



HAL
open science

Synthèse et étude de régioisomères de cyclodextrines asymétriquement pontées et leur application en reconnaissance chirale

Clara Testard

► **To cite this version:**

Clara Testard. Synthèse et étude de régioisomères de cyclodextrines asymétriquement pontées et leur application en reconnaissance chirale. Chimie organique. Sorbonne Université, 2024. Français. NNT : 2024SORUS226 . tel-04771059

HAL Id: tel-04771059

<https://theses.hal.science/tel-04771059v1>

Submitted on 7 Nov 2024

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.

Sorbonne Université

École doctorale 406 – Chimie Moléculaire Paris Centre

Institut Parisien de Chimie Moléculaire (IPCM) – UMR 8232

Équipe Glycochimie Organique Biologique et Supramoléculaire

Synthèse et étude de régioisomères de cyclodextrines asymétriquement pontées et leur application en reconnaissance chirale

Par Clara Testard

Thèse de doctorat de Chimie

Dirigée par Pr Matthieu Sollogoub & Dr Yongmin Zhang

Présentée et soutenue publiquement 21 octobre 2024

Devant un jury composé de :

Pr Dominique ARMSPACH	Professeur, Université de Strasbourg	Rapporteur
Pr David LANDY	Professeur, Université Littoral Côte d'Opale	Rapporteur
Dr Jeanne CRASSOUS	Directrice de recherche, Université de Rennes	Examinatrice
Dr Michèle SALMAIN	Directrice de recherche, Sorbonne Université	Présidente du jury
Pr Matthieu SOLLOGOUB	Professeur, Sorbonne Université	Directeur de thèse
Dr Yongmin ZHANG	Directeur de recherche, Sorbonne Université	Co-directeur de thèse

Remerciements

Je tiens tout d'abord à remercier les professeurs David Landy et Dominique Armspach d'avoir accepté d'être rapporteurs de ce manuscrit de thèse. Je remercie les Dr Jeanne Crassous et Michèle Salmain de prendre part à ce jury et d'examiner ces travaux.

Cette thèse a été effectuée au sein de l'Institut Parisien de Chimie Moléculaire, et plus particulièrement dans l'équipe Glycochimie Organique Biologique et Supramoléculaire. Je remercie tout d'abord mon directeur de thèse Matthieu, pour m'avoir proposé ce projet et donné l'opportunité de réaliser cette thèse dans son équipe.

Mes remerciements vont également à Yongmin, co-directeur de cette thèse, ainsi qu'aux autres membres de l'équipe GOBS : Mickaël, Guillaume, Berni et Sylvain, pour les conseils qu'ils ont pu me donner au cours de ces 3 années.

Je tiens à remercier également les autres membres de l'IPCM m'ayant conseillée et soutenue au cours de cette thèse. Tout d'abord un immense merci à Sébastien Blanchard, pour sa gentillesse, ses explications patientes, et sa disponibilité que ce soit pour m'aider avec les bugs de l'UV, passer mes échantillons en RPE, ou passer du temps à me conseiller. Je remercie également les collaborateurs ayant permis l'aboutissement de ce projet. Merci à Lise-Marie Chamoreau pour la cristallographie (et pour avoir essayé encore et encore de tirer quelque chose de mes minuscules cristaux). Merci à Étienne Derat pour les calculs de DFT. Je remercie Omar pour son assistance pour la masse et la GC, et Claire et Régina pour la RMN.

Je remercie chaleureusement mes collègues de l'équipe GOBS pour les moments passés ensembles. Merci à Pablo, avec qui nous aurons fait ce chemin en parallèle (par beaucoup de *small steppy*) : pour les échanges de photos de chats et ton soutien, merci ! Une mention spéciale va ensuite à la team du déjeuner : Maksym, Yupeng, Valérian, Leyu, et He, merci pour les bons moments ! Valérian, merci aussi pour les tusmo, globe, worldle, pedantle, et grâce à qui je sais désormais reconnaître la Namibie par sa forme, et que je connais le drapeau de Saint-Vincent-et-les-Grenadines. Je te souhaite bon courage pour ta dernière année, tu verras finalement ça passe vite ! Merci encore aux autres membres de l'équipe, présents ou passés avec qui j'ai eu le plaisir d'échanger : Pedro pour tes conseils avisés et tes délicieux gâteaux, Enxu, Jinge, Jiaxu, Thanaphon, je vous souhaite le meilleur pour la suite. Merci également à ma prédécesseuse Floriane pour avoir initié ce projet. Je remercie ensuite Vincent Corcé, pour sa bonne humeur communicative et m'avoir donné l'opportunité d'enseigner sur les TP de M1. Enfin, merci à tous les autres membres de l'IPCM avec qui j'ai pu échanger au cours de ces trois années.

Enfin un immense merci à tous mes proches pour leur présence et leur soutien constant depuis le début. Merci à mes amis qui ont été présents tout au long de cette aventure : Laure, Charles-Henri, Lucie et Daniel présents depuis la licence ; Maud, merci pour les intermèdes musicaux, les innombrables Sachertorte, et le plaisir de valser ; Juliette, j'espère que nos appels seront moins sporadiques à l'avenir ; Maëlle, merci pour ta joie de vivre et ton amour de la fondue ; merci encore à Paul, Clément, Louna. Je remercie mille fois toute ma famille, mes parents et mes grands-parents qui m'ont soutenue tout au long de mes études, et sans qui je n'aurais probablement jamais poursuivi

dans les sciences. Merci à ma maman qui m'a toujours encouragée, rassurée et soutenue moralement depuis toujours, et merci pour la relecture méticuleuse de ma thèse même tard le soir. Le plus grand des mercis va à Romain. Tu as été présent à mes côtés durant ces trois années. Ça n'a pas été facile tous les jours, dans les moments de doute et de stress, mais tu m'as toujours soutenue avec compréhension. Merci pour toute ta patience et tes encouragements. Et sans compter la traque aux typos dans ce manuscrit.

Table des matières

Liste des abréviations.....	- 9 -
Chapitre I : Introduction générale.....	- 13 -
I. Utilisation de cavités moléculaires comme cavités biomimétiques.....	- 15 -
A. Les calix[n]arènes	- 15 -
B. Les cryptophanes et hémicryptophanes	- 18 -
C. Les cucurbit[n]urils.....	- 21 -
D. Les cyclodextrines	- 23 -
1) Sélectivité par la taille et spécificité de substrat.....	- 25 -
2) Mise en proximité des partenaires réactionnels et modulation allostérique....	- 26 -
3) Modulation de la réactivité et protection d'espèces réactives.....	- 28 -
II. Introduction de dissymétrie sur des macrocycles à cavité : stratégies de modification et influence sur leurs propriétés.....	- 30 -
A. Macrocycles achiraux.....	- 30 -
1) Introduction d'un centre stéréogène.....	- 30 -
2) Schéma de substitution et chiralité inhérente.....	- 32 -
B. Macrocycles intrinsèquement chiraux	- 35 -
1) Introduction d'un bras chiral.....	- 35 -
2) Dissymétrie par pontage et modifications structurales	- 35 -
3) Chiralité inhérente	- 40 -
III. Projet de cette thèse.....	- 42 -
1) Présentation du projet.....	- 42 -
2) Design des composés.....	- 44 -
3) Objectifs de la thèse.....	- 46 -
Chapitre II : Synthèse et caractérisation de cyclodextrines pontées asymétriquement et des complexes de cuivre associés	- 49 -
I. Méthodologies de fonctionnalisation des cyclodextrines.....	- 50 -
A. Nomenclature et généralités	- 50 -
B. Perfonctionnalisation et différenciation des couronnes primaires et secondaires.-	- 51 -
C. Mono-fonctionnalisation de la couronne primaire.....	- 53 -
D. Hétéro- et poly-fonctionnalisation de la couronne primaire : contrôle de la régiosélectivité	- 54 -
1) Poly-fonctionnalisation par protection statistique par des groupements encombrants	- 55 -
2) Poly-fonctionnalisation régiosélective par pontage.....	- 56 -
3) Méthodologie de débenzylation par le DIBAL-H.....	- 59 -

II.	Synthèse de cyclodextrines asymétriquement pontées	- 65 -
A.	Synthèse des (Tren-CDs) en série perbenzylée	- 65 -
1)	Voie A : accès au tren « ABD »	- 66 -
2)	Voie B : accès au tren « ABE »	- 68 -
B.	Synthèse des (Tren-CDs) en série perméthylée	- 71 -
III.	Synthèse de complexes de cuivre encapsulés.....	- 73 -
A.	Complexes CD-cuivre	- 73 -
B.	Synthèse de nouveaux complexes [Cu ^{II} (Tren-CD)X]X encapsulés	- 74 -
1)	Acétate de cuivre : optimisation des conditions réactionnelles	- 74 -
2)	Benzoate de cuivre et chlorure de cuivre	- 75 -
IV.	Caractérisation des complexes.....	- 78 -
A.	Caractérisation par spectroscopie RPE.....	- 78 -
1)	Principe général de la spectroscopie RPE	- 78 -
2)	Le cuivre en spectroscopie RPE.....	- 79 -
3)	Caractérisation de 4 complexes de CD-cuivre.....	- 79 -
B.	Caractérisation en spectroscopie d'absorption électronique	- 82 -
1)	Spectroscopie UV-visible.....	- 82 -
2)	Dichroïsme circulaire.....	- 85 -
C.	Structure cristallographique.....	- 87 -
V.	Conclusion intermédiaire	- 90 -
A.	Bilan des synthèses	- 90 -
B.	Perspectives	- 90 -
Chapitre III : Étude des propriétés de reconnaissance chirale par spectroscopie UV-visible .		- 95 -
I.	La reconnaissance chirale en chimie supramoléculaire	- 95 -
A.	Définitions	- 95 -
1)	Reconnaissance moléculaire et complexe d'inclusion	- 95 -
2)	Reconnaissance chirale	- 96 -
B.	Méthodes de dosages supramoléculaires.....	- 96 -
1)	Considérations générales.....	- 96 -
2)	Suivi par RMN.....	- 97 -
3)	Suivi par ITC.....	- 98 -
4)	Suivi par spectroscopie optique.....	- 98 -
5)	Dosage direct et dosage compétitif	- 98 -
C.	Reconnaissance de carboxylates chiraux	- 99 -
1)	Importance biologique.....	- 99 -
2)	Reconnaissance de carboxylates.....	- 100 -
D.	Objectifs du chapitre	- 103 -
II.	Étude d'échange de ligand par spectroscopie UV-visible-NIR.....	- 104 -

A.	Stratégie d'échange de ligand	- 104 -
1)	Stratégie générale	- 104 -
2)	Paramètres de l'étude	- 105 -
B.	En solvant organique : cyclodextrines perbenzylées	- 106 -
C.	En solution aqueuse : cyclodextrines perméthylées	- 108 -
1)	Détermination des conditions de dosage	- 108 -
2)	Dosage du 2-phénylpropionate (G1)	- 109 -
III.	Exemplification : reconnaissance de carboxylates chiraux	- 114 -
A.	Ligand 2-phénylbutanoate G2	- 115 -
B.	Ligand 2-méthyl-3-phénylbutanoate G3	- 117 -
C.	Ligand mandélate G4	- 120 -
D.	Ligand α -methoxyphenyl-acétate G5	- 122 -
E.	Interprétation	- 125 -
IV.	Rationalisation par modélisation moléculaire	- 129 -
1)	Méthode	- 129 -
2)	Modélisation du volume de cavité	- 129 -
3)	Énergies et structures	- 130 -
V.	Conclusion intermédiaire	- 134 -
	Chapitre IV : Application en catalyse asymétrique	- 137 -
I.	Introduction	- 137 -
A.	La catalyse asymétrique en milieu confiné	- 137 -
B.	Application à la réaction de Henry	- 138 -
1)	Généralités et importance de la réaction	- 138 -
2)	La catalyse au cuivre	- 140 -
3)	Utilisation de cyclodextrines	- 141 -
II.	Réaction de Henry catalysée par des complexes CD-tren-cuivre	- 143 -
A.	Objectifs	- 143 -
B.	Tests préliminaires	- 144 -
C.	Optimisation des conditions réactionnelles	- 145 -
D.	Extension à d'autres aldéhydes aromatiques	- 147 -
III.	Conclusion intermédiaire	- 149 -
A.	Bilan	- 149 -
B.	Perspectives	- 149 -
	Conclusion générale	- 153 -
	Experimental section	- 157 -
	Bibliographie	261

Liste des abréviations

A			
Ac	Acétyle	APTS	Acide <i>paratoluène</i> sulfonique
B			
Bn	Benzyl	Bz	Benzoyl
C			
CyH	Cyclohexane	CTV	Cyclotrivéatrylène
CB	Cucurbit[n]uril	CD	Cyclodextrine
CCM	Chromatographie sur couche mince		
D			
DCM	Dichlorométhane	DIBAL-H	Hydruure de diisobutylaluminium
DMF	<i>N,N</i> -diméthylformamide	DMP	Periodinane de Dess Martin
DMSO	Diméthylsulfoxyde	DRX	Diffraction de rayons X
DFT	<i>Density Functional Theory</i>		
E			
Et	Éthyle	EtOAc	Acétate d'éthyle
EtOH	Éthanol	<i>ee</i>	Excès énantiomérique
Eq	Équivalent	ESI-TOF	<i>Electrospray Ionization-Time of Flight</i>
H			
HEPES	acide 4-(2-hydroxyéthyl)-1-pipérazine éthane sulfonique	HRMS	<i>High resolution mass spectrometry</i>
I			
IR	Infra-rouge	ITC	<i>Isothermal Titration Calorimetry</i>
M			
Me	Méthyl	MeOH	Méthanol
N			
NMO	4-méthylmorpholine 4-oxyde		
P			
PPTS	Pyridinium <i>paratoluènesulfonate</i>	PE	Éther de pétrole
Pyr	Pyridine		
R			
RMN	Résonance magnétique nucléaire	RPE	Résonance paramagnétique électronique
R _f	Rapport frontal	Rac	Racémique
T			
THF	Tétrahydrofurane	THP	Tétrahydropyrane
Tren	Tris(aminoéthyl)amine	TBA	Tétrabutylammonium
TON	<i>Turn Over Number</i>	TLC	<i>Thin Layer Chromatography</i>
Tr	Trityl	Ts	Tosyl
TBS	<i>Tert</i> -butyldiméthylsilyl	T.A.	Température ambiante
U			
UV	Ultra-violet		

Chapitre I

Chapitre I : Introduction générale

La catalyse enzymatique, et particulièrement les métalloenzymes, permettent aux réactions intervenant dans les processus biologiques de bénéficier d'une très haute chémo-, régio-, et énantiosélectivité^[1]. Cela est permis par la pré-organisation des réactifs au sein du site actif, ainsi que par le micro-environnement spécifique assuré par les résidus d'acides aminés non-coordinants participant à l'activité catalytique par de multiples interactions faibles^[2]. Ainsi, la sélectivité des enzymes ne provient pas uniquement de la chiralité des acides aminés la constituant, mais plutôt de la structure 3D d'ensemble de la protéine et du positionnement de ces acides aminés les uns par rapport aux autres dans la structure tertiaire hautement asymétrique de l'enzyme.

Contrairement aux enzymes, l'énantiosélectivité en chimie organique est strictement dictée par la chiralité du catalyseur employé. Inverser l'énantiosélectivité de la réaction revient alors à utiliser l'un ou l'autre des énantiomères du catalyseur.

D'une part pour mieux étudier le vivant, et d'autre part pour s'en inspirer et en tirer profit, des composés biomimétiques ont été synthétisés comme modèles simplifiés dits « mimes d'enzymes ». Par rapport aux mimes de métallo-enzymes basés sur l'utilisation d'un centre métallique associé à de petits ligands linéaires, l'encapsulation du complexe au sein de la cavité d'un macrocycle concave a permis de mieux modéliser la seconde sphère de coordination et l'environnement du métal au sein du site actif. Cette seconde sphère de coordination, faisant intervenir différentes liaisons faibles, joue souvent un rôle essentiel dans le processus de reconnaissance du substrat, ainsi que dans le mécanisme catalytique, par activation des partenaires réactionnels ou par stabilisation d'un intermédiaire. Les molécules contenant une cavité ont alors été largement étudiées en tant que récepteurs artificiels. Parmi ceux-ci, nous pouvons distinguer les macrocycles achiraux tels que les calix[n]arènes, pillar[n]arènes et cucurbit[n]urils, des macrocycles intrinsèquement chiraux tels que les cryptophanes possédant une chiralité hélicoïdale, ou bien les cyclodextrines composées de sucres D.

Cependant, dans un cas comme dans l'autre, ces oligomères cycliques composés d'unités identiques répétées sont hautement symétriques. La modification de ces macrocycles est souvent nécessaire pour y introduire un plus haut degré de dissymétrie (ou la renforcer dans le cas des récepteurs chiraux), afin d'accentuer leur caractère biomimétique et d'accéder à de meilleures capacités d'énantio-discrimination.

Ce chapitre introductif sera consacré d'abord à la présentation des macrocycles les plus couramment étudiés comme cavités biomimétiques, dont les cyclodextrines, molécules centrales de ces travaux de thèse. Nous présenterons ensuite un état de l'art des différentes stratégies employées pour introduire un plus haut degré de dissymétrie dans ces récepteurs artificiels ainsi que l'influence de ces modifications sur les propriétés chirales de ces

macrocycles, avec un accent mis sur les approches consistant à modeler la forme de ces récepteurs pour moduler leurs sélectivités. Enfin, dans ce contexte, les objectifs de ce projet de thèse seront présentés.

I. Utilisation de cavités moléculaires comme cavités biomimétiques

En 1982, Cram proposa la définition de « cavitand » pour des molécules possédant une cavité capable d'accueillir un composé invité^[3,4]. Le domaine de la reconnaissance moléculaire s'intéresse à la formation de complexes d'inclusion entre une molécule hôte et un composé invité *via* des interactions non-covalentes. C'est par des processus de reconnaissance moléculaire que les substrats interagissent avec le site actif d'une enzyme. Lorsque la reconnaissance d'un invité chiral est sélective en faveur d'un énantiomère particulier, on parle alors de reconnaissance chirale.

Nous nous intéresserons dans cette première partie à l'utilisation des macrocycles de la famille des calix[n]arènes, des cucurbiturils, des cryptophanes et hémicryptophanes, et des cyclodextrines en tant que molécules à cavité biomimétiques pour le *design* d'enzymes et de récepteurs artificiels (Figure I-1).

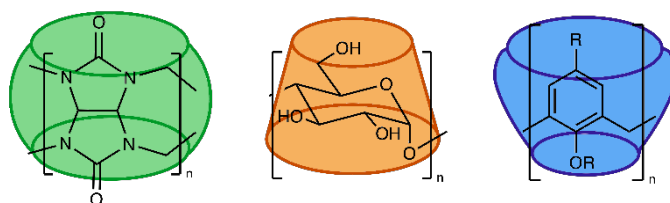


Figure I-1. Structure des macrocycles à cavité présentés dans ce premier chapitre. De gauche à droite : la famille des cucurbit[n]urils, les cyclodextrines, et les calix[n]arènes.

A. Les calix[n]arènes

Les calix[n]arènes (**I-1**) sont une des familles de cavitands les plus connues. Synthétisés dès le milieu du XX^e siècle, ils sont formés par la condensation entre un dérivé phénolique et un aldéhyde. C'est à partir des années 1970 et des travaux de Gutsche que leur structure en « vase » est connue, et le nom calixarène attribué^[5]. Leur structure composée d'unités aromatiques liées en *méta* par des bras méthylénés est partagée par les résorcinarènes **I-2** (dérivés d'un noyau résorcinol). Très similaires, les pillar[n]arènes **I-3** diffèrent par une liaison en *para* d'unités hydroquinones. Les cucurbit[n]urils, composés d'unités glycolurils, partagent le même mode de liaison par des bras méthylénés. Cependant, leur structure est rigidifiée par la double condensation entre le formaldéhyde et les deux dérivés d'urée de l'unité glycoluril. Ils seront traités dans une partie indépendante (Figure I-2).

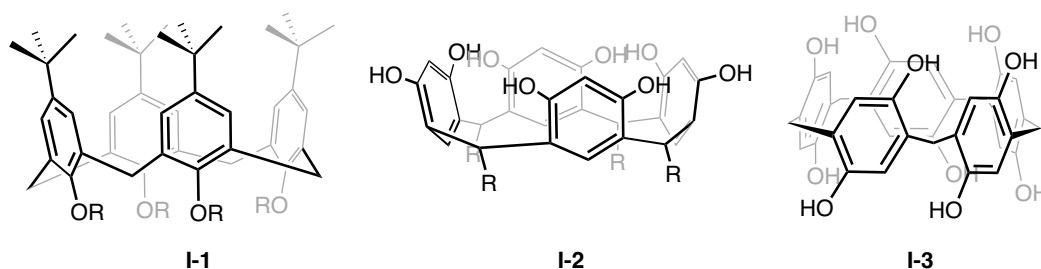


Figure I-2. De gauche à droite, structure d'un calix[4]arène, resorcin[4]arène, et pillar[5]arène.

En conjugaison avec un ligand adéquat pour la coordination d'un cation métallique, la cavité hydrophobe de ces composés peut être judicieusement exploitée pour confiner un centre catalytique et ainsi mimer le site d'actif de métallo-enzymes^[6]. En effet, la présence de cette cavité confère à l'édifice plusieurs propriétés caractéristiques des poches catalytiques enzymatiques :

- i. Elle permet de protéger et contrôler la réactivité du centre métallique.
- ii. L'environnement hydrophobe de la cavité favorise la stabilisation d'intermédiaires réactionnels et contrôle le micro-environnement autour des réactifs. Par exemple, le nombre et l'orientation de molécules autour du substrat sont finement contrôlés. De plus, ce micro-environnement peut avoir pour effet d'exacerber certaines propriétés (pKa, potentiel redox, nucléophilicité).
- iii. La préorganisation au sein d'une cavité rigide permet l'approche et l'orientation précise des partenaires réactionnels conduisant à de hautes régio- et énantiosélectivités.

Les équipes d'Olivia Reinaud et d'Ivan Jabin ont ainsi rapporté des générations successives de calix-enzymes (ou « calix-zyme ») fondées sur un noyau calix[6]arène fonctionnalisé par différents motifs azotés pour la coordination d'un cation cuivrique. De cette façon, des calix[6]arènes fonctionnalisés par des bras pyridines **I-7**^[7], imidazoles **I-8**^[8], ainsi que des dérivés de pyrazoles et benzimidazoles^[9] ont été rapportés (**Figure I-3**). Le motif $X_6Me_3N_3$ a pour fonction de mimer le motif polyhistidine présent dans le site actif de nombreuses métallo-enzymes^[10]. Des complexes de cuivre et de zinc ont été synthétisés. Afin de garantir la solubilité dans l'eau et donc le caractère biomimétique, la sulfonation^[11] ou l'amination^[12] de la couronne inférieure du calix peut être réalisée.

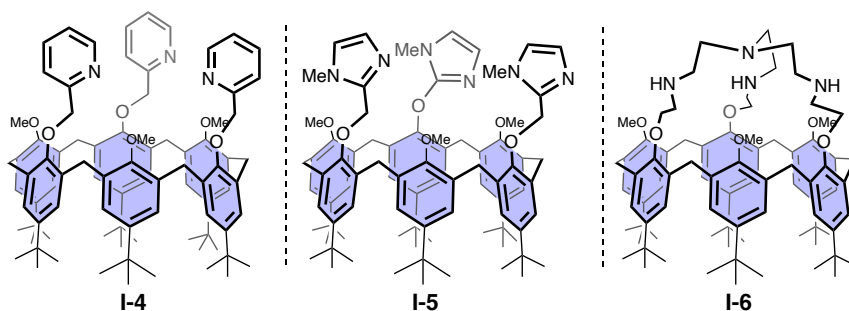


Figure I-3. Générations successives de calix[6]arènes $X_6Me_3N_3$ développées par l'équipe d'Olivia Reinaud.

Une troisième génération de ces calix-zymes a abouti à l'introduction d'un ligand pontant de type tris(aminoéthyl)amine (tren), rapporté par Jabin et Reinaud pour la première fois en 2003^[13]. Le pontage de la cavité de **I-6** permet ainsi le confinement du site catalytique plus profondément au cœur du mime d'enzyme et impose une approche *endo* des substrats *via* la cavité du calix (**Figure I-4**). Lors de la coordination d'ions Cu(II), des complexes stables, mononucléaires, et à géométrie contrôlée sont obtenus. L'étude de la liaison de différents invités au complexe de cuivre a également montré un changement de configuration de la structure du calix, de façon analogue à un modèle d'ajustement induit (*induced fit*)^[14]. Enfin, les propriétés redox de ces composés ont été étudiées comme mimes de métallo-enzymes rédox^[15].

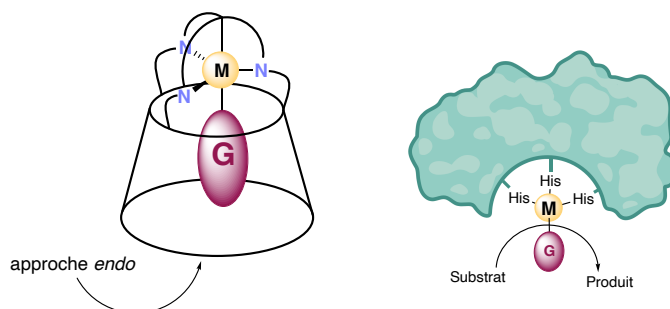


Figure I-4. Encapsulation d'un cation métallique dans un calixarènes ponté, comme mime de métallo-enzyme. La structure pontée impose une approche *endo* des substrats et un contrôle par la cavité, similaire à un site actif enzymatique.

D'autres équipes se sont également intéressées aux calixarènes comme mimes d'enzymes. Les travaux de l'équipe de David Reinhoudt ont porté sur des complexes de cuivre^[16] et de zinc^[17,18] montrant une efficacité dans l'hydrolyse de liaisons phosphodiester, y compris d'acides nucléiques^[19]. Contrairement aux travaux cités précédemment qui soulignent l'intérêt de l'encapsulation pour isoler des espèces mono-métalliques, le *design* de composés possédant plusieurs sites de coordination permet l'accès à des mimes d'enzymes multi-métalliques. Plusieurs exemples démontrent l'activité hydrolytique supérieure du calix possédant deux centres cuivreux par rapport à son analogue monométallique^[16,19]. De plus, la proximité des cations Cu(II) lorsque ceux-ci sont placés vicinalement en positions 1,2 du calix[4]arène **I-7** est essentielle à l'augmentation d'un facteur 10^4 de la cinétique d'hydrolyse d'un dinucléotide, résultant de la coopérativité des deux cations métalliques (**Figure I-5**).

Outre les complexes de zinc et de cuivre les plus couramment rapportés, des systèmes similaires fonctionnalisés par deux aza[18]crown-6 pour la complexation de deux cations barium(II) ont été utilisés comme catalyseurs de l'éthanolyle d'esters phénoliques^[20].

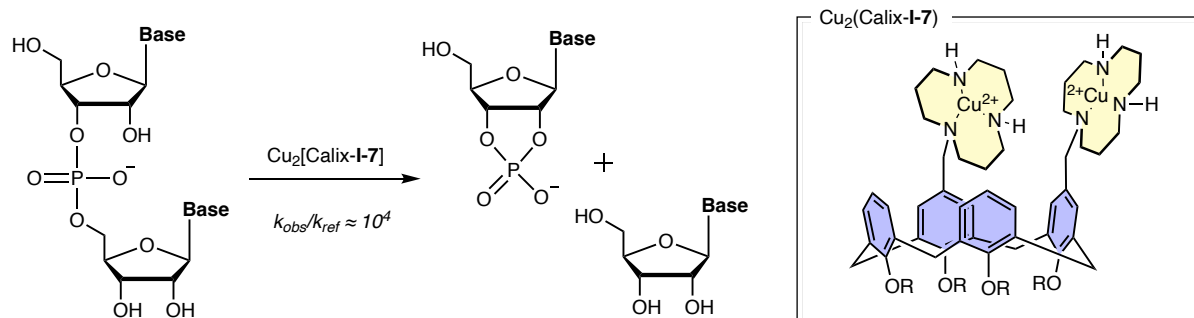


Figure I-5. Hydrolyse de la liaison phosphodiester d'un dinucléotide, catalysée par le complexe bimétallique $Cu_2[Calix[4]-I-7]$.

Ces différents exemples illustrent la capacité des calixarènes à protéger un (ou plusieurs) cation métallique au sein de leur cavité, lorsque celle-ci est fonctionnalisée par des ligands adéquats. La modulation de certaines des propriétés (rédox par exemple) du métal inclus dans la cavité est analogue au microenvironnement d'un site actif enzymatique. Nous pouvons par contre remarquer que les modifications apportées ici aux calix[n]arènes ne réduisent que peu le degré de symétrie du macrocycle.

B. Les cryptophanes et hémicryptophanes

Les cryptophanes sont une famille de capsules supramoléculaires formées par 2 unités cyclotrivrérylènes (CTV) triplement connectées par un bras espaceur (Figure I-6).

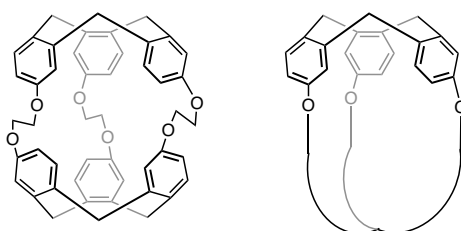


Figure I-6. Représentation schématique d'un cryptophane (gauche) et d'un hémicryptophane (droite).

En raison de leur structure, ces composés présentent une chiralité hélicoïdale si les substituants des deux unités CTV diffèrent^[21]. Plusieurs configurations de cryptophanes existent, selon la connectivité des unités CTV avec une configuration *syn* ou *anti*. Grâce à cette chiralité hélicoïdale, les cryptophanes sont capables de reconnaissance énantiosélective de petits composés organiques. Par exemple, le premier exemple de la résolution des énantiomères du bromochlorofluorométhane par le (-)-cryptophane **I-8** (Figure I-7) a été mise

en évidence en RMN par Collet *et al.* et la configuration des complexes d'inclusion, non-stables, a ensuite été assignée à l'aide de simulations théoriques^[22,23].

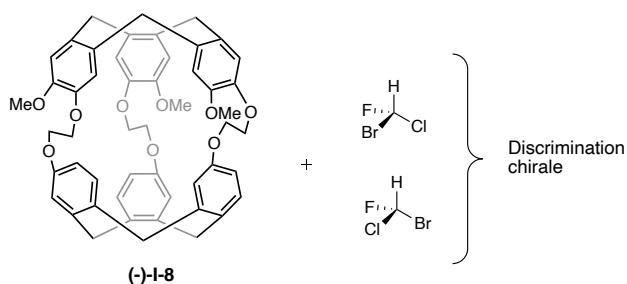


Figure I-7. Inclusion des énantiomères du bromochlorofluorométhane par (-)-1-8 permettant leur résolution optique par RMN.

Les hémicryptophanes, quant à eux, sont des molécules à cavité formées par la condensation entre une seule unité CTV et un groupement tripodal. Cette structure est donc très modulaire : des petites amines tripodales aux larges fullerènes C_{60} , de nombreux groupements fonctionnels ont servi à la synthèse d'hémicryptophanes^[24]. Cette modularité a permis d'envisager leur application en tant que cavités biomimétiques, aussi bien comme catalyseurs que comme récepteurs artificiels.

En tant que récepteurs artificiels, l'hémicryptophane-cyclopeptidique **I-9** possédant une chiralité inhérente grâce à la présence du peptide cyclique a été employé comme récepteur pour la reconnaissance chirale de la carnitine (**Figure I-8**). L'étude de l'encapsulation de chaque énantiomère de cet invité chiral, conduite par RMN, n'a montré que de faibles énantiosélectivités allant de 1,3 à 1,5 en faveur de la (*R*)-carnitine. Malgré la chiralité intrinsèque apportée par les résidus tyrosine du cyclopeptide, la structure globale de l'hémicryptophane présentant une symétrie C_3 ne semble pas être suffisamment discriminante pour ce couple d'énantiomères^[25].

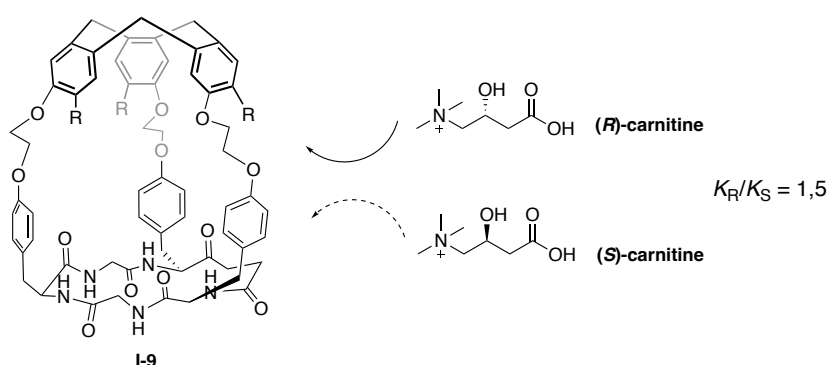


Figure I-8. Encapsulation des énantiomères de la carnitine par l'hémicryptophane I-9.

Au contraire, l'hémicryptophane hôte **I-10** décrit par Dutasta et Martinez, possédant un groupement tripodal tren espacé de l'unité CTV par un dérivé binaphtol, et présentant également une symétrie C_3 , a démontré des énantiosélectivités remarquables vis-à-vis de l'éphédrine et de ses analogues^[26] (Figure I-9). En effet, l'éphédrine a montré une énantiosélectivité totale en faveur de l'énantiomère M -(S,S,S) de l'hôte **I-10**, tandis qu'aucune reconnaissance n'est observée par l'énantiomère P -(R,R,R). Inversement, l'hôte P -(R,R,R) est hautement sélectif de la pseudo-éphédrine, qui ne diffère de l'éphédrine que par la configuration d'un centre stéréogène, avec une constante d'association de l'ordre de $K = 43700 \text{ M}^{-1}$.

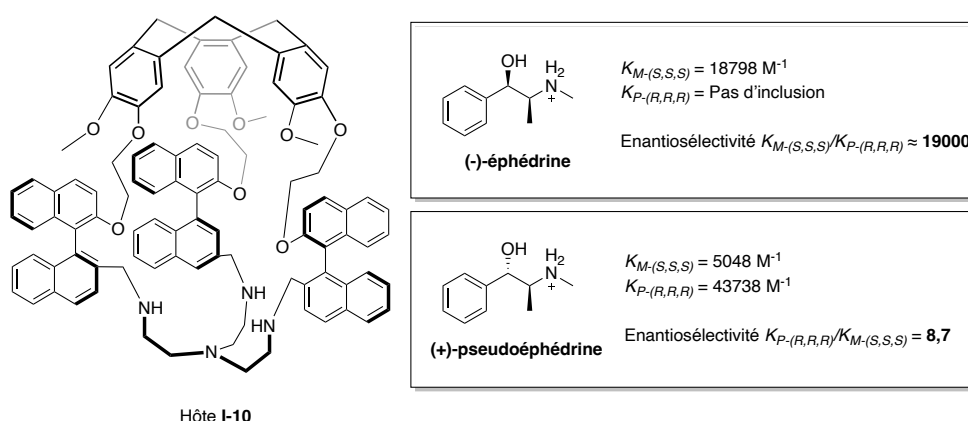


Figure I-9. Reconnaissance de petits neurotransmetteurs chiraux par l'hôte **I-10**.

Les hémicryptophanes ont donc démontré une efficacité comme récepteurs biomimétiques de petits composés d'intérêt biologique. Ils ont également été utilisés pour le confinement de centres catalytiques. Martinez et Dutasta ont notamment rapporté l'encapsulation de complexes d'oxovanadium au sein de la cavité de l'hémicryptophane trialcanolamine **I-11** mime d'haloperoxydases^[27,28], dont les deux diastéréoisomères P et M présentent une activité catalytique pour l'oxydation de sulfures en sulfoxydes (Schéma I-1). Une seconde génération de cette famille de composés, possédant un lien binaphtol, a plus récemment été synthétisée^[29]. La présence du large groupement binaphtol dans **I-12** joue un double rôle par l'exacerbation de l'hydrophobicité de la cavité, et le renforcement du confinement du centre catalytique par l'encombrement stérique de ces groupements. Ce nouveau système a démontré un très haut *Turn Over Number* (TON) supérieur à 10 000, une cinétique de type Michaelis-Menten, et l'inhibition de la catalyse de la réaction en présence d'un inhibiteur compétitif.

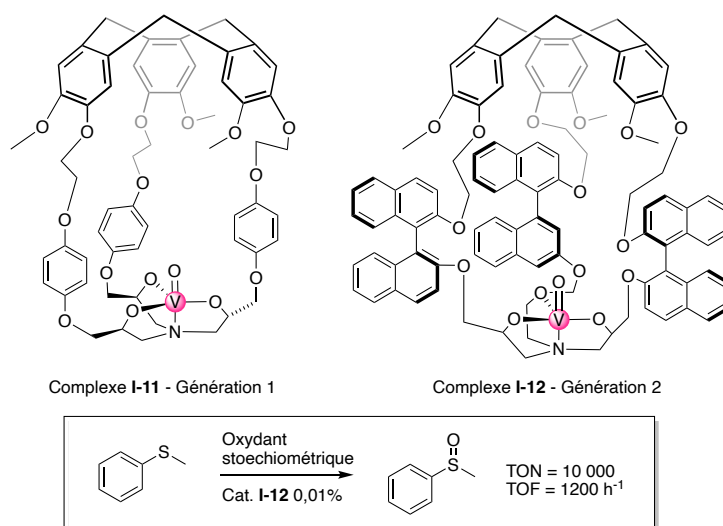


Schéma I-1. Structure des complexes hémicryptophane-oxovanadium de 1^{ère} et 2^{ème} générations, et catalyse de l'oxydation du thioanisol.

Toutes ces propriétés caractéristiques du fonctionnement d'une enzyme soulignent encore les propriétés biomimétiques de complexes encapsulés dans des hémicryptophanes. Sur la base de cette structure le groupe de Martinez a encore rapporté des complexes bioinspirés de fer pour l'oxydation de méthane en méthanol^[30], et de cuivre pour l'oxydation de cycloalcanes^[31].

C. Les cucurbit[n]urils

Les cucurbit[n]urils (CB[n]) sont des oligomères cycliques composés de n unités glycolurils liées, comme pour les calixarènes, par des ponts méthylènes (Figure I-10). À l'instar des calixarènes et des cyclodextrines, l'intérieur de leur cavité est hautement hydrophobe. Depuis les années 2010, les cucurbit[n]urils ont émergé comme plateforme pour la catalyse supramoléculaire^[32,33]. Récemment, deux exemples ont illustré les possibilités d'utilisation des cucurbit[n]urils comme mimes d'enzymes.

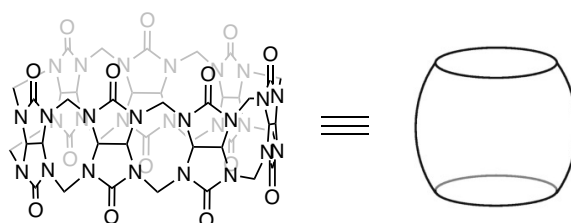


Figure I-10. Représentation d'un cucurbit[7]uril.

En 2017, l'équipe de Scherman a rapporté l'utilisation de cucurbit[7]urils non-modifiés comme mimes de Diels-Aldérides, pour la cycloaddition [4+2] de dérivés *N*-allyl-2-furfurylamine. L'avantage apporté par la cavité du macrocycle réside ici dans une forte

accélération de la cinétique réactionnelle par rapport à la réaction effectuée en l'absence du cavitand, et sur un substrat non protégé et non activé. Le CB[7] n'étant pas fonctionnalisé par un groupement catalytique, c'est uniquement les interactions faibles entre l'invité et l'hôte, et la disposition du substrat dans la cavité qui permettent cette augmentation de la réactivité. Lorsqu'elle est protonée, des interactions ion-dipôle orientent l'amine secondaire du dérivé **I-13** vers la couronne carbonylée de l'entrée du macrocycle. Cela conduit au repliement du bras allylique vers l'intérieur de la cavité, ce qui a été démontré en RMN par le déblindage des protons éthyléniques. Une conformation en épingle du substrat met alors en proximité le diène du diénophile et favorise la cyclisation intramoléculaire (Schéma I-2). La pré-organisation du réactif, contrainte par la cavité, permettant la réaction d'un substrat autrement inerte, mime bien les caractéristiques d'un site actif enzymatique^[34].

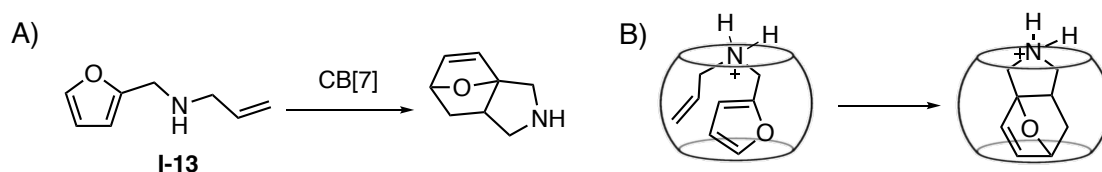


Schéma I-2. **A)** cycloaddition [4+2] catalysée par un CB[7]. **B)** structures des complexes d'inclusion avec le CB[7].

Dans un certain nombre de métalloenzymes, le cation métallique assurant l'activité catalytique est porté par un cofacteur incorporé au sein de la protéine. C'est notamment le cas de l'hème, constitué d'un ligand porphyrine complexant dans la plupart des cas un ion ferreux. Cette structure est connue pour être à la base de l'hémoglobine, ainsi que de nombreuses métalloenzymes essentielles. Un exemple d'enzyme artificielle composée d'un complexe Mn-porphyrine inclus dans la large cavité d'un cucurbit[10]uril a démontré une activité catalytique comme mime de catalase pour la dismutation d' H_2O_2 , y compris *in vitro* (Figure I-11). Le complexe supramoléculaire Porphyrin@CB[10];Imidazole s'autoassemble dans l'eau et permet l'enfouissement du cation métallique au sein d'une cavité protectrice. Cet exemple illustre bien les avantages de l'utilisation de macrocycles à cavité biomimétiques pour le confinement de sites actifs^[35].

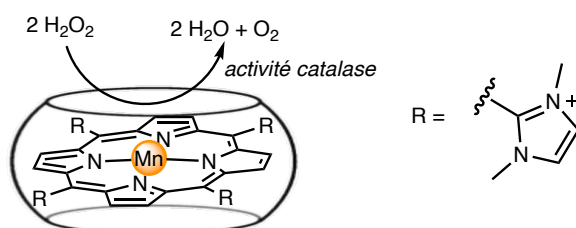


Figure I-11. Représentation du complexe Porphyrin@CB[10];Imidazole et de son activité catalase pour la dismutation de H_2O_2 . Les groupements imidazoles inclus dans le CB[10] ont été omis.

Cependant, dans ces deux exemples, les cucurbit[n]urils sont utilisés dans leur état natif non modifié. Cela limite l'expansion de leurs applications, notamment pour la reconnaissance et la catalyse de substrats chiraux.

D. Les cyclodextrines

La dernière famille de molécules à cavité que nous aborderons dans cette première section est la famille des cyclodextrines (CDs), qui seront centrales au projet de cette thèse. Parmi les « conteneurs moléculaires », les CDs tiennent une place particulière. Naturellement obtenues par dégradation enzymatique de l'amidon, elles présentent l'avantage de posséder des monomères chiraux et donc une chiralité intrinsèque. Les CDs sont également à la base des travaux de Breslow ayant conduit au concept d'enzyme artificielle. Lorsque l'on s'intéresse aux cavités biomimétiques, les CDs apparaissent donc comme incontournables.

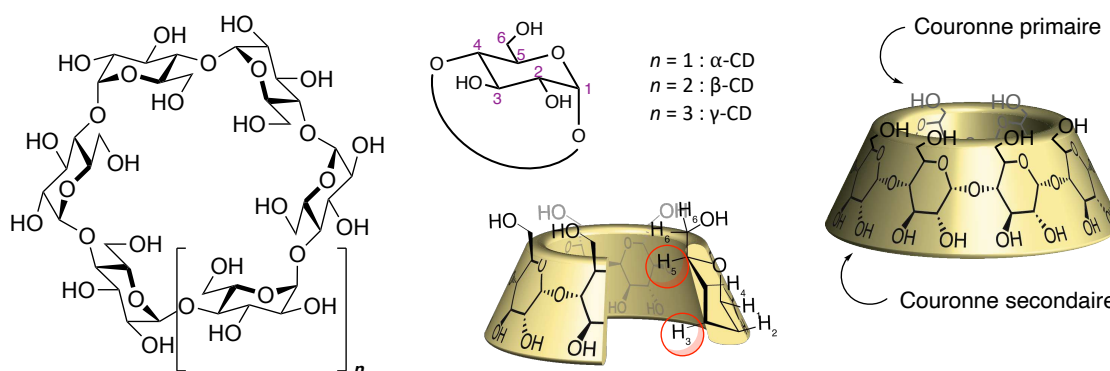


Figure I-12. Différentes représentations de la structure des cyclodextrines naturelles et numérotation des carbones d'une unité glucopyranose. Les protons H3 et H5 pointent vers l'intérieur de la cavité.

Les CDs sont composées d'unités glucopyranose liées par une liaison α -1,4. On note α -CD, β -CD et γ -CD les CDs constituées respectivement de 6, 7 ou 8 unités (Figure I-12). Dans leur état natif, les hydroxyles libres en surface des cyclodextrines les rendent hydrosolubles. Au contraire, les protons H3 et H5 des sucres, pointant vers l'intérieur de la cavité, confèrent à celle-ci un caractère hydrophobe. Ainsi, les CDs sont réputées pour leur capacité à former des complexes d'inclusion de petits composés apolaires dans l'eau, par effet hydrophobe (Schéma I-3). La formation de liaisons hydrogène intramoléculaires entre les O-H2 et les O-H3 d'unités adjacentes confèrent une rigidité importante au macrocycle.

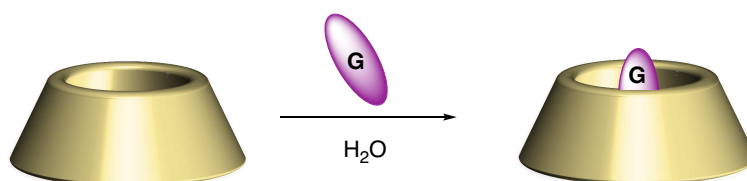


Schéma I-3. Formation d'un complexe d'inclusion entre une CD-hôte et un invité hydrophobe **G** dans l'eau.

La chiralité des monomères composants les CDs en ont fait d'intéressantes plateformes de reconnaissance chirale. Les CDs ont ainsi trouvé de nombreuses applications comme phase stationnaire de colonnes de chromatographie chirale^[36]. Cependant, dans ces applications chromatographiques, c'est la multiplication des interactions avec les CDs greffées tout au long

de la colonne qui permet la séparation chirale. En tant qu'entités discrètes en solution, peu d'exemples démontrent une haute discrimination chirale dans la formation de complexes d'inclusion 1:1, en particulier pour des invités à chiralité centrale. D'après Koji Kano, plusieurs mécanismes limites rationalisent dans certains cas les énantiosélectivités observées en reconnaissance chirale en solution par des CD natives ou modifiées^[37]. En l'absence de donneurs ou d'accepteurs de liaisons hydrogène, Kano suggère que la reconnaissance suit essentiellement un modèle clef-serrure, parfois assisté d'interactions supplémentaires de type dipôle-dipôle. Le cas de la reconnaissance par la γ -CD de dimères de pyrène chiraux ne possédant pas de sites de liaison hydrogène est donné en exemple. Le signal de fluorescence circulairement polarisée suggère que la cavité de la γ -CD reconnaît le dimère dans une conformation d'hélicité *M*. Un modèle plus général suggère que la CD serait déformée par l'inclusion de l'invité, ce qui correspondrait à un modèle d'ajustement induit^[38]. Cependant les sélectivités restent modérées (au maximum 1.6), comme on peut le voir dans le cas de la reconnaissance de dérivés d'acides aminés anioniques par une β -CD per-NH₃⁺ **I-14** (Figure I-13, tableau I-1). Ces modèles ne permettent toutefois pas d'anticiper l'énantiosélectivité pour d'autres couples d'invités.

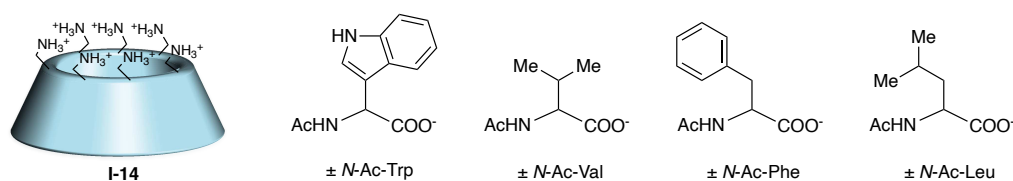


Figure I-13. Structure de l'hôte **I-14** et des dérivés d'acides aminés invités.

Entrée	Hôte	Invité	K (M ⁻¹)	Énantiosélectivité (K _S /K _R)
1	per-NH₃⁺-β-CD I-14	(<i>S</i>)-AcTrp	2310 ± 90	1.6
2		(<i>R</i>)-AcTrp	1420 ± 50	
3		(<i>S</i>)-AcPhe	2180 ± 130	1.1
4		(<i>R</i>)-AcPhe	2000 ± 130	
5		(<i>S</i>)-AcLeu	2480 ± 130	1.04
6		(<i>R</i>)-AcLeu	2380 ± 110	
7		(<i>S</i>)-AcVal	2090 ± 160	1.6
8		(<i>R</i>)-AcVal	1310 ± 80	

Tableau I-1. Reconnaissance chirale d'acides aminés par **I-14**.

Depuis les travaux de Breslow pionniers dans l'utilisation des cyclodextrines comme mimes d'enzymes^[1,39], de nombreux systèmes biomimétiques fondés sur ces macrocycles ont été rapportés^[40], soit comme récepteurs pour la reconnaissance de petites molécules hydrophobes, soit pour la catalyse. Des approches pour augmenter leur chiralité ont été développées et seront étudiées dans la seconde partie de ce chapitre. Avant cela, nous explorerons d'abord à travers quelques exemples l'exploitation de plusieurs propriétés de la cavité des cyclodextrines dans des modèles d'enzymes artificielles.

1) Sélectivité par la taille et spécificité de substrat

La cavité des CD, en forme de cône tronqué, possède un volume respectivement de 173 Å³, 262 Å³ et 427 Å³ de l'α-CD à la γ-CD (Figure I-14). La première sélectivité des cyclodextrines la plus facilement accessible est donc une sélectivité par la taille de cavité.

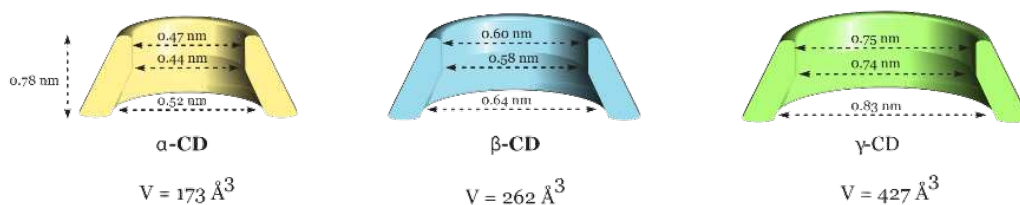


Figure I-14. Tailles et volumes caractéristiques des cyclodextrines α, β et γ.

Une spécificité de substrat par la taille a ainsi été observée lors de l'utilisation de cyclodextrines comme agents de transfert de phase pour le clivage pallado-catalysé d'alkylallylcarbonates, par l'équipe d'Eric Monflier^[41]. Dans un milieu biphasique toluène/eau, la vitesse de réaction est fortement augmentée par la présence de cyclodextrines méthylées (Schéma I-4). Celles-ci permettent l'extraction du substrat vers la phase aqueuse et donc la réaction avec le catalyseur hydrosoluble. En présence de cyclodextrines α, β ou γ, une différence de sélectivité est observée entre le substrat I-15 linéaire et le substrat I-16 branché. L'α-CD, possédant une cavité de petite taille montre une très forte sélectivité de substrat pour le dérivé linéaire par rapport au dérivé branché plus volumineux. L'augmentation du volume de la cavité de l'α-CD à la β-CD conduit à une diminution de l'accélération de la vitesse de réaction pour le substrat I-15 et à une plus grande accélération pour le substrat I-16. Avec la γ-CD, la perte de sélectivité est totale : aucune différence notable n'est observée entre le substrat linéaire et le substrat branché. Nous observons bien ici un effet important de la taille de la cavité de la cyclodextrine. L'α-CD possédant la plus petite cavité est la plus sélective, tandis que la γ-CD est la plus tolérante.

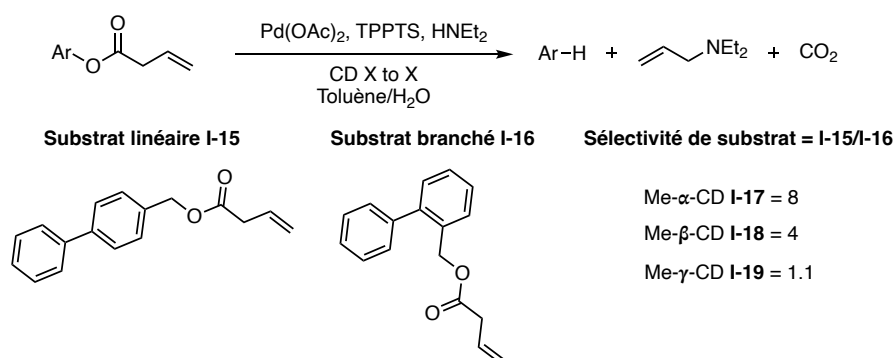


Schéma I-4. Clivage pallado-catalysé d'alkylallylcarbonates. L'utilisation des dérivés CD I-17 à I-19 comme agent de transfert de phase permet l'accélération de la vitesse réactionnelle avec une sélectivité dépendante de la taille du substrat.

Un autre exemple de sélectivité par la taille a été rapporté au sein de notre équipe^[42] lors de l'utilisation des complexes encapsulés des cyclodextrines pontées par ligand carbène *N*-hétérocyclique (NHC) **I-20** et **I-21** comme catalyseurs de l'hydroboration d'alcynes. La CD (α -ICyD)CuCl **I-20** a conduit à l'obtention majoritaire du produit linéaire **I-22**, et inversement, la CD (β -ICyD)CuCl a favorisé l'obtention majoritaire du produit branché **I-23** (Schéma I-5).

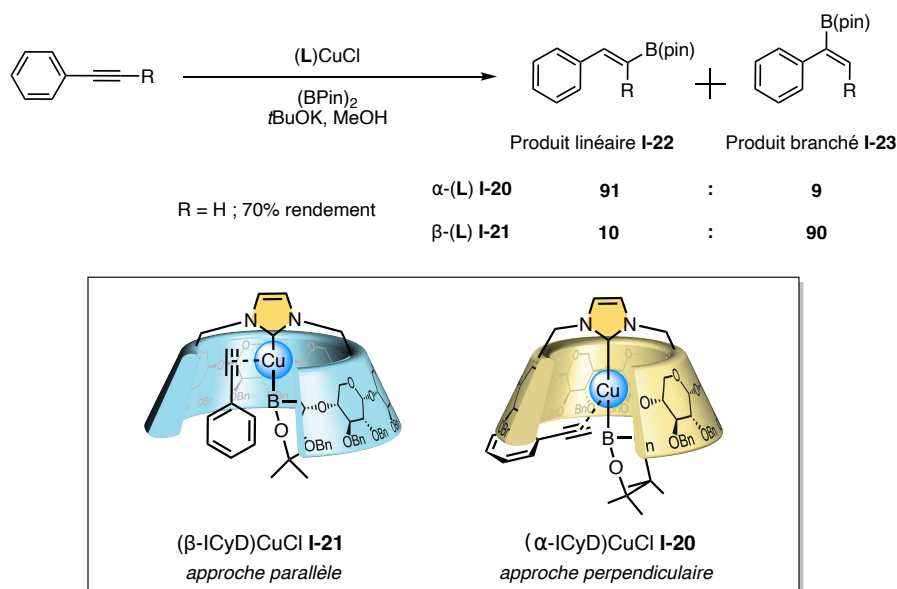


Schéma I-5. Hydroboration régiosélective catalysée par les complexes **I-20** et **I-21**. La taille de cavité impose une approche parallèle ou perpendiculaire du substrat, favorisant respectivement le produit branché ou le produit linéaire.

Cette sélectivité résulte d'un changement de mécanisme réactionnel dicté par la cavité de la CD. La cavité plus large de la β -CD permet l'approche conventionnelle du substrat phénylacétylène parallèlement à la liaison NHC-Cu. La cavité plus étroite de l' α -CD ne permet pas d'accommoder le substrat à l'intérieur de la cavité. Une modélisation par DFT a mis en évidence un nouveau mode d'approche du substrat contraint par la cavité, et perpendiculaire à la liaison NHC-Cu.

Cette modularité par la taille et spécificité de substrat évoque bien sûr les propriétés d'un site actif enzymatique.

2) Mise en proximité des partenaires réactionnels et modulation allostérique

L'équipe de Bols s'est intéressée au développement de mimes de glycosidases. Les glycosidases naturelles catalysent le clivage de liaisons glycosidiques, très stables en milieu aqueux en l'absence de ces enzymes. Le mécanisme d'action des glycosidases fait intervenir 2 résidus d'acide carboxylique au sein de leur site actif. Les auteurs ont montré que les CDs **I-25** fonctionnalisées par deux groupements carboxyliques sur leur couronne primaire ont une activité catalytique pour le clivage de nitrophényl-glycosides **I-24**, avec une cinétique de type Michaelis-Menten^[43] (Schéma I-6). Dans cet exemple, le groupement aromatique hydrophobe du substrat est reconnu par la cavité de la CD, ce qui place la liaison glycosidique au niveau du

bord de la couronne primaire. La mise en proximité des fonctions catalytiques permet une multiplication jusqu'à 35 fois de la vitesse réactionnelle. De plus, l' α -CD possède une cavité de plus petit diamètre et donc une distance moindre entre les résidus carboxyliques que la plus grande β -CD. L'activité catalytique légèrement supérieure de l' α -CD par rapport à la β -CD prouve que la mise en proximité des réactifs à une distance optimale est essentielle à l'activité catalytique.

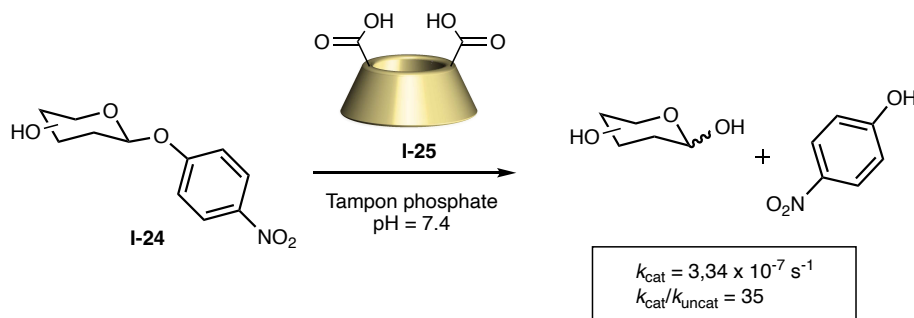


Schéma I-6. Hydrolyse du 4-nitrophényl β -D-glycoside catalysée par la CD-diacide **I-25**.

Une réaction d'addition de Michael asymétrique entre une cyclohexanone et un dérivé nitrostyrène, organocatalysée par une CD **I-26** modifiée par un bras (2-aminométhyl)pyrrolidine, a été rapportée^[44]. Bien que les auteurs aient concentré leur étude sur les différents paramètres régissant la stéréosélectivité de cette réaction, ils ont également proposé un mécanisme réactionnel faisant intervenir la cavité de la β -CD (**Schéma I-7**). Une énamine est d'abord formée au sein de la cavité, entre le bras pyrrolidine porté par la CD qui s'auto-inclut à l'intérieur de celle-ci, et la cyclohexanone. L'approche du second partenaire nitrostyrène se fait alors *via* une approche par l'intérieur de la cavité. Cet exemple souligne une fois de plus l'utilité des CDs comme plateformes biomimétiques pour contraindre la réaction des substrats dans l'environnement confiné de leur cavité, à l'instar d'un site actif enzymatique.

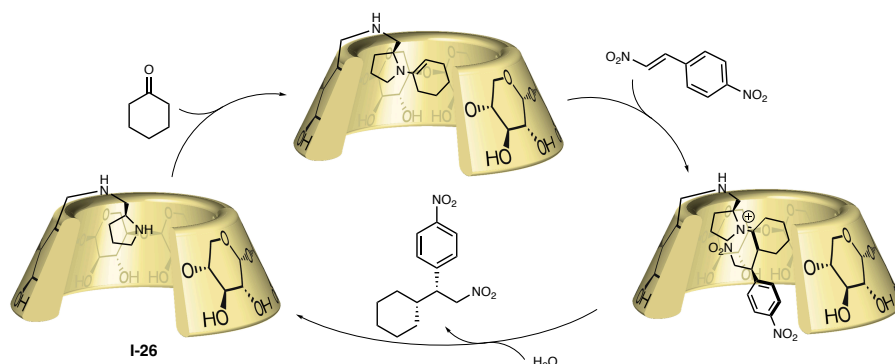


Schéma I-7. Mécanisme proposé pour la catalyse en milieu confiné d'une addition de Michael par **I-26**. Les $(\text{CH}_2\text{OH})_6$ ont été omis.

Enfin, un exemple de modèle d'enzyme à régulation allostérique utilise la CD comme plateforme supramoléculaire pour mettre en proximité un catalyseur métallique et un effecteur allostérique^[45]. Dans ce système, la CD porte un bras tren-Cu assurant l'activité

catalytique, tandis que le motif guanidinium est associé à un groupement adamantyl permettant son inclusion non covalente au sein de la cavité de la CD. Lors du clivage hydrolytique du substrat **I-27**, le dérivé guanidinium, bien que ne participant pas directement au processus catalytique, stabilise de façon importante l'intermédiaire oxyanion formé dans l'état de transition, jouant ainsi un rôle d'effecteur allostérique (Figure I-8). Un mécanisme faisant intervenir l'attaque du Cu-OH par effet de proximité, avec assistance électrophile du guanidinium semble raisonnable. Enfin, dans cet exemple, seul le caractère hydrophobe de la cavité de la CD est utilisé pour l'inclusion du groupement allostérique. La réaction ayant lieu hors de la cavité, le confinement du centre réactionnel dans cette dernière n'est pas exploité pour diriger une quelconque sélectivité.

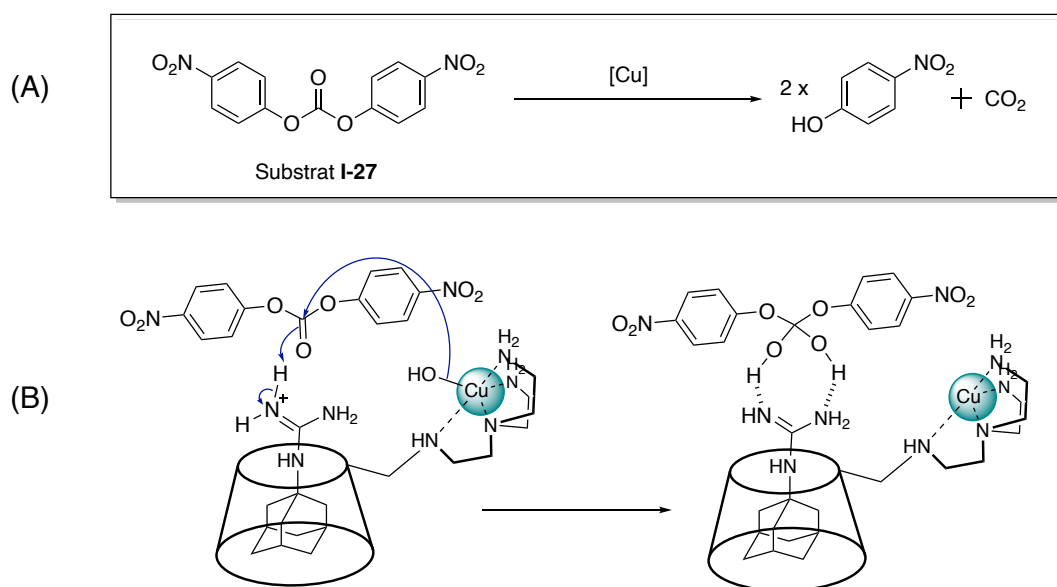


Schéma I-8. A) Clivage de **I-27** catalysée par une CD-tren-Cu. **B)** Mécanisme d'attaque de l'hydroxyde et de la stabilisation de l'intermédiaire par des liaisons H avec le groupement guanidinium.

3) Modulation de la réactivité et protection d'espèces réactives

Enfin, comme nous l'avons vu plus haut, une des propriétés des poches catalytiques enzymatiques, notamment en ce qui concerne les métalloenzymes, est de protéger et contrôler la réactivité du centre métallique. Dans cet objectif, une stratégie reposant sur l'encapsulation d'un complexe fer-porphyrine au sein de la cavité formée par un dimère de β -CD ponté par un motif pyridine, a permis la stabilisation en milieu aqueux d'un adduit d' O_2 dans le composé « oxy-hemo-CD » **I-28**^[46] (Figure I-15). Ce type d'adduit n'est généralement pas observé en raison de son auto-oxydation en milieu aqueux. Ici, l'environnement hydrophobe fourni par le dimère de cyclodextrine permet d'abriter le centre ferreux, avec une demi-vie de l'ordre de 30 heures.

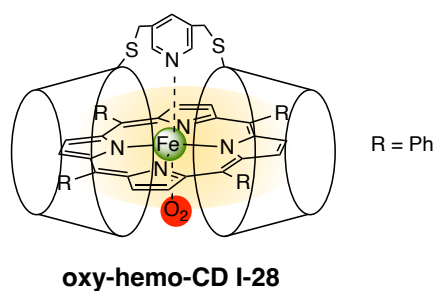


Figure I-15. Structure du composé oxy-hemo-CD I-28.

Les exemples développés dans cette première partie mettent en évidence l'intérêt de l'utilisation de molécules à cavité comme cavités biomimétiques. À l'instar du site actif d'enzyme, la cavité hydrophobe de ces macrocycles permet la sélection et la mise en proximité de partenaires réactionnels, la stabilisation d'intermédiaires réactifs, et une augmentation efficace de la vitesse de réaction par la pré-organisation des substrats. De plus, dans le cas des complexes de coordination mimés de métalloenzymes, la cavité permet de modéliser la seconde sphère de coordination du cation métallique. En tant que récepteurs, ces cavités sont par ailleurs capables de reconnaître sélectivement de petites molécules d'intérêt biologique tels que des neurotransmetteurs, ou des acides aminés. Si des énantiosélectivités sont parfois observées, elles peuvent rester modérées malgré la chiralité intrinsèque de l'hôte. Par ailleurs, dans le cas des CDs non-modifiées, cette sélectivité ne repose pas sur un *design* rationnel contrôlable de l'hôte. Enfin, le caractère hautement symétrique de ces oligomères composés d'unités identiques répétées s'oppose aux structures uniques asymétriques des sites actifs enzymatiques dont la topologie est dictée par le repliement 3D de la protéine selon un schéma précis. Cet aspect présente donc un frein à leurs applications chirales, y compris dans le cas des CDs intrinsèquement chirales.

Afin d'aller vers davantage de biomimétisme et donc davantage de dissymétrie, nous verrons dans la seconde partie les méthodes de modification chimique de ces macrocycles développées dans le but d'augmenter ou de moduler leur chiralité.

II. Introduction de dissymétrie sur des macrocycles à cavité : stratégies de modification et influence sur leurs propriétés

Nous venons d'établir un aperçu des molécules contenant une cavité les plus souvent rencontrées dans le domaine de la chimie hôte-invité. Qu'elles soient naturelles ou artificielles, et qu'elles possèdent déjà ou non une chiralité intrinsèque, ces molécules restent des objets à haut degré de symétrie. Nous allons donc maintenant présenter les différentes stratégies qui ont été développées pour introduire de la chiralité dans les macrocycles achiraux, et pour exacerber la chiralité des composés intrinsèquement chiraux.

A. Macrocyces achiraux

1) Introduction d'un centre stéréogène

En première intention, la façon la plus évidente d'introduire de la chiralité dans un macrocycle achiral est la substitution d'une ou plusieurs de ses unités par un groupement fonctionnel contenant un centre stéréogène. L'ajout d'un centre stéréogène, tel qu'un carbone asymétrique, conduit à une chiralité centrale, tandis que l'introduction d'une chiralité de type axial est courante à partir des atropoisomères dérivés du BINOL.

Dans le cas des calixarènes, de nombreux exemples décrivent l'adjonction d'une chaîne latérale chirale afin de moduler les propriétés de reconnaissance de ces hôtes envers des invités chiraux. L'utilisation de dérivés d'acides aminés, faciles d'accès et peu coûteux, est courante. Une série de calix[4]arènes doublement fonctionnalisés par des résidus L-Tryptophane ont ainsi montré une certaine énantiosélectivité dans la reconnaissance d'amino-alcools^[47]. Le groupe de Diamond s'est également intéressé à la modulation des propriétés de reconnaissance chirale de dérivés aminés et amino-alcool par des calix[4]arènes modifiés par un bras propanolol^[48]. Leur modèle se fonde sur une approche de complémentarité de forme entre l'hôte et l'invité, en positionnant le centre stéréogène en proximité des sites de liaisons hydrogène de façon à créer un environnement 3D chiral. La complexation de l'invité est mesurée *via* le quenching de la fluorescence d'un rapporteur naphtylique incorporé dans la structure de l'hôte. Les auteurs ont ainsi observé une forte préférence en faveur du (R)-phénylalaninol par l'hôte **I-29**, en présence de sels de sodium ou de potassium permettant la rigidification de la conformation du calix hôte (Figure I-16).

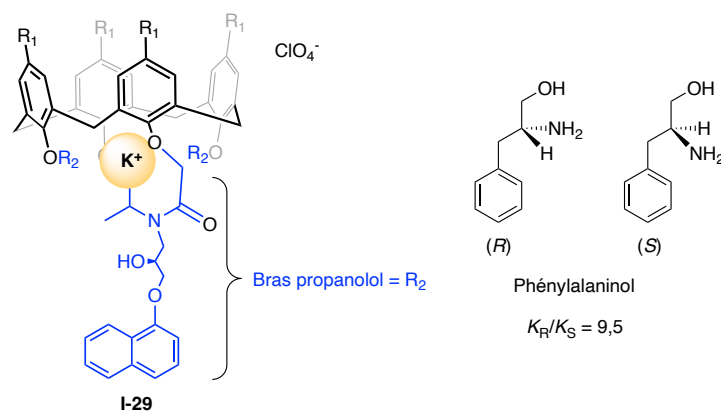


Figure I-16. Structure du calix[4]arène **I-29** tétrasubstitué par un bras propanolol. En présence de $KClO_4$, l'hôte **I-29** montre une énantiosélectivité importante en faveur du (R)-phénylalaninol.

Enfin, l'équipe de Jabin a appliqué cette stratégie aux calix[6]arènes plus larges et proposé le premier exemple de discrimination chirale au sein de cette structure^[49]. Pour cela, la couronne supérieure du calix[6]arène a été substituée par un dérivé chiral du 2-bromo-acétamide, ensuite réduit en amine. Une fois de plus, la conformation du calix nécessite d'être rigidifiée, ce qui est effectué par la tri-substitution de la couronne hydroxyle par des motifs ammonium, définissant de plus un site de liaison cationique. En RMN, la discrimination d'un mélange racémique de propane-1,2-diol par l'hôte **I-30** a été démontrée, avec une légère préférence en faveur du (+)-propane-1,2-diol de l'ordre de 6:4 (**Figure I-17**).

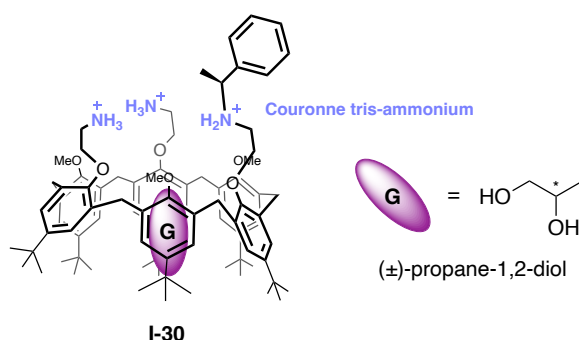


Figure I-17. Structure du calix[6]tris-ammonium **I-30** possédant un bras chiral.

Dans certains cas, la fonctionnalisation peut se faire par l'intermédiaire d'un groupement pontant joignant les bords de la cavité à l'image d'une anse de panier. L'emploi de ces ponts chiraux présente alors l'avantage de fermer partiellement une entrée de la cavité, et donc de fournir une pré-organisation plus grande du récepteur. Depuis la fin des années 1990, différentes familles de calix[n](couronnes), possédant un pont chiral, ont été rapportées. Nous pouvons par exemple citer les travaux de Tóth *et al.* qui ont rapporté la synthèse de dérivés calix[4](crown-6) possédant des motifs pontants de type glucoside **I-31**, mannitol **I-32**, et binaphtyl **I-33**^[50] (**Figure I-18**). Selon la nature des autres substituants, la conformation du calix peut être plus ou moins déformée, passant d'un cône idéal à un cône aplati. Le cas du ligand binaphtylique, déjà décrit par Kubo^[51], est un exemple d'introduction de chiralité axiale dans ces macrocycles. Ces dérivés, portant des rapporteurs

chromogéniques, ont par ailleurs été employés avec succès pour la reconnaissance d'amines chirales. Un complexe 1:1 est formé entre le dérivé binaphtyl **I-33** et les énantiomères de l' α -méthylbenzylamine, avec une sélectivité de 2,4 en faveur de l'énantiomère (*R*).

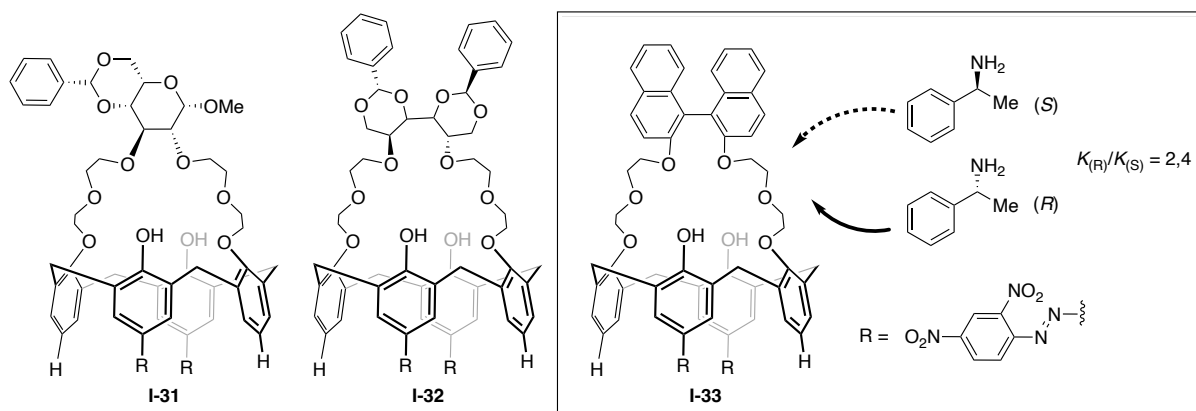


Figure I-18. Famille de calix[4]arènes pontés, et reconnaissance des énantiomères de l' α -méthylbenzylamine par le dérivé binaphtyl **I-33**.

La famille des calix(aza)couronnes dont la cavité est pontée par un ligand aminé permet la coordination de cations métalliques dans la cavité du calix, comme nous l'avons vu précédemment avec les calix-zymes développés par l'équipe d'Olivia Reinaud. Au début des années 2000, l'équipe de Wu a rapporté la première synthèse de calix[4](aza)couronnes chirales^[52]. Le composé **I-35** a ainsi été obtenu par double addition d'une polyamine chirale sur le dérivé dichlorure d'acyle **I-34** (Schéma I-9). L'étude par RMN et spectroscopie UV de la complexation des énantiomères L- et D- de l'acide tartrique montre une constante d'association presque 2 fois supérieure (9830 M^{-1} vs 5040 M^{-1}) en faveur de l'acide D-tartrique vis-à-vis de l'acide L-tartrique.

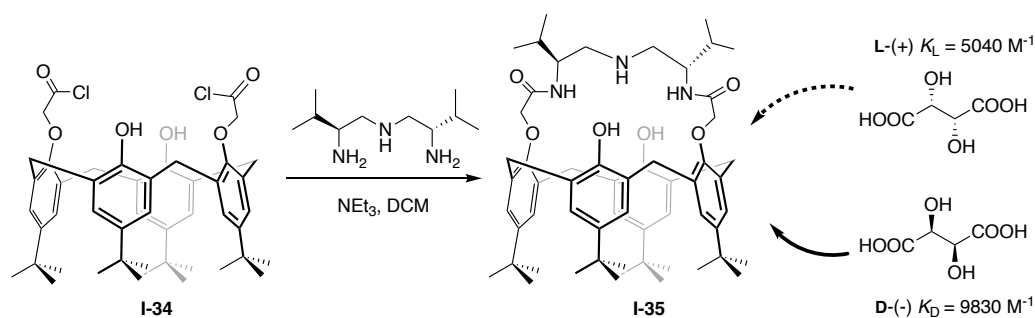


Schéma I-9. Synthèse et structure du calix[4](aza)couronne chiral **I-35**, et inclusion des énantiomères de l'acide tartrique.

2) Schéma de substitution et chiralité inhérente

Les notions de chiralité et d'asymétrie dans les calixarènes sont indissociables de la notion de chiralité inhérente. Ce type de chiralité caractérise les objets ne possédant pas de centre, d'axe, ou de plan de symétrie, et dont la chiralité résulte de la torsion dans l'espace de la molécule prise dans son ensemble. Cette chiralité a d'ailleurs été définie par Schiaffino *et al.* comme « l'association d'une courbure à une structure plane ne possédant pas de plan de

symétrie dans sa représentation 2D »^[53]. Ainsi, en 2 dimensions, la structure n'est pas chirale en raison du plan de symétrie contenant la molécule. En revanche, en 3 dimensions, si cette structure présente une courbure, l'objet n'est plus contenu dans un plan de symétrie et présente une chiralité inhérente (Figure I-19). Le passage d'un énantiomère à l'autre se fait alors par inversion de la courbure de la structure, à l'image d'un gant que l'on retournerait.

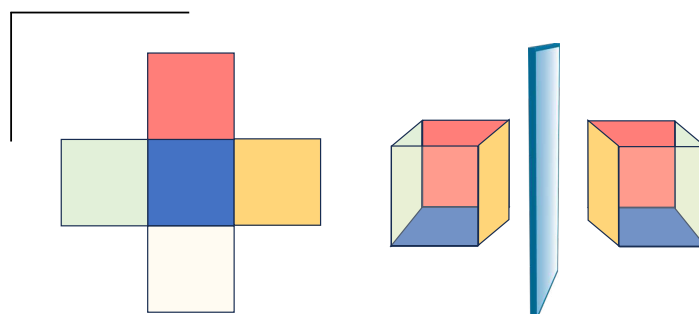


Figure I-19. Chiralité inhérente telle que définie par Schiaffino. À gauche, la représentation 2D n'est pas chirale en raison du plan contenant l'objet. À droite, l'introduction d'une courbure (repliement du cube) induit une chiralité inhérente.

C'est notamment le cas des calix[4]arènes hétéro-polysubstitués possédant un schéma de substitution de type XYZW ou WXYZ, ce qui a conduit Böhmer *et al.* à introduire le terme de chiralité inhérente pour les décrire en 1994^[54]. En effet, en représentant ces schémas de substitution en 2D, nous pouvons voir que les structures ne possèdent pas d'autre plan de symétrie que celui la contenant, et appartiennent au groupe ponctuel de symétrie C_1 . Mais en représentant bien le calix dans sa structure 3D, nous voyons que la courbure de la molécule lui confère la chiralité inhérente précédemment définie (Figure I-20).

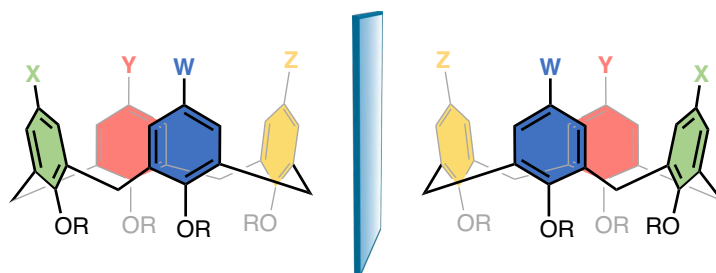


Figure I-20. Les calix substitués par un schéma de type WXYZ possèdent une chiralité inhérente et existent sous la forme de deux énantiomères image-miroir.

De nombreux exemples de calix[*n*]arènes présentant une chiralité inhérente existent. Dans cette partie introductive, il est intéressant de citer les travaux du groupe de P. Neri pour l'utilisation de groupements pontants afin d'introduire de la dissymétrie, et les travaux de Wan *et al.* exploitant la chiralité inhérente de calix[4]arènes en reconnaissance chirale.

Le groupe de P. Neri a ainsi décrit le double pontage de la cavité d'un calix[8]arène par des chaînes polyéthers^[55]. Le composé **I-37** di-ponté est obtenu comme mélange racémique avec un bon rendement à partir du dérivé mono-ponté **I-36**, et le schéma de pontage 1,4-2,5 a été confirmé par RMN (Schéma I-10). La contrainte stérique imposée par le croisement des

chaînes rigidifie la structure et confère à ce dérivé une chiralité inhérente. Leurs travaux successifs ont exploré la conformation de différents calixarènes di-pontés, soulignant le blocage conformationnel induit par ces pontages^[56].

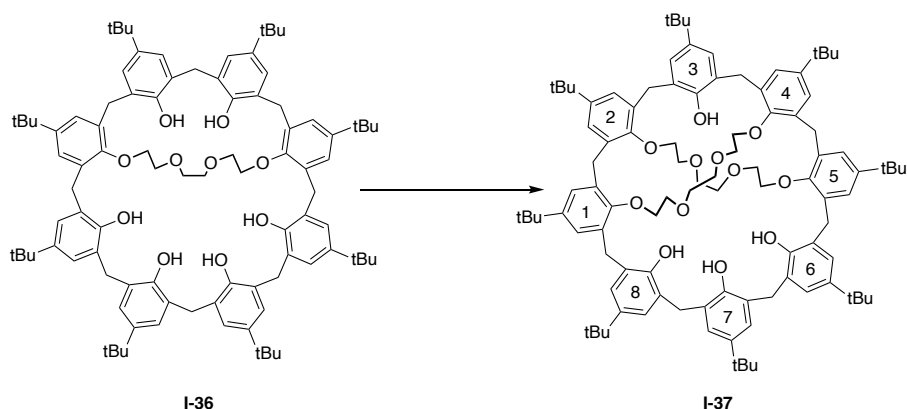


Schéma I-10. Dipontage d'un calix[8]arène.

La chiralité inhérente des calixarènes a ensuite été exploitée pour la synthèse de récepteurs capables de reconnaissance énantiosélective. Wan *et al.* ont rapporté l'étude d'une famille de calix[4] et calix[5] inhéremment chiraux pour la reconnaissance de petits amino-alcools. La présence d'un dérivé acide carboxylique sur l'hôte et d'une amine chez l'invité permettent la protonation de cette dernière, qui peut alors être reconnue par l'hôte au moyen de liaisons hydrogène avec le motif éther-couronne (Figure I-21). La cavité du calix, non directement impliquée dans la reconnaissance de l'invité, sert ici de plateforme de fonctionnalisation et fournit l'environnement chiral. Ce mode de coordination a été confirmé par des calculs théoriques en DFT. Cette étude a mis en évidence les propriétés du calix-hôte (+)-I-38 comme plateforme pour la reconnaissance du 2-amino-3-méthyl-1-butanol et du 2-amino-2-phényléthanol avec de hautes énantiosélectivités de 3,6 et 7,8 respectivement en faveur de l'énantiomère (S).

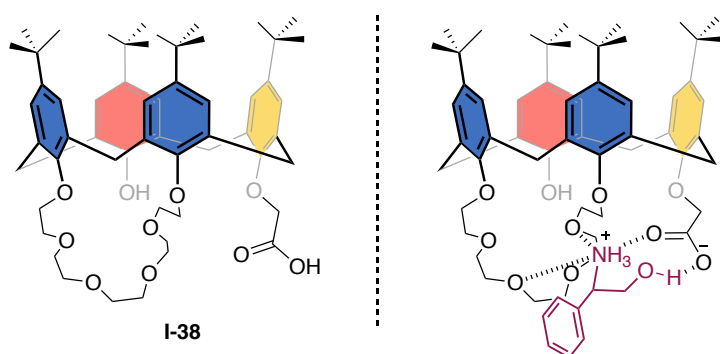


Figure I-21. Gauche : structure de l'hôte I-38 à chiralité inhérente. Droite : mode d'inclusion du 2-amino-phényléthanol d'après la géométrie optimisée par DFT.

B. Macrocyces intrinsèquement chiraux

Comme nous l'avons vu précédemment, les CDs sont des macrocycles attirants pour la chimie hôte-invité. Cependant leur chiralité inhérente, le haut degré de symétrie et la rigidité de ces macrocycles limitent leur utilisation en catalyse asymétrique. En ce qui concerne la reconnaissance chirale, les exemples de reconnaissance par des systèmes moléculaires 1:1 restent rares, la majorité des cas rapportant des systèmes supportés où la CD est greffée à une surface. C'est pourquoi, à l'instar des calixarènes, des stratégies de modification ont été développées pour introduire plus de dissymétrie dans ces structures.

1) Introduction d'un bras chiral

À l'instar des calixarènes, la façon la plus simple pour introduire plus de chiralité dans la structure de CDs est leur fonctionnalisation par un groupement stéréogénique. Un exemple de l'utilisation de cette stratégie a été rapporté par Woggon *et al*^[57]. Un bras amino-alcool a ainsi été greffé à la couronne primaire de la β -CD pour former les ligands **I-39** et **I-40**.

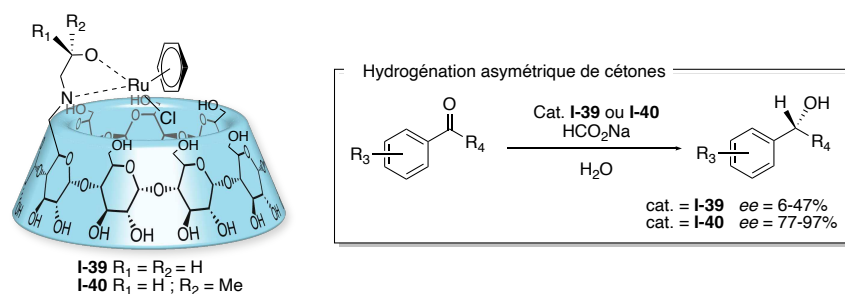


Schéma I-11. Structure des complexes β -CD-Ru **I-39** et **I-40**, catalyseurs de la réduction asymétrique de cétones en milieu aqueux.

Le complexe de ruthénium résultant a été employé pour la catalyse asymétrique de l'hydrogénation de cétones en présence de formate de sodium comme donneur d'hydrogène. De façon intéressante, le ligand **I-39** possédant un bras achiral donne des énantiosélectivités modérées (*ee* de 6 à 47% selon le substrat) qui reflètent la faible induction chirale par la seule chiralité intrinsèque de la β -CD. Au contraire, l'analogue **I-40** dont le groupement substituant possède un centre stéréogène conduit à des énantiosélectivités élevées (*ee* de 77 à 97%) (Schéma I-11).

Cet exemple illustre parfaitement l'exacerbation de l'énantiométrie du macrocycle par augmentation de sa chiralité.

2) Dissymétrie par pontage et modifications structurales

Comme nous l'avons vu dans le cas des calixarènes, le pontage intramoléculaire du macrocycle peut induire un changement conformationnel (de cône idéal à cône aplati).

La déformation par pontage de la cavité de CDs a d'abord été observée par Armspach et Matt^[58]. Les auteurs anticipent que le pontage non-covalent d'une α -CD-diamine par complexation du platine dans **I-41** déformerait la structure de la CD de façon importante en

raison de la courte distance joignant les bords opposés de la CD, et de la flexibilité plus grande des CDs perméthylées (Figure I-22). En effet, l'étude de la structure obtenue par DRX montre une réduction de la distance entre les oxygènes diamétralement opposés O(4)₁ et O(4)₄ et un allongement de la distance entre les oxygènes O(4)₃/O(4)₆ et O(4)₂/O(4)₅. La conformation des unités glucoses est également perturbée, 2 unités adoptant la conformation « bateau-croisé » ⁰S₂. Vu de dessus, la CD adopte alors une structure aplatie quasi rectangulaire comparée à sa forme torique habituelle, et conserve une symétrie C₂.

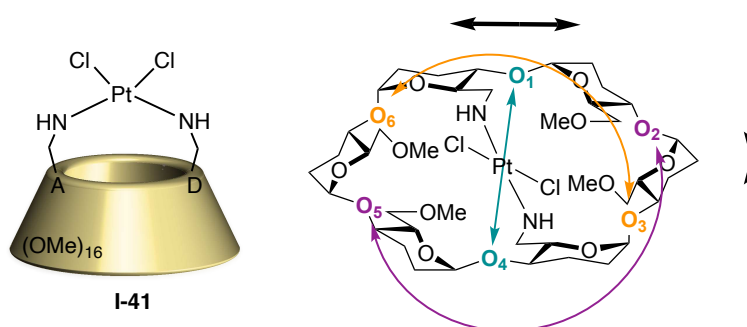


Figure I-22. Structure du complexe CD-Pt I-41, et déformation de la cavité vue par la couronne primaire. Les hydroxyles en positions 2 et 3 ont été omis pour plus de clarté.

Un changement structural par pontage de la cavité de la CD a également été observé dans notre groupe. Une première famille de CDs α et β pontées par un ligand carbène *N*-hétérocyclique (NHC) a été obtenue par substitution d'une CD-bismésylée en présence d'imidazole^[59]. La métallation en présence d'oxyde d'argent, puis la transmétallation par CuCl ou AuCl a conduit à la série de complexes encapsulés notés (α/β -ICyD)MX (Figure I-23).

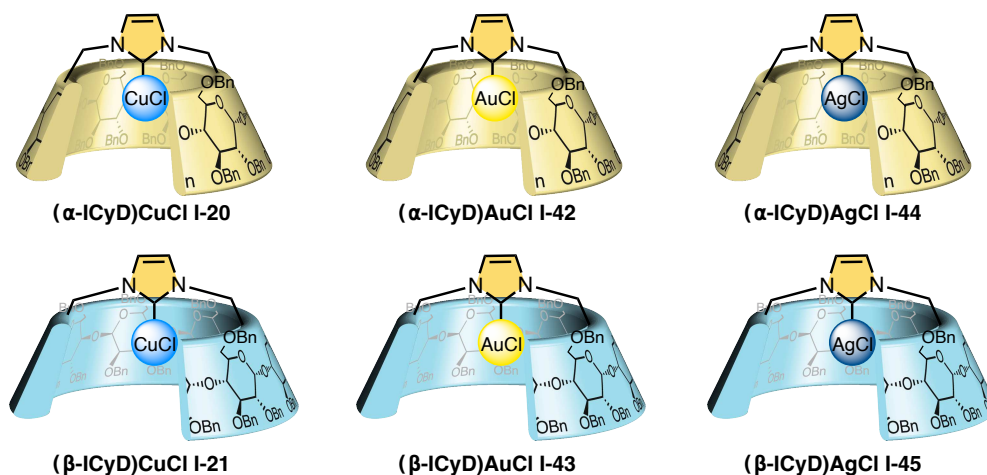


Figure I-23. Haut : structure des complexes (α -ICyD)MCl. Bas : structure des complexes (β -ICyD)MCl.
M = Cu ; Au ; Ag.

Ces complexes métalliques ont la particularité d'être parfaitement enveloppés à l'intérieur de la cavité, qui joue alors le rôle de 1^{ère} et de 2^{nde} sphère de coordination. Dans une première étude de la cycloisomérisation de l'ényne I-46, les complexes I-42 et I-43 ont montré une bonne activité catalytique, et de premières énantiosélectivités liée à la présence de la cavité ont pu être observées (Schéma I-12).

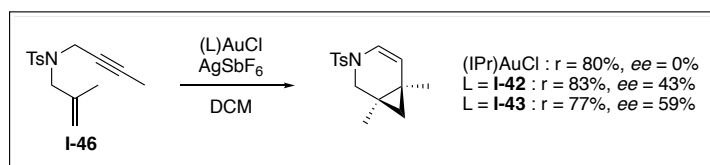


Schéma I-12. Cycloisomérisation d'énynes catalysée à l'or par les complexes I-42 et I-43.

Des études par RMN et en modélisation moléculaire ont par la suite mis en lumière d'importantes déformations structurales de la cavité, induites par ce pontage^[60]. L'interaction du cation métallique avec les protons H3 et H5 tapissant l'intérieur de la cavité a permis le calcul de distances métal-proton (M-¹H). En effet, l'encapsulation du métal conduit à un fort déblindage de ces protons. Cependant, les H5 des unités A et D portant le pont sont les plus déblindés, et au contraire les H3 de ces mêmes unités sont les moins déblindés. Cela traduit des distances H3-M et H5-M différentes selon les unités glucoses. D'après ces observations, et appuyés par des modèles moléculaires, des modèles de déformation de la cavité ont été obtenus (Figure I-24). La représentation en surface de Connolly (c'est-à-dire la surface exposée au solvant) suggère une torsion de la cavité de l' α -CD de façon hélicoïdale, par basculement des unités glucoses portant le pont NHC selon une hélice *M*. Le β -CD présente une hélicité similaire, mais une structure plus asymétrique encore en raison de son nombre impair d'unités glucoses, créant alors un côté étroit et un côté large.

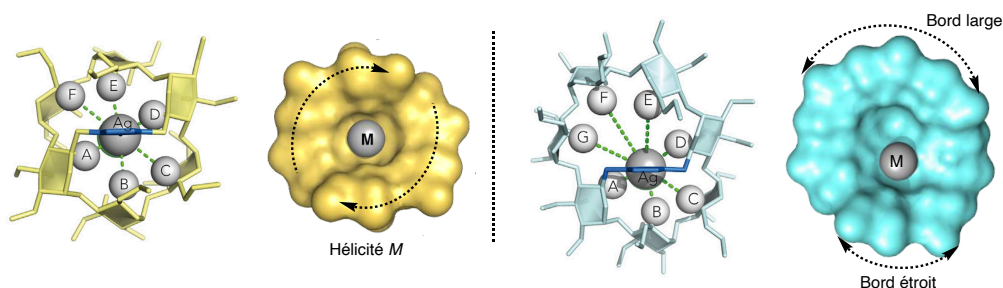


Figure I-24. Modèles de la structure des complexes (α -ICyD)AgCl et (β -ICyD)AgCl déduits des distances estimées par RMN, et leurs surfaces de Connolly, reproduits à partir de la réf [60].

En reprenant l'exemple de catalyse à l'or de la cycloisomérisation d'énynes, les auteurs ont pu relier l'énantiosélectivité observée à la taille de la cavité, et à sa forme précise imposée par le pontage et la coordination du cation métallique. La réaction de l'ényn I-47 donne lieu à de bonnes, voire très bonnes énantiosélectivités avec le ligand β -CD (Schéma I-13).

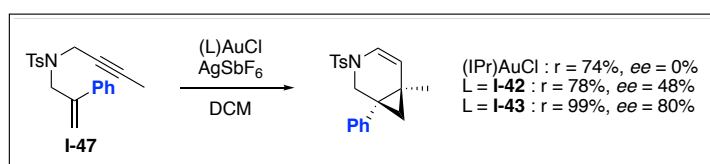


Schéma I-13. Cycloisomérisation de l'ényn I-47 catalysée à l'or par les complexes I-42 et I-43.

Les deux centres stéréogènes du produit sont formés simultanément lors de l'attaque de l'alcène sur l'alcyne activé. La sélectivité est donc dictée par l'approche de l'alcène, qui dépend

du positionnement du substrat dans la cavité, selon le modèle ci-dessous (Schéma I-14). Il faut alors considérer le repliement de l'ényne activée pour positionner l'alcène au-dessus de la triple liaison. Dans la configuration défavorable (Schéma I-14, droite), le groupement phényle se heurte à la proximité du sucre F. L'approche inverse, plus favorable, conduit bien à la sélectivité observée (Schéma I-14, gauche). Le même raisonnement appliqué à la β -CD justifie bien la sélectivité.

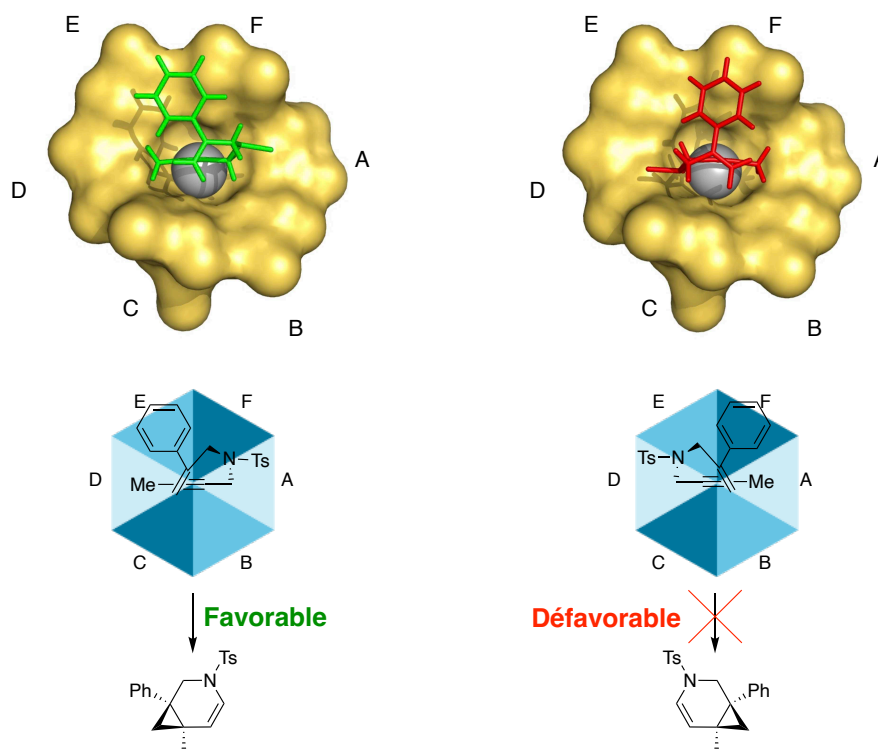


Schéma I-14. Le positionnement du substrat dans la cavité rend compte des énantiosélectivités observées, selon la proximité entre les unités glucopyranoses et le substrat (nuances de bleu).

Figure reproduite à partir de la réf [60].

En prenant comme autre exemple l'alkoxycyclisation de l'ényne **I-48**, une rationalisation de l'énantiosélectivité a aussi pu être proposée sur la base de restrictions d'approche du substrat imposées par la cavité^[61] (Schéma I-15).

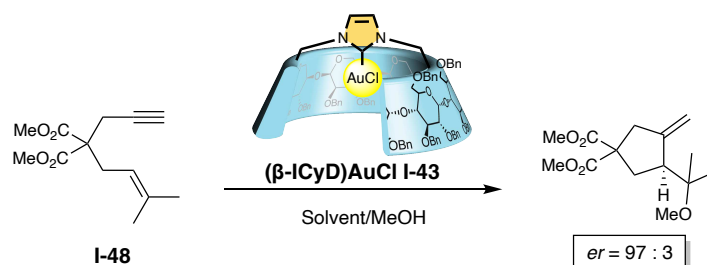


Schéma I-15. Alkoxycyclisation de l'ényne **I-48** catalysée par le complexe $(\beta\text{-ICyD})\text{AuCl}$ **I-43**.

Deux positionnements du substrat au sein de la cavité de la CD sont envisagés. Dans les deux cas, l'encombrement stérique du large groupement $\text{C}(\text{CO}_2\text{Me})_2$ est minimisé. C'est alors

la position du groupe *gem*-diméthyl, soit proche du bord étroit de la cavité, soit dans le creux du côté large, qui est considérée (Schéma I-16). Cette dernière configuration, favorable, conduit bien à la stéréosélectivité observée.

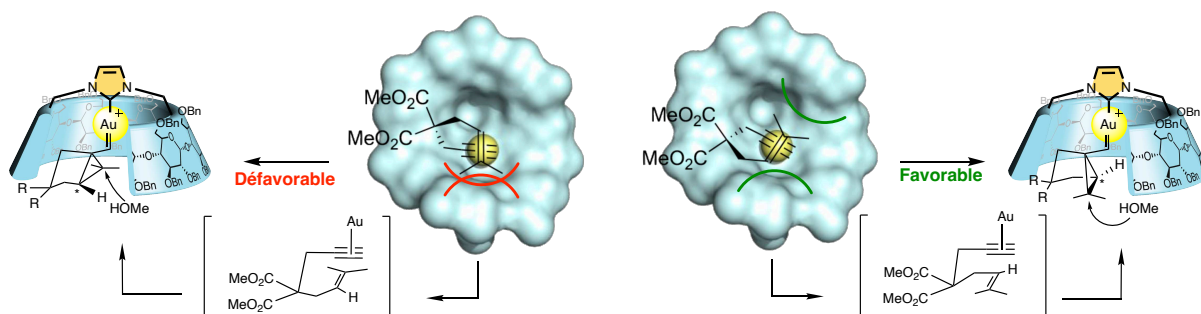


Schéma I-16. La disposition du substrat dans la poche catalytique rend compte de l'énantiosélectivité observée.

Cette famille de complexes (α/β -ICyD)MCl a fait ses preuves pour induire par la forme de cavité des régio- et énantiomériques intéressantes dans de nombreuses réactions catalysées au cuivre (hydrosilylation de cétones α,β -insaturées^[62] ; carboboration d'alcyne^[63]) et à l'or (cycloisomérisation^[60] et alkoxycyclisation^[61] d'énynes énantiomériques), y compris en milieu aqueux^[64]. La déformation structurale par pontage apparaît donc comme une méthode judicieuse pour augmenter la dissymétrie de macrocycles, et l'efficacité de cette approche pour induire de l'énantiosélectivité a été validée par les nombreux exemples rapportés en catalyse par notre groupe.

Dans le cadre de cette partie, il semble pertinent de mentionner qu'un autre type de modification structurale apporté par la création de tensions mécaniques sur le macrocycle et contraignant sa topologie a été rapporté par García Fernández *et al*^[65]. L'installation de motifs xylylènes joignant deux unités successives de la β -CD perméthylée par les positions I-O(2) et II-O(3) (Figure I-25) conduit à la torsion de l'unité II, et à un changement topologique du macrocycle.

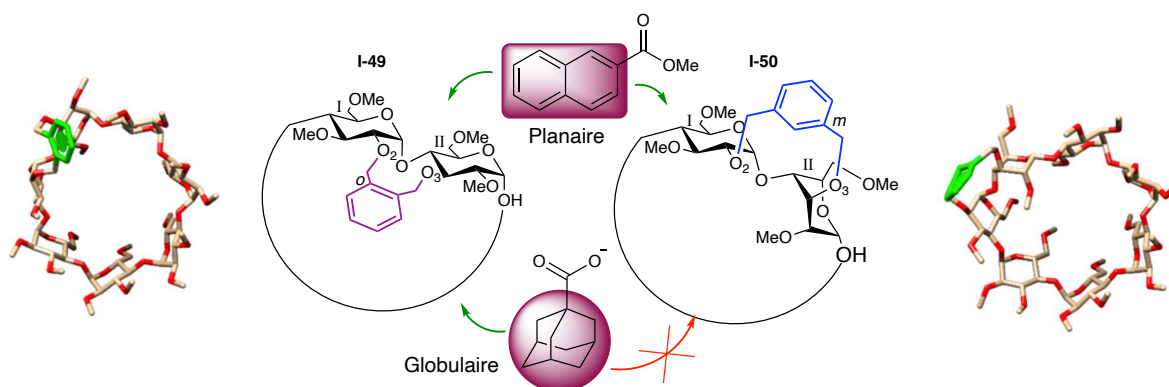


Figure I-25. Reconnaissance par la forme (invité planaire contre globulaire) par les CDs *o*- et *m*-xylène. Figure reproduite à partir de la réf [65].

Ce changement n'est observé qu'en présence d'un lien *m*-xylène dans I-50 imposant un écartement plus grand que le dérivé *o*-xylène dans I-49. L'analyse par RMN du composé I-50

indique que l'unité glucopyranose II dévierait de la conformation usuelle chaise 4C_1 et serait en équilibre lent entre une conformation chaise inversée 1C_4 et une pseudo-enveloppe. La structure de la CD-*o*-xylylène **I-49** reste très similaire à la topologie toroïdale habituelle, tandis que la CD-*m*-xylylène **I-50** prend une topologie ovoïdale. Ces différentes topologies de cavité ont été exploitées pour la reconnaissance par la forme d'invités linéaires et globulaires. Ainsi, l'adamantane-carboxylate sphérique s'inclut de manière exclusive dans la CD-*o*-xylylène **I-49** avec une constante d'association de l'ordre de 5489 M^{-1} , tandis qu'aucun complexe d'inclusion n'a pu être formé avec la CD-*m*-xylylène **I-50**. Au contraire, un invité planaire tel que le méthyl-2-naphthoate s'accommode des 2 cavités avec des constantes similaires de l'ordre de 300 M^{-1} à $25 \text{ }^\circ\text{C}$. Ces modifications réduisent le degré de symétrie de ces objets d'une symétrie C_6 à C_1 , et leur morphologie est précisément modelée par cette méthode.

3) Chiralité inhérente

La poly-hétérosubstitution de macrocycles par certains schémas de fonctionnalisation confère à ces derniers une chiralité inhérente, comme nous l'avons vu pour les calixarènes. Cette façon d'introduire de l'asymétrie sans motif stéréogène a été appliquée aux cyclodextrines par notre groupe^[66]. La synthèse des CDs-diphosphines **I-51** et **I-52** a été réalisée selon des voies de synthèse astucieuses tirant parti de la déprotection régiosélective de CDs perbenzylées par le DIBAL-H (voir Chapitre II). Le schéma de fonctionnalisation de la couronne primaire de ces composés est image-miroir, mais la molécule dans son ensemble ne l'est pas, en raison de la chiralité intrinsèque de la cyclodextrine et de la directionnalité de la connexion entre les unités glucopyranose. Les composés **I-51** et **I-52** sont alors qualifiés de régioisomères de topologie, et possèdent une chiralité inhérente conférée par le schéma de substitution de leur couronne primaire (Figure I-26).

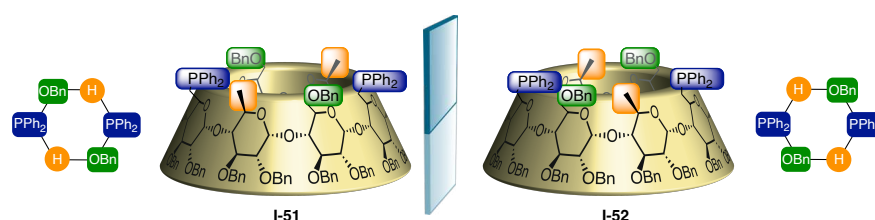


Figure I-26. Structure des α -CDs diphosphines **I-51** et **I-52**, dont le schéma de fonctionnalisation de la couronne primaire est image-miroir.

Les complexes de palladium correspondants ont été étudiés comme catalyseurs d'une réaction de Tsuji-Trost (Figure I-27). D'abord, des énantiosélectivités opposées ont été observées entre les ligands **I-51** et **I-52**, tandis que le ligand contrôle **I-53** à schéma de substitution symétrique produit un mélange racémique du produit. Bien que ces énantiosélectivités soient modérées ($\approx 30\%$), elles sont inversées comme cela serait attendu à partir d'une paire de catalyseurs énantiomériques.

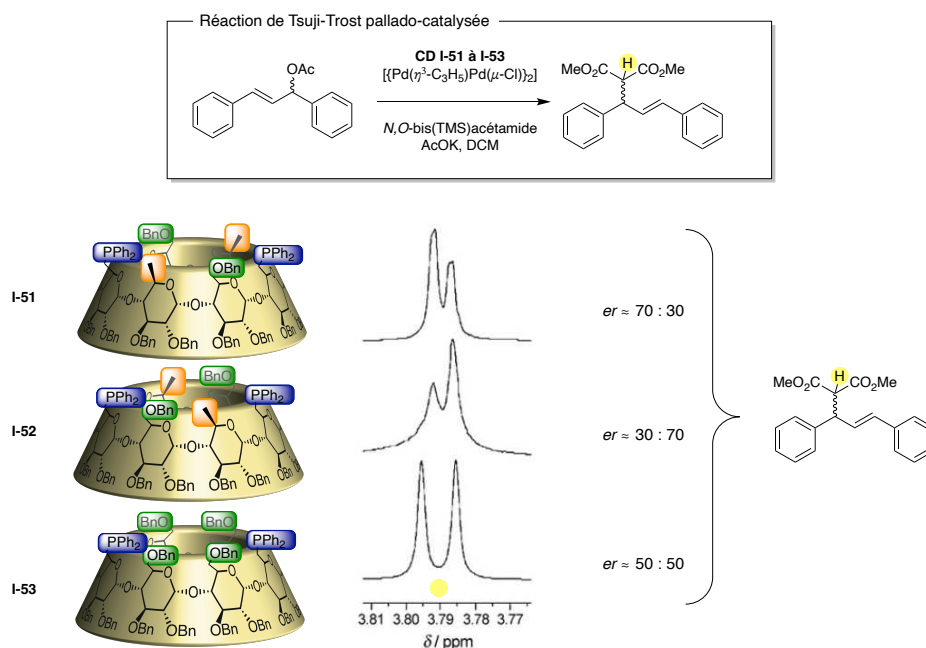


Figure I-27. Réaction de Tsuji-Trost pallado-catalysée en présence des ligands **I-51** à **I-53**. La séparation du signal du ^1H surligné en jaune, en présence de l'agent de résolution chirale $[\text{Eu}(\text{hfc})_3]$ permet d'évaluer l'énantiosélectivité de la réaction.

Enfin, de manière remarquable, les spectres de dichroïsme circulaire des complexes dérivés des ligands **I-51** et **I-52** présentent des effets Cotton opposés, dans la région du spectre correspondant aux bandes de transitions d-d du palladium (Figure I-28). Ces observations soulignent encore le comportement énantiomérique de ces régioisomères de topologie, procuré uniquement par leur schéma de fonctionnalisation, ce qui conduit les auteurs à qualifier ces composés de « pseudo-énantiomères ». Nous proposons d'utiliser ce terme pour désigner des composés n'étant pas strictement des énantiomères, mais disposant de propriétés analogues.

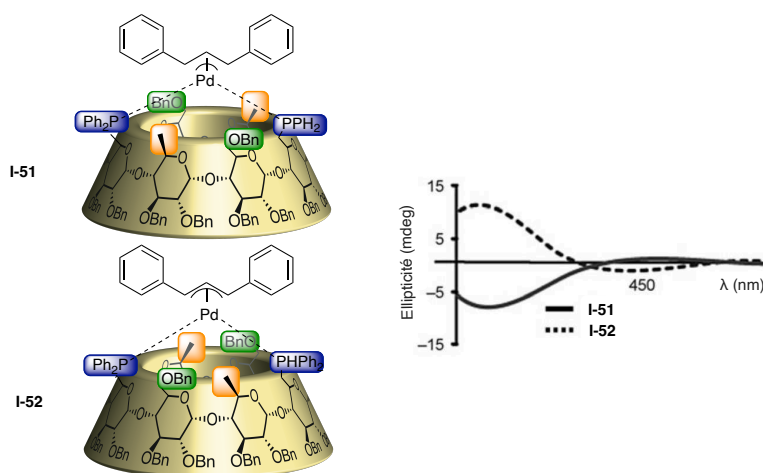


Figure I-28. Spectre de dichroïsme circulaire des complexes Pd-I-51 et Pd-I-52 présentant des effets Cotton opposés. Reproduit à partir de la réf [66].

III. Projet de cette thèse

1) Présentation du projet

Les objectifs de cette thèse s'inscrivent dans la continuité de travaux de notre équipe. Nous avons vu d'une part que le pontage de la cavité de la cyclodextrine permet le confinement d'un centre métallique au sein de sa cavité. Ce pontage combiné à l'encapsulation du métal a un effet important sur la topologie de la cavité, et par conséquent sur les propriétés catalytiques du système. Le pontage, en forçant une approche *endo* des partenaires réactionnels (*i.e.* avec un contrôle par la cavité à l'instar de la poche catalytique d'une enzyme), donne lieu à des sélectivités intéressantes. Cependant, à partir d'un pontage en deux points de la cavité de l' α -CD, la torsion s'effectue exclusivement selon une hélicité *M*. Si nous souhaitons inverser l'énantiosélectivité des réactions jusqu'alors étudiées, l'accès à l'hélice *P* opposée semble nécessaire. Cela reviendrait à avoir accès à l'énantiomère du catalyseur, c'est-à-dire à des cyclodextrines composées de sucres L (Figure I-29).

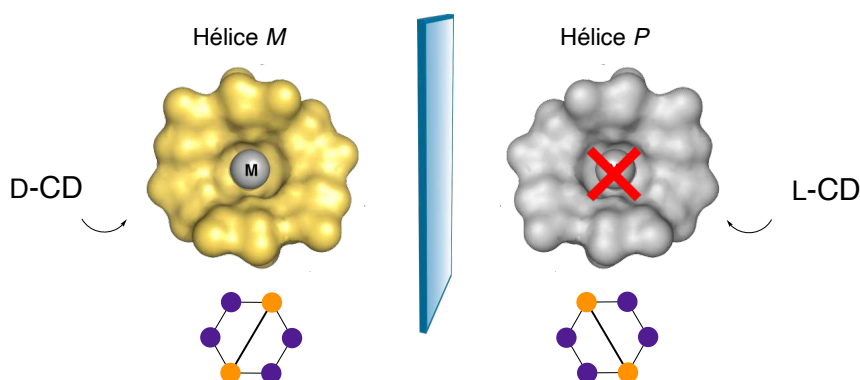


Figure I-29. Cyclodextrines dipontées image-miroir. La déformation selon une hélice *P* serait accessible à partir de L-CD.

Si la synthèse de ces dernières, non-naturelles, a très récemment été décrite par le groupe de Stoddart^[67], leur accessibilité reste limitée par la difficulté synthétique (15^{aine} d'étapes) et le coût élevé du précurseur L-glucose (≈ 5000 €/100 g chez Thermo Fisher¹ contre ≈ 5 €/100 g pour le D-glucose, et ≈ 60 €/100 g pour la β -CD).

Nous proposons une approche alternative biomimétique reposant sur la modulation de la forme de la cavité pour accéder à des énantiométries opposées. Au lieu d'un couple de catalyseurs énantiomériques dictant la stéréochimie de la réaction, nous formulons l'hypothèse qu'une paire de cavités de formes différentes pourrait avoir le même effet (Figure I-30).

¹ Prix consultés en ligne en juin 2024, les moins chers comparé aux fournisseurs TCI et Sigma Aldrich.

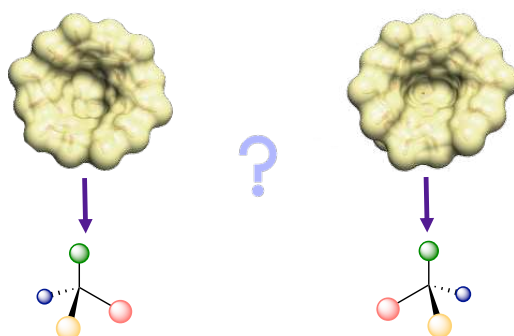


Figure I-30. Hypothèse d'étude : deux formes de cavités de CDs pourraient être capables d'énantiosélectivités opposées.

Par ailleurs, nous avons vu l'importance du schéma de fonctionnalisation de la couronne primaire de la cyclodextrine, permettant à lui seul de conférer le comportement d'énantiomères à des composés régioisomères possédant un schéma de fonctionnalisation image-miroir. Cependant, dans ce système, les complexes pseudo-énantiomères de palladium ne sont pas encapsulés : le palladium est situé sur le dessus de la couronne primaire. Les sélectivités observées ici ne résultent donc pas d'un contrôle par la cavité.

Dans ce contexte, nous proposons de combiner les deux approches que nous venons d'énoncer, *i.e.* la pseudo-énantiométrie conférée par le schéma de fonctionnalisation de la couronne primaire, et la sélectivité imposée par la forme de la cavité. Nous postulons donc qu'un schéma d'ancrage du pont différent imposera à la cavité une forme différente. En passant d'un schéma d'ancrage du pont en deux points à un schéma d'ancrage en trois points, le motif **I-54** ne possédant pas de plan de symétrie nous paraît pertinent. Nous bénéficierons dans ce cas de deux schémas de fonctionnalisation asymétriques et image-miroir (**Figure I-31**).

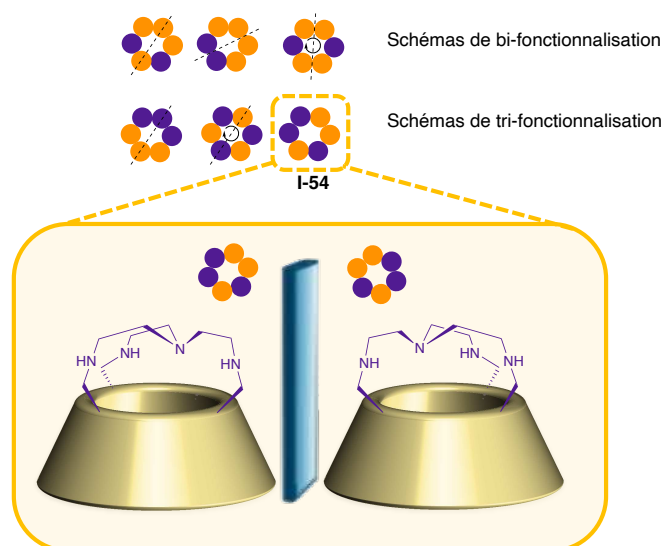


Figure I-31. Schémas de fonctionnalisation de la couronne primaire pour un bipontage ou un tripontage (en violet). Le motif asymétrique entouré permet le design de CDs pseudo-énantiomères avec un schéma de pontage image-miroir.

Le projet de cette thèse a donc été d'explorer le comportement de cyclodextrines asymétriquement pontées, et des complexes métalliques associés.

2) Design des composés

a) Structure générale

Ce projet s'intéressera aux deux CDs asymétriquement pontées, désignées « **ABD** » et « **ABE** » (nomenclature : voir Chapitre II.1), dont une étude préalable a été initiée dans notre équipe par le Dr Heis^[68] (Figure I-32). L' α -CD fournira la cavité permettant un environnement contraint, et servira *via* sa couronne primaire de plateforme de fonctionnalisation. Un motif pontant tripodal est nécessaire pour l'ancrage du pont selon le schéma d'intérêt, et doit permettre la coordination d'un cation métallique. Ce dernier est nécessaire à la rigidification de la structure et pour sonder les propriétés de ces édifices.

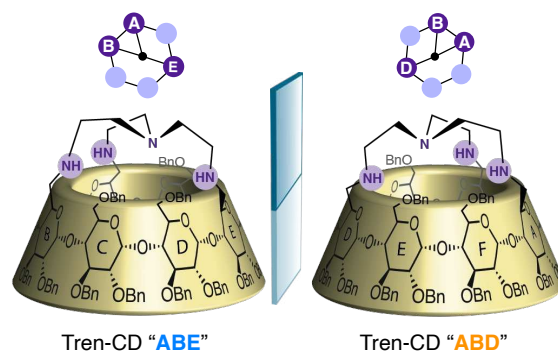


Figure I-32. Structure des CDs pontées tren « **ABE** » et « **ABD** » cibles de cette thèse, possédant un motif de fonctionnalisation de la couronne primaire image-miroir.

b) Choix du tren comme motif pontant

Afin d'accéder aux CDs d'intérêt asymétriquement pontées, notre choix s'est porté sur le motif tren. Ce groupement présente plusieurs avantages pour notre étude. Tout d'abord, il s'agit d'un motif tripodal permettant l'attachement du pont en trois points et donc un schéma de fonctionnalisation à bas degré de symétrie. Par ailleurs, les motifs tren sont connus comme d'excellents ligands des cations métalliques Cu(II) et Zn(II), et ont déjà fait leurs preuves pour le pontage de molécules à cavité (Figure I-33).

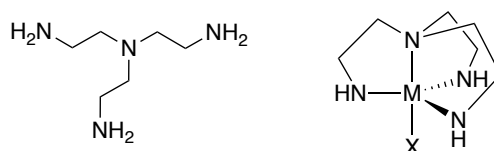


Figure I-33. Structure de la tris(2-aminoéthyl)amine, et d'un complexe tren-métal dans une géométrie bipyramide trigonale.

L'équipe d'Olivia Reinaud a décrit la synthèse d'un calix[6](aza)crown ponté par un groupement tren pour la première fois en 2003^[13]. Le composé **I-55** est obtenu par triple alkylation sur un calix[6]arene tris-*O*-tosylé. Des complexes encapsulés de Zn(II) et de Cu(II)

ont été obtenus à partir de cette nouvelle génération de calix[6]aza-cryptand^[15,69] (Schéma I-17). Comme nous l'avons vu précédemment (partie I.A.), ces composés biomimétiques permettent de modéliser l'environnement de cations métalliques dans le site actif de métallo-enzyme. Ils fournissent d'une part au centre métallique une première sphère de coordination bien définie par les atomes d'azote, mimant la coordination à des résidus d'acides aminés dans le site actif. D'autre part, la cavité apportée par l'encapsulation dans le calixarène permet de mimer la seconde sphère de coordination du cation métallique, tel qu'il serait enfoui et protégé dans la poche catalytique de l'enzyme.

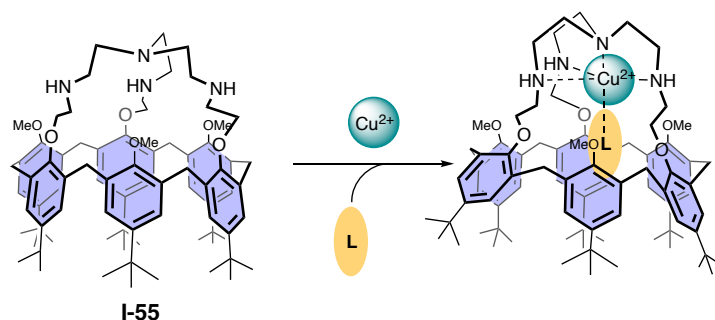


Schéma I-17. Complexation de Cu(II) dans le ligand calix[6]tren I-55. Un ligand L invité complète la sphère de coordination en position apicale.

De même, des hémicryptophanes dont la cavité est fermée par un ligand tren ont été rapportés par Jean-Pierre Dutasta et Alexandre Martinez. Une voie de synthèse efficace et modulaire a permis l'obtention d'une série de tren-hémicryptophanes à cavités de différentes tailles selon la nature de l'espaceur utilisé entre le motif CTV et le motif tren^[70] (Figure I-34). Les complexes de Zn(II) et Cu(II) encapsulés correspondants ont été rapportés^[71], et ces derniers étudiés pour leur caractère biomimétique de métalloenzymes à cuivre^[30,31].

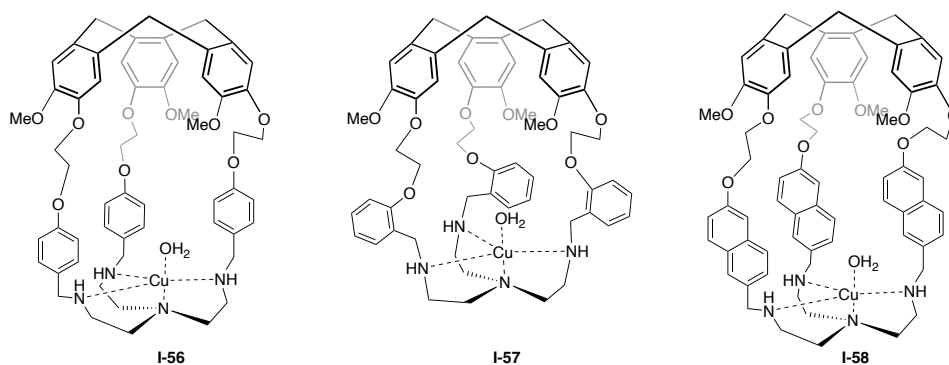


Figure I-34. Famille de complexe tren-hémicryptophanes-Cu encapsulés.

Ce motif tripodal apparaît donc comme un groupement de choix pour notre étude, car il nous permettra d'accéder à des complexes métalliques biomimétiques, encapsulés au sein de la cavité de la CD.

c) Choix du cuivre

Les exemples précédents de notre groupe montrent que c'est le pontage de la cavité accompagné de la coordination d'un cation métallique qui déforment la cavité^[60]. Notre choix

du cuivre(II) suit d'abord le choix du tren comme ligand pontant. D'autre part, contrairement au zinc le cuivre est actif en spectroscopie UV-visible ce qui permet de l'utiliser comme sonde de la cavité. Il est par ailleurs moins labile que le zinc. Enfin, il existe de nombreux exemples de réactions catalysées au Cu(II).

3) Objectifs de la thèse

La question principale de ce projet de thèse est : est-ce que le pontage image-miroir de la cavité de CDs régioisomères peut conduire à des formes de cavités suffisamment asymétriques pour induire des énantiosélectivités opposées ?

Afin de répondre à cette question, le premier objectif de cette thèse sera dans un premier temps d'accéder sélectivement aux deux régioisomères tripontés d'intérêt, et aux complexes de cuivre correspondants. La synthèse et la caractérisation de ces composés feront l'objet du Chapitre II de ce manuscrit.

Pour prouver notre concept d'énantiosélectivité induite par des régioisomères, nous étudierons dans le Chapitre III les propriétés de reconnaissance chirale de ces complexes de cuivre vis-à-vis de carboxylates chiraux. La stratégie envisagée, l'optimisation des conditions de dosage, et les résultats obtenus seront discutés dans cette partie.

Enfin, les résultats préliminaires des propriétés catalytiques des complexes régioisomères en catalyse asymétrique seront présentés dans le Chapitre IV.

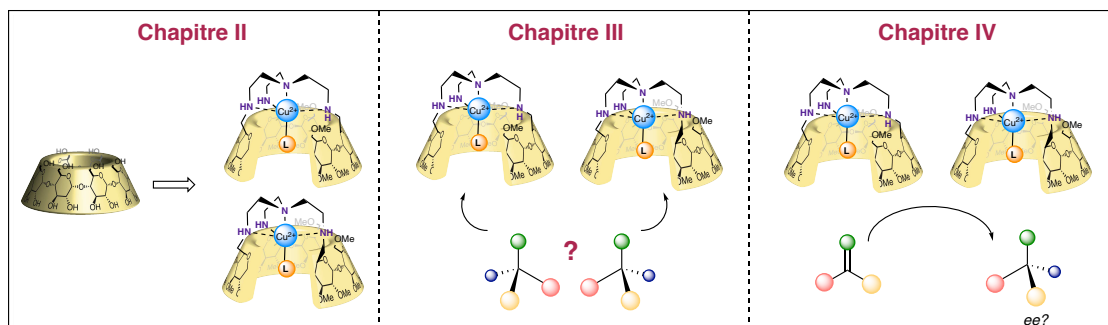


Figure I-35. Objectifs des prochains chapitres de cette thèse.

Chapitre II

Chapitre II : Synthèse et caractérisation de cyclodextrines pontées asymétriquement et des complexes de cuivre associés

Dans le chapitre I, nous avons vu que la modification chimique de macrocycles permettait d'augmenter leur asymétrie pour aller vers des systèmes capables de meilleures énantiosélectivités. Pour que cette stratégie soit viable, il est nécessaire de développer des méthodologies de synthèse efficaces pour fonctionnaliser sélectivement ces plateformes macrocycliques.

Afin d'accéder aux complexes de cuivre cibles de cette thèse, l'accès régiosélectif aux ligands **C7** et **C16** est nécessaire (Figure II-1). Dans ce chapitre, nous présenterons d'abord les méthodes disponibles pour la fonctionnalisation de CDs ; puis la stratégie choisie pour la synthèse des régioisomères « **ABD** » et « **ABE** » **C7** et **C16** et des complexes de cuivre correspondant ; et enfin les techniques d'analyses mises en œuvre pour la caractérisation de ces composés.

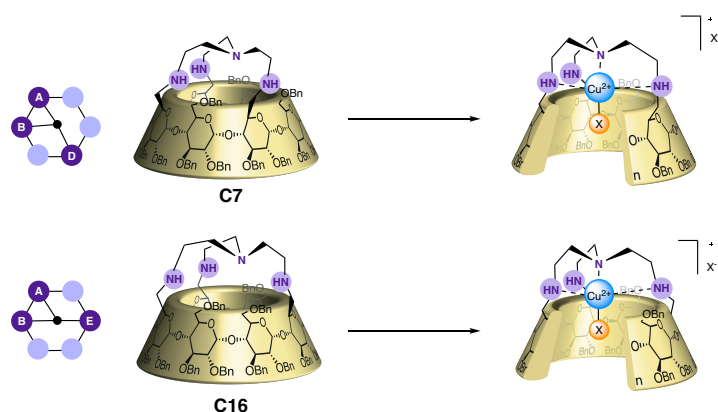


Figure II-1. Complexes $[Cu(TrenCD)X]X$ cibles de ce chapitre.

I. Méthodologies de fonctionnalisation des cyclodextrines

Les cyclodextrines ont trouvé au fil des années de nombreuses applications dans différents domaines de la chimie. Cette diversification de leur utilisation s'est accompagnée d'un besoin croissant de méthodes de modification chimique des CDs, et en particulier de méthodes permettant une sélectivité contrôlée dans la fonctionnalisation des différentes positions accessibles (couronne primaire *versus* couronne secondaire ; positionnement relatif des modifications)^[72]. Dans cette première partie, un état de l'art des stratégies de modifications sera présenté. L'accent sera notamment mis sur les méthodes développées pour la fonctionnalisation de la couronne primaire.

A. Nomenclature et généralités

Avant de nous pencher sur les différentes méthodes employées dans la modification des CDs, nous définirons la nomenclature qui sera employée au long de ce manuscrit pour décrire les positions de fonctionnalisation de la couronne primaire de CDs. Nous choisirons, par convention, de numéroter les sucres par des lettres majuscules (A, B, C, ...) en tournant dans le sens anti-horaire lorsque la CD est vue par sa couronne primaire (Figure II-2), ce qui correspond au sens des liaisons glycosidiques^[73]. Les positions des sucres seront assignées de sorte à minimiser la numérotation.

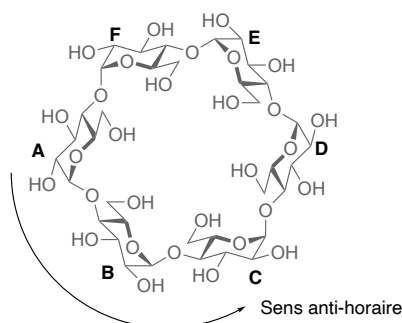


Figure II-2. Numérotation alphabétique des unités glucose d'une CD vue par couronne primaire.

La réactivité des hydroxyles des positions OH-2, OH-3 et OH-6 est légèrement différente. Les hydroxyles OH-6, alcools primaires, sont plus nucléophiles et basiques. Les hydroxyles secondaires OH-3 et OH-2 sont moins réactifs, mais ces derniers possèdent une acidité renforcée par la proximité avec la position anomérique et la formation de liaison H intramoléculaire avec l'hydroxyle OH-3 d'une unité adjacente^[73]. Malgré ces différences de réactivité, la modification sélective des différentes positions est longtemps restée délicate en raison des difficultés induites par le positionnement statistique des substituants et l'encombrement stérique généré sur les positions adjacentes.

B. Perfonctionnalisation et différenciation des couronnes primaires et secondaires

Tout d'abord, la protection totale de toutes les positions est possible par réaction en présence d'un large excès de NaH et d'un électrophile, tel que l'iodure de méthyle (MeI) ou le chlorure de benzyle (BnCl) pour conduire aux CDs perméthylées et perbenzylées respectivement.

La différence de réactivité entre la couronne primaire et la couronne secondaire permet d'envisager la perfonctionnalisation des hydroxyles primaires. Une première β -CD hepta-6- N_3 **II-1** a été obtenue par Tsujihara *et al.* mais en mélange et avec de faibles rendements^[74]. Son hydrogénation successive a cependant conduit à la β -CD hepta-6- NH_2 **II-2** (Schéma II-1).

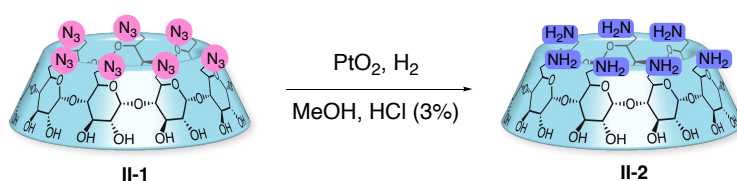


Schéma II-1. Premières β -CDs hepta-6- N_3 et hepta-6- NH_2 .

Dès 1978, Jean-Marie Lehn *et al.* proposent deux méthodes sélectives et efficaces pour l'hexa-6- O -modification de l' α -CD^[75], ce qui permet d'obtenir les composés d'intérêts **II-3** et **II-5** avec de bons rendements (Schéma II-2). La première stratégie, indirecte, repose sur une protection totale des 18 hydroxyles de l' α -CD en **II-7**, suivie par une déprotection sélective des hydroxyles primaires pour donner **II-8**. Cela est permis par l'utilisation de groupements benzoyls comme groupements protecteurs. Si une alcoolyse en présence de méthanol ou d'éthanol donne lieu à une déprotection non-sélective des esters de benzoate, les auteurs ont trouvé que l'emploi d'isopropoxyde de potassium permet la formation majoritaire du dérivé **II-8**. Par tosylation et substitution en présence de NaN_3 , et modification successive des groupements protecteurs, les auteurs ont pu obtenir les dérivés azotures **II-3** et **II-4**. La seconde méthode développée consiste en la substitution directe des alcools primaires par LiN_3 , suivie de l'acétylation des alcools secondaires pour donner **II-9**. Dans les conditions d'une réaction d'Appel, les alcools sont activés par le sel de phosphonium formé entre la triphénylphosphine et le tétrabromure de carbone. Le volume important du sel Ph_3PBr favorise une réaction sur les alcools primaires $OH-6$ plus disponibles, et permet la sélectivité de cette réaction. Cette méthode directe, bien que plus rapide, donne le dérivé **II-3** avec un rendement inférieur, en raison de la nécessité de séparer un mélange d'isomères. Les CD-azotures **II-3** et **II-4** sont ensuite réduits pour conduire aux amines **II-5** et **II-6** cibles de cette étude.

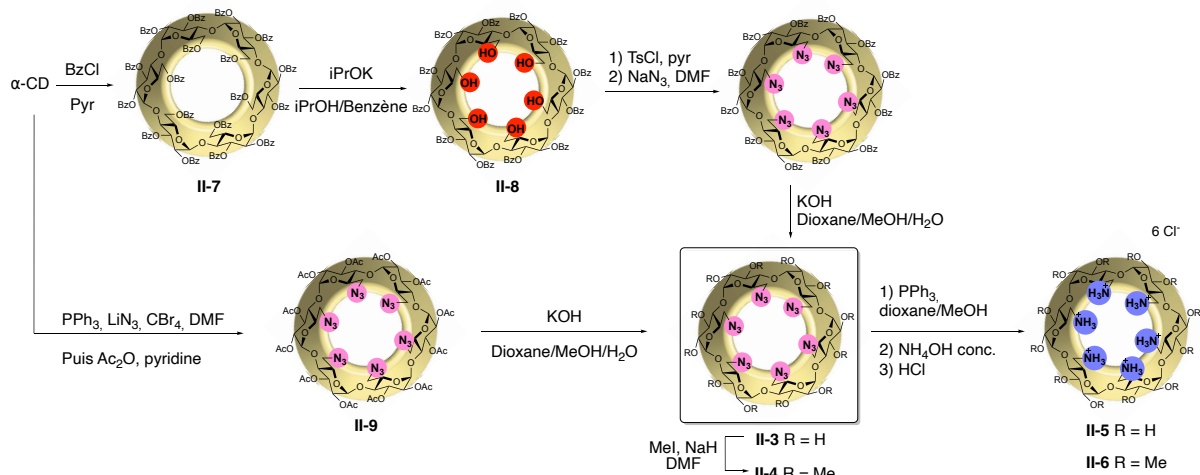


Schéma II-2. Stratégie indirecte (haut) et directe (bas) pour l'accès aux CDs hexa- N_3 et hexa- NH_3Cl .

D'autres méthodes de perfonctionnalisation de la position 6 ont par la suite été décrites. La silylation sélective de la couronne primaire des CDs α , β et γ est possible par effet d'encombrement stérique en présence du volumineux chlorure de *tert*-butyldiméthylsilyle (TBSCl) et d'une base faible telle que la pyridine ou l'imidazole (**Schéma II-3**)^[76]. La protection des hydroxyles primaires permet ensuite de travailler sur les positions 2 et 3. La protection consécutive du dérivé **II-10** en présence d'une base forte et de MeI permet d'obtenir la CD **II-11** tri-différenciée sur ses positions 2, 3 et 6.

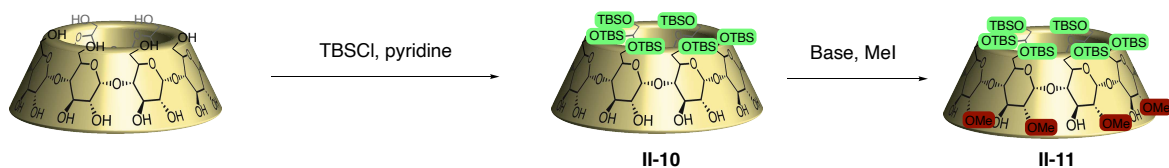


Schéma II-3. Persilylation de la couronne primaire de l' α -CD.

La perhalogénération d' α - et β -CDs a été décrite par Gadelles et Defaye par réaction des CDs natives en présence de triphénylphosphine et de I_2 ou Br_2 pour conduire aux dérivés **II-12** et **II-13** respectivement^[77]. Cette réaction suit un processus classique d'activation des alcools primaires par le réactif de Vilsmeier (isolé ou généré *in situ*) en vue d'une substitution nucléophile par l'halogénure correspondant (**Schéma II-4**). Une optimisation de la procédure a par la suite permis la synthèse de ces dérivés à partir des plus facilement manipulables *N*-iodosuccinimide (NIS) et *N*-bromosuccinimide (NBS), toujours en présence de PPh_3 dans le DMF^[78]. Cela a également permis d'étendre cette méthodologie au dérivé chloré **II-14**, en présence de *N*-chlorosuccinimide (NCS).

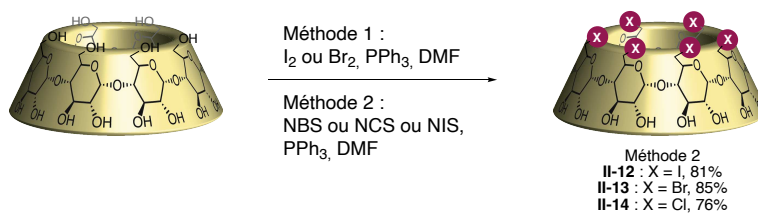


Schéma II-4. Perhalogénération de la couronne primaire de l' α -CD.

Enfin, la déprotection sélective de la CD perbenzylée **II-15** permet la différenciation des positions 6 ou 3 selon les conditions (**Schéma II-5**). Angibeaud et Utile ont ainsi trouvé que la réaction de **II-15** en présence d'anhydride acétique et de triflate de triméthylsilyle (TMSOTf) à basse température permet l'acétylase sélective des positions 6 en **II-16**^[79]. La déprotection successive de **II-16** permettrait ensuite de restituer les hydroxyles libres en positions 2 et 3 par hydrogénation catalytique, ou en position 6 en présence de méthanolate de sodium. Au contraire, notre groupe a montré que la déprotection sélective des positions 3 est possible en présence de triéthylsilane et de I₂, à basse température également pour donner **II-17**^[80].

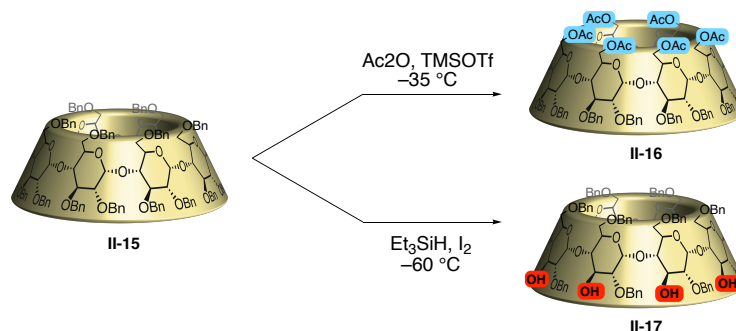


Schéma II-5. Déprotection sélective des positions 6 ou 3 de l' α -CD perbenzylée.

C. Mono-fonctionnalisation de la couronne primaire

L'introduction d'une seule fonction sur la couronne primaire est une façon aisée d'accéder à de nouvelles propriétés. L'avantage de la mono-fonctionnalisation est que celle-ci ne pose pas de problème de régiosélectivité. Les conditions réactionnelles et le contrôle du nombre d'équivalents uniquement permettent de favoriser le produit mono-fonctionnalisé. Bien que nous nous concentrerons ici sur la mono-fonctionnalisation de la couronne primaire, il est utile de mentionner que quelques méthodes existent également pour la mono-fonctionnalisation des positions 2^[81], et 3^[82].

Melton et Slessor ont rapporté en 1970 la mono-substitution d' α -CDs par divers groupements fonctionnels, à partir de l' α -CD mono-tosylée **II-18**^[83]. Le contrôle du temps de réaction permet d'isoler cette CD mono-tosylée de façon majoritaire avec un rendement de l'ordre de 45%, bien qu'une poly-substitution minoritaire soit inévitable. Le dérivé **II-18** est un intermédiaire de synthèse intéressant, permettant l'accès à une série de nouveaux dérivés par substitution nucléophile du tosylate (**Schéma II-6**). Après réduction du dérivé iodo **II-23**, la désoxy-CD **II-24** peut également être obtenue. Enfin, la CD-N₃ **II-21** peut classiquement être réduite en la CD-NH₂ **II-22** correspondante.

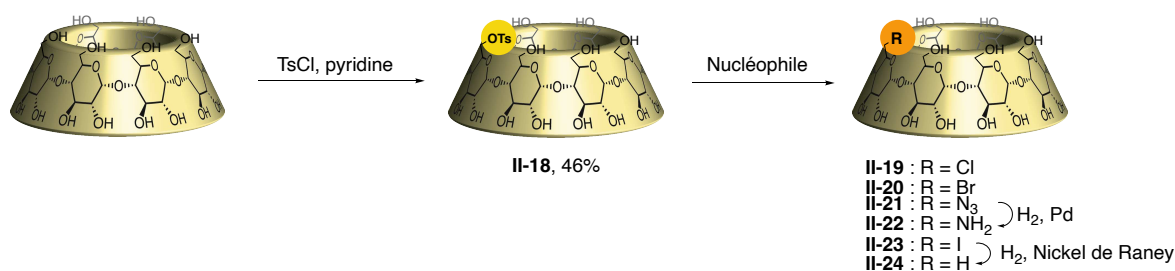


Schéma II-6. Monotosylation de l' α -CD et substitution par une variété de nucléophiles.

Une autre voie d'accès à la CD-NH₂ **II-22** a été décrite par Fujita *et al.* à partir de dérivés phthalimides^[84]. Les auteurs ont montré qu'une réaction de Mitsunobu permet la mono-phthalimidation de l' α -CD en **II-25** avec un plutôt bon rendement de 41% (**Schéma II-7**), qui peut être convertie en **II-22** en présence d'hydrate d'hydrazine de façon efficace.

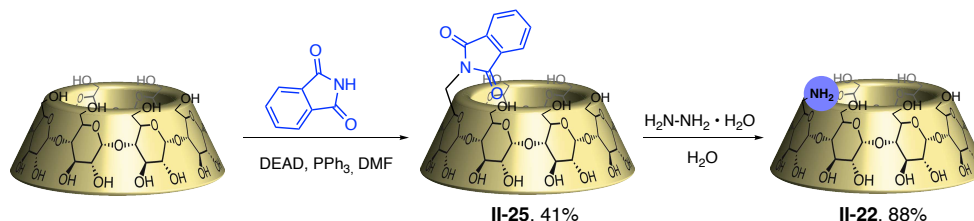


Schéma II-7. Accès à la CD-monophthalimide **II-25** et mono-amine **II-22**.

Par ailleurs, certaines conditions décrites plus haut pour l'hexa-fonctionnalisation ont également été appliquées à la mono-fonctionnalisation, en adaptant le nombre d'équivalents ou la durée de réaction (**Schéma II-8**). Ainsi, la mono-silylation est possible, toujours en présence de TBSCl dans la pyridine pour donner **II-26**. De plus l'azidation directe en **II-27** en présence de LiN₃, PPh₃, et CBr₄ dans le DMF a également été appliquée à la mono-substitution des α -CD et β -CD^[85]. Ces méthodes présentent cependant des limitations majeures : les CDs sont souvent obtenues sous forme de mélanges, avec des rendements faibles à modérés.

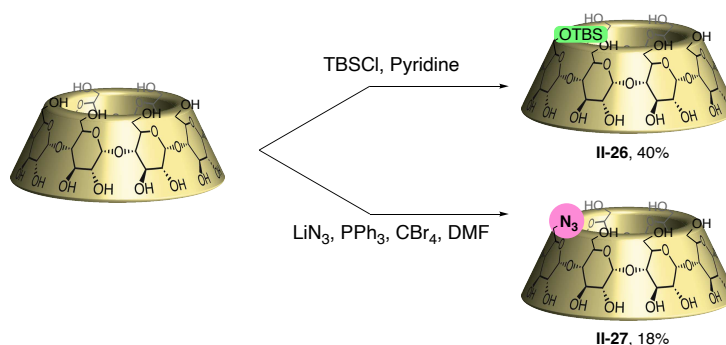


Schéma II-8. Monosilylation et mono-azidation de l' α -CD.

D. Hétéro- et poly-fonctionnalisation de la couronne primaire : contrôle de la régiosélectivité

Dans cette partie, nous opposerons l'*homo*-fonctionnalisation consistant à introduire des motifs fonctionnels de même nature, à l'*hétéro*-fonctionnalisation consistant à introduire des groupements de natures différentes.

Contrairement à la mono- et à l'*homo*-perfonctionnalisation, une difficulté supplémentaire est ajoutée lorsque l'on se penche sur la **poly**- et **hétéro**-fonctionnalisation de la couronne primaire, c'est-à-dire soit l'introduction plusieurs fois d'un même motif, soit l'introduction de motifs de différentes natures. De nombreux régioisomères peuvent être formés et conduire à des mélanges complexes. En effet, déjà trois isomères de positions

peuvent être formés lors de la di-fonctionnalisation de la couronne primaire. Ce nombre passe à quatre pour la trifonctionnalisation et même dix pour la trifonctionnalisation par deux motifs fonctionnels différents (Figure II-3). Il devient alors nécessaire de contrôler la régiosélectivité des réactions considérées, ou de mettre en place des méthodes permettant la séparation efficace des isomères.

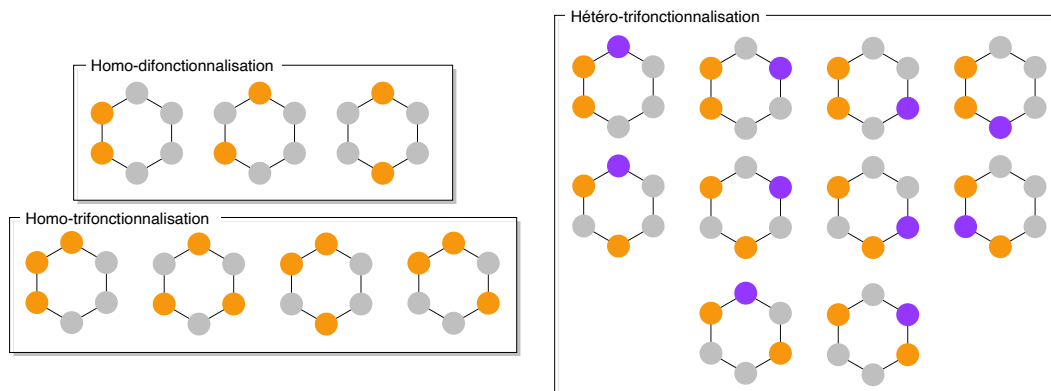


Figure II-3. Schémas possibles de fonctionnalisation pour la poly- et/ou hétéro-substitution de l'α-CD.

1) Poly-fonctionnalisation par protection statistique par des groupements encombrants

L'utilisation de groupements stériquement encombrants apparaît être une stratégie judicieuse pour le contrôle de la régiosélectivité de la protection de la couronne primaire. Par répulsion stérique, ces groupements permettent de contraindre leur positionnement relatif.

À ces fins, le très volumineux groupement trityle (Tr) a été utilisé pour la trifonctionnalisation statistique de l'α-CD^[86]. La réaction de l'α-CD en présence de 3.3 équivalents de TrCl à 55°C dans la pyridine conduit à un mélange complexe de CD di-, tri-, et tétratritylée, et chacune sous forme de mélange des différents isomères de position correspondants dont les proportions varient selon les conditions réactionnelles^[87,88]. La séparation sur colonne d'un mélange d'isomères, bien que fastidieuse, a permis aux auteurs d'isoler avec un rendement de 23% l'isomère symétrique « ACE » de la CD-(6-OTr)₃ **II-28** (Schéma II-9). La protection par un groupement orthogonal des hydroxyles libres, suivi de la déprotection en milieu acide des trityles permet l'accès au triol de symétrie C3 **II-29** « ACE » comme plateforme intéressante pour la construction, par exemple, d'édifices supramoléculaires^[89,90].

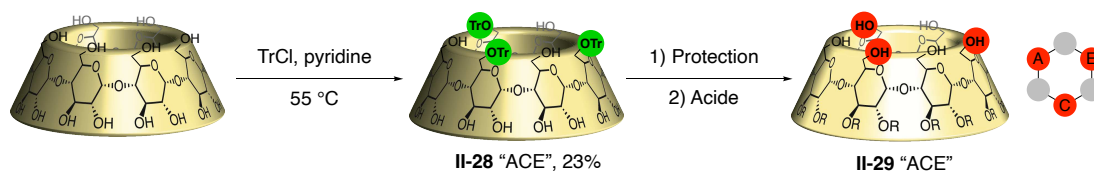


Schéma II-9. Protection statistique de l'α-CD par TrCl. La protection des positions 2 et 3 suivie de la déprotection des trityles conduit au triol « ACE » **II-29**.

Une version encore plus encombrée de cette réaction utilisant le groupement tris(4-*tert*-butylphényl)méthyl, dit « supertrityle » ($^{\text{S}}\text{TrCl}$), a été développée par Dominique Armspach et Dominique Matt^[91]. Cette stratégie a été exploitée pour l'obtention rapide de CDs difonctionnalisés à l'échelle de plusieurs grammes. La réaction de l' α -CD en présence de $^{\text{S}}\text{TrCl}$, de 4-diméthylaminopyridine (DMAP), et d' Et_3N à 50 °C dans le DMF donne lieu majoritairement au mélange d'isomères di-supertritylés « AB » **II-32**, « AC » **II-31** et « AD » **II-30**, et minoritairement aux produits de mono-supertritylation **II-33** et tri-supertritylation **II-34** (Schéma II-10). Après méthylation et séparation sur colonnes, les isomères **II-30** et **II-31** sont obtenus avec des rendements de l'ordre de 30%, tandis que l'isomère **II-32**, défavorable stériquement par la présence des groupements $^{\text{S}}\text{TrCl}$ sur des positions adjacentes, est isolé avec un rendement de 8%.

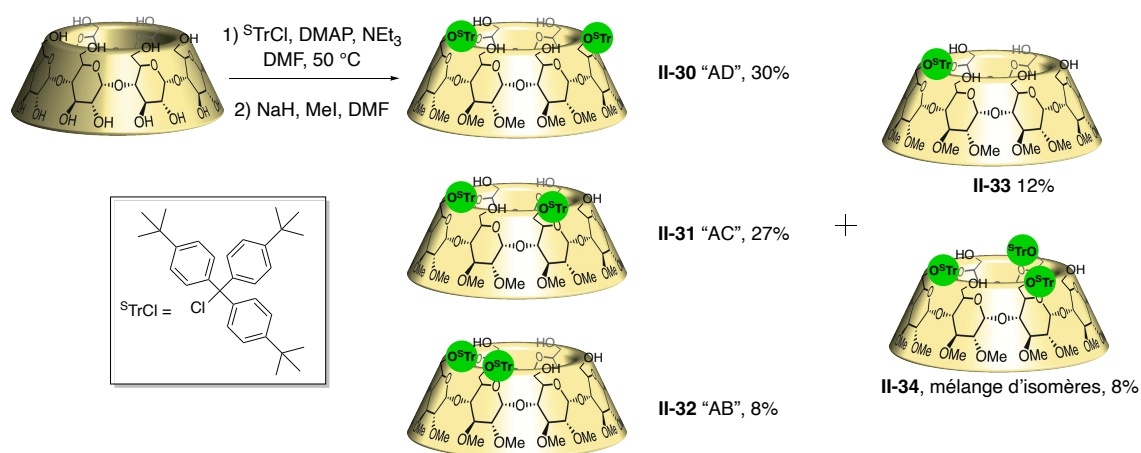


Schéma II-10. L'utilisation de groupements supertrityles permet une protection sélective en faveur des isomères « AD » et « AC ».

2) Poly-fonctionnalisation régiosélective par pontage

Comme nous l'avons évoqué dans l'introduction (Chapitre 1 partie II-B-2), le pontage de la cavité de CDs induit d'importantes déformations structurales. L'utilisation de ces motifs pontant joignant les bords de la CD date des travaux de Tabushi *et al.* dans les années 1970, qui rapportent pour la première fois l'utilisation de ponts rigides de type diphenylméthane (**II-35**) et téréphthalate (**II-36**) pour le pontage de β -CDs (Figure II-4) afin d'augmenter l'hydrophobicité de leur cavité et ainsi l'inclusion de petits invités organiques^[92]. Depuis, de nombreux exemples de CDs pontées ont été rapportés et passés en revue^[73,93,94]. Nous présenterons ici quelques exemples où une stratégie par pontage a permis une poly-fonctionnalisation régiosélective de la couronne primaire.

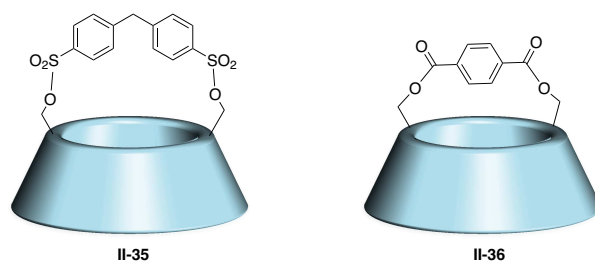


Figure II-4. Structure des premières β -CDs pontées par un ligand rigide.

Dans la stratégie de pontage, la régiosélectivité repose sur la rigidité du ligand pontant dont la longueur concorde avec la distance séparant les hydroxyles de deux unités différentes. Ainsi, on s'attend à ce qu'un ligand court joigne les hydroxyles d'unités proches (schémas de fonctionnalisation « AB » ou « AC » par exemple), et qu'un ligand plus long joigne les hydroxyles d'unités éloignées (« AD » ou « AE » par exemple). Enfin, il est attendu qu'un ligand trop long ne puisse pas ponter la CD de façon intramoléculaire et conduise plutôt à des dimères, voire des polymères (Figure II-5).

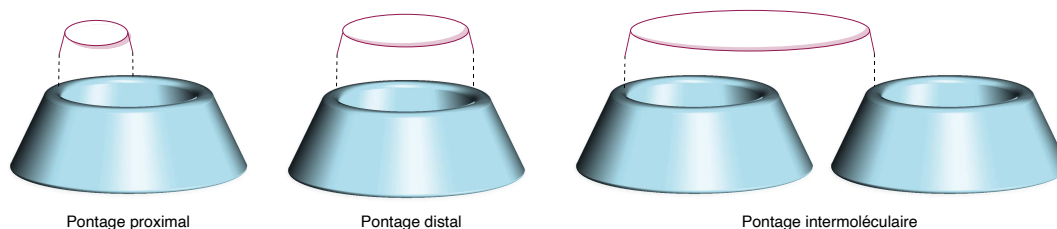


Figure II-5. Influence de la taille d'un ligand rigide sur la régiosélectivité du pontage. Un ligand court favorisera un pontage proximal, et un ligand plus long favorisera un pontage distal.

Cette approche a été validée sur la β -CD par Tabushi *et al.*, dont le pontage par des dérivés aromatiques rigides permet l'accès à plusieurs schémas de substitution (Figure II-6). En présence du dérivé *meta* du chlorure de disulfonylbenzène, le pontage des positions « AB » de II-37 est favorisé par la faible distance entre les groupements sulfonyles^[95]. Ce schéma est également accessible en présence du ligand pontant II-38^[96]. En augmentant cette distance, par exemple en présence de chlorure de 3,3'-disulphonyl-benzophénone, il est cette fois possible d'accéder au schéma « AC » II-39^[97]. Enfin, un écartement encore plus grand permet l'accès au schéma « AD », en présence de chlorure de *trans*-stilbène disulfonyle II-40 par exemple^[98].

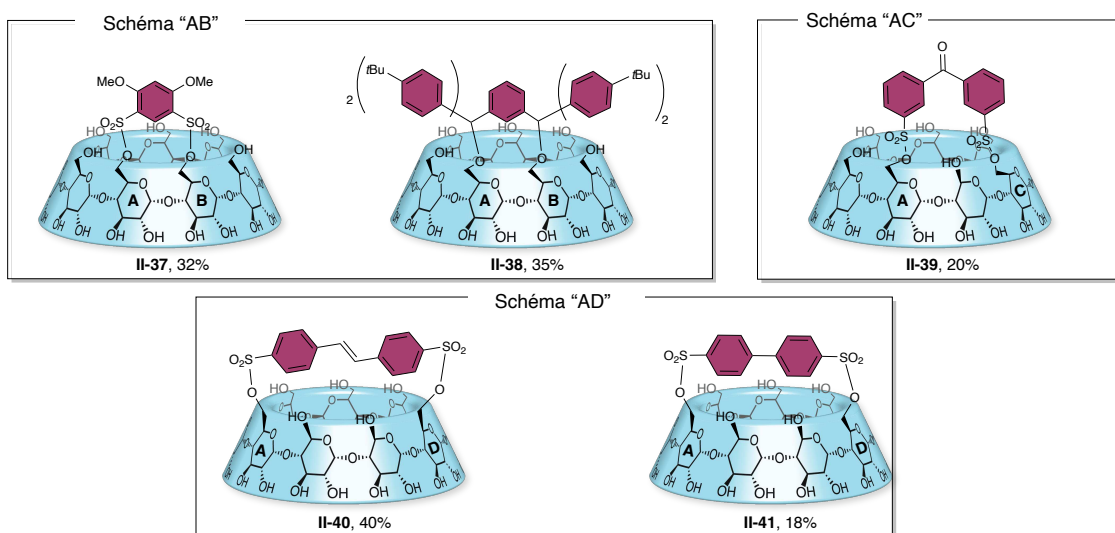


Figure II-6. Accès aux schémas de pontage de la β -CD « AB », « AC », et « AD » selon la longueur du groupement pontant.

Les rendements d'obtention de ces composés restent modérés (de 20 à 40% au maximum) et les composés sont obtenus sous forme de mélanges, mais les ponts bis-sulfonylés présentent l'avantage de pouvoir être substitués en présence d'un nucléophile, conduisant à l'ouverture du pont. Le groupe de Fujita a ainsi montré que l'ouverture par l'imidazole d'un pont mésitylène bis-sulfonylé, installé avec 19% de rendement sur la β -CD, se fait de manière régiosélective^[99] (Schéma II-11). En effet, grâce au dérivé mésitylène, la présence du groupement méthyl positionné au milieu du pont crée un encombrement stérique plus important autour du carbone C6 de la position B. L'attaque de l'imidazole est donc favorisée sur la position A et le dérivé **II-43** tridifférencié est obtenu avec un rendement de 42%, contre 4% pour le régioisomère résultant de l'attaque sur la position B.

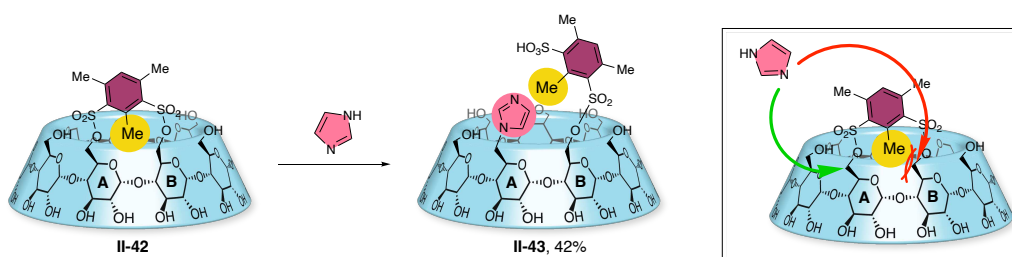


Schéma II-11. Ouverture régiosélective du pont mésitylène en présence d'imidazole.

La poly-fonctionnalisation peut également être réalisée par l'utilisation d'un pont asymétrique. Dans le cas où les groupements d'ancrage du pont sont différents, la CD est tridifférenciée. En raison de la chiralité intrinsèque de la CD et de la directionnalité des unités glucose, l'orientation du groupement pontant devient importante car deux isomères peuvent être formés (Schéma II-12). C'est par exemple le cas du pontage séquentiel de la β - et de la γ -CD par la L-cystéine dansylée décrit par Fujita *et al.*^[100,101]. En soumettant la CD **II-44** mono-fonctionnalisée à des conditions d'estérification, le groupement carboxylique de la cystéine forme de manière sélective un lien ester avec l'hydroxyle de l'unité G adjacente en sens

horaire (et non avec l'unité B, adjacente en sens anti-horaire). Le même phénomène est observé en présence de D-cystéine, ce qui prouve que cette sélectivité est bien due au squelette de la CD et non à la chiralité de la cystéine.

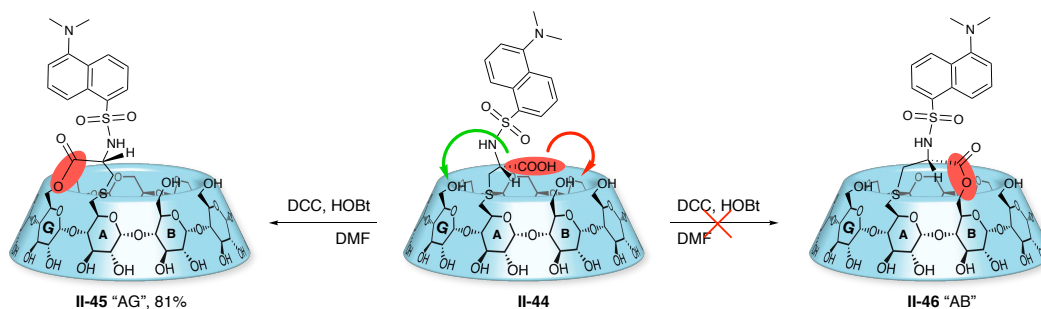


Schéma II-12. Pontage asymétrique régiosélectif « AG » par la L-cystéine dansylée.

Dans cette partie, nous pouvons également évoquer les exemples de double pontage conduisant à des CDs tétra-fonctionnalisés. Cette approche, appliquée aux β -CDs, conduit sélectivement à la CD di-pontée « ABDE » II-47 par le groupement encombré bis-trityl^[102]. Si l'usage de ce motif, trop volumineux, ne permet d'accéder à des α -CDs di-pontées, l'emploi de plus petits sulfures ou phosphores conduit aux α -CDs doublement pontées « ABDE » II-48 et II-49^[103,104] (Figure II-7).

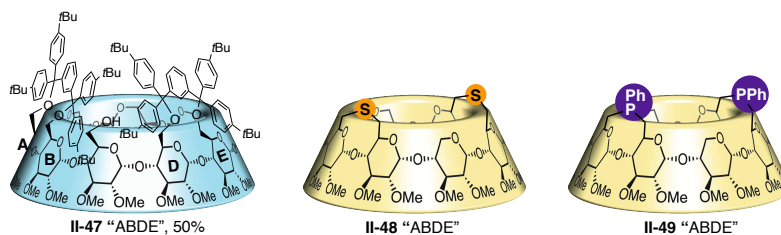


Figure II-7. Double pontage appliqué à la tétra-fonctionnalisation d' α et β -CDs.

Enfin, notre équipe a montré que la présence d'un groupement pontant permettait l'obtention sélective de CDs poly-fonctionnalisés en orientant la déprotection régiosélective de groupements benzyles (voir *infra*).

L'emploi de motifs pontants s'est donc montré efficace pour induire une fonctionnalisation régiosélective de la couronne primaire de CDs. Cependant, cette régiosélectivité est souvent partielle et donne lieu à des mélanges, pas toujours séparables. Par ailleurs, le diamètre étroit de la cavité de l' α -CD ne se prête que peu à cette stratégie et les exemples sur cette CD restent plus rares.

3) Méthodologie de débenzylation par le DIBAL-H

Dans notre équipe, une méthode hautement régiosélective a été décrite pour la première fois au début des années 2000^[105]. Cette méthode repose sur la déprotection sélective de CDs perbenzylées par l'utilisation d'un réactif encombré : l'hydrure de diisobutylaluminium (DIBAL-H). La réaction de l' α -CD II-50 en présence d'un large excès de DIBAL-H, à 50 °C, conduit

à la formation efficace du diol **II-51** « AD » (également dit « face-à-face ») comme unique régioisomère (Schéma II-13).

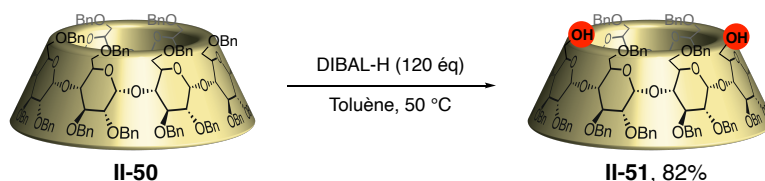


Schéma II-13. Débenzylation régiosélective des positions A et D par le DIBAL-H.

La même sélectivité a pu être observée avec la β -CD, tandis que cette réaction sur la plus large γ -CD produit un mélange de diol « AD/AE ». En conditions diluées, les auteurs ont pu isoler de façon majoritaire le produit de mono-débenzylation **II-52** (Schéma II-14).

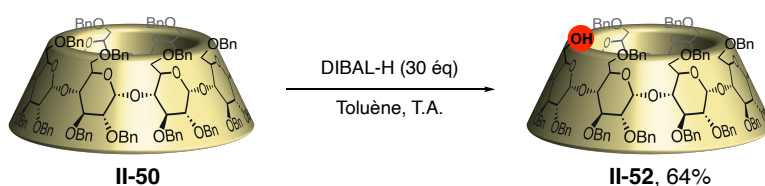


Schéma II-14. Mono-débenzylation de **II-50** par le DIBAL-H.

Une étude mécanistique a permis de rationaliser la régiosélectivité observée, s'expliquant par des contraintes stériques lors de la débenzylation^[106]. Les auteurs ont ainsi montré que la réaction procède par une première débenzylation, dont le mécanisme fait intervenir 2 molécules de DIBAL-H. La présence de l'oxygène endocyclique de l'unité glucose concernée est nécessaire pour la coordination d'une première molécule de DIBAL-H entre cette position et l'oxygène O-6 (Schéma II-15, A). Une seconde molécule de DIBAL-H vient alors jouer le rôle d'acide de Lewis pour activer le groupement 6-O-benzyle, favorisant le transfert d'hydrure (Schéma II-15, B).

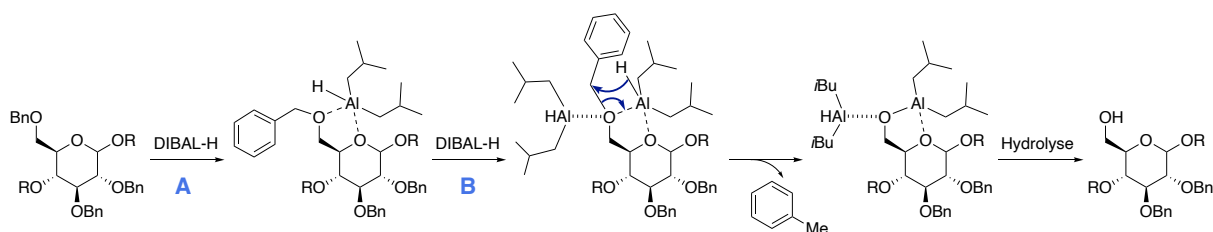


Schéma II-15. Mécanisme suggéré pour la déprotection de l'alcool primaire d'une unité glucose par le DIBAL-H.

La débenzylation indépendante d'une seconde position peut alors avoir lieu, dont l'orientation est dirigée par l'alcoolate d'aluminium résultant de la première déprotection. L'encombrement stérique généré par les groupements isobutyles restreint la réactivité des positions adjacentes et force l'approche des molécules de DIBAL-H sur la position diamétralement opposée sur le macrocycle, *i.e.* la position D (Schéma II-16). Après hydrolyse acide de l'alcoolate d'aluminium, l'alcool correspondant est obtenu.

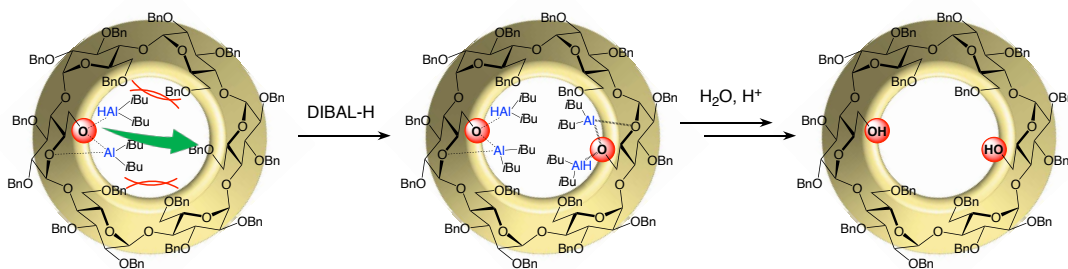


Schéma II-16. Mécanisme d'orientation d'une seconde débenzylation sur la couronne primaire.

Des études successives ont permis de mettre en évidence de nouvelles règles d'orientation lorsque la débenzylation est effectuée en présence d'autres groupements fonctionnels. Nous pouvons alors distinguer :

- **Les hétéroatomes**, conduisant à la formation d'un **diol « face-à-face »**, comme nous venons de le montrer pour les alcools auxquels se coordonnent les molécules de DIBAL-H.

D'autres études de notre équipe ont montré qu'une sélectivité similaire était obtenue en présence d'un dérivé azoture^[107] (**Schéma II-17**). En effet, la réaction du DIBAL-H sur le composé **II-53** conduit dans un premier temps à la réduction de l'azoture en amine. Les molécules de DIBAL-H restent alors également liées à l'atome d'azote. Une fois de plus, par encombrement stérique, l'approche de nouvelles molécules de DIBAL-H se fera sur la position la moins encombrée. C'est donc la position diamétralement opposée qui sera débenzylée, conduisant à la CD-6^A-amino-6^D-alcool **II-54**. Il est cependant à noter que cette sélectivité n'a pas pu être observée directement en présence d'un dérivé amino-CD, qui conduit à un mélange complexe de régioisomères. Cette absence de sélectivité est attribuée par les auteurs à la réaction compétitive de protonolyse de l'amine.

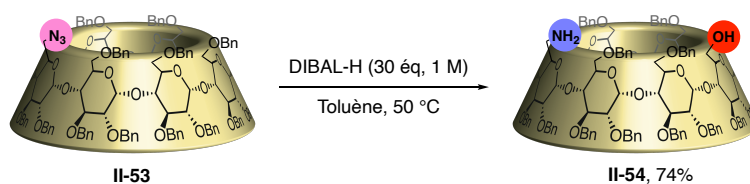


Schéma II-17. Réduction et déprotection régiosélective de l'azido-CD **II-53** par le DIBAL-H.

- **Les « décompresseurs stériques »**, conduisant à une débenzylation sur la position **adjacente en sens horaire** à la position portant le groupement décompressant.

Cette sélectivité particulière a d'abord été observée sur la di-déoxy-CD **II-54**, sur laquelle l'action du DIBAL-H conduit exclusivement à la déprotection des positions C et F^[108] (**Schéma II-18**).

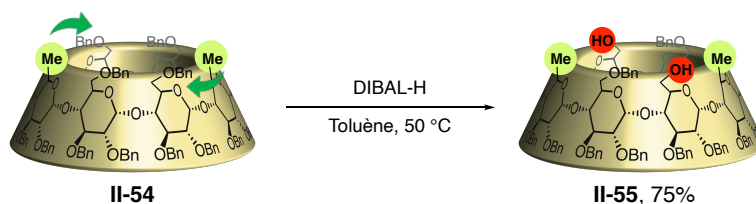


Schéma II-18. Orientation régiosélective en sens horaire de la débenzylation de II-54.

Cette sélectivité s'explique d'une part par le mécanisme de la débenzylation au DIBAL-H décrit plus haut et d'autre part à la directionnalité de l'orientation des unités glucopyranose dans la CD. Le mécanisme implique la coordination des aluminiums à l'oxygène O-6 et à l'oxygène endocyclique de la position considérée, qui doivent donc être accessibles. Par l'orientation des groupements benzyles, la gêne qu'ils imposent se ressentira au niveau de l'oxygène endocyclique de la position adjacente en sens horaire. Ainsi, la présence d'un groupement significativement plus petit qu'un groupement benzyle aura au contraire pour effet de libérer de l'espace autour de cet oxygène endocyclique voisin. (Schéma II-19)

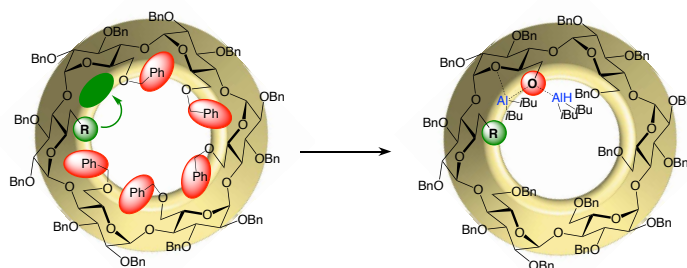


Schéma II-19. La décompression stérique oriente la déprotection sur la position adjacente en sens horaire.

Cela favorisera l'approche des réactifs aluminiums sur cette position et donc une débenzylation en sens horaire par décompression stérique. Par la suite, cette sélectivité a été retrouvée en présence d'autres groupements peu encombrés, tels que des groupements vinyliques pouvant être reconvertis en alcools^[109].

- **Les motifs pontants**, qui orientent également la débenzylation sur les **positions adjacentes en sens horaire** à celles portant le pont.

Cette sélectivité résulte une fois de plus de la décompression stérique des positions adjacentes au pont^[106,109]. Le pontage intramoléculaire provoque un changement conformationnel en faisant s'incliner vers l'intérieur de la cavité les oxygènes O-6 des unités d'ancrage du pont. Pareillement, cela libère de l'espace autour de l'oxygène endocyclique des positions C et F favorisant l'approche du DIBAL-H pour former le diol **II-57** exclusivement. La nature du pont (allylique ou aliphatique) n'a pas d'influence sur le cours de la réaction (Schéma II-20).

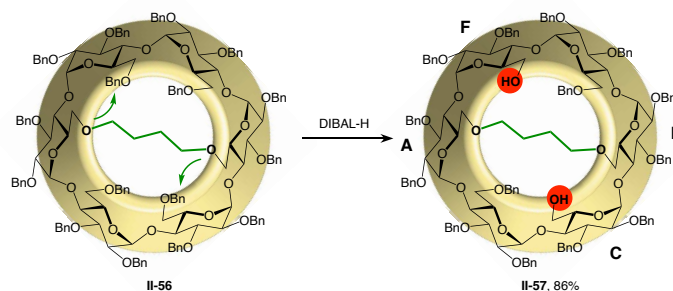


Schéma II-20. Débenzylation régiosélective de **II-56** orientée en sens horaire par le pont aliphatique.

- **Combinaison des stratégies d'orientation**

Grâce à ces règles d'orientation, de nouveaux schémas de substitution de la couronne primaire ont été rendus accessibles. À partir de la CD 6^A-OH-6^D-désoxy **II-58** ou de la 6^A-N₃-6^D-désoxy **II-62**, il est possible d'étudier la combinaison de l'orientation « face-à-face » par un hétéroatome, et de l'orientation adjacente en sens horaire par décompression stérique (**Schéma II-21**). De façon surprenante, l'action du DIBAL-H sur ces dérivés conduit de manière sélective à une double débenzylation sur les unités C et E, avec une nouvelle orientation en sens anti-horaire jusqu'alors non observée. Cette sélectivité, également observée en présence du motif décompressant vinylique (composés **II-59** et **II-63**), permet l'accès à un triol « pseudo-ACE » **II-60**.

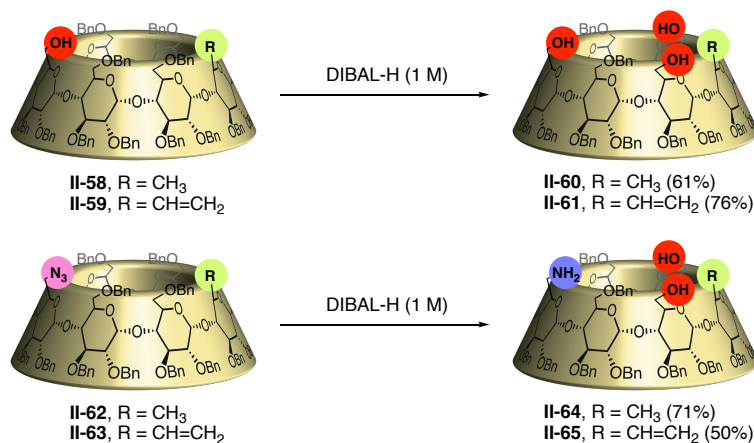


Schéma II-21. La combinaison des règles d'orientation conduit à de nouvelles régiosélectivités.

L'hexa-^[110] ou hepta-différentiation^[111] de l' α -CD et de la β -CD respectivement, *i.e.* l'introduction d'une fonction différente sur chaque position de la couronne primaire a également été réalisée par cette méthodologie (**Schéma II-22**). Cela est possible par une séquence itérative de 5 débenzylation orientées alternativement « en face » (par un hétéroatome) et « à côté » par décompression stérique. Dans le cas de la β -CD, une séquence itérative faisant intervenir une fonction thioester comme groupement orientant a été nécessaire.

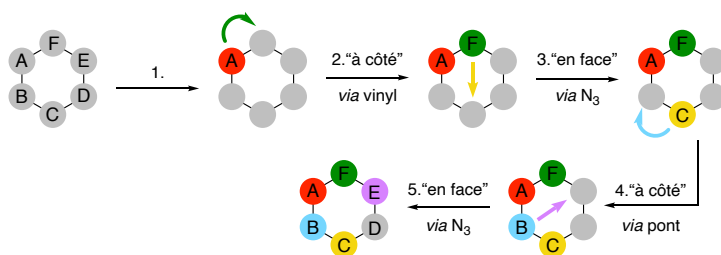


Schéma II-22. Débenzylations séquentielles permettant l'hexa-différenciation de l'α-CD.

Enfin, en exploitant la haute régiosélectivité de la réaction de déprotection au DIBAL-H, notre équipe est parvenue à accéder à deux motifs triols image-miroir sur la couronne primaire de l'α-CD^[112]. Il apparaît en effet qu'en combinant les différentes stratégies d'orientation, l'accès aux triols **C6** et **C14** est possible *via* deux voies de synthèses différant par l'ordre des déprotections. (Schéma II-23)

La première voie, dite « **voie A** », consiste en une mono-débenzylation favorisée dans les conditions plus diluées. La conversion du monol résultant en groupement décompresseur stérique permettra de contrôler la régiosélectivité d'une seconde débenzylation au DIBAL-H. En utilisant des conditions réactionnelles favorisant la double déprotection, nous bénéficions d'une double sélectivité par le décompresseur stérique orientant sur sa position adjacente en sens horaire, et par l'encombrement stérique de l'alcoolate d'aluminium conduisant au diol « face à face ». Dans ces conditions, le triol **C6** « **ABD** » sera sélectivement formé.

La seconde voie de synthèse, dite « **voie B** », débute au contraire par une double débenzylation, le diol **II-51** résultant de la sélectivité « face à face ». Une fois encore, la conversion des groupements hydroxyles en décompresseurs stériques permettra d'orienter la seconde débenzylation. On obtiendra alors sélectivement le triol **C14** « **ABE** » dans les conditions favorisant la mono-déprotection.

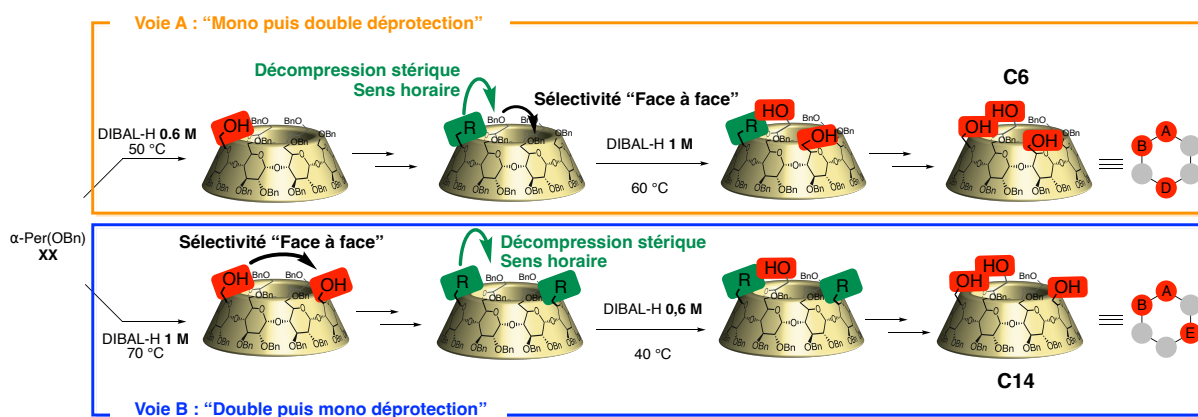


Schéma II-23. Accès aux triols images-miroir **C6** « **ABD** » et **C14** « **ABE** ».

II. Synthèse de cyclodextrines asymétriquement pontées

Les différentes stratégies mises en œuvre pour la modification de CD ont permis l'accès à plusieurs schémas de fonctionnalisation de la couronne primaire. La méthodologie du DIBAL-H a par ailleurs déjà permis l'accès aux motifs de tri-fonctionnalisation « **ABD** » et « **ABE** » cibles de ce projet. Elle sera donc exploitée pour la synthèse des Tren-CDs asymétriquement pontées d'intérêt. Cette seconde partie sera consacrée à la synthèse des CD tripontées « **ABD** » et « **ABE** » en série perbenzylée soluble en solvants organiques, qui ont déjà fait l'objet d'études préliminaires au sein de notre laboratoire^[68]. Nous nous pencherons ensuite sur la synthèse de dérivés perméthylés hydrosolubles (Schéma II-24).

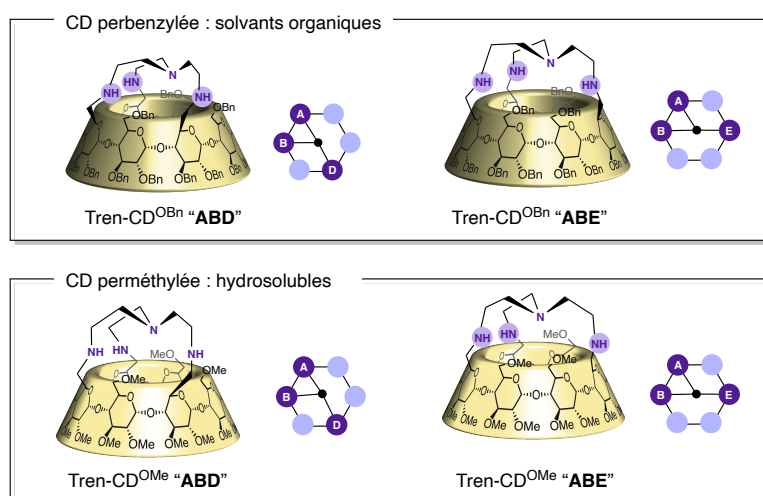


Schéma II-24. Tren-CD benzylées et méthylées cibles de cette partie.

A. Synthèse des (Tren-CDs) en série perbenzylée

Afin d'accéder aux CD asymétriquement pontées cibles de ce projet, les motifs d'intérêt « **ABD** » et « **ABE** » pourront être obtenus selon les voies de synthèse A et B présentées plus haut, par l'usage de groupement vinyles comme décompresseurs stériques. Les triols correspondants seront obtenus après dihydroxylation de l'alcène, clivage oxydant, et réduction. Le pontage pourra alors être effectué par amination réductrice en présence de tris(aminoéthyl)amine.

Une première étape de perbenzylation de l' α -CD native commerciale, commune aux deux voies de synthèse, est d'abord nécessaire. Tous les hydroxyles libres sont alors protégés dans des conditions classiques en présence de NaH et de BnCl (Schéma II-25) et la CD perbenzylée **C1** est obtenue avec un rendement de 82%.

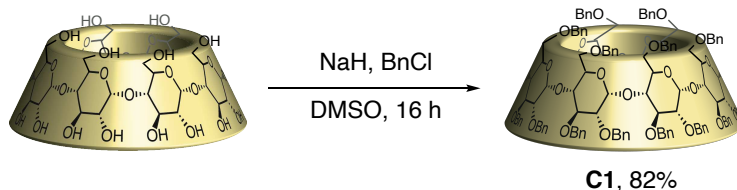


Schéma II-25. Perbenzylation de l'α-CD.

1) Voie A : accès au tren « ABD »

Une première étape de mono-débenzylation de la couronne primaire par le DIBAL-H est d'abord nécessaire. Dans des conditions diluées (0.6 M en DIBAL-H) et à température modérée (50 °C), la mono-déprotection est favorisée (*Schéma II-26*). Ces conditions n'évitent cependant pas totalement la formation du diol **C8** (II-51) comme sous-produit de la réaction, dont la séparation est fastidieuse. La réaction est donc stoppée avant conversion totale de **C1** afin d'éviter de pousser la réaction vers une seconde débenzylation. Le monol **C2** est alors obtenu avec un rendement de 57%, et le substrat **C1** restitué à 33%.

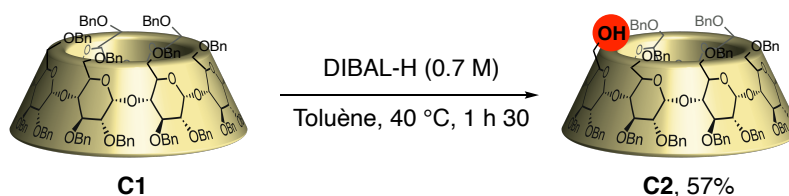


Schéma II-26. Mono-déprotection de la couronne primaire.

Afin de bénéficier d'une sélectivité par décompression stérique lors d'une seconde débenzylation, le monol **C2** est converti en groupement vinylique par une séquence d'oxydation-oléfination (*Schéma II-27*). Pour cela, l'oxydation de l'alcool est d'abord réalisée en présence de periodinane de Dess Martin (DMP) afin de conduire à la formation de l'aldéhyde **C3**. Ce dernier est alors directement engagé dans une réaction de Wittig. L'ylure de phosphonium est préformé en présence de bromure de méthyltriphenylphosphonium (MePPh₃Br) et de *tert*-butylate de potassium (*t*BuOK), avant l'ajout de l'aldéhyde **C3**. La CD-vinylique **C4** est alors obtenue avec un rendement de 93% sur les deux étapes d'oxydation et d'oléfination.

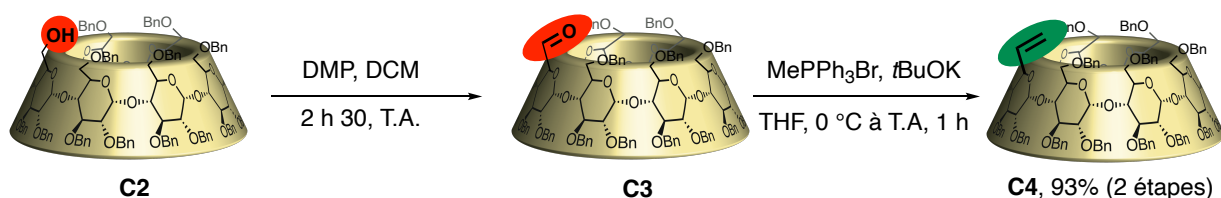


Schéma II-27. Séquence d'oxydation-oléfination du monol C2.

Une seconde étape de débenzylation par le DIBAL-H est effectuée sur la CD **C4** pourvue du groupement orientant adéquat. À plus haute température (environ 70 °C), et en milieu plus concentré (1 M de DIBAL-H), la formation du produit de double débenzylation est favorisée (*Schéma II-28*). Après purification des inévitables traces de monol et de produits de

surdébenzylation, un unique isomère de la CD-diols **C5** est isolé avec un rendement maximal de 63%.

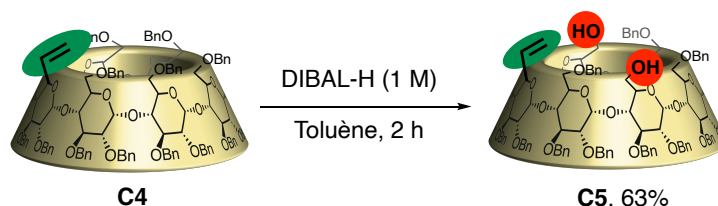


Schéma II-28. Double déprotection de la couronne primaire, orientée par le motif vinylique.

Afin de restituer l'alcool sur la position vinylique, la méthode précédemment employée au laboratoire consiste en l'ozonolyse classique de l'alcène. Cependant, elle a depuis lors montré un manque de reproductibilité, et conduit à l'obtention de mélanges complexes probablement en raison d'une oxydation partielle des éthers de benzyle dans ces conditions. Cette méthode n'a donc pas été employée lors de ces travaux de thèse. Une séquence de Johnson-Lemieux consistant en la dihydroxylation de l'alcène suivie d'un clivage oxydant a été privilégiée (Schéma II-29). La dihydroxylation de l'alcène est d'abord effectuée en présence d'une quantité catalytique d' OsO_4 et de *N*-méthyl-morpholine *N*-oxyde (NMO) comme oxydant stœchiométrique. L'intermédiaire obtenu est alors mis en réaction en présence de NaIO_4 pour effectuer le clivage oxydant du diol vicinal. Enfin, l'aldéhyde résultant est réduit par l'action de NaBH_4 , et le triol « **ABD** » **C6** d'intérêt est obtenu avec un rendement de 86% sur 3 étapes.

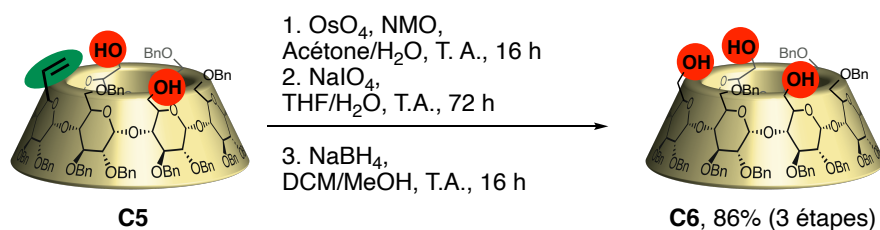


Schéma II-29. Oxydation de Johnson-Lemieux de l'alcène et réduction en alcool.

Le tren « **ABD** » correspondant est obtenu par amination réductrice. Pour cela, l'oxydation du triol est préalablement réalisée en présence de DMP pour conduire à la formation d'un trialdéhyde non-isolé. Ce dérivé est alors directement engagé dans une triple amination réductrice en présence de tris(aminoéthyl)amine (tren) et de $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ comme agent réducteur (Schéma II-30). Une fois la première imine formée entre la CD-aldéhyde et le tren, la mise en proximité des fonctions réactives favorise une réaction intramoléculaire. De plus la formation de l'imine, réversible, permet l'équilibration du système vers le tripontage intramoléculaire, favorable entropiquement. Le tren d'intérêt « **ABD** » est finalement obtenu avec un rendement de 44% sur ces 2 étapes, et un rendement global de 13% à partir de la CD-perbenzylée **C1**.

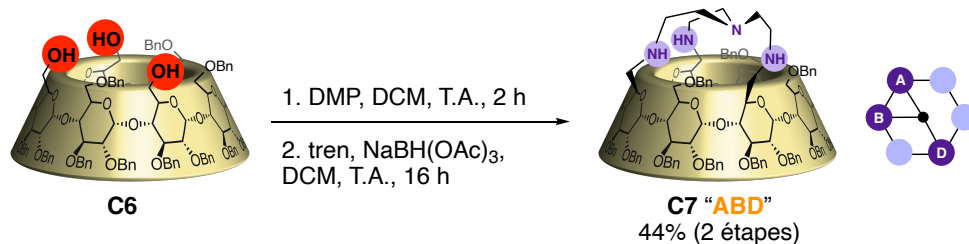


Schéma II-30. Introduction du pont tren par amination réductrice.

2) Voie B : accès au tren « ABE »

La première étape de la voie d'accès au second régioisomère consiste en une première étape de double débenzylation de la couronne primaire de la CD **C1**. Dans des conditions plus concentrées en DIBAL-H (1 M) et à plus haute température (70 °C), la débenzylation est poussée au-delà du monol et favorise la formation de la CD-diol **C8** (Schéma II-31). La concentration poussée du milieu réactionnel sous flux de N₂ et un temps de réaction trop long conduiraient cependant à des produits du sur-débenzylation (triols, tétrols), ce qui peut grever le rendement de cette étape. C'est pourquoi la réaction est monitorée de près par CCM, et stoppée lorsque la conversion totale du monol est atteinte. La CD-diol « face à face » **C8** est alors obtenue sélectivement avec un rendement de 61%.

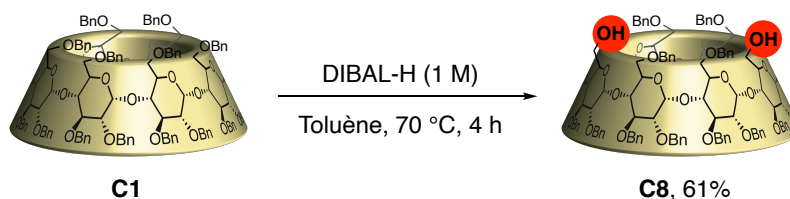


Schéma II-31. Double déprotection régiosélective de la couronne primaire.

Les étapes suivantes permettant la conversion de l'hydroxyle déprotégé en groupement vinyle orientant sont identiques à la voie de synthèse A. Seul le nombre d'équivalents est adapté à la présence de deux fonctions alcools sur le dérivé **C8**. La séquence d'oxydation-oléfination est alors réalisée (Schéma II-32). En présence de DMP, la CD-diol **C8** est oxydée en aldéhyde pour conduire au dérivé **C9**. Comme précédemment, ce dérivé est engagé dans une double réaction de Wittig en présence de MePPh₃Br et de tBuOK. Le dérivé **C10** est ainsi obtenu avec un rendement de 79% sur ces deux étapes.

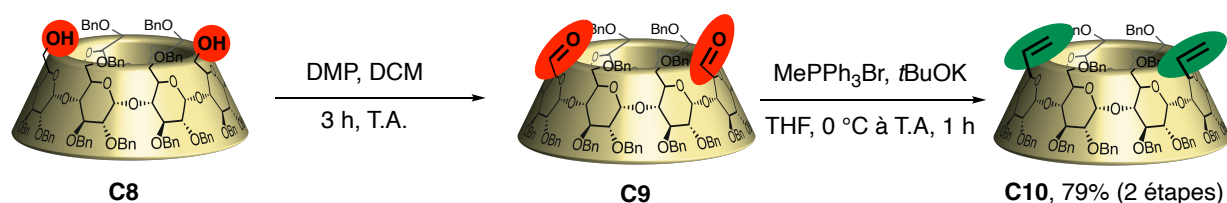
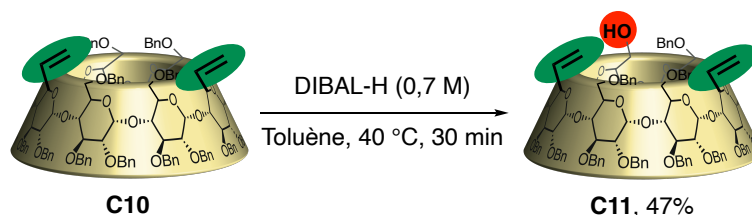


Schéma II-32. Séquence d'oxydation-oléfination du diol C8.

Une seconde débenzylation est alors effectuée dans les conditions plus douces favorisant une mono-déprotection. À 50 °C et à une concentration de DIBAL-H de 0.6 M, la CD **C10** est

partiellement convertie en monol **C11**, obtenu avec un rendement de 47% après purification ([Schéma II-33](#)). Malgré un contrôle minutieux de la progression de la réaction, la formation de diol non désiré ne peut pas toujours être évitée, ce qui affecte le rendement de cette étape.



*Schéma II-33. Mono-déprotection de **C10**.*

Similairement à la voie A, les alcools sont restaurés sur les positions 6 des unités B et E par une séquence de Johnson-Lemieux. La double dihydroxylation des positions vinyliques est donc effectuée en présence d' OsO_4 et de NMO. Le clivage oxydant des diols vicinaux est alors également conduit en présence de NaIO_4 . Cependant, dans le cas de ce double clivage, nous observons que la réaction cesse de progresser après le clivage de la première position. La formation du produit d'intérêt **C12** est observée parallèlement à celle du produit de mono-clivage **C13**, aussi bien en CCM qu'en spectrométrie de masse ([Schéma II-34](#)). L'ajout d'équivalents supplémentaires de NaIO_4 , un temps de réaction long (1 semaine), ainsi qu'un léger chauffage du milieu réactionnel (50 °C) n'ont pas permis de pousser la conversion vers le double clivage.

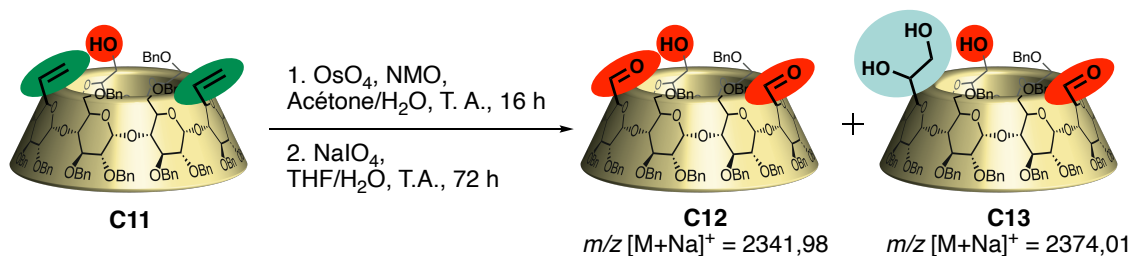
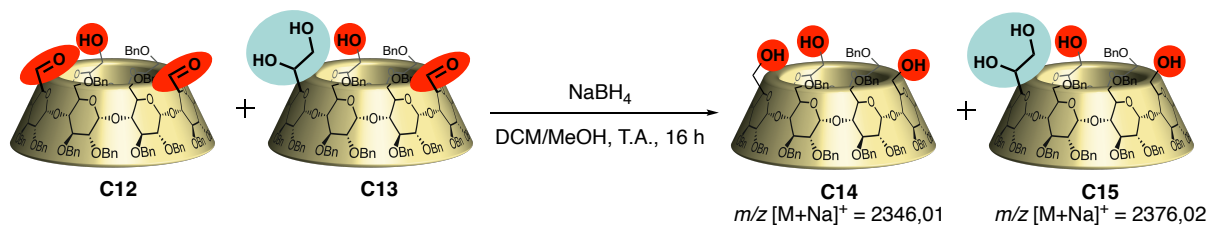


Schéma II-34. Mélange issu du clivage partiel des positions vinyliques.

Nous avons alors choisi de stopper la réaction à ce stade et d'effectuer l'étape de réduction au NaBH_4 sur ce mélange. Après réduction, le triol d'intérêt **C14** est bien observé en mélange avec le dérivé **C15** par spectrométrie de masse ([Schéma II-35](#)).



*Schéma II-35. La réduction des aldéhydes conduit au dérivé d'intérêt **C14** et au dérivé **C15**, observés en spectrométrie de masse.*

L'action du NaIO_4 sur ce mélange permet alors bien le clivage du diol vicinal restant et la conversion du sous-produit **C15** vers le dérivé d'intérêt (**Schéma II-36**). Cela laisse penser qu'un blocage de l'action du NaIO_4 sur la seconde position s'opère en présence d'une fonction aldéhyde. Après réduction de l'aldéhyde en présence de NaBH_4 , le triol d'intérêt « **ABE** » **C14** seul est observé en CCM et spectrométrie de masse. Ce dérivé est finalement isolé avec un rendement de 73% sur 5 étapes.

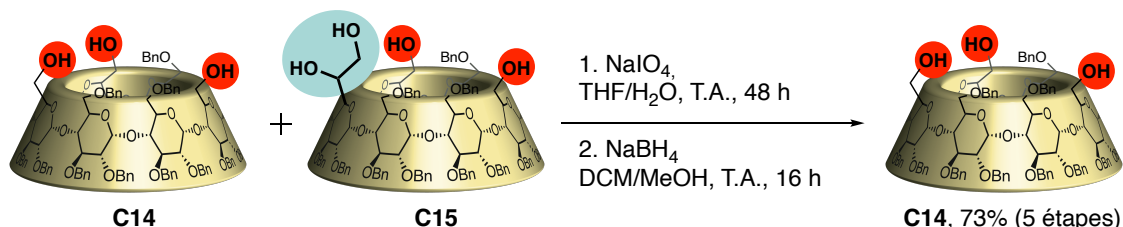


Schéma II-36. Clivage oxydation et réduction du dérivé **C15**.

Après l'oxydation de **C14** en présence de DMP, la triple amination réductrice est effectuée en présence de tren et de NaBH_4 pour conduire à la CD-tren « **ABE** » **C16** d'intérêt avec un rendement de 71% sur 2 étapes, et un rendement global de 12% à partir de la CD-perbenzylée **C1** (**Schéma II-37**).

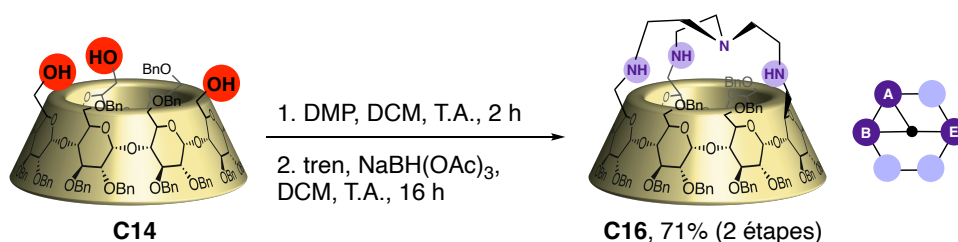


Schéma II-37. Introduction du pont tren par amination réductrice.

Les deux régioisomères cibles « **ABD** » et « **ABE** » de CDs pontées en 3 points par un motif tren ont donc pu être synthétisés sélectivement grâce à la régiosélectivité de la réaction de débenzylation par le DIBAL-H. Ils ont été obtenus avec des rendements globaux de 13 et 12% respectivement. L'emploi de deux voies de synthèses parallèles à partir du dérivé perbenzylé **C1** permet l'accès sélectif à ces deux motifs sans nécessiter de recourir à la séparation complexe d'un mélange d'isomères de position. Ces dérivés en série perbenzylée sont hautement solubles dans les solvants organiques, mais insolubles dans l'eau. De plus, les CDs natives cristallisent aisément, tandis que leur perbenzylation rend très difficile l'obtention de cristaux. Pour remédier à ces limitations, et envisager des applications en milieu aqueux, nous nous sommes tournés vers la synthèse d'analogues perméthylés.

B. Synthèse des (Tren-CDs) en série perméthylée

Afin d'obtenir les composés **C20** et **C22** en série méthylée, une débenzylation par hydrogénation catalytique suivie d'une méthylation directe des CD-tren **C16** et **C7** ne peut être envisagée, en raison de la méthylation également des amines secondaires du pont tren dans ces conditions. Nous envisageons alors une stratégie alternative à partir des dérivés CD-triols, qui s'appuie sur une méthode couramment employée dans notre équipe^[113]. Les tren-CDs **C20** et **C22** méthylés peuvent être obtenus à partir des triols méthylés **C19** et **C21**, eux-mêmes obtenus à partir des triols benzylés **C14** et **C6** par débenzylation et méthylation, en présence des groupements protecteurs adéquats (Schéma II-38).

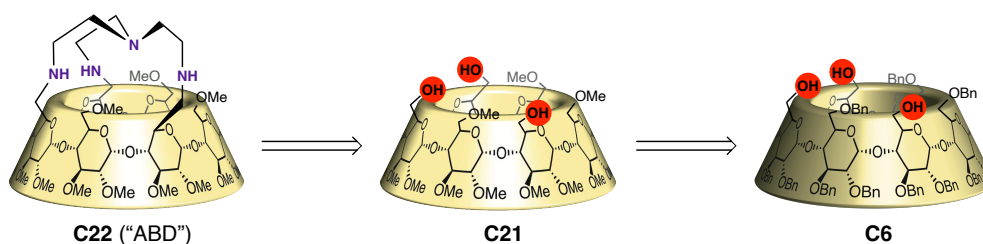


Schéma II-38. Rétrosynthèse permettant l'accès à la CD-tren méthylée **C22** (et **C20** de façon équivalente).

Nous prendrons ici pour exemple la procédure appliquée à la synthèse de la tren-CD « **ABE** », une procédure parfaitement identique étant employée pour l'isomère « **ABD** ».

La protection des hydroxyles libres est d'abord nécessaire. Dans une première étape, ces trois positions ont été protégées en présence de 3,4-dihydropyrane (DHP) et de PPTS (Schéma II-39).

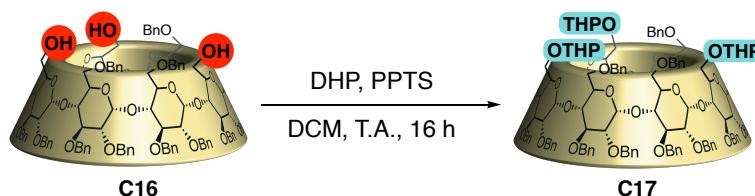


Schéma II-39. Protection des hydroxyles libres.

Les quinze groupements *O*-benzyles de l'intermédiaire **C17** peuvent alors être entièrement retirés par hydrogénation pallado-catalysée. Bien que les groupements THP soient en principe stables dans ces conditions réactionnelles, des traces résiduelles d'acide dans le Pd/C utilisé pour cette étape peuvent conduire à leur déprotection partielle. Cela peut être limité en remplaçant le Pd/C par du Pd(OH)₂, ou simplement en évitant un temps de réaction trop long. La CD déprotégée obtenue est alors directement engagée dans l'étape de méthylation, en présence de NaH et de MeI pour conduire au composé **C18** (Schéma II-40).

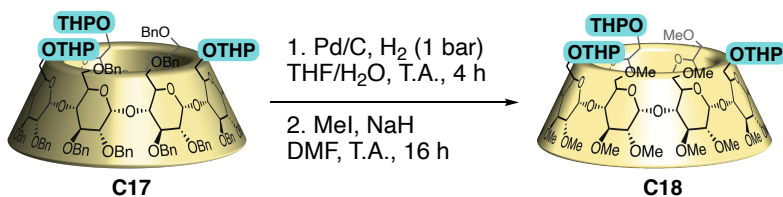


Schéma II-40. Séquence d'hydrogénation-méthylation du dérivé **C17**.

Enfin, une dernière étape de déprotection des hydroxyles est réalisée par hydrolyse acide des groupements THP en présence d'APTS. Cela conduit finalement à l'obtention de la CD-triol méthylée **C19** avec un rendement de 71% sur ces quatre étapes (**Schéma II-41**).

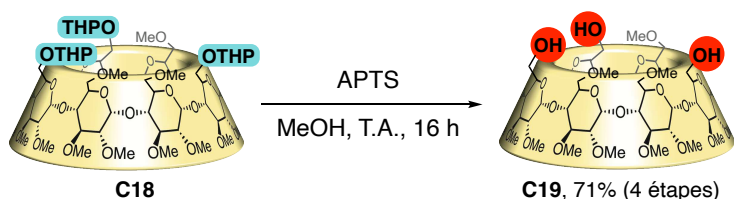


Schéma II-41. Déprotection des positions ABE.

La séquence d'oxydation/amination réductrice est une fois de plus employée pour accéder au dérivé triponté (**Schéma II-42**). Comme précédemment, après oxydation préalable au DMP, le dérivé trialdéhyde est mis à réagir en présence de tren et de NaBH(OAc)₃, pour donner la CD-tren « **ABE** » **C20** d'intérêt avec un rendement de 84% sur ces 2 étapes.

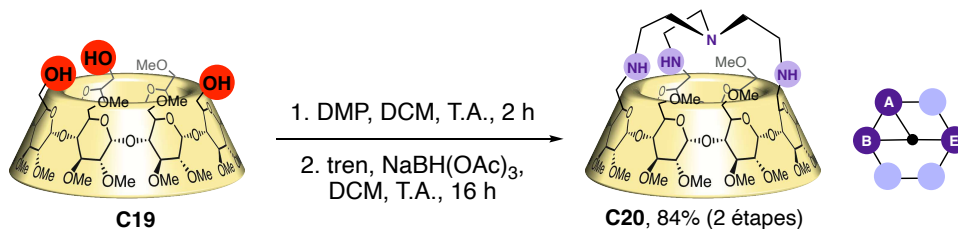


Schéma II-42. Introduction du pont tren sur le triol méthylé **C19**.

De façon analogue, la CD-tren « **ABD** » **C22** est obtenue à partir du triol benzylé **C6** avec un rendement de 37% sur ces 6 étapes (**Schéma II-43**).

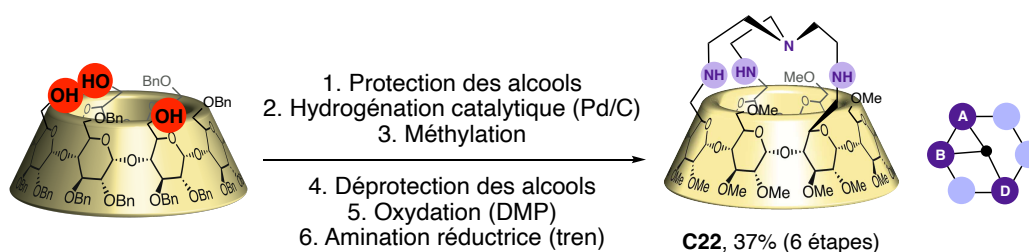


Schéma II-43. Synthèse de la Tren-CD « **ABD** » méthylée **C22**.

III. Synthèse de complexes de cuivre encapsulés

Les ligands **C7** et **C16** (benzylés), et **C20** et **C22** (méthylés) ayant été obtenus en quantité suffisante, nous nous sommes penchés sur l'étude des complexes métalliques encapsulés. Par sa géométrie de coordination préférentielle, le cuivre impose des contraintes structurales additionnelles pour permettre notamment la rigidification du pont tren. Par ses propriétés spectroscopiques, il pourra également servir de sonde pour cartographier l'environnement interne de la cavité. La seconde partie de ce chapitre sera donc consacrée à la synthèse d'une série de complexes de cuivre (II) encapsulés, et à leur caractérisation.

A. Complexes CD-cuivre

De nombreux exemples de complexes de cuivre (ou d'autres métaux) associés à la cavité d'un macrocycle telle qu'une CD existent dans la littérature^[114,115]. La stabilisation de complexes de Cu(I) encapsulés dans la cavité d'une CD permet d'ajuster ses propriétés à l'application souhaitée. Ainsi, comme exposé précédemment, les complexes (ICyD)MX rapportés par notre équipe ont été exploités pour leurs propriétés catalytiques^[63,116]. Récemment, D. Armspach *et al.* ont décrit les propriétés de luminescence accrues de complexes encapsulés stables de Cu(I) dans un environnement tétraédrique^[117] et trigonal^[118], synthétisés à partir de ligands CD-phosphines(Figure II-8).

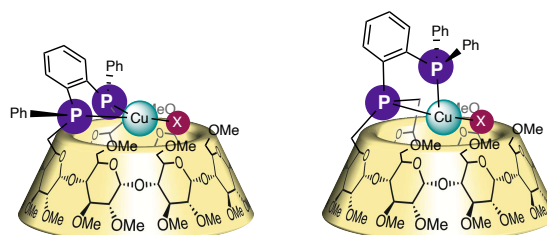


Figure II-8. Exemples de complexes de Cu(I) trigonaux luminescents.

En ce qui concerne le Cu(II), le complexe **II-66** a été formé à partir d'un dérivé CD-salen (Figure II-9), et étudié pour ces propriétés électrochimiques et catalytiques^[119]. Bien que ce complexe ne soit pas encapsulé, l'environnement fourni par la CD affecte les propriétés rédox du centre métallique.

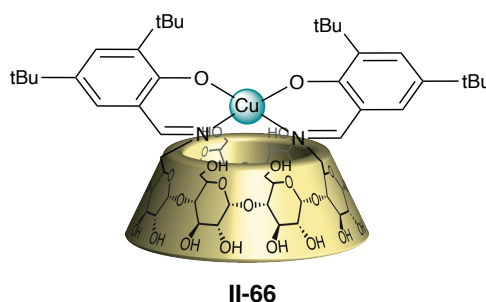


Figure II-9. Structure d'un complexe de [Cu^{II}(CD-salen)].

Dans notre étude, l'encapsulation de complexes de cuivre doit permettre de structurer la cavité et de sonder son asymétrie. Ces complexes de cuivre seront ensuite appliqués en reconnaissance chirale et en catalyse.

B. Synthèse de nouveaux complexes $[Cu^{II}(\text{Tren-CD})X]X$ encapsulés

Afin d'accéder aux complexes cuivriques d'intérêt, différentes sources de cuivre ont été envisagées. Cela permettra d'étudier l'influence de ligands apicaux de différentes tailles et différentes natures sur les propriétés du système.

1) Acétate de cuivre : optimisation des conditions réactionnelles

En première intention, l'usage d'acétate de cuivre a été considéré. La bonne affinité des dérivés carboxylates pour le cuivre et la petite taille de l'acétate doivent permettre de compléter la sphère de coordination du cuivre, à l'intérieur de la cavité de la CD. Les complexes **C23** et **C24** ont été synthétisés par métallation des ligands **C6** et **C16** en présence d'un équivalent d'acétate de cuivre monohydrate et d'un équivalent de NEt_3 dans le THF (Schéma II-44).

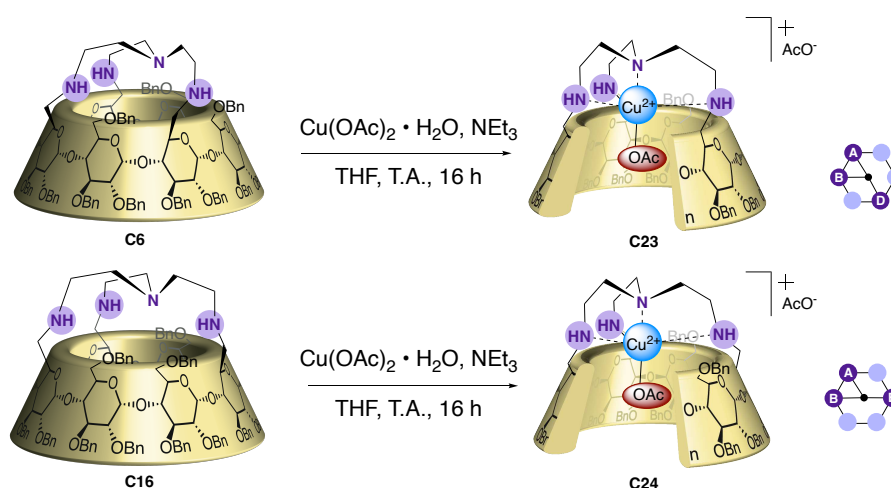


Schéma II-44. Métallation des ligands **C6** et **C16**.

Les composés **C23** et **C24** sont obtenus de façon quantitative, bien qu'il soit difficile d'attester de leur pureté à ce stade. En présence de Cu(II) paramagnétique, la RMN n'est pas une méthode envisageable pour attester de leur pureté. Par spectrométrie de masse ESI-TOF, un unique composé est observé à $m/z = 2538.98$ ($[\text{M}]^+$) et $m/z = 1280.96$ ($[\text{M}+\text{Na}]^{2+}$), ce qui confirme la formation d'une seule espèce de CD-cuivre ainsi que la conversion totale des ligands **C6** et **C16** (Figure II-10).

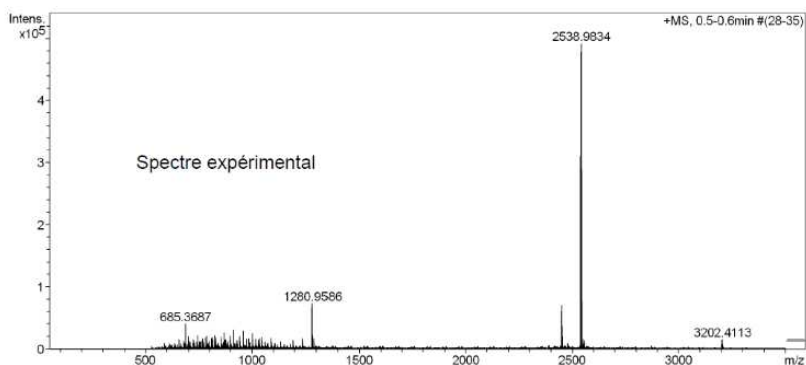


Figure II-10. Spectre de masse (ESI-TOF+) du dérivé **C23**. Haut : spectre expérimental. Le pic à $m/z \approx 2450$ correspond à une impureté résiduelle présente dans le ligand **C6**.

La spectrométrie de masse n'est cependant pas quantitative, et ne permet pas de conclure quant à la présence de traces résiduelles d'acétate de cuivre, ou de triéthylamine. Des tentatives de purification par chromatographie sur colonne de ces complexes se sont révélées infructueuses, ces composés chargés ne migrant pas sur silice dans les conditions testées.

La triéthylamine, utilisée pour s'assurer de l'état de protonation adéquat des amines pour la coordination du cuivre, s'est par ailleurs révélée facultative. Les complexes **C23** et **C24** ont ainsi été obtenus de façon quantitative en présence ou en absence de base. Ces dérivés ont finalement été utilisés dans la suite de nos études (voir chapitre III et IV) sans autre forme de purification. Seul le contrôle précis des quantités pesées doit permettre que les traces éventuelles d'acétate de cuivre résiduel soient négligeables.

2) Benzoate de cuivre et chlorure de cuivre

Afin de varier la nature du ligand supplémentaire, d'autres sources de cuivre ont été considérées. Nous nous attendons à ce qu'un ligand de type benzoate, plus volumineux, s'insère moins aisément dans la cavité de la CD et contraigne donc plus la géométrie de coordination du cuivre. Au contraire, un ligand plus petit tel qu'un chlorure, devrait conduire à une géométrie moins déformée. De plus, la labilité plus grande de ce dernier pourrait présenter des avantages.

Les conditions de synthèse optimisées pour les complexes d'acétate cuivrique ont été appliquées à la synthèse des complexes **C26** et **C28** à partir de benzoate de cuivre, et **C25** et **C27** à partir de chlorure de cuivre dihydraté. Le benzoate de cuivre trihydraté a été synthétisé à partir de sulfate de cuivre pentahydraté et de benzoate de sodium^[120]. Les analogues méthylés **C29** et **C31** (chloro), et **C30** et **C32** (benzoate) ont été obtenus dans les mêmes conditions (Schéma II-45).

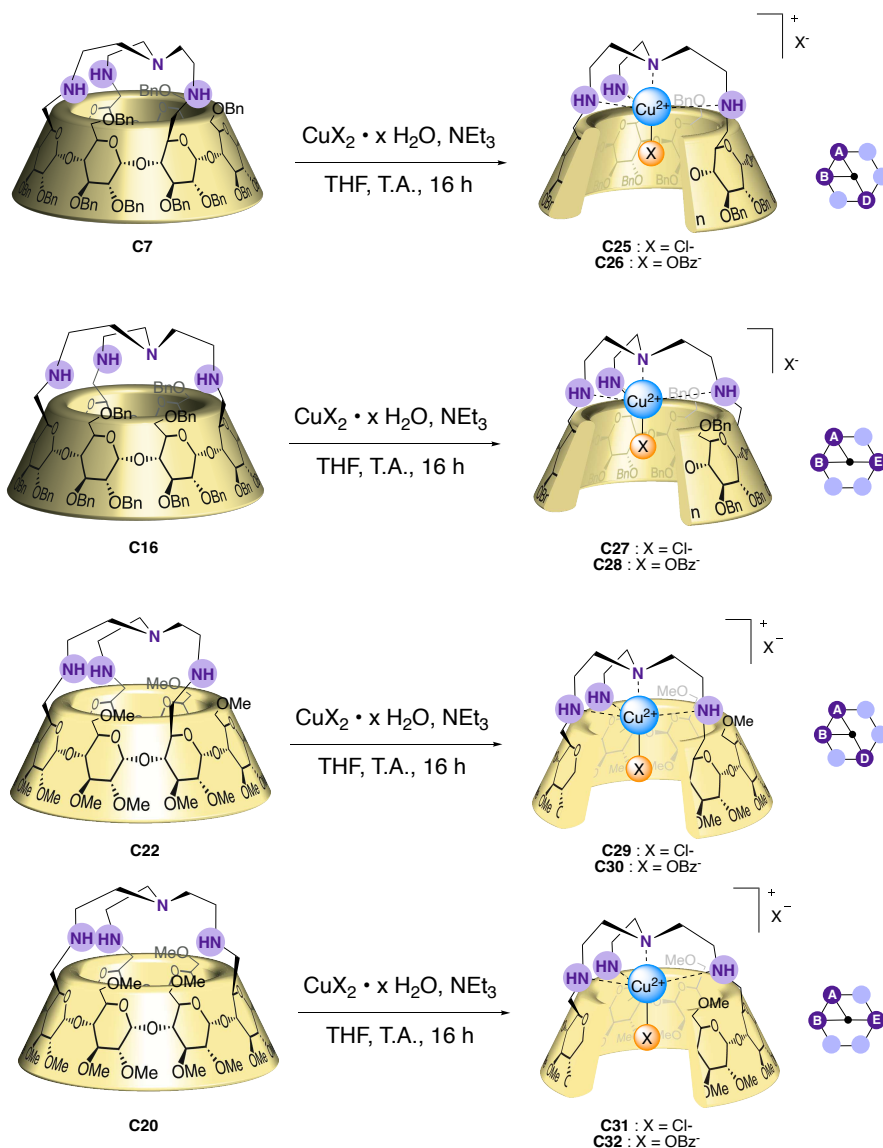


Schéma II-45. Synthèse de complexes de cuivre à partir des Tren-CDs benzylées et méthylées.

L'analyse par spectrométrie de masse ESI-TOF des complexes benzoates **C26** et **C28** montre le signal d'une unique espèce de CD à $m/z = 2601.17$ ($[M]^+$) et $m/z = 1312.09$ ($[M+Na]^{2+}$) (Figure II-11).

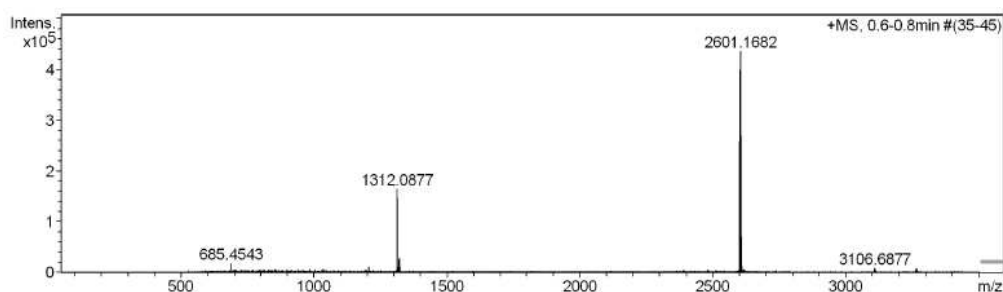


Figure II-11. Spectre de masse expérimental (ESI-TOF+) du dérivé **C26**.

Les spectres de masse des complexes chlorés, en revanche, sont en général plus bruités. Ils présentent plusieurs pics non-identifiés en plus du signal de l'ion moléculaire, comme par

exemple sur le spectre du dérivé méthylé **C32** (Figure II-12). Le signal à $m/z = 1372$ correspond bien à $[M]^+$, les autres signaux n'ont pas pu être assignés. Nous attribuons ce phénomène à la labilité supérieure de ce ligand, et à son échange probable avec d'autres anions présents dans les solvants utilisés pour la dilution du composé préalable à l'enregistrement des spectres de masse.

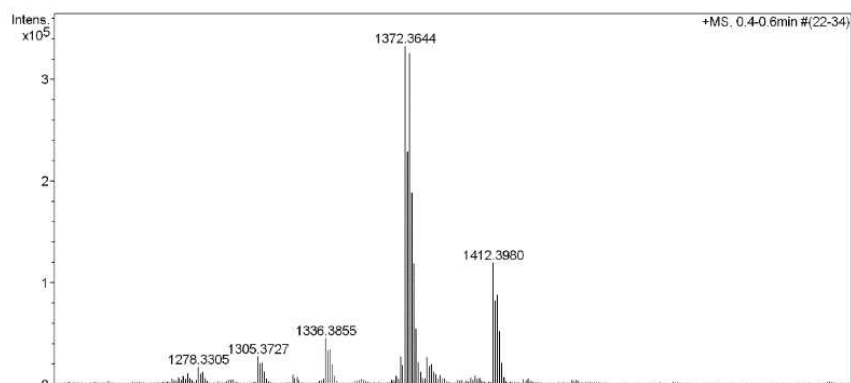


Figure II-12. Spectre de masse expérimental (ESI-TOF positif) du dérivé **C32**.

IV. Caractérisation des complexes

Afin d'obtenir des informations sur l'environnement du cuivre et la structure des complexes obtenus, différentes techniques analytiques ont été mises œuvre pour la caractérisation des dérivés méthylés.

A. Caractérisation par spectroscopie RPE

1) Principe général de la spectroscopie RPE

La spectroscopie de résonance paramagnétique électronique (RPE) est une technique spectroscopique permettant d'étudier l'interaction entre un champ magnétique et un moment magnétique électronique. Ainsi, elle permet l'étude d'espèces possédant des électrons non appariés. C'est donc une méthode de choix pour l'étude d'espèces radicalaires, ou pour l'étude de complexes de métaux de transition^[121].

Comme pour les spins nucléaires en spectroscopie RMN, un spin électronique S placé dans un champ magnétique B_0 connaît un effet Zeeman, c'est-à-dire la levée de dégénérescence de ses niveaux d'énergie en $2S+1$ états. En présence d'une onde électromagnétique ν perpendiculaire à B_0 , une transition peut se produire, donnant lieu à un signal de résonance (Figure II-13). La différence d'énergie entre ces niveaux peut s'écrire $\Delta E = h\nu = g\beta B_0$ où β est le magnéton de Bohr, h la constante de Planck et g le facteur de Landé correspondant au moment magnétique intrinsèque de l'électron.

En spectroscopie RPE, la valeur de cette onde ν est généralement fixée à une fréquence autour de 9 GHz appelée bande X, et c'est le champ magnétique B_0 qui varie. Lorsque la valeur du champ magnétique B_0 est telle que l'écart d'énergie entre les niveaux dégénérés correspond à la valeur $h\nu$ de l'onde électromagnétique, la transition se produit et une bande d'absorption est observée. Pour des raisons expérimentales, le spectre RPE est généralement présenté comme la dérivée première de l'absorption en fonction du champ magnétique. Ainsi, à valeur de ν fixée, le facteur g , sans dimension, peut se réécrire comme $g = \frac{h\nu}{\beta B}$.

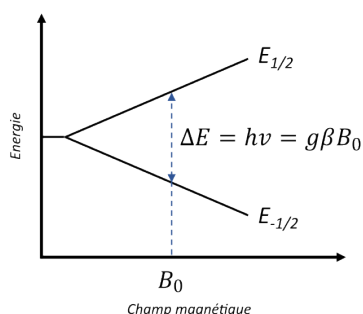


Figure II-13. Dégénérescence des niveaux d'énergie d'un spin électronique placé dans un champ B_0 .

Comme en RMN, des couplages entre spins peuvent donner lieu à l'éclatement des signaux en plusieurs bandes. Dans le cas de la RPE, il s'agit d'interactions dites hyperfines entre

le spin nucléaire et le spin électronique. La valeur de ce couplage notée A se mesure comme l'écart entre 2 raies en G, mais est souvent convertie en Hz pour avoir une valeur qui est une constante, selon la formule $A(\text{Hz}) = \frac{ag\beta}{h}$.

Notons enfin que dans un système isotrope, toutes les directions sont équivalentes et $g_x = g_y = g_z$. Dans un système axial, le facteur g se divise en $g_x = g_y = g_{\perp}$ et $g_z = g_{\parallel}$ selon le plan xy (perpendiculaire à l'axe z) et l'axe z respectivement. Dans un système rhombique, aucune direction n'est équivalente et $g_x \neq g_y \neq g_z$ ^[122].

Les valeurs de g et de A sont caractéristiques du système et apportent des informations sur la structure et l'environnement de l'espèce analysée, à l'instar du déplacement chimique et du couplage scalaire en RMN. Pour un Cu(II), il est ainsi possible de déterminer la géométrie autour du métal, et de discriminer par exemple entre des coordinations pyramide à base carrée (PBC) ou bipyramide trigonale (BPT)^[123].

2) Le cuivre en spectroscopie RPE

Contrairement au Cu(I) possédant une configuration $[\text{Ar}]3d^{10}$ et aucun électron non apparié, le Cu(II) de configuration électronique $[\text{Ar}]3d^9$ est paramagnétique. Ce degré d'oxydation du cuivre se prête donc à son étude en spectroscopie RPE. Le cuivre possède par ailleurs un spin nucléaire non nul $I = 3/2$. Des couplages hyperfins sont donc attendus, avec un nombre de raies égal à $2I+1$ soit un éclatement en 4 bandes équidistantes. Le plus souvent le Cu(II) pentacoordiné est dans un environnement de symétrie tétragonale conduisant à un signal de type axial avec une forte composante g_{\perp} (dans le plan xy) et une composante g_{\parallel} (selon z) plus faible.

3) Caractérisation de 4 complexes de CD-cuivre

En collaboration avec le Dr Sébastien Blanchard, les spectres RPE expérimentaux des complexes **C29**, **C30**, **C31** et **C32** représentés ci-dessous ont été enregistrés dans le DCM en solution gelée à 20 K (Figure II-14). Les spectres expérimentaux sont représentés en trait rose tandis que la simulation théorique de ces spectres, réalisée par le Dr Blanchard à l'aide du logiciel EasySpin^[124], est représentée en trait noir.

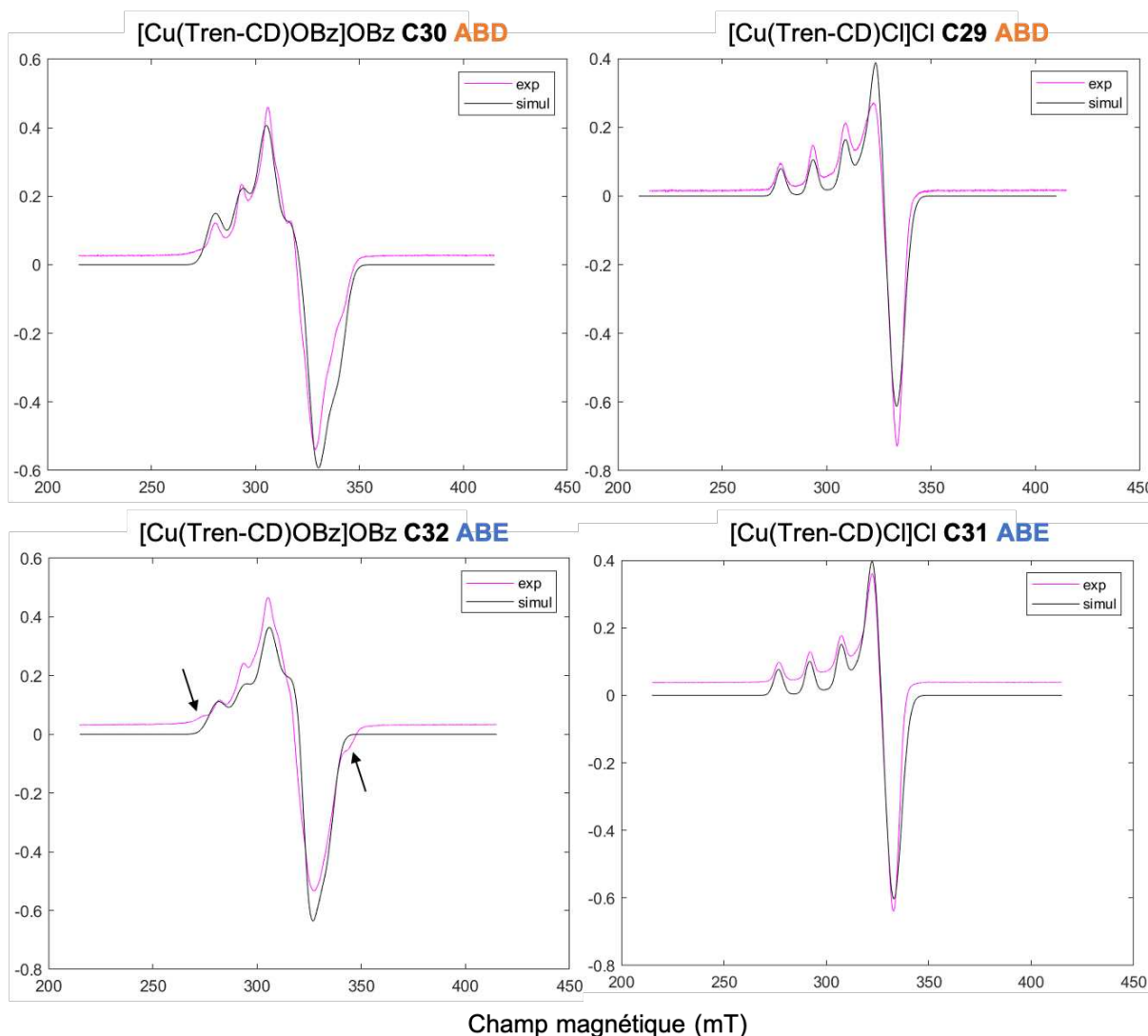


Figure II-14. Haut : Spectres RPE des dérivés « **ABD** » **C29** et **C30**. Bas : Spectres RPE des dérivés « **ABE** » **C31** et **C32**. $C = 5 \cdot 10^{-3} \text{ M}$ dans le DCM. Les spectres expérimentaux sont représentés en rose et les spectres simulés en noir.

L'allure de l'ensemble de ces spectres indique d'abord la présence d'une seule forme de cuivre dans nos composés. Nous pouvons donc conclure quant à la complexation totale du métal, et à l'absence de sels de cuivre résiduels provenant de la synthèse des complexes comme évoqué plus haut (partie III-B-1).

Pour les dérivés chlorés **C29** et **C31**, nous observons une signature classique d'un système axial avec un couplage sur la direction parallèle (g_{\parallel}) et pas de couplage résolu sur la direction perpendiculaire (g_{\perp}). Cela pourrait correspondre au Cu(II) dans un environnement pyramide à base carrée (PBC), la tren-CD fournissant 4 sites de coordination azotés et le chlorure occupant la 5^{ème} position. En revanche, les dérivés benzoate **C30** et **C32** présentent des profils plus rhombiques avec des couplages hyperfins moins bien résolus, attestant d'une déformation de la géométrie autour du cuivre.

La taille de ce ligand et les restrictions imposées par la cavité contraignent sans doute plus la géométrie de coordination du Cu(II) pour le ligand benzoate que le ligand chlorure. Dans le cas du complexe « ABE-benzoate » **C32**, la présence de signaux supplémentaires (Figure II-14, flèches) suggère par ailleurs l'existence d'un isomère minoritaire.

Les valeurs de g et de A extraites des simulations théoriques sont reportées dans les tableaux II-1 et II-2. Pour les dérivés « chloro » **C29** et **C31** (Tableau II-1), les valeurs de g correspondent à un système de type axial, et $g_{\parallel} > g_{\perp}$ est plutôt caractéristique d'une géométrie PBC.

Système axial	g_{\parallel}	g_{\perp}	A_{\parallel} (MHz)
[CD-tren(OMe) ^{ABD} -CuCl] ⁺	2,23	2,05	470
[CD-tren(OMe) ^{ABE} -CuCl] ⁺	2,24	2,05	470

Tableau II-1. Valeurs de g et A calculées pour les complexes **C29** et **C31**.

Pour les dérivés « benzoate » **C30** et **C32** (Tableau II-2), les simulations confirment un système rhombique, et une géométrie distordue, intermédiaire entre PBC et BPT. Pour le régioisomère « ABE », les raies à l'extérieur du spectre expérimental (Figure II-14, flèches) que l'on ne retrouve pas dans le spectre simulé indiquent bien la présence d'un second conformère minoritaire. Les données ne permettent cependant pas de déterminer un second set de valeurs de g pour ce conformère.

Système rhombique	g_x	g_y	g_z	A_x	A_y	A_z
[CD-tren(OMe) ^{ABD} -CuOBz] ⁺	2,24	2,12	2,035	390	180	190
[CD-tren(OMe) ^{ABE} -CuOBz] ⁺	2,24	2,135	2,05	380	130	120

Tableau II-2. Valeurs de g et A calculées pour les complexes **C30** à **C32**.

Un ligand tripodal de type tmpa (ou ici, tren) impose en général une géométrie bipyramide trigonale au complexe de cuivre^[125]. Les géométries observées ici sont sans doute liées aux contraintes additionnelles dues à l'encapsulation dans la cavité de la CD. La forme de la CD joue ainsi un rôle d'autant plus important que le ligand exogène est encombrant. Si le pont tren est suffisamment flexible pour s'accorder à la géométrie de coordination préférentielle du cuivre, la déformation de la géométrie serait, quant à elle, sous contrôle de la cavité.

B. Caractérisation en spectroscopie d'absorption électronique

1) Spectroscopie UV-visible

Les complexes de Cu(II), colorés, se prêtent à une étude par spectroscopie d'absorption électronique, leurs transitions d-d étant généralement observables dans le domaine du visible.

Les spectres des complexes chloro **C25** et **C27** des dérivés perbenzylés ont été enregistrés à 1 mM dans le THF (Figure II-15), dans le domaine visible étendu au proche IR (NIR pour *Near Infra-red*) afin de couvrir au mieux la gamme d'absorbance de nos composés. Sur les deux spectres, nous pouvons observer une bande large dans le domaine visible entre 500 et 900 nm et présentant une queue d'absorption dans le proche-IR et un maximum, ce qui est compatible avec des transitions d-d d'un cuivre(II) en coordinance 5 dans un environnement déformé. Les valeurs des coefficients d'extinction molaire sont de $\epsilon^{\text{ABD-CuCl}} \approx 125 \text{ L.mol}^{-1}.\text{cm}^{-1}$ et $\epsilon^{\text{ABE-CuCl}} \approx 151 \text{ L.mol}^{-1}.\text{cm}^{-1}$, ce qui est encore cohérent avec ce type de transition interdite.

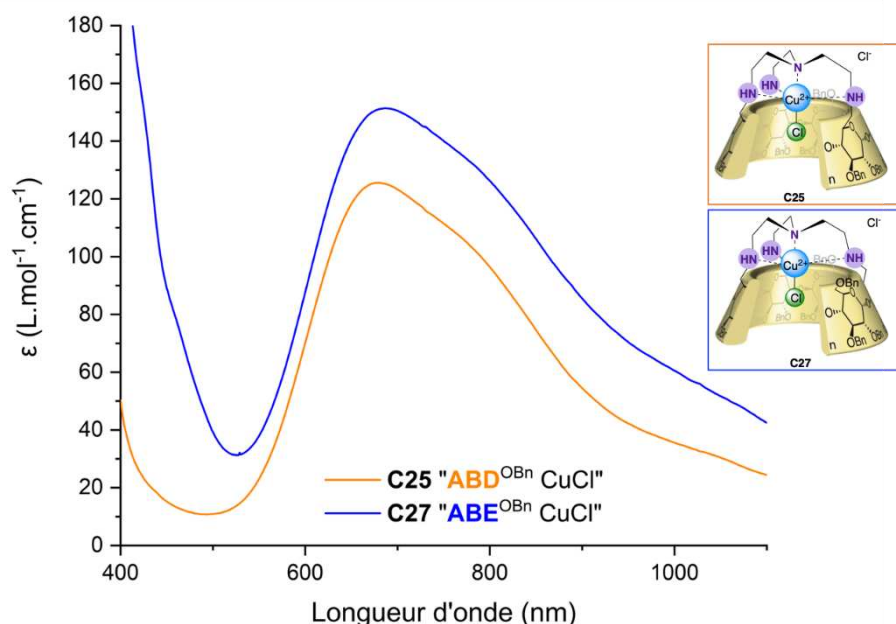


Figure II-15. Spectres UV-visible-NIR normalisés des composés **C25** et **C27** dans le DCM.
[**C25-ABD**] = 1 mM ; [**C27-ABE**] = 2 mM.

Les maximums d'absorption sont très proches ($\lambda^{\text{max,C25}} = 680 \text{ nm}$ et $\lambda^{\text{max,C27}} = 686 \text{ nm}$), et nous n'observons pas de différences notables entre les spectres des isomères « **ABD** » et « **ABE** », si ce n'est une largeur de bande légèrement supérieure dans le cas du régioisomère « **ABE** ». L'environnement électronique du cuivre semble donc sensiblement analogue entre les deux complexes. La spectroscopie UV-visible n'étant pas une technique sensible à la chiralité de l'environnement, et les structures de **C25** et **C27** étant très proches, ce résultat est cohérent.

En variant la nature du 5^{ème} ligand, nous observons une différence d'allure de la bande d'absorption entre les dérivés « ABD » chloro **C25** et acétate **C23** par exemple. Cela traduit une variation de l'environnement du cuivre, comme observé en RPE en fonction du ligand (Figure II-16). Le complexe benzoate présente toujours une bande large dans le domaine visible caractéristique de transitions d-d, mais présente un décalage du maximum d'absorption, qui passe à $\lambda^{\max} = 760$ nm. Les dérivés **C25** et **C23** présentant un $\Delta(\lambda^{\max})$ d'environ 80 nm, l'échange entre le ligand chlorure et un dérivé carboxylate doit pouvoir être suivi par spectroscopie UV-visible.

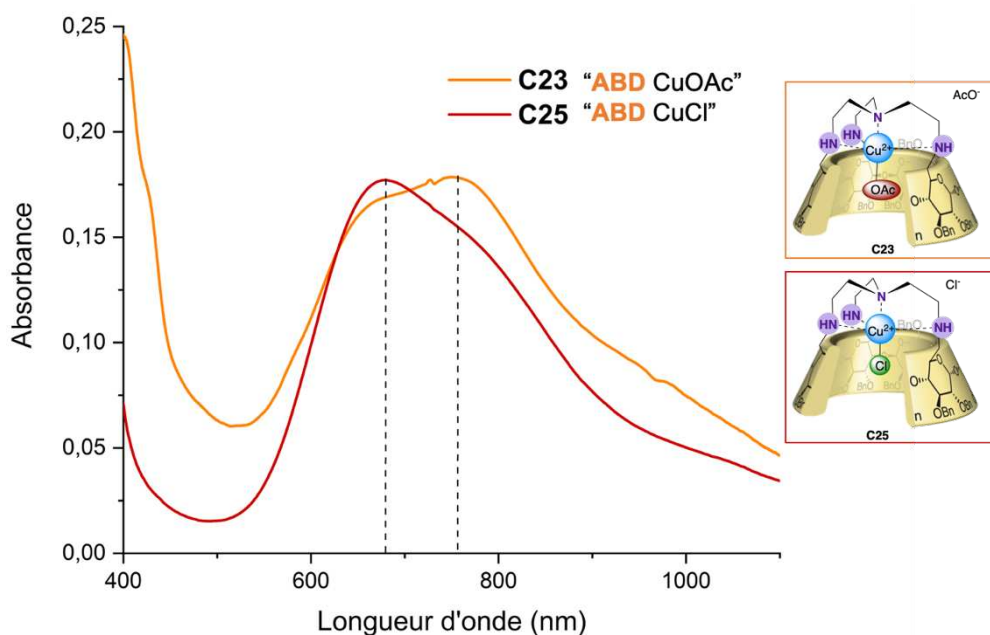


Figure II-16. Spectres UV-visible-NIR des composés **C25** et **C23**. $C = 1$ mM dans le DCM.

Similairement, les spectres des complexes **C29** et **C31** de la série perméthylée ont été enregistrés (Figure II-17). Comme nous envisageons des applications de ces composés en milieu aqueux, les spectres présentés en figure II-17 ont été enregistrés dans l'eau. Comme dans le cas des dérivés perbenzylés, les maximums d'absorption sont très proches ($\lambda^{\max, C29} = 683$ nm et $\lambda^{\max, C31} = 682$ nm), et nous n'observons pas de différences notables dans l'environnement du cuivre entre les deux régioisomères. Nous pouvons toutefois noter un coefficient d'extinction molaire environ 1,5 fois supérieur pour le dérivé « ABD » par rapport au dérivé « ABE ».

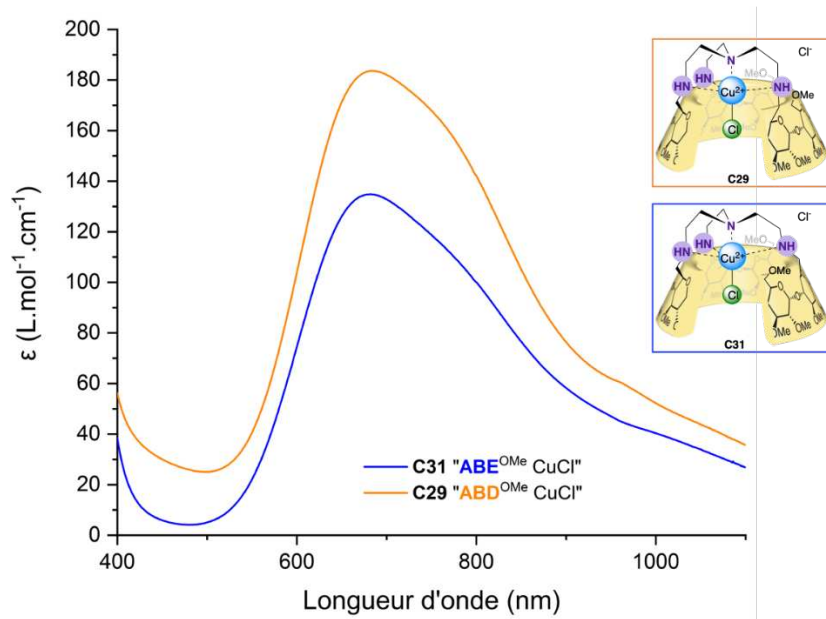


Figure II-17. Spectres UV-visible-NIR des composés **C29** et **C31**, dans le tampon HEPES (pH = 7.1).
 $[C29-ABD] = 1.41 \text{ mM}$; $[C31-ABE] = 1.46 \text{ mM}$.

Enfin, la stœchiométrie 1:1 de la complexation entre la CD et le sel de cuivre a été validée par le dosage des ligands tren-CD **C20** et **C22** par CuCl_2 (Figure II-18). Au fur et à mesure des ajouts, une augmentation de la bande précédemment identifiée autour de 680 nm est observée, et un plateau est atteint à 1 équivalent de cuivre ajouté pour chaque régioisomère. Des constantes de complexation approximatives d'environ $K_a^{ABE} = 5 \times 10^4 \text{ M}^{-1}$ et $K_a^{ABD} = 7 \times 10^4 \text{ M}^{-1}$ ont pu être obtenues par ajustement de courbe à l'aide du logiciel bindfit, et suggèrent une complexation totale du CuCl_2 par nos ligands tren-CDs. La rupture de pente très marquée pour ces dosages conduit cependant à une incertitude importante sur ces mesures. Les dosages nécessiteraient donc d'être reproduits dans des conditions plus diluées afin d'en extraire les constantes de complexation avec une meilleure précision.

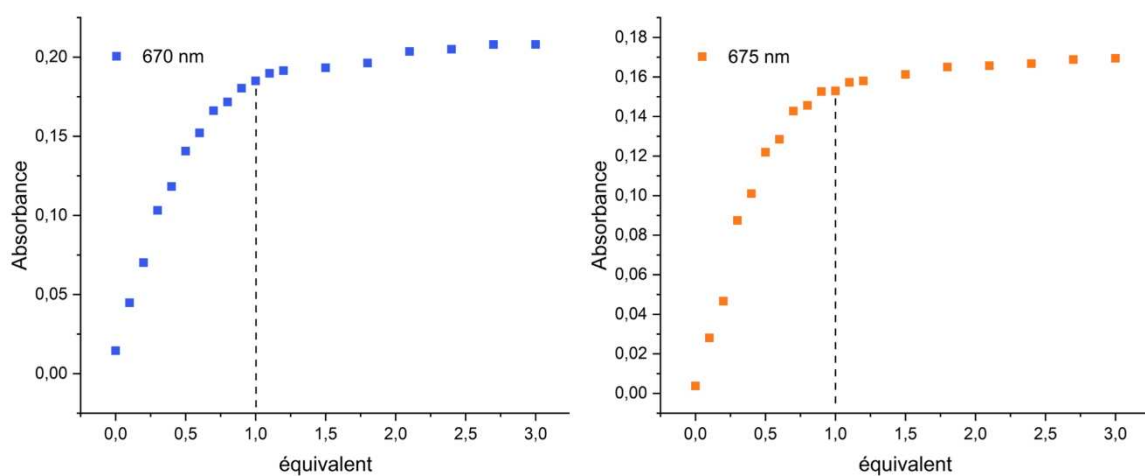


Figure II-18. Dosage de **C20** « ABE » (gauche) et **C22** « ABD » (droite) par CuCl_2 dans l'eau.
 $[CD] = 10^{-3} \text{ M}$, $[\text{CuCl}_2] = 0.05 \text{ M}$.

D'après ces résultats, la spectroscopie d'absorption UV-visible-NIR est une technique pertinente pour caractériser le ligand exogène de nos complexes de cuivre (chloro vs carboxylate). Cette propriété sera exploitée dans le Chapitre III. Elle n'est cependant pas sensible à la chiralité de l'environnement, et ne permet pas la distinction de nos régioisomères.

2) Dichroïsme circulaire

a. Principe du dichroïsme circulaire

Le dichroïsme circulaire électronique fait partie des spectroscopies dites « chiroptiques », c'est-à-dire qui étudient l'interaction entre de la matière chirale, et une lumière circulairement polarisée (LCP). Le dichroïsme circulaire résulte alors d'une absorption différentielle entre la LCP droite et la LCP gauche, par un composé chiral (Figure II-19).

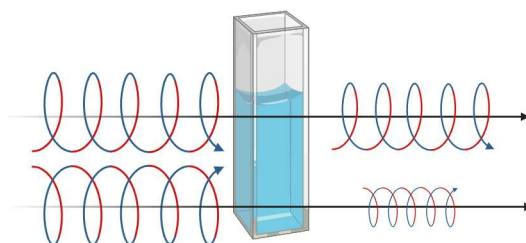


Figure II-19. Le dichroïsme circulaire repose sur une absorption différentielle de LCP droite et gauche.

Un composé achiral absorbera de manière égale les LCP droites et gauches, et aucun signal ne sera observé en dichroïsme circulaire. Au contraire, une différence d'absorption se fera dans le cas d'une molécule chirale et un effet Cotton sera observé. L'effet Cotton correspond à la variation de l'angle de déviation du plan de polarisation de la lumière, dans le domaine de longueurs d'onde où elle est absorbée. Au niveau d'une bande d'absorption, on peut alors observer que le signal de dichroïsme augmente d'abord quand la longueur d'onde diminue, ce qui correspond à un effet Cotton positif. Si le signal diminue d'abord quand la longueur d'onde diminue, l'effet Cotton est dit négatif (Figure II-20). Deux énantiomères absorberont la LCP de manière contraire et présenteront des spectres de dichroïsme circulaire parfaitement opposés.

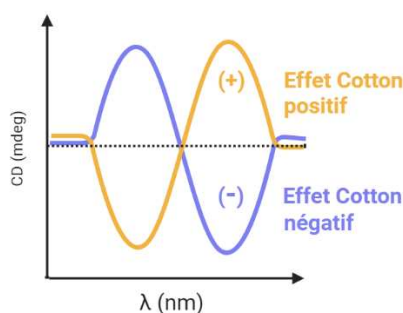


Figure II-20. Effets Cotton positifs et négatifs sur un spectre de dichroïsme circulaire.

b. Spectres des composés **C30** et **C32**

Les spectres de dichroïsme circulaire d'une solution aqueuse des composés **C30** et **C32** ont été enregistrés à une concentration de 5 mM (Figure II-21). Nous observons d'abord un signal non-nul pour les deux composés, ce qui est attendu pour des cyclodextrines intrinsèquement chirales. Dans le domaine de la lumière visible entre 600 et 800 nm, nous observons un signal intense pour les deux composés, attribuable à la bande de transition d-d du cuivre, déjà identifiée en spectroscopie UV-visible. Dans le cas du dérivé « **ABD** » **C30** le signal augmente d'abord quand la longueur d'onde diminue, coupe l'axe des abscisses à 644 nm, puis devient négatif. Il présente donc un effet Cotton positif. A l'inverse, le signal du dérivé « **ABE** » **C32** diminue d'abord, coupe l'axe des abscisses à 614 nm, et devient ensuite positif, ce qui correspond à un effet Cotton négatif.

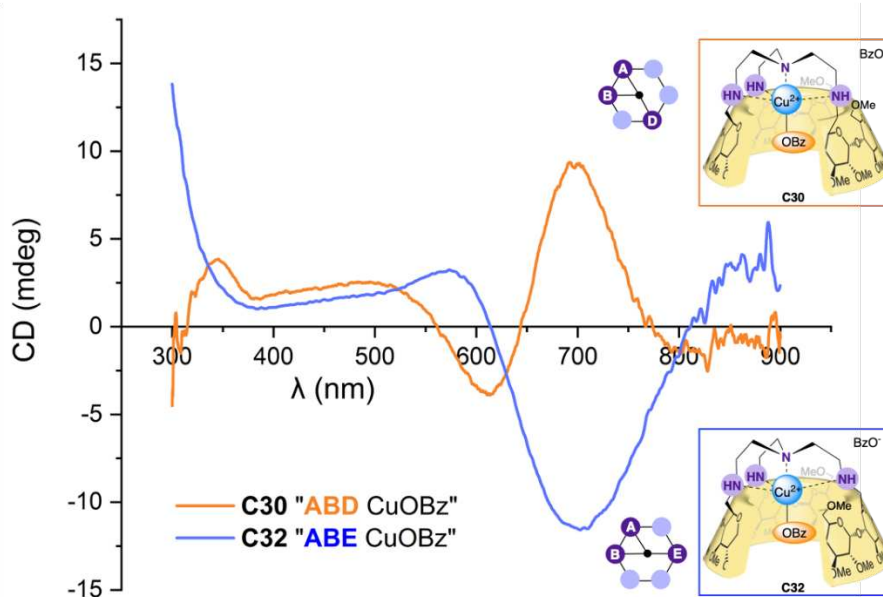


Figure II-21. Spectres de dichroïsme circulaire des complexes **C30** et **C32**.

Les signaux de dichroïsme circulaire opposés de la bande du cuivre indiquent clairement un environnement chiral et opposé autour du cation métallique. Cela suggère alors une relation de pseudo-énantiomérisation entre les ligands « **ABD** » ou « **ABE** », imputable au motif de fonctionnalisation asymétrique de la couronne primaire. Ce résultat n'est pas sans rappeler le phénomène similaire observé pour les complexes de Pd dérivés des CDs-phosphines **I-51** et **I-52**^[126] (Chapitre I, partie II-B-3). Cette propriété avait préalablement été observée dans notre équipe pour les complexes benzylés **C23** et **C24**^[68]. Nous notons cependant que les spectres ne sont pas parfaitement opposés sur toute la gamme spectrale, ce qui est cohérent en présence de nos composés qui sont régioisomères et non énantiomères. Par ailleurs, le croisement des courbes ne se fait pas tout à fait au niveau de l'axe des abscisses comme il serait attendu. Cela peut être attribué à des effets Cotton non parfaitement opposés dans le cas de nos régioisomères, ou peut-être simplement à une légère variabilité des conditions expérimentales de l'enregistrement des spectres (différentes cuves utilisées).

C. Structure cristallographique

Enfin, afin d'obtenir des informations d'ordre structural sur la forme réelle de la cavité de la CD induite par le pontage, nous avons cherché à obtenir des cristaux pour une analyse par diffraction des rayons-X (DRX). Les cas de cristallisation à partir de CD benzylées sont très rares, et en pratique quasiment impossibles à obtenir. Nous avons plutôt opté pour une cristallisation à partir des dérivés méthylés (**C20** et **C22**).

De petits cristaux ont pu être obtenus par diffusion lente de vapeur d'un mélange 1:1 cyclohexane/pentane, sur le composé solubilisé dans le chloroforme. Par cette méthode, des cristaux du ligand « **ABD** » **C22** et de son complexe de cuivre **C29** ont pu être obtenus et analysés par DRX sur monocristal en collaboration avec Lise-Marie Chamoreau (Figure II-22). Malheureusement, malgré des tentatives répétées de cristallisation, le ligand « **ABE** » **C20** n'a jamais donné lieu à des cristaux. À partir du complexe de cuivre « **ABE** » **C31** associé, de très fines aiguilles cristallines bleues ont pu être observées. Cependant, les taches de diffraction sont trop faibles et trop peu nombreuses pour être exploitables. Le diagramme de diffraction enregistré au synchrotron SOLEIL sur la ligne CRISTAL n'a pas donné de meilleurs résultats (Figure II-22).

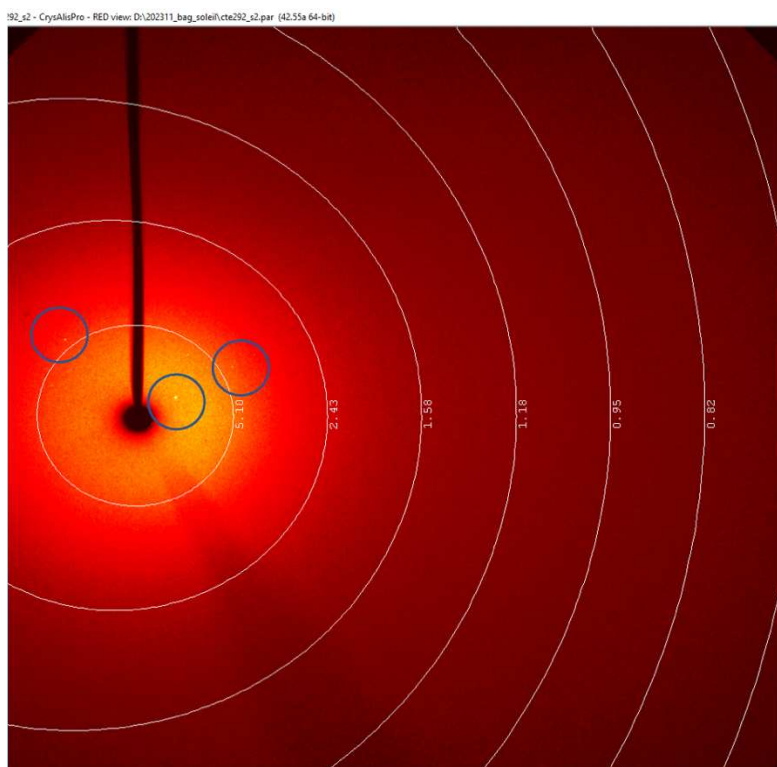


Figure II-22. Cliché de diffraction du complexe $[Cu(Tren-CD)Cl]Cl$ **ABE** enregistré sur la ligne CRISTAL (Synchrotron SOLEIL). Les quelques taches de diffraction distinguables sont entourées en bleu.

Seule la structure du régioisomère ABD a donc pu être résolue et sera présentée ici. À l'état solide, la structure du ligand **C22** apparaît peu déformée et conserve une forme

globalement circulaire. Une torsion des unités glucopyranoses portant le pont, aplaties vers l'intérieur du macrocycle, est cependant bien observable en particulier pour les unités **A** et **D** (Figure II-23A). La structure du complexe **C29** présente la même inclinaison des sucres portant le pont. Cela se visualise plus clairement sur la structure de **C29** où l'ensemble du motif tren-cuivre a été omis (Figure II-23B).

En ce qui concerne le cation métallique, le cuivre est situé haut dans la cavité au niveau des amines secondaires du tren, et le chlorure se trouve ainsi positionné au niveau des carbones C6. Nous retrouvons bien une géométrie PBC déformée pour ce cuivre, avec un axe selon la liaison Cu-N1 dont la distance est allongée (2,254 Å) (Figure II-24B). Le plan, composé des atomes N2, N3, N4 et Cl, est déformé : les positions N2, N3 et Cl sont plutôt alignées, mais l'atome N4 est décalé sous le plan, sans doute par des contraintes liées à la CD. Cette déformation se retrouve encore au niveau des angles de liaison avec 3 des angles du plan proches de 80°, compensés par l'angle N4-Cu-Cl élargi à 103° (Tableaux II-3).

	Distance (Å)		Angle		Angle
N1-Cu	2,254	N1-Cu-N2	80°	N2-Cu-N3	84°
N2-Cu	2,03	N1-Cu-N3	95°	N2-Cu-N4	83°
N3-Cu	2,133	N1-Cu-N4	133°	N3-Cu-Cl	83°
N4-Cu	2,115	N1-Cu-Cl	110°	N4-Cu-Cl	103°
Cl-Cu	2,18				

Tableau II-3. Paramètres de la géométrie de coordination du Cu(II) dans le complexe $[Cu(TrenABD)Cl]^+$, obtenus à partir de la structure cristallographique.

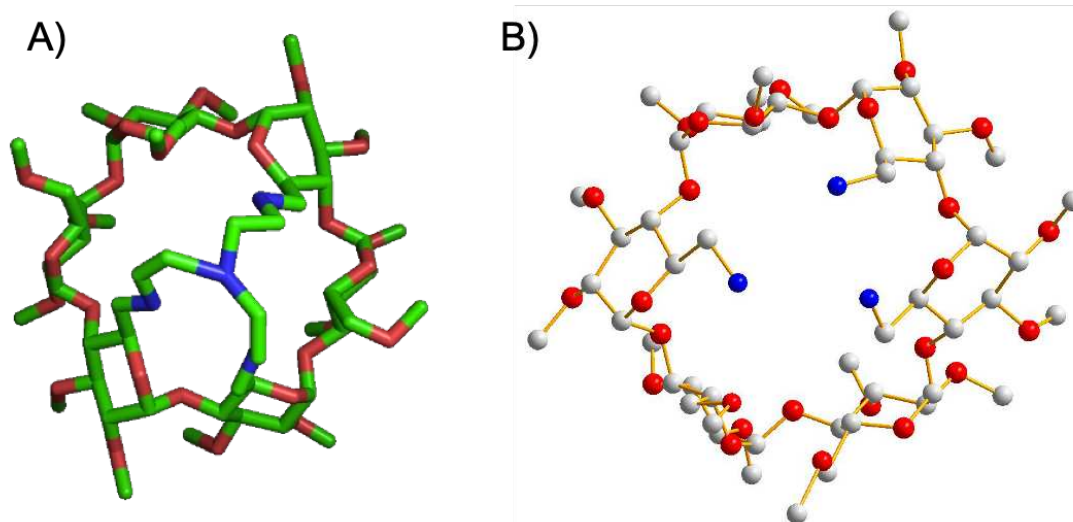


Figure II-23. A) Structure cristallographique du ligand **C22** vu par la couronne primaire. B) Structure du complexe **C29** dont le motif tren a été retiré pour visualiser la déformation du macrocycle.

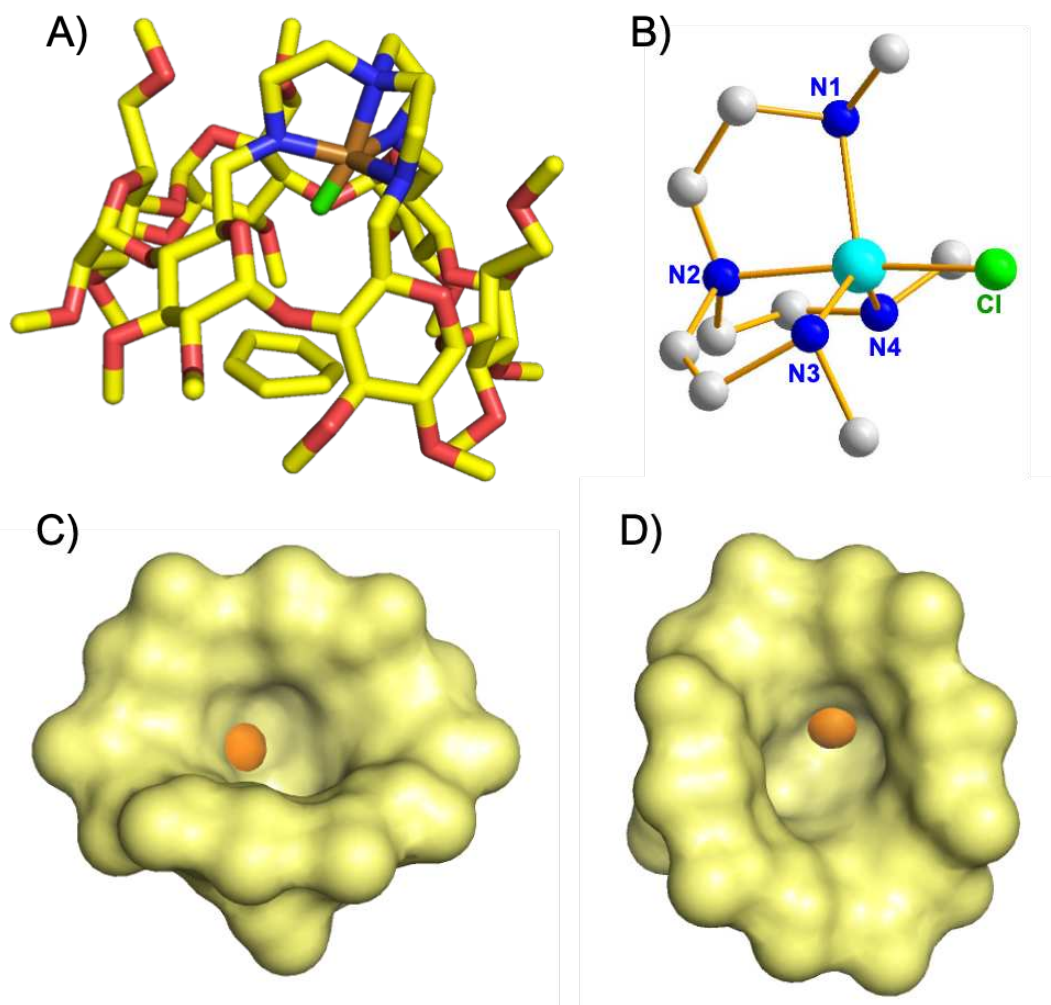


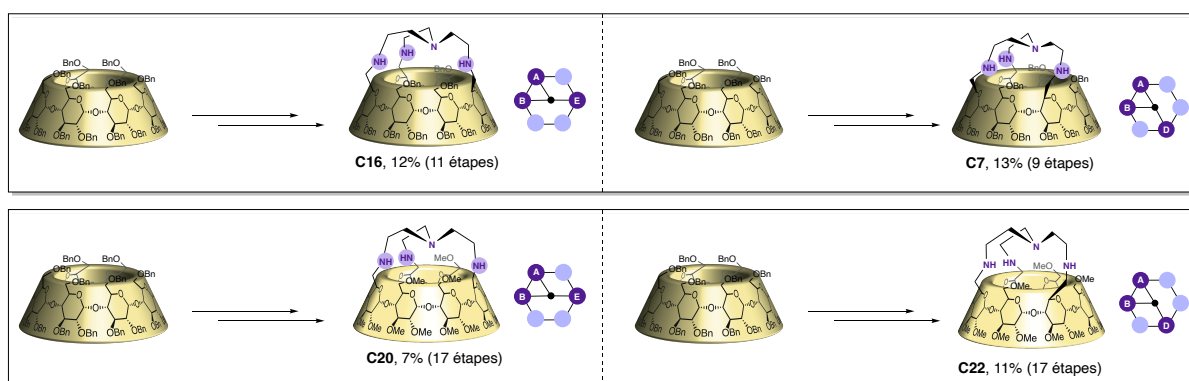
Figure II-24. A) Structure cristallographique du complexe **C29** vu par le côté. B) Structure du motif tren-Cu dans le complexe **C29**. C) et D) Surface de la cavité de **C29** selon deux orientations. En orange : le cation métallique enfoui dans la cavité.

En représentation de surface accessible, nous observons un sillon central qui suit une hélicité, proche de celle observée pour les (ICyD)MX (Chapitre I, partie II-B-2). D'après ces données, le tripontage ne semble pas induire une déformation très différente du di-pontage précédemment rapporté. Cependant, nous pouvons noter que notre schéma d'ancrage asymétrique positionne le cation métallique de façon excentrée par rapport au milieu de la cavité (Figure II-24C et D). Cela pourrait contraindre davantage l'approche de substrats chiraux et induire les énantiosélectivités recherchées. La comparaison n'est malheureusement pas possible avec le régioisomère « **ABE** ».

V. Conclusion intermédiaire

A. Bilan des synthèses

Lors de ces travaux de thèse, des CDs tripontées par un motif tren ont été synthétisées de manière régiosélective grâce à deux voies de synthèse parallèles. L'obtention de dérivés benzylés et méthylés permet d'envisager des applications en solvants organiques, mais également dans l'eau.



L'utilisation de ces dérivés comme ligands de métaux de transition a permis l'obtention de 10 nouveaux complexes de cuivre(II). Différentes méthodes de caractérisation ont été mises en œuvre pour l'étude de ces composés à l'état solide (DRX) et en solution (RPE, UV et dichroïsme circulaire), et confirment la formation propre de complexes de stœchiométrie 1:1. Ces résultats ont mis en évidence que si l'asymétrie de pontage ne semble pas directement induire une déformation asymétrique de la cavité, le centre métallique subit bien l'influence du schéma de substitution image-miroir. Ce dernier impose donc bien un environnement chiral qui s'additionne à la chiralité intrinsèque des CDs. Les régioisomères peuvent donc être qualifiés de « pseudo-énantiomères ».

La capacité de ces pseudo-énantiomères à produire une induction chirale en reconnaissance moléculaire et en catalyse sera explorée dans les prochains chapitres.

B. Perspectives

Afin de moduler encore ce système, nous pouvons envisager pour de prochaines études de travailler sur les CDs natives (perhydroxyles) ou de varier la nature du pont.

Un essai de synthèse des dérivés **C33** et **C34** a été effectué par hydrogénation catalytique des CD-tren **C7** et **C16** (Schéma II-46). Cependant, une partie du produit a été perdue lors d'étapes de traitements post-réactionnels, qui nécessiteront une optimisation afin d'isoler les produits avec de bons rendements.

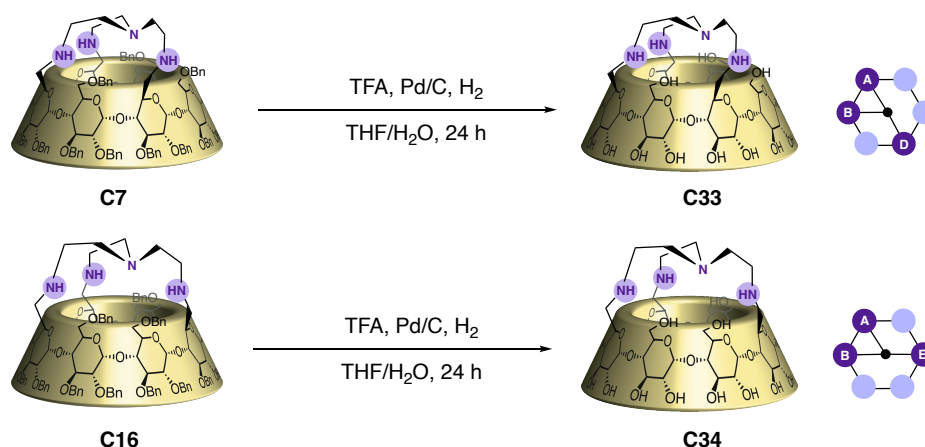


Schéma II-46. Hydrogénation catalytique des dérivés **C7** et **C16**.

Dans le but d'accéder à des ligands plus contraints, nous pourrions également envisager la synthèse de CDs pontées par un motif aromatique rigide (Schéma II-47). Les quelques essais préliminaires conduits jusqu'à présent à partir du ligand **C35** se sont cependant révélés infructueux. Nous soupçonnons que la distance entre les amines, imposée par les cycles aromatiques, soit trop courte pour aboutir au tripontage.

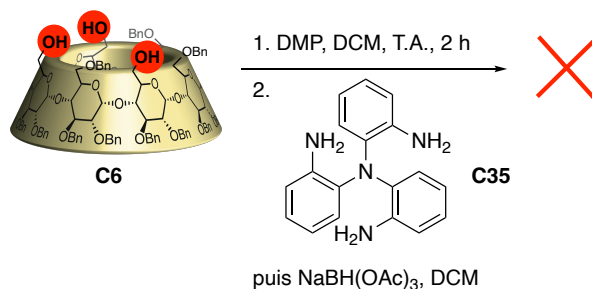


Schéma II-47. Tentative d'introduction d'un pont aromatique rigide.

Enfin, la synthèse du dérivé symétrique « ACE » sera nécessaire pour apprécier l'effet de l'asymétrie du pontage sur l' α -CD. La synthèse du triol « ACE » **II-29** a déjà été rapportée par tritylation statistique de l' α -CD (cf supra, partie I-D-1). La reproduction de cette synthèse a donc été entreprise.

La poly-tritylation est d'abord effectuée en présence de chlorure de trityle (TrCl) dans la pyridine à 70 °C (Schéma II-48). Après 16 h, le suivi par spectrométrie de masse (ESI-TOF+) montre majoritairement le produit de tri-tritylation, en mélange avec les produits de di- et tétra-tritylation. Le brut issu de cette première étape a été séparé en 2 et directement engagé dans une seconde étape de protection des hydroxyles, soit par benzoylation en présence de BnCl, soit par méthylation en présence de MeI. À ce stade, le brut réactionnel contient en mélange les dérivés di-, tri- et tétra-tritylés, et pour chacun un mélange des différents isomères de position. Cependant, la séparation sur colonne de ces composés n'a pas été possible.

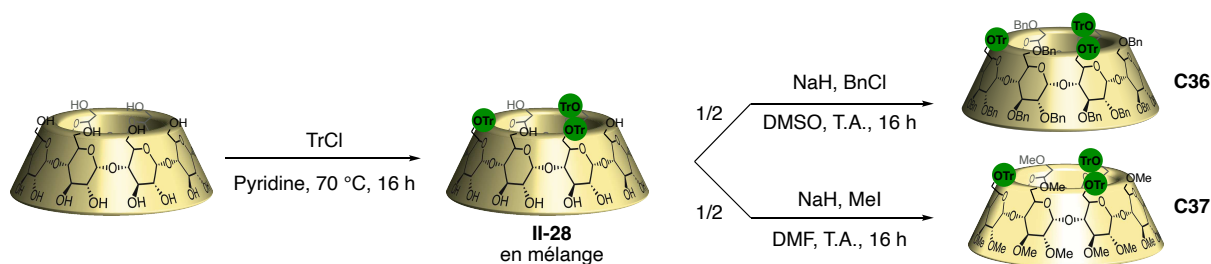


Schéma II-48. Accès aux CD-(OTr)₃ « ACE » benzylée **C36** et méthylée **C37**.

Un essai de déprotection des trityles en présence d'APTS sur une petite quantité d'une fraction isolée contenant un mélange « ACE »/« ABD » en série perbenzylée a permis la séparation de ces isomères. Le triol « ACE » benzylé **C38** a été isolé pur, mais à petite échelle.

En procédant de la même manière, nous ne sommes par contre pas parvenus à séparer les isomères des dérivés méthylés. À la place d'un accès direct au triol « ACE » méthylé, nous pouvons alors envisager son obtention à partir du triol benzylé par la séquence « protection des alcools – débenzylation – méthylation – déprotection des alcools », telle qu'employée pour accéder aux Tren-CDs méthylées **C20** et **C22** (Schéma II-49). D'ici la soutenance de cette thèse, des efforts seront consacrés à l'obtention de la CD-tren « ACE » symétrique en série perméthylée. La première étape de protection du triol **C38** par des groupements THP a déjà été réalisée en ce

sens.

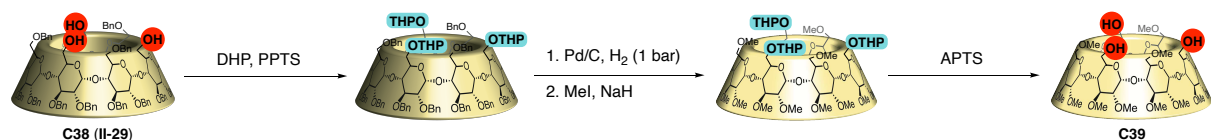


Schéma II-49. Accès possible au triol « ACE » méthylé **C39** à partir du triol benzylé **C38**.

Chapitre III

Chapitre III : Étude des propriétés de reconnaissance chirale par spectroscopie UV-visible

I. La reconnaissance chirale en chimie supramoléculaire

A. Définitions

1) Reconnaissance moléculaire et complexe d'inclusion

Dans le vivant, l'intégralité des processus biochimiques sont régis par des phénomènes de reconnaissance moléculaire, qui sont responsables à tous niveaux du fonctionnement des organismes. De la reconnaissance de leur substrat par les enzymes du métabolisme, à l'interaction des pathogènes et du système immunitaire avec les récepteurs membranaires en surface des cellules, en passant par l'activation de cascades de signalisation par des neurotransmetteurs, ces phénomènes reposent avant tout sur l'interaction entre un récepteur protéique et un substrat, au moyen de liaisons non-covalentes. Comme nous l'avons vu dans le chapitre I, une des particularités des récepteurs biologiques est leur sélectivité liée à leur forme hautement asymétrique. Notons que celle-ci n'est cependant pas parfaite, ce qui est profitable d'un point de vue thérapeutique car cela a permis le développement d'agonistes et d'antagonistes médicamenteux.

Au sein de la chimie supramoléculaire, le domaine de la reconnaissance moléculaire s'inspire de la biologie et s'engage donc à reproduire ces phénomènes par l'élaboration de récepteurs artificiels. Dans le cas présent, il s'agira des macrocycles à cavité présentés en introduction. Le récepteur est alors généralement désigné sous le nom de molécule « hôte » et le substrat sous le nom « d'invité ». L'interaction entre une molécule hôte **H** et une molécule invitée **I** au sein d'un complexe d'inclusion **HI** s'écrit selon l'équation suivante, avec une constante d'association K_a :



Ces récepteurs artificiels peuvent être conçus pour reconnaître le plus sélectivement possible une molécule, une famille de molécules, ou encore un type de fonction. Pour qu'il y ait sélectivité, il faut que la constante d'association K_a^1 entre l'hôte et l'invité souhaité soit supérieure à celle pour un autre invité (K_a^2). Nous pouvons alors définir la sélectivité S comme le rapport des constantes d'association pour deux invités « 1 » et « 2 », soit :

$$S = \frac{K_a^1}{K_a^2}$$

Plus la valeur de S est différente de 1, plus la sélectivité est grande. Si $S > 1$, la sélectivité est en faveur du composé « 1 », et au contraire si $S < 1$, elle est en faveur du composé « 2 ».

2) Reconnaissance chirale

En reconnaissance moléculaire, une difficulté supplémentaire s'ajoute si la molécule invitée possède des motifs stéréogènes. La sous-thématique de la reconnaissance chirale s'applique alors à la tâche délicate de développer des systèmes énantiosélectifs permettant une discrimination dans la reconnaissance des énantiomères d'un substrat. La plupart des molécules du vivant étant chirales, la reconnaissance stéréosélective est particulièrement importante.

Comme nous l'avons évoqué précédemment, elle repose souvent sur l'utilisation de récepteurs eux-mêmes chiraux, que cette chiralité provienne d'un élément stéréogène ou qu'elle soit inhérente. Deux complexes d'inclusion diastéréoisomères peuvent alors être formés entre l'hôte et chaque énantiomère de l'invité ($[H(+)-I]$ et $[H(-)-I]$), et posséderont une stabilité différente. La définition de la sélectivité S ci-dessus est valable pour l'énantiosélectivité, où le rapport est alors celui des constantes d'association pour chaque énantiomère, c'est-à-dire K_R/K_S . Pour qu'il y ait reconnaissance chirale, ce rapport doit être différent de 1.

Rappelons enfin que dans le vivant, ce n'est pas uniquement la chiralité des acides aminés L constituant le récepteur qui gouverne l'énantiosélectivité, mais bien toute la forme de la protéine dans sa structure tertiaire. Similairement, nos complexes de cuivre obtenus dans le chapitre II possèdent bien des sucres D chiraux, mais c'est la forme de leur cavité qui semble différer grâce au schéma de pontage image-miroir. Nous nous demandons à présent si nos récepteurs régioisomères, dont la forme de cavité a été déformée par l'introduction d'un pont asymétrique sur la couronne primaire de la CD et par l'inclusion d'un cation $Cu(II)$, sont capables de la reconnaissance chirale opposée d'énantiomères.

B. Méthodes de dosages supramoléculaires

1) Considérations générales

Afin de déterminer d'éventuelles sélectivités, il est d'abord nécessaire d'avoir accès aux constantes d'association des complexes étudiés. Expérimentalement, la méthode permettant d'y accéder est le dosage (habituellement de l'hôte par l'invité, bien que l'inverse soit également possible), au cours duquel la variation d'un paramètre physico-chimique est mesurée^[127,128].

Les techniques de dosage les plus courantes sont la RMN et la spectroscopie d'absorption électronique, mais également la spectroscopie de fluorescence, et la calorimétrie (ou ITC pour *Isothermal Titration Calorimetry*). La nature de la méthode employée dépend du système étudié (molécule UV-active, fluorescente ou non, etc.) mais également de l'ordre de grandeur de la constante d'association à mesurer et de la gamme de concentration visée. En traçant

l'évolution du paramètre suivi en fonction du nombre d'équivalents, une courbe de dosage est obtenue, qui atteint généralement un plateau lorsque l'équilibre est atteint. L'allure de cette courbe dépend cependant des valeurs des concentrations initiales et des constantes d'association. À concentration initiale fixée, elle donne ainsi une idée de l'ordre de grandeur de la valeur de la constante d'association. Une courbe « raide » avec une rupture de pente marquée au niveau du plateau est caractéristique d'une constante d'association élevée. Au contraire, un profil très aplati sans courbure marquée indique une constante d'association faible. Dans la mesure du possible et des contraintes expérimentales, ces cas limites sont à éviter car l'incertitude sur l'ajustement des courbes est alors plus importante.

Le chimiste P. Thordarson s'est particulièrement intéressé aux problèmes posés par la détermination de constantes d'association. Pour y répondre, il a publié en 2011 une revue détaillée et didactique sur les équations de régression non-linéaire permettant d'accéder aux constantes d'association pour différentes stœchiométries^[128]. Le programme Bindfit, également développé par P. Thordarson et disponible sur le site supramolecular.org², est un outil permettant le traitement automatique d'un jeu de données de dosage. En effectuant l'ajustement des données expérimentales à partir de l'équation adaptée à la stœchiométrie choisie, les valeurs de K_a sont directement fournies avec l'erreur résiduelle correspondante. Dans ce chapitre, toutes les constantes d'association qui seront rapportées ont été calculées grâce au logiciel Bindfit.

Les principales spécificités et différences entre les techniques à notre disposition seront détaillées ci-dessous.

2) Suivi par RMN

Les dosages par RMN se prêtent à des études à des concentrations de l'ordre de 10^{-3} - 10^{-4} M, et donc à des constantes d'association allant jusqu'à 10^5 - 10^6 M⁻¹. L'avantage de la RMN est la richesse des informations accessibles, grâce à la sensibilité du déplacement chimique à l'environnement chimique^[129]. Comme pour tout dosage, le suivi de l'évolution du déplacement chimique considéré ($\Delta\delta$) donne accès au K_a . Mais de façon additionnelle, l'identité des protons (de l'hôte ou de l'invité) subissant les variations les plus importantes, et les changements dans l'allure du spectre, permettent d'accéder à des informations sur le mode d'interaction entre l'hôte et l'invité.

Cependant, la difficulté d'analyse des dosages en RMN peut varier selon la cinétique de complexation. Dans le cas d'un échange lent (c'est-à-dire plus lent que l'échelle de mesure de la RMN), on pourra observer les signaux de l'hôte « vide », ainsi que ceux du complexe d'inclusion. Par intégration, on accède alors directement aux fractions respectives de chacun. Dans le cas d'un échange rapide, c'est un déplacement chimique unique moyen entre l'hôte « vide » et le complexe HI qui est observé. Il convient alors de suivre l'évolution de ce δ moyen

² <http://supramolecular.org>

au cours du dosage, et de modéliser la courbe obtenue pour la stœchiométrie adéquate à l'aide des outils précédemment présentés (le programme Bindfit par exemple).

Malheureusement, la RMN exclut l'étude d'espèces paramagnétiques, et ne pourra donc pas être appliquée à l'étude des complexes de Cu(II) cibles de cette thèse.

3) Suivi par ITC

Lors d'un dosage calorimétrique isotherme (ITC), la chaleur de liaison entre l'hôte et l'invité est mesurée à chaque ajout de l'espèce titrante. Cela permet l'accès direct à l'enthalpie de réaction $\Delta_r H$ et à la constante d'affinité d'association K_a . L'avantage de l'ITC sur les autres techniques de dosages est qu'elle permet d'obtenir toutes les grandeurs thermodynamiques du système ($\Delta_r S$ et $\Delta_r G$), calculées à partir de $\Delta_r H$. Par ailleurs, l'ITC se prête à l'étude de systèmes avec des constantes d'association allant jusqu'à 10^7 M^{-1} . Cette technique est très universelle car elle s'affranchit de la nécessité de mesurer un autre paramètre que la chaleur de liaison. Cependant, elle est aussi très sensible à la présence d'impuretés.

4) Suivi par spectroscopie optique

Les spectroscopies optiques sont, avec la RMN, les méthodes les plus couramment employées. Elles recouvrent la spectroscopie d'absorption électronique (qui peut être dans une vaste gamme de longueurs d'onde : UV, visible, et jusqu'au proche IR selon les capacités du spectromètre), et la spectroscopie de fluorescence. Lors du dosage, le paramètre physico-chimique suivi est alors l'absorbance de la solution, ou l'émission de fluorescence.

L'avantage de cette technique est sa très haute sensibilité, qui permet dans certains cas de descendre à des concentrations jusqu'à 10^{-7} M , et d'accéder à des constantes d'association jusqu'à 10^9 M^{-1} . La concentration doit toutefois être choisie de sorte à rester dans le régime de la loi de Beer-Lambert. Lorsque l'on s'intéresse à des transitions possédant de faibles coefficients d'extinction molaire (par exemple les transitions d-d des métaux de transition, avec $\epsilon \approx 10^2 \text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$), des concentrations plus élevées sont alors nécessaires pour obtenir un signal acceptable. Pour de faibles variations de signal, des effets importants liés à la température ou à la dilution peuvent également s'observer.

Au cours de cette thèse, nous souhaitons étudier les capacités de reconnaissance chirale de complexes de Cu(II) encapsulés. Ces complexes sont paramagnétiques et UV-actifs comme nous l'avons vu dans le chapitre II, avec une bande caractéristique des transitions d-d du cuivre entre 600 et 800 nm. La spectroscopie d'absorption électronique apparaît donc comme la méthode la plus adaptée à notre étude. Au cours de ce chapitre, nous présenterons les résultats des dosages entre nos complexes CD-cuivre hôtes et des invités chiraux, en gardant en mémoire les paramètres spécifiques aux spectroscopies optiques, présentement exposés.

5) Dosage direct et dosage compétitif

Lors de la planification d'expériences de dosage en vue de la détermination des constantes d'association pour un couple d'énantiomère, deux approches sont à

considérer^[130]. La première consiste à effectuer séparément le dosage direct de chaque énantiomère de l'invité avec l'hôte (et vice-versa). La seconde approche consiste à déterminer directement la sélectivité (c'est-à-dire le rapport K_R/K_S) à partir d'une seule expérience de dosage compétitif au cours de laquelle un mélange racémique de l'invité est dosé par l'hôte, conduisant à la formation de deux diastéréoisomères. Cette méthode a l'avantage d'être plus rapide, et également plus précise car elle évite la propagation des erreurs des constantes d'association sur le calcul de la sélectivité. Le dosage par RMN est compatible avec cette approche, car un *splitting* du signal pourra alors être observé. En spectroscopie UV-visible cependant, la réponse du système ne permet pas de distinguer les couples diastéréoisomériques formés. Lors de cette thèse, nous avons privilégié la première approche malgré les biais qu'elle présente. En raison des incertitudes expérimentales et de la propagation d'erreurs, les résultats devront être interprétés avec précaution, et avec une stœchiométrie de complexation adaptée.

C. Reconnaissance de carboxylates chiraux

1) Importance biologique

Les acides carboxyliques sont une famille de molécules ayant une haute importance biologique. On retrouve en effet cette fonction dans de nombreux métabolites et neurotransmetteurs (tels que le glutamate ou le GABA), et bien sûr dans tous les acides aminés. Par ailleurs, de nombreux médicaments courants possèdent une fonction acide carboxylique (Figure III-1), comme l'ibuprofène et le naproxène (anti-inflammatoires), ou l'amoxicilline (antibiotique). Ils possèdent alors souvent un centre stéréogène en α de cette fonction.

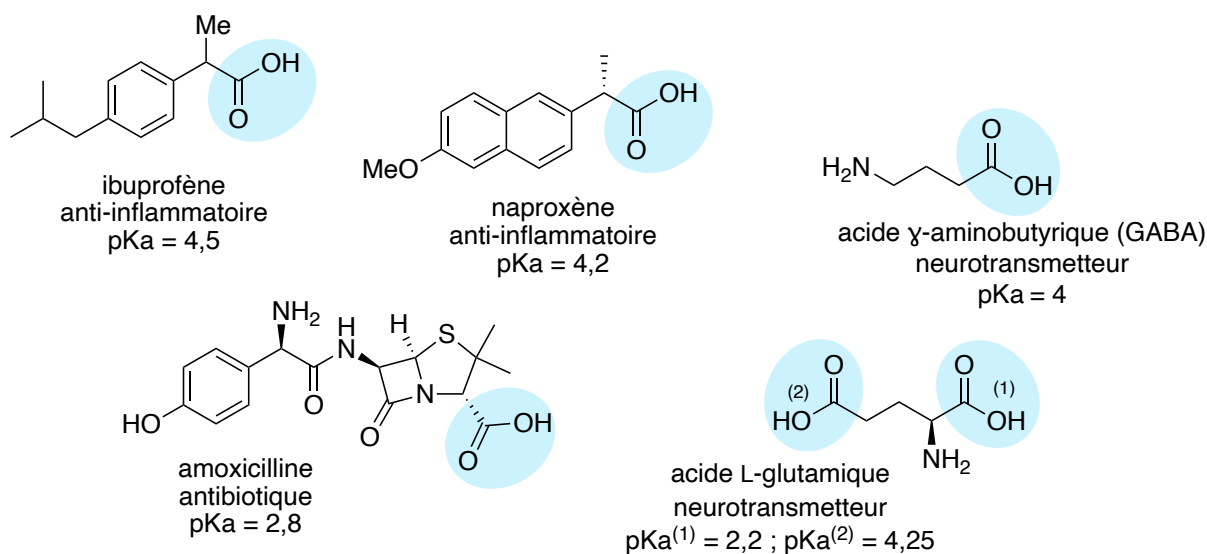


Figure III-1. Importance biologique des acides carboxyliques comme médicaments et neurotransmetteurs.

À pH physiologique (≈ 7.4), l'acide est déprotoné sous forme de carboxylate. C'est pourquoi l'étude de la reconnaissance de carboxylates chiraux est essentielle à la compréhension de leurs mécanismes d'interactions avec différents récepteurs, et au développement de nouveaux composés thérapeutiques.

2) Reconnaissance de carboxylates

a) Familles de récepteurs

La reconnaissance d'anions, et en particulier de carboxylates, se fonde sur l'utilisation d'interactions faibles, notamment par des liaisons hydrogènes, ou des interactions électrostatiques. Parmi les donneurs de liaisons hydrogènes, les motifs amide, urée ou thiourée, et les dérivés deltamides ou squaramides sont les plus fréquemment rencontrés pour la reconnaissance d'oxyanions^[131,132]. Par exemple, un senseur colorimétrique chiral utilisant le motif thiourée comme site de liaison et un résidu alanine comme motif chiral a été synthétisé^[133]. Ce récepteur présente une énantiosélectivité de 4 en faveur du D-mandlate et de 3 en faveur de la D-alanine (Figure III-2). Qui plus est, la différence de réponse optique en présence de l'un ou l'autre des énantiomères du carboxylate est distinguable à l'œil nu.

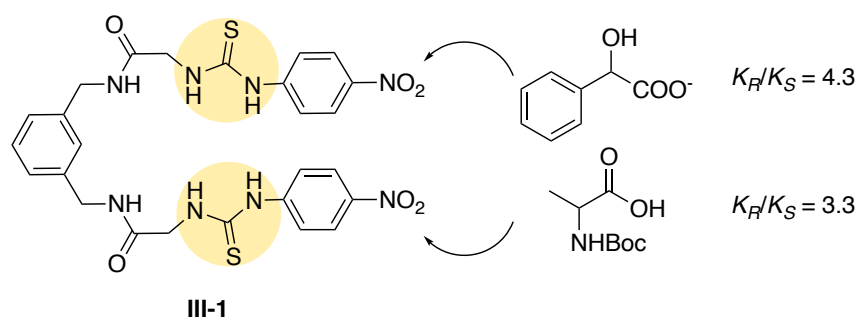


Figure III-2. Structure du récepteur III-1 possédant 2 fonctions thiourée pour la reconnaissance de carboxylates.

La préorganisation du récepteur joue un rôle fondamental dans les processus de reconnaissance chirale. À ces fins, des récepteurs rigides sous forme de pinces moléculaires encapsulant le carboxylate entre leurs deux bras ont été développés. Le premier exemple de cette stratégie, rapporté par Lehn et de Mendoza en 1989, est l'hôte III-2 qui possède un motif guanidinium rigide permettant une reconnaissance de carboxylates au moyen de liaisons hydrogène zwitterioniques^[134]. Additionnellement, les bras naphthoyles interviennent dans le processus de reconnaissance de carboxylates aromatiques par π -stacking (Figure III-3). Le récepteur III-2 étant chiral, deux diastéréoisomères sont formés par l'interaction de (*S,S*)-III-2 avec le *N*-acétyl-tryptophane racémique. Par dosage suivi en RMN, des constantes $K_L = 1051 \text{ M}^{-1}$ et $K_D = 534 \text{ M}^{-1}$ ont été calculées, avec donc une énantiosélectivité de 2 en faveur de l'énantiomère L.

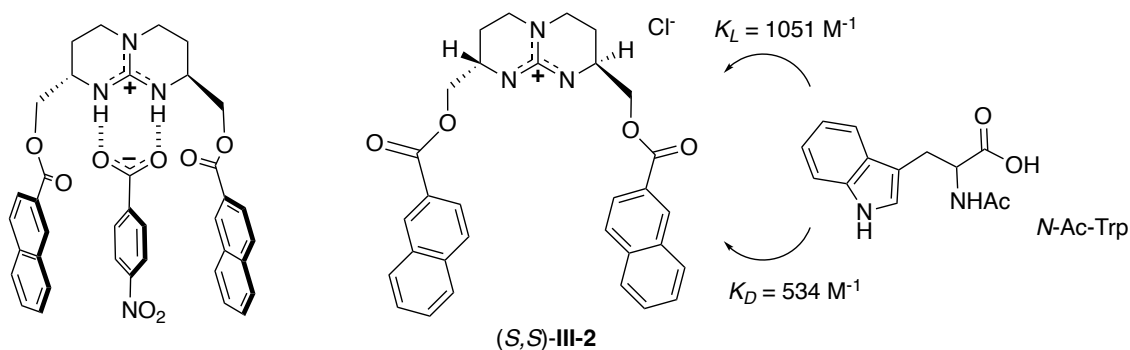


Figure III-3. Premier exemple de reconnaissance chirale par le récepteur III-2.

b) Cavités supramoléculaires

Dans un objectif de préorganisation du site de liaison, les cavités supramoléculaires biomimétiques introduites dans le Chapitre I ont également été exploitées pour la reconnaissance de carboxylates. L'augmentation de leur asymétrie a principalement été réalisée par l'attachement d'un centre stéréogène au récepteur. Ainsi, le calixarène III-3 est rendu chiral par l'attachement d'un résidu L-tryptophane. Le tryptophane présente le triple avantage de servir à la fois de motif chiral, de site de liaison par son lien amide donneur de liaison hydrogène, et de rapporteur fluorescent (Figure III-4)^[131]. Cependant, l'hôte III-3 possédant un seul site donneur de liaison H par bras, complexe très faiblement les invités testés. L'hôte III-4 possédant un fragment hydrazine et donc deux sites donneurs par bras s'est révélé être un bon hôte pour les dérivés d'acides aminés et les carboxylates testés. Ce système a en outre démontré de bonnes énantiosélectivités en faveur de la D-N-Boc-Ala et du D-mandélate.

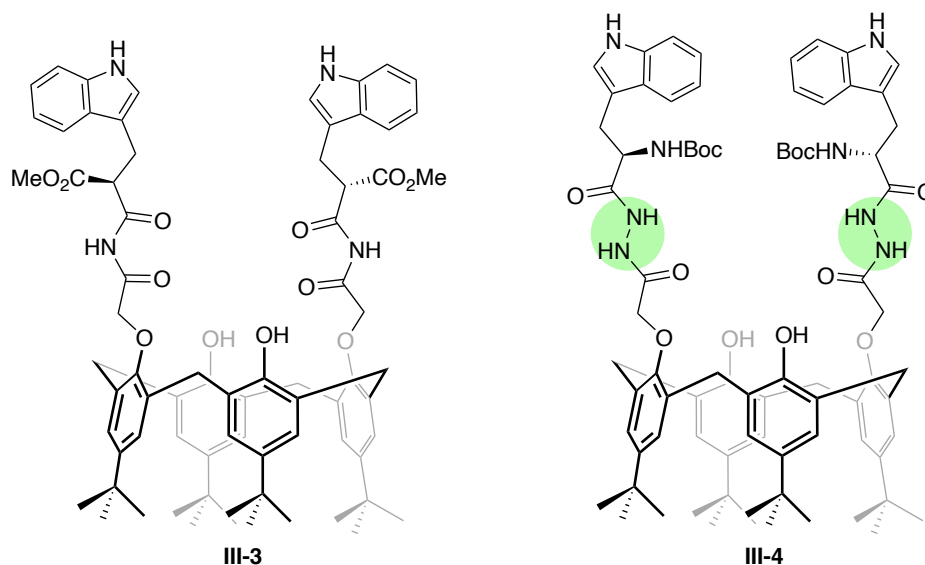


Figure III-4. Structure des calix récepteurs III-3 et III-4.

Bien que les CDs soient des hôtes par excellence lorsqu'il s'agit de reconnaissance moléculaire, leurs faibles capacités d'inclusion d'espèces chargées a limité leur utilisation pour la reconnaissance de carboxylates. La reconnaissance de carboxylates aromatiques a été

effectuée par des CDs **III-5** modifiées par un bras polyamine cationique^[135] (Figure III-5). Dans cet exemple, les auteurs ne tirent cependant pas parti de la chiralité intrinsèque des CDs pour reconnaître des invités chiraux. D'autres exemples reposent sur cette stratégie : la partie hydrophobe d'invités aromatiques ou aliphatiques est incluse dans la cavité, tandis que le complexe est stabilisé par des interactions électrostatiques entre le carboxylate et la couronne cationique. Ainsi, la reconnaissance d'acides aminés a été effectuée par des CDs zwitterioniques possédant un site cationique pour l'interaction avec le carboxylate, et un site anionique pour l'interaction avec l'ammonium. La β -CD **III-6** a été synthétisée comme un mélange des régioisomères AB et BA. Les régioisomères **III-6A** et **III-6B** ont pu être séparés sur colonne chirale, mais l'attribution de leur structure (AB ou BA) n'est pas décrite par les auteurs (Figure III-5). **III-6A** et **III-6B** encapsulent les deux énantiomères du tryptophane, néanmoins avec de faibles constantes d'association ($K_L = 42.5 \text{ M}^{-1}$ et $K_D = 54 \text{ M}^{-1}$ pour **III-6A** ; $K_L = 34.5 \text{ M}^{-1}$ et $K_D = 45.5 \text{ M}^{-1}$ pour **III-6B**). Ces deux régioisomères présentent par ailleurs la même énantiosélectivité modérée en faveur du D-Trp ($K_D/K_L \approx 1.3$ pour **III-6A** et **III-6B**)^[136]. Kano *et al.* ont ensuite montré que l'affinité d'acides aminés *N*-acétylés est de 20 à 40 fois supérieure pour la β -CD polycationique per-NH₃⁺ **III-7** que pour la β -CD mono-NH₃⁺ **III-8** (Figure III-5). L'énantiosélectivité est cependant faible à modérée, à la hauteur de 1.6 fois en faveur de la (*S*)-*N*-Ac-Val, et du (*S*)-*N*-Ac-Trp. Les auteurs se sont également intéressés à la reconnaissance de carboxylates aromatiques, et ont comparé les performances de la β -CD native à celles des β -CDs mono-NH₂ **III-9** et mono-NH₃⁺ **III-8**. L'association du 2-phénylpropionate est doublée avec **III-8** comparée à la β -CD, mais avec une énantiosélectivité modérée de 1.36 en faveur de l'énantiomère (*R*). Cependant, pour tous les composés testés, l'acide carboxylique est mieux reconnu que le carboxylate.

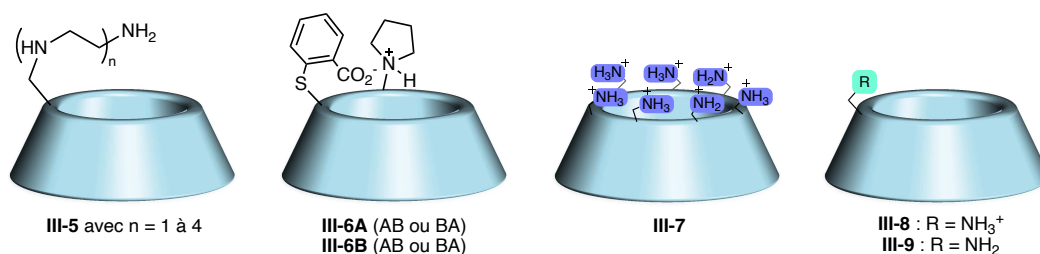


Figure III-5. Structure de β -CDs développées pour la reconnaissance de carboxylates.

Nous pouvons enfin citer dans cette partie d'autres édifices supramoléculaires employés pour la reconnaissance de carboxylates : le groupe de Paul Beer s'est en effet intéressé à la cavité définie dans l'espace entre l'axe et le macrocycle au sein de rotaxanes (Figure III-6). Plusieurs travaux du groupe rendent compte de la reconnaissance d'anions chiraux. En 2017, le groupe a rapporté l'utilisation du 2[rotaxane] **III-10** pour la reconnaissance énantiosélective d'anions au moyen de liaisons halogènes^[137]. Ce 2[rotaxane] est rendu chiral par la présence d'un motif BINOL dans le macrocycle, et d'un résidu sérine sur l'axe. Des motifs iodotriazoles judicieusement positionnés sur l'axe et le macrocycle définissent un site de liaison par des liaisons halogènes. La liaison de l'invité anionique a été mise en évidence par dosage en RMN. Le rotaxane **III-10** montre alors une bonne énantiosélectivité en faveur des énantiomères (*S*)

des *N*-Boc proline, leucine et tryptophane (jusqu'à 3 fois en faveur de la (*S*)-*N*-Boc proline), et inversement, une préférence marquée pour le (*R*)-BINOL-phosphate. Les auteurs ont par ailleurs démontré un effet synergique de la chiralité de l'axe et du macrocycle pour une meilleure reconnaissance énantiosélective. Un système similaire a ensuite été développé pour la reconnaissance de dicarboxylates^[138]. Le [3]rotaxane **III-11** possédant alors 2 sites donneurs de liaisons halogènes a ainsi montré une énantiosélectivité d'environ 5 en faveur du (*S*)-glutamate. La distance entre les deux sites de liaisons favorise également le dicarboxylate de taille complémentaire. Ainsi, le fumarate de structure plus étendue possède une taille plus adéquate pour ce site de liaison que le maléate plus compact.

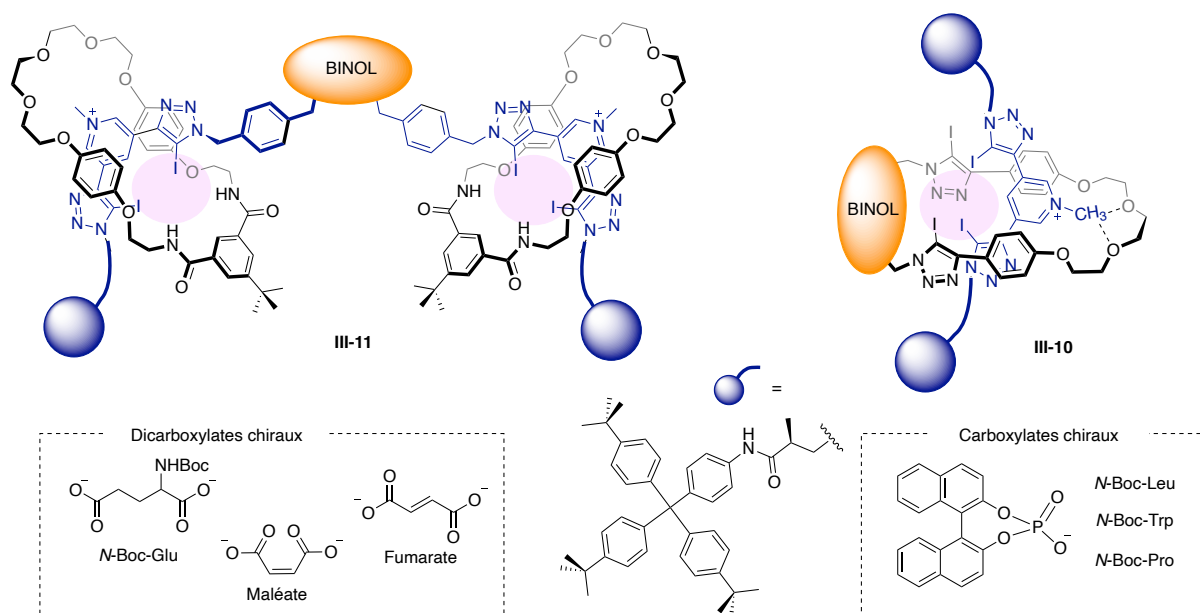


Figure III-6. Reconnaissance de carboxylates par les rotaxanes **III-10** et **III-11** donneurs de liaison halogène.

D. Objectifs du chapitre

Dans le but de répondre à notre questionnement initial sur la capacité de nos complexes cuivre-CDs régioisomères à induire des énantiosélectivités opposées comme le ferait un couple d'énantiomères, nous chercherons dans ce chapitre à étudier leurs propriétés de reconnaissance vis-à-vis de carboxylates chiraux.

Pour cela, nous envisageons d'étudier l'échange du ligand exogène de nos complexes de cuivre. Avant de projeter des applications en milieu aqueux à partir des dérivés perméthylés, nous prévoyons une étude préliminaire en solvant organique à partir des dérivés perbenzylés plus faciles d'accès. Ne bénéficiant pas de l'effet hydrophobe dans ce cas, la complexation devrait être dictée par l'affinité du ligand invité au cuivre. Dans un second temps, nous chercherons à étendre notre application à la reconnaissance biomimétique dans l'eau.

II. Étude d'échange de ligand par spectroscopie UV-visible-NIR

A. Stratégie d'échange de ligand

1) Stratégie générale

Pour étudier les propriétés de nos complexes de cuivre en reconnaissance chirale, nous avons choisi une stratégie d'échange de ligand, dont le suivi pourra être fait par spectroscopie optique. À partir des complexes précédemment obtenus, l'échange du ligand **L** du cuivre par un carboxylate doit conduire à un changement observable dans le spectre UV-visible-NIR de nos complexes (Schéma III-1). Par ailleurs, il faut pour cela que le ligand **L** de départ soit labile pour que l'on puisse considérer sa décoordination rapide, et qu'il possède une affinité moindre pour le cuivre que le carboxylate que nous souhaitons doser.

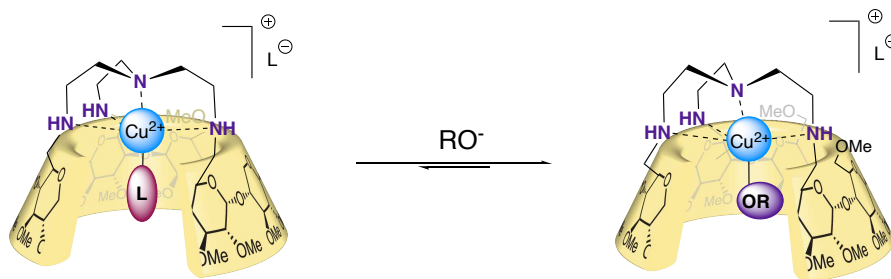


Schéma III-1. Stratégie d'échange de ligand envisagée.

En première intention, la stratégie considérée était d'effectuer l'échange entre un carboxylate achiral (l'acétate) par un carboxylate chiral. Cependant, les caractérisations effectuées en spectroscopie UV-visible (Chapitre II) ont mis en évidence d'une part la labilité plus grande du dérivé chloro et d'autre part, une différence de λ^{\max} observable entre le dérivé chloro et le dérivé carboxylate. Par ailleurs, il est raisonnable de penser que l'affinité pour le cuivre serait relativement similaire entre l'acétate et un autre carboxylate, ce qui ne favoriserait pas l'échange. Il semble donc plus pertinent d'étudier l'échange entre le dérivé chloro et un carboxylate chiral (Schéma III-2).

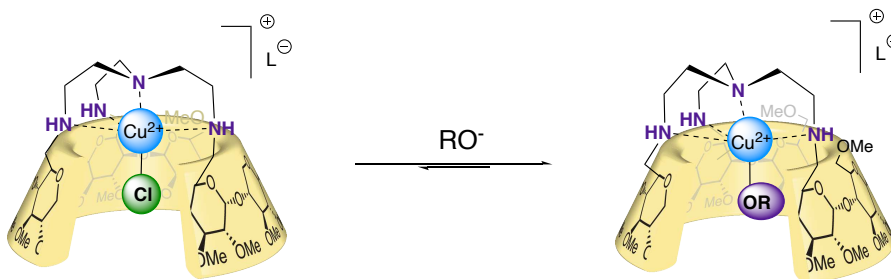


Schéma III-2. Dosage d'un complexe $[Cu(tren-CD)Cl]^+$ par un carboxylate.

2) Paramètres de l'étude

D'après les caractérisations effectuées au chapitre II, la métallation de nos ligands Tren-CDs « ABD » et « ABE » conduit à la formation de complexes de cuivre mononucléaires, avec un Cu(II) pentacoordonné par le pont tren et le ligand complétant la sphère de coordination. Au vu de la structure du système, de la géométrie de coordination du cuivre, et de l'étroitesse de la cavité de l' α -CD, nous nous placerons dans le cadre d'un modèle de complexation 1:1 entre notre hôte et le carboxylate invité. L'inclusion de 2 ligands invités et donc un modèle 1:2 semble très peu probable. De même, l'inclusion nécessitant l'interaction entre le carboxylate et le cuivre enfoui dans la cavité de la CD, une stœchiométrie 2:1 semble également exclue.

Les dosages UV-visibles ont été effectués sur un spectromètre Agilent CARY 5000 dans une cuve en quartz de 1 cm de trajet optique. En raison de la quantité de matière limitée de nos complexes [Cu(Tren-CD)X] à disposition, une cuve étroite d'une contenance de 1 mL a été utilisée pour l'ensemble des dosages présentés dans ce chapitre. Une concentration d'environ 10^{-3} M de nos complexes conduit dans ces conditions à une absorbance comprise entre 0,15 et 0,25 pour la bande d'absorption d'intérêt. Une concentration de l'ordre de 10^{-1} M pour le carboxylate invité doit permettre des volumes d'ajout de l'ordre de quelques μ L lors du dosage et de limiter autant que possible les effets de dilution.

B. En solvant organique : cyclodextrines perbenzylées

Dans un premier temps, afin d'optimiser les conditions de dosage en s'affranchissant des effets potentiels de la chiralité des molécules invitées, nous avons effectué des essais préliminaires d'échanges par le dérivé benzoate achiral. La synthèse directe à partir du benzoate de cuivre a en effet déjà confirmé la possibilité d'inclure ce ligand dans l' α -CD. Afin de garantir la solubilité du carboxylate en solvant organique, l'emploi du benzoate sous forme de sels de tétrabutylammonium (TBA) a été considéré.

Cependant, de nombreux problèmes de solubilité ont été rencontrés pour ce ligand invité. Malgré la présence des chaînes butyles, la solubilité du benzoate de TBA reste modérée et ne permet pas d'atteindre les concentrations visées pour un dosage en UV dans la plupart des solvants envisagés. Une solubilité correcte a été observée dans le DMSO, mais les essais dans ce solvant n'ont pas conduit à des variations observables en spectroscopie UV-visible. Par ailleurs, ce solvant est potentiellement compétitif pour la complexation, ce qui contre-indique son usage. Dans le THF, les 2 composés (hôte et invité) sont solubles à des concentrations de l'ordre du mM pour la CD hôte et d'environ 10^{-2} M pour le benzoate de TBA. Après plusieurs essais, une courbe de dosage présentant des évolutions significatives des bandes d'absorption à 695 et 750 nm a été obtenue (Dosage CTE087, Figure III-7).

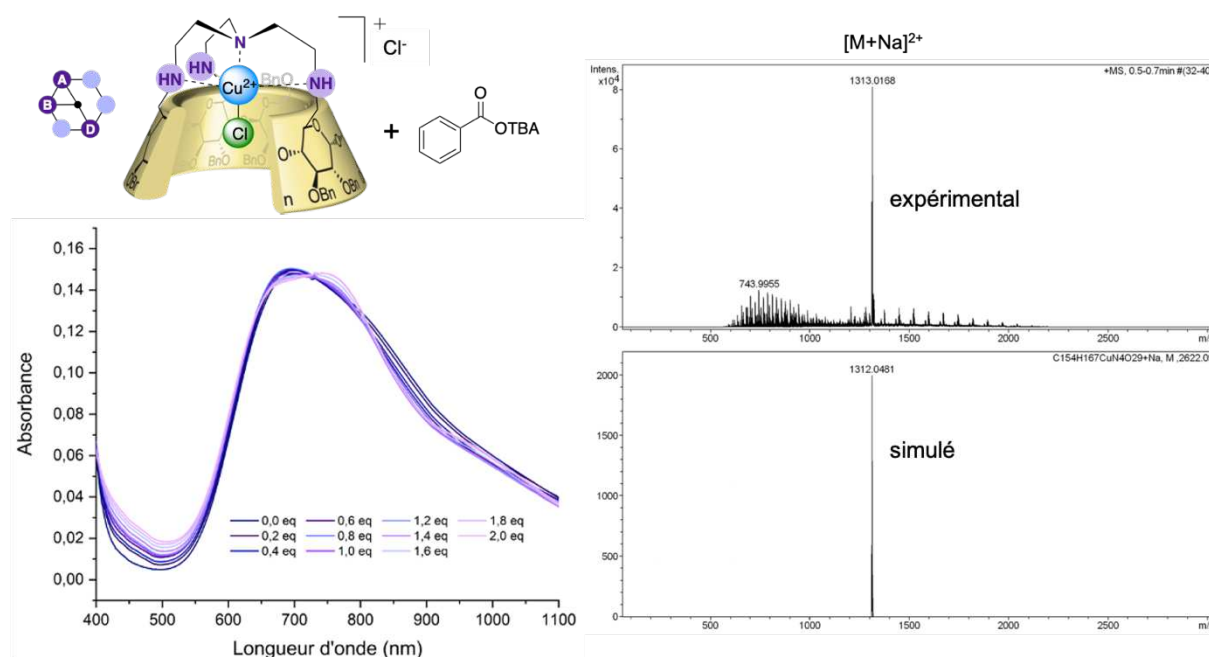


Figure III-7. Dosage de $[Cu(ABD-tren-CD)Cl]^+$ **C25** par le benzoate de TBA dans le THF.

$[C25] = 1 \text{ mM}$; $[PhCOOTBA] = 11.6 \text{ mM}$. Encadré : spectre de masse (ESI+) de la solution à l'issue du dosage (3 équivalents) et spectre théorique du complexe $[Cu(tren-CD)OBz]^+$.

D'après cette courbe, nous observons bien la diminution de l'espèce au $\lambda^{\max} = 695 \text{ nm}$, et l'apparition d'une nouvelle espèce au $\lambda^{\max} = 750 \text{ nm}$. Le spectre de masse d'un aliquot prélevé à l'issue du dosage confirme l'identité du nouveau composé comme le complexe $[Cu(ABD-tren-CD)OBz]^+$ **C26** ($m/z = 1313.02$ pour $[M+Na]^{2+}$).

Ce premier résultat est encourageant car un premier échange de ligands a pu être suivi, ce qui démontre sa faisabilité. En revanche, aucune donnée n'a pu être extraite de ce dosage, car plusieurs problèmes persistent. Tout d'abord, nous observons bien un croisement des courbes mais le point isobestique à 725 nm est peu défini, probablement en raison de pertes de solvant par évaporation au cours du dosage. Les volumes en jeu étant ici petits, ces pertes bien que faibles apparaissent non négligeables. Cela impacte encore le tracé de l'absorbance en fonction des équivalents de benzoate ajoutés, qui n'est alors pas exploitable pour en déduire une éventuelle constante d'association. Par ailleurs, en raison des concentrations employées (imposées par la solubilité des composés), chaque ajout induit une dilution non négligeable : pour 2 équivalents, un total de 120 μ L de solution titrante est nécessaire, soit plus de 15% du volume initial de solution. Des essais dans des solvants alternatifs (EtOH, MeOH, et DCM) ont été conduits, mais sans résultat concluant en raison de difficultés liées une fois de plus à la solubilité des composés, ou à des cinétiques d'échange non adaptées à un suivi par spectroscopie optique.

Malgré les précautions prises (limitation de l'évaporation) et les tentatives d'optimisation à différentes concentrations pour plusieurs solvants, aucun résultat probant n'a pu être obtenu en solvant organique. Face à ces essais infructueux, nous avons alors révisé nos objectifs initiaux, et nous sommes intéressés directement à la reconnaissance chirale en solution aqueuse à partir des complexes de CDs perméthylées.

C. En solution aqueuse : cyclodextrines perméthylées

En suivant notre objectif initial de développement d'un système biomimétique capable, à l'image des enzymes, de reconnaissance dans l'eau à pH physiologique, et face aux échecs rencontrés en solvant organique, nous nous sommes tournés vers l'utilisation des complexes dérivés des CD perméthylées hydrosolubles.

1) Détermination des conditions de dosage

Une étude en milieu aqueux présente des contraintes additionnelles spécifiques. De façon prévisible, des essais préliminaires ont fait apparaître une forte dépendance de notre système au pH et donc la nécessité de tamponner le milieu. Pour des études à pH physiologique, le tampon phosphate est le plus classiquement utilisé. Cependant, un premier essai dans ce tampon a montré une opacification de la solution résultant de la précipitation d'espèces au cours du dosage. Le tampon phosphate n'est en effet pas adéquat à l'étude de complexes de cuivre en raison de la possible formation du phosphate de Cu(II) de formule $\text{Cu}_3(\text{PO}_4)_2$. Le précipité observé provient sans doute de la formation de ce sel, peu soluble dans l'eau^[139]. Dans la démarche de choisir un tampon adéquat à notre étude, la liste de tampons proposés par Good comme tampons privilégiés pour la recherche en biochimie est un bon point de départ^[140]. Les critères de choix des tampons de Good, outre leur pertinence biologique, se recoupent avec les critères que nous recherchons : un faible pouvoir coordonnant vis-à-vis d'ions métalliques, une transparence optique au-delà d'environ 250 nm, et une gamme de pH comprise entre 6 et 8. Parmi ces tampons, l'HEPES (acide 4-(2-hydroxyéthyl)-1-pipérazine éthane sulfonique) est réputé pour être adapté à l'étude de complexes de métaux de transition et ne pas former de complexes avec le Cu(II)^[141] (Figure III-8). Une solution de tampon HEPES a donc été préparée à un pH dans la gamme 7.05-7.1.

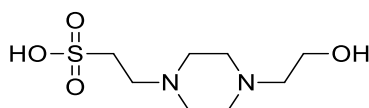


Figure III-8. Structure du tampon HEPES.

Les complexes **C29** et **C31** sont solubles dans ce tampon dans la gamme de concentrations recherchée (1 à 2 mM). Cependant, dans certains cas, un léger trouble de la solution, d'origine inconnue, est observé et la présence de petites particules en suspension ont affecté les mesures d'absorbance en spectroscopie UV. Une filtration sur filtre millipore des solutions a finalement été nécessaire. Bien que ce traitement introduise une incertitude sur les concentrations réelles et donc sur la valeur absolue des constantes K_a mesurées, les mêmes protocole et mode de préparation ont été appliqués à tous les échantillons, ce qui doit permettre de raisonner de façon relative sur ces valeurs, comparables entre elles.

Nous avons alors, dans un premier temps, entrepris l'étude de la reconnaissance d'un premier carboxylate chiral aromatique, le 2-phénylpropionate (**G1**). Le carboxylate de sodium

est préformé à partir de l'acide commercial correspondant ($pK_a \approx 4$) et d'un équivalent de Na_2CO_3 ($pK_a \approx 10.3$ pour le couple HCO_3^-/CO_3^{2-}).

2) Dosage du 2-phénylpropionate (**G1**)

Un premier dosage de l'énantiomère (**R**)-**G1** en présence de l'hôte « **ABD** » **C29** a été conduit (Figure III-9A). Cette première expérience en solution tamponnée à un pH de 7,05 est encourageante car nous observons bien un point isobestique résolu à 725 nm, et un début de plateau après environ 4 équivalents de (**R**)-**G1** ajoutés (Figure III-9B). Cependant, lors de cet essai préliminaire, le nombre de points de mesure et d'équivalents ajoutés ne sont pas tout à fait suffisants pour déterminer les constantes d'association K_a avec précision.

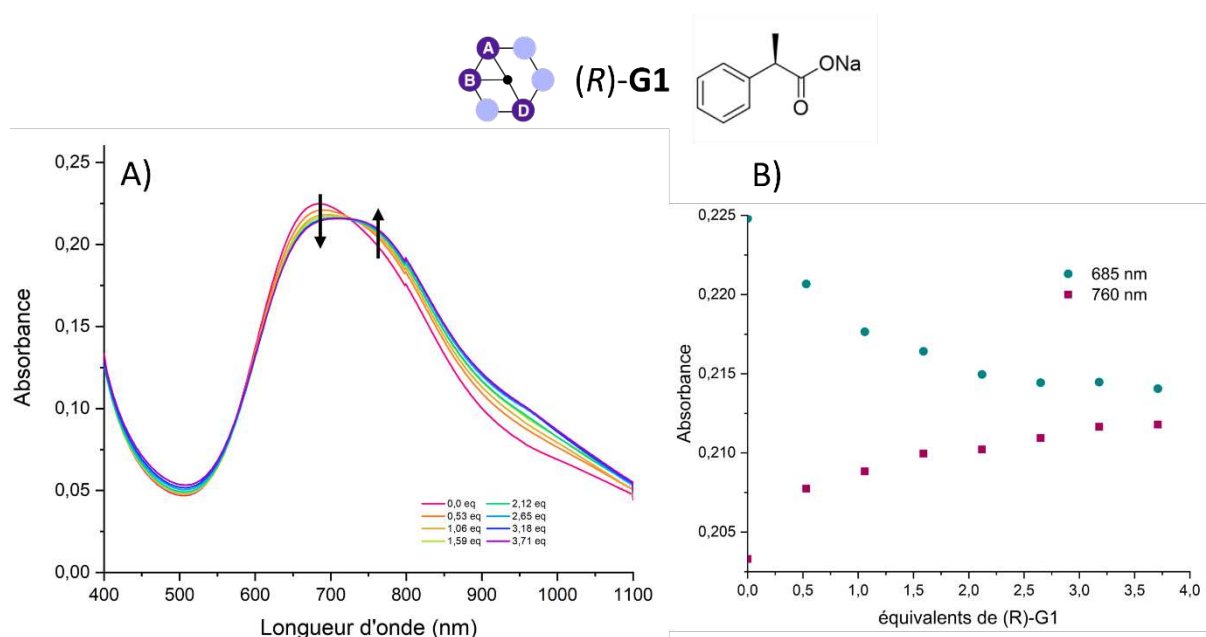


Figure III-9. Dosages du complexe $[Cu(Tren-CD)Cl]$ **ABD C29** par (**R**)-**G1** en milieu tamponné (HEPES, $pH = 7.06$), suivi par spectroscopie UV-visible-NIR. $[CD-hôte] = 1.39$ mM ; $[(R)-G1] = 0.147$ M.

Nous avons donc répété cette expérience en présence de (**R**)-**G1**, avec un plus grand nombre de points de mesure et jusqu'à atteindre un plateau défini (après environ 7 équivalents ajoutés). Cela représente un volume total de solution titrante de 77 μ L (7% du volume initial) et nous remarquons dans ce cas un effet non négligeable de la dilution qui affecte de façon importante l'aspect du spectre de dosage (Figure III-10A). La bande suivie entre 600 et 900 nm étant de faible intensité ($\approx 0,2$ d'absorbance) et les variations observées encore plus faibles, notre système est particulièrement sensible à ces effets de dilution. Après correction des données par la prise en compte de la dilution, nous observons bien le profil attendu avec un point isobestique résolu à 720 nm (Figure III-10B). Au cours du dosage a lieu une diminution significative de la bande à $\lambda^{max} = 685$ nm, et l'apparition d'une nouvelle bande à $\lambda^{max} = 760$ nm, attribuable à la formation du complexe $[Cu^{II}(Tren-CD)G1]^+$. L'évolution de l'absorbance à ces deux maximums d'absorption montre bien l'atteinte d'un plateau après environ 4 équivalents, lorsque les données sont corrigées de la dilution (Figure III-10D).

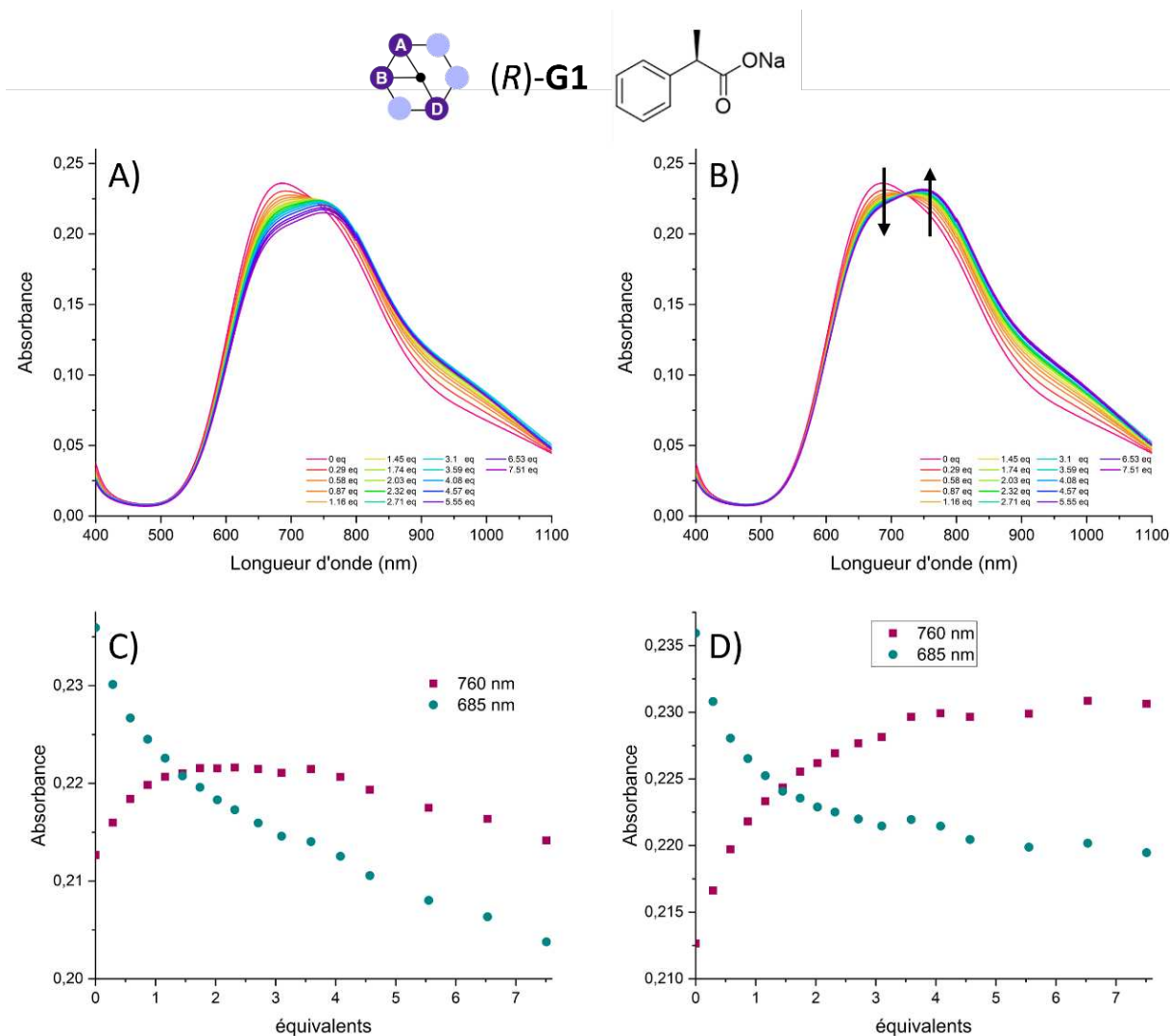


Figure III-10. Dosages du complexe $[Cu(Tren-CD)Cl]$ ABD C29 par (R) -G1 en milieu tamponné (HEPES, pH = 7.06), suivi par spectroscopie UV-visible-NIR. $[CD\text{-hôte}] = 1.46 \text{ mM}$; $[(R)\text{-G1}] = 0.143 \text{ M}$.
A) et C) : données sans correction ; B) et D) : données avec correction.

À l'aide du programme Bindfit, le traitement de nos données dans le cadre d'un modèle 1:1 donne un *fit* satisfaisant de nos courbes, et fournit une première constante d'association $K_a^{ABD-(R)\text{-G1}} = 1440 (\pm 9\%) \text{ M}^{-1}$ entre (R) -G1 et le complexe hôte « ABD » C29.

La procédure a donc été appliquée à l'autre énantiomère (S) -G1 (Figure III-11). Les mêmes tendances sont observées : une diminution de la bande à 685 nm, et une augmentation de la bande à 760 nm, avec un point isobestique défini à 720 nm, après correction des données pour la dilution. À partir des données du dosage, nous obtenons cette fois-ci la constante d'association $K_a^{ABD-(S)\text{-G1}} = 1610 (\pm 7\%) \text{ M}^{-1}$ entre (S) -G1 et le complexe hôte « ABD » C29, légèrement supérieure à celle obtenue pour l'énantiomère (R) -G1.

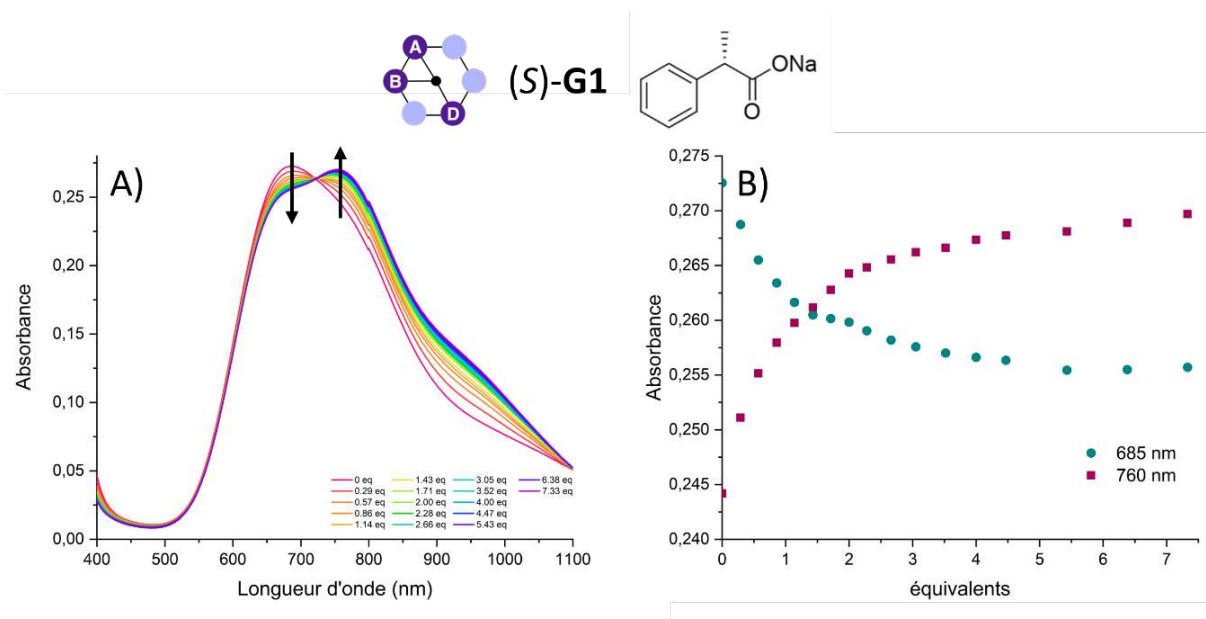


Figure III-11. Dosages du complexe $[Cu(Tren-CD)Cl]$ **ABD C29** par **(S)-G1** en milieu tamponné (HEPES, pH = 7.06), suivi par spectroscopie UV-visible-NIR, avec correction de la dilution. $[CD-hôte] = 1.46 \text{ mM}$; $[(S)-G1] = 0.139 \text{ M}$.

En raison des nombreuses incertitudes liées à la propagation d'erreurs sur ces valeurs (incertitudes sur les concentrations notamment), nous avons dupliqué ces dosages afin de nous assurer de leur reproductibilité. Les paramètres de ces expériences et les valeurs de K_a obtenues sont rapportés dans le tableau III-1. Pour un même énantiomère de **G1** avec la CD « **ABD** », les deux valeurs de K_a obtenues sont proches (Tableau III-1, entrées 1 et 2 pour **(S)-G1** ; entrées 3 et 4 pour **(R)-G1**), et tombent dans la marge d'erreur indiquée par Bindfit. Ces résultats semblent donc suffisamment robustes pour comparer les constantes entre **(R)-G1** et **(S)-G1** et ainsi étudier l'énantiosélectivité de nos CDs hôtes. Il semble alors raisonnable d'utiliser la moyenne des deux valeurs obtenues, en majorant dans ce cas l'erreur sur la mesure.

Entrée	[Hôte C29]	[Invité]		$K_a \text{ (M}^{-1}\text{)}$
		(R)-G1	(S)-G1	
1	1.46 mM	/	0.139 M	$1610 \pm 7\%$
2	1.41 mM	/	0.145 M	$1760 \pm 10\%$
3	1.46 mM	0.143 M	/	$1440 \pm 9\%$
4	1.35 mM	0.145 M	/	$1325 \pm 5\%$

Tableau III-1. Duplicata du dosage de **C29 ABD** par **(R)** et **(S)-G1 PPA**.

Les dosages en présence de la CD hôte « **ABE** » **C31** ont alors été réalisés en utilisant les conditions mises au point : un milieu tamponné par l'HEPES à pH ≈ 7.05 et à une concentration de l'ordre du mM ; une duplication des expériences pour un raisonnement sur la moyenne de deux valeurs. Avec ce régioisomère « **ABE** », un comportement différent est observé (Figure III-12). En effet, une augmentation des deux bandes à 680 et 760 nm a lieu au cours du dosage sans croisement dans la gamme 600-800 nm (Figure III-12A et B). En revanche, nous retrouvons un point isobestique un peu large autour de 1000 nm au niveau de la queue

d'absorption dans le cas de **(R)-G1**, mais qui n'est pas résolu dans le cas de **(S)-G1**. En traçant l'évolution de l'absorbance aux maximums d'absorption, nous remarquons malgré tout qu'un plateau est atteint aux alentours de 4 équivalents également pour **(R)-G1**, et environ 3 équivalents pour **(S)-G1** (Figure III-12C et D). Le duplicata de ces dosages et le traitement des données avec le programme Bindfit donne une valeur moyenne sur 2 dosages de $K_a^{ABE-(R)-G1} = 1370 (\pm 9\%) \text{ M}^{-1}$ entre « **ABE** » et **(R)-G1**, et $K_a^{ABE-(S)-G1} = 1880 (\pm 14\%) \text{ M}^{-1}$ entre « **ABE** » et **(S)-G1**.

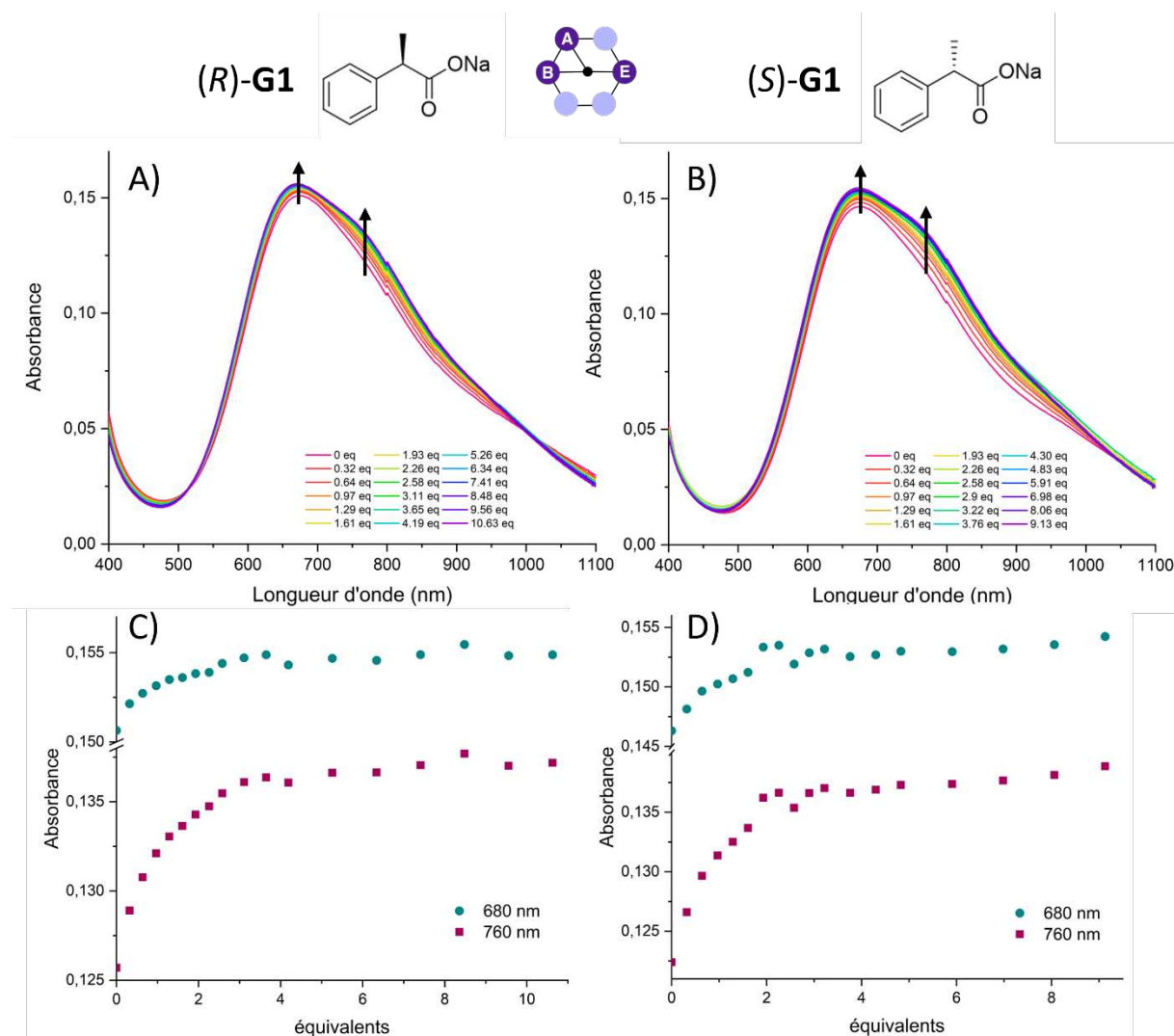


Figure III-12. Dosages du complexe $[\text{Cu}(\text{Tren-CD})\text{Cl}]$ **ABE C31** par **(R)-G1** et **(S)-G1** en milieu tamponné (HEPES, $\text{pH} = 7.06$), suivi par spectroscopie UV-visible-NIR, avec correction de la dilution.

A) $[\text{Cu}(\text{Tren-CD})\text{Cl}]\text{-ABE}$ (1.35 mM) + **(R)-G1** (0.145 M) ; **B)** $[\text{Cu}(\text{Tren-CD})\text{Cl}]\text{-ABE}$ (1.35 mM) + **(S)-G1** (0.145 M)

Le tableau III-2 résume l'ensemble des valeurs de K_a obtenues pour les hôtes « **ABD** » et « **ABE** » avec chaque énantiomère du ligand invité **G1**. L'énantiosélectivité de nos CD-hôtes a été calculée comme le ratio K_R/K_S . Par ailleurs, nous nous sommes également intéressés à une possible préférence des carboxylates invités en calculant pour chaque énantiomère le ratio « **ABD/ABE** » comme le rapport entre les constantes obtenues en présence de chaque hôte (Tableau III-2, entrée 3).

Entrée	Hôte	(<i>R</i>)-G1	(<i>S</i>)-G1	K_R/K_S
1	[Cu ^{II} (ABD -Tren-CD ^{Me})Cl] C29	$K_R = 1380 \text{ M}^{-1} (\pm 9\%)$	$K_S = 1690 \text{ M}^{-1} (\pm 10\%)$	0,8
2	[Cu ^{II} (ABE -Tren-CD ^{Me})Cl] C31	$K_R = 1370 \text{ M}^{-1} (\pm 9\%)$	$K_S = 1880 \text{ M}^{-1} (\pm 14\%)$	0,7
3	Ratio ABD/ABE	1,0	0,9	

Tableau III-2. Constantes d'association moyennes et sélectivités obtenues pour le carboxylate invité **G1**.

L'analyse de ces résultats montre en premier lieu un ratio **ABD/ABE** proche de 1 et donc une absence de préférence des énantiomères de **G1** pour l'un ou l'autre de nos régioisomères hôtes (Tableau III-2, entrée 3). Il apparaît que chaque énantiomère s'accommode sans distinction de nos deux formes possibles de cavité. Les constantes d'association sont légèrement supérieures pour les deux hôtes en présence de l'énantiomère (**S**)-**G1** de l'invité (Tableau III-2, colonne (**S**)-**G1**) par rapport à l'énantiomère (**R**)-**G1**, ce qui indique une sélectivité très modérée de nos hôtes en faveur de la configuration (**S**). Dans l'ensemble, aucune sélectivité significative autre qu'une faible préférence pour (**S**)-**G1** n'a été observée pour ces 4 paires hôte-invité.

Notre hypothèse est que nos invités possédant un groupement méthyle de petite taille, ne sont pas suffisamment sensibles à l'environnement chiral de nos CDs hôtes. En d'autres termes, la cavité de la CD est assez large pour permettre l'inclusion de (**R**)-**G1** et de (**S**)-**G1** sans contrainte forte sur leur orientation privilégiée.

Afin d'explorer plus en avant les capacités de discrimination chirale de nos régioisomères « **ABD** » et « **ABE** », nous avons alors cherché à sonder leurs cavités en variant la nature du substituant en α du carboxylate.

III. Exemplification : reconnaissance de carboxylates chiraux

Les conditions de dosage mises au point pour l'invité **G1** ont été étendues à différents carboxylates chiraux (Figure III-13). Nous avons d'une part fait varier la longueur et le volume de la chaîne aliphatique portée par le carbone stéréogène en α du carboxylate, par une chaîne éthyle dans l'invité **G2** et une chaîne isopropyle dans l'invité **G3**. D'autre part nous avons également étudié l'influence de la nature du substituant, avec l'invité mandélate **G4** possédant une fonction hydroxyle, et avec son analogue *O*-méthoxy **G5**.

Comme précédemment, le dosage de chaque régioisomère de nos CDs hôtes a été effectué par chaque énantiomère du carboxylate invité, en milieu tamponné (HEPES) à un pH compris entre 7 et 7,1. L'ensemble des courbes de dosage a été corrigé afin de prendre en compte les effets de la dilution, et les données ont été traitées à l'aide du programme Bindfit afin d'extraire les constantes d'association recherchées. La duplication de ces dosages a été effectuée pour s'assurer de la reproductibilité des résultats, et donne dans la plupart des cas des données cohérentes. Pour certains de ces invités, les écarts significatifs mesurés et les impossibilités de reproduction des dosages seront discutés au cas par cas.

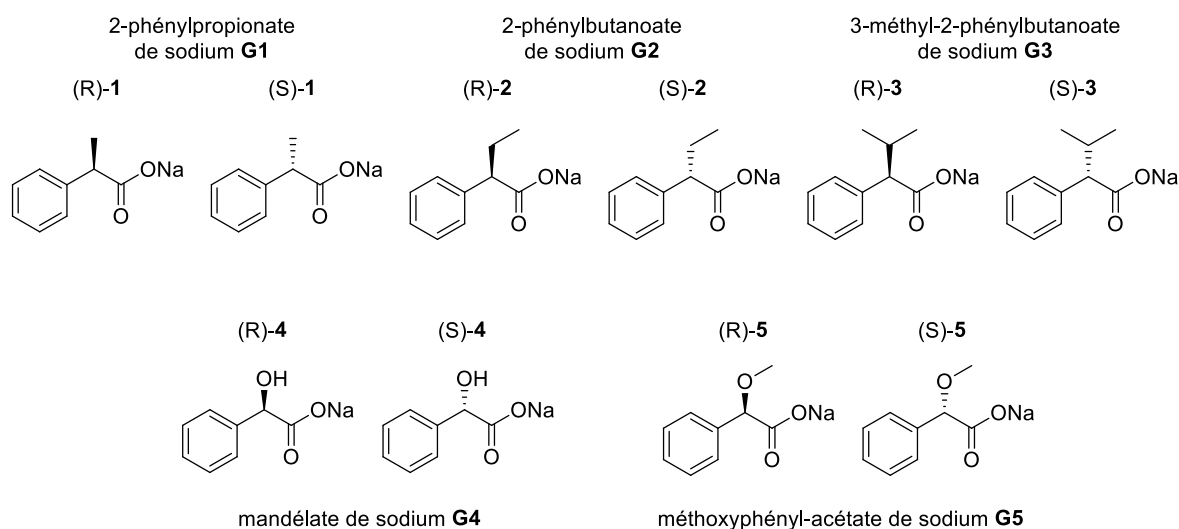


Figure III-13. Extension de la méthode à une série de carboxylates chiraux.

A. Ligand 2-phénylbutanoate G2

Nous avons dans un premier temps étudié l'influence de l'augmentation d'un carbone de la chaîne du substituant, en présence du 2-phénylbutanoate **G2** possédant une chaîne éthyle. Les profils des dosages des régioisomères « **ABD** » et « **ABE** » par chaque énantiomère de **G2** sont présentés en figure III-14.

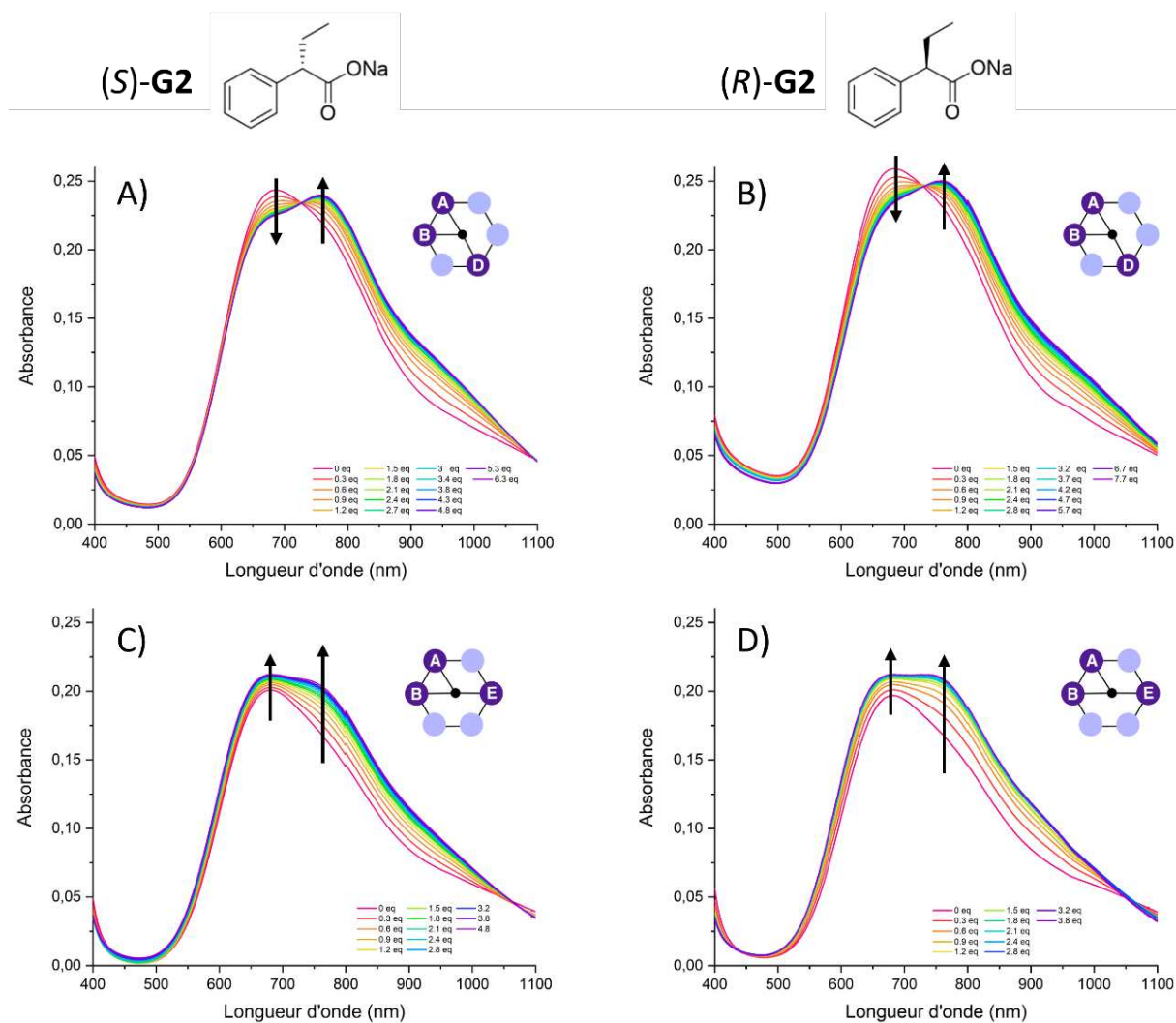


Figure III-14. Dosages des complexes $[Cu(Tren-CD)Cl]$ **C29** et **C31** par (*R*)- et (*S*)-**G2**, suivis par spectroscopie UV-visible-NIR. Les spectres ont été corrigés de la dilution.

A) $[Cu(Tren-CD)Cl]$ -**ABD** (1.41 mM) + (*S*)-**G2** (0.140 M) ; **B)** $[Cu(Tren-CD)Cl]$ -**ABD** (1.41 mM) + (*R*)-**G2** (0.143 M)
C) $[Cu(Tren-CD)Cl]$ -**ABE** (1.46 mM) + (*S*)-**G2** (0.148 M) ; **D)** $[Cu(Tren-CD)Cl]$ -**ABE** (1.46 mM) + (*R*)-**G2** (0.144 M)

Sur l'ensemble de ces courbes, nous observons les mêmes variations que pour **G1**, c'est-à-dire une diminution de la bande à 685 nm et une augmentation de celle à 760 nm, avec un point isobestique résolu à 730 nm, en présence de l'hôte « **ABD** » (Figure III-14A et B). De même, les courbes de dosages obtenues en présence de l'hôte « **ABE** » présentent quant à elles une augmentation des deux bandes à 680 nm et 760 nm sans point de croisement dans cette gamme de longueur d'onde, mais avec un point isobestique dans la queue d'absorption à environ 1050 nm (Figure III-14C et D). Ce profil de courbe est similaire au profil

caractéristique que nous avons observé en présence de **G1**. Nous pouvons cependant noter que si les variations étaient de relativement faible intensité avec **G1**, elles apparaissent ici de plus grande amplitude en présence de l'invité **G2**. Nous avons alors suivi l'évolution de ces bandes en fonction du nombre d'équivalents, et obtenu un *fit* de ces données à l'aide du logiciel Bindfit (Figure III-15).

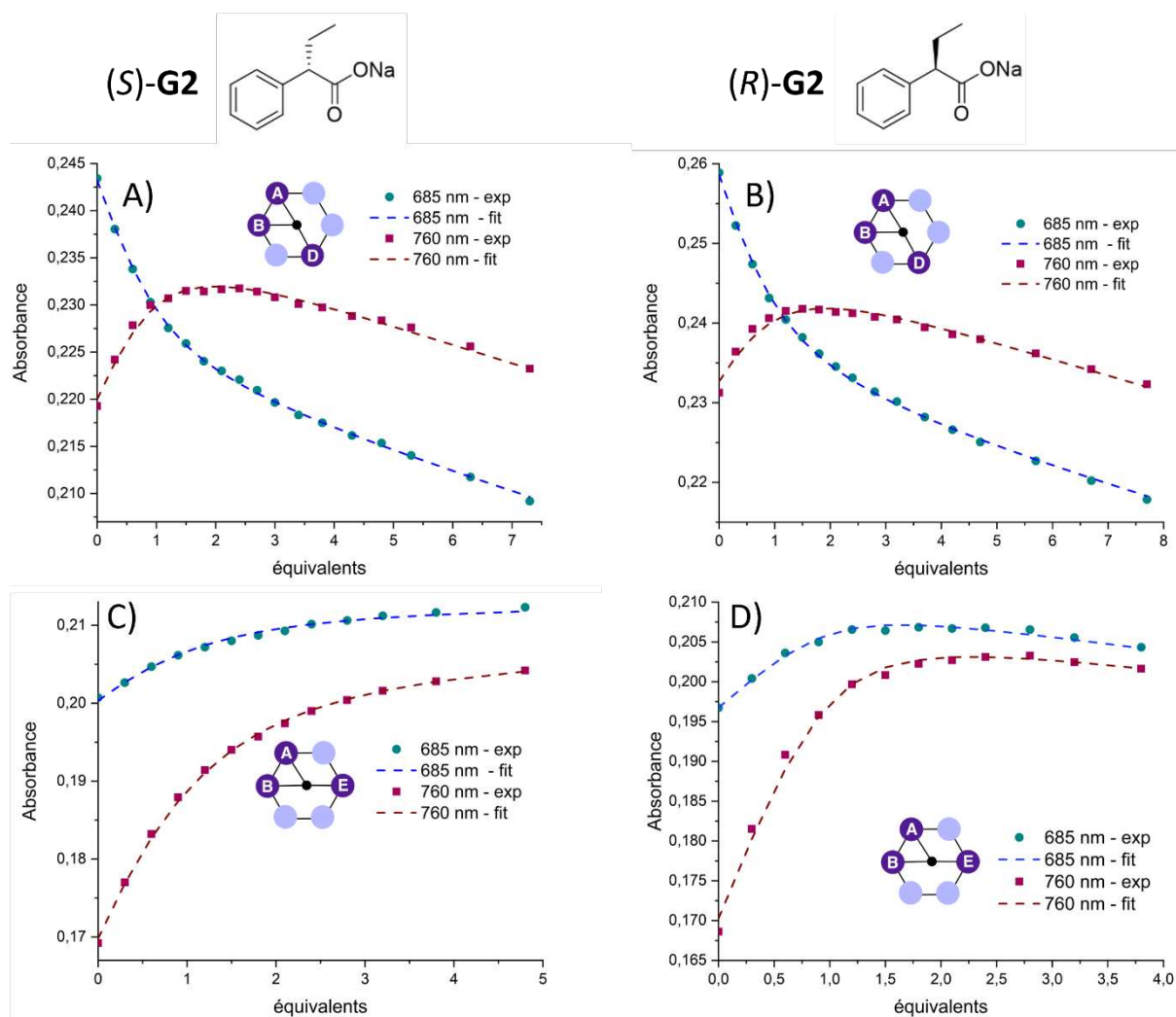


Figure III-15. Courbes représentatives de l'évolution de l'absorbance à 685 et 760 nm en fonction du nombre d'équivalents. Les courbes pointillées représentent l'ajustement de courbe obtenu par le programme Bindfit dans le cadre d'un modèle 1:1, à partir des absorbances et concentrations réelles.

A) [Cu(Tren-CD)Cl]-**ABD** + (S)-**G2** ; **B)** [Cu(Tren-CD)Cl]-**ABD** + (R)-**G2**

C) [Cu(Tren-CD)Cl]-**ABE** + (S)-**G2** ; **D)** [Cu(Tren-CD)Cl]-**ABE** + (R)-**G2**

Pour **G2**, le duplicata de chaque dosage a donné des résultats reproductibles, avec des constantes d'association K_a très proches et des écarts-types entre ces valeurs inférieurs à 10% de la moyenne (voir *Partie expérimentale*), bien qu'une incertitude relativement importante soit donnée sur la valeur de K_R^{ABE} . Il semble donc acceptable de raisonner sur la valeur de K_a moyenne des deux dosages, reportées dans le tableau III-3.

Entrée	Hôte	(R)-G2	(S)-G2	K_R/K_S
1	[Cu ^{II} (ABD -Tren-CD ^{Me})Cl] C29	$K_R = 2070 \text{ M}^{-1} (\pm 9\%)$	$K_S = 2960 \text{ M}^{-1} (\pm 11\%)$	0,7
2	[Cu ^{II} (ABE -Tren-CD ^{Me})Cl] C31	$K_R = 6020 \text{ M}^{-1} (\pm 27\%)$	$K_S = 1250 \text{ M}^{-1} (\pm 7\%)$	4,8
3	Ratio ABD/ABE	0,34	2,3	

Tableau III-3. Constantes d'association moyennes et sélectivités obtenues pour **G2**.

Les constantes d'association de l'ordre de 1 à $6 \times 10^3 \text{ M}^{-1}$ indiquent une bonne affinité de **G2** pour les CDs hôtes. En termes de sélectivité, l'hôte « **ABD** » présente une relative préférence en faveur de l'énantiomère (S) (Tableau III-3, entrée 1). L'hôte « **ABE** », quant à lui, favorise fortement l'énantiomère (R), avec une énantiosélectivité significative proche de 5 (Tableau III-3, entrée 2). La constante d'association élevée ($K_R^{\text{ABE}} = 6020 \text{ M}^{-1}$) semble indiquer une adéquation forte pour cette paire hôte-invité. Par ailleurs, nous avons ici un cas d'inversion de sélectivité, avec le régioisomère « **ABE** » favorisant l'énantiomère (R) et le régioisomère « **ABD** » favorisant l'énantiomère (S).

En s'intéressant à présent à la préférence de l'invité (Tableau III-3, entrée 3), nous observons également des sélectivités importantes, et opposées. L'énantiomère (R) présente ainsi une préférence jusqu'à 3 fois supérieure en faveur de l'hôte « **ABE** », tandis que la préférence de l'énantiomère (S) est un peu plus de 2 fois supérieure en faveur de l'hôte « **ABD** ».

B. Ligand 2-méthyl-3-phénylbutanoate **G3**

La même méthode a été appliquée à l'invité **G3** comportant la chaîne isopropyle, avec cependant moins de succès. Tout d'abord, cet invité s'est révélé moins soluble dans le tampon HEPES et un léger chauffage ($\approx 35 \text{ }^\circ\text{C}$) a été nécessaire pour l'amener en solution. Un duplicata des dosages avec l'hôte « **ABD** » a été possible, mais avec une disparité de résultats plus grande. Pour les dosages effectués sur l'hôte « **ABE** » un seul jeu de données exploitable a pu être obtenu, toutes les autres tentatives ayant conduit à des résultats non interprétables. Les valeurs de K_a seront donc reportées comme une moyenne uniquement pour l'hôte « **ABD** », et avec une incertitude supérieure sur ces données.

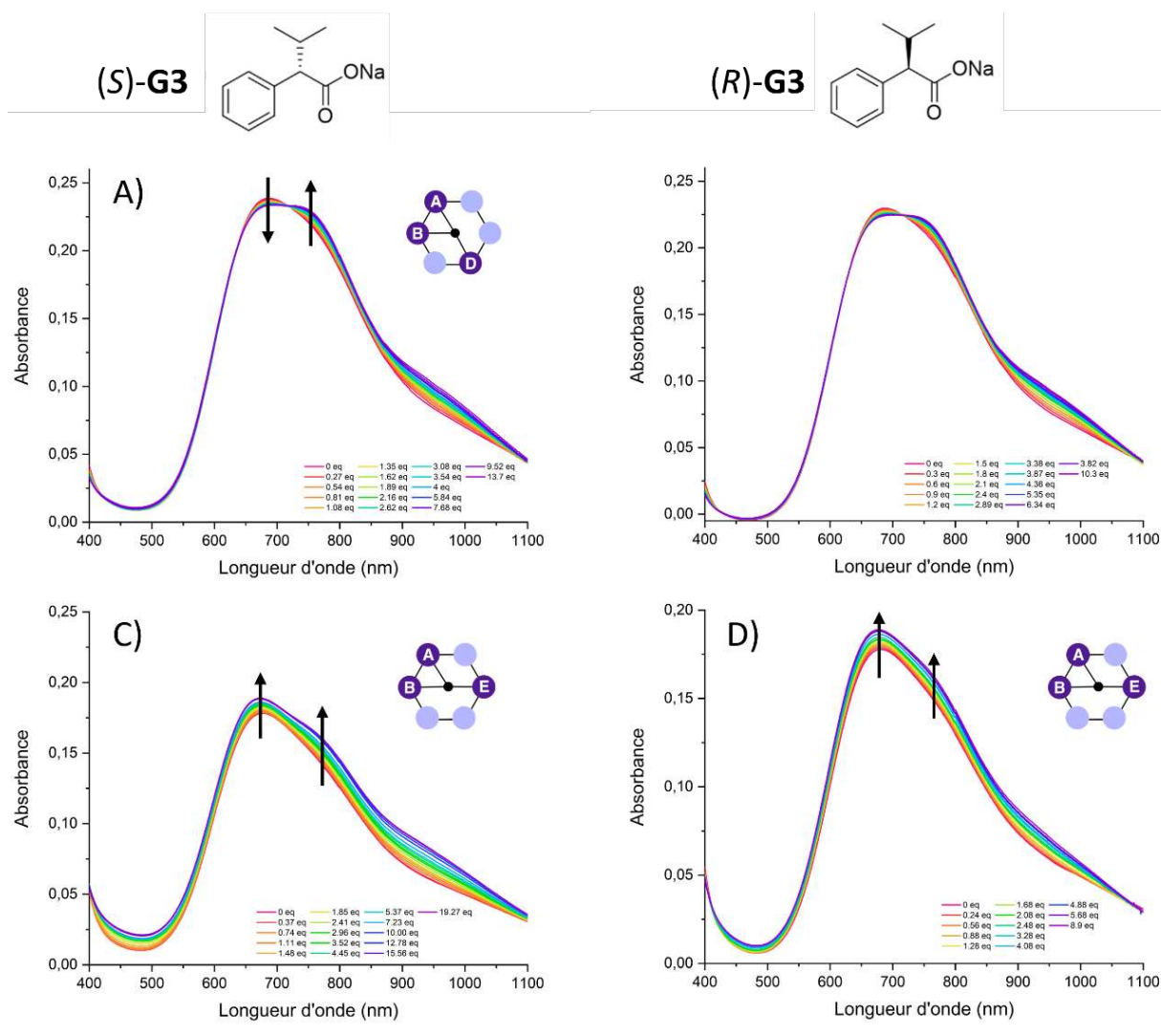


Figure III-16. Dosages des complexes $[Cu(Tren-CD)Cl]$ **C29** et **C31** par (R)- et (S)-**G3** suivis par spectroscopie UV-visible-NIR. Les spectres ont été corrigés de la dilution.

A) $[(Tren-CD)CuCl]-ABD$ (1.376 mM) + (S)-**G3** (0.126 M) ; **B)** $[(Tren-CD)CuCl]-ABD$ (1.376 mM) + (R)-**G3** (0.136 M)
C) $[(Tren-CD)CuCl]-ABE$ (1.36 mM) + (S)-**G3** (0.126 M) ; **D)** $[(Tren-CD)CuCl]-ABE$ (1.37 mM) + (R)-**G3** (0.11 M)

Les dosages exploitables présentent bien les évolutions attendues à 685 et 760 nm, et un point isobestique défini à 720 nm (Figure III-16). En revanche, les spectres en présence de l'hôte « **ABE** », présentent une augmentation globale de l'absorbance sur toute la gamme de longueur d'onde. Nous observons bien un épaulement visible aux longueurs d'ondes étudiées en présence de (S)-**G3**, mais un épaulement plus discret pour (R)-**G3**. Les variations, de très faible intensité, suggèrent une interaction globalement faible avec **G3**. Comme précédemment, les absorbances à 685 nm et 760 nm ont été extraites et les courbes ajustées à l'aide du programme Bindfit (Figure III-17).

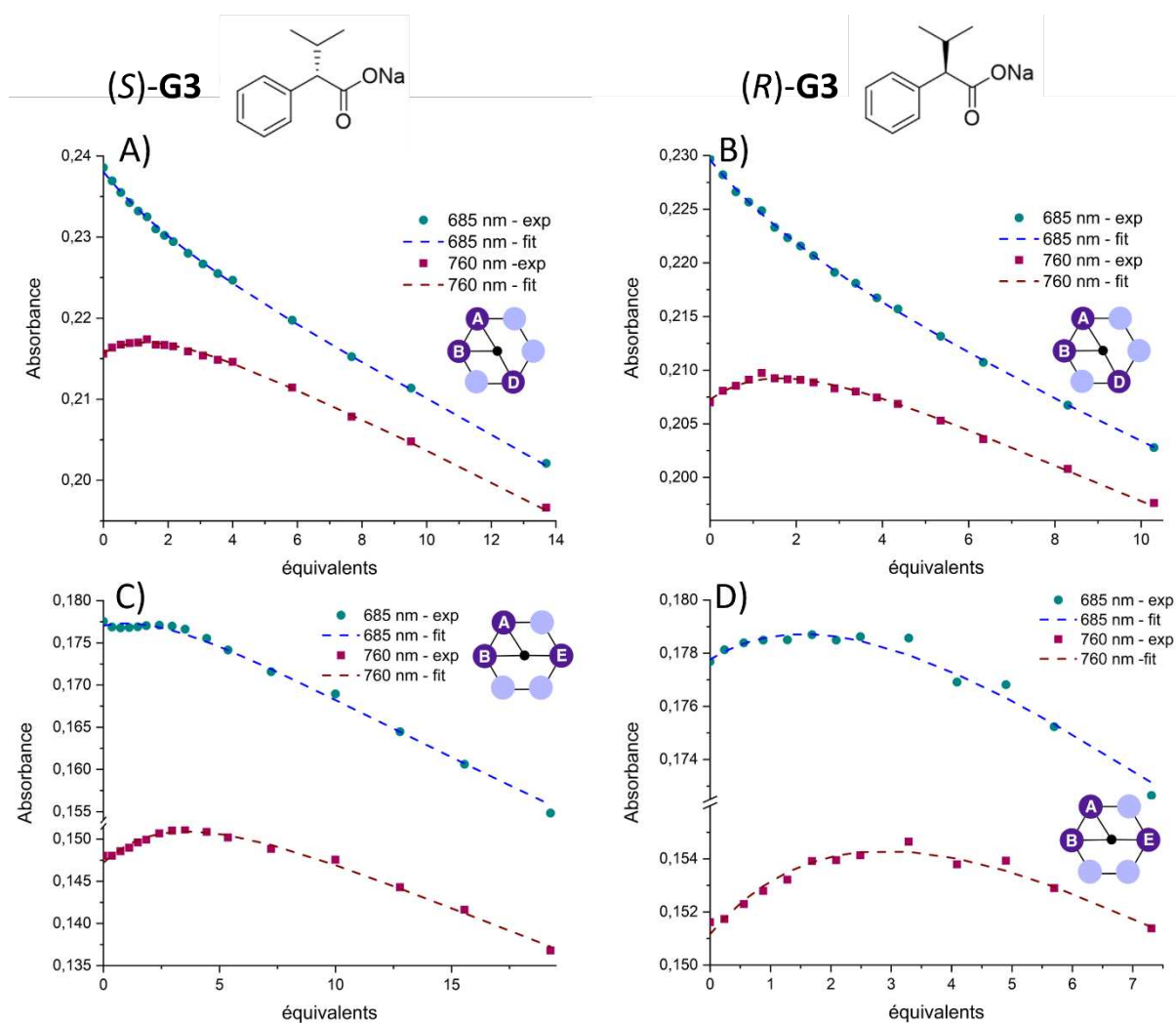


Figure III-17. Courbes représentatives de l'évolution de l'absorbance à 685 et 760 nm en fonction du nombre d'équivalents. Les courbes pointillées représentent l'ajustement de courbe obtenu par le programme Bindfit dans le cadre d'un modèle 1:1, à partir des absorbances et concentrations réelles.

A) $[Cu(Tren-CD)Cl]-ABD + (S)-G3$; **B)** $[Cu(Tren-CD)Cl]-ABD + (R)-G3$
C) $[Cu(Tren-CD)Cl]-ABE + (S)-G3$; **D)** $[Cu(Tren-CD)Cl]-ABE + (R)-G3$

Les constantes d'association, obtenues après traitement des données par le programme Binfit, sont présentées dans le tableau III-4. Les valeurs de K_a pour **G3**, de l'ordre de quelques centaines de M^{-1} pour l'ensemble des couples hôte-invité, confirment une mauvaise reconnaissance de **G3**. L'affinité avec l'hôte « **ABD** » est 2 à 3 fois inférieure par rapport à celle de **G1**, jusqu'à 10 fois inférieure pour l'affinité avec l'hôte « **ABE** ».

Entrée	Hôte	(R)-G3	(S)-G3	K_R/K_S
1	$[Cu^{II}(ABD-Tren-CD^{Me})Cl]$ C29	$K_R = 560 M^{-1} (\pm 10\%)$	$K_S = 480 M^{-1} (\pm 12\%)$	1,2
2	$[Cu^{II}(ABE-Tren-CD^{Me})Cl]$ C31	$K_R = 175 M^{-1} (\pm 3\%)$	$K_S = 155 M^{-1} (\pm 5\%)$	1,1
3	Ratio ABD/ABE	3,2	3,1	

Tableau III-4. Constantes d'association moyennes et sélectivités obtenues pour **G3**.

En ce qui concerne la sélectivité, les hôtes « **ABD** » et « **ABE** » présentent l'un comme l'autre une très faible préférence en faveur de **(R)-G3** (Tableau III-4, entrées 1 et 2). Les préférences de l'invité ne s'inversent également pas : les deux énantiomères démontrent une préférence marquée pour la CD hôte « **ABD** » (Tableau III-4, entrée 3). La CD « **ABE** » apparaît donc comme un mauvais hôte pour l'invité « isopropyle » **G3**.

C. Ligand mandélate G4

Après avoir fait varier en taille la chaîne carbonée en α du carboxylate, nous nous sommes intéressés à l'effet de substituants de différentes natures. Pour cela, nous avons étudié la reconnaissance du mandélate **G4** comportant une fonction hydroxyle au lieu de la chaîne aliphatique. Les résultats en présence des deux énantiomères de cet invité sont présentés en figure III-18.

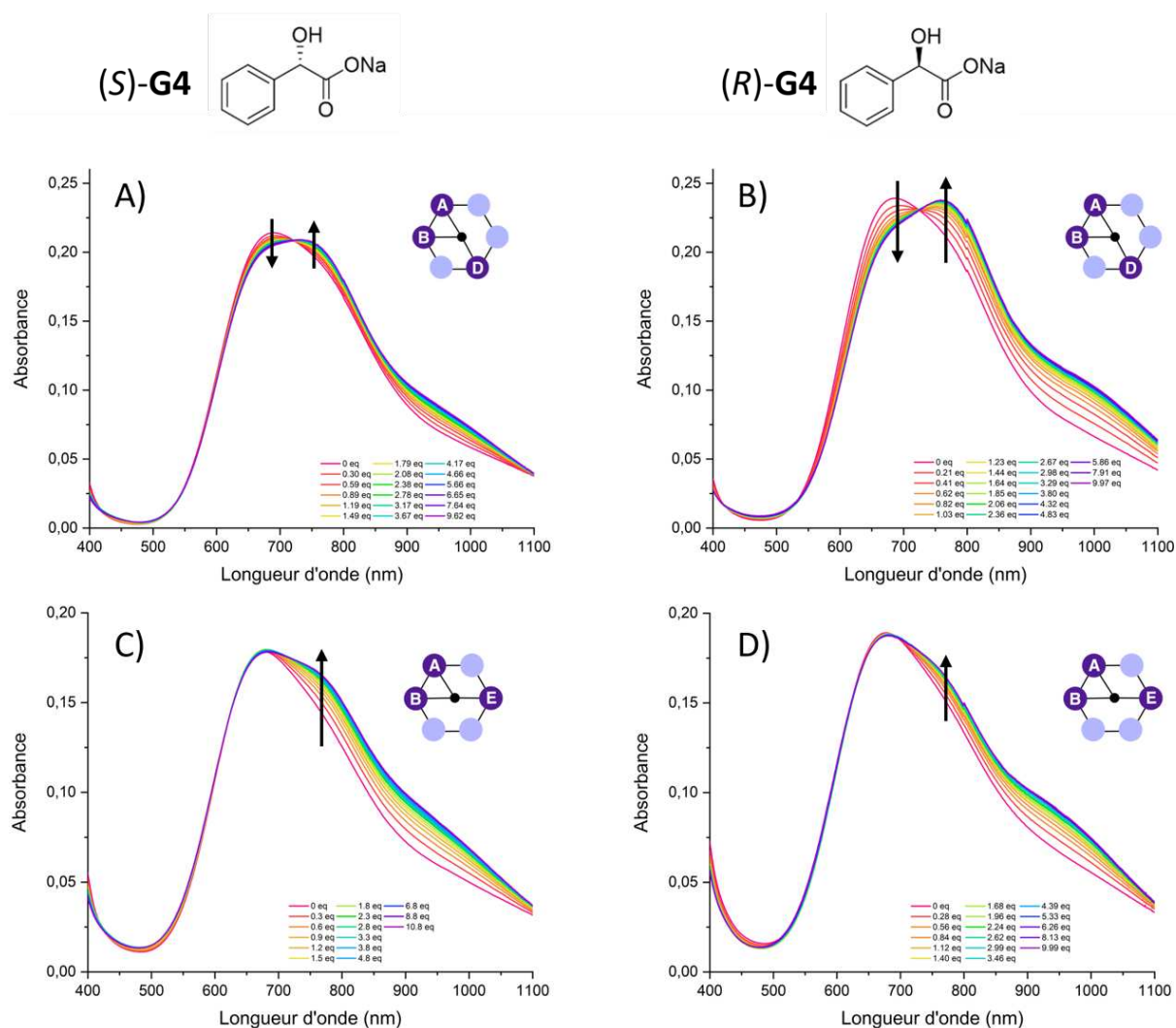


Figure III-18. Dosages des complexes $[Cu(Tren-CD)Cl]$ **C29** et **C31** par **(R)-** et **(S)-G4** suivis par spectroscopie UV-visible-NIR. Les spectres ont été corrigés de la dilution.

A) $[Cu(Tren-CD)Cl]$ -**ABD** (1.28 mM) + **(S)-G4** (0.127 M) ; **B)** $[Cu(Tren-CD)Cl]$ -**ABD** (1.43 mM) + **(R)-G4** (0.147 M)
C) $[Cu(Tren-CD)Cl]$ -**ABE** (1.36 mM) + **(S)-G4** (0.136 M) ; **D)** $[Cu(Tren-CD)Cl]$ -**ABE** (1.37 mM) + **(R)-G4** (0.128 M)

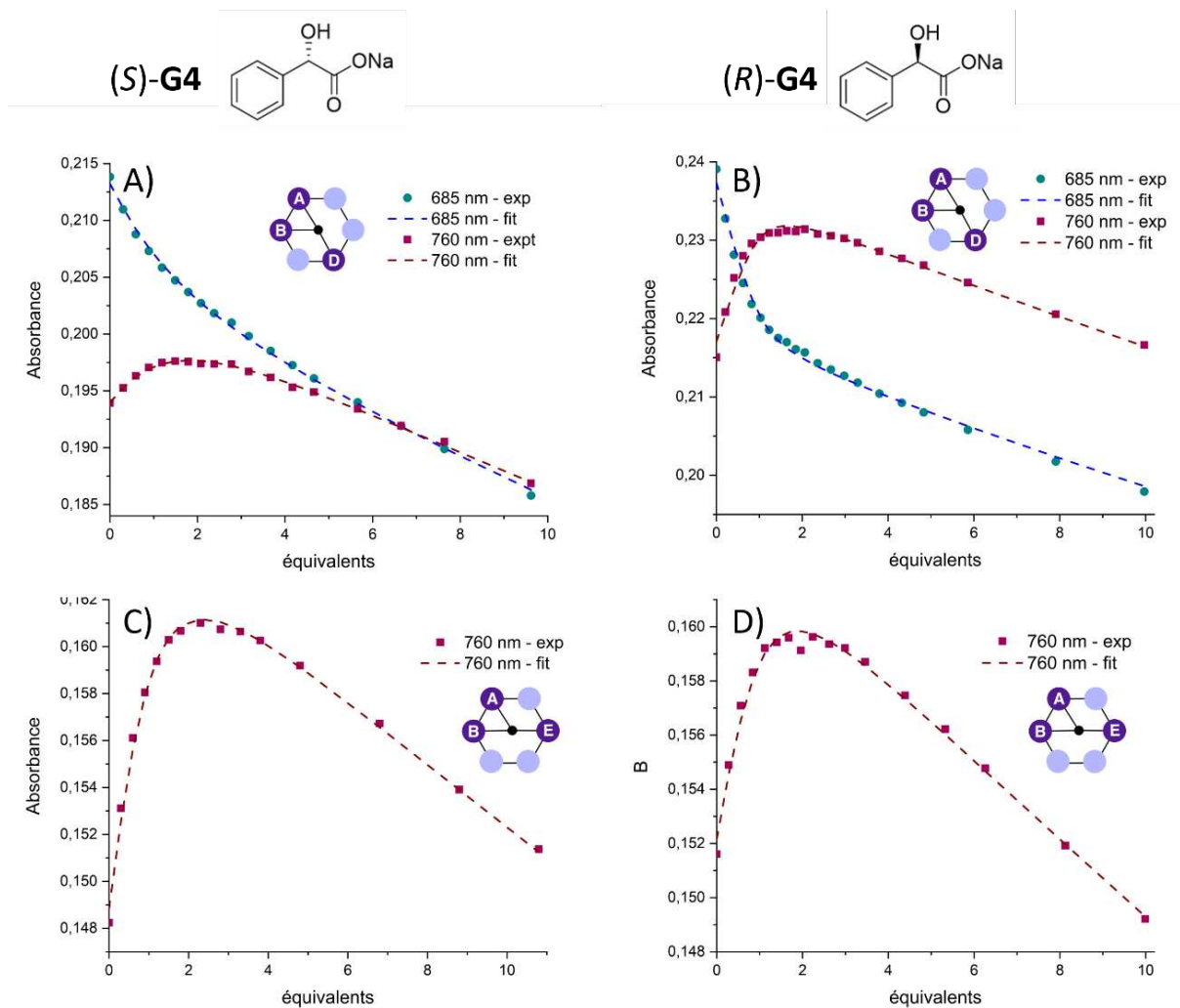


Figure III-19. Courbes représentatives de l'évolution de l'absorbance à 685 et 760 nm pour « **ABD** » et à 760 nm seulement pour « **ABE** », en fonction du nombre d'équivalents. Les courbes pointillées représentent l'ajustement de courbe obtenu par le programme Bindfit dans le cadre d'un modèle 1:1, à partir des absorbances et concentrations réelles.

A) $[Cu(Tren-CD)Cl]-ABD + (S)-G4$; **B)** $[Cu(Tren-CD)Cl]-ABD + (R)-G4$
C) $[Cu(Tren-CD)Cl]-ABE + (S)-G4$; **D)** $[Cu(Tren-CD)Cl]-ABE + (R)-G4$

L'allure habituelle des courbes de dosage est retrouvée en présence de l'hôte « **ABD** », avec des variations de faible intensité pour **(S)-G4**, et de forte intensité pour **(R)-G4**, ce qui laisse augurer une haute affinité pour cet énantiomère (Figure III-18A et B). En présence du régioisomère « **ABE** » (Figure III-18C et D), les courbes de dosage présentent toutefois un profil différent de celui obtenu jusqu'alors. Pour l'un des réplicas de ces dosages, seule la bande aux environs de 760 nm présente une augmentation, tandis que le maximum d'absorption à 680 nm ne montre pas de variation significative. Le traitement de cette série de données pour l'hôte « **ABE** » n'a donc pu être réalisé que sur l'absorbance à 760 nm. Comme précédemment, l'évolution des bandes principales d'absorption a été suivie, et l'ajustement de courbe a été obtenu à partir du programme Bindfit dans le cadre d'un modèle de stœchiométrie 1:1 (Figure

III-19). La rupture de pente marquée au niveau du plateau en présence de **(R)-G4** indique une constante d'association élevée, et une incertitude plus grande sur cette mesure (Tableau III-5), qui nécessiterait donc d'être répliquée dans des conditions plus diluées.

Entrée	Hôte	(R)-G4	(S)-G4	K_R/K_S
1	[Cu ^{II} (ABD -Tren-CD ^{Me})Cl] C29	$K_R = 7940 \text{ M}^{-1} (\pm 27\%)$	$K_S = 945 \text{ M}^{-1} (\pm 8\%)$	8,4
2	[Cu ^{II} (ABE -Tren-CD ^{Me})Cl] C31	$K_R = 2350 \text{ M}^{-1} (\pm 19\%)$	$K_S = 2090 \text{ M}^{-1} (\pm 12\%)$	1,1
3	Ratio ABD/ABE	3,4	0,45	

Tableau III-5. Constantes d'association moyennes et sélectivités obtenues pour **G4**.

Pour chacune des 4 paires hôte-invité étudiées, les constantes d'association ont été calculées comme une moyenne sur les 2 répliqués de chaque dosage et sont rapportées dans le tableau III-5. En présence du complexe [Cu^{II}(**ABD**-Tren-CD^{Me})Cl] **C29** (Tableau III-5, entrée 1), l'affinité est très haute en présence de **(R)-G4** et plus faible en présence de **(S)-G4**. Cet hôte présente donc une énantiosélectivité élevée (> 8) en faveur de l'énantiomère (**R**). Avec l'hôte [Cu^{II}(**ABE**-Tren-CD^{Me})Cl] **C31** (Tableau III-5, entrée 2), les constantes d'association montrent une bonne affinité pour le ligand **G4**, mais sans discrimination de ses énantiomères. En ce qui concerne les préférences de l'invité (Tableau III-5, entrée 3), nous observons des préférences opposées : l'énantiomère **(R)-G4** montre une franche préférence pour l'hôte « **ABD** », et inversement celle de l'énantiomère **(S)-G4** est en faveur de l'hôte « **ABE** ».

D. Ligand α -methoxyphenyl-acétate G5

Le dernier carboxylate testé lors de cette étude comporte un groupement *O*-méthoxy en α du carboxylate. A l'instar du ligand G3, une complexation très faible au cuivre a été observée avec l'hôte « **ABE** » (voir *infra*), et les très faibles variations d'absorbance ont rendu les dosages plus délicats. Un seul jeu de données exploitables, non répliquées, a pu être obtenu en présence de ce régioisomère « **ABE** », et les résultats seront donc interprétés avec une précaution renforcée.

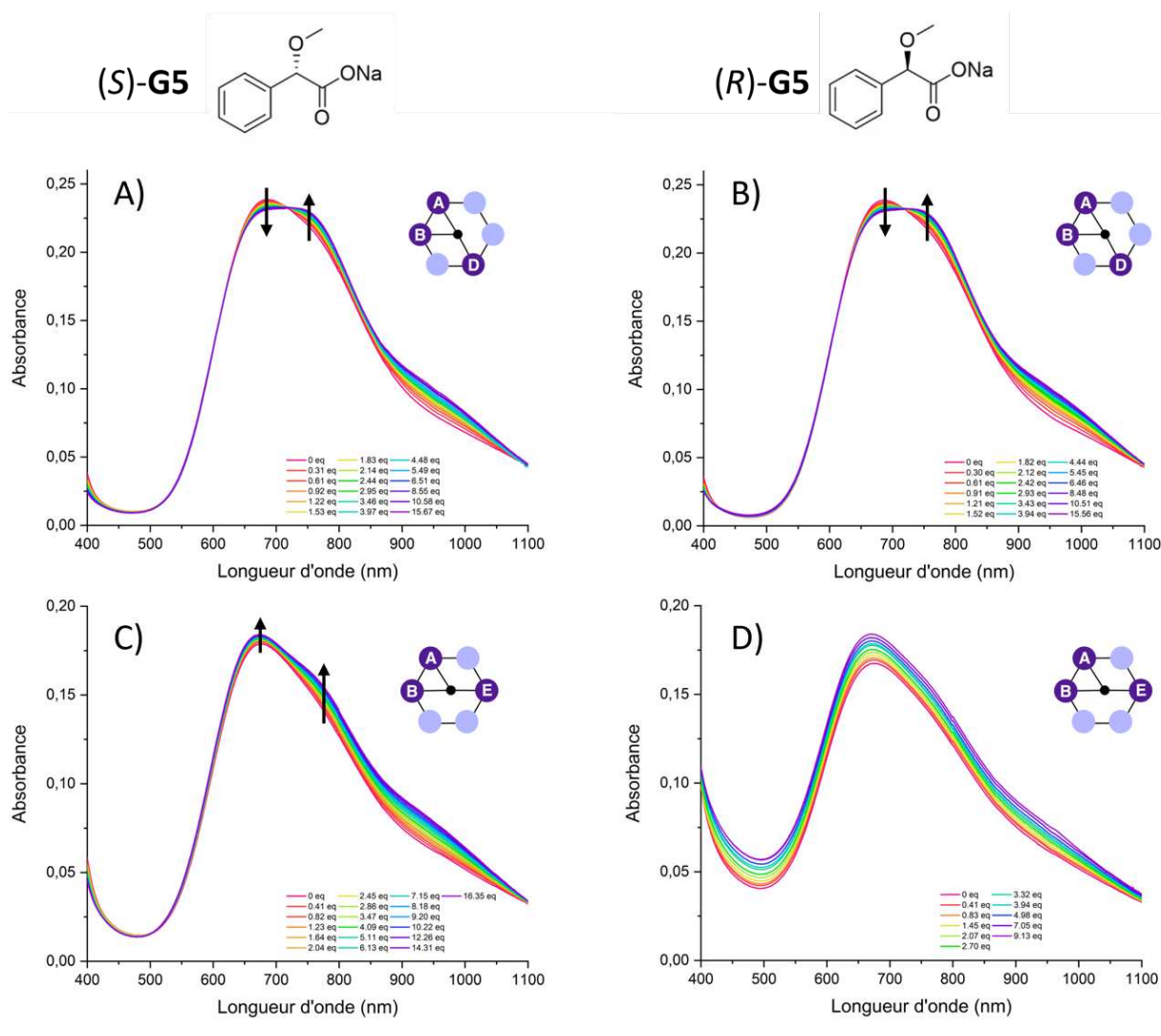


Figure III-20. Dosages des complexes $[Cu(Tren-CD)Cl]$ **C29** et **C31** par (R)- et (S)-**G5** suivis par spectroscopie UV-visible-NIR. Les spectres ont été corrigés de la dilution.

A) $[Cu(Tren-CD)Cl]$ -**ABD** (1.376 mM) + (S)-**G5** (0.14 M) ; **B)** $[Cu(Tren-CD)Cl]$ -**ABD** (1.376 mM) + (R)-**G5** (0.139 M)
C) $[Cu(Tren-CD)Cl]$ -**ABE** (1.35 mM) + (S)-**G5** (0.14 M) ; **D)** $[Cu(Tren-CD)Cl]$ -**ABE** (1.36 mM) + (R)-**G5** (0.139 M)

Sur la figure III-20D, nous pouvons observer une augmentation globale de l'absorbance sur toute la gamme de longueur d'onde considérée en présence de **(R)-G5**, sans apparition d'une nouvelle bande significative, ou d'un épaulement. Ce résultat est surprenant d'une part car il indique une quasi absence d'interaction de cet énantiomère avec la CD « **ABE** », et d'autre part car cette augmentation globale de l'absorbance n'a pas été observée pour les autres dosages en présence de **G5**. La variation observée indique toutefois une petite perturbation de l'environnement du cuivre, mais probablement sans l'échange de ligand.

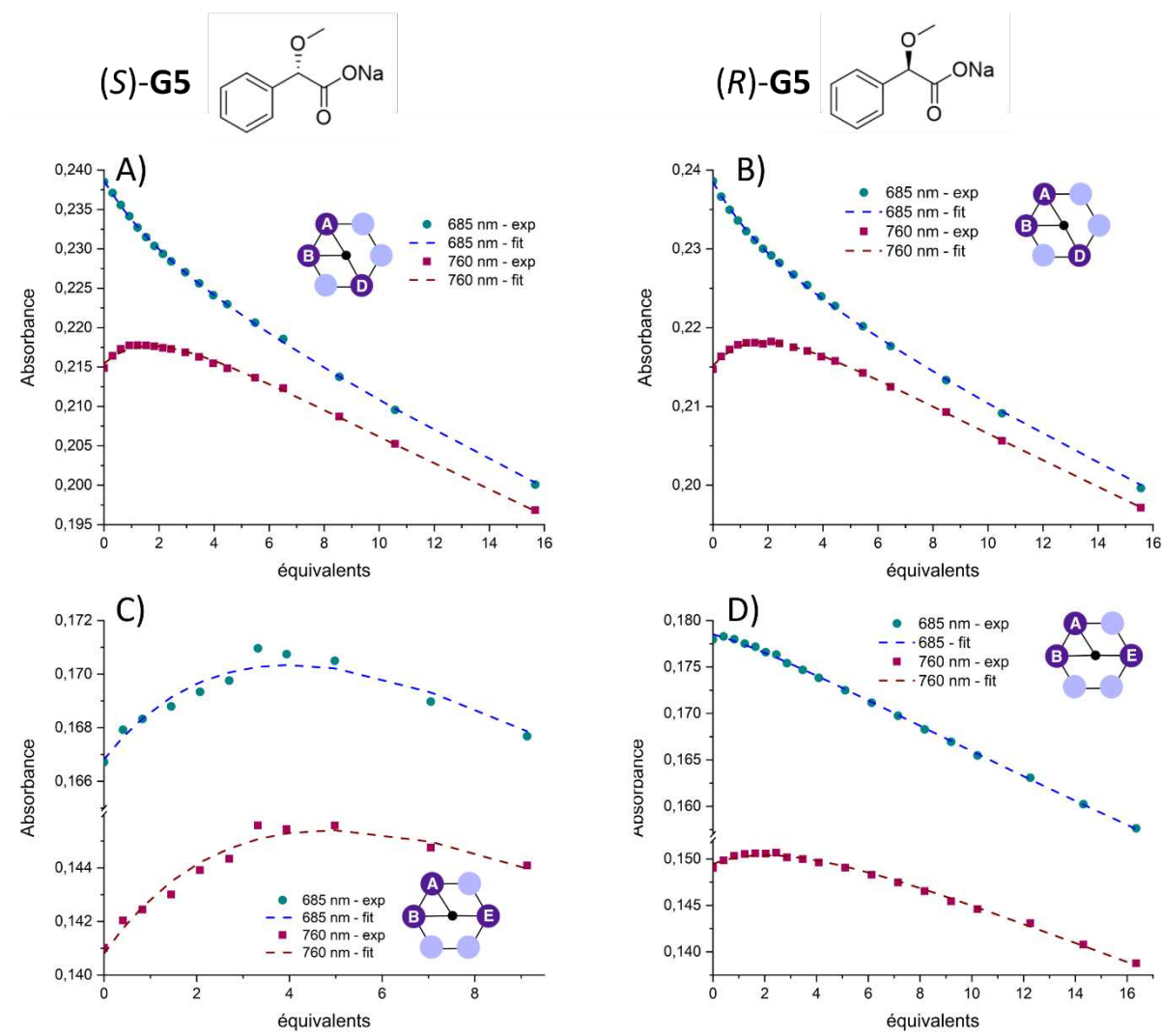


Figure III-21. Courbes représentatives de l'évolution de l'absorbance à 685 et 760 nm en fonction du nombre d'équivalents. Les courbes pointillées représentent l'ajustement de courbe obtenu par le programme Bindfit dans le cadre d'un modèle 1:1, à partir des absorbances et concentrations réelles.

A) [Cu(Tren-CD)Cl]-**ABD** + (S)-G5 ; **B)** [Cu(Tren-CD)Cl]-**ABD** + (R)-G5
C) [Cu(Tren-CD)Cl]-**ABE** + (S)-G5 ; **D)** [Cu(Tren-CD)Cl]-**ABE** + (R)-G5

Le suivi de l'absorbance à 685 et 760 nm présente un profil très aplati caractéristique d'une constante d'association faible, ce qui est confirmé par la régression obtenue *via* le programme Bindfit (Figure III-21 ; Tableau III-6). Les constantes d'association calculées pour le carboxylate G5 sont faibles (en présence de la CD « **ABD** »), à très faibles (avec « **ABE** »). Par ailleurs, elles suivent la même tendance et ont des valeurs très proches de celles obtenues pour l'invité **G3**. Les sélectivités sont également similaires à celles observées pour **G3**, c'est-à-dire une légère préférence des 2 hôtes pour **(R)-G5**, et une nette sélectivité de **(R)-** et **(S)-G5** en faveur de la CD hôte « **ABD** ».

Entrée	Hôte	(R)-G5	(S)-G5	K_R/K_S
1	[Cu ^{II} (ABD -Tren-CD ^{Me})Cl] C29	$K_R = 530 \text{ M}^{-1} (\pm 12\%)$	$K_S = 425 \text{ M}^{-1} (\pm 7\%)$	1,3
2	[Cu ^{II} (ABE -Tren-CD ^{Me})Cl] C31	$K_R = 145 \text{ M}^{-1} (\pm 3\%)$	$K_S = 110 \text{ M}^{-1} (\pm 3\%)$	1,3
3	Ratio ABD/ABE	3,7	3,8	

Tableau III-6. Constantes d'association moyennes et sélectivités obtenues pour G5.

E. Interprétation

Les résultats obtenus pour cette série de 5 carboxylates chiraux ont mis en lumière des différences notables d'affinités et de sélectivités par notre couple de régioisomères « ABD/ABE ». Lors de la coordination du carboxylate au cuivre, l'orientation relative du groupement phényle et de l'autre substituant est dictée par des contraintes stériques liées à l'espace disponible dans la cavité, et également à la présence d'interactions faibles additionnelles. Il faut ici tenir compte des incertitudes expérimentales et de la propagation d'erreurs sur les mesures de K_R et K_S et donc sur le ratio K_R/K_S . Dans ces conditions, il est raisonnable d'interpréter uniquement les sélectivités visiblement différentes de 1 comme significatives.

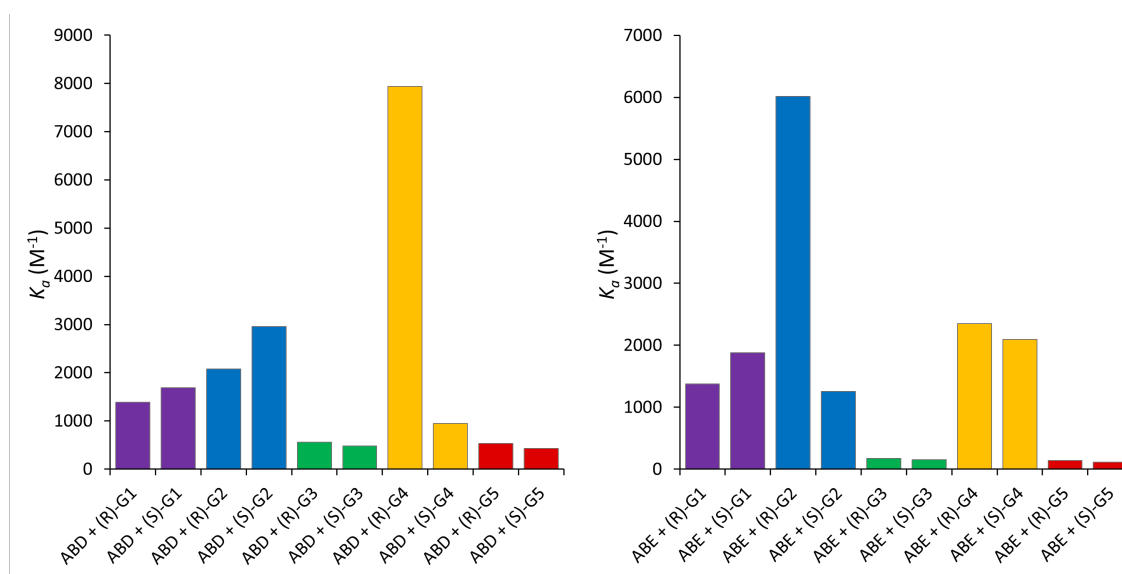


Figure III-22. Propriétés de reconnaissance des CDs « ABD » (gauche) et « ABE » (droite) vis-à-vis de la série de carboxylates testés.

Le tableau III-7 reprend les données pour l'ensemble des carboxylates testés, également rendues de façon plus visuelle sous forme d'histogrammes (Figure III-22). En regardant l'ensemble de ces données, nous pouvons voir des tendances émerger. Tout d'abord, l'augmentation de la taille du substituant conduit dans un premier temps à l'augmentation de l'affinité (de méthyle à éthyle entre G1 et G2). Dans un second temps, un substituant plus

volumineux encore (d'éthyle à isopropyle entre **G2** et **G3**) conduit cette fois-ci à une baisse significative de l'affinité pour cet invité. Il est vraisemblable que ce phénomène soit attribuable à la taille et la forme de la cavité pontée. Dans ce cas, le ligand éthylique **G2** semble avoir la taille optimale pour notre système. Avec le ligand **G3** portant la chaîne isopropyle, nous semblons atteindre la taille maximale tolérée par nos cavités, comme le soulignent les faibles constantes d'association de l'ordre de 10^2 M^{-1} .

Ce raisonnement sur la taille du substituant peut être étendu aux énantiosélectivités observées. En effet, aucune sélectivité significative n'est observée avec **G1**. Il est donc raisonnable de penser que le « petit » substituant méthyle est peu sensible à l'environnement chiral de nos hôtes, car la cavité serait alors suffisamment « spacieuse » pour accommoder plusieurs orientations de l'invité sans gêne importante. La sélectivité franche du plus volumineux ligand **G3** en faveur de l'hôte « **ABD** » laisse penser que la forme de cette cavité est plus permissive. Au contraire, les très faibles encapsulations avec l'hôte « **ABE** » indiquent de fortes restrictions de la taille du ligand pour ce régioisomère.

Le cas de **G2** est particulièrement intéressant en termes de sélectivités, car les tendances observées jusqu'à lors sont exacerbées pour certains couples hôte-invité. Il semble y avoir un cas de *match/mismatch* entre les énantiomères de **G2** et l'hôte « **ABE** ». L'affinité est quadruplée en passant de **(R)-G1** à **(R)-G2** avec l'hôte **ABE** (Tableau III-7, entrées 2 et 5). Cependant, en présence de l'énantiomère (*S*), l'affinité cette fois décroît en passant de **(S)-G1** à **(S)-G2**. L'énantiosélectivité de « **ABE** », qui était légèrement en faveur de **(S)-G1**, est à présent de 5 en faveur de **(R)-G2**. Notre interprétation est donc qu'une interaction additionnelle pourrait venir stabiliser l'inclusion de **(R)-G2** et qu'au contraire, des contraintes stériques déstabilisent le complexe avec **(S)-G2**. Cette sélectivité de l'hôte s'accorde d'ailleurs avec celle de l'invité **(R)-G2**, dont la préférence est près de 3 en faveur de l'hôte « **ABE** » par rapport à l'hôte « **ABD** » (Tableau III-7, entrée 6). Il est enfin remarquable de constater que cette sélectivité s'inverse doublement en présence de l'hôte « **ABD** ». En effet, bien que moins marquée, l'énantiosélectivité est cette fois-ci d'environ 1,4 en faveur de **(S)-G2** et celle-ci s'accorde également avec la préférence de l'invité qui est à plus de 2 en faveur de « **ABD** ». C'est donc le premier cas de reconnaissance chirale opposée que nous rencontrons pour notre couple de régioisomères.

En raisonnant à présent sur la nature du substituant, nous pouvons voir se dessiner d'autres tendances. Tout d'abord, le comportement pratiquement identique de **G3** et **G5** est surprenant, car nous nous serions attendus pour **G5** à un comportement plus proche de **G2** d'après des considérations de taille. La forte préférence de **G3** et **G5** en faveur de l'hôte « **ABD** » (Tableau III-7, entrées 9 et 15) suggère encore toutefois que le pontage asymétrique ne déforme pas de manière égale nos deux régioisomères. La structure de la CD « **ABE** » pourrait être plus affectée par le pontage que la CD « **ABD** », ce qui restreindrait plus visiblement ses capacités d'encapsulation. Malheureusement, la structure cristallographique n'ayant pu être obtenue que pour le régioisomère « **ABD** », il n'est pas possible de confronter

ces résultats aux structures à l'état solide. Par ailleurs, l'absence de répliquabilité des dosages entre ces ligands et l'hôte « **ABE** » appelle une plus grande précaution dans l'interprétation.

Enfin, le cas de **G4** se détache singulièrement des autres, avec la plus haute constante d'association $K_a = 7940 \text{ M}^{-1}$ obtenue pour le complexe $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{ABD-Tren-CD})-(\text{R})-\text{G4}]$ (Tableau III-7, entrée 10). Il est raisonnable de penser que la fonction hydroxyle de **(R)-G4** est orientée de telle sorte à permettre la formation d'une liaison hydrogène contribuant sensiblement à la stabilité supérieure de ce complexe. La préférence de l'invité s'inverse ici avec **(R)-G4** favorisant significativement l'hôte « **ABD** » malgré une bonne affinité pour « **ABE** », et **(S)-G4** préférant près de 2 fois l'hôte « **ABE** ». Cette préférence semble cependant davantage tenir à une chute d'affinité pour le complexe $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{ABD-Tren-CD})-(\text{S})-\text{G4}]$ ($K_S = 945 \text{ M}^{-1}$), qu'à une forte stabilisation de $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{ABE-Tren-CD})-(\text{S})-\text{G4}]$.

Entrée	Hôte	(R)-G1	(S)-G1	K_R/K_S
1	$[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{ABD-Tren-CD}^{\text{Me}})\text{Cl}]$ C29	$K_R = 1380 \text{ M}^{-1} (\pm 9\%)$	$K_S = 1690 \text{ M}^{-1} (\pm 10\%)$	0,8
2	$[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{ABE-Tren-CD}^{\text{Me}})\text{Cl}]$ C31	$K_R = 1370 \text{ M}^{-1} (\pm 9\%)$	$K_S = 1880 \text{ M}^{-1} (\pm 14\%)$	0,7
3	Ratio ABD/ABE	1,0	0,9	
	Hôte	(R)-G2	(S)-G2	K_R/K_S
4	$[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{ABD-Tren-CD}^{\text{Me}})\text{Cl}]$ C29	$K_R = 2070 \text{ M}^{-1} (\pm 9\%)$	$K_S = 2960 \text{ M}^{-1} (\pm 11\%)$	0,7
5	$[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{ABE-Tren-CD}^{\text{Me}})\text{Cl}]$ C31	$K_R = 6020 \text{ M}^{-1} (\pm 27\%)$	$K_S = 1250 \text{ M}^{-1} (\pm 7\%)$	4,8
6	Ratio ABD/ABE	0,34	2,3	
	Hôte	(R)-G3	(S)-G3	K_R/K_S
7	$[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{ABD-Tren-CD}^{\text{Me}})\text{Cl}]$ C29	$K_R = 560 \text{ M}^{-1} (\pm 10\%)$	$K_S = 480 \text{ M}^{-1} (\pm 12\%)$	1,2
8	$[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{ABE-Tren-CD}^{\text{Me}})\text{Cl}]$ C31	$K_R = 175 \text{ M}^{-1} (\pm 3\%)$	$K_S = 155 \text{ M}^{-1} (\pm 5\%)$	1,1
9	Ratio ABD/ABE	3,2	3,1	
	Hôte	(R)-G4	(S)-G4	K_R/K_S
10	$[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{ABD-Tren-CD}^{\text{Me}})\text{Cl}]$ C29	$K_R = 7940 \text{ M}^{-1} (\pm 27\%)$	$K_S = 945 \text{ M}^{-1} (\pm 8\%)$	8,4
11	$[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{ABE-Tren-CD}^{\text{Me}})\text{Cl}]$ C31	$K_R = 2350 \text{ M}^{-1} (\pm 19\%)$	$K_S = 2090 \text{ M}^{-1} (\pm 12\%)$	1,1
12	Ratio ABD/ABE	3,4	0,45	
	Hôte	(R)-G5	(S)-G5	K_R/K_S
13	$[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{ABD-Tren-CD}^{\text{Me}})\text{Cl}]$ C29	$K_R = 530 \text{ M}^{-1} (\pm 12\%)$	$K_S = 425 \text{ M}^{-1} (\pm 7\%)$	1,3
14	$[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{ABE-Tren-CD}^{\text{Me}})\text{Cl}]$ C31	$K_R = 145 \text{ M}^{-1} (\pm 3\%)$	$K_S = 110 \text{ M}^{-1} (\pm 3\%)$	1,3
15	Ratio ABD/ABE	3,7	3,8	

Tableau III-7. Résumé des constantes d'association et sélectivités obtenues pour les carboxylates **G1** à **G5**. Excepté pour les couples « **ABE** »/**G3** et « **ABE** »/**G5**, les constantes sont données comme la moyenne des deux dosages effectués.

Ainsi, trois comportements distincts ont été identifiés, et sont clairement discernables sur la figure III-22.

- En présence d'un substituant de petite taille (type méthyle (**G1**)), il y a une bonne reconnaissance, mais pas de sélectivité.
- En présence d'un substituant volumineux (type isopropyle (**G3**)), il y a une certaine sélectivité, sans reconnaissance significative de ces invités de trop grande taille.
- En présence d'un substituant de taille intermédiaire, il y a à la fois une bonne (voire excellente) reconnaissance et une sélectivité. Les ligands de cette famille sont donc plus adéquats pour nos hôtes.

IV. Rationalisation par modélisation moléculaire

Des tendances claires sur les sélectivités de nos CD-hôtes ont émergé au cours de cette étude expérimentale. Les résultats obtenus, en particulier avec les ligands **G2** et **G4**, mettent en évidence des cas de *match* et *mismatch*, et la stabilisation probable des complexes de haute affinité par des interactions additionnelles (de type liaison hydrogène par exemple). Afin de rationaliser ces tendances dans les préférences chirales de nos CDs, des simulations théoriques par DFT ont été réalisées par notre collaborateur, le Dr Étienne Derat.

1) Méthode

En partant de la structure DRX de la tren-CD « **ABD** », les modèles des complexes CD-cuivre « **ABD** » et « **ABE** » ont été construits, et l'optimisation de la géométrie a été effectuée par xtb avec le modèle GFN2^[142]. Une recherche du meilleur conformère par crest^[143] a été faite pour chaque régioisomère « **ABD** » et « **ABE** », avant d'effectuer pour chaque ligand testé (**G1**, **G2** et **G4**) une dynamique moléculaire de 50 ps à 300 K.

2) Modélisation du volume de cavité

Dans un premier temps, un modèle du volume de la cavité a été obtenu par roulement d'un atome de rayon $r = 0.5 \text{ \AA}$, avec un *cutoff* selon le volume de van der Waals, et visualisé grâce au plugin *CageCavityCalc* développé par Martí-Centelles, Piskorz et Duarte dans le logiciel PyMol^[144]. Cette modélisation permet d'apprécier la différence de forme et de volume entre nos deux cavités (Figure III-23). Nous mesurons ainsi un volume de 76.73 \AA^3 pour le régioisomère « **ABD** », et de 72.78 \AA^3 pour le régioisomère « **ABE** ». Ces volumes correspondent aux cavités des complexes en présence de cuivre, mais sans autre ligand. Ces résultats vont dans le sens de nos observations expérimentales, qui pointaient vers une cavité plus spacieuse pour le ligand « **ABD** ». Il apparaît sur ces modélisations que le pontage asymétrique de la couronne primaire de nos CDs conduit à des volumes de formes clairement différentes, et à une déformation plus prononcée pour le régioisomère « **ABE** ». En effet, pour ce dernier, une protubérance est observable à l'opposé du pont, au niveau des unités C et D.

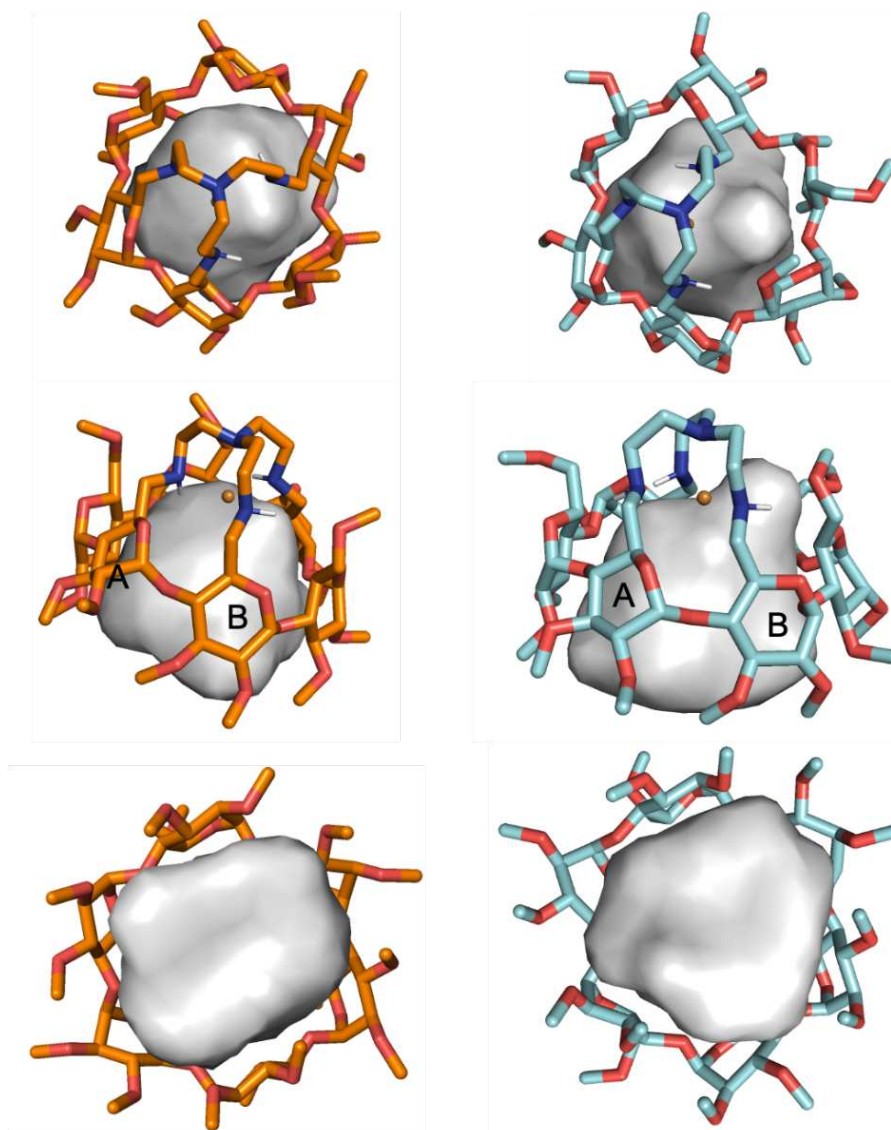


Figure III-23. Modélisation du volume des cavités des complexes CD-Cu « ABD » (gauche) et « ABE » (droite) : vue par la couronne primaire, vue de côté, et vue par la couronne secondaire.

3) Énergies et structures

Les énergies obtenues sont rapportées dans le tableau III-7. Elles correspondent à la valeur moyenne de l'énergie potentielle au cours des 50 ps de dynamique moléculaire à 300 K.

D'après ces premières données, nous observons d'abord des écarts d'énergie très importants de 2.89 kcal/mol à 5.35 kcal/mol, et donc des sélectivités très élevées également, qui ne concordent pas avec nos résultats expérimentaux. En effet, pour correspondre à nos sélectivités de l'ordre de 1.2 à 8, nous nous attendrions plutôt à des écarts en énergie de l'ordre de 0.5 à 1 kcal/mol. Par ailleurs, le sens de ces sélectivités ne s'accorde pas non plus à nos données expérimentales. En particulier en ce qui concerne l'invité **G2**, les simulations indiquent des sélectivités opposées à celles trouvées expérimentalement, à savoir une préférence en faveur de (*R*)-**G2** par l'hôte « **ABD** » et en faveur de (*S*)-**G2** par l'hôte « **ABE** ».

Nous ne retrouvons donc pas ici le fort *match* du couple hôte-invité « **ABE** »-(*R*)-**G2**. En revanche, la sélectivité forte de la CD « **ABD** » en faveur du (*R*)-mandélate **G4** est bien mise en évidence par ces simulations (avec un ΔE d'environ 3 kcal/mol). Ces dernières suggèrent toutefois que c'est l'hôte « **ABE** » qui devrait montrer la meilleure affinité, à l'opposé de nos observations expérimentales.

Entrée	Régioisomère	(<i>R</i>)- G1 (ua)	(<i>S</i>)- G1 (ua)	ΔE (kcal/mol)	Pourcentage de sélectivité	Préf.
1	ABD	-331,0626836	-331,0580716	2,89	99.223938	R
2	ABE	-331,0220908	-331,0283445	-3,92	99.861374	S
	Régioisomère	(<i>R</i>)- G2	(<i>S</i>)- G2			
3	ABD	-334,2275493	-334,2210995	4,05	99.888519	R
4	ABE	-334,186629	-334,1951626	-5,35	99.987411	S
	Régioisomère	(<i>R</i>)- G4	(<i>R</i>)- G4			
5	ABD	-331,9627341	-331,9578964	3,04	99.385468	R
6	ABE	-331,923848	-331,917118	4,22	99.916168	R

Tableau III-7. Énergies pour chaque couple hôte-invité, calculées comme une moyenne de l'énergie potentielle au cours des 50 ps de dynamique moléculaire à 300 K.

Les structures de plus basses énergies ont été visualisées (Figures III-25 et III-26). Elles correspondent à une conformation issue de la dynamique moléculaire, mais ne représentent pas nécessairement la conformation la plus peuplée dont l'identification nécessiterait un travail de *clustering*. En l'état, nous pouvons malgré tout observer quelques tendances. D'une part, la structure du régioisomère « **ABD** » est relativement homogène en présence de l'ensemble des invités testés. Elle présente un aplatissement au niveau des unités A et B, qui se prolonge selon un sillon vers l'unité D. Les unités E et F, quant à elles, forment un bord plus raide le long de ce sillon. L'orientation des énantiomères (*R*) et (*S*) est également similaire entre **G1** et **G2**. Curieusement, une liaison hydrogène NH-carboxylate de très courte distance (1,7 Å) entre l'invité et une des amines du pont est observée, par exemple dans le complexe **ABD**-(*R*)-**G1** (Figure III-24, haut). Notre hypothèse actuelle est qu'une molécule d'eau pourrait ici être pontante entre l'amine et le carboxylate. Des calculs supplémentaires vont être entrepris pour valider ou non cette hypothèse de la présence d'une molécule d'eau dans la cavité.

Le cas du régioisomère « **ABE** » semble plus complexe. Les quatre formes observées ne présentent que peu de similarité, et l'orientation de l'invité également. La cavité « **ABE** » semble plus déformée par l'inclusion de l'invité que la cavité « **ABD** ». D'autres problèmes apparaissent également avec ce régioisomère. Dans la structure entre « **ABE** » et (*S*)-**G2**, le sucre de l'unité A adopte une conformation bateau croisé moins favorable. Cela tient notamment à un π -stacking entre le groupement phényle de l'invité et le (OMe)-6A de l'hôte, combiné à une liaison hydrogène avec le bras éthyle de l'invité (Figure III-24, bas), qui font de

ce couple hôte-invité un *match* très fort dans le cadre de cette simulation. En réalité, cette conformation semble peu probable, et ne rend pas compte des sélectivités observées expérimentalement. Il s'agit probablement d'un biais de simulation, la dynamique moléculaire explorant excessivement ce minimum local au détriment d'autres conformations.

Ces discordances importantes entre théorie et expérience s'expliquent d'abord par le fait que ces énergies sont issues de premiers calculs en phase gaz, et font apparaître le besoin de prendre en compte le solvant dans ces simulations. L'hypothèse en cours serait la présence d'une ou plusieurs molécules d'eau à l'intérieur de la cavité. Notamment, une molécule serait pontante entre le carboxylate et l'amine du pont tren, au moyen de liaisons hydrogènes. De nouveaux calculs dans ce sens sont en cours et devraient permettre d'affiner notre modèle théorique. À l'heure actuelle, nous arrivons néanmoins à bien simuler ces objets de grande taille, avec des structures rationnelles. Le problème présent reste le temps de simulation nécessaire pour rejoindre une structure proche de la réalité, avec la prise en compte de l'ensemble des interactions gouvernant notre système (et en particulier les effets de solvants).

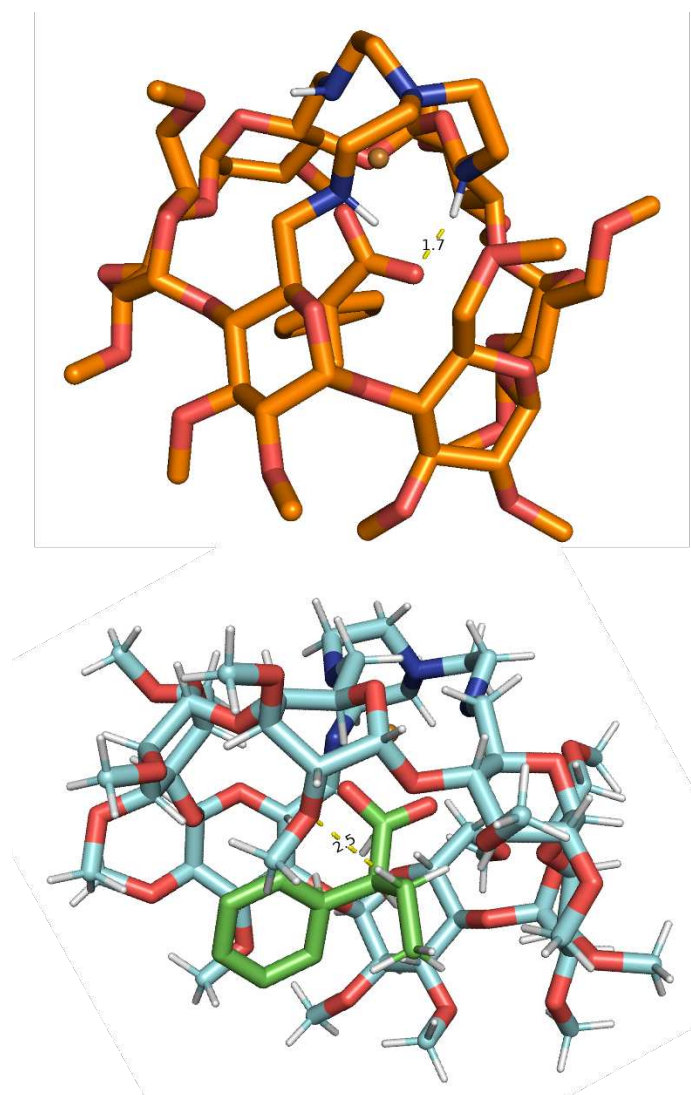


Figure III-24. Haut : complexe **ABD-(R)-G1** montrant la liaison H NH-carboxylate.
Bas : complexe **ABE-(S)-G2** montrant la liaison H éthyle-OMe.

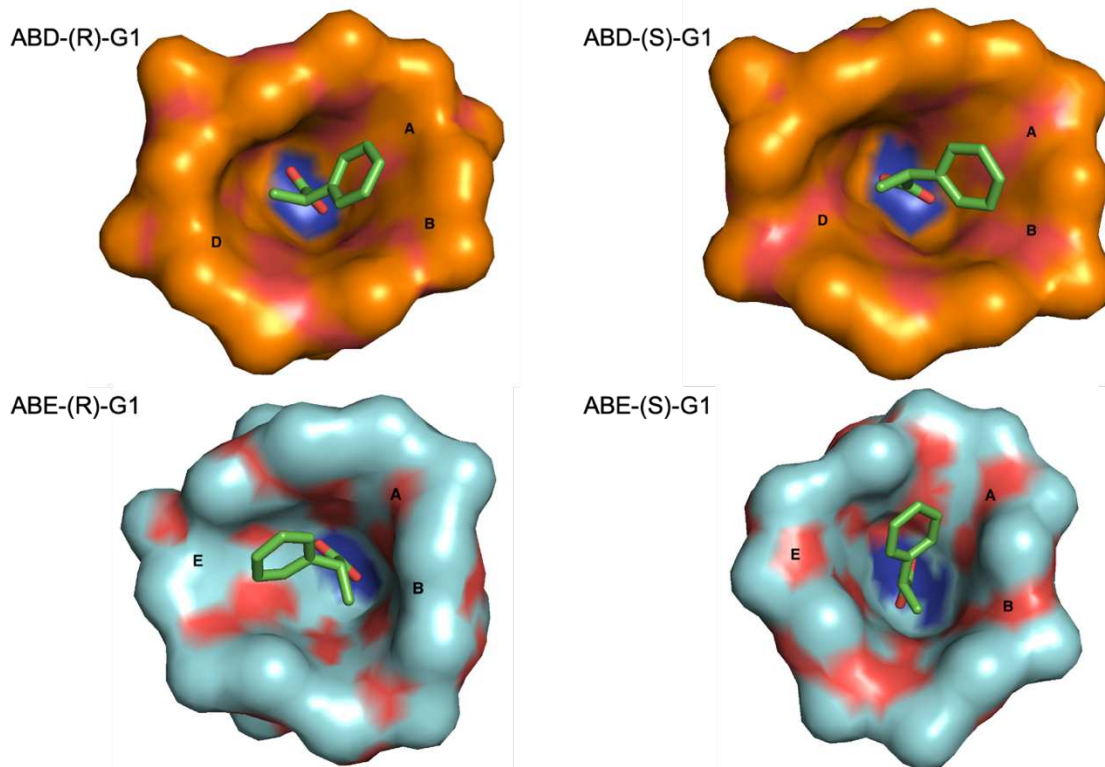


Figure III-25. Structures modélisées pour le ligand G1. Haut : hôte « ABD » ; Bas : hôte « ABE ».

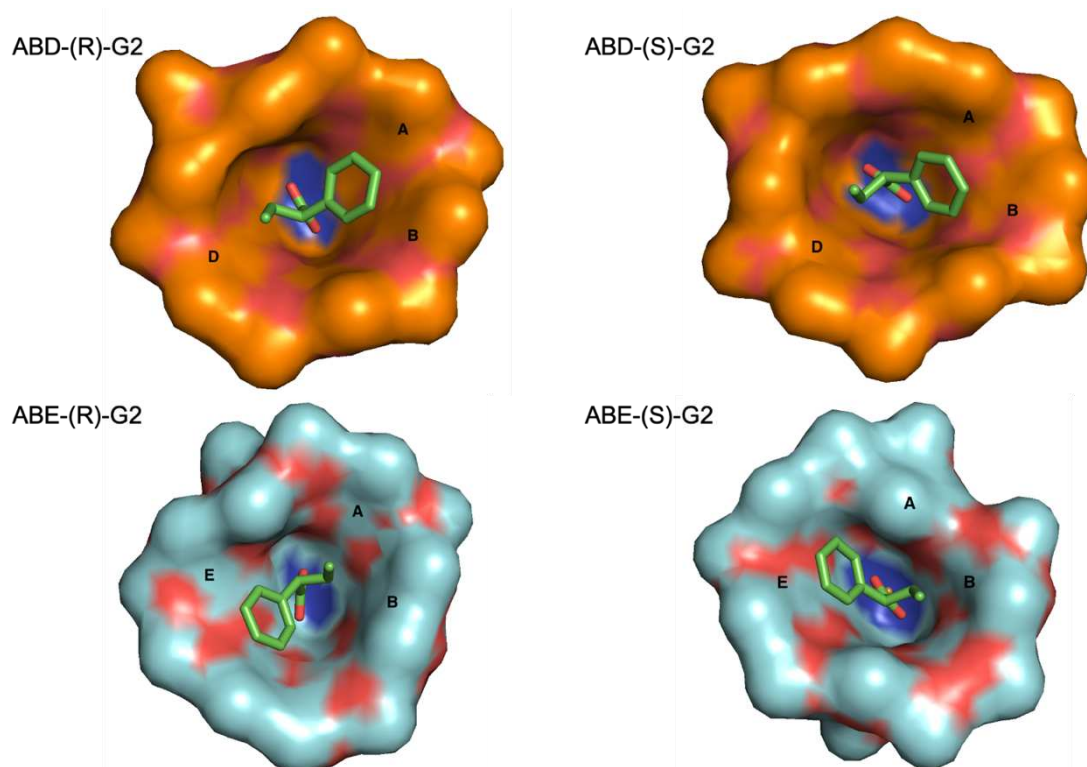


Figure III-26. Structures modélisées pour le ligand G2. Haut : hôte « ABD » ; Bas : hôte « ABE ».

V. Conclusion intermédiaire

En conclusion, nous avons au cours de ce chapitre mis en évidence les propriétés de nos régioisomères « **ABD** » et « **ABE** » en reconnaissance chirale de petits carboxylates aromatiques.

Si notre couple de CD-hôtes ne présente pas toujours des préférences chirales opposées comme le ferait un couple d'hôtes énantiomériques, l'inversion de sélectivité observée pour le ligand **G2** valide notre concept de reconnaissance énantiosélective opposée et dans l'eau, par une paire de régioisomères de formes différentes. L'asymétrie de la forme des cavités a ensuite été confirmée par modélisation moléculaire. Ce système présente donc un comportement analogue à celui des enzymes qui l'ont inspiré : c'est bien une forme de cavité qui permet la reconnaissance sélective d'un substrat chiral.

Les calculs théoriques effectués à ce jour par notre collaborateur Etienne Derat en phase gaz ne s'accordent pas avec les résultats expérimentaux des dosages en milieu aqueux. L'hypothèse la plus probable est la présence de molécules d'eau avec le ligand au sein de la cavité de la CD, et jouant un rôle crucial dans l'orientation des carboxylates invités. De nouveaux calculs devront confirmer cette hypothèse.

Par la suite, la reconnaissance d'autres carboxylates invités d'importance biologique (et notamment d'acides aminés) serait souhaitable. L'utilisation de carboxylates possédant un groupement sulfonates en *para* pourrait améliorer la solubilité de ces ligands invités.

Nous pouvons également questionner le rôle du cuivre dans cette étude. Nous pensons que la présence d'un cation métallique est essentielle à la structuration de la cavité, ainsi que pour fixer la conformation du pont tren. Cependant l'étude de l'encapsulation de petits composés organiques au sein de la CD sans cuivre « vide », directement par effet hydrophobe, pourrait compléter l'approche mise en œuvre au cours de ces travaux.

Chapitre IV

Chapitre IV : Application en catalyse asymétrique

I. Introduction

A. La catalyse asymétrique en milieu confiné

La catalyse en milieu confiné, s'étant développée au sein du champ de la catalyse biomimétique, consiste à encapsuler un centre catalytique au sein d'un environnement protégé^[145]. Des matériaux poreux (zéolites, MOFs, polymères), des systèmes supramoléculaires autoassemblés (métallogés), ou des cavitands (dont de nombreux exemples de catalyse assistée par des CDs) ont été utilisés pour reproduire l'environnement contrôlé du site actif d'une enzyme (voir *supra* Chapitre I). La catalyse asymétrique, quant à elle, s'intéresse au développement de catalyseurs chiraux permettant l'énantio-enrichissement de produits obtenus à partir de substrats prochiraux. Il est alors généralement possible de contrôler l'issue stéréochimique de la réaction par la chiralité du catalyseur : un énantiomère du catalyseur favorisera l'obtention d'un énantiomère du produit de la réaction. Afin de renverser la sélectivité en faveur de l'autre énantiomère du produit, il suffit d'utiliser l'autre énantiomère du catalyseur. Nous pouvons bien sûr penser par exemple à l'hydrogénation asymétrique de β -céto-ester de Noyori en présence de complexes de BINAP-Ru(II), dont le sens de l'énantiosélectivité dépend de celle du catalyseur (Schéma IV-1)^[146].

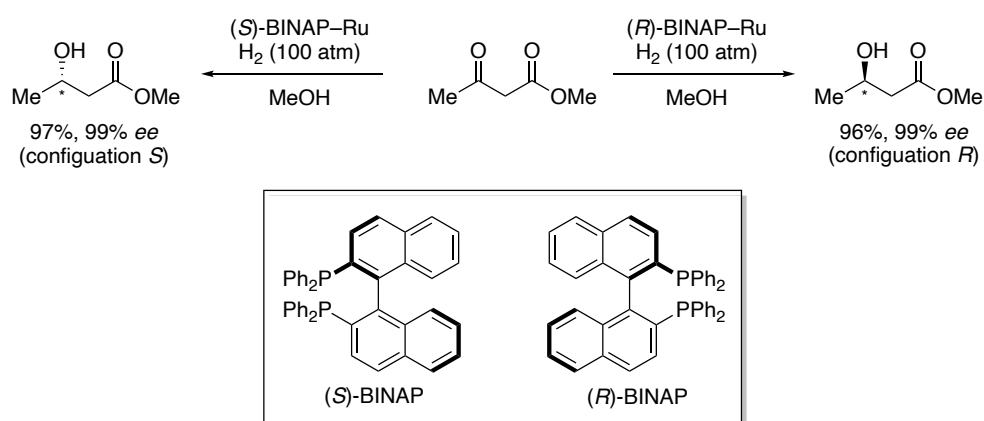


Schéma IV-1. Hydrogénation asymétrique de Noyori par des complexes BINAP-Ru énantiopures.

Pour atteindre de hauts excès énantiomériques, le contrôle de l'arrangement spatial autour du catalyseur est donc fondamental. Dans ce contexte, la catalyse asymétrique en milieu confiné présente de nombreux avantages, car par définition, le confinement du catalyseur impose des restrictions spatiales significatives. Des différences de sélectivités importantes peuvent ainsi être observées entre la réaction effectuée dans le micro-

environnement du catalyseur confiné, et la même réaction catalysée par un catalyseur « non-confinant », en solution^[147].

Nous pouvons ici rappeler les exemples des (iCyD)MX développés dans le chapitre I, où le confinement d'un complexe NHC-Au dans la cavité d'une CD donnait lieu à de hautes énantiosélectivités comparé au complexe analogue libre en solution^[59-61] (Schéma IV-2). Cependant, en raison de la structure chirale des CDs, le design de ces complexes encapsulés n'a pas permis le développement de deux catalyseurs énantiomériques, permettant l'accès à l'un ou l'autre des énantiomères du produit. Malgré sa modularité, la limitation de ce système réside donc dans l'impossibilité de renverser la sélectivité en faveur de l'autre énantiomère du produit.

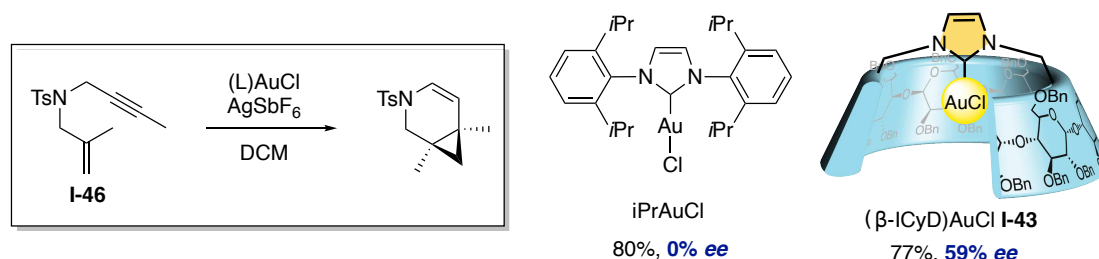


Schéma IV-2. Énantiosélectivité en catalyse à l'or par confinement du catalyseur.

Dans le chapitre II, nous avons proposé la synthèse des complexes de cuivre encapsulés asymétriques (perbenzylés et perméthylés), dont le comportement est analogue à celui d'énantiomères. Dans le chapitre III, nous avons vu que ces complexes sont capables de la reconnaissance chirale opposée de petits carboxylates. Nous souhaitons à présent étendre l'application de ces composés à la catalyse asymétrique en milieu confiné, avec l'hypothèse que nos régioisomères pourraient induire des énantiosélectivités opposées en catalyse au Cu(II).

B. Application à la réaction de Henry

1) Généralités et importance de la réaction

La réaction de Henry (ou réaction nitroaldol), découverte en 1895 par le chimiste belge éponyme, est la réaction d'addition d'un nitroalcane sur un dérivé carbonyle (aldéhyde ou cétone)^[148]. Elle nécessite la présence d'une base, et conduit à la formation de β-nitroalcools chiraux (Schéma IV-3). Elle peut être effectuée dans une large gamme de solvants (DCM, THF, alcools, MeCN, EtOAc, ...) et elle tolère également une grande diversité de bases inorganiques (carbonates, soude, ...) et organiques (notamment des amines, et couramment NEt₃ ou DIPEA)^[149].

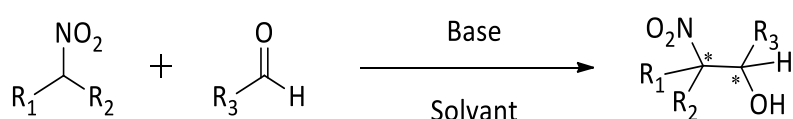


Schéma IV-3. Réaction de Henry entre un nitroalcane et un aldéhyde.

En présence de base, un nitronate est formé par déprotonation en α du groupe nitro. L'attaque du carbone nucléophile sur le carbonyle électrophile conduit à l'intermédiaire nitroalcoolate, puis au nitroalcool après protonation sur l'acide conjugué de la base. Cela permet de régénérer la base au cours de la réaction, qui peut donc être utilisée en quantité infra-stœchiométrique (Schéma IV-4).

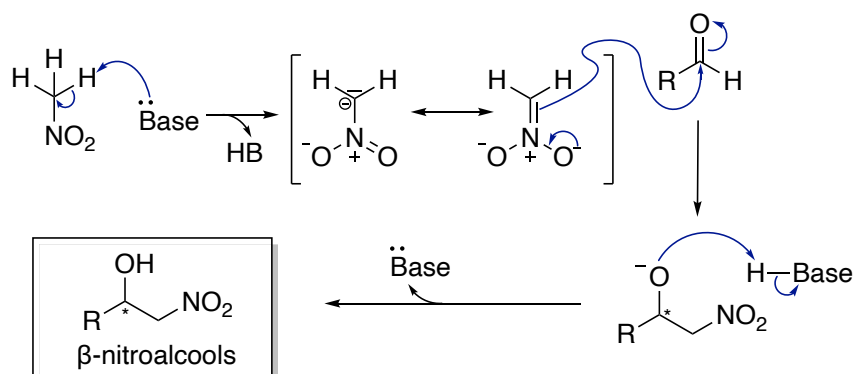


Schéma IV-4. Mécanisme réactionnel de la réaction de Henry.

Le nitroalcool formé est un synthon d'une grande versatilité, car deux groupes fonctionnels (nitro et hydroxyle) sont accessibles pour être aisément convertis en diverses autres fonctions (Schéma IV-5)^[150]. L'oxydation de l'alcool permet d'accéder à des nitrocétones, tandis que sa déshydratation, favorisée en présence d'un excès de base, donne des nitroalcènes. La fonction nitro peut être retirée par dénitruration, convertie en carbonyle par une réaction de Nef, ou bien réduite pour conduire à des aminoalcools. Pour ces raisons, cette réaction a été largement employée en synthèse totale de produits naturels^[151-153], et présente un fort attrait pour des applications industrielles.

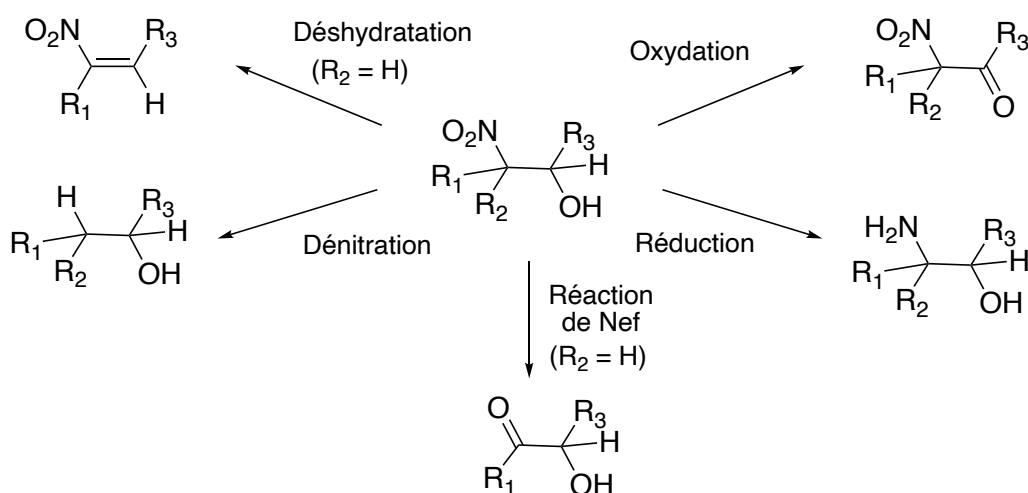


Schéma IV-5. Versatilité synthétique des nitro-alcools obtenus par réaction de Henry.

Cette réaction génère en une étape jusqu'à deux centres stéréogènes selon la nature du nitroalcane. Des versions asymétriques de cette réaction sont donc nécessaires pour contrôler la configuration des centres stéréogènes formés. La première catalyse énantiosélective,

utilisant un complexe de BINOL-La comme catalyseur, a été décrite par Shibasaki *et al.* en 1992^[154] avec des excès énantiomériques (*ee*) de 73% à 90% (Schéma IV-6).

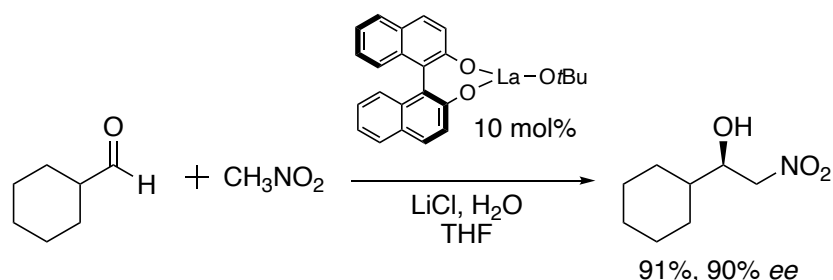


Schéma IV-6. Première catalyse énantiosélective de la réaction de Henry par un complexe BINOL-La.

De nombreux autres exemples ont depuis été rapportés, dont des exemples en catalyse par des complexes de métaux de transition. Des complexes chiraux de cuivre, zinc, molybdène, chrome ou de cobalt catalysent ainsi la réaction de Henry de manière efficace avec de bonnes énantiosélectivités. Nous nous intéresserons ici à la catalyse au cuivre^[155].

2) La catalyse au cuivre

Les versions catalysées au Cu(II) de la réaction de Henry impliquent l'utilisation de ligands chiraux, contenant le plus souvent des amines. Une revue récente par Wang *et al.*^[156] résume les différents systèmes catalytiques développés selon la nature du ligand employé. Des complexes de cuivre dérivés de ligands diamine, oxazoline, salen, aminoalcool, ou de base de Schiff ont ainsi montré une efficacité catalytique (Figure IV-1).

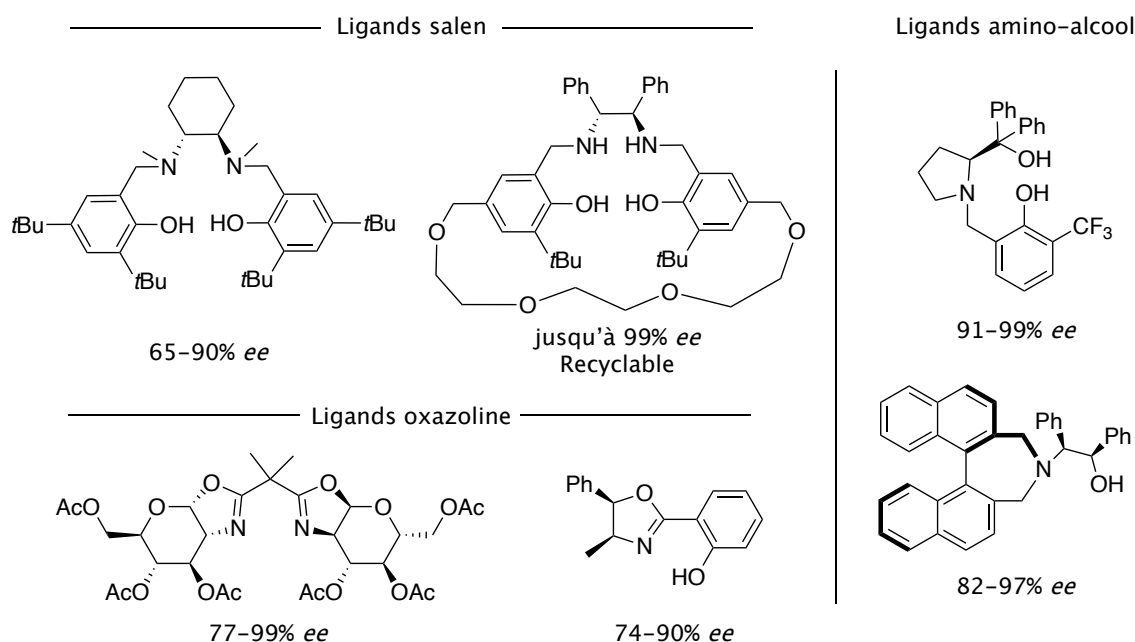


Figure IV-1. Exemples de structures de ligands aminés utilisés pour la réaction de Henry asymétrique catalysée au cuivre.

Dans certains cas, des modèles de sélectivités ont été proposés. Ils impliquent en général la double activation du carbonyle et du dérivé nitro par coordination au cuivre. Par exemple,

en présence du ligand amino-alcool **IV-1** développé par Reddy *et al.*, les auteurs proposent une géométrie octaédrique du cuivre dans l'état de transition, qui active à la fois l'aldéhyde et le nitrométhane (**Schéma IV-7**). Dans cette géométrie, les auteurs proposent une attaque préférentielle sur la face *Si* de l'aldéhyde, conduisant alors à l'énantiomère (*S*) de façon majoritaire. Ce ligand donne cependant des énantiosélectivités modérées, de l'ordre de 50 à 85%.

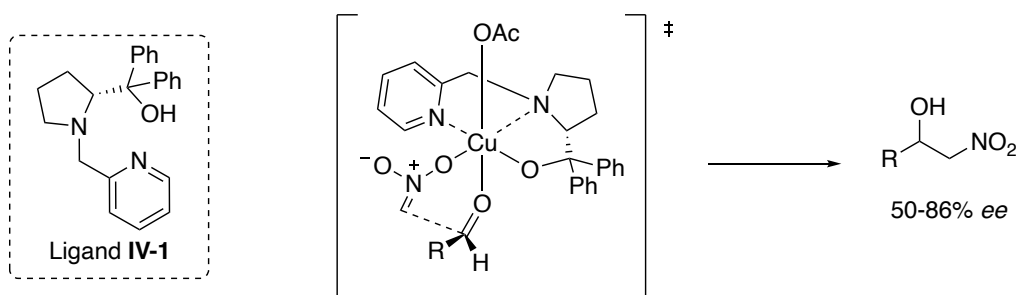


Schéma IV-7. Modèle d'activation de l'aldéhyde et du nitrométhane catalysée par le complexe [Cu(**IV-1**)] dans l'état de transition.

3) Utilisation de cyclodextrines

Un exemple d'utilisation de CDs pour la catalyse de la réaction de Henry a été rapportée par Pitchumani *et al.* en 2010^[157]. La réaction entre le *p*-nitrobenzaldéhyde et le nitrométhane est efficacement catalysée par la β -CD per-6-NH₂ **IV-2**, qui joue à la fois le rôle de base et de plateforme chirale (**Schéma IV-8**). L'utilisation de la β -CD native et de triéthylamine comme base donne de moins bons résultats, en termes de conversion et d'énantiosélectivité, que **IV-2**. À température ambiante, l'*ee* est bon (88%) quand la réaction est effectuée dans un mélange eau/acétonitrile. La diminution de la température à -20°C permet d'augmenter l'*ee* jusqu'à 99%. Ce système démontre une efficacité sur une large gamme d'aldéhydes : aromatiques, hétérocycliques, et même un aldéhyde aliphatique bien que l'*ee* soit modéré dans ce cas (~50%).

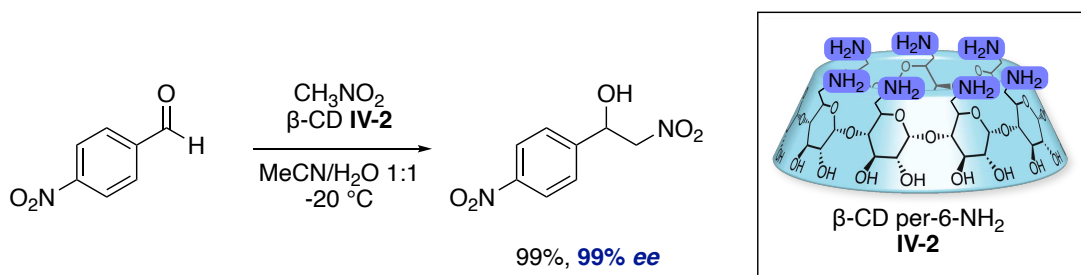


Schéma IV-8. Réaction de Henry asymétrique catalysée par la β -CD per-6-NH₂ **IV-2**.

En présence de nitroéthane, deux centres stéréogènes sont formés. Les auteurs ont observé une sélectivité remarquable en faveur du produit *syn* avec un ratio *syn/anti* de 94:6 à 99:1 selon le substrat aldéhyde, et toujours avec de hauts *ee* (79-99% pour le produit *syn*) (**Schéma IV-9**).

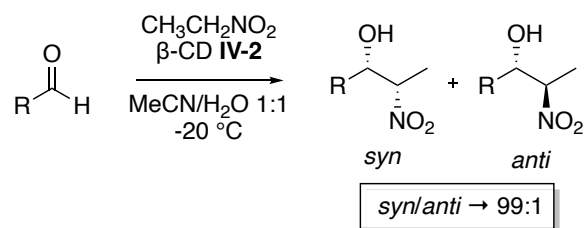


Schéma IV-9. Diastéréosélectivité de la réaction de Henry avec le nitroéthane.

Le mécanisme proposé fait intervenir les fonctions amine de la couronne primaire de **IV-2**, qui jouent le rôle de base pour déprotoner le nitrométhane, qui s'additionne alors sur le dérivé carbonylé encapsulé dans la CD. Les auteurs privilégient une orientation du substrat dans la CD où la fonction aldéhyde serait préférentiellement située au niveau de la couronne primaire, et stabilisée par des liaisons hydrogènes avec les amines primaires (**Schéma IV-10**).

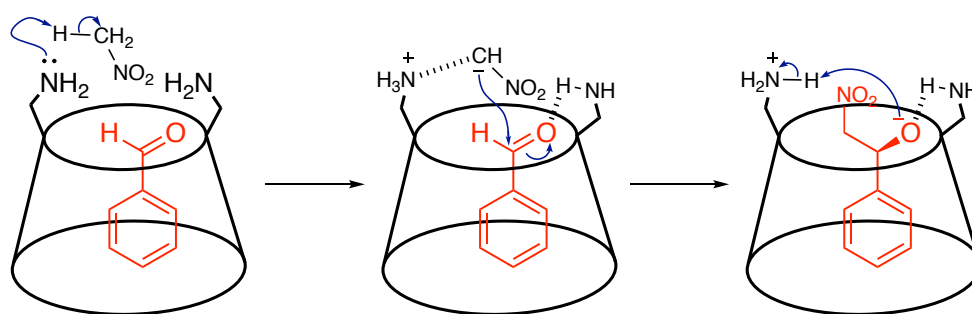


Schéma IV-10. Mécanisme proposé pour la réaction de Henry catalysée par la CD **IV-2**. 5 des 7 amines de la couronne primaire ont été omises pour plus de clarté.

II. Réaction de Henry catalysée par des complexes CD-tren-cuivre

A. Objectifs

Afin de répondre à notre questionnement initial sur la capacité de nos régioisomères à induire des énantiosélectivités opposées, nous souhaitons à présent évaluer leurs propriétés en catalyse asymétrique.

Pour cela, la réaction de Henry que nous venons de décrire a été choisie comme réaction modèle. Les critères motivants ce choix sont :

1) les nombreux exemples de catalyse de cette réaction par des complexes de Cu(II) ;

2) la taille et la structure adéquates des réactifs. En effet, l' α -CD possédant une cavité relativement étroite, nous devons nous assurer que les réactifs puissent atteindre le centre catalytique. Le benzaldéhyde possède une structure très similaire au benzoate dont nous savons déjà que nous pouvons obtenir des complexes encapsulés. La taille des substrats ne devrait donc en principe pas poser de problème ici.

Le choix de cette réaction comme modèle est encore encouragé par l'exemple précédent d'utilisation d'une CD modifiée pour la catalyse de cette réaction. Le mode d'interaction devrait être cependant très différent dans notre cas. En raison du pontage et de la coordination du cation cuivrique, il devrait être impossible que le substrat aldéhyde se positionne au niveau de la couronne primaire. À l'instar des échanges du ligand apical observés en reconnaissance chirale, nous nous attendons à ce que l'aldéhyde soit activé par coordination au Cu(II). Par ailleurs, l'utilisation d'une base externe sera nécessaire pour déprotoner le nitrométhane.

Pour cette application en solvant organique, nous privilégierons l'utilisation des complexes de cuivre de CDs perbenzylées **C23**, **C24**, **C25** et **C27**, plus faciles d'accès (Figure IV-2).

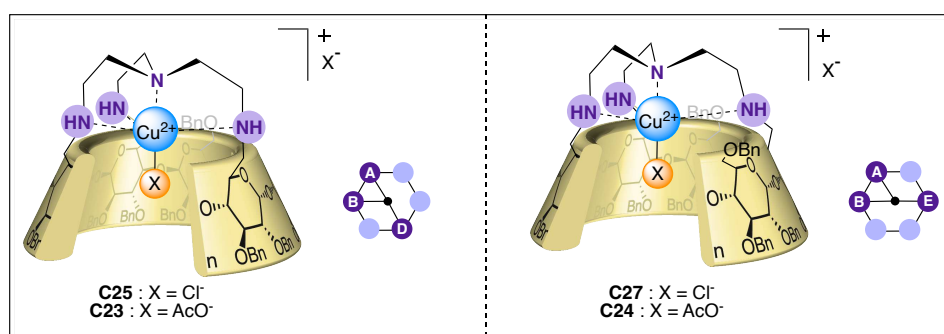


Figure IV-2. Rappel des structures des complexes encapsulés **C23** à **C27**.

B. Tests préliminaires

Des premiers essais de catalyse ont été réalisés selon des conditions classiques décrites dans la littérature^[158,159]. La réaction de Henry a donc été réalisée en présence du nitrométhane en excès (10 équivalents), de triéthylamine (0.5 équivalent), et de 6% de catalyseur dans le THF (**Schéma IV-11**).

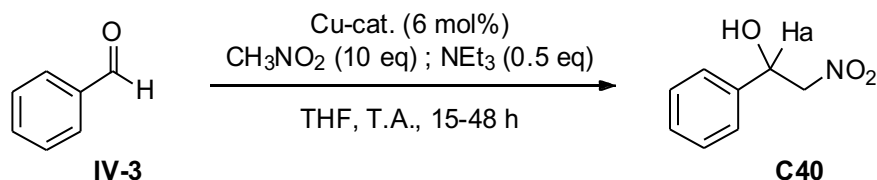


Schéma IV-11. Conditions réactionnelles pour la réaction de Henry catalysée au cuivre.

Nous avons alors confronté nos catalyseurs encapsulés à d'autres sources de cuivre. L'avancement de la réaction a été dans un premier temps estimé par RMN, en mesurant le ratio entre le signal de l'aldéhyde du substrat, et celui du proton au pied de l'alcool dans le produit. Dans ces conditions, nous observons que la CD « **ABD** » **C23** tout comme la CD « **ABE** » **C24** catalysent la réaction avec d'aussi bonnes conversions qu'un complexe tren-Cu(OAc) non confiné (**Tableau IV-1, entrées 1, 2 et 6**). La réactivité du cuivre n'est donc pas affectée par la CD. Le cuivre libre non ligandé n'est pas efficace pour la catalyse de cette réaction (**Tableau IV-1, entrées 4 et 5**), ce qui confirme que c'est bien le complexe tren-cuivre qui assure ici l'activité catalytique.

Entrée	Catalyseur	Cat. %	Temp.	Solvant	Durée	Conversion*	e.r.**
1	(ABE -Tren-CD ^{OBn})CuOAc (C24)	6%	T.A.	THF	17 h	73%	Rac.
2	(ABD -Tren-CD ^{OBn})CuOAc (C23)	6%	T.A.	THF	48 h	90%	Rac.
3	Aucun	/	T.A.	THF	17 h	9%	n.d.
4	Cu(OAc) ₂	6%	T.A.	THF	16 h	3%	n.d.
5	Cu(OTf) ₂	6%	T.A.	THF	15 h	4%	n.d.
6	Cu(OAc) ₂ + tren	5%	T.A.	THF	18 h	88%	Rac.

Tableau IV-1. Conditions : Benzaldéhyde (35 μmol), CH₃NO₂ (350 μmol), NEt₃ (17.5 μmol), THF (0.2 mL).

*conversion déterminée en RMN par ratio entre les pics de l'aldéhyde du substrat et du proton Ha du produit.

**e.r. déterminé par GC chirale sur colonne Cyclosil-B.

C. Optimisation des conditions réactionnelles

Si la conversion en faveur du produit est bonne, le nitro-alcool n'est formé qu'en mélange racémique. Nos régioisomères n'induisent pas d'énantiosélectivité dans ces conditions. Dans l'objectif de favoriser la formation d'un énantiomère ou d'éviter sa racémisation, il est courant de diminuer la température réactionnelle.

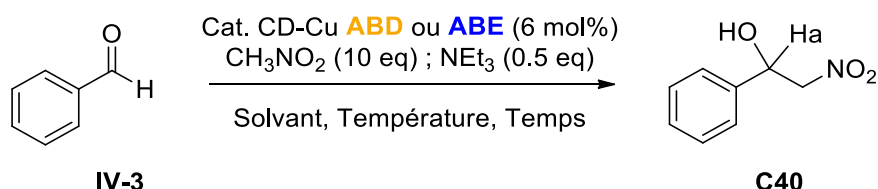


Schéma IV-12. Optimisation des conditions réactionnelles pour la réaction de Henry.

Afin de tester cela, nous avons donc diminué la température à 0 °C, et criblé différents solvants (Schéma IV-12, Tableau IV-2).

Entrée	Catalyseur	Cat. %	Temp.	Solvant	Durée	Conversion*	e.r.**
1	(ABD-Tren-CD ^{OBn})CuOAc (C23)	6%	0 °C	THF	19 h	9%	40:60
2	(ABD-Tren-CD ^{OBn})CuOAc (C23)	6%	0 °C	DCM	21 h 30	33%	Rac.
3	(ABD-Tren-CD ^{OBn})CuOAc (C23)	6%	0 °C	iPrOH	19 h	63%	Rac.
4	(ABD-Tren-CD ^{OBn})CuCl (C25)	6%	0 °C	THF	22 h 30	2%	46:54

Tableau IV-2. Conditions : Benzaldéhyde (35 μmol), CH₃NO₂ (350 μmol), NEt₃ (17.5 μmol), THF (0.2 mL).

**conversion déterminée en RMN par ratio entre les pics de l'aldéhyde du substrat et du proton Ha du produit.*

***e.r. déterminé par GC chirale sur colonne Cyclosil-B.*

Dans le THF, la diminution de la température à 0 °C conduit bien à la formation du produit avec un excès énantiomérique de 20% (Tableau IV-2, entrée 1). Cependant, cela s'accompagne d'une chute importante de la conversion qui passe sous les 10%. Le changement du solvant par le DCM ou par l'isopropanol donne de meilleurs résultats en termes de conversion dans ces conditions, mais toujours sous forme de mélange racémique (Tableau IV-2, entrées 2 et 3). Enfin, l'utilisation de la CD « ABD-CuCl » C27 à la place du dérivé « ABD-CuOAc » C23 donne de moins bons résultats, aussi bien en termes de conversion que d'excès énantiomérique (Tableau IV-2, entrée 4). L'utilisation du THF a donc été maintenue pour les tests suivants, effectués avec le régioisomère « ABE » (Tableau IV-3).

Entrée	Catalyseur	Cat. %	Temp.	Solvant	Durée	Conversion*	e.r.**
1	(ABE -Tren-CD ^{OBn})CuOAc (C24)	6%	0 °C	THF	22 h	16%	53:47
2	(ABE -Tren-CD ^{OBn})CuOAc (C24)	6%	0 °C	THF	72 h	14%	53:47
3	(ABE -Tren-CD ^{OBn})CuCl (C27)	6%	0 °C	THF	22 h 30	4%	65:35

Tableau IV-3. Conditions : Benzaldéhyde (35 μ mol), CH₃NO₂ (350 μ mol), NEt₃ (17.5 μ mol), THF (0.2 mL).

*conversion déterminée en RMN par ratio entre les pics de l'aldéhyde du substrat et du proton Ha du produit.

**e.r. déterminé par GC chirale sur colonne Cyclosil-B.

Dans ces conditions à basse température, le dérivé « **ABE**-CuOAc » **C24** donne également des conversions faibles, même avec un temps de réaction augmenté à 72 h (**Tableau IV-3, entrées 1 et 2**). Aucun excès énantiomérique déviant significativement du racémique n'est observé avec ce dérivé. Au contraire, l'utilisation de la CD « **ABE**-CuCl » **C27** à la place de la CD « **ABE**-CuOAc » **C24** donne cette fois un excès énantiomérique clair de 30% (**Tableau IV-3, entrée 3**).

Deux éléments importants sont à noter ici. D'abord, l'excès énantiomérique obtenu en présence du ligand « **ABE** » **C27** (**Tableau IV-3, entrée 3**) est opposé à celui obtenu avec la CD « **ABD** » **C23** (**Tableau IV-2, entrée 1**). Le pontage image-miroir de la cavité de la CD procure donc une forme suffisamment asymétrique pour conduire à des inductions chirales opposées par notre couple de régioisomères. Ensuite, nous observons un effet du ligand apical sur la sélectivité, avec une différence nette entre les dérivés Cu-acétate et les dérivés Cu-chlorure, ces derniers démontrant une très faible activité catalytique. Qui plus est, cette différence s'inverse encore entre les régioisomères « **ABD** » et « **ABE** ». Nous ne disposons pas pour le moment d'éléments permettant de rationaliser cette différence de réactivité.

Les conversions étant très faibles à basse température en présence du dérivé « **ABE**-CuCl » **C27**, nous avons alors effectué des tests à une température légèrement supérieure (5 °C) et en augmentant également la charge de catalyseur (**Tableau IV-4**). L'objectif était de chercher à améliorer la conversion sans perdre en énantiosélectivité. Le rendement a ici été calculé par RMN en présence du 1,3,5-triméthoxybenzène comme référence interne.

Entrée	Catalyseur	Cat. %	Temp.	Solvant	Durée	Rendement*	e.r.**
1	(ABE -Tren-CD ^{OBn})CuCl (C27)	10%	5 °C	THF	24 h	5%	52:48
2	(ABE -Tren-CD ^{OBn})CuCl (C27)	20%	5 °C	THF	24 h	34%	52:48

Tableau IV-4. Conditions : Benzaldéhyde (35 μ mol), CH₃NO₂ (350 μ mol), NEt₃ (17.5 μ mol), THF (0.2 mL).

*Rendement calculé par RMN, en présence de 1,3,5 triméthoxybenzène comme référence interne.

**e.r. déterminé par GC chirale sur colonne Cyclosil-B.

Nous observons d'abord que l'augmentation de la température à 5 °C, et de la charge catalytique à 10%, ne conduisent à aucune amélioration significative du rendement de la réaction (**Tableau IV-4, entrée 1**). Par contre, en augmentant la charge de catalyseur à 20% (toujours à 5 °C) le rendement augmente significativement, de presque 30% (**Tableau IV-4,**

entrée 2). Malheureusement, le produit n'est à présent formé qu'avec une très faible déviation au racémique : l'augmentation de la température ne serait-ce que de 5 °C conduit donc à une perte totale de l'énantiosélectivité. L'augmentation de la conversion avec la charge de catalyseur évoque une possible inhibition du catalyseur par le produit de la réaction. Le nitroalcool pourrait rester lié au cuivre et empêcher un bon *turn-over* de la réaction.

D. Extension à d'autres aldéhydes aromatiques

La modulation des propriétés du substrat aldéhyde a également été explorée (Tableau IV-5). Une meilleure sélectivité pourrait être attendue du dérivé 2-méthylbenzaldéhyde **IV-4** plus encombré ; une meilleure réactivité pourrait être attendue du dérivé 4-(trifluorométhyl)benzaldéhyde **IV-5**, activé par effet inductif attracteur du groupement CF₃ (Figure IV-3).

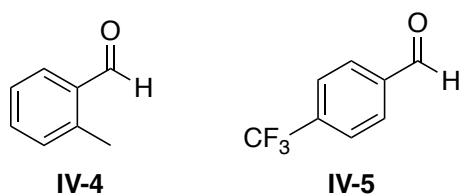


Figure IV-3. Structure des dérivés benzaldéhydes testés.

Dans les conditions précédemment étudiées (Tableau IV-2, entrée 1), une énantiosélectivité légèrement supérieure est observée à partir du dérivé **IV-4** en présence du catalyseur « **ABD**-CuOAc » **C23** (Tableau IV-5, entrée 1), par rapport à celle obtenue à partir du benzaldéhyde **IV-3** (Tableau IV-2, entrée 1). La conversion est également meilleure, bien qu'elle reste plutôt faible. En présence du catalyseur « **ABE**-CuOAc » **C24**, nous observons également une conversion en nette augmentation, mais avec la même absence d'énantiosélectivité que celle observée à partir du benzaldéhyde (Tableau IV-5, entrée 2 contre Tableau IV-3, entrée 1). De façon surprenante, aucun produit n'est formé en présence du catalyseur « **ABE**-CuCl » **C27** (Tableau IV-5, entrée 3). Ce résultat est cohérent avec les très faibles conversions précédemment observées en présence des dérivés chlorure mais s'oppose à l'augmentation de conversion que nous venons d'observer en présence des dérivés acétate (Tableau IV-5, entrées 1 et 2).

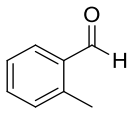
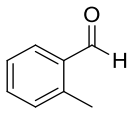
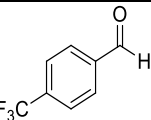
Entrée	Substrat	Catalyseur	Cat. %	T (°C)	Durée	Conversion*	e.r.**
1		(ABD -Tren-CD ^{OBn})CuOAc (C23)	6%	0 °C	22 h 30	20%	36:64
2		(ABE -Tren-CD ^{OBn})CuOAc (C24)	6%	0 °C	72 h	48%	52:48
3		(ABE -Tren-CD ^{OBn})CuCl (C27)	6%	0 °C	22 h	0%	n.d.
4		(ABE -Tren-CD ^{OBn})CuCl (C27)	10%	5 °C	24 h	63%	Rac.

Tableau IV-5. Conditions : Benzaldéhyde (35 μ mol), CH₃NO₂ (350 μ mol), NEt₃ (17.5 μ mol), THF (0.2 mL).

* conversion déterminée en RMN par ratio entre les pics de l'aldéhyde du substrat et du proton Ha du produit.

**e.r. déterminé par GC chirale sur colonne Cyclosil-B.

Enfin, un essai préliminaire à 5 °C à partir de **IV-5** confirme qu'un aldéhyde activé par un groupement attracteur en *para* conduit également à une nette augmentation de la conversion, mais sans énantiosélectivité dans ce cas (Tableau IV-5, entrée 4). Des essais additionnels à 0 °C, et en présence du catalyseur « **ABD** » sont nécessaires pour compléter ces résultats avec les deux régioisomères, et dans les conditions ayant permis l'observation d'excès énantiomériques.

D'après l'ensemble de ces données, nos régioisomères permettent bien la catalyse au cuivre(II) efficace d'une réaction de Henry à température ambiante, mais sans énantiosélectivité. À basse température, des énantiosélectivités modérées sont atteintes, avec de faibles conversions. Ces pertes de conversion observées pourraient s'expliquer par une inhibition du catalyseur par le produit de la réaction si le nitroalcool formé reste lié au cuivre. Pour cette première hypothèse, un produit plus encombré et s'accommodant moins aisément de la forme de la cavité pourrait être plus rapidement relargué et favoriser le *turn-over* catalytique. C'est d'ailleurs ce que nous avons pu observer à partir du 2-méthylbenzaldéhyde **IV-4**. Ces pertes de conversion pourraient également s'expliquer par un accès restreint au cuivre dû à la déformation de la cavité. Des expériences additionnelles seront nécessaires pour tester ces hypothèses de manière approfondie. Des simulations moléculaires par DFT seront également essentielles à la compréhension de ces données expérimentales.

Nos régioisomères apparaissent moins performants que le β -CD per-6-NH₂ **IV-2**^[157]. Dans notre étude, il est raisonnable de penser que le substrat « ressent » l'environnement chiral de la CD de façon insuffisante. Cela laisse penser que les réactifs ne pénètrent peut-être pas assez profondément dans la cavité, et que la réaction s'opère au niveau du bord large et peu contraint de la couronne secondaire.

III. Conclusion intermédiaire

A. Bilan

Dans ce chapitre, les propriétés catalytiques de nos CDs régioisomères « **ABD** » et « **ABE** » ont été évaluées. Ces résultats préliminaires montrent que le cuivre encapsulé dans les CDs **C23** et **C24** conserve bien son activité catalytique à température ambiante, mais sans induction chirale. Des énantiosélectivités ont cependant pu être observées à basse température. Si ces dernières restent modérées, leur inversion en présence de l'un ou l'autre des régioisomères du catalyseur valide notre concept initial (Figure IV-4).

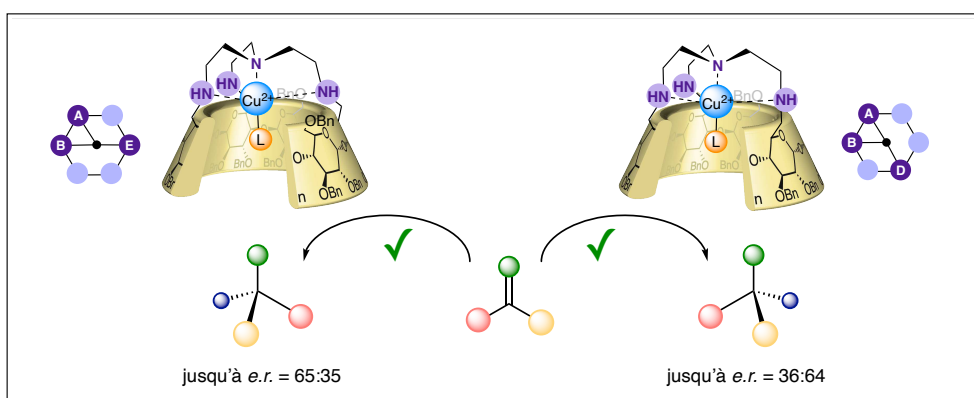


Figure IV-4. Preuve de concept : deux régioisomères asymétriquement pontés induisent des énantiosélectivités opposées.

B. Perspectives

Un screening poussé des conditions réactionnelles (solvant, température, additifs) pourrait permettre l'amélioration des rendements et des excès énantiomériques, notamment à partir de benzaldéhydes activés (ex. *p*-CF₃).

Nous pensons cependant que la flexibilité du pont tren ne contraint peut-être pas assez la structure de la CD pour conduire à d'importantes énantiosélectivités. En comparaison avec les (ICyD)MX déjà développées dans l'équipe, le pont NHC est plus court de 4 atomes, et doit donc imposer une tension structurale supérieure (Figure IV-5).

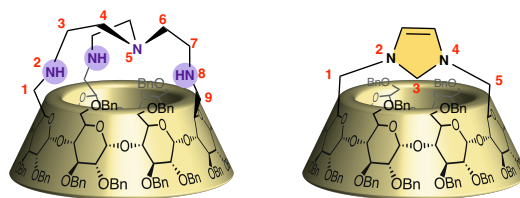


Figure IV-5. Nombre d'atomes minimal joignant les bords de la couronne primaire de la CD pour les ponts tren et NHC.

Enfin, pour la poursuite de ces travaux, nous pouvons considérer plusieurs directions :

- L'extension à d'autres types de réactions catalysées au Cu(II), par exemple les réactions d'oxydation. En s'inspirant du protocole de A. Martinez *et al.* pour l'oxydation de cycloalcanes catalysée par un complexe tren-Cu(II) encapsulé dans un hémicryptophane^[31], nous pourrions envisager une version asymétrique.
- L'application à la catalyse par d'autres métaux de transition, à partir de complexes [Zn(Tren-CD)] par exemple.
- Si la limitation de notre système provient bien d'une flexibilité trop grande du pont tren, la synthèse et l'étude de nouveaux catalyseurs tripontés plus rigides pourrait être pertinente.

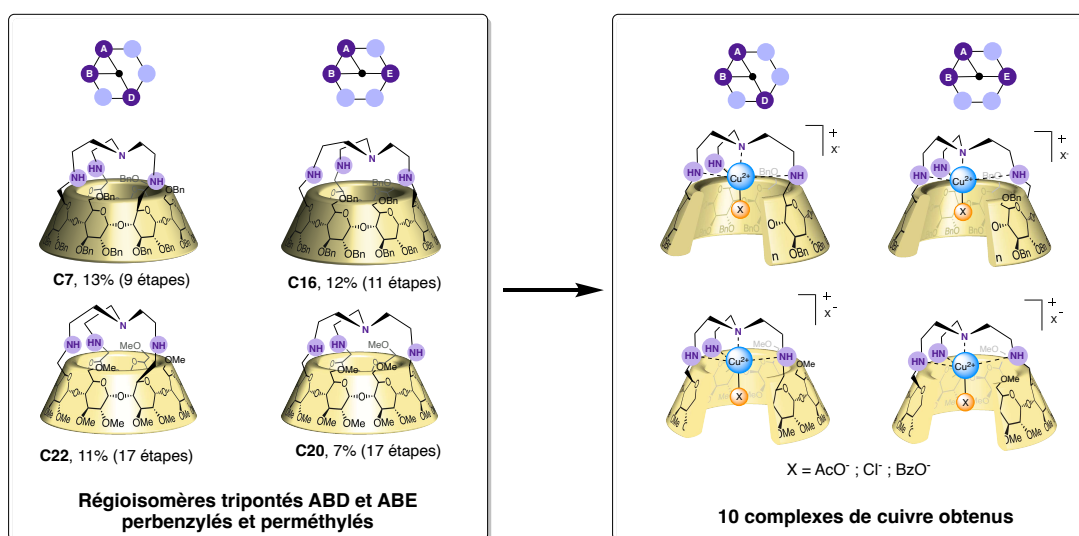
Conclusion générale

CONCLUSION GENERALE

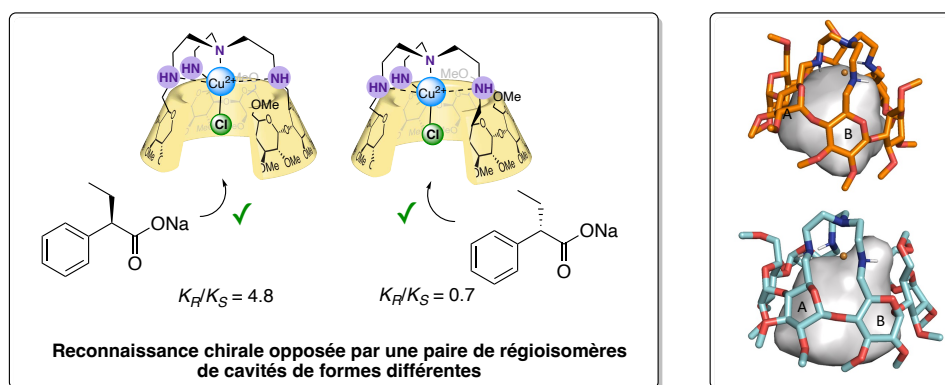
Conclusion

Le projet de cette thèse s'est inscrit dans la continuité des travaux de notre équipe visant à étudier les sélectivités nouvelles associées au pontage de la cavité de cyclodextrines, lorsque celles-ci sont utilisées en catalyse ou en reconnaissance chirale. Le concept développé dans ces travaux de thèse repose sur la modulation de l'énantiosélectivité de cyclodextrines hôtes dans une approche biomimétique, par la modulation de la forme de leur cavité. Cela peut être permis par un pontage asymétrique de la cavité en 3 points d'ancrage, conduisant à deux régioisomères de position.

Dans le chapitre II de ce manuscrit, nous avons décrit la synthèse de ces deux régioisomères asymétriquement pontés par un motif tren, nommés « **ABD** » et « **ABE** ». Ces dérivés ont pu être obtenus sous forme perbenzylée, permettant leur étude en solvant organique, et sous forme perméthylée hydrosoluble. L'obtention de ces composés à l'échelle de la centaine de milligrammes a permis de poursuivre l'étude de leurs propriétés, qui a fait l'objet des chapitres III et IV. Afin de restreindre les degrés de liberté du pont tren, la métallation par différents sels de cuivre a été effectuée avec succès. L'étude par spectroscopie RPE et par dichroïsme circulaire a d'une part confirmé une déformation importante de la géométrie de coordination du cuivre au sein de ces cavités, et d'autre part mis en évidence un environnement du cuivre chiral et opposé entre ces deux régioisomères. Enfin, des cristaux ont pu être obtenus, mais la structure cristallographique du dérivé « **ABE** » n'a pas pu être résolue malgré de nombreux essais. L'obtention de cette structure reste un objectif important pour la poursuite de ces travaux, afin de pouvoir apprécier la différence de déformation vis-à-vis du dérivé « **ABD** ».



Le chapitre III a été consacré à l'étude des propriétés de reconnaissance chirale de nos complexes de cuivre par spectroscopie UV-visible. Tout d'abord, malgré la simplicité apparente d'un suivi de dosage en UV, de nombreuses difficultés ont été rencontrées. Ainsi, des tentatives répétées ont été nécessaires avant de trouver des conditions permettant de garantir la solubilité des composés, et d'observer de façon non ambiguë l'échange de ligand. L'étude en milieu tamponné dans l'HEPES a finalement permis de tester la reconnaissance de 5 couples de carboxylates chiraux. Ces résultats ont mis en lumière le premier cas de reconnaissance chirale opposée par un couple de régioisomères, en présence du ligand **G2**, et permet la preuve de concept de notre stratégie initiale. Dans la série de carboxylates testés, nous avons alors trouvé une forte dépendance à la taille du substituant en α . Par ailleurs, deux paires hôte-invité se démarquent par leur affinité remarquablement élevée. Les simulations théoriques en DFT consécutives ne permettent pas pour le moment de rationaliser nos résultats expérimentaux. En effet, les premiers calculs en phase gaz rendent compte d'écarts en énergie trop importants pour être raisonnablement considérés. Ils font apparaître l'hypothèse de la présence probable de molécules d'eau dans la cavité, régulant finement les interactions entre l'invité et la CD-hôte, et rappelant le comportement de sites actifs enzymatiques. En revanche, les modélisations effectuées confirment une déformation de nos cavités pontées, et surtout une déformation et un volume de cavité différents entre nos deux régioisomères. Le pontage asymétrique de CD par un motif tren permet donc bien d'accéder à deux formes de cavités asymétriques différentes.



Enfin, nous avons dans le chapitre IV effectué de premiers essais de catalyse asymétrique par notre couple de complexe CD-cuivre. Une réaction de Henry a été choisie comme modèle et les propriétés catalytiques de nos composés ont été évaluées. Les dérivés benzylés $[\text{Cu}(\text{Tren-CD}^{\text{OBn}})\text{OAc}]$ sont catalytiquement actifs à température ambiante, mais sans aucune énantiosélectivité. La diminution de la température réactionnelle à 0 °C permet d'accéder à des excès énantiomériques faibles (30% au maximum), mais qui sont opposés entre les CDs « **ABD** » et « **ABE** ». Ce résultat, bien que partiel, renforce notre preuve de concept sur la capacité de régioisomères à induire des énantiosélectivités opposées. Néanmoins, d'après les faibles *ee* et encore plus faibles conversions, notre système reste peu efficace pour la catalyse de la réaction considérée.

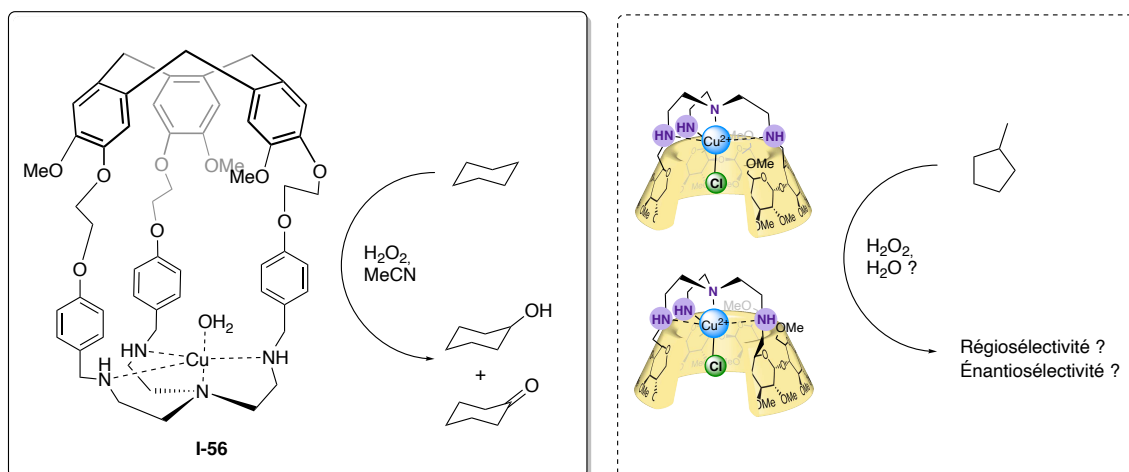
Perspectives

Au cours de cette thèse, nous avons pu valider notre hypothèse initiale sur l'énantiosélectivité opposée d'un couple de régioisomères dont la forme aura été modulée par un pontage image-miroir. Cependant, certains de ces résultats restent partiels et nécessiteront des travaux complémentaires.

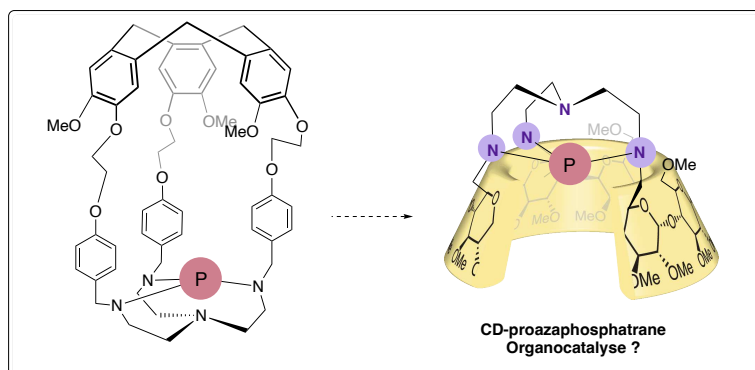
Tout d'abord, la synthèse du dérivé symétrique « ACE » nous semble nécessaire pour apprécier l'importance de l'asymétrie du schéma de pontage. Si le triol benzylé a pu être obtenu sur une échelle de quelques centaines de milligrammes, l'accès à son analogue méthylé reste un challenge. Des efforts devront être consacrés à l'obtention de cette CD comme contrôle.

Ensuite, l'élargissement de notre étude de reconnaissance chirale à une gamme plus large de carboxylates pourrait mettre en évidence de nouvelles sélectivités intéressantes, et permettre une compréhension plus fine des propriétés de nos cavités. L'appui de cette étude par modélisation moléculaire reste essentiel, et l'obtention de nouvelles structures sur la base des calculs en cours prenant en compte une molécule d'eau dans la cavité devrait affiner notre modèle. Par la suite, nous pouvons imaginer d'appliquer nos composés à la détection par spectroscopie optique de carboxylates polluants, issus de médicaments par exemple.

Enfin, les essais préliminaires en catalyse restent incomplets, car toutes les conditions n'ont pas été testées sur chaque régioisomère (« ABD » ou « ABE »). Ces essais préliminaires n'ayant pas permis la catalyse efficace d'une réaction de Henry, l'étude d'autres réactions catalysées au cuivre pourrait être envisagée. Une version asymétrique de l'oxydation de cycloalcanes, développée par Martinez *et al.* sur des tren-hémicryptophanes^[31], serait notamment intéressante.



Enfin, pour d'exploiter pleinement nos cavités de forme asymétrique, l'organocatalyse est également une piste de développement intéressante. En effet, l'équipe de Martinez a aussi rapporté l'encapsulation de bases de Verkade (proazaphosphatranes) dans des tren-hémicryptophanes^[160]. À plus long terme, l'encapsulation de telles superbases dans nos CDs régioisomères pourrait permettre l'exploration de nouvelles réactivités uniques, contraintes par la déformation de nos cavités.



Experimental section

Synthesis

General Information

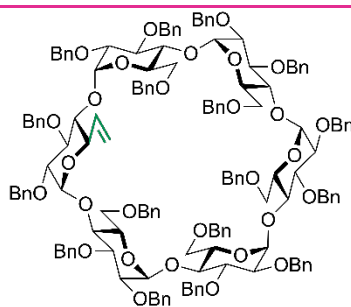
Synthesis

All reagents were purchased from commercial providers and used without further purification. Solvents were dried on calcium hydride (DCM) or sodium/benzophenone (THF, toluene) and distilled prior to use. Manual column chromatography was performed using 40–63 μm silica gel. For flash column chromatography, CHROMABOND Flash cartridges purchased from Macherey-Nagel were used. Thin Layer Chromatography (TLC) was performed using Merck silica gel 60 F254 plates and stained with 5% sulfuric acid followed by heating.

Analysis

- ^1H and ^{13}C NMR were recorded in CDCl_3 used as internal reference ($\delta = 7.26$ ppm), either on a Bruker AM-400 MHz or Bruker Avance II 600 MHz spectrometer. Signal assignment was achieved thanks to 2D experiments (COSY, TOCSY, HSQC and HMBC).
- ESI-MS spectra and HRMS analyses were recorded on a Bruker micrOTOF spectrometer. Agilent ESI-L Low Concentration Tuning Mix was used as calibrant for HRMS.
- The X-band EPR spectra were recorded under non-saturating conditions on a Bruker Elexsys 500 spectrometer equipped with an Oxford Instruments continuous-flow liquid helium cryostat and a temperature control system. Simulations of EPR spectra were performed using the EasySpin Pepper program.
- UV–visible NIR spectra were recorded on an Agilent CARY 5000 spectrophotometer using a 1 cm optical pathway quartz cell, between 350 and 1100 nm and with 600 nm/min scanning rate.

Compound **C4** : α -CD-Mono-vinyl



Chemical Formula: $C_{156}H_{162}O_{29}$
Exact Mass: 2499,12018
Molecular Weight: 2500,98300

Methyltriphenylphosphonium bromide (3.6 g, 10.08 mmol, 6 eq) was suspended in THF (13 mL) under argon. The solution was cooled down to 0 °C in an ice bath and potassium *tert*-butoxide (0.94 g, 8.4 mmol, 5 eq) was added. CD-aldehyde **C3** (4.2 g, 1.68 mmol, 1 eq) dissolved in THF (14 mL) was added dropwise at 0 °C to the yellow ylide suspension. The dark orange mixture was stirred at 0 °C for 5 minutes and allowed to warm up to room temperature. TLC monitoring (CyH/EtOAc 75:25) after 30 minutes showed full conversion of the starting material ($R_f = 0.53$). The reaction mixture was quenched by addition of saturated aqueous NH_4Cl . The phases were separated and the aqueous phase was extracted 3 times with DCM. The organic phase was dried over $MgSO_4$, filtered, and concentrated under vacuum to provide a thick brown paste. The crude was purified by silica gel column chromatography using CyH/EtOAc 8:2 as the eluent to yield compound **C4** (3.9 g, 93%).

Spectroscopic data are in accordance with the literature^[112].

HRMS (ESI): Calcd. For $C_{156}H_{162}NaO_{29}$ $[M+Na]^+$: 2522.1094; Found: 2522.1037 (2.5 ppm)

1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ ppm = 7.29-7.06 (m, 85H, H^{Ar}), 5.95 (ddd, 1H, $^3J = 6.68$ Hz, $^3J_{cis} = 10.32$ Hz, $^3J_{trans} = 17.00$ Hz, $CH=CH_2$), 5.46 (d, 2H, $J = 3.8$ Hz, 2xH1), 5.40 (d, 1H, $J = 10.56$ Hz, CHPh), 5.36 (d, 1H, $J = 10.6$ Hz, CHPh), 5.25 (bd, 1H, $J_{trans} = 17.16$ Hz, $CH=CH_2$), 5.19 (m, 2H, 2xCHPh), 5.07 (bd, 1H, $J_{cis} = 10.8$ Hz, $CH=CH_2$), 4.94-4.77 (m, 12H, 8xCHPh, 4xH1), 4.67 (d, 2H, 2xCHPh), 4.50-4.29 (m, 19H, 18xCHPh, H5), 4.29 (m, 1H, CHPh), 4.24 (d, 1H, $J = 12.2$ Hz, CHPh), 4.19 (d, 1H, $J = 9.8$ Hz, H4), 4.16-3.94 (m, 15H, 6xH3, 2xH4, 2xH5, 5xH6), 3.90-3.80 (m, 5H, H4, 3xH5, H6), 3.59-3.35 (13H, 6xH2, 2xH4, 4xH6).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ ppm = 139.43 (3C), 139.38, 139.35, 139.30, 138.58 (2C), 138.45, 138.35, 138.32, 138.30, 138.21, 138.16 (2C), 138.11, 138.07 (17x $C^{Ar,quat}$), 136.94 ($CH=CH_2$), 128.31-126.45 (m, 85x $C^{Ar,tert}$), 118.83 ($CH=CH_2$), 98.76, 98.66, 98.58, 98.32, 98.22, 97.94 (6xC1), 81.28, 81.22, 81.16, 81.15, 81.11, 81.07 (6xC4), 80.79, 80.71 (2C), 80.44, 80.05 (5xC3), 79.79, 79.63, 79.10, 78.88, 78.43 (2C) (6xC2), 76.95 (C3), 76.26, 76.17, 75.92, 75.78, 74.61, 74.34, 73.56, 73.40, 73.32, 73.27 (2C), 73.16 (2C), 72.89, 72.78, 72.36, 72.18 (17x CH_2Ph), 71.82, 71.67, 71.33, 71.25, 71.09, 71.05 (6xC5), 69.50, 69.43, 69.22, 69.06 (2C) (6xC6).

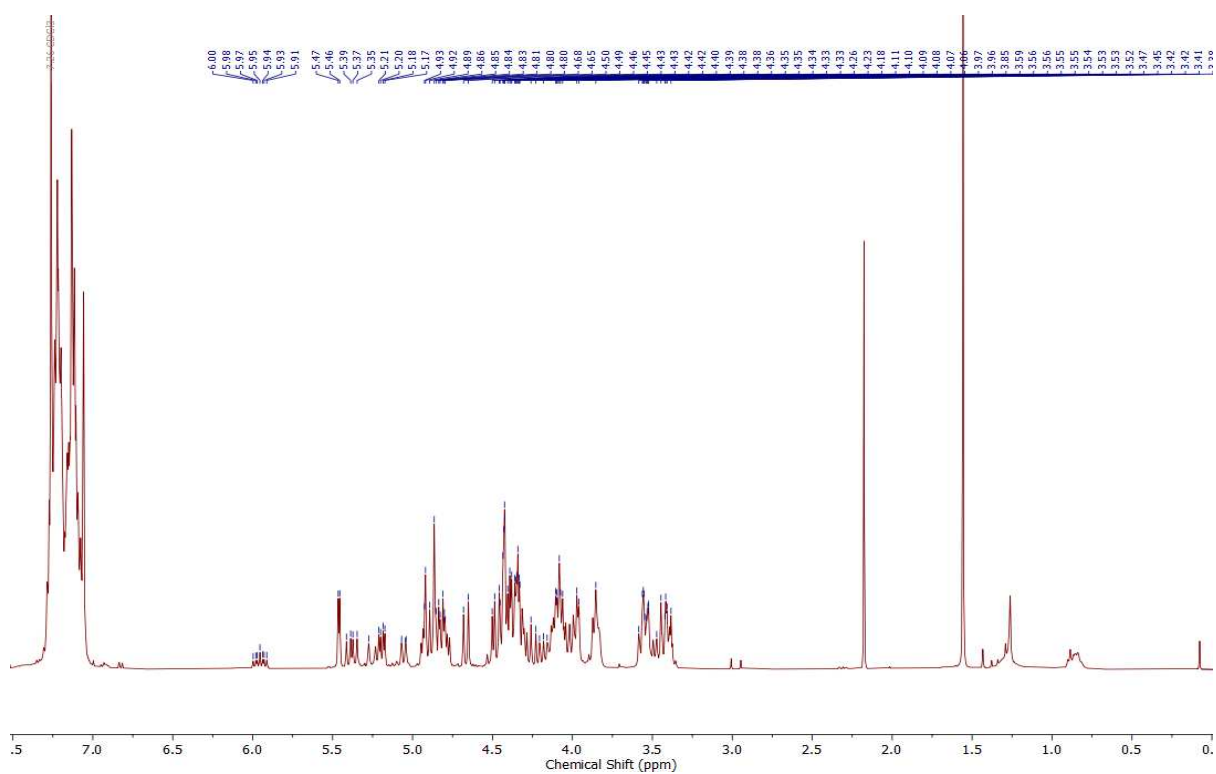


Figure ES1. ^1H NMR of compound CTE418 C4; CDCl_3 , 400 MHz.

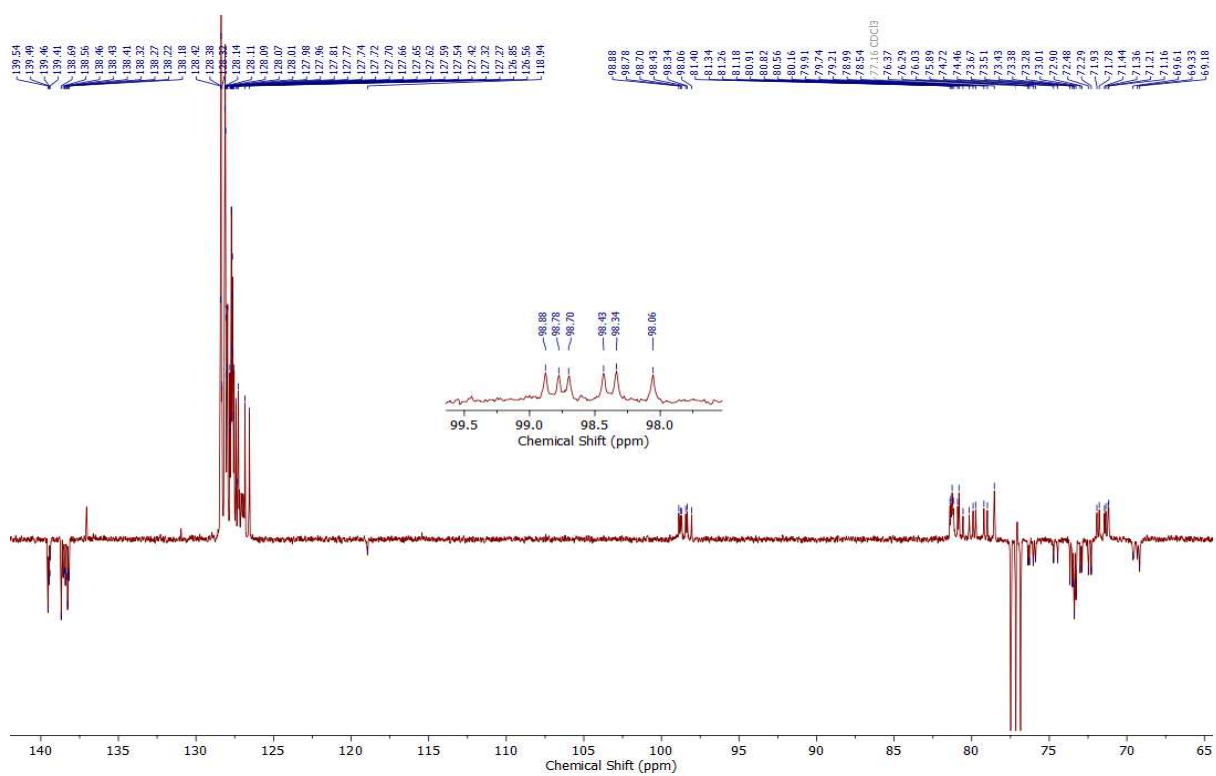
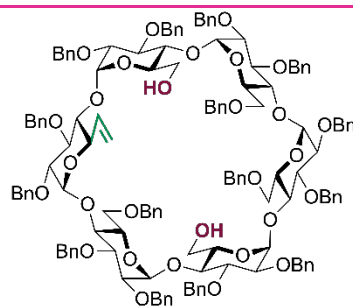


Figure ES2. ^{13}C NMR of compound CTE418 C4; CDCl_3 , 100 MHz.

Compound **C5** : α -CD-Mono-vinyl-diol



Chemical Formula: $C_{142}H_{150}O_{29}$
Exact Mass: 2319,02628
Molecular Weight: 2320,73300

To a solution of CD **C4** (931 mg, 0.37 mmol, 1eq) under argon in toluene (4.7 mL) was added DIBAL-H (1.5 M in toluene, 7.4 mL, 11.1 mmol, 30 eq), and the mixture was stirred at 50 °C for 1h15 under a flux of N_2 . The completion of the reaction was monitored by TLC (CyH/EtOAc 3:1), after which the solution was carefully poured on 1 M HCl / ice. The aqueous phase was extracted 3 times with EtOAc, the combined organic phases were washed with $NaHCO_3$, and dried over $MgSO_4$. All solvents were removed under vacuum. The crude product was purified by flash column chromatography using PE/EtOAc (7:3) as the eluent to yield compound **C5** in 58% yield.

Spectroscopic data are in accordance with the literature^[112].

HRMS (ESI): Calcd. For $C_{142}H_{150}NaO_{29}$ $[M+Na]^+$: 2342.0155; Found: 2342.0068 (3.7 ppm)

1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ ppm = 7.31-7.09 (m, 75H, H^{Ar}), 6.20 (ddd, 1H, $^3J = 5.8$ Hz, $^3J_{cis} = 10.6$ Hz, $^3J_{trans} = 16.72$ Hz, $CH=CH_2$), 5.60 (d, 1H, $^3J = 3.68$ Hz, H1), 5.53 (d, 1H, $^3J = 3.88$ Hz, H1), 5.41-5.33 (m, 3H, H1, CHPh, $CH=CH_2$), 5.20 (bd, 1H, $^3J_{cis} = 10.96$ Hz, $CH=CH_2$), 5.13 (bd, 2H, $^2J = 10.92$ Hz, 2xCHPh), 4.92 (d, 1H, $^3J = 3.52$ Hz, H1), 4.90-4.86 (m, 6H, 6xCHPh), 4.82-4.68 (m, 7H, 2xH1, 5xCHPh), 4.59-4.56 (m, 2H, 2xCHPh), 4.55-4.36 (m, 14H, 14xCHPh), 4.31 (dd, 1H, $^3J = 9.12$ Hz, $^3J = 5.68$ Hz, H5), 4.20-4.01 (m, 7H, 6xH3, H5), 3.98-3.68 (m, 15H, 5xH4, 4xH5, 10xH6), 3.59-3.46 (m, 4H, 3xH2, H4), 3.44-3.38 (m, 3H, 3xH2), 3.06 (bs, 1H, OH), 2.91 (bs, 1H, OH).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ ppm = 139.44 (2C), 139.42, 139.35 (2C), 139.28, 138.64, 138.60, 138.45, 138.38, 138.19, 138.14, 138.12, 137.84, 137.74 (15x $C^{Ar,quat}$), 135.96 ($CH=CH_2$), 128.48–126.58 (m, 75x $C^{Ar,tert}$), 118.38 ($CH=CH_2$), 98.68, 98.40, 98.17 (2C), 97.75, 97.50 (6xC1), 85.30 (C4), 81.89 (C3), 81.52 (C4), 81.33 (4C, C3, 3xC4), 80.94 (C4), 80.84 (C3), 80.78 (3C, 3xC3), 80.06, 79.60, 79.30, 79.24, 78.21, 77.86 (6xC2), 76.24, 76.17, 76.00, 74.64, 74.31, 73.57, 73.54, 73.47 (3C), 73.37, 73.01, 72.91, 72.89, 72.56 (15x CH_2Ph), 72.13, 72.02, 71.83, 71.69, 71.49, 71.26 (6xC5), 69.82, 69.55 (2C), 62.01, 61.38 (5xC6).

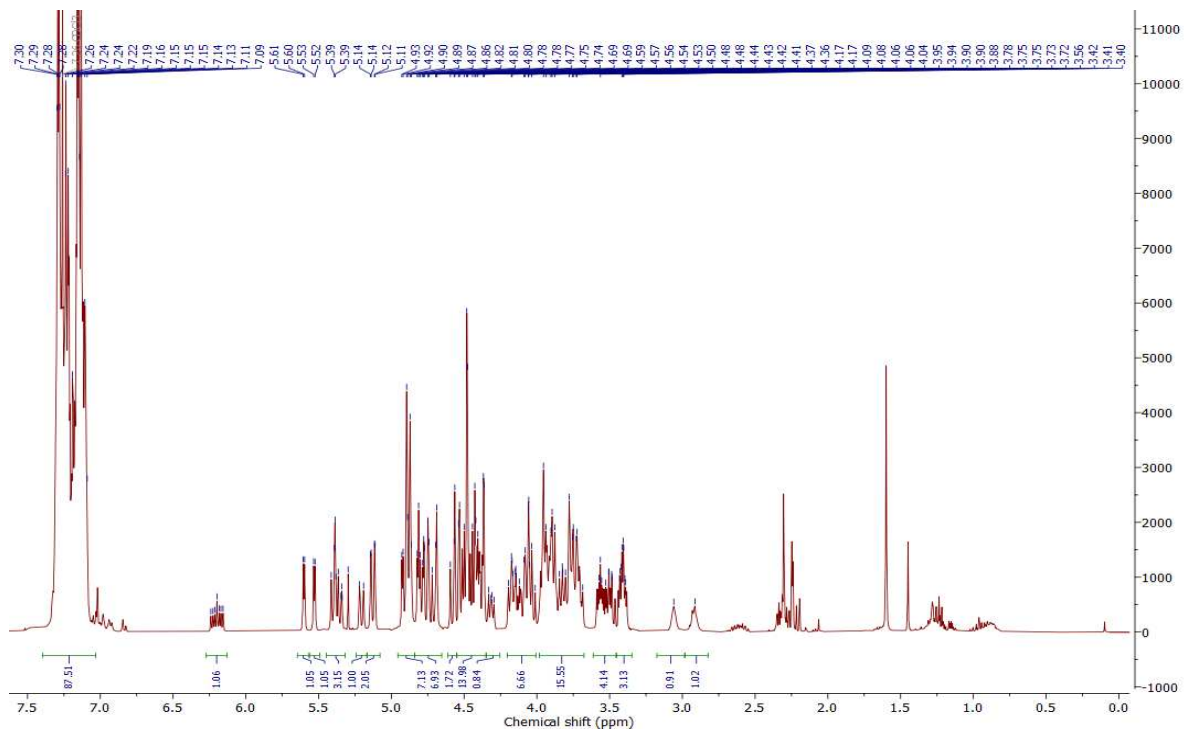


Figure ES3. ¹H NMR of compound CTE406 C5; CDCl₃, 400 MHz.

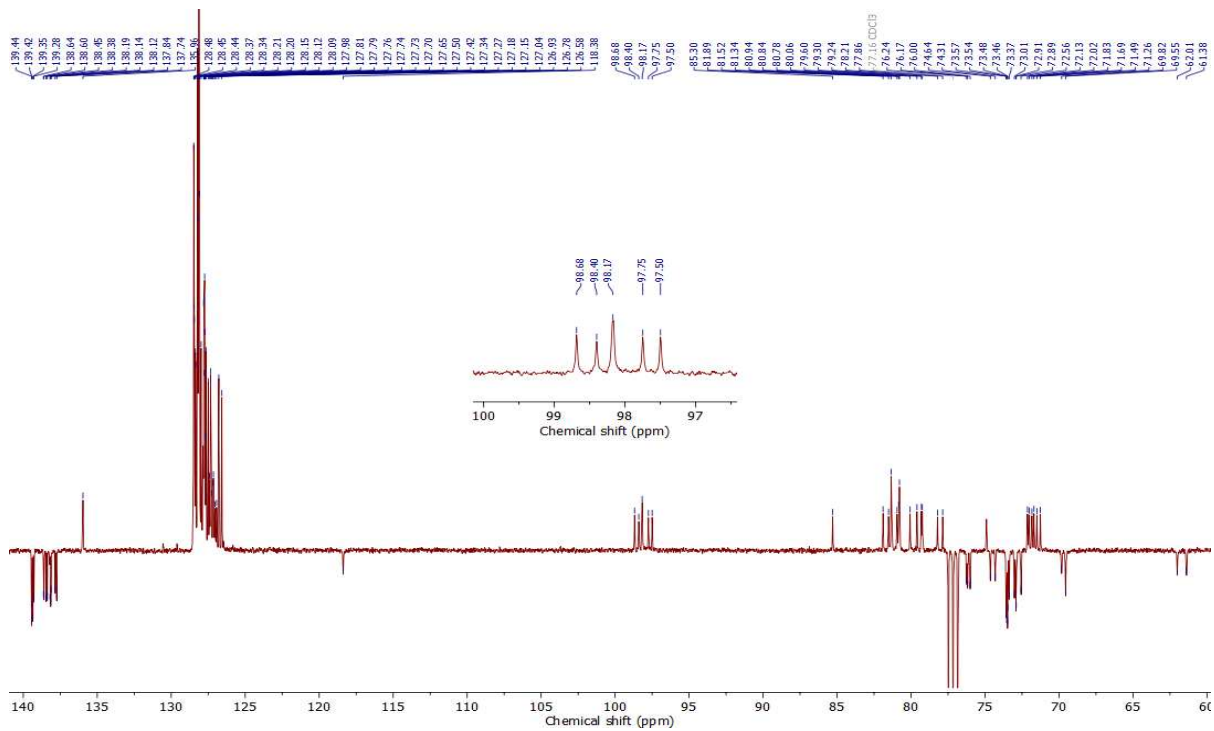
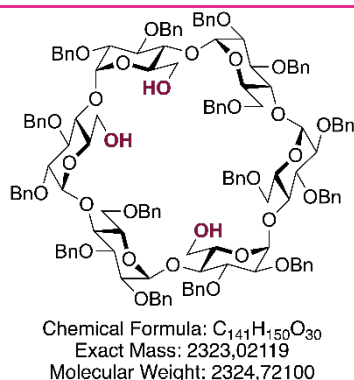


Figure ES4. ¹³C NMR of compound CTE406 C5; CDCl₃, 100 MHz.

Compound **C6** : α -CD-Triol **ABD**



CD-diol **C5** (979 mg, 0.42 mmol, 1 eq) was dissolved in an acetone/water mixture (4:1, 42 mL). OsO₄ (4% aq, 275 μ L, 0.042 mmol, 10 mol%) was added, followed by NMO (738 mg, 6.3 mmol, 15 eq) and the mixture was stirred at room temperature overnight. Conversion was followed by TLC (rf = 0.19 in CyH/EtOAc 3:1). The mixture was diluted with DCM, and quenched by addition of saturated aqueous Na₂S₂O₃. The phases were separated and the aqueous layer was extracted 3 times with DCM. The combined organic layers were dried on MgSO₄, and concentrated under vacuum.

The white foamy residue was dissolved in a THF/water mixture (9:1, 61 mL), and NaIO₄ (359 mg, 1.68 mmol, 4 eq) was added. The solution was stirred at room temperature for 48 hours, until TLC showed completion (rf = 0.37 in CyH/EtOAc 6:4). The reaction mixture was diluted with DCM, and quenched by addition of Na₂S₂O₃ aq. The phases were separated, the aqueous layer was extracted 3 times with DCM and the combined organic layers dried on Na₂SO₄, and concentrated under vacuum.

The subsequent residue was dissolved in DCM/MeOH (1:1, 10 mL) and NaBH₄ (80 mg, 2.1 mmol, 5 eq) was added. The reaction was stirred at room temperature overnight, then diluted with DCM and quenched by 1M aqueous HCl. The aqueous layer was extracted 3 times with DCM and the combined organic layers were dried on MgSO₄, and concentrated under vacuum. The crude was purified by flash column using CyH/EtOAc as the eluent to yield **C6** as a white foam (842 mg, 86%).

Spectroscopic data are in accordance with the literature^[112].

HRMS (ESI): Calcd. For C₁₄₁H₁₅₀NaO₃₀ [M+Na]⁺: 2346.0104; Found: 2346.0017 (3.7 ppm)

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ ppm = 7.31-7.07 (m, 75H, H^A), 5.72 (d, 1H, ³J = 4.04 Hz, H1), 5.68 (d, 1H, J = 4.0 Hz, H1), 5.47 (d, 1H, J = 10.32 Hz, CHPh), 5.46 (d, 1H, ²J = 10.44 Hz, CHPh), 5.15 (d, 2H, J = 10.72 Hz, 2xCHPh), 4.93-4.86 (m, 4H, 4xCHPh), 4.84-4.72 (m, 9H, 6xCHPh, 3xH1), 4.67 (d, 1H, J = 3.32 Hz, H1), 4.62 (d, 1H, J = 12.12 Hz, CHPh), 4.57-4.36 (m, 15H, 15xCHPh), 4.25-4.16 (m, 2H, 2xH3), 4.14-3.93 (m, 13H, 4xH3, 5xH5, 4xH6), 3.92-3.56 (m, 16H, 2xH2, 5xH4, H5, 8xH6), 3.52-3.33 (m, 5H, 4xH2, H4).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz): δ ppm = 139.44, 139.40, 139.33 (2C), 139.29 (2C), 138.69 (2C), 138.43, 138.36, 138.06, 138.04, 138.03, 137.91, 137.51 (15x $\text{C}^{\text{Ar-quat}}$), 128.53-126.43 (75x $\text{C}^{\text{Ar-tert}}$), 98.39, 98.15, 98.12 (2C), 97.99, 97.60 (6x C-1), 82.25, 81.84 (2x C-4), 81.62, 81.57 (2x C-3), 81.54, 81.41 (2x C-4), 81.11, 81.02, 80.69, 80.55 (4x C-3), 80.08, 80.02, 79.18, 79.05, 78.01, 77.85 (6x C-1), 76.42, 76.38, 76.31, 76.23 (4x CH_2Ph), 75.25, 75.08 (2x C-4), 73.67 (2C), 73.64 (2C), 73.60, 73.46, 73.12, 73.00, 72.65, 72.61 (10x CH_2Ph), 72.20, 72.03, 71.72 (2C), 71.55 (5x C-5), 70.63, 69.86, 69.54, 63.42, 62.46, 61.93 (6x C-6).

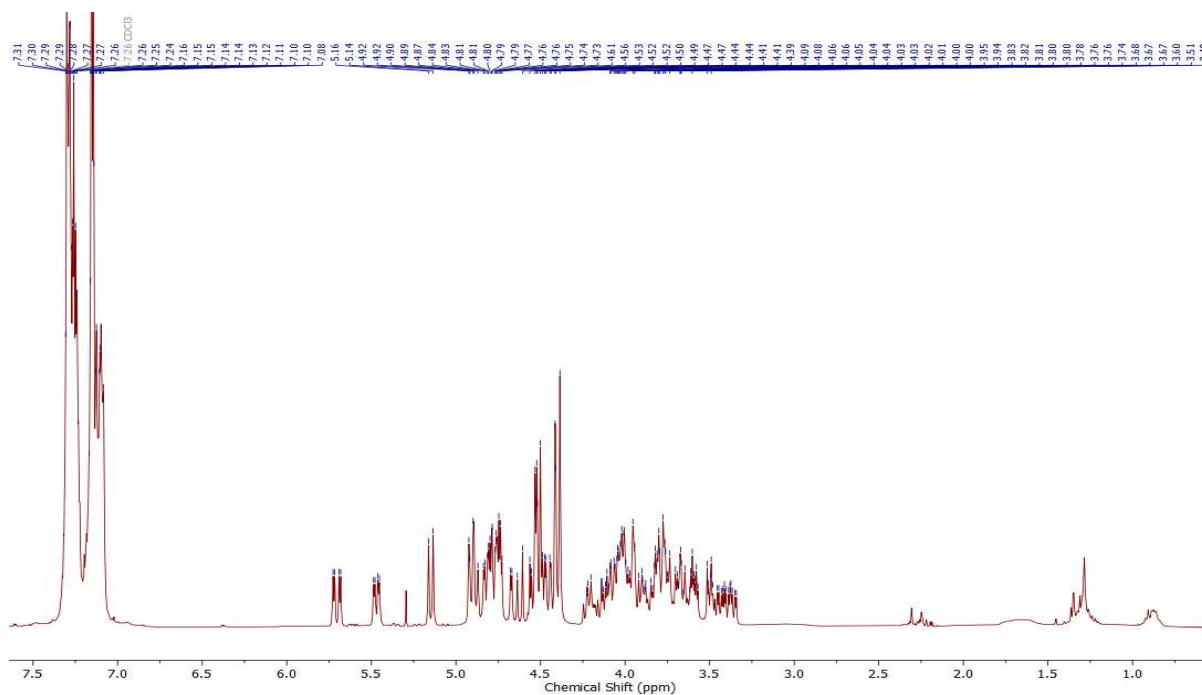


Figure ES5. ^1H NMR of compound CTE419 C6; CDCl_3 , 400 MHz.

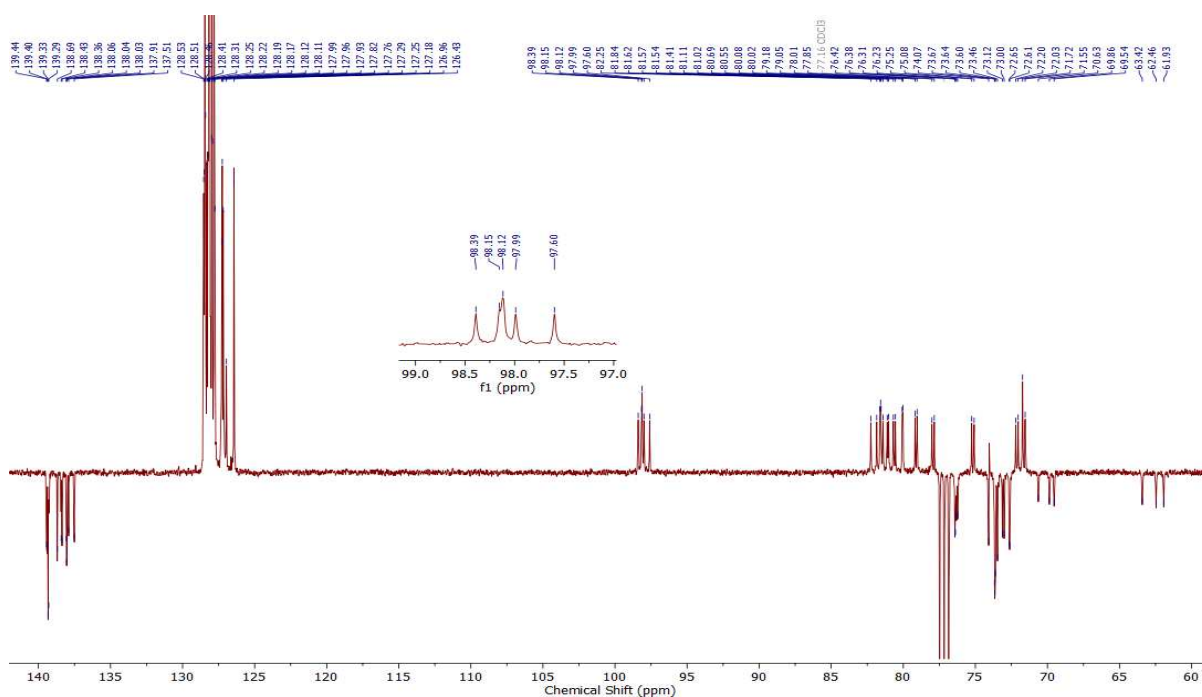
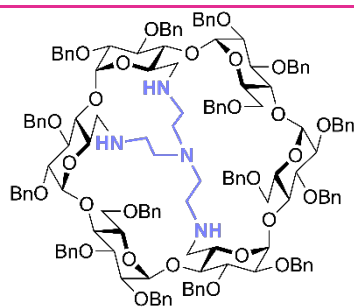


Figure ES6. ^{13}C NMR of compound CTE419 C6; CDCl_3 , 100 MHz.

Compound **C7** : α -CD-Tren **ABD**



Chemical Formula: $C_{147}H_{162}N_4O_{27}$
Exact Mass: 2415,14265
Molecular Weight: 2416,91400

To a solution of CD-triol **C6** (767 mg, 0.33 mmol, 1 eq) in DCM (15 mL) under argon was added DMP (840 mg, 1.98 mmol, 6 eq). The reaction mixture was stirred at room temperature for 2 hours, then quenched by addition of $Na_2S_2O_3$ aq. and saturated $NaHCO_3$. The aqueous layer was extracted 3 times with DCM, and the combined organic layers dried over Na_2SO_4 and concentrated *in vacuo*.

The white residue was dissolved in DCM under argon, and tren (50 μ L, 0.33 mmol, 1 eq) was added. The solution was stirred for 30 minutes at room temperature before addition of $NaBH(OAc)_3$. The stirring was maintained overnight at room temperature. $NaHCO_3$ was added and the aqueous layer extracted 3 times with DCM. The combined organic layers were washed once by $NaHCO_3$, dried over Na_2SO_4 and the solvent evaporated. The crude residue was purified by silica gel column chromatography using CyH/EtOAc as the eluent to provide Tren-CD **C7** in 44% yield.

Spectroscopic data are in accordance with previous reports from our lab^[68].

HRMS (ESI): Calcd. For $C_{147}H_{163}N_4O_{27}$ $[M+Na]^+$: 2416.1421; Found: 2416.1499 (3.2 ppm)

1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ ppm = 7.35-6.99 (m, 75H, H^{Ar}), 5.65-5.50 (m, 4H, 2xH1, 2xCHPh), 5.20 (d, 1H, $^2J = 10.62$ Hz, CHPh), 5.17 (d, 1H, $^2J = 10.5$ Hz, CHPh), 5.00-4.96 (m, 2H, 2xCHPh), 4.88-4.74 (m, 10H, H1, 9xCHPh), 4.66-4.56 (m, 3H, 2xH1, CHPh), 4.53-4.36 (m, 13H, H1, 12xCHPh), 4.31-4.21 (m, 6H, 2xH3, 3xH6, CHPh), 4.13-3.92 (m, 14H, 4xH3, 3xH4, 5xH5, H6, CHPh), 3.81-3.69 (m, 3H, H4, H5, H6), 3.60-3.52 (m, 4H, 2xH2, 2xH6), 3.47 (t, 1H, $^3J = 8.88$ Hz, H4), 3.43 (dd, 1H, $^3J_1 = 3.18$ Hz, $^3J_2 = 9.96$ Hz, H2), 3.37-3.33 (m, 2H, 2xH2), 3.31-3.27 (m, 2H, H2, H6), 3.15 (t, 1H, $^3J = 8.76$ Hz, H4), 2.94 (d, 1H, $^2J = 11.1$ Hz, H6), 2.86 (d, 1H, $^2J = 13.26$ Hz, H6), 2.69 (m, 1H, H6), 2.62-2.58 (m, 2H, H6, CHN^{Tren}), 2.53-2.23 (m, 6H, H6, 5x CHN^{Tren}), 2.22-2.07 (m, 6H, 6x CHN^{Tren}).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ ppm = 139.82, 139.62, 139.60, 139.54, 138.97, 138.86, 138.63, 138.50 (2C), 138.41 (2C), 138.32 (2C), 138.21, 138.08 (15x $C^{Ar-quat}$), 128.6-126.18 (75x $C^{Ar-tert}$), 100.09, 99.49, 99.17, 98.88, 98.05, 97.75 (6xC1), 86.09, 82.38, 81.85 (3xC4), 81.77, 81.60 (2xC3), 81.28 (2C, 2xC4), 81.09, 80.85, 80.76, 80.72 (4xC3), 80.51, 80.19, 79.32, 79.07, 78.27, 77.85 (6xC2), 77.21 (C4), 76.76, 76.64, 76.19 (2C), 74.08, 73.85 (6xCHPh), 73.61 (3C, 3xCHPh),

73.59 (C5), 73.52, 73.47, 72.91 (2C), 72.36, 72.29 (6xCHPh), 72.00, 71.86, 71.57, 70.97 (4xC5), 69.27, 69.20, 69.13 (3xC6), 69.01 (C5), 67.92, 55.00 (2xCH₂N^{Tren}), 52.79 (2C, C6, CH₂N^{Tren}), 52.41 (C6), 48.57 (CH₂N^{Tren}), 48.04 (C6), 46.37, 46.32 (2xCH₂N^{Tren}).

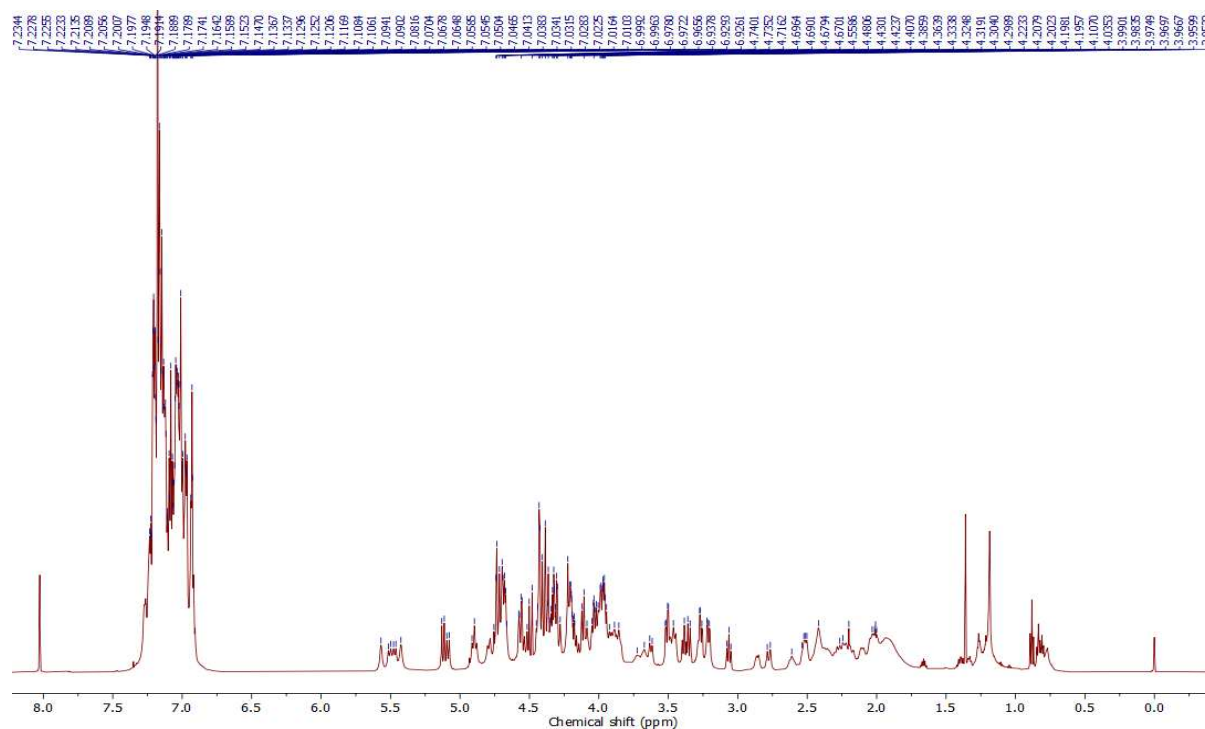


Figure ES7. ¹H NMR of compound CTE074 C7; CDCl₃, 600 MHz.

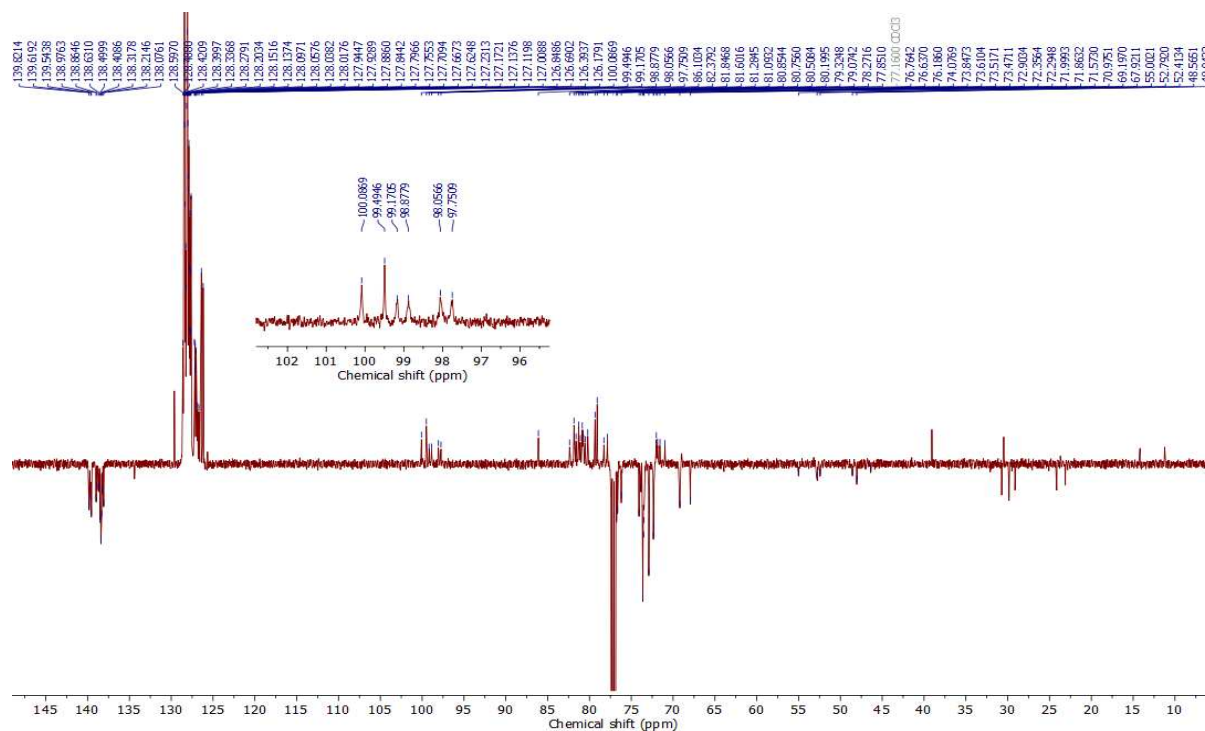
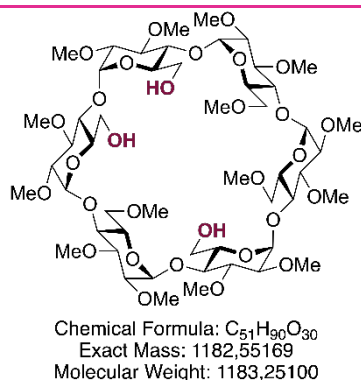


Figure ES8. ¹³C NMR of compound CTE074 C7; CDCl₃, 151 MHz.

Compound **C21**: α -CD-Triol^{OMe} **ABD**



To a solution of triol **C6** (0.91 g, 0.39 mmol, 1 eq) in DCM (6.4 mL) under argon, was added DHP (395 mg, 4.69 mmol, 12 eq) and PPTS (20 mg, 0.078 mmol, 0.2 eq). The reaction mixture was stirred at room temperature overnight, and TLC monitoring (CyH/EtOAc 6:4) showed full conversion ($R_{f, \text{Prod}} = 0.61$). The reaction was quenched by addition of saturated NaHCO₃ aq., and the phases were separated. The aqueous layer was extracted 3 times with DCM, the combined organic phases were dried over Na₂SO₄ and concentrated under vacuum.

The subsequent protected triol was dissolved in a THF/water mixture (3:1, 50 mL) under argon. Pd(OH)₂ 20% loading was added (500 mg, 50% wt) and the flask was purged under a H₂ atmosphere. Careful monitoring by mass spectrometry showed completion of the reaction after 2h45 (major peak at $m/z = 1247.45$ for [M+Na]⁺). The reaction mixture was purged with argon, filtered over celite and eluted with MeOH/water 1:1. All solvents were evaporated under vacuum, and the white residue was directly submitted to the next step.

The resulting deprotected CD was dissolved in DMF (13 mL) under argon. At 0 °C, NaH (465 mg, 11.6 mmol, 30 eq) was added and the solution was stirred for 30 minutes. Next, MeI (716 μ L, 11.6 mmol, 30eq) was added at 0° C and the mixture was allowed to warm up to room temperature overnight. The reaction was quenched by slow addition of methanol, and all solvent were removed under vacuum.

The residue, obtained as a thick paste, was dissolved in MeOH. APTS was added and the solution was stirred at room temperature for 3.5 h. TLC monitoring (DCM/MeOH 92:8) showed a single product ($R_f = 0.15$). The reaction was quenched by addition of saturated NaHCO₃ aq., and the phases were separated. The aqueous layer was extracted 3 times with DCM, the combined organic phases were dried over MgSO₄ and concentrated under vacuum. The crude product was purified by silica gel column chromatography using DCM/MeOH 96:4 as the eluent to provide triol **C21** (228 mg, 50%).

HRMS (ESI): Calcd. For $C_{51}H_{90}NaO_{30}$ $[M+Na]^+$: 1205.5409; Found: 1205.5433 (-2.0 ppm)

1H NMR ($CDCl_3$, 600 MHz): δ ppm = 5.13 (d, J = 3.6 Hz, 1H, H1), 5.10 (d, 1H, J = 3.7 Hz, H1), 5.05 (d, 1H, J = 3.5 Hz, H1), 5.03 (d, 1H, J = 3.5 Hz, H1), 5.02 (d, 1H, J = 3.4 Hz, H1), 5.01 (d, 1H, J = 3.4 Hz, H1), 4.03 (d, 1H, J = 12.1 Hz, H6 CH_2-OH), 3.97 (d, 1H, J = 11.6 Hz, H6 CH_2-OH), 3.93–3.85 (m, 2H, 2xH6 CH_2-OH), 3.83–3.76 (m, 9H, H6 CH_2-OH , 2xH6 CH_2-OMe , 6xH5), 3.76–3.70 (m, 4H, 4xH6 CH_2-OMe), 3.68 (s, 3H, OMe), 3.67 (s, 3H, OMe), 3.65–3.60 (m, 13H, 4xOMe, H6 CH_2-OH), 3.58–3.52 (m, 8H, 5xH3, 3xH4), 3.52–3.47 (m, 19H, 5xOMe, H3, 3xH4), 3.51 (bs, 4H, H3, OMe), 3.50 (s, 3H, OMe), 3.49 (bs, 4H, H4, OMe), 3.48 (bs, 10H, H4, 3xOMe), 3.44 (m, 1H, H4), 3.39 (s, 6H, 2xOMe), 3.38 (s, 3H, OMe), 3.18–3.13 (m, 6H, 6xH2), 3.08 (bs, 1H, OH), 2.81 (bs, 1H, OH), 2.75 (bs, 1H, OH)

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 151 MHz): δ ppm = 99.72, 99.68, 99.54, 99.38, 99.33, 99.17 (6xC1), 82.54, 82.45, 82.36, 82.33, 82.22, 82.18, 82.03, 81.96, 81.92, 81.88, 81.85, 81.76, 81.71, 81.69, 81.64, 81.59, 81.47, 81.08 (18C: 6xC2, 6xC3, 6xC4), 73.17, 72.96, 72.60 (3xC5), 72.18, 72.05, 71.78 (3xC6), 71.74, 71.65, 71.44 (3xC5), 62.71 (C6), 62.55 (2xC6), 61.96 (2C), 61.93, 61.87, 61.62 (2C), 59.35, 59.26, 59.18, 58.65, 58.57, 58.09, 58.06 (2C), 58.01 (15xOMe)

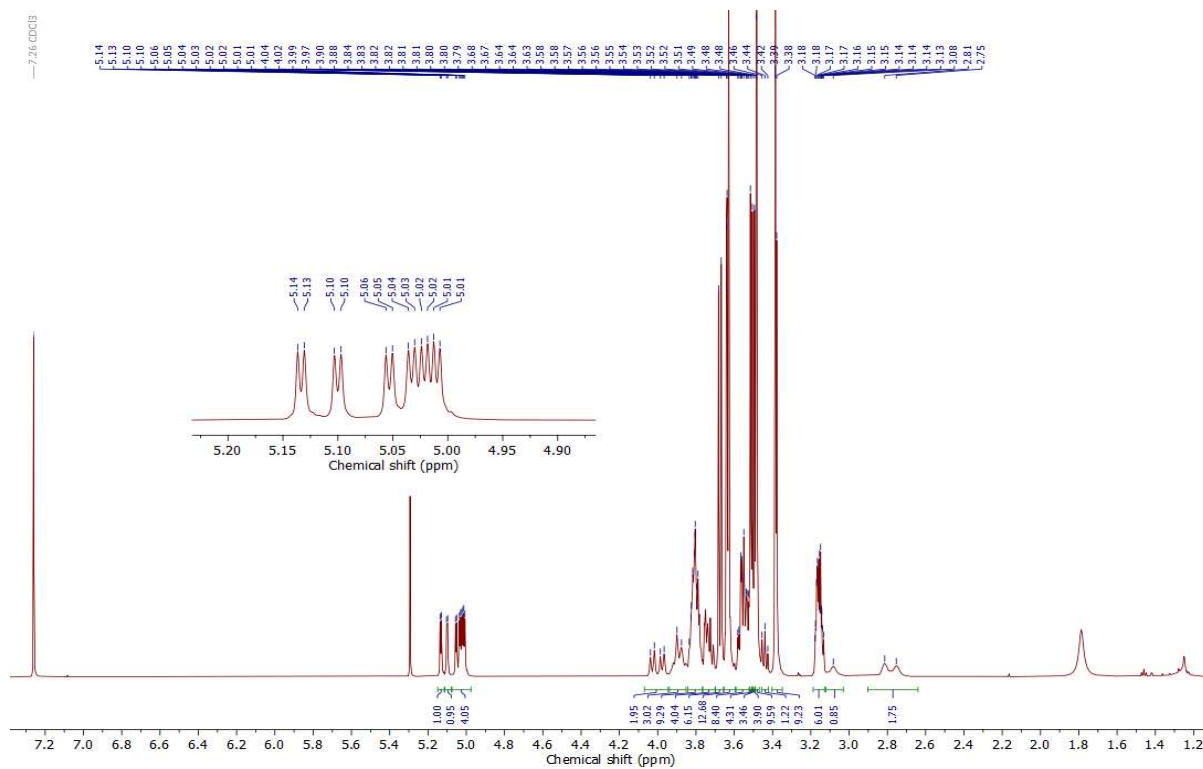


Figure ES9. ^1H NMR of compound CTE306 C21; CDCl_3 , 600 MHz.

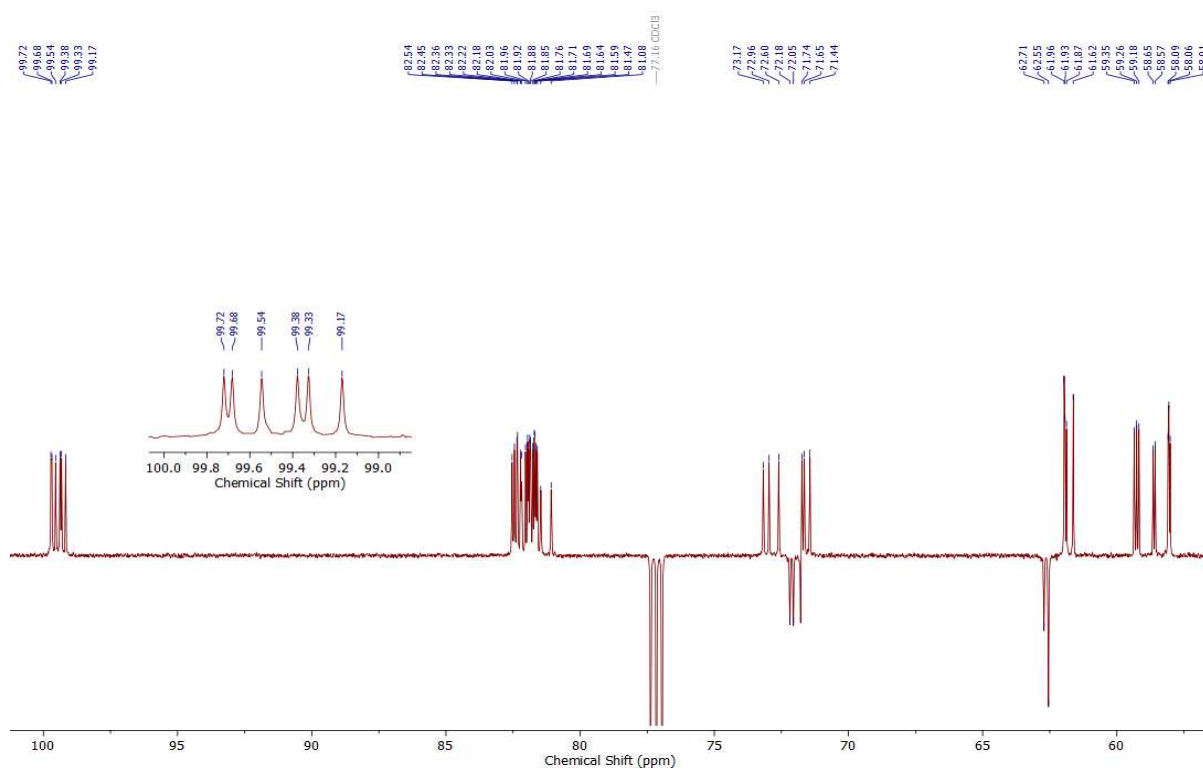
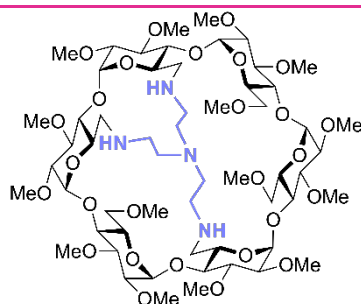


Figure ES10. ^{13}C NMR of compound CTE306 C21; CDCl_3 , 151 MHz.

Compound **22** : α -CD-Tren^{OMe} **ABD**



Chemical Formula: C₅₇H₁₀₂N₄O₂₇
Exact Mass: 1274.67314
Molecular Weight: 1275.44400

To a solution of CD-triol **C21** (100 mg, 84.5 μ mol, 1 eq) under argon in DCM (4 mL) was added DMP (215 mg, 5.07 mmol, 6 eq). The mixture was stirred at room temperature for 2.5 hours. The solution was diluted with DCM and saturated Na₂S₂O₃ and NaHCO₃ was added. The phases were separated and the aqueous phase was extracted 5 times with DCM. The organic phase was dried over MgSO₄, and the solvents evaporated to dryness.

The following residue was dissolved in DCM (8 mL) under argon. Tren (13 μ L, 84.5 μ mol, 1 eq) was added and the solution was stirred at room temperature for 1.5 hour. Formation of the triimine was monitored by mass spectrometry (m/z = 1269.7799) before adding NaBH(OAc)₃. The reaction mixture was left to stir at room temperature overnight, then quenched by addition of saturated aqueous NaHCO₃. The aqueous phase was extracted 5 times with DCM, the combined organic phase dried over NaSO₄ and the solvent concentrated *in vacuo*.

The crude product was purified by silica gel chromatography using DCM/MeOH/NEt₃ in 95:5:0.1 proportions to yield **C22** as a white foam in 73% yield.

HRMS (ESI): Calcd. For C₅₇H₁₀₃N₄O₂₇ [M+H]⁺: 1275.6804; Found: 1275.6797 (0.6 ppm)

¹H NMR (CDCl₃, 600 MHz): δ ppm = 5.05 (m, 2H, 2xH1), 5.02 (d, 1H, J = 3.36 Hz, H1), 4.98 (d, 1H, J = 3.54 Hz, H1), 4.97 (d, 1H, J = 3.24 Hz, H1), 4.90 (d, 1H, J = 3.30 Hz, H1), 4.58 (dd, 1H, 2J = 11.1 Hz, 3J = 4.02 Hz, H6), 4.22 (dd, 1H, 2J = 10.8 Hz, 3J = 3.54 Hz, H6), 4.08-4.03 (m, 2H, H5, H6), 3.96-3.82 (m, 5H, 5xH5), 3.72 (2s, 6H, 2xOMe), 3.70-3.64 (m, 5H, 3xH3, 2xH4), 3.63 (m, 1H, H6), 3.62 (s, 3H, OMe), 3.61 (m, 1H, H6), 3.60 (s, 3H, OMe), 3.59 (s, 6H, 2xOMe), 3.57-3.55 (m, 3H, 2xH3, H6), 3.53 (m, 1H, H4), 3.51 (s, 7H, H3, 2xOMe), 3.48 (s, 3H, OMe), 3.47 (s, 3H, OMe), 3.46 (s, 3H, OMe), 3.44 (s, 3H, OMe), 3.42-3.38 (m, 10H, H6, 3xOMe), 3.19 (m, 1H, H6), 3.18-3.05 (m, 9H, 6xH2, 3xH4), 2.88 (dd, 1H, 2J = 12.0 Hz, 3J = 2.70 Hz, H6), 2.75-2.47 (m, 11H, 2xH6, 9xCH-N^{tren}), 2.41-2.34 (m, 3H, H6, 2xCH-N^{tren}), 2.18 (d, 1H, J = 12.36 Hz, CH-N^{tren}).

¹³C NMR (CDCl₃, 151 MHz): δ ppm = 100.72, 100.50, 99.27, 99.23, 98.96, 98.61 (6xC1), 86.23, 84.69, 84.06, 83.31, 83.11, 82.94, 82.33, 82.21 (2C), 82.03, 81.94, 81.86, 81.82, 81.73, 81.67, 81.48, 81.43, 81.29 (18C: 6xC2, 6xC3, 6xC4), 73.22 (C5), 72.15 (C6), 71.70, 71.65, 71.57 (3xC5), 71.48 (C6), 71.23 (C5), 71.18 (C6), 70.55 (C5), 62.36, 62.32, 62.05, 62.02, 61.45, 61.34, 59.32,

59.17 (2C), 59.16, 59.13, 57.70, 57.62, 57.61, 57.56 (15xOMe), 57.38, 55.22, 53.49 (3xCH₂^{tren}), 52.53, 51.90, 51.78 (3xC6), 48.76, 48.73, 47.90 (3xCH₂^{tren}).

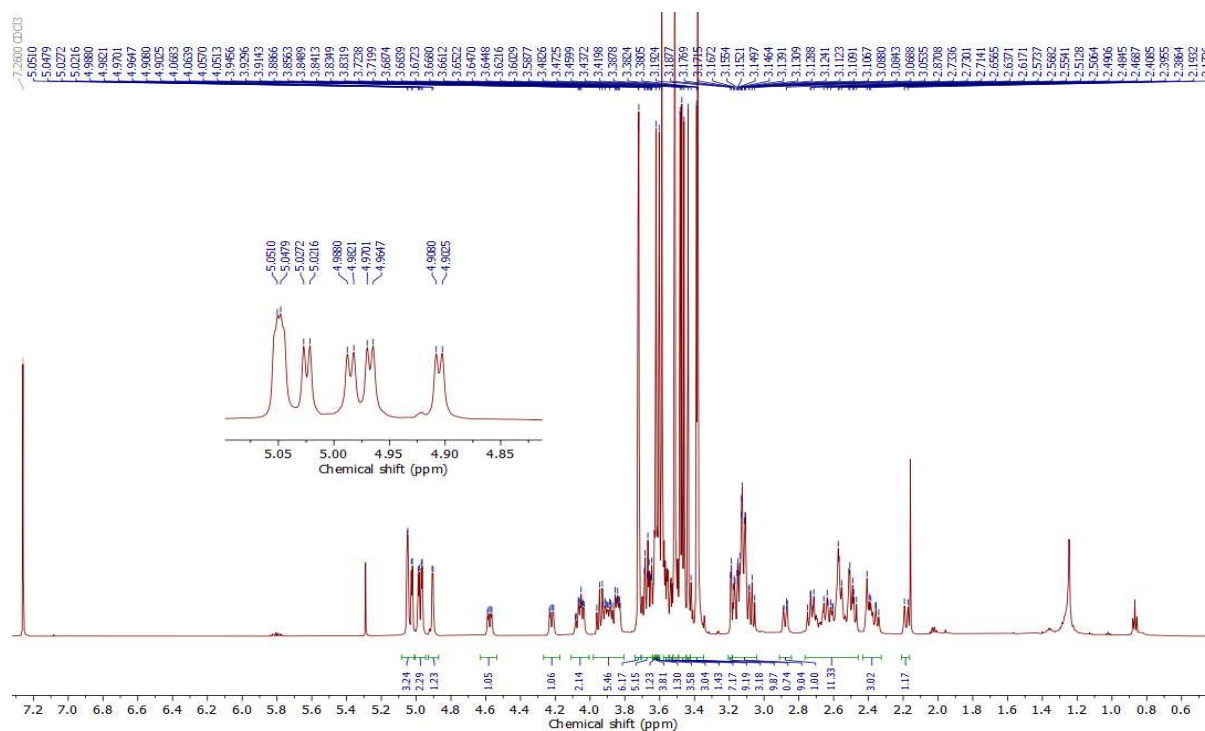


Figure ES11. ¹H NMR of CTE308 C22; CDCl₃, 600 MHz.

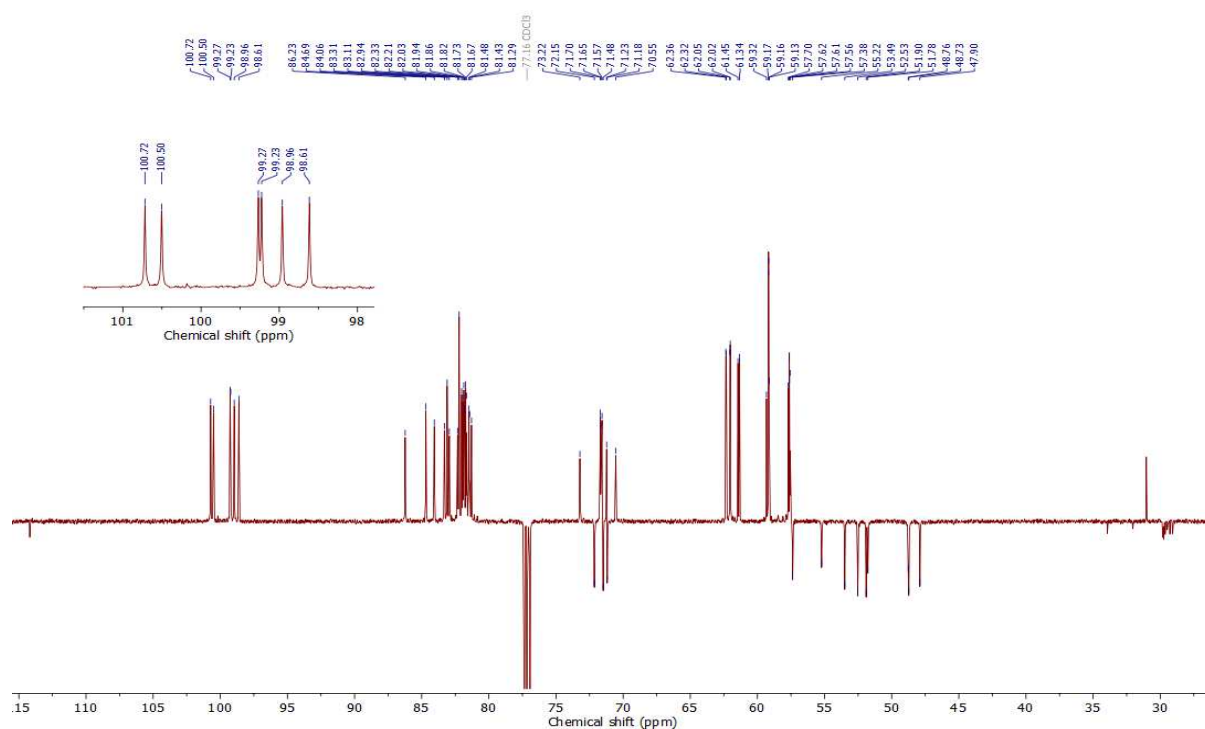
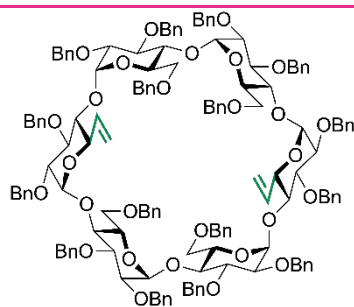


Figure ES12. ¹³C NMR of CTE308 C22; CDCl₃, 151 MHz.

Compound **10** : α -CD-Bis-vinyl



Chemical Formula: $C_{150}H_{156}O_{28}$
Exact Mass: 2405,07831
Molecular Weight: 2406,87000

Methyltriphenylphosphonium bromide (13.1 g, 36.7 mmol, 12 eq) was suspended in THF (20 mL) under argon. The solution was cooled down to 0 °C in an ice bath and potassium *tert*-butoxide (4.08 g, 33.7 mmol, 11 eq) was added. CD-dialdehyde **9** (7.38 g, 3.06 mmol, 1 eq) dissolved in THF (30 mL) was added dropwise at 0 °C to the bright yellow ylide suspension. The dark orange mixture was stirred at 0 °C for 5 minutes and allowed to warm up to room temperature. TLC monitoring (CyH/EtOAc 75:25) after 1h30 showed full conversion into a new product ($R_f = 0.56$). The reaction mixture was diluted with DCM and quenched by addition of saturated aqueous NH_4Cl . The phases were separated and the aqueous phase was extracted 3 times with DCM. The organic phase was dried over $MgSO_4$, filtered, and concentrated under vacuum to provide a thick brown paste. The crude was purified by silica gel column chromatography using CyH/EtOAc 85:15 as the eluent to yield compound **10** (5.84 g, 79%) as a white foam.

Spectroscopic data are in accordance with the literature^[109].

HRMS (ESI): Calcd. For $C_{150}H_{156}NaO_{28}$ $[M+Na]^+$: 2428.0675; Found: 2428.0589 (3.5 ppm)

1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ ppm = 7.33-7.05 (m, 40H, H^{Ar}), 5.91 (ddd, 1H, $^3J = 6.72$ Hz, $^3J_{cis} = 10.4$ Hz, $^3J_{trans} = 17.16$ Hz, $\underline{CH=CH_2}$), 5.53 (d, 1H, $^3J = 3.95$ Hz, H1), 5.48 (d, 1H, $^3J = 10.4$ Hz, CHPh), 5.24 (bd, 1H, $^3J_{trans} = 17.08$ Hz, $\underline{CH=CH_2}$), 5.21 (d, 1H, $^3J = 10.56$ Hz, CHPh), 4.98-4.93 (m, 2H, $\underline{CH=CH_2}$, CHPh), 4.89-4.72 (m, 6H, 2xH1, 4xCHPh), 4.50-4.17 (m, 11H, H3, H5, 9xCHPh), 4.15-3.99 (m, 6H, 2xH3, H4, H5, 2xH6), 3.89-8.83 (m, 2H, H4, H5), 3.59-3.52 (m, 4H, H2, H4, 2xH6), 3.41 (dd, 1H, $^3J = 3.16$ Hz, $^3J = 9.80$ Hz, H2), 3.38 (dd, 1H, $^3J = 3.32$ Hz, $^3J = 9.68$ Hz, H2). allx2 (C2 symmetry)

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ ppm = 139.54 (2C), 139.48, 138.74, 138.52 (2C), 138.20, 138.15 (8x $C^{Ar,quat}$), 136.80 ($\underline{CH=CH_2}$), 128.41–126.36 (40x $CH^{Ar,tert}$), 119.08 ($\underline{CH=CH_2}$), 98.97, 98.64, 98.22 (3xC1), 81.74 (C4), 81.40, 81.14 (2xC3), 81.10 (C4), 80.77 (2C, C3, C4), 79.97, 79.16, 78.32 (3xC2), 76.56, 76.15, 74.13, 73.49, 73.44, 73.31, 72.95, 72.16 (8x CH_2Ph), 71.83, 71.03, 70.99 (3xC5), 69.41, 69.22 (2xC6). allx2 (C2 symmetry)

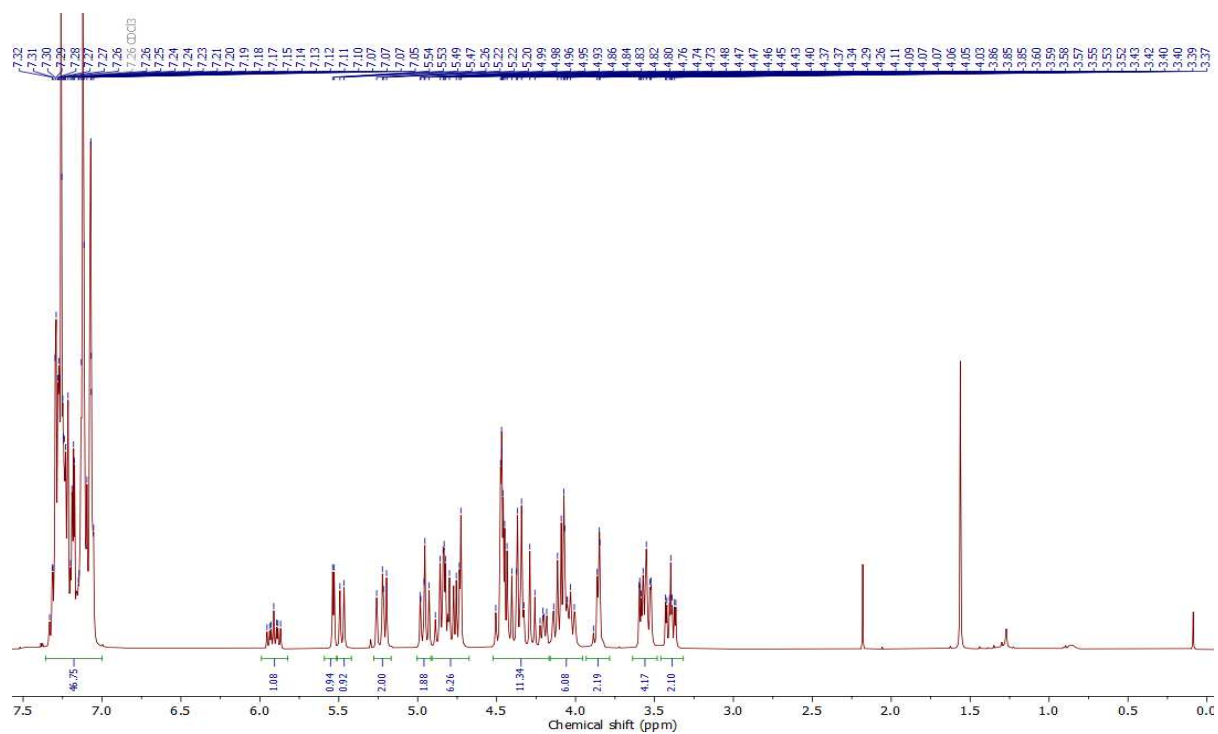


Figure ES13. ¹H NMR of CTE432 C10; CDCl₃, 400 MHz.

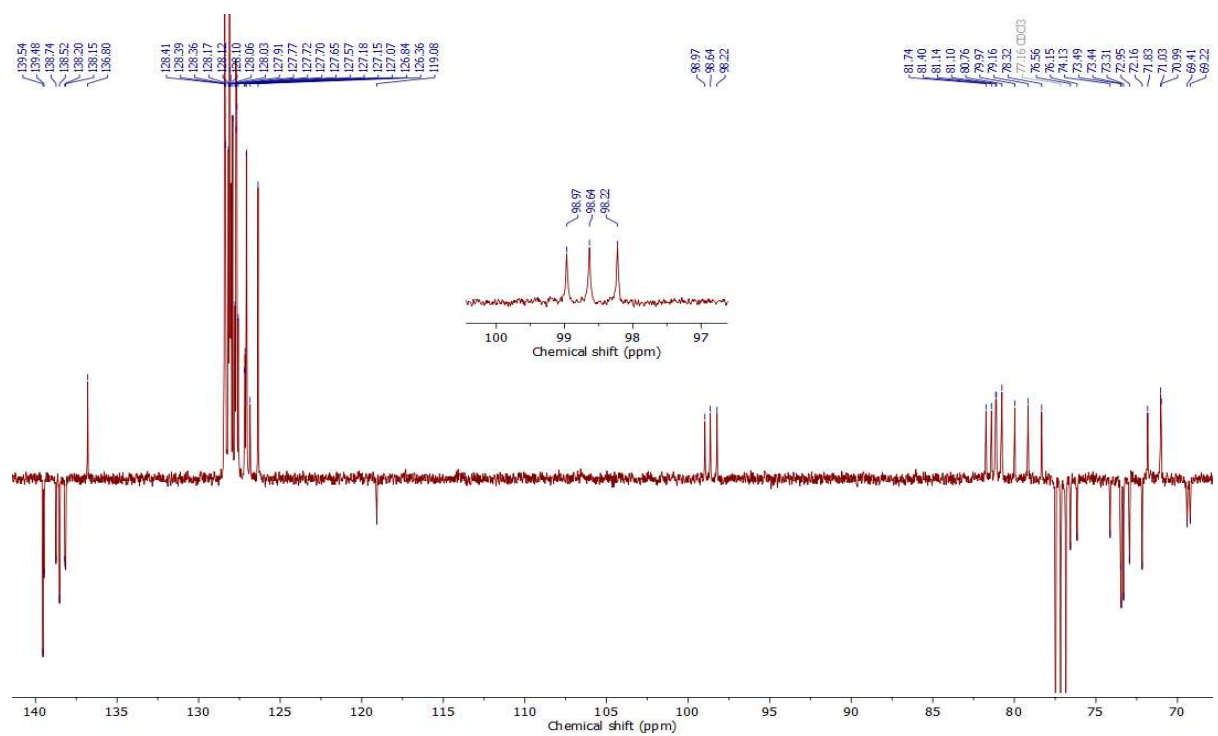
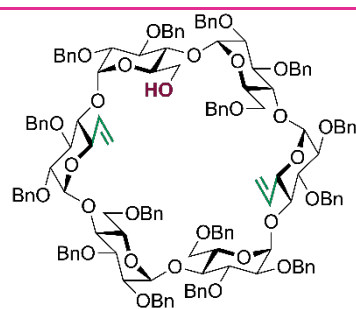


Figure ES14. ¹³C NMR of CTE432 C10; CDCl₃, 100 MHz.

Compound **11** : α -CD-Bis-vinyl-monol



Chemical Formula: $C_{143}H_{150}O_{28}$
Exact Mass: 2315.03136
Molecular Weight: 2316.74500

CD **C10** (971 mg, 0.40 mmol, 1 eq) was dissolved in toluene (6 mL) under argon, and DIBAL-H (1.5 M in toluene, 5.4 mL, 8.1 mmol, 20 eq) was slowly added. The solution was heated at 40 °C and stirred under a mild N_2 flux. Careful TLC monitoring (CyH/EtOAc 3:1) showed formation of monol **C11** as the major product after 30 minutes. The reaction mixture was quenched by pouring over 1M HCl in ice. The aqueous phase was extracted 3 times with EtOAc, and the combined organic layers were dried over $MgSO_4$ and concentrated under vacuum. Silica gel column chromatography was performed using CyH/EtOAc (8:2) as the eluent to yield monol **C11** (440 mg, 47%) as a white foam.

Spectroscopic data are in accordance with the literature^[112].

HRMS (ESI): Calcd. For $C_{143}H_{150}NaO_{28}$ $[M+Na]^+$: 2338.0206; Found: 2338.0188 (0.8 ppm)

1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ ppm = 7.33-7.09 (m, 75H, H^{Ar}), 5.97 (m, 2H, $2xCH=CH_2$), 5.50 (d, 1H, $^3J = 3.88$ Hz, H1), 5.44-5.20 (m, 7H, H1, $4xCHPh$, $2xCH=CH_2$), 5.07-4.98 (m, 2H, $2xCH=CH_2$), 4.96 (d, 1H, $^3J = 3.36$ Hz, H1), 4.94-4.85 (m, 5H, $5xCHPh$), 4.82 (d, 1H, $^3J = 3.76$ Hz, H1), 4.79 (m, 2H, H1, $CHPh$), 4.74 (d, 1H, $^3J = 3.36$ Hz, H1), 4.71 (m, 2H, $2xCHPh$), 4.61 (d, 1H, $^2J = 12.6$ Hz, $CHPh$), 4.56-4.29 (m, 19H, $17xCHPh$, H5, H6), 4.23-3.97 (m, 14H, $6xH3$, $5xH5$, $3xH6$), 3.93-3.83 (m, 5H, $4xH4$, H6), 3.77 (m, 1H, H6), 3.64-3.49 (m, 7H, $3xH2$, $2xH4$, $2xH6$), 3.46-3.39 (m, 3H, $3xH2$).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ ppm = 139.53, 139.51 (3C), 139.45, 139.34, 138.68, 138.61, 138.50, 138.48, 138.40, 138.19 (2C), 138.17, 137.96 ($15x C^{Ar,quat}$), 136.65, 136.58 ($2x CH=CH_2$), 128.45-126.43 ($75x C^{Ar,tert}$), 119.19, 118.69 ($2x CH=CH_2$), 98.86, 98.71, 98.68, 98.44, 98.36, 98.22 ($6x C1$), 82.18, 81.66, 81.53, 81.42, 81.33 ($5x C4$), 81.15 (2C, C3, C4), 81.08, 80.82, 80.48, 80.41, 80.19 ($5x C3$), 80.00, 79.69, 79.15, 78.80 ($4x C2$), 78.49 (2C, $2x C2$), 76.44, 76.34, 75.95, 75.87, 74.52, 74.25, 73.48, 73.45 (2C), 73.34 (2C), 73.14, 72.95, 72.27, 72.25 ($15x CH_2Ph$), 71.97, 71.78, 71.68, 71.21, 70.97, 70.87 ($6x C5$), 69.44, 69.32, 69.23, 62.00 ($4x C6$).

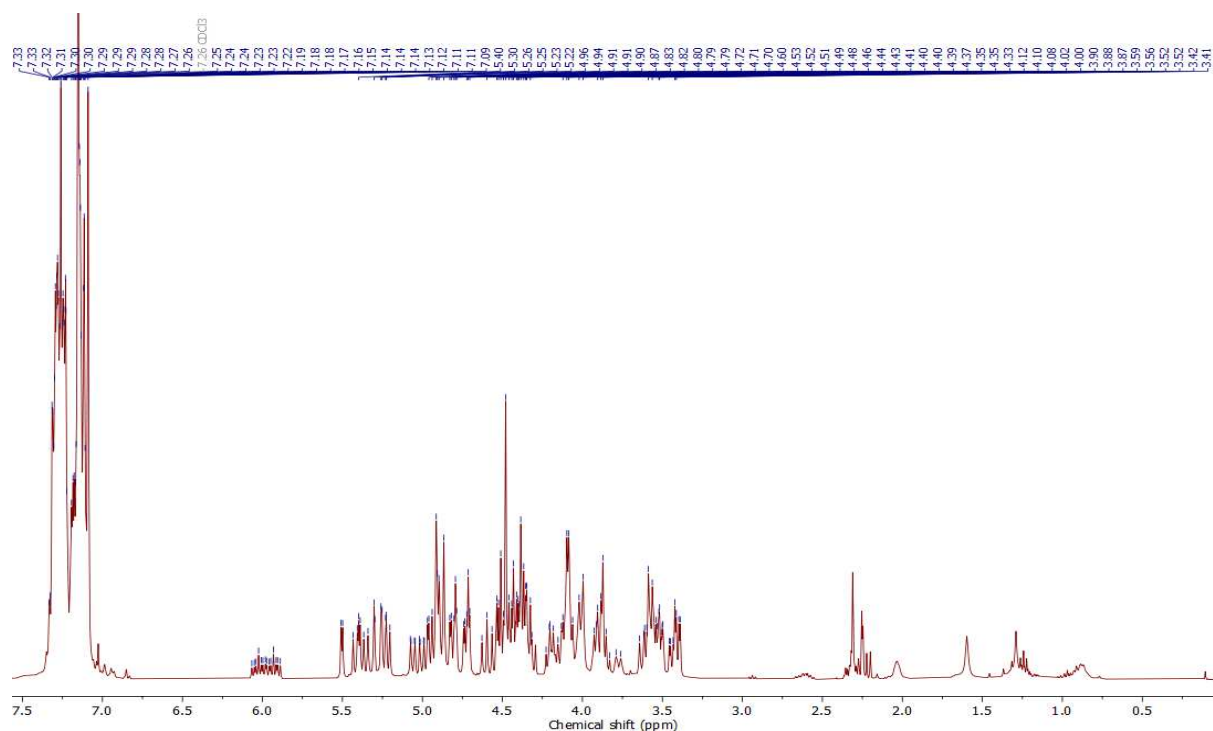


Figure ES15. ^1H NMR of CTE415 C11; CDCl_3 , 400 MHz.

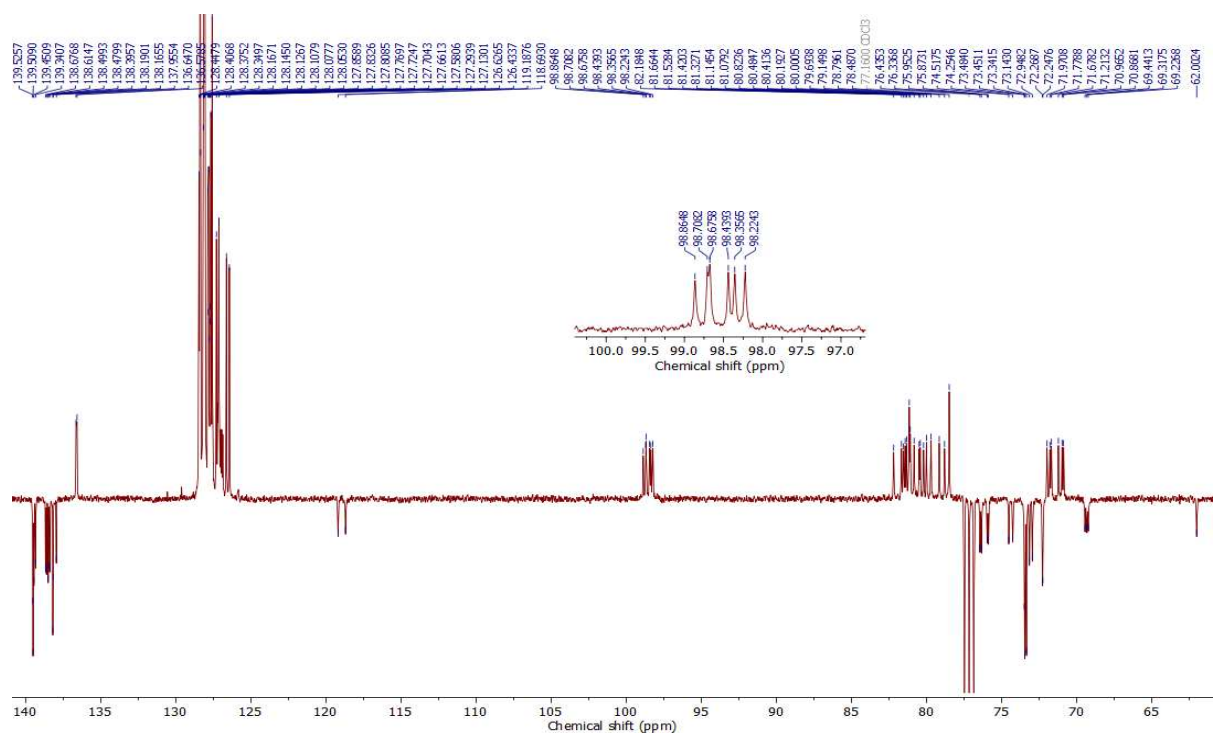
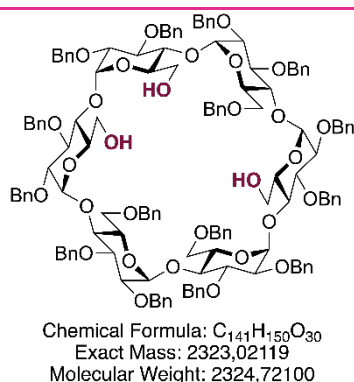


Figure ES16. ^{13}C NMR of CTE415 C11; CDCl_3 , 100 MHz.

Compound **14** : α -CD-Triol **ABE**



To a solution of CD-monol **C11** (638 mg, 0.27 mmol, 1 eq) in acetone/water (4:1, 27 mL) was added OsO₄ (4% aq, 173 μ L, 0.027 mmol, 10 mol%) then NMO (956 mg, 8.16 mmol, 30 eq). The mixture was stirred at room temperature overnight and followed by TLC (CyH/EtOAc 6:4; rf = 0.03), then diluted with DCM and quenched by addition of saturated Na₂S₂O₃ aq. The aqueous layer was extracted 3 times with DCM, the combined organic layers were dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*.

The resulting residue was dissolved in THF and water (9:1, 39 mL), NaIO₄ (466 mg, 2.18 mmol, 8 eq) was added and the reaction was stirred for about 3 days, until TLC (CyH/EtOAc 6:4; Rf1 = 0.13, Rf2 = 0.27) showed no more progression. The reaction was then quenched by addition of saturated aqueous Na₂S₂O₃, the aqueous layer was extracted 3 times with DCM, and the combined organic layers dried on Na₂SO₄ and concentrated in reduced pressure. At this point the crude solid contains a mixture of di-aldehyde **C12** and mono-aldehyde **C13** as observed by mass spectrometry.

The resulting aldehyde mixture was dissolved in DCM/MeOH (1:1, 6 mL) and NaBH₄ (103 mg, 2.72 mmol, 10 eq) was added. The reaction was stirred overnight at room temperature, and monitored by TLC (CyH/EtOAc 6:4, Rf = 0.34) quenched by addition of 1M HCl aq. and extracted 3 times with DCM. The combined organic layers were dried over MgSO₄ and concentrated to yield a mixture of the desired triol and by-product **C15** identified by mass spectrometry (*ESI*, for C₁₄₂H₁₅₂NaO₃₁ [M+Na]⁺: 2376.84).

The steps 2 and 3 were repeated on this mixture which was dissolved again in THF/water (9:1, 39 mL), upon which NaIO₄ (466 mg, 2.18 mmol, 8 eq) was added to cleave to remaining vicinal diol, and stirred at room temperature for about 36 hours until TLC (CyH/EtOAc 6:4, rf = 0.27) showed full conversion. The reaction was thus quenched by addition of saturated aqueous Na₂S₂O₃, the aqueous layer was extracted 3 times with DCM, and the combined organic layers dried on Na₂SO₄ and concentrated in reduced pressure.

The residue was then dissolved again in DCM/MeOH (1:1, 6 mL), NaBH₄ (103 mg, 2.72 mmol, 10 eq) was added and the mixture was stirred overnight at room temperature. The reaction mixture was quenched by addition of 1M HCl aq. and extracted 3 times with DCM. The

combined organic layers were dried over MgSO₄ and concentrated. The crude was purified by flash column chromatography using CyH/EtOAc as the eluent to yield compound **C14** as a white foam (462 mg, 73% over 5 steps).

Spectroscopic data are in accordance with the literature^[112].

¹H NMR (CDCl₃, 600 MHz): δ ppm = 7.23-6.99 (m, 75H, H^{Ar}), 5.50 (d, 1H, ³J = 3.78 Hz, H1), 5.48 (d, 1H, ³J = 3.96 Hz, H1), 5.25 (2d, 2H, 2xCHPh), 5.13 (2d, 2H, 2xCHPh), 4.81 (m, 1H, H1), 4.80-4.68 (m, 8H, 7xCHPh, H1), 4.65-4.61 (2d, 2H, 2xCHPh), 4.59-4.54 (m, 4H, 2xCHPh, 2xH1), 4.49-4.47 (m, 3H, 3xCHPh), 4.45-4.33 (m, 6H, 6xCHPh), 4.30-4.24 (m, 6H, 6xCHPh), 4.12-4.08 (m, 2H, 2xH3), 4.02-3.55 (m, 28H, 4xH3, 6xH4, 6xH5, 12xH6), 3.47 (dd, 1H, ³J = 3.78 Hz, ³J = 9.66 Hz, H2), 3.43 (dd, 1H, ³J = 3.9 Hz, ³J = 9.78 Hz, H2), 3.39 (dd, 1H, ³J = 3.42 Hz, ³J = 9.84 Hz, H2), 3.36-3.32 (m, 2H, 2xH2), 3.29 (dd, 1H, ³J = 3.3 Hz, ³J = 9.66 Hz, H2), 3.02-2.92 (2bs, 2H, 2xOH), 2.62 (bs, 1H, OH).

¹³C NMR (CDCl₃, 151 MHz): δ ppm = 139.42, 139.37 (2C), 139.35, 139.31 (2C), 138.67, 138.56, 138.34, 138.31, 138.18, 138.15, 138.07, 137.87, 137.58 (15xC^{Ar,quat}), 128.54-126.65 (75xC^{Ar,tert}), 98.39, 98.38, 98.08, 97.85 (2C), 97.82 (6xC1), 82.21 (C4), 81.77, 81.59, 81.57 (3xC3), 81.11, 81.08 (2xC4), 80.84, 80.64, 80.52, (3xC3), 80.32 (C4), 79.96, 79.71, 79.08, 78.93, 78.25, 78.14 (6xC2), 76.49 (2C), 75.93, 75.88 (4xCH₂Ph), 75.42, 75.21 (2xC4), 74.46, 74.42, 73.66, 73.56, 73.52, 73.39 (3C), 73.23 (9xCH₂Ph), 73.08 (C5), 72.65, 72.54 (2xCH₂Ph), 72.35, 72.08, 71.76, 71.73, 71.58 (5xC5), 69.99, 69.71, 69.59, 63.00, 61.90, 61.79 (6xC6).

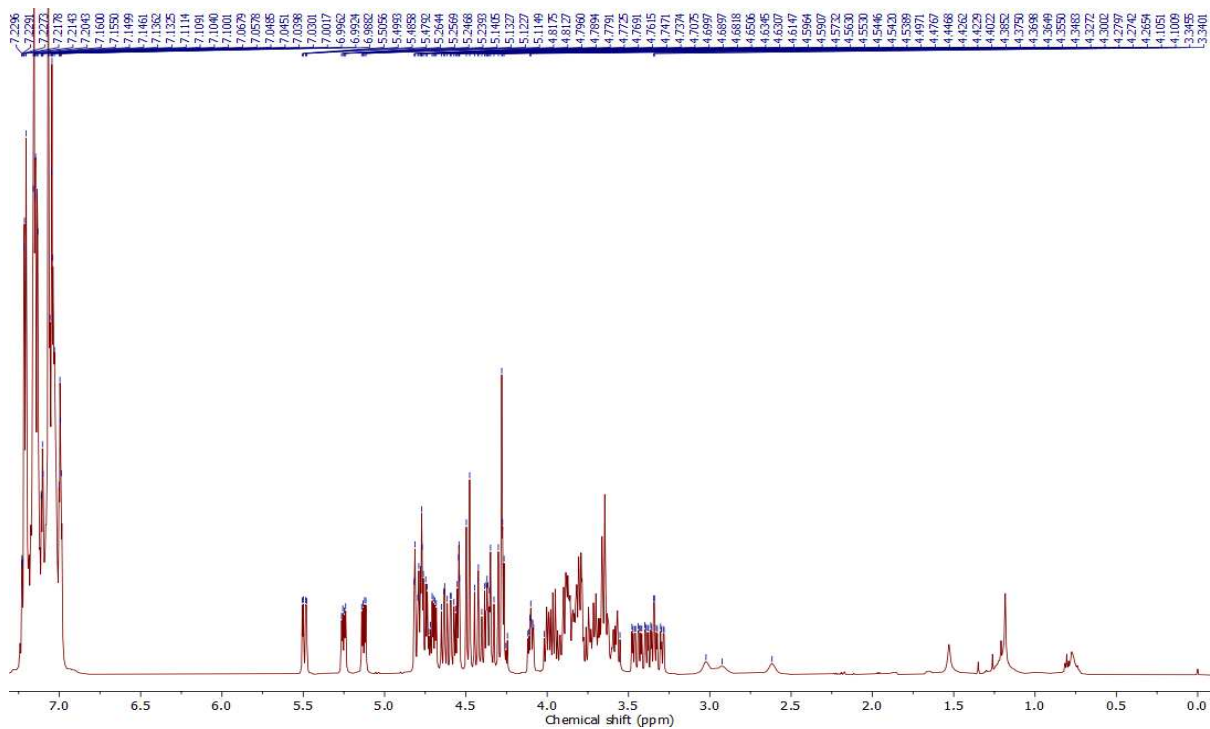


Figure ES17. ^1H NMR of CTE442 C14; CDCl_3 , 600 MHz.

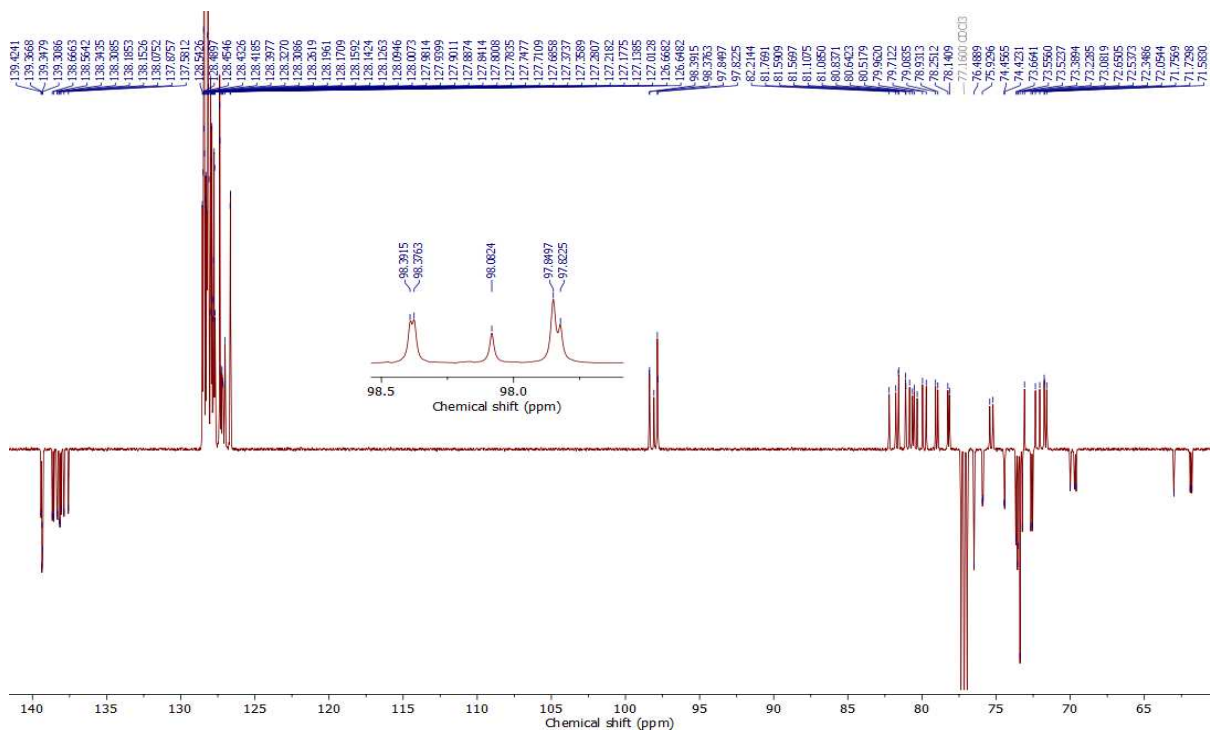
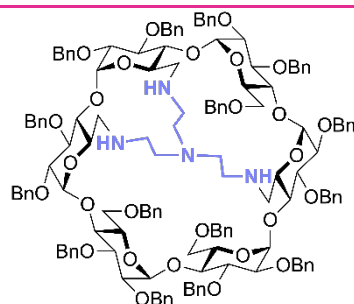


Figure ES18. ^{13}C NMR of CTE442 C14; CDCl_3 , 151 MHz.

Compound **16** : α -CD-Tren **ABE**



Chemical Formula: $C_{147}H_{162}N_4O_{27}$
Exact Mass: 2415.14265
Molecular Weight: 2416.91400

Triol **C14** (500 mg, 0.22 mmol, 1 eq) was dissolved in DCM (10 mL) under argon, and DMP (547 mg, 1.29 mmol, 6 eq) was added. The solution was stirred at room temperature for 2 hours, then quenched by addition of $Na_2S_2O_3$ aq. The aqueous layer was extracted 3 times with DMC, the combined organic layers were dried over Na_2SO_4 and the solvents removed under reduced pressure.

The resulting residue was dissolved in DCM (13 mL) under argon and tren (32 μ L, 0.22 mmol, 1 eq) was added. The mixture was stirred at room temperature for 30 min before adding $NaBH(OAc)_3$, and left to stir overnight at room temperature. Then, $NaHCO_3$ was added, and the phases separated. The aqueous layer was extracted 3 times with DCM, the combined organic layers were washed with brine, and dried over Na_2SO_4 . All solvent were evaporated under vacuum. The crude product was purified by silica gel column chromatography using CyH/EtOAc 8:2 to 6:4 + 5% NEt_3 as the eluent to yield **C16** (370 mg, 71%).

Spectroscopic data are in accordance with previous reports from our lab^[68].

HRMS (ESI): Calcd. For $C_{147}H_{163}N_4O_{27}$ $[M+Na]^+$: 2416.1499; Found: 2416.1554 (-2.3 ppm)

1H NMR ($CDCl_3$, 600 MHz): δ ppm = 7.29-6.90 (m, 7H, H^{Ar}), 5.35 (d, 1H, $^2J = 10.56$ Hz, CHPh), 5.27 (d, 1H, $^2J = 10.62$ Hz, CHPh), 5.21 (d, 1H, $^2J = 11.34$ Hz, CHPh), 5.15 (d, 1H, $^2J = 11.04$ Hz, CHPh), 5.01 (d, 1H, $^2J = 11.76$ Hz, CHPh), 4.93 (m, 2H, 2xH1), 4.88-4.80 (m, 8H, 7xCHPh, H1), 4.71 (d, 1H, $^3J = 3.18$ Hz, H1), 4.62 (d, 1H, $^2J = 11.70$ Hz, CHPh), 4.58 (m, 2H, 2xH1), 4.52 (d, 1H, $^2J = 12.00$ Hz, CHPh), 4.47-4.45 (m, 3H, 3xCHPh), 4.39-4.20 (m, 11H, 10xCHPh, H3), 4.18-4.07 (m, 4H, 2xH3, H6, CHPh), 4.05-3.97 (m, 2xCHPh, 2xH3, H4, 2xH5, H6), 3.94-3.85 (m, 5H, H3, 3xH5, H6), 3.78-3.75 (m, 2H, H4, H5), 3.66-3.60 (m, 4H, 3xH6, H4), 3.52 (d, 1H, $^2J = 10.74$ Hz, H6), 3.39 (dd, 1H, $^3J_1 = 3.60$ Hz, $^3J_2 = 9.78$ Hz, H2), 3.35 (dd, 1H, $^3J_1 = 3.48$ Hz, $^3J_2 = 9.96$ Hz, H2), 3.31-3.19 (m, 5H, 4xH2, H4), 3.13 (t, 1H, $^3J = 8.94$ Hz, H4), 3.03-2.98 (m, 2H, H4, H6), 2.95 (d, 1H, $^2J = 11.58$ Hz, H6), 2.55-2.46 (m, 4H, H6, 3xCH-N^{tren}), 2.34-2.23 (m, 5H, H6, 4xCH-N^{tren}), 2.14-2.08 (m, 2H, H6, CH-N^{tren}), 2.03-1.94 (m, 3H, 3xCH-N^{tren}), 1.78 (d, 1H, $^2J = 12.12$ Hz, CH-N^{tren}).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 151 MHz): δ ppm = 140.10, 140.00 (2C), 139.99, 139.77, 139.65, 138.97, 138.80, 138.62, 138.60, 138.54, 138.32 (2C), 138.25, 137.62 (15x $C^{Ar,quat}$), 128.81-126.49

(75x $C^{Ar,tert}$), 101.98, 101.43, 101.40, 101.22, 99.76, 97.15 (6xC1), 86.76, 85.83, 85.00, 83.19, 82.39 (5xC4), 80.74, 80.67 (2xC3), 80.38 (4C, C2, 2xC3, C4), 80.27, 79.90 (2xC3), 79.26, 79.16, 78.66, 78.45, 77.74 (5xC2), 76.56, 76.43, 76.13, 75.71, 75.02, 74.81, 73.76, 73.53, 73.47 (9xCH₂Ph), 73.31 (C5), 73.01, 72.72, 72.65, 72.60, 72.54 (5xCH₂Ph), 72.38 (C5), 72.15 (CH₂Ph), 71.67, 71.63, 70.86 (3xC5), 69.98 (C6), 69.72 (C5), 68.99, 68.16 (2xC6), 58.65, 55.14, 54.08 (3xCH₂-N), 52.74, 52.42, 52.03 (3xC6), 48.69, 48.15, 47.36 (3xCH₂-N).

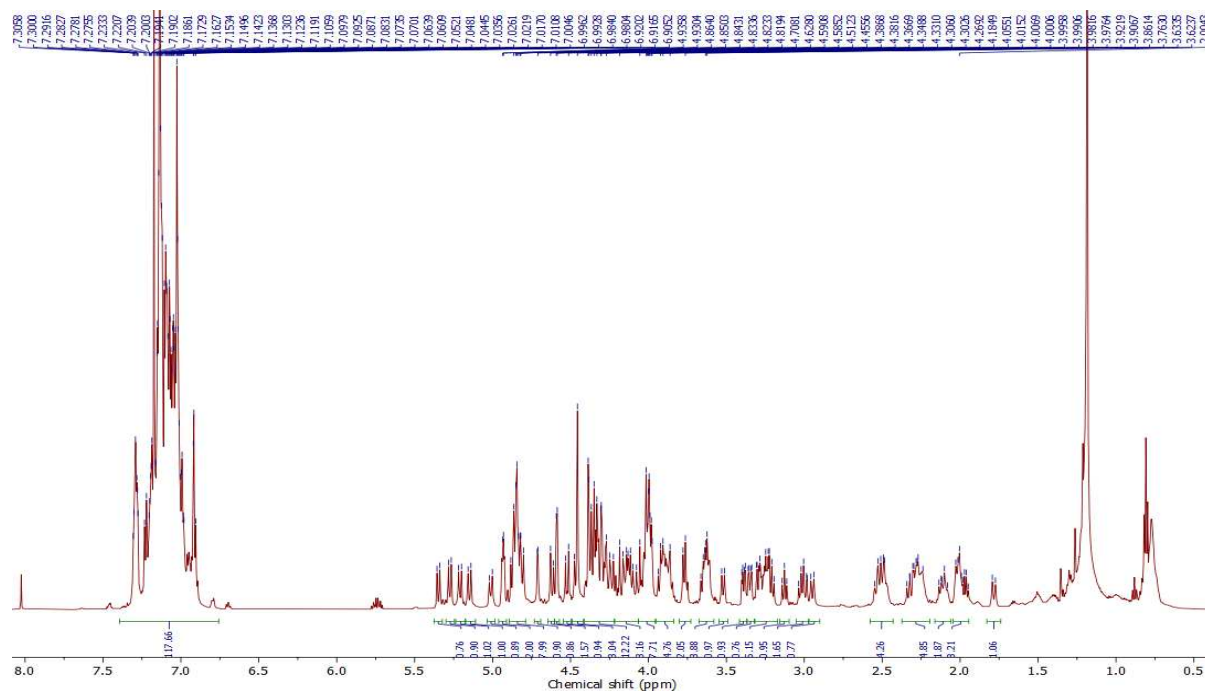


Figure ES19. ¹H NMR of CTE443 C16; CDCl₃, 600 MHz.

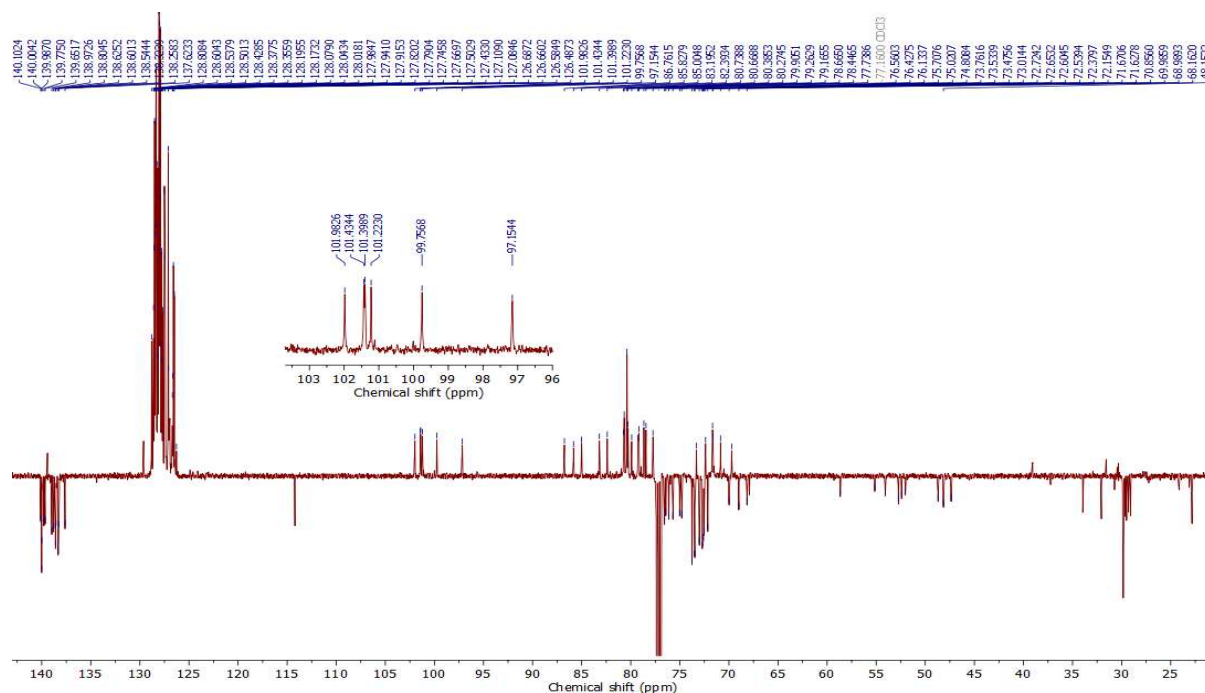
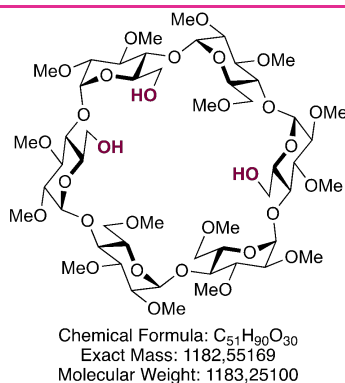


Figure ES20. ¹³C NMR of CTE443 C16; CDCl₃, 151 MHz.

Compound **C19**: α -CD-Triol^{OMe} **ABE**



To a solution of CD-triol **C14** (995 mg, 0.428 mmol, 1 eq) in DCM (7 mL) was added DHP (0.47 mL, 5.14 mmol, 12 eq) then PPTS (21 mg, 0.086 mmol, 0.2 eq), and the mixture was stirred overnight at room temperature. The reaction was monitored by TLC (CyH/EtOAc 6:4, *r_f* = 0.7), then quenched by addition of saturated aqueous NaHCO₃. The aqueous layer was extracted 3 times with DCM and the combined organic layers were dried over Na₂SO₄ and concentrated to dryness to provide a white foam.

The resulting protected residue was dissolved in a 3:1 THF/H₂O mixture (54 mL), and Pd/C (815 mg, 50% in weight) was added. The flask was purged 3 times with argon, then put under H₂ atmosphere by bubbling H₂ in the solution. The reaction was closely monitored by mass spectrometry until completion was reached (*ESI*, for C₅₁H₈₄NaO₃₃ [M+Na]⁺: 1247.63 as major peak) in about 3 hours. The flask was purged with argon, and the reaction mixture poured over celite and eluted with 2:1 MeOH/H₂O. The filtrate was recovered and the solvents were removed under reduced pressure, providing a white residue.

The resulting debenzylated CD was dissolved in DMF (15 mL) under argon and the mixture cooled down to 0 °C before adding NaH (512 mg, 12.8 mmol, 30 eq). The reaction was stirred at 0 °C for 30 minutes, after which MeI (0.79 mL, 12.8 mmol, 30 eq) was added at 0 °C and the reaction was stirred overnight at room temperature. Completion of the reaction was checked by 3ss spectrometry (*ESI*, for C₆₆H₁₁₄NaO₃₃ [M+Na]⁺: 1457.82), then MeOH was slowly added, and the mixture was concentrated under reduced pressure, providing a white sticky paste.

The pasty residue was dissolved in MeOH (26 mL) and APTS (1.22 g, 6.4 mmol, 15 eq) was added. The yellow–orange mixture was stirred at room temperature overnight. The reaction was followed by TLC (DCM/MeOH 92:8, *r_f* = 0.14) then quenched by addition of saturated aqueous NaHCO₃ and the phases separated. The aqueous layer was extracted 3 times with DCM, and the combined organic layers were dried over MgSO₄ and concentrated under vacuum. The crude was purified twice by column chromatography using DCM/MeOH (96:4) as the eluent to yield triol **C19** as a white foam (358 mg, 71% over 4 steps).

HRMS (ESI): Calcd. For C₅₁H₉₀NaO₃₀ [M+Na]⁺: 1205.5469; Found: 1275.5409 (–5.0 ppm)

¹H NMR (CDCl₃, 600 MHz): δ ppm = 5.13 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H, H1), 5.12 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H, H1), 5.03 (m, 2H, 2xH1), 5.01 (d, *J* = 3 Hz, 1H, H1), 4.99 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H, H1), 4.02 (d, *J* = 12 Hz, 1H, H6), 3.94–3.86 (m, 4H, 4xH6), 3.85–3.76 (m, 9H, 3xH6, 6xH5), 3.74 (m, 1H, H6), 3.72 (m, 1H, H6), 3.70 (m, 1H, H6), 3.68 (m, 1H, H6), 3.66 (s, 6H, 2xOMe) 3.64 (2s, 6H, 2xOMe), 3.63 (s, 3H, OMe), 3.62 (s, 3H, OMe), 3.61–3.58 (m, 2H, H3, H4), 3.57–3.54 (m, 4H, 4xH3), 3.535 (m, 1H, H4), 3.52 (m, 1H, H4), 3.516 (m, 1H, H3), 3.51 (s, 3H, OMe), 3.50 (s, 3H, OMe), 3.484 (s, 7H, 1xH4 + 2xOMe), 3.480 (s, 3H, OMe), 3.47 (s, 3H, OMe), 3.46–3.43 (m, 2H, 2xH4), 3.39 (s, 3H, OMe), 3.38 (s, 6H, 2xOMe), 3.17–3.12 (m, 6H, 6xH2), 2.79 (bs, 3H, 3xOH).

¹³C NMR (CDCl₃, 151 MHz): δ ppm = 99.76, 99.51, 99.49, 99.43, 99.35, 99.34 (6xC1), 82.51, 82.47, 82.44 (2C), 82.36, 82.19, 82.03, 81.98, 81.96, 81.89, 81.87, 81.80, 81.69, 81.67, 81.63 (2C), 81.07, 80.92 (6xC2, 6xC3, 6xC4), 73.22, 72.66, 72.61 (3xC5), 72.27, 71.84, 71.83 (3xC6), 71.76, 71.60, 71.51 (3xC5), 62.80, 62.34, 62.22 (3xC6), 61.94 (2C), 61.89, 61.81, 61.65, 61.59, 59.29, 59.25, 59.19, 58.55, 58.51, 58.19, 58.11, 58.00, 57.98 (15xOCH₃)

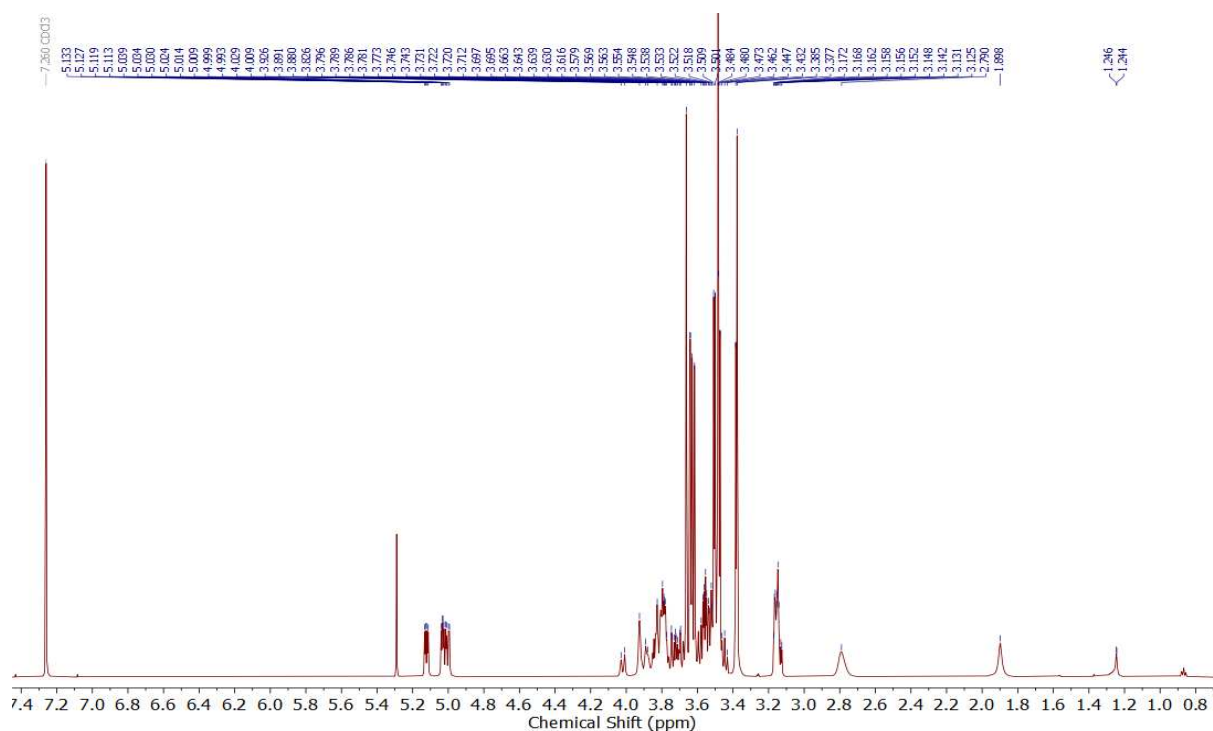


Figure ES21. ^1H NMR of CTE114 C19; CDCl_3 , 600 MHz

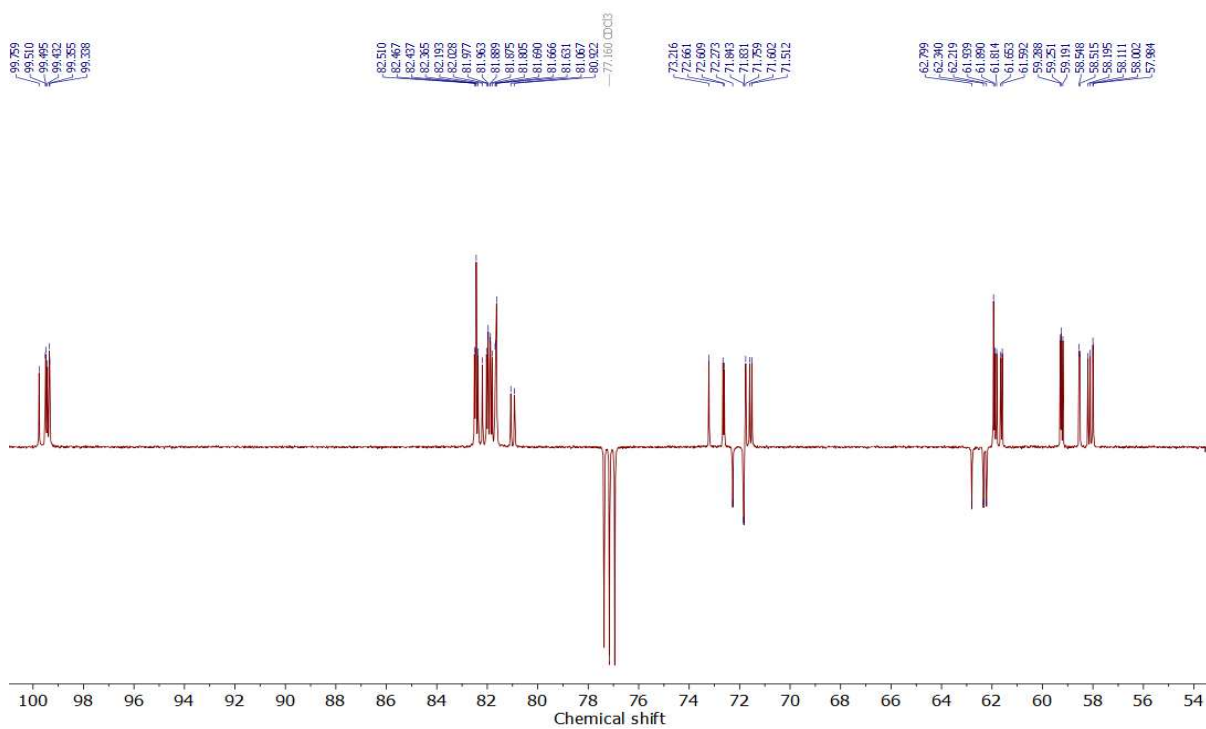
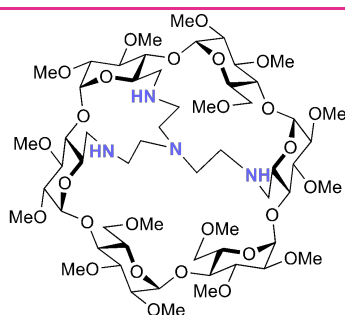


Figure ES22. ^{13}C NMR of CTE114 C19; CDCl_3 , 151 MHz

Compound **C20**: α -CD-Tren^{OMe} **ABE**



Chemical Formula: C₅₇H₁₀₂N₄O₂₇
Exact Mass: 1274.67314
Molecular Weight: 1275.44400

To a solution of triol **C19** (348 mg, 0.29 mmol, 1 eq) in DCM (13.5 mL) was added DMP (738 mg, 1.74 mmol, 6 eq). The solution was stirred at room temperature for 2 hours and followed by TLC (DCM/MeOH 92:8, streak at r_f = 0.20), after which, the reaction was quenched by addition of saturated aqueous Na₂S₂O₃. The layers were separated and the aqueous layer was extracted 3 times with DCM, dried over MgSO₄ and concentrated under vacuum.

The white foamy residue was dissolved in DCM (28.5 mL), and tris(2-aminoethyl)amine (44 μ L, 0.29 mmol, 1 eq) was added. The mixture was stirred at room temperature for 30 minutes, then NaBH(OAc)₃ (615 mg, 2.9 mmol, 10 eq) was added, and the reaction was left to stir overnight at room temperature. The reaction was quenched by addition of saturated aqueous NaHCO₃. The layers were separated and the aqueous layer was extracted 3 times with DCM, dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by column chromatography using DCM/MeOH (96:4) + 0.1% NEt₃ as the eluent, to yield **C20** as a light beige foam (129 mg, 35%).

α_D : +241 (c = 0.5 in CHCl₃)

HRMS (ESI): Calcd. For C₅₇H₁₀₃N₄O₂₇ [M+H]⁺: 1275.6804; Found: 1275.6777 (2.1 ppm)

¹H NMR (CDCl₃, 600 MHz): δ ppm = 5.03 (d, J = 3.2 Hz, 1H, H1), 4.99 (d, J = 3.4 Hz, 1H, H1), 4.97–4.94 (m, 3H, 3xH1), 4.90 (d, J = 3.8 Hz, 1H, H1), 4.12–4.07 (m, 3H, H6, 2xH5), 3.93–3.75 (m, 9H, H4, 4xH5, 4xH6), 3.74–3.71 (m, 4H, H3, OMe), 3.70–3.66 (m, 4H, H6, OMe), 3.65–3.62 (m, 4H, H3, OMe), 3.61–3.55 (m, 13H, 2xH3, H4, H6, 3xOMe), 3.53–3.47 (m, 9H, 2xH3, 3xOMe), 3.47 (s, 3H, OMe), 3.46 (s, 3H, OMe), 3.45 (s, 3H, OMe), 3.40 (s, 3H, OMe), 3.39 (bs, 4H, H4, OMe), 3.33 (s, 3H, OMe), 3.15–3.07 (m, 7H, H6, 6xH2), 3.06–3.00 (m, 3H, 3xH4), 2.78 (m, 3H, H6, 2xCHN^{Tren}), 2.70–2.64 (m, 3H, H6, 2xCHN^{Tren}), 2.59–2.50 (m, 5H, H6, 4xCHN^{Tren}), 2.42 (m, 1H, CHN^{Tren}), 2.35 (m, 1H, H6), 2.25 (d, 2J = 13.68 Hz, CHN^{Tren}), 2.14 (d, 2J = 12.24 Hz, CHN^{Tren}).

¹³C NMR (CDCl₃, 150 MHz): δ (ppm) = 101.05, 100.67, 100.64, 100.17, 98.94, 97.33 (6xC1), 86.32 (2C), 85.74, 83.78, 83.31 (5xC4), 83.06 (C2), 82.90 (2C, C2, C4), 82.80 (2C), 82.42, 81.80 (4xC2), 81.78, 81.56, 81.54, 81.06, 80.99, 80.83 (6xC3), 73.21 (C6), 72.87 (2C), 72.37 (3xC5), 71.41 (C6), 71.34, 71.08 (2xC5), 70.95 (C6), 70.17 (C5), 62.14, 62.05, 62.03, 61.85, 61.69, 61.48, 59.50, 59.18 (8xOMe), 58.98 (CH₂N^{Tren}), 58.94, 58.53 (2C), 58.12, 57.88, 57.86, 57.70 (7xOMe),

55.17 (CH₂N^{Tren}), 52.45, 52.10 (2xC6), 48.97 (CH₂N^{Tren}), 48.02 (2C, C6, CH₂N^{Tren}), 47.45 (CH₂N^{Tren}).

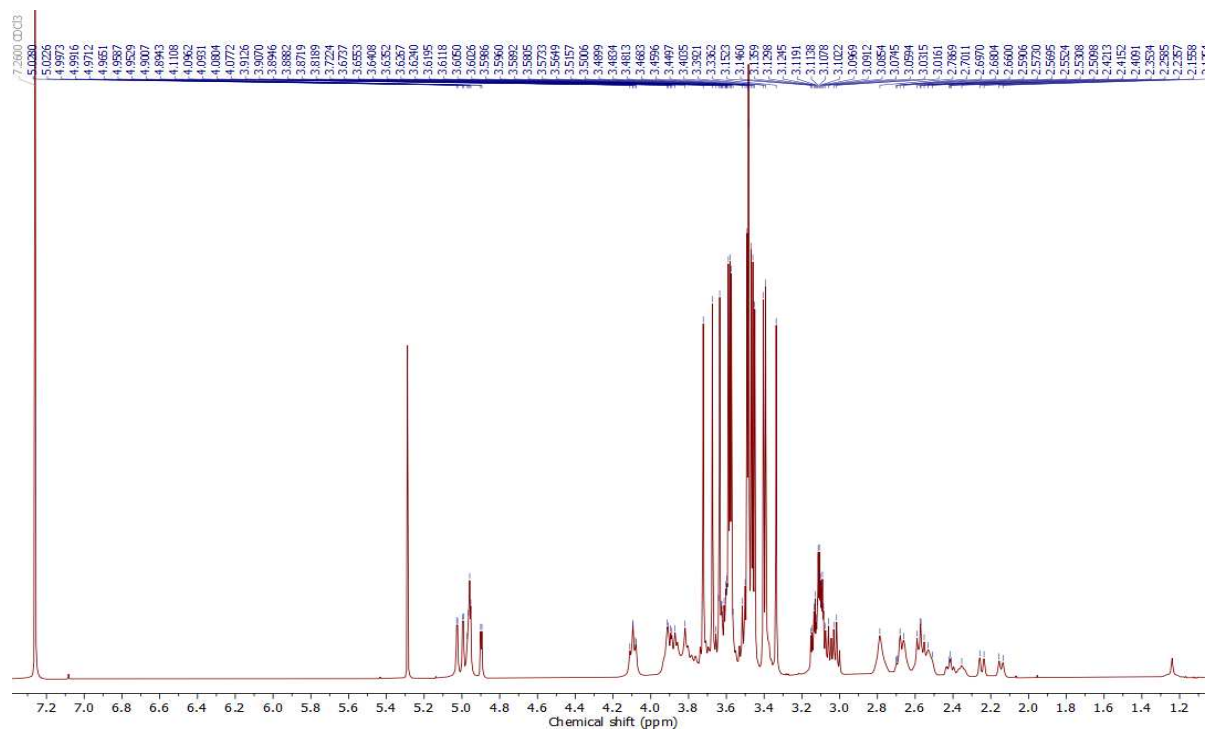


Figure ES23. ¹H NMR of CTE265 C20; CDCl₃, 600 MHz

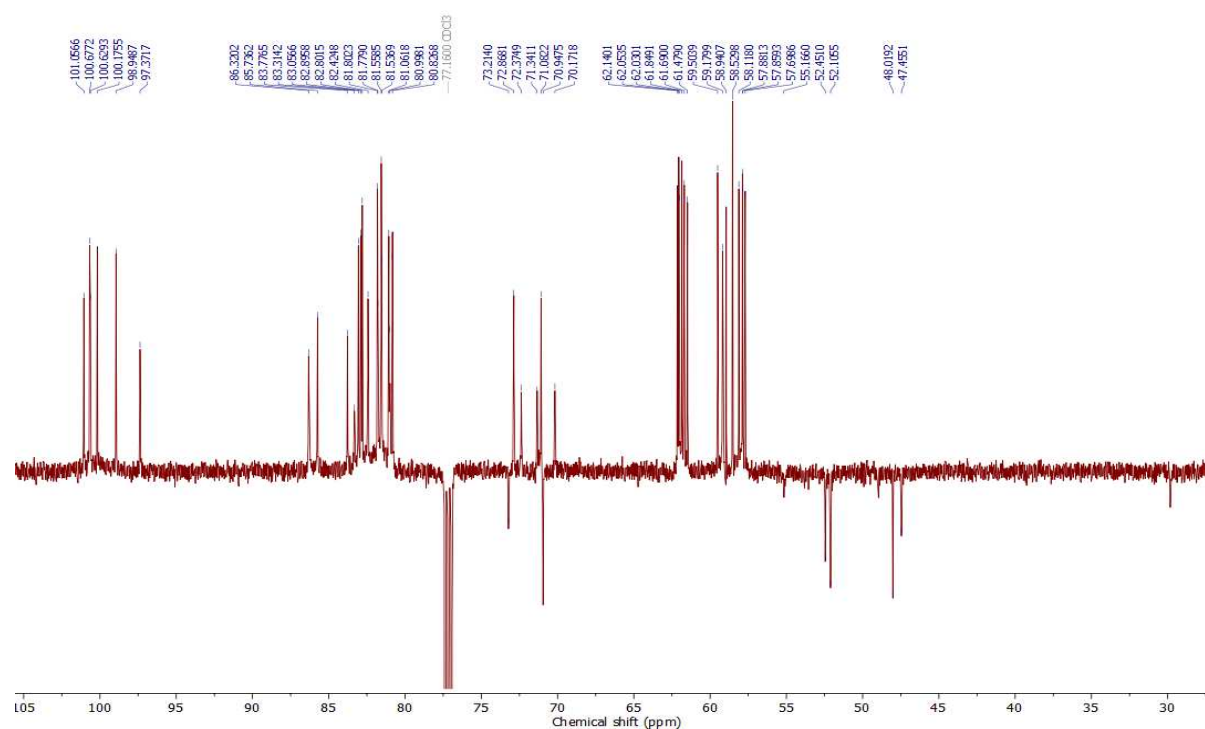
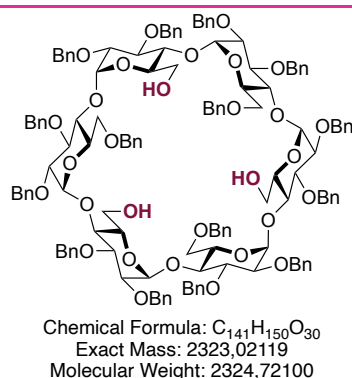


Figure ES24. ¹³C NMR of CTE265 C20; CDCl₃, 151 MHz

Compound **C38**: α -CD-Triol **ACE**



Trityl chloride (7.25g, 26 mmol, 4 eq) was added to a solution of dry α -CD (6.3 g, 6.6 mmol, 1 eq) in freshly distilled pyridine (162 mL) under inert atmosphere, and the mixture was stirred at 70 °C for 16 hours. The reaction was followed by mass spectrometry which showed conversion in favor of the tri-tritylated product. The reaction was quenched by pouring on ice. The aqueous layer was extracted 3 times with DCM, and the combined organic layers dried on $MgSO_4$ and the solvents removed under vacuum. Half of this crude mixture was used to access compound **C38**.

The mixture of tritylated products (max 5.5 g, 3.2 mmol, 1 eq) were dissolved in DMSO (120 mL) under argon, and NaH (3.84 g, 96 mmol, 30 eq) was added. The mixture was stirred at room temperature for 2 hours before adding BnCl (11 mL, 96 mmol, 30 eq) dropwise, and the solution was stirred at room temperature overnight. The reaction was quenched by addition of MeOH then water. The aqueous layer was extracted 3 times with Et_2O . The combined organic layers were washed 3 times with water, dried over $MgSO_4$, and concentrated under vacuum. The crude was purified by column chromatography (CyH/EtOAc 95:5) to recover the CDs as a mixture of isomers.

To this residue (7.55 g, 2.5 mmol, 1 eq) dissolved in DCM/MeOH (1:1, 305 mL) was added PTSA (4.23 g, 22 mmol, 9 eq) and the orange solution was stirred at room temperature overnight. Then, the reaction was quenched by addition of $NaHCO_3$ aq., and the aqueous phase was extracted 3 times with DCM. The combined organic phases were washed with brine, dried over $MgSO_4$, and concentrated under reduced pressure. The crude product was repeatedly purified by silica gel column chromatography to yield CD-triol **C38** (524 mg, 9%).

Spectroscopic data are in accordance with the literature ^[89].

HRMS (ESI): Calcd. For $C_{141}H_{150}NaO_{30}$ $[M+Na]^+$: 2346.0104; Found: 2346.0025 (3.4 ppm)

1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ ppm = 7.30–7.09 (m, 25H, H^{Ar}), 5.14–5.12 (m, 2H, H1, CHPh), 5.05 (d, 1H, $^2J = 11.12$ Hz, CHPh), 4.95 (d, 1H, $^3J = 3.48$ Hz, H1), 4.84–4.78 (2d, 2H, $^2J_1 = 11.24$ Hz, $^2J_2 = 10.72$ Hz, 2xCHPh), 4.60–4.55 (m, 2H, 2xCHPh), 4.51 (d, 1H, $^2J = 12.28$ Hz), 4.45–4.40 (m, 3H, 3xCHPh), 4.13–4.05 (m, 2H, 2xH3), 3.99–3.88 (m, 4H, H4, 2xH5, H6), 3.85–3.66 (m, 4H, H4,

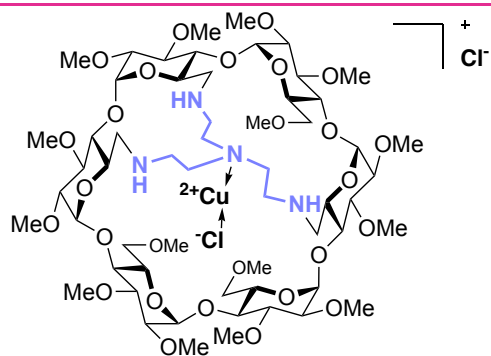
3xH6), 3.48 (dd, 1H, $^3J = 3.48$ Hz, $^3J = 9.68$ Hz, H2), 3.41 (dd, 1H, $^3J = 3.44$ Hz, $^3J = 9.76$ Hz, H2), 2.60 (bs, 1H, OH). allx3 (C3 symmetry)

$^{13}\text{C NMR (CDCl}_3, 100\text{ MHz)}$: δ ppm = 139.41, 139.32, 138.44, 138.35, 137.95 (5xC^{Ar,quat}), 128.48 (2C), 128.39 (2C), 128.29 (2C), 128.19 (2C), 128.16 (2C), 128.15 (2C), 128.02 (2C), 127.85, 127.78 (2C), 127.71, 127.58 (2C), 127.55, 127.24 (2C), 127.19, 127.10 (25xC^{Ar,tert}), 98.62, 97.78 (2xC1), 81.14, 80.90 (2xC3), 79.50 (C4), 79.31 (C2), 79.21 (C4), 79.64 (C2), 75.64, 75.41, 73.69, 73.08, 73.03 (5xCH₂Ph), 72.43, 71.90 (2xC5), 69.53 (C6-OBn), 62.32 (C6-OH). allx3 (C3 symmetry)

Synthesis of Copper complexes – General procedure

To a solution of copper salt (1 eq) in THF (1 mL), was added CD-tren (1 eq) in THF (1 mL). The bluish reaction mixture was stirred at room temperature overnight, and concentrated under vacuum to yield the CD-tren copper complex as a blue to green solid (quantitative). The products were used without further purification.

Compound **C31**: $[Cu(\alpha\text{-CD-Tren}^{\text{OMe}}\text{ABE})Cl]Cl$

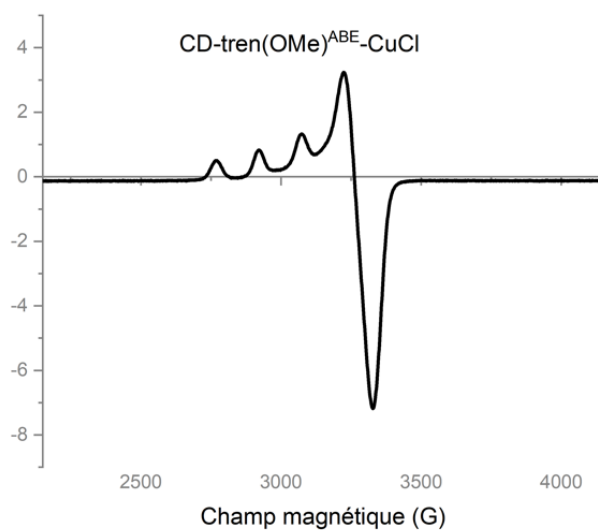


Chemical Formula: $C_{57}H_{102}ClCuN_4O_{27}^+$
Exact Mass: 1372,57105
Molecular Weight: 1374,43945

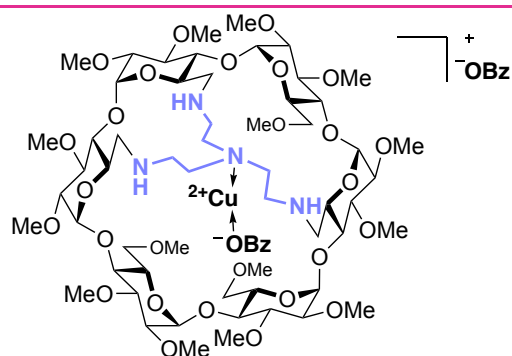
HRMS (ESI): Calcd. For $C_{57}H_{102}ClCuN_4O_{27} [M]^+$: 1372.5710; Found: 1372.5740 (-2.2 ppm)

α_D : +301 ($c = 0.38$ in $CHCl_3$)

RPE: $C = 5$ mM in DCM, recorded at 20 K



Compound **C32**: $[Cu(\alpha\text{-CD-Tren}^{\text{OMe}}\text{ABE})\text{OBz}]\text{OBz}$

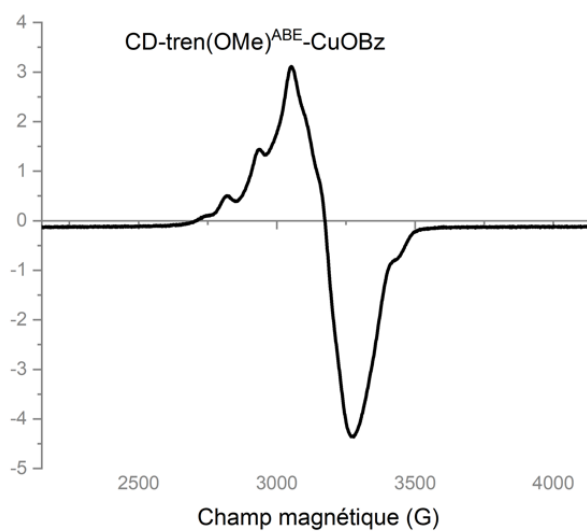


Chemical Formula: $C_{64}H_{107}CuN_4O_{29}^+$
Exact Mass: 1458,63115
Molecular Weight: 1460,10445

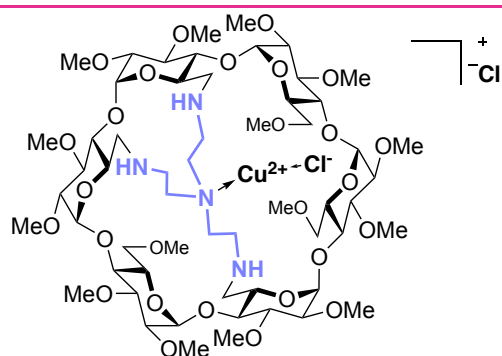
HRMS (ESI): Calcd. For $C_{64}H_{107}CuN_4O_{29} [M]^+$: 1458.6312; Found: 1458.6349 (-2.6 ppm)

α_D : +229 (c = 0.405 in $CHCl_3$)

RPE: C = 5 mM in DCM, recorded at 20 K



Compound **C29**: $[Cu(\alpha\text{-CD-Tren}^{\text{OMe}}\text{ABD})Cl]Cl$

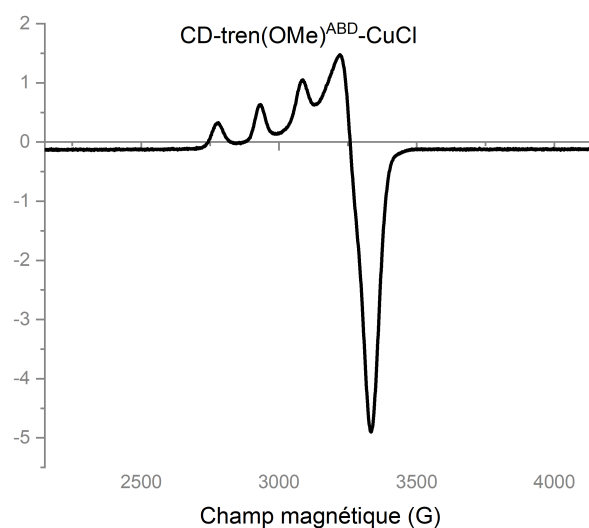


Chemical Formula: $C_{57}H_{102}ClCuN_4O_{27}^+$
Exact Mass: 1372,57105
Molecular Weight: 1374,43945

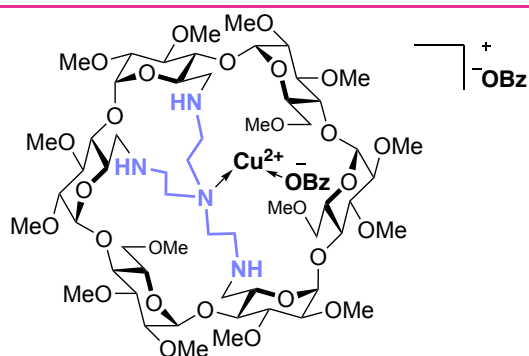
HRMS (ESI): Calcd. For $C_{57}H_{102}ClCuN_4O_{27}$ $[M]^+$: 1372.5710; Found: 1372.5696 (1.1 ppm)

Crystallographic data are given in annex 1.

RPE: C = 5 mM in DCM, recorded at 20 K



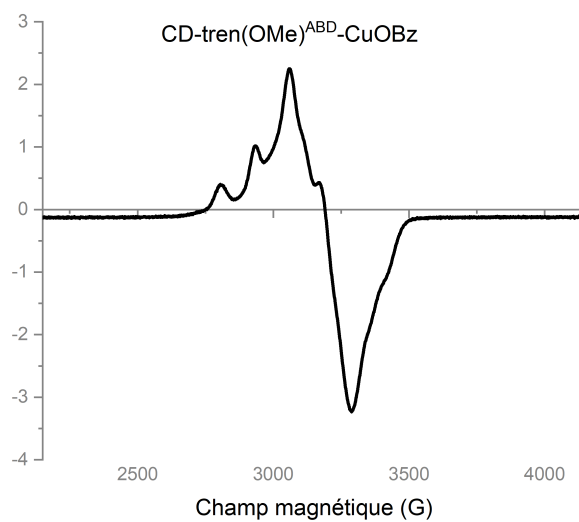
Compound **C30**: $[Cu(\alpha\text{-CD-Tren}^{\text{OMe}}\text{ABD})\text{OBz}]\text{OBz}$



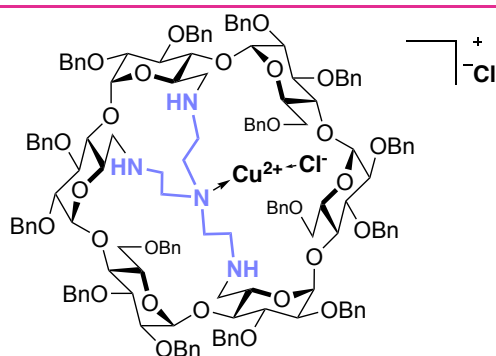
Chemical Formula: $\text{C}_{64}\text{H}_{107}\text{CuN}_4\text{O}_{29}^+$
Exact Mass: 1458,63115
Molecular Weight: 1460,10445

HRMS (ESI): Calcd. For $\text{C}_{64}\text{H}_{107}\text{CuN}_4\text{O}_{29} [\text{M}]^+$: 1458.6312; Found: 1458.6278 (2.3 ppm)

RPE: C = 5 mM in DCM, recorded at 20 K



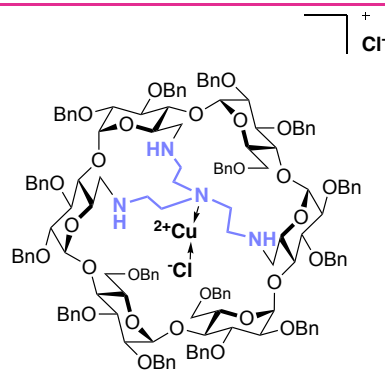
Compound **C25**: $[Cu(\alpha\text{-CD-Tren}^{OBn} \mathbf{ABD})Cl]Cl$



Chemical Formula: $C_{147}H_{162}ClCuN_4O_{27}^+$
Exact Mass: 2513,04055
Molecular Weight: 2515,90945

MS (ESI+): Theoretical $[M]^+$: 2513.04; Exp: 2513.11

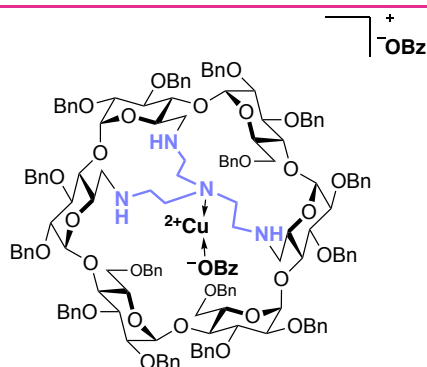
Compound **C27**: $[Cu(\alpha\text{-CD-Tren}^{OBn} \mathbf{ABE})Cl]Cl$



Chemical Formula: $C_{147}H_{162}ClCuN_4O_{27}^+$
Exact Mass: 2513,04055
Molecular Weight: 2515,90945

HRMS (ESI): Calcd. For $C_{147}H_{162}ClCuN_4O_{27}$ $[M]^+$: 2513.0406; Found: 2513.0403 (0.1 ppm)

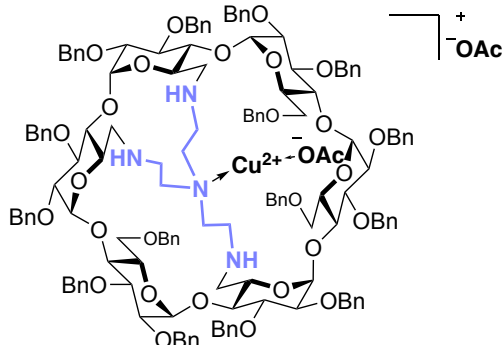
Compound **C28**: $[Cu(\alpha\text{-CD-Tren}^{OBn}ABE)OBz]OBz$



Chemical Formula: $C_{154}H_{167}CuN_4O_{29}^+$
Exact Mass: 2599,10065
Molecular Weight: 2601,57445

HRMS (ESI): Calcd. For $C_{154}H_{167}CuN_4O_{29}$ $[M]^+$: 2599.1007; Found: 2599.0945 (2.4 ppm)

Compound **C23**: $[Cu(\alpha\text{-CD-Tren}^{OBn}ABD)OAc]OAc$



Chemical Formula: $C_{149}H_{165}CuN_4O_{29}^+$
Exact Mass: 2537,08500
Molecular Weight: 2539,50345

HRMS (ESI): Calcd. For $C_{149}H_{165}CuN_4O_{29}$ $[M]^+$: 2537.0850; Found: 2537.0864 (-0.5 ppm)

UV–visible titrations

- General information

All spectra were recorded on Agilent CARY 5000 UV–vis–NIR spectrophotometer between 350 nm and 1100 nm, at a scanning rate of 600 nm/min.

Host solutions were prepared by dissolving 9–11 mg (final concentration range: 1.27–1.56 mM) of tren–CD copper complex in 5 mL HEPES buffer (0.1 M; pH = 7–7.2). Solutions were filtered on Millipore filters to guarantee clarity of the solution. Replicates of the titrations ensure consistency of the results.

Guest solutions were prepared by dissolving chiral carboxylic acid in 1 mL of water in presence of 1 equivalent of Na₂CO₃ (final concentration range: 0.11–0.148 M).

Titration were performed by introducing 1 mL of the host solution in a 1cm quartz cuvette, and adding gradually the guest solution (by 3 to 10 μL). Spectra were recorded after 10 to 20 minutes mixing time, depending on the guest.

Data were analyzed using supramolecular.org Bindfit tool assuming a 1:1 system, using true concentrations and without correcting the absorbance with dilution. Absorbances at both 685 nm and 760 nm were plotted against the number of equivalents.

Scope of carboxylic guests:

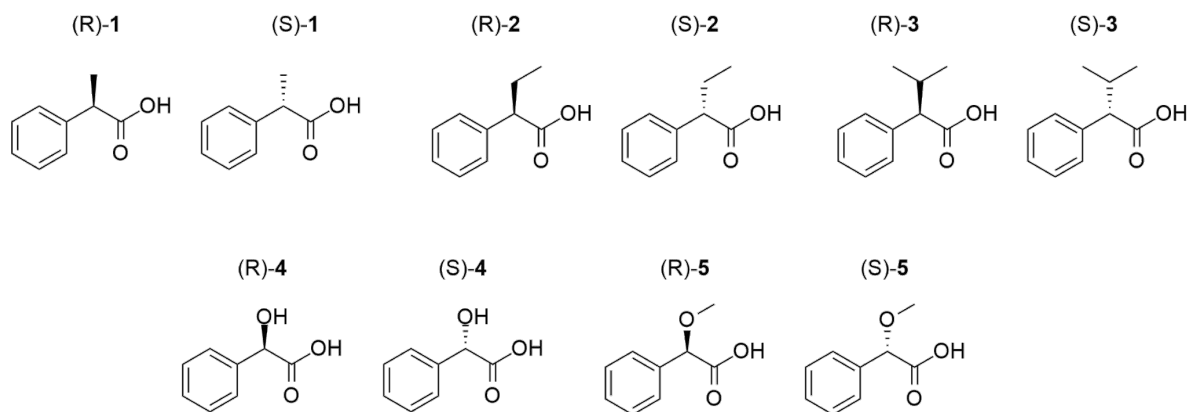


Figure ES27. Structure of carboxylic acids used for this study.

	Entry ^a	(R)-1	(S)-1	K_R/K_S^b
[Cu ^{II} (ABD -Tren-CD ^{Me})Cl] C30	1	$K_R = 1437 \text{ M}^{-1}$	$K_S = 1610 \text{ M}^{-1}$	0,8
	2	$K_R = 1327 \text{ M}^{-1}$	$K_S = 1763 \text{ M}^{-1}$	
	3	$K_R = 1382 \text{ M}^{-1}$	$K_S = 1686 \text{ M}^{-1}$	
[Cu ^{II} (ABE -Tren-CD ^{Me})Cl] C31	4	$K_R = 1135 \text{ M}^{-1}$	$K_S = 1532 \text{ M}^{-1}$	0,7
	5	$K_R = 1613 \text{ M}^{-1}$	$K_S = 2226 \text{ M}^{-1}$	
	6	$K_R = 1374 \text{ M}^{-1}$	$K_S = 1879 \text{ M}^{-1}$	
K_{ABD}/K_{ABE}		1,0	0,9	
		(R)-2	(S)-2	
[Cu ^{II} (ABD -Tren-CD ^{Me})Cl] C30	7	$K_R = 2197 \text{ M}^{-1}$	$K_S = 3189 \text{ M}^{-1}$	0,7
	8	$K_R = 1952 \text{ M}^{-1}$	$K_S = 2723 \text{ M}^{-1}$	
	9	$K_R = 2074 \text{ M}^{-1}$	$K_S = 2956 \text{ M}^{-1}$	
[Cu ^{II} (ABE -Tren-CD ^{Me})Cl] C31	10	$K_R = 6116 \text{ M}^{-1}$	$K_S = 1208 \text{ M}^{-1}$	4,8
	11	$K_R = 5918 \text{ M}^{-1}$	$K_S = 1300 \text{ M}^{-1}$	
	12	$K_R = 6017 \text{ M}^{-1}$	$K_S = 1254 \text{ M}^{-1}$	
K_{ABD}/K_{ABE}		0,34	2,3	
		(R)-3	(S)-3	
[Cu ^{II} (ABD -Tren-CD ^{Me})Cl] C30	13	$K_R = 640 \text{ M}^{-1}$	$K_S = 531 \text{ M}^{-1}$	1,2
	14	$K_R = 478 \text{ M}^{-1}$	$K_S = 422 \text{ M}^{-1}$	
	15	$K_R = 559 \text{ M}^{-1}$	$K_S = 476 \text{ M}^{-1}$	
[Cu ^{II} (ABE -Tren-CD ^{Me})Cl] C31	16	$K_R = 174 \text{ M}^{-1}$	$K_S = 153 \text{ M}^{-1}$	1,1
	17	$K_R = /$	$K_S = /$	
	18	$K_R = /$	$K_S = /$	
K_{ABD}/K_{ABE}		3,2	3,1	
		(R)-4	(S)-4	
[Cu ^{II} (ABD -Tren-CD ^{Me})Cl] C30	19	$K_R = 7542 \text{ M}^{-1}$	$K_S = 981 \text{ M}^{-1}$	8,4
	20	$K_R = 8339 \text{ M}^{-1}$	$K_S = 907 \text{ M}^{-1}$	
	21	$K_R = 7940 \text{ M}^{-1}$	$K_S = 944 \text{ M}^{-1}$	
[Cu ^{II} (ABE -Tren-CD ^{Me})Cl] C31	22	$K_R = 1814 \text{ M}^{-1}$	$K_S = 1715 \text{ M}^{-1}$	1,1
	23	$K_R = 2882 \text{ M}^{-1}$	$K_S = 2467 \text{ M}^{-1}$	
	24	$K_R = 2348 \text{ M}^{-1}$	$K_S = 2091 \text{ M}^{-1}$	
K_{ABD}/K_{ABE}		3,4	0,45	
		(R)-5	(S)-5	
[Cu ^{II} (ABD -Tren-CD ^{Me})Cl] C30	25	$K_R = 484 \text{ M}^{-1}$	$K_S = 355 \text{ M}^{-1}$	1,3
	26	$K_R = 584 \text{ M}^{-1}$	$K_S = 495 \text{ M}^{-1}$	
	27	$K_R = 534 \text{ M}^{-1}$	$K_S = 425 \text{ M}^{-1}$	
[Cu ^{II} (ABE -Tren-CD ^{Me})Cl] C31	28	$K_R = 143 \text{ M}^{-1}$	$K_S = 111 \text{ M}^{-1}$	1,3
	29	$K_R = /$	$K_S = /$	
	30	$K_R = /$	$K_S = /$	
K_{ABD}/K_{ABE}		3,7	3,8	

Table ES1. Association constants for the binding of guests **1** to **5** with **C29** and **C31**. Binding constants were calculated using the Bindfit program on supramolecular.org, assuming a 1:1 stoichiometry. ^aFor each set of titrations, the first two entries correspond to replicates of the experiments, and the third corresponds to the average of both values with the error maximized as the highest value reported by the Bindfit program. ^bThe ratio K_R/K_S was calculated based on the reported averages.

- Titration data

All titrations were plotted with Bindfit program, by providing the following data.

Host concentration / M	Guest concentration / M	760 nm	685 nm
0,00146	0	0,212649	0,235932
0,001456	0,000428	0,215979	0,230119
0,001451	0,000853	0,218406	0,226687
0,001447	0,001276	0,219823	0,224504
0,001443	0,001696	0,220669	0,222573
0,001438	0,002113	0,221028	0,220761
0,001434	0,002528	0,221547	0,219598
0,00143	0,002941	0,221529	0,218306
0,001426	0,003352	0,221605	0,217291
0,00142	0,003895	0,221467	0,21594
0,001415	0,004434	0,221063	0,214599
0,001408	0,005102	0,221455	0,214027
0,001401	0,005764	0,220651	0,21253
0,001394	0,006419	0,219338	0,210556
0,001381	0,007711	0,217487	0,208024
0,001368	0,008979	0,216354	0,206345
0,001356	0,010224	0,214148	0,203776

Table ES2. CTE316 ; C29 "ABD" + (R)-G1

Host concentration / M	Guest concentration / M	760 nm	685 nm
0,00135	0	0,205617	0,230744
0,001346	0,000434	0,208393	0,225964
0,001342	0,000865	0,209959	0,222602
0,001338	0,001293	0,210801	0,22006
0,001334	0,001719	0,211223	0,218109
0,00133	0,002143	0,211681	0,21676
0,001326	0,002564	0,211906	0,215459
0,001322	0,002982	0,211658	0,214094
0,001318	0,003398	0,211591	0,213079
0,001313	0,003949	0,210759	0,211281
0,001308	0,004496	0,210252	0,210042
0,001302	0,005174	0,209755	0,208679
0,001296	0,005845	0,209029	0,207355
0,001289	0,006509	0,208461	0,206052
0,001277	0,007819	0,206692	0,203687
0,001265	0,009105	0,205175	0,201477
0,001253	0,010367	0,203394	0,199377

Table ES3. CTE328 ; C29 "ABD" + (R)-G1

Host concentration / M	Guest concentration / M	760 nm	685 nm
0,00146	0	0,170223	0,200652
0,001456	0,000428	0,176418	0,202178
0,001451	0,000853	0,180903	0,203347
0,001447	0,001276	0,184265	0,204223
0,001443	0,001696	0,186208	0,204285
0,001438	0,002113	0,187999	0,204584
0,001434	0,002528	0,189095	0,204474
0,001429	0,003078	0,190038	0,204224
0,001423	0,003624	0,190818	0,203981
0,001417	0,004165	0,191153	0,203627
0,001411	0,004836	0,191453	0,203098
0,001404	0,0055	0,19135	0,20238
0,001397	0,006158	0,191183	0,201878
0,001384	0,007455	0,190445	0,200472

Table ES4. CTE296 ; C31 "ABE" + (R)-G1

Host concentration / M	Guest concentration / M	685 nm	760 nm
0,00135	0	0,150169	0,125702
0,00134596	0,000433699	0,151262	0,12852
0,00134195	0,000864811	0,15138	0,129987
0,00133796	0,00129336	0,151375	0,130933
0,00133399	0,001719368	0,151227	0,131468
0,00133005	0,002142857	0,150912	0,131664
0,00132613	0,002563851	0,150602	0,131908
0,00132223	0,00298237	0,150195	0,131973
0,00131836	0,003398438	0,150318	0,132293
0,00131195	0,004086492	0,149844	0,13226
0,00130561	0,004767892	0,149219	0,131876
0,00129933	0,005442733	0,148071	0,130962
0,00128694	0,006773117	0,14692	0,130246
0,00127479	0,008078376	0,145449	0,129029
0,00126286	0,009359214	0,144326	0,128201
0,00125116	0,010616311	0,143486	0,127608
0,00123967	0,011850321	0,141591	0,125816
0,00122839	0,013061874	0,140304	0,124821

Table ES5. CTE401 ; C31 "ABE" + (R)-G1

Host concentration / M	Guest concentration / M	685 nm	760 nm
0,00146	0	0,272544	0,244191
0,001456	0,000416	0,267933	0,250356
0,001451	0,000829	0,263913	0,253634
0,001447	0,00124	0,261049	0,255645
0,001443	0,001648	0,258536	0,256681
0,001438	0,002054	0,256638	0,257311
0,001434	0,002458	0,255547	0,25813
0,00143	0,002859	0,254483	0,25884
0,001426	0,003258	0,252965	0,258621
0,00142	0,003786	0,251161	0,258317
0,001415	0,00431	0,249591	0,257957
0,001408	0,004959	0,247839	0,257102
0,001401	0,005603	0,246269	0,256562
0,001394	0,00624	0,24484	0,255731
0,001381	0,007496	0,241669	0,253644
0,001368	0,008728	0,23945	0,252005
0,001356	0,009938	0,237421	0,250422

Table ES6. CTE313 ; C29 "ABD" + (S)-G1

Host concentration / M	Guest concentration / M	760 nm	685 nm
0,00141	0	0,219234	0,2434
0,001406	0,000434	0,224365	0,239248
0,001402	0,000865	0,226788	0,235613
0,001397	0,001293	0,228763	0,233693
0,001393	0,001719	0,229529	0,231758
0,001389	0,002143	0,230074	0,230261
0,001385	0,002564	0,229889	0,228478
0,001381	0,002982	0,229371	0,226747
0,001377	0,003398	0,229188	0,225618
0,001372	0,003949	0,22917	0,224516
0,001366	0,004496	0,228664	0,223229
0,00136	0,005174	0,227952	0,221711
0,001353	0,005845	0,227259	0,220375
0,001347	0,006509	0,226488	0,219127
0,001334	0,007819	0,225167	0,217109
0,001321	0,009105	0,224045	0,215504
0,001309	0,010367	0,222214	0,213278

Table ES7. CTE321 ; C29 "ABD" + (S)-G1

Host concentration / M	Guest concentration / M	760 nm	685 nm
0,00146	0	0,172895	0,203374
0,001456	0,000416	0,181457	0,205682
0,001451	0,000829	0,185291	0,205069
0,001447	0,00124	0,189452	0,205992
0,001443	0,001648	0,192415	0,206646
0,001438	0,002054	0,194198	0,206692
0,001434	0,002458	0,195531	0,206777
0,001429	0,002992	0,196744	0,206697
0,001423	0,003522	0,197552	0,206422
0,001416	0,004179	0,198079	0,206047
0,001409	0,00483	0,197478	0,204741
0,001396	0,006113	0,197137	0,203626
0,001383	0,007371	0,196211	0,202059

Table ES8. CTE296 ; C31 "ABE" + (S)-G1

Host concentration / M	Guest concentration / M	685 nm	760 nm
0,00135	0	0,145819	0,122395
0,00134596	0,000433699	0,147229	0,12622
0,00134195	0,000864811	0,148271	0,128877
0,00133796	0,00129336	0,148424	0,130191
0,00133399	0,001719368	0,148459	0,130942
0,00133005	0,002142857	0,14854	0,1317
0,00132613	0,002563851	0,150197	0,133806
0,00132223	0,00298237	0,149904	0,133822
0,00131836	0,003398438	0,147925	0,132199
0,00131451	0,003812074	0,148435	0,133008
0,00131068	0,004223301	0,14827	0,133028
0,00130435	0,004903382	0,146968	0,132003
0,00129808	0,005576923	0,146346	0,131625
0,00129187	0,006244019	0,145907	0,131373
0,00127962	0,007559242	0,144524	0,130204
0,00126761	0,008849765	0,143357	0,12926
0,00125581	0,010116279	0,14235	0,128487
0,00124424	0,011359447	0,141702	0,127987

Table ES9. CTE408 ; C31 "ABE" + (S)-G1

Host concentration / M	Guest concentration / M	760 nm	685 nm
0,00146	0	0,250341	0,279952
0,001456	0,000434	0,256472	0,272666
0,001451	0,000865	0,259925	0,267012
0,001447	0,001293	0,261856	0,262593
0,001443	0,001719	0,263247	0,259487
0,001438	0,002143	0,263804	0,257059
0,001434	0,002564	0,264116	0,255137
0,00143	0,002982	0,263952	0,253335
0,001424	0,003537	0,264413	0,252046
0,001419	0,004086	0,26389	0,250241
0,001412	0,004768	0,262931	0,248141
0,001405	0,005443	0,261988	0,246207
0,001398	0,006111	0,261069	0,244701
0,001385	0,007429	0,258836	0,241463
0,001372	0,008722	0,256092	0,238183
0,001359	0,009991	0,253713	0,235363

Table ES10. CTE312 ; C29 "ABD" + (R)-G2

Host concentration / M	Guest concentration / M	685 nm	760 nm
0,00141	0	0,258891	0,231247
0,001406	0,000428	0,252243	0,236405
0,001402	0,000853	0,247399	0,239264
0,001397	0,001276	0,243141	0,240605
0,001393	0,001696	0,240438	0,24153
0,001389	0,002113	0,238196	0,241783
0,001385	0,002528	0,236158	0,241689
0,001381	0,002941	0,234527	0,241387
0,001377	0,003352	0,233115	0,241227
0,001372	0,003895	0,231375	0,240766
0,001366	0,004434	0,230123	0,24044
0,00136	0,005102	0,228198	0,239459
0,001353	0,005764	0,2266	0,23858
0,001347	0,006419	0,225062	0,237953
0,001334	0,007711	0,222697	0,236192
0,001321	0,008979	0,220206	0,234202
0,001309	0,010224	0,217837	0,232318

Table ES11. CTE317 ; C29 "ABD" + (R)-G2

Host concentration / M	Guest concentration / M	685 nm	760 nm
0,00146	0	0,196719	0,168606
0,001456	0,000434	0,200415	0,181504
0,001451	0,000865	0,203601	0,190815
0,001447	0,001293	0,204988	0,195808
0,001443	0,001719	0,206551	0,199668
0,001438	0,002143	0,206426	0,200831
0,001434	0,002564	0,206837	0,202248
0,00143	0,002982	0,20669	0,202696
0,001426	0,003398	0,206773	0,203104
0,00142	0,003949	0,206542	0,203274
0,001415	0,004496	0,205542	0,202449
0,001407	0,005308	0,204337	0,201634

Table ES12. CTE294 ; C31 "ABE" + (R)-G2

Host concentration / M	Guest concentration / M	760 nm	685 nm
0,00142	0	0,15353398	0,178894132
0,001414	0,00059	0,17075448	0,185504213
0,001409	0,001175	0,17748004	0,18642731
0,001403	0,001755	0,1824985	0,188062742
0,001398	0,002331	0,18384825	0,188038349
0,001392	0,002902	0,18528634	0,188640967
0,001387	0,003469	0,18499157	0,187467471
0,001381	0,004031	0,18481983	0,18701832
0,001376	0,004589	0,18469997	0,186726362
0,001371	0,005143	0,18549068	0,187213957

Table ES13. CTE273 ; C31 "ABE" + (R)-G2

Host concentration / M	Guest concentration / M	685 nm	760 nm
0,00146	0	0,241319	0,216591
0,001455633	0,000443	0,234782	0,222843
0,001451292	0,000883	0,230515	0,227052
0,001446977	0,00132	0,227577	0,229017
0,001442688	0,001755	0,225261	0,230313
0,001438424	0,002187	0,223615	0,231158
0,001434185	0,002617	0,222485	0,2318
0,001429971	0,003044	0,221896	0,23231
0,001425781	0,003469	0,220357	0,231603
0,001421616	0,003891	0,219336	0,231395
0,001416101	0,00445	0,218355	0,231025
0,001409266	0,005143	0,217047	0,230435
0,001402498	0,005829	0,21557	0,229563
0,001389153	0,007182	0,214098	0,228681
0,00137606	0,008509	0,210824	0,225612
0,001363212	0,009811	0,208935	0,223862
0,001350601	0,01109	0,207173	0,222262

Table ES14. CTE315 ; C29 "ABD" + (S)-G2

Host concentration / M	Guest concentration / M	685 nm	760 nm
0,00141	0	0,243428	0,219267
0,001406	0,000419	0,238041	0,224195
0,001402	0,000835	0,233809	0,227847
0,001397	0,001249	0,230286	0,229981
0,001393	0,00166	0,227564	0,230692
0,001389	0,002069	0,225914	0,231483
0,001385	0,002475	0,224029	0,231417
0,001381	0,00288	0,222997	0,231656
0,001377	0,003281	0,222076	0,231752
0,001373	0,003681	0,220941	0,231404
0,001369	0,004078	0,219653	0,230812
0,001364	0,004603	0,21832	0,230105
0,001358	0,005125	0,217491	0,229734
0,001352	0,005772	0,216154	0,228814
0,001345	0,006412	0,215345	0,228351
0,001339	0,007047	0,214033	0,227599
0,001326	0,008297	0,211738	0,225612
0,001314	0,009525	0,209179	0,223241

Table ES15. CTE318 ; C29 "ABD" + (S)-G2

Host concentration / M	Guest concentration / M	760 nm	685 nm
0,00146	0	0,169213	0,200717
0,001456	0,000443	0,176453	0,202032
0,001451	0,000883	0,182094	0,203479
0,001447	0,00132	0,18621	0,204316
0,001443	0,001755	0,189088	0,204744
0,001438	0,002187	0,191109	0,204923
0,001434	0,002617	0,192261	0,205017
0,00143	0,003044	0,193348	0,204975
0,001426	0,003469	0,19436	0,205219
0,00142	0,004031	0,194947	0,204888
0,001415	0,004589	0,195332	0,204669
0,001407	0,005418	0,195336	0,203893
0,001393	0,006779	0,194889	0,202589

Table ES16. CTE295 ; C31 "ABE" + (S)-G2

Host concentration / M	Guest concentration / M	760 nm	685 nm
0,00142	0	0,15432218	0,178932935
0,001414	0,00059	0,16461445	0,18141292
0,001409	0,001175	0,17094457	0,183004618
0,001403	0,001755	0,17504472	0,183878005
0,001398	0,002331	0,17724736	0,184225828
0,001392	0,002902	0,17868854	0,184536621
0,001387	0,003469	0,17964195	0,184542641
0,001381	0,004031	0,18003388	0,184353828
0,001376	0,004589	0,18047856	0,18430686
0,001371	0,005143	0,1807799	0,18425855
0,001365	0,005692	0,18058459	0,183809742
0,00136	0,006238	0,1811949	0,184505791

Table ES17. CTE273-bis ; C31 "ABE" + (S)-G2

Host concentration / M	Guest concentration / M	760 nm	685 nm
0,001376	0	0,206996	0,229695
0,00137188	0,00040678	0,208075	0,228213
0,00136779	0,000811133	0,20854	0,226616
0,00136373	0,001213082	0,209113	0,225665
0,00135968	0,001612648	0,209733	0,224867
0,00135567	0,002009852	0,20924	0,223305
0,00135167	0,002404715	0,209147	0,222343
0,0013477	0,002797258	0,209098	0,221573
0,00134375	0,0031875	0,208853	0,220669
0,00133722	0,003832847	0,208294	0,219115
0,00133075	0,004471954	0,208005	0,218097
0,00132435	0,005104909	0,20746	0,216747
0,00131801	0,005731801	0,20684	0,2157
0,0013055	0,006967742	0,205304	0,213164
0,00129323	0,008180451	0,203562	0,210731
0,00126937	0,010538745	0,20079	0,206738
0,00124638	0,012811594	0,197612	0,202781

Table ES18. CTE375 ; C29 "ABD" + (R)-G3

Host concentration / M	Guest concentration / M	685 nm	760 nm
0,00135	0	0,230432	0,205513
0,001345	0,000438	0,229229	0,207395
0,001339	0,000873	0,226101	0,206645
0,001334	0,001304	0,224165	0,206542
0,001329	0,001732	0,222588	0,206502
0,001324	0,002157	0,22117	0,206275
0,001318	0,002578	0,219956	0,205935
0,001313	0,002996	0,218427	0,205156
0,001306	0,003617	0,216803	0,204568
0,001298	0,004231	0,215169	0,203887
0,001291	0,004837	0,213663	0,203086
0,001283	0,005437	0,212326	0,202291
0,001276	0,00603	0,211126	0,201471
0,001264	0,007004	0,208868	0,199984
0,001252	0,007959	0,206491	0,198176
0,00123	0,009818	0,203434	0,195933

Table ES19. CTE329 ; C29 "ABD" + (R)-G3

Host concentration / M	Guest concentration / M	685 nm	760 nm
0,00137	0	0,177683	0,151612
0,0013659	0,000329	0,178129	0,151735
0,00136048	0,000765	0,17839	0,152299
0,00135509	0,001197	0,178494	0,152793
0,00134843	0,001732	0,178504	0,153216
0,00134182	0,002262	0,178698	0,153916
0,00133528	0,002788	0,178491	0,153951
0,00132881	0,003307	0,178626	0,154132
0,00131604	0,004332	0,17857	0,154643
0,00130352	0,005338	0,176913	0,153791
0,00129123	0,006324	0,176815	0,153926
0,00127918	0,007292	0,175235	0,152898
0,00125573	0,009175	0,172644	0,151382

Table ES20. CTE336; C31 "ABE" + (R)-G3

Host concentration / M	Guest concentration / M	760 nm	685 nm
0,00136	0	0,148028	0,177552
0,00135458	0,000501992	0,148016	0,176879
0,00134921	0,001	0,14856	0,176764
0,00134387	0,001494071	0,148965	0,176816
0,00133858	0,001984252	0,149588	0,176908
0,00133333	0,002470588	0,149913	0,177035
0,00132554	0,003192982	0,150665	0,177087
0,00131783	0,003906977	0,150978	0,176973
0,00131021	0,004612717	0,151119	0,176622
0,00129771	0,005770992	0,150853	0,175533
0,00128544	0,006907372	0,15017	0,174149
0,0012616	0,009116883	0,148829	0,171578
0,00122744	0,012281588	0,147548	0,168944
0,00119508	0,015279438	0,144288	0,164471
0,00116438	0,018123288	0,141619	0,160617
0,00112583	0,021695364	0,136783	0,154827

Table ES21. CTE391; C31 "ABE" + (S)-G3

Host concentration / M	Guest concentration / M	685 nm	760 nm
0,00135	0	0,230546	0,205691
0,001345	0,000458	0,227499	0,205786
0,001339	0,000913	0,225436	0,205974
0,001334	0,001364	0,223872	0,206221
0,001329	0,001811	0,222695	0,206443
0,001324	0,002255	0,220668	0,205513
0,001311	0,00335	0,21806	0,205197
0,001298	0,004423	0,215364	0,204091
0,001286	0,005476	0,213282	0,202981
0,001274	0,006509	0,211101	0,201633
0,001262	0,007523	0,209231	0,200439
0,001239	0,009495	0,204475	0,196586

Table ES22. CTE330 ; C29 "ABD" + (S)-G3

Host concentration / M	Guest concentration / M	760 nm	685 nm
0,001376	0	0,215631	0,238579
0,00137188	0,000376869	0,216361	0,236933
0,00136779	0,000751491	0,21674	0,23549
0,00136373	0,001123885	0,21692	0,234249
0,00135968	0,001494071	0,216997	0,233217
0,00135567	0,001862069	0,217384	0,232501
0,00135167	0,002227898	0,216717	0,231003
0,0013477	0,002591577	0,216677	0,230211
0,00134375	0,002953125	0,216518	0,229441
0,00133722	0,00355102	0,215892	0,228004
0,00133075	0,004143133	0,215391	0,226683
0,00132435	0,004729548	0,214862	0,225492
0,00131801	0,005310345	0,2146	0,224688
0,00129323	0,007578947	0,211437	0,219748
0,00126937	0,009763838	0,207854	0,21525
0,00124638	0,011869565	0,204792	0,211369
0,00119237	0,016814558	0,196627	0,202088

Table ES23. CTE382 ; C29 "ABD" + (S)-G3

Host concentration / M	Guest concentration / M	760 nm	685 nm
0,00141	0	0,200052	0,217177
0,00140578	0,000458	0,20775	0,207015
0,00140159	0,000913	0,211674	0,201178
0,00139742	0,001365	0,214002	0,198426
0,00139328	0,001814	0,213951	0,195592
0,00138916	0,002261	0,214107	0,194028
0,00138507	0,002705	0,213785	0,192757
0,001381	0,003147	0,213894	0,192012
0,00137695	0,003586	0,213271	0,190759
0,0013716	0,004167	0,212806	0,189748
0,00136628	0,004744	0,212707	0,189167
0,00135969	0,005459	0,211361	0,187507
0,00135317	0,006167	0,210672	0,186627
0,0013467	0,006868	0,209137	0,184708
0,00133396	0,008251	0,207327	0,182811
0,00132146	0,009607	0,205473	0,180969
0,00130919	0,010939	0,203644	0,179126

Table ES24. CTE322 ; C29 "ABD" + (R)-G4

Host concentration / M	Guest concentration / M	760 nm	685 nm
0,00143	0	0,215056	0,239066
0,00142715	0,000293413	0,220835	0,23277
0,0014243	0,000585657	0,22519	0,228147
0,00142147	0,00087674	0,228005	0,224529
0,00141865	0,001166667	0,229589	0,221852
0,00141584	0,001455446	0,23037	0,220096
0,00141304	0,001743083	0,230919	0,218561
0,00141026	0,002029586	0,230955	0,217517
0,00140748	0,002314961	0,231182	0,216985
0,00140472	0,002599214	0,231115	0,21609
0,00140196	0,002882353	0,231386	0,215684
0,00139785	0,003304985	0,230797	0,214299
0,00139376	0,003725146	0,230564	0,213484
0,0013897	0,004142857	0,230234	0,212704
0,00138566	0,00455814	0,229673	0,211818
0,00137898	0,005244937	0,228564	0,210424
0,00137236	0,005925144	0,227672	0,209245
0,00136581	0,006598854	0,2268	0,208032
0,00135289	0,007927152	0,224598	0,205801
0,00132776	0,010509749	0,220547	0,201752
0,00130356	0,012998177	0,216621	0,197912

Table ES25. CTE360 ; C29 "ABD" + (R)-G4

Host concentration / M	Guest concentration / M	760 nm	685 nm
0,00141	0	0,158495	0,187268
0,001406	0,000458	0,16419	0,188022
0,001402	0,000913	0,167351	0,187897
0,001397	0,001365	0,168904	0,187375
0,001393	0,001814	0,169469	0,186276
0,001389	0,002261	0,170159	0,185852
0,001385	0,002705	0,171488	0,186255
0,001381	0,003147	0,170624	0,184782
0,001377	0,003586	0,170772	0,184268
0,001373	0,004022	0,170931	0,183977
0,001369	0,004456	0,170997	0,183796
0,001362	0,005174	0,170765	0,183052
0,001356	0,005885	0,170206	0,182148
0,001349	0,006589	0,169805	0,18144
0,001336	0,007976	0,16845	0,179652
0,001324	0,009338	0,167197	0,178086
0,001312	0,010674	0,165806	0,176534

Table ES26. CTE302 ; C31 "ABE" + (R)-G4

Host concentration / M	Guest concentration / M	770 nm
0,00137	0	0,151607
0,001366	0,000383	0,154896
0,001362	0,000763	0,157084
0,001358	0,001142	0,15831
0,001354	0,001518	0,159214
0,00135	0,001892	0,159422
0,001346	0,002263	0,159592
0,001342	0,002633	0,159125
0,001338	0,003	0,159624
0,001333	0,003486	0,159356
0,001328	0,003969	0,159217
0,001321	0,004567	0,158702
0,001309	0,005746	0,157465
0,001296	0,006903	0,156216
0,001284	0,008037	0,154776
0,00126	0,010245	0,151922
0,001238	0,012372	0,149214

Table ES27. CTE340 ; C31 "ABE" + (R)-G4

Host concentration / M	Guest concentration / M	685 nm	760 nm
0,00128	0	0,213831	0,193934
0,001276	0,00038	0,210972	0,195257
0,001272	0,000757	0,208777	0,196312
0,001269	0,001133	0,207309	0,197057
0,001265	0,001506	0,205841	0,197485
0,001261	0,001877	0,204726	0,197615
0,001257	0,002246	0,203693	0,197563
0,001254	0,002612	0,202719	0,197392
0,00125	0,002977	0,201835	0,197367
0,001245	0,003459	0,200997	0,197354
0,00124	0,003938	0,199817	0,196705
0,001234	0,004531	0,198521	0,196172
0,001228	0,005119	0,197261	0,195311
0,001223	0,005701	0,196096	0,194891
0,001211	0,006849	0,193987	0,193424
0,0012	0,007975	0,191908	0,19192
0,001188	0,00908	0,189884	0,190524
0,001167	0,01123	0,185787	0,186859

Table ES28. CTE332 ; C29 "ABD" + (S)-G4

Host concentration / M	Guest concentration / M	760 nm	685 nm
0,00143	0	0,216981	0,242263
0,00142572	0,000445663	0,219887	0,239297
0,00142147	0,000888668	0,221577	0,237091
0,00141724	0,001329039	0,22239	0,235318
0,00141304	0,001766798	0,222985	0,233744
0,00140748	0,002346457	0,223247	0,231996
0,00140196	0,002921569	0,223079	0,23023
0,00139512	0,003634146	0,222558	0,228253
0,00138835	0,004339806	0,221975	0,226534
0,00138164	0,005038647	0,221333	0,225019
0,001375	0,005730769	0,220656	0,223627
0,0013619	0,007095238	0,219056	0,220869
0,00134906	0,008433962	0,217281	0,218356
0,00133645	0,009747664	0,215886	0,216376
0,00132407	0,011037037	0,213695	0,21365
0,0013	0,013545455	0,209911	0,209283
0,00126549	0,017141593	0,204462	0,203293

Table ES29. CTE355 ; C29 "ABD" + (S)-G4

Host concentration / M	Guest concentration / M	760 nm	685 nm
0,00141	0	0,164118	0,194603
0,001406	0,0004606	0,167749	0,193509
0,001402	0,0009185	0,170264	0,192635
0,001397	0,0013736	0,171789	0,19177
0,001393	0,0018261	0,172429	0,191052
0,001389	0,0022759	0,172902	0,190151
0,001385	0,002723	0,173181	0,189545
0,001381	0,0031675	0,173047	0,188783
0,001377	0,0036094	0,172969	0,188047
0,001373	0,0040487	0,172817	0,187509
0,001366	0,0047752	0,172317	0,186416
0,00136	0,0054947	0,171831	0,185609
0,001353	0,0062073	0,171865	0,185258
0,00134	0,0076122	0,170477	0,183391
0,001328	0,0089906	0,169233	0,181927
0,001315	0,0103433	0,167877	0,180528

Table ES30. CTE301 ; C31 "ABE" + (S)-G4

Host concentration / M	Guest concentration / M	760 nm
0,00136	0	0,148244
0,00135593	0,000405284	0,153112
0,00135189	0,000808151	0,156108
0,00134787	0,001208622	0,158043
0,00134387	0,001606719	0,159372
0,0013399	0,002002463	0,160285
0,00133595	0,002395874	0,160669
0,00132942	0,003046432	0,161008
0,00132296	0,003690661	0,160733
0,00131655	0,004328654	0,16064
0,00131021	0,004960501	0,160255
0,00129771	0,006206107	0,159191
0,00127341	0,008627341	0,156725
0,00125	0,010959559	0,15391
0,00122744	0,013207581	0,151376

Table ES31. CTE392 ; C31 "ABE" + (S)-G4

Host concentration / M	Guest concentration / M	760 nm	685 nm
0,00143	0	0,218224	0,243942
0,00142289	0,000701493	0,220666	0,240279
0,00141584	0,00139604	0,221998	0,237803
0,00140887	0,002083744	0,222316	0,235333
0,00140196	0,002764706	0,222389	0,233477
0,00139512	0,003439024	0,222603	0,232039
0,00138835	0,004106796	0,222119	0,230389
0,00138164	0,004768116	0,221497	0,228899
0,001375	0,005423077	0,220812	0,227389
0,0013619	0,006714286	0,219371	0,22475
0,00134906	0,007981132	0,218989	0,223465
0,00132407	0,010444444	0,215014	0,218251
0,0013	0,012818182	0,212833	0,215664
0,00126549	0,016221239	0,207761	0,209857
0,00123276	0,019448276	0,202596	0,204092
0,00120168	0,022512605	0,197319	0,198581

Table ES32. CTE353 ; C29 "ABD" + (R)-G5

Host concentration / M	Guest concentration / M	760 nm	675 nm
0,001376	0	0,214702	0,238597
0,00137188	0,000415753	0,21634	0,236625
0,00136779	0,000829026	0,217226	0,234952
0,00136373	0,001239841	0,217804	0,2336
0,00135968	0,001648221	0,218066	0,232247
0,00135567	0,002054187	0,21809	0,231116
0,00135167	0,00245776	0,217934	0,230011
0,0013477	0,002858962	0,218231	0,229161
0,00134375	0,003257813	0,217999	0,228225
0,00133722	0,003917396	0,217505	0,22673
0,00133075	0,0045706	0,217046	0,225397
0,00132435	0,005217517	0,216314	0,223969
0,00131801	0,005858238	0,215751	0,222753
0,0013055	0,007121442	0,214258	0,220177
0,00129323	0,008360902	0,212477	0,217656
0,00126937	0,010771218	0,209283	0,213336
0,00124638	0,013094203	0,205637	0,20914
0,00119237	0,018549393	0,197135	0,19964

Table ES33. CTE372 ; C29 "ABD" + (R)-G5

Host concentration / M	Guest concentration / M	685 nm	760 nm
0,00136	0	0,177963	0,14902
0,00135458	0,000553785	0,178282	0,149847
0,00134921	0,001103175	0,177988	0,150336
0,00134387	0,001648221	0,177514	0,150524
0,00133858	0,002188976	0,177186	0,150605
0,00133333	0,00272549	0,176594	0,150571
0,00132813	0,003257813	0,176335	0,150681
0,00132296	0,003785992	0,17541	0,150168
0,00131528	0,0045706	0,174691	0,149983
0,00130769	0,005346154	0,173837	0,149606
0,00129524	0,006619048	0,172492	0,14906
0,00128302	0,007867925	0,171157	0,148287
0,00127103	0,009093458	0,169754	0,147462
0,00125926	0,010296296	0,168283	0,146534
0,00124771	0,011477064	0,166949	0,145453
0,00123636	0,012636364	0,165479	0,144595
0,00121429	0,014892857	0,163084	0,143079
0,00119298	0,017070175	0,160228	0,140787
0,00117241	0,019172414	0,157633	0,138763

Table ES34. CTE394 ; C31 "ABE" + (R)-G5

Host concentration / M	Guest concentration / M	685 nm	760 nm
0,00135	0	0,166721	0,14102
0,00134462	0,000557769	0,167922	0,142036
0,00133929	0,001111111	0,168328	0,142445
0,00133136	0,001932939	0,168795	0,143011
0,00132353	0,002745098	0,169338	0,143916
0,00131579	0,003547758	0,16976	0,144335
0,00130814	0,004341085	0,170963	0,145586
0,00130058	0,005125241	0,170744	0,145448
0,00128817	0,006412214	0,170499	0,14558
0,00126404	0,008913858	0,168975	0,144755
0,00124081	0,011323529	0,167682	0,144086

Table ES35. CTE400 ; C31 "ABE" + (S)-G5

Host concentration / M	Guest concentration / M	760 nm
0,00143	0	0,233704
0,00142289	0,000726368	0,237219
0,00141584	0,001445545	0,239054
0,00140887	0,002157635	0,239946
0,00140196	0,002862745	0,240449
0,00139512	0,003560976	0,240589
0,00138835	0,004252427	0,240152
0,00138164	0,004937198	0,239864
0,001375	0,005615385	0,23925
0,0013619	0,006952381	0,239933
0,00134906	0,008264151	0,238481
0,00133645	0,009551402	0,236647
0,00132407	0,010814815	0,234923
0,0013	0,013272727	0,231084
0,00126549	0,01679646	0,225599
0,00123276	0,020137931	0,220487

Table ES36. CTE351 ; C29 "ABD" + (S)-G5

Host concentration / M	Guest concentration / M	760 nm	675 nm
0,001376	0	0,214872	0,238503
0,00137188	0,000418744	0,216419	0,237093
0,00136779	0,00083499	0,21729	0,235574
0,00136373	0,001248761	0,217752	0,234139
0,00135968	0,001660079	0,217766	0,232706
0,00135567	0,002068966	0,217753	0,231493
0,00135167	0,002475442	0,217637	0,230373
0,0013477	0,00287953	0,217436	0,229372
0,00134375	0,00328125	0,217286	0,228414
0,00133722	0,003945578	0,21685	0,227042
0,00133075	0,004603482	0,216272	0,225629
0,00132435	0,005255053	0,215478	0,22412
0,00131801	0,005900383	0,214825	0,222972
0,0013055	0,007172676	0,213639	0,22063
0,00129323	0,008421053	0,212317	0,218571
0,00126937	0,010848708	0,20871	0,213757
0,00124638	0,013188406	0,20525	0,209556
0,00119237	0,018682842	0,196819	0,200076

Table ES37. CTE368 ; C29 "ABD" + (S)-G5

Catalysis essay

- General procedure

In a reaction tube flushed with argon, CD-Cu catalyst was dissolved in THF (0.2 mL). Aldehyde was added (0.035 mmol). Nitromethane (0.35 mmol, 10 eq) and NEt₃ (0.017 mmol, 0.5 eq) were added and the reaction mixture was cooled down using a cryostat system. After the adequate time, an aliquot was collected and injected in GC. The rest of the solution was concentrated to dryness. CDCl₃ was added and the NMR spectrum was recorded on Bruker 400 MHz using 1,3,5-trimethoxybenzene as internal reference.

Racemic nitro-alcohols **C40** and **C41** were synthesized and characterized as references, in accordance with described protocols^[161].

- GC parameters

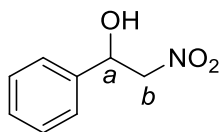
GC chromatograms were recorded on a GC 7890A spectrometer (column Agilent Cyclosil-B; length = 30 m; \varnothing = 0.250 mm; film = 0.25 μ m; split mode, ratio 20:1). A temperature gradient from 120 °C (held for 5 minutes) to 180 °C with a heating rate of 20 °C/min (held for 10 minutes) was used to separate the enantiomers.

- Screening of conditions

Entry	Catalyst	Cat. %	Substrate	Temp.	Solvent	Time	Conv./Yield*	e.r.
1	(ABE-Tren-CDOBn)CuOAc (C24)	6%	Benzaldehyde	r.t.	THF	17 h	73%	Rac.
2	(ABD-Tren-CDOBn)CuOAc (C23)	6%	Benzaldehyde	r.t.	THF	48 h	90%	Rac.
3	None	/	Benzaldehyde	r.t.	THF	17 h	9%	n.d.
4	Cu(OAc) ₂	6%	Benzaldehyde	r.t.	THF	16 h	3%	n.d.
5	Cu(OTf) ₂	6%	Benzaldehyde	r.t.	THF	15 h	4%	n.d.
6	Cu(OAc) ₂ + tren	5%	Benzaldehyde	r.t.	THF	18 h	88%	Rac.
7	(ABD-Tren-CDOBn)CuOAc (C23)	6%	Benzaldehyde	r.t.	iPrOH	19 h	96%	Rac.
8	(ABD-Tren-CDOBn)CuOAc (C23)	6%	Benzaldehyde	0 °C	THF	19 h	9%	40:60
9	(ABD-Tren-CDOBn)CuOAc (C23)	6%	Benzaldehyde	0 °C	iPrOH	19 h	63%	Rac.
10	(ABD-Tren-CDOBn)CuOAc (C23)	6%	Benzaldehyde	0 °C	DCM	21 h 30	33%	Rac.
11	(ABD-Tren-CDOBn)CuCl (C25)	6%	Benzaldehyde	0 °C	THF	22 h 30	2%	46:54
12	(ABE-Tren-CDOBn)CuOAc (C24)	6%	Benzaldehyde	-1 °C	THF	22 h	16%	53:47
13	(ABE-Tren-CDOBn)CuCl (C27)	6%	Benzaldehyde	0 °C	THF	22 h 30	4%	65:35
14	(ABD-Tren-CDOBn)CuOAc (C23)	6%	<i>o</i> -tolualdehyde	0 °C	THF	22 h 30	20%	36:64
15	(ABE-Tren-CDOBn)CuCl (C27)	6%	<i>o</i> -tolualdehyde	-1 °C	THF	22 h	n.d.	n.d.
16	(ABE-Tren-CDOBn)CuOAc (C24)	6%	<i>o</i> -tolualdehyde	-1 °C	THF	72 h	28%*	52:48
17	(ABE-Tren-CDOBn)CuOAc (C24)	6%	Benzaldehyde	-1 °C	THF	72 h	11%*	53:47
18	(ABE-Tren-CDOBn)CuCl (C27)	10%	Benzaldehyde	5 °C	THF	24 h	5%*	52:48
19	(ABE-Tren-CDOBn)CuCl (C27)	20%	Benzaldehyde	5 °C	THF	24 h	34%*	52:48
20	(ABE-Tren-CDOBn)CuCl (C27)	10%	<i>p</i> -CF ₃ Benzaldehyde	5 °C	THF	24 h	63%*	Rac.

- Analyses

Compound C40 - Reference



Chemical Formula: C₈H₉NO₃

Exact Mass: 167,0582

Molecular Weight: 167,1620

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ ppm = 7.37 (m, 5H, H^A), 5.40 (d, 1H, *J* = 8.28 Hz, H_a), 4.60-4.44 (m, 2H, H_b), 3.32 (bs, 1H, OH).

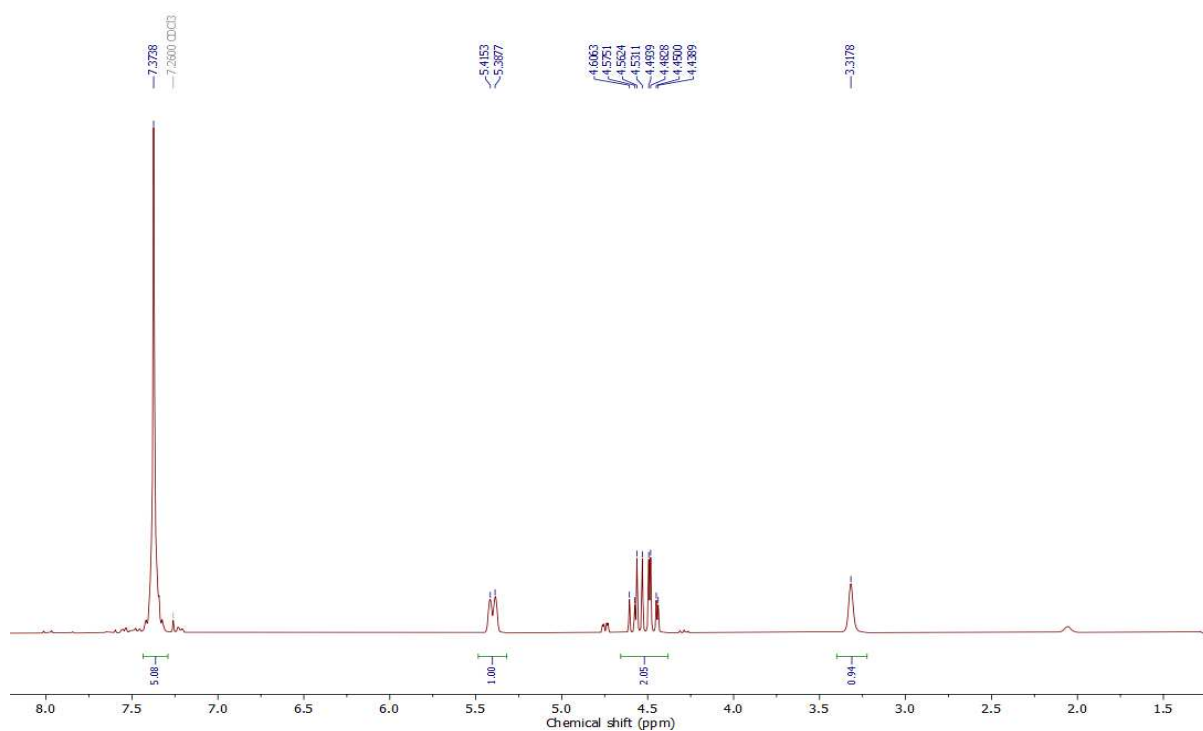


Figure X. ¹H NMR of CTE371 C40; CDCl₃, 300 MHz

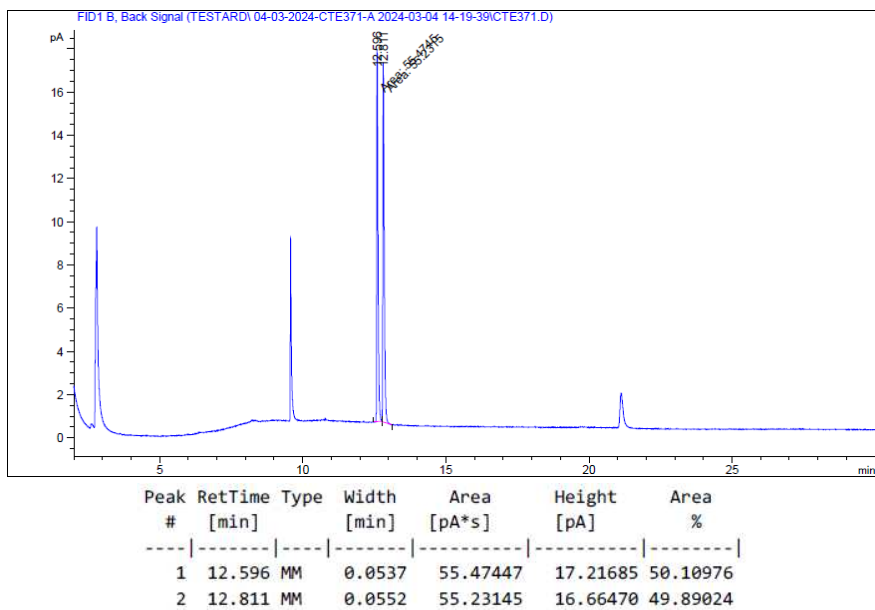


Figure X. GC chromatogram of reference CTE371 C40 and retention time table.

Entry 8 – CTE377

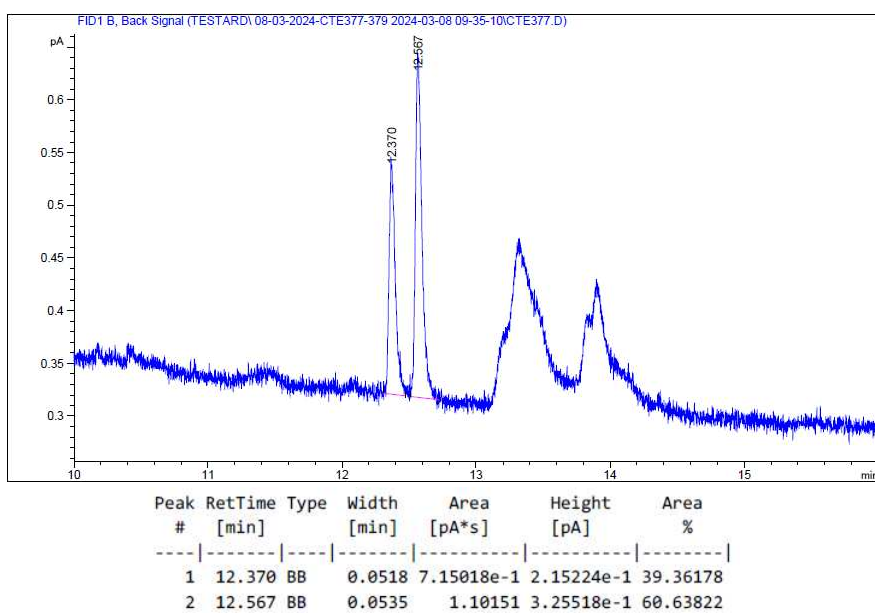


Figure X: GC chromatogram for entry 8 (CTE377 C40) and retention time table.

Entry 11 – CTE390

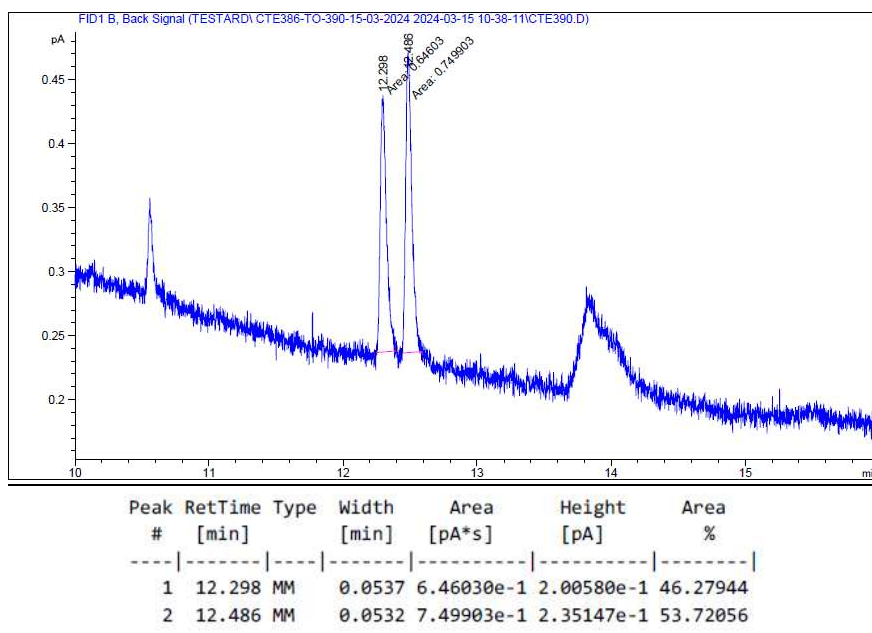


Figure X: GC chromatogram for entry 11 (CTE390 C40) and retention time table.

Entry 13 – CTE388

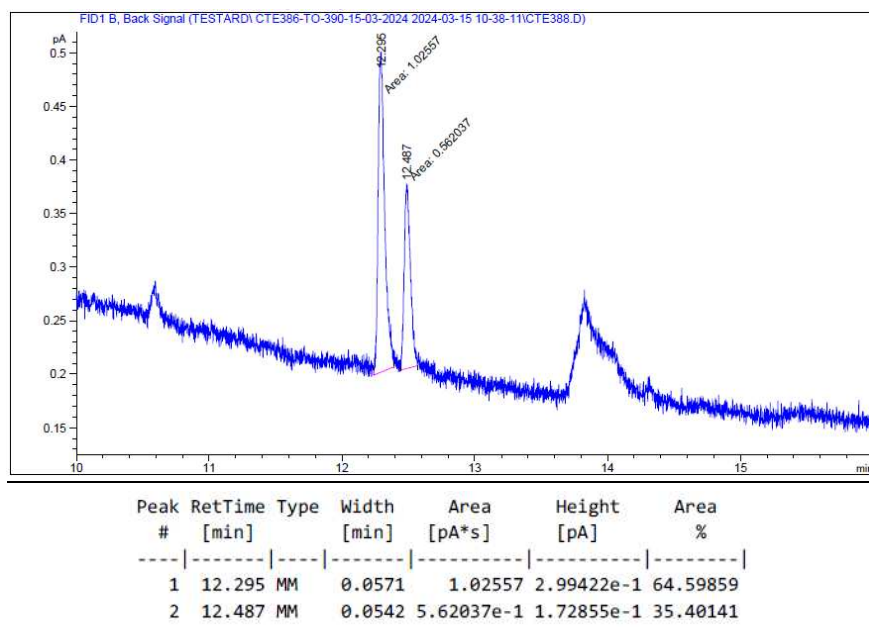
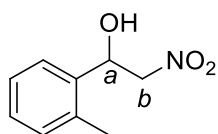


Figure X: GC chromatogram for entry 13 (CTE388 C40) and retention time table.

Compound C41 - Reference



Chemical Formula: $C_9H_{11}NO_3$

Exact Mass: 181,0739

Molecular Weight: 181,1885

1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ ppm = 7.37 (m, 5H, H^A), 5.40 (d, 1H, $J = 8.28$ Hz, H_a), 4.60-4.44 (m, 2H, H_b), 3.32 (bs, 1H, OH).

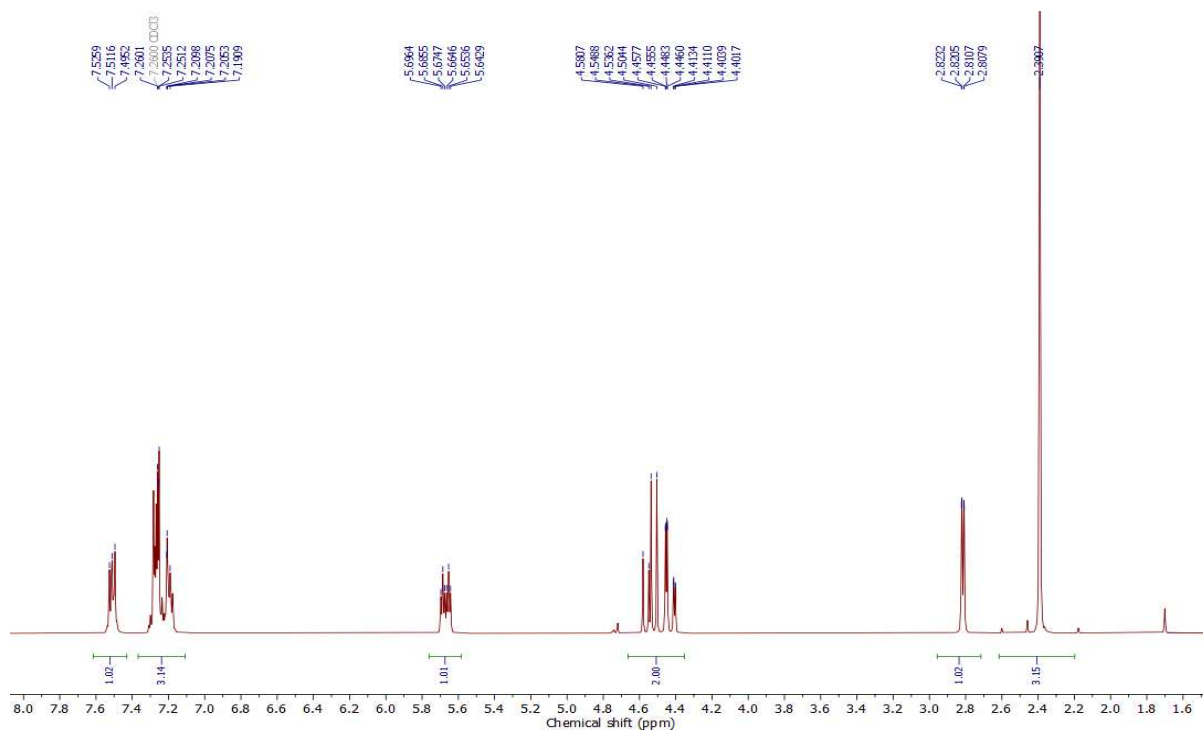


Figure X: 1H NMR of CTE385 **C41**; $CDCl_3$, 400 MHz.

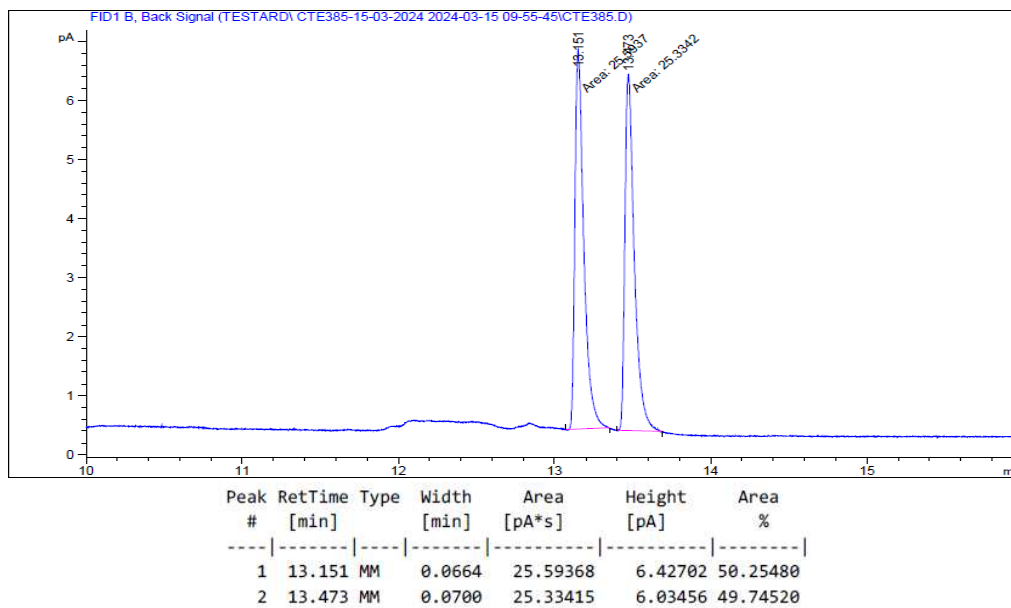


Figure X: GC chromatogram of reference CTE385 **C41** and retention time table.

Entry 14 – CTE389

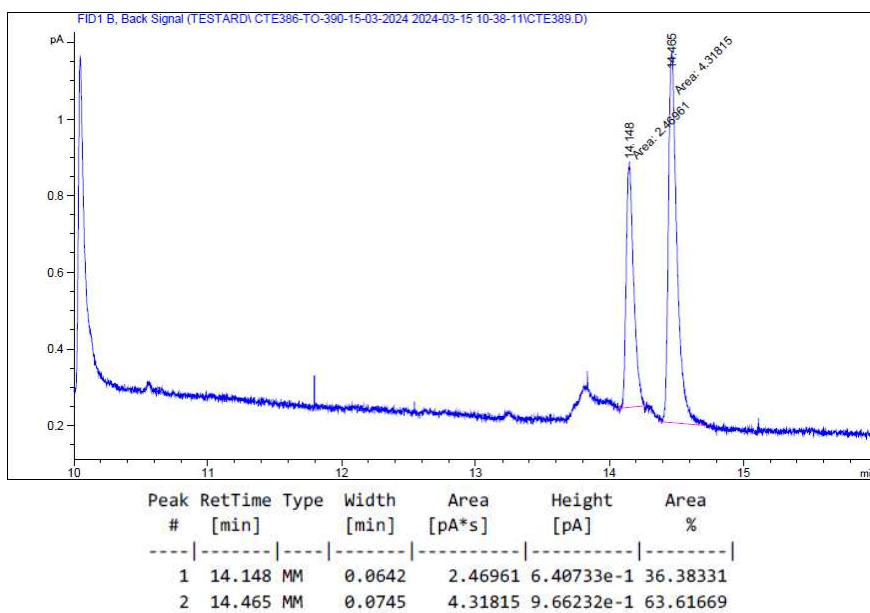


Figure X: GC chromatogram for entry 14 CTE389 **C41** and retention time table.

Entry 16 – CTE399

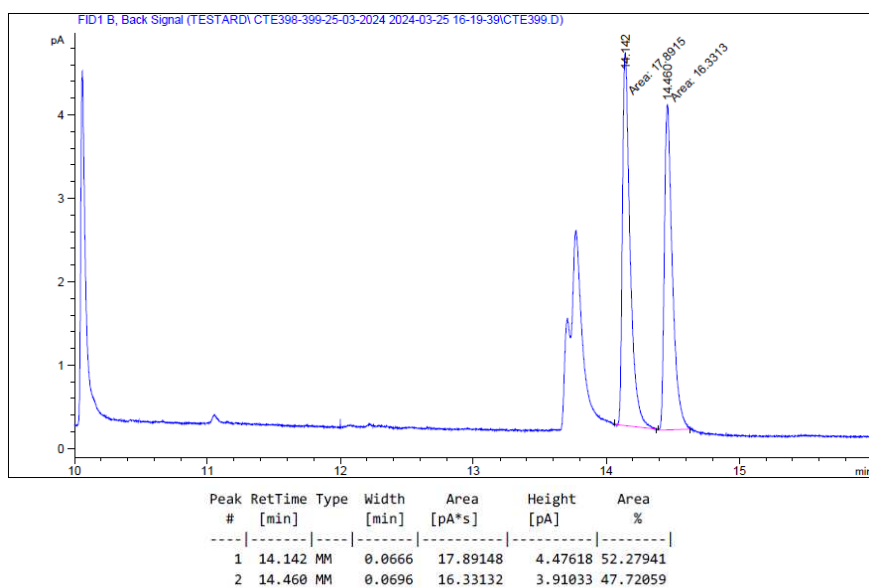
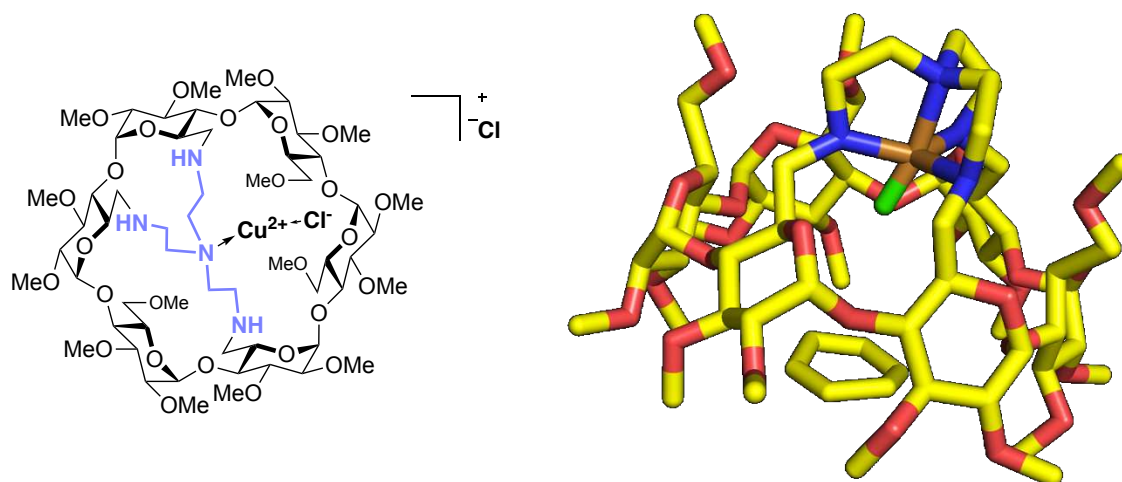


Figure X: GC chromatogram for entry 16 CTE399 **C41** and retention time table.

Annex 1: Crystallographic data

Compound C29 (cte115_0m)



Experimental

A single crystal of the compound was selected, mounted onto a cryoloop, and transferred in the cold nitrogen gas stream of an Oxford Cryostream. Intensity data were collected with a BRUKER Kappa-APEXII diffractometer with micro-focused Cu-K α radiation ($\lambda = 1.54178 \text{ \AA}$) at 200K. APEX 4 suite and SAINT program (BRUKER) were used to carry out data collection, unit-cell parameters refinement, integration and data reduction. SADABS (BRUKER) was used for scaling and multi-scan absorption corrections. In the Olex2 suite^[162], the structure was solved with SHELXT-14^[163] program and refined by full-matrix least-squares methods using SHELXL-14^[163]. A large number of solvent molecules are present in the structure.

Table 1 Crystal data and structure refinement for cte115_0m.

Identification code	cte115_0m
Empirical formula	C _{61.25} H _{56.5} Cl _{1.5} CuN ₅ O _{31.96}
Formula weight	1490.66
Temperature/K	199.98
Crystal system	Trigonal
Space group	P3
a/Å	27.7056(9)
b/Å	27.7056(9)
c/Å	17.5880(8)

$\alpha/^\circ$	90
$\beta/^\circ$	90
$\gamma/^\circ$	120
Volume/ \AA^3	11691.8(9)
Z	6
$\rho_{\text{calc}}/\text{g}/\text{cm}^3$	1.270
μ/mm^{-1}	1.588
F(000)	4615.0
Crystal size/ mm^3	? \times ? \times ?
Radiation	CuK α ($\lambda = 1.54178$)
2 θ range for data collection/ $^\circ$	5.024 to 101.49
Index ranges	$-27 \leq h \leq 27, -27 \leq k \leq 27, -17 \leq l \leq 17$
Reflections collected	75163
Independent reflections	16331 [$R_{\text{int}} = 0.1469, R_{\text{sigma}} = 0.1321$]
Data/restraints/parameters	16331/22/1788
Goodness-of-fit on F^2	1.003
Final R indexes [$ I \geq 2\sigma(I)$]	$R_1 = 0.0989, wR_2 = 0.2462$
Final R indexes [all data]	$R_1 = 0.1585, wR_2 = 0.2921$
Largest diff. peak/hole / $e \text{\AA}^{-3}$	0.50/-0.42
Flack parameter	0.09(2)

Table 2 Fractional Atomic Coordinates ($\times 10^4$) and Equivalent Isotropic Displacement Parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for cte115_0m. U_{eq} is defined as 1/3 of the trace of the orthogonalised U_{ij} tensor.

Atom	x	y	z	$U(\text{eq})$
Cu	2924(3)	4231(3)	8018(4)	98(2)
Cu1	3745(3)	4638(2)	8870(3)	87.0(17)
Cl	3088(10)	3545(7)	8253(10)	161(6)
Cl1	3601(11)	3799(9)	8674(8)	157(7)
N4	2890(16)	4943(15)	8070(20)	101(11)
C1	2939(18)	4855(18)	9530(30)	94(12)
C2	2960(30)	5140(30)	8860(40)	150(20)
C3	3210(20)	5390(30)	7550(30)	127(17)
C4	3760(18)	5235(17)	7390(20)	80(11)
C5	2300(20)	4780(20)	7880(30)	105(14)

Atom	x	y	z	U(eq)
C6	1985(12)	4354(13)	7243(17)	133(9)
C7	1080(30)	2800(20)	8630(30)	91(14)
C8	490(20)	2950(20)	8400(30)	100(13)
C9	1290(13)	3256(17)	8690(15)	175(17)
C13	5544(17)	5117(16)	8190(20)	155(11)
C14	3340(30)	5060(30)	7620(40)	132(19)
C15	3410(30)	5380(30)	9240(40)	150(20)
C16	748(13)	2670(11)	8817(16)	110(8)
C29	3980(30)	4560(20)	7220(30)	98(17)
C30	787(18)	3431(18)	8330(20)	82(11)
C035	4665(12)	5698(12)	9632(16)	45(7)
N4'	3826(12)	5407(12)	8802(17)	71(8)
O1A	3956(5)	3685(6)	10861(7)	92(4)
O2A	3537(9)	3206(13)	12331(11)	182(11)
O3A	2383(7)	2603(10)	11835(9)	128(6)
O5A	3396(8)	4088(9)	10886(14)	149(8)
N1A	3134(14)	4406(14)	9140(20)	89(9)
C1A	3672(14)	3865(14)	11360(20)	150(12)
C2A	3283(14)	3411(19)	11900(20)	177(15)
C3A	2827(10)	2995(11)	11345(15)	109(8)
C4A	2581(9)	3197(11)	10794(14)	98(7)
C5A	3021(10)	3689(12)	10376(16)	111(8)
C6A	2742(12)	3978(12)	9910(20)	134(10)
C7A	3925(13)	3640(30)	12840(20)	300(40)
C8A	2439(15)	2165(19)	12142(19)	191(19)
N1A'	3226(12)	4537(12)	9823(19)	69(7)
O1B	5038(5)	3890(5)	8987(6)	83(4)
O2B	5368(6)	3375(6)	10068(8)	92(4)
O3B	4705(6)	3330(7)	11294(8)	98(4)
O5B	5252(5)	4600(6)	9832(7)	84(4)
N1B	4560(7)	5145(7)	9489(9)	86(5)
C1B	5371(7)	4186(9)	9622(11)	80(6)
C2B	5285(8)	3809(9)	10276(11)	80(6)
C3B	4722(8)	3580(9)	10584(11)	80(6)
C4B	4519(8)	3991(9)	10728(11)	82(6)
C5B	4670(8)	4401(12)	10048(12)	98(7)
C6B	4614(9)	4901(12)	10202(12)	102(7)
C7B	5934(10)	3518(10)	10014(17)	120(9)
C8B	4281(11)	2769(13)	11349(14)	120(9)
O1C	4358(6)	3788(6)	6713(8)	93(4)

Atom	x	y	z	U(eq)
O2C	4891(9)	3136(7)	6500(10)	136(6)
O3C	5223(10)	3181(8)	7998(9)	135(7)
O5C	5219(6)	4534(5)	7072(7)	83(4)
C1C	4937(12)	4050(11)	6629(13)	99(7)
C2C	5138(10)	3657(8)	6942(11)	90(6)
C3C	4977(11)	3511(9)	7776(11)	101(7)
C4C	5272(9)	4059(8)	8210(10)	75(5)
C05C	4420(20)	5840(30)	8960(30)	130(20)
C5C	5131(10)	4466(9)	7921(13)	106(8)
C7C	5246(14)	3120(13)	5893(15)	144(11)
C8C	4850(20)	2682(15)	8367(15)	186(17)
O1D	2714(6)	3053(6)	6031(7)	94(4)
O2D	3157(9)	3020(14)	4595(12)	171(10)
O3D	4302(7)	3540(9)	5091(10)	135(7)
O5D	3263(8)	4029(9)	6012(16)	142(8)
N1D	3447(16)	4640(13)	7050(20)	86(10)
C1D	2985(12)	3568(14)	5552(15)	128(10)
C2D	3380(14)	3500(20)	5040(20)	166(15)
C3D	3848(11)	3480(12)	5518(14)	118(9)
C4D	4095(10)	3931(11)	6130(15)	110(8)
C5D	3632(13)	4022(11)	6545(18)	116(9)
C6D	3890(30)	4520(30)	6800(30)	101(17)
C7D	2746(14)	3060(30)	4051(18)	320(40)
C8D	4225(15)	3055(19)	4740(19)	182(16)
N1D'	3499(18)	4578(16)	7720(20)	101(12)
O1E	1636(5)	2199(6)	7909(7)	83(4)
O2E	1306(6)	1341(7)	6837(8)	99(4)
O3E	1971(6)	1956(6)	5589(8)	98(4)
O5E	1423(5)	2699(6)	7055(7)	85(4)
N1E	2104(7)	3911(7)	7422(10)	96(5)
C1E	1299(8)	2164(9)	7294(11)	79(6)
C2E	1377(7)	1871(9)	6621(12)	80(6)
C3E	1968(8)	2204(10)	6293(11)	81(6)
C4E	2133(8)	2803(9)	6151(10)	80(6)
C5E	2015(8)	3076(10)	6854(11)	94(7)
C6E	2062(11)	3613(10)	6666(13)	113(8)
C7E	739(11)	923(11)	6868(18)	126(9)
C8E	2381(11)	1787(12)	5525(15)	123(9)
O1F	2312(6)	2747(7)	10201(9)	98(5)
O2F	1795(8)	1593(8)	10369(9)	125(6)

Atom	x	y	z	U(eq)
O3F	1450(9)	1301(9)	8896(9)	133(6)
O5F	1458(5)	2653(6)	9827(8)	87(4)
C1F	1761(11)	2442(9)	10234(12)	91(7)
C2F	1529(11)	1854(11)	9958(11)	100(7)
C3F	1696(13)	1871(10)	9116(12)	108(8)
C4F	1395(10)	2106(9)	8652(11)	88(6)
C5F	1558(10)	2695(8)	8996(13)	95(7)
C7F	1442(13)	1224(11)	11005(17)	138(10)
C8F	1901(18)	1208(16)	8528(15)	169(14)
Cu01	5873(2)	6937(2)	3140(3)	81.2(15)
Cu2	5595(2)	6388(3)	3756(4)	90.4(17)
Cl2	6383(11)	6580(20)	3480(30)	162(13)
Cl4	6587(10)	6734(15)	3410(20)	114(8)
N31	5395(14)	6104(15)	2751(17)	69(9)
N32	6044(15)	7572(18)	4030(20)	92(11)
N33	6086(9)	7678(9)	2250(10)	114(6)
N34	5113(12)	6919(13)	3090(20)	85(9)
N41	5968(14)	7255(17)	4117(18)	80(10)
N42	5178(16)	5800(17)	2852(19)	82(10)
N43	5079(8)	5660(9)	4651(10)	104(6)
N44	4874(16)	6422(19)	3850(20)	108(13)
C31	4822(11)	6029(11)	2494(14)	116(8)
C32	4566(12)	6205(13)	3125(17)	128(9)
C33	5035(10)	7122(12)	3809(15)	112(8)
C34	5472(10)	7290(10)	4389(15)	109(7)
C35	5065(15)	7190(20)	2340(20)	109(17)
C36	5672(12)	7834(16)	2178(19)	158(13)
C41	4583(19)	6170(20)	4530(20)	90(13)
C42	4527(15)	5510(14)	4694(19)	148(11)
O1A2	5946(5)	4899(5)	3708(7)	75(3)
O2A2	5965(7)	4057(6)	2853(8)	102(4)
O3A2	6393(6)	4660(5)	1508(7)	86(4)
O5A2	5321(6)	4917(8)	2817(8)	101(4)
C1A2	5518(9)	4602(9)	3151(12)	87(6)
C2A2	5739(10)	4373(11)	2554(15)	105(7)
C3A2	6217(9)	4858(9)	2139(11)	81(6)
C4A2	6014(9)	5248(9)	1834(11)	82(6)
C5A2	5785(12)	5418(12)	2477(11)	101(8)
C6A2	5527(12)	5778(13)	2159(12)	128(10)
C7A2	5544(12)	3479(11)	3046(19)	144(10)

Atom	x	y	z	U(eq)
C8A2	6899(11)	4655(12)	1656(15)	121(9)
O1B2	6618(6)	5879(6)	5755(8)	102(5)
O2B2	6825(6)	5002(6)	6012(8)	100(4)
O3B2	6313(7)	4352(7)	4701(8)	106(5)
O5B2	5669(5)	5255(5)	5603(7)	77(3)
C1B2	6166(9)	5337(11)	5967(13)	102(8)
C2B2	6290(8)	4897(8)	5727(10)	73(5)
C3B2	6315(8)	4838(10)	4901(10)	80(6)
C4B2	5804(8)	4826(8)	4488(10)	69(5)
C5B2	5680(8)	5258(8)	4778(10)	80(6)
C6B2	5121(12)	5154(10)	4563(12)	105(7)
C7B2	6848(10)	4958(12)	6806(12)	112(8)
C8B2	6812(13)	4424(15)	4339(15)	148(12)
O1C2	7433(5)	7620(6)	5401(7)	85(4)
O2C2	8199(6)	7580(6)	6423(9)	96(4)
O3C2	7632(8)	6411(7)	6669(10)	120(5)
O5C2	6746(6)	7220(7)	6338(8)	101(4)
C1C2	7346(9)	7566(9)	6162(13)	90(6)
C2C2	7617(11)	7259(10)	6522(11)	100(7)
C3C2	7410(8)	6672(9)	6173(14)	93(6)
C4C2	6768(10)	6333(10)	6253(13)	100(7)
C5C2	6500(8)	6656(10)	6011(13)	96(8)
C7C2	8472(11)	8000(12)	6954(13)	119(8)
C8C2	8002(14)	6270(14)	6140(30)	174(15)
O05D	5551(15)	7154(15)	210(30)	290(20)
O1D2	7712(6)	8428(5)	3197(7)	83(4)
O2D2	8587(7)	9289(7)	4042(8)	100(4)
O3D2	8385(6)	8670(6)	5390(8)	96(4)
O5D2	7072(7)	8436(8)	4062(8)	100(4)
C1D2	7599(10)	8747(9)	3736(11)	81(6)
C2D2	8027(12)	8943(11)	4328(13)	98(7)
C3D2	8021(7)	8487(8)	4773(11)	74(5)
C4D2	7422(9)	8088(10)	5046(11)	86(6)
C5D2	7030(8)	7939(12)	4427(11)	93(7)
C6D2	6424(8)	7602(12)	4740(11)	120(9)
C7D2	8743(13)	9868(12)	3850(20)	146(10)
C8D2	8923(9)	8698(13)	5242(13)	119(9)
O1E2	7426(7)	7458(5)	1137(7)	97(4)
O2E2	8489(6)	8337(6)	891(8)	95(4)
O3E2	8620(7)	8985(7)	2171(8)	107(5)

Atom	x	y	z	U(eq)
O5E2	7086(5)	8073(5)	1293(6)	74(3)
C1E2	7499(11)	7996(9)	923(11)	89(6)
C2E2	8058(9)	8425(8)	1174(10)	78(5)
C3E2	8130(9)	8481(10)	2018(11)	84(6)
C4E2	7648(8)	8507(8)	2382(9)	69(5)
C5E2	7083(9)	8058(8)	2094(11)	80(6)
C6E2	6614(9)	8168(10)	2334(11)	99(7)
C7E2	8557(12)	8398(12)	80(11)	121(9)
C8E2	9044(15)	8889(14)	2570(20)	156(11)
O1F2	6490(6)	5724(6)	1487(6)	80(4)
O2F2	7293(6)	5761(6)	451(8)	89(4)
O3F2	7897(9)	6920(6)	250(11)	125(6)
O5F2	6219(6)	6134(6)	540(7)	85(4)
C1F2	6453(11)	5799(10)	689(12)	94(7)
C2F2	7037(12)	6078(10)	364(12)	99(7)
C3F2	7392(10)	6647(9)	701(14)	93(7)
C4F2	7091(14)	6979(10)	609(12)	103(8)
C5F2	6511(13)	6669(11)	853(14)	101(7)
C6F2	6171(16)	6995(13)	237(19)	161(14)
C7F2	7111(13)	5305(10)	-67(15)	122(9)
C8F2	8396(15)	7053(15)	740(30)	189(18)
C03T	5845(12)	6876(8)	747(10)	112(9)
C21	7750(20)	6340(20)	4140(30)	213(17)
C28	8118(19)	7000(20)	2740(30)	198(15)
C057	7873(18)	6380(20)	2750(30)	196(15)
C05A	8134(19)	6944(19)	4160(30)	194(15)
C04D	7656(19)	6004(19)	3420(30)	192(15)
C05I	8330(18)	7366(19)	3490(30)	197(15)
C26	5130(30)	6130(20)	6950(40)	127(18)
C05B	5030(20)	6220(20)	6520(30)	105(15)
C6C2	5830(14)	6305(14)	6680(20)	67(9)
O02S	5642(10)	6458(10)	6158(15)	179(8)
O16W	3333.33	6666.67	-380(60)	370(40)
O17W	3333.33	6666.67	-1360(30)	193(16)
O18W	3333.33	6666.67	-2090(50)	80(20)
O19W	3333.33	6666.67	-2890(110)	560(100)
Cl8	2844(13)	4203(13)	4022(18)	247(11)
Cl9	3390(30)	4990(30)	2900(40)	420(30)
C24	3229(17)	4883(18)	3920(20)	186(14)
C04N	3853(14)	4711(14)	2818(19)	148(10)

Atom	x	y	z	U(eq)
O13W	4250(30)	7400(30)	5490(40)	250(30)
O14W	4724(16)	7805(16)	5574(19)	109(9)
O15W	5083(19)	8195(19)	5440(20)	271(16)
O6	3480(40)	5920(40)	1340(50)	300(40)
O039	3574(11)	5369(12)	1332(17)	200(9)
O12W	380(15)	466(14)	9110(20)	242(13)
O9W	6666.67	3333.33	6550(20)	166(13)
C22	5409(10)	5408(11)	8233(14)	30(6)
C6C	5929(13)	5249(12)	8065(16)	42(7)
O5W	9770(30)	6700(40)	-1490(50)	460(40)
O6W	9127(18)	6616(17)	-780(20)	272(16)
O058	4205(17)	6751(17)	650(20)	275(16)
C23	5929(19)	5933(19)	8530(30)	101(13)
O3W	3333.33	6666.67	3180(60)	220(40)
O1W	4300(30)	6630(30)	8700(50)	280(30)
O21W	3344(16)	2498(16)	7610(20)	262(15)
O2W	4100(30)	6550(30)	6350(40)	210(20)
O4W	8570(60)	6700(60)	-1250(80)	410(70)
O7W	6305(15)	3457(16)	7850(20)	249(14)
O10W	0	0	10390(20)	168(13)
O20W	7285(16)	6174(16)	8210(20)	265(15)
C10	3840(30)	5520(30)	7960(40)	140(19)

Table 3 Anisotropic Displacement Parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for cte115_0m. The Anisotropic displacement factor exponent takes the form: $-2\pi^2[h2a^*2U_{11}+2hka^*b^*U_{12}+...]$.

Atom	U ₁₁	U ₂₂	U ₃₃	U ₂₃	U ₁₃	U ₁₂
Cu	138(6)	81(4)	82(4)	-2(3)	-6(4)	59(4)
Cu1	125(5)	81(4)	75(4)	-4(3)	-9(3)	66(4)
Cl	250(20)	118(11)	121(12)	15(9)	21(14)	94(13)
Cl1	260(20)	189(16)	92(10)	-13(10)	-5(12)	169(17)
C9	130(20)	200(40)	80(17)	-70(20)	40(16)	0(20)
C29	110(30)	80(30)	60(30)	-10(30)	-40(30)	10(30)
O1A	68(10)	127(11)	69(8)	-9(8)	0(7)	41(9)
O2A	86(14)	300(30)	73(12)	4(15)	9(11)	35(16)
O3A	85(11)	194(19)	72(11)	-13(11)	16(9)	46(12)
O5A	76(12)	168(18)	180(20)	-74(16)	8(12)	48(13)
N1A	80(20)	80(20)	100(30)	-5(19)	-30(20)	34(18)
C1A	110(20)	170(20)	160(30)	-70(20)	30(20)	58(18)
C2A	100(20)	250(40)	130(30)	-60(20)	42(16)	50(20)

Atom	U ₁₁	U ₂₂	U ₃₃	U ₂₃	U ₁₃	U ₁₂
C3A	75(14)	140(20)	105(18)	-8(14)	34(13)	51(14)
C4A	67(15)	130(20)	87(15)	-28(16)	-28(13)	43(16)
C5A	71(15)	120(20)	130(20)	-15(18)	1(16)	37(16)
C6A	103(19)	110(20)	190(30)	-11(19)	-6(19)	51(18)
C7A	70(20)	540(90)	110(30)	0(40)	-2(19)	10(30)
C8A	140(30)	220(40)	100(20)	40(30)	0(20)	0(30)
N1A'	64(18)	69(19)	65(19)	0(16)	-6(15)	26(16)
O1B	78(8)	92(9)	53(8)	-1(7)	9(7)	24(7)
O2B	71(10)	84(10)	112(11)	-7(8)	2(7)	32(8)
O3B	73(9)	116(12)	76(10)	-3(8)	-11(7)	26(9)
O5B	69(9)	101(10)	66(8)	-13(7)	2(6)	32(8)
N1B	84(11)	115(14)	75(11)	-7(10)	-9(9)	63(10)
C1B	55(11)	86(14)	75(15)	-41(13)	6(10)	18(11)
C2B	61(13)	94(15)	67(13)	-10(12)	7(10)	25(12)
C3B	73(14)	100(15)	59(13)	4(11)	2(10)	37(12)
C4B	57(14)	122(17)	66(13)	-17(12)	-6(10)	44(13)
C5B	51(13)	160(20)	68(14)	2(14)	9(10)	37(13)
C6B	91(16)	140(20)	73(14)	7(14)	18(11)	62(16)
C7B	100(19)	105(18)	170(30)	-28(17)	-20(16)	65(15)
C8B	100(18)	150(30)	85(16)	0(15)	12(13)	47(19)
O1C	70(9)	95(10)	96(10)	30(8)	24(8)	28(8)
O2C	199(18)	103(13)	94(12)	12(10)	13(12)	67(12)
O3C	240(20)	119(13)	69(10)	12(10)	4(12)	109(15)
O5C	94(9)	67(8)	82(9)	12(7)	20(7)	35(7)
C1C	140(20)	116(19)	74(14)	1(14)	-9(14)	85(19)
C2C	120(17)	70(14)	70(13)	-14(11)	-20(12)	41(13)
C3C	139(19)	93(17)	59(13)	47(13)	24(12)	49(15)
C4C	100(14)	63(12)	61(12)	-8(10)	10(10)	40(11)
C05C	160(50)	210(60)	80(30)	-80(40)	-50(30)	140(50)
C5C	126(18)	62(14)	98(17)	-11(12)	58(14)	23(13)
C7C	210(30)	160(30)	90(18)	-2(17)	40(20)	110(20)
C8C	310(50)	130(30)	59(16)	-10(17)	10(20)	70(30)
O1D	69(10)	108(11)	74(9)	20(8)	5(7)	21(8)
O2D	114(16)	280(30)	86(14)	-2(16)	12(12)	69(17)
O3D	93(12)	176(18)	97(13)	39(13)	39(11)	37(12)
O5D	67(11)	117(15)	220(20)	70(16)	-6(13)	31(11)
N1D	110(30)	70(20)	80(30)	-16(18)	-20(20)	50(20)
C1D	90(19)	140(20)	92(18)	51(19)	1(16)	15(19)
C2D	100(20)	270(50)	100(20)	60(30)	40(20)	70(30)
C3D	91(18)	130(20)	80(16)	23(15)	18(16)	13(15)

Atom	U ₁₁	U ₂₂	U ₃₃	U ₂₃	U ₁₃	U ₁₂
C4D	86(16)	120(20)	106(18)	46(17)	0(15)	38(15)
C5D	100(20)	80(18)	130(20)	13(17)	39(19)	20(17)
C6D	90(30)	120(40)	80(40)	-30(40)	-70(30)	50(30)
C7D	100(20)	620(110)	70(20)	-10(30)	-39(18)	60(40)
C8D	160(30)	230(40)	130(30)	-90(30)	-80(20)	80(30)
N1D'	140(40)	100(30)	70(30)	10(20)	40(30)	80(30)
O1E	74(8)	130(11)	55(8)	7(7)	2(7)	59(8)
O2E	83(11)	109(12)	91(10)	13(8)	9(7)	37(10)
O3E	87(10)	127(12)	73(10)	-5(8)	-1(7)	48(9)
O5E	86(10)	96(10)	69(8)	18(7)	9(7)	43(8)
N1E	103(13)	79(11)	90(12)	14(9)	-2(10)	34(10)
C1E	68(13)	97(16)	68(13)	28(12)	6(11)	38(12)
C2E	50(12)	88(15)	95(16)	25(13)	3(10)	28(11)
C3E	57(12)	120(18)	63(13)	12(12)	-13(10)	42(12)
C4E	65(15)	94(15)	62(12)	17(11)	-12(10)	25(12)
C5E	49(12)	130(20)	57(13)	3(13)	4(9)	6(12)
C6E	140(20)	73(15)	80(16)	11(13)	15(13)	17(14)
C7E	93(19)	100(18)	190(30)	39(18)	38(17)	53(17)
C8E	105(19)	160(20)	113(19)	32(17)	37(15)	69(19)
O1F	49(8)	132(12)	109(11)	15(10)	29(8)	44(9)
O2F	182(16)	171(15)	86(10)	45(11)	44(11)	138(15)
O3F	183(18)	172(18)	93(11)	-14(11)	-10(11)	125(16)
O5F	92(9)	98(10)	85(10)	15(8)	22(8)	59(8)
C1F	120(20)	81(15)	74(13)	2(12)	-2(13)	55(16)
C2F	140(19)	140(20)	59(13)	3(13)	-12(12)	103(18)
C3F	180(20)	89(17)	71(14)	-15(12)	-11(15)	83(17)
C4F	106(16)	120(18)	61(12)	34(12)	34(11)	75(14)
C5F	130(18)	74(14)	103(17)	33(12)	43(14)	66(13)
C7F	170(30)	106(19)	140(20)	19(18)	20(20)	73(19)
C8F	290(40)	230(40)	73(17)	11(19)	20(20)	190(40)
Cu01	70(3)	88(4)	90(4)	6(3)	2(3)	43(3)
Cu2	81(4)	106(5)	93(4)	2(3)	5(3)	54(4)
Cl2	50(20)	190(30)	210(20)	-66(18)	-10(20)	40(20)
Cl4	30(14)	160(20)	154(15)	-63(16)	-17(14)	46(16)
N33	115(17)	119(16)	78(12)	4(10)	14(11)	37(14)
N34	70(20)	80(20)	90(30)	10(20)	12(18)	38(18)
N43	108(15)	142(17)	90(12)	20(11)	20(10)	85(13)
N44	100(30)	160(40)	100(30)	-10(30)	-20(30)	100(30)
C31	130(20)	130(20)	105(18)	-9(15)	18(15)	71(18)
C32	120(20)	160(30)	120(20)	0(19)	23(18)	80(20)

Atom	U ₁₁	U ₂₂	U ₃₃	U ₂₃	U ₁₃	U ₁₂
C33	101(17)	150(20)	106(19)	-32(16)	-30(15)	78(17)
C34	82(16)	118(18)	130(20)	4(15)	-5(15)	54(14)
C35	40(20)	130(40)	90(30)	70(30)	10(20)	0(20)
C36	110(20)	250(40)	170(30)	40(30)	32(19)	130(30)
C41	130(30)	140(40)	50(20)	30(20)	40(20)	110(30)
C42	140(30)	180(30)	170(30)	50(20)	30(20)	120(20)
O1A2	66(7)	93(9)	58(8)	-3(6)	-7(6)	34(7)
O2A2	118(12)	92(11)	93(10)	-2(8)	-20(8)	51(11)
O3A2	110(10)	95(9)	65(8)	-26(7)	-9(7)	61(8)
O5A2	89(10)	156(14)	71(9)	-4(10)	-7(8)	72(11)
C1A2	89(15)	97(15)	73(14)	1(12)	-13(13)	46(14)
C2A2	83(16)	109(19)	106(18)	-20(16)	-10(14)	35(16)
C3A2	88(15)	93(15)	74(13)	-10(12)	-3(11)	55(14)
C4A2	87(15)	98(16)	72(13)	-14(12)	-9(12)	54(14)
C5A2	140(20)	160(20)	53(12)	-23(14)	-12(13)	120(20)
C6A2	190(30)	230(30)	69(14)	-22(16)	-5(15)	180(30)
C7A2	130(20)	100(20)	170(30)	16(18)	5(19)	26(18)
C8A2	120(20)	180(30)	118(19)	13(17)	-13(15)	110(20)
O1B2	94(10)	74(9)	89(10)	-10(8)	26(8)	5(8)
O2B2	83(10)	141(13)	70(9)	7(8)	3(7)	51(9)
O3B2	127(13)	135(13)	97(11)	-5(9)	-4(9)	96(11)
O5B2	64(8)	96(9)	66(8)	14(6)	9(6)	37(7)
C1B2	62(14)	120(20)	76(14)	24(14)	11(12)	15(14)
C2B2	79(14)	80(13)	62(13)	-3(10)	2(10)	41(11)
C3B2	60(12)	107(17)	62(13)	15(11)	7(9)	34(11)
C4B2	79(13)	63(12)	56(12)	7(9)	8(10)	27(10)
C5B2	74(14)	81(14)	61(13)	2(10)	0(10)	21(11)
C6B2	150(20)	110(18)	81(15)	-14(13)	-26(15)	87(17)
C7B2	114(18)	150(20)	71(16)	24(14)	-4(12)	67(17)
C8B2	170(30)	240(40)	107(19)	-80(20)	-50(19)	160(30)
O1C2	76(8)	112(11)	51(8)	-17(8)	2(6)	35(8)
O2C2	69(10)	88(10)	107(11)	13(9)	6(8)	20(8)
O3C2	130(14)	91(11)	117(12)	-2(9)	-10(11)	39(11)
O5C2	85(10)	118(12)	90(10)	-4(9)	23(8)	43(9)
C1C2	88(17)	92(15)	90(18)	0(12)	-4(13)	45(14)
C2C2	130(20)	116(19)	50(12)	-8(12)	4(12)	56(18)
C3C2	71(15)	82(15)	108(17)	16(14)	14(12)	26(12)
C4C2	104(19)	102(18)	71(14)	-1(14)	21(12)	33(16)
C5C2	55(12)	100(17)	97(16)	-54(14)	10(11)	12(12)
C7C2	113(19)	130(20)	83(15)	-23(16)	-23(14)	41(17)

Atom	U ₁₁	U ₂₂	U ₃₃	U ₂₃	U ₁₃	U ₁₂
C8C2	130(30)	140(30)	240(40)	60(30)	-30(30)	60(20)
O05D	260(30)	290(40)	430(50)	10(40)	-100(30)	230(30)
O1D2	109(10)	98(9)	60(8)	7(7)	13(7)	64(8)
O2D2	111(12)	102(12)	87(10)	-5(8)	15(9)	52(10)
O3D2	97(11)	113(11)	80(10)	-7(8)	-7(8)	54(9)
O5D2	109(12)	147(14)	75(9)	-11(10)	-8(9)	88(11)
C1D2	115(18)	89(14)	64(13)	12(11)	30(14)	70(14)
C2D2	140(20)	119(19)	73(15)	-29(14)	-11(16)	96(19)
C3D2	58(12)	82(14)	67(13)	-26(11)	0(10)	24(11)
C4D2	103(17)	107(16)	57(12)	14(12)	14(12)	59(14)
C5D2	70(14)	150(20)	51(12)	-26(13)	-8(11)	46(14)
C6D2	57(13)	200(30)	60(13)	8(14)	-24(10)	30(15)
C7D2	140(20)	90(20)	190(30)	-24(19)	-10(20)	48(17)
C8D2	79(15)	210(30)	92(15)	13(16)	18(12)	86(17)
O1E2	162(13)	75(9)	70(8)	-7(7)	-26(8)	71(9)
O2E2	122(11)	131(12)	79(9)	-5(8)	-1(8)	99(10)
O3E2	89(11)	127(13)	93(11)	3(9)	14(8)	45(10)
O5E2	89(9)	86(8)	54(8)	21(6)	9(6)	50(7)
C1E2	140(20)	86(16)	60(12)	17(11)	4(14)	73(16)
C2E2	96(16)	73(13)	54(12)	14(10)	16(11)	34(13)
C3E2	80(15)	111(17)	66(13)	22(12)	19(11)	51(15)
C4E2	96(15)	75(12)	50(11)	-3(9)	1(10)	53(12)
C5E2	110(17)	71(13)	61(13)	10(10)	-2(12)	47(13)
C6E2	80(15)	114(18)	58(12)	-13(11)	12(11)	14(15)
C7E2	160(20)	170(20)	57(14)	31(14)	46(14)	100(20)
O1F2	92(10)	113(11)	53(8)	-10(7)	-14(7)	64(9)
O2F2	105(10)	100(10)	92(10)	8(8)	6(8)	74(9)
O3F2	137(16)	82(10)	140(14)	36(10)	40(13)	43(10)
O5F2	115(10)	96(10)	68(8)	-16(7)	-29(7)	69(9)
C1F2	130(20)	93(16)	79(16)	-15(12)	-23(14)	71(16)
C2F2	140(20)	111(19)	61(13)	15(13)	10(13)	72(18)
C3F2	118(18)	65(14)	107(17)	2(13)	-5(15)	55(14)
C4F2	170(30)	102(17)	58(13)	-24(12)	-53(16)	85(19)
C5F2	130(20)	99(18)	99(17)	-42(15)	-51(16)	75(17)
C6F2	260(40)	150(30)	140(20)	90(20)	130(30)	160(30)
C7F2	180(30)	96(17)	113(19)	-13(16)	-19(17)	88(18)
C8F2	130(30)	150(30)	290(50)	100(30)	60(30)	70(20)
C03T	190(20)	65(13)	31(10)	-19(9)	12(13)	28(15)

Table 4 Bond Lengths for cte115_0m.

Atom	Atom	Length/Å	Atom	Atom	Length/Å
Cu	Cl	2.202(19)	Cu01	N34	2.08(3)
Cu	N4	2.02(4)	Cu2	Cl2	2.03(3)
Cu	C14	2.10(7)	Cu2	N41	2.18(4)
Cu	N1A	2.05(4)	Cu2	N42	2.15(4)
Cu	N1D	2.16(4)	Cu2	N43	2.389(19)
Cu	N1E	2.245(19)	Cu2	N44	2.05(3)
Cu1	Cl1	2.182(18)	N31	C31	1.56(4)
Cu1	N4'	2.03(3)	N31	C6A2	1.54(4)
Cu1	N1A'	2.13(3)	N32	C34	1.51(4)
Cu1	N1B	2.254(17)	N32	C6D2	1.61(4)
Cu1	N1D'	2.11(5)	N33	C36	1.42(3)
Cl	O5W ¹	1.75(8)	N33	C6E2	1.42(3)
Cl1	O5W ¹	1.80(8)	N34	C32	1.79(4)
N4	C2	1.47(7)	N34	C33	1.44(4)
N4	C3	1.43(7)	N34	C35	1.56(5)
N4	C5	1.51(6)	N41	C34	1.51(4)
N4	C14	1.38(7)	N41	C6D2	1.58(4)
C1	C2	1.41(8)	N42	C31	1.55(4)
C1	C15	1.47(8)	N42	C6A2	1.58(4)
C1	N1A	1.73(6)	N43	C42	1.37(3)
C1	N1A'	1.54(5)	N43	C6B2	1.47(3)
C3	C14	1.15(7)	N44	C32	1.48(4)
C4	N1D'	1.69(6)	N44	C33	1.76(5)
C4	C10	1.22(7)	N44	C41	1.43(5)
C5	C6	1.54(6)	C31	C32	1.52(3)
C6	N1E	1.46(3)	C33	C34	1.47(3)
C7	C8	1.92(7)	C35	C36	1.76(5)
C7	C9	1.10(5)	C41	C42	1.78(5)
C7	C16	0.87(5)	O1A2	C1A2	1.44(2)
C7	C5F	1.62(6)	O1A2	C4B2	1.41(2)
C8	C9	2.00(6)	O2A2	C2A2	1.41(3)
C8	C16	1.48(5)	O2A2	C7A2	1.47(3)
C8	C30	1.18(5)	O3A2	C3A2	1.43(2)
C9	C16	1.58(4)	O3A2	C8A2	1.43(2)
C9	C30	1.81(6)	O5A2	C1A2	1.37(2)
C13	C5C	1.65(4)	O5A2	C5A2	1.47(3)
C13	C23	2.05(6)	C1A2	C2A2	1.51(3)
C14	N1D	1.66(8)	C2A2	C3A2	1.52(3)

Atom	Atom	Length/Å	Atom	Atom	Length/Å
C15	N4'	1.36(7)	C3A2	C4A2	1.54(3)
C29	C5D	1.76(6)	C4A2	C5A2	1.48(3)
C29	N1D'	1.62(8)	C4A2	O1F2	1.45(2)
C035	N1B	1.43(3)	C5A2	C6A2	1.59(3)
C035	C05C	1.51(6)	O1B2	C1B2	1.44(2)
N4'	C05C	1.50(7)	O1B2	C4C2	1.41(3)
N4'	C10	1.51(7)	O2B2	C2B2	1.45(2)
O1A	C1A	1.42(3)	O2B2	C7B2	1.41(2)
O1A	C4B	1.37(2)	O3B2	C3B2	1.39(3)
O2A	C2A	1.34(5)	O3B2	C8B2	1.44(3)
O2A	C7A	1.46(5)	O5B2	C1B2	1.43(2)
O3A	C3A	1.45(3)	O5B2	C5B2	1.45(2)
O3A	C8A	1.41(5)	C1B2	C2B2	1.48(3)
O5A	C1A	1.45(4)	C2B2	C3B2	1.47(3)
O5A	C5A	1.40(3)	C3B2	C4B2	1.58(3)
N1A	C6A	1.77(5)	C4B2	C5B2	1.49(3)
C1A	C2A	1.51(5)	C5B2	C6B2	1.48(3)
C2A	C3A	1.55(4)	O1C2	C1C2	1.35(2)
C3A	C4A	1.45(3)	O1C2	C4D2	1.45(2)
C4A	C5A	1.49(3)	O2C2	C2C2	1.41(3)
C4A	O1F	1.51(3)	O2C2	C7C2	1.38(3)
C5A	C6A	1.59(4)	O3C2	C3C2	1.45(3)
C6A	N1A'	1.46(4)	O3C2	C8C2	1.57(4)
O1B	C1B	1.42(2)	O5C2	C1C2	1.48(3)
O1B	C4C	1.49(2)	O5C2	C5C2	1.47(2)
O2B	C2B	1.38(2)	C1C2	C2C2	1.52(3)
O2B	C7B	1.42(3)	C2C2	C3C2	1.55(3)
O3B	C3B	1.42(2)	C3C2	C4C2	1.55(3)
O3B	C8B	1.41(3)	C4C2	C5C2	1.48(3)
O5B	C1B	1.39(2)	C5C2	C6C2	1.99(4)
O5B	C5B	1.47(2)	O05D	C03T	1.67(4)
N1B	C6B	1.47(3)	O1D2	C1D2	1.43(2)
C1B	C2B	1.49(3)	O1D2	C4E2	1.47(2)
C2B	C3B	1.46(3)	O2D2	C2D2	1.45(3)
C3B	C4B	1.52(3)	O2D2	C7D2	1.48(3)
C4B	C5B	1.56(3)	O3D2	C3D2	1.39(2)
C5B	C6B	1.49(3)	O3D2	C8D2	1.48(2)
O1C	C1C	1.40(3)	O5D2	C1D2	1.40(2)
O1C	C4D	1.42(3)	O5D2	C5D2	1.47(3)
O2C	C2C	1.47(3)	C1D2	C2D2	1.46(3)

Atom	Atom	Length/Å	Atom	Atom	Length/Å
O2C	C7C	1.47(3)	C2D2	C3D2	1.48(3)
O3C	C3C	1.44(3)	C3D2	C4D2	1.54(3)
O3C	C8C	1.40(4)	C4D2	C5D2	1.45(3)
O5C	C1C	1.40(3)	C5D2	C6D2	1.56(3)
O5C	C5C	1.51(2)	O1E2	C1E2	1.45(2)
C1C	C2C	1.55(3)	O1E2	C4F2	1.50(2)
C2C	C3C	1.53(3)	O2E2	C2E2	1.42(2)
C3C	C4C	1.52(3)	O2E2	C7E2	1.44(2)
C4C	C5C	1.46(3)	O3E2	C3E2	1.40(3)
O1D	C1D	1.50(3)	O3E2	C8E2	1.50(4)
O1D	C4E	1.41(2)	O5E2	C1E2	1.42(2)
O2D	C2D	1.39(5)	O5E2	C5E2	1.41(2)
O2D	C7D	1.53(5)	C1E2	C2E2	1.47(3)
O3D	C3D	1.40(3)	C2E2	C3E2	1.50(3)
O3D	C8D	1.39(4)	C3E2	C4E2	1.51(3)
O5D	C1D	1.38(3)	C4E2	C5E2	1.52(3)
O5D	C5D	1.39(4)	C5E2	C6E2	1.53(3)
N1D	C6D	1.49(8)	O1F2	C1F2	1.43(2)
C1D	C2D	1.50(5)	O2F2	C2F2	1.39(3)
C2D	C3D	1.57(4)	O2F2	C7F2	1.43(3)
C3D	C4D	1.53(4)	O3F2	C3F2	1.45(3)
C4D	C5D	1.60(4)	O3F2	C8F2	1.51(4)
C5D	C6D	1.27(6)	O5F2	C1F2	1.40(2)
O1E	C1E	1.40(2)	O5F2	C5F2	1.40(2)
O1E	C4F	1.43(2)	C1F2	C2F2	1.51(3)
O2E	C2E	1.43(2)	C2F2	C3F2	1.50(3)
O2E	C7E	1.41(3)	C3F2	C4F2	1.53(3)
O3E	C3E	1.42(2)	C4F2	C5F2	1.46(3)
O3E	C8E	1.43(3)	C5F2	C6F2	1.93(4)
O5E	C1E	1.41(2)	C6F2	C03T	1.20(3)
O5E	C5E	1.48(2)	C21	C05A	1.47(6)
N1E	C6E	1.54(3)	C21	C04D	1.51(6)
C1E	C2E	1.51(3)	C28	C057	1.51(6)
C2E	C3E	1.54(3)	C28	C05I	1.58(6)
C3E	C4E	1.51(3)	C057	C04D	1.48(6)
C4E	C5E	1.57(3)	C05A	C05I	1.55(6)
C5E	C6E	1.46(3)	C26	C6C2	1.81(7)
O1F	C1F	1.32(3)	C26	O02S	1.87(7)
O2F	C2F	1.46(2)	C05B	O02S	1.62(5)
O2F	C7F	1.50(3)	C6C2	O02S	1.23(4)

Atom	Atom	Length/Å	Atom	Atom	Length/Å
O3F	C3F	1.42(3)	O16W	O17W	1.73(11)
O3F	C8F	1.54(3)	O17W	O18W	1.28(9)
O5F	C1F	1.43(3)	O18W	O19W	1.41(19)
O5F	C5F	1.48(2)	Cl8	C24	1.65(5)
C1F	C2F	1.50(3)	Cl9	C24	1.83(6)
C2F	C3F	1.55(3)	Cl9	C04N	1.79(7)
C3F	C4F	1.53(3)	O13W	O14W	1.24(7)
C4F	C5F	1.58(3)	O14W	O15W	1.07(4)
Cu01	Cl4	2.36(3)	O6	O039	1.67(9)
Cu01	N31	2.12(4)	C22	C6C	1.73(4)
Cu01	N32	2.22(4)	O6W	O4W	1.88(14)
Cu01	N33	2.41(2)			

¹1-Y,+X-Y,1+Z

Table 5 Bond Angles for cte115_0m.

Atom	Atom	Atom	Angle/°	Atom	Atom	Atom	Angle/°
Cl	Cu	N1E	110.6(8)	O3F	C3F	C2F	105(2)
N4	Cu	Cl	164.4(12)	O3F	C3F	C4F	105.6(19)
N4	Cu	C14	39(2)	C4F	C3F	C2F	107.8(19)
N4	Cu	N1A	82.7(14)	O1E	C4F	C3F	105.1(16)
N4	Cu	N1D	82.4(14)	O1E	C4F	C5F	107.3(16)
N4	Cu	N1E	82.8(12)	C3F	C4F	C5F	107.6(18)
C14	Cu	Cl	140(2)	C7	C5F	C4F	101(3)
C14	Cu	N1E	99.9(19)	O5F	C5F	C7	106(2)
N1A	Cu	Cl	82.4(11)	O5F	C5F	C4F	110.4(14)
N1A	Cu	C14	97(2)	Cl4	Cu01	N33	117.1(11)
N1A	Cu	N1D	127.0(14)	N31	Cu01	Cl4	87.0(11)
N1A	Cu	N1E	131.0(12)	N31	Cu01	N32	149.2(14)
N1D	Cu	Cl	103.2(11)	N31	Cu01	N33	118.2(10)
N1D	Cu	C14	46(2)	N32	Cu01	Cl4	100.0(13)
N1D	Cu	N1E	96.8(11)	N32	Cu01	N33	85.4(12)
Cl1	Cu1	N1B	109.5(8)	N34	Cu01	Cl4	163.9(13)
N4'	Cu1	Cl1	167.0(10)	N34	Cu01	N31	83.6(12)
N4'	Cu1	N1A'	84.1(12)	N34	Cu01	N32	81.9(14)
N4'	Cu1	N1B	79.8(10)	N34	Cu01	N33	78.9(10)
N4'	Cu1	N1D'	83.7(13)	Cl2	Cu2	N41	85.5(17)
N1A'	Cu1	Cl1	103.4(10)	Cl2	Cu2	N42	97.3(18)
N1A'	Cu1	N1B	95.8(10)	Cl2	Cu2	N43	119.4(19)

Atom	Atom	Atom	Angle/°	Atom	Atom	Atom	Angle/°
N1A'	Cu1	N1D'	124.8(14)	Cl2	Cu2	N44	162(2)
N1D'	Cu1	Cl1	83.4(11)	N41	Cu2	N43	119.5(10)
N1D'	Cu1	N1B	134.0(13)	N42	Cu2	N41	145.9(14)
O5W ¹	Cl	Cu	173(3)	N42	Cu2	N43	88.8(12)
O5W ¹	Cl1	Cu1	165(3)	N44	Cu2	N41	82.2(15)
C2	N4	Cu	110(3)	N44	Cu2	N42	85.7(15)
C2	N4	C5	103(4)	N44	Cu2	N43	78.6(13)
C3	N4	Cu	120(3)	C31	N31	Cu01	106.2(19)
C3	N4	C2	112(4)	C6A2	N31	Cu01	131(2)
C3	N4	C5	104(4)	C6A2	N31	C31	104(2)
C5	N4	Cu	106(3)	C34	N32	Cu01	98(2)
C14	N4	Cu	74(3)	C34	N32	C6D2	101(2)
C14	N4	C2	122(5)	C6D2	N32	Cu01	118(3)
C14	N4	C3	48(3)	C36	N33	Cu01	115.3(17)
C14	N4	C5	132(4)	C6E2	N33	Cu01	116.4(15)
C2	C1	N1A	97(4)	C6E2	N33	C36	109(2)
C15	C1	N1A'	103(4)	C32	N34	Cu01	108.1(18)
C1	C2	N4	129(5)	C33	N34	Cu01	107(2)
C14	C3	N4	63(5)	C33	N34	C32	101(2)
C10	C4	N1D'	105(4)	C33	N34	C35	119(3)
C6	C5	N4	120(4)	C35	N34	Cu01	111(2)
N1E	C6	C5	102(3)	C35	N34	C32	109(3)
C9	C7	C8	78(4)	C34	N41	Cu2	103(2)
C9	C7	C5F	99(5)	C34	N41	C6D2	102(2)
C16	C7	C8	47(4)	C6D2	N41	Cu2	132(2)
C16	C7	C9	106(6)	C31	N42	Cu2	102(2)
C16	C7	C5F	125(5)	C31	N42	C6A2	103(2)
C5F	C7	C8	168(4)	C6A2	N42	Cu2	119(2)
C7	C8	C9	32.6(18)	C42	N43	Cu2	113.5(16)
C16	C8	C7	25.7(18)	C42	N43	C6B2	109(2)
C16	C8	C9	51(2)	C6B2	N43	Cu2	115.9(14)
C30	C8	C7	95(4)	C32	N44	Cu2	107(2)
C30	C8	C9	63(3)	C32	N44	C33	101(3)
C30	C8	C16	114(4)	C33	N44	Cu2	109(2)
C7	C9	C8	70(4)	C41	N44	Cu2	112(3)
C7	C9	C16	32(3)	C41	N44	C32	117(4)
C7	C9	C30	104(4)	C41	N44	C33	110(3)
C16	C9	C8	46.9(18)	C32	C31	N31	111(2)
C16	C9	C30	82(2)	C32	C31	N42	109(2)
C30	C9	C8	35.5(17)	N44	C32	C31	119(3)

Atom	Atom	Atom	Angle/°	Atom	Atom	Atom	Angle/°
C5C	C13	C23	170(3)	C31	C32	N34	93(2)
N4	C14	Cu	67(3)	N34	C33	C34	118(2)
N4	C14	N1D	130(5)	C34	C33	N44	92(2)
C3	C14	Cu	133(6)	N41	C34	C33	113(2)
C3	C14	N4	69(5)	C33	C34	N32	111(2)
C3	C14	N1D	136(6)	N34	C35	C36	111(3)
N1D	C14	Cu	69(3)	N33	C36	C35	101(3)
N4'	C15	C1	125(5)	N44	C41	C42	112(3)
C7	C16	C8	107(5)	N43	C42	C41	100(3)
C7	C16	C9	42(4)	C4B2	O1A2	C1A2	119.2(14)
C8	C16	C9	82(3)	C2A2	O2A2	C7A2	113.9(19)
N1D'	C29	C5D	106(4)	C3A2	O3A2	C8A2	112.8(16)
C8	C30	C9	81(3)	C1A2	O5A2	C5A2	109.6(15)
N1B	C035	C05C	105(3)	O1A2	C1A2	C2A2	108.8(18)
C15	N4'	Cu1	105(3)	O5A2	C1A2	O1A2	113.9(17)
C15	N4'	C05C	120(4)	O5A2	C1A2	C2A2	110.2(19)
C15	N4'	C10	120(4)	O2A2	C2A2	C1A2	114(2)
C05C	N4'	Cu1	109(3)	O2A2	C2A2	C3A2	105.5(18)
C05C	N4'	C10	96(4)	C1A2	C2A2	C3A2	109(2)
C10	N4'	Cu1	105(3)	O3A2	C3A2	C2A2	110.3(17)
C4B	O1A	C1A	123.0(19)	O3A2	C3A2	C4A2	108.4(15)
C2A	O2A	C7A	109(4)	C2A2	C3A2	C4A2	109.0(18)
C8A	O3A	C3A	117(2)	C5A2	C4A2	C3A2	108.8(17)
C5A	O5A	C1A	112(2)	O1F2	C4A2	C3A2	107.3(15)
C1	N1A	Cu	114(2)	O1F2	C4A2	C5A2	111.8(19)
C1	N1A	C6A	82(3)	O5A2	C5A2	C4A2	109(2)
C6A	N1A	Cu	125(2)	O5A2	C5A2	C6A2	106(2)
O1A	C1A	O5A	108(3)	C4A2	C5A2	C6A2	109.2(16)
O1A	C1A	C2A	112(3)	N31	C6A2	C5A2	116.3(19)
O5A	C1A	C2A	114(3)	C5A2	C6A2	N42	103(2)
O2A	C2A	C1A	114(3)	C4C2	O1B2	C1B2	118.8(16)
O2A	C2A	C3A	116(4)	C7B2	O2B2	C2B2	114.4(15)
C1A	C2A	C3A	102(3)	C3B2	O3B2	C8B2	116.1(19)
O3A	C3A	C2A	105(2)	C1B2	O5B2	C5B2	115.6(15)
O3A	C3A	C4A	108(2)	O1B2	C1B2	C2B2	110.2(18)
C4A	C3A	C2A	120(3)	O5B2	C1B2	O1B2	108.4(18)
C3A	C4A	C5A	110.8(19)	O5B2	C1B2	C2B2	110.0(18)
C3A	C4A	O1F	106(2)	O2B2	C2B2	C1B2	111.7(16)
O1F	C4A	C5A	104.8(19)	O2B2	C2B2	C3B2	105.3(15)
O5A	C5A	C4A	110(2)	C3B2	C2B2	C1B2	114.6(18)

Atom	Atom	Atom	Angle/°	Atom	Atom	Atom	Angle/°
O5A	C5A	C6A	107(2)	O3B2	C3B2	C2B2	112.4(17)
C4A	C5A	C6A	109(2)	O3B2	C3B2	C4B2	107.1(16)
C5A	C6A	N1A	116(2)	C2B2	C3B2	C4B2	111.5(16)
N1A'	C6A	C5A	100(2)	O1A2	C4B2	C3B2	105.2(14)
C1	N1A'	Cu1	100(2)	O1A2	C4B2	C5B2	112.0(14)
C6A	N1A'	Cu1	115(2)	C5B2	C4B2	C3B2	113.0(16)
C6A	N1A'	C1	100(3)	O5B2	C5B2	C4B2	110.4(16)
C1B	O1B	C4C	119.1(14)	O5B2	C5B2	C6B2	103.8(16)
C2B	O2B	C7B	114.7(15)	C6B2	C5B2	C4B2	113.4(17)
C8B	O3B	C3B	114.0(16)	N43	C6B2	C5B2	111(2)
C1B	O5B	C5B	115.4(16)	C1C2	O1C2	C4D2	116.2(16)
C035	N1B	Cu1	110.9(14)	C7C2	O2C2	C2C2	114.8(18)
C035	N1B	C6B	109.3(18)	C3C2	O3C2	C8C2	105.0(19)
C6B	N1B	Cu1	115.3(14)	C5C2	O5C2	C1C2	112.3(14)
O1B	C1B	C2B	111.8(16)	O1C2	C1C2	O5C2	111.0(17)
O5B	C1B	O1B	109.4(17)	O1C2	C1C2	C2C2	111.3(18)
O5B	C1B	C2B	110.6(15)	O5C2	C1C2	C2C2	105.0(18)
O2B	C2B	C1B	111.6(16)	O2C2	C2C2	C1C2	108.8(19)
O2B	C2B	C3B	109.1(17)	O2C2	C2C2	C3C2	108.6(18)
C3B	C2B	C1B	110.4(18)	C3C2	C2C2	C1C2	113.1(19)
O3B	C3B	C2B	107.7(17)	O3C2	C3C2	C2C2	104.9(19)
O3B	C3B	C4B	106.5(16)	O3C2	C3C2	C4C2	106.7(18)
C2B	C3B	C4B	116.9(18)	C2C2	C3C2	C4C2	108(2)
O1A	C4B	C3B	107.2(18)	O1B2	C4C2	C3C2	102.7(19)
O1A	C4B	C5B	113.0(16)	O1B2	C4C2	C5C2	110.3(19)
C3B	C4B	C5B	110.6(17)	C5C2	C4C2	C3C2	112.2(19)
O5B	C5B	C4B	108.4(17)	O5C2	C5C2	C4C2	115.0(19)
O5B	C5B	C6B	107.6(19)	O5C2	C5C2	C6C2	96.4(14)
C6B	C5B	C4B	115.1(18)	C4C2	C5C2	C6C2	99(2)
N1B	C6B	C5B	110.8(18)	C1D2	O1D2	C4E2	118.2(13)
C1C	O1C	C4D	113.2(15)	C2D2	O2D2	C7D2	115.8(19)
C7C	O2C	C2C	115(2)	C3D2	O3D2	C8D2	114.2(15)
C8C	O3C	C3C	114(3)	C1D2	O5D2	C5D2	108.9(14)
C1C	O5C	C5C	116.8(15)	O1D2	C1D2	C2D2	108.3(17)
O1C	C1C	O5C	112.5(18)	O5D2	C1D2	O1D2	112.1(17)
O1C	C1C	C2C	109(2)	O5D2	C1D2	C2D2	109.9(18)
O5C	C1C	C2C	104.5(17)	O2D2	C2D2	C1D2	113.6(19)
O2C	C2C	C1C	110.3(17)	O2D2	C2D2	C3D2	107.5(18)
O2C	C2C	C3C	108.5(17)	C1D2	C2D2	C3D2	113(2)
C3C	C2C	C1C	111.4(19)	O3D2	C3D2	C2D2	113.8(16)

Atom	Atom	Atom	Angle/°	Atom	Atom	Atom	Angle/°
O3C	C3C	C2C	105.0(19)	O3D2	C3D2	C4D2	110.0(16)
O3C	C3C	C4C	108.0(19)	C2D2	C3D2	C4D2	109.1(19)
C4C	C3C	C2C	106.1(16)	O1C2	C4D2	C3D2	106.3(16)
O1B	C4C	C3C	102.3(14)	C5D2	C4D2	O1C2	115(2)
C5C	C4C	O1B	108.8(15)	C5D2	C4D2	C3D2	110.8(16)
C5C	C4C	C3C	112.3(18)	O5D2	C5D2	C6D2	105.7(19)
C035	C05C	N4'	113(5)	C4D2	C5D2	O5D2	111.5(19)
O5C	C5C	C13	99.3(18)	C4D2	C5D2	C6D2	109.6(16)
C4C	C5C	C13	116(2)	C5D2	C6D2	N32	104(2)
C4C	C5C	O5C	110.6(15)	C5D2	C6D2	N41	114.3(19)
C4E	O1D	C1D	117.2(17)	C1E2	O1E2	C4F2	117.0(14)
C2D	O2D	C7D	106(4)	C7E2	O2E2	C2E2	113.5(15)
C8D	O3D	C3D	115(2)	C3E2	O3E2	C8E2	111.7(19)
C5D	O5D	C1D	117(2)	C5E2	O5E2	C1E2	116.6(14)
C14	N1D	Cu	65(3)	O1E2	C1E2	C2E2	107.6(17)
C6D	N1D	Cu	122(3)	O5E2	C1E2	O1E2	108.9(17)
C6D	N1D	C14	142(4)	O5E2	C1E2	C2E2	110.1(17)
O1D	C1D	C2D	105(3)	O2E2	C2E2	C1E2	113.0(17)
O5D	C1D	O1D	109.6(19)	O2E2	C2E2	C3E2	106.7(17)
O5D	C1D	C2D	112(3)	C1E2	C2E2	C3E2	114.4(17)
O2D	C2D	C1D	117(3)	O3E2	C3E2	C2E2	107.8(16)
O2D	C2D	C3D	105(3)	O3E2	C3E2	C4E2	108.1(17)
C1D	C2D	C3D	110(3)	C2E2	C3E2	C4E2	110.5(17)
O3D	C3D	C2D	115(2)	O1D2	C4E2	C3E2	103.2(14)
O3D	C3D	C4D	106(2)	O1D2	C4E2	C5E2	110.7(15)
C4D	C3D	C2D	113(3)	C3E2	C4E2	C5E2	113.1(16)
O1C	C4D	C3D	111(2)	O5E2	C5E2	C4E2	108.7(15)
O1C	C4D	C5D	106(2)	O5E2	C5E2	C6E2	105.3(15)
C3D	C4D	C5D	113(2)	C6E2	C5E2	C4E2	111.9(16)
O5D	C5D	C29	122(3)	N33	C6E2	C5E2	110.4(19)
O5D	C5D	C4D	110(2)	C1F2	O1F2	C4A2	116.4(16)
C4D	C5D	C29	107(3)	C2F2	O2F2	C7F2	115.1(17)
C6D	C5D	O5D	104(3)	C3F2	O3F2	C8F2	110(2)
C6D	C5D	C4D	106(4)	C1F2	O5F2	C5F2	114.5(15)
C5D	C6D	N1D	105(4)	O1F2	C1F2	C2F2	108.0(18)
C4	N1D'	Cu1	107(3)	O5F2	C1F2	O1F2	111.8(17)
C29	N1D'	Cu1	107(3)	O5F2	C1F2	C2F2	108.7(19)
C29	N1D'	C4	86(3)	O2F2	C2F2	C1F2	112.8(18)
C1E	O1E	C4F	117.4(15)	O2F2	C2F2	C3F2	110(2)
C7E	O2E	C2E	112.2(16)	C3F2	C2F2	C1F2	111(2)

Atom	Atom	Atom	Angle/°	Atom	Atom	Atom	Angle/°
C3E	O3E	C8E	115.0(16)	O3F2	C3F2	C2F2	106.7(19)
C1E	O5E	C5E	114.6(16)	O3F2	C3F2	C4F2	108(2)
C6	N1E	Cu	112.3(15)	C2F2	C3F2	C4F2	109(2)
C6	N1E	C6E	106.1(19)	O1E2	C4F2	C3F2	100.5(18)
C6E	N1E	Cu	113.9(15)	C5F2	C4F2	O1E2	111(2)
O1E	C1E	C2E	111.9(16)	C5F2	C4F2	C3F2	113(2)
O5E	C1E	O1E	110.7(16)	O5F2	C5F2	C4F2	113(2)
O5E	C1E	C2E	107.9(15)	O5F2	C5F2	C6F2	96.6(17)
O2E	C2E	C1E	111.1(16)	C4F2	C5F2	C6F2	102(2)
O2E	C2E	C3E	105.9(16)	C03T	C6F2	C5F2	86(2)
C1E	C2E	C3E	111.7(18)	C6F2	C03T	O05D	86(2)
O3E	C3E	C2E	107.4(17)	C05A	C21	C04D	122(4)
O3E	C3E	C4E	108.4(15)	C057	C28	C05I	123(4)
C4E	C3E	C2E	111.6(17)	C04D	C057	C28	126(4)
O1D	C4E	C3E	102.0(16)	C21	C05A	C05I	128(4)
O1D	C4E	C5E	110.0(15)	C057	C04D	C21	111(4)
C3E	C4E	C5E	112.3(17)	C28	C05I	C05A	105(4)
O5E	C5E	C4E	105.8(16)	C6C2	C26	O02S	39.2(17)
C6E	C5E	O5E	106.0(19)	C26	C6C2	C5C2	154(3)
C6E	C5E	C4E	112.2(17)	O02S	C6C2	C5C2	81(2)
C5E	C6E	N1E	107.1(17)	O02S	C6C2	C26	73(3)
C1F	O1F	C4A	115.8(16)	C6C2	O02S	C26	68(3)
C2F	O2F	C7F	112.9(19)	C6C2	O02S	C05B	96(3)
C3F	O3F	C8F	109(2)	O18W	O17W	O16W	180.00(3)
C1F	O5F	C5F	113.6(14)	O17W	O18W	O19W	180.00(4)
O1F	C1F	O5F	116.2(17)	C04N	Cl9	C24	101(4)
O1F	C1F	C2F	114(2)	Cl8	C24	Cl9	105(3)
O5F	C1F	C2F	105.1(18)	O15W	O14W	O13W	157(6)
O2F	C2F	C1F	109.2(19)	Cl ²	O5W	Cl1 ²	48(2)
O2F	C2F	C3F	105.9(17)	C4	C10	N4 ¹	133(5)
C1F	C2F	C3F	108(2)				

¹1-Y,+X-Y,1+Z; ²1+Y-X,1-X,-1+Z

Table 6 Torsion Angles for cte115_0m.

A	B	C	D	Angle/°	A	B	C	D	Angle/°
Cu	N4	C2	C1	-12(8)	C3F	C4F	C5F	O5F	-52(2)
Cu	N4	C3	C14	-18(5)	C4F	O1E	C1E	O5E	100.1(18)
Cu	N4	C5	C6	-41(4)	C4F	O1E	C1E	C2E	-139.6(17)

A	B	C	D	Angle/°	A	B	C	D	Angle/°
Cu	N4	C14	C3	164(5)	C5F	C7	C9	C8	-169(4)
Cu	N4	C14	N1D	31(5)	C5F	C7	C9	C16	-130(7)
Cu	C14	N1D	C6D	-110(7)	C5F	C7	C9	C30	-178(2)
Cu	N1A	C6A	C5A	112(3)	C5F	C7	C16	C8	169(5)
Cu	N1D	C6D	C5D	69(4)	C5F	C7	C16	C9	113(9)
Cu	N1E	C6E	C5E	72.4(19)	C5F	O5F	C1F	O1F	62(2)
Cu1	N4'	C05C	C035	-45(3)	C5F	O5F	C1F	C2F	-65(2)
Cu1	N4'	C10	C4	8(8)	C7F	O2F	C2F	C1F	100(2)
Cu1	N1B	C6B	C5B	70.5(18)	C7F	O2F	C2F	C3F	-143(2)
N4	C3	C14	Cu	21(6)	C8F	O3F	C3F	C2F	-129(2)
N4	C3	C14	N1D	126(9)	C8F	O3F	C3F	C4F	118(2)
N4	C5	C6	N1E	48(4)	Cu01	N31	C31	C32	-53(3)
N4	C14	N1D	Cu	-30(5)	Cu01	N31	C6A2	C5A2	94(3)
N4	C14	N1D	C6D	-141(7)	Cu01	N32	C34	C33	-49(3)
C1	C15	N4'	Cu1	-13(7)	Cu01	N32	C6D2	C5D2	80(3)
C1	C15	N4'	C05C	-136(6)	Cu01	N33	C36	C35	-32(3)
C1	C15	N4'	C10	104(7)	Cu01	N33	C6E2	C5E2	70.9(18)
C1	N1A	C6A	C5A	-134(3)	Cu01	N34	C32	C31	-50(2)
C2	N4	C3	C14	113(6)	Cu01	N34	C33	C34	0(3)
C2	N4	C5	C6	-157(4)	Cu01	N34	C35	C36	-48(4)
C2	N4	C14	Cu	104(5)	Cu2	N41	C34	C33	-56(3)
C2	N4	C14	C3	-93(6)	Cu2	N41	C6D2	C5D2	95(3)
C2	N4	C14	N1D	134(6)	Cu2	N42	C31	C32	-42(3)
C2	C1	N1A	Cu	-27(4)	Cu2	N42	C6A2	C5A2	81(3)
C2	C1	N1A	C6A	-152(4)	Cu2	N43	C42	C41	-34(3)
C3	N4	C2	C1	-148(6)	Cu2	N43	C6B2	C5B2	70.4(19)
C3	N4	C5	C6	86(5)	Cu2	N44	C32	C31	-2(4)
C3	N4	C14	Cu	-164(5)	Cu2	N44	C33	C34	-50(2)
C3	N4	C14	N1D	-133(8)	Cu2	N44	C41	C42	-47(4)
C3	C14	N1D	Cu	-131(9)	N31	C31	C32	N34	65(3)
C3	C14	N1D	C6D	119(10)	N34	C33	C34	N32	37(4)
C5	N4	C2	C1	101(7)	N34	C35	C36	N33	52(4)
C5	N4	C3	C14	-136(5)	N42	C31	C32	N44	32(4)
C5	N4	C14	Cu	-96(5)	N44	C33	C34	N41	68(3)
C5	N4	C14	C3	67(7)	N44	C41	C42	N43	54(4)
C5	N4	C14	N1D	-66(9)	C31	N31	C6A2	C5A2	-139(3)
C5	C6	N1E	Cu	-29(3)	C31	N42	C6A2	C5A2	-168(2)
C5	C6	N1E	C6E	-154(2)	C32	N34	C33	C34	113(3)
C6	N1E	C6E	C5E	-163.6(19)	C32	N34	C35	C36	-167(3)
C7	C8	C16	C9	34(4)	C32	N44	C33	C34	-162(2)

A	B	C	D	Angle/°	A	B	C	D	Angle/°
C7	C8	C30	C9	-9(3)	C32	N44	C41	C42	77(4)
C7	C9	C16	C8	-127(7)	C33	N34	C32	C31	-163(2)
C7	C9	C30	C8	15(5)	C33	N34	C35	C36	78(4)
C8	C7	C9	C16	39(5)	C33	N44	C32	C31	113(3)
C8	C7	C9	C30	-9(3)	C33	N44	C41	C42	-169(3)
C8	C7	C16	C9	-56(6)	C34	N32	C6D2	C5D2	-175(2)
C8	C7	C5F	O5F	13(22)	C34	N41	C6D2	C5D2	-145(3)
C8	C7	C5F	C4F	128(21)	C35	N34	C32	C31	70(3)
C8	C9	C16	C7	127(7)	C35	N34	C33	C34	-127(3)
C9	C7	C16	C8	56(6)	C36	N33	C6E2	C5E2	-157(2)
C9	C7	C5F	O5F	85(4)	C41	N44	C32	C31	-128(3)
C9	C7	C5F	C4F	-159(3)	C41	N44	C33	C34	73(3)
C9	C8	C16	C7	-34(4)	C42	N43	C6B2	C5B2	-160(2)
C14	N4	C2	C1	-94(8)	O1A2	C1A2	C2A2	O2A2	53(2)
C14	N4	C5	C6	41(7)	O1A2	C1A2	C2A2	C3A2	-65(2)
C14	N1D	C6D	C5D	158(6)	O1A2	C4B2	C5B2	O5B2	-166.2(14)
C15	C1	N1A'	Cu1	-48(4)	O1A2	C4B2	C5B2	C6B2	78(2)
C15	C1	N1A'	C6A	-165(4)	O2A2	C2A2	C3A2	O3A2	65(2)
C15	N4'	C05C	C035	76(5)	O2A2	C2A2	C3A2	C4A2	-176.5(16)
C15	N4'	C10	C4	-110(8)	O3A2	C3A2	C4A2	C5A2	175.2(19)
C16	C7	C9	C8	-39(5)	O3A2	C3A2	C4A2	O1F2	-63.7(19)
C16	C7	C9	C30	-48(6)	O5A2	C1A2	C2A2	O2A2	178.3(18)
C16	C7	C5F	O5F	-31(8)	O5A2	C1A2	C2A2	C3A2	61(2)
C16	C7	C5F	C4F	84(7)	O5A2	C5A2	C6A2	N31	77(3)
C16	C8	C30	C9	9(4)	O5A2	C5A2	C6A2	N42	49(3)
C16	C9	C30	C8	-8(3)	C1A2	O1A2	C4B2	C3B2	143.1(17)
C30	C8	C16	C7	-45(7)	C1A2	O1A2	C4B2	C5B2	-93.7(19)
C30	C8	C16	C9	-11(4)	C1A2	O5A2	C5A2	C4A2	66.6(19)
C30	C9	C16	C7	133(6)	C1A2	O5A2	C5A2	C6A2	-175.9(16)
C30	C9	C16	C8	6(2)	C1A2	C2A2	C3A2	O3A2	-173.0(17)
C035	N1B	C6B	C5B	-163.8(18)	C1A2	C2A2	C3A2	C4A2	-54(2)
O1A	C1A	C2A	O2A	57(4)	C2A2	C3A2	C4A2	C5A2	55(2)
O1A	C1A	C2A	C3A	-69(4)	C2A2	C3A2	C4A2	O1F2	176.2(15)
O1A	C4B	C5B	O5B	-165.8(17)	C3A2	C4A2	C5A2	O5A2	-60(2)
O1A	C4B	C5B	C6B	74(2)	C3A2	C4A2	C5A2	C6A2	-175(2)
O2A	C2A	C3A	O3A	67(3)	C3A2	C4A2	O1F2	C1F2	117.0(17)
O2A	C2A	C3A	C4A	-173(2)	C4A2	C5A2	C6A2	N31	-166(3)
O3A	C3A	C4A	C5A	168(2)	C4A2	C5A2	C6A2	N42	167(2)
O3A	C3A	C4A	O1F	-79(2)	C4A2	O1F2	C1F2	O5F2	90(2)
O5A	C1A	C2A	O2A	-180(3)	C4A2	O1F2	C1F2	C2F2	-150.2(17)

A	B	C	D	Angle/°	A	B	C	D	Angle/°
O5A	C1A	C2A	C3A	54(3)	C5A2	O5A2	C1A2	O1A2	56(2)
O5A	C5A	C6A	N1A	81(3)	C5A2	O5A2	C1A2	C2A2	-67(2)
O5A	C5A	C6A	N1A'	38(3)	C5A2	C4A2	O1F2	C1F2	-123.9(18)
N1A	C1	C2	N4	25(7)	C6A2	N31	C31	C32	166(2)
C1A	O1A	C4B	C3B	148(3)	C6A2	N42	C31	C32	-166(2)
C1A	O1A	C4B	C5B	-90(3)	C7A2	O2A2	C2A2	C1A2	81(3)
C1A	O5A	C5A	C4A	60(3)	C7A2	O2A2	C2A2	C3A2	-160(2)
C1A	O5A	C5A	C6A	179(2)	C8A2	O3A2	C3A2	C2A2	-103(2)
C1A	C2A	C3A	O3A	-169(3)	C8A2	O3A2	C3A2	C4A2	137.9(19)
C1A	C2A	C3A	C4A	-48(3)	O1B2	C1B2	C2B2	O2B2	54(2)
C2A	C3A	C4A	C5A	49(3)	O1B2	C1B2	C2B2	C3B2	-66(2)
C2A	C3A	C4A	O1F	161.7(19)	O1B2	C4C2	C5C2	O5C2	-163.0(15)
C3A	C4A	C5A	O5A	-51(3)	O1B2	C4C2	C5C2	C6C2	95.5(18)
C3A	C4A	C5A	C6A	-168(2)	O2B2	C2B2	C3B2	O3B2	69.6(19)
C3A	C4A	O1F	C1F	105(2)	O2B2	C2B2	C3B2	C4B2	-170.1(16)
C4A	C5A	C6A	N1A	-159(2)	O3B2	C3B2	C4B2	O1A2	-69.8(17)
C4A	C5A	C6A	N1A'	158(2)	O3B2	C3B2	C4B2	C5B2	167.6(15)
C4A	O1F	C1F	O5F	88(2)	O5B2	C1B2	C2B2	O2B2	173.2(14)
C4A	O1F	C1F	C2F	-149.8(18)	O5B2	C1B2	C2B2	C3B2	54(2)
C5A	O5A	C1A	O1A	59(3)	O5B2	C5B2	C6B2	N43	77(2)
C5A	O5A	C1A	C2A	-66(3)	C1B2	O1B2	C4C2	C3C2	143.3(19)
C5A	C4A	O1F	C1F	-138.2(19)	C1B2	O1B2	C4C2	C5C2	-97(2)
C5A	C6A	N1A'	Cu1	86(2)	C1B2	O5B2	C5B2	C4B2	57(2)
C5A	C6A	N1A'	C1	-168(3)	C1B2	O5B2	C5B2	C6B2	178.9(18)
C7A	O2A	C2A	C1A	66(3)	C1B2	C2B2	C3B2	O3B2	-167.3(16)
C7A	O2A	C2A	C3A	-176(2)	C1B2	C2B2	C3B2	C4B2	-47(2)
C8A	O3A	C3A	C2A	-82(3)	C2B2	C3B2	C4B2	O1A2	166.8(16)
C8A	O3A	C3A	C4A	149(2)	C2B2	C3B2	C4B2	C5B2	44(2)
N1A'	C1	C15	N4'	45(7)	C3B2	C4B2	C5B2	O5B2	-48(2)
O1B	C1B	C2B	O2B	54(2)	C3B2	C4B2	C5B2	C6B2	-163.6(17)
O1B	C1B	C2B	C3B	-67(2)	C4B2	O1A2	C1A2	O5A2	100(2)
O1B	C4C	C5C	C13	83(2)	C4B2	O1A2	C1A2	C2A2	-136.7(19)
O1B	C4C	C5C	O5C	-164.7(15)	C4B2	C5B2	C6B2	N43	-162.7(16)
O2B	C2B	C3B	O3B	70(2)	C5B2	O5B2	C1B2	O1B2	62(2)
O2B	C2B	C3B	C4B	-170.6(16)	C5B2	O5B2	C1B2	C2B2	-59(2)
O3B	C3B	C4B	O1A	-71.7(18)	C6B2	N43	C42	C41	-165(2)
O3B	C3B	C4B	C5B	164.6(16)	C7B2	O2B2	C2B2	C1B2	67(2)
O5B	C1B	C2B	O2B	176.3(14)	C7B2	O2B2	C2B2	C3B2	-167.6(19)
O5B	C1B	C2B	C3B	55(2)	C8B2	O3B2	C3B2	C2B2	-114.8(19)
O5B	C5B	C6B	N1B	80(2)	C8B2	O3B2	C3B2	C4B2	122.3(18)

A	B	C	D	Angle/°	A	B	C	D	Angle/°
N1B	C035	C05C	N4'	53(4)	O1C2	C1C2	C2C2	O2C2	64(2)
C1B	O1B	C4C	C3C	149.7(18)	O1C2	C1C2	C2C2	C3C2	-57(2)
C1B	O1B	C4C	C5C	-91(2)	O1C2	C4D2	C5D2	O5D2	-175.9(15)
C1B	O5B	C5B	C4B	59(2)	O1C2	C4D2	C5D2	C6D2	67(2)
C1B	O5B	C5B	C6B	-176.2(16)	O2C2	C2C2	C3C2	O3C2	69(2)
C1B	C2B	C3B	O3B	-167.3(16)	O2C2	C2C2	C3C2	C4C2	-177.5(18)
C1B	C2B	C3B	C4B	-48(2)	O3C2	C3C2	C4C2	O1B2	-82(2)
C2B	C3B	C4B	O1A	167.9(16)	O3C2	C3C2	C4C2	C5C2	159.2(18)
C2B	C3B	C4B	C5B	44(2)	O5C2	C1C2	C2C2	O2C2	-176.2(15)
C3B	C4B	C5B	O5B	-46(2)	O5C2	C1C2	C2C2	C3C2	63(2)
C3B	C4B	C5B	C6B	-166.1(17)	C1C2	O1C2	C4D2	C3D2	112.7(17)
C4B	O1A	C1A	O5A	101(3)	C1C2	O1C2	C4D2	C5D2	-124.6(18)
C4B	O1A	C1A	C2A	-133(3)	C1C2	O5C2	C5C2	C4C2	58(2)
C4B	C5B	C6B	N1B	-159.0(16)	C1C2	O5C2	C5C2	C6C2	160.9(17)
C5B	O5B	C1B	O1B	60(2)	C1C2	C2C2	C3C2	O3C2	-170.1(18)
C5B	O5B	C1B	C2B	-63.9(19)	C1C2	C2C2	C3C2	C4C2	-57(2)
C7B	O2B	C2B	C1B	79(2)	C2C2	C3C2	C4C2	O1B2	165.4(18)
C7B	O2B	C2B	C3B	-159.1(19)	C2C2	C3C2	C4C2	C5C2	47(2)
C8B	O3B	C3B	C2B	-125(2)	C3C2	C4C2	C5C2	O5C2	-49(2)
C8B	O3B	C3B	C4B	109(2)	C3C2	C4C2	C5C2	C6C2	-150.6(19)
O1C	C1C	C2C	O2C	62(2)	C4C2	O1B2	C1B2	O5B2	97(2)
O1C	C1C	C2C	C3C	-58(2)	C4C2	O1B2	C1B2	C2B2	-143(2)
O1C	C4D	C5D	C29	59(3)	C5C2	O5C2	C1C2	O1C2	59(2)
O1C	C4D	C5D	O5D	-165.6(19)	C5C2	O5C2	C1C2	C2C2	-61(2)
O1C	C4D	C5D	C6D	83(4)	C5C2	C6C2	O02S	C26	-177(3)
O2C	C2C	C3C	O3C	62(2)	C5C2	C6C2	O02S	C05B	180(2)
O2C	C2C	C3C	C4C	176.5(19)	C7C2	O2C2	C2C2	C1C2	83(2)
O3C	C3C	C4C	O1B	-74.6(19)	C7C2	O2C2	C2C2	C3C2	-153.7(19)
O3C	C3C	C4C	C5C	168.9(17)	C8C2	O3C2	C3C2	C2C2	-121(2)
O5C	C1C	C2C	O2C	-177.4(18)	C8C2	O3C2	C3C2	C4C2	125(2)
O5C	C1C	C2C	C3C	62(2)	O1D2	C1D2	C2D2	O2D2	60(2)
C1C	O1C	C4D	C3D	99(2)	O1D2	C1D2	C2D2	C3D2	-64(2)
C1C	O1C	C4D	C5D	-138.2(19)	O1D2	C4E2	C5E2	O5E2	-167.1(13)
C1C	O5C	C5C	C13	178(2)	O1D2	C4E2	C5E2	C6E2	77.1(19)
C1C	O5C	C5C	C4C	56(2)	O2D2	C2D2	C3D2	O3D2	60(2)
C1C	C2C	C3C	O3C	-176(2)	O2D2	C2D2	C3D2	C4D2	-176.6(15)
C1C	C2C	C3C	C4C	-62(2)	O3D2	C3D2	C4D2	O1C2	-61(2)
C2C	C3C	C4C	O1B	173.2(18)	O3D2	C3D2	C4D2	C5D2	174.1(18)
C2C	C3C	C4C	C5C	57(2)	O5D2	C1D2	C2D2	O2D2	-177.6(16)
C3C	C4C	C5C	C13	-164(2)	O5D2	C1D2	C2D2	C3D2	59(2)

A	B	C	D	Angle/°	A	B	C	D	Angle/°
C3C	C4C	C5C	O5C	-52(2)	O5D2	C5D2	C6D2	N32	49(3)
C4C	O1B	C1B	O5B	94.8(18)	O5D2	C5D2	C6D2	N41	78(3)
C4C	O1B	C1B	C2B	-142.4(16)	C1D2	O1D2	C4E2	C3E2	141.4(18)
C05C	C035	N1B	Cu1	-34(3)	C1D2	O1D2	C4E2	C5E2	-97.4(19)
C05C	C035	N1B	C6B	-162(3)	C1D2	O5D2	C5D2	C4D2	63.6(19)
C05C	N4'	C10	C4	119(7)	C1D2	O5D2	C5D2	C6D2	-177.3(16)
C5C	O5C	C1C	O1C	60(2)	C1D2	C2D2	C3D2	O3D2	-173.4(16)
C5C	O5C	C1C	C2C	-58(2)	C1D2	C2D2	C3D2	C4D2	-50(2)
C7C	O2C	C2C	C1C	97(3)	C2D2	C3D2	C4D2	O1C2	173.6(15)
C7C	O2C	C2C	C3C	-141(2)	C2D2	C3D2	C4D2	C5D2	49(2)
C8C	O3C	C3C	C2C	-130.4(19)	C3D2	C4D2	C5D2	O5D2	-56(2)
C8C	O3C	C3C	C4C	117(2)	C3D2	C4D2	C5D2	C6D2	-172(2)
O1D	C1D	C2D	O2D	56(3)	C4D2	O1C2	C1C2	O5C2	89(2)
O1D	C1D	C2D	C3D	-64(4)	C4D2	O1C2	C1C2	C2C2	-154.0(18)
O1D	C4E	C5E	O5E	-165.5(15)	C4D2	C5D2	C6D2	N32	169(2)
O1D	C4E	C5E	C6E	79(2)	C4D2	C5D2	C6D2	N41	-162(3)
O2D	C2D	C3D	O3D	67(3)	C5D2	O5D2	C1D2	O1D2	58(2)
O2D	C2D	C3D	C4D	-172(2)	C5D2	O5D2	C1D2	C2D2	-63.0(19)
O3D	C3D	C4D	O1C	-75(2)	C6D2	N32	C34	C33	-169(2)
O3D	C3D	C4D	C5D	166(2)	C6D2	N41	C34	C33	165(2)
O5D	C1D	C2D	O2D	174(3)	C7D2	O2D2	C2D2	C1D2	77(2)
O5D	C1D	C2D	C3D	55(4)	C7D2	O2D2	C2D2	C3D2	-156.8(19)
O5D	C5D	C6D	N1D	53(4)	C8D2	O3D2	C3D2	C2D2	-98(2)
C1D	O1D	C4E	C3E	153.8(19)	C8D2	O3D2	C3D2	C4D2	139.3(19)
C1D	O1D	C4E	C5E	-87(2)	O1E2	C1E2	C2E2	O2E2	55(2)
C1D	O5D	C5D	C29	-175(3)	O1E2	C1E2	C2E2	C3E2	-67(2)
C1D	O5D	C5D	C4D	57(3)	O1E2	C4F2	C5F2	O5F2	-161.5(15)
C1D	O5D	C5D	C6D	170(4)	O1E2	C4F2	C5F2	C6F2	95.8(19)
C1D	C2D	C3D	O3D	-166(3)	O2E2	C2E2	C3E2	O3E2	69(2)
C1D	C2D	C3D	C4D	-45(4)	O2E2	C2E2	C3E2	C4E2	-173.3(16)
C2D	C3D	C4D	O1C	158.8(19)	O3E2	C3E2	C4E2	O1D2	-75.1(17)
C2D	C3D	C4D	C5D	40(3)	O3E2	C3E2	C4E2	C5E2	165.3(15)
C3D	C4D	C5D	C29	-179(2)	O5E2	C1E2	C2E2	O2E2	173.5(13)
C3D	C4D	C5D	O5D	-44(3)	O5E2	C1E2	C2E2	C3E2	51(2)
C3D	C4D	C5D	C6D	-155(3)	O5E2	C5E2	C6E2	N33	78.6(19)
C4D	O1C	C1C	O5C	97(2)	C1E2	O1E2	C4F2	C3F2	145.9(19)
C4D	O1C	C1C	C2C	-147.8(19)	C1E2	O1E2	C4F2	C5F2	-95(2)
C4D	C5D	C6D	N1D	169(3)	C1E2	O5E2	C5E2	C4E2	58(2)
C5D	C29	N1D'	Cu1	135(3)	C1E2	O5E2	C5E2	C6E2	178.3(16)
C5D	C29	N1D'	C4	-119(3)	C1E2	C2E2	C3E2	O3E2	-165.4(17)

A	B	C	D	Angle/°	A	B	C	D	Angle/°
C5D	O5D	C1D	O1D	51(3)	C1E2	C2E2	C3E2	C4E2	-48(2)
C5D	O5D	C1D	C2D	-65(3)	C2E2	C3E2	C4E2	O1D2	167.2(16)
C7D	O2D	C2D	C1D	64(3)	C2E2	C3E2	C4E2	C5E2	48(2)
C7D	O2D	C2D	C3D	-173(2)	C3E2	C4E2	C5E2	O5E2	-52(2)
C8D	O3D	C3D	C2D	-82(4)	C3E2	C4E2	C5E2	C6E2	-167.6(16)
C8D	O3D	C3D	C4D	153(2)	C4E2	O1D2	C1D2	O5D2	100.3(18)
N1D'	C4	C10	N4'	11(8)	C4E2	O1D2	C1D2	C2D2	-138.2(19)
N1D'	C29	C5D	O5D	60(4)	C4E2	C5E2	C6E2	N33	-163.6(16)
N1D'	C29	C5D	C4D	-171(3)	C5E2	O5E2	C1E2	O1E2	59(2)
O1E	C1E	C2E	O2E	53(2)	C5E2	O5E2	C1E2	C2E2	-58.3(19)
O1E	C1E	C2E	C3E	-65(2)	C6E2	N33	C36	C35	-165(2)
O1E	C4F	C5F	C7	84(3)	C7E2	O2E2	C2E2	C1E2	66(2)
O1E	C4F	C5F	O5F	-164.9(16)	C7E2	O2E2	C2E2	C3E2	-166.9(19)
O2E	C2E	C3E	O3E	69.8(19)	C8E2	O3E2	C3E2	C2E2	-117(2)
O2E	C2E	C3E	C4E	-171.4(15)	C8E2	O3E2	C3E2	C4E2	123(2)
O3E	C3E	C4E	O1D	-75.2(16)	O1F2	C4A2	C5A2	O5A2	-177.9(14)
O3E	C3E	C4E	C5E	167.1(15)	O1F2	C4A2	C5A2	C6A2	67(3)
O5E	C1E	C2E	O2E	174.9(14)	O1F2	C1F2	C2F2	O2F2	62(2)
O5E	C1E	C2E	C3E	57(2)	O1F2	C1F2	C2F2	C3F2	-63(2)
O5E	C5E	C6E	N1E	81(2)	O2F2	C2F2	C3F2	O3F2	65(2)
C1E	O1E	C4F	C3F	151.2(18)	O2F2	C2F2	C3F2	C4F2	-178.8(18)
C1E	O1E	C4F	C5F	-95(2)	O3F2	C3F2	C4F2	O1E2	-78(2)
C1E	O5E	C5E	C4E	63.8(19)	O3F2	C3F2	C4F2	C5F2	163.8(18)
C1E	O5E	C5E	C6E	-176.8(16)	O5F2	C1F2	C2F2	O2F2	-176.9(16)
C1E	C2E	C3E	O3E	-169.1(16)	O5F2	C1F2	C2F2	C3F2	59(2)
C1E	C2E	C3E	C4E	-50(2)	C1F2	O5F2	C5F2	C4F2	57(3)
C2E	C3E	C4E	O1D	166.7(15)	C1F2	O5F2	C5F2	C6F2	163.1(17)
C2E	C3E	C4E	C5E	49(2)	C1F2	C2F2	C3F2	O3F2	-168.7(18)
C3E	C4E	C5E	O5E	-53(2)	C1F2	C2F2	C3F2	C4F2	-53(3)
C3E	C4E	C5E	C6E	-167.9(17)	C2F2	C3F2	C4F2	O1E2	166.3(19)
C4E	O1D	C1D	O5D	103(2)	C2F2	C3F2	C4F2	C5F2	49(3)
C4E	O1D	C1D	C2D	-137(2)	C3F2	C4F2	C5F2	O5F2	-50(2)
C4E	C5E	C6E	N1E	-164.3(16)	C3F2	C4F2	C5F2	C6F2	-152.6(18)
C5E	O5E	C1E	O1E	56.0(19)	C4F2	O1E2	C1E2	O5E2	95(2)
C5E	O5E	C1E	C2E	-66.7(18)	C4F2	O1E2	C1E2	C2E2	-145(2)
C7E	O2E	C2E	C1E	82(2)	C5F2	O5F2	C1F2	O1F2	59(3)
C7E	O2E	C2E	C3E	-157.0(19)	C5F2	O5F2	C1F2	C2F2	-60(2)
C8E	O3E	C3E	C2E	-124.5(18)	C5F2	C6F2	C03T	O05D	-180(2)
C8E	O3E	C3E	C4E	114.8(19)	C7F2	O2F2	C2F2	C1F2	77(2)
O1F	C4A	C5A	O5A	-164.6(19)	C7F2	O2F2	C2F2	C3F2	-158(2)

A	B	C	D	Angle/°	A	B	C	D	Angle/°
O1F	C4A	C5A	C6A	78(2)	C8F2	O3F2	C3F2	C2F2	-118(2)
O1F	C1F	C2F	O2F	54(2)	C8F2	O3F2	C3F2	C4F2	125(2)
O1F	C1F	C2F	C3F	-61(2)	C21	C05A	C05I	C28	-10(6)
O2F	C2F	C3F	O3F	64(3)	C28	C057	C04D	C21	-4(7)
O2F	C2F	C3F	C4F	176(2)	C057	C28	C05I	C05A	-9(6)
O3F	C3F	C4F	O1E	-78(2)	C05A	C21	C04D	C057	-14(6)
O3F	C3F	C4F	C5F	168.1(17)	C04D	C21	C05A	C05I	23(8)
O5F	C1F	C2F	O2F	-177.2(16)	C05I	C28	C057	C04D	17(7)
O5F	C1F	C2F	C3F	68(2)	O02S	C26	C6C2	C5C2	7(6)
C1F	O5F	C5F	C7	167(3)	C04N	Cl9	C24	Cl8	-69(4)
C1F	O5F	C5F	C4F	59(2)	C23	C13	C5C	O5C	101(15)
C1F	C2F	C3F	O3F	-179(2)	C23	C13	C5C	C4C	-141(14)
C1F	C2F	C3F	C4F	-67(3)	C10	C4	N1D'	Cu1	-22(5)
C2F	C3F	C4F	O1E	170.6(19)	C10	C4	N1D'	C29	-129(5)
C2F	C3F	C4F	C5F	56(2)	C10	N4'	C05C	C035	-153(4)
C3F	C4F	C5F	C7	-164(3)					

Table 7 Hydrogen Atom Coordinates ($\text{\AA} \times 10^4$) and Isotropic Displacement Parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for cte115_0m.

Atom	x	y	z	U(eq)
H1A	3958.73	4179.11	11669.07	180
H2A	3109.49	3570.11	12238.96	212
H3A	2981.27	2788.04	11064.06	131
H4A	2304.77	3281.73	11035.91	118
H5A	3223.74	3568.64	10022.26	133
H8AD	2436.13	1925.29	11730.18	287
H8AE	2127.71	1944.9	12489.07	287
H8AF	2791.12	2318.22	12421.72	287
H1B	5771.49	4369.23	9466.51	96
H2B	5559.06	4029.84	10683.84	96
H3B	4454.46	3284.76	10229.88	96
H4B	4705.68	4210.56	11195.94	98
H5B	4424.64	4194.17	9608.17	118
H7BD	6125.28	3819.5	9644.09	180
H7BE	5956.61	3191.64	9848.83	180
H7BF	6113.09	3641.13	10512.42	180
H8BD	4394.87	2533.44	11077.98	181
H8BE	3937.69	2724.49	11121.71	181
H8BF	4214.06	2658.91	11885.08	181

Atom	x	y	z	U(eq)
H1C	5042.36	4137.17	6081.84	119
H2C	5553	3847.34	6896.25	108
H3C	4564.01	3310.33	7854.66	121
H4C	5684.54	4214.58	8210.6	90
H5C	4735.04	4347.7	8048.09	127
H7CD	5362.87	3441.66	5556.92	217
H7CE	5036.39	2775.45	5599.49	217
H7CF	5575.48	3131.9	6117.48	217
H1D	2698.35	3597.48	5242.31	154
H2D	3561.28	3828.37	4693.91	199
H3D	3677.72	3109.77	5778.49	141
H4D	4377.53	4289.55	5890.71	132
H5DA	3405.42	3676.49	6852.13	140
H5D	3434.63	3742.36	6957.17	140
H1E	899.54	1951	7456.25	95
H2E	1100.26	1816.99	6217.63	96
H3E	2240.19	2186.03	6649.97	97
H4E	1943.73	2836.76	5685.93	96
H5E	2264.37	3115.68	7288.63	113
H7ED	588.97	826.88	6350.65	189
H7EE	529.48	1059.79	7156.97	189
H7EF	704.81	590.71	7117.68	189
H8EA	2430.71	1726.6	4989.02	185
H8EB	2257.03	1440.7	5809.66	185
H8EC	2735.65	2079.44	5734.17	185
H1F	1654.89	2419.41	10781.1	109
H2F	1114.86	1636.02	10020.03	121
H3F	2108.78	2082.19	9038.16	129
H4F	982.79	1848.54	8643.51	105
H7FD	1309.21	833.7	10872.9	208
H7FE	1121.97	1277.98	11084.27	208
H7FF	1663.95	1319	11471.59	208
H8FD	2033.26	1427.74	8059.63	254
H8FE	1742.68	811.81	8407.68	254
H8FF	2213.04	1324.88	8881.56	254
H1A2	5198.55	4280.11	3411.48	104
H2A2	5436.03	4141.78	2184.57	126
H3A2	6535.78	5067.58	2495.52	97
H4A2	5716.94	5047.71	1443.68	99
H5A2	6080.16	5633.09	2863.44	121

Atom	x	y	z	U(eq)
H7AA	5219.69	3354.47	2711.22	217
H7AB	5427.44	3462.78	3575.83	217
H7AC	5703.35	3236.51	2978.29	217
H8AA	6986.89	4491.97	1220.55	182
H8AB	6852.35	4432.28	2111.67	182
H8AC	7203.07	5037.41	1736.6	182
H1B2	6114.89	5321.51	6530.69	122
H2B2	5993.67	4532.52	5937.9	87
H3B2	6665.63	5163.29	4705.82	96
H4B2	5467.57	4449.84	4561.64	83
H5B2	5969.76	5633.75	4591.62	96
H7BA	7082.81	4796.7	6932.41	168
H7BB	6471.59	4717.61	7005.17	168
H7BC	7007.23	5329.09	7035.17	168
H8BA	6891.48	4657.63	3886.47	223
H8BB	6757.47	4058.9	4191.3	223
H8BC	7125	4603.32	4695.06	223
H1C2	7498.68	7941.93	6399.47	108
H2C2	7532.1	7216.25	7078.54	120
H3C2	7534.17	6692.08	5634.04	111
H4C2	6660.28	6197.96	6787.37	120
H5C2	6415.46	6634.14	5455.34	115
H7CA	8395.36	8303.09	6851.24	179
H7CB	8873.88	8142.52	6922.38	179
H7CC	8339.33	7851.58	7465.26	179
H8CA	8207.92	6577.61	5781.8	261
H8CB	7763.8	5927.24	5856.81	261
H8CC	8266.7	6219.03	6451.12	261
H1D2	7621.91	9077.02	3471.5	97
H2D2	7950.23	9175.18	4689.77	118
H3D2	8132.92	8273.98	4425.9	89
H4D2	7325.41	8283.54	5443.9	103
H5D2	7095.56	7711.34	4043.13	112
H8DA	9113.39	8956.15	4820.58	178
H8DB	8857.15	8326.83	5107.58	178
H8DC	9156.07	8830.94	5698.78	178
H1E2	7465.82	8015.49	359.12	107
H2E2	8125.96	8790.89	972.05	93
H3E2	8157.04	8160.71	2231.1	101
H4E2	7690.18	8883.39	2296.92	83

Atom	x	y	z	U(eq)
H5E2	7002.11	7682.96	2277.24	96
H7EA	8212.88	8119.51	-168.92	181
H7EB	8865.85	8343.97	-76.28	181
H7EC	8637.51	8772.48	-66.44	181
H1F2	6222.17	5427.03	442.15	113
H2F2	7006.44	6128	-194	119
H3F2	7477.87	6622.51	1247.45	111
H4F2	7119.23	7112.99	73.72	124
H5F2	6455.57	6684.74	1412.88	121
H7FA	7247	5448.04	-578.83	183
H7FB	6703.18	5088.53	-70.41	183
H7FC	7259.32	5065.22	93.62	183
H8FA	8711.39	7118.19	419.34	284
H8FB	8303.84	6738.95	1084.47	284
H8FC	8497.35	7387.89	1044.23	284

Table 8 Atomic Occupancy for cte115_0m.

Atom	Occupancy	Atom	Occupancy	Atom	Occupancy
Cu	0.5	Cu1	0.5	Cl	0.5
Cl1	0.5	N4	0.5	C1	0.5
C2	0.5	C3	0.5	C4	0.5
C5	0.5	C7	0.5	C8	0.5
C14	0.5	C15	0.5	C29	0.5
C30	0.5	C035	0.5	N4'	0.5
N1A	0.5	N1A'	0.5	C05C	0.5
N1D	0.5	H5DA	0.5	H5D	0.5
C6D	0.5	N1D'	0.5	Cu01	0.5
Cu2	0.5	Cl2	0.5	Cl4	0.5
N31	0.5	N32	0.5	N34	0.5
N41	0.5	N42	0.5	N44	0.5
C35	0.5	C41	0.5	C26	0.5
C05B	0.5	C6C2	0.5	O18W	0.25
Cl8	0.5	Cl9	0.5	O13W	0.5
O14W	0.5	O6	0.5	C22	0.5
C6C	0.5	C23	0.5	O3W	0.5
O1W	0.5	O2W	0.5	O4W	0.5
C10	0.5				

Crystal structure determination of [cte115_0m]

Crystal Data for $C_{61.25}H_{56.5}Cl_{1.5}CuN_5O_{31.958333}$ ($M = 1490.66$ g/mol): trigonal, space group P3 (no. 143), $a = 27.7056(9)$ Å, $c = 17.5880(8)$ Å, $V = 11691.8(9)$ Å³, $Z = 6$, $T = 199.98$ K, $\mu(\text{CuK}\alpha) = 1.588$ mm⁻¹, $D_{\text{calc}} = 1.270$ g/cm³, 75163 reflections measured ($5.024^\circ \leq 2\theta \leq 101.49^\circ$), 16331 unique ($R_{\text{int}} = 0.1469$, $R_{\text{sigma}} = 0.1321$) which were used in all calculations. The final R_1 was 0.0989 ($I > 2\sigma(I)$) and wR_2 was 0.2921 (all data).

Refinement model description

Number of restraints - 22, number of constraints - unknown.

Details:

1. Fixed Uiso

At 1.2 times of: All C(H) groups, All C(H,H) groups

At 1.5 times of: All C(H,H,H) groups

2. Uiso/Uanisotropy restraints and constraints

C29 \approx C6D: within 2Å with sigma of 0.04 and sigma for terminal atoms of 0.08 within 2Å

N1A \approx N1A': within 1.7Å with sigma of 0.04 and sigma for terminal atoms of 0.08 within 1.7Å

3. Rigid body (RIGU) restraints

C3A, C2A, C1A with sigma for 1-2 distances of 0.004 and sigma for 1-3 distances of 0.004

N1D, N1D' with sigma for 1-2 distances of 0.004 and sigma for 1-3 distances of 0.004

4. Others

Fixed Sof: Cu(0.5) Cu1(0.5) Cl(0.5) Cl1(0.5) N4(0.5) C1(0.5) C2(0.5) C3(0.5) C4(0.5) C5(0.5) C7(0.5) C8(0.5) C14(0.5) C15(0.5) C29(0.5) C30(0.5) C035(0.5) N4'(0.5) N1A(0.5) N1A'(0.5) C05C(0.5) N1D(0.5) H5DA(0.5) H5D(0.5) C6D(0.5) N1D'(0.5) Cu01(0.5) Cu2(0.5) Cl2(0.5) Cl4(0.5) N31(0.5) N32(0.5) N34(0.5) N41(0.5) N42(0.5) N44(0.5) C35(0.5) C41(0.5) C26(0.5) C05B(0.5) C6C2(0.5) O18W(0.083333) Cl8(0.5) Cl9(0.5) O13W(0.5) O14W(0.5) O6(0.5) C22(0.5) C6C(0.5) C23(0.5) O3W(0.166667) O1W(0.5) O2W(0.5) O4W(0.5) C10(0.5)

5.a Ternary CH refined with riding coordinates:

C1A(H1A), C2A(H2A), C3A(H3A), C4A(H4A), C5A(H5A), C1B(H1B), C2B(H2B), C3B(H3B), C4B(H4B), C5B(H5B), C1C(H1C), C2C(H2C), C3C(H3C), C4C(H4C), C5C(H5C), C1D(H1D), C2D(H2D), C3D(H3D), C4D(H4D), C5D(H5DA), C5D(H5D), C1E(H1E), C2E(H2E), C3E(H3E), C4E(H4E), C5E(H5E), C1F(H1F), C2F(H2F), C3F(H3F), C4F(H4F), C1A2(H1A2), C2A2(H2A2), C3A2(H3A2), C4A2(H4A2), C5A2(H5A2), C1B2(H1B2), C2B2(H2B2), C3B2(H3B2), C4B2(H4B2), C5B2(H5B2), C1C2(H1C2), C2C2(H2C2), C3C2(H3C2), C4C2(H4C2), C5C2(H5C2), C1D2(H1D2),

C2D2(H2D2), C3D2(H3D2), C4D2(H4D2), C5D2(H5D2), C1E2(H1E2), C2E2(H2E2), C3E2(H3E2), C4E2(H4E2), C5E2(H5E2), C1F2(H1F2), C2F2(H2F2), C3F2(H3F2), C4F2(H4F2), C5F2(H5F2)

5.b Idealised Me refined as rotating group:

C8A (H8AD, H8AE, H8AF), C7B (H7BD, H7BE, H7BF), C8B (H8BD, H8BE, H8BF), C7C (H7CD, H7CE, H7CF), C7E (H7ED, H7EE, H7EF), C8E (H8EA, H8EB, H8EC), C7F (H7FD, H7FE, H7FF), C8F (H8FD, H8FE, H8FF), C7A2 (H7AA, H7AB, H7AC), C8A2 (H8AA, H8AB, H8AC), C7B2 (H7BA, H7BB, H7BC), C8B2 (H8BA, H8BB, H8BC), C7C2 (H7CA, H7CB, H7CC), C8C2 (H8CA, H8CB, H8CC), C8D2 (H8DA, H8DB, H8DC), C7E2 (H7EA, H7EB, H7EC), C7F2 (H7FA, H7FB, H7FC), C8F2 (H8FA, H8FB, H8FC)

This report has been created with Olex2, compiled on 2024.02.16 svn.r378c4104 for OlexSys.

Bibliographie

Bibliographie

- [1] R. Breslow, *Acc. Chem. Res.* **1995**, *28*, 146–153.
- [2] M. Zhao, H.-B. Wang, L.-N. Ji, Z.-W. Mao, *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 8360.
- [3] J. R. Moran, S. Karbach, D. J. Cram, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 5826–5828.
- [4] D. J. Cram, *Science* **1983**, *219*, 1177–1183.
- [5] C. D. Gutsche, R. Muthukrishnan, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 4905–4906.
- [6] J.-N. Rebilly, B. Colasson, O. Bistri, D. Over, O. Reinaud, *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 467–489.
- [7] S. Blanchard, L. Le Clainche, M.-N. Rager, B. Chansou, J.-P. Tuchagues, A. F. Duprat, Y. Le Mest, O. Reinaud, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2732–2735.
- [8] Y. Rondelez, G. Bertho, O. Reinaud, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1044–1046.
- [9] O. Sénèque, Y. Rondelez, L. Le Clainche, C. Inisan, M.-N. Rager, M. Giorgi, O. Reinaud, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2001**, *2001*, 2597–2604.
- [10] P. H. Walton, G. J. Davies, D. E. Diaz, J. P. Franco-Cairo, *FEBS Letters* **2023**, *597*, 485–494.
- [11] S. Shinkai, S. Mori, T. Tsubaki, T. Sone, O. Manabe, *Tetrahedron Letters* **1984**, *25*, 5315–5318.
- [12] A. Inthasot, N. Le Poul, M. Luhmer, B. Colasson, I. Jabin, O. Reinaud, *Inorg. Chem.* **2018**, *57*, 3646–3655.
- [13] I. Jabin, O. Reinaud, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 3416–3419.
- [14] G. Izzet, M.-N. Rager, O. Reinaud, *Dalton Trans.* **2007**, 771.
- [15] G. Izzet, B. Douziech, T. Prangé, A. Tomas, I. Jabin, Y. Le Mest, O. Reinaud, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2005**, *102*, 6831–6836.
- [16] P. Molenveld, J. F. J. Engbersen, H. Kooijman, A. L. Spek, D. N. Reinhoudt, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 6726–6737.
- [17] P. Molenveld, J. F. J. Engbersen, D. N. Reinhoudt, *Chem. Soc. Rev.* **2000**, *29*, 75–86.
- [18] P. Molenveld, W. M. G. Stikvoort, H. Kooijman, A. L. Spek, J. F. J. Engbersen, D. N. Reinhoudt, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3896–3906.
- [19] R. Cacciapaglia, A. Casnati, L. Mandolini, D. N. Reinhoudt, R. Salvio, A. Sartori, R. Ungaro, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 12322–12330.
- [20] R. Cacciapaglia, A. Casnati, S. Di Stefano, L. Mandolini, D. Paolemili, D. N. Reinhoudt, A. Sartori, R. Ungaro, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 4436–4442.
- [21] O. Baydoun, T. Buffeteau, T. Brotin, *Chirality* **2021**, *33*, 562–596.
- [22] J. Canceill, L. Lacombe, A. Collet, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 6993–6996.
- [23] J. Costante-Crassous, T. J. Marrone, J. M. Briggs, J. A. McCammon, A. Collet, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 3818–3823.
- [24] D. Zhang, A. Martinez, J.-P. Dutasta, *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 4900–4942.
- [25] J. R. Cochrane, A. Schmitt, U. Wille, C. A. Hutton, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 8504.
- [26] J. Yang, B. Chatelet, V. Dufaud, D. Héroult, M. Jean, N. Vanthuyne, J.-C. Mulatier, D. Pitrat, L. Guy, J.-P. Dutasta, A. Martinez, *Org. Lett.* **2020**, *22*, 891–895.
- [27] A. Gautier, J.-C. Mulatier, J. Crassous, J.-P. Dutasta, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1207–1210.
- [28] A. Martinez, J.-P. Dutasta, *J. Catal.* **2009**, *267*, 188–192.
- [29] D. Zhang, K. Jamieson, L. Guy, G. Gao, J.-P. Dutasta, A. Martinez, *Chem. Sci.* **2017**, *8*, 789–794.

- [30] S. A. Ikbal, C. Colomban, D. Zhang, M. Delecluse, T. Brotin, V. Dufaud, J.-P. Dutasta, A. B. Sorokin, A. Martinez, *Inorg. Chem.* **2019**, *58*, 7220–7228.
- [31] O. Perraud, A. B. Sorokin, J.-P. Dutasta, A. Martinez, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 1288–1290.
- [32] C. Klöck, R. N. Dsouza, W. M. Nau, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2595–2598.
- [33] N. Basilio, L. García-Río, J. A. Moreira, M. Pessêgo, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 848–855.
- [34] A. Palma, M. Artelsmair, G. Wu, X. Lu, S. J. Barrow, N. Uddin, E. Rosta, E. Masson, O. A. Scherman, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 15688–15692.
- [35] R. Kubota, T. Takabe, K. Arima, H. Taniguchi, S. Asayama, H. Kawakami, *J. Mater. Chem. B* **2018**, *6*, 7050–7059.
- [36] E. Schneiderman, A. M. Stalcup, *J. Chromatogr. B Biomed. Appl.* **2000**, *745*, 83–102.
- [37] K. Kano, *J. Phys. Org. Chem.* **1997**, *10*, 286–291.
- [38] K. Kano, R. Nishiyabu, *J. Incl. Phenom.* **2002**, *44*, 355–359.
- [39] R. Breslow, S. D. Dong, *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 1997–2012.
- [40] J. Bjerre, C. Rousseau, L. Marinescu, M. Bols, *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **2008**, *81*, 1–11.
- [41] C. Torque, H. Bricout, F. Hapiot, E. Monflier, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 6487–6493.
- [42] P. Zhang, J. Mejjide Suárez, T. Driant, E. Derat, Y. Zhang, M. Ménand, S. Roland, M. Sollogoub, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 10821–10825.
- [43] C. Rousseau, N. Nielsen, M. Bols, *Tetrahedron Letters* **2004**, *45*, 8709–8711.
- [44] Q. Zhu, H. Shen, Z. Yang, H. Ji, *Chinese J. Catal.* **2016**, *37*, 1227–1234.
- [45] X. Li, K. Liang, C. Wang, X. Bai, J. Xu, J. Shen, J. Liu, *J. of Mol. Catal. A: Chemical* **2008**, *295*, 47–51.
- [46] K. Kano, H. Kitagishi, C. Dagallier, M. Kodera, T. Matsuo, T. Hayashi, Y. Hisaeda, S. Hirota, *Inorg. Chem.* **2006**, *45*, 4448–4460.
- [47] G.-Y. Qing, F. Wang, Y.-B. He, C.-G. Hu, X. Yang, *Supramol. Chem.* **2008**, *20*, 635–641.
- [48] C. Lynam, K. Jennings, K. Nolan, P. Kane, M. A. McKerverey, D. Diamond, *Anal. Chem.* **2002**, *74*, 59–66.
- [49] U. Darbost, X. Zeng, M. Giorgi, I. Jabin, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 10552–10560.
- [50] I. Bitter, É. Kőszegi, A. Grün, P. Bakó, K. Pál, A. Grofcsik, M. Kubinyi, B. Balázs, G. Tóth, *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 1025–1035.
- [51] Y. Kubo, *Synlett* **1999**, *1999*, 161–174.
- [52] Y. He, Y. Xiao, L. Meng, Z. Zeng, X. Wu, C.-T. Wu, *Tetrahedron Letters* **2002**, *43*, 6249–6253.
- [53] A. Dalla Cort, L. Mandolini, C. Pasquini, L. Schiaffino, *New J. Chem.* **2004**, *28*, 1198–1199.
- [54] V. Böhmer, D. Kraft, M. Tabatabai, *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* **1994**, *19*, 17–39.
- [55] C. Geraci, M. Piattelli, P. Neri, *Tetrahedron Letters* **1996**, *37*, 7627–7630.
- [56] C. Gaeta, C. Talotta, F. Farina, G. Campi, M. Camalli, P. Neri, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 1219–1230.
- [57] A. Schlatter, M. K. Kundu, W. Woggon, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 6731–6734.
- [58] D. Armspach, D. Matt, *Inorg. Chem.* **2001**, *40*, 3505–3509.
- [59] M. Guitet, P. Zhang, F. Marcelo, C. Tugny, J. Jiménez-Barbero, O. Buriez, C. Amatore, V. Mouriès-Mansuy, J. Goddard, L. Fensterbank, Y. Zhang, S. Roland, M. Ménand, M. Sollogoub, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 7213–7218.
- [60] P. Zhang, C. Tugny, J. Mejjide Suárez, M. Guitet, E. Derat, N. Vanthuyne, Y. Zhang, O. Bistri, V. Mouriès-Mansuy, M. Ménand, S. Roland, L. Fensterbank, M. Sollogoub, *Chem* **2017**, *3*, 174–191.

- [61] C. Tugny, N. Del Rio, M. Koohgard, N. Vanthuyne, D. Lesage, K. Bijouard, P. Zhang, J. Meijide Suárez, S. Roland, E. Derat, O. Bistri-Aslanoff, M. Sollogoub, L. Fensterbank, V. Mouriès-Mansuy, *ACS Catal.* **2020**, *10*, 5964–5972.
- [62] G. Xu, S. Leloux, P. Zhang, J. Meijide Suárez, Y. Zhang, E. Derat, M. Ménand, O. Bistri-Aslanoff, S. Roland, T. Leyssens, O. Riant, M. Sollogoub, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 7591–7597.
- [63] Z. Wen, Y. Zhang, S. Roland, M. Sollogoub, *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, *2019*, 2682–2687.
- [64] X. Zhu, G. Xu, L. Chamoreau, Y. Zhang, V. Mouriès-Mansuy, L. Fensterbank, O. Bistri-Aslanoff, S. Roland, M. Sollogoub, *Chem. Eur. J.* **2020**, *26*, 15901–15909.
- [65] T. Neva, T. Carmona, J. M. Benito, C. Przybylski, C. Ortiz Mellet, F. Mendicuti, J. M. García Fernández, *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 5588–5597.
- [66] S. Guieu, E. Zaborova, Y. Blériot, G. Poli, A. Jutand, D. Madec, G. Prestat, M. Sollogoub, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 2314–2318.
- [67] Y. Wu, S. Aslani, H. Han, C. Tang, G. Wu, X. Li, H. Wu, C. L. Stern, Q.-H. Guo, Y. Qiu, A. X.-Y. Chen, Y. Jiao, R. Zhang, A. H. G. David, D. W. Armstrong, J. Fraser Stoddart, *Nat. Synth.* **2024**, *3*, 698–706.
- [68] F. Heis, *Thèse de doctorat, Sorbonne Université* **2021**.
- [69] U. Darbost, X. Zeng, M.-N. Rager, M. Giorgi, I. Jabin, O. Reinaud, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2004**, *2004*, 4371–4374.
- [70] B. Chatelet, E. Payet, O. Perraud, P. Dimitrov-Raytchev, L.-L. Chapellet, V. Dufaud, A. Martinez, J.-P. Dutasta, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3706–3709.
- [71] O. Perraud, J.-B. Tommasino, V. Robert, B. Albela, L. Khrouz, L. Bonneviot, J.-P. Dutasta, A. Martinez, *Dalton Trans.* **2013**, *42*, 1530–1535.
- [72] A. R. Khan, P. Forgo, K. J. Stine, V. T. D'Souza, *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 1977–1996.
- [73] S. Guieu, M. Sollogoub, in *Modern Synthetic Methods in Carbohydrate Chemistry* (Eds.: D.B. Werz, S. Vidal), Wiley, **2013**, pp. 241–283.
- [74] K. Tsujihara, H. Kurita, M. Kawazu, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1977**, *50*, 1567–1571.
- [75] J. Boger, R. J. Corcoran, J.-M. Lehn, *Helv. Chim. Acta* **1978**, *61*, 2190–2218.
- [76] K. Takeo, K. Ueraura, H. Mitoh, *J. Carbohydr. Chem.* **1988**, *7*, 293–308.
- [77] A. Gabelle, J. Defaye, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1991**, *30*, 78–80.
- [78] K. Chmurski, J. Defaye, *Supramol. Chem.* **2000**, *12*, 221–224.
- [79] P. Angibeaud, J.-P. Utille, *Synthesis* **2002**, *1991*, 737–738.
- [80] M. Guitet, S. A. de Beaumais, Y. Blériot, B. Vauzeilles, Y. Zhang, M. Ménand, M. Sollogoub, *Carbohydr. Res.* **2012**, *356*, 278–281.
- [81] A. Ueno, R. Breslow, *Tetrahedron Letters* **1982**, *23*, 3451–3454.
- [82] S. Tian, P. Forgo, V. T. D'Souza, *Tetrahedron Letters* **1996**, *37*, 8309–8312.
- [83] L. D. Melton, K. N. Slessor, *Carbohydr. Res.* **1971**, *18*, 29–37.
- [84] D.-Q. Yuan, C. Yang, T. Fukuda, K. Fujita, *Tetrahedron Letters* **2003**, *44*, 565–568.
- [85] S. Hanessian, A. Benalil, C. Laferriere, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 4786–4797.
- [86] J. Boger, D. G. Brenner, J. R. Knowles, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 7630–7631.
- [87] C.-C. Ling, A. W. Coleman, M. Miocque, *Carbohydr. Res.* **1992**, *223*, 287–291.
- [88] K. Yoshikiyo, Y. Matsui, T. Yamamoto, *Beilstein J. Org. Chem.* **2015**, *11*, 1530–1540.
- [89] L. Krejčí, M. Buděšínský, I. Císařová, T. Kraus, *Chem. Commun.* **2009**, 3557–3559.
- [90] M. Ménand, M. Sollogoub, B. Boitrel, S. Le Gac, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 297–301.
- [91] D. Armspach, D. Matt, *Carbohydr. Res.* **1998**, *310*, 129–133.
- [92] I. Tabushi, K. Shimokawa, N. Shimizu, H. Shirakata, K. Fujita, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 7855–7856.

- [93] E. Engeldinger, D. Armspach, D. Matt, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 4147–4174.
- [94] M. Sollogoub, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 1295–1303.
- [95] I. Tabushi, T. Nabeshima, K. Fujita, A. Matsunaga, T. Imoto, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2638–2643.
- [96] D. Armspach, L. Poorters, D. Matt, B. Benmerad, F. Balegroune, L. Toupet, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 2588–2592.
- [97] I. Tabushi, Y. Kuroda, K. Yokota, L. C. Yuan, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 711–712.
- [98] I. Tabushi, K. Yamamura, T. Nabeshima, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 5267–5270.
- [99] D.-Q. Yuan, T. Yamada, K. Fujita, *Chem. Commun.* **2001**, 2706–2707.
- [100] H. Yu, D.-Q. Yuan, Y. Makino, M. Fukudome, R.-G. Xie, K. Fujita, *Chem. Commun.* **2006**, 5057–5059.
- [101] D.-Q. Yuan, Y. Kitagawa, M. Fukudome, K. Fujita, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4591–4594.
- [102] R. Gramage-Doria, D. Rodriguez-Lucena, D. Armspach, C. Egloff, M. Jouffroy, D. Matt, L. Toupet, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 3911–3921.
- [103] E. Engeldinger, L. Poorters, D. Armspach, D. Matt, L. Toupet, *Chem. Commun.* **2004**, *0*, 634–635.
- [104] B. Benmerad, P. Clair, D. Armspach, D. Matt, F. Balegroune, L. Toupet, *Chem. Commun.* **2006**, *0*, 2678–2680.
- [105] A. J. Pearce, P. Sinaÿ, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3610–3612.
- [106] T. Lecourt, A. Herault, A. J. Pearce, M. Sollogoub, P. Sinaÿ, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 2960–2971.
- [107] S. Guieu, M. Sollogoub, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 7060–7063.
- [108] O. Bistri, P. Sinaÿ, M. Sollogoub, *Tetrahedron Letters* **2005**, *46*, 7757–7760.
- [109] O. Bistri, P. Sinaÿ, J. Jiménez Barbero, M. Sollogoub, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 9757–9774.
- [110] B. Wang, E. Zaborova, S. Guieu, M. Petrillo, M. Guitet, Y. Blériot, M. Ménand, Y. Zhang, M. Sollogoub, *Nat. Commun.* **2014**, *5*, 5354.
- [111] J. Liu, B. Wang, C. Przybylski, O. Bistri-Aslanoff, M. Ménand, Y. Zhang, M. Sollogoub, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *60*, 12090–12096.
- [112] S. Guieu, M. Sollogoub, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 2819–2828.
- [113] T. Lecourt, J.-M. Mallet, P. Sinaÿ, *Carbohydr. Res.* **2003**, *338*, 2417–2419.
- [114] M. Guitet, M. Ménand, M. Sollogoub, in *Chemistry of Organo-Hybrids*, John Wiley & Sons, Ltd, **2014**, pp. 349–394.
- [115] R. Gramage-Doria, D. Armspach, D. Matt, *Coord. Chem. Rev.* **2013**, *257*, 776–816.
- [116] P. Zhang, J. Meijide Suárez, T. Driant, E. Derat, Y. Zhang, M. Ménand, S. Roland, M. Sollogoub, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 10821–10825.
- [117] T.-A. Phan, N. Armario, A. Saavedra Moncada, E. Bandini, B. Delavaux-Nicot, J.-F. Nierengarten, D. Armspach, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2023**, *62*, e202214638.
- [118] T.-A. Phan, M. Jouffroy, D. Matt, N. Armario, A. S. Moncada, E. Bandini, B. Delavaux-Nicot, J.-F. Nierengarten, D. Armspach, *Chem. Eur. J.* **2024**, *30*, e202302750.
- [119] E. Deunf, E. Zaborova, S. Guieu, Y. Blériot, J.-N. Verpeaux, O. Buriez, M. Sollogoub, C. Amatore, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2010**, *2010*, 4720–4727.
- [120] M. Date, H. Yamazaki, M. Motokawa, S. Tazawa, *Prog. Theor. Phys. Supp.* **1970**, *46*, 194–209.
- [121] G. Blondin, Y.-M. Frapart, *L'Act. Chim.* **1996**, *7*, 112–124.
- [122] P. M. V. Raja, A. R. Barron, *Rice University* **2022**, <https://chem.libretexts.org/@go/page/55889>.
- [123] A. Bencini, I. Bertini, D. Gatteschi, A. Scozzafava, *Inorg. Chem.* **1978**, *17*, 3194–3197.

- [124] S. Stoll, A. Schweiger, *J. Magn. Reson.* **2006**, *178*, 42–55.
- [125] F. Padula, C. Goldstein, J. Orsini, G. Kokoszka, *Inorg. Chim. Acta* **1983**, *79*, 198–199.
- [126] S. Guieu, E. Zaborova, Y. Blériot, G. Poli, A. Jutand, D. Madec, G. Prestat, M. Sollogoub, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 2314–2318.
- [127] C. A. Schalley, *Analytical Methods in Supramolecular Chemistry*, John Wiley & Sons, **2012**.
- [128] P. Thordarson, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 1305–1323.
- [129] A. Pastor, E. Martínez-Viviente, *Coord. Chem. Rev.* **2008**, *252*, 2314–2345.
- [130] F. Ulatowski, J. Jurczak, *Asian J. Org. Chem.* **2016**, *5*, 715–723.
- [131] P. Niedbała, K. Dąbrowa, S. Wasilek, J. Jurczak, *Molecules* **2021**, *26*, 6417.
- [132] L. Chen, S. N. Berry, X. Wu, E. N. W. Howe, P. A. Gale, *Chem* **2020**, *6*, 61–141.
- [133] Z.-H. Chen, Y.-B. He, C.-G. Hu, X.-H. Huang, L. Hu, *Aust. J. Chem.* **2008**, *61*, 310.
- [134] A. Echavarren, A. Galan, J. M. Lehn, J. De Mendoza, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 4994–4995.
- [135] H. Lu, Y. Zhao, X. Wang, T. Yin, H. Wang, J. Chen, B. Yang, X. Liao, *J. Mol. Liq.* **2024**, *410*, 125671.
- [136] K. Kano, H. Hasegawa, *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* **2001**, *41*, 41–47.
- [137] J. Y. C. Lim, I. Marques, V. Félix, P. D. Beer, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 12228–12239.
- [138] J. Y. C. Lim, I. Marques, V. Félix, P. D. Beer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 584–588.
- [139] P. Faller, C. Hureau, *Dalton Trans.* **2009**, *0*, 1080–1094.
- [140] N. E. Good, G. D. Winget, W. Winter, T. N. Connolly, S. Izawa, R. M. M. Singh, *Biochemistry* **1966**, *5*, 467–477.
- [141] C. M. Ferreira, I. S. Pinto, E. V. Soares, H. M. V. Soares, *RSC Adv.* **2015**, *5*, 30989–31003.
- [142] C. Bannwarth, S. Ehlert, S. Grimme, *J. Chem. Theory Comput.* **2019**, *15*, 1652–1671.
- [143] P. Pracht, S. Grimme, C. Bannwarth, F. Bohle, S. Ehlert, G. Feldmann, J. Gorges, M. Müller, T. Neudecker, C. Plett, S. Spicher, P. Steinbach, P. A. Wesolowski, F. Zeller, *J. Chem. Phys.* **2024**, *160*, 114110.
- [144] V. Martí-Centelles, T. K. Piskorz, F. Duarte, *J. Chem. Inf. Model.* **2024**, *64*, 5604–5616.
- [145] L. Marchetti, M. Levine, *ACS Catal.* **2011**, *1*, 1090–1118.
- [146] R. Noyori, T. Ohkuma, M. Kitamura, H. Takaya, N. Sayo, H. Kumobayashi, S. Akutagawa, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5856–5858.
- [147] Z. Kaya, E. Bentouhami, K. Pelzer, D. Armspach, *Coordination Chemistry Reviews* **2021**, *445*, 214066.
- [148] J. J. Li, *Name Reactions: A Collection of Detailed Mechanisms and Synthetic Applications*, Springer International Publishing, Cham, **2021**.
- [149] L. Kurti, B. Czako, *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis*, Elsevier Science, **2005**.
- [150] F. A. Luzzio, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 915–945.
- [151] Z.-L. Guo, Y.-Q. Deng, S. Zhong, G. Lu, *Tetrahedron: Asymmetry* **2011**, *22*, 1395–1399.
- [152] T. Kudoh, Y. Araki, N. Miyoshi, M. Tanioka, A. Sakakura, *Asian J. Org. Chem.* **2017**, *6*, 1760–1763.
- [153] Y. Araki, N. Miyoshi, K. Morimoto, T. Kudoh, H. Mizoguchi, A. Sakakura, *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 798–805.
- [154] H. Sasai, T. Suzuki, S. Arai, T. Arai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 4418–4420.
- [155] N. Ananthi, S. Velmathi, *Indian J. Chem.* **2013**.
- [156] *Chin. Chem. Lett.* **2018**, *29*, 873–883.

- [157] K. Kanagaraj, P. Suresh, K. Pitchumani, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4070–4073.
- [158] B. El-Asaad, E. Métay, I. karamé, M. Lemaire, *Mol. Catal.* **2017**, *435*, 76–81.
- [159] L. Mei, Y. Hao, Z. J. Hai, H. K. Liang, P. W. Min, *Res. Chem. Intermed.* **2009**, *35*, 123–136.
- [160] P. D. Raytchev, A. Martinez, H. Gornitzka, J.-P. Dutasta, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 2157–2159.
- [161] D. A. Evans, D. Seidel, M. Rueping, H. W. Lam, J. T. Shaw, C. W. Downey, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12692–12693.
- [162] O. V. Dolomanov, L. J. Bourhis, R. J. Gildea, J. a. K. Howard, H. Puschmann, *J. Appl. Cryst.* **2009**, *42*, 339–341.
- [163] G. M. Sheldrick, *Acta Crystallogr. Sect. A* **2015**, *71*, 3–8.

