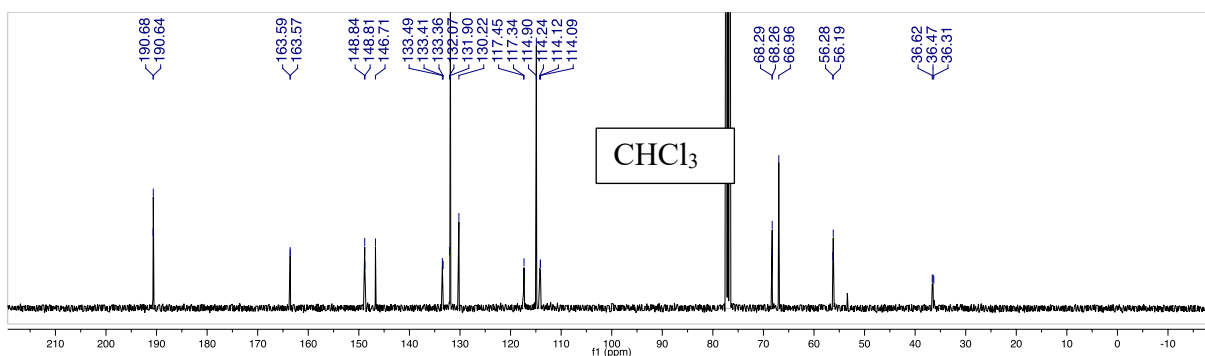
NMR CTV (-OMe, -OCH₂CH₂Br): 25-C₁ (M) (-)



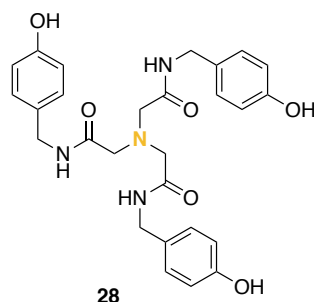
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, 298K) δ 9.80 (s, 1H), 9.78 (d, *J* = 1.1 Hz, 2H), 7.76 – 7.66 (m, 5H), 6.96 – 6.72 (m, 11H), 4.77 – 4.60 (m, 3H), 4.35 – 4.17 (m, 14H), 3.74 (s, 2H), 3.73 (s, 2H), 3.68 (s, 2H), 3.56 – 3.39 (m, 3H).



¹³C NMR (CDCl₃, 101 MHz, 298K) δ 190.68, 190.64, 163.59, 163.57, 148.84, 148.81, 146.71, 133.49, 133.41, 133.36, 132.07, 130.50, 130.22, 117.42, 117.34, 114.90, 114.24, 114.12, 114.09, 68.29, 68.26, 66.96, 56.28, 56.19, 36.62, 36.47, 36.31.



SYNTHESIS OF THE TRIS-(*p*-HYDROXYBENZYL CARBAMOYL METHYL)AMINE **28**

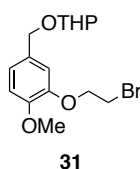


A 1M boron tribromide solution in DCM (13 mL, 13 mmol, 5.5 equiv.) was added dropwise at -78°C to a well-stirred solution of Tris-(*p*-methoxybenzyl carbamoyl methyl)amine (1 g, 1.8 mmol, 1 equiv.) in DCM (450 mL). The mixture was allowed to warm to room temperature and stirred for one day. The solution was cooled to 0°C and 10% aqueous solution of NaHCO_3 (600 mL) was added slowly. After addition of methanol (10 mL) the organic layer was separated and the aqueous phase was extracted with ethyl acetate (3 x 500 mL). The combined organic layers were dried over Na_2SO_4 and the organic solvent was removed to give **28** as a white solid (0.84 g, 91 %).

Characterization of **28** was consistent with literature.¹⁸⁸

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz, 298K) δ 8.51 (t, $J = 5.9$ Hz, 1H), 7.02 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.68 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 4.17 (d, $J = 5.6$ Hz, 3H).

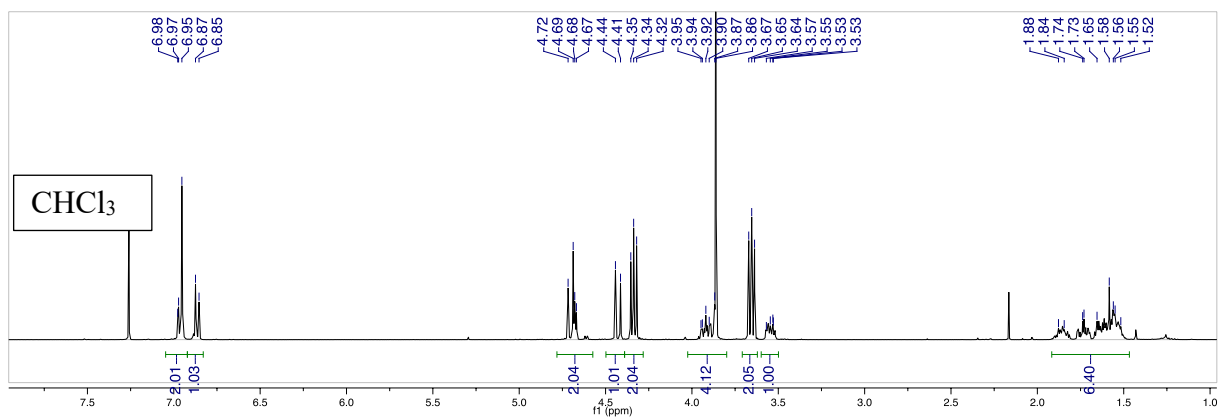
SYNTHESIS OF **31**



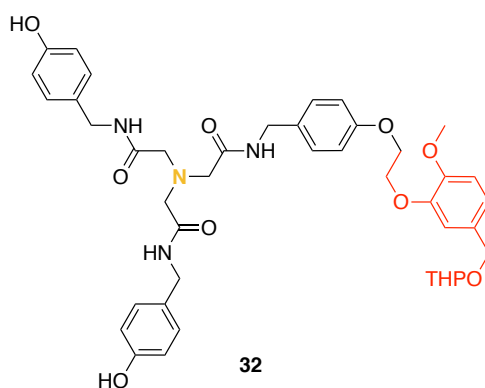
In a dry round-bottom flask was added **1a** (3.2 g, 12.3 mmol, 1 equiv.) are solubilized under argon in 6 mL of anhydrous THF and dihydropyran (1.9 mL, 21 mmol, 1.7 equiv.) are added. Then a solution of pyridinium *p*-toluenesulfonate (PPTS) (100 mg, 0.4 mmol, 0.03 equiv.) in 1.5 mL of anhydrous DCM is added dropwise. The mixture is stirred 2 days at room temperature under argon. After evaporation of the solvents (colorless oil), the crude is dissolved in 150 mL of Et_2O and washed with 100 mL brine. The organic phase is dried over Na_2SO_4 (colorless oil). The product was purified by column with CHCl_3 (100%) pre-treated with mixture of solvent CHCl_3 : triethylamine (99.9 : 0.1) to give **31** as white powder.

$R_f = 0.6$ (DCM)

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz, 298K) δ 6.97 (m, 2H), 6.95 (m, 1H), 4.72 – 4.65 (m, 2H), 4.43 (d, $J = 11.7$ Hz, 2H), 4.37 – 4.31 (m, 2H), 3.97 – 3.88 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.68 – 3.63 (d, $J = 7$ Hz, 2H), 3.58 – 3.50 (m, 1H), 1.86 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 1.88–1.80 (m, 1H), 1.74–1.70 (m, 1H), 1.68 – 1.49 (m, 4H).



SYNTHESIS OF **32**



28 (2.0 g, 3.9 mmol, 1 equiv.), **31** (0.65g, 1.9 mmol, 0.5 equiv.) and Cs₂CO₃ (5.5, 16.77 mmol, 4.3 equiv.) were dissolved in 50 mL DMF, the mixture was stirred at 50°C, overnight, under argon. The solvent was removed under reduced pressure. Purification was performed by column (using solid deposit method) with MeOH : DCM (15% : 85%) to give **32** (200 mg, 21%)

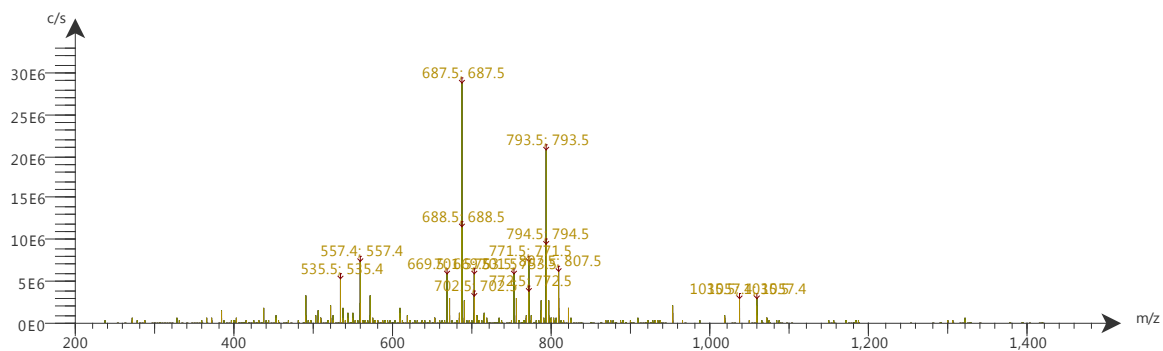
R_f = 0.15 (MeOH : DCM / 15% : 85%)

M₃₂ theorique : m/z 770.35

- Mass positive mode high fragmentation :

[M₃₂+ H]⁺ m/z 687.5 deprotected compound : OTHP en OH

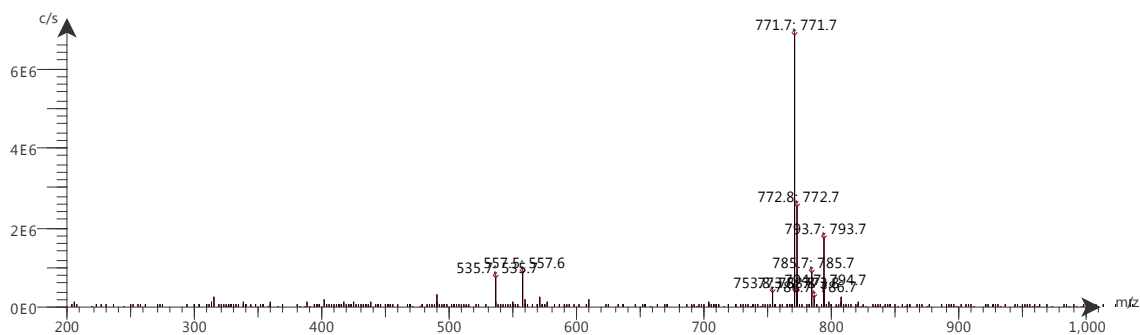
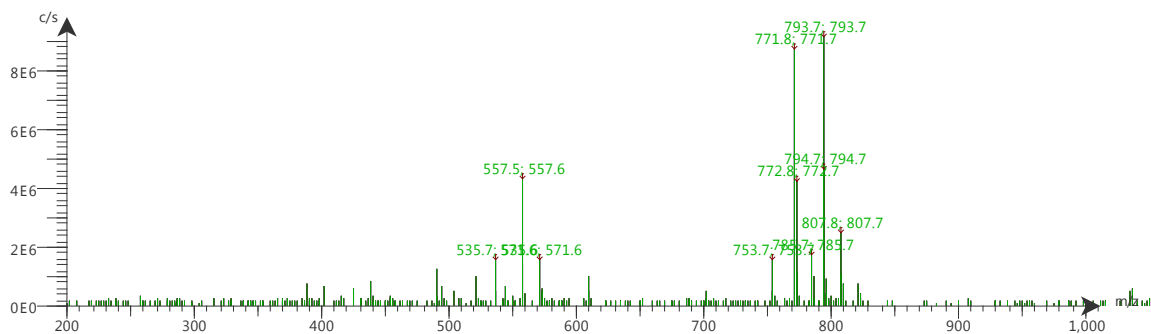
[M₃₂+ Na]⁺ m/z 793.5



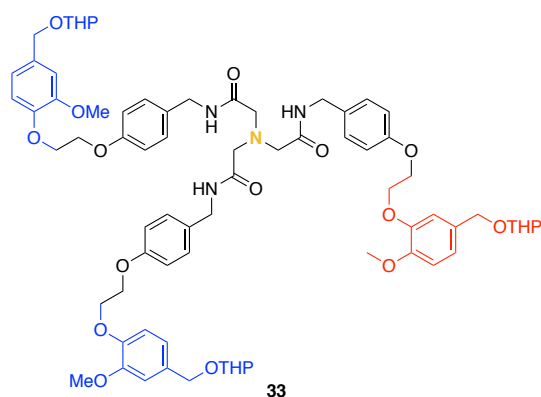
- Mass positive mode low fragmentation:

[M32+ H]⁺ m/z 771.8

[M32+ Na]⁺ m/z 793.7



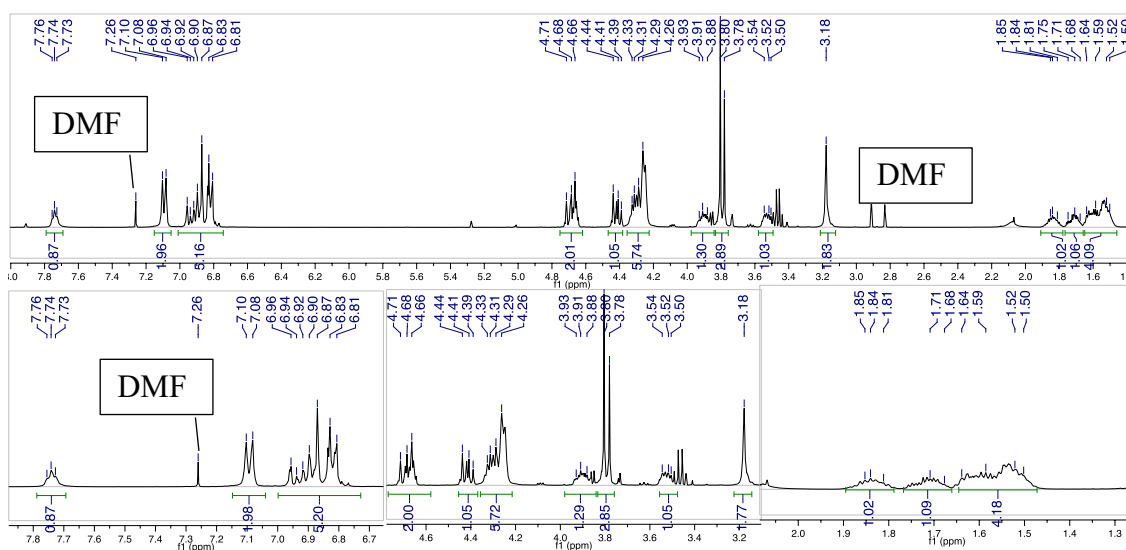
SYNTHESIS OF PRECURSOR 33



32 (200 mg, 0.26 mmol, 1 equiv.), **9** (223 mg, 0.65 mmol, 2.5 equiv.) and Cs_2CO_3 (364 mg, 1.1 mmol, 4.3 equiv.) were dissolved in 10 mL DMF, the mixture was stirred at 50°C, overnight, under argon. The solvent was removed under reduced pressure. Purification was performed by column (using solid deposit method) with MeOH : DCM (5% : 95%) to give **33** (155 mg, 46%)

$R_f = 0.2$ (MeOH : DCM / 5% : 95%)

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz, 298K) δ 7.74 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.09 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.94 (td, $J = 8.5, 1.8$ Hz 1H), 6.90 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.85 – 6.80 (m, 2H), 4.73 – 4.63 (m, 2H), 4.44-4.41 (m, 1H), 4.35 – 4.20 (m, 6H), 3.96 – 3.82 (m, 1H), 3.80 (s, 2H), 3.78 (s, 1H), 3.57 – 3.50 (m, 1H), 3.18 (s, 2H), 1.90 – 1.43 (m, 6H).

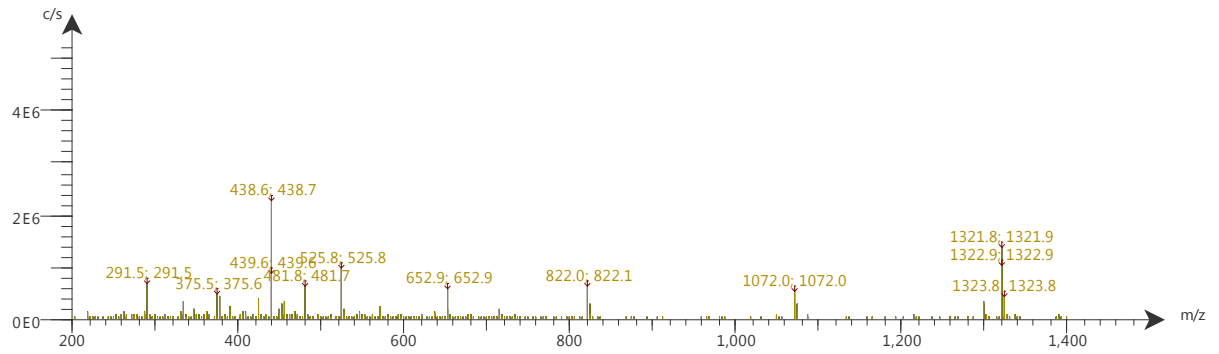


M33 théorique : m/z 1298.63

- Mass positive mode, high fragmentation :

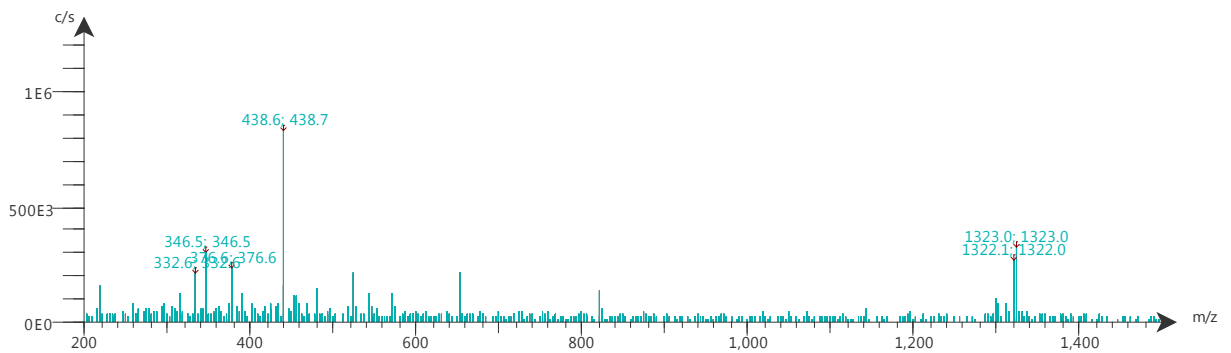
[M33+ Na]⁺ m/z 1322.9

[M33+ Na]⁺ m/z 1072.0 deprotected compound : OTHP en OH

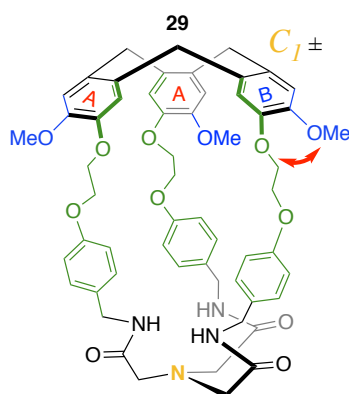


- Mass positive mode low fragmentation:

[M33+ Na]⁺ m/z 1322.1



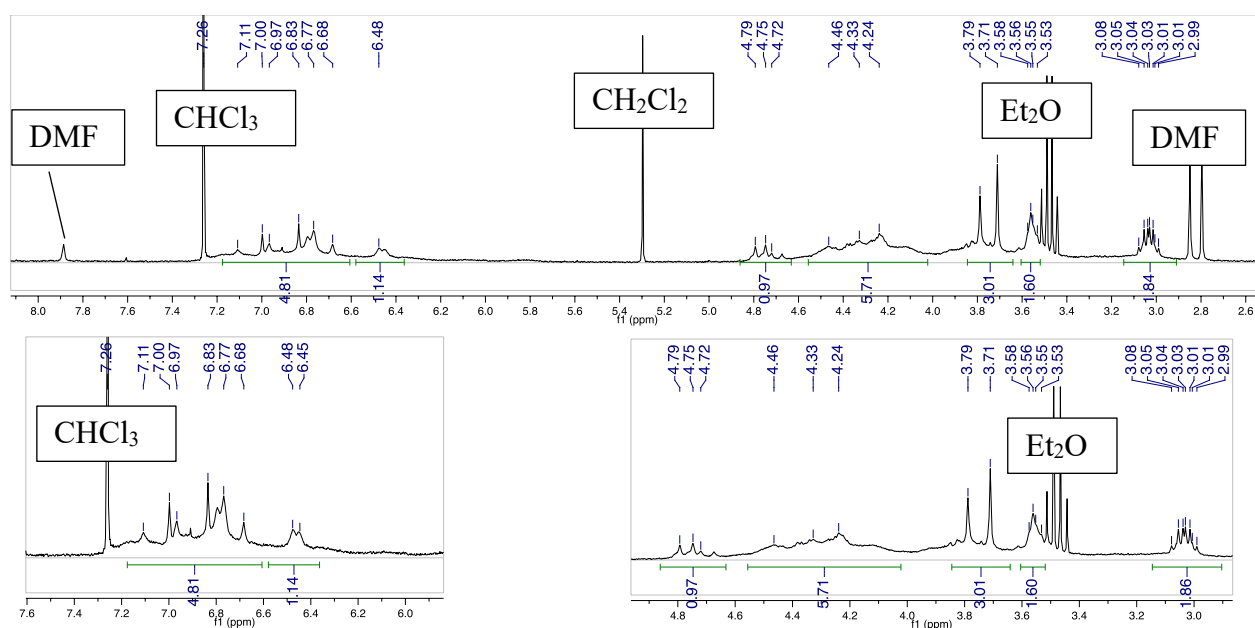
SYNTHESIS OF HEMICRYPTOPHANE-C₁ 29



Precursor **33** (155 mg, 0.12 mmol) was dissolved in formic acid (155 mL) (7×10^{-4} mol.L⁻¹). The mixture was stirred for one day at room temperature, then the formic acid was removed under vacuum. The brown residue was dissolved in chloroform (10 mL) and aqueous K₂CO₃ (10%, 20 mL) was added. The organic layer was separated and the aqueous phase was extracted with chloroform (2 x 20 mL). The combined organic layers were dried with Na₂SO₄ and then the organic solvent was removed under vacuum. The crude product was purified by column chromatography on silica gel using a 15:3 mixture of chloroform and methanol as eluent to give **hemicryptophane-C₁ 29** (10 mg, 8%).

R_f = 0.6 (MeOH : DCM / 5% : 95%)

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz, 298K) δ 7.11 (s, 1H), 6.98 (d, *J* = 9.4 Hz, 2H), 6.80 (d, *J* = 20.0 Hz, 2H), 6.68 (s, 3H), 6.48 (s, 1H), 4.86 – 4.68 (m, 1H), 4.56 – 4.01 (m, br, 6H), 3.79 (s, 2H), 3.71 (s, 1H), 3.61 – 3.50 (m, 1H), 3.11 – 2.96 (m, 2H).

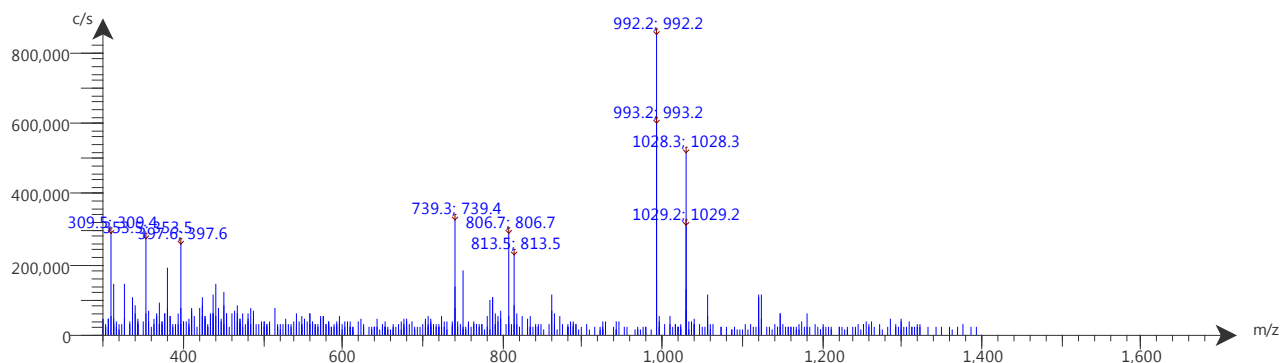


M29 théorique : m/z 993.12

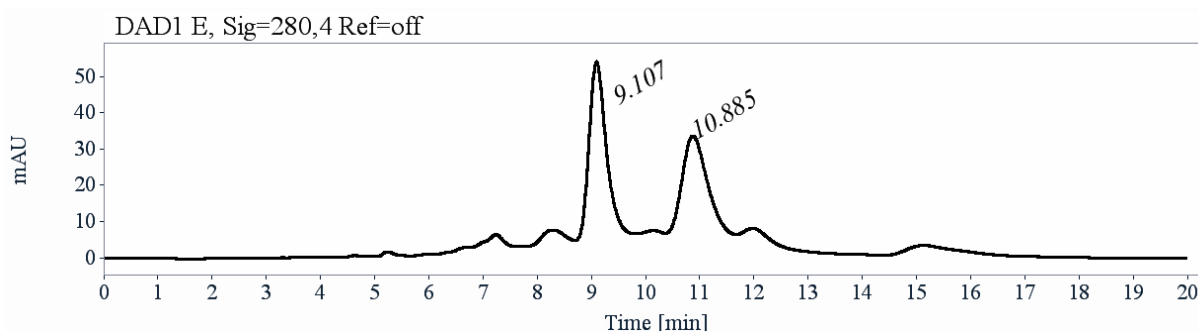
- Mass negative mode, high fragmentation :

[M29 - H]⁻ m/z 992,12

[M29 - Cl]⁻ m/z 1028.3

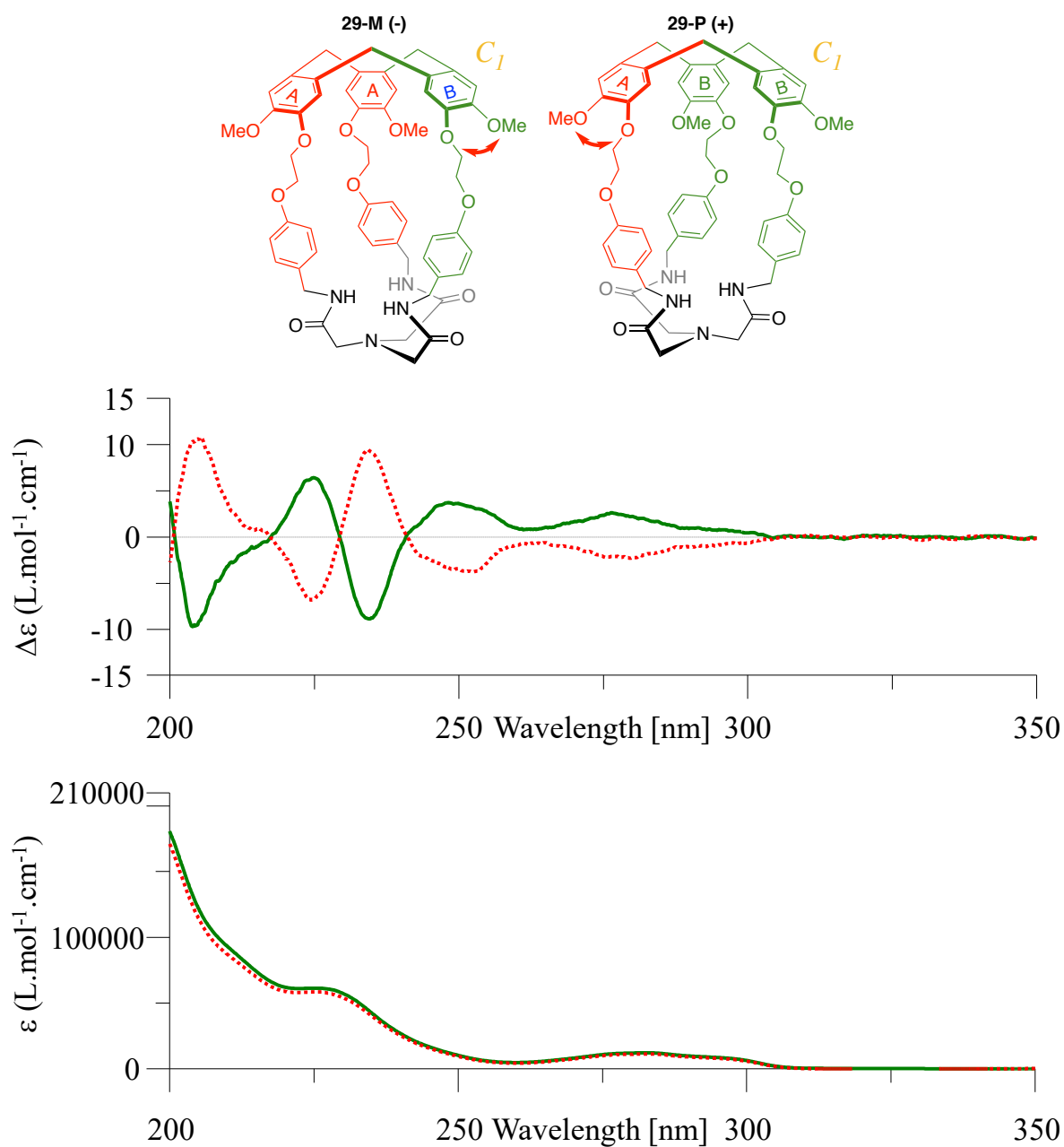


CHIRAL HPLC HEMICRYPTOPHANE-C₁ 29

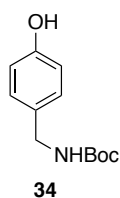


| RT [min] | Area | Area% | Capacity Factor | Enantioselectivity | Resolution (USP) |
|----------|------|--------|-----------------|--------------------|------------------|
| 9.11 | 1068 | 56.04 | 2.09 | | |
| 10.89 | 838 | 43.96 | 2.69 | 1.29 | 2.52 |
| Sum | 1907 | 100.00 | | | |

Analytical (250x4.6 mm, 5 μm) and preparative (S,S)-Whelk-O1 (250 x 10 mm), are used. Preparative chiral HPLC is performed on (S,S)-Whelk-O1 (250 x 10 mm) column with EtOH+triethylamine 0.1%/CH₂Cl₂ (40/60) as mobile phase. Flow rate was 5 mL/min and UV detection was done at 280 nm. About 10 mg of the racemic mixture of hemicryptophane-C₁ 29 are dissolved in 2 mL of dichloromethane. Injections were stacked (10 times 200 μL, every 8 minutes) to yield the four enantiopure hemicryptophane-C₁ 29 (+) (1.9 mg, e.e. > 99%), hemicryptophane-C₁ 29 (-) and (2.0 mg, e.e. > 99%).



SYNTHESIS OF TERT-BUTYL (4-HYDROXYBENZYL)CARBAMATE: **34**



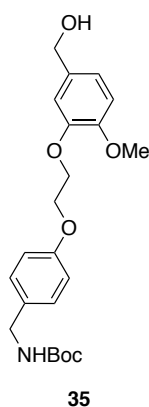
4-(aminomethyl)phenol (5 g, 0.04 mol, 1 equiv.) and triethylamine were dissolved in 250 mL THF, a solution of Boc₂O (10.72 g, 0.05 mol, 1.2 equiv.) in 100 mL of THF was added dropwise to the mixture. The reaction was stirred at room temperature under argon overnight. The solvent was evaporated

under reduced pressure, then the crude product was diluted with 300 mL ethyl acetate and washed with 100 mL of water, 300 mL of 1M (aq) HCl and 200 mL of brine. The organic layer was dried with MgSO₄ and evaporated to obtain **34** (8.47, 95%)

¹H NMR spectra corresponding with literature²⁰⁸

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, 298K) δ 7.14 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 6.78 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 5.02 (s, br, 1H), 4.77 (s, br, 1H), 4.23 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 1.46 (s, 9H).

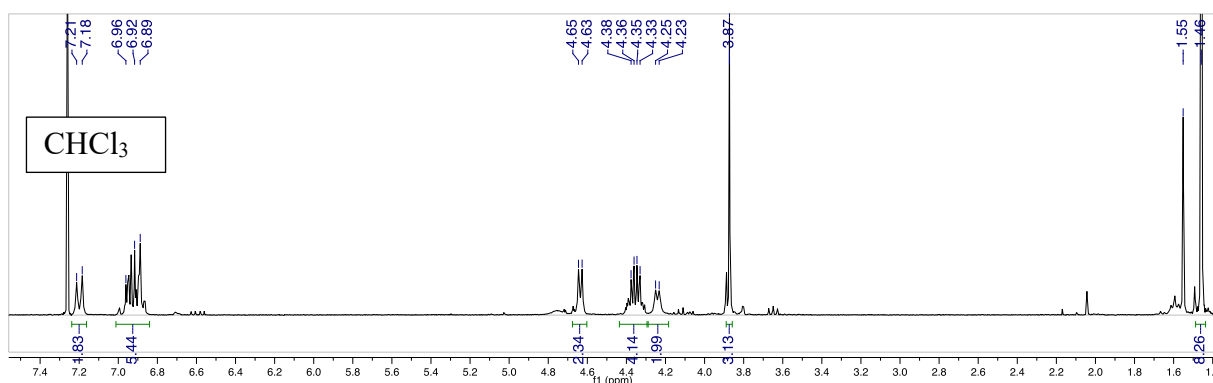
SYNTHESIS OF **35**



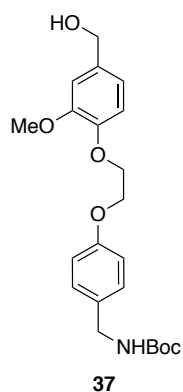
23 (3g, 11 mmol, 1equiv.) and Cs₂CO₃ (8.6 g, 27 mmol, 2.4 equiv.) was dissolved in 72 mL of DMF, the mixture was heated and **34** (3.13 g, 14 mmol, 1.2 equiv.) was added. The reaction was stirred at 50°C overnight, under argon. The solvent was evaporated under reduced pressure, then the crude product was diluted with 200 mL of ethyl acetate and washed with 200 mL of NaOH 10% (aq). The organic layer was dried with MgSO₄ and evaporated. The product was purified by column with ethyl acetate : hexane : triethylamine (5 : 1 : 0.02) to give **35** (3.32, 75%) as white powder.

R_f = 0.5 (acetate : hexane : triethylamine / 5 : 1 : 0.02)

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz, 298K) δ 7.20 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.03 – 6.79 (m, 5H), 4.64 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 4.45 – 4.28 (m, 4H), 4.24 (d, *J* = 5.5 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 1.46 (s, 9H).



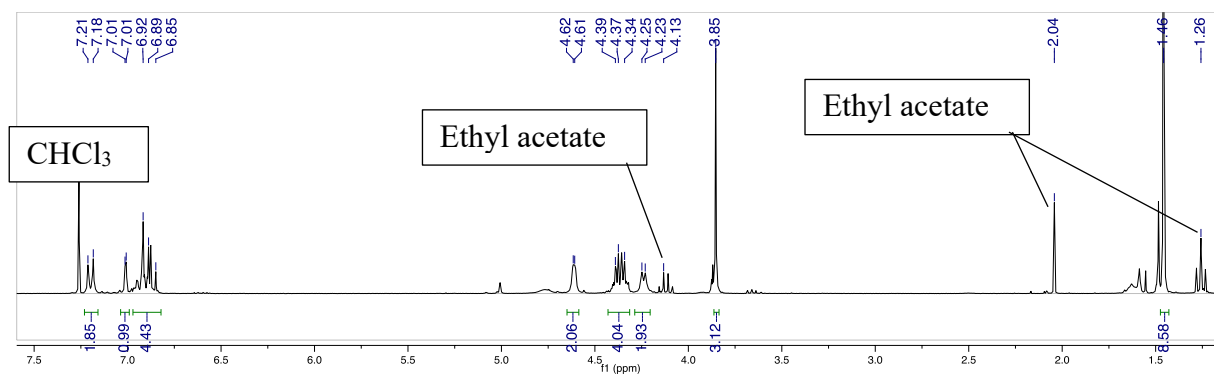
SYNTHESIS OF **37**



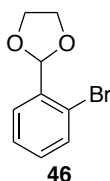
1a (3 g, 11 mmol, 1equiv.) and Cs₂CO₃ (8.6 g, 27 mmol, 2.4 equiv.) was dissolved in 72 mL of DMF, the mixture was heated and **34** (3.13 g, 14 mmol, 1.2 equiv.) was added. The reaction was stirred at 50°C overnight, under argon. The solvent was evaporated under reduced pressure, then the crude product was diluted with 200 mL of ethyl acetate and washed with 200 mL of NaOH 10% (aq). The organic layer was dried with MgSO₄ and evaporated. The product was purified by column with ethyl acetate : hexane : triethylamine (5 : 1 : 0.02) to give **37** (3.54, 80%) as white powder.

R_f = 0.5 (ethyl acetate : hexane : triethylamine / 5 : 1 : 0.02)

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz, 298K) δ 7.20 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.01 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 6.96 – 6.83 (m, 4H), 4.62 (s, 2H), 4.43 – 4.31 (m, 4H), 4.24 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 1.46 (s, 9H).



SYNTHESIS OF 2-(2-BROMOPHENYL)-1,3-DIOXOLANE: 46

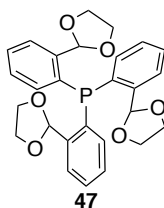


In a 250 mL round bottom flask with a Dean-Stark condenser, a mixture of 2-bromobenzaldehyde (12.5 mL, 107 mmol; 1 equiv.), ethylene glycol (9 mL, 161 mmol, 1.5 equiv.) and para-toluene sulfonic acid (0.94 g, 5 mmol, 0.1 equiv.) are refluxed for 12h in toluene (120 mL). After this time, the mixture is cooled to ambient temperature, neutralized with saturated aqueous NaHCO₃ and washed with saturated aqueous NaCl solution. The organic layer is dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure to afford the crude title product. Bulb-to-bulb distillation (0.15 mmHg) afforded **46** as a pure colorless liquid (20.8 g, 85% yield).

¹H NMR spectra corresponding with literature²⁰⁹

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz, 298 K) δ 7.60 (dd, ³J = 7.7 Hz, ⁴J = 1.9 Hz, 1H), 7.55 (dd, ³J = 7.96 Hz, ⁴J = 1.2 Hz, 1H), 7.32 (ddd, ³J = 7.9 Hz, ⁴J = 1.3 Hz, 1H), 7.19 (ddd, ³J = 7.7 Hz, ⁴J = 1.7 Hz, 1H), 6.10 (s, 1H), 4.07 (m, 4H).

SYNTHESIS OF TRIS (2-(1,3-DIOXOLAN-2-YL) PHENYL) PHOSPHINE: 47



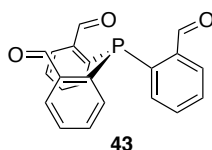
In a 500 mL round bottom flask under argon atmosphere, a solution of **46** (20.8 g, 91 mmol, 3 equiv.) dissolved in anhydrous THF (20 mL) added dropwise over a period of 30 minutes, via a pressure equalizing dropping funnel, to a stirred suspension of magnesium turnings (2.41 g, 101 mmol, 3.3 equiv.) in anhydrous THF (140 mL) within two crystals of iodine. After refluxing for 1 hour, the magnesium is consumed to afford a clear brown solution. A solution of PCl₃ (2.6 mL, 30 mmol, 1 equiv.) in dry THF (60 mL) is added dropwise to the Grignard solution at -5 °C. Upon complete addition of the PCl₃, the mixture is refluxed for 24 hours to afford a clear orange solution. Reaction is then quenched by the addition of saturated aqueous NH₄Cl (100 mL) and the crude is extracted into toluene (3×100 mL). The organic layer is dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure to afford the crude product **47**. Pure **47** is obtained as white crystals by recrystallisation from toluene-methanol (9.6 g, 66%).

¹H, ³¹P NMR spectra corresponding with literature.²⁰⁹

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, 298 K) δ 7.66 (ddd, ³J = 7.8 Hz, ⁴J = 4.2 Hz, ⁴J = 1.4 Hz, 3H), 7.38 (ddd, ³J = 7.6 Hz, ⁴J = 1.3 Hz, 3H), 7.25 (ddd, ³J = 7.5 Hz, ⁴J = 1.4 Hz, 3H), 6.89 (ddd, ³J = 7.7 Hz, ³J = 4.4 Hz, ⁴J = 1.3 Hz, 3H), 6.31 (d, ⁴J = 5.2 Hz, 3H), 3.96 (m, 12H).

³¹P NMR (CDCl₃, 400 MHz, 298 K) δ -34.9

SYNTHESIS OF TRIS(O-BENZALDEHYDE) PHOSPHINE: **43**



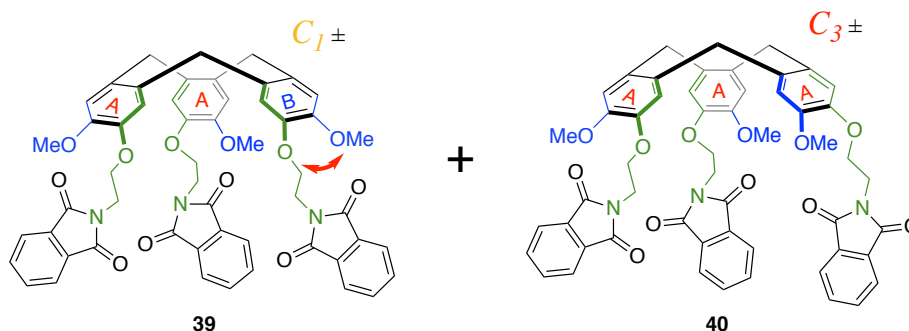
This crude **47** (9.6 g, 20mmol, 1 equiv.) is then dissolved in acetone (300 mL) and para-toluene sulfonic acid (10.3 g, 60 mmol, 3 equiv.) is added and allow to reflux for 2 hours. The solution is then cold at room temperature, concentrated, dissolved in DCM then, washed with water (2x200 mL) and brine (2x200 mL), dried over MgSO₄ and the solvent removed by evaporation. The crude is purified by chromatographic column DCM to give pure **43** (1.8 g, 26%) as a white oil that precipitate after a night.

¹H, ³¹P NMR spectra corresponding with litterature.²⁰⁹

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, 298 K) δ 10.51 (s, 3H), 8.02 (ddd, ³J = 7.5 Hz, ⁴J = 4.1 Hz, ⁴J = 1.4 Hz, 3H), 7.56 (ddd, ³J = 7.5 Hz, ⁴J = 1.2 Hz, 3H), 7.44 (ddd, ³J = 7.5 Hz, ⁴J = 1.4 Hz, 3H), 6.90 (ddd, ³J = 7.7 Hz, ³J = 4.3 Hz, ⁴J = 1.1 Hz, 3H).

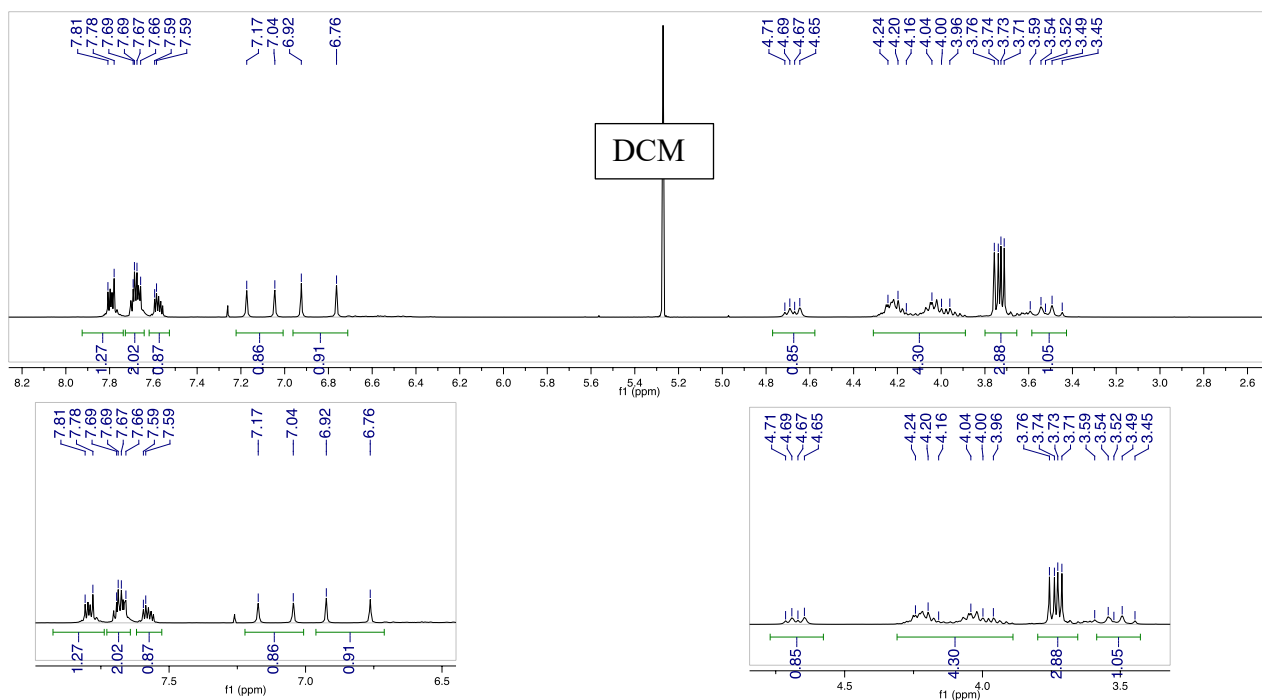
³¹P NMR (CDCl₃, 400 MHz, 298 K) δ -21.2

SYNTHESIS OF CTV (-OME, -PHTALIMIDE): **39-C₁** + **40-C₃**

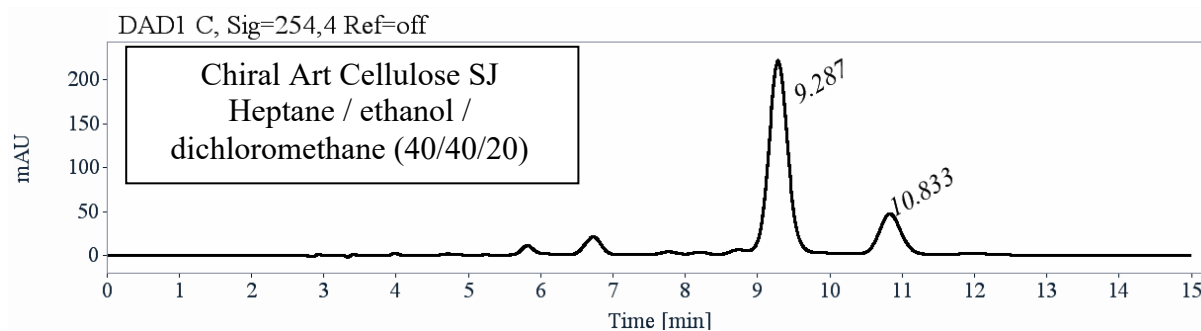


CTV-Br **24-C₁** + **2a-C₃** (1 g, 1.37 mmol 1 equiv.) was dissolved in DMF (7ml), the mixture was heated at 85°C. Then the phtalimidium potassium was added, the rection was stirred for 1h at 85°C. The solvent was removed under reduced pressure, the crude product was washed with NaOH (10% aq) (30 mL x 3) and DCM (50 mL). The organic layer was dried over MgSO₄. The solvent was evaporated under reduced pressure to give CTV-Phtalimide **39-C₁** + **40-C₃** as white powder (650 mg, 51%)

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz, 298K) δ 7.79 (dd, J = 5.5, 3.0 Hz, 1H), 7.71 – 7.65 (m, 2H), 7.63 – 7.52 (m, 1H), 7.11 (d, J = 38.5 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 48.3 Hz, 1H), 4.68 (dd, J = 13.6, 6.9 Hz, 2H), 4.22 (d, J = 13.8 Hz, 2H), 4.10 – 3.92 (m, 2H), 3.73 (dd, J = 8.6, 4.9 Hz, 5H), 3.52 (q, J = 14.3, 13.9 Hz, 3H).



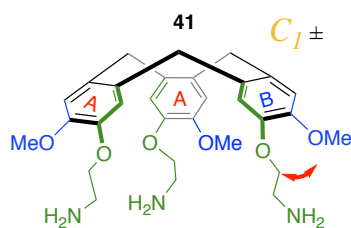
CHIRAL HPLC CTV (-OME, -PHTALIMIDE): 39-C₁ + 40-C₃



| RT [min] | Area | Area% | Capacity Factor | |
|----------|------|--------|-----------------|----------------|
| 9.29 | 4204 | 80.54 | 2.15 | C ₁ |
| 10.83 | 1016 | 19.46 | 2.67 | C ₃ |
| Sum | 5220 | 100.00 | | |

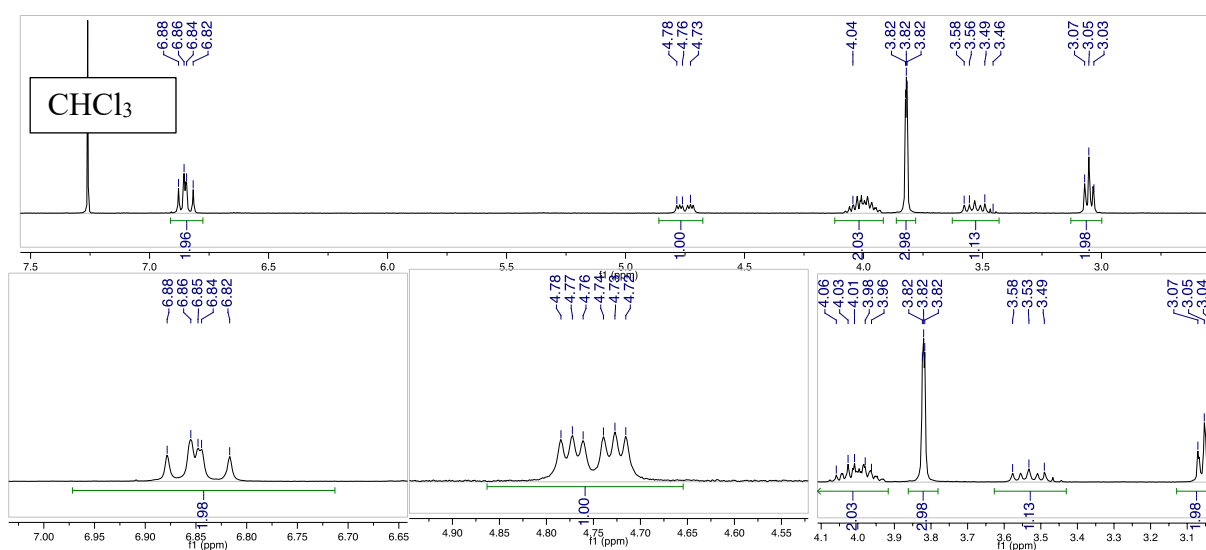
Analytical (250x4.6 mm, 5 μ m) and preparative Chiral Art Cellulose SJ, are used. Preparative chiral HPLC is performed on Chiral Art Cellulose SJ (250 x 10 mm) column with hexane/ ethanol/CH₂Cl₂ (40/40/20) as mobile phase. Flow rate was 5 mL/min and UV detection was done at 254 nm. About 8 g of the racemic mixture of CTV-Phtalimide 39-C₁ + 40-C₃ are dissolved in 320 mL of dichloromethane / ethanol (50/50). Injections were stacked (400 times 800 μ L, every 5.5 minutes) to yield the two racemic regioisomers CTV-Phtalimide 39-C₁ (fraction D: 3.1 g, dr 98%; fraction C: 1g, dr 85%), CTV-Phtalimide 40-C₃ (fraction B: 1.5 g, dr 90%).

SYNTHESIS OF CTV (-OMe, -NH₂): 41-C₁

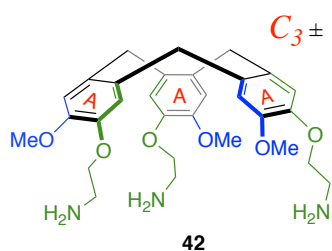


In round bottom flask was diluted in EtOH (15 mL) CTV-Phtalimide **39-C₁** (1.5 g, 1.62 mmol, 1 equiv.), and hydrazine (0.5 mL, 10.02 mmol, 6.2 equiv.) was added. The mixture was heated at reflux for 4h. The solvent was removed under reduce pressure, the crude product was diluted in DCM (150 mL) and washed with (50mL) NaOH 10% (aq), the aqueous layer was washed with in DCM (150 ml). Organic layers were collected and dired over MgSO₄. The solvent was removed under reduced pressure, Et₂O (150 mL) was added the product precipitated, the mixture was stirred overnight at room temperature. It was filtered to give CTV-NH₂-C₁ **41** (850mg, 98%) as white solid.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz, 298K) δ 6.91 – 6.79 (m, 2H), 4.82 – 4.67 (m, 1H), 4.11 – 3.90 (m, 2H), 3.86 – 3.76 (m, 3H), 3.63 – 3.41 (m, 1H), 3.12 – 3.01 (m, 2H).



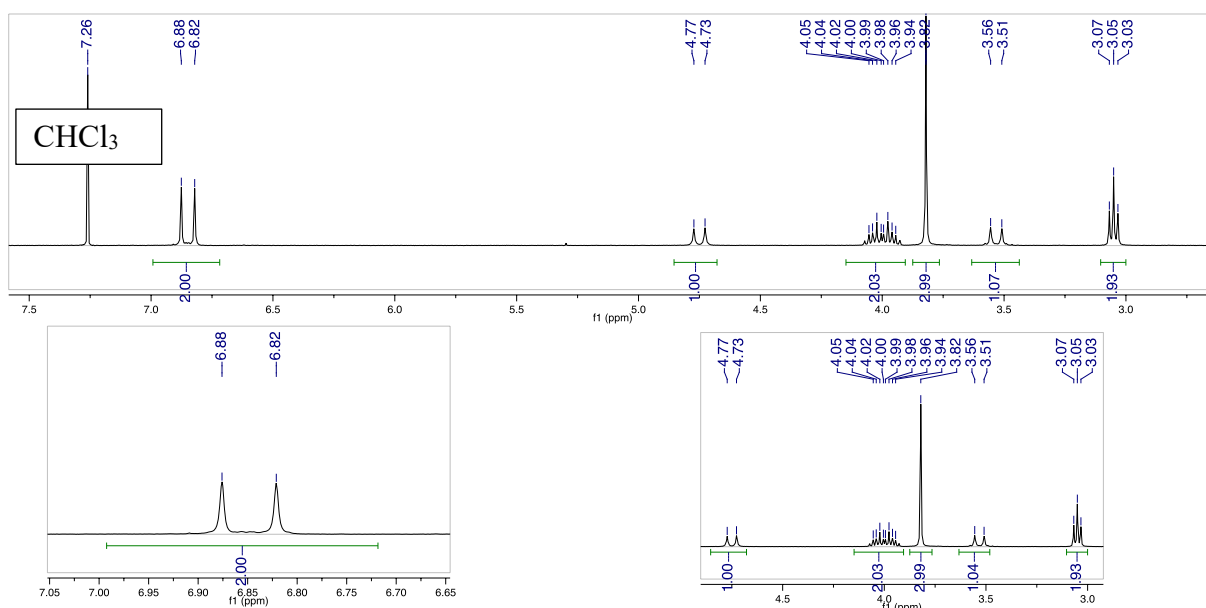
SYNTHESIS OF CTV (-OMe, -NH₂): 42-C₃



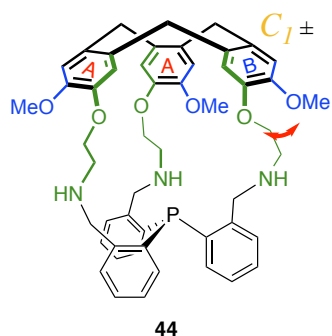
In round bottom flask was diluted in EtOH (10 mL) CTV-Phtalimide **40-C₃** (1.1 g, 1.19 mmol, 1 equiv.), and hydrazine (0.4 mL, 7.35 mmol, 6.2 equiv.) was added. The mixture was heated at reflux for 4h. The solvent was removed under reduce pressure, the crude product was diluted in DCM (150 mL) and washed with (50mL) NaOH 10% (aq), the aqueous layer was washed with in DCM (150 ml). Organic layers were collected and dired over MgSO₄. The solvent was removed under reduced pressure, Et₂O (150 mL) was added the product precipitated, the mixture was stirred overnight at room temperature. It was filtered to give CTV-NH₂-C₃ **42** (630mg, 98%) as white solid.

¹H NMR spectra corresponding with litterature.²¹⁰

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz, 298K) δ 6.88 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 4.75 (d, *J* = 13.7 Hz, 1H), 4.12 – 3.91 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.53 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H), 3.05 (t, *J* = 5.3 Hz, 2H).



SYNTHESIS OF HEMICRYPTPHANE- C_1 **44**

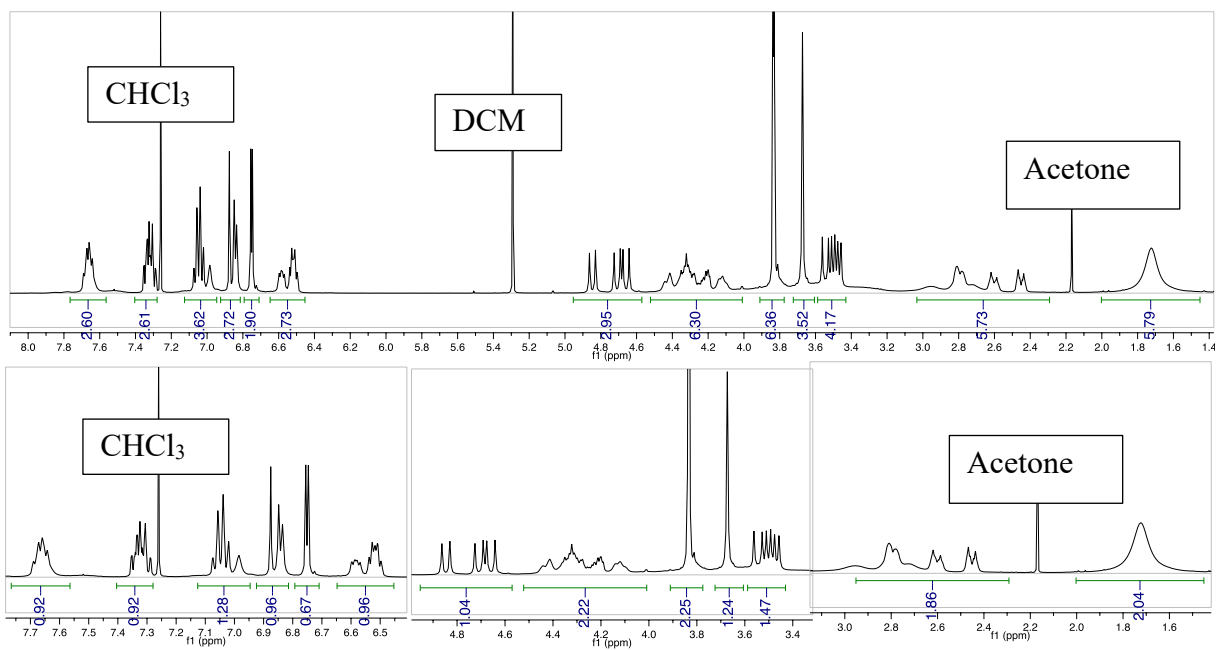


In a 500 mL round bottom flask dried, **43** (193mg, 0.56mmol, 1equiv.) and CTV-NH₂- C_1 **41** (300mg, 0.56mmol, 1 equiv.) were dissolved in 300mL of DCM : MeOH (50 : 50) (this solvent mixture was dried with molecular sieves 4 Å). The mixture was stirred overnight at room temperature under argon. Then the reaction was cooled to 0°C with ice-bath and NaBH₄ (300mg, 7.93 mmol, 14 equiv.) was added portion wise, the ice-bath was removed, the mixture was stirred for 4h. The solvent was evaporated under reduced pressure, the crude product was dissolved with DCM (30 mL) and washed with NaOH 10% (aq) (30 mL). The organic layer was dried over MgSO₄ and the solvent removed by evaporation. The crude is purified by chromatographic column DCM : Methanol (95:5) to give **hemicryptphane- C_1 44** (70mg, yield = 14%)

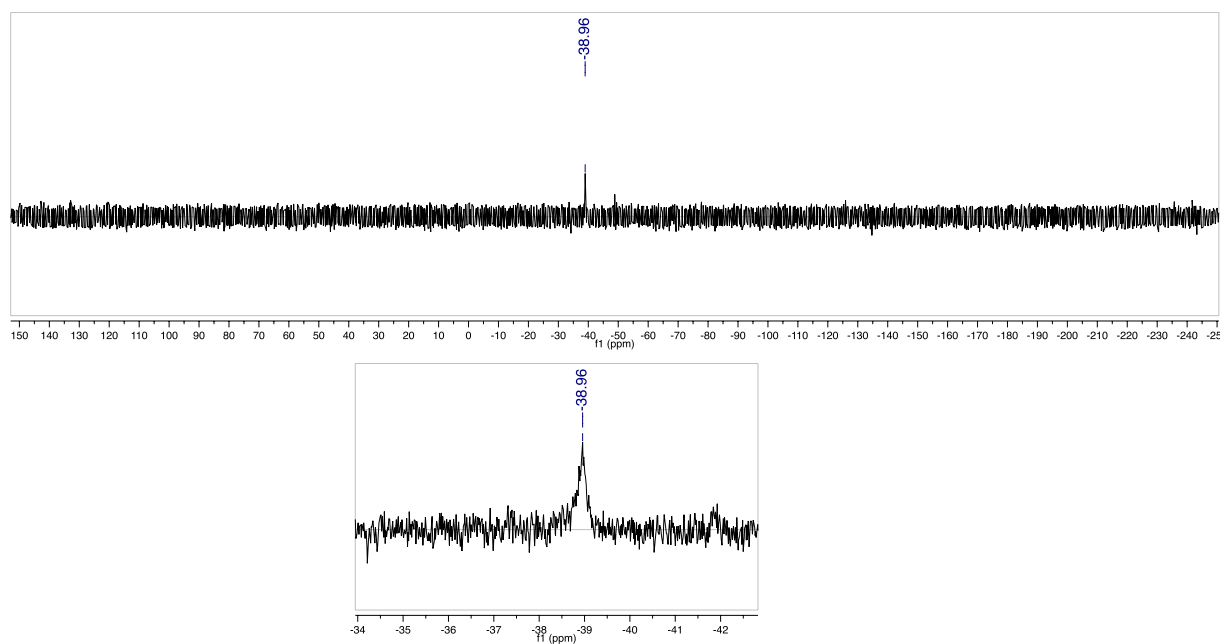
R_f = 0.3 (DCM : Methanol / (95:5))

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, 298K) δ 7.67 (q, J = 7.1 Hz, 3H), 7.39 – 7.28 (m, 3H), 7.18 – 6.97 (m, 4H), 6.93 – 6.83 (m, 3H), 6.75 (d, J = 3.5 Hz, 2H), 6.66 – 6.42 (m, 3H), 4.85 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 4.68 (dd, J = 19.8, 13.7 Hz, 2H), 4.52 – 4.04 (m, 6H), 3.83 (d, J = 2.2 Hz, 6H), 3.67 (s, 3H), 3.61 – 3.39 (m, 3H), 2.79 (d, J = 11.3 Hz, 2H), 2.60 (d, J = 12.7 Hz, 2H), 2.52 – 2.39 (m, 2H), 1.72 (s, 6H).

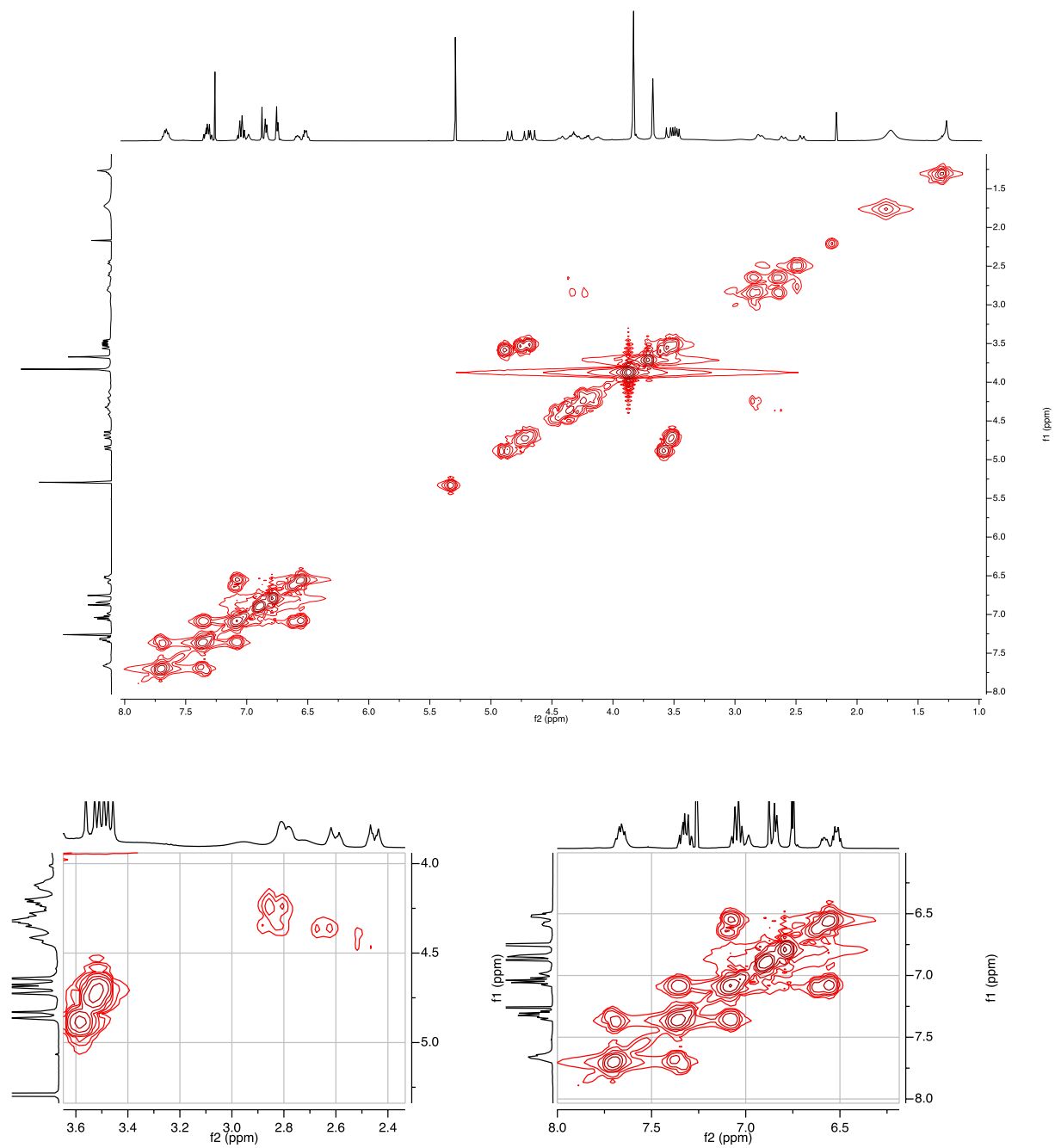
³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃, 298 K) δ -38.9



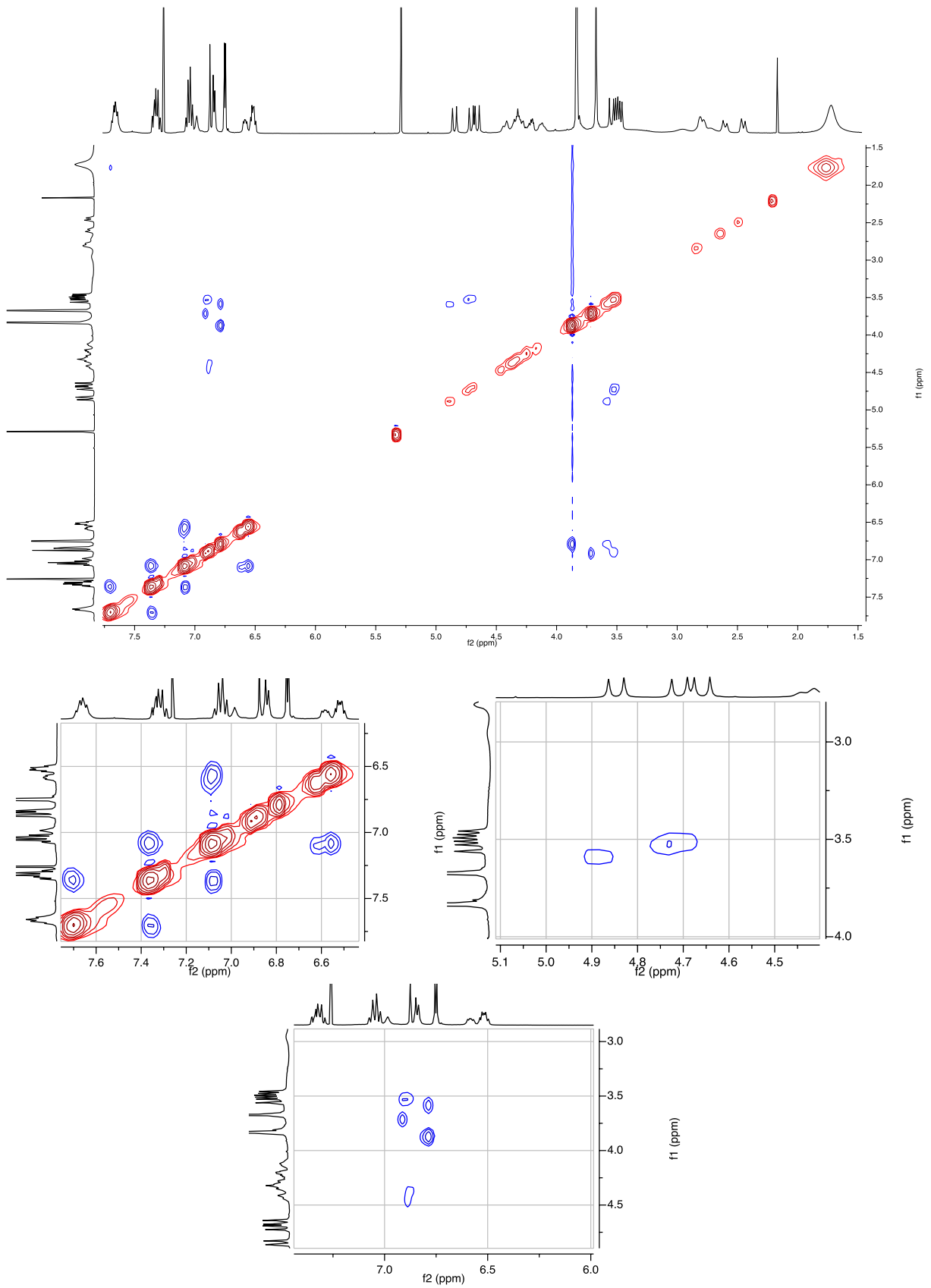
^{31}P NMR (162 MHz, CDCl_3 , 298 K) δ -38.9



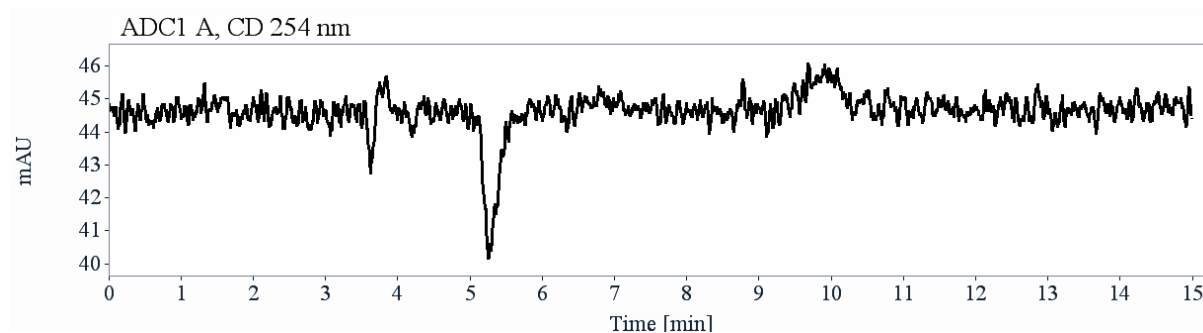
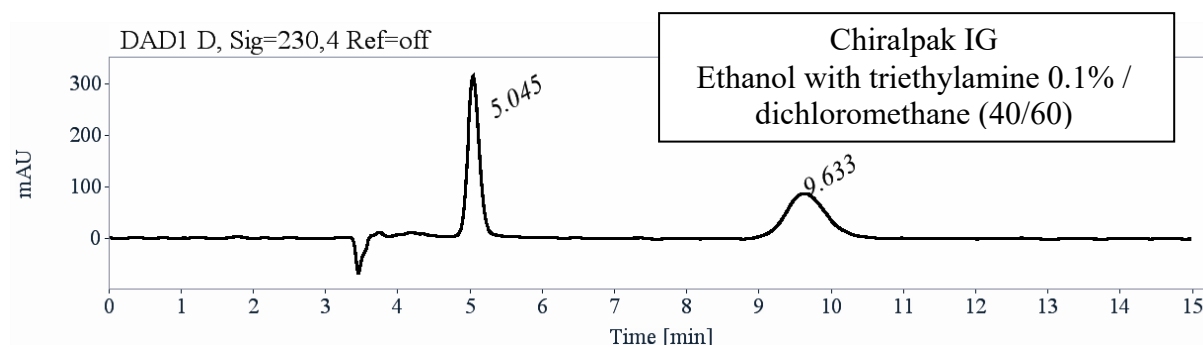
^1H COSY (CDCl_3 , 400 MHz, 298K)



^1H NOESY (CDCl_3 , 400 MHz, 298K)



CHIRAL HPLC HEMICRYPTOPHANE-C₁ 44



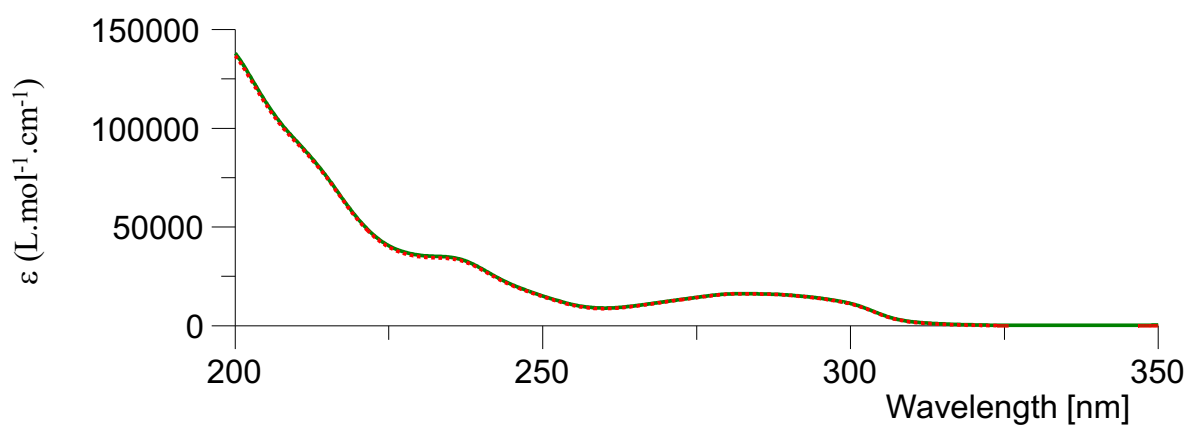
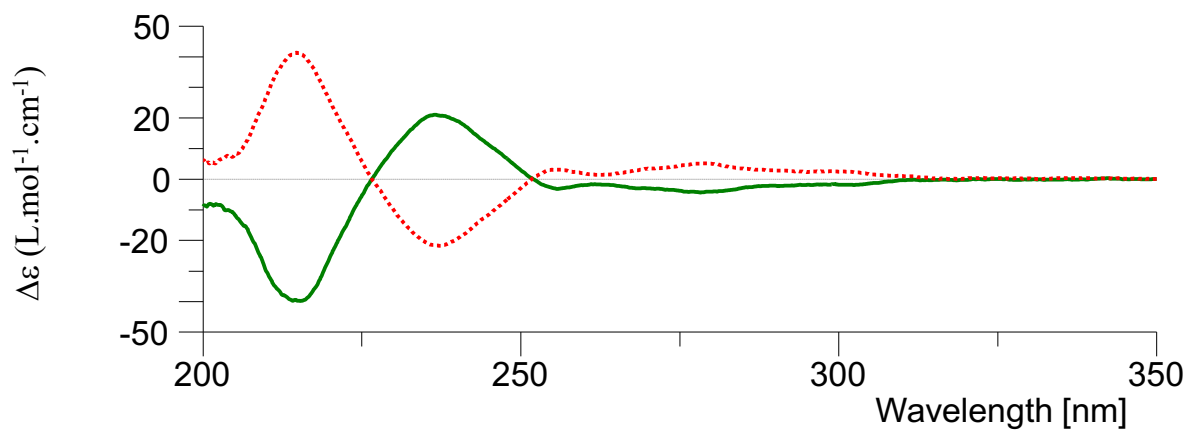
| RT [min] | Area | Area% | Capacity Factor | Enantioselectivity | Resolution (USP) |
|----------|------|--------|-----------------|--------------------|------------------|
| 5.04 | 3498 | 49.95 | 0.71 | | |
| 9.63 | 3504 | 50.05 | 2.27 | 3.19 | 6.94 |
| Sum | 7002 | 100.00 | | | |

Analytical (250x4.6 mm, 5 μ m) and preparative Chiralpak IG (250 x 10 mm), are used. Preparative chiral HPLC is performed on Chiralpak IG (250 x 10 mm) column with EtOH+triethylamine 0.1%/CH₂Cl₂ (40/60) as mobile phase. Flow rate was 5 mL/min and UV detection was done at 254 nm. About 64 mg of the racemic mixture of hemicryptophane-C₁ 44 are dissolved in 3.5 mL of dichloromethane. Injections were stacked (12 times 300 μ L, every 7.8 minutes) to yield the four enantiopure hemicryptophane-C₁ 44 (+) (1.9 mg, e.e. > 99.5%), hemicryptophane-C₁ 44 (-) and (2.0 mg, e.e. > 99.5%).

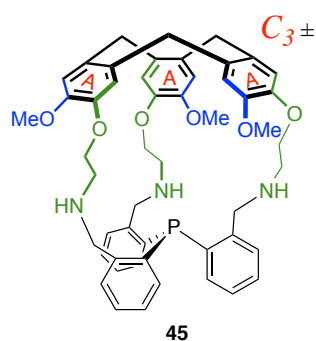
First eluted enantiomer: green solid line, concentration = 0.13 mmol.L⁻¹ in acetonitrile.

second eluted enantiomer: red dotted line, concentration = 0.13 mmol.L⁻¹ in acetonitrile.

Acquisition parameters: 0.1 nm as intervals, scanning speed 50 nm/min, band width 2 nm, and 3 accumulations per sample.



SYNTHESIS OF HEMICRYPTPHANE-C₃ **45**



In a 500 mL round bottom flask dried, **43** (158mg, 0.46 mmol, 1equiv.) and CTV-NH₂-C₃ **42** (246mg, 0.46 mmol, 1 equiv.) were dissolved in 246 mL of DCM : MeOH (50 : 50) (this solvent mixture was dried with molecular sieves 4 Å). The mixture was stirred overnight at room temperature under argon. Then the reaction was cooled to 0°C with ice-bath and NaBH₄ (250 mg, 6.61 mmol, 14 equiv.) was added portion wise, the ice-bath was removed, the mixture was stirred for 4h. The solvent was evaporated under reduced pressure, the crude product was dissolved with DCM (30 mL) and washed with NaOH 10% (aq) (30 mL). The organic layer was dried over MgSO₄ and the solvent removed by evaporation. The crude is purified by chromatographic column DCM : Methanol (95:5) to give **hemicryptphane-C₃ 45** (100mg, yield = 26%)

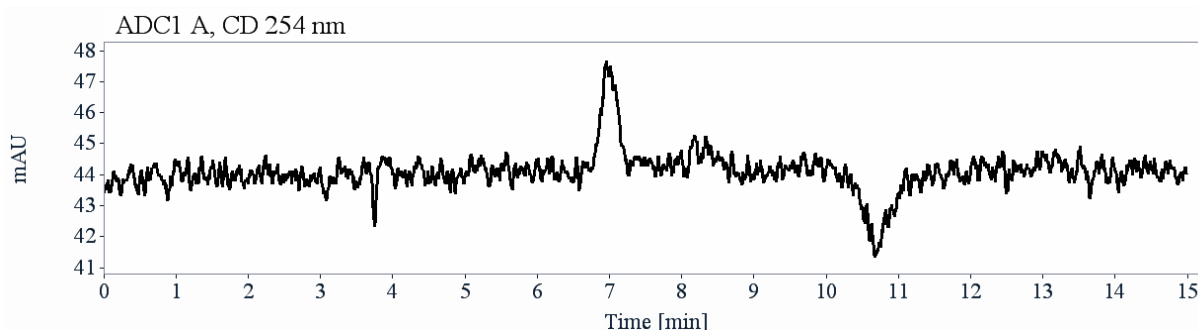
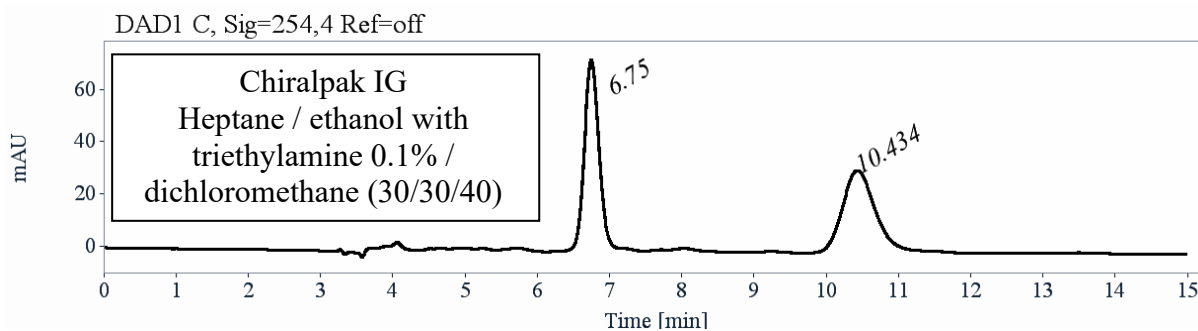
R_f = 0.3 (DCM : Methanol / (95:5))

¹H, ³¹P NMR spectra corresponding with literature. ²¹⁰

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, 298K) δ 7.03 (ddd, ³J = 8.1 Hz, ⁴J = 1.6 Hz, 3H), 6.90 (s, 3H), 6.85 (dd, ³J = 7.6 Hz, 3H), 6.82 (s, 3H), 6.61 – 6.50 (m, 3H), 6.49 – 6.38 (m, 3H), 4.79 (d, ²J = 13.7 Hz, 3H), 4.24 – 4.13 (m, 3H), 4.11 – 3.99 (m, 3H), 3.71 (d, ²J = 13.7 Hz, 3H), 3.66 (s, 9H), 3.62 (d, ²J = 13.7 Hz, 3H), 3.56 (d, ²J = 13.8 Hz, 3H), 3.00 – 2.87 (m, 3H), 2.85 – 2.74 (m, 3H)

³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃, 298 K) δ -40.1

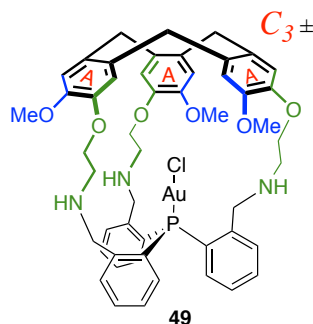
CHIRAL HPLC HEMICRYPTOPHANE-C₃ 45



| RT [min] | Area | Area% | Capacity Factor | Enantioselectivity | Resolution (USP) |
|----------|------|--------|-----------------|--------------------|------------------|
| 6.75 | 1024 | 50.08 | 1.29 | | |
| 10.43 | 1020 | 49.92 | 2.54 | 1.97 | 6.19 |
| Sum | 2044 | 100.00 | | | |

Analytical (250x4.6 mm, 5 μ m) and preparative Chiralpak IG (250 x 10 mm), are used. Preparative chiral HPLC is performed on Chiralpak IG (250 x 10 mm) column with hexane/EtOH+triethylamine 0.1%/CH₂Cl₂ (30/30/40) as mobile phase. Flow rate was 5 mL/min and UV detection was done at 254 nm. About 100 mg of the racemic mixture of hemicryptophane-C₃ **45** are dissolved in 2.2 mL of dichloromethane. Injections were stacked (19 times 120 μ L, every 8.9 minutes) to yield the four enantiopure hemicryptophane-C₃ **45** (+) (1.9 mg, e.e. > 99.5%), hemicryptophane-C₃ **45** (-) and (2.0 mg, e.e. > 99.5%).

CHIRAL HPLC HEMICRYPTOPHANE-C₃@Au **49**



To a solution of hemicryptophane **45** (20 mg, 0.023 mmol, 1 equiv.) in dichloromethane 0.5mL at room temperature was added dropwise (Me₂S)AuCl (7 mg, 0.023 mmol, 1 equiv.) dissolved in 0.8mL of

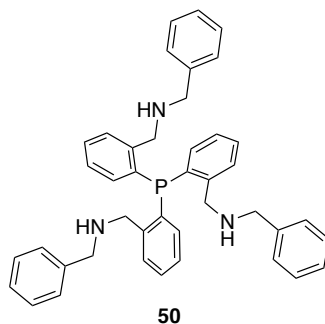
dichloromethane for 30 min. after an additional 30 min stirring, the grey solution is filtered over a pad of celite and evaporated to give the gold(I) complex hemicryptophane@AuCl (57mg, quantitative)

^1H , ^{31}P NMR spectra corresponding with literature. ²¹⁰

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz, 298 K) δ 7.78 (dd, $^3J = 7.8$ Hz, $^3J = 5.6$ Hz, 1H), 7.53 (dddd, $^3J = 7.6$ Hz, $^4J = 1.4$ Hz, 1H), 7.16 (dddd, $^3J = 7.5$ Hz, $^4J = 1.5$ Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.46 (ddd, $^2J = 12.5$ Hz, $^3J = 7.8$ Hz, $^4J = 1.3$ Hz, 1H), 4.66 (d, $^2J = 13.5$ Hz, 1H), 4.56 (dd, $^2J = 12.7$ Hz, $^4J = 2.3$ Hz, 1H), 4.31 (dt, $^2J = 11.0$ Hz, $^3J = 7.6$ Hz, 1H), 3.82 (ddd, $^2J = 11.5$, $^3J = 8.3$, $^4J = 4.1$ Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.51 (d, $^2J = 13.6$ Hz, 1H), 3.32 (d, $^2J = 12.7$ Hz, 1H), 2.82 (dt, $^2J = 10.8$ Hz, $^3J = 7.7$ Hz, 1H), 2.61 (ddd, $^2J = 11.4$ Hz, $^3J = 7.9$ Hz, $^4J = 4.0$ Hz, 1H).

^{31}P NMR (162 MHz, CDCl_3 , 298 K) δ 1.80.

SYNTHESIS OF MODEL 50



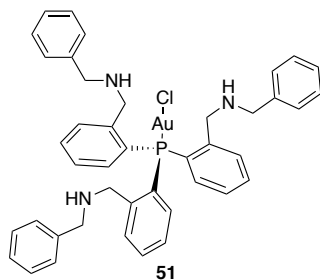
In a 100 mL round bottom flask, benzylamine (0.19 mL, 1.7mmol, 5.8 equiv.) was added to a solution of **43** (0.100 g, 0.29 mmol) in DCM (10ml) and the resulting mixture stirred over MgSO_4 overnight. The reaction mixture is filtered, and the solvent is evaporated under vacuum. The crude oil is triturated in Pentane to give white powder. This product is then solubilized in 40mL of DCM/MeOH (1/1) then NaBH_4 (65 mg, 1.7mmol, 5.8 equiv) is added under stirring for 4 hours. NaOH 10% (aq) is added and stirring maintain overnight. The organic layer is washed with NaOH 10%(aq) and the solvent removed by evaporation. The product is directly used to the next step without any purification. (160 mg, 90%)

^1H , ^{31}P NMR spectra corresponding with litterature. ²¹⁰

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz, 298 K) δ 7.52 – 7.42 (m, 1H), 7.38 – 7.27 (m, 3H), 7.25 – 7.12 (m, 3H), 7.10 – 7.02 (m, 1H), 6.90 – 6.81 (dd, $J = 12.8, 7.8$ Hz, 1H), 3.93 (s, 2H), 3.58 (s, 2H).

^{31}P NMR (CDCl_3 , 162 MHz, 298 K) δ -36.96

SYNTHESIS OF MODEL@Au 51



The crude **50** (160 mg, 0.26mmol, 1equiv) white oil is dissolved in 130 mL of DCM and a solution of Me₂SAuCl (85 mg, 0.26 mmol, 1equiv.) in 90 mL of DCM is added dropwise and stirring for an additional 30 minutes. The grey/black solution is filtered over a pad of celite and evaporated to give the gold(I) complex **51** (198 mg, quantitative)

¹H, ³¹P NMR spectra corresponding with literature.²¹⁰

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, 298 K) δ 7.77 – 7.69 (m, 1H), 7.49 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.22 – 7.07 (m, 5H), 6.84 (dd, *J* = 12.8, 7.8 Hz, 1H), 4.31 (s, 2H), 3.66 (s, 2H).

³¹P NMR (CDCl₃, 162 MHz, 298 K) δ 5.56

RÉFÉRENCES

- (1) Werner, A. *Z. Für Anorg. Chem.* **1893**, 3 (1), 267–330.
- (2) Fischer, E. *Berichte Dtsch. Chem. Ges.* **1894**, 27 (3), 2985–2993.
- (3) Ehrlich, P. *Proceeding R. Soc. Lond.* **1900**, 66, 424–448.
- (4) Beer, P. D.; Gale, P. A.; Smith, D. K. *Supramolecular Chemistry*, Oxford University Press.; New-York, 1999.
- (5) Steed, J. W.; Atwood, J. L. *Supramolecular Chemistry*; Chichester . John Wiley, 2009.
- (6) Atkins, P. W.; De Paula, J. *Atkins' Physical Chemistry*, Oxford University Press.; New York, 2010.
- (7) Jeffrey, G. A. *Oxford University Press*. New York 1997.
- (8) Ma, J. C.; Dougherty, D. A. *Chem. Rev.* **1997**, 97, 1303–1324.
- (9) Berryman, O. B.; Bryantsev, V. S.; Johnson, D. W.; Hay, B. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 48–58.
- (10) Wang, D.-X.; Wang, M. X. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 892–897.
- (11) Hunter, C. A.; Sanders, J. K. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 5525–5534.
- (12) Hunter, C. A.; Lawson, K. R.; Urch, C. J.; Perkins, J. J. *J. Chem. Soc.* **2001**, 2, 651–669.
- (13) Meyer, E. A.; Castellano, R. K.; Diederich, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 1210–1250.
- (14) Cavallo, G.; Metrangolo, P.; Milani, R.; Terraneo, G. *Chem. Rev.* **2016**, 116 (4), 2478–2601.
- (15) Brown, A.; Beer, P. D. *Chem. Commun.* **2016**, 52, 8645–8658.
- (16) *définition assemblage moléculaire*. <https://www.nature.com/subjects/supramolecular-assembly>.
- (17) Geef, T. F. A.; Meijer, E. W. *Nature* **2008**, 453, 171–173.
- (18) Anthamatten, M. In *Hydrogen Bonding in Supramolecular Polymer Networks: Glasses, Melts, and Elastomers*; Seiffert, S., Ed.; Advances in Polymer Science; Springer: Cham, 2015; Vol. 268, pp 47–99.
- (19) *définition moteur moléculaire*. <https://www.nature.com/subjects/molecular-machines-and-motors>.
- (20) Anelli, P. L.; Spencer, N.; Stoddart, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113 (13), 5131–5133.
- (21) Jiménez, M. C.; Dietrich-Buchecker, C.; Sauvage, J.-P. *Angew. Chem.* **2000**, 39 (18), 3284–3287.
- (22) Kudernac, T.; Ruangsupapichat, N.; Parschau, M.; Maciá, B.; Katsonis, N.; Harutyunyan, S. R.; Ernst, K.-H.; Feringa, B. L. *Nature* **2011**, 479 (7372), 208–211.
- (23) Wang, S.; Urban, M. W. *Nat. Rev. Mater.* **2020**, 5 (8), 562–583.
- (24) Herbst, F.; Seiffert, S.; Binder, W. H. *Polym. Chem.* **2012**, 3 (11), 3084.
- (25) Fyles, T. M. *Chem Soc Rev* **2007**, 36 (2), 335–347.
- (26) Mitchell, M. J.; Billingsley, M. M.; Haley, R. M.; Wechsler, M. E.; Peppas, N. A.; Langer, R. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2021**, 20 (2), 101–124.
- (27) Saleh, N.; Koner, A. L.; Nau, W. M. *Angew. Chem. Int.* **2008**, 47 (29), 5398–5401.
- (28) Aruny, U.; Karar, A.; Narrkar, M. *Pharm. Res.* **1991**, 8 (12), 1495–1499.
- (29) Biscarin, F.; Zerbetto, F.; Leigh, D. A. *Science* **2003**, 299, 531.
- (30) Brown, C. J.; Toste, F. D.; Bergman, R. G.; Raymond, K. N. *Chem. Rev.* **2015**, 115 (9), 3012–3035.
- (31) Kasprzak, A.; Guńka, P. A. *Dalton Trans.* **2020**, 49 (21), 6974–6979.
- (32) Schalley, C. A.; Beizai, K.; Vögtle, F. *Acc. Chem. Res.* **2001**, 34 (6), 465–476.
- (33) Sauvage, J.-P. *Acc. Chem. Res.* **1998**, 31 (10), 611–619.
- (34) Bruns, C. J.; Frascioni, M.; Iehl, J.; Hartlieb, K. J.; Schneebeli, S. T.; Cheng, C.; Stupp, S. I.; Stoddart, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136 (12), 4714–4723.
- (35) Cárdenas, D. J.; Livoreil, A.; Sauvage, J.-P. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118 (47), 11980–

11981.

- (36) Serreli, V.; Lee, C.-F.; Kay, E. R.; Leigh, D. A. *Nature* **2007**, *445* (7127), 523–527.
- (37) Ashton, P. R.; Ballardini, R.; Balzani, V.; Baxter, I.; Credi, A.; Fyfe, M. C. T.; Gandolfi, M. T.; Gómez-López, M.; Martínez-Díaz, M.-V.; Piersanti, A.; Spencer, N.; Stoddart, J. F.; Venturi, M.; White, A. J. P.; Williams, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120* (46), 11932–11942.
- (38) Liang, H.; Hua, B.; Xu, F.; Gan, L.-S.; Shao, L.; Huang, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142* (46), 19772–19778.
- (39) Bleve, V.; Schäfer, C.; Franchi, P.; Silvi, S.; Mezzina, E.; Credi, A.; Lucarini, M. *ChemistryOpen* **2015**, *4* (1), 18–21.
- (40) Xu, K.; Nakazono, K.; Takata, T. *Chem. Lett.* **2016**, *45* (11), 1274–1276.
- (41) Teka, S.; Gaied, A.; Jaballah, N.; Xiaonan, S.; Majdoub, M. *Mater. Res. Bull.* **2016**, *74*, 248–257.
- (42) Downs, C. A.; DiNardo, J. C.; Stien, D.; Rodrigues, A. M. S.; Lebaron, P. *Chem. Res. Toxicol.* **2021**, *34* (4), 1046–1054.
- (43) Conn, M. M.; Rebek, Jr., J. *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 1647–1668.
- (44) Li, X.-Z.; Zhou, L.-P.; Yan, L.-L.; Dong, Y.-M.; Bai, Z.-L.; Sun, X.-Q.; Diwu, J.; Wang, S.; Bünzli, J.-C.; Sun, Q.-F. *Nat. Commun.* **2018**, *9* (1), 547.
- (45) Luan, X.-J.; Cai, X.-H.; Wang, Y.-Y.; Li, D.-S.; Wang, C.-J.; Liu, P.; Hu, H.-M.; Shi, Q.-Z.; Peng, S.-M. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12* (24), 6281–6289.
- (46) Fraenkel-Conrat, H.; Williams, R. C. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **1955**, *41* (10), 690–698.
- (47) Angelescu, D. G.; Linse, P. *Soft Matter* **2008**, *4* (10), 1981.
- (48) Louten, J. In *Essential Human Virology*; Elsevier, 2016; pp 19–29.
- (49) Malay, A. D.; Miyazaki, N.; Biela, A.; Chakraborti, S.; Majsterkiewicz, K.; Stupka, I.; Kaplan, C. S.; Kowalczyk, A.; Piette, B. M. A. G.; Hochberg, G. K. A.; Wu, D.; Wrobel, T. P.; Fineberg, A.; Kushwah, M. S.; Kelemen, M.; Vavpetič, P.; Pelicon, P.; Kukura, P.; Benesch, J. L. P.; Iwasaki, K.; Heddle, J. G. *Nature* **2019**, *569* (7756), 438–442.
- (50) Chakrabarty, R.; Mukherjee, P. S.; Stang, P. J. *Chem. Rev.* **2011**, *111* (11), 6810–6918.
- (51) Addicott, C.; Das, N.; Stang, P. J. *Inorg. Chem.* **2004**, *43* (17), 5335–5338.
- (52) Howlader, P.; Zangrando, E.; Mukherjee, P. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142* (19), 9070–9078.
- (53) Biradha, K.; Fujita, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41* (18), 3392–3395.
- (54) Inokuma, Y.; Yoshioka, S.; Ariyoshi, J.; Arai, T.; Hitora, Y.; Takada, K.; Matsunaga, S.; Rissanen, K.; Fujita, M. *Nature* **2013**, *495* (7442), 461–466.
- (55) Inokuma, Y.; Arai, T.; Fujita, M. *Nat. Chem.* **2010**, *2* (9), 780–783.
- (56) Lee, S.; Hoshino, M.; Fujita, M.; Urban, S. *Chem. Sci.* **2017**, *8* (2), 1547–1550.
- (57) Jenkins, A. D.; Kratochvíl, P.; Stepto, R. F. T.; Suter, U. W. *Pure Appl. Chem.* **1996**, *68* (12), 2287–2311.
- (58) Cram, D. J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, *25* (12), 1039–1057.
- (59) Pedersen, C. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *20*.
- (60) Anslyn, E. V.; Dougherty, D. A. *Modern Physical Organic Chemistry*; University Science: Sausalito, CA, 2006.
- (61) Mecozzi, S.; Rebek, Jr., J. *Chem. - Eur. J.* **1998**, *4* (6), 1016–1022.
- (62) Adams, H.; Chekmeneva, E.; Hunter, C. A.; Misuraca, M. C.; Navarro, C.; Turega, S. *M. J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135* (5), 1853–1863.
- (63) Zhou, H.; Baldini, L.; Hong, J.; Wilson, A. J.; Hamilton, A. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128* (7), 2421–2425.
- (64) Ikeda, A.; Shinkai, S. *Chem. Rev.* **1997**, *97* (5), 1713–1734.
- (65) Rodik, R. V.; Cherenok, S. O.; Postupalenko, V. Y.; Oncul, S.; Brusianska, V.;

- Borysko, P.; Kalchenko, V. I.; Mely, Y.; Klymchenko, A. S. *J. Colloid Interface Sci.* **2022**, *624*, 270–278.
- (66) Vyas, A.; Saraf, S.; Saraf, S. *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* **2008**, *62* (1), 23–42.
- (67) Lecourt, T.; Herault, A.; Pearce, A. J.; Sollogoub, M.; Sinaÿ, P. *Chem. - Eur. J.* **2004**, *10* (12), 2960–2971.
- (68) Hossain, Md. A.; Liljegren, J. A.; Powell, D.; Bowman-James, K. *Inorg. Chem.* **2004**, *43* (12), 3751–3755.
- (69) Benda, L.; Doistau, B.; Rossi-Gendron, C.; Chamoreau, L.-M.; Hasenknopf, B.; Vives, G. *Commun. Chem.* **2019**, *2* (1), 144.
- (70) González, S.; Peláez, R.; Sanz, F.; Jiménez, M. B.; Morán, J. R.; Caballero, M. C. *Org. Lett.* **2006**, *8* (21), 4679–4682.
- (71) Bania, K. K.; Karunakar, G. V.; Goutham, K.; Deka, R. C. *Inorg. Chem.* **2013**, *52* (14), 8017–8029.
- (72) Gutiérrez-Climente, R.; Prost, E.; Cordin, A.; Chesta, C.; Duma, L. In *Applications of Calorimetry*; Luis Rivera Armenta, J., Graciela Flores Hernández, C., Eds.; IntechOpen, 2022; pp 1–23.
- (73) Miura, K. *Protein Pept. Lett.* **2018**, *25* (8), 728–733.
- (74) Olsson, T. S. G.; Ladbury, J. E.; Pitt, W. R.; Williams, M. A. *Protein Sci.* **2011**, *20*, 1607–1618.
- (75) Falconer, R. J.; Schuur, B.; Mittermaier, A. K. *J. Mol. Recognit.* **2021**, *34* (10).
- (76) Jóźwiak, M.; Madej-Kiełbik, L. *Thermochim. Acta* **2014**, *580*, 13–19.
- (77) Thordarson, P. *Chem Soc Rev* **2011**, *40* (3), 1305–1323.
- (78) Lindsey, A. S. *J. Chem. Soc.* **1965**, *316*, 1685–1692.
- (79) Robinson, G. M. *J. Chem. Soc. Trans.* **1915**, *107*, 267–276.
- (80) Dale, J. *Topic Stereochemistry*, John Wiley&Sons.; Allinger, L., Ernest, L. E., Eds.; 2009; Vol. 9.
- (81) Canceill, J.; Collet, A.; Gottarelli, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106* (20), 5997–6003.
- (82) Collet, A.; Gottarelli, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103* (1), 204–205.
- (83) Canceill, J.; Gabard, J.; Collet, A. *J Chem Soc Chem Commun* No. 3, 122–123.
- (84) Ruan, A.; Guo, H.; Yang, C.; Yang, F. *Mol. Cryst. Liq. Cryst.* **2017**, *658* (1), 59–68.
- (85) Wright, N. E.; ElSohly, A. M.; Snyder, S. A. *Org. Lett.* **2014**, *16* (14), 3644–3647.
- (86) Bunsuke, umzaima; Osamu, H.; Hirosh, H.; Keiho Ohydama. *Chem.Pharm.Bull.* **1969**, *17* (11), 2240–2244.
- (87) Chatelet, B.; Payet, E.; Perraud, O.; Dimitrov-Raytchev, P.; Chapellet, L.-L.; Dufaud, V.; Martinez, A.; Dutasta, J.-P. *Org. Lett.* **2011**, *13* (14), 3706–3709.
- (88) Cram, D. J.; Tanner, M. E.; Keipert, S. J.; Knobler, C. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113* (23), 8909–8916.
- (89) Dalla Cort, A.; Mandolini, L.; Pasquini, C.; Schiaffino, L. *New J Chem* **2004**, *28* (10), 1198–1199.
- (90) Guy, L.; Crassous, J.; Dutasta, J.-P.; Collet, A. *Molécules chirales: Stéréochimie et propriétés*, CNRS.; EDP Sciences, 2006.
- (91) Hardie, M. J.; Ahmad, R.; Sumbly, C. J. *New J. Chem.* **2005**, *29* (10), 1231.
- (92) Hyatt, J. A. *J. Org. Chem.* **1978**, *43* (9), 1808–1811.
- (93) Lunkwitz, R.; Tschierske, C.; Diele, S. *J. Mater. Chem.* **1997**, *7* (10), 2001–2011.
- (94) Huerta, E.; Isla, H.; Pérez, E. M.; Bo, C.; Martín, N.; Mendoza, J. de. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132* (15), 5351–5353.
- (95) Fuertes-Espinosa, C.; Pujals, M.; Ribas, X. *Chem* **2020**, *6* (12), 3219–3262.
- (96) Cram, D. J.; Cram, J. M. *Container Molecules and Their Guests*; 1997.
- (97) Gabard, J.; Collet, A. *J Chem Soc Chem Commun* **1981**, No. 21, 1137–1139.
- (98) Brotin, T.; Dutasta, J.-P. *Chem. Rev.* **2009**, *109* (1), 88–130.

- (99) Thorp-Greenwood, F. L.; Howard, M. J.; Kuhn, L. T.; Hardie, M. J. *Chem. – Eur. J.* **2019**, *25* (14), 3536–3540.
- (100) Haberhauer, G.; Woitschetzki, S.; Bandmann, H. *Nat. Commun.* **2014**, *5* (1), 3542.
- (101) Mough, S. T.; Goeltz, J. C.; Holman, K. T. *Angew. Chem.* **2004**, *116* (42), 5749–5753.
- (102) Brotin, T.; Montserret, R.; Bouchet, A.; Cavagnat, D.; Linares, M.; Buffeteau, T. *J. Org. Chem.* **2012**, *77* (2), 1198–1201.
- (103) Bouchet, A.; Brotin, T.; Cavagnat, D.; Buffeteau, T. *Chem. - Eur. J.* **2010**, *16* (15), 4507–4518.
- (104) Fairchild, R. M.; Holman, K. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127* (47), 16364–16365.
- (105) Traoré, T.; Delacour, L.; Kotera, N.; Merer, G.; Buisson, D.-A.; Dupont, C.; Rousseau, B. *Org. Process Res. Dev.* **2011**, *15* (2), 435–437.
- (106) Bouchet, A.; Brotin, T.; Linares, M.; Ågren, H.; Cavagnat, D.; Buffeteau, T. *J. Org. Chem.* **2011**, *76* (10), 4178–4181.
- (107) Canceill, J.; Collet, A.; Gabard, J.; Kotzyba-Hibert, F.; Lehn, J.-M. *Helv. Chim. Acta* **1982**, *65* (6), 1894–1897.
- (108) Le Gac, S.; Jabin, I. *Chem. - Eur. J.* **2008**, *14* (2), 548–557.
- (109) Gautier, A.; Mulatier, J.-C.; Crassous, J.; Dutasta, J.-P. *Org. Lett.* **2005**, *7* (7), 1207–1210.
- (110) Long, A.; Perraud, O.; Albalat, M.; Robert, V.; Dutasta, J.-P.; Martinez, A. *J. Org. Chem.* **2018**, *83* (12), 6301–6306.
- (111) Perraud, O.; Robert, V.; Martinez, A.; Dutasta, J.-P. *Chem. - Eur. J.* **2011**, *17* (48), 13405–13408.
- (112) Perraud, O.; Robert, V.; Gornitzka, H.; Martinez, A.; Dutasta, J.-P. *Angew. Chem. Int.* **2012**, *51* (2), 504–508.
- (113) Perraud, O.; Martinez, A.; Dutasta, J.-P. *Chem. Commun.* **2011**, *47* (20), 5861.
- (114) Cochrane, J. R.; Schmitt, A.; Wille, U.; Hutton, C. A. *Chem. Commun.* **2013**, *49* (76), 8504.
- (115) Perraud, O.; Sorokin, A. B.; Dutasta, J.-P.; Martinez, A. *Chem. Commun.* **2013**, *49* (13), 1288.
- (116) Chatelet, B.; Dufaud, V.; Dutasta, J.-P.; Martinez, A. *J. Org. Chem.* **2014**, *79* (18), 8684–8688.
- (117) McTernan, C. T.; Davies, J. A.; Nitschke, J. R. *Chem. Rev.* **2022**, *122* (11), 10393–10437.
- (118) Collet, A.; Dutasta, J.-P.; Lozach, B.; Canceill, J. In *Supramolecular Chemistry I — Directed Synthesis and Molecular Recognition*; Weber, E., Dewar, M. J. S., Dunitz, J. D., Hafner, K., Itô, Š., Lehn, J.-M., Raymond, K. N., Rees, C. W., Thiem, J., Vögtle, F., Series Eds.; Topics in Current Chemistry; Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg, 1993; Vol. 165, pp 103–129.
- (119) Brotin, T.; Roy, V.; Dutasta, J.-P. *J. Org. Chem.* **2005**, *70* (16), 6187–6195.
- (120) Little, M. A.; Donkin, J.; Fisher, J.; Halcrow, M. A.; Loder, J.; Hardie, M. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51* (3), 764–766.
- (121) Liu, F.; Wang, H.; Houk, K. N. *Sci. China Chem.* **2011**, *54* (12), 2038–2044.
- (122) El-Ayle, G.; Holman, K. T. In *Comprehensive Supramolecular Chemistry II*; Elsevier, 2017; pp 199–249.
- (123) Garcia, C.; Humilière, D.; Riva, N.; Collet, A.; Dutasta, J.-P. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1* (12), 2207–2216.
- (124) Cavagnat, D.; Brotin, T.; Bruneel, J.-L.; Dutasta, J.-P.; Thozet, A.; Perrin, M.; Guillaume, F. *J. Phys. Chem. B* **2004**, *108* (18), 5572–5581.
- (125) Lehn, J.-M.; Davies, J. A.; MacNicol, D. D.; Atwood, J. L.; Vögtle, F. *Comprehensive Supramolecular Chemistry*, Elsevier Science.; Amsterdam, 1996; Vol. 2.

- (126) Canceill, Josette.; Lacombe, Liliane.; Collet, Andre. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108* (14), 4230–4232.
- (127) Garel, L.; Dutasta, J.-P.; Collet, A. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32* (8), 1169–1171.
- (128) Soulard, P.; Asselin, P.; Cuisset, A.; Aviles Moreno, J. R.; Huet, T. R.; Petitprez, D.; Demaison, J.; Freedman, T. B.; Cao, X.; Nafie, L. A.; Crassous, J. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2006**, *8* (1), 79–92.
- (129) Esencan, E.; Yuksel, S.; Tosun, Y. B.; Robinot, A.; Solaroglu, I.; Zhang, J. H. *Med. Gas Res.* **2013**, *3* (1), 1–11.
- (130) Spence, M. M.; Rubin, S. M.; Dimitrov, I. E.; Ruiz, E. J.; Wemmer, D. E.; Pines, A.; Yao, S. Q.; Tian, F.; Schultz, P. G. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2001**, *98* (19), 10654–10657.
- (131) Cerón-Carrasco, J. P.; Jacquemin, D.; Laurence, C.; Planchat, A.; Reichardt, C.; Sraïdi, K. *J. Phys. Chem. B* **2014**, *118* (17), 4605–4614.
- (132) Berkessel, A.; Adrio, J. A.; Hüttenhain, D.; Neudörfl, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128* (26), 8421–8426.
- (133) *1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-propanol (HFIP)*.
https://ora.ox.ac.uk/catalog/uuid:72dc250a-656e-4367-827d-17835acc28ba/download_file?file_format=application%2Fpdf&safe_filename=RevFINAL.pdf
- (134) Champagne, P. A.; Benhassine, Y.; Desroches, J.; Paquin, J.-F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53* (50), 13835–13839.
- (135) Qin, Q.; Xie, Y.; Floreancig, P. E. *Chem. Sci.* **2018**, *9* (45), 8528–8534.
- (136) Vuković, V. D.; Richmond, E.; Wolf, E.; Moran, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56* (11), 3085–3089.
- (137) Tang, R.-J.; Milcent, T.; Crousse, B. *J. Org. Chem.* **2018**, *83* (22), 14001–14009.
- (138) Brotin, T.; Jeanneau, E.; Berthault, P.; Léonce, E.; Pitrat, D.; Mulatier, J.-C. *J. Org. Chem.* **2018**, *83* (23), 14465–14471.
- (139) Bissegger, F. R.; Neuburger, M.; Tiefenbacher, K. *Supramol. Chem.* **2020**, *32* (5), 320–324.
- (140) Canceill, J.; Lacombe, L.; Collet, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107* (24), 6993–6996.
- (141) Nakajima, N.; Ubukata, M. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38* (12), 2099–2102.
- (142) Rao, C. S.; Rambabu, M.; Srinivasan, P. S. *Indian J. Chem. -Sect. B* **1987**, *26B*, 407.
- (143) Salamone, J. C. *Polymeric Materials Encyclopedia*, 1st Edition.; 1996.
- (144) *Table de pka*. [https://umtice.univ-lemans.fr/pluginfile.php/23557/mod_resource/content/0/CHIM105B/swf/pka.pdf](https://umtice.univ-lemans.fr/pluginfile.php/23557/mod_resource/content/0/CHIM105B/swf/pka.pdf).
- (145) Yin, Q.; You, S.-L. *Chem. Sci.* **2011**, *2* (7), 1344.
- (146) Li, Y.-P.; Li, Z.-Q.; Zhou, B.; Li, M.-L.; Xue, X.-S.; Zhu, S.-F.; Zhou, Q.-L. *ACS Catal.* **2019**, *9* (7), 6522–6529.
- (147) Miyagawa, M.; Yoshida, M.; Kiyota, Y.; Akiyama, T. *Chem. – Eur. J.* **2019**, *25* (22), 5677–5681.
- (148) Uraguchi, D.; Sorimachi, K.; Terada, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126* (38), 11804–11805.
- (149) Saha, S.; Alamsetti, S. K.; Schneider, C. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 1461–1464.
- (150) Desroches, J.; Champagne, P. A.; Benhassine, Y.; Paquin, J.-F. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13* (8), 2243–2246.
- (151) Martin, W. H. C.; Blechert, S. *Curr. Top. Med. Chem.* **2005**, *5*, 1521–1540.
- (152) Yoshida, K.; Hayashi, K.; Yanagisawa, A. *Org. Lett.* **2011**, *13* (18), 4762–4765.
- (153) Brik, A. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350* (11–12), 1661–1675.
- (154) Schmidt, B.; Hermanns, J. *Curr. Org. Chem.* **2006**, *10* (12), 1363–1396.

- (155) Schall, A.; Reiser, O. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 2008 (14), 2353–2364.
- (156) de Weghe, P. V.; Eustache, J. *Curr. Top. Med. Chem.* **2005**, 5, 1495–1519.
- (157) Naveen; Parella, R.; Babu, S. A. *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54 (18), 2255–2260.
- (158) Marsella, M. J.; Maynard, H. D.; Grubbs, R. H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36 (10), 1101–1103.
- (159) Iwamoto, H.; Tafuku, S.; Sato, Y.; Takizawa, W.; Katagiri, W.; Tayama, E.; Hasegawa, E.; Fukazawa, Y.; Haino, T. *Chem. Commun.* **2016**, 52 (2), 319–322.
- (160) Weck, M.; Mohr, B.; Sauvage, J.-P.; Grubbs, R. H. *J. Org. Chem.* **1999**, 64 (15), 5463–5471.
- (161) Ajrouche, R.; Roudier, C.; Cléro, E.; Ielsch, G.; Gay, D.; Guillevic, J.; Marant Micallef, C.; Vacquier, B.; Le Tertre, A.; Laurier, D. *Radiat. Environ. Biophys.* **2018**, 57 (3), 205–214.
- (162) Mantina, M.; Chamberlin, A. C.; Valero, R.; Cramer, C. J.; Truhlar, D. G. *J. Phys. Chem. A* **2009**, 113 (19), 5806–5812.
- (163) Fogarty, H. A.; Berthault, P.; Brotin, T.; Huber, G.; Desvaux, H.; Dutasta, J.-P. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129 (34), 10332–10333.
- (165) Huber, G.; Beguin, L.; Desvaux, H.; Brotin, T.; Fogarty, H. A.; Dutasta, J.-P.; Berthault, P. *J. Phys. Chem. A* **2008**, 112 (45), 11363–11372.
- (166) Haouaj, M. E.; Ho Ko, Y.; Luhmer, M.; Kim, K.; Bartik, K. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **2001**, No. 11, 2104–2107.
- (167) Selvakannan, Pr.; Mantri, K.; Tardio, J.; Bhargava, S. K. *J. Colloid Interface Sci.* **2013**, 394, 475–484.
- (168) *MCM41*. <https://www.acsmaterial.com/mcm-41.html>.
- (169) *SBA-15*. <https://www.acsmaterial.com/sba-15-20g.html>.
- (170) Makita, Y.; Sugimoto, K.; Furuyoshi, K.; Ikeda, K.; Fujiwara, S.; Shin-ike, T.; Ogawa, A. *Inorg. Chem.* **2010**, 49 (16), 7220–7222.
- (171) Schmidt, H.; Lensink, C.; Xi, S. K.; Verkade, J. G. *Z. Für Anorg. Allg. Chem.* **1989**, 578 (1), 75–80.
- (172) Fetterly, B. M.; Verkade, J. G. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46 (46), 8061–8066.
- (173) Wang, Z.; Kisanga, P.; Verkade, J. G. *J. Org. Chem.* **1999**, 64 (17), 6459–6461.
- (174) Wang, Z.; Wroblewski, A. E.; Verkade, J. G. *J. Org. Chem.* **1999**, 64 (21), 8021–8023.
- (175) Wadhwa, K.; Chintareddy, V. R.; Verkade, J. G. *J. Org. Chem.* **2009**, 74 (17), 6681–6690.
- (176) Mason, S. F.; Seal, R. H.; Roberts, D. R. *Tetrahedron* **1974**, 30 (12), 1671–1682.
- (177) Canceill, J.; Collet, A.; Gabard, J.; Gottarelli, G.; Spada, G. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107 (5), 1299–1308.
- (178) Perraud, O.; Raytchev, P. D.; Martinez, A.; Dutasta, J.-P. *Chirality* **2010**, 22 (10), 885–888.
- (179) Böhmer, V.; Kraft, D.; Tabatabai, M. *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* **1994**, 19, 17–39.
- (180) Guieu, S.; Zaborova, E.; Blériot, Y.; Poli, G.; Jutand, A.; Madec, D.; Prestat, G.; Sollogoub, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49 (13), 2314–2318.
- (181) Gunther, M. J.; Pavlović, R. Z.; Finnegan, T. J.; Wang, X.; Badjić, J. D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, 60 (47), 25075–25081.
- (182) Arnott, G. E. *Chem. - Eur. J.* **2018**, 24 (8), 1744–1754.
- (183) Zhou, H.; Ao, Y.-F.; Wang, D.-X.; Wang, Q.-Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, 144 (37), 16767–16772.
- (184) Milanole, G.; Gao, B.; Mari, E.; Berthault, P.; Pieters, G.; Rousseau, B. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 2017 (47), 7091–7100.

- (185) Lutz, M. R.; Ernst, E.; Zeller, M.; Dudzinski, J.; Thoresen, P.; Becker, D. P. *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, 2018 (33), 4639–4645.
- (186) Long, A.; Colomban, C.; Jean, M.; Albalat, M.; Vanthuynne, N.; Giorgi, M.; Di Bari, L.; Górecki, M.; Dutasta, J.-P.; Martinez, A. *Org. Lett.* **2019**, 21 (1), 160–165.
- (187) Long, A. *Hémicryptophanes Polytopiques Énantio-purs : Reconnaissance de Molécules d'intérêt Biologique et Influence de La Chiralité Inhérente Sur Leurs Structures*, PhD. Thesis.; Aix-Marseille Université; École Centrale de Marseille: Marseille, 2019.
- (188) Raytchev, P. D.; Perraud, O.; Aronica, C.; Martinez, A.; Dutasta, J.-P. *J. Org. Chem.* **2010**, 75 (6), 2099–2102.
- (189) *Adrénaline*. <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/adrenaline-1356.html>.
- (190) Landry, Y.; Gies, J.-P. *Pharmacologie : Des Cibles Vers l'indication Thérapeutique : Cours et Exercices Corrigés*, Dunod.; 2009.
- (191) *BindFit*. <http://supramolecular.org>.
- (192) Mato, R.; Manzano, R.; Reyes, E.; Carrillo, L.; Uria, U.; Vicario, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, 141 (24), 9495–9499.
- (193) Li, H.; Chu, D.; Liu, J.; Qiao, M.; Dai, W.; Li, H. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, 350 (6), 829–836.
- (194) Reddy, K. R.; Surekha, K.; Lee, G.-H.; Peng, S.-M.; Liu, S.-T. *Organometallics* **2000**, 19 (13), 2637–2639.
- (195) Gao, P.; Liang, G.; Ru, T.; Liu, X.; Qi, H.; Wang, A.; Chen, F.-E. *Nat. Commun.* **2021**, 12 (1), 4698.
- (196) Tilloy, S.; Binkowski-Machut, C.; Menuel, S.; Bricout, H.; Monflier, E. *Molécules* **2012**, 17 (11), 13062–13072.
- (197) Reetz, M. T.; Rudolph, J.; Goddard, R. *Can. J. Chem.* **2001**, 79, 1806–1811.
- (198) Over, D.; de la Lande, A.; Zeng, X.; Parisel, O.; Reinaud, O. *Inorg. Chem.* **2009**, 48 (10), 4317–4330.
- (199) Sémeril, D.; Matt, D. *Coord. Chem. Rev.* **2014**, 279, 58–95.
- (200) Brenner, E.; Harrowfield, J.; Matt, D.; Seménil, D. *Supramol. Chem.* **2014**, 26 (7–8), 480–487.
- (201) Homs, A.; Obradors, C.; Lebœuf, D.; Echavarren, A. M. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, 356 (1), 221–228.
- (202) Muratov, K.; Gagosz, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2022**, 61 (28).
- (203) Chawla, H. M.; Shrivastava, R. *J. Chem. Res.* **2008**, 2008 (6), 347–353.
- (204) Satha, P.; Illa, G.; Ghosh, A.; Purohit, C. S. *RSC Adv.* **2015**, 5 (91), 74457–74462.
- (205) Canceill, J.; Collet, A.; Gottarelli, G.; Palmieri, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109 (21), 6454–6464.
- (206) Godart, E. *Synthèses de Cryptophanes Hydrosolubles Adaptés à l'encapsulation Du Xénon, et d'hémicryptophanes Fonctionnalisés Pour La Complexation de Lanthanides (III), En Vue d'applications En Imagerie Médicale*, PhD. Thesis.; ENS-Lyon: Marseille, 2018.
- (207) Percec, V.; Imam, M. R.; Peterca, M.; Wilson, D. A.; Heiney, P. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131 (3), 1294–1304.
- (208) Spicer, C. D.; Pujari-Palmer, M.; Autefage, H.; Insley, G.; Procter, P.; Engqvist, H.; Stevens, M. M. *ACS Cent. Sci.* **2020**, 6 (2), 226–231.
- (209) Zeng, X.; Hucher, N.; Reinaud, O.; Jabin, I. *J. Org. Chem.* **2004**, 69 (20), 6886–6889.
- (210) Hennebelle, M. *Synthèses et Applications de Phosphines Confinées Dans Une Cage Hémicryptophane*, PhD. Thesis.; Aix-Marseille Université: Marseille, 2020.

ABSTRACT: In the first part, the work of this thesis focuses on the synthesis of cryptophanes and their potential application. These compounds are made of two cyclotrimeratrylene (CTV) units. Cryptophanes cages can adopt either an *anti* or *syn* configuration that present different recognition properties. First, we demonstrated that the use of hexafluoroisopropanol (HFIP) as a co-solvent during the second ring closure reaction significantly affects the regioselectivity, providing an easier access to the *syn* cryptophane. Secondly, another synthetic route was tested by coupling two CTV with allyl groups using ring closing metathesis. Finally, the affinity of these cryptophanes for xenon was determined and the best association constants were associated to cryptophane A ($K_a = 3\,900\text{ M}^{-1}$ at 278 K (CDCl₃)) and 1 1 1 ($K_a = 10\,000\text{ M}^{-1}$ at 293 K (CDCl₃)). A possible application is the creation of a material with two types of mesoporous silica (MCM-41, SBA-15) to retain xenon gas during anesthesia and to be able to reuse it, some results related to radon are presented.

The second part deals with the synthesis and applications of enantiopure hemicryptophanes with C_1 symmetry. Breaking the symmetry of these compounds could modify the recognition properties or improve their potential in asymmetric catalysis. One method is to switch the position of the O-Me and O-alkyl group of the CTV unit to obtain a C_1 -symmetry compound (regioisomer). Thanks to this modification, the hemicryptophane gets a specific spatial arrangement (windows of different sizes) giving different access to the interior of the cage which can lead to interesting enantioselective results in catalysis and in recognition.

KEYWORDS: Supramolecular chemistry – Gold catalysis – Molecular Recognition – Desymmetrization – Hemicryptophane- C_1 – Cryptophane

RÉSUMÉ : Dans une première partie, les travaux de cette thèse portent sur la synthèse des cryptophanes et leurs applications potentielles. Ces composés constitués de deux unités cyclotriphénylène (CTV), peuvent adopter une configuration *anti* ou *syn* présentant des propriétés de reconnaissances différentes. Dans un premier temps, nous avons démontré que l'utilisation de l'hexafluoroisopropanol (HFIP) comme co-solvant lors de la seconde réaction de fermeture de cycle affecte de manière significative la régiosélectivité, facilitant l'accès au *syn*-cryptophane. Dans un second temps, une autre voie de synthèse a été testée en couplant deux CTV possédant des groupements allyle par la fermeture de cycle avec la métathèse. Enfin, l'affinité de ces cryptophanes pour le xénon a été déterminée et les meilleures constantes d'association ont été associées au cryptophane A ($K_a = 3900\text{ M}^{-1}$ à 278 K (CDCl₃)) et cryptophane (1,1,1) ($K_a = 10\,000\text{ M}^{-1}$ à 293 K (CDCl₃)). Une application possible est la création d'un matériau avec deux types de silice mésoporeuse (MCM-41, SBA-15) pour retenir le gaz xénon pendant l'anesthésie et pouvoir le réutiliser, dans ce manuscrit, quelques résultats relatifs à l'encapsulation du radon sont présentés.

La deuxième partie s'intéresse à la synthèse et à l'application d'hémicryptophanes énantiopurs de symétrie C_1 . Briser la symétrie de ces composés pourrait modifier les propriétés de reconnaissance ou améliorer leurs potentiels en catalyse asymétrique. Une méthode pour changer la position du groupe O-Me et O-alkyle de l'unité CTV pour obtenir un composé de symétrie C_1 (régioisomère). Grâce à cette modification, l'hémicryptophane obtient une disposition spatiale spécifique (fenêtres de tailles différentes) donnant des accès différents à l'intérieur de la cage ce qui pourrait conduire à de résultats intéressants en catalyse énantiosélective et en reconnaissance.

Mots-clés: Chimie supramoléculaire – Catalyse à l'or – Reconnaissance moléculaire – Désymétrisation – Hémicryptophane- C_1 – Cryptophane