



HAL
open science

Les Bambusurils : nouvelles plateformes pour la médecine nucléaire

Elise Cartier

► **To cite this version:**

Elise Cartier. Les Bambusurils : nouvelles plateformes pour la médecine nucléaire. Chimie organique. Université Paris-Saclay, 2022. Français. NNT : 2022UPASF092 . tel-04861177

HAL Id: tel-04861177

<https://theses.hal.science/tel-04861177v1>

Submitted on 2 Jan 2025

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.

Les bambusurils : nouvelles plateformes pour la médecine nucléaire

Bambusurils: new platforms for nuclear medicine

Thèse de doctorat de l'Université Paris-Saclay

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

Spécialité de doctorat : Chimie

Graduate School : Chimie. Référent : Faculté des sciences d'Orsay

Thèse préparée dans l'unité de recherche **Médicaments et
Technologies pour la Santé** (Université Paris-Saclay, CEA, INRA)

Sous la direction de **Marie-Pierre HECK**.

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

Elise CARTIER

Composition du Jury

David BONNAFFÉ

Professeur, Université Paris-Saclay
(ICMMO, UMR 8182)

Président

Nadia PELLEGRINI-MOÏSE

Maître de conférences HDR, Université de Lorraine
(MolSyBio, UMR 7053)

Rapporteur & Examinatrice

Jean-Claude CHAMBRON

Directeur de recherche, Université de Strasbourg
(CLAC, UMR 7177)

Rapporteur & Examineur

Marie-Pierre HECK

Directeur de recherche, CEA Saclay
(DRF/Joliot/DMTS/SCBM)

Directeur de thèse

Remerciements

Ce travail de thèse a été réalisé au Commissariat à l'Énergie Atomique et aux Énergies Alternatives dans le Service de Chimie Bioorganique et de Marquage, au Laboratoire de Chimie Bioorganique (DRF/Joliot/DMTS/SCBM/LCB). Je remercie le Dr. Frédéric Taran pour son accueil au sein du service.

Je remercie tout particulièrement le Dr. Jean-Claude Chambron et le Dr. Nadia Pellegrini-Moïse d'avoir examiné mon travail de thèse et d'avoir accepté d'être rapporteurs. Je remercie également le Dr. David Bonaffé d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse et de lire mes travaux. Je remercie enfin le Dr. Yann Bourdreux qui a accepté de suivre mon projet et de faire partie de mon comité de suivi lors de ces trois années, et qui a accepté de participer à ma soutenance et de lire ce manuscrit.

Je remercie sincèrement ma directrice de thèse, le Dr. Marie-Pierre Heck. Merci pour ta motivation au quotidien, ta bonne humeur et ton optimisme. Tu as toujours été disponible pour moi, que ce soit sur le plan professionnel ou personnel. Merci pour toutes les discussions de chimie, ton aide, tes corrections, et ta connaissance infinie sur les bambusurils.

Je souhaite également remercier tous nos collaborateurs qui ont contribué grandement à l'avancement de ce projet. Je remercie tout d'abord le Dr. Bernard Rousseau et Sébastien Garcia-Argote qui ont travaillé avec moi sur les études à l'iode-125 au sein du SCBM. Merci pour les précieux conseils et votre expérience infinie. J'adresse une pensée particulière au Dr. Bernard Rousseau qui nous a quitté au cours de ces trois années, son expérience et son savoir nous manquent à tous et laissent un vide au sein du service. Je remercie également le Dr. Clémence Maingueneau, le Dr. François Guérard et le Dr. Jean-François Gestin (CRCI²NA, Université de Nantes) qui ont réalisé les expériences de complexation avec l'iode et l'astate. Je remercie également le Dr. Jean-Baptiste Charbonnier (CEA) pour m'avoir accueillie dans son laboratoire pour utiliser l'ITC et Sayma Zahid pour m'avoir enseigné toute la complexité de cet appareil. Merci au Dr. Yves Boulard (CEA) d'avoir réalisé les RMN ¹H et ¹³C en 600 MHz sur nos bambusurils les plus complexes. Je remercie le Dr. Michel Meyer (Université de Bourgogne, Dijon) pour son aide sur les analyses de complexation des bambusurils par suivi RMN.

Je tiens à remercier le Dr. Frédéric Taran pour le suivi tout au long de mon projet, les réunions semestrielles et ses conseils avisés. Je remercie également le Dr. Grégory Pieters et le Dr. Sophie Feuillastre pour leur écoute et leurs suggestions lors de nos nombreux group meeting.

Je remercie le service analyse du SCBM, David, Amélie, Sabrina et bien évidemment Timothée pour leur aide et tout le temps passé sur mes analyses. Merci pour votre bonne humeur et les discussions course à pied.

Je voudrais également remercier notre secrétaire Chantal Faux, toujours présente pour nous aider dans nos mésaventures administratives, et toute l'équipe support, Christophe, Karen, Cristelle et Goulven sans qui ce service ne pourrait pas tourner.

Je remercie le Dr. Yves Ambroise et le Dr. Thierry Le Gall pour leur accompagnement au quotidien, et tous les autres permanents pour nos échanges et leur aide.

Je remercie également chaudement tous les doctorants, post-doctorants, stagiaires et la catégorie moins de 30 ans des permanents, que j'ai pu rencontrer au cours de ce doctorat. Je voudrais tous vous citer, le Carbone-14, le Tritium, la Combi mais je ne peux pas prendre le risque d'oublier une

personne. Alors merci pour tous, pour les jeux, les sorties, le Hall of Beer, les discussions animées et les fous rires, merci de m'avoir accueillie comme dans vos propres équipes. Un merci particulier à Kathleen et Diana qui m'ont entourée comme des grandes soeurs, qui ont su me guider, trouver les mots et Tim et Manon pour leur amitié, avec qui j'ai partagé des moments si spéciaux. Et bien-sûr dédicace à la Team Paris !

Merci à Léa, mon binôme, mon ombre, mon +1 du laboratoire. Une belle rencontre (bon, en deux temps, mais on a bien fini par se rencontrer), une amitié inattendue mais solide. Merci d'avoir toujours été là pour moi, dans les bons et les mauvais moments. Nos petites retrouvailles quotidiennes vont tellement me manquer, à qui vais-je pouvoir faire des câlins à présent ?

Max et Hugo, merci pour tout, pour votre soutien infini et d'avoir supporté mes râleries du premier au dernier jour de cette thèse. Merci pour toutes nos discussions et nos partages, en chimie mais aussi sur nos passions parfois bien différentes. Grâce à vous j'acquière de nouvelles compétences comme mener une discussion entière à base d'onomatopées et d'eye-contact !

Je souhaite remercier infiniment tous mes proches. Merci à mes amis pour leur soutien et leur intérêt. Un merci particulier à Juliette qui a suivi toutes mes aventures du laboratoire jours après jours et mois après mois et avec qui j'ai pu tant partager depuis que nous nous connaissons.

Je remercie chaleureusement ma belle-famille, qui s'est intéressée à mon projet et à mes histoires, et avec qui j'ai pu partager de belles expériences faites de courses, de cinéma et de voyages au cours de ces trois années. Nous n'oublierons pas le mime de la vectorisation des bambusurils radioactifs au bord de la piscine de Port Punay !

Un grand merci à mes parents, ma sœur et à toute ma famille pour tout leur soutien, tout leur amour et toute leur bienveillance. Vous êtes mes modèles de courage et de force face aux épreuves de la vie. (Et merci mamie d'avoir compris que je ne faisais pas de la biologie).

Et pour finir Elliott ... Pas besoin de longues phrases car tu sais déjà tout, merci d'être à mes côtés jours après jours depuis huit ans.

Table des matières

Abréviations.....	13
Introduction générale.....	15
CHAPITRE 1 :	19
La médecine nucléaire et l'imagerie moléculaire	19
I. La médecine nucléaire.....	21
I.1. Généralités	21
I.2. Les radionucléides utilisés en médecine nucléaire	22
I.2.1. Les radionucléides utilisés en imagerie.....	22
a) Émissions de particules β^+	22
b) Émissions de particules γ	22
I.2.2. Les radionucléides utilisés en thérapie	22
a) Émissions de particules β^-	22
b) Émissions de particules α	23
c) Électrons Auger.....	23
d) Comparaison des différents radionucléides.....	24
I.2.3. Ciblage spécifique par vectorisation	24
I.3. L'imagerie médicale.....	25
I.3.1. Généralités	25
I.3.2. Tomographie par émission de positons (TEP)	25
I.3.3. Tomographie par émission monophotonique (TEMP)	27
I.4. La radiothérapie	27
I.4.1. Techniques de radiothérapie	27
I.4.2. La radiothérapie vectorisée : généralités.....	27
I.4.3. La radiothérapie vectorisée β^-	28
a) Yttrium-90 et yttrium-86	28
b) Lutécium-177.....	29
c) Iode-125 et Iode-131	29
i. Iode-125.....	29
ii. Iode-131.....	30
I.4.4. La radiothérapie vectorisée α	30
a) Les émetteurs α	30
b) Bismuth-213 et Bismuth-212	31
c) Actinium-225	31
d) Radium-223	32

e) Plomb-212	32
f) Thorium-227.....	33
g) Terbium-149	33
h) Astate-221	34
II. L'Astate	34
II.1. Généralités et propriétés physico-chimiques	34
II.2. Production de l'astate-211	36
II.3. Méthode de radiomarquage à l'astate-211	37
II.3.1. Liaison covalente C-At	37
a) Échange halogène/astate	38
b) Dédiazonisation	38
c) Substitution électrophile directe	39
d) Démétallation.....	39
e) Halodéboronation	40
f) Sels d'iodonium	40
g) Ylures d'iodonium.....	40
II.3.2. Liaison covalente B-At	41
II.3.3. Formation de complexes avec l'astate.....	42
a) Complexation des cations At^{+I} et At^{+III}	42
b) Complexation de l'anion At^{-I}	43
i. Complexes avec des métaux de transition : mercure	43
ii. Complexes avec des métaux de transition : iridium et rhodium.....	44
iii. Complexes avec des métaux de transition : rhodium	45
II.3.4. Nanoparticules	45
II.3.5. Liaison halogène $R-X \cdots B$	46
II.4. Premières études cliniques de radiothérapie à l'astate-211	46
II.4.1. Première étude pour le traitement de tumeurs cérébrales.....	46
II.4.2. Deuxième étude pour le traitement du cancer de l'ovaire.....	47
II.4.3. Depuis 2017	47
Conclusion	47
CHAPITRE 2 :	49
Généralités sur la complexation des anions.....	49
I. Molécules cages et complexation d'anions.....	51
I.1. La chimie supramoléculaire.....	51
I.2. Récepteurs d'anions par interaction hydrogène.....	52
I.2.1. Récepteurs basés sur des liaisons NH et OH	52

I.2.2. Récepteurs basés sur des liaisons C-H.....	54
a) Les Hémicucurbit[n]urils.....	54
b) Biotin[n]urils.....	55
c) Les triazolophanes	55
d) Cyanostars	57
I.3. Complexation d'anions en milieu aqueux	57
I.4. Complexation des iodures	59
II. Les bambusurils	61
II.1. Généralités	61
II.2. Synthèse des bambusurils solubles en milieu organique.....	62
II.3. Synthèse des bambusurils solubles en milieu aqueux	65
II.4. Synthèse d'hétérobambusurils.....	67
II.4.1. Les thio-bambusurils	67
II.4.2. Les semiaza-bambusurils.....	69
II.5. Synthèse des bambusurils chiraux	69
II.6. Propriétés de complexation des bambusurils.....	70
II.6.1. Constantes d'association des bambusurils organosolubles.....	71
II.6.2. Constantes d'association des bambusurils solubles en milieu aqueux.....	72
II.6.3. Décomplexation des bambusurils	73
II.7. Applications des bambusurils.....	73
II.7.1. Identification d'un mélange d'anions.....	73
II.7.2. Complexation et libération d'anions	74
a) Complexation et libération du gazotransmetteur H ₂ S	74
b) Utilisation d'un bambusuril comme piègeur d'anions pour des études mécanistiques.....	74
II.7.3. Transporteurs d'anions	75
Conclusion	76
CHAPITRE 3 :	77
Synthèse et étude de nouveaux bambusurils fonctionnalisables pour des applications biologiques	77
I. Synthèse et fonctionnalisation des bambusurils fonctionnalisés par des alcènes : les Allyl ₁₂ BU[6]..	79
I.1. Synthèse des Allyl ₁₂ BU[6]	79
I.2. Post-fonctionnalisation des bambusurils Allyls ₁₂ BU[6]	81
I.2.1. Principe de la réaction de thiol-ène click	81
I.2.2. Fonctionnalisation des Allyl ₁₂ BU[6] par réaction de thiol-ène click.....	82
a) Thiol-ène click par la méthode TBC/Et ₃ B.....	82
b) Développement d'une méthode de synthèse thiol-ène click par voie photocatalytique.....	84

c) Tests de thiol-ène click photocatalytique sur les glycolurils	86
I.2.3. Synthèse de bambusurils fonctionnalisés par des groupements sulfures aromatiques.....	88
a) Réaction de thiol-ène click photocatalysée de l'Allyl ₁₂ BU[6]	88
b) Synthèse du bambusuril (MeO-PEG ₃ -Ar-Sulfure) ₁₂ BU[6] par voie photocatalytique	89
i. Synthèse du thiol partenaire 65	90
ii. Réaction de thiol-ène click avec le thiol 65	91
iii. Synthèse du thiol 69 : le (4-(bromométhyl)phényl)méthanethiol	92
iv. Synthèse d'un BU aromatique avec des fonctions alcools et esters	93
I.2.4. Obtention de nouveaux Sulfure ₁₂ BU[6] par la méthode TBC/Et ₃ B	96
i. Synthèse du bambusuril (MeO-PEG ₃ Sulfure) ₁₂ BU[6] 86	97
ii. Synthèse du bambusuril (Mannose-CH ₂ -CH ₂ -Sulfure) ₁₂ BU[6]	98
iii. Synthèse du bambusuril (Glucose-Sulfure) ₁₂ BU[6].....	99
iv. Synthèse du bambusuril (Thioacetatepropane-Sulfure) ₁₂ BU[6].....	101
v. Synthèse du bambusuril (Ethanol-Sulfure) ₁₂ BU[6]	102
I.2.5. Conclusion	103
II. Synthèse et fonctionnalisation des bambusurils fonctionnalisés par des propargyles : les Propargyl ₁₂ BU[6].....	104
II.1. Synthèse des Propargyl ₁₂ BU[6]	104
II.2. Post-fonctionnalisation des Propargyl ₁₂ BU[6].....	106
II.2.1. 1. Principe de la chimie click.....	106
II.2.2. Fonctionnalisation des Propargyl ₁₂ BU[6] par réaction de chimie click	108
II.2.3. Fonctionnalisation des Propargyl ₁₂ BU[6] par différentes chaînes PEG.....	109
a) Synthèse du bambusuril (MeO-PEG ₃ Triazole) ₁₂ BU[6]	110
b) Synthèse du bambusuril (F-PEG ₃ Triazole) ₁₂ BU[6]	111
c) Synthèse du bambusuril (HO-PEG ₃ Triazole) ₁₂ BU[6]	112
d) Synthèse du bambusuril (MeO-PEG ₃ -Ar-Triazole) ₁₂ BU[6].....	113
e) Conclusion	114
III. Évaluation du pouvoir de complexation des BU[6] fonctionnalisés pour les iodures : détermination des constantes d'association.....	115
III.1. Mesures des constantes d'association par suivi RMN ¹ H.....	116
III.1.1. Généralités	116
III.1.2. Étude de la complexation du Propargyl ₁₂ BU[6] avec I ⁻	116
III.2. Détermination des constantes d'association par ITC.....	118
III.2.1. Généralités	118
III.2.2. Détermination des constantes d'association des dérivés Sulfure ₁₂ BU[6] avec les iodures	119

III.2.3. Détermination des constantes d'association des dérivés Triazole ₁₂ BU[6] avec les iodures	120
III.2.4. Discussion et conclusion.....	122
Conclusion	124
CHAPITRE 4 :	125
Fonctionnalisation contrôlée des BU[6].....	125
I. Monofonctionnalisation des Propargyl ₁₂ BU[6]	128
I.1. Monoprotection des Propargyl ₁₂ BU[6]	128
I.1.1. Protection des Propargylsbambusurils sous forme de triméthylsilyle.....	128
I.1.2. Protection des Propargylsbambusurils sous forme de tert-butyldiméthylsilyle	130
I.1.1. Étude de la protection des Propargylsbambusurils avec des éthers silylés encombrés....	131
I.2. Monofonctionnalisation du Propargyl ₁₂ BU[6] par réaction de chimie click.....	132
II. Monofonctionnalisation des Allyl ₁₂ BU[6]	133
II.1. Monofonctionnalisation des Allyl ₁₂ BU[6] par réaction de métathèse croisée.....	133
II.1.1. Principe de la réaction de métathèse croisée	133
II.1.2. Fonctionnalisation des Allylsbambusurils par métathèse croisée	134
II.2. Monofonctionnalisation des Allyl ₁₂ BU[6] par réaction de thiol-ène click.....	137
II.2.1. Essais de monofonctionnalisation des Allyl ₁₂ BU[6] par réaction de thiolène-click.....	138
II.2.2. Développement de bambusurils fluorescents	140
a) Voie n°1	141
b) Voie n°2	143
III. Polyfonctionnalisation du Sulfure ₁ Allyl ₁₂ BU[6]	146
IV. Bambu[6]surils « enchapeautés » par fermeture du portail supérieur	149
IV.1. Fermeture des Allyl ₁₂ BU[6] par des di- et tri- thiols.....	151
IV.2. Fermeture des Propargyl ₁₂ BU[6] par des diazotures	153
Conclusion	156
CHAPITRE 5 :	157
Utilisation des bambusurils pour des applications biologiques.....	157
I. Les bambusurils BU[4] et BU[6] : nouvelles plateformes multivalentes pour des inhibiteurs de glycosidases	160
II. Les bambusurils comme agents théranostiques	165
II.1. Études de complexation de l'iode-125 par les bambus[6]urils	165
II.1.1. Étude de complexation de ¹²⁵ I par les BU [6] réalisées au SCBM.....	165
II.1.2. Études de complexation et de stabilité des complexes avec ¹²⁵ I réalisées au CRCl ² NA....	169
a) Tests de complexation de ¹²⁵ I par les BU[6]	169
b) Étude de la stabilité des complexes ¹²⁵ I@BU[6].....	171

c) Conclusion	173
II.2. Études de complexation de l'astate-211 par les bambus[6]urils	173
II.2.1. Étude de complexation et de stabilité des complexes avec ^{211}At réalisées au CRCI ² NA (Nantes)	174
a) Tests de complexation de ^{211}At par les BU[6].....	174
b) Étude de stabilité des complexes $^{211}\text{At}@BU[6]$	176
c) Conclusion	177
II.2.2. Étude de la biodistribution du complexe $^{211}\text{At}@Propargyl_{12}BU[6]$ réalisées au CRCI ² NA.	178
II.3. Conclusion	180
Conclusion générale	181
Experimental part	185
I. Materials and methods	187
II. Experimental procedures	189
II.1. Allylsbambusurils and Sulfuresbambusurils synthesis	189
II.2. Propargylsbambusurils and Triazolesbambusurils synthesis	217
II.3. Monoprotection and monofunctionalization experiments.....	244
II.4. DNJ derivatives synthesis	266
III. Isothermal Titration Calorimetry Experiments.....	281
IV. Iodine-125 complexation experiments	289
Références bibliographiques.....	293

Abréviations

δ	Déplacement chimique en ppm
Å	Angström
ACN	Acétonitrile
ADN	Acide désoxyribonucléique
AIBN	Azobisisobutyronitrile
APTS	Acide <i>p</i> -toluènesulfonique
Bn	Benzyl
BOBTA	Acide gadobénique
Boc ₂ O	Dicarbonate de di- <i>tert</i> -butyle
BU[4]	Bambus[4]uril
BU[6]	Bambus[6]uril
BUs	Bambusurils
CB[n]	Cucurbit[n]uril
CE	Capture électronique
CI	Conversion interne
Ci	Curie
CuAAC	Cycloaddition azoture-alcyne catalysée au cuivre
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène
DCE	Dichloroéthane
DCM	Dichlorométhane
DFT	Théorie de la fonctionnelle de la densité
DHI	4,5-Dihydroxyimidazolidin-2-one
DMAP	4-Diméthylaminopyridine
DMF	<i>N,N</i> -diméthylformamide
DMSO	Diméthylsulfoxyde
DMPS	Diméthylphenylsilyl
DNJ	Déoxynojirimycine
DO3A	Acide 1,4,7,10-tétraazacyclododecane-1,4,7-triacétique
DOTA	Acide 1,4,7,10-tétraazacyclododécane-1,4,7,10-tétraacétique
DTPA	Acide 1,1,4,7,7-diéthylènetriaminepentaacétique
DTT	Dithiothréitol
EDTA	Acide éthylènediaminetétraacétique
EMA	European Medicines Agency
E_{max}	Énergie maximale
E_{moy}	Énergie moyenne
eq	Equivalent
FDA	Food and drug administration (États-Unis)
H ₂ dedpa	(1,2-((6-(carboxylato-)pyridin-2-yl)méthylamino)-éthane
H ₄ octapa	Acide <i>N,N'</i> -bis(6-carboxy-2-pyridylméthyl)-éthylènediamine- <i>N,N'</i> -diacétique
HBED	Acide <i>N,N'</i> -bis(2-hydroxybenzyl)éthylènediamine- <i>N,N'</i> -diacétique
HRMS	Masse exacte à haute résolution
HSAB	Concept acide-base de Pearson
IR	Infrarouge
IRM	Imagerie par résonance magnétique
ITC	Titration calorimétrique isotherme

IUPAC	Union internationale de chimie pure et appliquée
K_a	Constante d'association
K_i	Constante d'inhibition
MALDI-TOF	Désorption-ionisation laser assistée par matrice – Temps de vol
M.p.	Melting point (point de fusion)
MW	Micro-onde
NOTA	Acide 1,4,7-triazacyclononane-1,4,7-triacétique
NTA	Acide nitrilotriacétique
P	Puissance
PCTA	Acide 3,6,9,15-tétraazabicyclo[9.3.1]pentadeca-1(15),11,13-triène-3,6,9-triacétique
PEG	Polyéthylène glycol
PMSA	Antigène membranaire spécifique à la prostate
ppm	Partie par million
Rdt	Rendement
RMN	Résonance magnétique nucléaire
rp	Pouvoir inhibiteur relatif
RRC	Rendements radiochimiques
RX	Rayons X
Rf	Rapport frontal
t_{1/2}	Temps de demi-vie
T	Température
TA	Température ambiante
TBC	4- <i>tert</i> -Butylcatechol
TBABF₄	Tetrafluoroborate de tétrabutylammonium
TBABr	Bromure de tétrabutylammonium
TBACl	Chlorure de tétrabutylammonium
TBAI	Iodure de tétrabutylammonium
TBDMS	<i>tert</i> -Butyldiméthylsilyle
TBDPS	<i>tert</i> -Butyldiphénylsilyle
TEL	Transfert d'énergie linéique
TEC	Thiol-ène click
TEMP	Tomographie par émission monophotonique
TEMPO	(2,2,6,6-Tétraméthylpipéridin-1-yl)oxy
TEP	Tomographie par émission de positons
TES	Triéthylsilyle
THF	Tétrahydrofurane
TIPS	Triisopropylsilyle
TLC	Thin Layer Chromatography (Chromatographie sur Couche Mince)
TMS	Triméthylsilyle
UV	Ultraviolet

Introduction générale

La chimie supramoléculaire est basée sur des interactions non-covalentes ou faibles entre atomes d'une molécule ou entre molécules au sein d'un ensemble moléculaire. Le principe est d'assembler des briques moléculaires pour obtenir une structure complexe. Ainsi, une nouvelle catégorie de molécules basées sur le principe « hôte-invité » a été développée. Les molécules « hôtes » possèdent une cavité neutre ou chargée capable d'interagir avec différents types « d'invités » comme les gaz, les cations ou les anions. Les français J.-M. Lehn¹ et J.-P. Sauvage² ont reçu le prix Nobel de Chimie respectivement en 1987 et en 2016 pour leurs travaux sur la chimie supramoléculaire.

Les bambusurils (abrégés BU) sont des macrocycles synthétiques composés de 4 motifs glycoluril (BU[4]) ou de 6 motifs glycoluril (BU[6]), reliés entre eux par des ponts méthylènes. Les BU[6] ont la capacité de complexer fortement des anions, dont les halogénures, dans leur cavité³. La structure particulière des bambusurils leur permet de greffer 8 (BU[4]) à 12 (BU[6]) groupements ou ligands sur leur périphérie, ce qui peut être d'un grand intérêt pour disposer de nouvelles plateformes multivalentes⁴⁻⁶. Ces derniers pourraient être utilisés pour la vectorisation de drogues ou de principes actifs ayant une forte affinité pour les récepteurs placés à la surface des cellules et permettant ensuite la libération contrôlée de la drogue.

Grâce à leur propriété d'encapsulation d'anions, les bambusurils sont connus pour des applications telles que l'extraction d'anions présents dans de l'eau contaminée ou le transport d'anions à travers les cellules. Ces molécules hôtes, très affines pour les iodures, pourraient également être utilisées en médecine nucléaire comme agents de radiomarquage, cette hypothèse a été envisagée dans ces travaux de thèse à cet effet.

La médecine nucléaire utilise des molécules marquées par des isotopes radioactifs afin de réaliser de l'imagerie et/ou la radiothérapie en fonction du radioisotope utilisé. La tomographie par émission de positons (TEP) et la tomographie par émission monophotonique (TEMP) sont les deux types d'imagerie nucléaire qui permettent d'obtenir une image du corps et de diagnostiquer des pathologies^{7,8}. La TEP utilise des émetteurs de β^+ (tels que ¹⁸F, ⁶⁸Ga, ⁶⁴Cu, ¹¹Cu) et la TEMP des émetteurs gamma (tels que ^{99m}Tc, ¹¹¹In). La radiothérapie utilise classiquement des émetteurs β^- , qui sont très pénétrants dans les tissus, détruisant ainsi les cellules cancéreuses. Afin de limiter les dégâts sur les cellules saines environnantes, la radiothérapie α ou d'électrons Auger est de plus en plus développée grâce à leurs rayonnements peu pénétrants⁹.

Parmi les radioisotopes de l'iode, plusieurs sont utilisés en TEP (¹²⁴I), en TEMP (¹²³I) et en radiothérapie (¹²⁵I et ¹³¹I) selon la nature de l'émission du radioisotope utilisé¹⁰. L'astate-211, qui fait également partie des halogènes, est un des radioéléments α le plus prometteur grâce à son temps de demi-vie idéal (7,2 heures) et de sa décroissance 100 % en rayonnements α . Cependant, il existe plusieurs inconvénients à utiliser l'astate comme sa faible disponibilité due à l'absence d'isotopes stables ce qui nécessite sa production en cyclotron de haute énergie, et la faible stabilité de la liaison C-At *in vivo*, diminuant les méthodes de marquage possibles⁹.

Au cours de ce travail de thèse, nous nous sommes intéressés à la synthèse et à l'utilisation des bambusurils pour des applications biologiques. À partir des deux familles de bambusurils développées au laboratoire, les Allylsbambusurils et les Propargylsbambusurils, nous avons synthétisé de nouveaux bambusurils.

Les stratégies de synthèses et de complexations développées au cours de ce projet sont résumées dans le Schéma 1. Dans le but d'utiliser les bambusurils comme outils théranostiques en

médecine nucléaire, la vectorisation des bambusurils par des ligands a été envisagée (voie 1, Schéma 1). Cette voie de synthèse pourra permettre d'accéder à des bambusurils hydrosolubles ou utilisables pour des applications biologiques en tant que plateformes multivalentes : des bambusurils fonctionnalisés avec un dérivé de la 1-déoxynojirimycine (DNJ) ont été préparés et testés comme inhibiteur de l' α -mannosidase de Jack Bean dans le laboratoire de *P. Compain* à Strasbourg. Ensuite, dans l'objectif d'introduire sélectivement un vecteur, la monofonctionnalisation des Allylsbambusurils et des Propargylsbambusurils générant des macrocycles composés de 11 ligands identiques et 1 différent a été étudiée (voie 2, Schéma 1). Enfin, leurs constantes d'association avec les iodures ont été mesurées (voie 3, Schéma 1) afin de déterminer leur potentiel comme complexants d'iode radioactif pour leur utilisation comme outils de diagnostic et de radiothérapie. La complexation de l'iode servira de modèle à la complexation de l'astate pour remédier à la liaison C-At, instable *in vivo*.

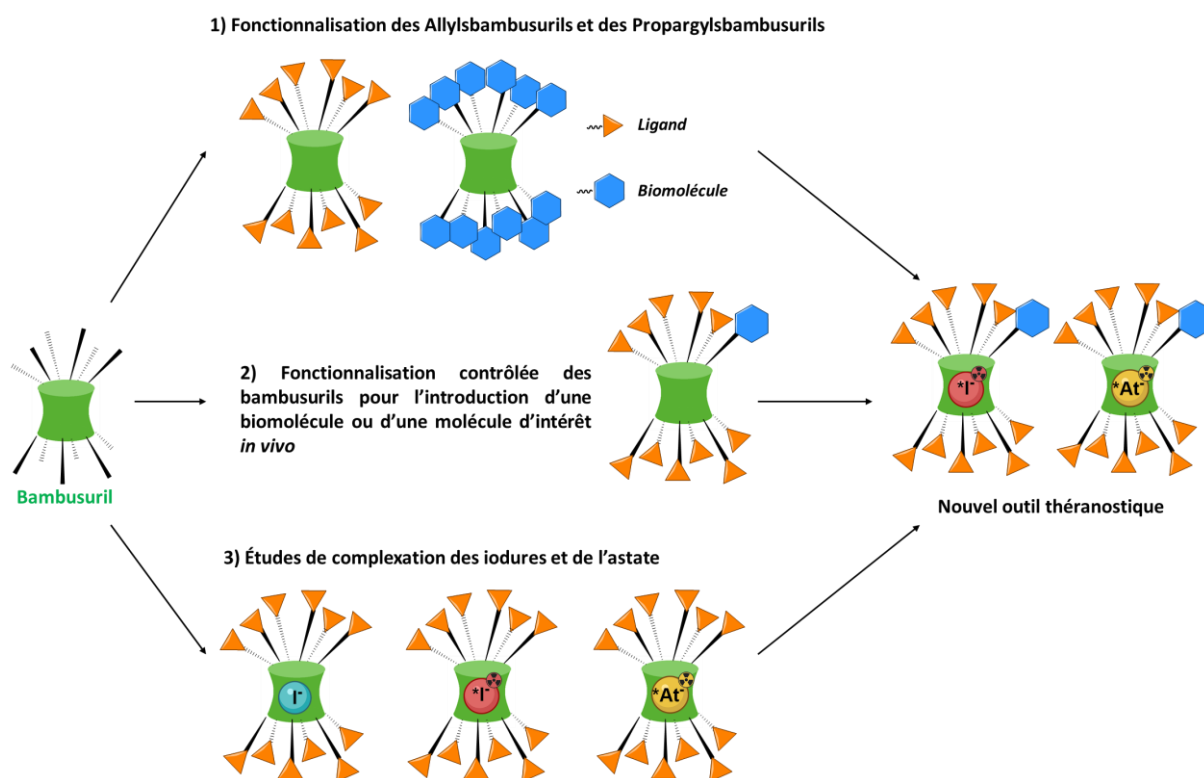


Schéma 1 : Stratégies utilisées pour le développement d'un nouveau bambusuril comme outil théranostique

Ce manuscrit de thèse est divisé en cinq chapitres. Dans le premier chapitre, des généralités sur les molécules cages et les complexants d'anions seront présentés. Dans le deuxième chapitre, la médecine nucléaire, les techniques existantes et les radioisotopes utilisés, dont l'iode et l'astate seront exposés. Le troisième chapitre sera consacré à la synthèse des Allylsbambusurils et des Propargylsbambusurils, puis à leur post-fonctionnalisation respectivement par réaction de thiol-ène click et de chimie click. Leurs constantes d'association mesurées en présence d'iodure seront ensuite reportées. Les essais de fonctionnalisation contrôlée des bambusurils seront développés dans le quatrième chapitre. Enfin, le cinquième chapitre sera dédié aux applications biologiques des bambusurils préparés au cours de ce projet. L'utilisation des BUs comme plateforme multivalente portant des inhibiteurs de l' α -mannosidase de Jack Bean sera présentée. Les tests de complexation et de stabilité, très prometteurs, des complexes avec l'iode-125 et avec l'astate-211 à des fins de diagnostic et de radiothérapie seront discutés.

Ces travaux de thèse ont été effectués en collaboration avec plusieurs équipes de recherche. L'étude de la complexation des BU[6] a été réalisée en collaboration avec le Dr. Jean-Baptiste

Charbonnier au CEA Saclay (DRF/JOLIOT/ I2BC-S/SB2SM/LBSR) pour l'ITC. L'analyse MALDI des plateformes multivalentes a été effectuée par le Dr. François Fenaille au CEA Saclay (DRF/JOLIOT/DMTS/SPI/LEMM). Les analyses ¹³C effectuées sur un spectromètre de 600 MHz ont été menées par le Dr. Yves Boulard au CEA Saclay (DRF/JOLIOT/I2BC-S/SB2SM/LBSR). Les analyses cristallographiques ont été réalisées par le Dr. Pierre Thuéry au CEA Saclay (DRF/IRAMIS/NIMBE/LCMCE). Les tests biologiques des plateformes multivalentes ont été effectués par l'équipe du Pr. P. Compain du Laboratoire d'Innovation Moléculaire et Applications (UMR 7042) de l'Université de Strasbourg. Les tests de complexation de l'iode-125 ont été réalisées au SCBM en collaboration avec Sébastien Garcia-Argote et le Dr. Bernard Rousseau. Les tests de complexation et de stabilité des complexes formés avec l'iode-125 et l'astate-211 ont été menés par le Dr. Clémence Maingueneau, le Dr. François Guérard du Centre de Recherche en Cancérologie et Immunologie Intégrée de l'Université de Nantes (UMR_S 1307).

CHAPITRE 1 :

La médecine nucléaire et l'imagerie moléculaire

I. La médecine nucléaire

I.1. Généralités

La médecine nucléaire utilise des isotopes radioactifs pour traiter des maladies comme l'hyperthyroïdie, les cancers, et pour diagnostiquer des pathologies. Les radiopharmaceutiques sont soit des radioisotopes seuls, soit des radionucléides liés chimiquement à des molécules biologiquement actives pour cibler spécifiquement les organes étudiés (diagnostic) ou pour soigner (thérapie)^{7,10,11}.

Plusieurs radioisotopes sont utilisés pour le diagnostic et le traitement médical (Figure 1). Les premiers radiopharmaceutiques développés utilisaient des molécules d'intérêt, marquées par des radioisotopes du même élément que ceux présents naturellement dans la molécule originale comme le tritium ^3H , le ^{14}C , ^{11}C , le ^{32}P , le ^{35}S , le ^{13}N , le ^{15}O , le ^{18}F ou le ^{76}Br par exemple^{10,11}. De nos jours, des radiométaux comme les différents radioisotopes du cuivre, du rhénium, du technétium, du zirconium, du gallium, de l'indium, de l'yttrium ou encore du lutécium sont investigués^{7,8,12} : ils émettent des particules β , α ou des électrons Auger qui ont des effets cytotoxiques irréversibles sur l'ADN, et leurs propriétés physico-chimiques les rendent particulièrement intéressants à la fois pour l'imagerie et pour la thérapie⁸.

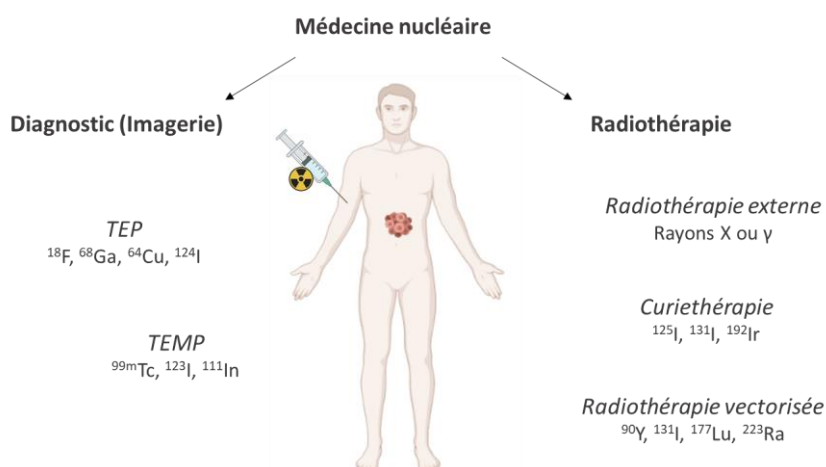


Figure 1 : Applications de la médecine nucléaire et radioisotopes utilisés

Actuellement, deux types d'imagerie nucléaire sont couramment employés, l'imagerie TEMP (tomographie par émission monophotonique) qui utilise des émetteurs de particules γ ($^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{123}I , ^{111}In), et l'imagerie TEP (tomographie par émission de positons) qui utilise des émetteurs positons β^+ (^{18}F , ^{68}Ga , ^{64}Cu , ^{124}I , ^{11}C) au temps de demi-vie court. Ces deux techniques seront développées dans la partie I.3.

La radiothérapie utilise des radionucléides émetteurs β^- (notamment ^{131}I , ^{90}Y , ^{177}Lu) et plus récemment des radionucléides émetteurs α (^{223}Ra , ^{225}Ac , ^{213}Bi ou ^{211}At par exemple). L'effet d'un radiopharmaceutique sur une tumeur ou des cellules cancéreuses provient des émissions induites par le radionucléide⁷. La combinaison des propriétés d'imagerie et de radiothérapie en un seul élément ou une paire d'éléments a permis de développer le concept de « théranostique », mélange entre thérapie et diagnostic. Les agents théranostiques idéaux sont des isotopes du même élément avec des temps de demi-vie similaires qui permettent d'observer des comportements biologiques et chimiques identiques lors du diagnostic et de la thérapie : la paire $^{86}\text{Y}/^{90}\text{Y}$ en est un exemple⁸. Il est toutefois envisageable qu'une paire théranostique soit composée de deux éléments différents comme $^{44}\text{Sc}/^{177}\text{Lu}$ par exemple⁸.

I.2. Les radionucléides utilisés en médecine nucléaire

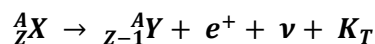
Le choix du radionucléide est essentiel pour l'efficacité du diagnostic ou de la thérapie : il faut prendre en compte son coût, sa disponibilité, la facilité du radiomarquage et la nature des radioisotopes fils émis. Par ailleurs, le temps de demi-vie du radioisotope, noté $t_{1/2}$, correspondant au temps au bout duquel la moitié des noyaux initialement présents se sont désintégrés, doit être adapté à une utilisation médicale. En effet, il ne doit être ni trop court vis-à-vis du temps de transport du radioisotope, des étapes de synthèse et de marquage, mais aussi de la prise en charge du patient et de la pharmacocinétique du médicament.

Le type d'émissions du radioélément est un autre paramètre essentiel, et doit être approprié à son utilisation en diagnostic ou en thérapie. La grandeur caractérisant ce paramètre est appelée le transfert d'énergie linéique, abrégé TEL. Il correspond à la quantité d'énergie transférée au milieu par la particule incidente par unité de longueur de la trajectoire. Il s'exprime en keV/ μm et est dépendant du type d'émission^{8,13-15}. Un TEL élevé correspond à une radiation très ionisante où l'énergie sera transmise sur de petites distances dans les tissus ciblant ainsi la zone à traiter. Au contraire, une radiation avec un TEL faible parcourra une grande distance au sein des tissus créant ainsi plus de dégâts.

I.2.1. Les radionucléides utilisés en imagerie

a) Émissions de particules β^+

L'émission de rayonnements β^+ correspond à la transformation d'un proton en neutron via l'émission d'un positon, antiparticule de l'électron de même masse et même spin mais de charge opposée, d'un neutrino ν , et de K_T , l'énergie cinétique libérée correspondante¹⁶. Les particules β^+ sont dotées d'une énergie de 0,3 à 2,5 MeV et d'un TEL d'environ 0,2 keV/ μm , et peuvent être arrêtées par du plexiglas ou une feuille d'aluminium.



Les radionucléides ayant ces propriétés sont utilisés en tomographie par émission de positons (TEP ou PET scan en anglais)¹⁷.

b) Émissions γ

Les rayonnements γ sont des ondes électromagnétiques, caractérisées par de courtes longueurs d'onde et de hautes fréquences, émises lors de la désexcitation d'atomes radioactifs, lors d'une désintégration α ou β . Ces photons sont arrêtés par des matériaux très denses comme le plomb et leur énergie varie de quelques keV à plusieurs MeV. De par leur nature, les rayonnements γ n'ont pas de valeur de TEL. Néanmoins, une valeur leur est parfois associée et correspond en réalité à la valeur des particules α ou β associées à ce rayonnement.

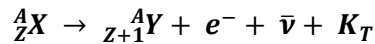
Ces éléments sont utilisés en tomographie par émission monophotonique.

I.2.2. Les radionucléides utilisés en thérapie

a) Émissions de particules β^-

Les particules β^- sont des particules de la même masse et de la même charge que les électrons. Elles interviennent lors de la désintégration de noyau ${}^A_Z\text{X}$, où les neutrons sont en excès, en noyau

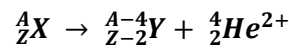
${}_{Z+1}^A\mathbf{Y}$ via l'émission d'un électron, d'un antineutrino $\bar{\nu}$, et de K_T , l'énergie cinétique libérée correspondante^{16,18}.



Étant de la même nature que les particules β^+ leur énergie et leur TEL sont égaux, leur permettant de réaliser un long parcours dans les tissus (50 μm à 12 mm)^{8,9,15} et une trajectoire tortueuse dans la matière^{18,19}. Ces rayonnements peuvent donc endommager les tissus sains et ils sont donc plus adaptés au traitement de tumeurs de gros volume²⁰.

b) Émissions de particules α

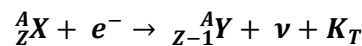
Les particules α sont des rayonnements radioactifs émis par un noyau ${}_{Z}^A\mathbf{X}$ et sont composées de 2 protons et 2 neutrons, ce qui correspond donc à un noyau d'hélium chargé positivement, et conduisent à un noyau ${}_{Z-2}^{A-4}\mathbf{Y}$ ²¹.



Les particules α émises par désintégration radioactive ont une haute énergie comprise entre 5 et 9 MeV et un transfert d'énergie linéique extrêmement élevé ($\approx 80 \text{ keV}/\mu\text{m}$). Elles traversent les tissus en parcourant une distance de 50 à 100 μm , ce qui correspond à une traversée d'environ 3 à 4 cellules^{8,9,21,22}. Les particules α sont des rayonnements radioactifs pouvant être arrêtés par une simple feuille de papier. Les effets directs de l'irradiation α restent donc entièrement limités à la tumeur, préservant ainsi le tissu sain environnant et sont donc idéals pour le traitement de tumeurs microscopiques ou de petit volume^{9,20,22}. Cependant, le trajet des particules α étant court, les radionucléides doivent être délivrés dans une zone située à proximité des cellules cancéreuses afin que l'irradiation puisse être efficace et ciblée.

c) Électrons Auger

Les électrons Auger sont issus de la désintégration des radionucléides par capture électronique (CE). Les captures électroniques se produisent par l'absorption d'un électron dans les noyaux où les protons sont en excès. À partir d'un noyau ${}_{Z}^A\mathbf{X}$, un noyau ${}_{Z-1}^A\mathbf{Y}$ est généré et un neutrino ν est émis ainsi que K_T , l'énergie cinétique libérée correspondante. La capture électronique est en compétition avec l'émission de positons et c'est pourquoi la plupart des émetteurs de β^+ décroissent également en capture électronique¹⁶.



Ils ont une énergie faible qui varie de quelques eV à environ 10 keV, et un très haut transfert d'énergie linéique (entre 4 et 26 keV/ μm). Ils parcourent donc une très courte distance dans les tissus, allant de quelques fractions de nm jusqu'à 20 μm , se rapprochant de la distance entre deux brins d'ADN, ce qui les rend très efficaces dans la destruction des cellules. L'énergie déposée par les électrons Auger est donc très localisée et le ciblage doit permettre de placer le radionucléide au plus près de l'ADN des cellules cancéreuses^{8,15,18,19}.

d) Comparaison des différents radionucléides

Les différentes propriétés de ces émissions sont représentées dans la Figure 2 et le Tableau 1.

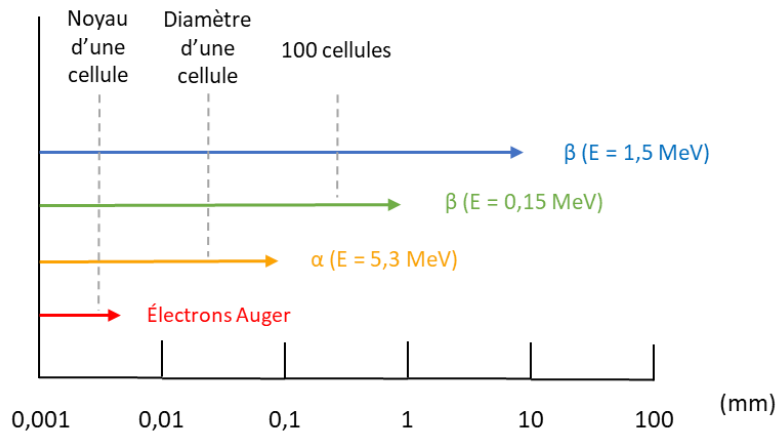


Figure 2 : Illustration de la distance parcourue par les électrons Auger, les particules α et β dans les tissus²³

Tableau 1 : Énergie et TEL des particules

Émission	Énergie (MeV)	TEL (keV/ μm)
α	5-9	80
β	0,3-2,5	0,2
Auger	0-10	4-26
γ	0-10	/

1.2.3. Ciblage spécifique par vectorisation

La vectorisation a pour but de guider directement un principe actif vers sa cible grâce une biomolécule reliée au principe actif par un « linker » (Figure 3). Les biomolécules utilisées vont permettre un ciblage spécifique du principe actif en ayant une forte affinité pour les récepteurs à la surface des cellules cibles. Il peut s'agir d'anticorps, peptides, protéines ou d'autres molécules (comme le folate, vitamine B9, par exemple)²⁴. Le linker doit quant à lui être stable lors de la circulation dans le sang, mais clivable au niveau de la tumeur pour permettre la libération contrôlée de la drogue en réponse à des stimuli spécifiques comme l'hypoxie des tumeurs ou le pH, par exemple²⁴.

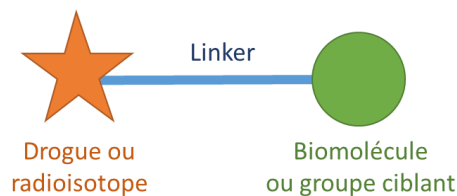


Figure 3 : Représentation d'une radiothérapie ciblée

En radioimmunothérapie un anticorps monoclonal spécifique à la tumeur ciblée est utilisé pour vectoriser le radioisotope. Les anticorps ont l'avantage de pouvoir cibler très spécifiquement car ils ont des affinités très fortes pour les antigènes (jusqu'à 10^{15} M), et ont un temps de vie long donc compatible avec les radioéléments au long temps de demi-vie. En radiopeptidothérapie le vecteur est

un peptide : leur structure est d'un grand intérêt pour la radiothérapie grâce à leur taille et leur stabilité^{8,25}.

I.3. L'imagerie médicale

I.3.1. Généralités

L'imagerie médicale regroupe la radiographie, le scanner (rayons X), l'échographie (ultrasons), l'IRM (imagerie par résonance magnétique nucléaire), la TEP et la TEMP, et permet la restitution d'images du corps humain. Elle est utilisée pour le diagnostic de nombreuses maladies mais aussi pour suivre le fonctionnement des organes en temps réel ou l'évolution des maladies²⁶.

Tableau 2 : Comparatif des sensibilités d'imagerie²⁷

Méthode d'imagerie	Résolution spatiale	Pénétration tissulaire	Sensibilité des agents d'imagerie	Quantité d'agent
Scanner	50-200 µm	Illimitée	10 ⁻² -10 ⁻³ M	Grammes
Ultrasons	50-500 µm	Illimitée	-	Microgrammes à milligrammes
IRM	25-100 µm	Illimitée	10 ⁻³ -10 ⁻⁵ M	Miligrammes à grammes
TEP	1-2 mm	Illimitée	10 ⁻¹¹ -10 ⁻¹² M	Nanogrammes
TEMP	1-2 mm	Illimitée	10 ⁻¹⁰ -10 ⁻¹¹ M	Microgrammes

La tomographie par émission monophotonique et la tomographie par émission de positons sont les deux méthodes de médecine nucléaire. Elles reposent sur la détection externe des rayonnements émis par des radionucléides et permettent d'étudier la distribution d'un radiopharmaceutique *in vivo* et de détecter des tumeurs.

Ces méthodes sont très sensibles (cf. Tableau 2) et ne nécessitent donc qu'une faible quantité d'agents d'imagerie. Cependant, elles n'offrent aucun repère anatomique et sont donc actuellement toujours couplées à une IRM, qui bien que moins sensible permet d'obtenir une bonne résolution spatiale.

I.3.2. Tomographie par émission de positons (TEP)

L'imagerie TEP utilise des radioéléments émetteurs de positons (β^+) comme le fluor-18, le gallium-68, le cuivre-64, le carbone-11 ou l'iode-124 (Tableau 3). Elle est utilisée pour déceler des maladies neurologiques, neuroinflammatoires, ainsi que des pathologies cancéreuses ou cardiaques^{8,11,12}.

Tableau 3 : Radionucléides utilisés en TEP^{7,8,10,28,29}

Radionucléide	Émission	t _{1/2}	E _{moy} ^{β+} (keV)	Chélateurs
¹⁸ F	β ⁺	110 min	250	-
⁶⁸ Ga	β ⁺	1,13 h	830	DOTA, DTPA, NOTA, HBED, H ₂ dedpa
⁶⁴ Cu	β ⁺ , β ⁻ , CE	12,7 h	278	DOTA, NOTA, PCTA
¹¹ C	β ⁺	20 min	970	-
¹²⁴ I	β ⁺ , CE	4,18 j	687	-

Le fluor-18 est l'un des radioéléments les plus adéquats pour une utilisation en TEP ($t_{1/2} = 110$ min) et émet des β^+ de faible énergie. Les radiotraceurs les plus utilisés en TEP sont le [^{18}F]-FDG (2-desoxy-2- ^{18}F fluoro-D-glucose) et le [^{18}F]-FDOPA (6- ^{18}F fluoro-L-DOPA). Le [^{18}F]-FDG est une molécule de D-glucose où l'hydroxyle en position 2 a été remplacé par un atome de fluor-18 (Figure 4). Les cellules cancéreuses sont très demandeuses en énergie et par conséquent très consommatrices de D-glucose par rapport aux cellules saines. Grâce à sa similarité avec le D-glucose le [^{18}F]-FDG va être assimilé par les cellules cancéreuses. Cependant, il n'est pas spécifique et s'accumule également dans d'autres organes au métabolisme élevé comme le cerveau et le cœur par exemple. Le [^{18}F]FDOPA est utilisé pour le diagnostic de la maladie de Parkinson par mesure de la capacité du cerveau à produire de la dopamine, dont la production est diminuée chez les personnes atteintes de cette maladie^{11,25}.

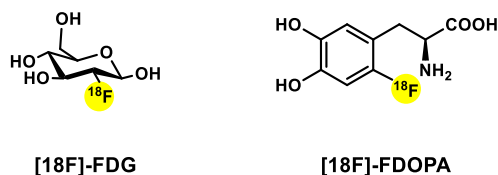


Figure 4 : Radiopharmaceutiques au ^{18}F couramment utilisés en imagerie TEP^{11,25}

Par ailleurs, le développement de chélateurs pour les radiométaux couplés à des bioconjugués a été essentiel pour le développement de nouveaux agents d'imagerie et thérapeutiques. Le gallium-68 est le radiométal le plus utilisé en imagerie TEP, avec un temps de demi-vie relativement court qui le rend compatible avec des bioconjugués à la pharmacocinétique rapide et de faible poids moléculaire, comme les peptides, pour le ciblage des cellules. Le gallium sous la forme de Ga^{3+} doit être complexé par différents chélateurs, fonctionnalisés ensuite par des biomolécules, comme DOTA, DTPA, PCTA, NOTA, HBED ou H_2dedpa (Figure 5)^{8,12}. Toutefois, la résolution des images obtenues avec le fluor-18 est meilleure que celle obtenue avec le gallium-68⁷.

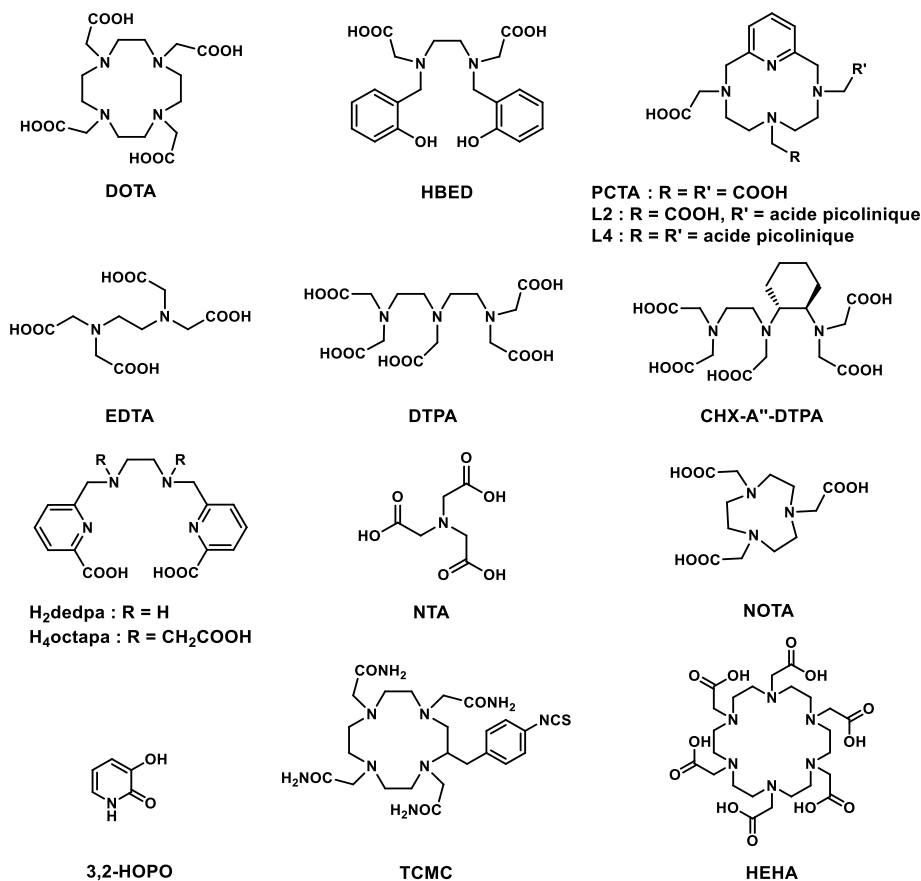


Figure 5 : Principaux chélateurs du gallium, de l'indium, de l'yttrium, du lutécium et du thorium^{8,13}

I.3.3. Tomographie par émission monophotonique (TEMP)

Contrairement à la TEP, le TEMP utilise des radionucléides directement émetteurs de photons, comme le technétium-99m (^{99m}Tc) qui est le plus utilisé^{7,8} (Tableau 4). L'iode-123 est également employé en TEMP, il décroît par capture électronique et émet des rayonnements γ ^{11,30}, ainsi que l'indium-111 qui décroît par capture électronique et émet deux rayonnements γ de basse énergie. L'indium se retrouve sous la forme cationique In^{3+} et différents chélateurs fonctionnalisés par des molécules sont utilisés dans les radiotraceurs. Parmi eux le DOTA, le DTPA, CHX-A''-DTPA ou H₄octapa (Figure 5) ont déjà été utilisés dans des radiopharmaceutiques ayant démontré leur efficacité dans la détection de tumeurs neuroendocrines (appareil gastro-intestinal et poumons) et des cancers de la prostate⁸.

Tableau 4 : Radionucléides utilisés en TEMP^{7,8,30}

Radionucléide	Émission	$t_{1/2}$	E (keV)	Chélateurs
^{99m}Tc	γ	6 h	141	Ligands à base de N, O, S, P
^{123}I	γ , CE	13,2 h	159	-
^{111}In	γ , CE	67,2 h	171, 245	DOTA, DTPA, CHX-A''-DTPA, H ₄ octapa

I.4. La radiothérapie

I.4.1. Techniques de radiothérapie

La radiothérapie traite les tumeurs cancéreuses par des radiations β^- , α ou des électrons Auger, tout en minimisant l'exposition aux tissus sains.

La radiothérapie externe consiste à diriger un rayonnement X ou γ vers la tumeur en traversant la peau du patient grâce à un accélérateur linéaire de particules. Cette technique est dépendante de la connaissance précise de la taille et de la localisation de la tumeur et il est donc indispensable de bien la caractériser grâce à un IRM ou une TEP avant le traitement^{14,31}.

La curiethérapie (ou brachythérapie), consiste à placer une source radioactive (généralement ^{125}I et ^{192}Ir) directement au contact de la tumeur dans le cas des cancers du sein, de l'utérus, de la prostate et de la peau³¹.

La radiothérapie vectorisée est la méthode de radiothérapie actuellement la plus développée (cf. partie I.4.2).

I.4.2. La radiothérapie vectorisée : généralités

Les effets de la radiothérapie vectorisée dépendent des propriétés physico-chimiques et du comportement biologique du vecteur et surtout du radionucléide utilisé, qui doit être accessible et facile à greffer sur la molécule et dont le temps de demi-vie doit être adapté à une utilisation médicale (temps de transport, de synthèse, toxicité à long terme).

Le type d'émissions du radioélément doit être approprié au type de tumeur traitée, notamment en fonction de l'épaisseur de tissus traversés. Par exemple, les particules β de faible énergie et de faible TEL seront plus pénétrantes dans les tissus et donc plus adaptées aux grosses tumeurs alors que les particules α de haute énergie et de haut TEL seront moins pénétrantes et plus adaptées aux petites tumeurs^{9,20,22}. La pharmacocinétique du médicament est également

importante et doit être adaptée au temps de la thérapie pour éviter une désintégration du radioélément dans les tissus voisins qui rendrait le radiopharmaceutique toxique^{14,15}.

1.4.3. La radiothérapie vectorisée β^-

Les particules β^- ont une énergie et un TEL faibles, parcourent un long trajet dans les tissus et sont donc adaptées aux tumeurs de gros volume (Tableau 1, page 24). La grande majorité des radionucléides utilisés en radiothérapie sont des émetteurs de rayonnements β^- . L'yttrium-90, le lutécium-177 et l'iode-131 sont des isotopes déjà commercialisés à des fins de radiothérapie de ce type (Tableau 5).

Tableau 5 : Radioéléments utilisés en médecine nucléaire^{10,15,32-34}

Radionucléide	$t_{1/2}$	Émission	E Max (keV)	Parcours dans les tissus (mm)	Nom commercial (année)
¹⁷⁷ Lu	6,7 jours	β^- et γ	498	2	Lutathera® (2018)
⁹⁰ Y	2,7 jours	β^-	2250	11	Zevalin® (2004)
¹³¹ I	8 jours	β^- et γ	610 et 364	2,9	Bexxar® (2003)

Deux premiers radiopharmaceutiques ont été approuvés par la FDA (Food and Drug Administration, États-Unis) au début des années 2000 pour le traitement des lymphomes^{22,33} : Zevalin®, marqué à ⁹⁰Y et Bexxar® marqué à ¹³¹I (Figure 6). Le Bexxar® n'est cependant plus utilisé depuis 2014 dû à son échec économique³⁵. En 2018, un nouveau traitement a été autorisé pour le traitement des tumeurs neuroendocrines gastro-entéro-pancréatiques³⁴ : Lutathera® marqué au ¹⁷⁷Lu (Figure 6).

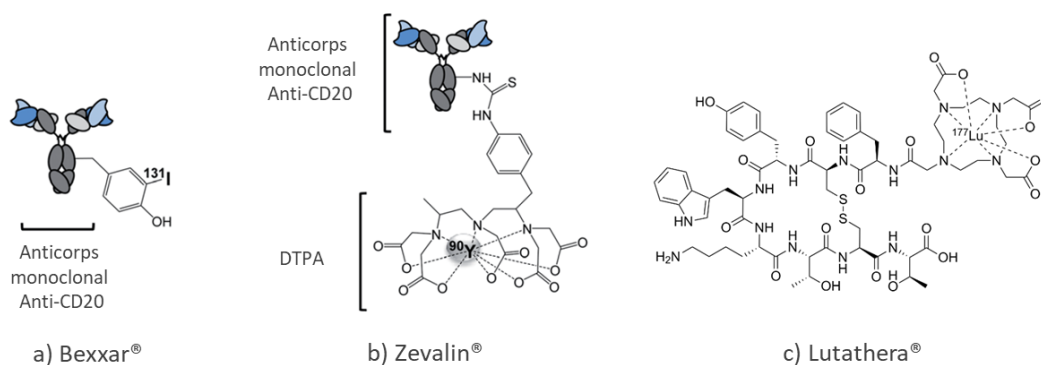


Figure 6 : Représentation des radiopharmaceutiques a) Bexxar® b) Zevalin® c) Lutathera®^{34,36}

a) Yttrium-90 et yttrium-86

L'yttrium-90 est un émetteur de particules β^- particulièrement intéressant en thérapie (cf. Tableau 5). Le long temps de demi-vie de l'yttrium-90 le rend compatible avec l'utilisation d'anticorps dans les radiopharmaceutiques. L'intérêt de l'yttrium en thérapie est également dû à l'existence de l'isotope 86, émetteur β^+ aux propriétés intéressantes pour l'imagerie TEP. L'intérêt serait de l'utiliser comme paire théranostique avec l'yttrium-90, toutefois, l'yttrium-86 est difficile d'accès ce qui limite son usage^{8,37}.

L'yttrium se retrouve principalement sous forme d'un cation Y^{3+} et peut être complexé par les chélateurs DOTA, DTPA ou CHX-A''-DTPA (comme dans le cas de Zevalin®), PCTA et ses dérivés L2 et L4 (structures en Figure 5, page 26) avec de très bonnes affinités (de 10^{20} à $10^{24} M^{-1}$)^{8,37}.

b) Lutécium-177

Le lutécium possède des propriétés physico-chimiques similaires à celles de l'yttrium (cf. Tableau 5, page 28). Il se présente généralement sous la forme de Lu^{3+} et interagit avec l'oxygène et l'azote des amines pour former des complexes de 6 à 9 ligands, avec par exemple DOTA (présent dans le Lutathera®), DPTA, ou CHX-A''-DTPA (K_a 10^{20} - 10^{29} M^{-1})⁸.

Le lutécium-177 est un émetteur de particules β^- avec un temps de demi-vie de 6,7 jours ce qui le rend très intéressant pour la thérapie puisqu'il est compatible avec un grand nombre de bioconjugués. C'est également un émetteur de photons et il est approprié pour l'imagerie TEMP et donc pour une utilisation en tant qu'agent théranostique. Il possède une énergie d'émission β^- inférieure à celle de l'yttrium-90 et est donc moins pénétrant dans les tissus, ce qui permet ainsi d'éviter la destruction des cellules saines^{8,13}.

c) Iode-125 et Iode-131

Il existe 37 isotopes de l'iode dont seul l'iode-127 est stable. Quatre radioiodures sont couramment utilisés en médecine nucléaire : ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I et ^{131}I (Tableau 6). L'iode-125 est utilisé pour des expériences *in vitro* et chez le petit animal, notamment pour les études préliminaires d'agents pharmaceutiques. Malgré son coût élevé l'iode-123 est employé en scintigraphie par exemple avec la *méta*-iodobenzylguanidine marquée (MIBG- ^{123}I) pour les neuroblastomes ou encore avec l'loflupane pour la détection de la maladie de Parkinson³⁰. L'iode-131 est généralement utilisé en radiothérapie. L'iode-124 est prometteur pour l'imagerie TEP puisque c'est un émetteur de positons avec un long temps de demi-vie, toutefois sa désintégration β^+ de haute énergie et par capture électronique est loin d'être idéale^{10,11}.

Tableau 6 : Propriétés et applications des isotopes de l'iode^{10,30,38,39}

Radionucléide	$t_{1/2}$	Rayonnements	E_{max} (keV)	Applications
^{123}I	13,2 h	γ , CE	159	TEMP
^{124}I	4,18 j	β^+ , CE	2140	TEP, contrôle thérapeutique
^{125}I	59,4 j	CE	3,7	Dosage radio-immunologique, thérapie électrons Auger
^{131}I	8,02 j	β^-	606	Thérapie

Le principal inconvénient des radioiodures est la conséquence de leur décroissance. Les énergies émises par les isotopes 123, 125 et 131 ne conduiront pas à une rupture de la liaison de l'iode avec la molécule, néanmoins la conversion par exemple de l'iode-131 en xénon-131 finira par rompre cette liaison.

i. Iode-125

L'iode-125 un halogène d'intérêt pour la radiothérapie avec son temps de demi-vie de 59,4 jours^{10,38}. Il est considéré comme un émetteur X (raie principale à 27 keV, 74 % des émissions) et γ (raie principale à 35 keV, 6,7 %) mais est particulièrement intéressant car c'est un émetteur d'électrons Auger (27 keV, 20 %). L'énergie des électrons Auger est très localisée et donc un ciblage doit être mis en place pour internaliser le radionucléide au plus près de l'ADN des cellules cancéreuses^{8,15}. Il est facile d'accès mais son long temps de demi-vie est un frein à son utilisation en médecine. Il est toutefois utilisé en diagnostic médical *in vitro* pour le dosage de molécules biologiques (enzymes, vitamines, hormones, etc), de médicaments ou de marqueurs tumoraux.

ii. Iode-131

L'iode-131 décroît principalement en émissions β^- (raie principale à 606 keV, 90 %) mais également en γ (raie principale à 364 keV, 81 %) pour donner ^{131}Xe , isotope stable³⁹. Son temps de demi-vie de 8,02 jours et son accessibilité en font un radioisotope idéal pour la thérapie. L'iode s'accumule très facilement dans la thyroïde et c'est pourquoi l'iode-131 est utilisé sous forme de Na^{131}I pour traiter le cancer de la thyroïde ainsi que l'hyperthyroïdie, une hyperactivité de la thyroïde⁴⁰. Toutefois l'utilisation de l'iode-131 n'est pas optimale car ses émissions de haute énergie posent problème pour un marquage efficace des molécules, imposent également au patient de s'isoler plusieurs jours, et rendent les déchets difficiles à traiter³⁹.

1.4.4. La radiothérapie vectorisée α

a) Les émetteurs α

Les rayonnements α sont complémentaires des rayonnements β (Tableau 1, page 24) : ils sont peu pénétrants et parcourent un trajet en ligne droite dans les tissus et sont donc adaptés au traitement de petites tumeurs^{20,22} (Figure 7).

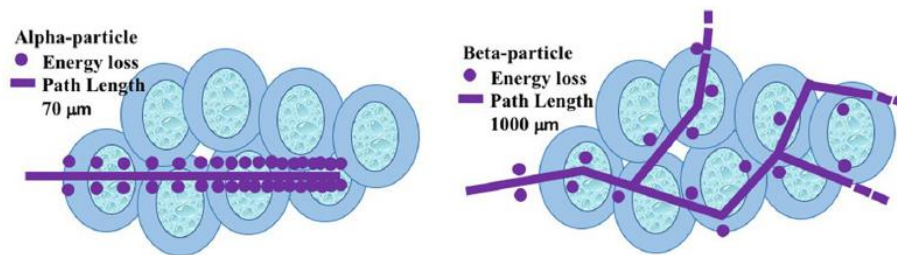


Figure 7 : Pénétration des rayonnements α et β dans la matière⁴¹

La radiothérapie vectorisée α offre la possibilité de traiter des tumeurs disséminées ou résiduelles, tout en gardant une exposition acceptable des tissus sains¹⁵. Plus de 100 radioisotopes émetteurs de particules α sont connus, ayant tous un numéro atomique supérieur à celui du plomb-82. Cependant, très peu d'entre eux sont considérés comme utilisables comme agents thérapeutiques^{15,42} dû à leur faible disponibilité, leur demi-vie non adaptée, aux radioisotopes fils et leurs propriétés, et ils nécessitent la mise en place d'un processus chimique efficace permettant leur couplage à un vecteur^{14,15,43}. Néanmoins, en 2022, plus de 400 essais cliniques impliquant des émetteurs α étaient recensés sur le site internet américain *Clinicaltrials.gov*, base de donnée la plus complète au niveau mondial⁴⁴. Les candidats potentiels à une utilisation en radiothérapie vectorisée α sont listés dans le Tableau 7 avec les caractéristiques nécessaires pour une utilisation en médecine, et leur utilisation sera détaillée dans les parties suivantes.

Tableau 7 : Émetteurs α les plus prometteurs en thérapie^{15,41}

Radionucléide	Z	$t_{1/2}$	Énergie moyenne des particules α (MeV)	Énergie maximale (MeV)	Trajet moyen dans les tissus (μm)
²¹³ Bi	83	45,6 minutes	5,9	8,38	40-100
²¹² Bi	83	60,6 minutes	6,05	8,78	40-100
²²⁵ Ac	89	10,0 jours	5,8	8,38	70
²²³ Ra	88	11,4 jours	5,7	7,59	60
²¹² Pb	82	10,6 heures	7,8	-	600
²²⁷ Th	90	18,7 jours	5,9	-	-
¹⁴⁹ Tb	65	4,1 heures	4,0	-	25-28
²¹¹ At	85	7,2 heures	5,9	7,45	67,5

b) Bismuth-213 et Bismuth-212

Le bismuth-213 est un émetteur α , généré à partir de l'actinium-225 et qui décroît jusqu'au bismuth-209 stable ($E_{\text{moy}} = 5,9$ MeV). Son court temps de demi-vie est le plus gros inconvénient pour son utilisation (45 min, cf. Tableau 7)^{45,46}. Le bismuth-213 est introduit sur les radiopharmaceutiques avec des chélateurs comme le DOTA⁴⁷ ou l'acide 2-(4-isothiocyanatobenzyl) diéthylentriamine pentaacétique, abrégé SCN-CHX-A''-DTPA, analogue du CHX-A''-DTPA^{45,48,49}, représentés dans la Figure 5 (page 26), fonctionnalisant un anticorps grâce à un « linker ».

La première étude clinique (phase I) de radiothérapie vectorisée utilisant des particules α a été réalisée avec le bismuth-213 en 2002 aux États-Unis sur 18 patients⁵⁰. L'injection du radioimmunoconjugué a été réalisée par voie intraveineuse et a permis un ciblage rapide (5 à 10 min) des zones leucémiques (moelle osseuse, foie et rate) tout en n'irradiant aucun autre organe. Cette étude a démontré sur 14 patients l'efficacité des rayonnements α avec un rapport entre la dose absorbée par les sites tumoraux et le reste du corps plus de 1 000 fois supérieur à ceux observés avec des émetteurs β utilisés dans les mêmes conditions. Cet essai a servi de preuve de concept de l'utilisation de la radiothérapie α pour le traitement de cancers disséminés.

En 2010, une étude de phase I/II a été menée sur 31 patients⁴⁸ avec le bismuth-213 lié à l'anticorps spécifique couplé à la cytarabine, antimétabolite utilisé pour le traitement des leucémies également. Les résultats obtenus montrent une efficacité du traitement avec une faible toxicité.

À l'heure actuelle aucune étude n'a encore été publiée reportant l'utilisation du bismuth-212.

c) Actinium-225

L'actinium-225 (Tableau 7) décroît en bismuth-209 stable par émission α via 3 radioisotopes eux-mêmes émetteurs α : le francium-221 ($t_{1/2} = 4,8$ min), l'astate-217 ($t_{1/2} = 32,2$ ms) et le bismuth-213 ($t_{1/2} = 45,6$ min). Chacun de ces radioisotopes possède un haut transfert d'énergie linéique (61 à 80 keV/ μm) limitant la pénétration des tissus à 85 μm . Puisque depuis l'actinium-225 trois émetteurs α sont produits en cascade au niveau des cellules cancéreuses, on le considère 1000 fois plus puissant que le bismuth-213⁴⁹. Toutefois, bien que l'actinium-225 pourrait être l'émetteur α le plus efficace, le risque de trouver ses radioisotopes fils en libre circulation dans le corps pose la question de sa potentielle toxicité^{20,43,49}.

L'actinium-225 est introduit dans les radiopharmaceutiques par chélation, après fonctionnalisation d'un anticorps par des chélateurs dérivés du DOTA, plus particulièrement le

DOTA-SCN^{45,51-53} (Figure 8) ou du HEHA (acide 1,4,7,10,13,16-hexaazacyclohexadécane-N,N',N'',N''',N''''-hexaacétique, Figure 5, page 26)^{45,46}.

En 2004, un nanogénérateur *in vivo* à base d'actinium-225 utilisant un anticorps monoclonal anti-CD33 avec le chélateur DOTA a été publié⁵¹ (Figure 8). En 2011, l'essai clinique de phase I sur des cas de leucémie a donné de bons résultats : 67 % des patients ont eu des effets positifs⁵⁴. En 2022, une troisième étude de phase I a été publiée⁵³: tous les patients traités ont eu une diminution de la tumeur. Suite à ces bons résultats, une étude de phase I/II va être débutée prochainement utilisant le nanogénérateur à l'actinium-225 couplé à un traitement de chimiothérapie cytotoxique classique⁵³.

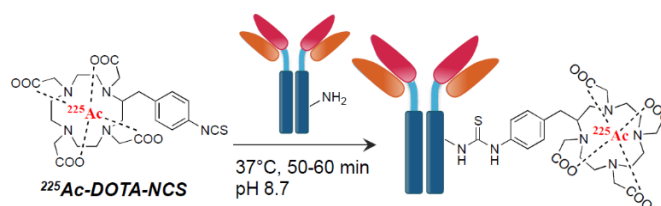


Figure 8 : Radiopharmaceutique ²²⁵Ac-DOTA-NCS-HuM195⁵²

Par ailleurs, l'antigène membranaire spécifique à la prostate (PMSA) est une cible prometteuse pour le traitement de son cancer et plusieurs groupes ont observé des déclinés de tumeurs lors d'essais cliniques de phase I utilisant ²²⁵Ac-PMSA^{55,56}. En 2022, six études cliniques utilisant PMSA contre le cancer de la prostate sont référencées sur le site *Clinicaltrials.gov*⁴⁴.

d) Radium-223

Le radium-223 (Tableau 7) est obtenu à partir d'un générateur d'actinium-227 et décroît via quatre émissions α et deux β^- jusqu'au plomb-207 stable ($E_{\text{moy}} = 5,7$ MeV). Comme pour l'actinium-225, cette décroissance est un avantage d'un point de vue thérapeutique mais un désavantage pour le marquage stable de molécules^{45,46}.

En 2013, la FDA et L'EMA (European Medicines Agency) autorisent l'utilisation du Xofigo[®], le dichlorure de radium-223. Il s'agit du premier traitement utilisant un émetteur de particules α , pour le traitement de cancers de la prostate résistant à la castration. Cependant, le mode d'action de Xofigo[®] ne permet pas de le définir comme de la radiothérapie vectorisée : le radium-223 du Xofigo[®] imite le calcium en formant des complexes avec l'hydroxyapatite minérale osseuse dans les zones de renouvellement osseux accru, telles que les métastases osseuses. Malgré l'efficacité du traitement, de sérieux effets secondaires ont été observés comme un taux élevé de fractures osseuses et une insuffisance médullaire. Suite à ces effets indésirables, l'EMA a décidé en juillet 2018 de réduire l'usage de Xofigo[®] aux patients ne pouvant recevoir d'autres traitements⁵⁷⁻⁶⁰.

En 2022, plus de 100 études étaient recensées impliquant le radium-223, majoritairement pour le traitement des cancers de la prostate, mais également pour les cancers du sein, du rein, de la thyroïde et pour les myélomes⁴⁴.

e) Plomb-212

Le plomb-212 (Tableau 7) est obtenu à partir de la chaîne de décroissance du thorium-228 ou directement d'un générateur de radium-224. Le thorium-228 est un radioisotope α ($t_{1/2} = 1,9$ an) donnant le radium-224, émetteur α ($t_{1/2} = 3,6$ jours) qui décroît ensuite en radon-220 et polonium-216 et mène enfin en quelques millisecondes au plomb-212^{45,46}. Le plomb-212 ($t_{1/2} = 10$ heures) n'est pas un émetteur α à proprement parler : il décroît via une émission β^- en bismuth-212, lui-même

émetteur α (thallium-208) et β^- (polonium-212). Enfin, le thallium-208 (β^- , $t_{1/2} = 3,1$ min) et le polonium-212 décroissent en plomb-208 stable. Le plomb-212 peut être ainsi utilisé comme générateur *in situ* du bismuth-212, mais le marquage par le plomb-212 est très difficile, du fait de sa décroissance émettant des électrons Auger^{45,46}.

Le plomb-212 est introduit dans les radiopharmaceutiques par chélation, après fonctionnalisation d'un anticorps par des chélateurs dérivés du DOTA^{45,46} ou du TCMC^{45,61,62} (2-(4-isothiocyanatobenzyl)-1,4,7,10-tétraza-1,4,7,10-tétra(2-carbamoyl méthyl)cyclododécane) (structure en Figure 5, page 26).

Le groupe industriel Orano (anciennement Areva) et sa filiale Orano Med développent depuis 2005 l'alphathérapie utilisant le plomb-212 et sont à l'origine de la première étude clinique de phase I⁶³. L'aspect prometteur du plomb-212 a permis d'ouvrir de nouveaux laboratoires ainsi que des unités de production en France et aux États-Unis. Elles utilisent les déchets du thorium-228 issus d'anciennes activités d'Orano, permettant d'obtenir le plomb-212, après extraction et purification⁶⁴ et de revaloriser ces déchets nucléaires.

La première et unique étude clinique de phase I impliquant le plomb-212 a été menée entre 2011 et 2016^{61,62,65} et a eu lieu dans le cadre d'un traitement de cancers des ovaires utilisant le plomb-212 couplé au trastuzumab. Le trastuzumab est un anticorps monoclonal spécifique aux récepteurs des gènes HER2, ayant une action sur la croissance tumorale de certains cancers du sein et des ovaires, et est déjà utilisé pour le traitement de ces cancers. Cette étude a pu démontrer une faible redistribution de la radioactivité dans la paroi abdominale, le sang et les urines, ainsi que dans le reste du corps et après plusieurs mois de suivi aucune toxicité n'a pu être relevée^{61,62}.

En 2022, trois autres études utilisant le plomb-212 en alphathérapie pour traiter des tumeurs neuroendocrines, des cancers de la prostate ou du sein⁴⁴ sont en cours, ainsi qu'une quatrième étude utilisant le plomb-212 comme agent d'imagerie pour la détection par TEMP des tumeurs neuroendocrines⁶⁶.

f) Thorium-227

Le thorium-227 (Tableau 7) est un émetteur α ($E_{\text{moy}} = 5,9$ MeV) possédant un temps de demi-vie de 18,7 jours. Ce dernier est beaucoup plus long que pour les autres émetteurs α utilisés en radiothérapie mais reste compatible avec une application biologique et le couplage à un anticorps⁶⁷. Il décroît en radium-223, lui-même émetteur α , et est obtenu comme ce dernier à partir de l'actinium-227⁴⁵. Le thorium-227 est complexé très efficacement par des dérivés de la 3,2-hydroxypyridinone (3,2-HOPO) (structure en Figure 5, page 26), chélateur utilisé par conséquent en majorité dans les études précliniques et cliniques, lié à un anticorps⁶⁷⁻⁶⁹.

En 2022, quatre études cliniques de phase I sont répertoriées sur le site *Clinicaltrials.gov*^{44,67}. Dans cette étude le thorium-227 chélaté par la 3,2-HOPO et couplé à l'anticorps CD22 est utilisé pour le traitement de lymphomes. Les résultats montrent une efficacité du traitement, une faible toxicité, et aucun effet secondaire après 12 mois.

g) Terbium-149

Le terbium-149 (Tableau 7) est un émetteur α qui décroît en ¹⁴⁵Eu et qui décroît également par émission de β^+ et par capture électronique donnant le ¹⁴⁹Gd. Avec leur haute énergie et leur TEL élevé (142 keV/ μm), les rayonnements α du ¹⁴⁹Tb sont très ionisants et parcourent une courte distance dans les tissus, environ 28 μm , ce qui en fait un bon candidat pour le traitement des micro-tumeurs⁴⁶.

Néanmoins, cet isotope est difficile à produire et est obtenu en très petite quantité, de plus, ses isotopes fils aux comportements inconnus *in vivo* (^{149}Gd , ^{145}Eu , ^{145}Sm , ^{149}Eu) possèdent de longs temps de demi-vie (de 6 à 340 jours)⁴¹.

L'un des grands avantages du terbium est l'existence des radioisotopes ^{152}Tb , émetteur β^+ , ^{155}Tb , émetteur γ , ^{161}Tb , émetteur β^- , donnant ainsi la possibilité de créer une paire théranostique selon la thérapie et la détection voulue^{33,41}.

À ce jour peu d'études ont été menées avec les isotopes du terbium, mais la majorité utilisent des dérivés du DOTA⁷⁰⁻⁷² ou du CHX-A''-DTPA⁷³ (Figure 5, page 21) couplés à des anticorps afin de complexer le terbium au radiopharmaceutique. Une seule étude *in vivo* a été menée par chélation du ^{149}Tb avec le CHX-A''-DTPA couplé à l'anticorps monoclonal rituximab. L'efficacité du traitement a pu être démontrée grâce à une réduction de la tumeur, néanmoins une rétention de la radioactivité a été observée dans l'ensemble des organes, certainement dues aux radioisotopes fils du ^{149}Tb en libre circulation⁷³.

h) Astate-221

L'astate-211 est considéré comme le plus versatile des radioéléments émetteurs α et est étudié depuis la fin du XX^{ème} siècle. Son temps de demi-vie de 7,2 heures est assez long pour permettre des synthèses multi-étapes et est compatible avec les propriétés pharmacocinétiques d'une grande variété de transporteurs moléculaires comme des petites molécules organiques, des peptides ou des anticorps^{14,20,22,42}.

Une autre propriété intéressante de l'astate-211 est l'émission de rayons X lors de la désintégration du polonium-211. L'énergie des rayons X est comprise entre 77 et 92 keV et facilite le suivi de l'astate-211 puisqu'ils peuvent être mesurés avec les détecteurs γ déjà utilisés en laboratoire et également pour réaliser un suivi *in vivo* par imagerie TEMP^{20,42,74,75}. Un des inconvénients de l'astate est son manque d'isotopes stables, ce qui le rend indisponible pour la préparation de la molécule astatée non radioactive^{14,22,42}.

Les différentes propriétés de l'astate-211 ainsi que les premières études cliniques sont détaillées dans la partie suivante (partie II.).

II. L'Astate

II.1. Généralités et propriétés physico-chimiques

L'astate, élément 85 du tableau périodique de Mendeleïev, doit son nom au mot grec *astataos* signifiant instable^{42,76}. Il ne possède pas d'isotopes stables et n'est présent naturellement sur Terre qu'en très petites quantités, quelques dizaines de grammes à chaque instant. Il était l'halogène le plus lourd et le plus rare connu jusqu'en 2010, où l'élément tennessee (^{117}Ts), artificiel et radioactif (nommé en 2016 par IUPAC), est venu compléter la famille des halogènes^{77,78} (tableau périodique en Figure 9).

1	H																	2	He																
3	Li	4	Be																	5	B	6	C	7	N	8	O	9	F	10	Ne				
11	Na	12	Mg																	13	Al	14	Si	15	P	16	S	17	Cl	18	Ar				
19	K	20	Ca	21	Sc	22	Ti	23	V	24	Cr	25	Mn	26	Fe	27	Co	28	Ni	29	Cu	30	Zn	31	Ga	32	Ge	33	As	34	Se	35	Br	36	Kr
37	Rb	38	Sr	39	Y	40	Zr	41	Nb	42	Mo	43	Tc	44	Ru	45	Rh	46	Pd	47	Ag	48	Cd	49	In	50	Sn	51	Sb	52	Te	53	I	54	Xe
55	Cs	56	Ba	57-58	Lanthanides	72	Hf	73	Ta	74	W	75	Re	76	Os	77	Ir	78	Pt	79	Au	80	Hg	81	Tl	82	Pb	83	Bi	84	Po	85	At	86	Rn
87	Fr	88	Ra	89-103	Actinides	104	Rf	105	Db	106	Sg	107	Bh	108	Hs	109	Mt	110	Ds	111	Rg	112	Cn	113	Nh	114	Fl	115	Mc	116	Lv	117	Ts	118	Og
59	La	60	Ce	61	Pr	62	Nd	63	Pm	64	Sm	65	Eu	66	Gd	67	Tb	68	Dy	69	Ho	70	Er	71	Tm	72	Yb	73	Lu						
89	Ac	90	Th	91	Pa	92	U	93	Np	94	Pu	95	Am	96	Cm	97	Bk	98	Cf	99	Es	100	Fm	101	Md	102	No	103	Lr						

Figure 9 : Tableau périodique des éléments et colonne des halogènes en bleu clair

L'astate existe sous la forme de 32 radioisotopes^{42,76}, comprenant ¹⁹¹At et de ¹⁹³At à ²¹³At. Ce sont principalement des émetteurs de particules α avec des temps de demi-vie allant de 125 ns pour ²¹³At à 8,1 heures pour ²¹⁰At. L'absence d'isotopes stables rend difficile l'étude de l'astate. C'est également un élément présentant plusieurs états d'oxydations. Sous sa forme +I, il possède des propriétés métalliques, alors que sous sa forme -I, il possède les propriétés des halogènes, principalement de l'iode, et peut former des complexes avec des cations^{9,14,22,42}. Le rayon de Van der Waals de l'astate est de 2,02 Å, soit légèrement plus gros que celui de l'iode à 1,98 Å^{79,80}. Avec leurs propriétés et leur taille similaire, et du fait de la faible disponibilité de l'astate, l'iode est utilisé comme modèle dans les études impliquant l'astate.

Parmi les radioisotopes de l'astate, seul ²¹¹At possède les caractéristiques nécessaires pour une utilisation en médecine nucléaire. Pour accéder à cet isotope il est nécessaire de le produire artificiellement grâce à un cyclotron de haute énergie. Toutefois chaque production ne permet d'obtenir que quelques picomoles d'astate.

L'astate 211 se désintègre en plomb-207 avec un temps de demi-vie de 7,21 heures selon deux chemins de décroissance (Figure 10). Le premier chemin est l'émission d'une particule α de l'astate-211 (42 %) menant au bismuth-207 (²⁰⁷Bi), non stable et ayant lui-même un temps de demi-vie de 39,2 ans, conduisant ensuite au plomb-207 stable (²⁰⁷Pb) par capture électronique (CE). La décroissance via le bismuth-207 n'est pas problématique puisque 37 MBq d'astate-211 conduisent seulement à la formation de 0,033 MBq de bismuth-207, soit moins de 0,1 %^{22,42}. Le deuxième chemin est la désintégration de l'astate-211 par capture électronique (58%) menant au polonium-211 (²¹¹Po) ayant un temps de demi-vie de 516 ms et qui se désintègre ensuite par l'émission d'une particule α en formant le plomb-207 stable. Chaque désintégration de l'astate-211 conduit donc à l'émission d'une particule α de 5,87 MeV (42 %) ou 7,45 MeV (58 %).

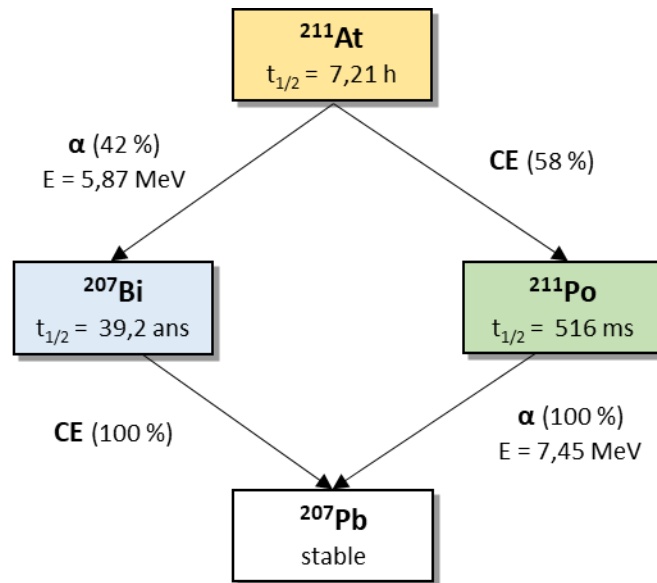
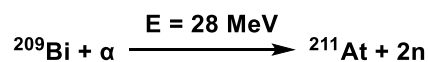


Figure 10 : Désintégration de l'astate-211^{14,42}

²¹¹At est donc un émetteur α prometteur grâce à son temps de demi-vie idéal et à sa désintégration en ²⁰⁷Pb stable, via des radioisotopes ne causant pas de dommages collatéraux.

II.2. Production de l'astate-211

L'astate a été découvert par *Dale Corson* en 1940 par bombardement du bismuth naturel (²⁰⁹Bi) par un faisceau de particules α de 32 MeV⁸¹. Actuellement, l'astate-211 continue à être produit selon cette même méthode, dans un cyclotron. Il est possible d'obtenir l'astate-211 avec des énergies de faisceau α allant de 21 MeV à 40 MeV avec une section efficace^a maximum à 31 MeV⁴². Toutefois, à partir de cette énergie l'astate-210 commence également à être formé et celui-ci n'est pas compatible avec un usage *in vivo* puisqu'il se désintègre à 99% en polonium-210 (²¹⁰Po), émetteur α de 138,4 jours de temps de demi-vie et potentiellement toxique pour la moelle osseuse^{82,83}. Par la suite une purification de l'astate est nécessaire, par distillation ou extraction liquide^{22,42,75}, qui génère l'astate sous ses formes At⁺ et At⁻.



Équation 1 : Production de ²¹¹At à partir de ²⁰⁹Bi

Ainsi, pour toutes ces raisons, l'énergie d'irradiation du bismuth choisie est généralement de 28 MeV, ce qui permet de s'affranchir de la production d'astate-210 tout en gardant un bon rendement (Équation 1). Néanmoins très peu de cyclotrons dans le monde ont la capacité d'accélérer des particules α à une énergie supérieure à 25 MeV, ce qui contribue à rendre l'accès à cet élément très limité^{22,42,75} et qui est l'un des plus grands obstacles au développement de radiopharmaceutiques. Le développement de nouvelles infrastructures est donc essentiel pour l'avancement de la recherche et des essais cliniques. En France un de ces cyclotrons, Arronax, a été mis en service en 2010 près de Nantes.

^a La section efficace est la probabilité maximale d'interaction entre la particule accélérée et les particules du matériau cible pour une réaction donnée. Elle s'exprime en millibarns (mb).

Il est également possible d'obtenir l'astate-211 à partir d'un générateur au ^{211}Ra par capture électronique. Cependant le radon-211 est un élément rare dû au peu d'accélérateurs le produisant, limitant ainsi son utilisation pour la production de l'astate-211⁸⁴.

II.3. Méthode de radiomarquage à l'astate-211

Malgré sa découverte en 1940, l'astate reste un élément dont les propriétés physico-chimiques et la réactivité sont encore peu connues. Ceci est principalement dû à l'absence d'isotopes stable et de sa production en faible quantité impliquant de l'utiliser en faible concentration^{9,14,22,42}. Les méthodes de radiomarquage développées jusqu'à présent ont été le plus souvent basées sur la chimie des halogènes, notamment de l'iode, l'élément chimique le plus proche de l'astate. À l'heure actuelle, six états d'oxydation de l'astate ont pu être identifiés ou sont supposés : -I, 0, +I, +III, +V, +VII^{85,86}.

At^{I} , nommé astature, est l'état d'oxydation le plus connu. Il se comporte comme une base molle de manière similaire à l'iodure, et peut former des sels avec les cations. Il est stable sur une large plage de pH (1-10). L'état d'oxydation 0 est peu connu. $\text{At}^{\text{+I}}$ est obtenu en milieu oxydant et sous sa forme AtOH en milieu basique. Il a des propriétés similaires à I^+ et également un caractère métallique : il peut donc être complexé par les chélateurs de métaux connus. L' $\text{At}^{\text{+III}}$ est obtenu en milieu oxydant fort, sous les formes de AtO^+ , $\text{AtO}(\text{OH})$ ou $\text{AtO}(\text{OH})_2^-$ selon le pH. Il est difficile de l'obtenir sous sa forme pure et est souvent en mélange avec $\text{At}^{\text{+I}}$. L' $\text{At}^{\text{+V}}$ est obtenu en conditions oxydantes fortes sous la forme de AtO_3^- . L'état d'oxydation +VII est également décrit mais n'a pas été mis en évidence pour le moment. Avec ses différents états d'oxydation, l'astate-211 possède donc des propriétés proches de l'iode ainsi qu'un caractère métallique.

L'approche la plus classique pour le marquage de molécules est la liaison carbone-astate. Cependant l'énergie de liaison carbone-astate est faible et donc peu stable. Les liaisons bore-astate, métal-astate sont également étudiées, ainsi que la complexation de l'astate par des agents chélatants grâce à son caractère métallique. Ces méthodes de marquage sont détaillées par la suite.

II.3.1. Liaison covalente C-At

L'introduction de At dans une molécule peut se faire par analogie avec le marquage des molécules à l'iode, par formation d'une liaison covalente avec un atome de carbone. L'énergie de liaison entre un halogène et un atome de carbone décroît au fur et à mesure que l'on descend la colonne des halogènes dans le tableau périodique. Les liaisons C-F sont donc plus stables que les liaisons C-Cl et que les liaisons C-Br, C-I et C-At (Tableau 8). Par ailleurs, la liaison d'un halogène avec le carbone est plus forte avec un carbone sp^2 qu'avec un carbone sp^3 . Par conséquent la liaison C-At est faible et beaucoup de composés marqués à l'astate sont donc des composés aromatiques^{42,87}. La rupture de la liaison C-At est un très grand inconvénient pour des applications médicales puisque de l'astate est libéré dans le corps, ce qui pourrait être notamment très toxique pour la thyroïde^{22,42,83}.

Tableau 8 : Énergies des liaisons C-X⁴²

X	Alkyl-X (kJ.mol ⁻¹)	Phenyl-X (kJ.mol ⁻¹)
F	444	523
Cl	339	398
Br	285	335
I	222±12	268
At	163±12	197±20

Plusieurs chemins réactionnels ont été développés pour marquer les cycles aromatiques par l'astate (détailés dans le Schéma 2), comme l'échange d'halogènes (voie 1), la dédiazonisation (voie 2), la substitution électrophile (voie 3), la démétallation (voie 4) ou encore à partir de dérivés du bore (voie 5) et de sels d'iodonium (voie 6 et 7).

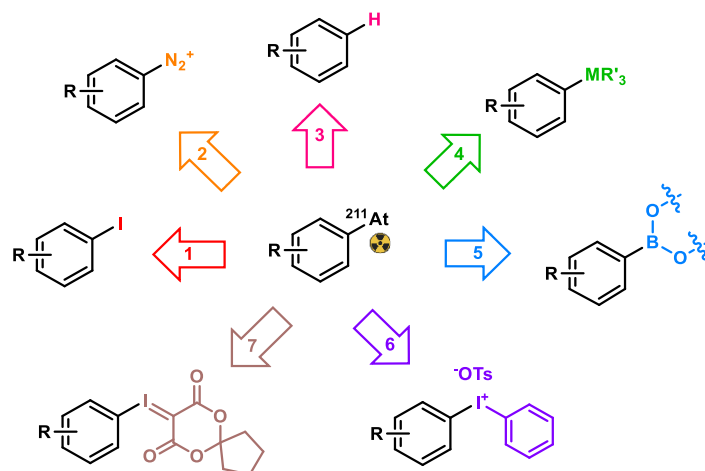


Schéma 2 : Chemins réactionnels décrits pour la formation de liaisons C-At

a) Échange halogène/astate

L'échange d'halogène avec l'astate (voie 1, Schéma 2) est réalisé à partir de composés iodés (ou bromés) du fait du caractère nucléofuge de l'iode par rapport aux autres halogènes. Cette réaction est rapide et se produit avec de hauts rendements mais nécessite des conditions réactionnelles dures (120°C), peu compatibles avec les composés biologiques^{19,22,42} (Schéma 3).

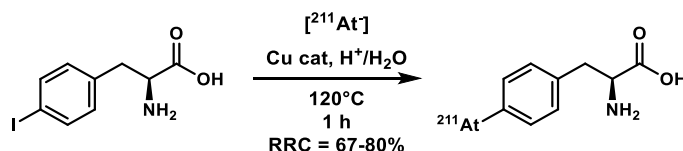


Schéma 3 : Exemple d'échange halogène/astate⁸⁶

b) Dédiazonisation

Les sels de diazonium (voie 2, Schéma 2) sont classiquement utilisés en synthèse organique pour la fonctionnalisation de noyaux aromatiques par des nucléophiles. Ils sont obtenus à partir de l'amine correspondante en milieu drastique (milieu acide et NaNO₂, Schéma 4), ce qui limite leur utilisation sur des substrats biologiques.

Les dédiazonisations en présence d'astate montrent des rendements bien meilleurs que ceux obtenus avec l'iode. L'astature étant plus polarisable que l'iodure (cf. partie II.3.5, page 46), il aura plus de facilité à créer la liaison avec l'aryle^{22,42,86}.

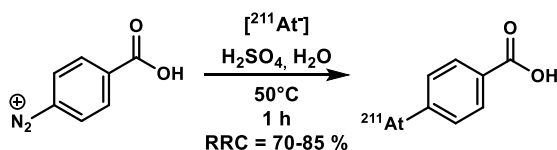


Schéma 4 : Marquage à l'astate-211 du sel de l'acide para-diazomiunbenzoïque^{88,89}

c) Substitution électrophile directe

Le marquage à l'iode est régulièrement réalisé par substitution aromatique dans des conditions douces. La substitution électrophile en présence d'At⁺ (voie 3, Schéma 2) nécessite des conditions réactionnelles rudes avec des températures au-delà de 100°C, qui ne sont pas adaptées à la synthèse de molécules d'intérêt biologique comme les protéines ou les anticorps^{14,42}. Néanmoins cette méthode a quand même pu être appliquée à la synthèse de composés comme par exemple le bleu de méthylène utilisé pour le traitement du mélanome, avec un rendement de 68 % (Schéma 5).

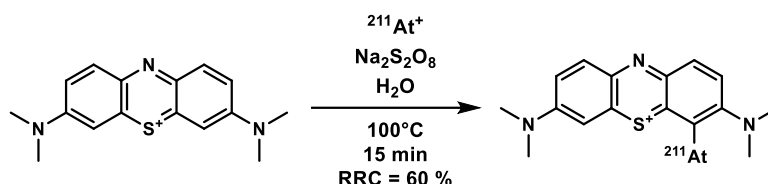


Schéma 5 : Marque du bleu de méthylène à l'astate-211 par substitution électrophile aromatique⁹⁰

d) Démétallation

La substitution électrophile d'At⁺ sur des dérivés organométalliques (voie 4, Schéma 2) est la réaction la plus employée actuellement. La liaison C-At est plus réactive et permet donc d'introduire l'astate dans des conditions relativement douces et compatibles avec des molécules biologiques. Le bore, l'étain, le silicium et le mercure sont les métaux les plus utilisés pour introduire l'astate par réaction de démétallation^{42,87} (Schéma 6).

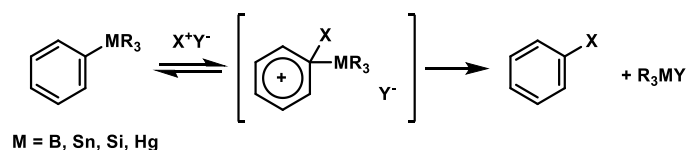


Schéma 6 : Mécanisme de la démétallation

La démétallation électrophile du groupement trialkylétain a permis une incorporation très rapide et efficace de l'astate sur des réactifs de couplage (Schéma 7). Cependant la conjugaison de ces derniers avec des protéines se produit généralement avec un rendement plutôt moyen et la toxicité de l'étain limite ses utilisations biologiques¹¹.

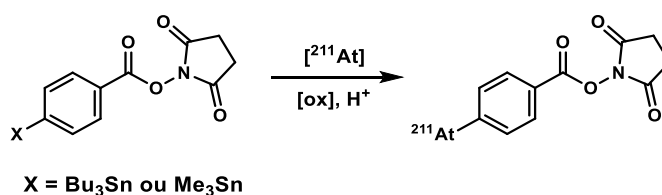


Schéma 7 : Démétallation de dérivés benzoyles et marquage à l'astate-211⁹¹⁻⁹³

Cette méthode a été utilisée par le groupe de *M. Zalutsky* en 2008 pour la synthèse de ²¹¹At-ch81C6, testé en phase clinique I pour le traitement de tumeurs cérébrales et présentée dans la partie II.4.1. de ce chapitre^{87,94}.

e) Halodéboronation

Des précurseurs boroniques ont également été employés comme voie d'accès au marquage de cycles aromatiques par l'astate. Ils ont l'avantage d'être stables et peu toxiques, et permettent la réaction sur des cycles pauvres ou riches en électrons.

Suite au succès de la radioiodation⁹⁵ et de la radioastatation⁹⁶ catalysée au cuivre, le groupe de *F. Guérard* de Nantes, a reporté en 2021 l'astatation et l'iodation d'acides boroniques en milieu aqueux et à température ambiante, compatibles avec le marquage de protéines⁹⁷, ce qui permet une grande avancée dans la chimie de l'astate (Schéma 8).

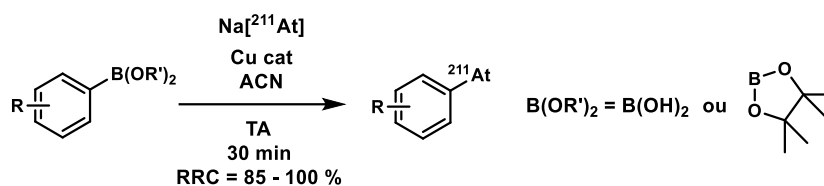


Schéma 8 : Marquage à l'astate à partir de dérivés boroniques^{96,97}

f) Sels d'iodonium

Les sels d'iodonium sont des complexes à base d'iode hypervalent, aux propriétés similaires à celles de complexes de métaux de transition comme le mercure, le plomb ou le palladium. Leur structure est pauvre en électrons et ils sont utilisés comme groupements partants lors des substitutions nucléophiles⁹⁸. En 2016, l'utilisation de ces dérivés pour le marquage à l'astate a été développée par l'équipe de *F. Guérard*⁹⁸.

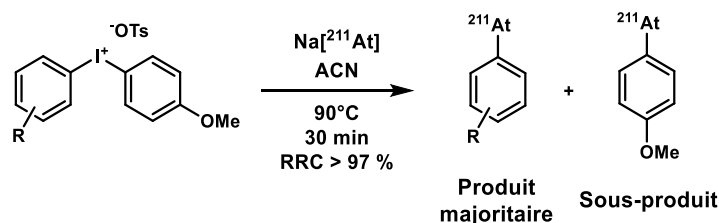


Schéma 9 : Travaux de l'équipe de *F. Guérard*⁹⁸

Cette méthode a l'avantage d'utiliser des conditions douces, un temps réactionnel court et une purification simple par filtration. Elle conduit à de hauts rendements (> 97 %) et est d'ailleurs utilisée dans ce groupe pour le marquage d'anticorps⁹⁹. Lors de la réaction avec un sel d'iodonium asymétrique, un sous-produit est formé (cf. Schéma 9). La substitution par l'astate est dirigée par les effets électroniques et stériques et se fait majoritairement sur le cycle le plus appauvri en électrons. Cependant, l'utilisation d'un sel symétrique serait coûteuse et les analogues iodés et astatés formés seraient trop similaires, ce qui rendrait la séparation des produits difficile.

g) Ylures d'iodonium

Récemment les ylures d'aryliodonium ont été utilisés pour le marquage de cycles aromatiques à l'astate via une substitution aromatique nucléophile^{100,101}. Cette méthode est une alternative à l'utilisation des sels d'iodonium (Schéma 9) puisqu'elle permet d'utiliser des composés riches en électrons pour lesquels la sélectivité et le rendement baissent drastiquement avec les sels d'iodonium.

Le groupe de *M. Ogawa*¹⁰⁰ a réalisé le premier marquage d'une variété de cycles aromatiques pauvres ou riches en électrons, en présence Et_4NHCO_3 comme agent de transfert de phase et de PPh_3 comme réducteur, dans le DMF à 100°C en 30 minutes (Schéma 10). Les composés astatés sont obtenus rapidement avec des rendements compris entre 58 et 99 %. Le marquage du benzofurane et d'un dérivé indole ont également été réalisés avec des rendements radiochimiques respectifs de 76 et 78 %.

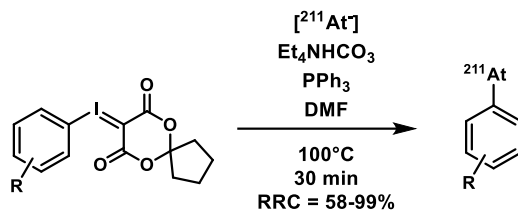


Schéma 10 : Marquage à l'astate à partir d'ylures d'aryliodonium¹⁰⁰

Le groupe de *F. Guérard* a également développé cette réaction, en utilisant cette fois-ci des conditions plus douces¹⁰¹. Les marquages des yluures d'aryliodonium les plus réactifs ont été réalisés en présence de DTT comme agent réducteur, de K_2CO_3 et du Kryptofix® 222, dans l'acétonitrile à température ambiante pendant 30 minutes. Les rendements radiochimiques obtenus sont compris entre 70 et 98 %. Pour les précurseurs les moins réactifs, le 1,2-diméthoxyéthane a été utilisé comme solvant et le TEMPO comme piègeur de radicaux. Les rendements radiochimiques sont compris entre 78 et 79 %. L'utilisation de ces conditions, plus douces que celles utilisées par le groupe de *M. Ogawa* précédemment, permettent d'envisager le marquage de radiopharmaceutiques (Schéma 11).

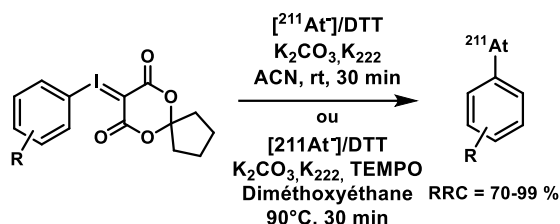


Schéma 11 : Marquage à l'astate à partir d'ylures d'aryliodonium¹⁰¹

II.3.2. Liaison covalente B-At

La liaison C-At démontrant une faible stabilité *in vivo*, les précurseurs borés ont donc été étudiés pour générer des liaisons B-I et B-At qui ont l'avantage d'être plus stables : l'énergie de liaison de B-I est d'environ $381 \pm 21 \text{ kJ.mol}^{-1}$ contre $222 \pm 12 \text{ kJ.mol}^{-1}$ pour la liaison C-I⁴². Par ailleurs les liaisons B-At et C-At possèdent des polarités à l'opposé : l'astate est électropositif dans la liaison C-At, et électronégatif dans la liaison B-At¹⁰².

Les carboranes, présentés dans la Figure 11, sont composés à la fois d'atomes de bore et de carbone ce qui permet de procéder à des réactions orthogonales. Les C-H de la structure sont des acides faibles (pK_a de 22 à 27) qui peuvent être déprotonés pour conduire à des nucléophiles. Les atomes de bore sont réactifs vis-à-vis des électrophiles et de nombreuses réactions propres aux carbones aromatiques peuvent être envisagées, ce qui permet la liaison de composés d'intérêt biologiques. Des *nido*-carboranes et *closo*-dodecaborates marqués à l'astate-211 ont été développés par le groupe de *S. Wilbur* et la stabilité de la liaison B-At de la cage a pu être démontrée¹⁰³. Par la suite, leur couplage avec des protéines et des anticorps a été mis en place¹⁰⁴ pour améliorer la stabilité des molécules marquées à l'astate et d'éviter la présence d'astate en libre circulation (Figure 11).

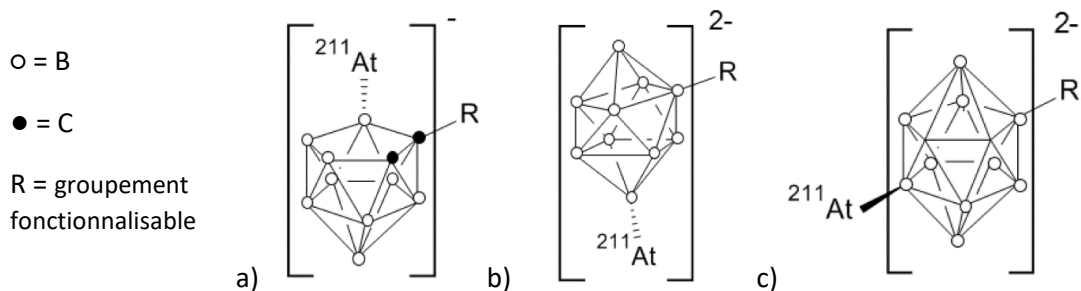


Figure 11 : Cages de bores marquées à l'astate développées par l'équipe de S. Wilbur^{103,104}
a) *nido*-carboranyle; b) *closo*-décaborate; c) *closo*-dodécaborate

Les molécules à base de *Closo*-décaborate⁽²⁻⁾, présentées dans la Figure 12, ont permis d'obtenir les meilleurs rendements de marquage : 70 % pour (1) et 84 % pour (2) avec ¹²⁵I et 58 % de rendement pour (1) et 75 % pour (2) avec ²¹¹At. Les études de stabilité *in vivo* se sont révélées très prometteuses¹⁰⁴.

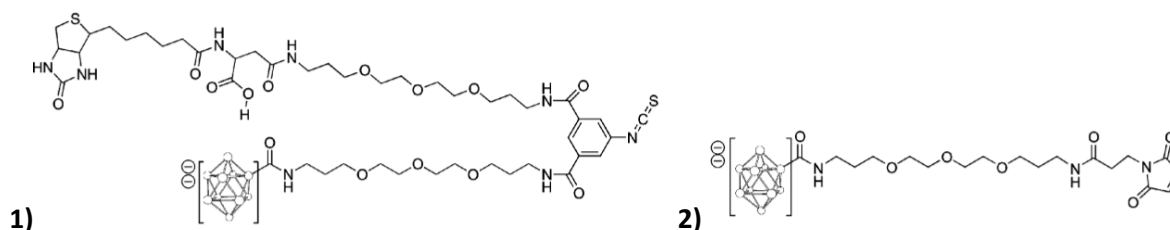


Figure 12 : *Closo*-décaboranes ayant démontré la plus grande stabilité *in vivo*¹⁰⁴

II.3.3. Formation de complexes avec l'astate

La complexation permet d'introduire un atome ou une molécule sans liaison covalente. Les complexations de l'astate sous ses formes At⁺ et At⁻ ont été étudiées.

a) Complexation des cations At^{+I} et At^{+III}

L'état d'oxydation (+I) est l'un des états d'oxydation les mieux connus de l'astate. At⁺ se comporte comme un électrophile faible, tout comme I⁺. At⁺ a également un caractère métallique de type acide mou qui selon la théorie HSAB (hard and soft acids and bases theory) est affin pour les bases molles comme I⁻, CN⁻ et SCN⁻⁴².

Le caractère métallique de l'astate a été mis en évidence par la complexation d'At⁺ avec des chélateurs connus pour être très affins pour les cations comme l'EDTA, le DTPA ou le NTA par exemple (cf. structures Figure 5, page 26). Cependant ces complexes n'ont pas démontré de bonne stabilité *in vivo*^{22,105}. Des ligands phosphore ont également été étudiés, toutefois le caractère réducteur de ces ligands menant d'At⁺ à At⁻ n'est pas convenable pour des applications médicales. Enfin, des ligands à base de soufre (thioéthers, thiourées, calixarènes à base de soufre) ont également été étudiés, mais les complexes n'ont pas fait preuve de stabilité *in vivo* encore une fois⁴² (structures en Figure 13).

plus fortement complexé que l'iodure, néanmoins les complexes de mercure ne peuvent pas être envisagés pour une utilisation *in vivo*.

ii. Complexes avec des métaux de transition : iridium et rhodium

En 2008, des complexes de l'astate à base de rhodium et d'iridium ont été développés. Ils sont composés des métaux sous leur forme Rh^{3+} et Ir^{3+} , cations mous, et d'un ligand thioéther : le 1,5,9,13-tétrathiacyclohexadécane-3,11-diol (16aneS₄-diol, Figure 14)¹⁰⁸. Ce ligand est facilement fonctionnalisable pour permettre le couplage de molécules biologiques. Ces complexes se sont montrés capables de complexer l'iode-131 ainsi que l'astate-211, permettant d'obtenir au total quatre nouveaux complexes radioactifs.

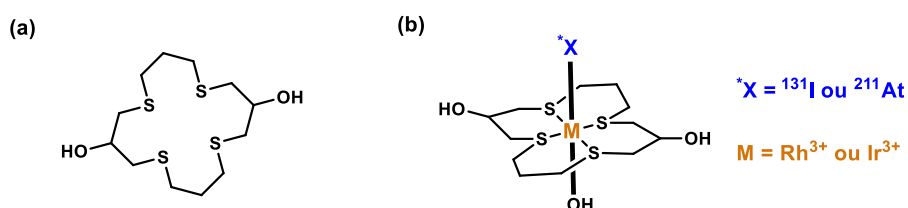
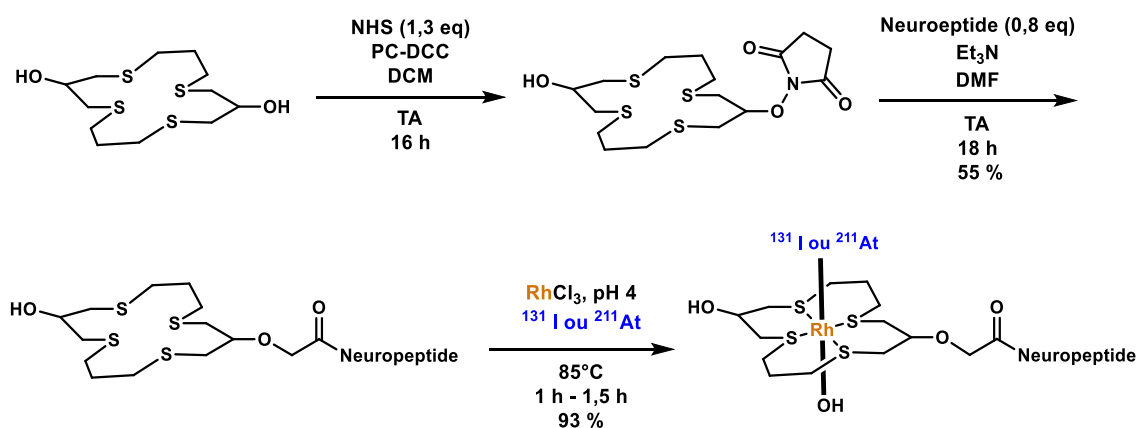


Figure 14 : (a) Ligand 1,5,9,13-tétrathiacyclohexadécane-3,11-diol (16aneS₄-diol) (b) Complexes trans-M[16aneS₄-diol]*X¹⁰⁸

En 2015, des études de stabilité des complexes Rh[16aneS₄-diol]¹³¹I et Rh[16aneS₄-diol]²¹¹At (Figure 14) réalisées dans le tampon phosphate et le sérum humain¹⁰⁹ ont montré une bonne stabilité, légèrement meilleure pour ¹³¹I que pour ²¹¹At. Par la suite, l'étude des complexes Rh[16aneS₄-diol]¹³¹I et Rh[16aneS₄-diol]²¹¹At *in vivo* chez des souris ont montré une accumulation d'astate libre dans le foie et les poumons, ce qui indique une libération d'astate lors du processus biologique. Néanmoins ce complexe reste plus stable que l'acide [²¹¹At]astatobenzoïque (Schéma 4, page 38) ou les *nido*-carboranes (Figure 11, page 42)¹⁰⁹.

En 2017, la fonctionnalisation du ligand 1,5,9,13-tétrathiacyclohexadécane-3,11-diol a permis de générer une molécule bifonctionnelle pouvant être couplée à différentes protéines ou peptides¹¹⁰. Le marquage est réalisé en une étape et permet de s'affranchir des problèmes dus au court temps de demi-vie de l'astate-211 (Schéma 12). Le complexe Rh-At obtenu se montre stable dans le tampon phosphate et le liquide cérébro-spinal.



iii. Complexes avec des métaux de transition : rhodium

Les carbènes *N*-hétérocycliques NHC sont des ligands de grand intérêt en chimie de coordination et en catalyse et pour de nombreux métaux à plusieurs états d'oxydation. Ils permettent d'obtenir des complexes stables et peu sensibles à l'air.

En 2014, le groupe de *H. Rajerison* a utilisé un carbène NHC pour former un complexe de rhodium et le marquer à l'astate-211¹¹¹ par échange avec un iodure afin de former une liaison Rh-At (Schéma 13). Les études de stabilité du complexe ont été réalisées et ne montrent aucune dégradation dans le sérum humain à 37°C pendant 15 heures, ce qui est prometteur.

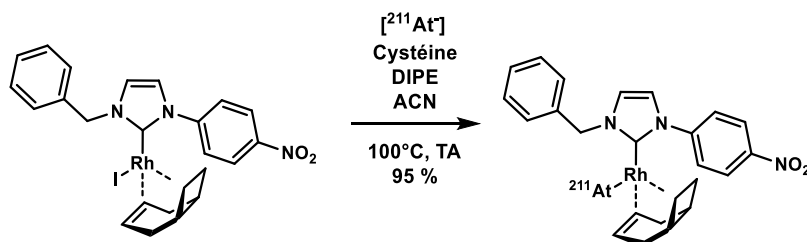


Schéma 13 : Synthèse du complexe de rhodium marqué à l'astate-211 par le groupe de *H. Rajerison*¹¹¹

II.3.4. Nanoparticules

Afin de pallier au manque de stabilité des liaisons covalentes de l'astate, des nouvelles stratégies ont été envisagées, et l'utilisation des nanoparticules a été développée. Plusieurs types de nanoparticules ont été utilisées comme les liposomes^{112,113}, les nanotubes de carbone¹¹⁴ ou les particules d'argent^{115,116}.

Récemment, le marquage de nanoparticules d'or par l'astate a été réalisé¹¹⁷. En effet, les halogènes ont la capacité de s'absorber très facilement à la surface de l'or pour créer des liaisons covalentes Au-X très fortes. L'astate possède également cette caractéristique et s'absorbe à plus de 99 % sur l'or. Ces particules ont également l'avantage d'être biocompatibles et d'être facilement fonctionnalisables : par exemple des nanoparticules d'or marquées à ²¹¹At et modifiées par des chaînes polyéthylène glycol (PEG) puis attachées à un anticorps ont pu être développées¹¹⁸ (Figure 15).

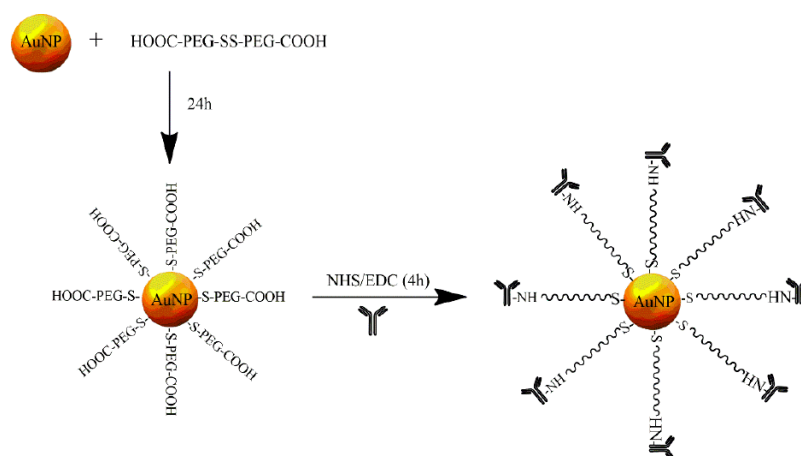


Figure 15 : Représentation schématique du développement des nanoparticules d'or marquées à l'astate-211 et modifiées par des chaînes polyéthylène glycol (PEG) attachées¹¹⁸

Des tests *in vitro* et *in vivo* ont été réalisés à partir de des nanoparticules d'or^{118,119}, démontrant une très bonne stabilité et pas d'effet toxique.

II.3.5. Liaison halogène R-X...B

Les halogènes ont la propriété de former des liaisons halogène, notamment l'iode ($F < Cl < Br < I$). Avec cette tendance, l'astate qui se trouve en dessous de l'iode dans le tableau périodique devrait pouvoir lui aussi former des liaisons halogènes, voir les plus fortes de tous les halogènes. Toutefois avec le caractère métallique de l'astate, cette propriété restait à démontrer.

En 2018, l'équipe de *N. Galland* a mis en évidence la faculté de l'astate à former de fortes liaisons halogènes en comparant les propriétés de AtI avec I₂, expérimentalement et par calculs théoriques¹²⁰. La modélisation de AtI a permis de démontrer que l'astate est plus électrophile que l'iode et donc plus apte à créer une liaison halogène (Figure 16).

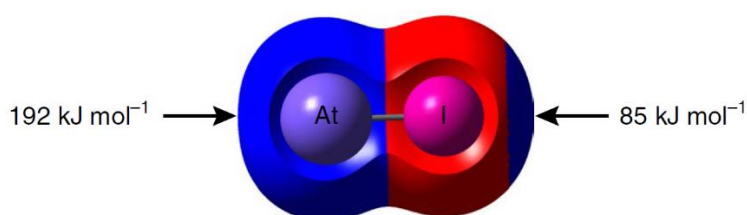


Figure 16 : Potentiel électrostatique de AtI calculé par DFT par l'équipe de *N. Galland*¹²⁰

Des calculs théoriques avec différentes bases de Lewis ont également démontré que les complexes AtI...B sont moins stables que les complexes IAt...B, ce qui indique que l'astate de AtI est le site préférentiel pour former une liaison halogène. Des études ont également été menées avec AtI (créé par électrochimie) en compétition avec I₂ : les constantes d'association de AtI avec les bases de Lewis sont supérieures à celles obtenues avec I₂.

L'astate a donc la capacité de créer des liaisons halogènes avec des énergies d'association supérieures à tous les autres halogènes en accord avec l'hypothèse.

II.4. Premières études cliniques de radiothérapie à l'astate-211

Compte tenu des aspects prometteurs de l'astate, de nombreuses molécules marquées à ²¹¹At ont été synthétisées puis étudiées en alphathérapie. Malgré le nombre conséquent d'essais pré-cliniques, seules deux études cliniques de phase I ont été finalisées.

II.4.1. Première étude pour le traitement de tumeurs cérébrales

En 2008, l'équipe de *Michael Zalutsky* (États-Unis) a procédé à la première étude clinique de phase I impliquant ²¹¹At et l'anticorps chimérique antitenascin 81C6 (ch-81C6) pour le traitement de tumeurs cérébrales⁹⁴. Cette étude est également la première à administrer un radioélément émetteur α via une voie non intraveineuse^{50,51,94}, mais via une cavité créée par résection chirurgicale (surgically created resection cavity, SCRC) pour délivrer le radiopharmaceutique au plus près de la tumeur.

L'étude, sur 18 patients adultes ayant des tumeurs cérébrales récurrentes, ne montre aucune dose limite de toxicité, allant jusqu'à 347 MBq administrés, ni accumulation d'astate libre dans le corps. Chez certains patients, quelques traces d'accumulation d'astate libre ont été observées dans le foie, la rate, la moelle osseuse ainsi que la thyroïde^{22,94,121}. Ces résultats démontrent donc une métabolisation limitée et une bonne stabilité *in vivo* de ²¹¹At-ch81C6. Par ailleurs, le taux de survie, estimé à 54 semaines, est un paramètre significatif pour l'évaluation d'efficacité le plus important dans cette étude puisque les tumeurs ont été retirées avant le début du traitement.

II.4.2. Deuxième étude pour le traitement du cancer de l'ovaire

Une étude de phase clinique III pour traiter le cancer de l'ovaire utilisant la radiothérapie β^- avec l'yttrium-90 et l'anticorps MX35 F(ab')₂ a été publiée en 2006 mais n'avait pas montré de résultats concluants¹²² du fait du temps de demi-vie relativement long de l'yttrium (2,7 jours) augmentant ainsi le risque d'irradiation de la moelle osseuse. Des résultats encourageants ont été obtenus avec ¹²⁵I-MX35 F(ab')₂, ¹³¹I-MX35 F(ab')₂ et ²¹¹At-MX35 F(ab')₂ sur des souris, et ont permis à l'équipe de R. Hultborn de lancer la phase I de l'étude clinique¹²¹ en Suède. ²¹¹At-MX35 F(ab')₂ a été administré à 9 patientes par voie intraveineuse^{83,121}.

Le suivi d'²¹¹At par scintigraphie n'a montré aucune accumulation dans les organes ou dans les fluides. Toutefois, une accumulation d'astate libre a été observée chez les patientes dont la thyroïde n'avait pas été « bloquée » par du perchlorate de potassium ou de l'iodure de potassium. Aucune anomalie ni toxicité après 2 ans n'a été observée. De plus l'utilisation de l'astate-211 a permis d'éviter l'irradiation de la moelle épinière, contrairement à ce qui a été observé avec les émetteurs β^- utilisés habituellement (¹⁷⁷Lu, ¹³¹I, ⁹⁰Y).

En 2019 les résultats du suivi à long terme de ces patientes, jusqu'à 12 ans pour celles ayant survécu, ont été publiés. Aucune toxicité à long terme n'a été détectée, toutefois des optimisations restent encore à faire afin d'améliorer la vectorisation et la dose de radioactivité administrée aux patientes¹²³.

II.4.3. Depuis 2017

Depuis 2017, plusieurs phases cliniques I et II sont en cours aux États-Unis pour le traitement de néoplasmes de myélomes et de leucémies, utilisant ²¹¹At lié à des anticorps. Cependant, aucun résultat de ces études n'a encore été publié¹²⁴.

Conclusion

L'astate-211 est l'un des éléments les plus prometteurs pour la thérapie- α pour le traitement de petites tumeurs. En effet, son temps de demi-vie est idéal pour une application en médecine nucléaire et son émission 100 % α limite ainsi ses effets toxiques. ²¹¹At a d'ailleurs fait ses preuves lors d'études cliniques. Cependant, l'absence de radioisotopes stables de l'astate et sa production limitée sont un frein au développement de radiopharmaceutiques astatés.

Par ailleurs, la liaison C-At possède une énergie faible et est donc facilement clivable, ce qui limite son utilisation *in vivo*. Dans ce but, de nouveaux outils moléculaires, plus efficaces pour le radiomarquage à l'astate sont à développer. La complexation de l'astate semble être une bonne alternative à la formation de liaison C-At et B-At. Nous avons donc envisagé d'utiliser les bambusurils, meilleurs chélatants d'iodures actuellement connus, comme outils de médecine nucléaire pour complexer les anions At⁻. Les molécules cages, les complexants d'anions et les bambusurils sont présentés dans le chapitre suivant.

CHAPITRE 2 :
Généralités sur la complexation des anions

I. Molécules cages et complexation d'anions

I.1. La chimie supramoléculaire

La chimie supramoléculaire est basée sur des interactions non-covalentes ou faibles entre atomes au sein d'une molécule ou entre molécules au sein d'un ensemble moléculaire. Le principe est d'assembler des briques moléculaires dans des conditions spécifiques pour obtenir une structure plus complexe ou un macrocycle.

En 1987, *J.-M. Lehn*, *D. J. Cram* et *C. J. Pedersen* ont été récompensés par le prix Nobel de Chimie pour leurs travaux sur la chimie non-covalente des macrocycles tels que les éthers couronnes et les cryptands, qui complexent les cations^{1,125,126} (Figure 17). En 2016, *J.-P. Sauvage*, *J. F. Stoddart* et *B. L. Feringa* ont obtenu le prix Nobel de chimie pour leurs travaux sur les machines moléculaires² (Figure 18).

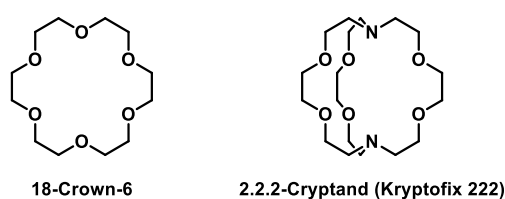


Figure 17 : Éther couronne 18-Crown-6 et 2.2.2-cryptand

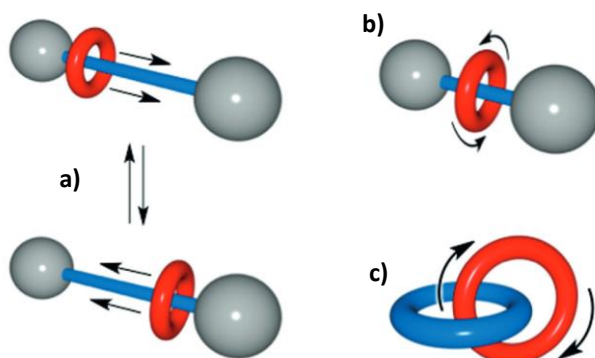


Figure 18 : Rotaxanes (a et b) et caténanes (c) formant des machines moléculaire par leur mouvement¹²⁷

La chimie supramoléculaire a permis le développement d'une nouvelle catégorie de molécules basées sur le principe « hôte-invité ». Les molécules « hôtes » possèdent une cavité neutre ou chargée capable d'interagir avec différents types « d'invités » comme les gaz, les cations ou les anions grâce à différents types d'interactions comme les interactions hydrogène, halogène, chalcogène, ou ionique par exemple¹²⁸.

Parmi ces composés, on retrouve les carcérands, qui interagissent avec des gaz et des molécules organiques¹²⁹, les cryptophanes, capables d'encapsuler le xénon ou encore les dimères « tennis-ball » qui interagissent avec les gaz également¹³⁰. D'autres macrocycles peuvent encapsuler des gaz, comme les cucurbiturils ou les cyclodextrines (Figure 19). Ces dernières peuvent également encapsuler des petites molécules et des principes actifs. Les calixarènes sont des molécules cycliques aromatiques, qui peuvent également interagir avec un invité.

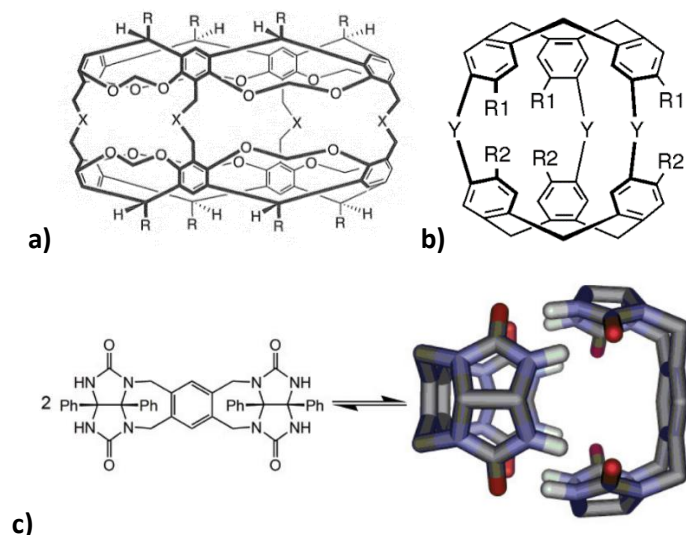


Figure 19 : a) Carcérand, b) Cryptophanes, c) Dimère « tennis ball »

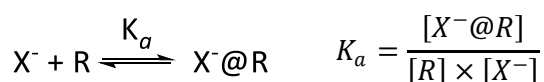
Parmi les molécules hôtes, certaines sont des récepteurs d'anions. Ils ont de nombreuses applications dans des domaines variés comme en catalyse¹²⁸, comme transporteurs membranaires¹³¹, comme système de libération de drogues^{132,133}, ou encore pour la séquestration d'anions toxiques provenant de déchets industriels¹³⁴.

Dans ce chapitre, les récepteurs d'anions principaux seront décrits de manière non exhaustive avec une partie dédiée aux chélateurs des iodures, anions d'intérêt dans cette étude.

I.2. Récepteurs d'anions par interaction hydrogène

De nombreux récepteurs d'anions sont basés sur des interactions hydrogène. Elles peuvent être de nature $\text{NH}\cdots\text{X}$, $\text{OH}\cdots\text{X}$ ou bien encore $\text{CH}\cdots\text{X}$ (X = halogénures ou anions).

L'affinité entre un anion X^- et un récepteur est quantifiée par la valeur de constante d'association K_a correspondant à l'équilibre formé entre le récepteur R , l'anion X^- et le complexe formé $\text{X}^-@R$. Pour un complexe de stœchiométrie 1:1 K_a s'écrit selon l'Équation 3.



Équation 3 : Complexation et constante d'association K_a entre un récepteur et un anion formant un complexe de stœchiométrie 1:1

I.2.1. Récepteurs basés sur des liaisons NH et OH

Les donneurs N-H sont généralement basés sur des motifs (thio)urée, (thio)squaramides ou croconamides^{128,135} (Figure 20). Un des défis de ce type de motifs est l'acidité des hydrogènes et leur faible $\text{p}K_a$; le pH de la solution est donc à prendre en compte lors de la solubilisation et des expériences de complexation afin de garder le récepteur sous sa forme neutre¹²⁸.

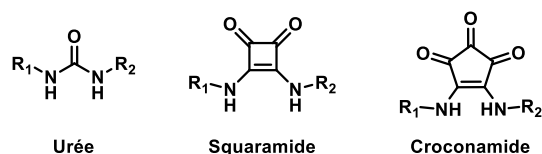


Figure 20 : Structures de l'urée, du squaramide et du croconamide

Les composés **1** à **4** sont des exemples de complexants basés sur ces liaisons¹³⁶ (Figure 21). Ils comportent des motifs tétrazoles, pyrroles et des groupements amides et complexent notamment les Cl⁻ avec une constante d'association de l'ordre de 10⁵ M⁻¹ dans CD₃CN. Les constantes d'association pour les autres anions sont plus faibles, de l'ordre de 10⁴ M⁻¹ pour Br⁻ et 10² M⁻¹ pour I⁻ dans CD₃CN.

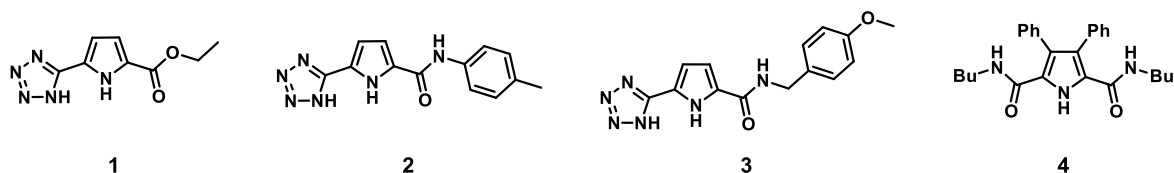


Figure 21 : Composés **1** à **4**¹³⁶

Les calixarènes sont des récepteurs d'anions intéressants. La taille du macrocycle peut en effet être modulée (cali[4]xarènes, cali[6]xarènes) et le calixarène peut être fonctionnalisé en périphérie selon les propriétés voulues pour complexer les anions^{135,137}. Les calixarènes fonctionnalisés par des dérivés urée et thiourée en sont des exemples et ont l'avantage de pouvoir être fonctionnalisés par différents groupements, jouant ainsi sur leur sélectivité pour les anions. Par exemple, le récepteur **5** possède une sélectivité pour les anions tétraédriques comme le sulfate par rapport aux anions sphériques comme le chlorure, et une sélectivité contraire est observée pour son analogue **6**¹³⁷ (Figure 22).

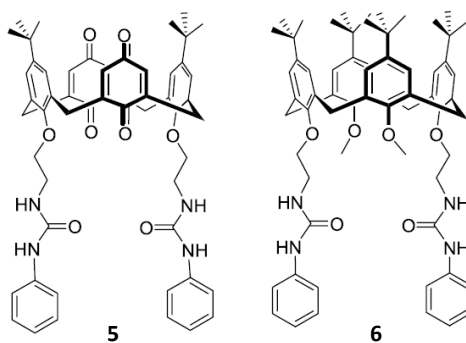
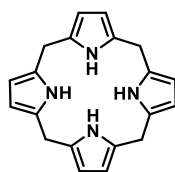


Figure 22 : Cali[4]xarènes **5** et **6**

Les dérivés pyrroles font également partie des molécules basées sur des liaisons N-H¹³⁵. Les Calix[4]pyrroles sont constitués de 4 unités pyrrole, liées aux positions 2 et 5 de l'hétérocycle par un pont méthylène. Ils peuvent par exemple complexer les halogénures ou des ions carboxylates avec une stœchiométrie 1:1^{128,135,138} (cf. K_a CD₂Cl₂ Tableau 9). En changeant leur fonctionnalisation ou en jouant sur leur taille, différentes sélectivités et affinités pour les anions peuvent être obtenues^{128,131,135,138}.

Tableau 9 : Structure et constantes d'association du Calix[4]pyrrole mesurées par RMN ^1H



Anion	I ⁻	Br ⁻	Cl ⁻	F ⁻
K_a (M^{-1}) CD_2Cl_2	< 10	350	10	$1,7 \times 10^4$

D'autres structures ont été développées pour interagir comme récepteurs d'anions via des liaisons O-H. L'avantage de ce type de liaisons est l'acidité des dérivés : par exemple le phénol possède un $\text{p}K_a$ de 10 et le méthanol un $\text{p}K_a$ de 15,5, ce qui signifie que ces alcools sont des acides assez forts pour être des donneurs d'hydrogènes, mais trop faibles pour entraîner une déprotonation¹³⁹. Parmi les récepteurs d'anions basés sur des liaisons O-H, on retrouve des dérivés phénoliques, les cyclodextrines, des dérivés des calixarènes, ou encore des dérivés d'acides boroniques^{135,139} (Figure 23).

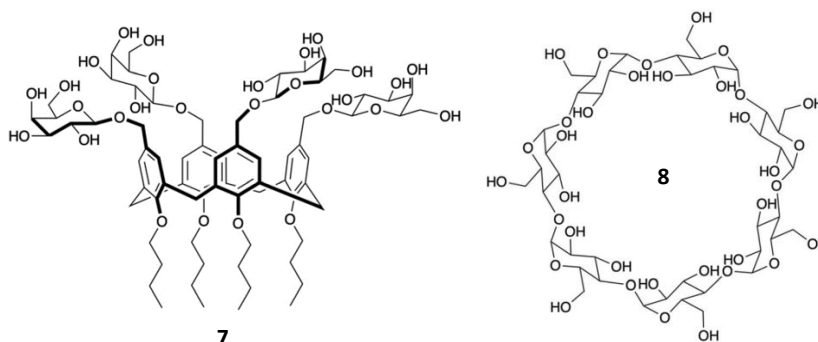


Figure 23 : Calixarène fonctionnalisé par des sucres 7 et β -cyclodextrine 8¹³⁹

Dans le cas de notre étude avec les bambusurils, nous nous intéresserons plus particulièrement aux récepteurs anioniques basés sur des liaisons C-H.

1.2.2. Récepteurs basés sur des liaisons C-H

a) Les Hémicucurbit[n]urils

Les hémicucurbit[n]urils (hmCB[6]) sont des macrocycles composés de n unités imidazolidine-2-one reliées entre elles par des ponts méthylène via les azotes de l'urée¹⁴⁰ (Schéma 14). Des liaisons C-H des imidazolidine-2-ones pointant vers l'intérieur de la cavité, créent ainsi une cavité hydrophobe pouvant complexer les anions par interaction hydrogène¹⁴¹. Les ions I⁻ et SCN⁻ sont complexés par les hmCB[6] avec une constante d'association d'environ 10^2 M^{-1} dans l'eau¹⁴².

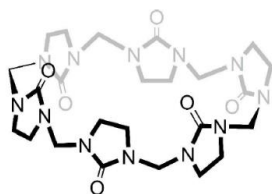


Schéma 14 : Structure du hémicucurbit[6]uril

b) Biotin[n]urils

Le biotin[6]uril est un macrocycle hydrosoluble qui est constitué de 6 unités D-biotine, connectées entre elles par des ponts méthylènes entre les atomes d'azote des urées¹⁴³ (Schéma 15). L'alternance d'orientation du groupement carbonyle forme une structure similaire à celle des hémicucurbit[6]uril. Ainsi, la cavité du macrocycle est hydrophobe, avec 12 liaisons C-H des biotines pointant vers l'intérieur, ce qui permet l'encapsulation d'une variété d'anions¹⁴¹.

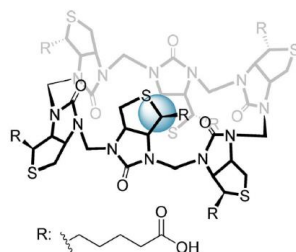


Schéma 15 : Structure du biotin[6]uril

Tableau 10 : Constantes d'association du biotin[6]uril mesurées par ITC¹⁴⁴

Anion	I ⁻	Br ⁻	Cl ⁻	NO ₃ ⁻	ClO ₄ ⁻	SCN ⁻
K _a (M ⁻¹) Tampon phosphate	2,5 x 10 ³	5,0 x 10 ²	32	50	2,5 x 10 ²	1,4 x 10 ⁴

Des études de complexation d'anions ont été réalisées par ITC en milieu aqueux¹⁴⁴. Les biotin[6]uril forment des complexes de stœchiométrie 1:1 avec les anions. La constante d'association la plus forte a été obtenue avec l'ion thiocyanate ($K_a = 1,4 \times 10^4 \text{ M}^{-1}$) et la plus forte pour les halogènes avec l'iodure ($K_a = 2,5 \times 10^3 \text{ M}^{-1}$). Les affinités avec les autres anions ont également été déterminées, et on observe que $\text{SCN}^- > \text{I}^- > \text{Br}^- > \text{ClO}_4^- > \text{NO}_3^- > \text{Cl}^-$ (Tableau 10).

Le biotin[6]uril a été transformé par estérification des acides carboxyliques afin d'obtenir des dérivés organosolubles comme les esters méthyliques (Bio[6]me), éthyliques (Bio[6]et) et butyliques (Bio[6]bu)¹⁴⁵. Les affinités de ces hexaesters ont été mesurées dans l'acétonitrile en présence de Cl⁻, NO₃⁻, HCO₃⁻ et SO₄²⁻. Les trois macrocycles possèdent des affinités comparables pour un même anion et forment des complexes de stœchiométrie 1:1, avec une meilleure affinité pour le chlorure¹⁴⁵.

c) Les triazolophanes

Les triazoles possèdent une liaison C-H très polarisée capable d'interagir avec les anions. Le développement de la chimie click permettant l'obtention de dérivés 1,2,3-triazoles a participé à l'émergence des récepteurs basés sur cette fonction^{128,146,147}. L'équipe de A. H. Flood est pionnière dans le développement des triazolophanes¹⁴⁸⁻¹⁵⁶.

Ce sont des macrocycles composés d'unités triazoles et aryles alternés, donnant une cavité de taille sélective pour les chlorures par stabilisation par les 4 liaisons C-H des triazoles et les 4 liaisons C-H des aryles. La première molécule **9**, synthétisée en 2008 est représentée en Figure 24¹⁴⁸.

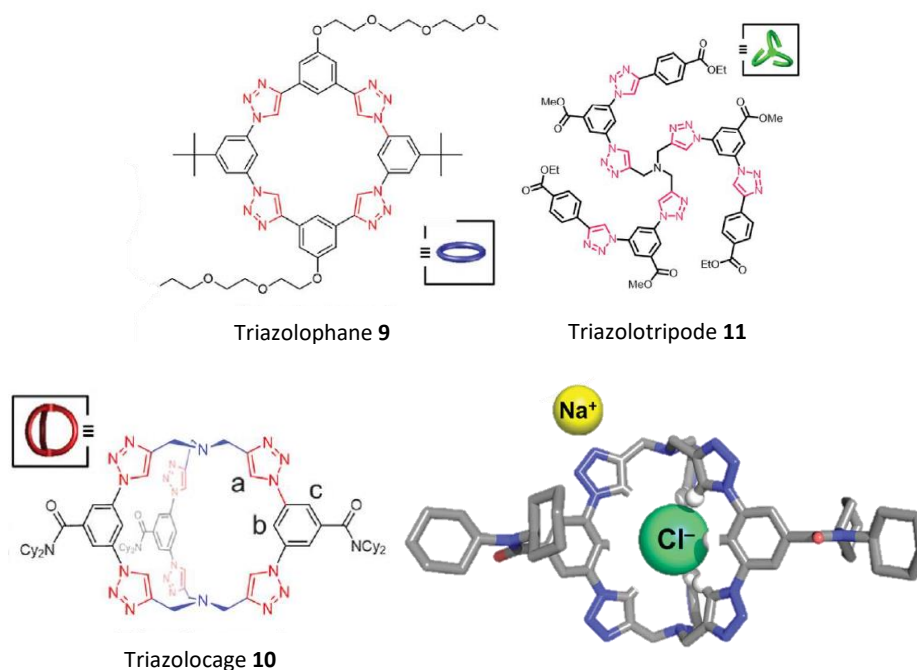
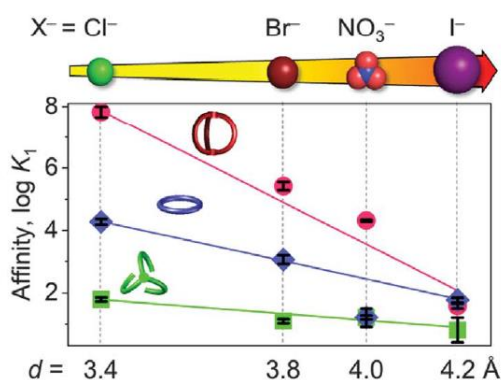


Figure 24 : Structure du triazolophane **9**, de la cage **10** et du triazolotripod **11**¹⁵⁶

Récemment, la cage **10**, possédant une structure en 3D, a été développée¹⁵⁶ de sorte qu'elle possède les mêmes sites de chélation que le triazolophane **9**, possédant lui une structure en 2D. La structure cristallographique a permis de déterminer que l'encapsulation des chlorures de NaCl par la cage **10** était stabilisée par les six liaisons C-H...Cl⁻ des triazoles ainsi que par trois liaisons hydrogènes des phénylènes. Un troisième récepteur contrôle **11** a été synthétisé : cette molécule possède le même arrangement 3D de donneurs C-H que la cage **10** mais offre une plus grande flexibilité. L'étude RMN ¹H de ces trois composés a montré qu'ils ont une affinité plus forte pour les petits anions qui diminue avec l'augmentation de la taille de l'anion (Cl⁻ > Br⁻ > NO₃⁻ > I⁻).

Tableau 11 : K_a des triazolophanes **9**, **10** et **11** mesurées par RMN ¹H en fonction du diamètre de l'anion complexé¹⁵⁶



K _a (M ⁻¹)	Solvant	I ⁻	Br ⁻	Cl ⁻	NO ₃ ⁻
9	DMSO- <i>d</i> 6	59	1,2 x 10 ³	1,9 x 10 ⁴	16
10	DMSO- <i>d</i> 6	38	2,6 x 10 ⁵	6,6 x 10 ⁷	2,1 x 10 ⁴
11	DMSO- <i>d</i> 6	6	12	62	16

d) Cyanostars

Les cyanostars sont des macrocycles de symétrie C_5 qui ont été découverts par le groupe de A. Flood en 2013¹⁵⁷. Ces macrocycles flexibles en forme de bol interagissent avec les anions grâce aux liaisons C-H des groupes triazoles¹⁵⁷ et forment des complexes de stœchiométrie 1:1 ou des complexes sandwichs de stœchiométrie 2:1 en faveur des anions les plus larges¹⁵⁸ comme I^- , NO_3^- , BF_4^- et ClO_4^- avec des constantes d'association allant de 10^5 à $10^7 M^{-1}$ selon le solvant (cf. Tableau 12).

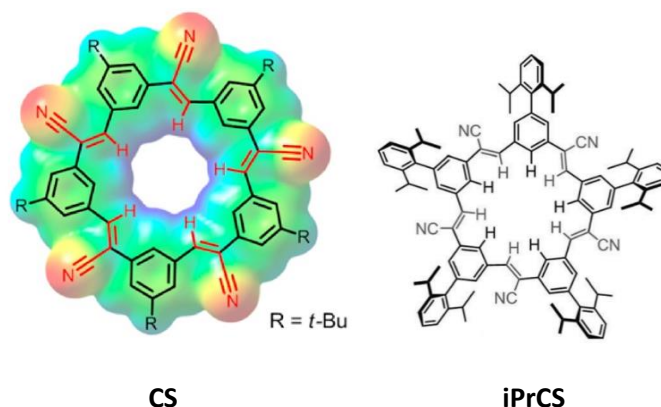


Schéma 16 : Structure et potentiel électrostatique du cyanostar CS (de -130 en rouge à 175 kJ/mol en bleu)¹⁵⁹ et structure du cyanostar iPrCS¹⁵⁸

Tableau 12 : Constantes d'association des complexes cyanostars CS et iPrCS 1:1 déterminées par RMN ¹H

K_a (M^{-1})	Anion					
	I^-	Br^-	Cl^-	NO_3^-	ClO_4^-	BF_4^-
Complexe CS ¹⁵⁷ MeOD/ CD_2Cl_2 2:3	$\sim 10^5$	$\sim 10^5$	$\sim 10^4$	$\sim 10^5$	$\sim 10^7$	$\sim 10^6$
Complexe iPrCS ¹⁵⁸ MeOD/ CD_2Cl_2 2:3	$\sim 10^4$	$\sim 10^3$	$\sim 10^2$	$\sim 10^2$	$\sim 10^5$	$\sim 10^4$
Complexe iPrCS ¹⁵⁸ CD_3CN/CD_2Cl_2 1:1	$\sim 10^6$	$\sim 10^4$	$\sim 10^3$	$\sim 10^5$	$\sim 10^4$	$\sim 10^4$

En conclusion, de nombreuses molécules ont été développées pour complexer les anions en milieu organique, mais la complexation en milieu aqueux reste un challenge et offre de potentielles applications biologiques. La conception de récepteurs d'anions solubles en milieu aqueux, particulièrement des récepteurs neutres, reste encore un gros défi. Les hémicucurbiturils et les biotinurils en sont des exemples, mais d'autres récepteurs hydrosolubles basés sur d'autres interactions que les liaisons C-H ont été développés.

I.3. Complexation d'anions en milieu aqueux

L'eau est un solvant polaire compétitif qui peut hydrater par liaisons hydrogène la molécule hôte ou l'invité, empêchant ainsi la complexation¹⁶⁰. Par ailleurs, bien que les anions soient très bien solubilisés dans l'eau, leur complexation peut être compliquée par les nombreux équilibres pouvant avoir lieu en milieu aqueux. C'est pourquoi les récepteurs développés jouent sur les effets de « solvophobie »¹⁶¹.

La première stratégie pour la complexation d'anions en milieu aqueux a été assez logiquement le développement de molécules hôtes positivement chargées. Le motif très majoritairement utilisé est le groupement ammonium capable de lier les anions via des interactions électrostatiques et liaisons hydrogène en milieu aqueux légèrement acide. Des exemples de structures sont représentés dans la Figure 25.

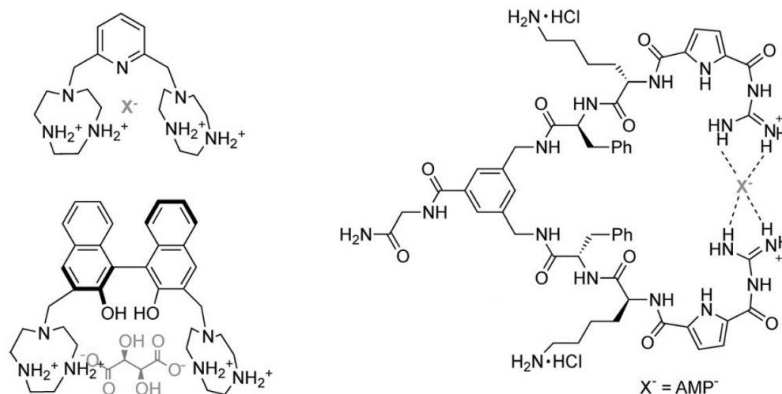


Figure 25 : Exemples de récepteurs anioniques via des ammoniums et des liaisons hydrogènes¹⁶⁰

L'inconvénient principal des récepteurs chargés est la faible sélectivité pour les différents anions puisqu'ils reposent sur des interactions électrostatiques non directionnelles. Les récepteurs neutres ne possédant pas ce désavantage sont plus spécifiques à certains anions, néanmoins leur interaction est souvent plus faible¹⁶⁰.

Au cours des vingt dernières années, de nombreux récepteurs neutres hydrosolubles ont été développés, utilisant des interactions hydrogènes, via notamment les liaisons C-H, ou bien des interactions halogène. L'effet hydrophobe a également été largement exploité. Un des premiers récepteurs anioniques neutres développés est le cyclopeptide **12** ((a) Figure 26). Ce peptide possède une symétrie C_3 . La structure cristallographique et la carte du potentiel électrostatique sont représentées dans la Figure 26. Les cycles de la proline créent une cavité concave où les liaisons C-H et N-H convergent vers l'intérieur, créant ainsi une cavité électropositive¹⁶¹.

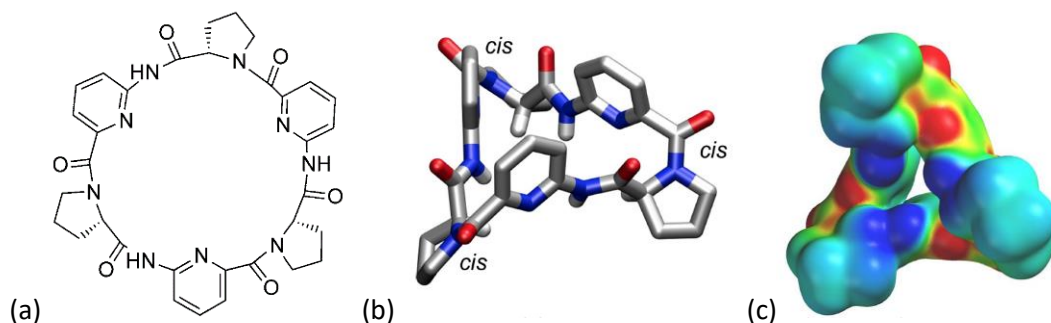


Figure 26 : (a) Structure du cyclopeptide **12** (b) Structure cristallographique (c) Carte du potentiel électrostatique de -120 $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ (rouge) à $+120$ $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ (bleu)¹⁶¹

Le cyclopeptide **12** forme des complexes de stoechiométrie 2:1 avec les halogénures et les sulfates, où l'anion est pris en sandwich entre deux cyclopeptides. La meilleure affinité est observée avec l'iodure, avec une constante d'association à $1,6 \times 10^5 \text{ M}^{-1}$ (MeOD/D₂O 8:2)¹⁶¹. Les autres constantes sont rassemblées dans le Tableau 13.

Tableau 13 : Constantes d'association du cyclopeptide **12** mesurées par RMN ¹H sous forme de sel de sodium¹⁶¹

Anion	Solvant	I ⁻	Br ⁻	Cl ⁻	SO ₄ ⁻
K _a (M ⁻²)	MeOD/D ₂ O 2:8	1,6 x 10 ⁵	1,1 x 10 ⁵	3,4 x 10 ⁴	1,2 x 10 ⁵

Les hémicucurbit[n]urils et les bioti[n]urils, présentés dans la partie I.2.2 (page 54), sont d'autres exemples de récepteurs anioniques hydrosolubles. Ils forment des complexes de stœchiométrie 1:1 avec les anions et sont très affins pour le thiocyanate et l'iode.

Les Bambu[n]urils sont également de très bons récepteurs anioniques, qui peuvent également être hydrosolubles. Ils seront présentés dans la partie II. (page 61) de ce chapitre.

I.4. Complexation des iodures

Les radioiodures sont très utilisés en médecine nucléaire pour le diagnostic des tumeurs ainsi qu'en radiothérapie (cf. chapitre 1 partie I, page 21). L'iode-124 est utilisé imagerie tout comme et l'iode-123 (TEMP). L'iode-125 et l'iode-131 sont utilisés en radiothérapie. Ces techniques d'imagerie et de radiothérapie, ainsi que les différents isotopes de l'iode sont détaillés dans la partie I du chapitre 1.

Au cours de cette thèse nous nous sommes intéressés à la complexation des iodures. Cette complexation est difficile car les iodures sont des anions peu électronégatifs et très gros, d'un rayon de van der Waals de 1,98 Å. Ils sont les plus gros des halogénures après l'anion de l'astate (2,02 Å)⁸⁰. Parmi les récepteurs des iodures décrits dans la littérature, les cyclopeptides **12** et **13**¹⁶², les dérivés triazoles **14** et **15**^{163,164}, le dérivé [4]chrysaorène **16** (sous sa forme oxydée)¹⁶⁵, le dérivé cyanostar **17**¹⁵⁸, ou bien l'anthracène **18**¹⁶⁶ (structures en Figure 27) sont les plus efficaces.

Les bambusurils possèdent également une grande affinité pour I⁻ et sont à ce jour les meilleurs complexants des iodures décrits dans la littérature. Leurs propriétés ainsi que leur constantes d'association avec les différents anions seront décrites dans la partie II. Grâce à l'affinité entre les iodures et les bambusurils, l'utilisation de ces complexes (notés I@BU[6]) pour des applications médicales sont envisageables par complexation des différents radioisotopes de l'iode. Pour réaliser ces études, l'isotope de l'iode stable ¹²⁷I est utilisé comme modèle.

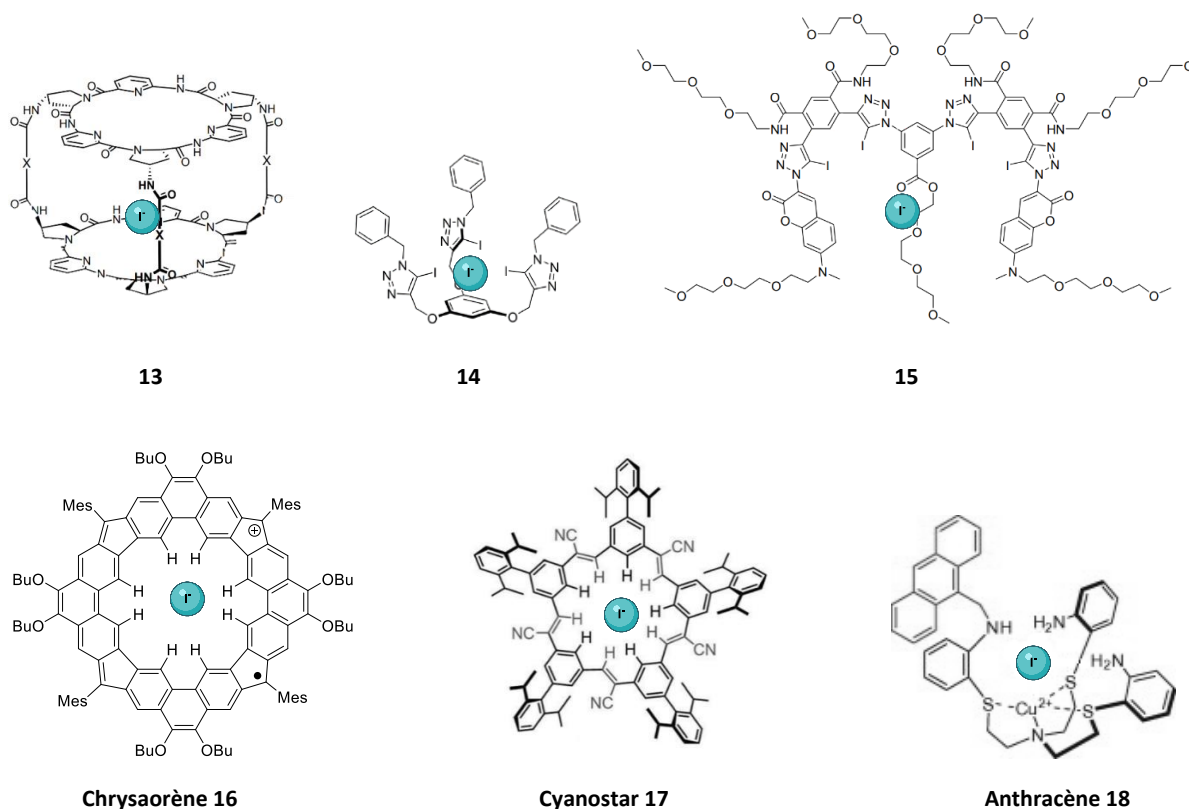


Figure 27 : Structures des complexes 12 à 18

Les constantes d'association K_a de ces récepteurs avec les iodures sont mesurées grâce à différentes méthodes : la RMN ^1H , l'ITC ou bien par titration UV. Les expériences d'associations ont été réalisées en présence de sel (TBAI ou NaI), dans différents solvants. Ces constantes sont présentées dans le Tableau 14.

Tableau 14 : Constantes d'association des récepteurs 12 à 18 avec l'iode

Composé	Stœchiométrie	K_a	Solvant	Méthode de titration
12 ¹⁶¹	2:1	$1,6 \times 10^5 \text{ M}^{-2}$	MeOD/D ₂ O 8:2	RMN ^1H
13 ¹⁶²	1:1	$3,2 \times 10^4 \text{ M}^{-1}$	ACN/H ₂ O 2:1	ITC
14 ¹⁶⁴	1:1	$2,1 \times 10^2 \text{ M}^{-1}$	Acétone- <i>d</i> ₆	RMN ^1H
15 ¹⁶³	1:1	$4,8 \times 10^4 \text{ M}^{-1}$	H ₂ O	ITC
15 ¹⁶³	2:1	$3,5 \times 10^6 \text{ M}^{-2}$	H ₂ O	ITC
16 ¹⁶⁵	1:1	$2,1 \times 10^2 \text{ M}^{-1}$	CD ₂ Cl ₂	RMN ^1H
17 ¹⁵⁸	1:1	$5,0 \times 10^5 \text{ M}^{-1}$	CD ₃ CN/CD ₂ Cl ₂ 1:1	RMN ^1H
18 ¹⁶⁶	1:1	$6,1 \times 10^5 \text{ M}^{-1}$	ACN/H ₂ O 9:1	UV

Les récepteurs **14** et **16** forment des complexes de stœchiométrie 1:1 avec les iodures avec une constante d'association de l'ordre de 10^2 M^{-1} en solvant organique. Ces valeurs sont faibles par rapport aux autres données de la littérature mais ces récepteurs présentent l'avantage d'être très sélectifs pour l'iode^{164,165}. Le cyclopeptide **12** complexe l'iode avec une constante de $1,6 \times 10^5 \text{ M}^{-1}$ dans un mélange MeOD/D₂O 8:2 en formant des complexes 2:1. Le récepteur **13**, deux cyclopeptides

reliés entre eux par des ponts éther, possède une constante d'association de l'ordre de 10^4 M^{-1} (complexe 1:1).

Les meilleures constantes d'association sont obtenues pour les récepteurs **15**, **17** et **18** et sont de l'ordre de 10^5 M^{-1} . Le cyanostar complexe l'iodure sélectivement avec une constante de $5,0 \times 10^5 \text{ M}^{-1}$ dans un mélange $\text{CD}_3\text{CN}/\text{CD}_2\text{Cl}_2$ 1:1 en formant un complexe 1:1 mais peut également former des complexes 2:1. L'antracène **18** permet également de complexer l'iodure de manière sélective, en formant un complexe 1:1 organosoluble avec une constante à $6,1 \times 10^5 \text{ M}^{-1}$ dans un mélange $\text{ACN}/\text{H}_2\text{O}$ 9:1. Le dérivé triazole **15** permet de former des complexes 1:1 ($K_a = 4,8 \times 10^4 \text{ M}^{-1}$) puis 2:1 ($K_a = 3,5 \times 10^6 \text{ M}^{-2}$) avec l'iodure dans l'eau pure, ce qui en fait une des plus hautes valeurs de K_a décrite dans la littérature pour la complexation de l'iodure en milieu aqueux.

Bien que les constantes d'association des récepteurs **15**, **17** et **18** avec les iodures soient élevées, elles n'égalent pas celles obtenues avec les bambusurils qui s'élèvent jusqu'à 10^{10} M^{-1} en milieu organique et 10^7 M^{-1} en milieu aqueux. Les bambusurils, leurs propriétés ainsi que leurs constantes d'association sont présentées dans la partie II.

II. Les bambusurils

II.1. Généralités

Les bambusurils (abrégiés BU) sont des macromolécules cycliques, découverts en 2010 par le groupe de V. Sindelar³, et sont obtenus par condensation d'unités glycoluril et de paraformaldéhyde (Schéma 17). Ils ont été nommés ainsi car leur structure ressemble à un fragment d'une tige de bambou : en effet, les glycolurils des BUs sont disposés de manière alternée, donnant une forme cylindrique concave au macrocycle. Ils appartiennent à la famille des cucurbiturils (CB)³, qui sont synthétisés à partir d'unités glycolurils non fonctionnels ($R = \text{H}$), obtenus par condensation en milieu acide. Les cucurbiturils ont au contraire une forme convexe, ressemblant à un cucurbitacé.

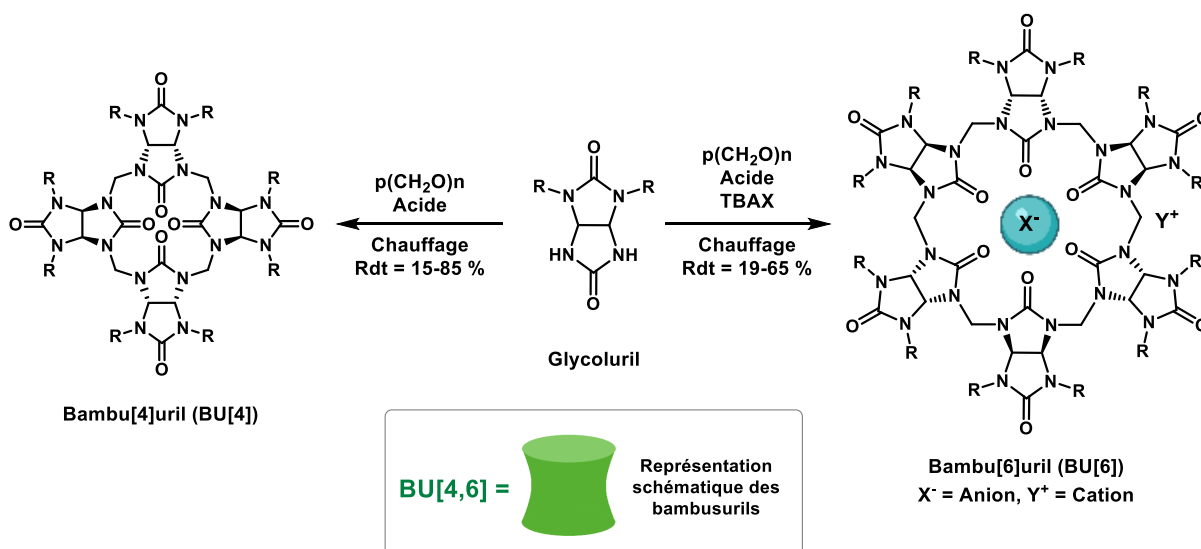


Schéma 17 : Synthèse des bambu[4,6]surils

Deux tailles de bambusurils ont été identifiées : les $R_8\text{BU[4]}$, formés de 4 unités glycolurils et les $R_{12}\text{BU[6]}$, formés de 6 unités glycolurils. Les $R_8\text{BU[4]}$ sont préparés par condensation acide entre le glycoluril fonctionnalisé et le paraformaldéhyde, en milieu organique (rendements entre 15 et 85 %).

Les $R_{12}BU[6]$ sont synthétisés dans les mêmes conditions mais en présence d'une source d'anions¹⁶⁷ (HX, NaX ou TBAX par exemple). Lors de la synthèse, les unités glycolurils vont s'agencer autour de l'anion X^- qui sert donc de « template », générant ainsi un bambusuril de taille supérieure, composé de 6 glycolurils (rendements entre 19 et 65 %). Les $R_{12}BU[6]$ sont donc généralement isolés avec un anion X^- au sein de leur cavité et un contre-cation à l'extérieur du BU (H^+ , Na^+ ou TBA^+ par exemple). Ils sont ainsi notés $X@R_{12}BU[6].TBA$ ou $X@R_{12}BU[6].H$ par exemple.

La propriété principale des $BU[6]$ est leur grande affinité pour les anions avec lesquels ils forment des complexes de stœchiométrie 1:1. La cavité du bambusuril possède un caractère positif grâce aux liaisons N-CH-N des glycolurils pointant vers l'intérieur de cette cavité et pouvant donc créer 12 liaisons hydrogène de type $C-H\cdots X^-$ avec les anions (Figure 28).

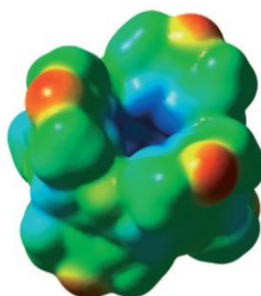


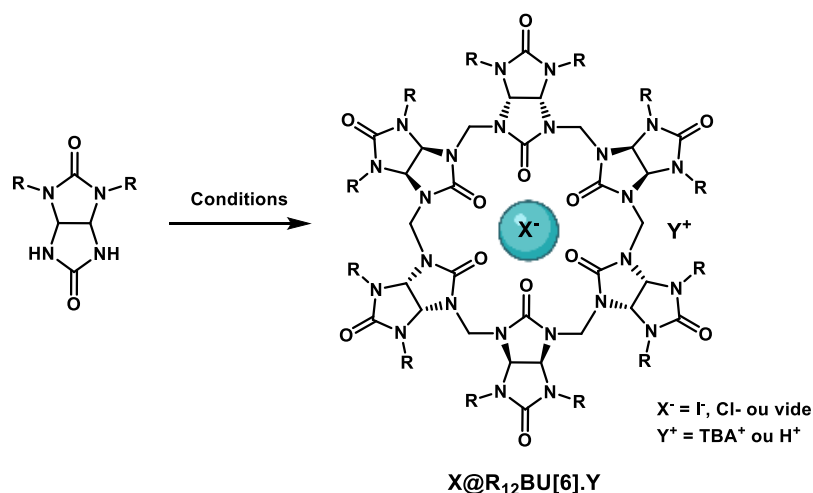
Figure 28 : Carte du potentiel électrostatique du $Me_{12}BU[6]$ (de -31 à 36 kcal.mol⁻¹ du rouge au bleu)

La décomplexation des $X^-@BU[6]$, générant ainsi le $BU[6]$ « vide » est possible (cf. II.6.3, page 73) et a été étudiée au laboratoire. L'anion présent peut également être remplacé par un anion plus affin. Grâce à cette propriété d'encapsulation d'anions qui peut avoir de nombreuses applications (cf. partie II.7, page 73), les $BU[6]$ sont plus étudiés que les $BU[4]$ qui n'ont qu'une seule application, reportée récemment par notre équipe, celle d'être utilisés comme plateformes multivalentes⁶.

II.2. Synthèse des bambusurils solubles en milieu organique

De nombreux bambusurils organosolubles sont connus et possèdent des groupements méthyles³, benzyles¹⁶⁷, benzyles fluorés¹⁶⁸ et allyles¹⁶⁹ et propargyles⁵ préparés dans notre laboratoire. Leurs synthèses sont résumées dans le Tableau 15.

Tableau 15 : Synthèse des bambusurils organosolubles



Entrée	R	Conditions	BU[6]	Rdt
1 ³	-Me	Formaldéhyde, HCl 5,4 M TA, 24 h	Cl@Me ₁₂ BU[6].TBA 19-Cl	30 %
2 ¹⁶⁷		(CH ₂ O) _n , APTS, TBAI, Toluène, Reflux, 22 h	I@Bn ₁₂ BU[6].TBA 20-I	65 %
3 ¹⁶⁷		(CH ₂ O) _n , APTS, TBACl, Toluène, Reflux, 22 h	Cl@Bn ₁₂ BU[6].TBA 20-Cl	53 %
4 ¹⁶⁸		(CH ₂ O) _n , APTS, TBAI, Toluène, Reflux, 18 h	I@Perfluorophenyl ₁₂ BU[6].H 21-I	45 %
5 ¹⁶⁸		(CH ₂ O) _n , H ₂ SO ₄ , Dioxane, 80°C, 18 h	(SCF ₃)Bn ₁₂ BU[6] 22	28 %
6 ¹⁶⁸		(CH ₂ O) _n , H ₂ SO ₄ , Diméthoxyéthane 80°C, 5 h	[(CF ₃) ₂ Bn] ₁₂ BU[6] 23	62 %

Le dodécaméthylbambus[6]uril **19** est le premier bambusuril reporté dans la littérature, par le groupe de *V. Sindelar* en 2010³. Le complexe Cl@Me₁₂BU[6].H **19-Cl** est obtenu par réaction de condensation du 2,4-diméthylglycoluril avec le formaldéhyde, en milieu acide (HCl 5,4 M), à température ambiante pendant 24 heures avec un rendement de 30 %³ (entrée 1, Tableau 15).

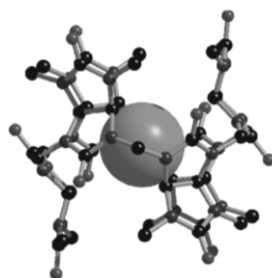


Figure 29 : Structure RX de Cl@Me₁₂BU[6] **19-Cl**

La structure RX de Cl@Me₁₂BU[6] **19-Cl** a permis de confirmer l'encapsulation de l'anion chlorure au sein de la cavité du bambusuril (Figure 29). Elle confirme également la présence des ponts

méthylène, reliant entre eux les glycolurils, ce qui confère au bambusuril une certaine flexibilité qui lui permet de s'adapter à la taille de l'anion complexé : une large augmentation du diamètre du bambusuril est observée avec les plus gros anions¹⁷⁰ comme I⁻ (rayon = 1,98 Å) et BF₄⁻ (rayon = 2,32 Å)^{79,80}, sans modification pour autant de la hauteur du bambusuril.

Par ailleurs, des études de complexation des anions ont été menées par RMN ¹H et montrent que le déplacement chimique δ (ppm) du signal correspondant aux liaisons C-H des unités glycolurils varie en fonction de l'anion complexé³ (Tableau 16).

Tableau 16 : Déplacement chimique du C-H des glycolurils des X@Me₁₂BU[6].TBA ¹⁹ (300 MHz, CD₃OD/CDCl₃)

X@Me ₁₂ BU[6].TBA	X = I	X = Br	X = Cl
δ (ppm)	5,70	5,65	5,51

Le dodécabenzylbambus[6]uril **20**, substitué par des groupements benzyles a été décrit pour la première fois en 2011¹⁶⁷. Il est préparé à partir du 2,4-dibenzylglycoluril en présence d'APTS. L'ajout de l'iodure de tétrabutylammonium (TBAI) ou du chlorure de tétrabutylammonium (TBACl) permet d'obtenir respectivement I@Bn₁₂BU[6].TBA **20-I** avec un rendement de 65 % et Cl@Bn₁₂BU[6].TBA **20-Cl** avec un rendement de 53 % (entrées 2 et 3, Tableau 15). Le meilleur rendement obtenu avec l'iodure peut s'expliquer par la meilleure affinité de cet anion pour le BU[6] comparé au chlorure³. En absence de sel le Bn₈BU[4] **24** est obtenu avec un rendement de 57 %. Les études de complexation ainsi que l'obtention des structures RX ont permis de confirmer que les BU[4] n'avaient pas la capacité de complexer des anions en raison de leur cavité trop petite.

Des bambusurils fluorés ont également été synthétisés¹⁶⁸ à partir de glycolurils fonctionnalisés par trois dérivés : le pentafluorobenzyle, le 4-(trifluorométhyl)sulfanylbenzyle et le bis(trifluorométhyl)benzyle (entrée 4 à 6, Tableau 15). Dans les synthèses des BU[6] **22** et **23**, l'acide sulfurique joue à la fois le rôle de catalyseur et de source anionique pour favoriser la formation du BU[6]. Contrairement aux complexes formés avec les halogénures, le complexe formé avec l'anion HSO₄⁻ est peu stable et les bambusurils vides sont obtenus.

Au laboratoire, deux nouvelles familles de bambusurils solubles en milieu organique ont été développées. La première famille utilise des motifs diallylglycolurils pour conduire aux Allyl₈BU[4] et aux Allyl₁₂BU[6]¹⁶⁹ (Figure 30).

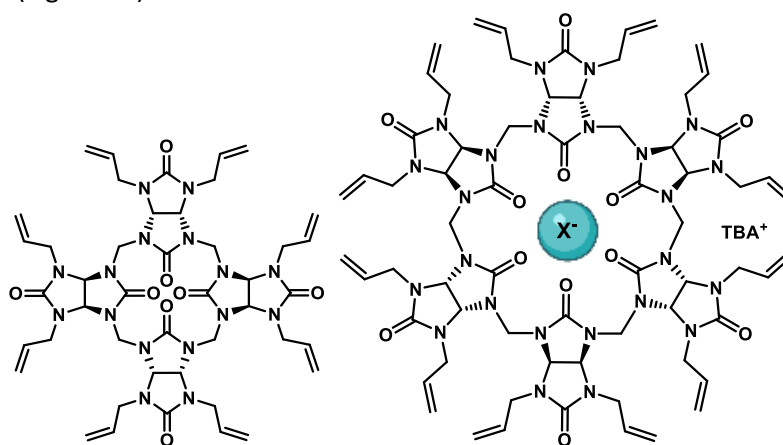


Figure 30 : Structures du Allyl₈BU[4] et du X@Allyl₁₂BU[6].TBA

La deuxième famille, emploie des motifs dipropargylglycolurils⁵ pour générer le Propargyl₈BU[4] et aux Propargyl₁₂BU[6]⁵ (Figure 31). La synthèse et la post-fonctionnalisation de ces nouveaux dérivés sont présentées dans le chapitre 3.

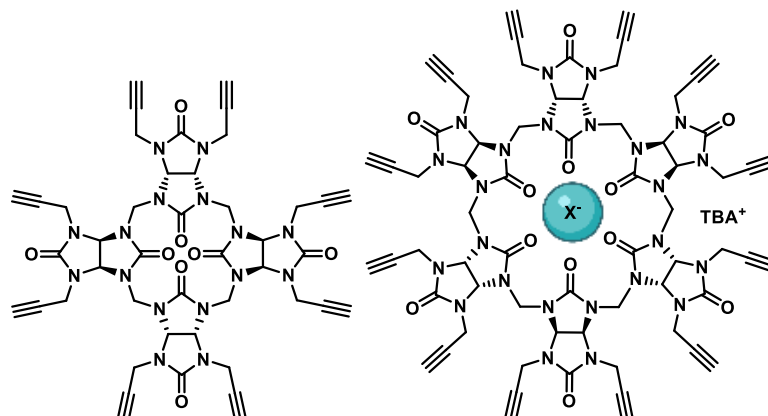


Figure 31 : Structures du Propargyl₈BU[4] et du X@Propargyl₁₂BU[6].TBA

L'intérêt de ces nouvelles familles de bambusurils est leur possible post-fonctionnalisation, qui pourra conduire à de nouveaux dérivés bambusurils hydrosolubles ou décorés de ligands d'intérêt. Nous avons montré que les Allylsbambusurils sont en effet post-fonctionnalisables par réaction de métathèse croisée ou de thiol-ène click^{4,169} (cf. chapitre 3 partie I.2 page 81 et chapitre 4 partie II.1 page 133) et les Propargylsbambusurils par réaction de chimie click⁵ (cf. chapitre 3 partie II.2 page 106).

II.3. Synthèse des bambusurils solubles en milieu aqueux

Des bambusurils hydrosolubles fonctionnalisés par des groupements hydrophiles comme des acides^{171,172} ou des fonctions PEG¹⁷³ ont été développés par le groupe de V. Sindelar.

Le (BnCOOH)₁₂BU[6] **25** est le premier bambusuril hydrosoluble reporté en 2015¹⁷¹. Il est obtenu à partir du diesterglycoluril **26** qui est traité avec le formaldéhyde en présence d'acide *p*-toluènesulfonique et de TBABr pendant 12 heures (Schéma 18). Le bambusuril ester **27**, obtenu avec un rendement de 42 %, puis décomplexé par un traitement avec du chlorure de lithium. Finalement, le bambusuril acide (BnCOOH)₁₂BU[6] **25** est obtenu après saponification par l'hydroxyde de potassium à reflux pendant 48 heures, avec un rendement de 77 %.

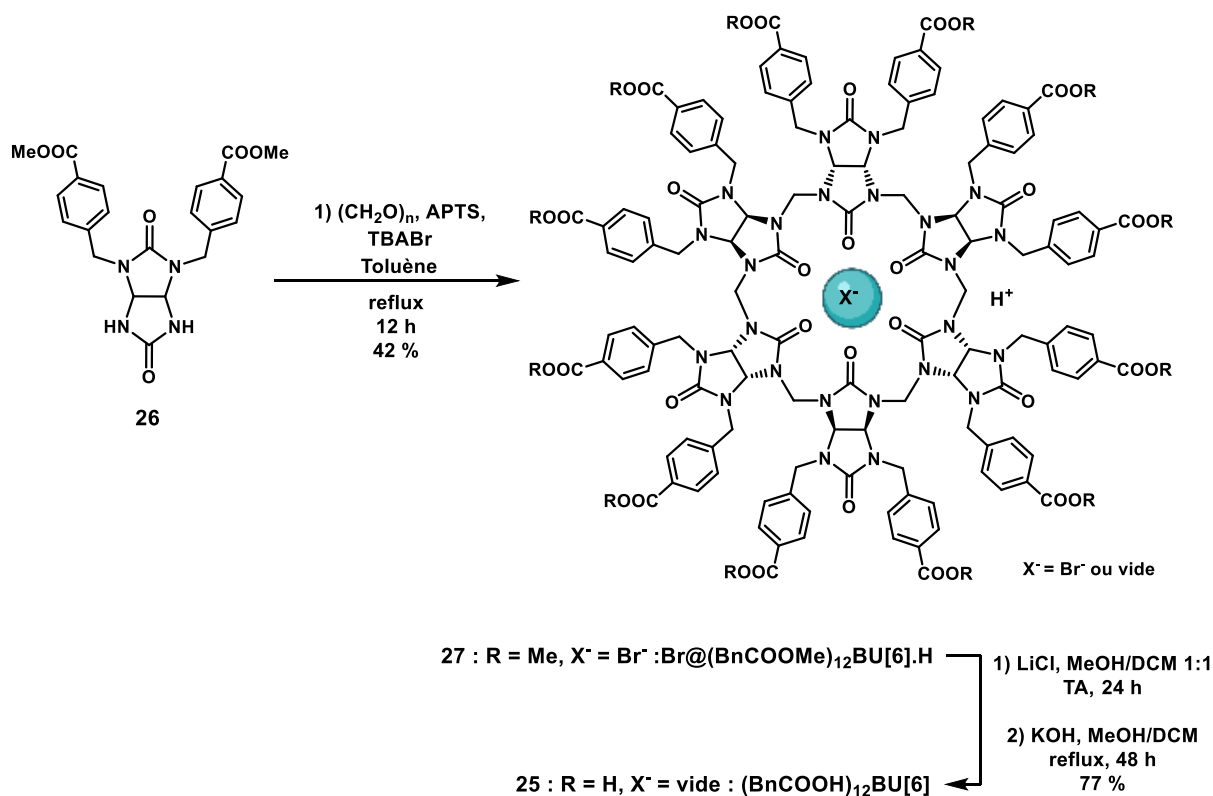


Schéma 18 : Synthèse des bambusurils 27 et 25

Des bambusurils fonctionnalisés par des acides carboxyliques liés par des chaînes alkyles de différentes longueurs ont également été développés¹⁷² (Schéma 19). Ils sont obtenus à partir des glycolurils **28** et **29** portant des fonctions acides, en présence de formaldéhyde et d'acide sulfurique, dans le 1,4-dioxane à 80°C. Le $[(\text{CH}_2)_3\text{COOH}]_{12}\text{BU}[6]$ **30** a été obtenu avec un rendement de 41 % et le $[(\text{CH}_2)_5\text{COOH}]_{12}\text{BU}[6]$ **31** avec un rendement de 62 %.

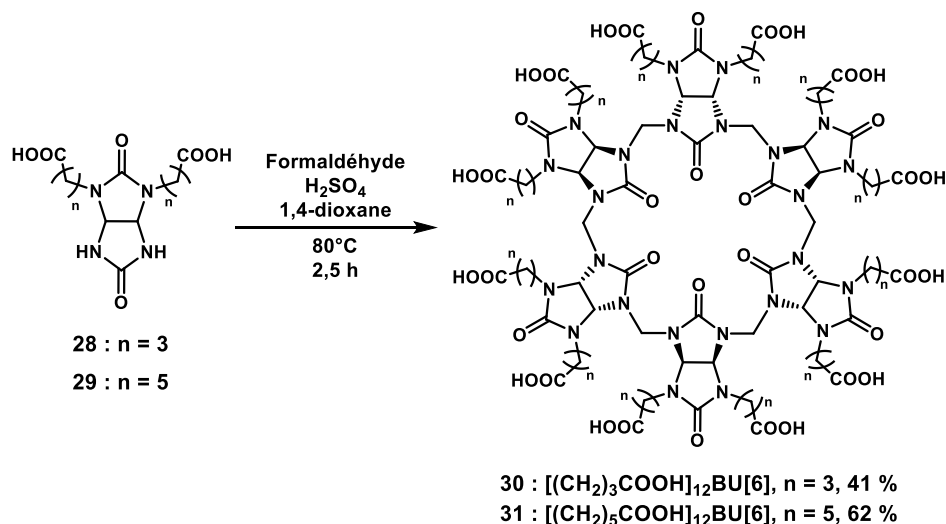


Schéma 19 : Synthèse des bambusurils 30 et 31

L'acide sulfurique joue ici à la fois le rôle de catalyseur et de source anionique pour favoriser la formation du BU[6] mais le complexe formé avec l'anion HSO_4^- est peu stable et les bambusurils décomplexés **30** et **31** sont obtenus.

Le (MeO-PEG₃)₁₂BU[6] **32** est le premier bambusuril fonctionnalisé par une fonction PEG reporté dans la littérature en 2018¹⁷³ (Schéma 20). Il est synthétisé à partir du glycoluril **33**, en présence de paraformaldéhyde, d'acide tétrafluoroborique et de TBABF₄. Le bambusuril **32-BF₄** est obtenu avec un rendement de 42 %, complexant BF₄⁻. Le contre-cation Na⁺ est obtenu après échange avec le TBA⁺ lors de la purification.

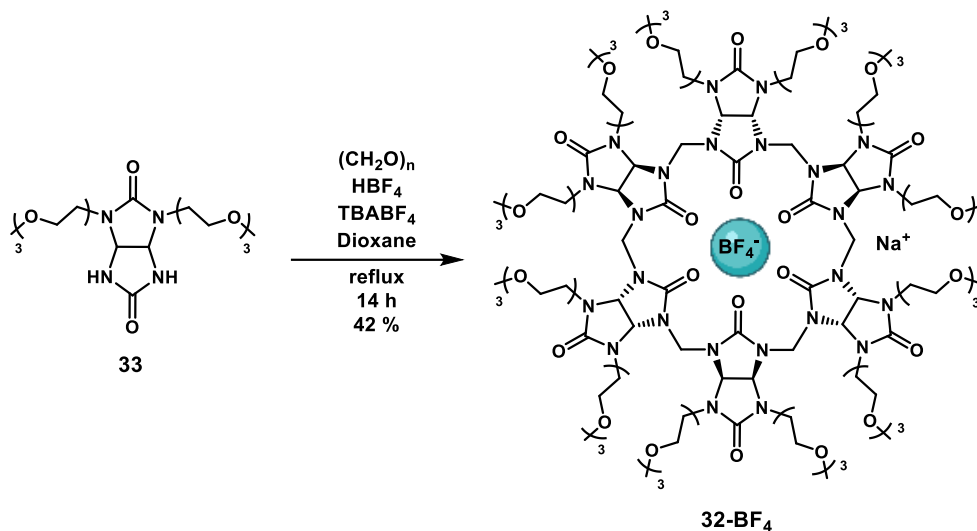


Schéma 20 : Synthèse du bambusuril 32-BF₄

Le bambusuril **32** montre une excellente solubilité dans les solvants aqueux et organiques de différentes polarités. La solubilité est dépendante de l'anion complexé : une meilleure solubilité est observée avec les petits anions comme le chlorure (rayon = 1,72 Å), et une moins bonne solubilité observée pour les plus gros anions comme l'iodure (rayon = 1,98 Å).

II.4. Synthèse d'hétérobambusurils

Les hétérobambusurils où les atomes d'oxygène des motifs glycolurils sont remplacés par des hétéroatomes de soufre (thio-bambusurils) ou d'azote (semiaza-bambusurils) ont été développés depuis 2015.

II.4.1. Les thio-bambusurils

Le groupe de *E. Keinan* s'est intéressé au développement des thio-bambusurils⁷⁹ à partir du semithio-glycoluril **34**. Employant les conditions aux micro-ondes développées dans notre laboratoire pour les synthèses des Allylsbambusurils¹⁶⁹ (cf. chapitre 3 partie I.1 page 79). Le semithio-Me₈BU[4] **35** est synthétisé par réaction du semithio-glycoluril **34** avec le paraformaldéhyde en présence d'APTS, dans le chloroforme, sous irradiation aux micro-ondes (200 W) avec un rendement de 35 % (Schéma 21). Le complexe Cl@semithio-Me₁₂BU[6] **36** a été synthétisé en présence de TBACl par activation aux micro-ondes avec un rendement de 85 %⁷⁹. Notre méthode utilisant les micro-ondes a permis de réduire considérablement le temps de réaction tout en obtenant des rendements équivalents (16 heures de réaction en méthode thermique contre 2 heures aux micro-ondes).

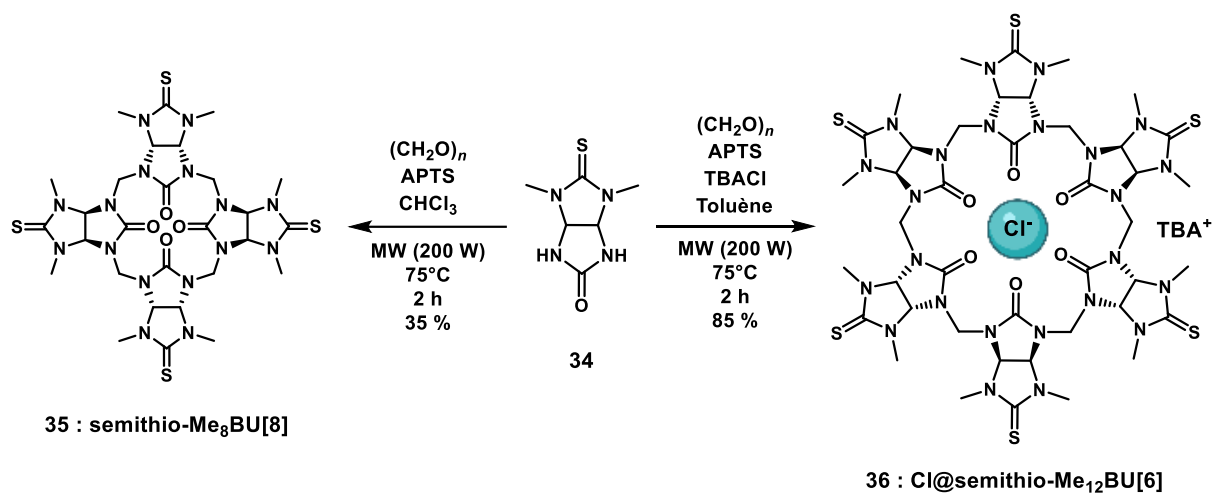


Schéma 21 : Synthèses du semithio-Me₈BU[4] 35 et du Cl@semithio-Me₁₂BU[6] 36

En 2019, le groupe de *E. Keinan* a développé la synthèse des perthio-bambusurils¹⁷⁴. Le thioglycoluril **37** a été synthétisé dans des conditions acides douces avec un rendement de 77 % (Schéma 22). L'utilisation des micro-ondes n'a pas permis d'obtenir le BU[6], et seuls les oligomères ont été observés. Le perthio-Me₁₂BU[6] **38** « vide » a été obtenu à partir du thioglycoluril **37**, en présence de bromure de tétraphénylphosphonium (TPPBr), avec un rendement de 84 %⁷⁹.

Le perthio-Me₈BU[4] **39** a été obtenu à partir du thioglycoluril **37**, avec le paraformaldéhyde en présence d'acide sulfurique, dans le dioxane à 80°C, activé aux micro-ondes pendant 2 heures (200 W, 80°C), avec un rendement de 36 % (Schéma 22).

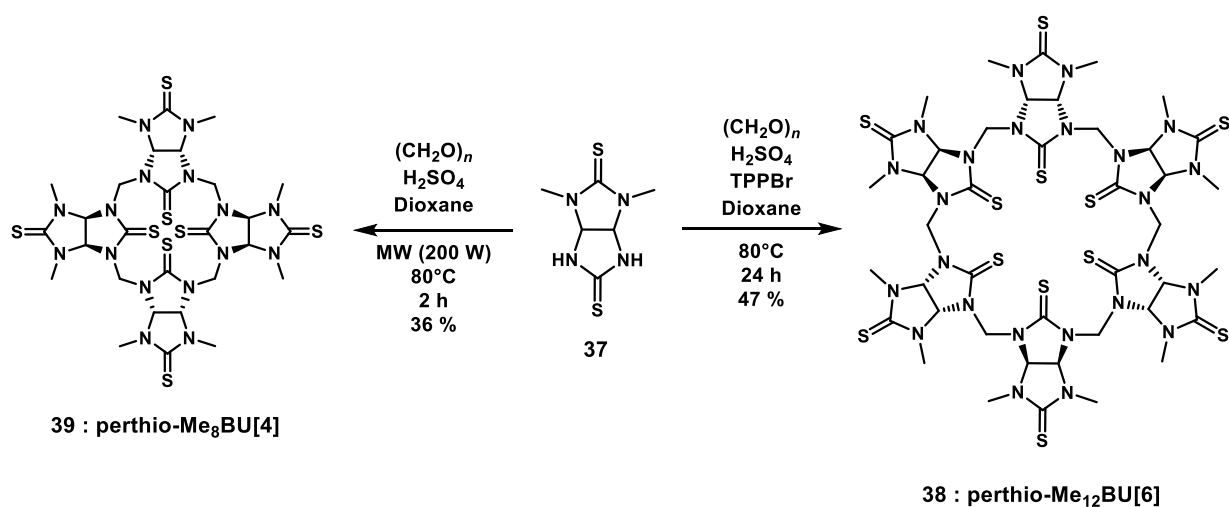


Schéma 22 : Synthèse du perthio-Me₈BU[4] 39 et du perthio-Me₁₂BU[6] 38

Par ailleurs, des calculs théoriques ainsi que des études des cristallographiques ont montré que les perthio-bambusurils ne possédaient pas la forme concave typique des bambusurils mais pouvaient également adopter une configuration compacte (effondrement de la cavité). Cette configuration est due aux fortes interactions intramoléculaires de van der Waals^{174,175}. Les calculs théoriques ont démontré que les thiocarbonyles entraînent en compétition avec les groupements méthine des glycolurils via de fortes interactions intramoléculaires de van der Waals, résultant en une très faible capacité à complexer les anions^{174,175}.

II.4.2. Les semiaza-bambusurils

Les semiaza-bambusurils ont été synthétisés en trois étapes par l'équipe de *E. Keinan* en 2016¹⁷⁶, à partir des semithio-bambusurils en trois étapes.

Les semithio-bambusurils **35** et **36** réagissent premièrement en présence de triflate de méthyle. Puis le bambusuril obtenu est mis en présence d'une amine primaire, puis traité par une résine basique pour neutraliser l'amine ; les semiaza-Me₈BU[4] **40** et semiaza-Me₁₂BU[6] **41** sont obtenus (Schéma 23).

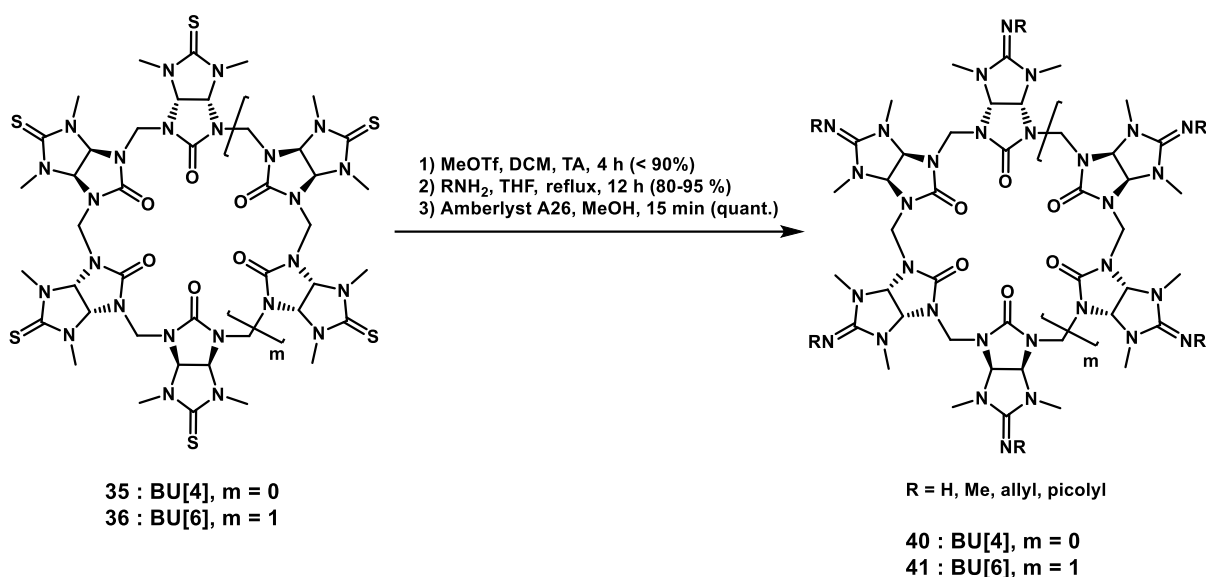


Schéma 23 : Synthèse des semiaza-bambusurils

Les structures RX obtenues ont permis de définir la structure des semiaza-bambusurils qui est différente de celles des bambusurils et des thiobambusurils : le motif guanidine augmente en effet la taille de la cavité.

II.5. Synthèse des bambusurils chiraux

Les premiers bambusurils chiraux, développés en 2018, ont été préparés à partir de glycoluril diastéréoisomères dissymétriques **42** et **42'**, fonctionnalisés par un méthyle et un méthylbenzyle, permettant d'introduire le centre chiral¹⁷⁷. Les bambusurils **43** et **44** ont été obtenus à partir des glycolurils **42** et **42'**, en présence du paraformaldéhyde et d'acide sulfurique dans le dioxane à chaud. Le bambusuril **43** a été obtenu avec un rendement de 11 % et le bambusuril **44** avec un rendement de 14 % (Schéma 24). Ils ont pu être synthétisés à l'échelle du gramme. Leur complexation avec différents carboxylates chiraux montre que les deux bambusurils diastéréoisomères ont une bonne énantiosélectivité pour les carboxylates¹⁷⁷.

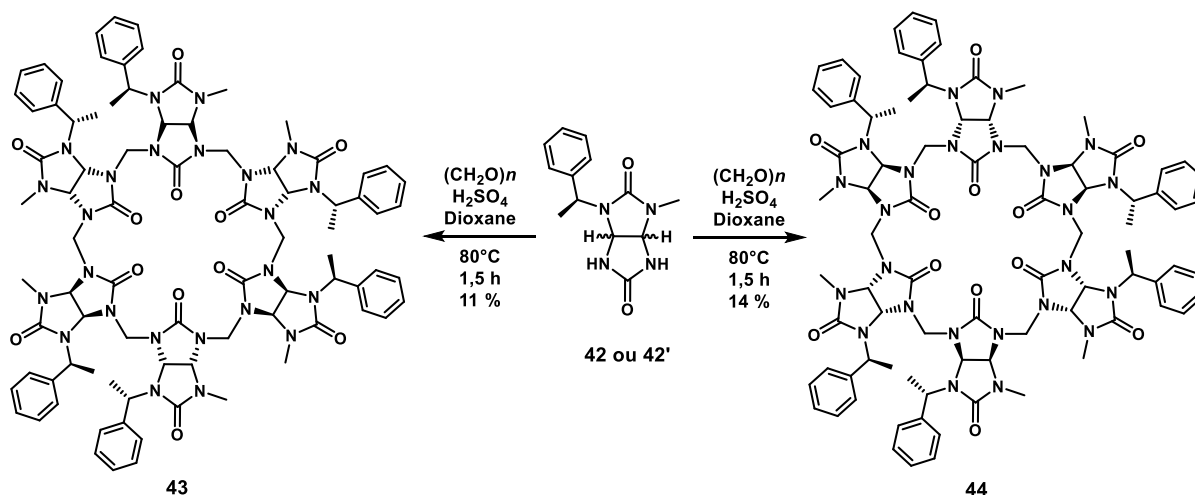


Schéma 24 : Synthèse des bambusurils diastéréoisomères 43 et 44

En 2020, la synthèse de bambusurils chiraux fonctionnalisés par des carboxylates chiraux a été mise au point¹⁷⁸ à partir du glycoluril **45** et du paraformaldéhyde, en présence d'acide sulfurique, dans le dioxane à chaud. Le bambusuril **46** est obtenu avec un rendement de 51 %. Le bambusuril **47** acide est obtenu avec un rendement quantitatif par saponification (Schéma 25).

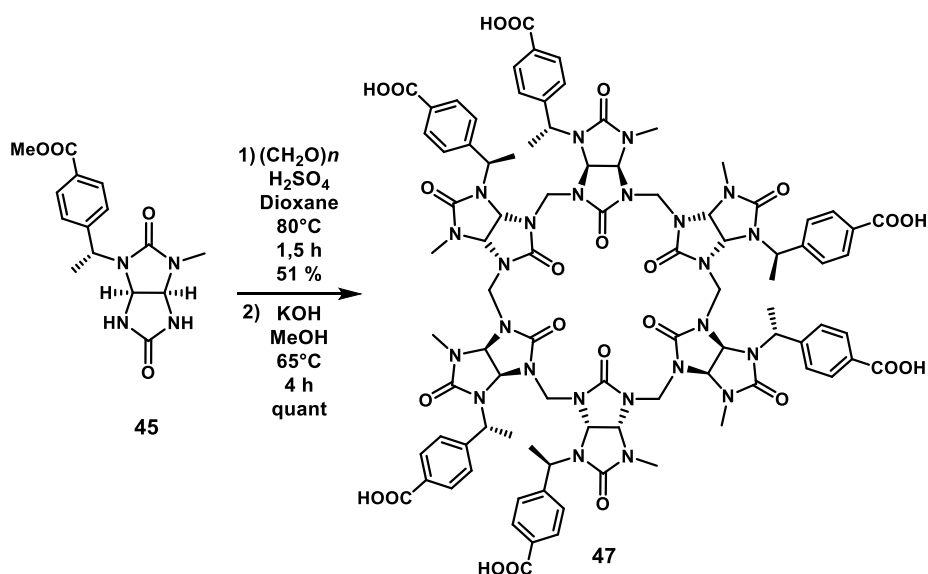
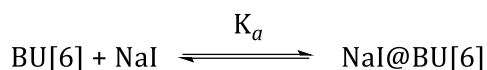


Schéma 25 : Synthèse d'un des deux diastéréoisomères du bambusuril 47

II.6. Propriétés de complexation des bambusurils

Les BU[6] ont la capacité d'encapsuler au sein de leur cavité des anions grâce aux 12 liaisons C-H des unités glycolurils, créant ainsi une cavité électropositive où les anions peuvent se complexer par des interactions $X \cdots H$. La valeur de constante d'association K_a correspond à l'équilibre formé entre le bambusuril, l'anion et le complexe formé et permet de déterminer l'affinité des bambusurils avec les différents anions (cf. Équation 4).



$$K_a = \frac{[\text{NaI@BU}]}{[\text{BU}] \times [\text{NaI}]}$$

Équation 4 : Complexation et constante d'association K_a des bambusurils formant un complexe de stœchiométrie 1:1 avec NaI

La valeur de la constante d'association entre un complexant (BU[6]) et un anion (I^-) peut être déterminée par plusieurs méthodes, qui consistent en un dosage du bambusuril par ajouts successifs d'un sel¹⁷⁹. Les K_a des bambusurils ont été déterminées par RMN ^1H et/ou par *Isothermal Titration Calorimetry* (ITC). La différence entre ces deux techniques, leurs avantages et leurs inconvénients sont présentés dans la partie III du chapitre 3 (page 115).

II.6.1. Constantes d'association des bambusurils organosolubles

Les constantes d'association des bambusurils organosolubles **19-23**, **32**, **36**, **41**, **44** (structures pages 63, et 67, à 70) en présence de différents anions reportées dans la littérature sont rassemblées dans le Tableau 17. Ces mesures ont été réalisées par ITC ou bien par RMN ^1H . Les complexes formés entre les bambusurils et les anions ont une stœchiométrie 1:1.

Tableau 17 : Constantes d'association des bambusurils 19-23, 32, 36, 41, 44 obtenues par ITC (par RMN ^1H pour le bambusuril 36)

BU[6]	Solvant	K_a Anion (M^{-1})						
		I^-	Br^-	Cl^-	F^-	BF_4^-	ClO_4^-	NO_3^-
19 ¹⁸⁰	MeOH/ CHCl_3 1:1	$4,0 \times 10^8$	$4,0 \times 10^7$	$3,8 \times 10^5$				
19 ¹⁸⁰	ACN/ H_2O 1:1	$8,9 \times 10^5$	$4,8 \times 10^4$	$7,8 \times 10^2$				
20 ¹⁸¹	CHCl_3	$1,6 \times 10^{10}$	$6,7 \times 10^8$	$1,3 \times 10^7$	$1,9 \times 10^6$	$1,0 \times 10^{10}$	$2,1 \times 10^{10}$	$1,8 \times 10^9$
21 ¹⁶⁸	ACN			$8,7 \times 10^7$				$1,4 \times 10^9$
22 ¹⁶⁸	ACN			$2,2 \times 10^9$				$1,0 \times 10^{10}$
23 ¹⁶⁸	ACN			$6,0 \times 10^{10}$				$5,0 \times 10^{11}$
32 ¹⁷³	ACN	$4,7 \times 10^7$	$1,8 \times 10^6$	$5,6 \times 10^5$				
32 ¹⁷³	CHCl_3	$2,0 \times 10^7$	$6,0 \times 10^5$	$2,5 \times 10^4$				
36 ⁷⁹	DMSO- d_6 (RMN ^1H)	$8,9 \times 10^5$	$4,8 \times 10^4$	$7,8 \times 10^4$		$2,1 \times 10^4$		
41 ¹⁷⁶	MeOH/ CHCl_3 1:1	$3,0 \times 10^9$	$2,9 \times 10^5$					
44 ¹⁸²	ACN						$4,6 \times 10^6$	

Ces données démontrent que les constantes d'association pour un même bambusuril et un anion donné varient en fonction du solvant d'étude, comme par exemple avec le $\text{Me}_{12}\text{BU}[6]$ **19** et le $(\text{MeOPEG}_3)_{12}\text{BU}[6]$ **32**.

Les substituants du motif glycoluril ont également un impact sur la constante d'association. Par exemple, les bambusurils **21**, **22** et **23**, trois substitués par des benzyles fluorés présentent de grands écarts de K_a . Le $\text{Bn}_{12}\text{BU}[6]$ **20** est le bambusuril le plus affiné pour les anions (excepté pour Cl^-). La nature du glycoluril influe également sur les constantes d'association. La constante du semiazabambusuril **8** avec I^- est plus de 10 fois supérieure à celle obtenue pour $\text{Me}_{12}\text{BU}[6]$ **19**. Néanmoins la

tendance inverse s'observe avec l'anion Br⁻. La différence entre les constantes d'association du semithio-bambusuril **36** et celles du Me₁₂BU[6] **19** et le semiaza-bambusuril **41**, bien que ces valeurs ne soient pas directement comparables (solvant et méthode de dosage différents, est assez importante pour affirmer que le du semithio-bambusuril **36** est un moins bon complexant pour l'iodure et le bromure.

De manière générale, les affinités des gros anions comme I⁻, BF₄⁻, ClO₄⁻ et NO₃⁻ sont proches car ils s'adaptent mieux à la cavité du bambusuril, alors que les constantes des plus petits anions sont plus faibles.

II.6.2. Constantes d'association des bambusurils solubles en milieu aqueux

Les constantes d'association des bambusurils hydrosolubles **25** et **30** à **32** (structures pages 66 et 66) ont été mesurées en présence de différents anions par ITC. Les complexes formés entre les bambusurils et les anions ont une stœchiométrie 1:1. Les valeurs des constantes sont reportées dans le Tableau 18.

Tableau 18 : Constantes d'association des bambusurils 25 et 30-32 (* mesures réalisées par RMN ¹H)

BU[6]	Solvant	K _a Anion (M ⁻¹)						
		I ⁻	Br ⁻	Cl ⁻	F ⁻	BF ₄ ⁻	ClO ₄ ⁻	NO ₃ ⁻
25 ¹⁷¹	Tampon phosphate	2,0 x 10 ⁶	3,3 x 10 ⁴	4,0 x 10 ²	13	4,3 x 10 ⁶ *	5,5 x 10 ⁷ *	4,8 x 10 ⁵ *
30 ¹⁷²	Tampon phosphate	7,4 x 10 ⁴	3,6 x 10 ²				1,1 x 10 ⁵	1,0 x 10 ³
31 ¹⁷²	Tampon phosphate	3,7 x 10 ⁵	2,7 x 10 ³				8,1 x 10 ⁵	4,5 x 10 ³
32 ¹⁷³	H ₂ O	3,2 x 10 ⁷	1,3 x 10 ⁵	1,2 x 10 ³				

Le bambusuril (MeOPEG₃)₁₂BU[6] **32** est actuellement le bambusuril hydrosoluble le plus affin pour les halogénures reporté dans la littérature. En effet, sa plus haute constante, avec I⁻, s'élève à 3,2 x 10⁷ M⁻¹ et rivalise avec les valeurs obtenues en milieu organique. En milieu aqueux comme en milieu organique, ce BU[6] a une affinité supérieure pour l'iode (I⁻ > Br⁻ > Cl⁻).

Les valeurs des constantes d'association du bambusuril **31** sont supérieures d'environ un facteur 10 par rapport à celles du bambusuril **30** due à la longueur de la chaîne alkyle plus courte du bambusuril **30**, où par conséquent les anions carboxylates sont plus proches de la cavité et repoussent les anions par interactions électrostatiques.

De nombreux paramètres influencent donc les valeurs de constantes d'association K_a entre les bambusurils et les anions. Elles dépendent de la fonctionnalisation du bambusuril, du solvant d'étude ainsi que de l'anion complexé. Pour les halogénures, les bambusurils possèdent une affinité supérieure pour l'iodure par rapport aux autres halogénures (I⁻ > Br⁻ > Cl⁻ > F⁻). Les valeurs de constantes avec l'iodure (rayon = 1,98 Å) sont les plus élevées, proches des valeurs observées avec BF₄⁻ (rayon = 2,32 Å) et ClO₄⁻ (rayon = 2,40 Å) de par leur taille proche^{79,80,170}. Les moins bonnes valeurs de constantes sont obtenues avec les petits anions comme Cl⁻ (rayon = 1,72 Å) ou encore F⁻ qui n'est pas complexé (rayon = 1,47 Å).

La capacité des bambusurils à encapsuler les anions a permis de les utiliser dans de nombreuses applications.

II.6.3. Décomplexation des bambusurils

Un sel est nécessaire à la synthèse des bambus[6]urils et ils sont donc obtenus avec un anion au sein de leur cavité. Plusieurs méthodes de décomplexation des bambusurils ont été développées.

Le groupe de V. Sindelar a développé une méthode de décomplexation du bambusuril I@Me₁₂BU[6].H par oxydation de l'iodure¹⁷⁰ avec H₂O₂. L'espèce I₂ ainsi formée se décomplexe du bambusuril à cause de sa taille trop volumineuse et de sa neutralité. L'oxydation par voie photocatalytique en présence de dioxyde de titane, générant ainsi le peroxyde d'hydrogène *in situ* permet d'obtenir le Me₁₂BU[6] **19** avec un rendement de 84 %.

Une méthode plus simple et efficace pour décomplexer les bambusurils a été mise au point dans notre laboratoire⁴. Le bambusuril complexé (X@BU[6].TBA) est mis en présence d'hexafluoroantimonate d'argent (AgSbF₆) dans le méthanol, générant le bambusuril non complexé et AgX qui précipite. Ainsi, la décomplexation du Br@Propargyl₁₂BU[6].TBA **48-Br** par cette méthode a permis d'obtenir le composé Propargyl₁₂BU[6] **48** avec un rendement de 87 % (Schéma 26).

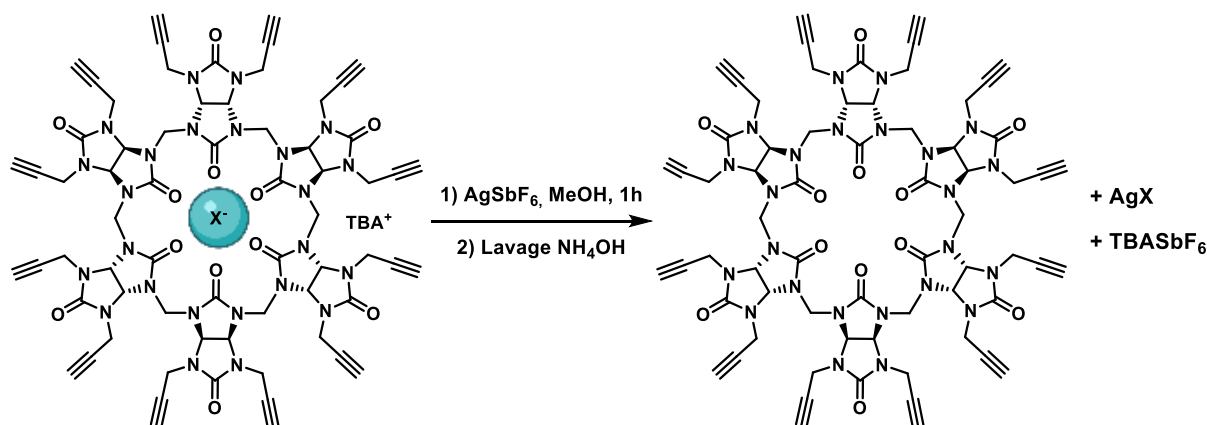


Schéma 26 : Décomplexation du X@Propargyl₁₂BU[6].TBA par AgSbF₆

II.7. Applications des bambusurils

II.7.1. Identification d'un mélange d'anions

Les bambusurils ont été utilisés par le groupe de V. Sindelar pour identifier les anions dans un mélange¹⁸³ par RMN ¹H. Les anions étudiés sont des polluants comme ClO₄⁻, CN⁻, NO₃⁻ ou ReO₄⁻, ou bien des anions biologiquement actifs comme Cl⁻ ou HSO₄⁻. La complexation du Bn₁₂BU[6] **20** avec ces différents anions seuls dans un mélange DMSO-d₆/D₂O(5%) a été étudiée et les déplacements chimiques des protons N-CH-N des glycolurils pour chaque anion ont pu être déterminés (Figure 32).

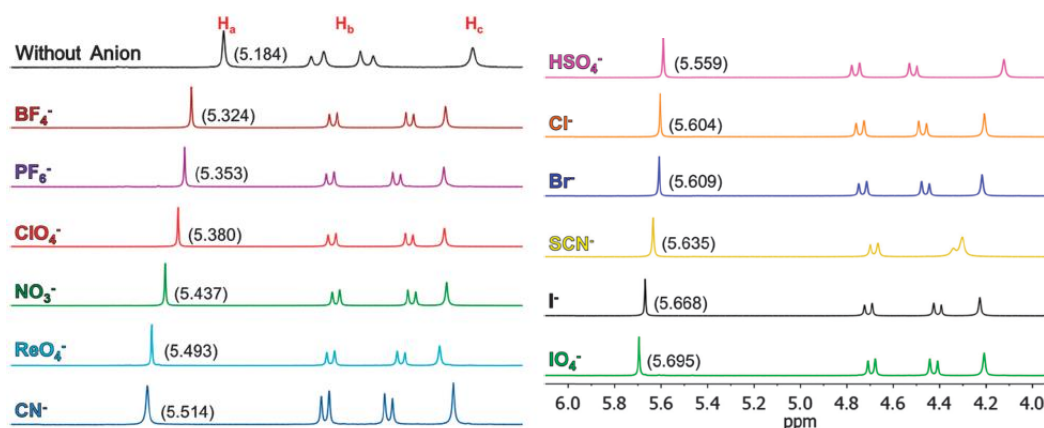


Figure 32 : Spectres RMN ^1H (500 MHz, $\text{DMSO-d}_6/5\% \text{D}_2\text{O}$) du $\text{Bn}_{12}\text{BU}[6] \text{ 20}$ complexé avec des sels de TBAX¹⁸³

Un mélange composé de 9 anions inconnus a été identifié par RMN ^1H dans $\text{DMSO-d}_6/\text{D}_2\text{O}(5\%)$. Les auteurs se sont basés sur la valeur du déplacement chimique des protons C-H du glycoluril (Figure 33).

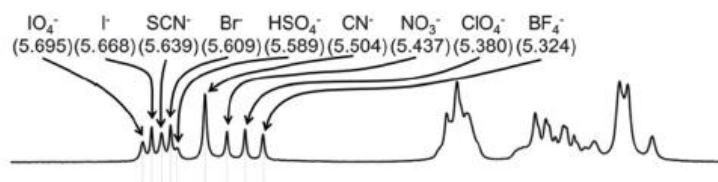


Figure 33 : Spectres RMN ^1H (500 MHz, $\text{DMSO-d}_6/5\% \text{D}_2\text{O}$) du $\text{Bn}_{12}\text{BU}[6] \text{ 20}$ ($c = 6 \times 10^{-3} \text{ M}$) complexé avec un mélange d'anions ($c = 5 \times 10^{-4} \text{ M}$)¹⁸³

II.7.2. Complexation et libération d'anions

a) Complexation et libération du gazotransmetteur H_2S

Les gazotransmetteurs sont de petites molécules de gaz ayant des fonctions physiologiques importantes comme la neurotransmission, la relaxation vasculaire et le développement des cellules par exemple¹⁸⁴. Ce sont le monoxyde de carbone (CO), le monoxyde d'azote (NO) et le sulfure d'hydrogène (H_2S). Le sulfure d'hydrogène est produit naturellement à partir d'enzymes, mais du fait de son grand intérêt pour des utilisations médicales (traitement des douleurs articulaires, de la maladie de l'intestin irritable, utilisation comme vasorelaxant^{185,186}), de nouvelles voies de libération de H_2S sont étudiées. En 2018, l'utilisation des bambusurils $\text{Bn}_{12}\text{BU}[6] \text{ 20}$, $\text{BnCOOH}_{12}\text{BU}[6] \text{ 25}$, et $\text{Me}_{12}\text{BU}[6] \text{ 19}$ pour la liaison et la libération des anions HS^- et S^{2-} a été étudiée par RMN ^1H ¹⁸⁷.

Cette étude a permis de valider la preuve de concept de l'approche supramoléculaire pour la rétention et la libération des anions de H_2S en milieu organique et aqueux.

b) Utilisation d'un bambusuril comme piègeur d'anions pour des études mécanistiques

Les propriétés d'encapsulation d'anions des bambusurils ont été utilisées lors de l'étude mécanistique de la réaction d'addition nucléophile sur des alcynes catalysées à l'or (Au^I) et pouvant être assistée par des anions¹⁸⁸. Les bambusurils ont été ajoutés dans des milieux réactionnels afin de piéger les anions présents dans cette réaction et de déterminer l'importance de leur rôle dans le mécanisme.

II.7.3. Transporteurs d'anions

Les récepteurs d'anions peuvent être utilisés comme transporteurs d'anions à travers les couches lipidiques et peuvent avoir de nombreuses applications biologiques comme pour le traitement de maladies entraînant un mauvais transfert anionique ou bien pour le traitement de tumeurs par déclenchement de la mort cellulaire¹⁸⁹. Les propriétés des bambusurils Me₁₂BU[6] **19**, du semithio-bambusuril **36** et du semiaza-bambusuril **41** comme transporteurs d'anions ont été étudiées^{189,190}.

Les bambusurils comme le Me₁₂BU[6] **19** ont de très bonnes affinités pour les plus gros anions comme I⁻, BF₄⁻ et ClO₄⁻ et de moins bonnes affinités pour les anions comme Cl⁻, OH⁻ ou HCO₃⁻. A *contrario*, le semithio-bambusuril **36** a montré une bonne affinité pour Cl⁻ (cf. partie II.6.1 page 71). Le transport du chlorure à travers la membrane par le semithio-bambusuril **36** a été étudié et suivi grâce à la lucigénine, une sonde fluorescente sensible aux halogénures (Figure 34). Le semithio-bambusuril **36** était le seul parmi les trois bambusurils testés pouvant être utilisé comme transporteur d'anions^{189,190}. Cette différence peut s'expliquer par la lipophilicité supérieure de ce bambusuril par rapport à celle de Me₁₂BU[6] **19**^{189,191} et du semiaza-bambusuril **41**^{190,192}.

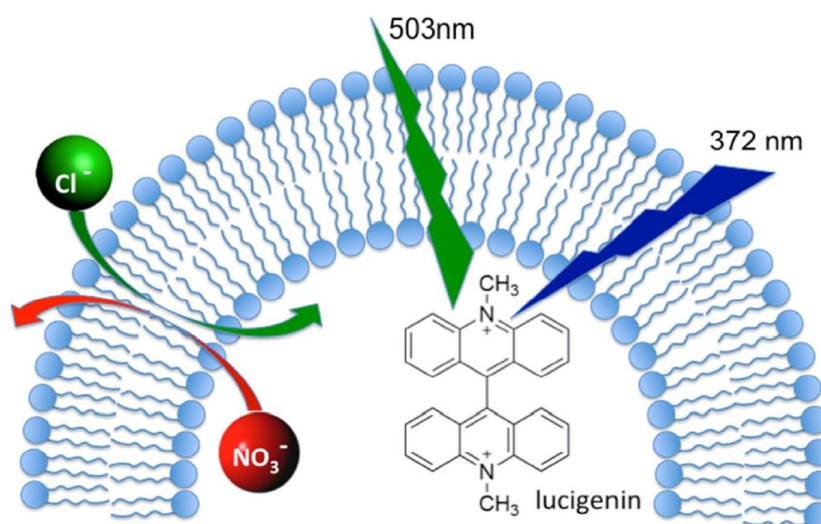


Figure 34 : Entrée de Cl⁻ dans le liposome suivi par la fluorescence de la lucigénine et sortie de NO₃⁻

Les bambusurils fluorés **21**, **22** et **23**¹⁶⁸ ont montré une bonne efficacité comme transporteurs d'anions Cl⁻, en particulier le bambusuril **23**. Du fait de leur affinité pour les chlorures (cf. partie II.6.1 page 71) et de leur lipophilicité augmentée par la présence des fluors^{168,193}.

Récemment, les semiaza-bambusuril fonctionnalisés par des chaînes alkyles ont été étudiés comme transporteurs. La fonctionnalisation par des chaînes alkyles et des thioethers permet d'augmenter considérablement leur lipophilicité des semiaza-bambusurils par rapport au semiaza-bambusuril **41** non fonctionnalisé. Leur efficacité comme transporteurs d'anions a été étudiée pour les Cl⁻, et ils se sont avérés supérieurs au semithio-bambusuril **36** qui avait donné les meilleurs résultats jusqu'ici¹⁹¹.

Conclusion

Dans ce chapitre, l'intérêt de la chimie supramoléculaire et des molécules cages ont été introduits. Les récepteurs anioniques via des interactions hydrogène, les récepteurs anioniques hydrosolubles ainsi que les récepteurs des iodures ont été présentés ainsi que les bambusurils, possédant toutes ces propriétés.

Les bambusurils sont des molécules d'intérêt pour des applications en médecine nucléaire du fait de la grande affinité pour les iodures et les halogénures en général, dont les différents radioisotopes permettent des applications pour le diagnostic et la thérapie de tumeurs.

Au cours de ce travail de thèse, nous avons étudié deux nouvelles familles de molécules : les Allylsbambusurils et les Propargylsbambusurils. Elles ont la particularité d'être post-fonctionnalisables, permettant ainsi l'introduction de groupements d'intérêt pour de potentielles applications médicales. La synthèse, la post-fonctionnalisation de ces composés ainsi que les mesures de constantes d'association avec les iodures des nouvelles molécules obtenues sont présentées dans les chapitres suivants.

CHAPITRE 3 :

Synthèse et étude de nouveaux bambusurils
fonctionnalisables pour des applications biologiques

Dans notre laboratoire, les bambusurils fonctionnalisés par des groupements allyles et propargyles ont été développés. Leur synthèse est réalisée aux micro-ondes, conduisant à de meilleurs rendements par rapport à la méthode thermique classique^{5,169,194,195}. Ces bambusurils, disposant de fonctions alcènes et alcynes, ont la particularité d'être post-fonctionnalisables. Les Allyl₈BU[4] et les Allyl₁₂BU[6] peuvent en effet réagir par réaction de métathèse et par réaction de thiol-ène click, générant des dérivés Sulfure₈BU[4] et Sulfure₁₂BU[6]^{4,194}. Les Propargyl₈BU[4] et les Propargyl₁₂BU[6] peuvent quant à eux réagir par réaction de chimie click, générant des dérivés Triazole₈BU[4] et Triazole₁₂BU[6]^{5,195}.

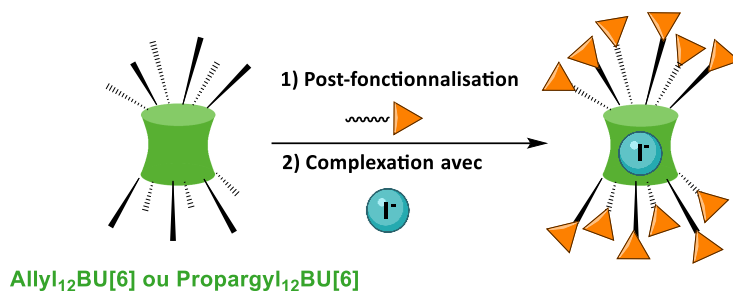


Figure 35 : Stratégie développée dans cette étude

Dans ce chapitre, la synthèse et la fonctionnalisation de ces deux familles de BUs sont détaillées notamment pour les BU[6], bambusurils d'intérêt pour leurs propriétés complexantes. Des études de complexation des Sulfure₁₂BU[6] et des Triazole₁₂BU[6] en présence iodures ont été menées afin de déterminer leurs constantes d'association et d'obtenir de fortes complexation avec les iodures (Figure 35).

I. Synthèse et fonctionnalisation des bambusurils fonctionnalisés par des alcènes : les Allyl₁₂BU[6]

Depuis quelques années, notre laboratoire s'intéresse à la synthèse des Allylsbambusurils. La présence des fonctions allyles va permettre de les post-fonctionnaliser par réaction de thiol-ène click et d'accéder ainsi à une variété de bambusurils organosolubles et hydrosolubles^{4,169}.

I.1. Synthèse des Allyl₁₂BU[6]

Le 2,4-diallylglycoluril **49** est la brique moléculaire indispensable à la synthèse des Allylsbambusurils. Elle est obtenue par condensation en milieu acide de la diallylurée **50** et de la 4,5-dihydroxyimidazolidin-2-one **51** (DHI) dans l'eau, pendant 24 heures à reflux, avec un rendement de 91% (Schéma 27).

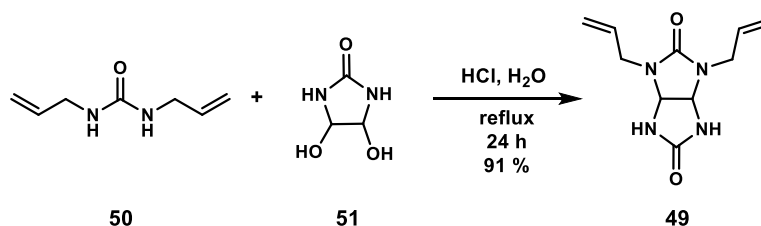


Schéma 27: Synthèse du 2,4-diallylglycoluril **49**

La synthèse des bambusurils, mise au point par le groupe de V. Sindelar, utilise la méthode thermique, pour conduire aux bambusurils avec des rendements entre 30 et 65 % en 24 heures^{3,167} (cf. chapitre 2, partie II.2 page 62). Une méthode de synthèse aux micro-ondes a été mise au point au laboratoire¹⁶⁹. Les bambusurils sont obtenus à partir du 2,4-diallylgycoluril **49**, en présence de paraformaldéhyde, d'acide *p*-toluènesulfonique et d'un sel TBAX (X = I⁻, Br⁻, Cl⁻) pour favoriser la formation du BU[6], dans le toluène. La réaction est activée aux micro-ondes à 200 W pendant 3 heures à 110°C. Les rendements sont similaires en fonction de l'anion utilisé, entre 59 et 63% (Schéma 28)^{4,169}.

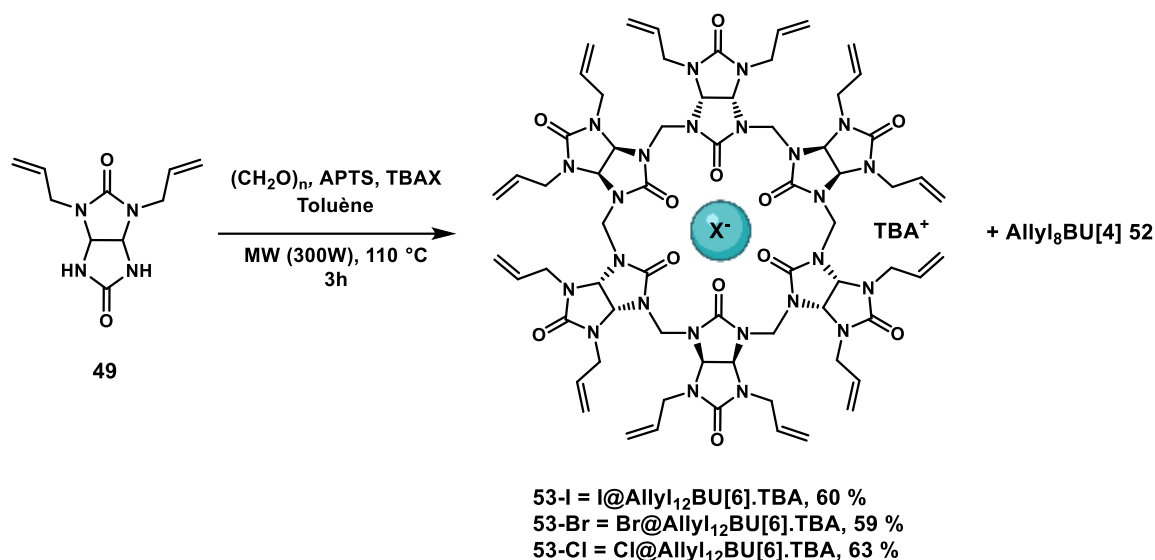


Schéma 28 : Synthèse des Allyl₁₂BU[6]

Lors de la synthèse des Allyl₁₂BU[6] **53**, l'Allyl₈BU[4] **52** est obtenu également en faible quantité (environ 10 %). La méthode aux micro-ondes est beaucoup plus performante que la méthode thermique classique et permet d'augmenter significativement le rendement tout en diminuant le temps de réaction : l'I@Allyl₁₂BU[6].TBA **53-I** est obtenu avec un rendement de 60 % aux micro-ondes en 2 heures à 110°C dans le toluène, alors qu'il est obtenu avec un rendement de 15 % en méthode thermique, à reflux pendant 24 heures dans le toluène¹⁶⁹.

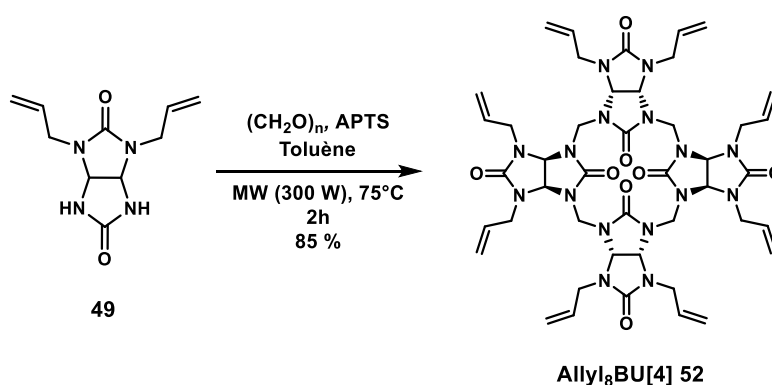


Schéma 29 : Synthèse de l'Allyl₈BU[4] **52**

L'Allyl₈BU[4] **52** est quant à lui synthétisé en présence de paraformaldéhyde et d'acide *p*-toluènesulfonique mais sans sel TBAX afin de favoriser la formation du BU[4] (Schéma 29). La réaction est activée aux micro-ondes à 200 W pendant 2 heures à 75°C dans le toluène pour former l'Allyl₈BU[4] **52** avec un rendement de 85 %, contre 20 % en 24 heures dans le chloroforme à reflux en méthode thermique¹⁶⁹.

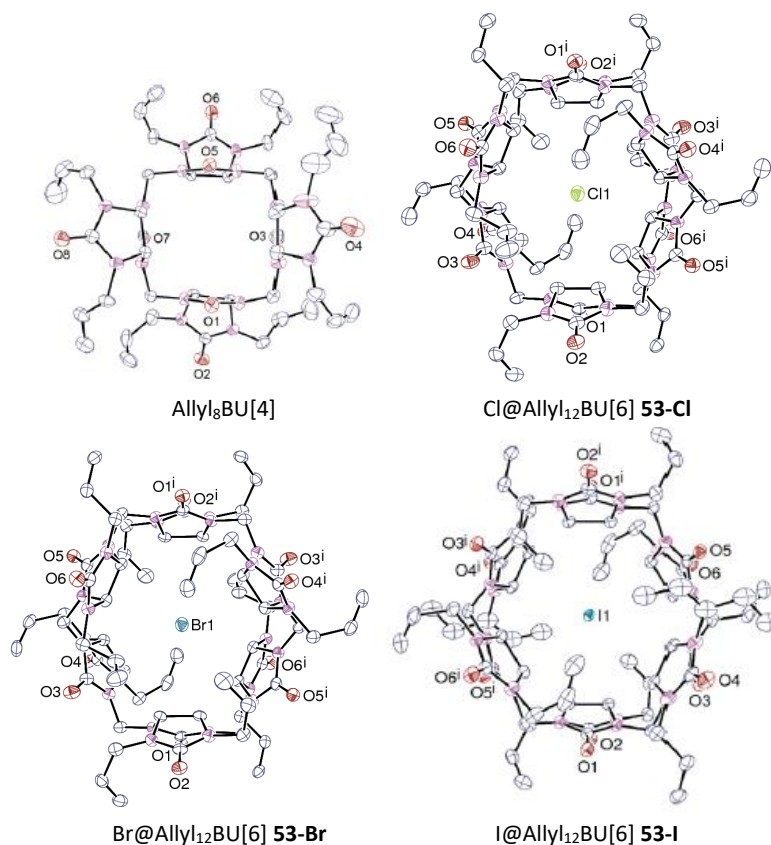


Figure 36 : Structures RX des Allylsambusurils

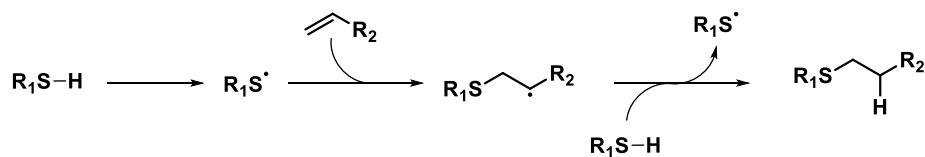
Les structures cristallographiques des $\text{Allyl}_{12}\text{BU}[6]$, complexant Cl^- , Br^- et I^- ont été obtenues⁴ (Figure 36). Elles confirment l'encapsulation des anions et montrent que la structure du bambusuril reste identique quel que soit l'anion complexé en s'adaptant à sa taille, avec le contre cation se trouvant à l'extérieur de la cavité. Les bras allyles des glycolurils sont disposés de manière alternée : 3 bras allyles se placent au dessus de la cavité et 3 en dessous et les 6 autres fonctions se trouvent en périphérie. Cette géométrie est une donnée importante pour la suite de cette étude, qui pourra peut-être permettre de différencier les fonctions lors des synthèses. La même configuration alternée des bras allyles des glycolurils de l' $\text{Allyl}_8\text{BU}[4]$ **52** est observée (Figure 36).

I.2. Post-fonctionnalisation des bambusurils $\text{Allyl}_{12}\text{BU}[6]$

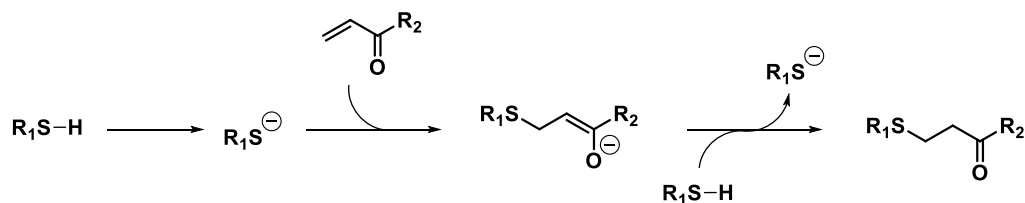
I.2.1. Principe de la réaction de thiol-ène click

La réaction de Thiol-Ène Click (abrégée TEC) a été reportée pour la première fois en 1905¹⁹⁶. Elle consiste à additionner un thiol sur une fonction alcène pauvre ou riche en électrons, pour former un thioéther par addition anti-Markovnikov. La réaction est radicalaire et permet d'obtenir de hauts rendements avec des temps réactionnels réduits (Schéma 30a). Les initiateurs de radicaux communs sont la lumière (UV ou lumière bleue), la chaleur ou des initiateurs de radicaux comme l'azobisisobutyronitrile (AIBN), le 4-*tert*-butylcatéchol (TBC) ou encore des catalyseurs photoredox à base de ruthénium¹⁹⁷⁻¹⁹⁹. La réaction de thiol-ène click peut également être anionique dans les cas spécifiques de la thioaddition de Michael (Schéma 30b), en présence d'un catalyseur telle qu'une base ou un nucléophile¹⁹⁷⁻¹⁹⁹, ou de la réaction click de thiol-maléimide (Schéma 30c).

a) Mécanisme radicalaire



b) Thioaddition de Michael : mécanisme anionique



c) Réaction click thiol-maléimide : mécanisme anionique

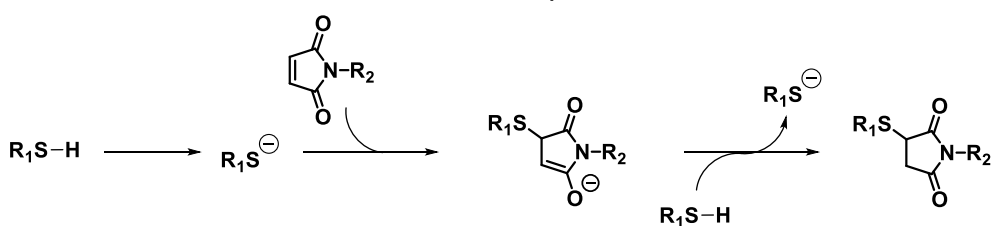


Schéma 30 : Mécanismes de thiol-ène click

Lors de la réaction radicalaire, l'initiateur de radicaux va permettre la formation du radical thiyle. Le radical se propage ensuite sur la double liaison de l'alcène (addition anti-Markovnikov), pour former le radical carboné. Finalement, l'atome d'hydrogène est capturé via la formation d'un nouveau radical thiyle permettant ainsi la propagation de la réaction. Lors de la réaction anionique, le thiol déprotoné par une base, ou un nucléophile, va attaquer le carbonyle α,β -insaturé en position β , formant ainsi le produit d'addition-1,4.

1.2.2. Fonctionnalisation des $Allyl_{12}BU[6]$ par réaction de thiol-ène click

a) Thiol-ène click par la méthode TBC/ Et_3B

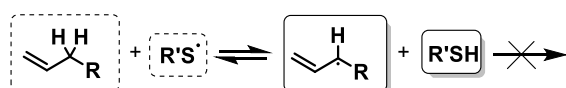
La post-fonctionnalisation de l' $Allyl_8BU[4]$ **52** et des $Allyl_{12}BU[6]$ **53** par réaction de thiol-ène click a été élaborée au laboratoire et a permis de générer les dérivés Sulfure $_8BU[4]$ et Sulfure $_{12}BU[6]$.

Différents initiateurs de radicaux ont été étudiés, comme l'AIBN, le triflate de scandium ou l'irradiation UV, mais les meilleurs résultats ont été obtenus par l'utilisation d'un mélange de triéthylborane et de 4-*tert*-butylcatéchol (TBC)^{4,194}. L'utilisation du triéthylborane et des dérivés cathécol a été développée par le groupe de *D. Bonnaffé* afin d'éviter la désactivation de la réaction radicalaire^{200,201}.

Lors de la réaction de thiol-ène click, les radicaux thiyl de haute réactivité vont réagir avec les hydrogènes situés en position allylique (liaison C-H faible). Lors de ce processus, les radicaux sont délocalisés, entraînant une isomérisation des radicaux allyliques qui s'engagent ensuite dans des réactions secondaires non désirées²⁰⁰ (Schéma 31a), menant à la rupture de la chaîne radicalaire. Ce phénomène a été particulièrement observé avec des dérivés O-allyl et O-benzyl, les réactions secondaires menant à des dérivés énols, ou encore énamine dans le cas des amines. C'est pourquoi le groupe de *D. Bonnaffé* a développé une nouvelle méthodologie utilisant le triéthylborane et le catéchol

comme réactifs régénérateurs du substrat allylique de départ et du radical thiyl, permettant de rétablir la réaction radicalaire. Ce choix est basé sur deux critères : un des réactifs doit posséder un hydrogène avec une faible liaison pour stabiliser le radical allylique et le nouveau radical formé ne doit pas réagir avec l'alcène mais doit convertir le thiol en radical thiyle rapidement pour relancer ainsi la thiol-ène click. Ce mécanisme de régénération est décrit dans le Schéma 31b. Le catéchol et le triéthylborane réagissent tout d'abord avec le thiol, créant ainsi le dérivé boronique aromatique. Puis ce dernier réagit ensuite avec le radical allylique formé lors du processus de rupture de chaîne, neutralisant celui-ci et régénérant donc l'alcène de départ. Enfin, le radical du dérivé boronique réagit intramoléculairement pour former le radical éthyle. Ce dernier va réagir avec le thiol, régénérant ainsi le radical thiyle de départ. Avec la présence de l'alcène et du radical thiyle, la réaction de thiol-ène click est « réparée » et peut donc continuer.

a) Processus de rupture de chaîne



b) Mécanisme de réparation

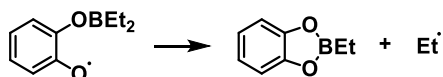
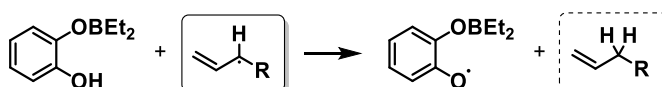
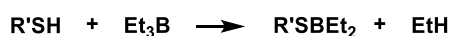
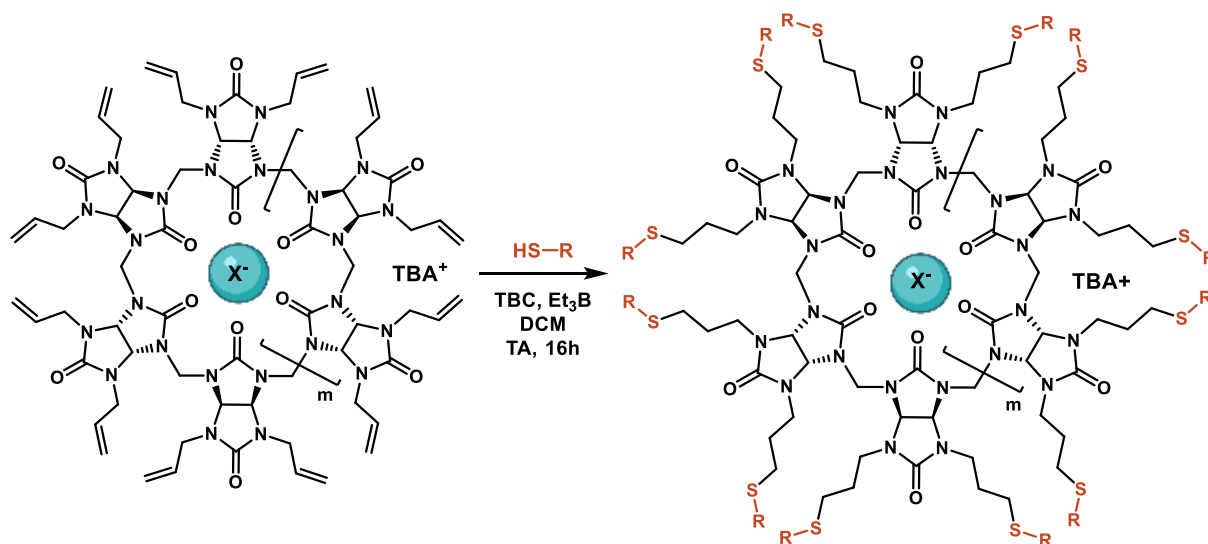


Schéma 31 : Mécanismes radicalaire de la thiol-ène click en présence du catéchol et de Et_3B ²⁰⁰

Le 4-*tert*-butylcatéchol est souvent préféré au catéchol dû à sa meilleure solubilité et réactivité, et sa toxicité plus faible²⁰¹. La réaction de thiol-ène click a été utilisée pour postfonctionnaliser les Allylsbambusurils. Le bambusuril est mis en réaction avec un thiol commercial ou préalablement synthétisé (10 ou 16 eq), TBC (10 ou 14 eq) et Et_3B (1M dans l'hexane, 10 ou 14 eq), dans le dichlorométhane à température ambiante pendant 16 heures. Les dérivés post-fonctionnalisés correspondants sont obtenus après purification. Grâce à cette méthodologie les bambusurils Sulfure₈BU[4] et Sulfure₁₂BU[6], organosolubles et hydrosolubles ont été précédemment obtenus avec des rendements compris entre 43 et 89 %⁴ (Schéma 32, thèse de *Djamille Azazna*¹⁹⁴), les résultats et les structures sont rassemblées dans le Tableau 19.



BU[4] : m = 0, X⁻ = Vide, Rdt = 61-89 %
 BU[6] : m = 1, X⁻ = Anion ou vide, Rdt = 20-57 %

Schéma 32 : Réaction de thiol-ène click par la méthode TBC/Et₃B sur les allysbambusurils

Tableau 19 : Sulfure₈BU[4] et Sulfure₁₂BU[6] obtenus par réaction de thiol-ène click par la méthode TBC/Et₃B

Entrée	BU	R =	(RS) _n BU	Rendement
1	Allyl ₈ BU[4] 52		54	89 %
2	I@Allyl ₁₂ BU[6].TBA 53-I		55-I	20 %
3	Cl@Allyl ₁₂ BU[6].TBA 53-Cl		55-Cl	57 %
4	Br@Allyl ₁₂ BU[6].TBA 53-Br		55-Br	51 %
5	I@Allyl ₁₂ BU[6].TBA 53-I		56-I	49 %
6	Cl@Allyl ₁₂ BU[6].TBA 53-Cl		56-Cl	55 %
7	Br@Allyl ₁₂ BU[6].TBA 53-Br		56-Br	52 %
8	Allyl ₈ BU[4] 52		57	61 %
9	Cl@Allyl ₁₂ BU[6].TBA 53-Cl		58-Cl	43 %

Au cours de ce projet de thèse la méthode a été étendue à de nouveaux thiols afin d'obtenir de nouveaux bambusurils hydrosolubles et d'évaluer par la suite leur affinité avec les iodures.

b) Développement d'une méthode de synthèse thiol-ène click par voie photocatalytique

La post-fonctionnalisation des Allyl₁₂BU[6] **53** par réaction de thiol-ène click en présence de TBC/Et₃B s'est révélée être très efficace pour les thiols aliphatiques. Néanmoins, lorsque nous avons voulu fonctionnaliser les Allyl₁₂BU[6] par TEC en présence de thiols aromatiques ou benzyles,

aucune réaction n'a eu lieu et l'Allyl₁₂BU[6] a été récupéré¹⁹⁴. Nous avons donc décidé d'utiliser une nouvelle méthode par voie photocatalytique en présence de lumière bleue et d'un catalyseur au ruthénium, qui a déjà donné de bons résultats de thiol-ène click avec des thiols benzyliques dans la littérature^{202,203}.

De plus, l'utilisation de la lumière présente de nombreux avantages par rapport à l'initiation radicalaire chimique. Elle permet un contrôle total de la réaction grâce au temps d'exposition, le positionnement de l'irradiation et de l'intensité lumineuse. C'est pourquoi cette technique est très utilisée pour la synthèse de petites molécules, les réactions de surface et pour la polymérisation^{198,199}. Le mécanisme de la réaction de thiol-ène click par voie radicalaire, en présence d'un catalyseur au ruthénium et d'un additif, est représenté dans la Figure 37. Il a été proposé par le groupe de *T. P. Yoon* après avoir mis en évidence le rôle essentiel d'un additif dans cette réaction²⁰².

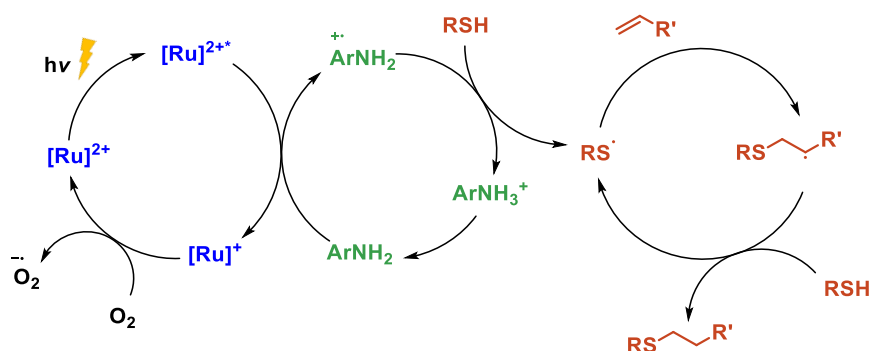


Figure 37 : Mécanisme de thiol-ène click par voie photorédox

Lors de cette réaction de photocatalyse, le catalyseur est tout d'abord oxydé par l'oxygène présent dans le milieu puis activé grâce à la lumière bleue. Puis l'additif, une amine primaire organique, est activé sous la forme d'un radical cationique par le catalyseur. Enfin le radical cation de l'amine permet à son tour d'activer le thiol via un radical thiyle, qui va pouvoir s'engager ensuite dans la réaction de thiol-ène click. La nature du ligand du catalyseur permet de choisir le potentiel redox du catalyseur, et l'ajout de l'additif est essentiel pour augmenter la cinétique lors de la génération du radical thiyle. Cette réaction a été réalisée à partir d'une très grande variété de substrats ce qui prouve son intérêt (Schéma 33).

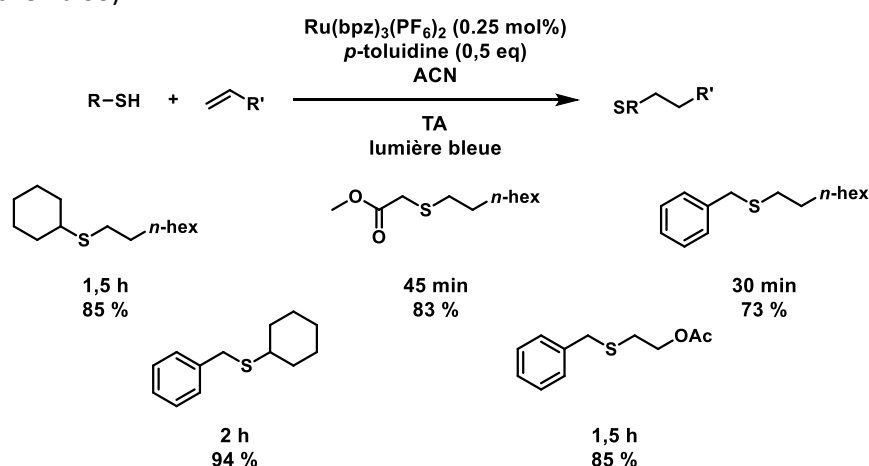


Schéma 33 : Réaction de thiol-ène click par voie photocatalytique^{202,204}

Les réactions de thiol-ène click par voie photocatalytique reportées dans la littérature avec notamment le benzylmercaptan ont donné de bons résultats (Schéma 33). Ce thiol, ainsi que le

2-phényléthanthiols, sont également d'un grand intérêt pour l'introduction de cycles aromatiques sur les bambusurils. Nous avons donc testé la réaction de thiol-ène click photocatalytique sur les BU[6].

c) Tests de thiol-ène click photocatalytique sur les glycolurils

La thiol-ène click photocatalytique par lumière bleue a été optimisée sur le 2,4-diallylglycoluril **49** en présence de catalyseurs au ruthénium avec le benzylmercaptan comme thiol partenaire. Trois solvants ont été testés (ACN, MeOH, DCM) ainsi que trois catalyseurs au ruthénium : $\text{Ru}(\text{bpz})_3(\text{PF}_6)_2$, $\text{Ru}(\text{bpz})_3(\text{PF}_6)_2$ et $\text{Ru}(\text{bpy})_3\text{Cl}_2$ dont les structures sont représentées en Figure 38. La *p*-toluidine est le seul additif réactionnel utilisé lors de cette optimisation.

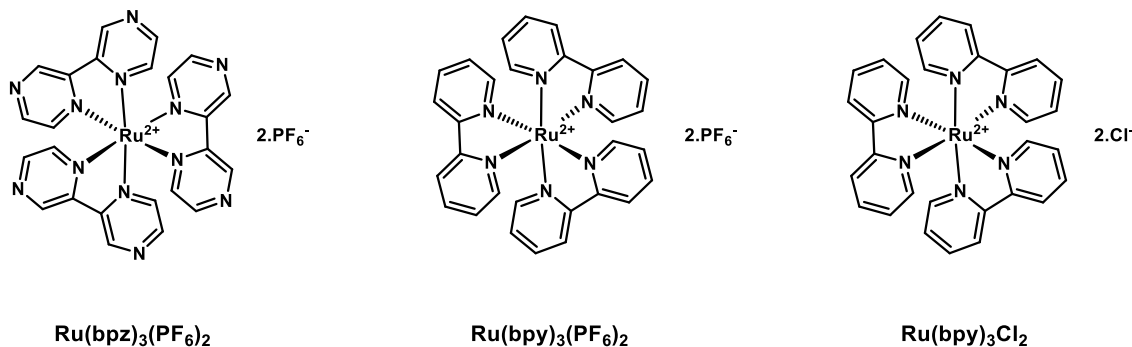


Figure 38 : Photocatalyseurs au ruthénium

Tableau 20 : Conditions d'optimisation de la réaction de thiol-ène click par voie photocatalytique du benzylmercaptan sur le 2,4-diallylglycoluril **49** (a déterminé par RMN)

Entrée	n eq thiol	Catalyseur (mol%)	Additif (eq)	Solvant	Temps	Conversion en 60 ^o
1	2,2	$\text{Ru}(\text{bpz})_3(\text{PF}_6)_2$ (0,3)	<i>p</i> -toluidine (0,6)	CH_3CN	20 h	0 %
2	2,2	$\text{Ru}(\text{bpz})_3(\text{PF}_6)_2$ (0,5)	<i>p</i> -toluidine (1)	CH_3CN	20 h	0 %
3	2,2	$\text{Ru}(\text{bpy})_3(\text{PF}_6)_2$ (0,25)	<i>p</i> -toluidine (0,05)	CH_3CN	18 h	0 %
4	2,2	$\text{Ru}(\text{bpy})_3(\text{PF}_6)_2$ (0,3)	<i>p</i> -toluidine (0,6)	CH_3CN	4h	50 %
5	2,2	$\text{Ru}(\text{bpy})_3\text{Cl}_2$ (0,3)	<i>p</i> -toluidine (0,6)	CH_3CN	4 h	50 % Dégradation après 4 h
6	2,2	$\text{Ru}(\text{bpy})_3\text{Cl}_2$ (0,5)	<i>p</i> -toluidine (1)	CH_3CN	4 h	50 % Dégradation après 4 h
7	2,2	$\text{Ru}(\text{bpy})_3\text{Cl}_2$ (0,6)	<i>p</i> -toluidine (0,6)	CH_3CN	3,5 h	50 %
8	2,2	$\text{Ru}(\text{bpy})_3\text{Cl}_2$ (0,3)	<i>p</i> -toluidine (0,6)	CH_2Cl_2	2,5 h	0 %
9	2,2	$\text{Ru}(\text{bpy})_3\text{Cl}_2$ (0,3)	<i>p</i> -toluidine (0,6)	MeOH	2,5 h	50 % (1,5 h) Dégradation après 2,5 h
10	5	$\text{Ru}(\text{bpy})_3\text{Cl}_2$ (0,3)	<i>p</i> -toluidine (0,6)	CH_3CN	4 h	50 %
11	5	$\text{Ru}(\text{bpy})_3\text{Cl}_2$ (0,3)	<i>p</i>-toluidine (0,6)	MeOH	4 h	> 99 % Rendement : 65 %

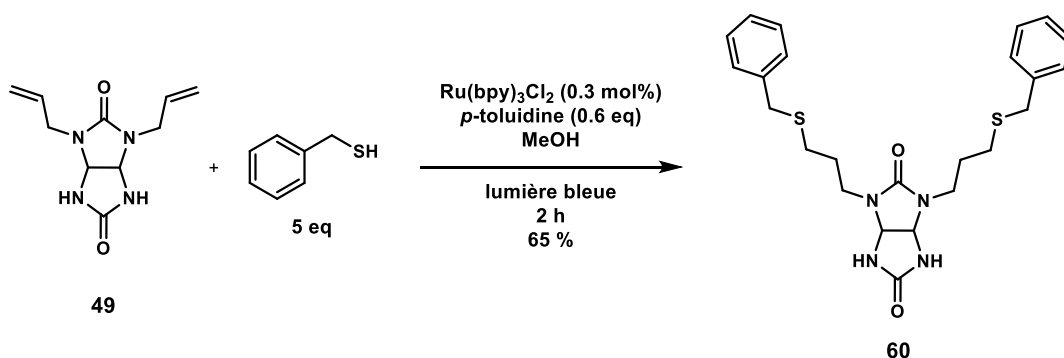


Schéma 34 : Synthèse du glycoluril 60

Premièrement, le catalyseur $\text{Ru(bpz)}_3(\text{PF}_6)_2$ a été testé dans l'acétonitrile avec 2,2 équivalents de benzylmercaptan. Son utilisation en présence de *p*-toluidine comme additif et de lumière bleue (455 nm) n'a donné aucune réaction, même après 20 heures et une charge catalytique élevée (0,5 mol% de catalyseur et 1 équivalent de *p*-toluidine, Tableau 20, entrées 1 et 2). Le catalyseur $\text{Ru(bpy)}_3(\text{PF}_6)_2$ a alors été utilisé, avec 2,2 équivalents de benzylmercaptan dans l'acétonitrile. Les 0,25 mol% de catalyseur et de 0,05 équivalent de *p*-toluidine n'ont pas permis la formation du composé **60**, même après 18 heures d'activation sous lumière bleue. Lorsque la quantité a été augmentée à 0,3 mol% de catalyseur et 0,6 équivalent de *p*-toluidine, une conversion de 50 %, mesurée par RMN ^1H , a été observée (Tableau 20, entrées 3 et 4). Ces mêmes conditions ont ensuite été testées avec le catalyseur $\text{Ru(bpy)}_3\text{Cl}_2$ et une conversion similaire a été observée (Tableau 20, entrée 5). L'augmentation de la charge catalytique à 0,5 mol% et 1 équivalent de *p*-toluidine (Tableau 20, entrée 6) ou à 0,6 mol% et 6 équivalents de *p*-toluidine (Tableau 20, entrée 7) n'ont pas permis d'améliorer la formation du composé **60**. Par la suite différents solvants ont été utilisés : le dichlorométhane n'a donné aucune réaction (Tableau 20, entrée 8) et le méthanol a permis d'obtenir 50% de conversion du glycoluril après seulement 1,5 heures contre 4 heures dans l'acétonitrile, avec 0,3 mol% de catalyseur et 0,6 équivalent de *p*-toluidine (Tableau 20, entrées 5 et 9).

Finalement, la quantité de benzylmercaptan a été légèrement augmentée à 5 équivalents (2,5 équivalents par fonction allyle), ce qui a permis d'obtenir un excellent résultat dans le méthanol puisque le glycoluril **49** est totalement transformé en **60** après seulement 2 heures dans ces conditions. Après purification, le glycoluril **60** est obtenu avec un rendement de 65 % (Tableau 20, entrée 11).

Nous avons ensuite étudié la réactivité du 2,4-diallylglycoluril **49** en présence de 3 équivalents de 2-phényléthanethiol générant ainsi le produit de thiolène-click **61** avec un rendement de 35 % (Schéma 35). Ce rendement moyen peut provenir de la meilleure réactivité du benzylmercaptan comparé au 2-phényléthanethiol.

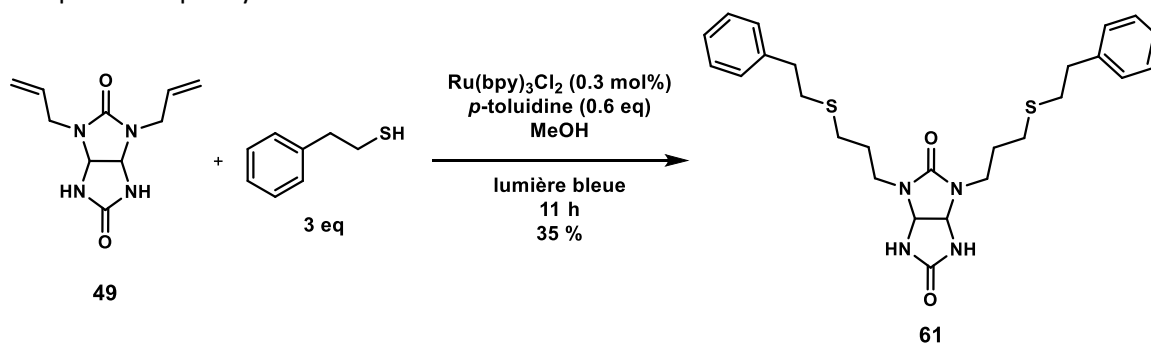


Schéma 35 : Synthèse du glycoluril 61

Pour conclure, les glycolurils **60** et **61** sont les premiers glycolurils fonctionnalisés par des thiols benzyles. La réaction de thiol-ène click a été utilisée avec succès dans de nouvelles conditions réactionnelles utilisant un catalyseur photoredox à base de ruthénium par activation à la lumière bleue.

1.2.3. Synthèse de bambusurils fonctionnalisés par des groupements sulfures aromatiques

Ayant mis au point la réaction de thiol-ène click photocatalysée sur le 2,4-diallylglycoluril **49** avec des thiols aromatiques, nous avons appliqué ces conditions réactionnelles aux Allyls₁₂BU[6].

a) Réaction de thiol-ène click photocatalysée de l'Allyl₁₂BU[6]

Le bambusuril Cl@Allyl₁₂BU[6].TBA **53-Cl** a été mis à réagir en présence de 30 équivalents de benzylmercaptan (2,5 équivalents par fonction allyle), de Ru(bpy)₃Cl₂ (3,6 mol%), et de la *p*-toluidine (7,2 eq) sous lumière bleue, les conditions optimales utilisées pour la fonctionnalisation du glycoluril (entrée 11, Tableau 20). Après seulement 2 heures de réaction le BU conduit à la formation du produit **62** avec un rendement de 83 % après purification (Schéma 36). Cette réaction n'a donc pas nécessité d'optimisation supplémentaire.

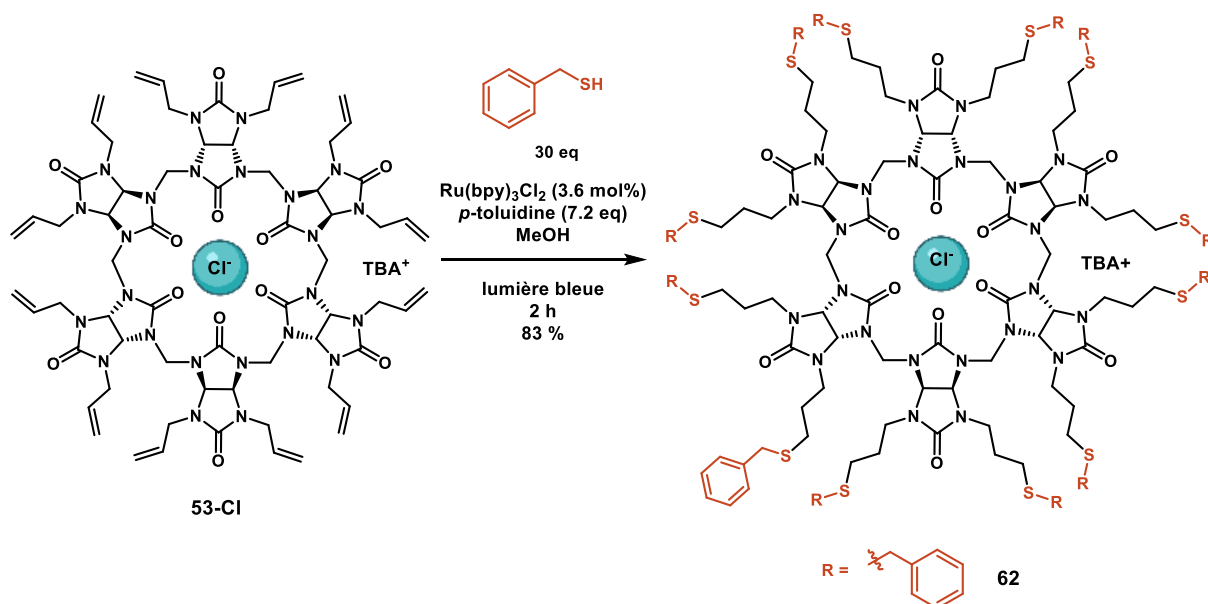


Schéma 36 : Synthèse du bambusuril **62**

Le bambusuril Cl@Allyl₁₂BU[6].TBA **53-Cl** a ensuite été mis en réaction TEC en présence de 30 équivalents du 2-phényléthanethiol (2,5 équivalents par fonction allyle), du Ru(bpy)₃Cl₂ (3,6 mol%), et de la *p*-toluidine (7,2 eq) sous lumière bleue. Après 13 heures de réaction la conversion du bambusuril est totale, et le BU fonctionnalisé **63** est obtenu avec un rendement de 73 % après purification sur colonne de silice (Schéma 37). Il est obtenu sans anion (décomplexé) ($\Delta\delta$ C-H CDCl₃ = + 0,05 ppm, comparé au bambusuril complexant TBACl).

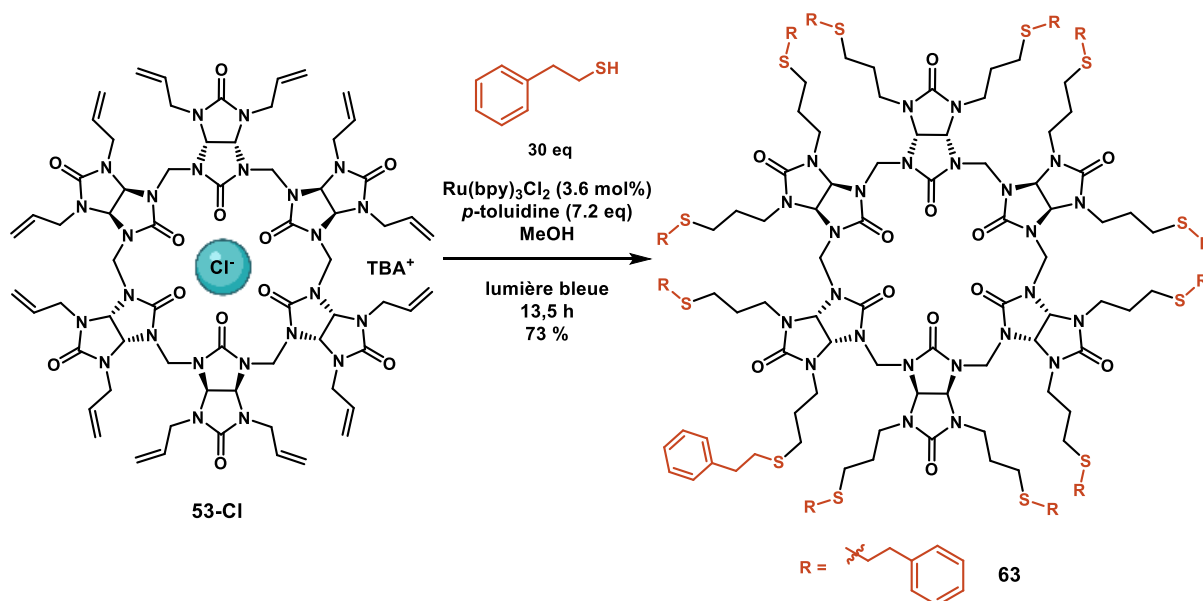


Schéma 37 : Synthèse du bambusuril 63

Pour la première fois nous avons pu fonctionnaliser les bambusurils Allyl₁₂BU[6] par des thiols benzyliques grâce au développement d'une nouvelle méthode de thiol-ène click par voie photocatalytique. Cette méthode permet un temps de réaction réduit de 2 à 13 heures par rapport à la méthode TBC/Et₃B nécessitant au minimum 16 heures de réaction, tout en obtenant de hauts rendements après purification, supérieurs à 70%.

b) Synthèse du bambusuril (MeO-PEG₃-Ar-Sulfure)₁₂BU[6] par voie photocatalytique

Les bambusurils de la famille des dérivés Sulfure₁₂BU[6] déjà synthétisés ont montré une bonne affinité avec I⁻ de l'ordre du 10⁵-10⁶ M⁻¹ (mesurés par ITC, tous les résultats sont présentés dans la partie III.2 page 118)

Nous nous sommes intéressés à la synthèse du bambusuril **64**, qui possède deux caractéristiques principales : une fonction PEG qui devrait permettre d'obtenir sa solubilité en milieu aqueux ainsi qu'un cycle aromatique qui devrait améliorer la constante d'association par effet de π -stacking au-dessus de la cavité du bambusuril. La première voie de synthèse envisagée est une réaction de thiol-ène click en présence du thiol **65** sur le Cl@Allyl₁₂BU[6].TBA **53-Cl** par voie photocatalytique (Schéma 38).

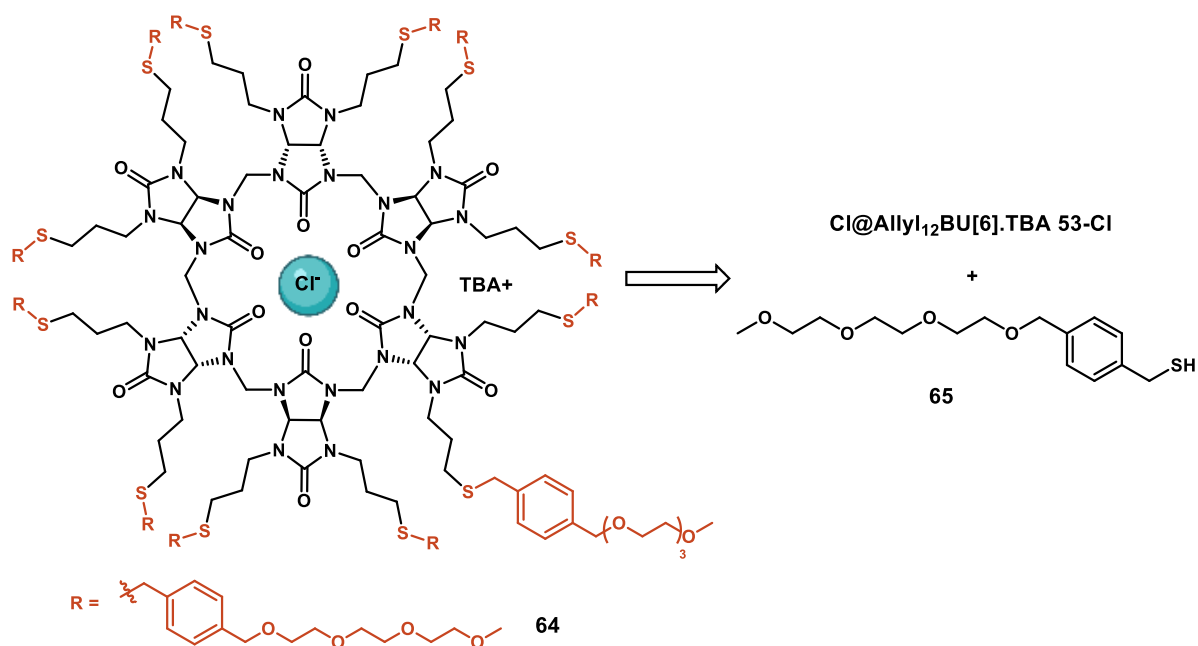


Schéma 38 : Rétrosynthèse du bambusuril 64 par réaction de thiol-ène click

i. Synthèse du thiol partenaire **65**

Le thiol **65** est synthétisé à partir du α,α' -dibromo-*p*-xylène commercial, monofonctionnalisé par substitution nucléophile par l'éther monométhyle du triéthylèneglycol commercial en présence de NaH. Après 16 heures à reflux dans le THF, traitement de la réaction et purification, le composé **66** est obtenu avec un rendement de 40 %. Le soufre est introduit par substitution de l'atome de brome du composé **66** par le thioacétate de potassium dans le THF, à reflux pendant 16 heures, générant le produit **67** avec un rendement de 67 %. Finalement, la fonction thioacétate du composé **67** est saponifiée par le méthanolate de sodium dans le méthanol. Le thiol libre **65** est obtenu après traitement de la réaction avec un rendement quantitatif (Schéma 39).

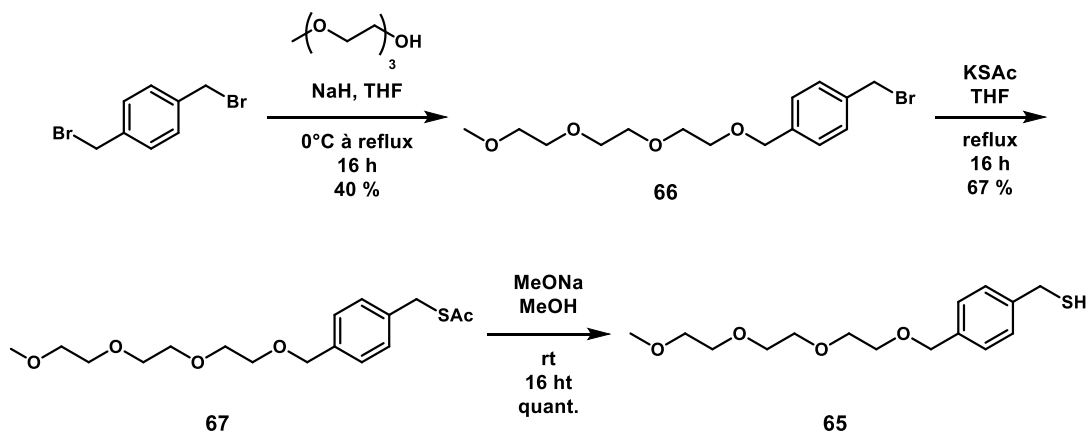


Schéma 39 : Synthèse du thiol-Ar-PEG 65

ii. Réaction de thiol-ène click avec le thiol **65**

La réaction de thiol-ène click du Cl@Allyl₁₂BU[6].TBA **53-Cl** en présence du thiol **65** est effectuée dans les conditions photocatalytiques optimisées dans la partie I.2.3 (page 88), c'est-à-dire en présence de Ru(bpy)₃Cl₂ (3,6 mol%) et de la *p*-toluidine (7,2 eq) dans le méthanol sous lumière bleue (Schéma 40).

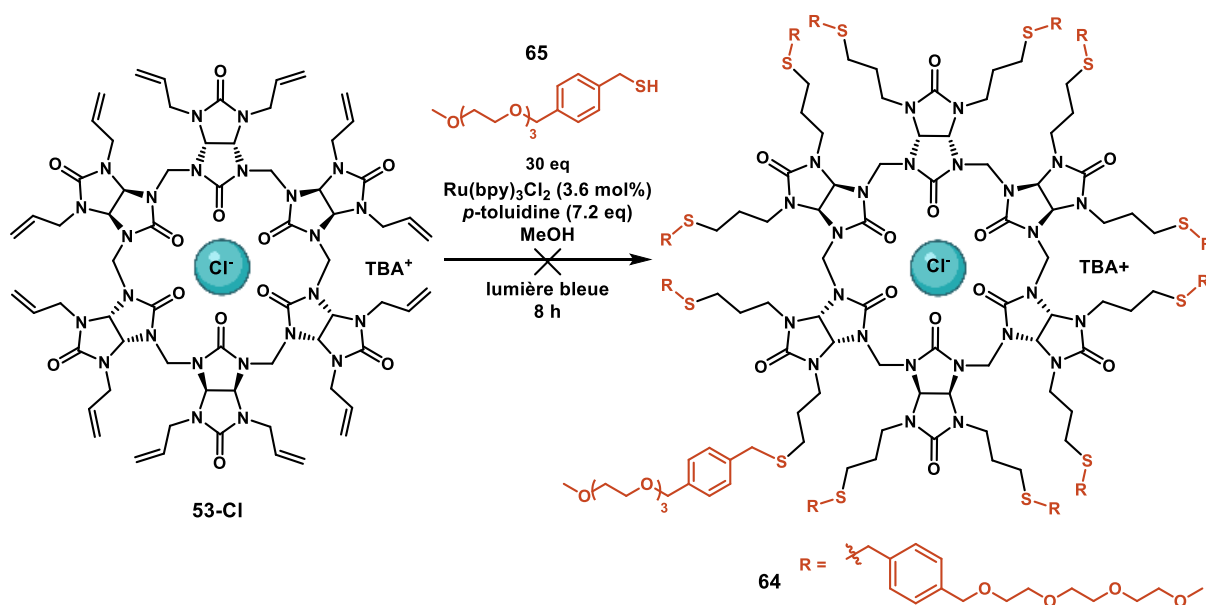


Schéma 40 : Synthèse du bambusuril **64** par réaction de thiol-ène click du thiol-Ar-PEG **65** sur le Cl@Allyl₁₂BU[6].TBA **53-Cl**

Cependant, après 8 heures d'irradiation sous lumière bleue, aucun produit n'est observé lors du suivi par RMN et le Cl@Allyl₁₂BU[6].TBA **53-Cl** a été récupéré. Nous supposons que le manque de réactivité du thiol **65** est peut-être dû à la longueur de la chaîne PEG. C'est pourquoi nous avons donc envisagé une nouvelle voie de synthèse permettant de greffer la fonction PEG en dernière étape, directement sur le bambusuril portant le groupement aromatique, pour obtenir le produit final **68** (Schéma 41).

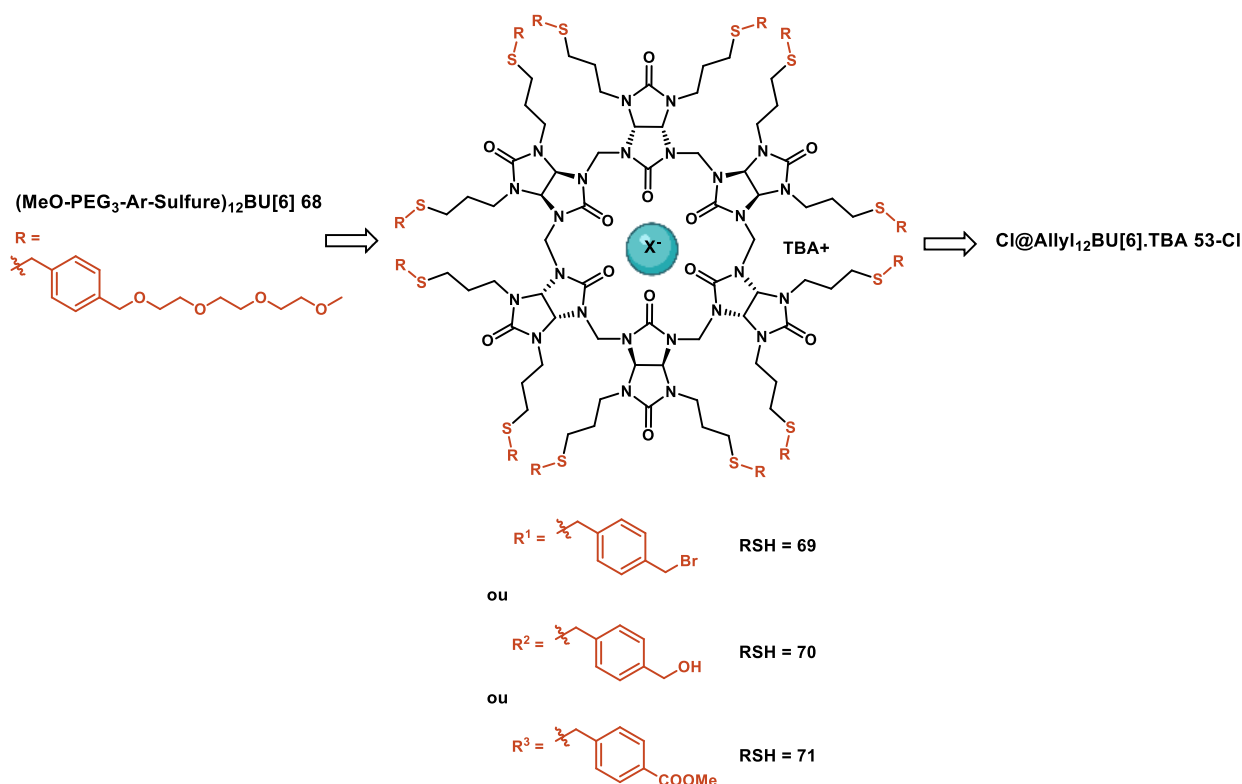


Schéma 41 : Rétrosynthèse du bambusuril 68

La synthèse du PEG-bambusuril **68** pourra être réalisée à partir d'un BU post-fonctionnalisé obtenu par réaction de thiol-ène click du Cl@Allyl₁₂BU[6].TBA **53-Cl** avec des groupements thiols aromatiques portant en bout de chaîne soit par une fonction bromobenzyl (R^1 , Schéma 41), ou benzylalcool (R^2 , Schéma 41) ou benzylester (R^3 , Schéma 41), dont les fonctions brome, alcool et ester seront ensuite échangées par une chaîne PEG.

Ces trois thiols benzylques ont donc été synthétisés : le composé **69**, portant une fonction brome, le composé **70**, portant une fonction alcool et le composé **71**, portant une fonction ester.

iii. Synthèse du thiol 69 : le (4-(bromométhyl)phényl)méthanethiol

Afin d'obtenir le produit **69**, une première étape de mono-substitution nucléophile sur le α,α' -dibromo-*p*-xylène est effectuée dans les mêmes conditions que pour la synthèse du composé **67**. Le α,α' -dibromo-*p*-xylène commercial est mis à réagir avec 0,95 équivalent de thioacétate de potassium, dans le THF, à reflux pendant 16 heures. Après purification par colonne chromatographique le produit **72** est obtenu avec un rendement de 30 % en présence du α,α' -dibromo-*p*-xylène non réagit (70 %) (Schéma 42). Disposant d'une quantité satisfaisante du composé **72**, nous avons alors testé la déprotection de la fonction thioacétate. Cependant le traitement du composé **72** en milieu basique, en présence de méthanolate de sodium a conduit à la dégradation du composé et non au thiol **69** attendu.

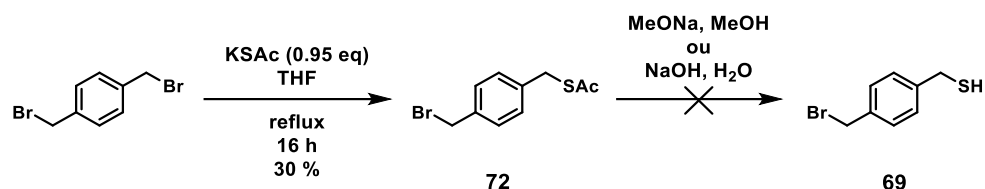


Schéma 42 : Synthèse et essai de déprotection du benzyl 69

iv. Synthèse d'un BU aromatique avec des fonctions alcools et esters

Nous avons alors décidé de synthétiser les produits **70** et **71** (Schéma 43) pour réaliser la réaction de thiolène click avec Cl@Allyl₁₂BU[6].TBA **53-Cl**. Les bambusuril obtenus, portant douze fonctions alcools ou esters, pourront être ensuite fonctionnalisés par les fonctions PEG.

Premièrement, le produit **73** est synthétisé à partir du 4-(bromométhyl)benzoate de méthyle commercial par substitution nucléophile du brome par le thiocyanate de potassium, dans le DMF à 85°C pendant 16 heures. Le composé **73** est obtenu avec un rendement de 67 % après purification. La réduction des fonctions thiocyanate et ester du composé **73** est réalisée en une seule étape grâce au tétrahydrure d'aluminium et de lithium (LiAlH₄) afin d'obtenir le composé **70**. Après 4 heures de réaction dans l'éther diéthylique à 0°C puis à température ambiante le produit désiré **70** est obtenu avec un rendement de 34 % accompagné du composé monoréduit **71** obtenu avec un rendement de 19 %, où seule la fonction thiocyanate a été réduite. Le composé **71** a également pu être synthétisé à partir de **73** en présence de poudre de zinc (12 eq) dans l'acide acétique à reflux, avec un rendement de 18 %. La fonction thiocyanate est réduite sélectivement dans ces conditions (Schéma 43).

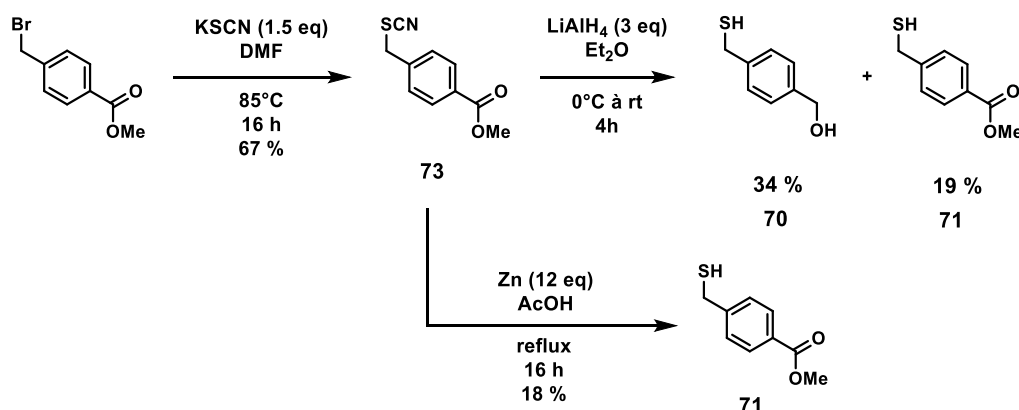


Schéma 43 : Synthèse des thiols 70 et 71

Disposant des thiols alcool **70** et ester **71**, les réactions de thiol-ène click sur le Cl@Allyl₁₂BU[6].TBA **53-Cl** ont été testées dans les conditions photocatalytiques développées dans la partie I.2.3a) pour les thiols benzyliques (page 88), en présence de Ru(bpy)₃Cl₂, et de *p*-toluidine dans le méthanol sous irradiation de lumière bleue (Schéma 44).

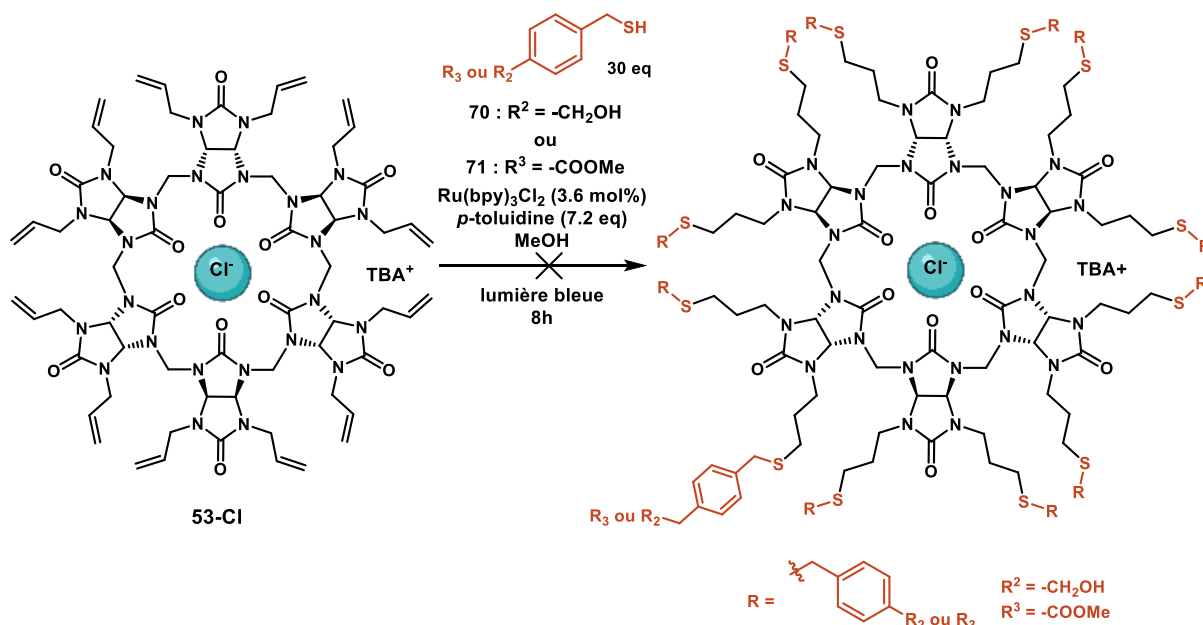


Schéma 44 : Essais des réactions de thiol-ène click des thiols **70** et **71** sur le Cl@Allyl₁₂BU[6].TBA **53-Cl**

Pendant, la réaction de thiol-ène click du Cl@Allyl₁₂BU[6].TBA **53-Cl** avec les thiols **70** et **71** ne conduit à aucune réaction. Suite au manque de réactivité des composés **70** et **71**, nous supposons que les fonctions alcools, esters et thiols situées en position benzylique de l'aromatique diminuent la réactivité. La synthèse du composé **74**, avec une chaîne rallongée avec un carbone supplémentaire de chaque côté du cycle aromatique, et du BU correspondant a donc été envisagée (Schéma 45).

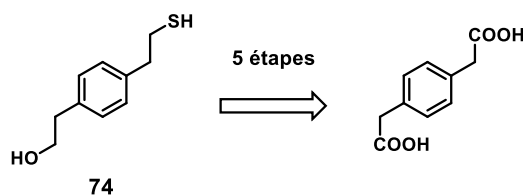


Schéma 45 : Rétrosynthèse du thiol **74**

La synthèse du thiol **74**, où le groupement phényle est 1,4 bifonctionnalisé par un groupement éthanethiol et éthanol, est réalisée à partir de l'acide *p*-phénylènediacétique commercial. Ce dernier est estérifié en milieu acide dans le méthanol, pendant 16 heures à reflux (Schéma 46) conduisant au diester **75** avec un rendement de 91 %. Il est réduit quantitativement en présence de LiAlH₄ (4 équivalents) dans le THF en 4 heures, pour donner le diol correspondant **76**. Puis, une de ses fonctions alcool est activée en monotosylate **77**, en présence de 0,9 équivalent de chlorure de tosyloxy dans le DCM, pendant 16 heures à température ambiante. Après purification, le dérivé **77** est obtenu avec un rendement de 49 %. La fonction tosylate est ensuite substituée selon un protocole de la littérature²⁰⁵, par le thiocyanate de potassium (1,1 eq), en présence de TBAI (0,025 eq), du dibenzo-6-crown-éther (0,4 mol%), dans le DMF à 85°C pendant 16 heures. Le produit **78** est obtenu avec un rendement de 84 % après purification par colonne chromatographique. Puis le composé **78** est réduit par réaction radicalaire en présence de poudre de zinc, à reflux dans l'acide acétique pendant 16 heures pour générer le thiol. Le composé **74** est obtenu avec un rendement de 46 %, soit un rendement global de 17 %.

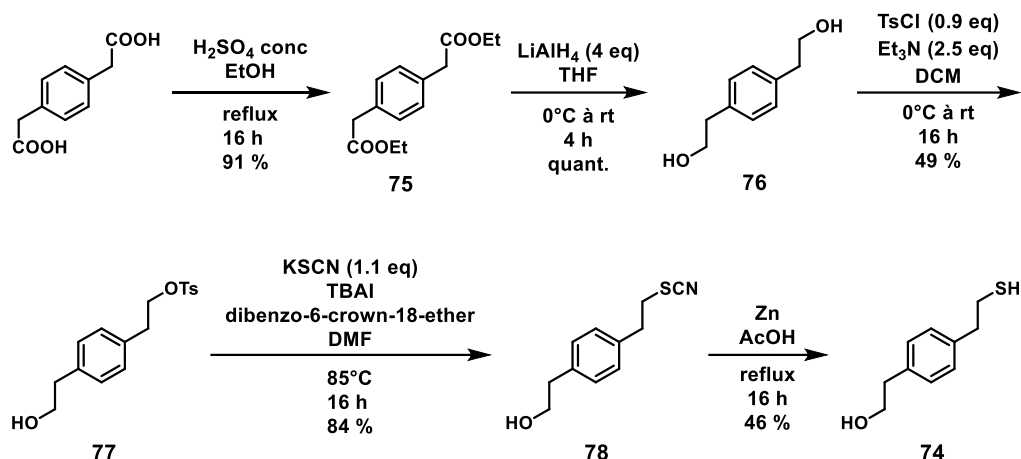


Schéma 46 : Synthèse du thiol **74**

Disposant du thiol portant la fonction alcool **74**, la réaction de thiol-ène click avec le Cl@Allyl₁₂BU[6].TBA **53-Cl** a été testée dans les conditions photocatalytiques, en présence de 30 équivalents du thiol **74**, de Ru(bpy)₃Cl₂ (3,6 mol%), et de *p*-toluidine (7,2 eq) dans le méthanol sous lumière bleue (Schéma 47). Après 7 h d'irradiation la conversion observée par RMN ¹H est totale, et le bambusuril **79** totalement fonctionnalisé est obtenu quantitativement. Il faut noter que le bambusuril **79** est obtenu sans anion ($\Delta\delta$ C-H CDCl₃ = - 0,06 ppm comparé au bambusuril complexant TBACl) suite à la purification, phénomène courant lorsque la colonne est effectuée dans des conditions très polaires comme ici.

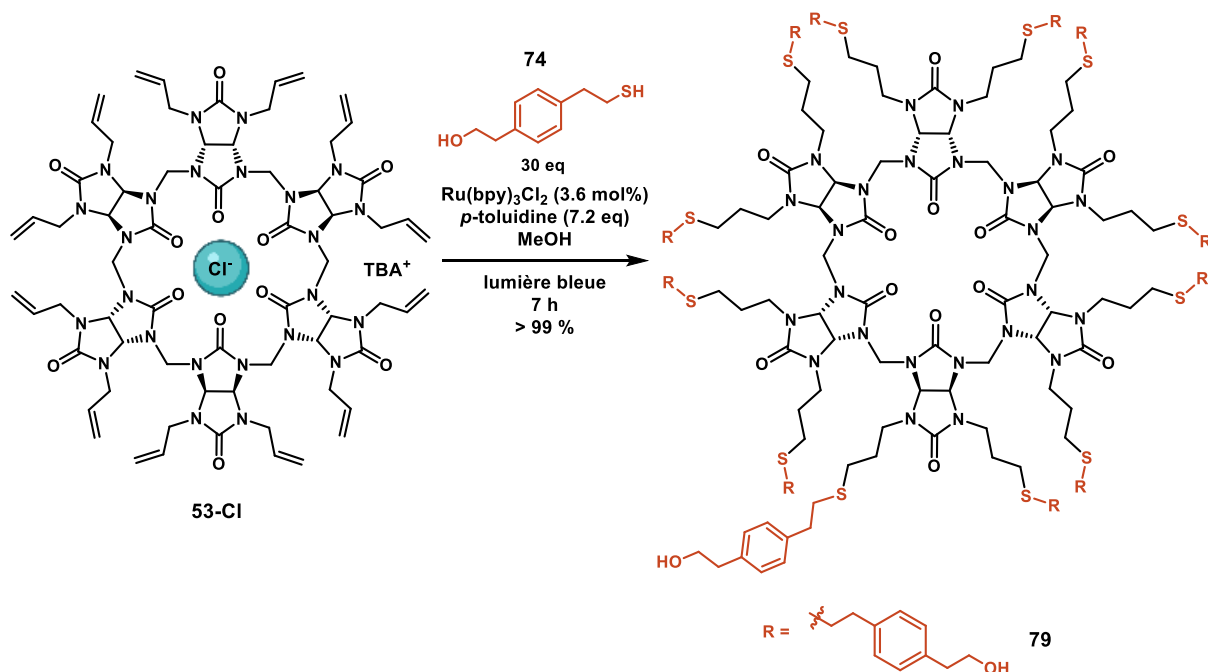


Schéma 47 : Synthèse du bambusuril **79** par réaction de thiol-ène click du thiol **74** sur le Cl@Allyl₁₂BU[6].TBA **53-Cl**

Disposant du bambusuril **79**, fonctionnalisé par des groupements phényléthanol, nous avons introduit la fonction PEG₃ par réaction d'alkylation (Schéma 48). Les fonctions alcools du bambusuril ont été déprotonées par l'hydruure de sodium dans le THF, puis le PEG **80** a été ajouté goutte à goutte à 0°C. Après agitation à reflux pendant 16 heures et purification, le produit désiré **81** possédant 12 fonctions PEG a été obtenu avec succès avec un rendement de 51 %.

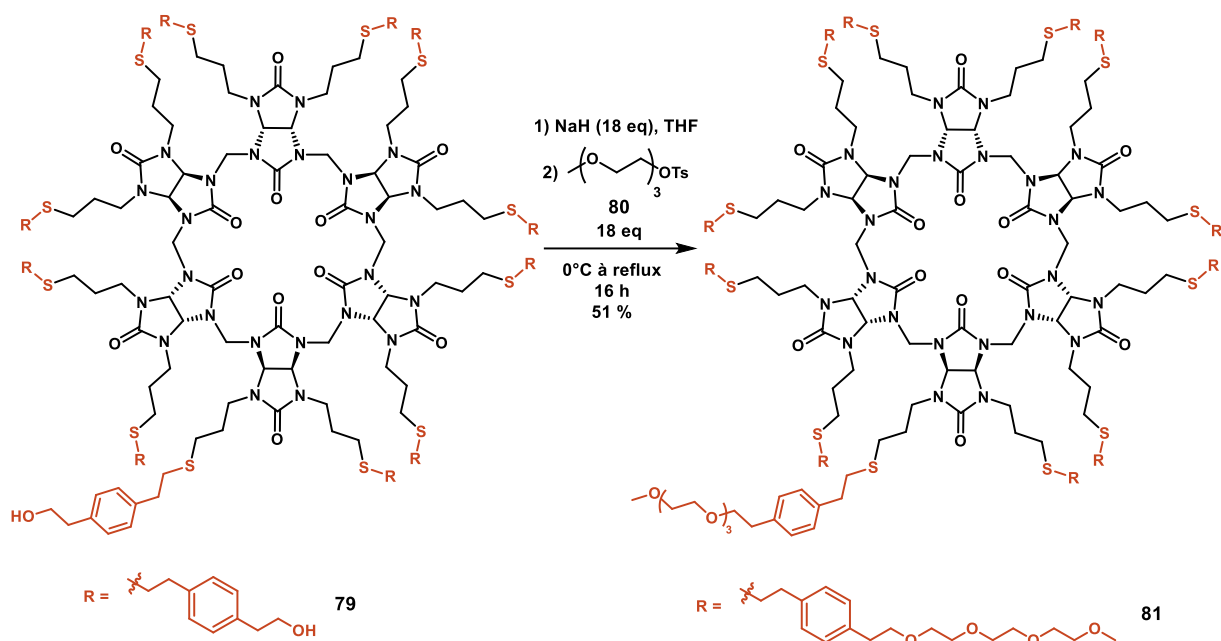


Schéma 48 : Synthèse du bambusuril 81

Le bambusuril **81** a été synthétisé dans le but de mesurer sa constante d'association avec l'iode par ITC. Il est obtenu en deux étapes par thiol-ène click photocatalytique, à partir du thiol **74**, le plus réactif de thiols testés, puis par alkylation afin d'obtenir le bambusuril **81**.

I.2.4. Obtention de nouveaux Sulfure₁₂BU[6] par la méthode TBC/Et₃B

De nouveaux bambusurils hydrosolubles ont été synthétisés par réaction de thiol-ène click par la voie TBC/Et₃B (cf. partie I.2.2.a) page 82) à partir du Cl@Allyl₁₂BU[6].TBA **53-Cl** et des thiols **82**, **83**, **84**, et **85** (Schéma 49) choisis pour leur bonne solubilité dans l'eau. Ces bambusurils seront ensuite étudiés par ITC afin de déterminer leur constante d'association avec les iodures en milieu aqueux et d'obtenir de fortes complexations avec les iodures.

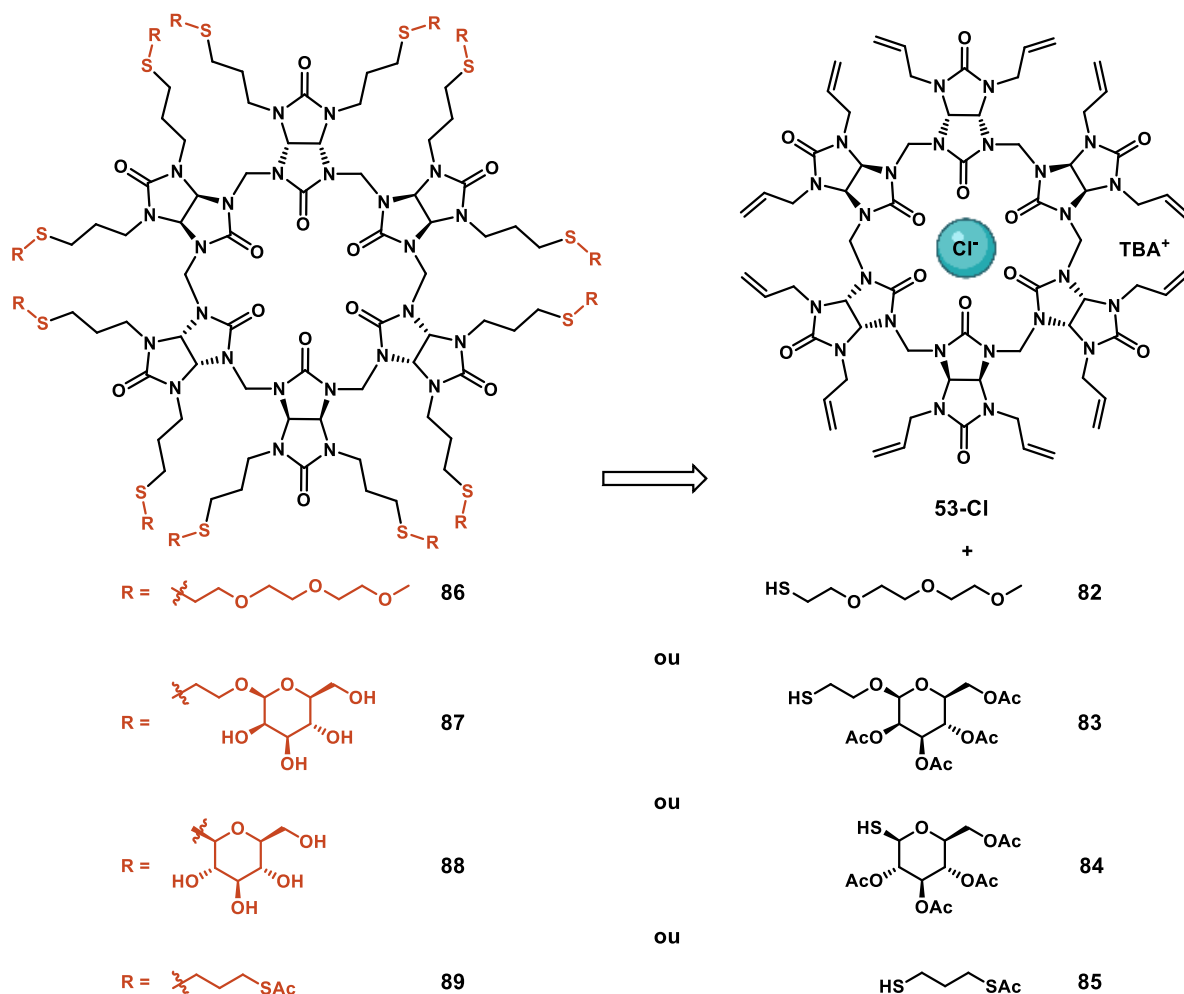


Schéma 49 : Rétrosynthèse des bambusurils 86, 87, 88, et 89

i. Synthèse du bambusuril (MeO-PEG₃Sulfure)₁₂BU[6] **86**

Le bambusuril **86** (Schéma 49) a été synthétisé dans les conditions radicalaires TBC/Et₃B à partir du Cl@Allyl₁₂BU[6].TBA **53-Cl** en présence du thiol **82**.

La fonction hydroxyle de l'éther monométhylique du triéthylèneglycol commercial est activée par le chlorure de tosylo en milieu basique, dans le THF à température ambiante pendant 2 heures pour générer le tosylate **80** avec un rendement de 94 % (Schéma 50). Puis la fonction tosylate est substituée par la thiourée, dans un mélange éthanol/eau, pendant 4 heures à reflux pour conduire au PEG **90** avec un rendement de 96 %. Finalement, le thiol libre est obtenu après clivage de la fonction thiourée en présence de métabisulfite de potassium dans un mélange de chloroforme et d'eau, à reflux pendant 5 heures. Le composé **82** est obtenu avec un rendement de 90 %, soit un rendement global de 81 %.

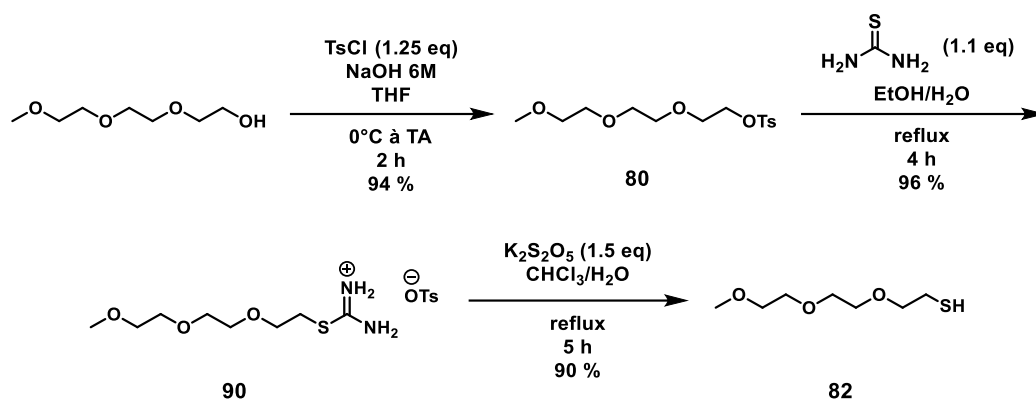


Schéma 50 : Synthèse du thiol-PEG **82**

Disposant du thiol **82**, le bambusuril **86** a été préparé dans les conditions classiques de thiol-ène click en présence de 16 équivalents de TBC et de Et₃B ainsi que de 16 équivalents du thiol **82** (Schéma 51). Après réaction à température ambiante pendant 16 heures et purification, le bambusuril **86** est obtenu avec un rendement de 48 %, décomplexé suite à la purification par dialyse ($\Delta\delta$ C-H CDCl₃ = - 0,21 ppm, comparé au bambusuril complexant TBACl).

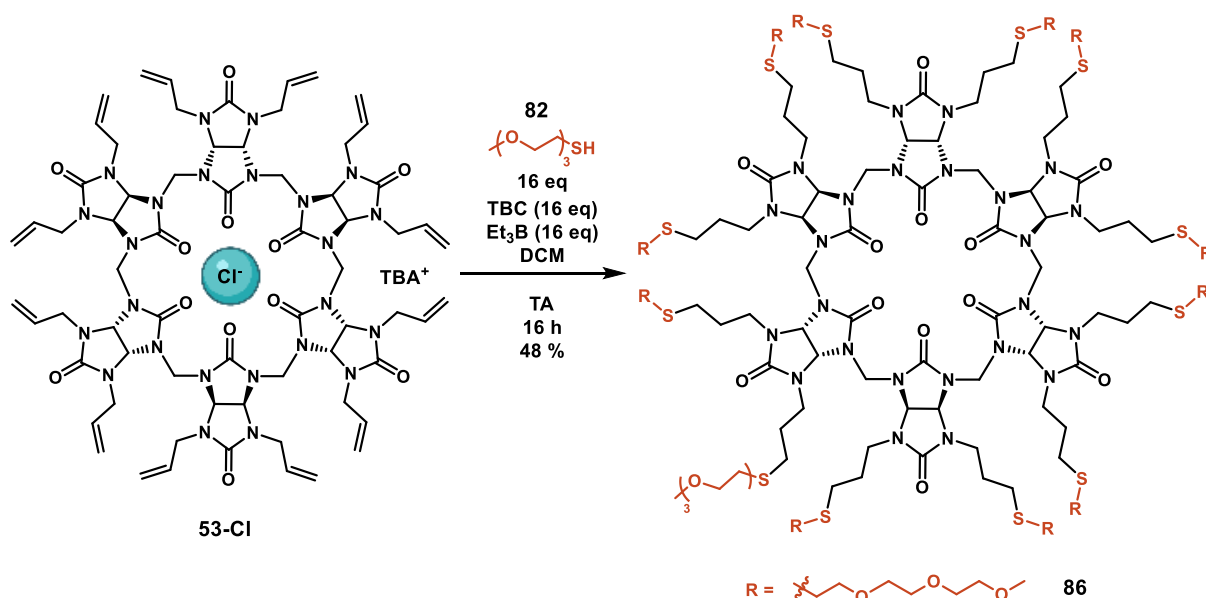


Schéma 51 : Synthèse du bambusuril **86**

ii. Synthèse du bambusuril (Mannose-CH₂-CH₂-Sulfure)₁₂BU[6]

Le bambusuril **87** (Schéma 49, page 97) a été synthétisé dans les conditions radicalaires TBC/Et₃B à partir du Cl@Allyl₁₂BU[6]. TBA **53-Cl** en présence du thiol **83**.

Le dérivé mannose soufré **83** a été synthétisé à partir d'un protocole de la littérature²⁰⁵ à partir du 1,2,3,4,6-Penta-O-acetyl- α -D-mannopyranose commercial (Schéma 52). Ce dernier est mis à réagir en présence du 2-bromoéthanol et de BF₃.Et₂O, dans le DCM pendant 16 heures à température ambiante pour générer le dérivé bromé **91** avec un rendement de 70 %, puis est soumis à une réaction de substitution nucléophile avec le thiocyanate de potassium dans le DMF. Après 4 heures à reflux, le dérivé thiocyanate **92** est obtenu avec un rendement de 97 %. Finalement, le thiol libre est obtenu après clivage du thiocyanate, en présence de poudre de zinc, dans l'acide acétique à reflux pendant 4

heures. Le composé **83** est obtenu avec un rendement de 49 %. Les rendements obtenus sont cohérents avec ceux décrits dans la littérature²⁰⁵.

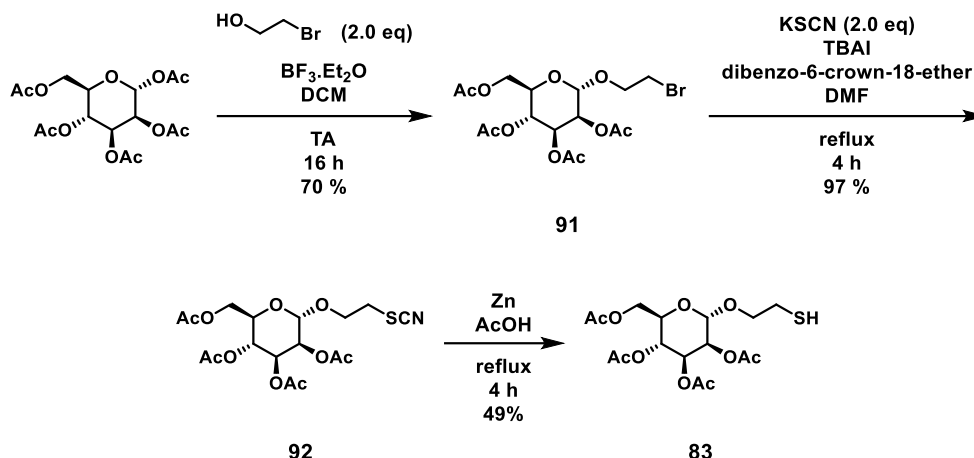


Schéma 52 : Synthèse du dérivé mannose-thiol **83**²⁰⁵

Disposant du thiol **83**, la réaction de thiol-ène click avec le Cl@Allyl₁₂BU[6].TBA **53-Cl** est effectuée dans les conditions radicalaires en présence de TBC/Et₃B avec un léger excès de thiol (16 équivalents), de TBC (18 équivalents) et de Et₃B (18 équivalents) dans le DCM. Après 16 heures d'agitation à température ambiante et purification, le produit est obtenu avec un rendement de 25 %. Les groupements acétates sont alors déprotégés par résine basique dans un mélange d'eau et de méthanol à 40°C pendant 16 heures, conduisant au bambusuril **93** avec un rendement de 90 %.

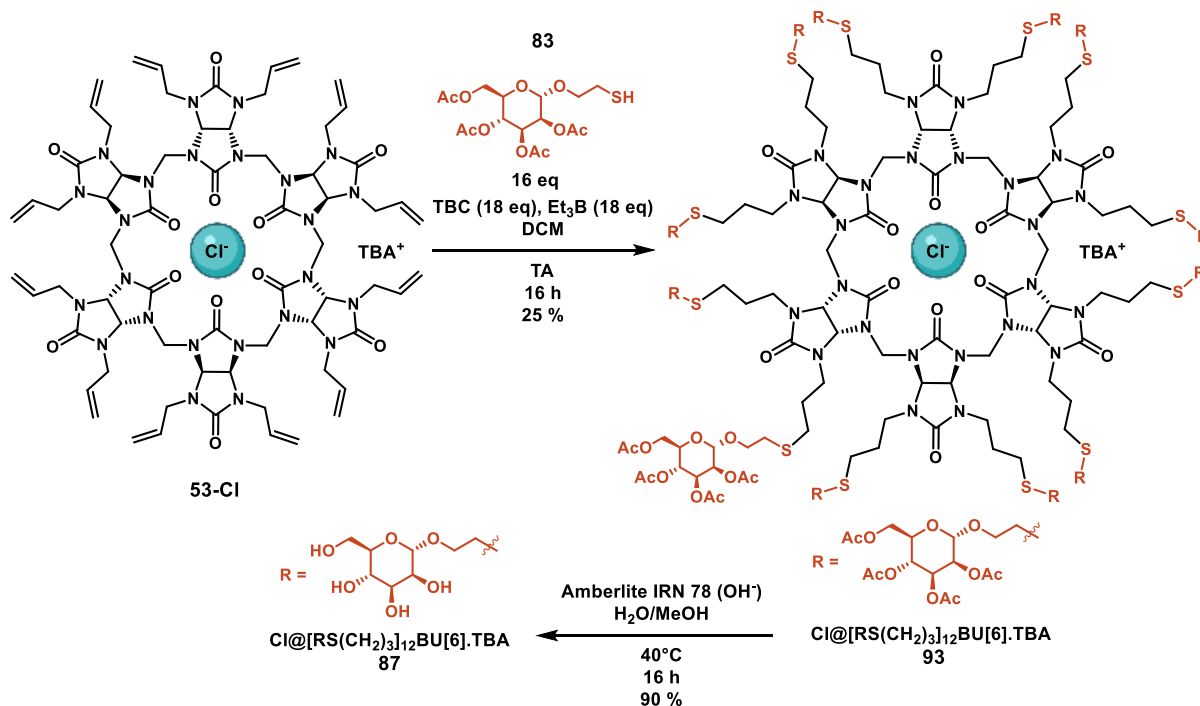


Schéma 53 : Synthèse du bambusuril **93** et déprotection en **87**

iii. Synthèse du bambusuril (Glucose-Sulfure)₁₂BU[6]

Le bambusuril **88** (Schéma 49, page 97), fonctionnalisé par un thioglycoside, a été synthétisé dans les conditions radicalaires TBC/Et₃B à partir du Cl@Allyl₁₂BU[6].TBA **53-Cl** en présence du

thioglycoside **84**. Puis la déprotection des fonctions acétates du glucose permettra d'obtenir le bambusuril hydrosoluble **88**.

Le composé **94** est obtenu par substitution nucléophile en présence de 1,5 équivalent de thiourée, à partir du 1-bromo- α -D-glucose tétraacétate commercial, selon un protocole déjà reporté dans la littérature²⁰⁶, dans l'acétone à 60°C pendant 12 heures. Un inversement de configuration en position anomérique est observé, entraînant l'obtention du sucre de configuration β , avec un rendement de 57 %. Le thioglycoside final **84** est obtenu après réaction de la thiourée et du métabisulfite de sodium dans un mélange DCM/eau, à reflux pendant 3 heures avec un rendement de 73 % (Schéma 54).

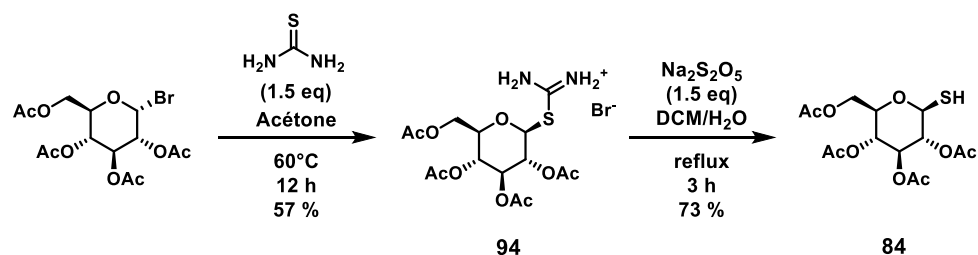


Schéma 54 : Synthèse du thioglycoside **84**

Nous avons alors testé la réaction de thiol-ène click du thiol **84** (14 eq) avec le Br@Allyl₁₂BU[6].TBA **53-Br** en présence de TBC/Et₃B (16 eq). Après 16 heures d'agitation à température ambiante dans le dichlorométhane et purification sur colonne de silice, le bambusuril **58-Br**, où les fonctions alcool sont protégées, est obtenu avec un rendement de 43 %. Les groupements acétates sont alors déprotégés par traitement avec une résine basique, conduisant au bambusuril **88** avec un rendement de 56 %.

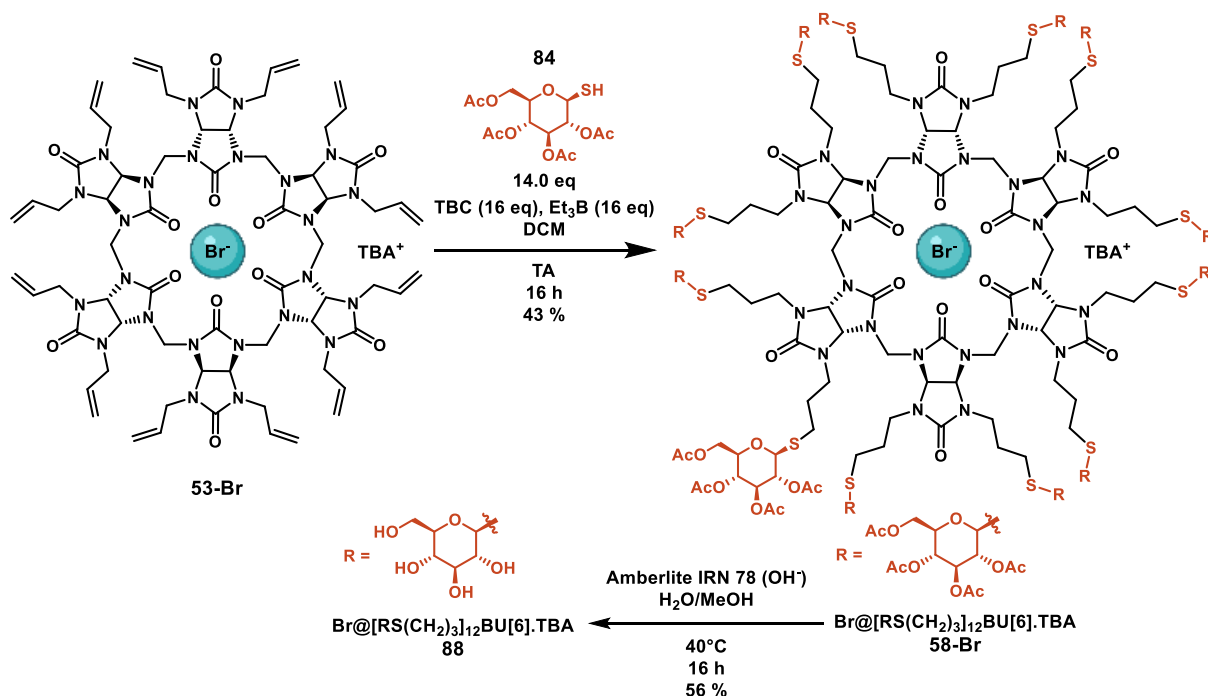


Schéma 55 : Synthèse du bambusuril **58-Br** et déprotection en **88**

iv. Synthèse du bambusuril (Thioacetatepropane-Sulfure)₁₂BU[6]

Le bambusuril **89** (Schéma 49, page 97), a été synthétisé dans les conditions radicalaires TBC/Et₃B à partir du Cl@Allyl₁₂BU[6].TBA **53-Cl** en présence du thiol **85**.

Le thiol **85** est synthétisé à partir du 1,3-propanedithiol commercial, en présence d'un équivalent d'anhydride acétique et de pyridine (3 eq) dans le DCM. Après agitation pendant 24 heures à température ambiante, le thiol **85** est obtenu avec un rendement de 52 % (Schéma 56).

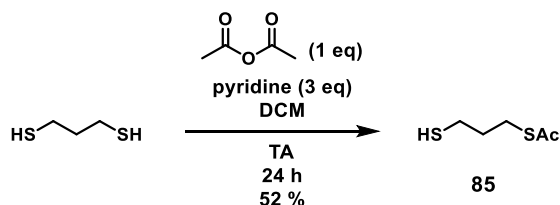


Schéma 56 : Protection du 1,3-propanedithiol

Les premiers tests de thiol-ène click en présence du thiol **85** ont été réalisés sur le 2,4-diallylglycoluril **49** afin de tester ensuite la déprotection des fonctions thioacétates. Le glycoluril est mis à réagir en présence de 3 équivalents du thiol **85**, de 2,4 équivalents de TBC et de Et₃B dans le DCM. Après 16 heures à température ambiante, le glycoluril **95** est obtenu avec un rendement de 31 % (Schéma 57). Différentes conditions réactionnelles ont été testées pour réaliser la déprotection des groupements thioacétates. L'utilisation de conditions acides (HCl 1M, TFA), basiques (NaOH) ou d'hydrures (LiAlH₄) n'ont pas permis d'obtenir le produit désiré. Le glycoluril **95** a finalement été déprotégé par l'hydrazine (3 eq) dans le méthanol pendant 15 minutes à température ambiante. Le dithiol **96** a été obtenu avec un rendement de 52 %.

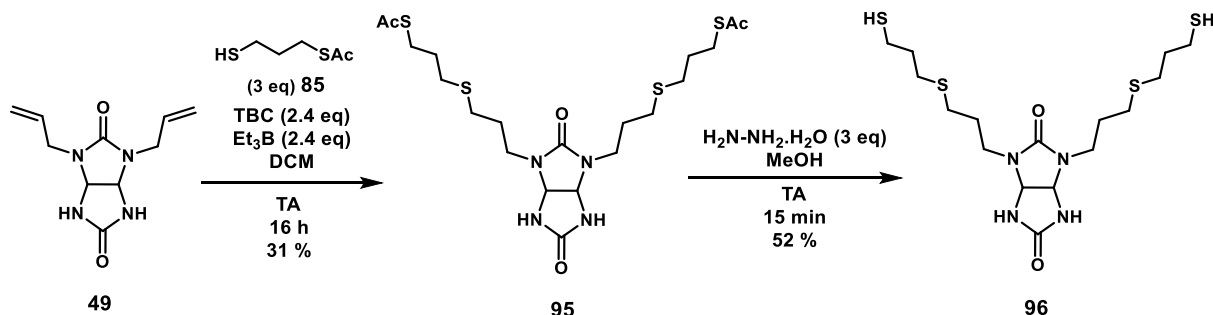


Schéma 57 : Synthèse du glycoluril 96

Suite au succès de la synthèse du glycoluril **96** nous avons mis à réagir le Cl@Allyl₁₂BU[6].TBA **53-Cl** avec 16 équivalents du thiol **85** en présence de TBC et de Et₃B (18 équivalents) dans le DCM. Après 16 heures de réaction à température ambiante et purification, le bambusuril **89** est obtenu avec un rendement de 25 %. Le composé **89** a ensuite été soumis aux conditions de déprotection en présence d'hydrazine ce qui a entraîné la dégradation du composé. L'utilisation de conditions acides (HCl 1M, TFA), basiques (NaOH) ou d'hydrures (LiAlH₄) n'ont pas permis d'obtenir le bambusuril **97** fonctionnalisé par des thiols.

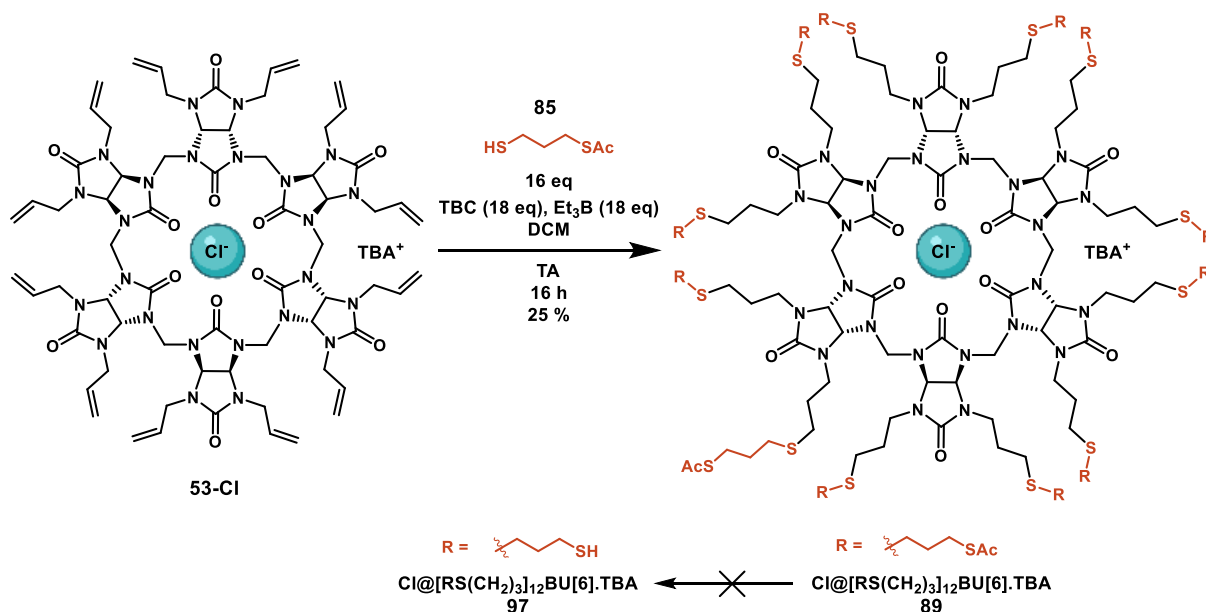


Schéma 58 : Synthèse et essai de déprotection du bambusuril 89

v. Synthèse du bambusuril (Ethanol-Sulfure)₁₂BU[6]

Le bambusuril **55-Br** (Schéma 49, page 97), a été synthétisé dans les conditions radicalaires TBC/Et₃B (16 équivalents) à partir du Cl@Allyl₁₂BU[6].TBA **53-Cl** en présence de 14 équivalents de l'acétate 2-mercaptoéthyle commercial dans le DCM (Schéma 59). Après agitation 16 heures à température ambiante, le composé **55-Br** a été obtenu avec un rendement de 51 %. Les groupements acétates ont ensuite été déprotégés par résine basique dans un mélange d'eau et de méthanol à 40°C pendant 16 heures, conduisant au bambusuril **98** possédant des alcools libres, avec un rendement de 56 %.

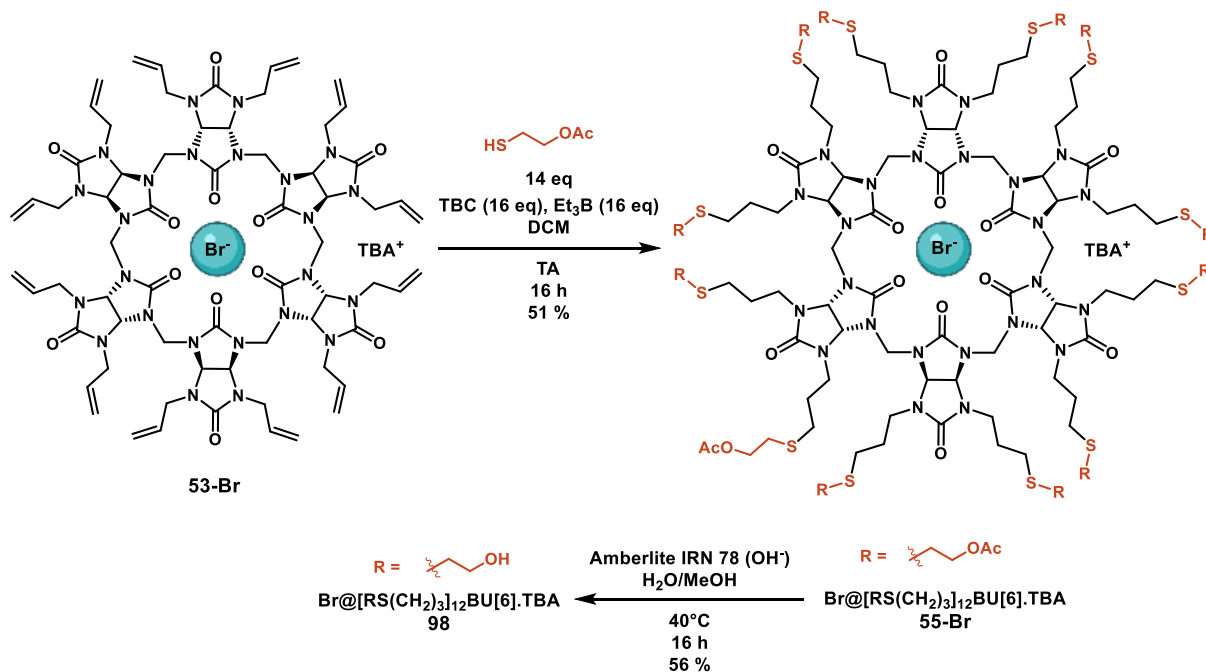


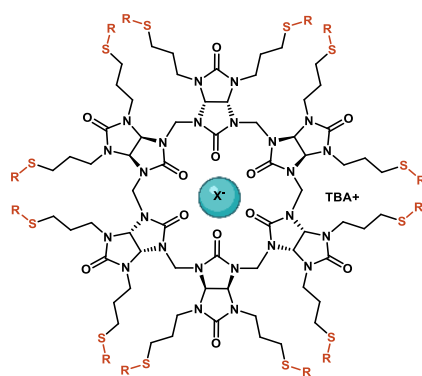
Schéma 59 : Synthèse du bambusuril 98

1.2.5. Conclusion

En conclusion, neufs nouveaux bambusurils possédant des fonctions sulfures (Sulfure₁₂BU[6]) ont été développés afin d'accéder à une grande variété de structures. Ces structures sont rassemblées dans le Tableau 21. Ces bambusurils ont été synthétisés à partir des Allyl₁₂BU[6] par réaction de thiol-ène click, par voie radicalaire ou photocatalytique pour élargir la nature des dérivés introduits.

Afin de connaître le pouvoir de complexation de ces nouveaux BU[6] avec les iodures, leur constantes d'association ont été mesurées par RMN ¹H et ITC. Ces résultats sont présentés dans la partie III. (page 115).

Tableau 21 : Sulfure₁₂BU[6] obtenus par réaction de thiol-ène click



X⁻ = Cl⁻ ou vide

Entrée	R =	BU	Méthode TEC	Rendement	Solubilité
1		62	Photocatalytique	83 %	Organique
2		63	Photocatalytique	73 %	Organique
3		86	TBC/Et ₃ B	48 %	Organique et aqueux
4		55	TBC/Et ₃ B	51 %	Organique
5		98		56 %	Organique et aqueux
6		81	Photocatalytique	51 % (2 étapes)	Organique et aqueux
7		93	TBC/Et ₃ B	25 %	Organique
8		87		90 %	Organique et aqueux
9		58	TBC/Et ₃ B	43 %	Organique
10		88		56 %	Organique et aqueux
11		89	TBC/Et ₃ B	25 %	Organique

II. Synthèse et fonctionnalisation des bambusurils fonctionnalisés par des propargyles : les Propargyl₁₂BU[6]

La synthèse des Propargyl₈BU[4] et Propargyl₁₂BU[6] a débuté dans notre laboratoire au cours de la thèse de *Marine Lafosse*¹⁹⁵. La présence des fonctions propargyliques a permis également de développer la post-fonctionnalisation des bambusurils par réaction de chimie click et d'accéder ainsi à quelques bambusurils organosolubles et hydrosolubles⁵. Au cours de ce travail de thèse, nous sommes intéressés au développement de nouveaux bambusurils afin d'étudier leur affinité de complexation avec les iodures.

II.1. Synthèse des Propargyl₁₂BU[6]

Les Propargylsbambusurils sont préparés à partir de l'unité 2,4-dipropargylglycoluril **99**. Ce glycoluril est obtenu par la condensation en milieu acide de la dipropargylurée **100** et du 4,5-dihydroxyimidazolidin-2-one **51** (DHI) dans l'eau, pendant 24 heures à reflux, avec un rendement de 78 % (Schéma 60).

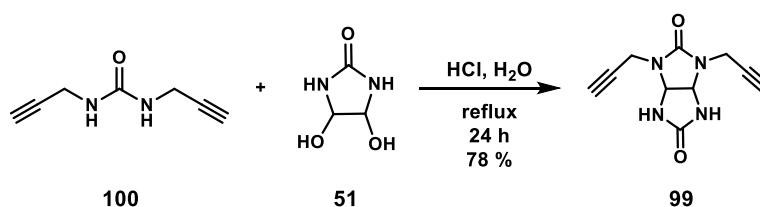


Schéma 60 : Synthèse du 2,4-dipropargylglycoluril **99**

Afin d'optimiser la réaction et les rendements de la synthèse des Propargyl₁₂BU[6], la méthode de synthèse aux micro-ondes a été utilisée à la place de la méthode thermique classique^{3,167}. Les bambusurils sont obtenus à partir du 2,4-dipropargylglycoluril **99**, en présence de paraformaldéhyde, d'acide *p*-toluènesulfonique et d'un sel TBAX (X = I⁻, Br⁻, Cl⁻) pour favoriser la formation du BU[6]. Contrairement aux AllylsBambusurils dont la synthèse était effectuée dans le toluène, la synthèse des Propargylsbambusurils est effectuée dans du chloroforme stabilisé sur amylène. La réaction est activée aux micro-ondes à 200 W pendant 2 heures à 75°C. Les rendements varient en fonction de l'anion utilisé⁵ (Schéma 61). Le I@Propargyl₁₂BU[6].TBA **48-I** est obtenu avec un rendement de 55 %, le Br@Propargyl₁₂BU[6].TBA **48-Br** est obtenu avec un rendement de 45 % et le Cl@Propargyl₁₂BU[6].TBA **48-Cl** est obtenu avec un rendement de 19 %. Ces rendements sont cohérents avec l'affinité des anions pour la cavité du bambusuril : l'iodure, très affin, permet d'obtenir le meilleur rendement, alors que le chlorure, le moins affin, conduit à un rendement de 19 % seulement. Lors de la synthèse des Propargyl₁₂BU[6], le Propargyl₈BU[4] **101** est obtenu également en faible quantité (environ 10 %).

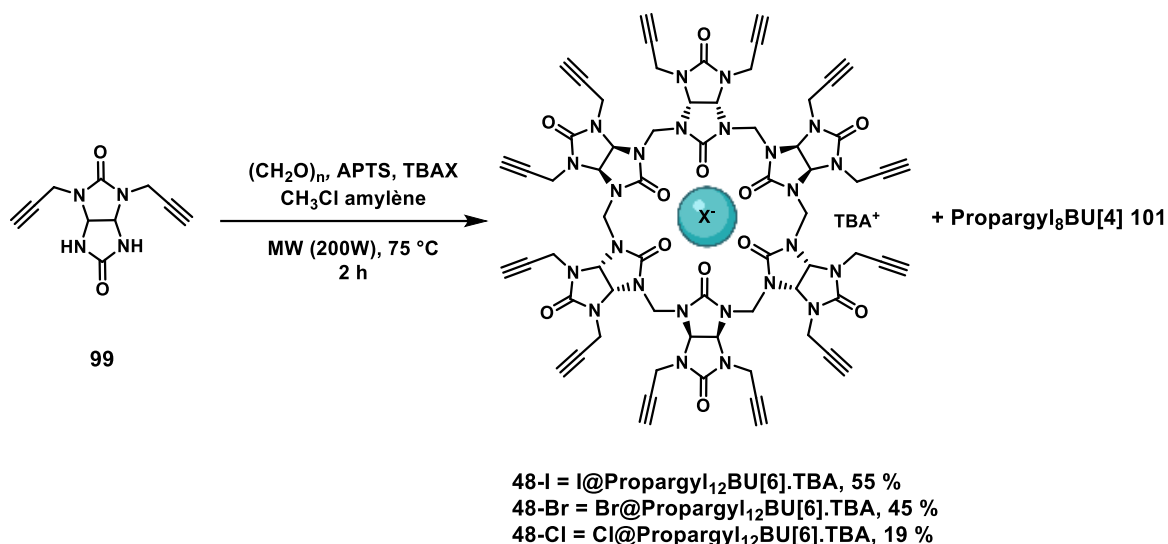


Schéma 61 : Synthèse des Propargyl₁₂BU[6]

Le Propargyl₈BU[4] **101** est quant à lui synthétisé en présence de paraformaldéhyde et d'acide *p*-toluènesulfonique mais sans sel TBAX. La réaction est activée aux micro-ondes à 200 W pendant 2 heures à 75°C dans le chloroforme pour former le Propargyl₈BU[4] **101** avec un rendement de 60 % (Schéma 62).

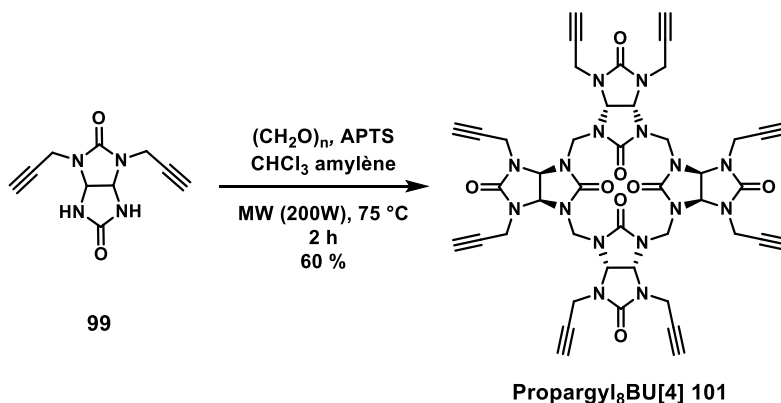


Schéma 62 : Synthèse du Propargyl₈BU[4]

Les structures cristallographiques des Propargyl₁₂BU[6] complexant Br⁻ et I⁻ ont été obtenues par cristallisation lente des bambusurils dans un mélange DCM/Et₂O 1:1⁵ (Figure 39). Elles confirment l'encapsulation des anions et montrent que la structure du bambusuril reste identique quel que soit l'anion complexé en s'adaptant à sa taille (le contre cation se trouve à l'extérieur de la cavité). La structure des Propargylsbambusurils est semblable à celle des Allylsbambusurils : les bras propargyles des glycolurils sont disposés de manière alternée : 3 se placent au dessus de la cavité et 3 en dessous et les 6 autres fonctions se trouvent en périphérie. La même configuration alternée des bras propargyles des glycolurils du Propargyl₈BU[4] **101** est observée.

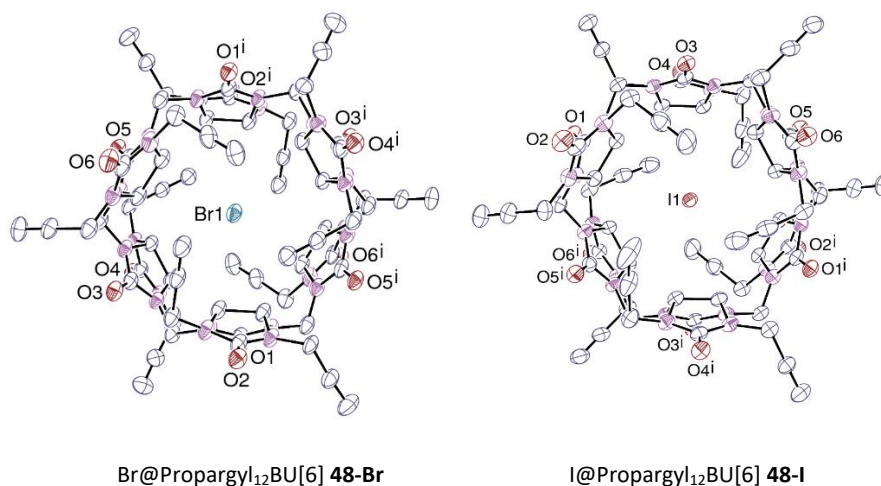


Figure 39 : Structures RX des Propargylsambusurils

II.2. Post-fonctionnalisation des Propargyl₁₂BU[6]

II.2.1. 1. Principe de la chimie click

En 1963, la cycloaddition 1,3-dipolaire entre un alcyne et un azoture est décrite pour la première fois par *R. Huisgen*²⁰⁷. Le produit de réaction est un triazole, cycle à 5 comprenant 3 atomes d'azote et deux doubles liaisons. Deux régioisomères sont obtenus : le régioisomère 1,4 et le régioisomère 1,5 (Schéma 63). Cette réaction possède plusieurs inconvénients comme la nécessité de chauffer à haute température ainsi que le manque de sélectivité entre les deux régioisomères, difficiles à séparer.

Au début des années 2000, *K. B. Sharpless* et *M. Meldal* améliorent la réaction en développant la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire azoture-alcyne catalysée au cuivre(I) (appelée CuAAC, ou chimie click)^{208,209}. Ils ont démontré que la présence d'un sel de cuivre(I) accélérerait fortement la réaction et favoriserait la formation du régioisomère 1,4 par rapport au régioisomère 1,5²¹⁰ (Schéma 63).

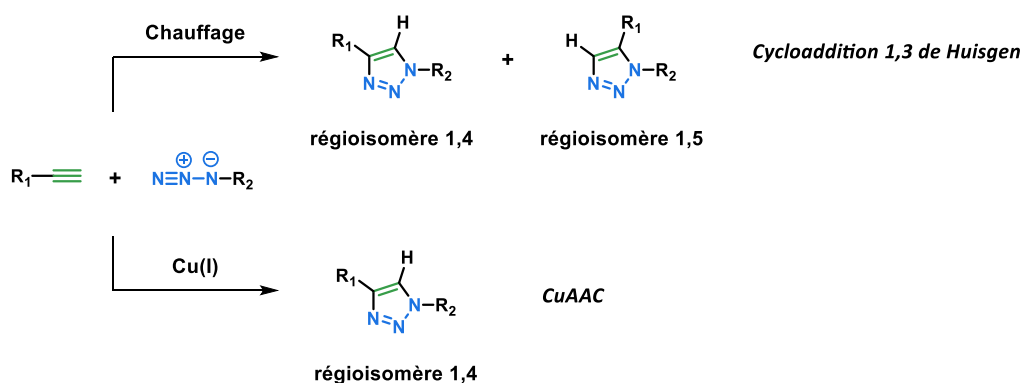


Schéma 63 : Cycloaddition 1,3-dipolaire entre un alcyne et un azoture

Deux mécanismes de CuAAC ont été proposés pour la formation du régioisomère 1,4. Le premier mécanisme proposé lors du développement de la réaction implique seulement un atome de cuivre²¹¹ (Schéma 64). Plus récemment différents groupes ont démontré qu'un second mécanisme (Schéma 64), impliquant deux atomes de cuivre était plus probable, et ce dernier est largement accepté dorénavant^{212,213}. Ces deux mécanismes, passant par deux états de transition différents, mènent au régioisomère 1,4.

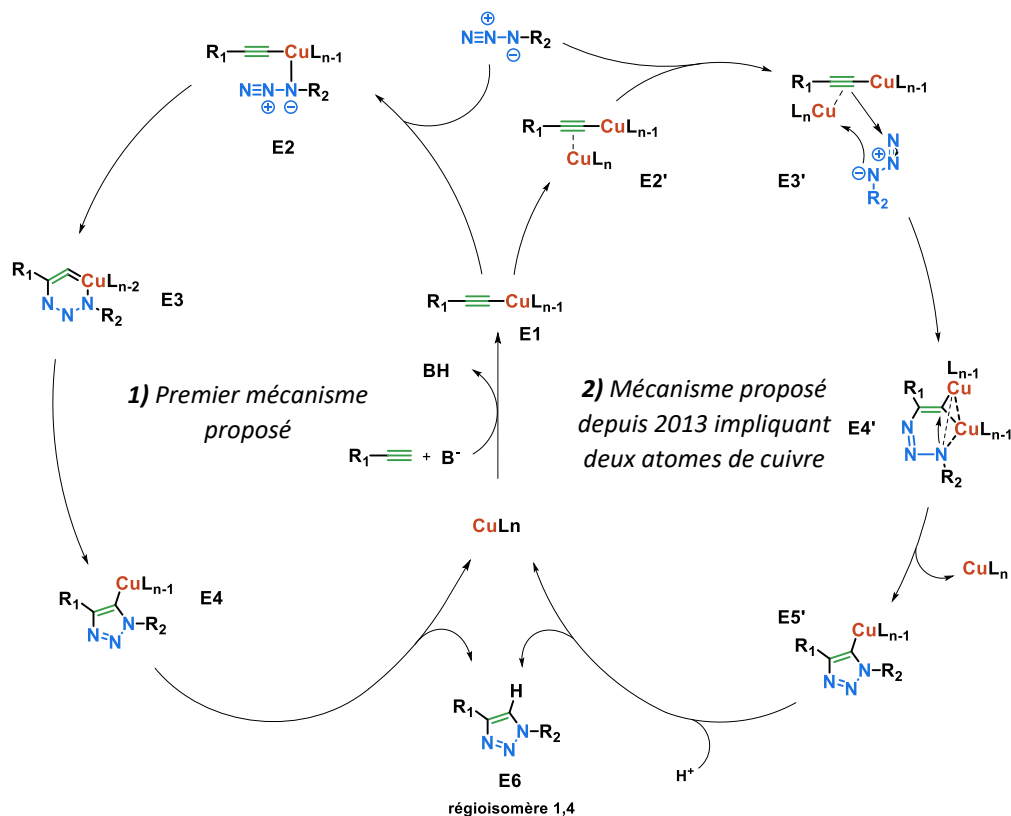


Schéma 64 : Mécanismes proposés pour la CuACC^{212,213} : 1) Premier mécanisme proposé impliquant un atome de cuivre, 2) Second mécanisme proposé impliquant deux atomes de cuivre

Le premier mécanisme connu implique un seul atome de cuivre Cu(I)^{211,213} (Schéma 64 1)). Premièrement, l'alcyne forme un complexe avec le cuivre formant ainsi le complexe « cuivre acétylure » **E1**. Ensuite, l'atome de cuivre active l'azoture par complexation par l'intermédiaire **E2**, permettant ensuite l'attaque du carbone de l'acétylure sur l'azoture, formant ainsi le métallacycle à 6 atomes **E3**. Le cycle se réduit à 5 atomes, formant le triazole cuivré **E4**, qui est protoné en dernière étape pour former le dérivé triazole 1,4 **E6** et régénérer le catalyseur de cuivre.

Le second mécanisme, mis à jour par *V. Fokin*, implique quant à lui deux atomes de cuivre²¹³ (Schéma 64 2)). Le complexe « cuivre acétylure » **E1** est formé en première étape puis un second atome de cuivre est activé par la fonction alcyne menant à l'intermédiaire **E2'**. L'attaque du cuivre complexé de l'intermédiaire **E2'** sur l'azoture via **E3'** mène au métallacycle à 6 atomes **E4'**, dans lequel un seul atome de cuivre est impliqué. Ce dernier est ensuite éliminé, formant le triazole cuivré **E5'**, similaire au triazole **E4** du premier mécanisme. Le composé **E5'** est protoné en dernière étape, menant à l'élimination du cuivre et régénérant ainsi le catalyseur. Le triazole final **E6** est obtenu, le régioisomère 1,4 étant majoritairement formé comme lors du premier mécanisme.

Bien que la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire entre un azoture et un alcyne terminal conduise à la formation d'un seul régioisomère du triazole, elle présente un inconvénient majeur pour des applications bioorthogonales en milieu biologique en raison de la cytotoxicité du catalyseur au cuivre. Pour remédier à cette difficulté et exploiter le potentiel bioorthogonal de cette réaction, le groupe de *C. R. Bertozzi* a développé une réaction de cycloaddition biocompatible entre les alcynes tendus par une tension de cycle et les azotures, appelée SPAAC (Strain-promoted alkyne-azide cycloaddition)²¹⁴⁻²¹⁶.

Dans notre laboratoire, le groupe de *F. Taran* a développé une nouvelle réaction biorthogonale chimiosélective et biocompatible, impliquant une sydnone et un alcyne tendu, conduisant à la formation d'adduits pyrazoles en présence d'une catalyse au cuivre²¹⁷. La découverte des iminosydnones, capables de réagir en « click and release » en présence d'alcynes tendus en conditions physiologiques, constitue une grande avancée pour la chimie bioorthogonale en « drug delivery »²¹⁸.

K. B. Sharpless, M. Meldal et *C. R. Bertozzi* ont été récompensés pour leurs travaux par le prix Nobel de Chimie en 2022²¹⁹.

II.2.2. Fonctionnalisation des Propargyl₁₂BU[6] par réaction de chimie click

La post-fonctionnalisation du 2,4-dipropargylglycoluril **99**, des Propargyl₈BU[4] **101** et des Propargyl₁₂BU[6] **48** par réaction de chimie click a été élaborée au laboratoire et a montré son efficacité dans la post-fonctionnalisation des Propargylsbambusurils (thèse de *Marine Lafosse*, 2019)^{5,195}, conduisant à des dérivés Triazole₈BU[4] et Triazole₁₂BU[6].

Le bambusuril est mis en réaction en présence d'un azoture préalablement synthétisé (9 ou 16 équivalents), d'ascorbate de sodium (4 équivalents), de sulfate de cuivre (2 équivalents) dans un mélange de dichloroéthane, d'eau et de *tert*-butanol. Le mélange réactionnel est soumis aux micro-ondes (50 W) pendant 2 heures pour générer les dérivés triazoles BU[4,6] (Schéma 65).

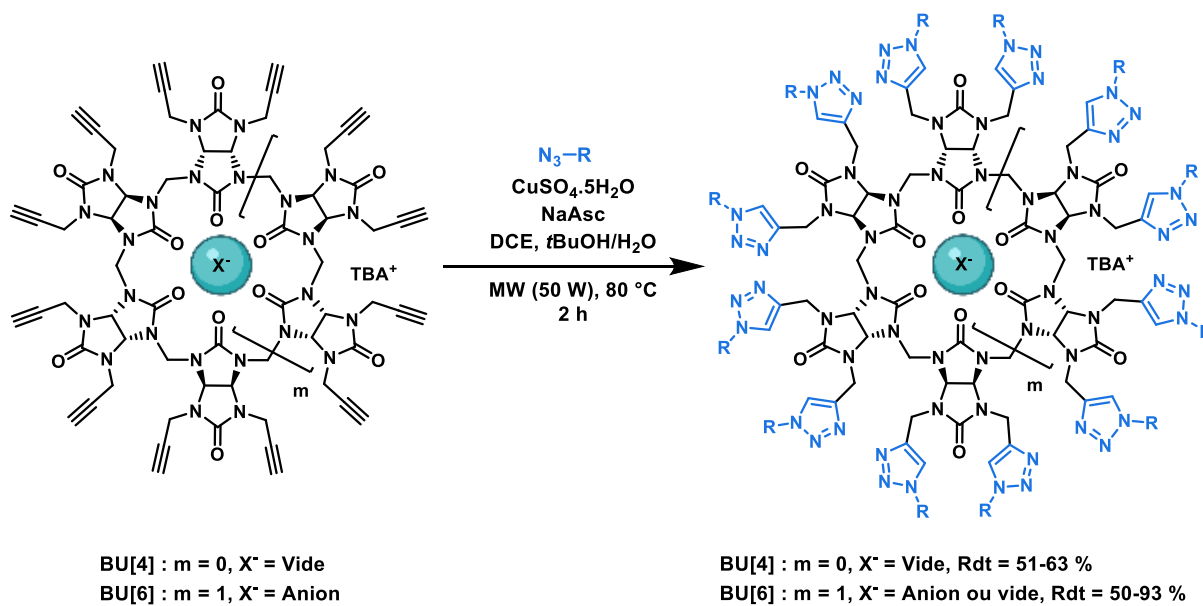
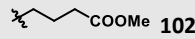
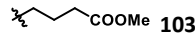
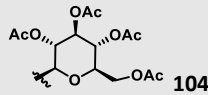
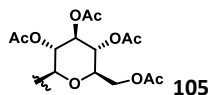
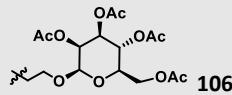
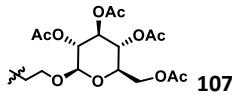


Schéma 65 : Fonctionnalisation du Propargyl₈BU[4] et des Propargyl₁₂BU[6] par réaction de chimie click

Grâce à cette méthodologie des bambusurils Triazole₈BU[4] et Triazole₁₂BU[6] organosolubles ont été obtenus, fonctionnalisés par des esters et des glycosides où les fonctions hydroxyles sont protégées sous forme de groupement acétate⁵ (50 à 93 % de rendements). La déprotection des groupements protecteurs par traitement avec une résine basique a permis ensuite d'obtenir les bambusurils hydrosolubles correspondants⁵. Les structures de ces bambusurils sont présentées dans le Tableau 22 suivant.

Tableau 22 : Bambusurils obtenus par réaction de chimie click⁵

Entrée	PropargylBU	TriazolesBU organique (Rendement %)	Rendement
1	Propargyl ₈ BU[4] 101	 102	51 %
2	Br@Propargyl ₁₂ BU[6].TBA 48-Br	 103	60 %
3	Propargyl ₈ BU[4] 101	 104	54 %
4	Br@Propargyl ₁₂ BU[6].TBA 48-Br	 105	56 %
5	Br@Propargyl ₁₂ BU[6].TBA 48-Br	 106	63 %
6	Br@Propargyl ₁₂ BU[6].TBA 48-Br	 107	74 %

Notre but étant de préparer de nouveaux BU[6] hydrosolubles pour tester leur affinité avec les iodures en milieux aqueux, nous avons donc sélectionné de nouveaux azotures hydrosolubles et les avons ensuite greffé sur les Propargyl₁₂BU[6].

II.2.3. Fonctionnalisation des Propargyl₁₂BU[6] par différentes chaînes PEG

Notre intérêt s'est porté sur de nouveaux bambusurils fonctionnalisés par des chaînes polyéthylèneglycol (PEG). Ces polyéthers linéaires ont la propriété d'être solubles dans l'eau et ont l'avantage d'être biocompatibles. Les groupements PEG pourraient donc être une bonne alternative pour disposer de nouveaux BU[6] hydrosolubles. Pour greffer différents dérivés PEG sur les bambusurils il faut qu'ils possèdent donc une fonction azoture. Quatre molécules ont été choisies (Schéma 66) dont 3 trois azotures à trois unités PEG avec une fonction terminale, éther (méthoxy) **108**, fluor **109** ou hydroxyle/acétate **110**. Le fluor, de par sa petite taille et sa forte électronégativité pourra moduler la solubilité du bambusuril. Le quatrième azoture **111** (Schéma 66) possède un cycle aromatique fonctionnalisé par la chaîne PEG possédant une fonction terminale méthoxy. L'introduction du cycle aromatique a pour but d'augmenter les interactions avec les anions encapsulés à l'intérieur de la cavité des bambusurils par des interactions aromatiques π - π et ainsi d'augmenter leur constante d'association avec les iodures. La mesure des constantes d'association de ces nouveaux bambusurils en présence d'iodures pourra permettre de déterminer l'influence de la fonction terminale des PEG sur la complexation, ainsi que l'influence du cycle aromatique.

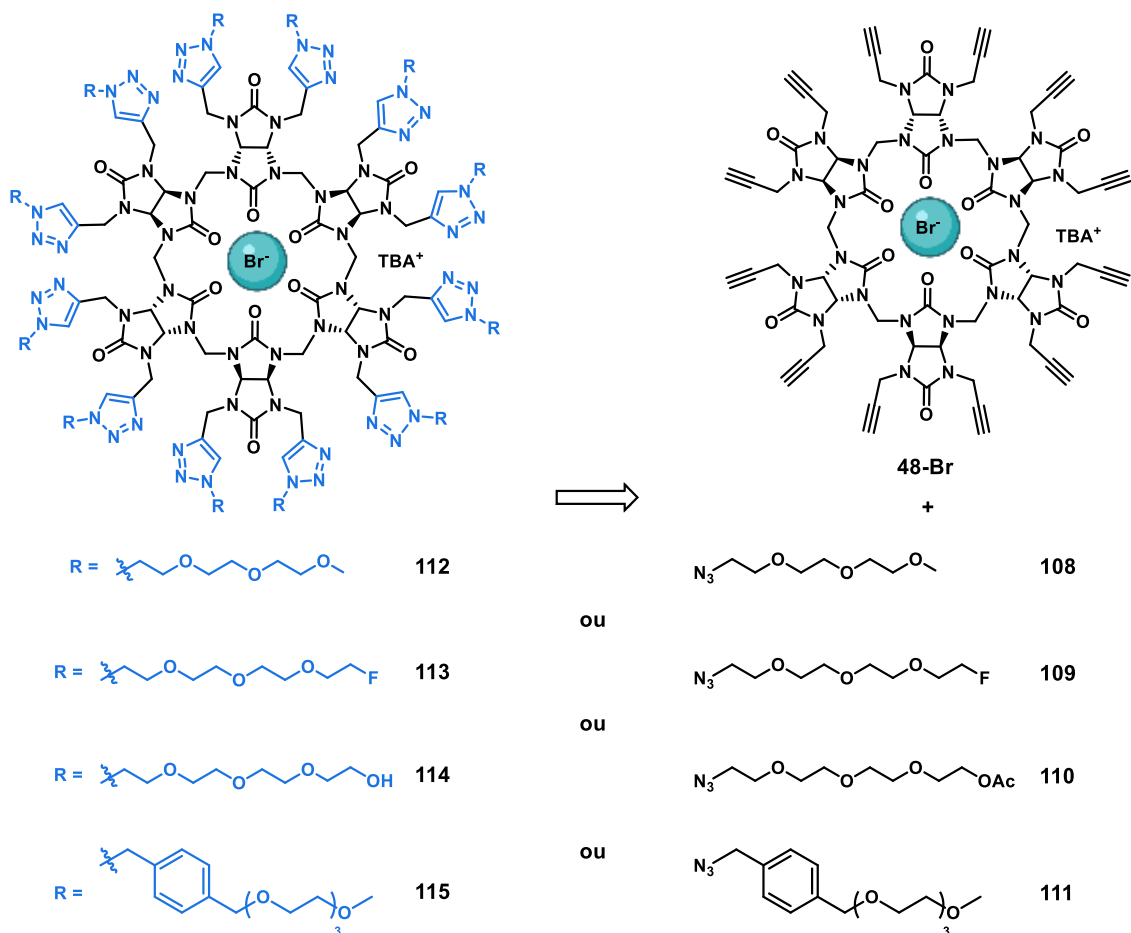


Schéma 66 : Rétrosynthèse des bambusurils 112, 113, 114 et 115

a) Synthèse du bambusuril (MeO-PEG₃Triazole)₁₂BU[6]

Tout d'abord, l'azoture **108** est préparé en deux étapes à partir de l'éther monométhyle triéthylèneglycol commercial. La fonction hydroxyle du PEG est activée par le chlorure de tosyloxy en milieu basique dans le THF, pendant 2 heures à température ambiante. Le tosylate **80** correspondant est obtenu avec un rendement de 94 %. Puis, la réaction de substitution nucléophile avec l'azoture de sodium, dans l'acétone, à reflux pendant 16 heures génère l'azoture **108** avec un rendement de 88 %, soit 83 % en deux étapes (Schéma 67).

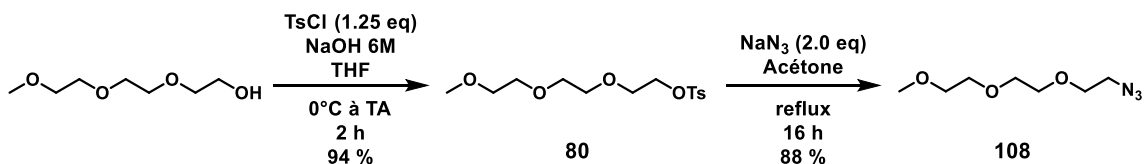


Schéma 67 : Synthèse de l'azoture PEG 108

Le bambusuril Br@Propargyl₁₂BU[6].TBA **48-Br** est soumis aux conditions classiques de CuAAC en présence de 16 équivalents d'azoture **108**, de 2 équivalents de CuSO₄.5H₂O et 4 équivalents d'ascorbate de sodium dans un mélange DCE/*t*-BuOH/eau. Après activation aux micro-ondes (50 W) pendant 2 heures à 80°C, le produit **112**, décomplexé après purification par colonne chromatographique et par dialyse ($\Delta\delta$ CH₂ bridge D₂O = + 0,06 ppm, comparé au bambusuril complexant TBABr), est obtenu avec un rendement de 40 % (Schéma 68).

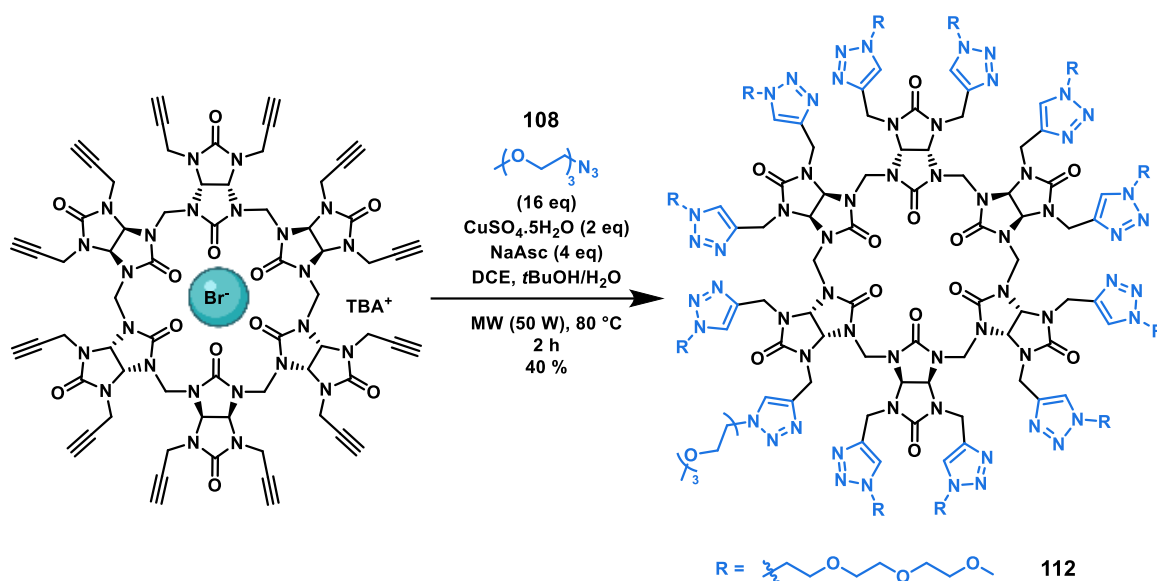


Schéma 68 : Synthèse du bambusuril 112

b) Synthèse du bambusuril (F-PEG₃Triazole)₁₂BU[6]

L'azoture **109** est obtenu en 4 étapes de synthèse à partir du tétraéthylène glycol (Schéma 69). La monotosylation du tétraéthylène glycol commercial est réalisée avec 1 équivalent de chlorure de tosyloxy en milieu basique dans le THF. Après 4 heures à température ambiante, le monotosylate **116** est obtenu avec un rendement de 70 %. La réaction de substitution nucléophile du groupement tosyloxy par l'azoture de sodium en excès (2,5 équivalents) dans l'éthanol, à reflux pendant 16 heures, a mené au composé **117** avec un rendement de 83 %. La fonction hydroxyle du composé **117** est alors activée par 1,1 équivalent de chlorure de tosyloxy en milieu basique dans le THF, pendant 16 heures à température ambiante. Le composé **118** est obtenu avec un rendement de 75 %. Finalement, le composé fluoré **109** est obtenu par substitution nucléophile du tosylate par un fluorure, réalisée en présence de TBAF dans l'acétonitrile. Après agitation à reflux pendant 24 heures et purification, le composé **109** est obtenu avec un rendement de 45 %, soit un rendement global de 20 % en 4 étapes.

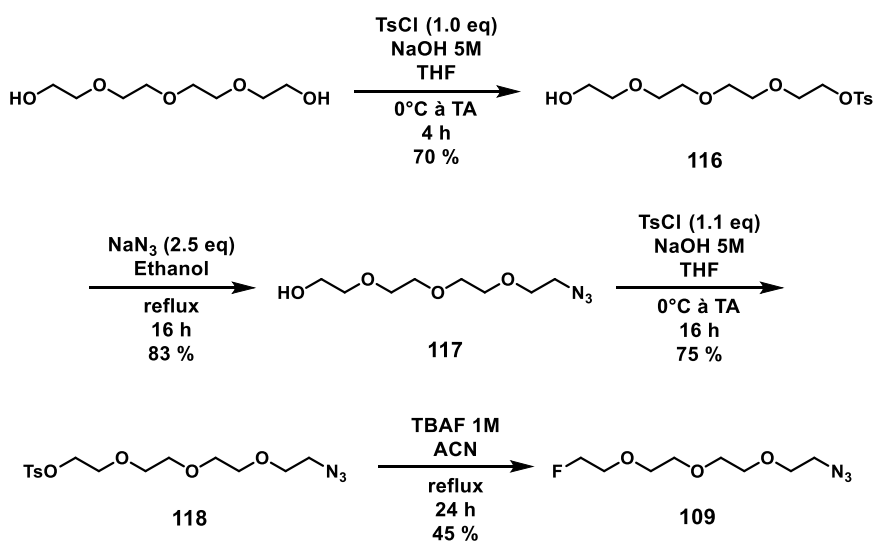


Schéma 69 : Synthèse de l'azoture-PEG-F 109

Le bambusuril **113** est préparé dans les conditions classiques de CuAAC à partir du Br@Propargyl₁₂BU[6].TBA **48-Br** en présence de 16 équivalents d'azoture **109**, 2 équivalents de

CuSO₄.5H₂O et 4 équivalents d'ascorbate de sodium, dans un mélange DCE/*t*-BuOH/eau. Après réaction aux micro-ondes pendant 2 heures à 80°C et purification sur colonne chromatographique, le produit **113**, décomplexé lors de la purification par dialyse ($\Delta\delta$ CH₂ bridge CDCl₃ = 0,10 ppm, comparé au produit brut complexant TBABr), est obtenu avec un rendement de 23 % (Schéma 70).

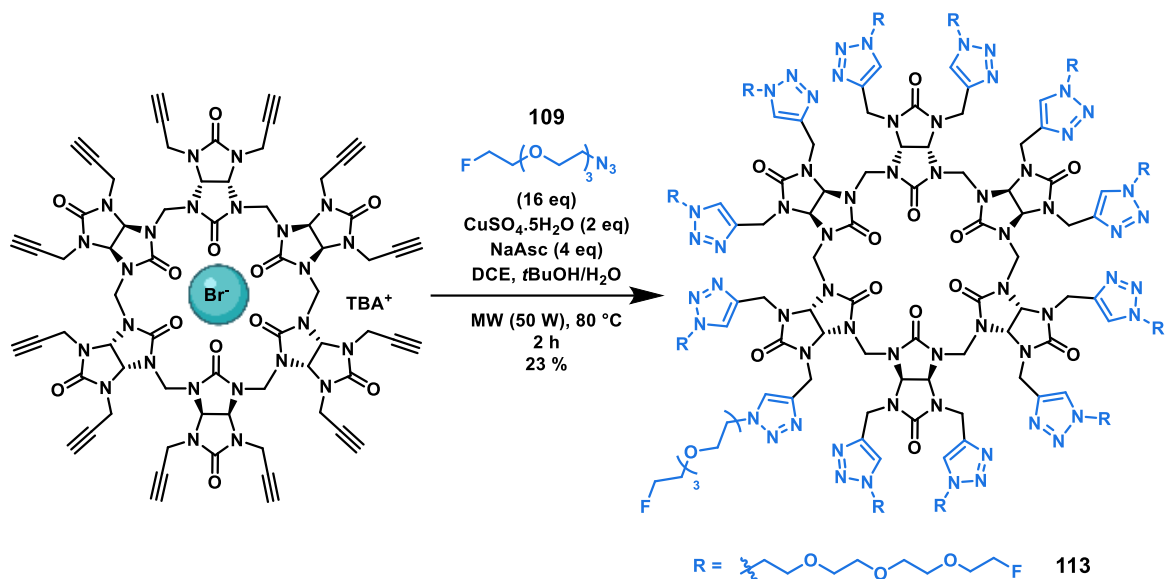


Schéma 70 : Synthèse du bambusuril **113**

c) Synthèse du bambusuril (HO-PEG₃Triazole)₁₂BU[6]

Dans le but d'obtenir le bambusuril **114** (Schéma 66, page 110), nous avons synthétisé l'azoture **110** fonctionnalisé par un groupement acétate à partir de l'azoture **117** fonctionnalisé par un groupement hydroxyle et synthétisé précédemment. La fonction hydroxyle du composé **117** est protégée par 1,1 équivalent d'anhydride acétique, en présence de triéthylamine (1,1 eq), dans le DCM. Après 1 heure d'agitation à température ambiante, l'azoture **110** est obtenu avec un rendement de 94 % (Schéma 71).

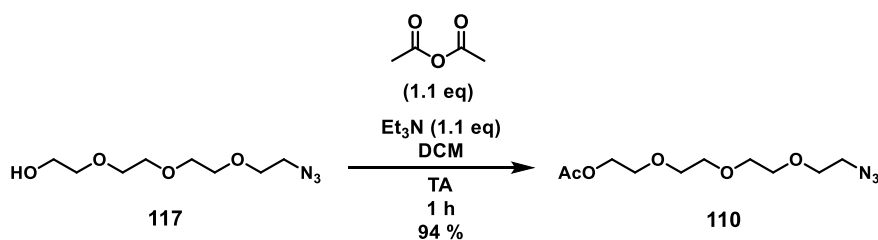


Schéma 71 : Synthèse de l'azoture-PEG-OAc **110**

Le bambusuril **119** est synthétisé dans les conditions classiques de CuAAC à partir du Br@Propargyl₁₂BU[6].TBA **48-Br** en présence de 16 équivalents d'azoture **110**, 2 équivalents de CuSO₄.5H₂O et 4 équivalents d'ascorbate de sodium, dans un mélange DCE/*t*-BuOH/eau. Après réaction aux micro-ondes pendant 2 heures à 80°C et purification par colonne chromatographique, le produit **119** est obtenu avec un rendement de 29 %. Il faut noter que ce BU[6] complexe toujours un bromure dans sa cavité mais que le contre-cation initial TBA⁺ a été échangé avec Na⁺ sur la colonne de silice (Schéma 72). Finalement, les acétates sont déprotégés par traitement avec une résine basique dans un mélange eau/méthanol à 40°C pendant 16 heures, conduisant au bambusuril **114** avec un rendement de 87 %.

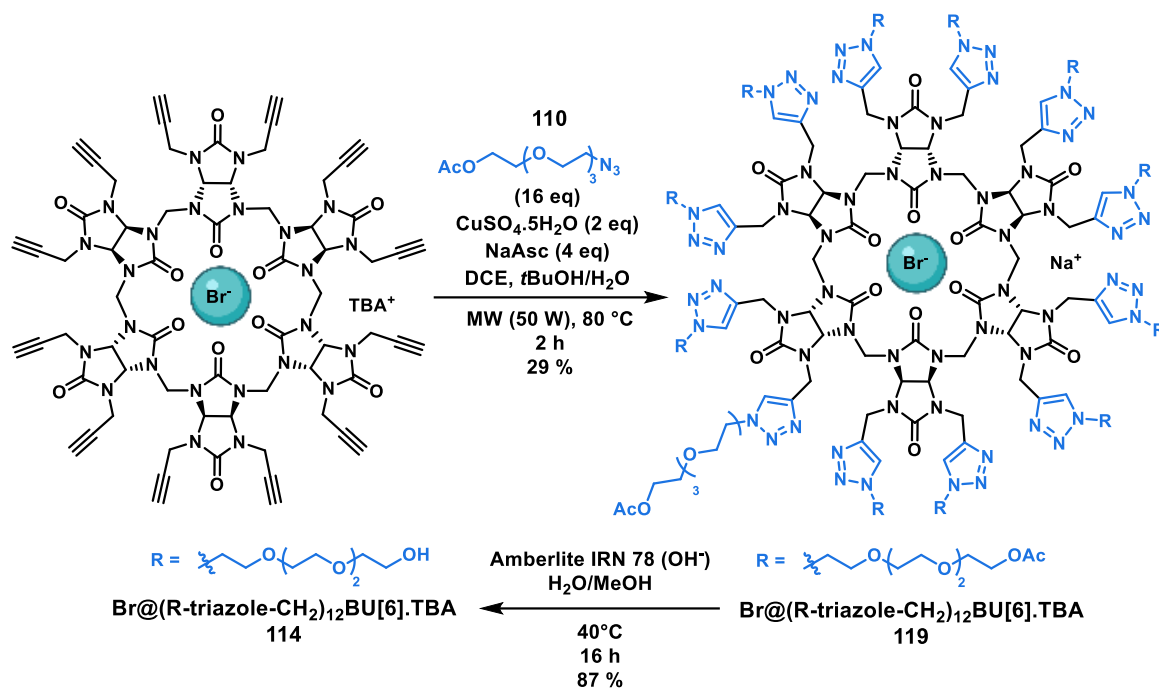


Schéma 72 : Synthèse du bambusuril 119 et déprotection en bambusuril 114

d) Synthèse du bambusuril (MeO-PEG₃-Ar-Triazole)₁₂BU[6]

Nous nous sommes également intéressés à la synthèse du bambusuril **115**, analogue du Sulfure₁₂BU[6] **81** décrit dans la partie I.2.3I.2.3.b) (page 89). Nous avons préparé l'azoture **111** qui sera ensuite gréffé par réaction de chimie click sur le le Br@Propargyl₁₂BU[6].TBA **48-Br**.

L'azoture **111** est préparé en deux étapes à partir du α,α' -dibromo-*p*-xylène. Ce composé aromatique dibromé est monoalkylé par l'alcoolate de triéthylène glycol monométhyle éther (1 équivalent) obtenu en présence d'hydru de sodium (1,25 équivalent) dans le THF à 0°C. Puis le α,α' -dibromo-*p*-xylène est ajouté à la réaction et agité pendant 16 heures à reflux. Le PEG **66** est obtenu avec un rendement de 40 % après purification par colonne chromatographique (Schéma 73). L'azoture **111** est obtenu en deuxième étape par substitution nucléophile de l'atome de brome du composé **66** avec l'azoture de sodium (3 équivalents), dans le DMF pendant 16 heures à température ambiante. L'azoture **111** est obtenu avec un rendement de 82 %, soit 33 % sur deux étapes.

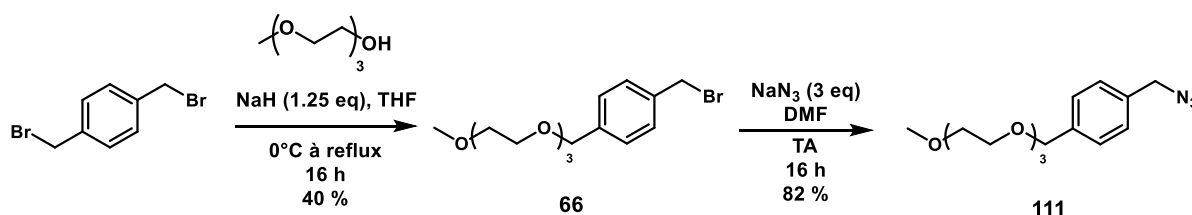


Schéma 73 : Synthèse de l'azoture-Ar-PEG 111

Le bambusuril **115** est synthétisé dans les conditions classiques de CuAAC à partir du Br@Propargyl₁₂BU[6].TBA **48-Br** en présence de 16 équivalents d'azoture **111**, 2 équivalents de CuSO₄.5H₂O et 4 équivalents d'ascorbate de sodium, dans un mélange DCE/*t*-BuOH/eau. Après réaction aux micro-ondes 2 heures à 80°C et purification par colonne chromatographique, le produit **115** décomplexé ($\Delta\delta$ C-H CDCl₃ = 0,09 ppm, comparé au produit brut complexant TBABr) est obtenu avec un rendement de 54 % (Schéma 74).

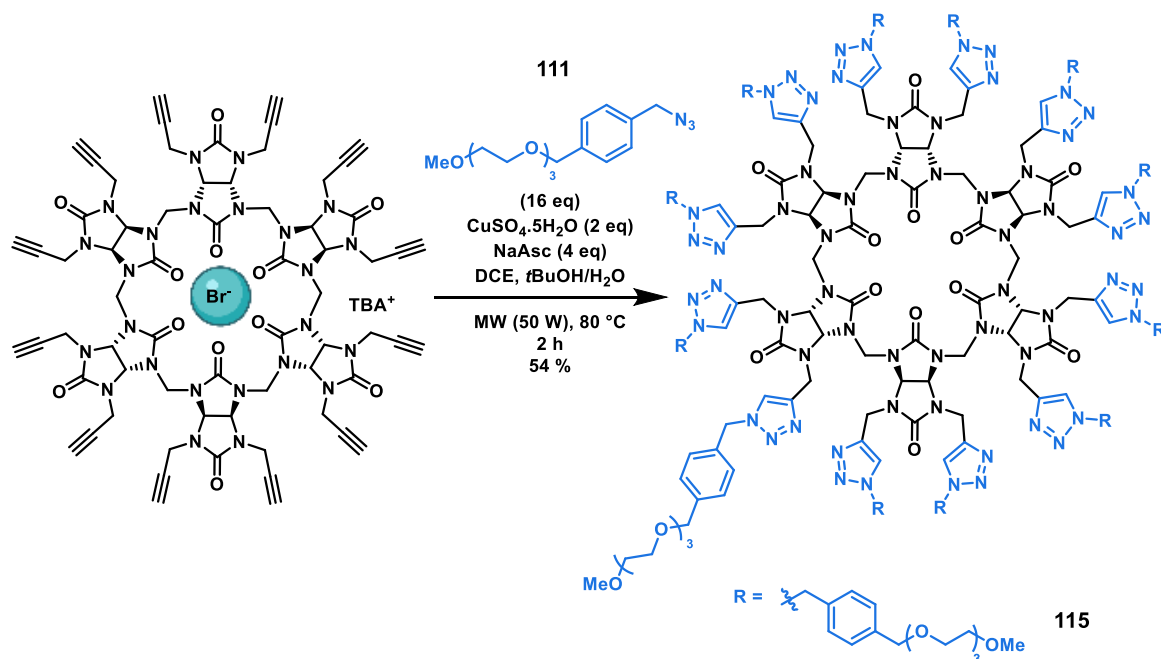


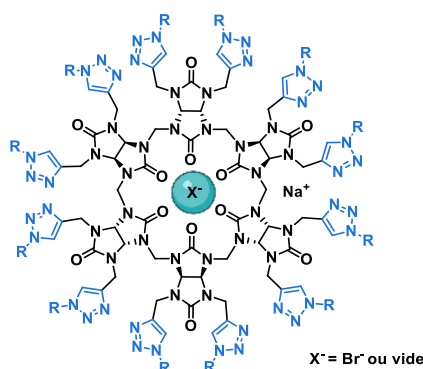
Schéma 74 : Synthèse du bambusuril 115

e) Conclusion

En conclusion, nous avons préparé à partir du $\text{Br@Propargyl}_{12}\text{BU}[6].\text{TBA}$ **48-Br** cinq bambusurils fonctionnalisés par 12 bras triazoles et des fonctions PEG de longueur et de terminaisons différentes. Ces structures sont résumées dans le Tableau 23.

Le pouvoir de complexation de ces bambusurils en présence d'iodures a été évalué par ITC et ces résultats sont présentés dans la partie III.2 (page 118).

Tableau 23 : TriazolesPEG₁₂BU[6] obtenus par réaction de chimie click

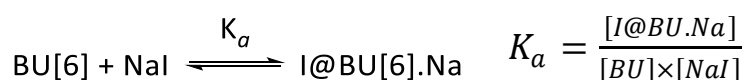


Entrée	R =	BU	Rendement	Solubilité
1		112	40 %	Organique et aqueux
2		113	23 %	Organique et aqueux
3		120	29 %	Organique et aqueux
4		114	57 %	Organique et aqueux
5		115	54 %	Organique et aqueux

III. Évaluation du pouvoir de complexation des BU[6] fonctionnalisés pour les iodures : détermination des constantes d'association

Les BU[6] ont la capacité d'encapsuler au sein de leur cavité des anions grâce aux 12 liaisons C-H situées sur les unités glycolurils créant ainsi une cavité électropositive où les anions peuvent être complexés par liaison $X^- \cdots H^3$. Ils ont une structure flexible capable de s'adapter à la taille de l'anion complexé : une augmentation du diamètre du bambusuril est observée avec les plus gros anions¹⁷⁰. Il a ainsi été démontré que la valeur de la constante d'association était en corrélation avec la taille de l'anion¹⁷⁰ : plus l'anion est gros, mieux il s'adapte à la cavité du bambusuril et plus la constante d'association avec le BU[6] est importante. Dans le cas des halogènes, il a ainsi été déterminé que la constante d'association avec l'iodure est plus importante qu'avec le fluorure, de sorte que $I^- > Br^- > Cl^- > F^-$.

L'affinité entre ces anions et les bambusurils peut être quantifiée par la valeur de constante d'association K_a correspondant à l'équilibre formé entre le bambusuril, le sel halogéné et le complexe formé (Équation 5).



Équation 5 : Complexation et constante d'association K_a des bambusurils formant un complexe de stœchiométrie 1:1

La valeur de la constante varie en fonction du bambusuril étudié, du milieu organique ou aqueux ainsi que de l'anion complexé. Les bambusurils reportés dans la littérature ont une très forte affinité pour les iodures^{167,171-173,180,181,220} ce qui en fait les meilleurs complexants d'iodures connus à ce jour (jusqu'à 10^{10} M^{-1} dans le chloroforme¹⁸¹ et 10^7 M^{-1} dans l'eau¹⁷³). Ils pourraient être d'un grand intérêt en médecine nucléaire par la complexation de différents isotopes de l'iode et les complexes

formés pourraient être utiles pour le diagnostic des tumeurs ou la thérapie (^{123}I , ^{124}I , ^{125}I , ^{131}I , cf. chapitre 1).

La valeur de constante d'association K_a entre un complexant et un anion peut être déterminée par plusieurs méthodes. Elles consistent toutes en un dosage du bambusuril (ou autre complexant) par ajouts successifs d'un sel iodé (ou autre anion d'intérêt) et permettent de suivre la formation du complexe, comme la RMN, la spectroscopie UV visible ou de fluorescence ou encore la calorimétrie¹⁷⁹. Au cours de ce projet, les constantes d'association ont été déterminées par RMN ^1H et par *Isothermal Titration Calorimetry* (ITC).

III.1. Mesures des constantes d'association par suivi RMN ^1H

III.1.1. Généralités

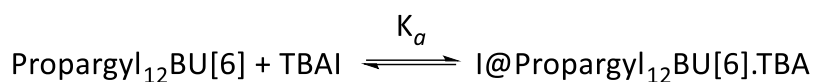
Le dosage RMN (^1H , ^{13}C , ^{19}F , etc) est la méthode la plus facile d'accès et à mettre en place pour suivre la formation d'un complexe. Il est réalisé à partir d'une solution en complexant à concentration connue et par ajouts successifs d'une solution d'anion à concentration connue également, jusqu'à la consommation totale du chélatant. Cette technique présente l'avantage de pouvoir donner des informations quantitatives, mais également les changements de structure et la stœchiométrie induits par la liaison entre l'hôte et l'invité¹⁷⁹. Avec les instruments de RMN, il est possible de déterminer des constantes d'association jusqu'à 10^6 M^{-1} , mais de nombreuses références de la littérature déclarent plutôt une limite à 10^5 M^{-1} . Néanmoins la RMN permet d'utiliser une grande variété de solvants alors que les appareils ITC doivent être utilisés avec des milieux aqueux.

Un des paramètres limitant du dosage par RMN est la nature du système qui correspond soit à un échange rapide ou lent entre l'hôte et l'invité. Lors d'un échange rapide, une différence de déplacement chimique $\Delta\delta$ des protons caractéristiques de la molécule est observée et permet de déterminer la constante d'association K_a en appliquant plusieurs équations mathématiques. Le cas d'un échange lent est plus avantageux car deux pics distincts pour un même signal sont obtenus correspondant au chélatant libre et complexé. Il est alors possible en théorie d'utiliser les intégrations de ces pics pour déterminer les concentrations du complexe et de l'hôte libre et donc de calculer K_a . Néanmoins, il est en pratique assez difficile de mettre en place cette méthode à cause de l'amplitude des signaux observés et d'obtenir des intégrations de manière précise¹⁷⁹.

Les solutions utilisées de chélatant d'anion doivent être pures car les impuretés non détectées par RMN pourraient causer l'apparition ou la disparition de pics lors du dosage, sans lien avec la formation du complexe étudié. Par ailleurs les concentrations doivent être constantes tout au long du dosage, nécessitant de préparer une seule solution en volume important. Les concentrations des solutions doivent être déterminées de manière exacte, nécessitant du matériel de précision comme des microbalances.

III.1.2. Étude de la complexation du Propargyl₁₂BU[6] avec I^-

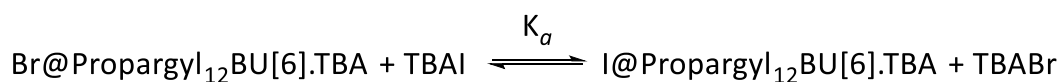
L'étude de la complexation du Br@Propargyl₁₂BU[6].TBA **48-Br** par titrage RMN ^1H en présence de TBAI (Équation 6) a été réalisée dans l'acétonitrile deutéré, sur le spectromètre du laboratoire à 400 MHz (^1H). L'acétonitrile a été choisi grâce à la bonne solubilité du bambusuril et en accord avec les expériences de complexation radioactives, qui seront présentées dans le chapitre 5 (partie II page 165).



Équation 6 : Équation de formation du complexe I@Propargyl₁₂BU[6]

Une solution du Propargyl₁₂BU[6] **48** dans CD₃CN à une concentration à 1 mM a été disposée dans un tube RMN (400 µL). Les titrations ont été réalisées par ajouts successifs d'un faible volume d'une solution de TBAI dans CDCN₃ à 10 mM pour limiter les effets de dilution, de 0,1 à 4 équivalents de TBAI (0,1 eq = 4 µL). Après chaque ajout et agitation pour homogénéiser, la solution est analysée par RMN ¹H. Le déplacement chimique du signal correspondant au proton N-CH-N du glycoluril est suivi lors de ce dosage. Cependant ce dosage n'a pas permis d'obtenir une valeur de constante car étonnamment dans ce cas les déplacements chimiques des signaux N-CH-N du Propargyl₁₂BU[6] **48** et du I@Propargyl₁₂BU[6].TBA **48-I** se superposent à 5,8 ppm. Nous avons donc réalisé une expérience de complexation du Br@Propargyl₁₂BU[6].TBA **48-Br** en présence de TBAI.

Le dosage Br@Propargyl₁₂BU[6].TBA **48-Br** en présence de TBAI (Équation 7) a été réalisé aux mêmes concentrations et volumes que précédemment dans CD₃CN. Les ajouts ont été réalisés de 0,1 à 4 équivalents de TBAI. Le déplacement chimique du signal correspondant au proton N-CH-N du glycoluril est suivi lors de ce dosage. Avant les ajouts de TBAI, ce signal a un déplacement chimique d'environ 5,7 ppm pour le Br@Propargyl₁₂BU[6].TBA **48-Br**.



Équation 7 : Équation de formation du complexe I@Propargyl₁₂BU[6]

Dès le premier ajout de 0,1 équivalent, un nouveau signal apparaît à 5,8 ppm, correspondant aux signaux N-CH-N du I@Propargyl₁₂BU[6].TBA **48-I** complexant l'iodure du TBAI. Un changement de déplacement chimique est également observé avec les autres signaux. Au cours du dosage et au fur et à mesure des ajouts de TBAI, le signal à 5,8 ppm correspondant au I@Propargyl₁₂BU[6].TBA **48-I** formé augmente en intégration alors que celui à 5,7 ppm du Br@Propargyl₁₂BU[6].TBA **48-Br** diminue (Figure 40). Cependant, même après 4 équivalents, un petit signal correspondant au Br@Propargyl₁₂BU[6].TBA **48-Br** est encore observé.

La constante d'association du Br@Propargyl₁₂BU[6].TBA **48-Br** a été déterminée à partir des données de concentration à l'aide d'un tableur excel. La constante d'association calculée s'élève à 4,4 x 10³ M⁻¹ dans CD₃CN.

D'autres essais de titrage par RMN ¹H ont été réalisés avec d'autres bambusurils. Nous avons été confrontés à des incertitudes concernant les concentrations des produits utilisés lors des dosages, faussant les valeurs obtenues et ne nous permettant pas d'obtenir les constantes d'association. Ces erreurs de concentrations peuvent être dues à l'incertitude de la pesée du composé, qui entraîne une large erreur de concentration à cause de la masse molaire élevée du bambusuril, ou encore à la présence de molécules d'eau ou de solvant à l'intérieur de la cavité du bambusuril, phénomène déjà observé auparavant^{4,194}. Par ailleurs les constantes d'association des bambusurils sont élevées et s'approchent de la limite de la RMN.

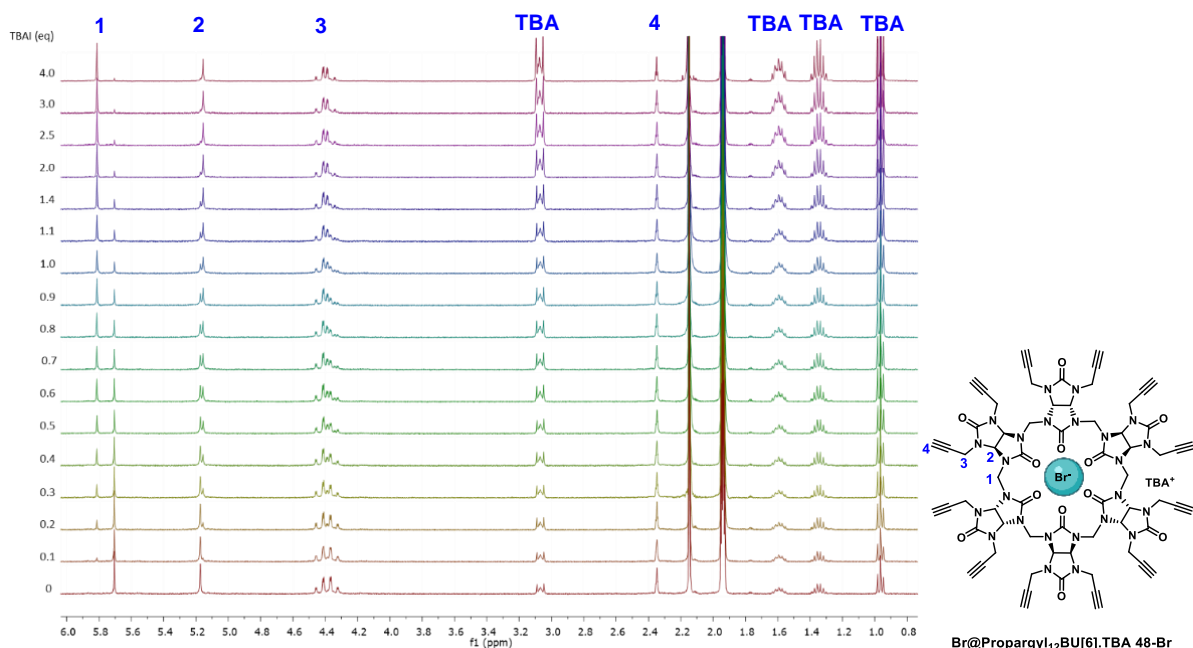


Figure 40 : Spectres RMN ^1H du dosage de Br@Propargyl $_{12}$ BU[6].TBA 48-Br en présence de TBAI dans CD_3CN

III.2. Détermination des constantes d'association par ITC

Les constantes d'association des bambusurils hydrosolubles Sulfure $_{12}$ BU[6] et Triazole $_{12}$ BU[6] avec les iodures ont été mesurées par *Isothermal Titration Calorimetry* (ITC) en collaboration avec le Dr. J.-B. Charbonnier (SB2SM/CEA Paris Saclay) par ajouts successifs de NaI à température ambiante.

Cette méthode s'est révélée être une méthode de choix dans le cas du dosage des bambusurils⁵. En effet, les constantes d'association observées sont souvent de l'ordre de 10^5 M^{-1} pour les BU, à la limite donc de la capacité de détermination de la RMN¹⁷⁹. Par ailleurs, on observe pour de nombreux bambusurils un échange trop rapide pour obtenir correctement une résolution jusqu'à la ligne de base des deux pics correspondant au complexe et au BU libre, empêchant donc d'obtenir des intégrations précises. Malgré ces avantages, l'ITC nécessite la même rigueur que la RMN quant à la préparation des échantillons¹⁷⁹.

III.2.1. Généralités

L'ITC est une technique de titration permettant la détermination des paramètres thermodynamiques lors d'un phénomène de liaison entre deux molécules, généralement entre une molécule et une protéine. Le principe est de mesurer très précisément la chaleur produite, ou consommée, lors de la liaison de deux molécules. Les valeurs d'enthalpie ΔH , d'entropie ΔS et d'enthalpie libre ΔG en sont déterminées, ainsi que la stœchiométrie et la constante d'affinité^{221,222}.

Lors d'une expérience d'ITC, le premier composé à concentration connue, NaI dans notre cas, est placé dans une seringue et injecté successivement dans une cellule contenant le second composé, à concentration connue également, le BU[6] dans notre étude. Lors de la complexation des deux molécules au cours du titrage, de la chaleur va être produite ou dégagée. Elle est quantifiée par l'énergie nécessaire pour garder la cellule à la même température que la cellule de référence présente dans l'appareil (Figure 41). L'ITC est une méthode très précise qui permet de mesurer de faibles différences de température^{221,222}.

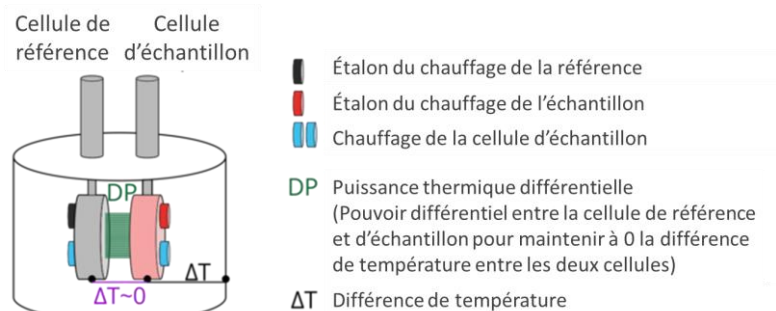


Figure 41 : Composition et fonctionnement d'un appareil ITC²²³

La Figure 42 montre une courbe d'ITC classique. À chaque nouvelle injection de la chaleur est dégagée et va être représentée par un pic de chaleur ($\mu\text{cal/s}$) en fonction du temps. L'intensité de ces pics diminue au cours du temps, ce qui s'explique logiquement par la saturation des sites de liaison des deux molécules.

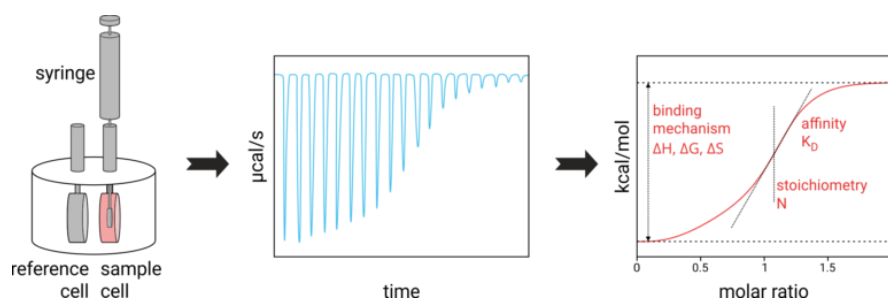


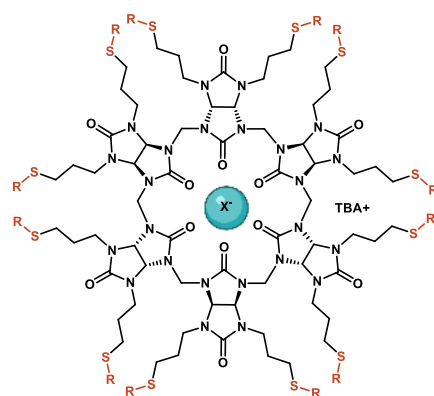
Figure 42 : Données obtenues lors d'un expérience ITC : à gauche, pics de chaleur dégagée par unité de temps, à droite, après intégration, courbe représentant le ratio molaire en fonction de l'énergie produite par unité de temps²²³

Pour analyser les données, les pics sont intégrés, et génèrent une courbe comme celle représentée à droite dans la Figure 42. À partir de ces intégrations plusieurs valeurs peuvent être déterminées : l'enthalpie ΔH (en cal/mol), qui correspond à la somme des aires des pics divisée par la concentration molaire de la molécule invitée, la constante d'association (en mol^{-1}) et le ratio molaire entre les deux molécules du complexe^{221,222}. De ces données, les valeurs d'enthalpie libre ΔG et d'entropie ΔS sont calculées.

III.2.2. Détermination des constantes d'association des dérivés Sulfure₁₂BU[6] avec les iodures

Nous avons utilisé l'ITC pour déterminer les constantes d'association K_a des dérivés Sulfure₁₂BU[6] synthétisés lors des réactions de thiol-ène click sur les Allyl₁₂BU[6]. Des bambusurils vides, ou complexés par d'autres anions que l'iodure ont été utilisés pour ces mesures. Il a en effet été démontré que l'iode, très affin pour les bambusurils, pouvait déplacer de la cavité un bromure ou un chlorure déjà présent dans celle-ci, moins affins pour les BU[6] que I^{-170} . Ces constantes d'association sont obtenues pour des complexes 1:1 et les valeurs sont résumées dans le Tableau 24.

Tableau 24 : Constantes d'association des bambusurils **86**, **98**, **81**, **87** et **88** avec NaI mesurées par ITC



X⁻ = Cl⁻ ou vide

Entrée	BU	R =	Solvant	K _a (M ⁻¹)
1	86		H ₂ O	2,5 x 10 ⁶
2	98		H ₂ O	9,8 x 10 ⁵
3	81		H ₂ O/ACN 98.5 :1.5	1,2 x 10 ⁵
4	87		H ₂ O	9,5 x 10 ⁵
5	88		H ₂ O	6,7 x 10 ⁵

Tous les dérivés Sulfure₁₂BU[6] présentent de hautes constantes d'association pour les iodures de l'ordre du 10⁵-10⁶ M⁻¹. La meilleure constante d'association a été obtenue avec le bambusuril **86** (2,5 x 10⁶ M⁻¹, Tableau 24, entrée 1) possédant des fonctions PEG₃. Ces fonctions ont l'avantage, comme les sucres, de permettre une grande solubilité du bambusuril dans l'eau.

Le BU[6] **81** possède une constante d'affinité à 1,2 x 10⁵ M⁻¹ dans un mélange H₂O/ACN 98,5:1,5, le bambusuril n'étant pas complètement soluble dans l'eau (entrée 3). Il s'agit de la moins bonne constante d'association obtenue pour cette famille et l'ajout du cycle aromatique sur la chaîne PEG ne permet pas d'augmenter la valeur de K_a. Le bambusuril a été solubilisé dans l'acétonitrile, puis dilué dans l'eau de sorte à ce que le pourcentage d'acétonitrile soit négligeable. L'utilisation d'un mélange de solvant complique les manipulations lors des expériences d'ITC.

Les bambusurils fonctionnalisés par des thioglycosides mannose **87** (entrée 4) et glucose **88** (entrée 5) conduisent à des constantes respectivement à 9,5 x 10⁵ et 6,7 x 10⁵ M⁻¹ avec les iodures dans l'eau. Ces deux résultats sont du même ordre de grandeur et nous pouvons donc en conclure que la nature du sucre et la longueur de la chaîne n'ont pas d'influence sur la constante d'association. Par ailleurs, le bambusuril **98** possédant des alcools terminaux possède également une très bonne constante à 9,8 x 10⁵ M⁻¹.

III.2.3. Détermination des constantes d'association des dérivés Triazole₁₂BU[6] avec les iodures

Les constantes d'association K_a des dérivés Triazole₁₂BU[6] synthétisés lors des réactions de click sur les Propargyl₁₂BU[6] ont été mesurées par ITC. Ces mesures ont été réalisées en milieu aqueux

un groupement mannose avec la même longueur de chaîne que **123** possède une constante à $7,8 \times 10^5 \text{ M}^{-1}$ contre $2,2 \times 10^5 \text{ M}^{-1}$ pour le groupement glucose.

Les BUs **112**, **113** et **114**, fonctionnalisés par des groupements PEG (entrées 1 à 3) conduisent également à des constantes de l'ordre du 10^5 M^{-1} . Les BU **113** et **114** ont des constantes du même ordre de grandeur, respectivement à $3,4 \times 10^5 \text{ M}^{-1}$ et $4,9 \times 10^5 \text{ M}^{-1}$. Néanmoins le BU **112** possédant une chaîne PEG analogue à celle des BU **113** et **114** possède une constante légèrement supérieure à $7,3 \times 10^5 \text{ M}^{-1}$. Cette constante est une des meilleures obtenues pour la famille des Triazole₁₂BU[6] avec celle du BU **122**.

La constante d'association du bambusuril **115** a été effectuée dans un mélange d'eau avec 1,5% d'acétonitrile afin de solubiliser préalablement le bambusuril dans un solvant organique. La constante obtenue est à $4,8 \times 10^4 \text{ M}^{-1}$ et n'a pas été augmentée de manière conséquente par rapport à l'analogue Sulfure₁₂BU[6] **81** et est inférieure aux bambusurils **112**, **113** et **114** possédant une fonction PEG sans cycle aromatique.

Nous avons également mesuré la constante d'association de la plateforme multivalente (**DNJ-C6**)₁₂BU[6], dont la synthèse sera présentée dans le chapitre 5 (entrée 9). La valeur de cette constante à $4,8 \times 10^5 \text{ M}^{-1}$ est dans la moyenne de celles obtenues avec la famille des Triazole₁₂BU[6], et est similaire à celles des autres BU[6] fonctionnalisés par des sucres (**121**, **122** et **123**).

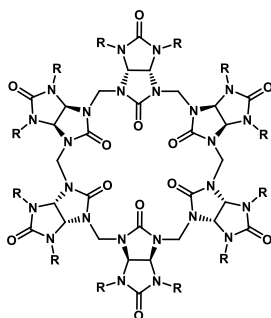
III.2.4. Discussion et conclusion

Les constantes d'association K_a , déterminées par RMN ¹H ou ITC des bambusurils avec différents anions sont régulièrement reportées dans la littérature. Les valeurs de constantes varient en fonction du bambusuril étudié, du solvant d'étude, de l'anion complexé ainsi que des paramètres expérimentaux, principalement la température.

La constante d'association du bambusuril Bn₁₂BU[6] **20** avec les iodures a été déterminée par le groupe de V. Sindelar. La mesure ITC a permis de mesurer une valeur de constante d'association dans le chloroforme¹⁸¹ à $1,6 \times 10^{10} \text{ M}^{-1}$. Il s'agit à ce jour de la meilleure constante d'association reportée entre un bambusuril et un iodure. Son analogue hydrosoluble BnCOOH₁₂BU[6] **25** fonctionnalisé par des acides carboxyliques conduit à une valeur de constante d'association entre $1,0 \times 10^7 \text{ M}^{-1}$ (RMN ¹H) et $2,0 \times 10^6 \text{ M}^{-1}$ (ITC)^{171,220}. Les constantes mesurées sont donc moins importantes que dans le cas du Bn₁₂BU[6] **20**. Les constantes d'association du bambusuril Me₁₂BU[6] **19** avec les iodures ont quant à elles été mesurées par ITC à la fois en milieu organique et aqueux¹⁸⁰. Les constantes obtenues sont de l'ordre de $4,0 \times 10^8 \text{ M}^{-1}$ dans un mélange MeOH/CHCl₃ 1:1 et $8,9 \times 10^5 \text{ M}^{-1}$ dans un mélange ACN/H₂O 1:1. De même, les constantes d'association des bambusurils [(CH₂)_nCOOH]₁₂BU[6] **30** et **31** ont été mesurées par ITC en milieux aqueux¹⁷² : les constantes sont de l'ordre de $7,4 \times 10^4 \text{ M}^{-1}$ pour **30** (n = 3) et de $3,7 \times 10^5 \text{ M}^{-1}$ pour **31** (n = 5).

La meilleure constante d'association en milieux aqueux avec un iodure a été reportée par l'équipe de V. Sindelar en 2018¹⁷³ : cette constante a été mesurée pour le bambusuril (MeOPEG₃)₁₂BU[6] **32** par ITC à $3,2 \times 10^7 \text{ M}^{-1}$.

Tableau 26 : Constantes d'association décrite dans la littérature par ITC



Entrée	BU[6]	R	Solvant	K_a (M^{-1})
1 ¹⁸⁰	Cl@Me ₁₂ BU[6].TBA 19-Cl	-Me	MeOH/CHCl ₃ 1:1	4,0 x 10 ⁸
2 ¹⁸⁰	Cl@Me ₁₂ BU[6].TBA 19-Cl	-Me	ACN/H ₂ O 1:1	8,9 x 10 ⁵ M ⁻¹
3 ¹⁸¹	Bn ₁₂ BU[6].TBA 20-I		CHCl ₃	1,6 x 10 ¹⁰
4 ²²⁰	BnCOOH ₁₂ BU[6] 25		H ₂ O	2,0 x 10 ⁶
5 ¹⁷²	[(CH ₂) ₃ COOH] ₁₂ BU[6] 30	-(CH ₂) ₃ COOH	H ₂ O	7,4 x 10 ⁴
6 ¹⁷²	[(CH ₂) ₅ COOH] ₁₂ BU[6] 31	-(CH ₂) ₅ COOH	H ₂ O	3,7 x 10 ⁵
7 ¹⁷³	(MeOPEG ₃) ₁₂ BU[6] 32		H ₂ O	3,2 x 10 ⁷

Les constantes d'association des bambusurils avec les iodures en milieux aqueux reportées dans la littérature sont donc de l'ordre de 10⁴-10⁶ M⁻¹. La famille des dérivés Sulfure₁₂BU[6] possède des constantes d'association de l'ordre du 10⁵-10⁶ M⁻¹ en accord avec les valeurs de la littérature, dans la moyenne haute de cet intervalle.

Les constantes d'association des dérivés Triazole₁₂BU[6] avec le NaI sont globalement plus faibles (10⁴-10⁵ M⁻¹) que celles obtenues avec les dérivés Sulfure₁₂BU[6] (10⁵-10⁶ M⁻¹). Néanmoins elles restent dans la moyenne des constantes de bambusurils reportées en milieu aqueux^{79,144,171-173}. En comparant les dérivés Triazole₁₂BU[6] et Sulfure₁₂BU[6] fonctionnalisés par les mêmes groupements (glucose ou PEG par exemple), les différences de constante sont de l'ordre du facteur 10. Cette différence démontre bien une certaine influence de la fonctionnalisation par un thioéther ou un triazole, néanmoins la similarité des constantes dans une même famille met en avant la faible influence du groupement fonctionnel. Cela s'explique par le fait que la complexation a lieu grâce aux 12 liaisons C-H du glycoluril présentes à l'intérieur de la cavité, et que les fonctions thioéthers et triazoles et leurs groupements se trouvent assez éloignées de la cavité pour permettre une influence sur la complexation.

Les constantes de (MeO-PEG₃Sulfure)₁₂BU[6] **86** et de (MeOPEG₃Triazole)₁₂BU[6] **112** sont de 2,5 x 10⁶ M⁻¹ et 7,3 x 10⁵ M⁻¹, les plus élevées jamais mesurées pour ces familles de composés, mais elles restent inférieures à celle de (MeOPEG₃)₁₂BU[6] **32** reporté dans la littérature et dont la constante est de 3,2 x 10⁷ M⁻¹.

Afin de déterminer la marge d'erreur entre ces mesures, nous avons synthétisé le bambusuril (MeOPEG₃)₁₂BU[6] **32** et effectué sa mesure de constante avec les iodures par notre appareil ITC. La valeur de la constante est mesurée à 2,8 x 10⁶ M⁻¹ soit un facteur 10 de différence avec la valeur reportée dans la littérature. Ce facteur peut s'expliquer par la différence d'appareil ainsi que par les conditions extérieures lors de la mesure de la constante. Néanmoins, la valeur mesurée dans notre laboratoire pour le (MeOPEG₃)₁₂BU[6] **32** à 2,8 x 10⁶ M⁻¹ est identique à la valeur mesurée pour le

(MeOPEG₃Sulfure)₁₂BU[6] **86** à $2,5 \times 10^6 \text{ M}^{-1}$, ce qui est cohérent avec la grande similarité entre les deux structures, et nous pouvons donc en conclure que ces deux bambusurils font tous les deux partie des meilleurs complexants des iodures en milieux aqueux reportés à ce jour. Le bambusuril (MeOPEG₃Triazole)₁₂BU[6] **112** possède une constante 10 fois moins haute que pour (MeOPEG₃Sulfure)₁₂BU[6] **86**, en accord avec les observations générale pour ces deux familles.

Pour conclure, bien que les constantes d'association obtenues restent dans la moyenne de celles décrites dans la littérature en milieu aqueux, l'utilisation de certains groupements s'est montrée d'un grand intérêt pour la solubilité en milieu aqueux des bambusurils, notamment ceux portant les dérivés sucres ou PEG et permettant de faciliter les expériences ITC et d'obtenir des valeurs de mesures de constantes fiables.

Conclusion

La synthèse des Allylsbambusurils et des Propargylsbambusurils a été développée dans ce chapitre. Ces deux familles de bambusurils peuvent être post-fonctionnalisées par réaction de thio-ène click ou par réaction de CuACC. Ces deux réactions ont permis d'accéder à une grande variété de structures possédant 12 fonctions identiques, permettant d'obtenir des BU[6] hydrosolubles grâce à leurs fonctionnalisations.

Leurs constantes d'association ont été mesurées par ITC, en présence de NaI en milieux aqueux. La famille des Sulfure₁₂BU[6] ($K_a 10^5\text{-}10^6 \text{ M}^{-1}$) ont des constantes d'association plus élevées que la famille des Triazole₁₂BU[6] ($K_a 10^4\text{-}10^5 \text{ M}^{-1}$). Ces résultats permettent de déduire que les groupements thioéthers et triazoles ont un impact sur la complexation alors que les groupements fonctionnels qui y sont reliés n'ont pas ou peu d'influence. Néanmoins, ces constantes d'association restent dans la moyenne supérieure des bambusurils hydrosolubles décrits dans la littérature.

Nous avons montré la possibilité d'obtenir des bambusurils perfonctionnalisés possédant 12 bras identiques liés au squelette du bambusuril par des groupements thioéthers ou des triazoles. Cependant, dans l'objectif d'utiliser les bambusurils comme plateforme multivalente permettant l'introduction d'une biomolécule et de différents bras permettant l'hydrosolubilisation du bambusuril ou la reconnaissance ciblée des sites biologiques, nous nous sommes intéressés à la fonctionnalisation contrôlée des BU[6]. C'est pourquoi nous avons développé dans le chapitre suivant la monofonctionnalisation des bambusurils.

CHAPITRE 4 :
Fonctionnalisation contrôlée des BU[6]

La chimiothérapie, utilisant des drogues cytotoxiques, est la thérapie la plus employée pour le traitement des cancers. Bien que cette stratégie soit efficace, ses inconvénients sont un manque de sélectivité au niveau des cellules ciblées et un défaut de biodisponibilité. Dans ce contexte, la thérapie vectorisée est de plus en plus développée puisqu'elle permet de cibler sélectivement les cellules cancéreuses tout en préservant les cellules saines.

Une drogue vectorisée est composée du principe actif et d'une biomolécule pour la reconnaissance des cellules ciblées, reliés entre eux par un « linker » (Figure 43). Les ligands possèdent une haute affinité pour les récepteurs exprimés à la surface des cellules cibles : il peut s'agir de peptides, d'anticorps ou d'autres biomolécules comme le folate (vitamine B9) par exemple²⁴. Le lien doit quant à lui être stable lors de la circulation dans le sang, mais clivable à l'endroit de la tumeur pour la libération contrôlée de la drogue en répondant à des stimuli spécifiques comme l'hypoxie des tumeurs ou le pH par exemple.

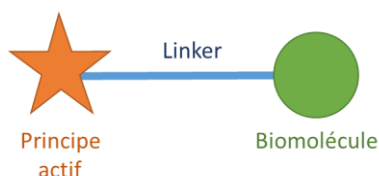


Figure 43 : Représentation d'une drogue en thérapie vectorisée

Les molécules multivalentes ont la caractéristique d'être fonctionnalisables par plusieurs ligands. Elles permettent ainsi d'augmenter la concentration des ligands au niveau des récepteurs par rapport à une drogue vectorisée composée d'un ligand seul. Nous avons montré que les bambusurils BU[6], qui possèdent 12 groupements fonctionnalisables (allyles ou propargyles) devraient être utilisables comme plateforme multivalente par greffage de 12 molécules d'intérêt.

Cependant il serait intéressant de pouvoir fonctionnaliser les bambusurils de manière contrôlée et sélective pour les rendre hydrosolubles, ciblant et fluorescents par exemple. Il est donc nécessaire de pouvoir post-fonctionnaliser une seule unité des glycolurils constituant le macrocyle. La monofonctionnalisation des BU[6] permettrait donc d'obtenir un objet moléculaire possédant 11 ligands identiques (glycosides ou PEG par exemple) plus 1 dernière fonction portant une molécule d'intérêt (Schéma 75). Dans ce chapitre, les monofonctionnalisations des Propargyl₁₂BU[6] et des Allyl₁₂BU[6] sont étudiées selon deux stratégies qui seront présentées.

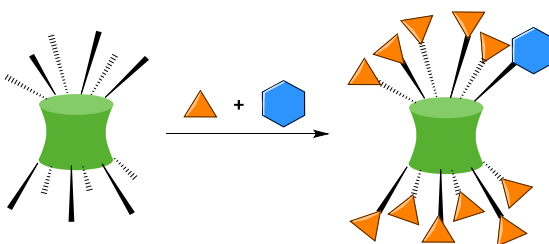


Schéma 75 : Fonctionnalisation des bambusurils de manière contrôlée et sélective

Par ailleurs, la fermeture d'une des extrémités des bambusurils a été étudiée, dans l'objectif d'améliorer leur complexation avec les anions en refermant la cavité du BU[6]. Le principe consiste à utiliser une molécule appelée « chapeau », di- ou tri- fonctionnalisée (Schéma 76), qui serait capable de réagir seulement avec les fonctions du bambusuril disposées au-dessus de la cavité (cf. structures RX en chapitre 3). Dans ce chapitre, la réaction de dérivés benzyliques a été étudiée sur les Allyl₁₂BU[6] en présence de di- et tri- thiols et sur les Propargyl₁₂BU[6] en présence d'un di-azote.

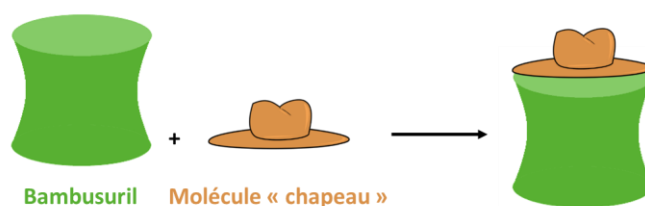
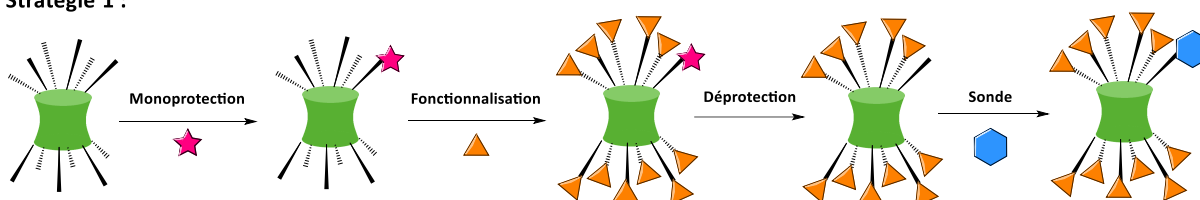


Schéma 76 : Bambusuril « enchapecauté »

I. Monofonctionnalisation des Propargyl₁₂BU[6]

Dans cette partie, la monofonctionnalisation des Propargyl₁₂BU[6] a été étudiée selon deux stratégies : la monoprotection (stratégie 1) et la monofonctionnalisation directe (stratégie 2, Schéma 77).

Stratégie 1 :



Stratégie 2 :

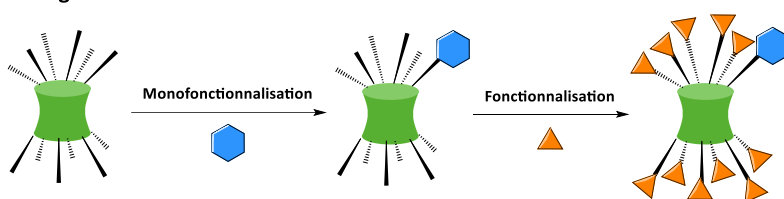


Schéma 77 : Stratégies de monofonctionnalisation des BU[6]

La première stratégie (Stratégie 1, Schéma 77) consiste à monoprotéger une des douze fonctions alcyne ou propargyles des BU[6] en première étape, puis d'introduire 11 autres fonctions par réaction de thiol-ène click ou de chimie click et enfin de déprotéger le groupement protecteur du bambusuril et introduire la sonde sur la fonction libre en dernière étape. La deuxième stratégie (Stratégie 2, Schéma 77) ne nécessite quant à elle que deux étapes : il s'agit premièrement de monofonctionnaliser directement par une sonde ou un groupement fonctionnalisable une des douze fonctions du BU[6] par réaction de thiol-ène click ou de chimie click en contrôlant la réactivité, puis de fonctionnaliser les 11 autres fonctions par des groupements différents.

I.1. Monoprotection des Propargyl₁₂BU[6]

La monoprotection d'une fonction alcyne des Propargyl₁₂BU[6] avec un groupement protecteur silylé a été étudiée (stratégie n°1). Cette protection permettrait en deuxième étape de fonctionnaliser les alcynes libres avec des ligands d'intérêt, et ensuite de déprotéger sélectivement les groupements silylés pour réobtenir ensuite l'alcyne libre pour d'autres fonctionnalisations.

I.1.1. Protection des Propargylsbambusurils sous forme de triméthylsilyle

La mise au point de l'étape de protection a été effectuée en collaboration avec *Marine Lafosse*¹⁹⁵ sur le Br@Propargyl₁₂BU[6].TBA **48-Br** en utilisant le chlorure de triméthylsilyle (TMSCl),

groupement peu encombré, et une base, dans le tétrahydrofurane (Schéma 78). La base est nécessaire pour déprotoner l'alcyne afin que le dérivé silylé puisse réagir dessus.

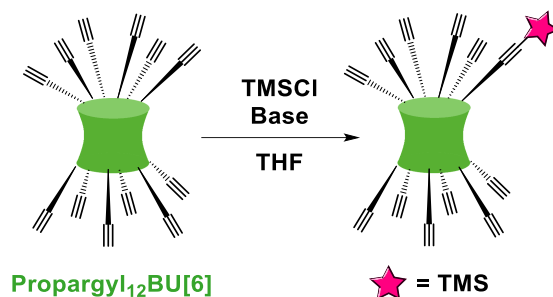


Schéma 78 : Protection des propargylbambusurils sous forme de triméthylsilyle

Plusieurs bases ont été étudiées dans différentes conditions réactionnelles, les résultats sont résumés dans le Tableau 27. Plusieurs bases fortes ont été testées : le *n*-butyllithium (*n*BuLi), le diisopropylamidure de lithium (LDA) et le bromure d'éthylmagnésium (EtMgBr) mais seule l'utilisation du bis(triméthylsilyl)amidure de lithium (LiHMDS) a permis la protection efficace d'une fonction alcyne en dérivé silylé (Tableau 27, entrées 5 et 6). Tout d'abord, 13 équivalents LiHMDS ont été agités en présence du Br@Propargyl₁₂BU[6].TBA **48-Br** dans le THF pendant 10 minutes à -78°C afin de déprotoner le bambusuril. Puis 24 équivalents de TMSCl ont été ajoutés et la solution a été agitée à température ambiante pendant 16 heures. Après traitement et purification, les composés **124** et **125** portant 12 et 5 TMS sont obtenus avec des rendements respectifs de 40 et 33% (entrée 5) mais le bambusuril monoprotégé **126** attendu n'est pas obtenu (Schéma 79). Finalement, les mêmes conditions réactionnelles ont été utilisées avec un temps d'agitation en présence de la base plus long (30 minutes, entrée 6). Après purification, le bambusuril monoprotégé **126** est obtenu avec un rendement de 20 % (entrée 6) ainsi que le bambusuril **124** polyfonctionnalisé par 12 TMS (40 %). Les structures des bambusurils représentées dans le Tableau 27 sont seulement représentatives car les analyses de ces composés permettent de déterminer le nombre de groupements protecteurs mais pas leur répartition sur le bambusuril. Nous n'avons pas pu obtenir les cristaux de ces composés pour déterminer leur structure.

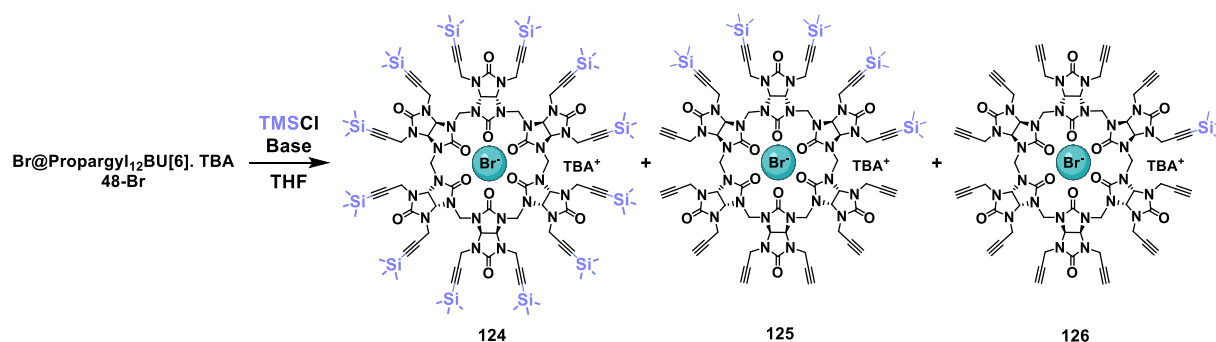


Schéma 79 : Protection de Br@Propargyl₁₂BU[6].TBA 48-Br par le groupement TMS

Tableau 27 : Protection du Br@Propargyl₁₂BU[6].TBA 48-Br par le TMSCl (Rendements et identification après purification)

Entrée	Base (eq)	TMSCl eq	Conditions	12 TMS 124	5 TMS 125	1 TMS 126
1	<i>n</i> BuLi	14	-78°C (15 ou 30 min)	/	/	/
2	LDA (18 eq)	20	-78°C (10 min)	/	/	/
3	LDA (18 ou 24 eq)	20 ou 24	-40°C (1h)	/	/	/
4	EtMgBr (13 eq)	24	0°C à 70°C	/	/	/
5	LiHMDS (13 eq)	24	-78°C (10 min)	40 %	33 %	/
6	LiHMDS (13 eq)	24	-78°C (30 min)	40 %	/	20 %

Le bambusuril monoprotégé **126** a ensuite été soumis à la réaction de chimie click, développée dans le chapitre 3 (partie II.2, page 106). Lors de la réaction de cycloaddition, la déprotection du groupement TMS est observée. Ce résultat peut s'expliquer par le choix du TMS qui est peu encombré et ne résiste probablement pas aux conditions de CuAAC sur le bambusuril. C'est pourquoi le *tert*-butyldiméthylsilyle (TBDMS) a été choisi comme groupement protecteur pour la suite des investigations.

1.1.2. Protection des Propargylsbambusurils sous forme de *tert*-butyldiméthylsilyle

Les conditions réactionnelles de la protection du Br@Propargyl₁₂BU[6].TBA **48-Br** par le TBDMSCl ont été mises au point en présence de LiHMDS comme base, cette dernière ayant donné les meilleurs résultats. L'optimisation est présentée dans le Tableau 28, le nombre d'équivalents de base, de TBDMSCl ainsi que la durée de la réaction de déprotonation ont été variés.

Dans le but d'obtenir majoritairement le bambusuril monoprotégé **127**, les premiers essais ont été réalisés avec seulement 2 équivalents de TBDMSCl et de LiHMDS avec des temps d'agitation de la base de 5 minutes (entrée 1) et 10 minutes (entrée 2) dans le THF à -78°C. Dans ces conditions, le bambusuril monoprotégé **197** n'a pas été obtenu et seul le Br@Propargyl₁₂BU[6].TBA **48-Br** de départ est récupéré. Lorsque les quantités de TBDMSCl et de LiHMDS ont ensuite été augmentées à 4 équivalents, ainsi que le temps d'agitation à 15 minutes (entrée 3) seul le produit de départ est obtenu également. Finalement, lors de la réaction du Br@Propargyl₁₂BU[6].TBA **48-Br** avec 6 équivalents de LiHMDS pendant 1 heure dans le THF à -78°C, suivi de l'ajout de 6 équivalents de TBDMSCl, les bambusurils protégés **131** (5 protections, 14 %), **129** (3 protections, 10 %) et **128** (2 protections, 15 %) (entrée 4) sont obtenus (les structures du Tableau 28 sont seulement représentatives). Les analyses de ces composés nous permettent de déterminer le nombre de protections mais pas la répartition des groupements silylés sur le bambusuril.

Enfin, la protection du bambusuril a été effectuée en présence de 6 équivalents de LiHMDS et de TBDMSCl mais avec des temps d'agitation réduits à 30 minutes (entrée 5) et 15 minutes (entrée 6). L'agitation de 30 minutes (entrée 5) permet d'obtenir le bambusuril monoprotégé **127** (1 TMS) avec un rendement de 21 %. Néanmoins, les composés **128** (2 protections, 16 %), **131** (5 protections, 18 %) et **132** (6 protections, 16 %) sont également obtenus. Quand le temps d'agitation est réduit à 15 minutes (entrée 6) le composé **127** est obtenu avec un rendement de 27 %. Néanmoins, le produit est en mélange avec les composés **129** (3 protections, 20 %), **130** (4 protections, 6 %) et **131** (5 protections, 11 %).

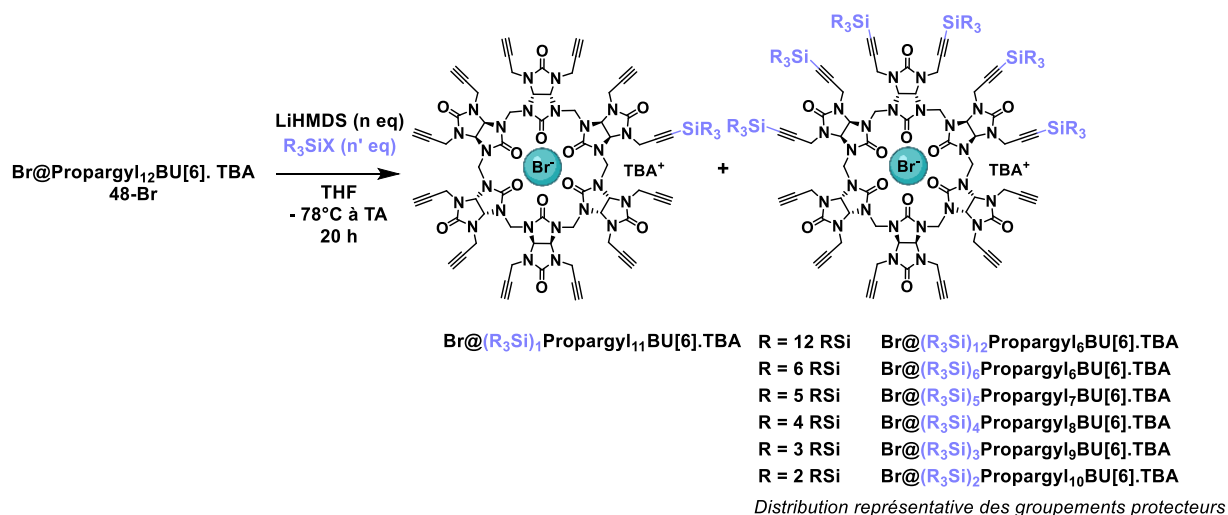


Schéma 80 : Protection de Br@Propargyl₁₂BU[6].TBA 48-Br par un groupement silylé

Tableau 28 : Protection de Br@Propargyl₁₂BU[6].TBA 48-Br par le TBDMSCI (Rendements en produits isolés)

Entrée	Base (eq)	TBDMSCI eq	Temps	TBDMS					
				6 TBDMS 132	5 TBDMS 131	4 TBDMS 130	3 TBDMS 129	2 TBDMS 128	1 TBDMS 127
1	LiHMDS (2 eq)	2	5 min	/	/	/	/	/	/
2	LiHMDS (2 eq)	2	10 min	/	/	/	/	/	/
3	LiHMDS (4 eq)	4	15 min	/	/	/	/	/	/
4	LiHMDS (6 eq)	6	1 h	/	14 %	/	10 %	15 %	/
5	LiHMDS (6 eq)	6	30 min	16 %	18 %	/	/	16 %	21 %
6	LiHMDS (6 eq)	6	15 min	/	11 %	6 %	20 %	/	27 %

1.1.1. Étude de la protection des Propargylbambusurils avec des éthers silylés encombrés

Finalement, différents groupements protecteurs silylés ont été testés afin d'étudier l'influence de l'encombrement stérique sur la protection du Br@Propargyl₁₂BU[6].TBA **48-Br**. Les résultats sont présentés dans le Tableau 29. Deux équivalents de LiHMDS ont été utilisés, avec un temps d'agitation de déprotonation de 15 minutes dans le THF à -78°C, avant l'addition du réactif silylé (TBDMSCI, TBDMSOTf, TIPSCI, TPSCI, TBDPSCI, DMPSCI et TESCI). Lors des réactions avec le TBDMSOTf (entrée 3), le DMPSCI (entrée 8) et le TESCI (entrée 9) aucun produit de protection n'est obtenu et seul le produit de départ est récupéré.

Seuls le TBSCI et le chlorure de triisopropyle (TIPSCI) (entrées 1 et 3) permettent d'obtenir le produit monoprotégé avec un rendement acceptable : le bambusuril **127** (1 TBDMS) est obtenu avec un rendement de 28 % (entrée 1) et le produit **133** (1 TIPS) avec un rendement de 20 % (entrée 3). Le chlorure de triphénylsilyle (entrée 6) a tout de même permis d'obtenir le produit monoprotégé avec un rendement de 5 %. Cependant ces résultats se sont montrés peu reproductibles lorsque les deux expériences avec le TBDMSCI et le TIPSCI ont été dupliquées (entrées 2 et 4). Les produits protégés par des TBDMS **128** (2 TBDMS) et **130** (4 TBDMS) sont obtenus avec des rendements respectifs de 23 % et 14 %. Les produits protégés par des TIPS **134** (3 TIPS), **135** (4 TIPS) et **136** (5 TIPS) sont obtenus avec des rendements respectifs de 20 %, 5 % et 15 %.

Tableau 29 : Protection de Br@Propargyl₁₂BU[6].TBA 48-Br par différents dérivés silylés (Rendements en produits isolés)

Entrée	R ₃ SiX (2 eq)	0 + 1 R ₃ Si	1 R ₃ Si	1 + 2 R ₃ Si	2 R ₃ Si	3 R ₃ Si	4 R ₃ Si	5 R ₃ Si
1	TBDMSCI	/	28 %	32 %	/	/	/	/
2	TBDMSCI	45 %	/	/	23 %	/	15 %	/
3	TBDMSTf	100 %	/	/	/	/	/	/
4	TIPSCI	/	20 %	/	/	/	/	/
5	TIPSCI	34 %	/	/	/	20 %	5 %	15 %
6	TPSCI	/	5 %	/	/	/	/	/
7	TBDPSCI	/	/	40 %	/	/	/	/
8	DMPSCI	100 %	/	/	/	/	/	/
9	TESCI	100 %	/	/	/	/	/	/

Suite à ces résultats, nous pouvons conclure que la monoprotection du Br@Propargyl₁₂BU[6].TBA **48-Br** avec un dérivé silylé (1 R₃Si) n'est pas une méthode fiable et reproductible. De plus, les conditions de synthèse assez délicates (petite échelle, température très basse et temps d'agitation) ne permettent pas d'obtenir des résultats reproductibles et d'isoler les produits monoprotégés **127** ou **133** dans des quantités satisfaisantes pour la suite des transformations.

I.2. Monofonctionnalisation du Propargyl₁₂BU[6] par réaction de chimie click

Afin de monofonctionnaliser le Propargyl₁₂BU[6], la deuxième stratégie réactionnelle directe a alors été envisagée en utilisant la réaction de chimie click développée dans le chapitre 3 (partie II.2, page 106). L'objectif étant de contrôler la réactivité de l'azoture sur les fonctions alcynes en adaptant les conditions réactionnelles de la réaction de chimie click pour introduire un seul azoture sur les 12 alcynes présents. Dans ce but, le nombre d'équivalents de l'azoture est ajouté en défaut (1 équivalent) par rapport aux 12 fonctions alcynes et le temps réactionnel est réduit à 30 minutes par rapport aux 2 heures nécessaires à la polyfonctionnalisation (cf. chapitre 3, partie II.2 page 106).

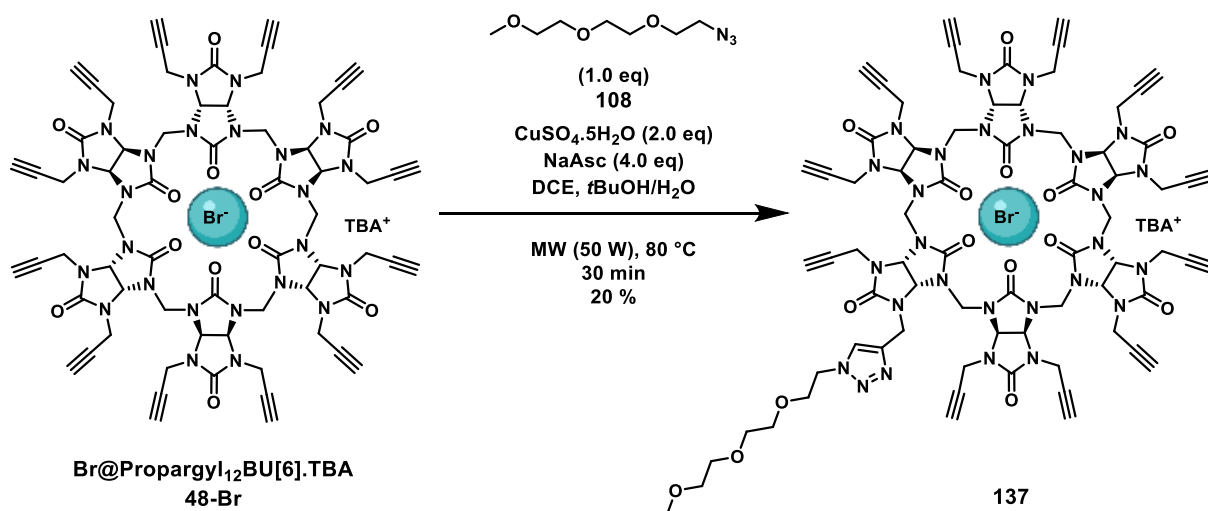


Schéma 81 : Monofonctionnalisation de Br@Propargyl₁₂BU[6].TBA 48-Br par l'azido PEG 108

Les micro-ondes ayant prouvé leur efficacité lors de la polyfonctionnalisation des Propargylsbambusurils par réaction de chimie click, cette méthode de synthèse a été utilisée pour la monofonctionnalisation. Le bambusuril Br@Propargyl₁₂BU[6].TBA **48-Br** est mis à réagir en présence

d'un équivalent de l'azido PEG **108**, d'un équivalent de sulfate de cuivre et de 2 équivalents d'ascorbate de sodium et la réaction est activée aux micro-ondes pendant 30 minutes à 50 W (Schéma 81) dans un mélange DCE/tBuOH/H₂O. Après purification du brut réactionnel, le produit **137** monofonctionnalisé est obtenu avec un rendement de 20 %, le bambusuril de départ est récupéré à 56 % et il est alors recyclé.

L'analyse RMN ¹H du bambusuril obtenu montre l'apparition d'un signal à 7,8 ppm (CDCl₃) correspondant au proton C-H du triazole formé, intégrant environ pour 1 proton, ainsi que des signaux correspondant au groupement PEG à 4,0 et 4,6 ppm. De plus, le signal correspondant aux C-H des alcynes à 2,35 ppm diminue en intégration en passant de 12 à 11 protons environ, ce qui correspond au produit monofonctionnalisé **137** attendu. Néanmoins, lors de l'analyse par HRMS du bambusuril **137**, un mélange entre des produits mono-, di- et tri- substitués est observé et qui n'a ensuite pas pu être séparé par HPLC.

En conclusion, même avec des conditions réactionnelles adaptées et en défaut (nombre d'équivalents diminués et temps réactionnel réduit), la chimie click avec les Propargyl₁₂BU[6] est trop rapide pour espérer contrôler la fonctionnalisation du bambusuril et obtenir le produit monofonctionnalisé.

Suite à ces résultats peu concluants et peu reproductibles, nous avons étudié la monofonctionnalisation des Allyl₁₂BU[6].

II. Monofonctionnalisation des Allyl₁₂BU[6]

Nous nous sommes intéressés à la monofonctionnalisation des Allyl₁₂BU[6] selon la deuxième stratégie énoncée en début de chapitre (Schéma 77 page 128) : tout d'abord via la monofonctionnalisation des allyls par la réaction de métathèse croisée puis par réaction de thiol-ène click (Schéma 82).

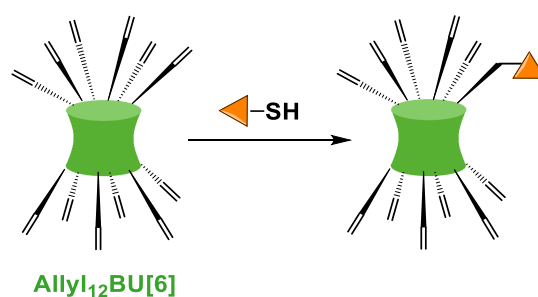


Schéma 82 : Monofonctionnalisation des Allyl₁₂BU[6]

II.1. Monofonctionnalisation des Allyl₁₂BU[6] par réaction de métathèse croisée

II.1.1. Principe de la réaction de métathèse croisée

La réaction de métathèse des alcènes est une réaction de catalyse homogène qui implique la fragmentation puis la redistribution de fragments alcènes²²⁴. Cette réaction a valu le prix Nobel de chimie en 2005 à *Y. Chauvin*, *R. Grubbs* et *R. Schrock*. Les métaux de transitions utilisés sont principalement le ruthénium et le molybdène. Les catalyseurs les plus connus pour cette réaction sont les catalyseurs de Grubbs de 1^{ère} et 2^{ème} génération, ainsi que les catalyseurs d'Hoveyda-Grubbs de 1^{ère} et 2^{ème} génération¹⁶⁹. La métathèse des alcènes peut être envisagée pour quatre applications

principales (Schéma 83) : a) la métathèse croisée, réaction intermoléculaire qui implique deux oléfines partenaires, b) la métathèse de polymérisation par ouverture intermoléculaire de cycle et c) la métathèse d'ouverture de cycle et la métathèse de fermeture de cycle²²⁴.

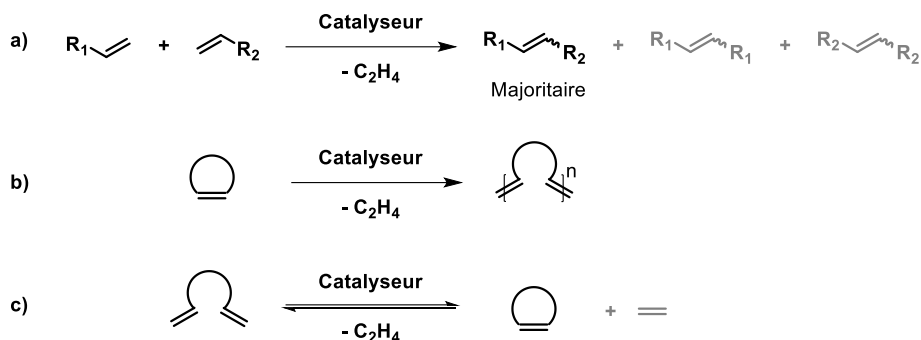


Schéma 83 : Réactions de métathèse des alcènes a) Métathèse croisée b) Métathèse de polymérisation par ouverture de cycle c) Métathèse d'ouverture et de fermeture de cycle

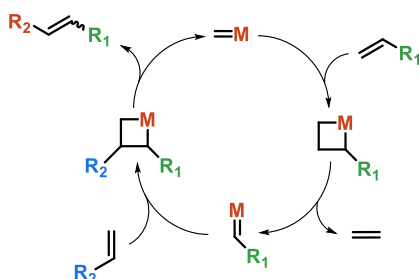


Schéma 84 : Mécanisme simplifié de la réaction de métathèse des alcènes en présence du catalyseur M

Le mécanisme général de la réaction de métathèse des alcènes est représenté dans le Schéma 84. La première étape consiste à la cycloaddition [2+2] d'un alcène sur le catalyseur M de type métal-alkylidène. Le cycle à 4 formé s'ouvre ensuite et l'éthylène gazeux est éliminé. Le nouveau alkylidène formé peut finalement réagir avec un nouvel alcène, puis après ouverture du cycle à 4, former le nouvel alcène correspondant.

II.1.2. Fonctionnalisation des Allysbambusurils par métathèse croisée

Dans l'objectif d'obtenir un BU[6] monofonctionné, nous avons étudié la réaction de métathèse croisée du bambusuril Cl@Allyl₁₂BU[6].TBA **53-Cl** avec différents alcènes partenaires.

Des résultats précédents du laboratoire avaient montré le succès de la monofonctionnalisation par métathèse croisée réalisée sur l'Allyl₈BU[4] **52**. Il réagit en présence d'hexène (2,5 eq) et du catalyseur de Grubbs II. générant le bambusuril Allyl₇HexèneBU[4] **138** (Schéma 85) avec un rendement de 20 %. De la même manière l'Allyl₈BU[4] **52** réagit en présence d'hepténoate de méthyle (2,5 eq) et du catalyseur de Grubbs II. générant le bambusuril Allyl₇(methyl-hepténoate)BU[4] **139** (Schéma 85) avec un rendement de 20 %.

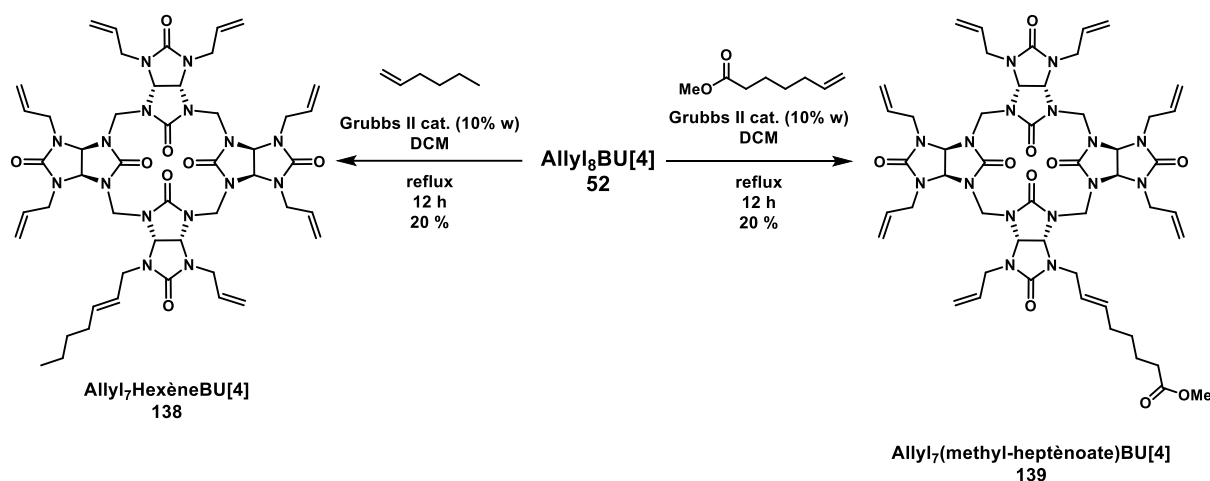


Schéma 85 : Métathèse croisée de l' $\text{Allyl}_8\text{BU}[4]$ en présence de l'hexène et de l'hepténoate de méthyle¹⁶⁹

Nous avons testé les conditions réactionnelles mises au point pour la réaction de métathèse croisée de l' $\text{Allyl}_8\text{BU}[4]$ **52** avec l'hexène, en présence du $\text{Cl@Allyl}_{12}\text{BU}[6]$.TBA **53-Cl**. Cette réaction de métathèse croisée du $\text{I@Allyl}_{12}\text{BU}[6]$ **53-I** avait été testée précédemment en présence d'hexène et d'heptanoate de méthyle avec le catalyseur de Grubbs II, sans succès. Il avait été déduit que l'iodure du bambusuril pouvait peut-être empoisonner le catalyseur métallique (thèse de *Djamille Azazna*¹⁹⁴).

Le $\text{Cl@Allyl}_{12}\text{BU}[6]$.TBA **53-Cl** a été mis en réaction en présence d'hexène dans le DCM à reflux en présence de 10 % massique de catalyseur Grubbs II (entrée 1, Tableau 30). Après purification le produit de métathèse croisée **140** n'est pas observé mais le produit de self-métathèse **141** est obtenu ainsi qu'une deuxième fraction isolée en sortie de colonne. Grâce à l'analyse par RMN ¹H de cette fraction, différente du produit de départ, et HRMS, nous avons identifié ce mélange comme composé du $\text{Cl@Allyl}_{12}\text{BU}[6]$.TBA **53-Cl** de départ avec les dérivés **142** et **143**, correspondant respectivement aux réactions de métathèse intra-moléculaire impliquant 2 ou 4 liaisons allyles du bambusurils comme représentées sur le Schéma 86. Les produits **142** et **143** de ce schéma sont des représentations des produits de fermetures intra-moléculaires éventuelles. En effet, les analyses ne permettent pas de déterminer les liaisons qui ont réagi, ni même si ces fermetures de cycle ont lieu de façon homogène et reproductibles. Par ailleurs, aucun produit de métathèse croisée intermoléculaire, du type du produit **144** (Schéma 86) n'est observé.

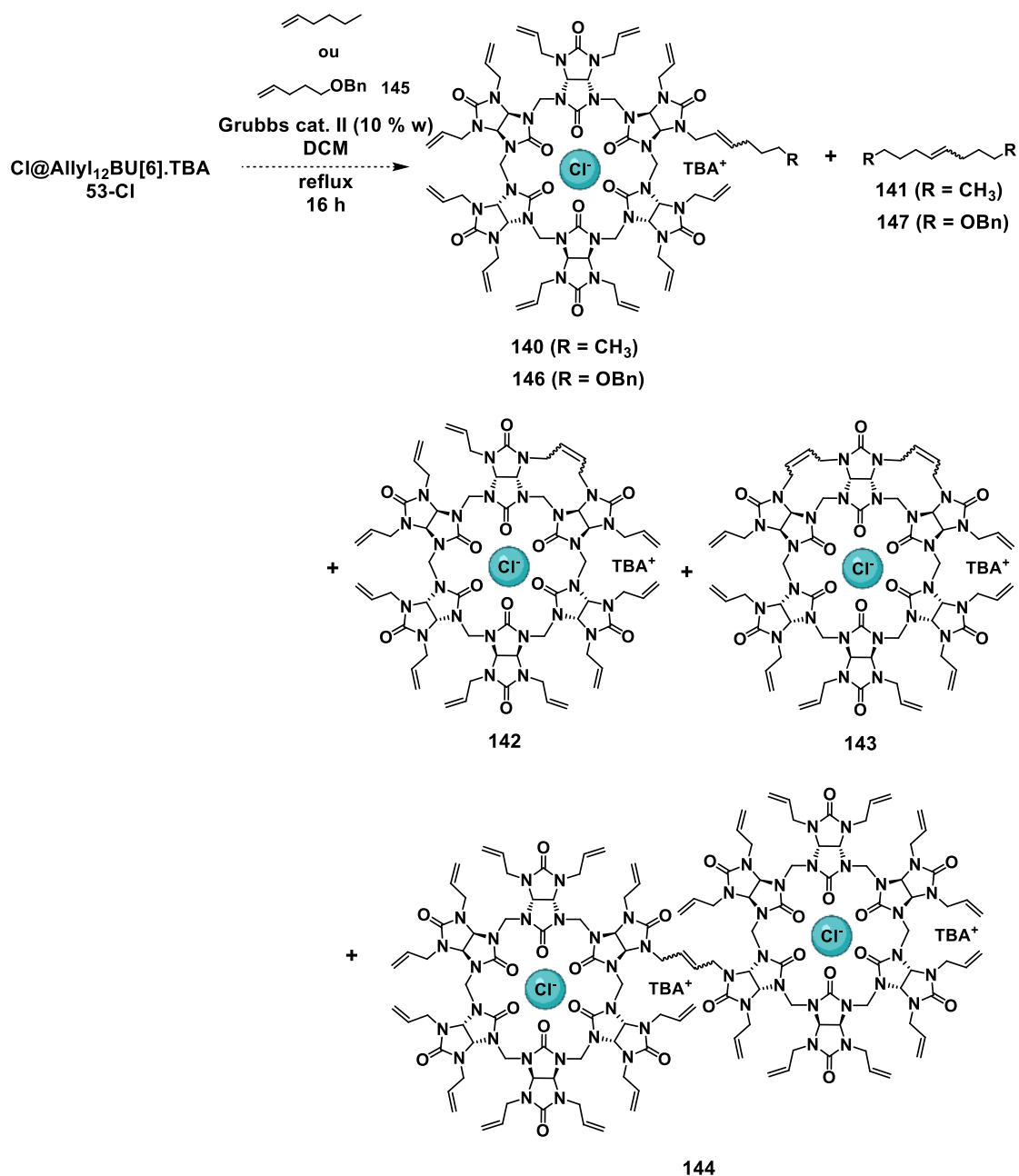
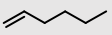
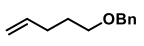
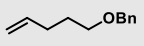
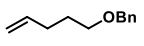


Schéma 86 : Métathèse croisée du Cl@Allyl₁₂BU[6].TBA 53-Cl en présence d'hexène et de l'alcool protégé **145** (structures hypothétiques)

Le Cl@Allyl₁₂BU[6].TBA **53-Cl** a ensuite été mis en réaction en présence de l'alcool protégé **145** (2,5 eq) dans le DCM à reflux en présence de 10 % massique du catalyseur de Grubbs II (entrée 2, Tableau 30). Le choix de **145** est stratégique et permettrait après sa métathèse croisée sur le bambusuril la déprotection du groupement benzyle afin de générer l'alcool correspondant pour ensuite greffer un autre groupement d'intérêt. Le produit fonctionnalisé par métathèse croisée **146** n'est pas obtenu suite à cette réaction. Après purification du mélange réactionnel et analyse RMN ¹H et HRMS, le produit **147** est obtenu ainsi que le mélange des produits **142** et **143** et du bambusuril de départ **53-Cl**.

Tableau 30 : Résultats de la réaction de métathèse croisée du Cl@Allyl₁₂BU[6].TBA 53-Cl en présence d'hexène et de l'alcool protégé 145 (° Produits observés par RMN et HRMS, non isolés)

Entrée	Catalyseur (10% massique)	Oléfine partenaire	Équivalents oléfine	Produits observés ^a
1	Grubbs cat. II		4	53-Cl + 141 + 142 + 143
2	Grubbs cat. II		2,5	53-Cl + 147 + 142 + 143
3	Grubbs cat. II		14	53-Cl + 147 + 142 + 143
4	Grubbs cat. II		14	147 + 142 + 143
5	Grubbs cat. II	/		53-Cl + 142 + 143
6	Grubbs cat. II	/		53-Cl + 142 + 143

Nous avons ensuite étudié la réaction de métathèse croisée sur le Cl@Allyl₁₂BU[6].TBA **53-Cl** en présence de 14 équivalents de l'oléfine **145** (entrées 3 et 4). Le produit fonctionnalisé par métathèse croisée n'est pas obtenu suite à cette réaction. Après purification du mélange réactionnel et analyse RMN ¹H et HRMS, le produit **147** est obtenu ainsi que le mélange des produits **142** et **143** et du bambusuril de départ **53-Cl**.

Puisque le produit de monofonctionnalisation intermoléculaire par réaction de métathèse croisée en présence d'oléfine partenaire n'a pas été obtenu, nous avons testé la réaction de self-métathèse sur le Cl@Allyl₁₂BU[6].TBA **53-Cl**, sans ajouter d'oléfine partenaire (entrée 5 et 6). Le produit **53-Cl** est mis en réaction en présence du catalyseur de Grubbs de 2^{ème} génération, dans le DCM à reflux pendant 12 heures. Après purification, un mélange comprenant le produit initial **53-Cl**, ainsi que les dérivés **142** et **143** est obtenu.

Les produits de fermeture intramoléculaire mono- (de type **142**) et di- (de type **143**), ont pu être identifiés par HRMS lors de chacune des réactions de métathèse croisée. Les RMN ¹H des différents produits **141**, **147**, **142** et **143**, obtenus en mélange, sont toutes similaires mais différentes du bambusuril de départ **53-Cl**, et ne donnent pas la possibilité de connaître la distribution des fermetures de cycle sur l'Allyl₁₂BU[6] (sur le dessus ou le dessous de la cavité, ou bien en périphérie), ni leur reproductibilité. L'analyse de cristaux RX aurait été idéale, mais ces derniers n'ont pas été obtenus.

Pour conclure, les produits attendus de métathèse croisée entre le Cl@Allyl₁₂BU[6].TBA **53-Cl** et les oléfines partenaires n'ont pas été obtenus, et seuls des produits de fermeture intramoléculaire du Cl@Allyl₁₂BU[6].TBA **53-Cl** ont été observés en mélange inséparable et il n'a pas été possible de déterminer leur structure.

Nous nous sommes alors intéressés à la monofonctionnalisation des Allyl₁₂BU[6] par réaction de thiol-ène click.

II.2. Monofonctionnalisation des Allyl₁₂BU[6] par réaction de thiol-ène click

La fonctionnalisation des Allyl₁₂BU[6] par réaction de thiolène-click est une réaction bien connue au laboratoire et a déjà permis d'obtenir une chimiothèque de dérivés Sulfure₁₂BU[6], présentés dans le chapitre 3 (partie I.2 page 81), par réaction radicalaire en présence de triéthylborane (Et₃B) et du 4-*tert*-butylcatéchol (TBC), ou par une méthode photocatalytique en présence d'un catalyseur de ruthénium qui a montré son efficacité pour la TEC des dérivés soufrés benzylés.

Lors de la polyfonctionnalisation des Allyl₁₂BU[6] par réaction de thiol-ène click en conditions TBC/Et₃B nous avons remarqué que la cinétique était plus lente lors de l'utilisation de certains thiols, et que les conditions réactionnelles devaient être poussées en employant un large excès de thiol (18 équivalents) et de TBC et de Et₃B (16 équivalents). Les synthèses des bambusurils **86** ou **93** en présence des thiols respectifs **82** et **83** en sont deux exemples (chapitre 3 partie I.2.4).

Nous nous sommes intéressés à cette plus faible réactivité des thiols, qui avec des paramètres réactionnels adaptés, pourrait permettre un meilleur contrôle de la thiol-ène click afin d'obtenir la monofonctionnalisation du bambusuril.

II.2.1. Essais de monofonctionnalisation des Allyl₁₂BU[6] par réaction de thiolène-click

Dans l'objectif d'obtenir un Allyl₁₂BU[6] monofonctionnalisé par une fonction thioéther, nous avons adapté les conditions de réactions de thiol-ène click. Dans ce but le Cl@Allyl₁₂BU[6].TBA **53-Cl** est mis en présence de 1 équivalent du thiol **83** et de 1,2 équivalents de TBC et Et₃B, dans le dichlorométhane à température ambiante pendant 16 heures. Après traitement et purification, le bambusuril **148** est obtenu avec un rendement de 69 % (Schéma 87).

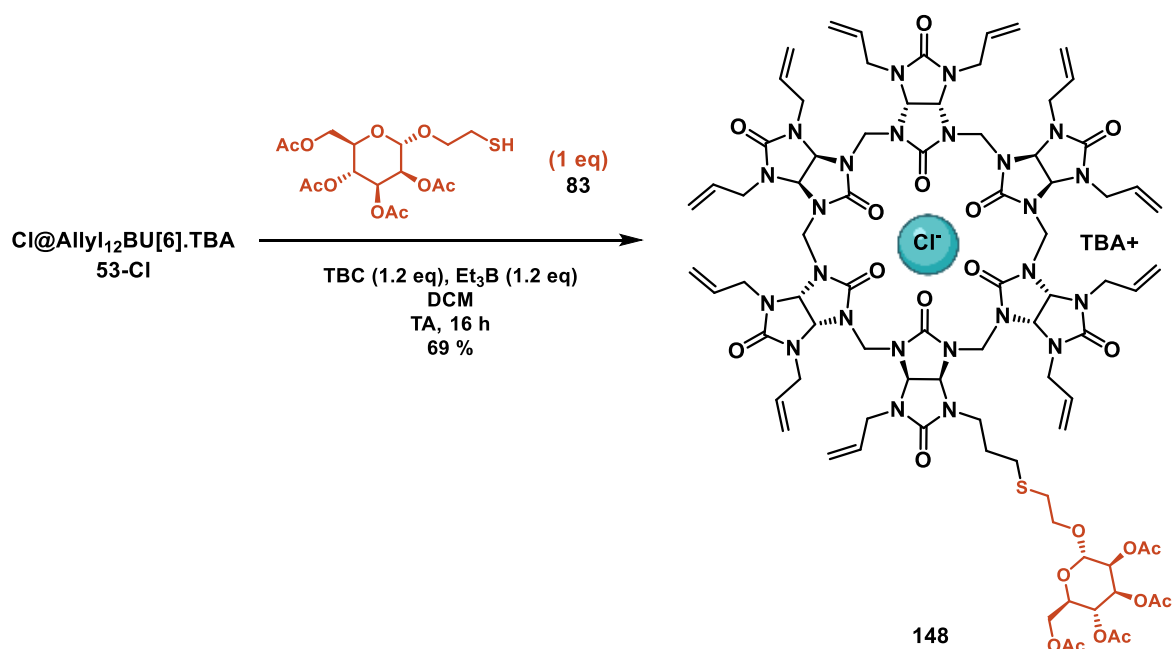
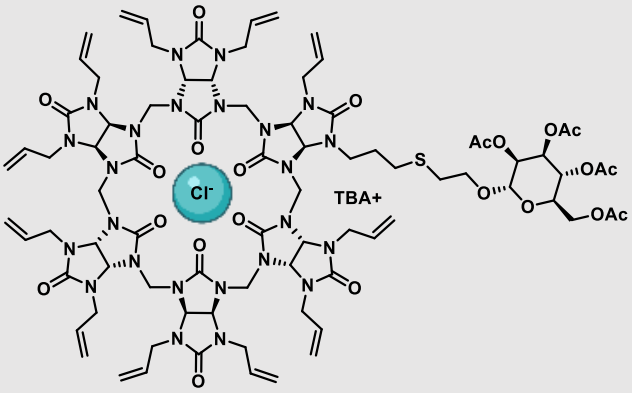
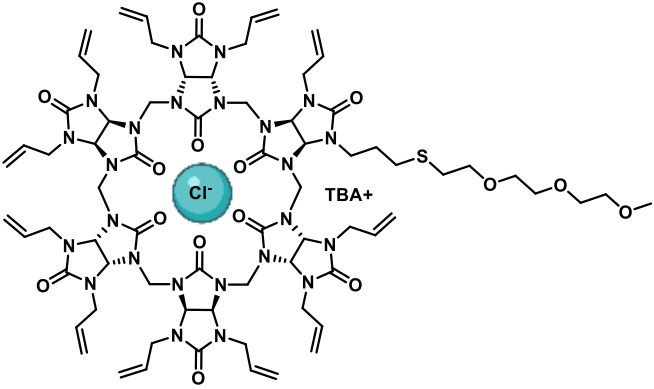
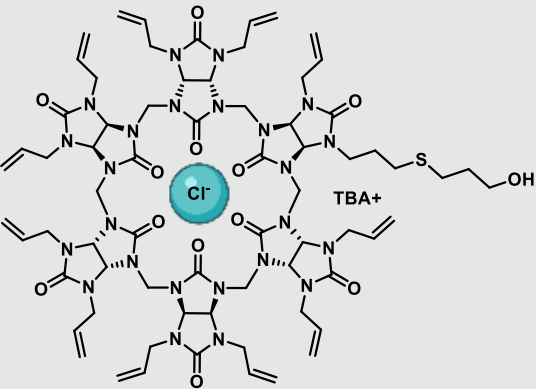
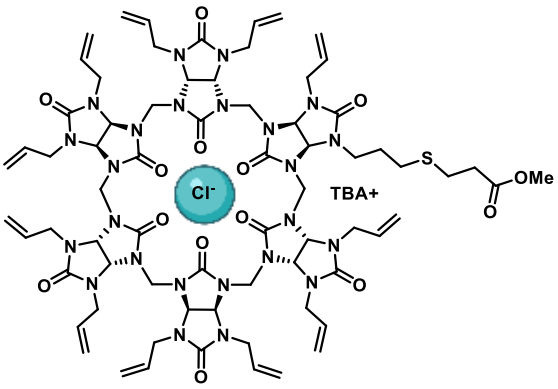


Schéma 87 : Synthèse du bambusuril **148** par monofonctionnalisation du Cl@Allyl₁₂BU[6].TBA **53-Cl**

Cette réaction de monofonctionnalisation a été étendue à d'autres thiols. Les bambusurils **149**, **150** et **151** sont obtenus dans les mêmes conditions (1 équivalent de thiol et 1,2 équivalent de TBC et Et₃B) à partir des thiols **82**, du 3-mercaptoopropanol et du methyl 3-mercaptopropionate avec des rendements respectifs de 37 %, 48% et 37%. Les résultats sont résumés dans le Tableau 31. L'obtention des bambusurils monofonctionnalisés a été confirmée par les analyses RMN ¹H et ¹³C ainsi que par HRMS.

Tableau 31 : Résultats de monofonctionnalisation du Cl@Allyl₁₂BU[6].TBA 53-Cl en présence de plusieurs dérivés thiols

Nom	Bambusuril monofonctionnalisé	Conditions	Rendement
148		TBC/Et ₃ B	69 %
149		TBC/Et ₃ B	37 %
150		TBC/Et ₃ B Photocatalytique	48 % 48 %
151		TBC/Et ₃ B	37 %

La monofonctionnalisation de **150** a également été réalisée dans les conditions de photocatalyse développées dans le chapitre 3 (partie I.2.2.b) page 84), en utilisant 1 équivalent de mercaptopropanol, 0,3 mol% de Ru(bpy)₃Cl₂ et de 0,6 équivalent de *p*-toluidine dans le méthanol sous lumière bleue pendant 15 heures. Après traitement et purification, le bambusuril **150** monofonctionnalisé est obtenu avec un rendement de 48 %, qui est identique au rendement obtenu par la méthode TBC/Et₃B (Tableau 31).

Cette étude montre que la monofonctionnalisation des Allyl₁₂BU[6] par réaction de thiol-ène click est réalisable avec de bons rendements de manière fiable et reproductible.

II.2.2. Développement de bambusurils fluorescents

La fluorescence est une propriété très intéressante et très recherchée dans le développement de molécules d'intérêt pour des applications *in vivo*. Ces molécules peuvent en effet permettre une visualisation (traçage, suivi *in vivo*, microscopie) pouvant être utile en diagnostic médical (pour la détection de certaines tumeurs par exemple). À notre connaissance, aucun bambusuril fluorescent n'a été reporté à ce jour. De tels bambusurils vectorisés par une biomolécule et complexant un radioisotope pourraient donc être utilisés comme élément de diagnostic et thérapeutique : la fluorescence apportée au bambusuril permettrait ainsi le suivi *in vivo* de la molécule.

Pour greffer un fluorophore sur un bambusuril la méthode de monofonctionnalisation des Allyl₁₂BU[6] par réaction de thiolène-click, développée dans la partie 2.b)2., a été utilisée. Deux stratégies ont été envisagées et elles sont résumées dans le Schéma 88. La première voie envisagée est la monofonctionnalisation de l'Allyl₁₂BU[6] par un thiol lié à un fluorophore (voie 1). La deuxième voie correspond à la monofonctionnalisation de l'Allyl₁₂BU[6] avec un thiol portant une fonction capable d'être substituée par un fluorophore en deuxième étape (voie 2).

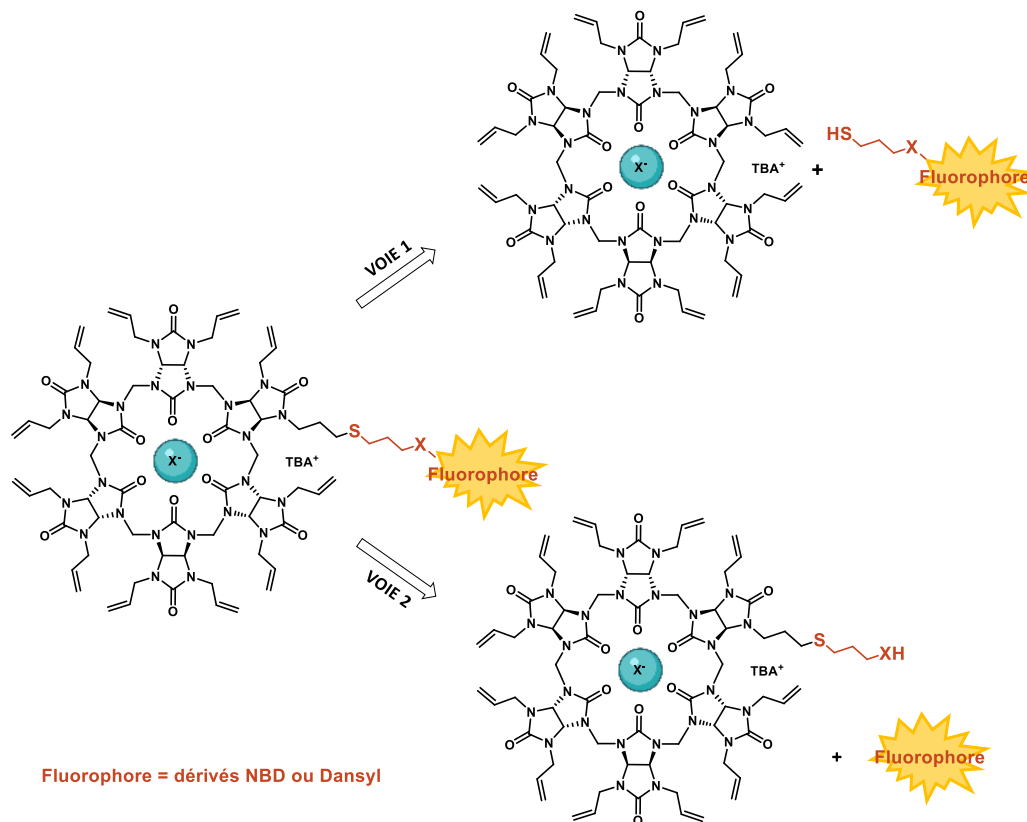


Schéma 88 : Rétrosynthèse envisagées pour l'introduction d'un fluorophore sur le bambusuril Allyl₁₂BU[6]

a) Voie n°1

Le 4-chloro-7-nitrobenzofurazane (NBD-Cl) a été envisagé comme fluorophore de choix pour un greffage sur les Allyls bambusurils. Il est largement utilisé pour la détection et le dosage de biomolécules, des protéines ou des peptides par exemple lors d'études *in vivo*²²⁵⁻²²⁸ et présente plusieurs avantages comme sa petite taille et son caractère neutre. Une autre propriété intéressante des dérivés du NBD vient de la possibilité de remplacer son atome d'oxygène par un atome d'azote, de soufre, de sélénium ou de carbone. Le NBD-Cl possède une longueur d'onde d'émission à 540 nm et le remplacement de l'oxygène par un de ces atomes permet de moduler cette longueur d'onde d'émission du bleu vers rouge, permettant ainsi d'obtenir une couleur correspondante aux applications biologiques souhaitées (Figure 44).

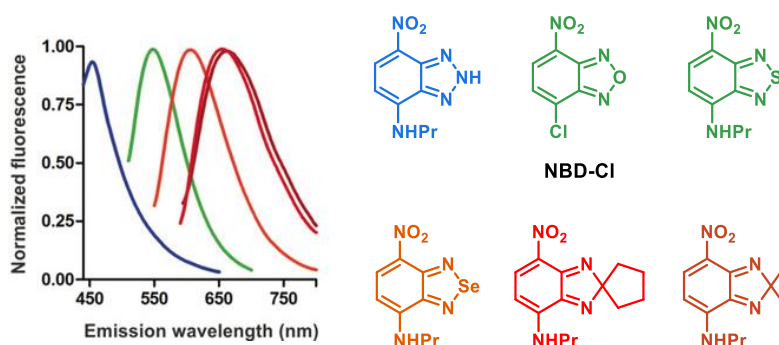


Figure 44 : Structures des dérivés NBD et longueurs d'onde d'émission²²⁶

En 2021, le groupe de *H. Li* a démontré qu'un dérivé de sélénium du NBD variait d'émission, du vert au rouge, en fonction de sa fonctionnalisation par un thiol ou une amine (Figure 45). Ainsi la nature du cycle des dérivés NBD et leur fonctionnalisation est particulièrement intéressante et permet d'obtenir une grande variété de fluorophores aux propriétés chimiques et photophysiques variables selon l'application souhaitée.

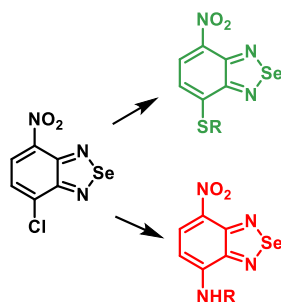


Figure 45 : Dérivés sélénium du NBD et couleurs d'émission selon la fonctionnalisation par un thiol ou une amine²²⁵

Pour tester la monofonctionnalisation du Cl@Allyl₁₂BU[6]. TBA **53-Cl** par un dérivé du 4-Chloro-7-nitrobenzofurazan (NBD-Cl) nous devons tout d'abord disposer d'un dérivé NBD-SH. Selon un protocole de la littérature²²⁷, le dérivé NBD-Cl est fonctionnalisé par le chlorohydrate de cystéamine (1,2 eq), en présence de pyridine dans l'acétonitrile à température ambiante pendant 16 heures, générant le fluorophore NBD-cystéamine **152** quantitativement (Schéma 89). Il faut noter que le composé de *S*-alkylation entre le NBD-Cl et la cystéamine n'est pas obtenu : l'atome d'azote étant plus nucléophile que l'atome de soufre, seule la réaction de *N*-alkylation donnant le composé **152** a lieu. Toutefois, malgré un stockage minutieux au congélateur, à l'abri de la lumière et sous argon, le produit se dégrade rapidement et n'a pas pu être utilisé dans la réaction de thiol-ène click.

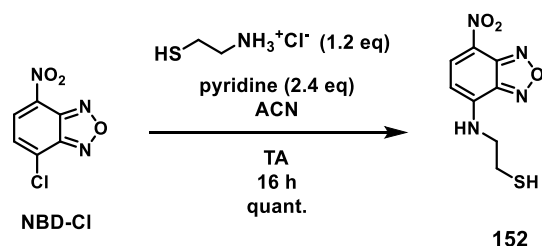


Schéma 89 : Synthèse du NBD-cystéamine 152²²⁷

Par la suite, le NBD-Cl est fonctionnalisé par l'éthanethioate de S-(3-mercaptopropyle) **85** (1,2 eq), en présence de pyridine dans l'acétonitrile à température ambiante pendant 16 heures, générant le composé **153** un rendement de 38 % (Schéma 90). Afin d'obtenir le thiol correspondant, le produit **153** a été soumis à plusieurs conditions de déprotection utilisant l'hydroxyde de sodium et l'hydrazine dans l'eau. Néanmoins seule la dégradation du produit est observée et le thiol **154** n'a pas été obtenu.

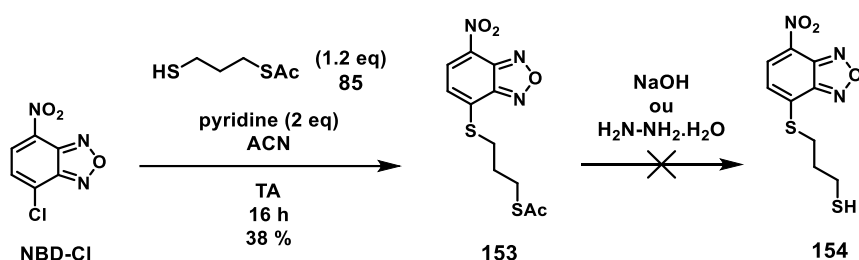


Schéma 90 : Synthèse du NBD-propanethioacetate 153

Suite à l'échec de l'obtention du dérivé NBD, le 5-(diméthylamino)naphthalène-1-sulfonyl (chlorure de dansyle, Dansyl-Cl) a été utilisé : sa structure est proche du NBD-Cl et il possède une longueur d'onde d'émission proche de 545 nm²²⁹ (contre 540 nm pour celle du NBD-Cl).

Afin de réaliser la réaction du thiol-ène click sur le Cl@Allyl₁₂BU[6]. TBA **53-Cl**, il faut disposer d'un dérivé Dansyl fonctionnalisé par un groupement thiol. Selon un protocole de la littérature²³⁰, le Dansyl-Cl a été fonctionnalisé par la cystéamine en deux étapes (Schéma 91). Lors de la première étape, le Dansyl-Cl est agité en présence du chlorohydrate de cystéamine (1,2 eq), du 4-diméthylaminopyridine (DMAP) et de triéthylamine, à température ambiante dans le DCM pendant 16 heures pour obtenir le composé **155** directement engagé dans la réaction suivante. Le pont disulfure est réduit en présence du dithiothréitol (DTT) et de la triéthylamine à température ambiante dans le THF pendant 16 heures, conduisant au composé **156**, le dansyle fonctionnalisé par la cystéamine, avec un rendement global de 83 % sur deux étapes.

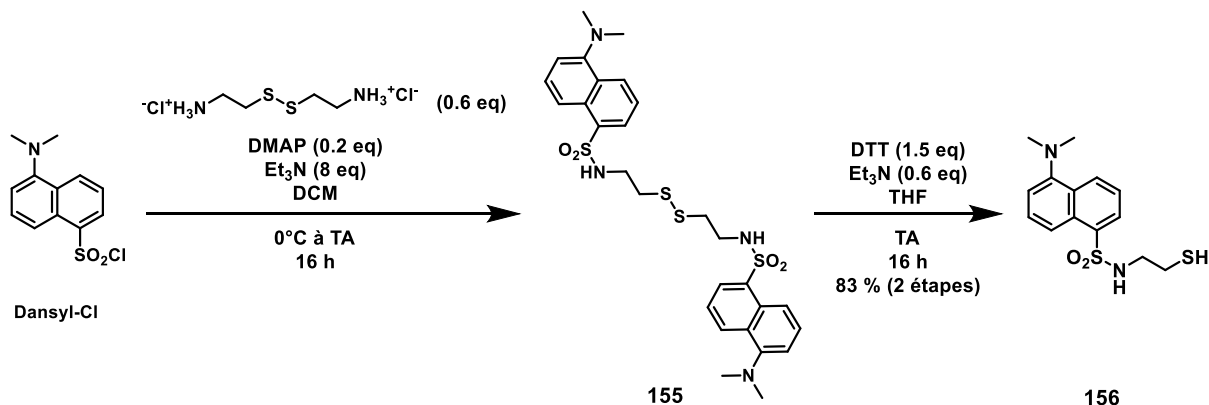


Schéma 91 : Synthèse du Dansyl-cystéamine 156²³⁰

Le fluorophore **156** (1 équivalent) est ensuite mis en réaction en présence du Cl@Allyl₁₂BU[6].TBA **53-Cl** dans les conditions de thiol-ène click, en présence de 1,2 équivalent de TBC et de Et₃B (Schéma 92). La réaction conduit au premier bambusuril fluorescent **157** qui est obtenu avec un rendement de 7 % après purification et qui a pu être caractérisé par RMN ¹H. Néanmoins, les analyses par RMN ¹³C, HRMS et LC-MS n'ont pas permis de confirmer l'obtention du produit à cause de son instabilité : malgré un stockage au congélateur, à l'abri de la lumière et sous argon, il s'est dégradé et ces analyses n'ont pas été réalisées.

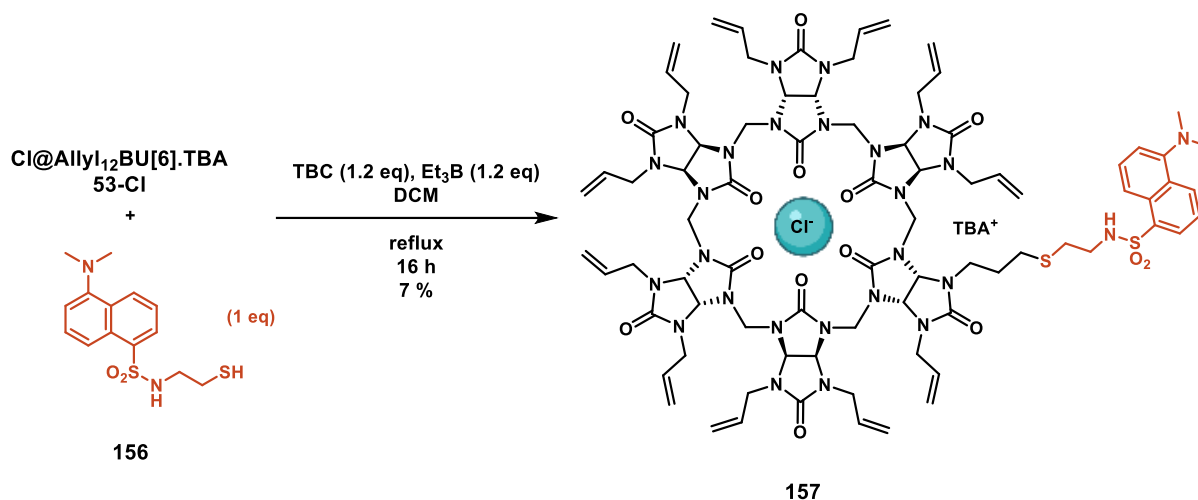


Schéma 92 : Thiol-ène click du Dansyl-cystéamine **156** sur le Cl@Allyl₁₂BU[6].TBA **53-Cl**

Suite aux difficultés liées à la dégradation des fluorophores **153** et **156**, la seconde voie de synthèse présentée en début de cette partie a été utilisée : la monofonctionnalisation par thiol-ène click du bambusuril avec un thiol fonctionnalisable sur lequel un fluorophore pourra être greffé en seconde étape.

b) Voie n°2

Nous avons étudié la monofonctionnalisation du Cl@Allyl₁₂BU[6].TBA **53-Cl** par le chlorhydrate de cystéamine dans les conditions de thiol-ène click dont la fonction amine devrait permettre une postfonctionnalisation.

Le Cl@Allyl₁₂BU[6].TBA **53-Cl** est mis en réaction avec un équivalent du chlorhydrate de cystéamine, 1,2 équivalent de TBC et de Et₃B dans le DCM à température ambiante pendant 16 heures (Schéma 93). Le produit désiré **158** n'est pas obtenu et le Cl@Allyl₁₂BU[6].TBA **53-Cl** est récupéré. Nous supposons que la longueur de la chaîne du chlorhydrate de cystéamine et/ou la présence d'un azote libre sont les causes de cette mauvaise réactivité.

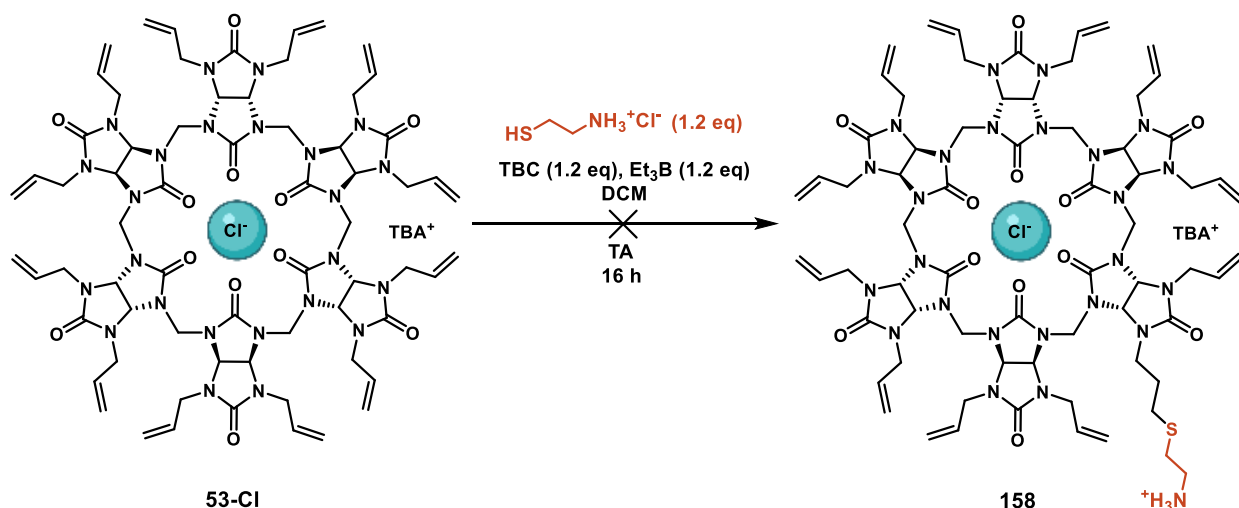


Schéma 93 : Thiol-ène click du chlorohydrate de cystéamine sur le Cl@Allyl₁₂BU[6].TBA 53-Cl

La réaction de monofonctionnalisation du Cl@Allyl₁₂BU[6].TBA **53-Cl** par thiol-ène click a donc été testée en présence du thiol **159** portant un carbone supplémentaire et une fonction thiol protégée. La synthèse du composé 2-(3-mercaptopropyl)isoindoline-1,3-dione **159** a été réalisée en deux étapes (Schéma 94).

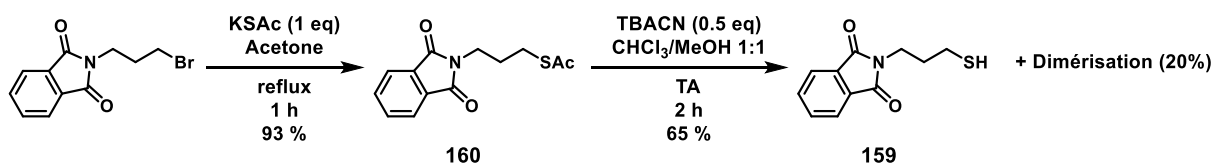


Schéma 94 : Synthèse du 2-(3-mercaptopropyl)isoindoline-1,3-dione **159**

La première étape consiste en une substitution nucléophile du *N*-(3-bromopropyl)phthalimide par le thioacétate de potassium dans l'acétone à reflux pendant 1 heure. Le thiol protégé **160** est obtenu avec un rendement de 93 % (Schéma 94). Différentes conditions réactionnelles ont été testées pour la déprotection de la fonction thioacétate : K₂CO₃, TFA, HCl 6M ou encore l'hydrate d'hydrazine. Ces méthodes n'ont pas permis de déprotéger le thioacétate et ont entraîné la dégradation du composé **160**. Finalement le TBACN a été utilisé selon un protocole rapporté dans la littérature²³¹.

Le composé **160** est traité avec 0,5 équivalent de cyanure de tetrabutylammonium (TBACN) dans un mélange chloroforme/méthanol à température ambiante pendant 2 heures. Après purification le composé **159** est obtenu avec un rendement de 65 % ; le produit de dimérisation est également obtenu, avec un rendement de 20 % (Schéma 94). Cependant, en présence de 1 ou 2 équivalents de TBACN, le dimère correspondant du produit **159** se forme majoritairement. Il est possible de réduire ce dernier en présence de DTT.

Disposant du thiol **159**, la réaction de thiol-ène click a été réalisée avec ce dérivé. Tout d'abord la réaction est testée sur le 2,4-diallylglycoluril **49** (Schéma 95), en présence de 3 équivalents de **154** ainsi que 2,4 équivalents de TBC et Et₃B. Après purification le glycoluril **161** est obtenu avec un rendement de 28 %, qui n'a pas été optimisé. Afin d'obtenir l'amine libre par déprotection du phthalimide, le glycoluril **161** est traité avec 0,5 équivalents d'hydrazine. Néanmoins, malgré le faible nombre d'équivalents d'hydrate d'hydrazine et le temps réactionnel très réduit, le produit **162** n'est pas obtenu et la dégradation du glycoluril est observée.

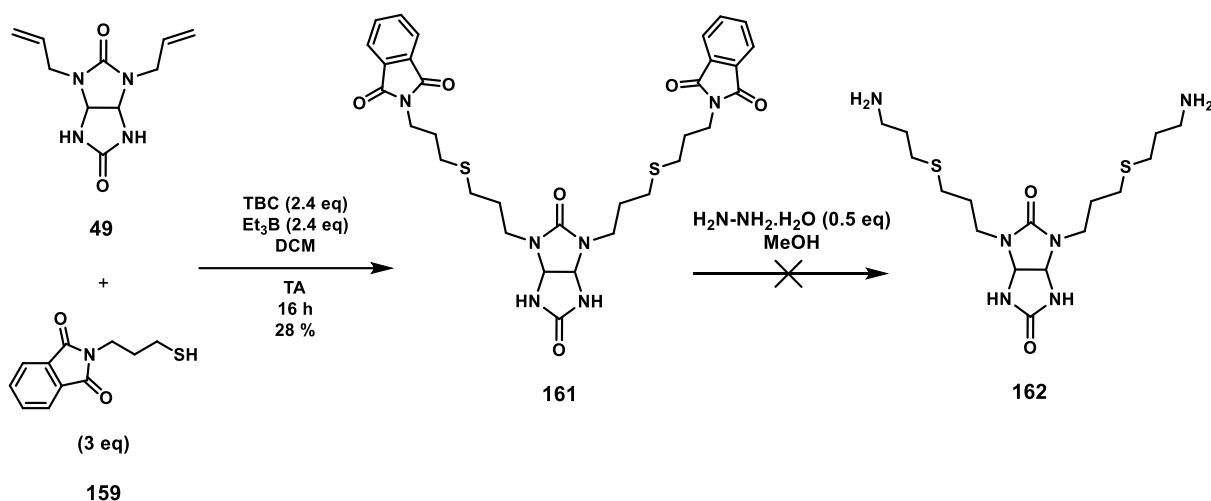


Schéma 95 : Synthèse et essai de déprotection du glycoluril 161

Suite aux difficultés de déprotection des groupements phthalimides de **161**, il n'a pas été possible d'obtenir le glycoluril **162**.

Nous avons alors choisi de synthétiser le thiol fonctionnel **163** où la fonction amine est protégée sous la forme d'un *tert*-butyle carbamate. Le composé **163** a été synthétisé en quatre étapes à partir de la 3-bromopropylamine (Schéma 96).

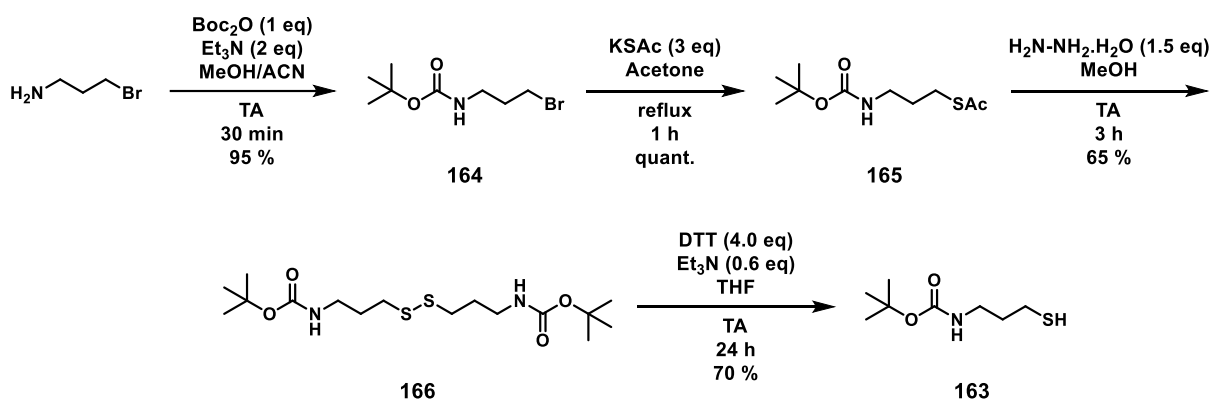


Schéma 96 : Synthèse du thiol 163

La fonction amine de la 3-bromopropylamine est protégée en présence du dicarbonate de di-*tert*-butyle et de triéthylamine générant le *tert*-butyle (3-bromopropyl)carbamate **164** avec un rendement de 95 %. Puis ce dernier est engagé dans une substitution nucléophile du bromure par le thioacétate de potassium (3 eq), dans l'acétone à reflux pendant 1 heure. Le composé **165** est obtenu quantitativement après traitement de la réaction. La fonction acétate du dérivé **165** est ensuite soumise aux conditions de déprotection en présence d'hydrate d'hydrazine (1,5 eq), dans le méthanol à température ambiante pendant 3 heures. La déprotection du thiol entraîne la formation du dimère **166** avec un rendement de 65 %. Finalement, les ponts disulfures du composé **166** sont réduits en présence de DTT (4 eq) et de triéthylamine (0,6 eq), dans le THF à température ambiante pendant 24 heures. Après purification, le thiol **163** est obtenu avec un rendement de 70 %.

Disposant du thiol **163**, nous avons testé la réaction de thiol-ène click sur le 2,4-diallylglycoluril **49**, en présence de 3 équivalents de **163** ainsi que 2,4 équivalents de TBC et Et₃B (Schéma 97). Le glycoluril **167** est obtenu avec un rendement de 31 % après purification par colonne. Ce rendement n'a pas été optimisé faute de temps. Des conditions réactionnelles pour la déprotection des

groupements *tert*-Butoxycarbone du glycoluril **167** seront ensuite recherchés afin d'obtenir le glycoluril correspondant possédant des fonctions amines qui serviront ensuite à l'introduction d'un fluorophore sur la molécule.

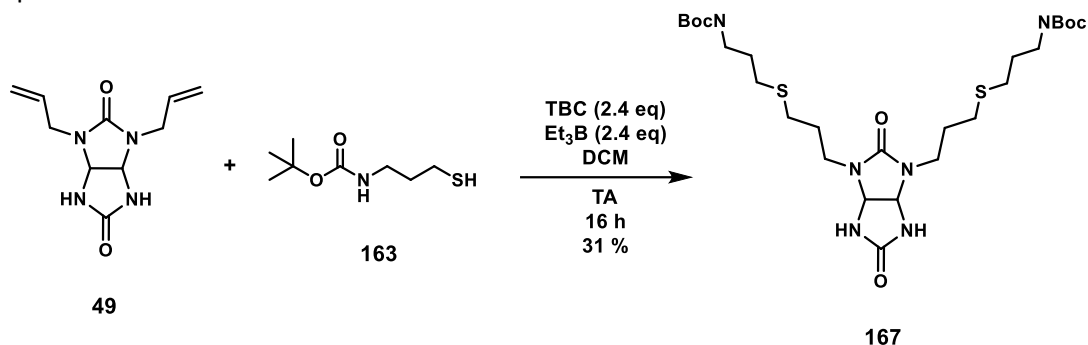


Schéma 97 : Synthèse par thiol-ène click du glycoluril 167

Pour conclure, deux voies de synthèse ont été explorées afin d'obtenir un bambusuril monofonctionnalisé fluorescent. Premièrement, l'introduction d'un fluorophore par réaction de thiol-ène click a été étudiée dans les conditions de monofonctionnalisation en présence d'un équivalent des dérivés NBD ou Dansyl. La thiol-ène click d'un dérivé Dansyl a permis d'obtenir le premier bambusuril fluorescent, avec un faible rendement (7 %) mais qui pourra être optimisé. Suite aux difficultés liées à la faible réactivité des fluorophores et de leur dégradation, une seconde voie de synthèse a été utilisée : la monofonctionnalisation par thiol-ène click du bambusuril avec un thiol fonctionnalisable sur lequel un fluorophore pourra être greffé en seconde étape. Différents groupements thiols possédant une fonction amine protégée ont été étudiés en réaction de monofonctionnalisation par thiol-ène click : des difficultés de déprotection de l'amine n'ont pas permis d'obtenir un produit fonctionnalisé par un fluorophore. Les études sont toujours en cours.

III. Polyfonctionnalisation du Sulfure₁Allyl₁₂BU[6]

Des bambusurils monofonctionnalisés ont été obtenus par réaction de thiol-ène click, dans les conditions TBC/Et₃B. La monofonctionnalisation des bambusurils pourra permettre d'introduire une sonde, une biomolécule, ou de tout groupement d'intérêt dans l'objectif d'utiliser les bambusurils dans des applications biologiques. Maîtrisant à présent cette monofonctionnalisation des Allyls bambusurils, nous nous sommes intéressés à leur polyfonctionnalisation, pour ainsi obtenir des bambusurils fonctionnalisés par 1+11 thiols permettant ainsi de leur apporter des propriétés supplémentaires comme par exemple leur solubilité en milieu aqueux (Schéma 98).

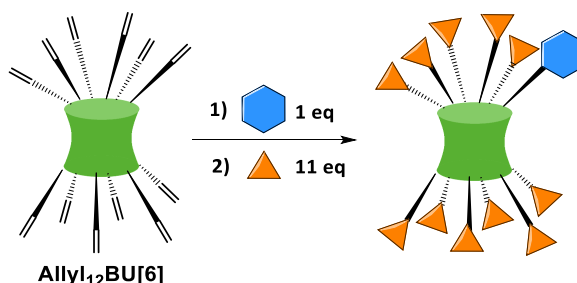


Schéma 98 : Fonctionnalisation des bambusurils de manière contrôlée et sélective

Le meilleur rendement de monofonctionnalisation a été obtenu avec le sulfure propanol menant au bambusuril **150**. Ce dernier a donc été utilisé pour l'étape de polyfonctionnalisation par

thiol-ène click. Le glycoside **83** a été choisi pour l'étape de polyfonctionnalisation car il permettra de disposer d'un bambusuril hydrosoluble après déprotection des fonctions acétates (Schéma 99).

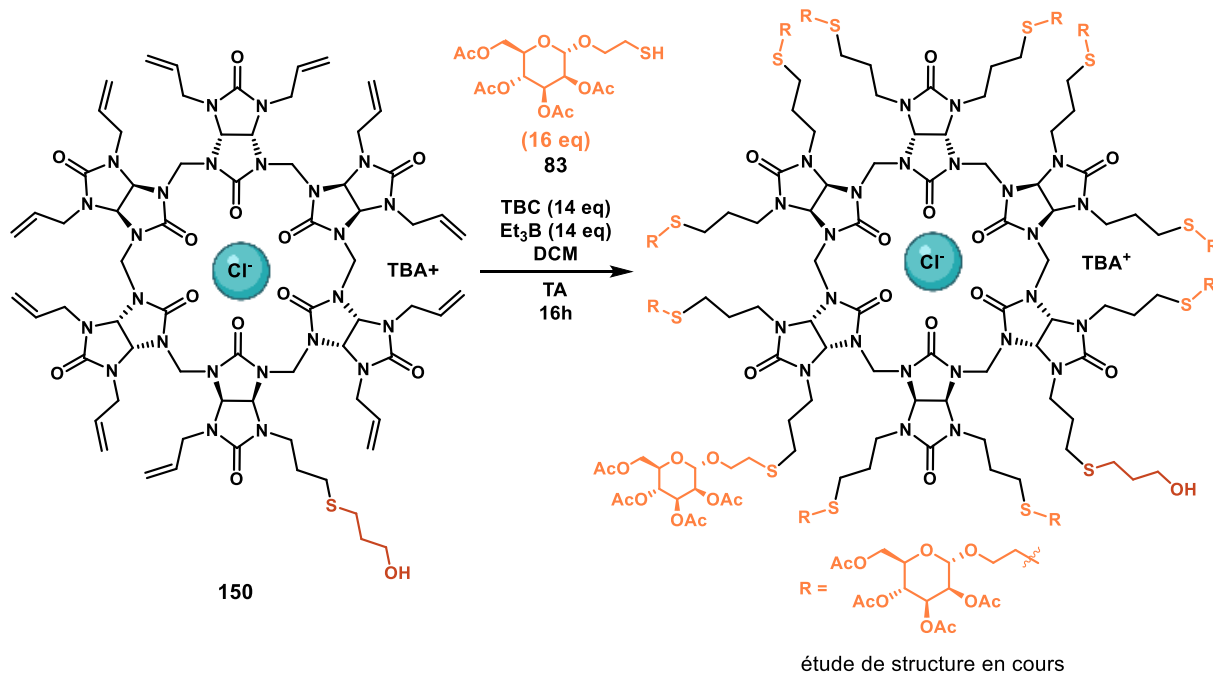


Schéma 99 : Réaction de thiol-ène click du glycoside **83** sur le bambusuril **150** monofonctionnalisé par un alcool

Le bambusuril monofonctionnalisé **150** est mis en réaction en présence de 16 équivalents du composé **83**, 14 équivalents de TBC et Et_3B , dans le DCM à température ambiante pendant 16 heures. La RMN ^1H du brut de la réaction indique que la conversion du bambusuril est totale. Un produit est isolé par chromatographie sur colonne de silice, mais actuellement sa structure est en cours d'identification. L'analyse RMN ^1H nous permet d'identifier les signaux caractéristiques du produit de thiol-ène click formé par les glycosides. Les signaux correspondant à la chaîne alcool ne sont pas visibles dû à leur intégration trop faible par rapport aux signaux des glycosides (rapport 1 pour 11 pour chaque signal) et les signaux correspondant aux fonctions allyles sont encore visibles. Par ailleurs, l'analyse HRMS a été réalisée. Le produit désiré 1+11 fonctions (1 fonction alcool et 11 fonctions glucose) n'a pas pu être identifié dans le mélange, ni le produit de fonctionnalisation totale par les glycosides **93**.

La réaction de thiol-ène click du bambusuril monofonctionnalisé **150** en présence du 3-mercaptopropionate de méthyle a également été réalisée (Schéma 100), en présence de 50 équivalents de thiol et 30 équivalents de TBC et de Et_3B pour que la réaction soit totale, dans le DCM à température ambiante pendant 16 heures. Après purification, l'analyse RMN ^1H du composé isolé montre une structure très similaire au bambusuril **56** totalement fonctionnalisé par l'ester (cf. Tableau 19 page 84) et l'analyse HRMS a permis de confirmer la présence de ce bambusuril **56**, en mélange avec d'autres bambusurils polyfonctionnalisés mais qui n'ont pas pu être correctement identifiés suite aux analyses RMN ^1H et HRMS.

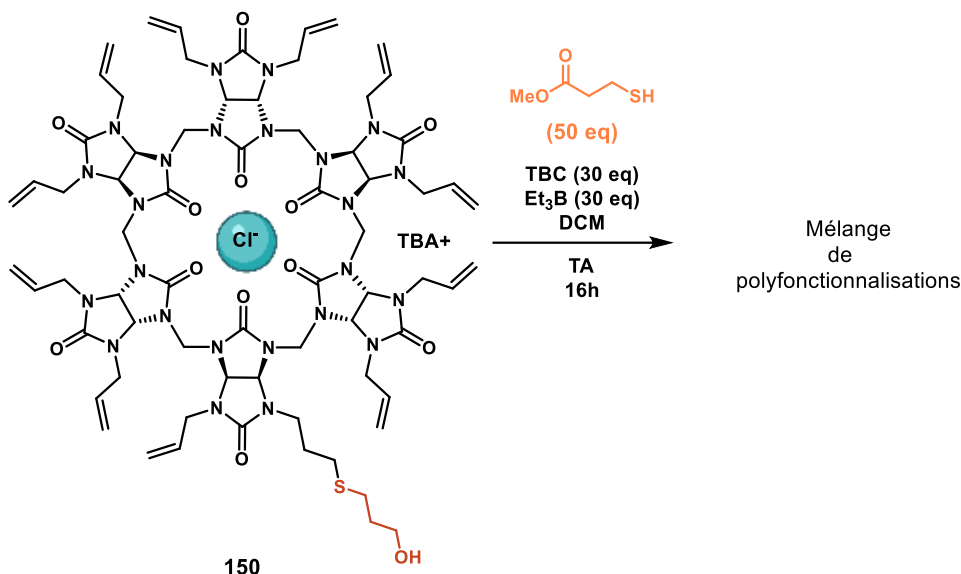


Schéma 100 : Réaction de thiol-ène click d'un ester sur le bambusuril monofonctionné par un alcool **150**

L'obtention d'un bambusuril fonctionné par 1 + 11 thiols nécessite deux étapes de synthèse : la première étape de monofonctionnement du Cl@Allyl₁₂BU[6].TBA **53-Cl** par thiol-ène click, menant au bambusuril **150**, et une deuxième étape de polyfonctionnement de thiol-ène click. Afin de diminuer le nombre d'étapes et donc le temps réactionnel et le nombre de purifications, et d'améliorer la réactivité de la thiol-ène click, nous avons réalisé cette réaction en monotope (réaction one-pot en anglais).

Le 3-mercaptopropionate de méthyle et le 3-mercaptopropanol ont été utilisés pour cette réaction monotope (Schéma 101). Le Cl@Allyl₁₂BU[6].TBA **53-Cl** est mis premièrement en réaction avec 1 équivalent du 3-mercaptopropanol et de 18 équivalents de TBC et Et₃B, dans le DCM à température ambiante. La réaction est agitée 8 heures, puis 18 équivalents de 3-mercaptopropionate de méthyle sont ajoutés. La réaction est agitée à température ambiante pendant 16 heures supplémentaires. L'analyse par RMN ¹H du brut réactionnel nous indique que la réaction n'est pas complète : les signaux correspondant aux fonctions allyles du bambusuril Cl@Allyl₁₂BU[6].TBA **53-Cl** sont encore présents malgré le temps de réaction et le large excès de thiol.

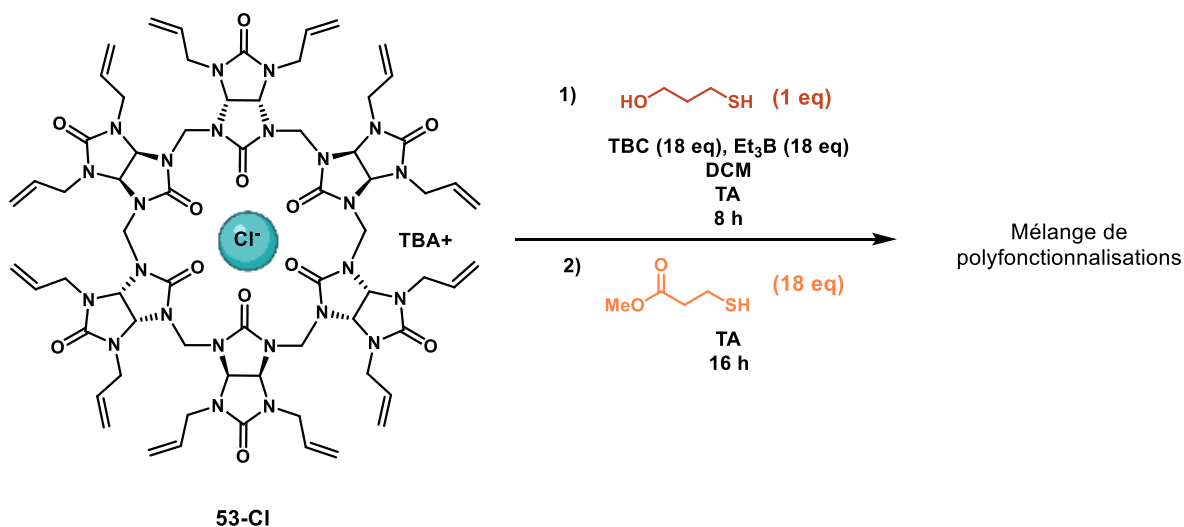


Schéma 101 : Essai de thiol-ène click monotope de deux thiols différents à partir du bambusuril Cl@Allyl₁₂BU[6] **53-Cl**

Suite à aux résultats décevants de ces trois réactions de thiol-ène click, nous en avons déduit que l'alcool libre du bambusuril monofonctionnalisé **150** pouvait diminuer la réactivité de la réaction de thiol-ène click. Nous avons alors réalisé une autre réaction monotope en inversant l'ordre d'ajout des thiols et leur nombre d'équivalents (Schéma 102).

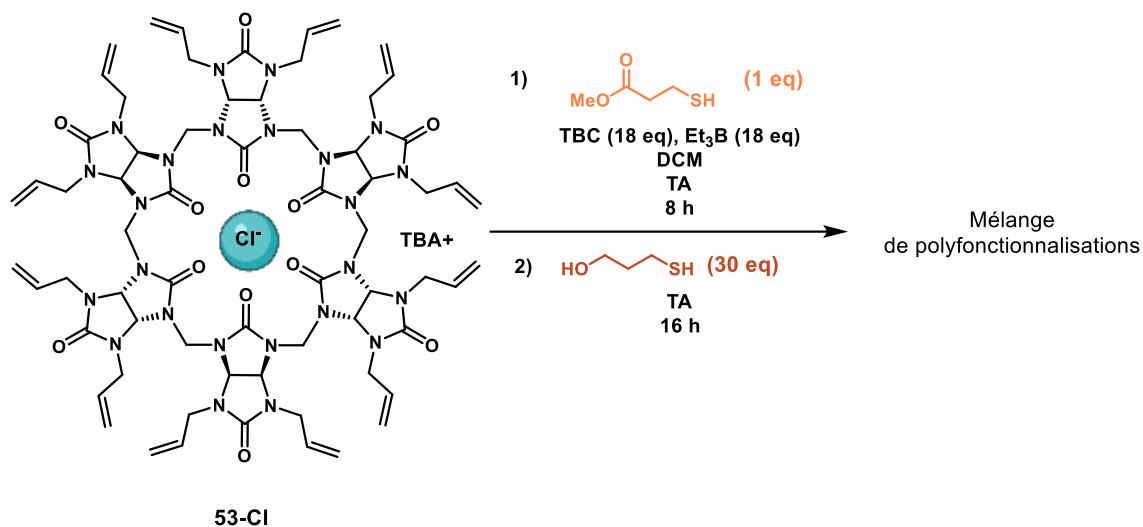


Schéma 102 : Essai de thiol-ène click monotope de deux thiols différents à partir du bambusuril Cl@Allyl₁₂BU[6] **53-Cl**

Le Cl@Allyl₁₂BU[6].TBA **53-Cl** est mis premièrement en réaction avec 1 équivalent du 3-mercaptopropionate de méthyle et 18 équivalents de TBC et Et₃B, dans le DCM à température ambiante. La réaction est agitée pendant 8 heures, puis 30 équivalents de 3-mercaptopropanol sont ajoutés et la réaction est agitée à température ambiante pendant 16 heures supplémentaires. L'analyse par RMN ¹H du brut réactionnel nous indique que la réaction n'est pas complète : les signaux correspondant aux fonctions allyles du bambusuril Cl@Allyl₁₂BU[6].TBA **53-Cl** sont encore présents malgré le temps de réaction et le très large excès de thiol.

Un des produits secondaires peut être le résultat d'une réaction de transestérification de l'alcool libre du bambusuril **150** avec une fonction ester du 3-mercaptopropionate de méthyle partenaire, qui pourrait ensuite conduire à de la thiol-ène click intramolécule. Pour éviter ce problème, la fonction alcool du bambusuril **150** pourra être protégée sous la forme d'un éther benzylique. D'autres investigations seront menées afin de déterminer la meilleure combinaison de thiols afin d'améliorer leur réactivité et de préparer un bambusuril avec des fonctions thioéthers différentes.

IV. Bambu[6]surils « enchaînés » par fermeture du portail supérieur

Dans le but d'améliorer le pouvoir complexant des bambusurils avec les halogénures, la fermeture de la partie supérieure du bambusuril a été envisagée sur les Allyl₁₂BU[6] et les Propargyl₁₂BU[6]. En effet, la répartition géométrique des fonctions allyles et propargyles des bambusurils a été déterminée grâce à l'analyse des structures RX obtenues (structures RX pages 81 et 106) : 6 fonctions se trouvent en périphérie du bambusuril et 3 fonctions pointent vers l'intérieur de la cavité à chacune des extrémités du bambusuril. Avec une telle répartition, la réaction de 2 ou 3 des fonctions situées au-dessus de la cavité avec un dérivé di- ou tri- fonctionnalisé est envisagée.

Le principe consiste à utiliser une molécule « chapeau », di- ou tri- fonctionnalisée, capable de réagir avec les fonctions allyles ou propargyles du bambusuril disposées au-dessus de la cavité : un dérivé thiol pour réagir sur les Allyl₁₂BU[6] par réaction de thiol-ène click et un dérivé azoture pour réagir sur les Propargyl₁₂BU[6] avec réaction du CuAAC. La stratégie employée est représentée dans la Figure 46

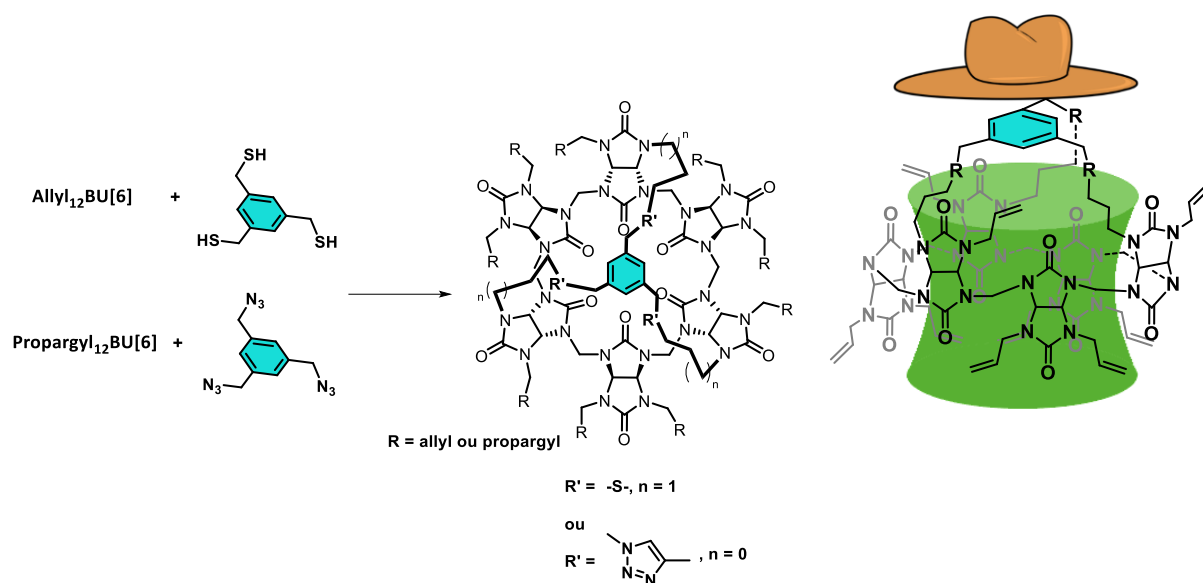


Figure 46 : Stratégie de synthèse des bambu[6]surils enchapeautés

De telles fermetures de cycle impliquant des trithiols et des triazotures ont été décrites récemment dans la littérature. En 2015, le groupe de *D. Johnson* a reporté la synthèse de macrocycles d'arsenic et d'antimoine trinuécléaires, impliquant un dérivé benzène-1,3,5-triyltrimethanethiol²³². La réaction a lieu dans le benzène, par évaporation douce du solvant pendant 14 jours. Les cristaux de type $Pn_3L^R_2Cl_3$ (Schéma 103) sont directement obtenus, avec des rendements compris entre 15 et 45 %.

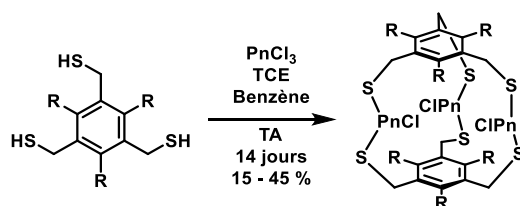


Schéma 103 : Exemple de capsule développée par le groupe de *D. Johnson*²³²

En 2020, le groupe de *H. Li* a développé une cage tricationique par réaction de CuAAC²³³ (Schéma 104). Elle est synthétisée à partir d'un dérivé alcène tri-pyridinium et du 1,3,5-tris(azidométhyl)benzène en présence d'un catalyseur de cuivre, dans l'acétone à température ambiante et est obtenue avec un rendement de 30 %.

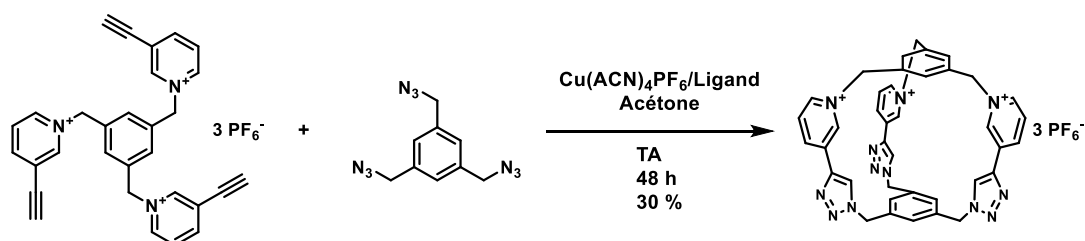


Schéma 104 : Cage tricationique capable de complexer les chlorures dans l'eau développée par le groupe de *H. Li*²³³

En 2019, le groupe de *R. Carrillo*, a développé des capsules moléculaires covalentes par réaction de thioaddition de Michael à partir de poly-thiols et de poly-acrylates. La synthèse est réalisée en présence de la base 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ène (DBU), dans le DCM à température ambiante en seulement 1 minute. La capsule est obtenue avec un rendement de 14 % (Schéma 105). Cette méthode a ensuite été étendue à la synthèse de plus grandes capsules à partir de polyazotures, de poly-alcynes-acrylates et de polythiols²³⁴.

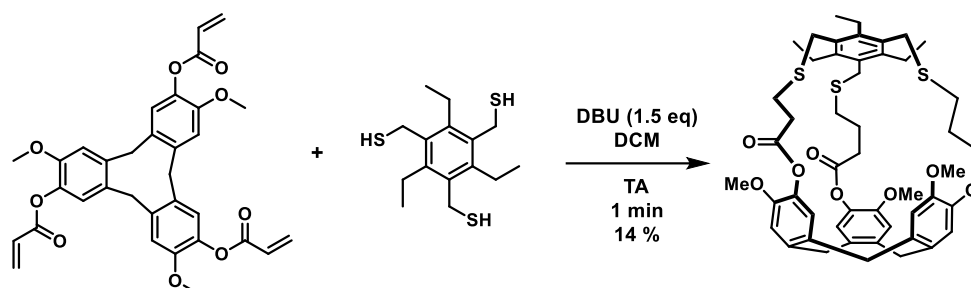


Schéma 105 : Exemple de capsule développée par le groupe de *R. Carrillo*²³⁴

En se basant sur ces résultats de la littérature, nous avons décidé d'utiliser des di- et tri- thiols et des di- et tri- azotures dérivés de benzyle, di- ou tri- fonctionnalisés pour tenter de fermer les cavités des Allyl₁₂BU[6] et des Propargyl₁₂BU[6], respectivement.

IV.1. Fermeture des Allyl₁₂BU[6] par des di- et tri- thiols

Nous avons choisi les thiols benzyls **168** et **169** que nous avons synthétisés selon un protocole décrit dans la littérature^{234,235}. La synthèse débute à partir des dérivés bromés commerciaux 1,3,5-tris(bromométhyl)benzène ou 2,4,6-tris(bromométhyl)mesitylène en en deux étapes consécutives (Schéma 106). La première étape est la substitution nucléophile du brome en présence de 3 équivalents de thiourée, dans l'éthanol à température ambiante pendant 1,5 heure. Le composé est engagé directement dans la deuxième étape où la thiourée est hydrolysée en milieu basique dans une solution d'hydroxyde de sodium (6 équivalents) à reflux pendant 16 heures. Les dérivés trithiols sont obtenus avec traitement de la réaction avec d'excellents rendements : 94 % pour **168** et 97 % pour **169**, en accord avec les valeurs de la littérature.

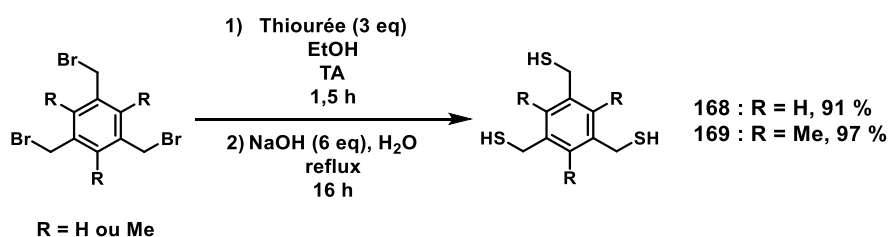
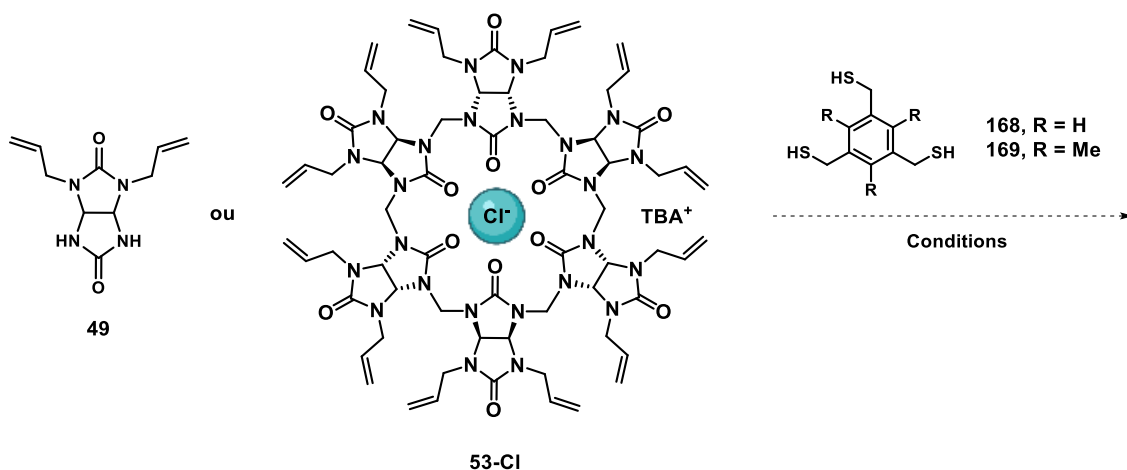


Schéma 106 : Synthèse du benzène-1,3,5-triyltriméthane-thiol **168** et du (2,4,6-triméthylbenzène-1,3,5-triyl)triméthane-thiol **169**

Afin d'«enchapeauter» les bambusurils Allyl₁₂BU[6], la réaction de thiol-ène click avec les thiols **168** et **169** a été étudiée dans différentes conditions réactionnelles sur le 2,4-diallylglycoluril **49**, afin de tester la réactivité des thiols, puis sur le Cl@Allyl₁₂BU[6].TBA **53-Cl**. Ces expériences sont résumées dans le Tableau 32.

Tableau 32 : Réaction de thiol-ène click des thiols 168 et 169 sur le 2,4-diallylglycoluril 49 et le Cl@Allyl₁₂BU[6].TBA 53-Cl



Entrée	Allylglycoluril ou AllylBU	Thiol (n eq)	Conditions	Conversion
1	Cl@Allyl ₁₂ BU[6].TBA 53-Cl	168 (1 eq)	TBC (1,2 eq), Et ₃ B (1,2 eq) DCM, TA, 16 h	0 %
2	Cl@Allyl ₁₂ BU[6].TBA 53-Cl	168 (1 eq)	TBC (1,2 eq), Et ₃ B (1,2 eq) DCM, TA, 16 h	0 %
3	Cl@Allyl ₁₂ BU[6].TBA 53-Cl	168 (1 eq)	TBC (3,6 eq), Et ₃ B (3,6 eq) DCM, TA, 2 j	0 %
4	Cl@Allyl ₁₂ BU[6].TBA 53-Cl	168 (1 eq)	TBC (7 eq), Et ₃ B (7 eq) DCM, TA, 2 j	0 %
5	2,4-diallylglycoluril 49	168 (0,16 eq)	Ru(bpy) ₃ Cl ₂ (0,5 mol%), <i>p</i> -toluidine (1 eq) MeOH, Lumière bleue, TA, 2 h	0 %
6	2,4-diallylglycoluril 49	169 (0,16 eq)	Ru(bpy) ₃ Cl ₂ (0,5 mol%), <i>p</i> -toluidine (1 eq) MeOH, Lumière bleue, TA, 2 h	0 %
7	2,4-diallylglycoluril 49	169 (0,16 eq)	Ru(bpy) ₃ Cl ₂ (0,5 mol%), <i>p</i> -toluidine (1 eq) MeOH/CH ₃ Cl 1 1, Lumière bleue, TA, 2 h	0 %
8	Cl@Allyl ₁₂ BU[6].TBA 53-Cl	169 (1 eq)	Ru(bpy) ₃ Cl ₂ (0,5 mol%), <i>p</i> -toluidine (1 eq) MeOH, Lumière bleue, TA, 16 h	0 %

Premièrement, les thiols **168** et **169** ont été testés avec le Cl@Allyl₁₂BU[6].TBA **53-Cl** en réaction de thiol-ène par TBC/Et₃B selon les conditions mises au point dans le chapitre 3 (Tableau 32, entrées 1 et 2). Afin de contrôler la réactivité, seulement 1,2 équivalent de TBC et de Et₃B sont ajoutés à la réaction dans le dichlorométhane à température ambiante pendant 16 heures. Aucune réaction n'est observée et le bambusuril de départ est récupéré. Par la suite, les proportions de TBC et Et₃B sont augmentées à 3,6 équivalents (entrée 3) et 7 équivalents (entrée 4) avec le thiol **168** en présence du Cl@Allyl₁₂BU[6].TBA **53-Cl**, ce qui n'a pas amélioré la conversion.

Nous avons alors testé la réactivité des thiols **168** et **169** en réaction de thiol-ène click en conditions photocatalytiques mises au point dans le chapitre 3 (partie I.2.3 page 88). La réaction a tout d'abord été effectuée sur le 2,4-diallylglycoluril **49** en présence des thiols **168** et **169** dans le méthanol, irradiées sous lumière bleue pendant plusieurs heures, en présence de 0,5 mol% de catalyseur au ruthénium et d'un équivalent de *p*-toluidine. Aucune conversion du produit de départ (entrées 5 et 6). Cette même réaction sur le Cl@Allyl₁₂BU[6].TBA **53-Cl** n'a donné aucun résultat. Finalement, le solvant a été remplacé par un mélange méthanol/chloroforme 1:1 afin d'améliorer la solubilité des produits (entrée 6), mais aucune réaction n'a eu lieu.

Une des limitations de cette réaction de thiol-ène avec les dérivés **168** et **169** peut être la géométrie inconnue de la connexion entre le bambusuril et le thiol. En effet, la structure des Allyl₁₂BU[6] permettrait un enchevêtrement grâce à ses trois fonctions allyls pointant vers le haut de la structure (voir structures RX page 81). Néanmoins, la distance entre ces fonctions et leur orientation ne sont pas connus et il est donc difficile de déterminer si une structure benzylique comme celle des dérivés **168** et **169** serait adéquate pour une bonne connexion entre les fonctions allyls et les thiols. Des études de modélisation seront envisagées à l'avenir.

Nous avons donc décidé de synthétiser un dithiol benzylique (Schéma 107), permettant d'espacer les fonctions thiols du noyau aromatique.

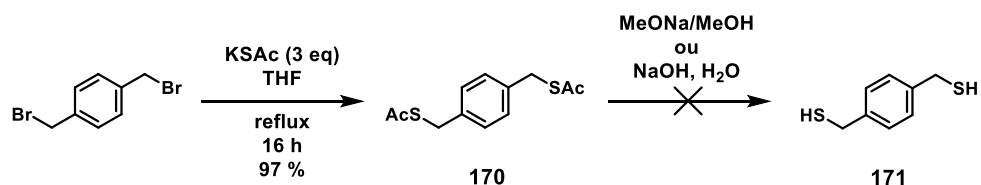


Schéma 107 : Synthèse et déprotection du S,S'-(1,4-phenylenebis(méthylène)) diethanethioate **170**

Selon un protocole de la littérature²³⁶, le α,α' -dibromo-*p*-xylène est mis à réagir en présence de thioacétate de potassium dans le THF à reflux pendant 16 heures. Le produit protégé **170** est obtenu avec un rendement de 97 %. La déprotection des fonctions thioacétate dans le méthanol en présence de méthanolate de sodium conduit à la dégradation rapide du produit. Le même phénomène a été observé avec l'hydroxide de sodium dans l'eau et le dithiol **171** n'a pas été obtenu.

Pour conclure, la réaction d'enchevêtrement des Allyl₁₂BU[6] avec des thiols benzyliques par réaction de thiol-ène click n'a pas été réalisable. Une des raisons pouvant expliquer cette mauvaise réactivité est la géométrie inadaptée des thiols utilisés qui ne permet pas une connexion adéquate avec les fonctions allyls du bambusurils. Des calculs théoriques pourraient être effectués afin de connaître la longueur nécessaire des chaînes benzyliques ainsi que la distribution des fonctions thiols (di- ou tri- thiols) qui s'adapteraient le mieux à cet enchevêtrement.

En l'absence d'éléments supplémentaires, ces travaux sur la fermeture des Allyl₁₂BU[6] n'ont pas été poursuivis plus longuement.

IV.2. Fermeture des Propargyl₁₂BU[6] par des diazotures

Nous avons alors étudié l'« enchevêtrement » des Propargyl₁₂BU[6], qui pourrait être réalisé par réaction de chimie click (CuAAC) en présence d'un diazoture.

Le diazoture benzylique **172** a été synthétisé selon un protocole de la littérature²³⁷. Il est obtenu par substitution nucléophile du produit ditosylé **77'** avec l'azoture de sodium, dans le DMF à reflux pendant 16 heures. Après purification, le composé **172** est obtenu avec un rendement quantitatif (Schéma 108).

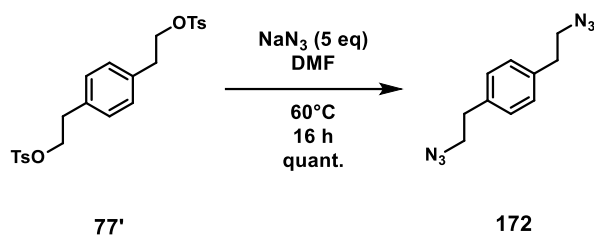
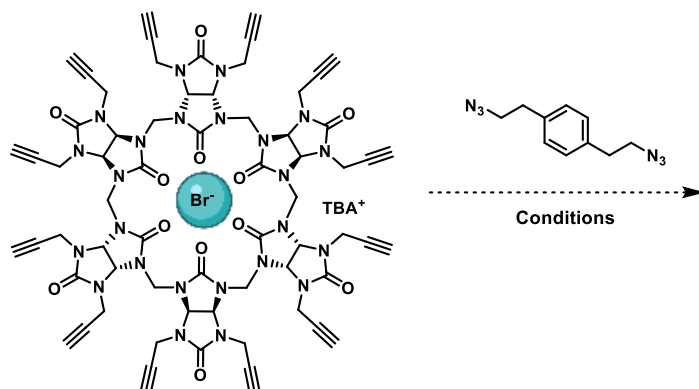


Schéma 108 : Synthèse 1,4-bis(2-azidoethyl)benzene 172

Afin d'«enchapeauter» les bambusurils Propargyl₁₂BU[6], la réaction de CuAAC de l'azoture **172** avec le Br@Propargyl₁₂BU[6].TBA **48-Br** a été étudiée dans différentes conditions réactionnelles. Ces expériences sont résumées dans le Tableau 33.

Premièrement, la réaction de chimie click de l'azoture **172** sur le Br@Propargyl₁₂BU[6].TBA **48-Br** a été testée en conditions thermiques (entrée 1). Ces conditions réactionnelles sont similaires à celles utilisées pour la fonctionnalisation totale des Propargyl₁₂BU[6] présentée dans le chapitre 3. La réaction du bambusuril est agitée de 50°C à 80°C pendant 24 heures dans un mélange *t*BuOH/H₂O/DCE en présence de 4 équivalents d'ascorbate de sodium et de 2 équivalents de sulfate de cuivre. Malgré un temps de réaction long et une augmentation du chauffage, aucune conversion du bambusuril n'est observée. La même réaction a été réalisée aux micro-ondes, sans succès. Puis, les réactions ont été réalisées en diluant le milieu réactionnel par deux, la réaction de chimie click étant généralement favorisée en milieu dilué, dans un mélange de solvant *t*BuOH/H₂O/DCE (entrée 3 et 4), mais aucune réaction n'a pu être observée. L'ajout de 2 équivalents d'azoture (entrée 5) n'a pas permis de favoriser la réaction. Finalement, la réaction de chimie click a été étudiée avec la base *N,N*-diisopropyléthylamine (DIPEA, 2 équivalents) et une source de cuivre différente (CuBr, 0,2 équivalent) (entrée 6), selon un protocole de la littérature utilisant des diazotures aromatiques pour la synthèse de triazolophanes²³⁸. La réaction est soumise aux micro-ondes dans l'acétonitrile pendant 3 heures mais n'a pas généré le bambusuril enchapeauté et le bambusuril de départ a été récupéré.

Tableau 33 : Réaction de chimie click de l'azoture 172 sur le Br@Propargyl₁₂BU[6].TBA 48-Br



Entrée	Azoture (n eq)	Conditions	C _{BU} (mM)	Conversion
1	172 (1 eq)	NaAsc (4 eq), CuSO ₄ .H ₂ O (2 eq) tBuOH/H ₂ O/DCE 1,2:1:0,5 50 à 80°C, 24 h	4,35	0 %
2	172 (1 eq)	NaAsc (4 eq), CuSO ₄ .H ₂ O (2 eq) tBuOH/H ₂ O/DCE 1,2 1:0,5 MW 50 W, 80°C, 3 h	4,35	0 %
3	172 (1 eq)	NaAsc (4 eq), CuSO ₄ .H ₂ O (2 eq) tBuOH/H ₂ O/DCE 1,2:1:0,5 50°C, 16 h	2,18	0 %
4	172 (1 eq)	NaAsc (4 eq), CuSO ₄ .H ₂ O (2 eq) tBuOH/H ₂ O/DCE 1,2:1:0,5 MW 50 W, 80°C, 3 h	2,18	0 %
5	172 (2 eq)	NaAsc (4 eq), CuSO ₄ .H ₂ O (4 eq) tBuOH/H ₂ O/DCE 1,2:1:0,5 50°C, 16 h	2,18	0 %
6	172 (1 eq)	CuBr (0,2 eq), DIPEA (2 eq) ACN MW 50 W, 80°C, 3 h	5,87	0 %

Un autre diazoture a été synthétisé dans le but d'utiliser une longueur de chaîne plus courte et qui pourrait mieux convenir à la géométrie du bambusuril. Le diazoture **173** est synthétisé à partir du α,α' -dibromo-*p*-xylène en présence de 4 équivalents d'azoture de sodium, dans le DMF pendant 16 heures, générant le composé quantitativement (Schéma 109).

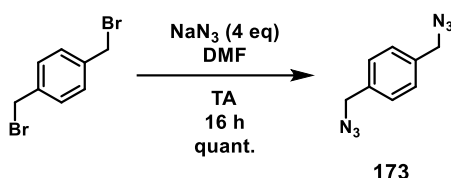


Schéma 109 : Synthèse du 1,4-bis(azidométhyl)benzène 173

Le Br@Propargyl₁₂BU[6].TBA **48-Br** a été soumis à la réaction de chimie click en présence de 16 équivalents de l'azoture **173**, 4 équivalents d'ascorbate de sodium et de 2 équivalents de sulfate de cuivre dans un mélange tBuOH/H₂O/DCE. Ces conditions réactionnelles correspondent à la fonctionnalisation totale du bambusuril et permettent ainsi de tester la réactivité du diazoture. Après irradiation aux micro-ondes (50 W) pendant 3 heures à 80 °C, aucune réaction n'est observée (Schéma 110). La synthèse a été dupliquée afin de confirmer ce résultat.

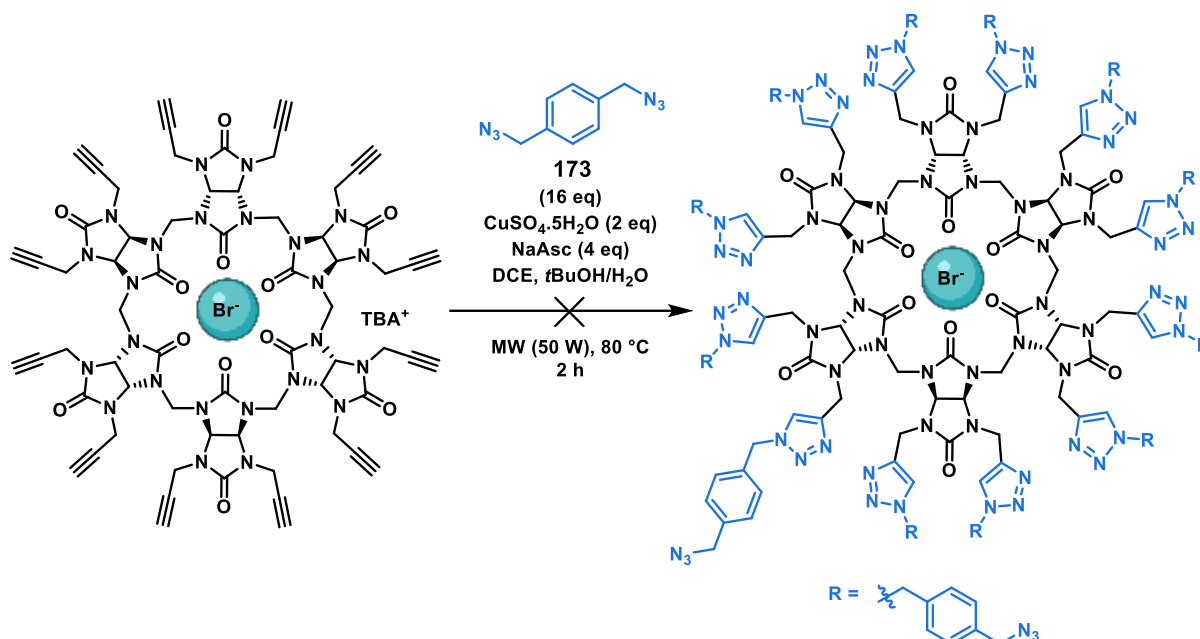


Schéma 110 : Réaction de chimie click du Br@Propargyl₁₂BU[6].TBA 48-Br en présence du 173

La réaction d'encheapeutage des Propargyl₁₂BU[6] par des azotures benzyliques par réaction de CuAAC n'a pas eu lieu dans les conditions utilisées. Les différentes longueurs du bras du benzyle n'ont pas permis de réaliser la réaction de click. Comme mentionné dans la partie précédente sur les Allyl₁₂BU[6], le manque de données théoriques sur la géométrie de connexion des benzyles avec les bambusurils ne permet pas d'avoir des informations sur ce manque de réactivité.

Néanmoins aucun produit de réaction de chimie click n'a été observé, ni même celui correspondant à la réaction click d'un azoture sur les deux présents sur la molécule **173**. Pourtant lors de la thèse de *Marine Lafosse*¹⁹⁵, le Triazole₁₂Bambusuril[6] avait été obtenu avec succès (76 % de rendement) avec l'azoture de benzyle, correspondant au monoazoture du composé **173**. La présence du deuxième azoture semble désactiver la réaction.

Conclusion

La fonctionnalisation contrôlée des bambusurils a été étudiée. Premièrement, la monoprotection des PropargylsBU[6] par des groupements silylés a été étudiée mais elle s'est avérée peu reproductible. Puis la monofonctionnalisation des PropargylsBU[6] par réaction de CuACC a été testée. L'activation aux micro-ondes en présence d'un équivalent de diazote fournit le produit monofonctionnalisé accompagné des produits di- et tri- fonctionnalisés.

La monofonctionnalisation des AllylsBU[6] par thiol-ène click a permis d'obtenir des résultats satisfaisants et les BU[6] ont pu être monofonctionnalisés avec succès par une variété de thiols. Cette méthode a été utilisée pour fonctionnaliser le BU[6] par un thiol bifonctionnel afin d'introduire des molécules d'intérêt comme un fluorophore par exemple. Des premiers essais ont été réalisés mais les synthèses doivent être optimisées.

Enfin, la fermeture des AllylsBambusurils et des Propargylsbambusurils par des trithiols et des diazotures a été étudiée. Cependant, le produit de réaction désiré, un bambusuril « encheapeauté » n'a pu être obtenu pour le moment.

CHAPITRE 5 :

Utilisation des bambusurils pour des applications biologiques

Les bambusurils sont des molécules cages fonctionnalisables par 8 (BU[4]) ou 12 (BU[6]) groupements d'intérêt, ce qui en font des plateformes multivalentes potentielles. De plus, les bambusurils sont très affins pour les anions et ils pourraient donc être très intéressants pour une utilisation en médecine nucléaire : ils pourraient être utilisés à la fois en imagerie médicale ainsi qu'en radiothérapie selon le radioélément complexé. L'addition de ces deux propriétés devrait conduire à des objets bifonctionnels utilisables pour des applications biologiques. Les Allylsbambusurils et les Propargylsbambusurils peuvent être post-fonctionnalisés et permettent l'introduction des groupements biologiques ou des fonctions apportant de nouvelles propriétés (fluorescence ou hydrosolubilité par exemple). Dans ce chapitre nous nous intéressons à l'utilisation des bambusurils pour des applications biologiques.

Dans la première partie de ce chapitre, la synthèse de nouveaux bambusurils portant des analogues *N*-alkyle de la 1-deoxynojirimycine (DNJ) a été développée pour générer de nouvelles plateformes multivalentes⁶. Ces nouveaux dérivés ont été testés comme inhibiteurs des glycosidases. Les molécules multivalentes ont la caractéristique d'être fonctionnalisées par plusieurs ligands et permettent ainsi d'augmenter leur concentration au niveau des récepteurs par rapport à un monomère unique : le pouvoir inhibant des bambusurils portant des analogues DNJ devrait donc être amplifié par rapport à un ligand DNJ simple.

La deuxième partie de ce chapitre détaille la mise au point de la complexation de l'iode-125 et de l'astate-211 dans la cavité des bambusurils pour des propriétés d'imagerie (¹²³I, ¹²⁴I) ou de thérapie (¹²⁵I, ¹³¹I, ²¹¹At). Les bambus[6]urils sont particulièrement affins pour les halogénures et tout particulièrement les iodures. Dans l'objectif d'utiliser les bambusurils comme radiopharmaceutiques, nous nous sommes intéressés à la complexation d'iodures radioactifs. Quatre radioisotopes de l'iode sont déjà utilisés en médecine nucléaire pour le diagnostic et la thérapie des tumeurs. L'iode-123, émetteur de photons, est employé comme traceur en imagerie TEMP. L'iode-124, émetteur de positons, est utilisé en imagerie TEP. L'iode-131 est déjà utilisé en radiothérapie grâce à l'effet thérapeutique obtenue par son émission β^- . L'iode-125 est quant à lui employé pour le suivi d'expériences *in vitro* et pour la thérapie par électrons Auger^{10,11}. Les radioisotopes de l'iode, leurs émissions et leurs temps de demi-vie, leurs propriétés et leurs utilisations en radiothérapie sont présentées plus en détails dans le chapitre 1. Par ailleurs, les propriétés des bambusurils et leur affinité pour les anions sont présentées dans le chapitre 2, notamment les constantes d'association avec les iodures.

La complexation de l'astate-211, halogène et émetteur α ne possédant pas d'isotope stable, a également été étudiée. L'astate-211, du fait de ses propriétés chimiques (cf. chapitre 1) est considéré comme le plus prometteur des radioéléments pour la radiothérapie α . Néanmoins l'énergie de liaison C-At est faible (197 kJ.mol⁻¹ pour un carbone aromatique et 163 kJ.mol⁻¹ pour un carbone d'alkyle contre 268 kJ.mol⁻¹ et 222 kJ.mol⁻¹ respectivement pour l'énergie de liaison C-I), cette liaison peut donc être facilement rompue et libérer de l'astate *in vivo*, ce qui pourrait résulter en l'accumulation d'astate-211 dans la thyroïde^{22,42,83,87} : la stratégie de complexation par les BU[6] pourrait être une bonne alternative pour obtenir des composés astatinés stables.

L'iode et l'astate sont deux halogènes aux propriétés physico-chimiques analogues ce qui permet d'utiliser ¹²⁷I (seul isotope non radioactif) comme modèle pour l'astate. Les premiers marquages de molécules par l'astate ont d'ailleurs été inspirés de la chimie de l'iode¹⁴. La complexation de l'iodure et de l'astature par les bambusurils permettrait donc de proposer une nouvelle méthode de marquage avec plusieurs avantages. Premièrement, le marquage interviendrait en dernière étape, ce qui permettrait donc de se passer de tous les inconvénients liés à la manipulation de radioéléments et du traitement de leurs déchets. Deuxièmement, un unique élément complexant, ici le bambusuril,

permettrait de complexer le radioélément de choix, iode ou astate, afin de réaliser du diagnostic ou de la thérapie (Schéma 111).

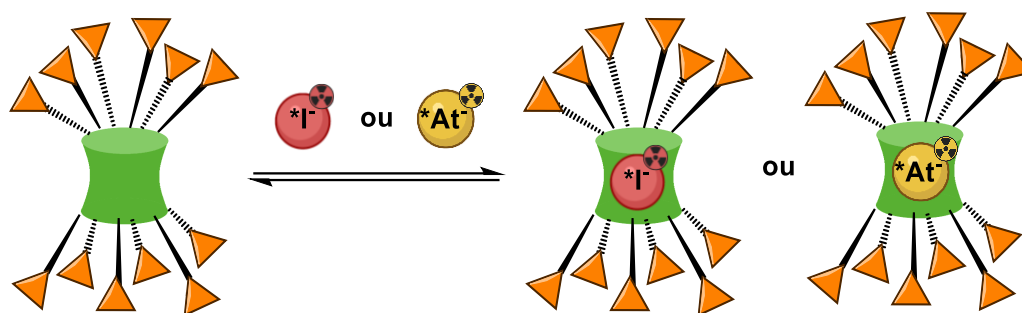


Schéma 111 : Complexation de $^{125}\text{I}^-$ et $^{211}\text{At}^-$ par les BU[6]

La complexation de l'astate est une chimie très peu connue. Dans les années 90, des complexes de At^+ ont été développés avec des chélateurs comme l'EDTA ou le DTPA, ou encore avec des ligands à base de phosphore ou de soufre mais sont très peu stables^{22,42,105}. La complexation de $^{211}\text{At}^-$ a été développée dans les années 2000, grâce à des métaux comme le mercure, le ruthénium, l'iridium et le rhodium, qui sont généralement toxiques et peu stables en milieu biologique^{107,110,111}. Les complexes formés avec l'astate sont présentés en détail dans le chapitre 1 (partie II.3.3 page 42).

Ce chapitre détaille la première utilisation des BU[4,6] comme plateforme multivalente et la mise au point de la complexation de l'iode-125 et de l'astate-211 dans la cavité des bambusurils. Dans un second temps, la stabilité des complexes dans des milieux biologiques, ainsi que l'étude de la biodistribution des complexes astatés sur des souris sont présentées.

I. Les bambusurils BU[4] et BU[6] : nouvelles plateformes multivalentes pour des inhibiteurs de glycosidases

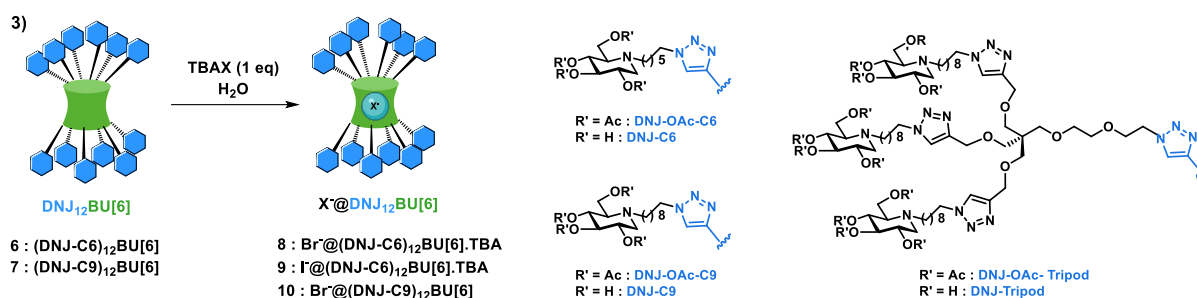
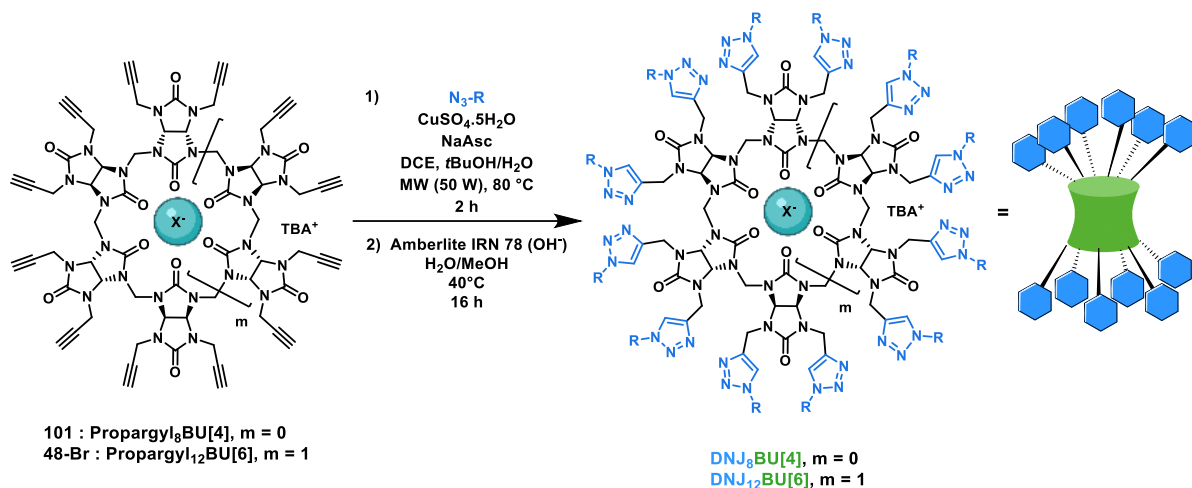
Les $\text{R}_8\text{BU}[4]$ et les $\text{R}_{12}\text{BU}[6]$, possédant respectivement des valences de 8 et 12 ligands, sont des structures très intéressantes pour la création de plateformes multivalentes. Les bambusurils Propargyl₈BU[4] **101**, Propargyl₁₂BU[6] **48** et Br@Propargyl₁₂BU[6].TBA **48-Br** ont été utilisés pour la première fois comme plateformes multivalentes afin d'introduire différents analogues *N*-alkyle de la 1-deoxynojirimycine (DNJ). Ces iminosucres ont été choisis comme épitopes inhibants modèles, car l'effet multivalent des α -mannosidases de Jack Bean avait déjà été reporté avec ces motifs.

De nombreuses autres structures multivalentes ont déjà été décrites pour les iminosucres multivalents comme les C_{60} , les polyols, les cyclodextrines, les porphyrines, les calixarènes ou même des particules d'or par exemple²³⁹⁻²⁵⁰. L'utilisation des bambusurils comme nouvelle plateforme est intéressante pour étudier leur effet d'inhibition, qui de par la structure des BU devrait être amélioré grâce à des points de contact et des topologies différentes par rapport aux autres structures multivalentes connues. Il a, en effet, été démontré que l'inhibition des α -mannosidases par des plateformes multivalentes à base d'iminosucres ne dépendait pas seulement de la nature et du nombre d'épitopes inhibiteurs mais également de la taille et de la forme de la plateforme multivalente, ainsi que de la densité des ligands²⁴⁵⁻²⁵⁰. La multimérisation des épitopes inhibants s'est avérée être une stratégie attrayante, permettant des améliorations allant jusqu'à trois voire quatre ordres de grandeur, un affinage de la sélectivité de l'inhibition ou encore une activation enzymatique. Découvert à l'origine avec les glycosidases, l'effet multivalent inhibiteur a été généralisé à d'autres enzymes telles que les glycosyltransférases et les anhydrases carboniques. Dans le cas de l'inhibition enzymatique, les

inhibiteurs multivalents peuvent interagir avec les enzymes par de nombreux mécanismes, tels que le processus de liaison et de recapture, l'effet chélate ou le regroupement des récepteurs²⁴⁵⁻²⁵¹.

Couplés à leur propriété d'encapsulation d'anions (Cl⁻, Br⁻, I⁻) et donc leur potentiel utilisation en médecine nucléaire par complexation d'anions radioactifs, les bambusurils, fonctionnalisés par les DNJ, deviendraient donc des objets de grand intérêt⁶. Leur fonctionnalisation par des sucres permet d'obtenir des objets solubles en milieu aqueux. Par ailleurs, le bromure et l'iodure peuvent être facilement et fortement complexés à l'intérieur des BU[6] : leur impact sur la rigidité et la forme de la cavité, et donc éventuellement sur l'interaction avec les glycosidases a été étudié.

Le greffage des DNJ sur les Propargyl₈BU[4] **101**, Propargyl₁₂BU[6] **48** et Br@Propargyl₁₂BU[6].TBA **48-Br** a été réalisé par réaction de chimie click, décrite dans le chapitre 3 afin d'obtenir les bambusurils **174** à **179**. Ce travail a été réalisé en collaboration avec les *Dr. Anne Bordlener* et *Philippe Compain* du Laboratoire d'Innovation Moléculaire et Applications (LIMA) de l'Université de Strasbourg. Différents dérivés *N*-alkyl DNJ (préparés à Strasbourg) ont été étudiés : des chaînes à 6 ou 9 carbones afin d'étudier l'influence de la longueur de la chaîne sur l'inhibition des α -mannosidases. Par ailleurs, des tripodes, comprenant trois unités DNJ ont également été utilisés afin de déterminer leur influence de la multivalence sur l'inhibition des α -mannosidases. Puis des étapes de déprotection et/ou de complexation ont été effectuées afin d'obtenir des bambusurils de tailles différentes (BU[4] ou BU[6]) et de fonctionnalisations variables (variation de la longueur de la chaîne et de la multivalence). Dans le cas des BU[6], ils peuvent être décomplexés (pas d'anion dans leur cavité) ou présenter des anions Br⁻ ou I⁻. Les dérivés obtenus lors des différentes étapes de click, déprotection et complexation sont résumés dans le Schéma 112 et le Tableau 34.



Bambusuril de départ	Bambusuril organosoluble	Bambusuril hydrosoluble
Propargyl ₈ BU[4] 101 (m = 0)	(DNJ-OAc-C6) ₈ BU[4] 174 (DNJ-OAc-C9) ₈ BU[4] 175 (DNJ-OAc-Tripod) ₈ BU[4] 176	(DNJ-C6) ₈ BU[4] 180 (DNJ-C9) ₈ BU[4] 181 (DNJ-Tripod) ₈ BU[4] 182
Propargyl ₁₂ BU[6] 48 (m = 1, X = vide)	(DNJ-OAc-C6) ₁₂ BU[6] 177 (DNJ-OAc-C9) ₁₂ BU[6] 178	(DNJ-C6) ₁₂ BU[6] 183 (DNJ-C9) ₁₂ BU[6] 184
Br@Propargyl ₁₂ BU[6].TBA 48-Br (m = 1, X = Br)	Br@(DNJ-OAc-Tripod) ₈ BU[6].Na ⁺ 179	Br@(DNJ-C6) ₁₂ BU[6].TBA ⁺ 185 I ⁻ @(DNJ-C6) ₁₂ BU[6].TBA ⁺ 187 Br@(DNJ-C9) ₁₂ BU[6].TBA ⁺ 186 Br@(DNJ-Tripod) ₈ BU[6].Na ⁺ 188

Schéma 112 : Synthèse, déprotection et complexation de bambusurils comme plateformes multivalentes

Tableau 34 : Résultats de la synthèse, déprotection et complexation de bambusurils comme plateformes multivalentes

	BU de départ	DNJ	BU obtenu après CuAAC (%) Étape 1	BU après déprotection (%) Étape 2	BU déprotégé + X (%) Étape 3
1	Propargyl ₈ BU[4] 101	DNJ-C6	(DNJ-OAc-C6) ₈ BU[4] 174 54 %	(DNJ-C6) ₈ BU[4] 180 97 %	
2	Propargyl ₈ BU[4] 101	DNJ-C9	(DNJ-OAc-C9) ₈ BU[4] 175 53 %	(DNJ-C9) ₈ BU[4] 181 87 %	
3	Propargyl ₈ BU[4] 101	DNJ-Tripod	(DNJ-OAc-Tripod) ₈ BU[4] 176 46 %	(DNJ-Tripod) ₈ BU[4] 182 74 %	
4	Br@Propargyl ₁₂ BU[6].TBA 48-Br	DNJ-C6	Br@(DNJ-OAc-C6) ₁₂ BU[6].TBA 177 70 %	(DNJ-C6) ₁₂ BU[6] 183 94 %	Br@(DNJ-C6) ₁₂ BU[6].TBA 185 98 % I@(DNJ-C6) ₁₂ BU[6].TBA 187 97 %
5	Br@Propargyl ₁₂ BU[6].TBA 48-Br	DNJ-C9	Br@(DNJ-OAc-C9) ₁₂ BU[6].TBA 178 74 %	(DNJ-C9) ₁₂ BU[6] 184 93 %	Br@(DNJ-C9) ₁₂ BU[6].TBA 186 98 %
6	Br@Propargyl ₁₂ BU[6].TBA 48-Br	DNJ-Tripod	Br@(DNJ-OAc-Tripod) ₆ BU[6].Na 179 84 %	Br@(DNJ-Tripod) ₆ BU[6].Na ⁺ 188 84 %	

La fonctionnalisation du Propargyl₈BU[4] **101** par les dérivés DNJ par chimie click a été réalisée en présence de 9 équivalents du ligand DNJ, 0,8 équivalents d'ascorbate de sodium et 0,4 équivalents de CuSO₄.5H₂O dans un mélange DCE/H₂O/*t*BuOH, irradié aux micro-ondes à 50 W et 80°C pendant 2 heures. Les bambusurils **174**, **175** et **176** ont été obtenus avec des rendements allant de 46 à 54 % (Tableau 34, entrées 1 à 3). La déprotection des fonctions alcool de ces dérivés par traitement avec une résine basique a permis d'obtenir respectivement les bambusurils **180**, **181** et **182** avec des rendements allant de 74 à 97 %.

La fonctionnalisation du Br@Propargyl₁₂BU[6].TBA **48-Br** par les dérivés DNJ par chimie click a été réalisée en présence de 16 équivalents du ligand DNJ, 4 équivalents d'ascorbate de sodium et 2 équivalents de CuSO₄.5H₂O dans un mélange DCE/H₂O/*t*BuOH, irradié aux micro-ondes à 50 W et 80°C pendant 2 heures. Les bambusurils **177** et **178** ont été obtenus avec des rendements respectifs de 70 et 74 % (entrées 4 et 5). La fonctionnalisation du Br@Propargyl₁₂BU[6].TBA **48-Br** par le dérivé DNJ-Tripod par chimie click dans les mêmes conditions réactionnelles a mené au bambusuril **179** avec un rendement de 84 % (entrée 6). Ce bambusuril fonctionnalisé par 6 dérivés DNJ-Tripod (au lieu de 12 attendus) possède donc en tout 18 iminosucres. Les six fonctions alcynes restantes ont pu être observées par RMN ¹H et la structure du bambusuril **179** a pu être confirmée par HRMS, certifiant ainsi la présence de six dérivés DNJ-Tripod. Malgré plusieurs essais d'optimisation en modifiant la stœchiométrie de la réaction, le solvant, la puissance du micro-ondes, le temps de réaction et la température, il n'a pas été possible d'obtenir le bambusuril complètement fonctionnalisé, certainement dû à un encombrement stérique trop important.

La déprotection des sucres des dérivés **177** et **178** par résine basique a permis d'obtenir respectivement les bambusurils non complexés **183** et **184** avec des rendements de 94 % et 93 %. Ces derniers ont été recomplexés par la suite afin d'étudier l'influence de l'anion au sein de la cavité du BU[6] lors des expériences d'inhibition des glycosidases. L'ajout d'un sel de TBABr aux bambusurils **183** et **184** a permis d'obtenir les dérivés **185** et **186** quantitativement (Tableau 34), et le bambusuril vide **183** a pu également être complexé par un sel de TBAI pour mener au bambusuril **187** de manière quantitative. Par ailleurs, la déprotection des sucres du bambusuril **179** par résine basique a permis d'obtenir le bambusuril **188** avec un rendement de 84 %.

Pour conclure, les Propargyl₈BU[4] et Propargyl₁₂BU[6] ont pu être fonctionnalisés complètement par des dérivés des DNJ par réaction de chimie click menant ainsi à de nouvelles

plateformes multivalentes, portant jusqu'à 24 iminosucres. Les dérivés DNJ avaient déjà pu prouver leur efficacité pour l'inhibition α -mannosidases de Jack Bean. Le pouvoir d'inhibition des bambusurils comme plateformes multivalentes portant ces DNJ a pu être étudié en collaboration avec l'équipe du Pr. Philippe Compain de l'Université de Strasbourg. Les résultats d'inhibition obtenus sont rassemblés dans le Tableau 35. Le pouvoir d'inhibition des bambusurils a été comparé aux inhibiteurs monovalents **189** et **190** possédant respectivement une longueur de chaîne de 6 et 9 carbones (Figure 47). Ces derniers permettent ainsi de déterminer le pouvoir relatif rp des bambusurils par le rapport du pouvoir d'inhibition de la référence au le pouvoir d'inhibition du bambusuril (pour une même longueur de chaîne). En divisant le pouvoir relatif rp par le nombre d'unités de DNJ, le pouvoir relatif par épitope inhibant rp/n est obtenu.

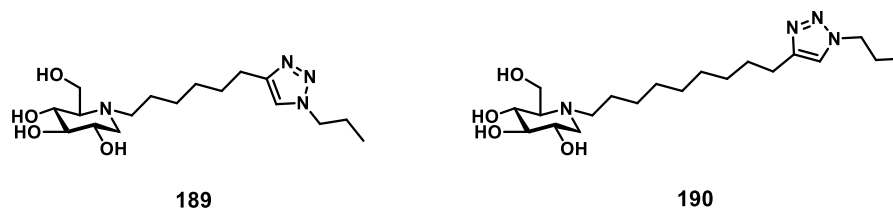


Figure 47 : Structures des inhibiteurs monovalents 189 et 190

Tableau 35 : Activité d'inhibition sur les α -mannosidases de Jack Bean
^a $rp = K_i$ (référence monovalente) / K_i (bambusurils); ^b $n =$ nombre d'unité de DNJ

Entrée	BU	Taille BU et complexation	Longueur de la chaîne alkyl	Unité de DNJ	K_i (μM)	Mode d'inhibition	rp^a	rp/n^b
1	189	-	C6	1	322	Compétitif	-	-
2	190	-	C9	1	188	Compétitif	-	-
3	180	BU[4]	C6	8	$9,7 \pm 2,9$	Compétitif	33	4
4	181	BU[4]	C9	8	$0,71 \pm 0,55$	Compétitif	265	33
5	182	BU[4]	C9	24	$0,024 \pm 0,004$	Compétitif	7833	326
6	183	BU[6]	C6	12	$68,2 \pm 10,3$ 147 ± 21	Mixte	4,7	0,4
7	185	Br@BU[6].TBA ⁺	C6	12	$85,6 \pm 10,3$ 191 ± 37	Mixte	3,8	0,3
8	187	I@BU[6].TBA ⁺	C6	12	108 ± 13 162 ± 40	Mixte	3,0	0,5
9	184	BU[6]	C9	12	$1,06 \pm 0,34$	Compétitif	177	15
10	186	Br@BU[6].TBA ⁺	C9	12	$0,488 \pm 0,343$	Compétitif	385	32
11	188	Br@BU[6].Na ⁺	C9	18	$0,016 \pm 0,002$	Compétitif	11750	652

La taille de la cavité du bambusuril a montré un fort impact sur l'inhibition des α -mannosidases pour les plateformes fonctionnalisées par les DNJ-C6. Le composé **180**, BU[4] fonctionnalisé par le DNJ-C6 est 4 fois plus inhibant que l'iminosucre monovalent **189** ($rp/n = 4$, entrée 3, Tableau 35). Les composés **183**, **185** et **187**, dérivés BU[6], sont quant à eux moins actifs que le composé **189** ($rp/n < 1$, entrées 6 à 8) et possèdent un mode d'inhibition différent. Nous pouvons conclure à partir des résultats d'inhibition de ces trois plateformes que la complexation d'un anion au sein de la cavité n'a pas d'influence sur l'inhibition des glycosidases. Cette observation est similaire avec les bambusurils **184** et **186** fonctionnalisés par une chaîne C9 (entrées 9 et 10). Les bambusurils **181**, **184** et **186**, fonctionnalisés par le DNJ-C9, ne présentent pas de différence d'inhibition en fonction de la taille de

la cavité (entrées 4, 9 et 10). Néanmoins les valeurs d'inhibition sont plus élevées que pour la famille des C6 d'au moins un ordre de grandeur, ce qui confirme les données connues sur l'inhibition des glycosidases par les *N*-alkyl DNJ et donc l'influence de la longueur de la chaîne. Les meilleurs résultats d'inhibition ont été obtenus avec les bambusurils **182** et **188**, fonctionnalisés par le tripode, conduisant à des pouvoirs d'inhibition supérieurs (entrées 5 et 11) d'un ordre de grandeur à ceux obtenus pour les dérivés C9 **181**, **184** et **186**. Ces résultats montrent une influence de la multivalence : les bambusurils **182** et **188** possèdent respectivement 24 et 18 iminosucres permettant ainsi une plus grande concentration locale en DNJ et donc une augmentation de l'affinité par rapport aux analogues à 8 et 12 ligands⁶.

Cette étude a permis de démontrer la possibilité de l'utilisation des bambusurils comme plateforme multivalente. En effet, la multivalence offerte par les bambusurils permet d'augmenter significativement l'inhibition des α -mannosidases de Jack Bean, grâce aux bambusurils fonctionnalisés par des chaînes C9, sous forme simple ou de tripode. Par ailleurs, l'activité de ces plateformes n'est pas influencée par la présence ou non d'un anion, ni par sa nature. Ces résultats ouvrent la voie à une possible utilisation de ces plateformes comme sondes et agents thérapeutiques grâce à leurs propriétés de complexation applicables aux anions radioactifs et à leur fort potentiel d'inhibition des glycosidases.

II. Les bambusurils comme agents théranostiques

II.1. Études de complexation de l'iode-125 par les bambus[6]urils

L'iode-125 est le radioisotope choisi pour les expériences de complexation des BU[6]. Ce choix s'explique par sa disponibilité ainsi que sa faible toxicité : l'iode-125 est un radioélément avec des rayonnements peu pénétrants (émetteur d'électrons Auger) et donc facile à manipuler et il est également simple à produire^{10,38}. Par ailleurs son temps de demi-vie de 60 jours est un avantage, les autres radioisotopes de l'iode ayant des temps de demi-vie beaucoup plus courts, de quelques heures à seulement quelques jours.

Deux études de complexation ont été menées : une étude au sein de notre laboratoire et une étude en collaboration avec l'équipe du *Dr. François Guérard* du *Centre de Recherche en Cancérologie et Immunologie Intégrée Nantes Angers (CRCI²NA)*.

II.1.1. Étude de complexation de ¹²⁵I par les BU [6] réalisées au SCBM

Une première étude de complexation des bambusurils avec l'iode-125 a été menée au laboratoire, en collaboration avec *Sébastien Garcia-Argote* et le *Dr. Bernard Rousseau*. Cette étude a pour but d'étudier la formation du complexe ¹²⁵I@BU[6] et son pourcentage par rapport au Na¹²⁵I non complexé, et de déterminer si les radiations émises par l'iode-125 peuvent causer la destruction du bambusuril. Sa constante d'association, K_a , pourra être calculée et comparée aux valeurs obtenues par la méthode ITC.

Un protocole expérimental a été établi afin de mener à bien ces expériences (Figure 48) : une solution organique de BU[6] et une solution aqueuse commerciale de Na¹²⁵I dans la soude à 1 mCi/mL ($3,7 \times 10^7$ Bq/mL), sont mélangées afin d'obtenir une solution de BU[6]+NaI également à concentration et activité connues. Un volume fixe de cette solution est prélevé à plusieurs intervalles de temps et déposé sur une plaque CCM. Cette CCM est éluée dans un mélange DCM/MeOH 9:1 puis révélée avec

Tableau 36 : Optimisation des conditions expérimentales pour la complexation de l'iode-125

Entrée	BU[6]	Conditions	Solution finale	Temps de complexation	Complexe $^{125}\text{I}@BU[6].\text{Na}$	Na^{125}I libre
1	32	<i>Solutions déposées sur la plaque CCM indépendamment :</i> BU[6] (DCM), 37 eq + Na^{125}I (aq), 1 eq		10 min	0 %	100 %
2	32	BU[6] (DCM), 37 eq + Na^{125}I (aq), 1 eq	H_2O 100 % $C_{\text{BU}} = 0,003 \text{ mM}$	15 min 30 min 60 min 24 h	60 %	40 %
3	32	BU[6] (CH_3CN), 90 eq + Na^{125}I (aq), 1 eq	$\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$ 10:2 $C_{\text{BU}} = 0,0075 \text{ mM}$	15 min 30 min 60 min 90 min	0 %	100 %
4	32	BU[6] (CH_3CN), 900 eq + Na^{125}I (aq), 1 eq	$\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$ 10:2 $C_{\text{BU}} = 0,075 \text{ mM}$	30 min	0 %	100 %
5	32-BF ₄	BU[6] (CH_3CN), 1000 eq + Na^{125}I (aq), 1 eq	$\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$ 10:2 $C_{\text{BU}} = 0,083 \text{ mM}$	15, 30, 60 min 2,5 h	90 %	10 %

Le BU **32** a été utilisé pour mettre au point les conditions réactionnelles de la complexation avec $^{125}\text{I}^-$. Lors du premier essai, la solution de BU[6] dans le dichlorométhane est déposée sur la plaque CCM, puis le DCM est évaporé. La solution aqueuse de Na^{125}I a ensuite été déposée sur la plaque CCM et l'eau de la solution a été évaporée par un flux d'air (Tableau 36, entrée 1). Après élution et détection de la plaque CCM, le complexe n'est pas observé et seul le dépôt à la ligne de base correspondant au Na^{125}I non complexé est détecté : nous pouvons donc en déduire que le complexe n'est pas formé directement sur la plaque CCM mais qu'il doit être formé en solution.

Ensuite, la complexation a été réalisée en solution : une solution de BU[6] **32** dans le DCM est placée dans le pilulier, puis le DCM est évaporé et la solution aqueuse de Na^{125}I est ajoutée. Après dépôt du mélange à plusieurs intervalles de temps sur plaque CCM, puis élution, on observe 60 % de complexe formé et 40 % de Na^{125}I libre en solution (entrée 2).

Pour éviter de devoir évaporer le dichlorométhane, non miscible avec la solution aqueuse de Na^{125}I , le bambusuril **32** est repris dans l'acétonitrile, mais sa solubilité n'est pas optimale dans ce solvant. La complexation est malgré tout étudiée en mélangeant le Na^{125}I avec le BU[6] en excès de 90 équivalents (entrée 3) puis 900 équivalents (entrée 4). Les dépôts sur les plaques CCM sont effectués à plusieurs intervalles de temps, mais aucune formation de complexe n'est observée et seul le Na^{125}I libre est observé à la ligne de dépôt.

Finalement, le bambusuril **32-BF₄** est utilisé car il possède une meilleure solubilité dans l'acétonitrile. Le BU[6] **32-BF₄** est mélangé avec Na^{125}I (excès de 1 000 équivalents de BU) (entrée 5) et les dépôts de cette solution sur plaque CCM sont effectués à plusieurs intervalles de temps : le complexe est formé à 90 % dès 10 minutes de réaction et ce taux de complexation ne change pas jusqu'à 2,5 heures. La formation du complexe $^{125}\text{I}@BU[6].\text{Na}$ confirme l'affinité supérieure de I^- pour les bambusurils par rapport à BF_4^- . Ces dernières conditions expérimentales seront choisies pour la suite des études de complexation.

Par la suite, les tests de complexation ont été réalisés avec différents équivalents du BU[6] **32-BF₄**, à des concentrations et activités de radioactivité égales en ^{125}I (1 équivalent). Les résultats sont présentés dans le Tableau 37.

Tableau 37 : Étude de la complexation de l'iode-125 par différents équivalents de 32-BF₄

Entrée	n eq BU[6] 32-BF ₄	Temps	Complexe ¹²⁵ I@BU[6].Na	Na ¹²⁵ I libre	Radioactivité à la ligne de front (dégradation)
1	1000	15 min	96 %	4 %	
2		30 min	97 %	3 %	
3		1 h	90 %	10 %	
4		4 h	90 %	10 %	
5		6 h	90 %	7 %	3 %
6		> 24 h	90 %	7 %	3 %
7	10 000	15 min	98 %	2 %	
8		30 min	99 %	1 %	
9		1 h	99 %	1 %	
10		6 h	99 %	1 %	
11		> 24 h	100 %		
12		6 j	100 %		
13	100	15 min	84 %	13 %	3 %
14		30 min	25 %	53 %	27 %
15		1 h	23 %	17 %	60 %

Une première solution à 1 000 équivalents de BU[6] a été étudiée (Tableau 37, entrées 1 à 6). Une très forte complexation est observée dès 15 et 30 minutes, conduisant à 97 % de complexe formé. Après plusieurs heures, un plateau à 90 % de complexe formé est atteint. À partir de 6 heures, un produit de dégradation, certainement dû à la formation d'autres espèces de l'iode (I₂, IO₃⁻, I₃⁻, IOH)^{252,253} est observé en ligne de front. Néanmoins, 90 % de complexe reste formé, jusqu'à 24 heures.

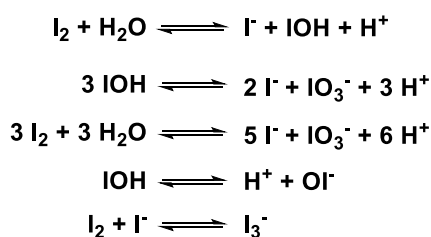


Schéma 113 : Espèces de l'iode en solution aqueuse²⁵²

Une deuxième solution de BU[6] 32-BF₄ à 10 000 équivalents a été testée (entrées 7 à 12). Une très haute complexation est observée immédiatement : 99 % de complexe est observé après plusieurs heures. Le complexe formé démontre une très haute stabilité dans le temps puisqu'il est conservé à 100 % après 24 heures en solution et jusqu'à 6 jours. Le résultat à 6 jours a pu être confirmé par une CCM à 2 dimensions, confirmant la non dégradation du produit et donc que la radioactivité observée correspondait bien à notre complexe.

Finalement, une expérience, utilisant 100 équivalents de BU[6] 32-BF₄ (répétée 2 fois dans les mêmes conditions) a été réalisée (entrées 13 à 15). Lors de ces études de complexation, la formation du complexe a été observée en proportion moindre que précédemment, accompagné d'un produit de dégradation détecté en ligne de front dès les premières minutes.

Pour conclure, l'utilisation d'un large excès à 10 000 équivalents de bambusuril permet de complexer efficacement Na^{125}I et de stabiliser le complexe en solution pendant plusieurs jours. À partir de cette étude de complexation et des concentrations ajoutées de BU[6] et Na^{125}I , il est possible de définir les concentrations à l'équilibre pour le BU[6] et le Na^{125}I , et de calculer la constante d'association selon la formule de l'Équation 8.

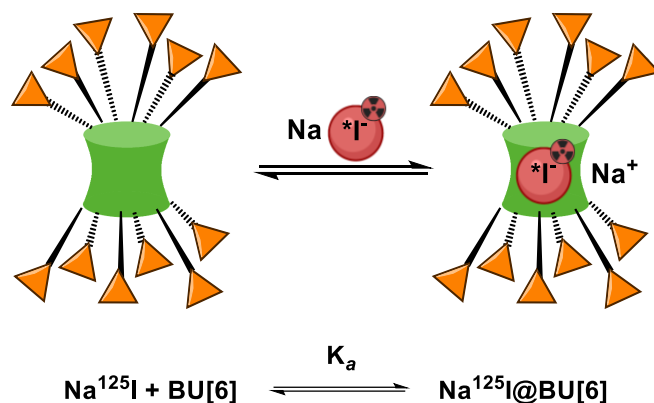


Schéma 114 : Complexation de Na^{125}I par le bambusuril

$$K_a = \frac{[\text{Na}^{125}\text{I}@\text{BU}]}{[\text{BU}] \times [\text{Na}^{125}\text{I}]}$$

Équation 8 : Formule de la constante d'association

Ces expériences nous ont permis de calculer la valeur de K_a pour le BU[6] **32-BF₄** à $1,2 \times 10^5 \text{ M}^{-1}$ dans un mélange d'acétonitrile et d'eau (calcul détaillé en partie expérimentale). La valeur rapportée par le groupe de *V. Sindelar* pour le même BU¹⁷³, mesurée par ITC dans l'eau, est de $3,2 \times 10^7 \text{ M}^{-1}$. Au laboratoire, nous avons mesuré une valeur par ITC de $2,8 \times 10^6 \text{ M}^{-1}$. Différents ordres de grandeur sont donc observés pour la constante d'association de ce bambusuril : cette différence s'explique par le solvant, la technique et les conditions expérimentales qui diffèrent.

Pour conclure, nous avons pu développer au SCBM une méthode d'étude de la complexation de l'iode-125 par les BU[6] et un protocole défini qui nous permettra par la suite d'étudier de nouveaux bambusurils. Cette technique nous a permis de montrer que le bambusuril n'était pas dégradé par les radiations de l'iode-125 puisque des complexes restent stables après plusieurs jours. Par ailleurs, cette méthode permet de connaître la cinétique de complexation ainsi que le pourcentage de complexe formé grâce au suivi de radioactivité. Cette technique permet également de calculer la constante d'association entre le BU[6] et le Na^{125}I dans les conditions expérimentales définies.

II.1.2. Études de complexation et de stabilité des complexes avec ^{125}I réalisées au CRCI²NA

a) Tests de complexation de ^{125}I par les BU[6]

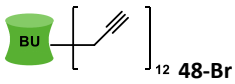
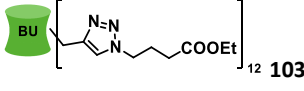
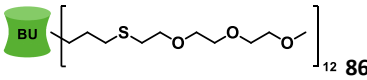
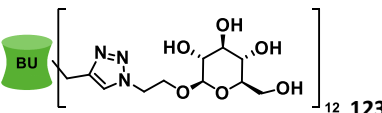
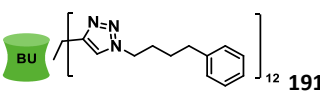
La complexation de différents bambusurils avec Na^{125}I en fonction du temps a également été étudiée au *Centre de Recherche en Cancérologie et Immunologie Intégrée Nantes Angers* par le *Dr. Clémence Maingueneau*.

Cinq bambusurils, substitués par différents groupements ont été étudiés : le Br@Propargyl₁₂BU[6].TBA **48-Br** (complexé par Br⁻) les dérivés triazoles **103**, **123**, le dérivé sulfure **86** (vides) ainsi que le dérivé triazole **191** (complexé par Br⁻) afin de déterminer l'influence de la

fonctionnalisation. Cette étude avec l'iode-125 sert également d'étude préliminaire pour l'astate-211 dont le comportement devrait être proche.

La complexation est réalisée dans l'acétonitrile avec un excès de BU[6] (environ 10^{12} équivalents) par rapport au Na^{125}I (5 mCi soit 185 MBq dans 50 μL d'une solution de soude à 10^{-5} M). Le suivi de complexation est réalisé par CCM radioactive comme au SCBM, et à intervalles de temps réguliers pour une même solution. Le protocole expérimental est représenté dans la Figure 48 (page 166) et les résultats sont présentés dans le Tableau 38.

Tableau 38 : Étude de la complexation de l'iode-125 par différents bambusurils dans CH_3CN

Entrée	BU[6] (neq $\approx 10^{12}$)	Temps	Complexe	
			$^{125}\text{I}@BU[6].\text{Na}$	Na^{125}I libre
1		10 min	49 %	51 %
2		20 min	54 %	46 %
3		30 min	53 %	47 %
4		10 min	65 %	35 %
5		20 min	68 %	32 %
6		30 min	76 %	24 %
7		30 min	94 %	6 %
8		10 min	56 %	44 %
9		20 min	59 %	41 %
10		30 min	82 %	18 %
11		10 min	96 %	4 %
12		20 min	96 %	4 %
13		30 min	95 %	5 %

La complexation du Propargyl₁₂BU[6] **48** avec Na^{125}I dans l'acétonitrile (Tableau 38, entrée 1) est rapide, le complexe étant formé dès 10 minutes après le mélange entre le BU[6] et le Na^{125}I . Néanmoins, la complexation atteint vite un palier à 53-54 % après 20 minutes (entrées 2 et 3). Le bambusuril **103**, portant les fonctions triazoles-esters (entrées 4 à 6), se complexent également rapidement avec l'iode-125 (65 % dès 10 min, entrée 4) et 76 % de complexe s'est formé après 30 minutes (entrée 6). La complexation du BU[6] **86** est un des meilleurs résultats obtenu avec un complexe formé à 94 % après 30 minutes. Le BU[6] **123**, fonctionnalisé par des sucres (entrées 8 à 10) conduit également à une complexation rapide, 82 % de complexe étant formé après 30 minutes. Le BU[6] **191**, fonctionnalisé par des triazoles-phénylbutyle donne les meilleurs résultats de complexation (entrée 11 à 13), le complexe est formé à 96 % dès 10 minutes.

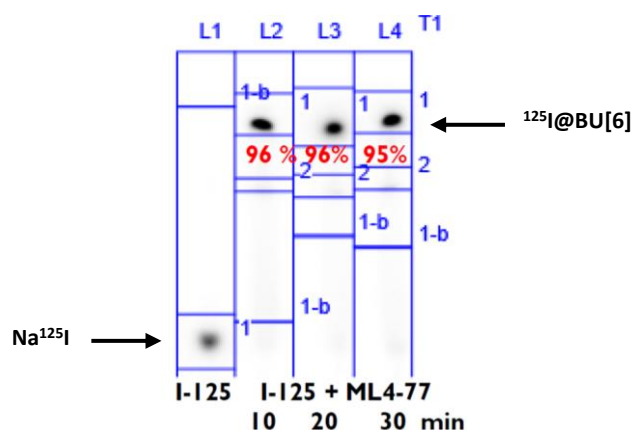


Figure 50 : Étude par CCM de la complexation du bambusuril 191

Pour conclure, les études de complexation menées à Nantes montrent que la complexation de l'iode-125 dans la cavité des BU[6] est rapide. Les résultats confirment ceux obtenus au SCBM et démontrent que les bambusurils pourront être des agents prometteurs pour la médecine nucléaire.

b) Étude de la stabilité des complexes $^{125}\text{I}@\text{BU}[6]$

Afin de déterminer leur potentiel pour une application *in vivo* pour le diagnostic et/ou la thérapie, les stabilités des complexes $^{125}\text{I}@\text{BU}[6]$ formés dans la partie précédente ont été étudiées dans différents milieux.

Deux milieux ont été choisis : le PBS et le sérum humain. Le PBS, tampon phosphate à pH = 7,4, est couramment utilisé en biochimie et contient du chlorure de sodium (et du chlorure de potassium en très petite quantité), du phosphate dissodique et du phosphate monopotassique à des concentrations identiques à celles du corps humain. Les chlorures étant moins affins pour les bambusurils que les iodures (cf. chapitre 2 partie III.2 page 118) et les complexes $\text{Cl}@\text{BU}[6]$ ne devraient pas être observés. Le sérum humain contient, outre les ions sodium, potassium et chlorure, des protéines, des anticorps et des hormones, qui pourraient interagir avec les complexes.

Chaque complexe $^{125}\text{I}@\text{BU}[6]$ est formé dans l'acétonitrile, puis est dilué dans le PBS ou le sérum humain (Figure 51). Des CCM du milieu réactionnel sont réalisées à différents intervalles de temps afin de suivre la stabilité du complexe : au temps t_0 , 100 % de la radioactivité provient donc du complexe. Dans le cas du sérum humain, une partie de la solution est prélevée dans laquelle les protéines sont précipitées dans un solvant organique (MeOH ou ACN) et seul le surnageant est étudié en CCM. Les résultats sont présentés dans le Tableau 39.

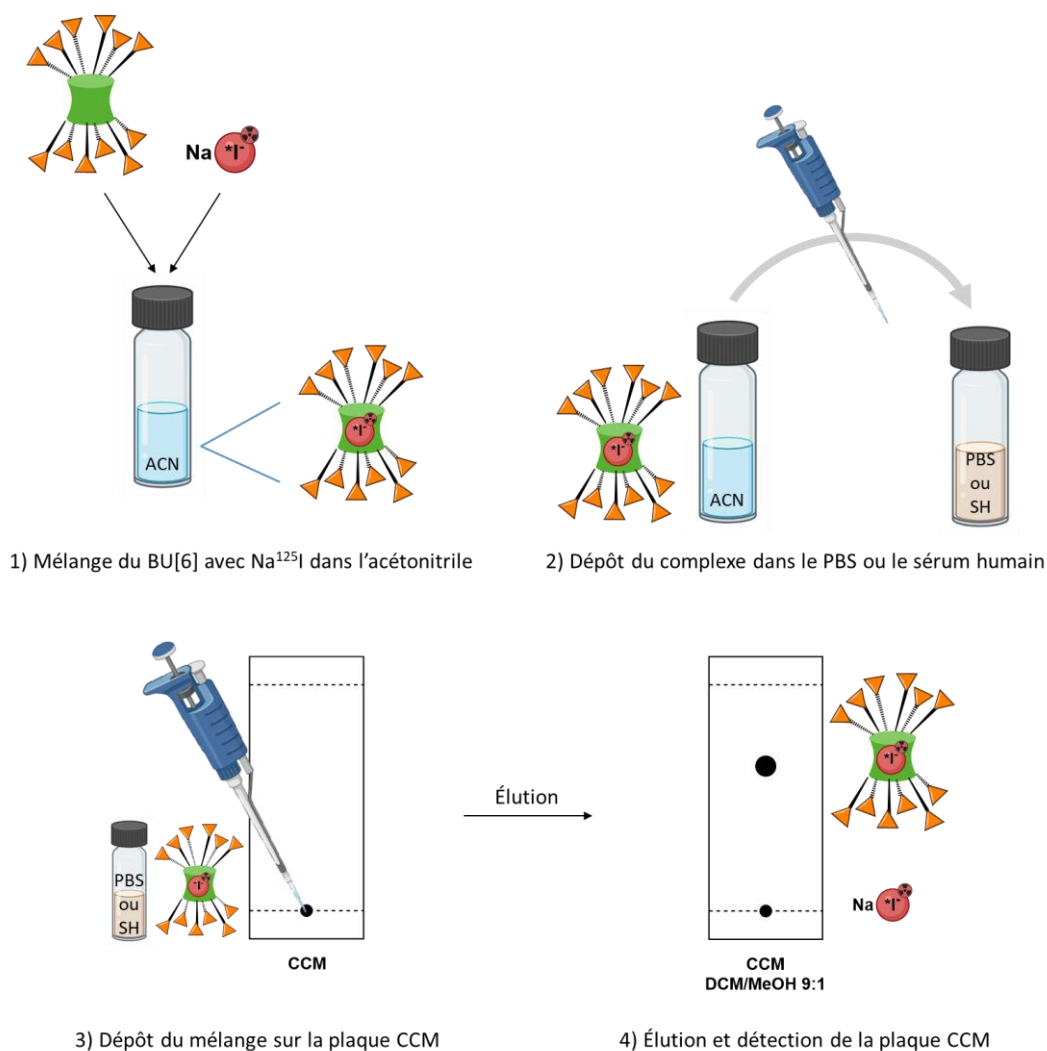
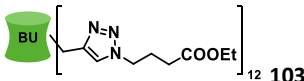
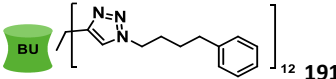


Figure 51 : Conditions expérimentales pour l'étude de la stabilité des complexes

La stabilité du complexe ¹²⁵I@Propargyl₁₂BU[6].Na **48-I** a d'abord été étudiée par un suivi dans le temps sur CCM (Tableau 39, entrées 1 à 5). Après 1 heure dans le PBS il ne reste que 32 % du complexe formé, mais ce pourcentage reste stable jusqu'à 7 heures (entrée 3). Après 5 jours, 12 % de complexe reste formé dans le milieu.

Dans le sérum humain le complexe reste très stable de 1 heure à 5 jours (environ 90 %). Le complexe formé avec **103** (entrées 6 à 9) est stable après quelques heures dans le PBS et le sérum humain. Le complexe formé par le BU **86** (entrées 7 à 11) présente également une relativement bonne stabilité. Les complexes formés avec les BU[6] **123** et **191** ont quant à eux démontré une mauvaise stabilité dans le PBS et le sérum, avec une dégradation totale du complexe étant observé après 30 minutes en solution. Au vue de cette étude le complexe formé avec le bambusuril Propargyl₁₂BU[6] **48** est le plus stable dans le sérum humain.

Tableau 39 : Stabilité des complexes $^{125}\text{I}@\text{BU}[6].\text{Na}$ dans le PBS et le sérum humain

Entrée	BU[6] (neq $\approx 10^{12}$)	Temps	% Complexe $^{125}\text{I}@\text{BU}[6].\text{Na}$ PBS	% Complexe $^{125}\text{I}@\text{BU}[6].\text{Na}$ Sérum humain
1		1 h	32 %	89 %
2		4 h	30 %	86 %
3		7 h	39 %	100 %
4		3 j		94 %
5		5 j	12 %	93 %
6		30 min	99 %	86 %
7		3 h	86 %	82 %
8		19 h	58 %	0 %
9		3 j	28 %	
7		30 min	74 %	20 %
8		2,5 h	66 %	42 %
9		24 h		42 %
10		91 h	48 %	
11		120 h	40 %	
12		30 min	5 %	0 %
13		30 min	0 %	0 %

c) Conclusion

Tous les bambusurils étudiés complexent fortement l'iode-125 dans l'acétonitrile. Néanmoins, les complexes formés ne présentent pas tous de bonnes stabilités dans les milieux biologiques. Le complexe $^{125}\text{I}@\text{Propargyl}_{12}\text{BU}[6].\text{Na}$ se forme à environ 50 % mais possède une des meilleures stabilités dans le PBS et dans le sérum humain. *A contrario*, le complexe formé par le BU[6] **191** se forme très rapidement avec un très haut pourcentage, mais se dégrade une fois en solution dans les milieux biologiques. Les ions du PBS (Cl^- , HPO_4^-) qui sont en large excès par rapport à l'iode-125 auraient pu entrer en compétition avec ce dernier mais ce phénomène n'est pas observé, tout comme dans le sérum humain, composé de grosses molécules comme les protéines.

Les complexes $^{125}\text{I}@\text{BU}[6]$ se formant rapidement et étant stables dans les milieux aqueux, la complexation de l'astate-211 avec les bambusurils a été envisagée.

II.2. Études de complexation de l'astate-211 par les bambus[6]urils

L'astate-211 est considéré comme le plus adapté et complet des radioéléments émetteurs α grâce à son temps de demi-vie et ses propriétés chimiques^{14,20,22,42}. L'espèce $^{211}\text{At}^-$ possède des propriétés physico-chimiques similaires à l'iode et peut former des complexes avec des cations^{9,14,22,42}.

Le rayon de van der Waals de $^{211}\text{At}^-$ est de 2,02 Å, soit légèrement plus gros que l'iodure (rayon = 1,98 Å)⁸⁰ mais plus petit que BF_4^- (rayon = 2,32 Å)⁷⁹ qui sont tous les deux très affins pour les bambusurils : l'astate-211 devrait donc avoir une bonne affinité pour les bambusurils.

Les études de l'astate-211 par les BU[6] ont été menées par le *Dr. Clémence Maingueneau* avec le *Centre de Recherche en Cancérologie et Immunologie Intégrée de Nantes Angers*, possédant un accès à ce radioélément grâce au cyclotron *Arronax*.

II.2.1. Étude de complexation et de stabilité des complexes avec ^{211}At réalisées au CRCI²NA (Nantes)

a) Tests de complexation de ^{211}At par les BU[6]

Des tests de complexation des bambusurils avec ^{211}At ont été menés dans les mêmes conditions que pour ^{125}I , l'iode possédant des propriétés très proches de l'astate (cf. chapitre 1, partie II page 34).

Le protocole expérimental est similaire à celui utilisé pour les études de complexation avec l'iode-125. La complexation est réalisée dans l'acétonitrile avec un excès de BU[6] (environ 10^{12}) par rapport à l'astate. Le dithiothréitol (DTT) est ajouté à la solution selon les conditions expérimentales mises au point à Nantes (thèse de *Marion Berdal*)⁷⁶ pour stabiliser l'astate sous sa forme At^- (Figure 52). Le suivi de complexation est réalisé par CCM radioactive à intervalles de temps réguliers pour une même solution. Les résultats sont présentés Tableau 40.

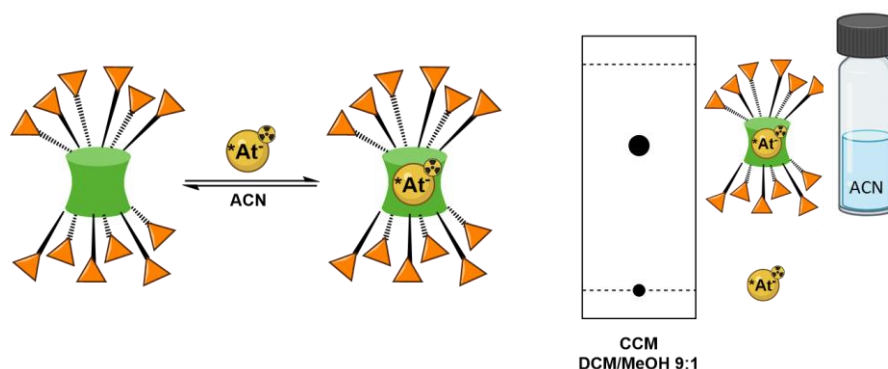
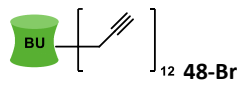
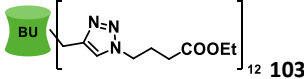
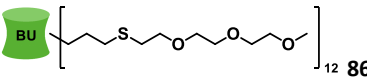
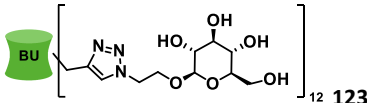
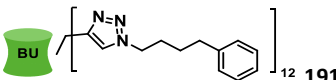


Figure 52 : Étude de la formation du complexe $^{211}\text{At}@BU[6]$

Les complexations sont réalisées dans l'acétonitrile, et des CCM ont été réalisées à plusieurs intervalles de temps afin de mesurer le pourcentage de complexes. Les mêmes bambusurils étudiés avec l'iode-125 ont été étudiés pour la complexation de l'astate-211. Les résultats sont rassemblés dans le Tableau 40.

Tableau 40 : Étude de la complexation de l'astate-211 par différents bambusurils dans CH₃CN

Entrée	BU[6] (neq ≈ 10 ¹²)	Temps	Complexe ²¹¹ At@BU[6]	²¹¹ At libre
1		10 min	50 %	50 %
2		20 min	47 %	53 %
3		30 min	37 %	63 %
4		10 min	64 %	46 %
5		20 min	71 %	29 %
6		30 min	72 %	28 %
7		10 min	51 %	49 %
8		20 min	59 %	41 %
9		30 min	64 %	36 %
10		10 min	49 %	51 %
11		20 min	41 %	59 %
12		30 min	47 %	53 %
13		50 min	75 %	25 %
14		10 min	99 %	1 %
15		20 min	99 %	1 %
16		30 min	99 %	1 %

La stabilité du complexe de ²¹¹At⁻ par le Propargyl₁₂BU[6] **48** dans l'acétonitrile (Tableau 40, entrée 1 à 3) est rapide, 50 % du complexe est formé dès 10 minutes de réaction. Néanmoins, la complexation atteint vite un maximum et seulement 37 % du complexe est observé après 30 minutes. L'astate libre est identifié sur la ligne de base de la CCM, ce qui montre qu'il n'y a pas formation d'une autre espèce. Le bambusuril **103**, portant les fonctions triazoles-esters (entrées 4 à 6), montre également une complexation rapide du composé (64 % dès 10 min) et jusqu'à 72 % après 30 minutes : ces résultats sont similaires à ceux observés avec ¹²⁵I. La complexation du BU[6] **86** donne une complexation rapide et stable. Le BU[6] **123**, fonctionnalisé par des sucres (entrées 8 à 10) présente également une complexation rapide avec 75 % de complexe formé après 50 minutes. Finalement, le BU[6] **191**, fonctionnalisé par un triazole et une chaîne aromatique est le BU[6] donnant les meilleurs résultats (entrées 11 à 13). En effet, dès 10 minutes le complexe est formé à 99 %, avec un taux égal jusqu'à 30 minutes. Ces valeurs confirment celles obtenues avec ¹²⁵I et font du bambusuril **191** le meilleur complexant étudié, à la fois pour l'iode et l'astate.

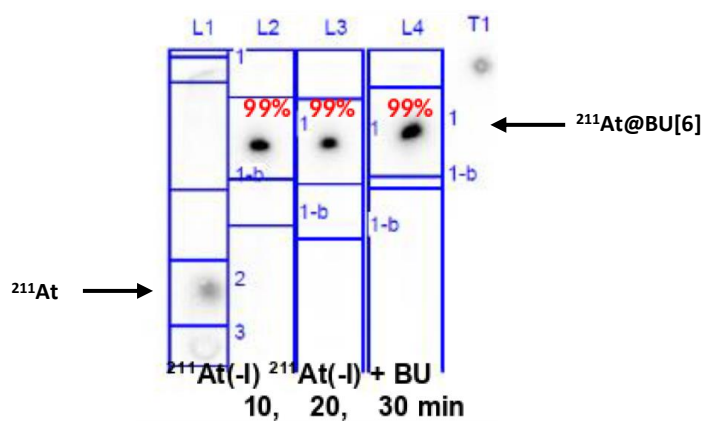


Figure 53 : Étude par CCM de la complexation du bambusuril 191

Pour conclure, cette étude montre l'affinité de l'astate pour les bambusurils et que la complexation rapide permet d'envisager d'utiliser les bambusurils comme nouvelle méthode de radiomarquage de l'astate.

b) Étude de stabilité des complexes $^{211}\text{At}@BU[6]$

La stabilité des complexes formés lors des expériences précédentes est testée dans des milieux aqueux : le PBS et le sérum humain.

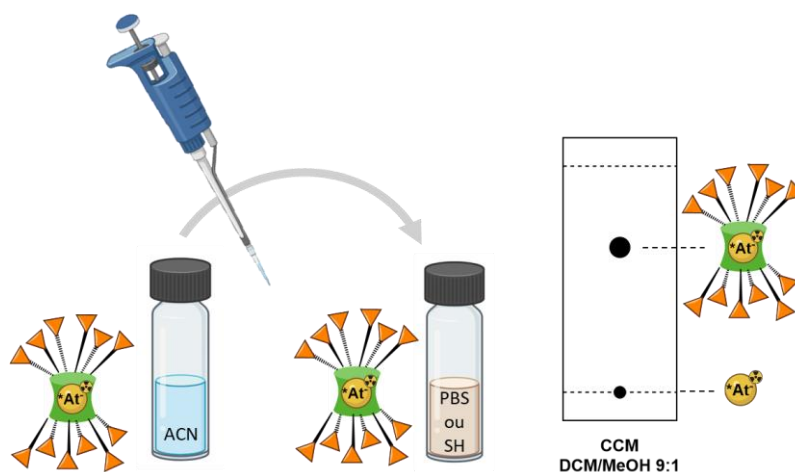


Figure 54 : Étude de la stabilité des complexes $^{211}\text{At}@BU[6]$ dans le PBS et le sérum humain (SH)

Le protocole expérimental est similaire à celui utilisé pour les études de complexation avec l'iode-125 (cf. Figure 51, page 172). Les complexes $^{211}\text{At}@BU[6]$ sont formés dans l'acétonitrile puis dilués dans le PBS ou le sérum humain. Des CCM du milieu réactionnel sont réalisées à différents intervalles de temps afin de suivre la stabilité du complexe : au temps t_0 , 100 % de la radioactivité provient donc du complexe. Dans le cas du sérum humain, une partie de la solution est prélevée dans laquelle les protéines sont précipitées dans un solvant organique (MeOH ou ACN) et seul le surnageant est étudié en CCM. Les résultats sont présentés dans le Tableau 41.

Tableau 41 : Stabilité des complexes $^{211}\text{At@BU[6]}$ dans le PBS et le sérum humain

Entrée	BU[6]	Temps	% Complexe $^{211}\text{At@BU[6]}$ PBS	% Complexe $^{211}\text{At@BU[6]}$ Sérum humain
1		30 min	75 %	77 %
2		2 h	80 %	73 %
3		6 h	94 %	74 %
4		30 min	77 %	77 %
5		1 h	37 %	
6		2 h	45 %	
7		3 h	64 %	0 %
8		5 h	67 %	
9		7 h	56 %	
10		19 h	0 %	
11		30 min	24 %	0 %
12		1 h	35 %	
13		30 min	0 %	0 %

Le complexe $^{211}\text{At@Propargyl}_{12}\text{BU[6]}$ **48-At** a été étudié (entrées 1 à 3). Il présente une grande stabilité dans le PBS : après 8 heures 77 % de complexe est encore présent, ce qui correspond au temps de demi-vie de l'astate-211. Dans le sérum humain la même stabilité est observée. Ce complexe est le plus stable formé avec l'astate-211 dans le PBS et également le seul montrant une stabilité dans le sérum humain, ces résultats confirment donc ceux obtenus avec l'iode-125.

Le complexe formé avec **103** (Tableau 41, entrées 4 à 6) est stable 2 heures dans le PBS. Dans le sérum humain la dégradation du complexe est observée immédiatement. Le complexe formé par le BU **86** (entrées 7 à 10) possède une bonne stabilité dans le PBS : le complexe est observé à 56 % jusqu'à 7 heures puis se dégrade. Les complexes formés avec les BU[6] **123** et **191** (entrées 11 à 13) ont quant à eux démontré une mauvaise stabilité dans le PBS et le sérum, avec une dégradation totale du complexe dès les premières minutes en solution.

Globalement les stabilités observées avec l'iode-125 sont meilleures que celles obtenues pour l'astate-211. Cela peut s'expliquer par le fait que le potentiel d'oxydoréduction $E^\circ (X_2/X^-)$ de l'astate est plus bas que celui de l'iode et que par conséquent $\text{At}(-I)$ est facilement oxydé en $\text{At}(0)$ ce qui empêche la complexation de l'anion¹⁰⁹.

c) Conclusion

Pour la première fois, il est montré que les bambusurils présentent un bon pouvoir complexant de l'astate-211, mais une moins bonne stabilité des complexes dans les milieux aqueux. Le Propargyl₁₂BU[6] **48** est le seul bambusuril complexant fortement l'astate et étant stable dans le sérum humain. Il s'agit de la première étude montrant la formation de la liaison astate-hydrogène, propriété intéressante comme alternative aux liaisons covalentes.

Par ailleurs, les résultats obtenus avec l'iode-125 et l'astate-211 pour le Propargyl₁₂BU[6] **48-Br** sont similaires. La complexation et la stabilité pour les anions de ces deux radioéléments confirment la similitude entre ¹²⁵I⁻ et ²¹¹At⁻, tout comme le potentiel d'application de ce bambusuril comme plateforme de radiomarquage par complexation.

Le complexe ²¹¹At@Propargyl₁₂BU[6] étant stable dans le sérum humain, sa biodistribution sur des souris a été étudiée afin de déterminer son potentiel de ce complexe en médecine nucléaire.

II.2.2. Étude de la biodistribution du complexe ²¹¹At@Propargyl₁₂BU[6] réalisées au CRCI²NA

L'étude de stabilité des complexes ²¹¹At@BU[6] a révélé que le complexe ²¹¹At@Propargyl₁₂BU[6] est le plus stable dans le sérum humain. En effet, après un séjour de 8 heures dans le sérum humain, 77 % du complexe est toujours présent. Ce complexe a donc été choisi pour réaliser une étude de biodistribution sur souris, menée au laboratoire CRCI²NA à Nantes. Ce travail va permettre de connaître le devenir de l'astate complexé par le bambusuril injecté dans une souris et de le comparer à la biodistribution de l'astate libre. Un suivi cinétique a été réalisé à 30 minutes, 3,5 heures, 7 heures et 14 heures, sur 3 souris pour chaque temps.

Des études de biodistribution de l'astate libre sur des souris ont déjà été menées à Nantes et comparées à celles de l'iode radioactif : ces deux éléments ont un comportement similaires et s'accumulent dans l'estomac et la thyroïde⁴². Plus récemment, le développement de nouvelles méthodes de radiomarquage à l'astate a permis l'émergence de nouvelles molécules et leur étude de biodistribution^{76,254-258}.

Les études de biodistribution du complexe ²¹¹At@Propargyl₁₂BU[6] sur des souris ont été réalisées par *Sébastien Gouard* et *Séverine Marionneau Lambot*, elles sont résumées dans la Figure 55 et la Figure 56. Les activités sont exprimées en pourcentage de dose injectée par gramme et sont corrigés de la décroissance afin de mieux objectiver les cinétiques d'accumulation ou d'élimination des complexes.

Aux différents temps (30 minutes, 3,5 heures, 7 et 14 heures) les souris sont sacrifiées, les organes et le sang sont prélevés et la radioactivité est mesurée. À 30 minutes, l'estomac, la rate et les poumons présentent des pourcentages de doses injectée/gramme supérieures aux autres organes. Une baisse est observée à 3h30 sur tous les organes exceptés la peau, les intestins et le cerveau. Entre 3h30 et 14h, les taux apparaissent stables. On observe une forte accumulation de la radioactivité dans les poumons, la moelle épinière et la rate par rapport aux autres organes.

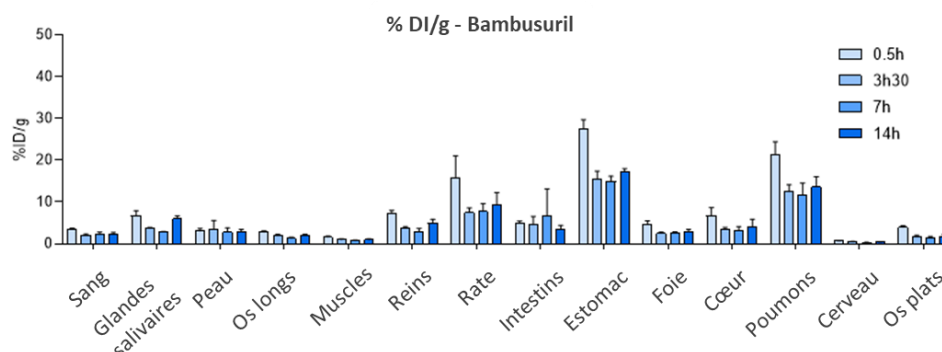


Figure 55 : Biodistribution du complexe ²¹¹At@Propargyl₁₂BU[6] (% DI = % dose injectée)

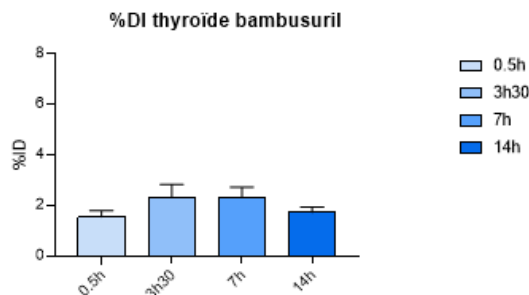


Figure 56 : Complexe $^{211}\text{At@Propargyl}_{12}\text{BU}[6]$ ou ^{211}At libre accumulés dans la thyroïde au cours du temps (% DI = % dose injectée)

Parallèlement, une étude de biodistribution de l'astate-211 libre sur des souris, ont été menées, les résultats sont résumés dans la Figure 57 et la Figure 58. Les organes et les temps relevés sont les mêmes que ceux utilisés pour l'astate libre afin de comparer les données entre l'astate libre et $^{211}\text{At@Propargyl}_{12}\text{BU}[6]$. Dès 30 minutes, une forte accumulation d'astate libre est observée dans le cœur, la rate, l'estomac, les poumons et la thyroïde, organes de prédilection pour l'astate qui confirment également sa similarité de celui-ci avec l'iode. À contrario, l'accumulation est minime dans les reins et le foie.

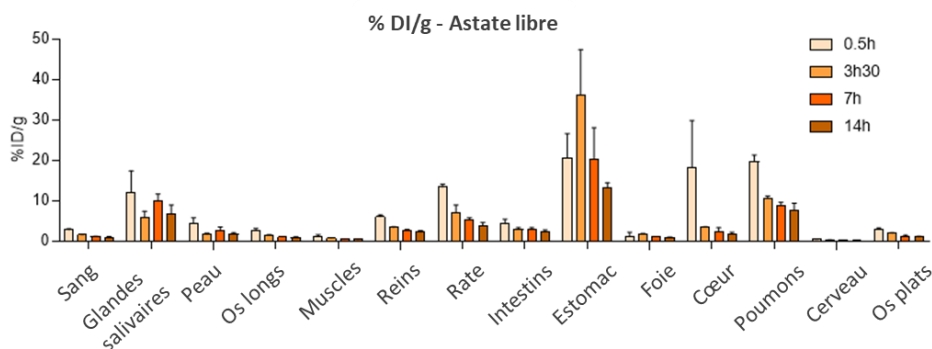


Figure 57 : Biodistribution de l'astate-211 libre (% DI = % dose injectée)

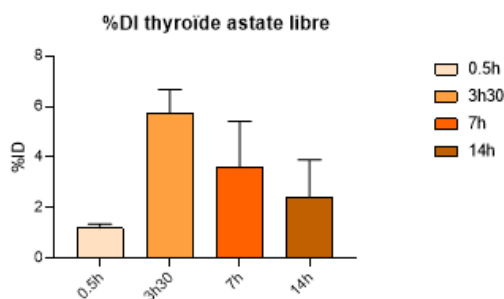


Figure 58 : ^{211}At libre accumulé dans la thyroïde au cours du temps (% DI = % dose injectée)

Plusieurs résultats peuvent être attendus en comparant ces deux expériences de biodistribution :

- Si les données de biodistribution à temps égal pour un organe donné sont similaires, nous pouvons déduire que $^{211}\text{At@Propargyl}_{12}\text{BU}[6]$ se décomplexé *in vivo*, libérant l'astate qui se distribue donc de manière similaire à l'expérience avec l'astate libre,
- Si les données sont différentes alors le complexe $^{211}\text{At@Propargyl}_{12}\text{BU}[6]$ est stable et a un impact sur la biodistribution de l'astate,

- Si plus de radioactivité est détectée dans un organe que lors de la biodistribution $^{211}\text{At@Propargyl}_{12}\text{BU}[6]$ que lors de celle avec l'astate seul, on peut en déduire que le BU[6] s'accumule préférentiellement dans cet organe,

L'étude des résultats de biodistribution du complexe $^{211}\text{At@Propargyl}_{12}\text{BU}[6]$ et de l'astate libre montrent quelques différences. À 30 minutes nous observons une différence de biodistribution entre l'astate libre et le complexe dans le foie, l'estomac et le cœur. Dans le cas du foie et de l'estomac, l'accumulation d'astate est plus importante quand il est injecté avec des bambusurils que seul ; dans le cœur en revanche le pourcentage de radioactivité est supérieur lorsque l'astate est injecté non complexé. À 3h30, il y a moins d'astate présent lorsque celui-ci est injecté sous la forme de complexe. Après un temps très long, une différence est observée dans les poumons et dans la rate : lorsqu'il est injecté complexé avec le bambusuril, le pourcentage de radioactivité est supérieur à celui de l'astate libre. Cette augmentation peut s'expliquer par le transport de l'astate vers ces organes grâce au complexe formé avec le BU[6]. En effet, un composé lipophile comme le BU[6] se dirigera préférentiellement vers ces organes, ce qui est remarqué ici²⁵⁹⁻²⁶¹.

Dans le cas de la thyroïde (comparaison des Figure 56 et Figure 58), une diminution de la radioactivité est observée à chaque temps lorsque l'astate est injecté sous forme de complexe plutôt que libre. La présence du bambusuril a une influence positive sur l'accumulation de l'astate dans cet organe.

II.3. Conclusion

Cette étude montre pour la première fois que les bambusurils complexent fortement l'iode-125 et l'astate-211 dans le milieu PBS et le sérum humain. La stabilité des complexes formés est très dépendante de la nature du bambusuril mais des stabilités de plusieurs jours ont pu être obtenues. Par ailleurs, seul le Propargyl₁₂BU[6] forme des complexes stables avec l'astate-211, confirmant les résultats obtenus avec l'iode-125.

Une première étude de biodistribution du complexe $^{211}\text{At@Propargyl}_{12}\text{BU}[6]$ sur des souris a été réalisée. L'expérience de biodistribution du complexe a montré une influence positive du bambusuril avec une plus faible accumulation dans les organes cibles de l'astate libre, dont la thyroïde. Ces résultats sont très prometteurs pour une utilisation des bambusurils comme agents théranostiques, mais d'autres bambusurils devront être synthétisés et testés à l'avenir avec des substituants permettant une plus forte complexation de l'astate et une meilleure stabilité, pour éviter la désastatination *in vivo*.

Conclusion générale

L'objectif de ce travail de thèse était de développer de nouveaux outils pour le diagnostic et la thérapie basés sur le squelette bambusuril (BU). Les bambu[4,6]surils sont des macrocycles synthétiques qui peuvent être fonctionnalisés par 8 ou 12 ligands pour générer des plateformes multivalentes. Les bambu[6]surils sont les meilleurs complexants des iodures actuellement connus ($K_a \approx 10^7-10^{10} \text{ M}^{-1}$ en milieu aqueux ou organique), ce qui en fait des plateformes d'intérêt pour l'introduction d'anions radioactifs en dernière étape de synthèse. Dans ce but, la perfonctionnalisation des bambu[6]surils, puis leur fonctionnalisation par 11 ligands identiques et 1 différent, leur pouvoir de complexation pour l'iodure « froid » et radioactif ainsi que pour l'astate, ont été étudiés.

Les deux familles de bambusurils, Allyl₁₂BU[6] **53** et Propargyl₁₂BU[6] **48**, préparés au laboratoire, ont été fonctionnalisés par 12 groupements chimiques identiques, respectivement par réaction de thiol-ène click et par réaction de chimie click CuACC. Ces deux réactions ont permis d'accéder à une quinzaine de nouveaux bambusurils possédant une grande variété de structures, comme des esters, des alcools ou des sucres dont des BU[6] hydrosolubles. Les constantes d'association de ces nouveaux bambusurils ont été mesurées par ITC dans l'eau en présence d'iodures. Les valeurs obtenues rivalisent avec les constantes reportées dans la littérature : les composés de la famille des Sulfure₁₂BU[6] ($K_a \approx 10^5-10^6 \text{ M}^{-1}$) ont des constantes d'association 10 fois plus élevées que les bambusurils appartenant à la famille des Triazole₁₂BU[6] ($K_a 10^4-10^5 \text{ M}^{-1}$), ce qui montre un certain impact des groupements thioéthers et triazoles. Les Sulfure₁₂BU[6] possèdent une affinité du même ordre de grandeur que le (MeOPEG₃)₁₂BU[6] **32**, ayant une constante de l'ordre de 10^6-10^7 M^{-1} dans l'eau selon la technique de mesure utilisée (RMN ¹H ou ITC), soit la meilleure affinité avec l'iode obtenue pour un bambusuril dans l'eau.

Après avoir obtenu des bambusurils perfonctionnalisés par 12 fonctions identiques, nous nous sommes intéressés à la fonctionnalisation contrôlée des BU[6] dans l'objectif d'obtenir des bambusurils fonctionnalisés par 11 groupements identiques et 1 groupement différent pour générer des bambusurils bifonctionnels. Cette stratégie pourrait permettre d'utiliser les bambusurils comme plateformes d'imagerie multivalentes et ciblantes en greffant par exemple des groupements hydrosolubles et une fonction différente comme une biomolécule pour le vectoriser et obtenir un meilleur ciblage vers les cellules cibles et en utilisant leur cavité pour complexer des anions radioactifs. Des molécules d'intérêt comme par exemple des fluorophores greffés sur les bambusurils pourront également permettre leur suivi *in vivo*.

Plusieurs méthodes sont envisageables pour réaliser la fonctionnalisation contrôlée des bambusurils.

Tout d'abord, la monoprotection d'un des groupements alcynes des Propargyl₁₂BU[6] **48** a été étudiée en présence de dérivés silylés. Cette protection permettrait en deuxième étape de fonctionnaliser les alcynes libres avec des ligands d'intérêt, et ensuite de déprotéger sélectivement les groupements silylés pour réobtenir ensuite l'alcyne libre pour d'autres fonctionnalisations. Bien que des Propargylsbambusurils monoprotégés aient été obtenus, cette réaction s'est révélée être peu reproductible. Puis, le couplage par chimie click des Propargyl₁₂BU[6] **48** en présence d'un seul équivalent d'azoture et de conditions réactionnelles adaptées (nombre d'équivalents et temps réactionnel réduit), a permis de réaliser la monofonctionnalisation du bambusuril avec un azido-PEG (MeO-PEG₃-N₃ **108**) mais ce bambusuril (**137**) a été obtenu en mélange avec les bambusurils di- et tri-fonctionnalisés.

Finalement, la monofonctionnalisation des Allyl₁₂BU[6] **53** par réaction de thiol-ène click a permis d'obtenir 4 BU[6] fonctionnalisés par une variété de thiols modèles (ester, alcool, mannose, PEG₃) avec de bons rendements (de 37 à 69 %) et de manière reproductible. Cette méthode a également été utilisée pour fonctionnaliser le BU[6] par un thiol bifonctionnel afin d'introduire ensuite des molécules d'intérêt comme un fluorophore qui pourra être utilisé pour l'imagerie et le suivi *in vivo* du bambusuril. Des premiers essais ont été réalisés et les synthèses sont encore en cours d'optimisation : un bambusuril (**157**) monofonctionnalisé par un fluorophore a été obtenu, avec un rendement faible, mais il est le premier bambusuril fluorescent décrit à notre connaissance.

La "fermeture" de la partie supérieurs des Allyl₁₂BU[6] et des Propargyl₁₂BU[6] par des trithiols ou des diazotures a également été étudiée par réaction de thiol-ène click et de chimie click respectivement. Cependant, le produit de réaction désiré, un bambusuril « enchapeauté » n'a pas pu être obtenu pour le moment dans les conditions opérationnelles utilisées.

L'intérêt des bambusurils comme plateforme multivalente a été étudié. Les Propargylsbambusurils ont été fonctionnalisés par des dérivés *N*-alkyle DNJ (C6, C9, tripode) ayant un pouvoir d'inhibition bien connu pour les α -mannosidases de Jack Bean. La fonctionnalisation des bambusurils par ces ligands a permis d'obtenir des néoglycopleformes multivalentes ayant un meilleur pouvoir inhibant que les monomères *N*-alkyle DNJ. Les (DNJ-Tripod)BU[4,6] **182** et **188** ont conduit à des constantes d'inhibition de l'ordre du nM : 24 nM pour le (DNJ-Tripod)₈BU[4] **182** ayant une valence de 24, et 16 nM pour le Br⁻@(DNJ-Tripod)₆BU[6].Na⁺ **188** ayant une valence de 18. Cette étude montre que l'anion (Br⁻, Cl⁻ ou vide) ne modifie pas leur pouvoir d'inhibition, ce qui pourrait permettre d'utiliser ces complexes anioniques par exemple comme sonde sans modifier leurs propriétés biologiques. Il s'agit également de la première application reportée pour les BU[4] : ne complexant pas les anions, ils n'avaient jusqu'à présent aucune utilité biologique.

Par ailleurs, les complexations de l'iode-125 et de l'astate-211, radioisotopes d'intérêt pour l'imagerie et la radiothérapie, ont été étudiées. L'étude a tout d'abord été réalisée en présence de ¹²⁵I qui est facile d'accès et simple à utiliser au SCBM, et qui est le modèle de ²¹¹At. En effet, la complexation de l'astate est une chimie peu connue et ce radioélément ne possédant pas d'isotopes stables il doit être produit en cyclotron de haute énergie, ce qui rend son accès difficile. Ces deux études ont montré que les bambusurils complexent fortement et rapidement ces deux radioéléments. Il s'agit de la première étude utilisant la chélation de l'astate par liaison astate-hydrogène, propriété intéressante comme alternative aux liaisons covalentes avec l'astate, peu stables *in vivo*. La stabilité de ces complexes a également été étudiée dans des milieux aqueux : le PBS et le sérum humain. Les complexes iodés ont démontré une stabilité de plusieurs heures dans ces milieux. La stabilité des complexes astatés s'est montrée un peu plus faible sauf pour le Propargyl₁₂BU[6] **48** qui a démontré une stabilité de plusieurs heures dans ces deux milieux.

Suite à ces résultats, une étude de biodistribution du complexe ²¹¹At@Propargyl₁₂BU[6] a été réalisée et a montré une influence positive du bambusuril avec une plus faible accumulation dans les organes cibles de l'astate libre, dont la thyroïde. Ces résultats sont très prometteurs pour une utilisation des bambusurils comme agents théranostiques. Néanmoins il faudra encore augmenter l'affinité des BU pour les iodures pour avoir de forts complexants de l'astate pour envisager des applications *in vivo* satisfaisantes.

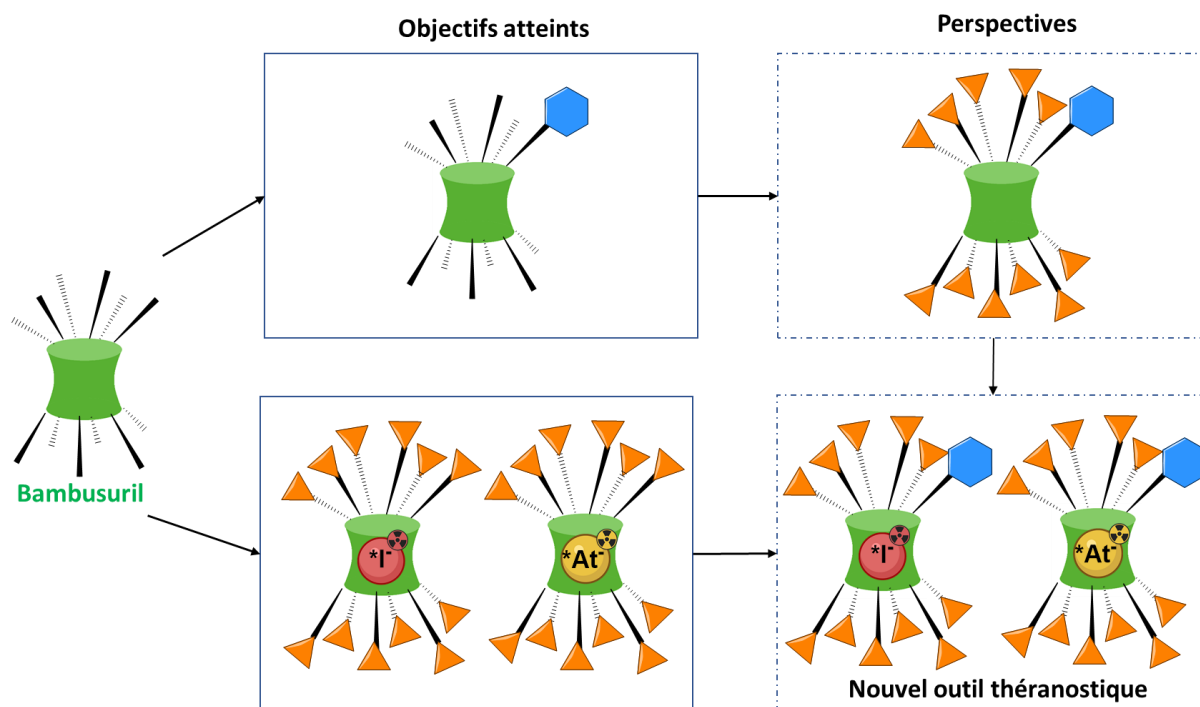


Schéma 115 : Perspectives de synthèse

Les différents axes étudiés (mono- et perfonctionnalisation et complexation des radiohalogénures) pourront être combinés afin d'obtenir un bambusuril comme outil de diagnostic et de radiothérapie (Schéma 115). Premièrement, la fonctionnalisation contrôlée des bambusurils sera poursuivie afin d'obtenir un bambusuril fonctionnalisé par 11 ligands plus 1 ligand de nature différente comme une biomolécule ou un fluorophore par exemple. Une des méthodes envisagées est la protection de la fonction alcool du bambusuril monofonctionnalisé **150** afin d'améliorer la réaction de thiol-ène click de ce bambusuril en présence d'un deuxième thiol.

Enfin, la complexation de ^{125}I et de ^{211}At par ce nouvel objet moléculaire sera étudiée, ainsi que la stabilité du complexe obtenu, ce qui conduira par la suite à de nouvelles expériences de biodistribution sur des souris.

Experimental part

I. Materials and methods

General methods:

All reactions sensitive to air and moisture were carried out under argon in dried glassware.

Reactants and solvents:

Chemical products commercially available were purchased from Sigma-Aldrich and Acros and used without further purification. Anhydrous solvents: CH₂Cl₂, DMF and THF were purchased in anhydrous form and used without further purification. Chloroform was purchased stabilized with amylene.

Devices:

Microwave synthesis were conducted using a CEM Focused Microwave Discover[®] SP-X System reactor. The reactions were performed for 2-4 h under magnetic stirring in 10 or 35 mL sealed Discovered SP vessels closed with Activent[®] caps. MW material was purchased from CEM. The Dynamic Control method was used for all microwave reactions where the temperature and the pressure were set (P = 50 W, T = 80 °C, PowerMax on). Enhanced microwave synthesis (EMS) method using external cooling was used for the synthesis of the propargylated Bambusurils.

Purifications:

Column chromatography were carried out under pressure of nitrogen on silica gel (Merck, particle size 40-63 μm). The eluent mixture is specified for each purification.

Analysis:

Reactions were monitored by TLC carried out on silica 0,25 mm (60 F254, Merck) using UV light (254 nm) as visualizing agent and basic aqueous permanganate solution as revealing agent.

¹H NMR and ¹³C NMR were measured on Bruker Avance 400 MHz and 600 MHz spectrometer. Proton and carbon chemical shifts are reported in parts per million (ppm) and coupling constants (J) in Hertz (Hz). The references used are respectively: deuterated chloroform proton (δ = 7.26 ppm), deuterated water (δ = 4.79 ppm), deuterated methanol proton (δ = 3.33 ppm), deuterated DMSO (δ = 2.50 ppm) and deuterated acetone (δ = 2.05 ppm) in ¹H NMR and ¹³C NMR deuterated chloroform (δ = 77.2 ppm), deuterated methanol (δ = 49.3 ppm), deuterated DMSO (δ = 39.5 ppm) and deuterated acetone (δ = 29.84, 206,26 ppm). Splitting patterns are designated as singlet (s), broad singlet (bs), doublet (d), triplet (t), quartet (q), doublet of doublet (dd), multiplet (multiplet of indeterminate nature or massif resulting from the superposition of different signals).

HRMS and electrospray mass spectra (ESIMS) were obtained from an LCT Premier XE using electrospray ionization coupled with a time of flight analyser (ESI-TOF), performed at Institut de Chimie Organique et Analytique ICOA, Université d'Orléans, France and from an xevo G2-XS QToF mass spectrometer, performed at Service de Chimie Bio-organique et de Marquage, CEA, Université Paris Saclay, France.

Infrared spectra (IR) were obtained on a Perkin Elmer system 2000 FT-IR spectrophotometer or a Perkin Elmer UATR TWO FTIR spectrophotometer and are reported as wavenumber (cm⁻¹).

Melting points (M.p.) were obtained on a BÜCHI Melting Point B-545 and are reported in °C.

Specific rotations [α]^θ were measured using an Antor Paar MCP 100 device. The value was calculated using the Biot formula (see below), with θ as the temperature (°C), α as the optical rotation (°), l as the cell length (dm) and c the sample concentration (g/mL). For simplification, [α]^θ will be expressed in degrees (°).

$$[\alpha]_D^{\theta} = \frac{\alpha}{l.c}$$

General procedures:

Procedure A: General Procedure for TEC reaction of Allyl₈BU[4] and Allyl₁₂BU[6] with Et₃B/TBC

To a solution of bambusuril (1.0 eq), were added thiol (10 eq for BU[4] and 14 eq for BU[6]), 4-*tert*-butylcatechol TBC (9.6 eq for BU[4] and 14 eq for BU[6]), triethylborane (1M in hexane) (9.6 eq for BU[4] and 14 eq for BU[6]) in CH₂Cl₂. The solution was stirred for 12 h at room temperature. The solvent was removed under reduced pressure. The resulting residue was purified by silica gel column chromatography (CH₂Cl₂/MeOH) to yield the desired functionalized bambusuril.

Procedure B: General procedure for deprotection of sugar of BU

To a solution of BU click sugar tetraacetate (1.0 eq) in H₂O/MeOH (1:1, 600 μL/μmol) was added amberlite IRN 78 (HO⁻) (n g/mmol, n = number of acetate). The suspension was stirred at 40 °C overnight. The mixture was filtered, washed with water and methanol then the filtrate was concentrated under reduced pressure to afford deprotected iminosugar click clusters.

Procedure C: General Procedure for TEC reaction of 2,4-diallylglycoluril with blue light

In a vial, 2,4-diallylglycoluril **49** (35 mg, 0.157 mmol, 1.0 eq), thiol (3.0 eq), Ru(bpy)₃Cl₂ (0.3 mol%) and *p*-toluidine (0.6 eq) were added in MeOH (1 mL). The reaction mixture was stirred at room temperature and irradiated with blue LED (455 nm). Solvent was removed *in vacuo* and the resulting crude was purified by column chromatography (gradient elution CH₂Cl₂/MeOH).

Procedure D: General Procedure for TEC reaction of Allyl₁₂BU[6] with blue light

In a vial, tetrabutylammonium chloride Dodecaallylbambus[6]uril **53-Cl** (40 mg, 1.0 eq), thiol (30.0 eq), Ru(bpy)₃Cl₂ (3.6 mol%) and *p*-toluidine (7.2 eq) were added in MeOH (1.8 mL). The reaction mixture was stirred at room temperature and irradiated with blue LED (455 nm). Solvent was removed *in vacuo* and the resulting crude was purified by column chromatography (gradient elution DCM/acetone).

Procedure E: General procedure for decomplexation of X@R₁₂BU[6].TBA⁺

A X@R₁₂BU[6].TBA⁺ (1.0 eq) was dissolved in MeOH (0.12 M) in an Eppendorf flask. AgSbF₆ (2.0 eq) was added. Precipitation was immediately observed. After centrifugation, the solvent was discarded and the solid was washed three times with 30 % NH₄OH aqueous solution to give empty BU[6] as a solid after filtration.

Procedure F: General procedure for click reaction of Propargyl₈BU[4] and Propargyl₁₂BU[6]

To a solution of BU[6] (1.0 eq) and of azide (9 eq for BU[4] and 16.0 eq for BU[6]) in DCE (0.5 mL), was added 1M sodium ascorbate solution in water (4.0 eq) and 1M CuSO₄.5H₂O solution in water (2.0 eq) in H₂O/*t*-BuOH (1/1.2 mL). The reaction was subjected to microwave radiations in a pressurized reactor, under magnetic stirring with P = 50 W, T = 80 °C for 2 h. The mixture was concentrated under reduced pressure, diluted in a mixture of ACN/H₂O/30 % NH₄OH (9:1:1) and filtered with the same eluent (25 mL) on a small pad of SiO₂. Blue copper salts remained on the top of the silica gel pad. The filtrate was evaporated under pressure and then purified by silica gel column chromatography (CH₂Cl₂/MeOH 9:1).

Procedure G: General Procedure for monofunctionalization TEC reaction of Allyl₁₂BU[6] with Et₃B/TBC

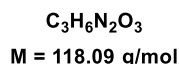
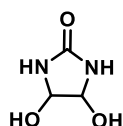
To a solution of bambusuril (1.0 eq), were added thiol (1.0 eq), 4-*tert*-butylcatechol TBC (1.2 eq) and triethylborane (1M in hexane) (1.2 eq) in CH₂Cl₂. The solution was stirred overnight at room

temperature. The solvent was removed under reduced pressure. The resulting residue was purified by silica gel column chromatography (CH₂Cl₂/MeOH) to yield desired functionalized bambusuril.

II. Experimental procedures

II.1. Allylsbambusurils and Sulfuresbambusurils synthesis

4,5-dihydroxyimidazolidin-2-one **51**

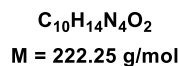
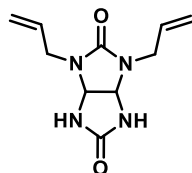


Urea (20.00 g, 0.330 mol, 2.5 eq) and glyoxal 40 % wt in aqueous solution (20 mL, 0.130 mol, 1.0 eq) was heated at 80 °C until the starting materials were dissolved completely. The pH of the solution was kept between 8 and 9 by additions of a solution of 1M NaOH. The reaction was stirred at room temperature overnight. The precipitate was filtered and washed with EtOH to give **51** as a white solid (10.30 g, 65 %).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) = 7.09 (s, 2H, NH), 5.85 (s, 2H, OH), 4.59 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, CH).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) = 160.6 (C=O), 84.1 (CH).

2,4-diallylglycoluril **49**



A suspension of 4,5-dihydroxyimidazolidin-2-one **51** (5.78 g, 48.946 mmol, 1.1 eq), 1,3-diallylurea **50** (5.14 g, 44.496 mmol, 1.0 eq) and 37 % HCl (0.6 mL) in water (20 mL) was stirred at 105 °C for 3 h. The white precipitate was filtered off and washed with water to give the product **49** as a white powder (7.09 g, 77 %).

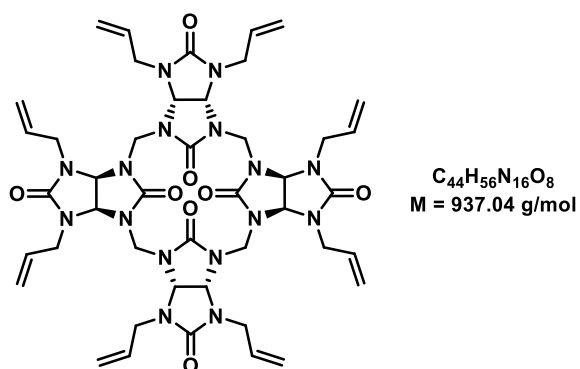
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) = 7.52 (s, 2H, NH), 5.78-5.66 (m, 2H, CH allyl), 5.22-5.09 (m, 6H, CH₂ allyl + CH), 3.93 (ddt, *J* = 1.4, 4.6 Hz, 15.9 Hz, 2H, N-CH₂), 3.49 (ddt, *J* = 1.4 Hz, 6.7 Hz, 15.9 Hz, 2H, N-CH₂).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) = 160.9 (C=O), 156.8 (C=O), 133.3 (CH allyl), 117.3 (CH₂ allyl), 65.2 (CH), 42.9 (CH₂).

HRMS (ESI-): *m/z* calculated for C₁₀H₁₄N₄O₂ [M+H]⁺: 221.1039, found: 221.1042.

M.p. >200 °C.

Octaallylbambus[4]uril **52**



A suspension of 2,4-diallylglycoluril **49** (150 mg, 0.670 mmol, 1.0 eq), paraformaldehyde (24 mg, 0.80 mmol, 1.2 eq) and *p*-toluenesulfonic acid (128 mg, 0.670 mmol, 1.0 eq) in $CHCl_3$ (6.5 mL) was subjected to microwave radiations in a pressurized reactor, under magnetic stirring with $P = 300$ W, $T = 75$ °C for 2 h. After concentration, the resulting solid was washed with H_2O to give **52** as a white powder (136 mg, 85 %).

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 5.88-5.78 (m, 8H, CH allyl), 5.77 (s, 8H, CH), 5.29-5.19 (m, 16H, CH_2 allyl), 4.55 (s, 8H, CH_2 bridge), 4.01 (dd, $J = 0.8$ Hz, $J = 12.0$ Hz, 16H, CH_2).

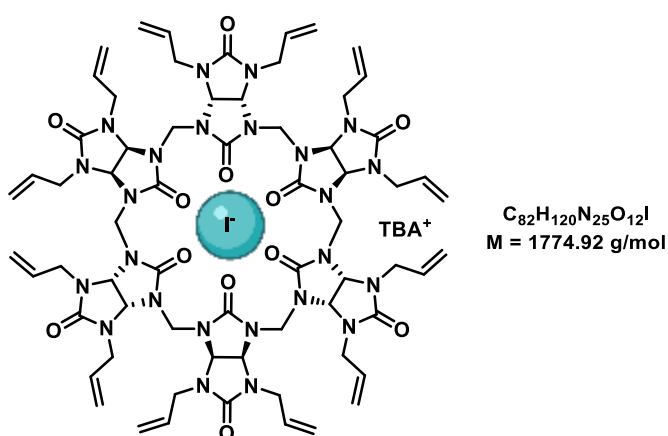
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 159.6 (CO), 157.5 (CO), 134.1 (CH allyl), 116.8 (CH_2 allyl), 70.5 (CH), 50.6 (CH_2 bridge), 45.2 (NCH_2).

HRMS (ESI⁺): m/z calculated for $C_{44}H_{57}N_{16}O_8$ $[M+H]^+$: 937.4545, found: 937.4508.

IR (cm^{-1}): 3055, 2306, 1707.

M.p. >200 °C.

Tetrabutylammonium iodide @ Dodecaallylbambus[6]uril **53-I**



A suspension of 2,4-diallylglycoluril **49** (100 mg, 0.450 mmol, 1.0 eq), paraformaldehyde (20.7 mg, 0.675 mmol, 1.5 eq), *p*-toluenesulfonic acid (39 mg, 0.225 mmol, 0.5 eq) and TBAI (166 mg, 0.450 mmol, 1.0 eq) in toluene (4 mL) was subjected to microwave radiations in a pressurized reactor, under magnetic stirring with $P = 300$ W, T max = 110 °C for 3 h. After concentration, the residue was purified by column chromatography ($CH_2Cl_2/MeOH$ 95:5) to give **53-I** as a white solid (80 mg, 60 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 5.96-5.87 (m, 12H, CH allyl), 5.61 (s, 12H, CH), 5.26-5.04 (m, 24H, CH₂ allyl), 4.99 (s, 12H, CH₂ bridge), 4.32-4.19 (m, 24H, CH₂), 3.19-3.12 (m, 8H, ⁺N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 1.68-1.61 (m, 8H, ⁺N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 1.44 (q, *J* = 7.3 Hz, 8H, ⁺N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 1.04 (t, *J* = 7.3 Hz, 12 H, ⁺N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃).

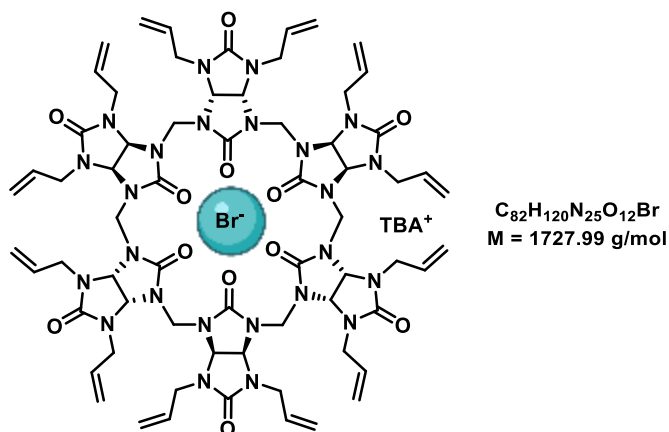
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 159.3 (2 C=O), 134.9 (CH allyl), 115.4 (CH₂ allyl), 68.9 (CH), 59.1 (⁺N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 47.0 (CH₂ bridge), 46.2 (N-CH₂), 24.0 (⁺N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 19.8 (⁺N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 13.7 (⁺N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃).

IR (cm⁻¹): 3470, 2964, 2933, 1700, 1471, 1378, 1215, 950, 7961.

HMRS (ESI⁺): m/z calculated for C₆₆H₈₅N₂₄O₁₂ [M+H]⁺: 1405.6779, found: 1405.6835.

M.p. > 300 °C.

Tetrabutylammonium bromide @ Dodecaallylbambus[6]uril **53-Br**



A suspension of 2,4-diallylglycuril **49** (100 mg, 0.450 mmol, 1.0 eq), paraformaldehyde (20.7 mg, 0.675 mmol, 1.5 eq), *p*-toluenesulfonic acid (39 mg, 0.225 mmol, 0.5 eq) and TBABr (145 mg, 0.450 mmol, 1.0 eq) in toluene (4 mL) was subjected to microwave radiations in a pressurized reactor, under magnetic stirring with *P* = 300 W, *T* = 110 °C for 3 h. After concentration, the residue was purified by column chromatography (CH₂Cl₂/ MeOH 95: 5) to give **53-Br** as a white solid (77 mg, 59 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 5.95-5.88 (m, 12H, CH allyl), 5.53 (s, 12H, CH), 5.25-5.09 (m, 4H, CH₂ allyl), 4.99 (s, 12H, CH₂ bridge), 4.31-4.17 (m, 24H, NCH₂), 3.18-3.14 (m, 8H, ⁺N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 1.66-1.60 (m, 8H, ⁺N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 1.46 (q, *J* = 7.3 Hz, 8H, ⁺N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 1.06 (t, *J* = 7.3 Hz, 12 H, ⁺N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃).

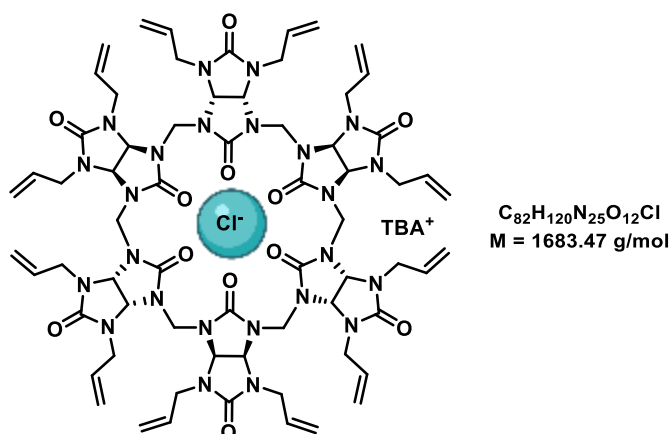
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 159.1 (2 C=O), 134.8 (CH allyl), 115.3 (CH₂ allyl), 68.3 (CH), 59.0 (⁺N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 48.0 (CH₂ bridge), 46.0 (N-CH₂), 23.9 (⁺N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 19.8 (⁺N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 13.6 (⁺N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃).

IR (cm⁻¹): 3488, 2962, 1694.

HMRS (ESI⁺): m/z calculated for C₆₆H₈₅N₂₄O₁₂ [M+H]⁺: 1405.6779, found: 1405.6799.

M.p. >300 °C.

Tetrabutylammonium chloride @ Dodecaallylbambus[6]uril **53-Cl**



A suspension of 2,4-diallylglycoluril **49** (100 mg, 0.450 mmol, 1.0 eq), paraformaldehyde (20.7 mg, 0.675 mmol, 1.5 eq), *p*-toluenesulfonic acid (39 mg, 0.225 mmol, 0.5 eq) and TBACl (125 mg, 0.450 mmol, 1.0 eq) in toluene (4 mL) was subjected to microwave radiations in a pressurized reactor, under magnetic stirring with $P = 300 \text{ W}$, $T = 110 \text{ }^\circ\text{C}$ for 3 h. After concentration, the residue was purified by column chromatography ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 95: 5) to give **53-Cl** as a white solid (79 mg, 63 %).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 5.96-5.90 (m, 12H, CH allyl), 5.48 (s, 12H, CH), 5.27- 5.11 (m, 24H, CH_2 allyl), 5.02 (s, 12H, CH_2 bridge), 4.30-4.15 (m, 24H, CH_2), 3.17 (t, $J = 7.8 \text{ Hz}$, 8H, $^+\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$), 1.73-1.61 (m, 8H, $^+\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$), 1.47 (q, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 8H, $^+\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$), 1.06 (t, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 12H, $^+\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$).

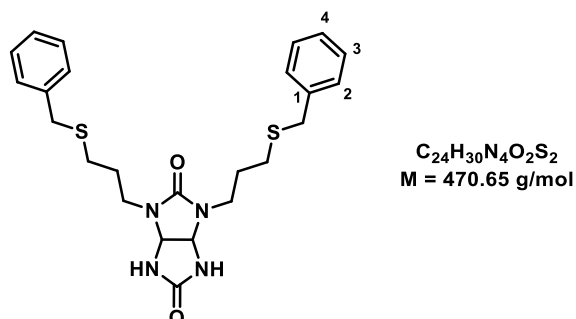
$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 158.8 (2 C=O), 134.8 (CH allyl), 115.4 (CH_2 allyl), 68.1 (CH), 58.9 ($^+\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$), 48.1 (CH_2 bridge), 45.9 (N- CH_2), 23.9 ($^+\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$), 19.8 ($^+\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$), 13.2 ($^+\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$).

IR (cm^{-1}): 3407, 2933, 1691.

HMRS (ESI+): m/z calculated for $\text{C}_{66}\text{H}_{85}\text{N}_{24}\text{O}_{12}$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$: 1405.6773, found: 1405.6769.

M.p. $>200 \text{ }^\circ\text{C}$.

1,3-bis(3-(benzylthio)propyl)tetrahydroimidazo[4,5-*d*]imidazole-2,5(1*H*,3*H*)-dione **60**



According to **procedure C**, divided in two vials 2,4-diallylglycoluril **49** (70 mg, 0.315 mmol, 1.0 eq), benzyl mercaptan (185 μL , 1.888 mmol, 5.0 eq), $\text{Ru}(\text{bpy})_3\text{Cl}_2$ (0.6 mg, 0.009 mmol, 0.3 mol%) and *p*-toluidine (20.2 mg, 0.189 mmol, 0.6 eq) were added in MeOH (2 mL). The reaction mixture was stirred at room temperature and irradiated with blue LED for 2 h. Solvent was removed *in vacuo* and

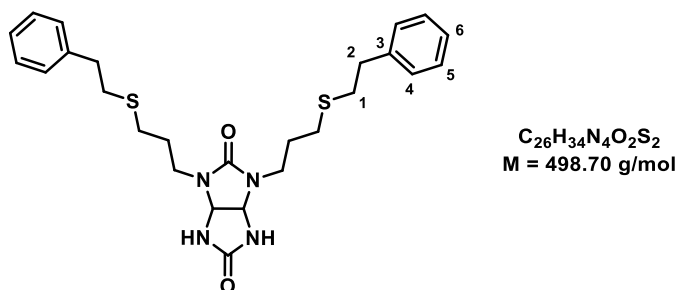
the resulting crude was purified by column chromatography (gradient elution CH₂Cl₂/MeOH 1:0 to 95:5) to afford **60** as a brown oil (97 mg, 65 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.31-7.24 (m, 6H, H^{Ar}), 7.24-7.17 (m, 4H, H^{Ar}), 6.43 (s, 2H, NH), 5.01 (s, 2H, CH), 3.67 (s, 2H, S-CH₂Bn), 3.66 (3.67 (s, 2H, S-CH₂Bn), 3.27 (dt, *J* = 14.4, 7.3 Hz, 2H, N-CH₂-CH₂-CH₂-S), 3.12 (dt, *J* = 14.1, 6.8 Hz, 2H, N-CH₂-CH₂-CH₂-S), 2.39 (h, *J* = 7.2 Hz, 4H, N-CH₂-CH₂-CH₂-S), 1.77-1.66 (m, 4H, N-CH₂-CH₂-CH₂-S).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 162.0 (HN-C=O-NH), 158.0 (CN-C=O-NC), 138.4 (C¹), 128.9 (C³), 128.6 (C²), 127.1 (C⁴), 67.0 (CH), 40.9 (N-CH₂-CH₂-CH₂-S), 36.3 (S-CH₂Bn), 28.7 (N-CH₂-CH₂-CH₂-S), 27.6 (N-CH₂-CH₂-CH₂-S).

HRMS (ESI⁺): *m/z* calculated for C₂₄H₃₁N₄O₂S₂ [M+H]⁺: 471.1886, found: 471.1885.

1,3-bis(3-(phenethylthio)propyl)tetrahydroimidazo[4,5-*d*]imidazole-2,5(1*H*,3*H*)-dione **61**

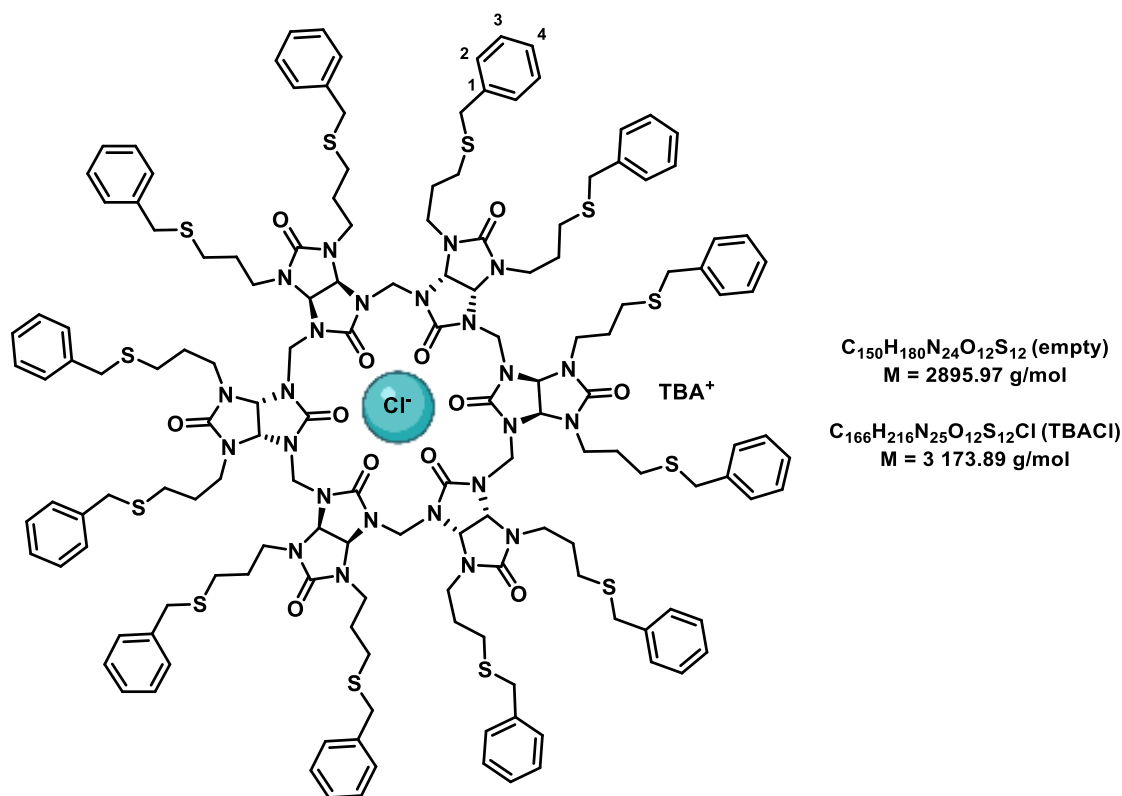


According to **procedure C**, in a vial 2,4-diallylglycoluril **49** (35 mg, 0.157 mmol, 1.0 eq), 2-phenylethanethiol (63 μL, 0.472 mmol, 3.0 eq), Ru(bpy)₃Cl₂ (0.3 mg, 0.005 mmol, 0.3 mol%) and *p*-toluidine (10.7 mg, 0.094 mmol, 0.6 eq) were added in MeOH (1 mL). The reaction mixture was stirred at room temperature and irradiated with blue LED for 11 h. Solvent was removed *in vacuo* and the resulting crude was purified by column chromatography (gradient elution CH₂Cl₂/MeOH 1:0 to 9:1) to afford **61** as a brown oil (25 mg, 35 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.40-7.20 (m, 10H, H^{Ar}), 6.20 (s, 2H, NH), 5.25 (s, 2H, CH), 3.40 (dt, *J* = 14.3, 7.1 Hz, 2H, N-CH₂-CH₂-CH₂-S), 3.27 (dt, *J* = 14.0, 6.6 Hz, 2H, N-CH₂-CH₂-CH₂-S) 2.96-2.88 (m, 4H, C²H₂), 2.86-2.77 (m, 4H, H¹), 2.60 (d, *J* = 4.8 Hz, 4H, N-CH₂-CH₂-CH₂-S), 1.93-1.80 (m, 4H, N-CH₂-CH₂-CH₂-S).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 161.3 (C=O), 158.1 (C=O), 140.6 (C³), 128.7 (C⁵), 128.6 (C⁴), 126.5 (C⁶), 67.2 (CH), 41.1 (N-CH₂-CH₂-CH₂-S), 36.3 (C¹), 33.8 (C²), 29.6 (N-CH₂-CH₂-CH₂-S), 28.0 (N-CH₂-CH₂-CH₂-S).

HRMS (ESI⁺): *m/z* calculated for C₂₆H₃₅N₄O₂S₂ [M+H]⁺: 499.2202, found: 499.2202.

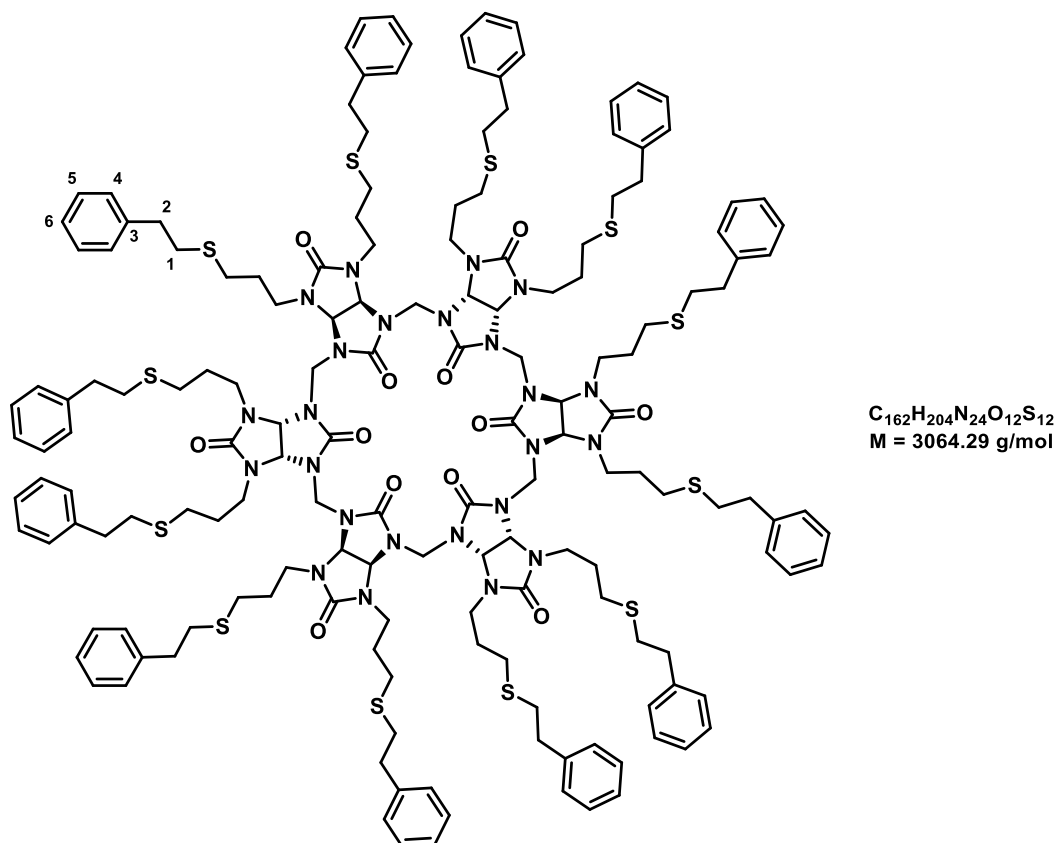


According to **procedure D**, tetrabutylammonium chloride Dodecaallylbambus[6]uril **53-Cl** (40 mg, 0.024 mmol, 1.0 eq), benzyl mercaptan (168 μ L, 1.420 mmol, 60.0 eq), Ru(bpy)₃Cl₂ (0.6 mg, 0.009 mmol, 3.6 mol%) and *p*-toluidine (18.3 mg, 0.170 mmol, 7.2 eq) were added in MeOH (1.8 mL). The reaction mixture was stirred at room temperature and irradiated with blue LED for 2 h. Solvent was removed *in vacuo* and the resulting crude was purified by column chromatography (gradient elution CH₂Cl₂/Acetone 1:0 to 8:2) to afford **62** in a mixture of empty and complexed bambusuril as a brown oil (62 mg, 83 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.37-7.16 (m, 60H, H^{Ar}), 5.40 (d, $J = 67.8$ Hz, 12H, CH), 4.90 (d, $J = 95.0$ Hz, 12H, CH₂ bridge), 3.78-3.41 (m, 48H, N-CH₂-CH₂-CH₂-S-CH₂Bn), 3.10-3.01 (m, 8H, ⁺N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 2.58-2.35 (m, 24H, N-CH₂-CH₂-CH₂-S-CH₂Bn), 2.06 (bs, 12H, N-CH₂-CH₂-CH₂-S-CH₂Bn), 1.83 (bs, 12H, N-CH₂-CH₂-CH₂-S-CH₂Bn), 1.62-1.50 (m, 8H, ⁺N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 1.39 (dd, $J = 15.2, 7.9$ Hz, 8H, ⁺N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 1.01 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H, ⁺N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 159.8 (C=O), 158.9 (C=O), 138.5 (C¹), 129.1(C³), 128.6(C²), 127.0 (C⁴), 68.7 (CH), 59.0 (⁺N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 48.0 (CH₂ bridge), 44.0 (N-CH₂-CH₂-CH₂-S-CH₂Bn), 30.0, 28.8, 28.6 (N-CH₂-CH₂-CH₂-S-CH₂Bn), 23.9 (⁺N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 19.8 (⁺N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 13.7 (⁺N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃).

HRMS (ESI⁺): m/z calculated for C₁₅₀H₁₈₀N₂₄ NaO₁₂S₁₂ [M+Na]⁺: 2916.0759, found: 2916.0774.



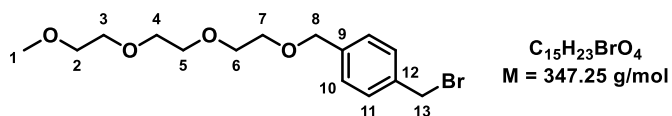
According to **procedure D**, tetrabutylammonium chloride Dodecaallylbambus[6]uril **53-Cl** (40 mg, 0.024 mmol, 1.0 eq), 2-phenylethanethiol (115 μ L, 0.856 mmol, 36.0 eq), $Ru(bpy)_3Cl_2$ (0.6 mg, 0.009 mmol, 3.6 mol%) and *p*-toluidine (18.3 mg, 0.170 mmol, 7.2 eq) were added in MeOH (1.8 mL). The reaction mixture was stirred at room temperature and irradiated with blue LED for 13.5 h. Solvent was removed *in vacuo* and the resulting crude was purified by column chromatography (gradient elution DCM/acetone 1:0 to 1:1) to afford the empty bambusuril **63** as a brown oil (57 mg, 73 %).

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 7.34-7.04 (m, 60H, H_{Ar}), 5.47 (bs, 12H, CH), 4.76 (bs, 12H, CH_2 bridge), 3.68 (bs, 12H, N- CH_2 - CH_2 - CH_2 -S), 3.46 (bs, 12H, N- CH_2 - CH_2 - CH_2 -S), 2.78 (dd, $J = 32.0, 7.9$ Hz, 48H, C^1H_2, C^2H_2), 2.53 (bs, 24H, N- CH_2 - CH_2 - CH_2 -S), 2.05 (bs, 12H, N- CH_2 - CH_2 - CH_2 -S), 1.82 (bs, 12H, N- CH_2 - CH_2 - CH_2 -S).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 158.9 ($C=O$), 140.4 (C^3), 128.6 (C^5), 128.5 (C^4), 126.5 (C^6), 69.3 (CH), 48.9 (CH_2 bridge), 43.6 (N- CH_2 - CH_2 - CH_2 -S), 36.3 (C^1), 33.9 (C^2), 29.6 (N- CH_2 - CH_2 - CH_2 -S), 28.2 (N- CH_2 - CH_2 - CH_2 -S).

HRMS (ESI⁺): m/z calculated for $C_{162}H_{204}N_{24}NaO_{12}S_{12}$ [$M+Na$]⁺: 3084.2637, found: 3084.2771.

1-(4-(bromomethyl)phenyl)-2,5,8,11-tetraoxadodecane **66**



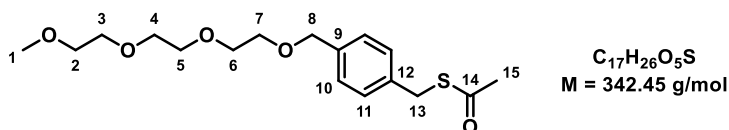
To a solution of triethylene glycol monomethyl ether (311 mg, 1.894 mmol, 1.0 eq) in THF (6 mL) under argon atmosphere at 0 °C, sodium hydride 60 % (75 mg, 2.368 mmol, 1.25 eq) was added and stirred at 0 °C for 30 min. Then a solution of α,α' -dibromo-*p*-xylene (500 mg, 1.894 mmol, 1.0 eq) in THF (4 mL) was added dropwise at 0 °C, then allowed to return to room temperature for 1.5 h and stirred at reflux overnight. After completion of the reaction the mixture was quenched with ice water, extracted with DCM (3 x 20 mL), washed with water (2 x 20 mL) and NaCl saturated solution (20 mL) and dried over MgSO₄. The resulting residue was purified by column chromatography (gradient elution EtOAc/cyclohexane 1:1 to 8:2) to afford **66** as a colorless oil (225 mg, 36 %).

1H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.39-7.29 (m, 4H, H^{Ar}), 4.55 (s, 2H, H⁸), 4.49 (s, 2H, H¹³), 3.70-3.60 (m, 10H, H^{PEG}), 3.54 (dd, *J* = 5.7, 3.6 Hz, 2H, H^{PEG}), 3.37 (s, 3H, H¹).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 138.9 (C⁹), 137.2 (C¹²), 129.2 (C¹¹), 128.2 (C¹⁰), 72.9, 72.1, 70.8, 70.7, 69.7 (C²⁻⁸), 59.2 (C¹), 33.5 (C¹³).

HRMS (ESI⁺): *m/z* calculated for C₁₅H₂₃BrNaO₃ [M+Na]⁺: 369.0677, found: 369.0677.

S-(4-(2,5,8,11-tetraoxadodecyl)benzyl)ethanethioate **67**



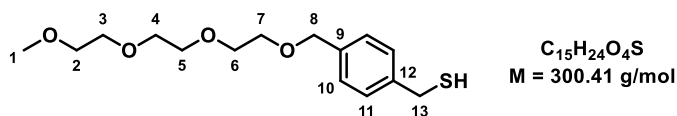
To a solution of **66** (162 mg, 0.467 mmol, 1.0 eq) in THF (5 mL) under argon atmosphere, potassium thioacetate (60 mg, 0.513 mmol, 1.1 eq) was added. The solution was stirred at reflux overnight. After completion of the reaction DCM was added (10 mL) and the mixture was washed with water (3 x 10 mL) and a NaCl saturated solution (10 mL). The organic layer was dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo* to afford **67** as a brown oil (139 mg, 87 %).

1H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.30-7.23 (m, 4H, H^{Ar}), 4.53 (s, 2H, H⁸), 4.10 (s, 2H, H¹³), 3.71-3.58 (m, 10H, C^{PEG}H₂), 3.58-3.52 (m, 2H, H^{PEG}), 3.37 (s, 3H, H¹), 2.34 (s, 3H, H¹⁵).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 195.0 (C¹⁴), 137.5 (C⁹), 137.0 (C¹²), 128.9 (C¹⁰), 128.1 (C¹¹), 72.9, 72.0, 70.7, 70.6, 69.6 (C^{PEG}), 59.1 (C¹), 33.6 (C¹³), 30.4 (C¹⁵).

HRMS (ESI⁺): *m/z* calculated for C₁₇H₂₆O₅SNa [M+Na]⁺: 365.1399, found: 365.1450; *m/z* calculated for C₁₇H₃₀O₅SN [M+NH₄]⁺: 360.1845, found: 360.1860.

(4-(2,5,8,11-tetraoxadodecyl)phenyl)methanethiol **65**



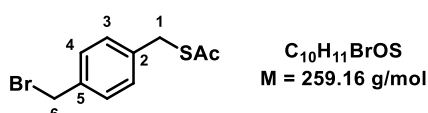
To a solution of **67** (96 mg, 0.251 mmol, 1.0 eq) in MeOH (2 mL), 25 w% sodium methoxide solution in methanol was added until pH = 9. The solution was stirred at room temperature overnight, the treated with HCl 6M solution (10 mL), extracted with DCM (3 x 10 mL), washed with NaCl saturated solution (10 mL) and dried over $MgSO_4$ to afford compound **65** as a yellow oil (75 mg, quant.).

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 7.26 (s, 4H, H^{Ar}), 4.51 (s, 2H, H^8), 3.70 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H, H^{13}), 3.67-3.56 (m, 10H, H^{PEG}), 3.52 (dd, $J = 5.7, 3.7$ Hz, 2H, H^{PEG}), 3.34 (s, 3H, H^1), 1.23 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H, SH).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 140.5 (C^9), 137.1 (C^{12}), 128.1 (C^{10}), 128.1 (C^{11}), 72.9, 71.9, 70.6, 70.5, 69.4 (C^{PEG}), 59.0 (C^1), 28.7 (C^{13}).

HRMS (ESI+): m/z calculated for $C_{15}H_{24}O_4SNa$ [$M+Na$] $^+$: 323.1293, found: 323.1295; m/z calculated for $C_{15}H_{26}O_4SN$ [$M+NH_4$] $^+$: 318.1739, found: 318.1741.

S-(4-(bromomethyl)benzyl) ethanethioate **72**

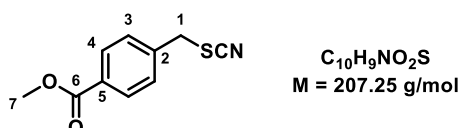


According to a reported protocol²³⁶, to a solution of α,α' -dibromo-*p*-xylene (500 mg, 1.894 mmol, 1.0 eq) in THF (15 mL) under argon atmosphere, potassium thioacetate was added (205 mg, 1.800 mmol, 0.95 eq). The solution was heated overnight at reflux. After completion of the reaction DCM was added and the organic phase was washed with water (3 x 50 mL) and brine (50 mL) and dried over $MgSO_4$. The resulting crude was purified by silica gel column chromatography (gradient elution cyclohexane/DCM 9:1 to 7:3 and then cyclohexane/EtOAc 8:2) to afford compound **72** as a white solid (144 mg, 30 %).

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 7.37-7.32 (m, 2H), 7.31-7.25 (m, 2H), 4.49 (s, 2H), 4.12 (s, 2H), 2.37 (s, 3H).

The characterization data match those previously reported²³⁶.

Methyl 4-(thiocyanatomethyl)benzoate **73**



Methyl 4-(bromomethyl)benzoate (1.00 g, 4.365 mmol, 1.0 eq) and potassium thiocyanate (636 mg, 6.548 mmol, 1.5 eq), TBAI (40 mg, 0.109 mmol, 0.025 eq) and dibenzo-6-crown-18-ether (6.3 mg, 0.017 mmol, 4 mol%) in DMF (8 mL) were heated at 85 °C overnight. After completion of the reaction the mixture was diluted with ether/toluene 1:3 (20 mL) and washed with water (2 x 20 mL), dried over $MgSO_4$ and concentrated *in vacuo*. The resulting crude was purified by silica gel column

chromatography (gradient elution cyclohexane/EtOAc 1:0 to 7:3) to afford compound **73** as a white solid (607 mg, 67 %).

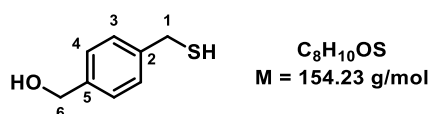
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 8.02 (d, J = 8.5 Hz, 2H, H^4), 7.41 (d, J = 8.5 Hz, 2H, H^3), 4.13 (s, 2H, H^1), 3.88 (s, 3H, H^7).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 166.2 (C^6), 139.5 (C^2), 130.4 (C^5), 130.2 (C^4), 128.9 (C^3), 111.5 (CN), 52.1 (C^7), 37.4 (C^1).

HRMS (ESI+): m/z calculated for $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{NO}_2\text{SNa}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$: 230.0252, found: 230.0254.

M.p. = 33-36 °C.

(4-(mercaptomethyl)phenyl)methanol **70**



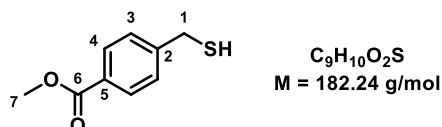
In a flamed flask under argon atmosphere LiAlH_4 (135 mg, 3.000 mmol, 3.0 eq) was added slowly in diethyl ether (5 mL). Then a solution of **73** (200 mg, 1.000 mmol, 1.0 eq) in diethyl ether (5 mL) was added at 0 °C drop by drop. The solution was allowed to warm up to room temperature and was stirred for 4 h. Then the reaction was treated with EtOAc (2 mL), water (200 μL), 15 % NaOH solution (200 μL) and finally water until all the salt was quenched. The solution was extracted with EtOAc (2 x 10 mL) and dried over MgSO_4 . The resulting residue was purified by column chromatography (gradient elution cyclohexane/EtOAc 9:1 to 1:1) to afford **70** as a white solid (50 mg, 34 %) and **71** as by-product (33 mg, 19 %).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.31 (s, 4H, H^{Ar}), 4.65 (s, 2H, H^6), 3.73 (d, J = 7.5 Hz, 2H, H^1), 1.75 (t, J = 7.5 Hz, 1H, SH).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 140.7 (C^5), 139.8 (C^2), 128.3 (C^3), 127.5 (C^4), 65.1 (C^6), 28.8 (C^1).

HRMS (ESI-): m/z calculated for $\text{C}_8\text{H}_9\text{OS}$ [$\text{M}-\text{H}$] $^-$: 153.0374, found: 153.0368.

Methyl 4-(mercaptomethyl)benzoate **71**



Procedure 1: **71** was obtained as a by-product of **70** synthesis as a white solid (33 mg, 19 %).

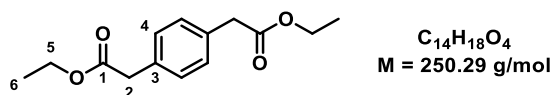
Procedure 2: A solution of **73** (400 mg, 1.930 mmol, 1.0 eq) and zinc dust (1.50 g, 23.160 mmol, 12.0 eq) in AcOH glacial (12 mL) was refluxed overnight. After completion of the reaction DCM was added and the solution filtered on Celite[®], washed with water (20 mL), NaHCO_3 saturated solution (2 x 20 mL), and dried over MgSO_4 . The resulting crude was purified by silica gel column chromatography (gradient elution DCM/toluene 0:1 to 2:8) to afford compound **71** as a white solid (62 mg, 18 %).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.98 (dd, J = 8.3, 1.3 Hz, 2H, H^4), 7.37 (dd, J = 8.3, 1.5 Hz, 2H, H^3), 3.89 (s, 3H, H^7), 3.75 (dd, J = 7.7, 1.5 Hz, 2H, H^1), 1.78 (t, J = 7.8 Hz, 1H, SH).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 166.9 (C^6), 146.4 (C^2), 130.2 (C^4), 128.8 (C^5), 128.2 (C^3), 52.3 (C^8), 28.9 (C^1).

HRMS (ESI+): m/z calculated for $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 183.0480, found: 183.0488.

Diethyl 2,2'-(1,4-phenylene)diacetate **75**



To a solution of *p*-phenylenediacetic acid (2.00 g, 20.300 mmol, 1.0 eq) in EtOH (10 mL), H_2SO_4 (15 mL, 288.400 mmol, 14.0 eq) was added and the mixture was reflux for 16 h. The solution was allowed to cool to room temperature and EtOH was evaporated. The crude was dissolved in Et₂O and the organic layers were washed with brine, NaHCO_3 saturated solution and brine again, then dried over Na_2SO_4 . After evaporation of Et₂O the desired compound was obtained **75** as a white solid (2.20 g, 81 %).

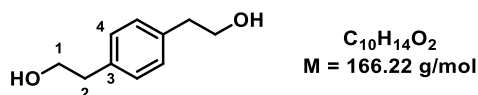
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.24 (s, 4H, H^{Ar}), 4.14 (q, $J = 8.0$ Hz, 4H, H^5), 3.59 (s, 4H, H^2), 1.25 (t, $J = 8.0$ Hz, 6H, CH_3).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 171.7 (C^1), 133.0 (C^3), 129.6 (C^4), 61.2 (C^5), 41.7 (C^{12}), 14.3 (C^6).

HRMS (ESI+): m/z calculated for $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 251.1283, found; 251.1278.

M.p. = 51-55 °C.

2,2'-(1,4-phenylene)bis(ethan-1-ol) **76**



To a suspension of LiAlH_4 (607 mg, 16.000 mmol, 4.0 eq) in THF (4 mL), a solution of **75** (1.00 g, 4.000 mmol, 1.0 eq) dissolved in THF (4 mL) was slowly added at 0 °C and the reaction mixture was stirred at room temperature for 5 h. The reaction was stopped by slowly adding cold water at 0 °C then a solution of 5M NaOH then cold water. The organic layers were extracted with EtOAc, dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated. The resulting crude was purified by silica gel column chromatography (gradient elution cyclohexane/EtOAc 7:3 to 0:1) to afford compound **76** as a white solid (400 mg, 60 %).

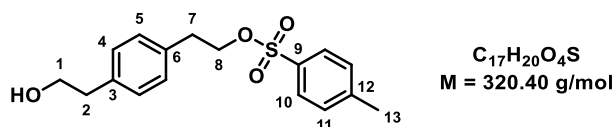
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.18 (s, 4H, H^{Ar}), 3.85 (t, $J = 6.5$ Hz, 4H, H^1), 2.85 (t, $J = 6.5$ Hz, 4H, H^2).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 136.8 (C^3), 129.4 (C^4), 63.8 (C^1), 38.9 (C^2).

HRMS (ESI+): m/z calculated for $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 189.0891, found: 189.0895.

M.p. = 66-75 °C.

4-(2-hydroxyethyl)phenethyl 4-methylbenzenesulfonate **77**

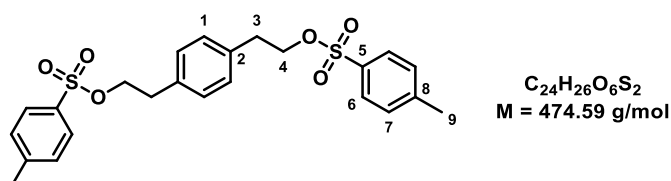


To a solution of **76** (2.36 g, 14.174 mmol, 1.0 eq) and tosyl chloride (2.43 g, 12.767 mmol, 0.9 eq) in DCM (100 mL) was added triethylamine (5.0 mL, 35.435 mmol, 2.5 eq) at 0 °C under argon atmosphere. The mixture was stirred at room temperature overnight. After completion of the reaction, water was added (100 mL) and the aqueous layer was extracted with DCM (3 x 50 mL). The combined organic layers were dried over $MgSO_4$ and evaporated *in vacuo*. The resulting crude was purified by silica gel column chromatography (gradient elution cyclohexane/EtOAc 1:0 to 4:6) to afford compound **77** as a colorless oil (1.85 g, 49 %) and the ditosylated corresponding compound **77'** (563 mg, 8 %).

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 7.70 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, H^{Ar}), 7.29 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, H^{Ar}), 7.09 (dd, $J = 24.6, 8.1$ Hz, 4H, H^{Ar}), 4.18 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H, H^8), 3.83 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H, H^1), 2.92 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H, H^7), 2.82 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H, H^2), 2.43 (s, 3H, H^{13}).

The characterization data match those previously reported²³⁷.

1,4-phenylenebis(ethane-2,1-diyl) bis(4-methylbenzenesulfonate) **77'**

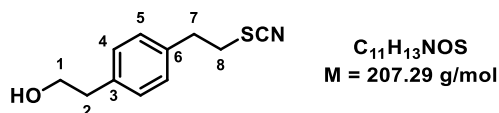


77' (563 mg, 8 %) was obtained as a byproduct in the synthesis of **77**.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 7.73-7.68 (d, $J = 8.3$ Hz, 4H), 7.33-7.27 (m, 4H), 7.02 (s, 4H), 4.18 (t, $J = 7.0$ Hz, 4H), 2.92 (t, $J = 7.0$ Hz, 4H), 2.43 (s, 3H).

The characterization data match those previously reported²³⁷.

2-(4-(2-thiocyanatoethyl)phenyl)ethan-1-ol **78**



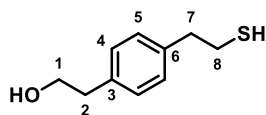
To a solution of **77** (1.85 g, 68.988 mmol, 1.0 eq) in DMF (15 mL), KSCN (1.34 g, 137.976 mmol, 2.0 eq), TBAI (64 mg, 1.725 mmol, 0.025 eq) and dibenzo-18-crown-6-ether (10 mg, 0.276 mmol, 0.4 mol%) were added and stirred at 85 °C overnight. After completion of the reaction Et_2O /toluene 1:3 (80 mL) were added, the solution was washed with water (2 x 80 mL) and dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated *in vacuo*, to afford **78** as a colorless oil (1.20 g, 84 %).

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 7.18 (q, $J = 8.0$ Hz, 4H, H^{Ar}), 3.84 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H, H^1), 3.16 (dd, $J = 11.1, 4.6$ Hz, 2H, H^8), 3.08 (dd, $J = 11.0, 4.3$ Hz, 2H, H^7), 2.90-2.80 (m, 2H, H^2).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 137.9 (C⁶), 135.8 (C³), 129.6 (C⁴), 129.0 (C⁵), 112.1 (SCN), 63.6 (C¹), 38.9 (C²), 35.8 (C⁷), 35.4 (C⁸).

HRMS (ESI+): m/z calculated for C₁₁H₁₄NOS [M+H]⁺: 208.0796, found: 208.0790.

2-(4-(2-mercaptoethyl)phenyl)ethan-1-ol **74**



C₁₀H₁₄OS
M = 182.28 g/mol

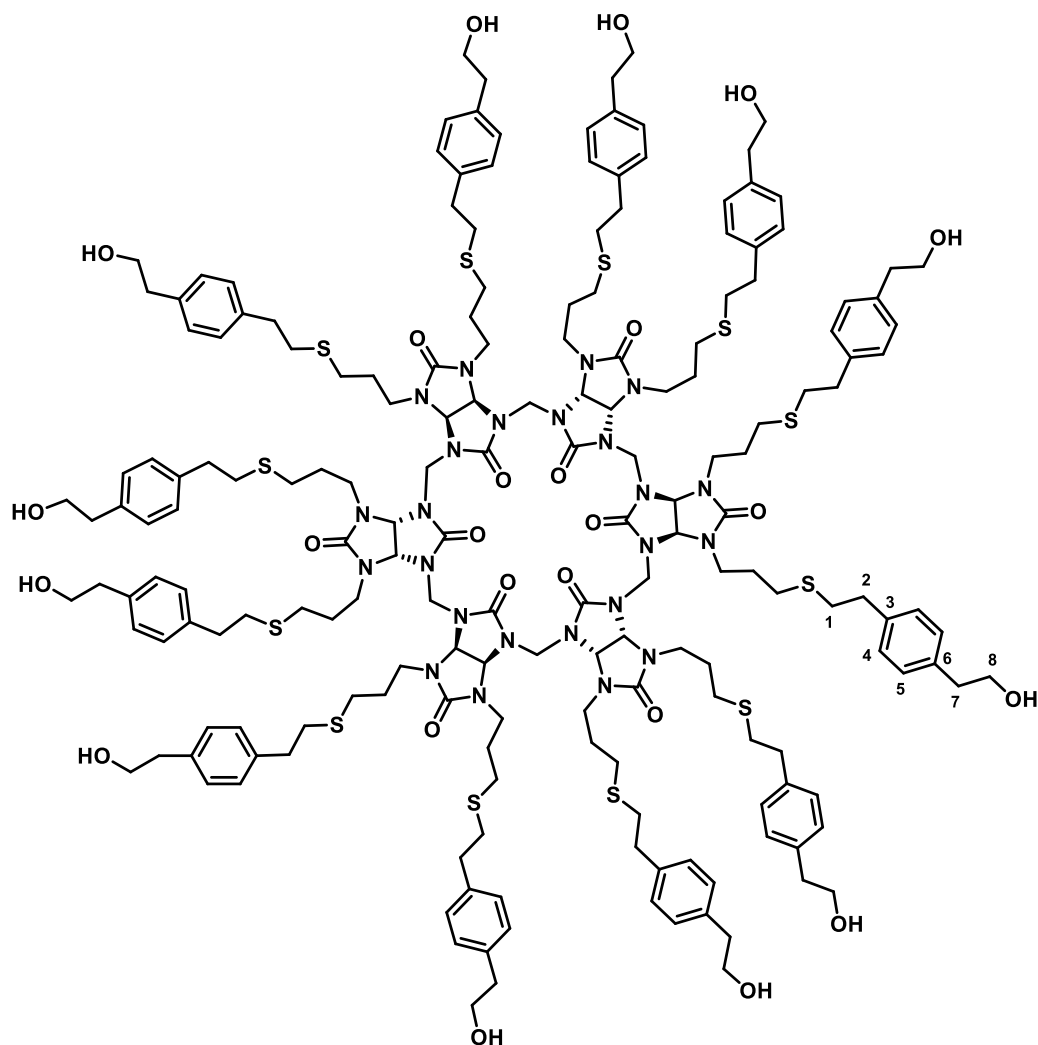
A solution of **78** (1.20 g, 5.789 mmol, 1.0 eq) and zinc dust (4.50 g, 69.468 mmol, 12.0 eq) in AcOH glacial (80 mL) was refluxed overnight. After completion of the reaction, DCM was added and the solution filtered on Celite[®], washed with water (100 mL), NaHCO₃ saturated solution (2 x 100 mL), and dried over MgSO₄. The resulting crude was purified by silica gel column chromatography (gradient elution cyclohexane/EtOAc 1:0 to 4:6) to afford compound **74** as a colorless oil (480 mg, 45 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.19-7.11 (m, 4H, H^{Ar}), 4.27 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H, H¹), 2.91 (q, *J* = 6.8 Hz, 4H, H², H⁷), 2.82-2.72 (m, 2H, H⁸), 1.38 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H, SH).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 138.1 (C⁶), 136.1 (C³), 129.1 (C⁵), 128.8 (C⁴), 65.0 (C¹), 39.9 (C⁷), 34.7 (C²), 26.1 (C⁸).

HRMS (ESI+): m/z calculated for C₁₀H₁₄NaOS [M+Na]⁺: 205.0658, found: 205.0662.

Dodecakis(2-(4-(2-(propylthio)mercaptoethyl)phenyl)ethanol)bambus[6]uril **79**



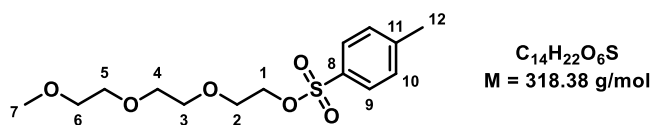
$C_{186}H_{252}N_{24}O_{24}S_{12}$
 $M = 3592.93 \text{ g/mol}$

According to **procedure D**, tetrabutylammonium chloride dodecaallylbambus[6]uril **53-Cl** (40 mg, 0.024 mmol, 1.0 eq), thiol **74** (156 mg, 0.856 mmol, 36.0 eq), $Ru(bpy)_3Cl_2$ (0.6 mg, 0.009 mmol, 3.6 mol%) and *p*-toluidine (18.3 mg, 0.170 mmol, 7.2 eq) were added in MeOH (1.8 mL). The reaction mixture was stirred at room temperature and irradiated with blue LED for 7 h. Solvent was removed *in vacuo* and the resulting crude was purified by column chromatography (gradient elution DCM/Acetone 1:0 to 7:3) to afford the empty bambusuril **79** as a brown oil (87 mg, quant.).

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 7.22-6.95 (m, 48H, H^{Ar}), 5.36 (bs, 12H, CH), 5.02 (bs, 12H, CH_2 bridge), 4.21 (s, 24H, H^8), 3.58 (bs, 12H, N- CH_2 - CH_2 - CH_2 -S), 3.09-2.64 (m, 144H, H^1 , H^2 , H^{10}), 2.63-2.42 (m, 24H, N- CH_2 - CH_2 - CH_2 -S), 2.22-1.92 (m, 24H, N- CH_2 - CH_2 - CH_2 -S).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 160.1 (C=O), 158.8 (C=O), 138.9 (C^3), 136.4 (C^6), 128.9 (C^4), 128.6 (C^5), 68.8 (CH), 49.7 (C^8), 48.0 (C^7), 44.0 (N- CH_2 - CH_2 - CH_2 -S), 35.8 (CH_2 bridge), 29.7, 29.5, 29.3, 28.4 (CH_2 - CH_2 -S, C^1 , C^2).

2-(2-(2-methoxyethoxy)ethoxy)ethyl 4-methylbenzenesulfonate **80**

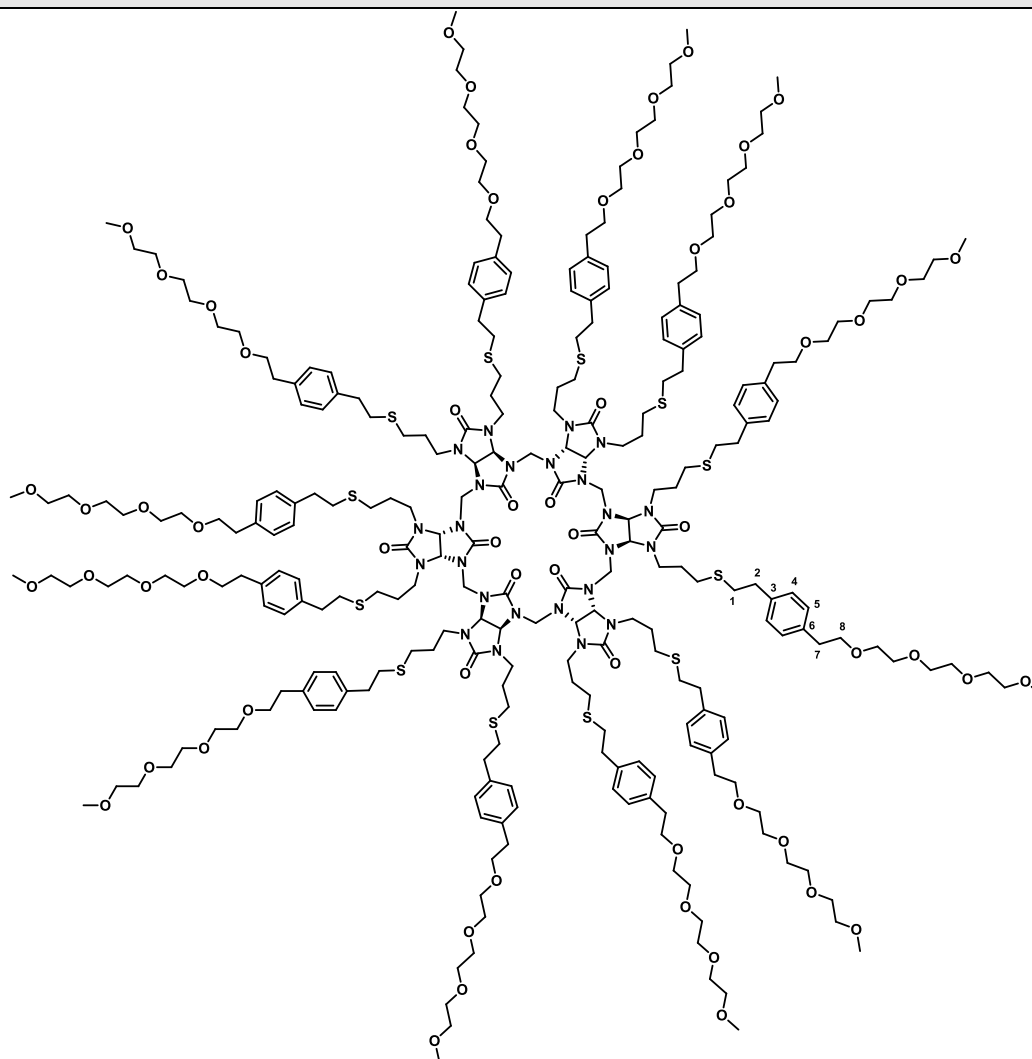


To a solution of triethylene glycol monomethyl ether (5.00 g, 30.400 mmol, 1.0 eq) in THF (9.20 mL), a solution of 6M NaOH, and then a solution of *p*-toluenesulfonyl chloride (7.25 g, 38.030 mmol, 1.25 eq) in THF (9.20 mL), were added dropwise at 0 °C. The reaction mixture was stirred at 0 °C for 1 h and then at room temperature for 2h. After completion of the reaction, ether (30 mL) and 1M NaOH (25 mL) were added and the solution was washed with water (3 x 15 mL). The combined organic layers were dried over $MgSO_4$ and concentrated *in vacuo* to afford compound **80** as a colorless oil (9.10 g, 94 %).

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 7.75 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, C^9H), 7.31 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, $C^{10}H$), 4.12 (t, $J = 4.9$ Hz, 2H, C^1H_2), 3.64 (t, $J = 4.9$ Hz, 2H, C^2H_2), 3.69–3.53 (m, 6H, $C^{3,4,5}H_2$), 3.51–3.47 (m, 2H, C^6H_2), 3.33 (s, 3H, C^7H_3), 2.41 (s, 3H, $C^{12}H_3$).

The characterization data match those previously reported¹⁷³.

Dodecakis(1-(propylthio)-2-(4-(2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-yl)phenyl)ethanethiol)bambus[6]uril
81



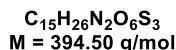
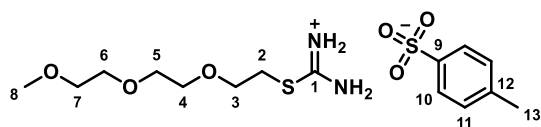
$C_{270}H_{420}N_{24}O_{60}S_{12}$
M = 5347.16 g/mol

To a solution of bambusuril **79** (87 mg, 0.025 mmol, 1.0 eq) in THF (2 mL) at 0 °C under argon atmosphere, sodium hydride 60 % (18 mg, 0.441 mmol, 18.0 eq) was added. The solution was stirred 30 min then a solution of **80** (140 mg, 0.0441 mmol, 18.0 eq) in THF (2 mL) was added drop by drop at 0 °C. The solution was allowed to warm up at room temperature then heated to reflux overnight. The reaction was quenched with water (5 mL) and extracted with DCM (2 x 5 mL). The combined organic layers were washed with water (2 x 5 mL), brine (5 mL) and dried over MgSO₄. The resulting crude was purified by column chromatography (gradient elution DCM/acetone 7:3 then acetone/MeOH 8:2) to afford the empty bambusuril **81** as a brown oil (66 mg, 51 %).

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.17-6.99 (m, 48H, H^A), 5.34 (bs, 12H, CH), 4.97 (bs, 12H, CH₂ bridge), 3.67-3.49 (m, 192H, N-CH₂-CH₂-CH₂-S, H^{PEG}), 3.35 (s, 36H, CH₃), 2.99-2.47 (m, 96H, CH₂-S-CH₂-CH₂, H⁷), 2.05 (bs, 12H, N-CH₂-CH₂-S), 1.81 (bs, 12H, N-CH₂-CH₂-S).

¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 160.3 (C=O), 158.7 (C=O), 138.5 (C³), 137.1 (C³), 136.7 (C⁶), 136.5 (C⁶), 129.3 (C⁴), 129.0 (C⁴), 128.6 (C⁵), 128.5 (C⁵), 72.3, 71.8, 71.7, 70.5, 70.4, 70.3, 70.1 (C^{PEG}), 68.7 (CH), 59.1 (CH₃), 49.6 (C⁸), 47.8 (C⁷), 43.9 (N-CH₂-CH₂-S), 35.8 (CH₂ bridge), 33.4, 29.7, 29.4, 28.4 (CH₂-S, C¹, C²).

2-(2-(2-(2-methoxyethoxy)ethoxy)ethyl)isothiuronium tosylate **90**



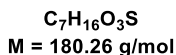
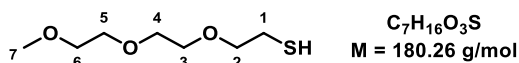
To a solution of **80** (1.00 g, 3.141 mmol, 1.0 eq) in a mixture EtOH/H₂O 2:1.4 (3.4 mL) was added thiourea (263 mg, 3.454 mmol, 1.1 eq). The mixture was heated at reflux for 4 h. After completion of the reaction, DCM (5 mL) was added and washed with water (3 x 5 mL). The combined aqueous layers were concentrated *in vacuo* to provided **90** as a colorless oil (1.15 g, 96 %) directly engaged in the next reaction.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.76 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, H¹⁰), 7.18 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, H¹¹), 3.86-3.79 (m, 2H), 3.74-3.69 (m, 2H), 3.65-3.61 (m, 2H), 3.60-3.56 (m, 2H), 3.53-3.47 (m, 2H), 3.32 (s, 3H, H⁸), 3.19 (t, $J = 4.7$ Hz, 2H), 2.36 (s, 3H, H¹³).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 172.0 (C¹), 141.8 (C⁹), 140.3 (C¹²), 128.9 (C¹¹), 125.8 (C¹⁰), 71.8, 70.5, 70.3, 70.0 (C^{4,5,6,7}), 58.8 (C⁸), 32.5 (C²), 21.3 (C¹³).

HRMS (ESI⁺): m/z calculated for C₈H₂₀N₂O₃S [M+H]⁺: 223.1116, found: 223.1112.

2-(2-(2-methoxyethoxy)ethoxy)ethane-1-thiol **82**

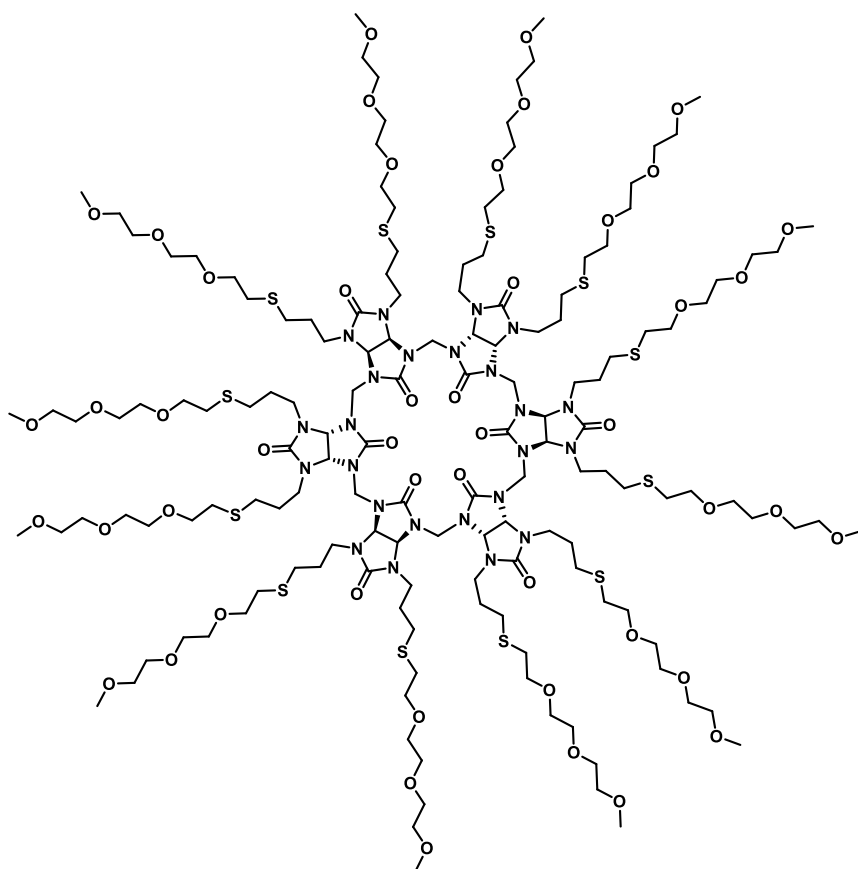


To a solution of **90** (360 mg, 0.941 mmol, 1.0 eq) in a mixture CHCl₃/H₂O 5:2 (7 mL), K₂S₂O₅ (314 mg, 1.412 mmol, 1.5 eq) was added and the mixture was heated at reflux for 5 h. After completion of the reaction, the two phases were separated, the aqueous phase was extracted with DCM (2 x 10 mL), and the combined organic layers were washed with water (5 mL) and brine (5 mL), dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo* to afford **82** as a light pink oil (153 mg, 90 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 3.68-3.60 (m, 8H, H^{PEG}), 3.58-3.53 (m, 2H, H²), 3.38 (s, 3H, H⁷), 2.7 (dt, $J = 8.2, 6.5$ Hz, 2H, H¹), 1.59 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H, SH).

The characterization data match those previously reported²⁶².

Dodecakis(1-(propylthio)3,6,9-trioxadecyl)bambus[6]uril **86**



$C_{150}H_{276}N_{24}O_{48}S_{12}$ (empty)
M = 3568.70 g/mol

$C_{166}H_{312}N_{25}O_{48}S_{12}Cl$ (TBACl)
M = 3846.62 g/mol

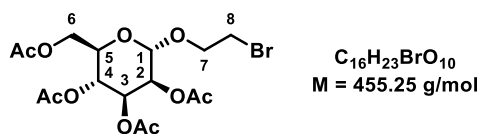
According to **procedure A**, to a solution of tetrabutylammonium chloride @Dodecaallylbambus[6]uril **53-Cl** (55 mg, 0.033 mmol, 1.0 eq) in DCM (2.5 mL), thiol **82** (93 mg, 0.516 mmol, 15.6 eq), 4-*tert*-Butylcatechol (81 mg, 0.487 mmol, 16.0 eq) and 1M Et₃B solution (0.53 mL, 0.530 mmol, 16.0 eq) were added. The solution was stirred under argon atmosphere at room temperature for 1.5 days. After completion of the reaction the solvent was removed under reduced pressure. The resulting residue was purified by column chromatography (gradient elution CH₂Cl₂/MeOH 1:0 to 95:5) to afford bambusuril **86** as a yellow oil (60 mg, 48 %). After purification by dialysis the corresponding empty bambusuril was obtained.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 5.42 (bs, 12H, CH), 4.83 (bs, 12H, CH₂ bridge), 3.95-3.46 (m, 144H, N-CH₂-CH₂-CH₂-S, H^{PEG}), 3.37 (bs, 36H, CH₃), 2.70 (bs, 24 H, N-CH₂-CH₂-CH₂-S), 2.58 (bs, 24 H, N-CH₂-CH₂-S-CH₂), 2.05 (bs, 24 H, N-CH₂-CH₂-S), 1.89 (bs, 24 H, N-CH₂-CH₂-S).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 159.0 (C=O), 154.2 (C=O), 71.9, 70.5, 69.5, 66.6 (C^{PEG}), 64.0 (CH), 59.2 (CH₃), 52.3 (CH₂ bridge), 50.3, 47.9, 46.3 (C^{PEG}), 37.2 (N-CH₂-CH₂-S), 32.0, 29.8, 29.6 (N-CH₂-CH₂-S-CH₂).

HMRS (ESI⁺): m/z calculated for C₁₅₀H₂₇₉N₂₄O₄₈S₁₂ [M+3H]³⁺: 1190.4836, found: 1190.4809.

2-Bromoethyl-2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- α -D-mannopyranoside **91**

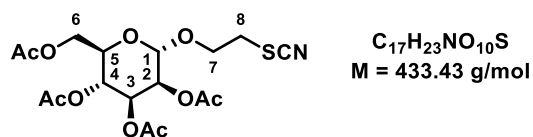


To a solution of 1,2,3,4,6-penta-*O*-acetyl- α -D-mannose (2.00 g, 4.863 mmol, 1.0 eq) and 2-bromoethanol (0.7 mL, 9.726 mmol, 2.0 eq) in DCM (20 mL) at 0 °C under argon was added $BF_3 \cdot Et_2O$ (3 mL, 24.315 mmol, 5.0 eq) dropwise over 15 min. The solution was stirred at room temperature overnight. After completion of the reaction, iced water was added and the mixture was extracted with DCM (2 x 15 mL). The combined organic layers were washed with water (15 mL), $NaHCO_3$ saturated solution (15 mL) and water again (15 mL), dried over $MgSO_4$ and concentrated *in vacuo*. The crude was recrystallized in EtOAc and hexane was added to the solution until crystallization to afford **91** as a white solid (1.50 g, 70 %).

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 5.40-5.18 (m, 3H, $H^{2,3,4}$), 4.87 (d, $J = 1.7 \text{ Hz}$, 1H, H^1), 4.27 (dd, $J = 12.7, 5.9 \text{ Hz}$, 1H, H^6), 4.18-4.08 (m, 2H, $H^{5,6'}$), 3.98 (dt, $J = 11.2, 6.3 \text{ Hz}$, 1H, H^7), 3.88 (dt, $J = 11.2, 5.8 \text{ Hz}$, 1H, $H^{7'}$), 3.52 (t, $J = 5.9 \text{ Hz}$, 2H, H^8), 2.16, 2.11, 2.05, 2.00 (4 s, 4 x 3H, OAc).

The characterization data match those previously reported²⁰⁵.

2-Thiocyanoethyl-2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- α -D-mannopyranoside **92**

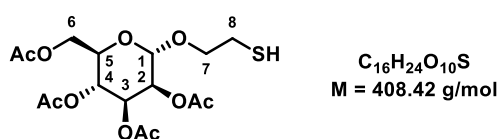


To a solution of **91** (1.49 g, 3.401 mmol, 1.0 eq) in DMF under argon atmosphere, potassium thiocyanate (0.50 g, 5.102 mmol, 1.5 eq), TBAI (27 mg, 0.085 mmol, 0.025 eq) and dibenzo-6-crown-18-ether (5 mg, 0.014 mmol, 4 mol%) were added. The solution was heated at reflux for 4 h. After completion of the reaction the mixture was diluted in ether/toluene 1:3 (60 mL) and washed with water (2 x 35 mL), dried over $MgSO_4$ and concentrated *in vacuo* to afford compound **92** as a white solid (1.40 g, 97 %).

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 5.38-5.20 (m, 3H, $H^{2,3,4}$), 4.90 (d, $J = 1.6 \text{ Hz}$, 1H, H^1), 4.29 (dd, $J = 12.3, 5.7 \text{ Hz}$, 1H, H^6), 4.14 (dd, $J = 12.3, 2.4 \text{ Hz}$, 1H, $H^{6'}$), 4.11-3.97 (m, 2H, $H^{5,7}$), 3.86 (dt, $J = 10.9, 5.4 \text{ Hz}$, 1H, $H^{7'}$), 3.25-3.11 (m, 2H), 2.16, 2.12, 2.06, 2.00 (4 s, 4 x 3H, OAc).

The characterization data match those previously reported²⁰⁵.

2-Thioethyl-2,3,4,6-tetra-*O*-acetal- α -D-mannopyranoside **83**

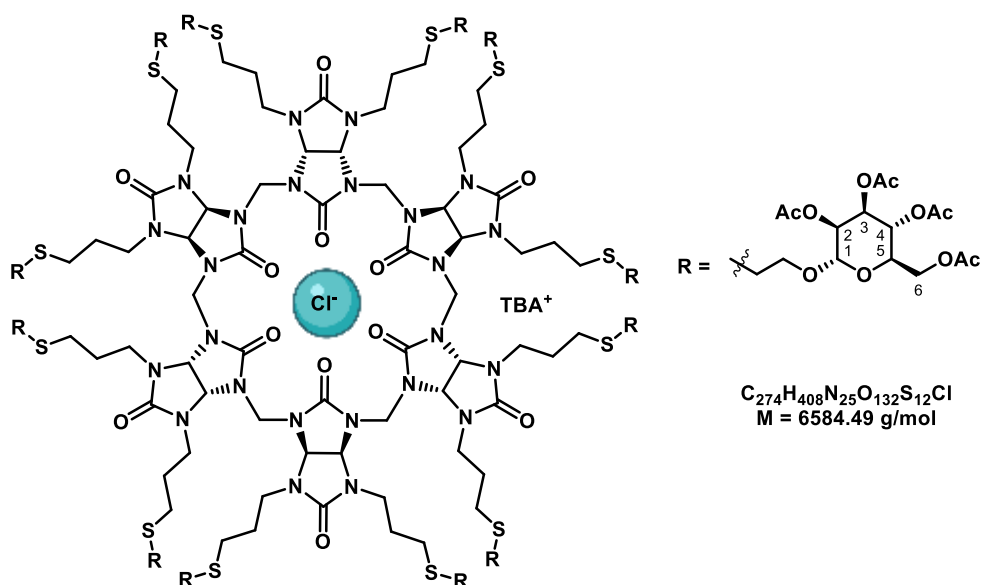


To a solution of **92** (1.40 g, 3.344 mmol, 1.0 eq) in glacial AcOH (45 mL) was added zinc dust (2.64 g, 40.373 mmol, 12.0 eq) and the reaction mixture was heated at reflux for 4 h. After completion of the reaction the mixture was filtered on Celite® and washed with DCM. The filtrate was washed with water (25 mL), NaHCO₃ saturated solution (2 x 25 mL), dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. The resulting crude was purified by silica gel column chromatography (cyclohexane/ EtOAc 1:1) to afford **83** as a white solid (775 mg, 59 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 5.37-5.15 (m, 3H, H^{2,3,4}), 4.84 (d, $J = 1.8 \text{ Hz}$, 1H, H¹), 4.25 (dd, $J = 12.1, 5.3 \text{ Hz}$, 1H, H⁶), 4.16-3.97 (m, 2H, H^{5,6'}), 3.98 (dt, $J = 10.1, 6.5 \text{ Hz}$, 1H, H⁷), 3.63 (dt, $J = 10.1, 6.2 \text{ Hz}$, 1H, H⁷), 2.72 (dtd, $J = 8.3, 6.4, 1.9 \text{ Hz}$, 2H), 2.14, 2.08, 2.03, 1.97 (4 s, 4 x 3H, OAc).

The characterization data match those previously reported²⁰⁵.

Tetrabutylammonium chloride @ Dodecakis(2-(propylthio) α -D-mannose tetraacetate ethyl)bambus[6]uril **93**



According to **procedure A**, to a solution of tetrabutylammonium chloride @Dodecaallylbambus[6]uril **53-Cl** (46 mg, 0.027 mmol, 1.0 eq) in DCM (2.50 mL), thiol **83** (182 mg, 0.446 mmol, 16.5 eq), 4-*tert*-Butylcatechol (82 mg, 0.492 mmol, 18.0 eq) and 1M Et₃B solution (0.5 mL, 0.492 mmol, 18.0 eq) were added. The solution was stirred under argon atmosphere at room temperature for 20 h. After completion of the reaction the solvent was removed under reduced pressure. The resulting residue was purified by column chromatography (gradient elution CH₂Cl₂/Et₂O 1:0 to 7:3) to afford bambusuril **93** as a white solid (44 mg, 25 %).

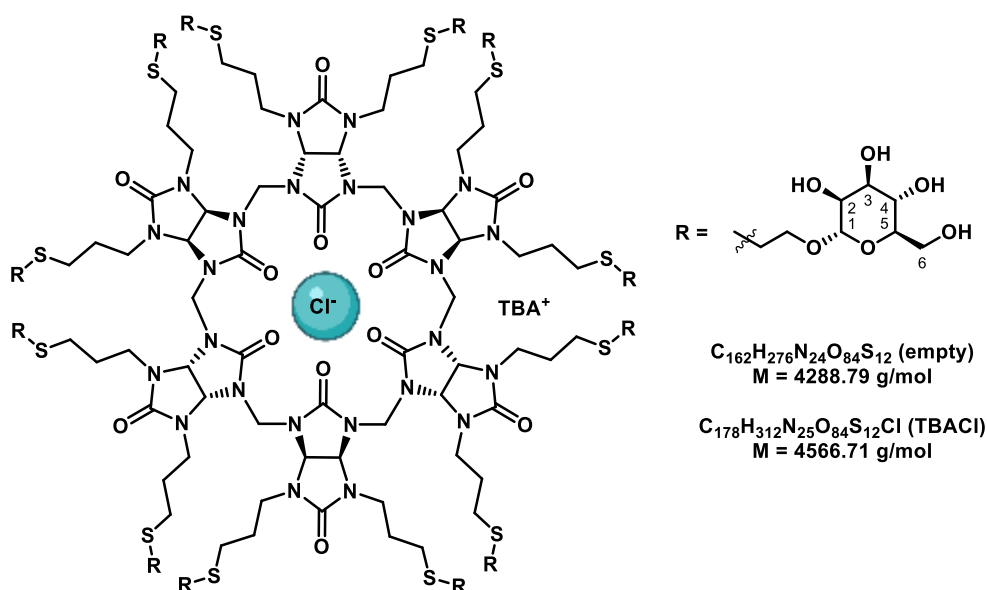
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 5.33-5.13 (m, 48H, CH, H^{2,3,4}), 5.06 (bs, 12H, CH₂ bridge), 4.84 (bs, 12H, H¹), 4.34-4.23 (m, 12H, H⁶), 4.16-3.97 (m, 24H, H^{5,6'}), 3.91-3.77 (m, 12H, S-CH₂-CH₂-O), 3.72-3.66 (m, 12H, S-CH₂-CH₂-O), 3.25-3.17 (m, 8H, ⁺N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 2.83-2.69 (m, 24H, N-CH₂-CH₂-CH₂-S), 2.68-2.55 (m, 24H, S-CH₂-CH₂-O), 2.13, 2.09, 2.03, 1.96 (4 s, 4 x 36H, OAc), 1.91-1.75 (m, 24H, N-CH₂-

CH₂-CH₂-S), 1.68 (dt, *J* = 15.7, 7.9 Hz, 8H, ⁺N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 1.45 (q, *J* = 7.3 Hz, 8H, ⁺N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 1.04 (t, *J* = 7.3 Hz, 12H, ⁺N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 170.8 (C=O ester), 170.1 (C=O glycoluril), 170.0 (C=O glycoluril), 97.8 (C¹), 69.6 (C⁵), 69.3 (C²), 69.2 (C³), 68.8 (C⁴), 68.7 (CH), 66.4 (C⁶), 62.5 (S-CH₂-CH₂-O, CH), , 59.1 (⁺N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 51.0 (CH₂ bridge), 31.2, 30.1, 29.8, (N-CH₂-CH₂-CH₂-S), 24.0 (⁺N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 21.0, 20.9, 20.9, 20.8 (4 x C=OCH₃), 19.8 (⁺N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 13.8 (⁺N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃).

HRMS (ESI⁺): *m/z* calculated for C₂₅₈H₃₇₆N₂₄O₁₃₂S₁₂ [M+4H]⁴⁺: 1577.5039, found: 1577.5019.

Tetrabutylammonium chloride @ Dodecakis(2-(propylthio)α-D-mannose ethyl)bambus[6]uril **87**



According to **procedure B**, to a solution of **93** (22 mg, 0.003 mmol, 1.0 eq) in H₂O/MeOH 1:1 (2 mL) was added amberlite IRN 78 (OH⁻) (160 mg). After filtration and washing compound **87** was obtained as a white powder (14 mg, 90 %). After purification by dialysis the corresponding empty bambusuril was obtained.

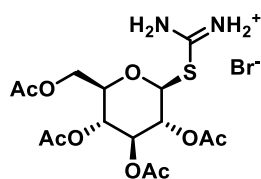
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 5.59 (bs, 12H, CH), 5.08 (bs, 12H, CH₂ bridge), 4.89 (bs, 12H, H¹), 4.00-3.56 (m, 144H, H²⁻⁶, S-CH₂-CH₂-O, OH), 3.25-3.15 (m, 8H, ⁺N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 2.91-2.73 (m, 24H, N-CH₂-CH₂-CH₂-S), 2.73-2.51 (m, 24H, S-CH₂-CH₂-O), 1.98 (bs, 12H, N-CH₂-CH₂-CH₂-S), 1.84 (bs, 12H, N-CH₂-CH₂-CH₂-S), 1.71-1.57 (m, 8H, ⁺N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 1.43-1.29 (m, 8H, ⁺N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 0.94 (t, *J* = 7.4 Hz, 12H, ⁺N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃).

¹³C NMR (150 MHz, D₂O): δ (ppm) = 160.0 (C=O), 158.6 (C=O), 99.2 (C¹), 72.2 (C⁵), 70.0 (C²), 69.4 (C³), 66.0 (CH), 60.2 (C⁵), 57.4 (S-CH₂-CH₂-O), 47.5 (⁺N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 42.3 (CH₂ bridge), 30.3, 28.4, 27.9 (N-CH₂-CH₂-CH₂-S), 22.5 (⁺N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 18.5 (⁺N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 12.2 (⁺N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃).

HRMS (ESI⁺): *m/z* calculated for C₁₆₂H₂₇₈N₂₄O₈₄S₁₂ [M+2H]²⁺: 2145.2452, found: 2144.7360.

M.p. > 300 °C.

2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-glucopyranosyl-1-isothiuronium bromide **94**



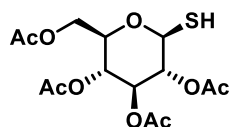
$C_{15}H_{23}N_2O_9SBr$
 $M = 487.31 \text{ g/mol}$

Thiourea (5.50 g, 0.072 mol, 1.5 eq) and 2,3,4,6-tetra-O-acetyl- α -D-glucopyranosyl bromide (19.70 g, 0.048 mol, 1.0 eq) were dissolved in acetone (100 mL) under argon atmosphere. The reaction mixture was heated to 60 °C for 12 h. A white solid precipitated which was removed by filtration, and the filtrate returned to reflux. This process was repeated until the solid ceased to precipitate. The precipitates were combined and re-crystallized from acetone/petrol to afford compound **94** (13.40 g, 57 %) as a white solid.

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 9.26 (bs, 2H, NH₂), 9.08 (bs, 2H, NH₂), 5.70 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H, H¹), 5.32 (dd, $J = 8.9$ Hz, 1H, H³), 5.11 (m, 2H, H², H⁴), 4.15-4.24 (m, 2H, H⁵, H⁶), 4.04-4.12 (m, 1H, H⁶), 1.98, 2.00, 2.02, 2.06 (4 s, 4 x 3H, OAc).

The characterization data match those previously reported²⁰⁶.

2,3,4,6-tetra-O-acetyl-1-thio- β -D-glucopyranoside **84**



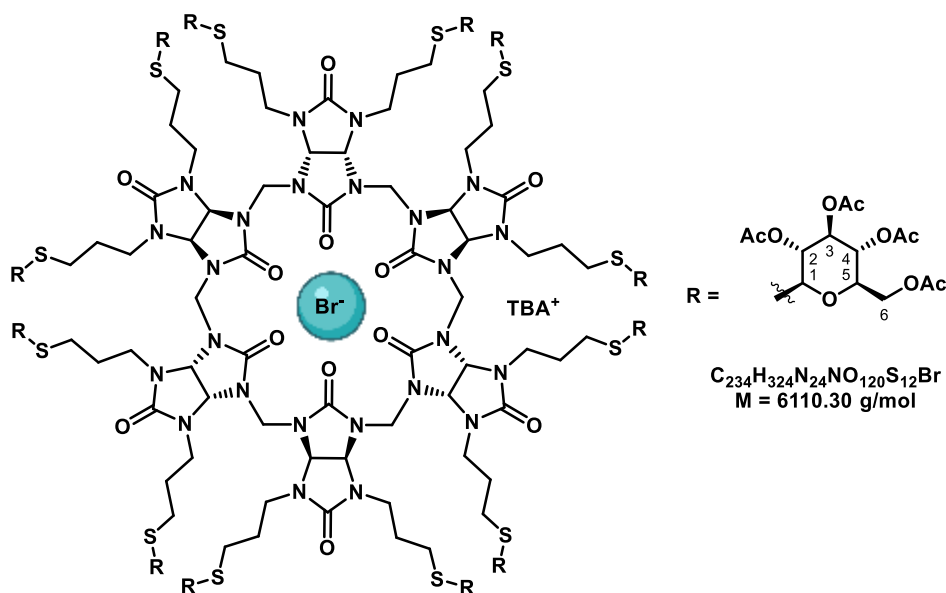
$C_{14}H_{20}O_9S$
 $M = 364.37 \text{ g/mol}$

Na₂S₂O₅ (6.00 g, 31.700 mmol, 1.4 eq) and 2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-glucopyranosyl-1-isothiuronium bromide **94** (11.00 g, 22.600 mmol, 1.0 eq) were added to a stirred mixture of DCM (100 mL) and H₂O (50 mL). The reaction mixture was heated to reflux under argon atmosphere for 3 h. After completion of the reaction the reaction mixture was cooled to room temperature and the phases separated. The aqueous layer was extracted with DCM (2 x 100 mL), dried over MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo* to afford compound **84** (6.10 g, 73 %) as a white solid.

1H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 5.19 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H, H³), 5.10 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H, H⁴), 4.97 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H, H²), 4.55 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H, H¹), 4.25 (dd, $J = 4.8, 12.5$ Hz, 1H, H⁶), 4.12 (dd, $J = 2.3, 12.5$ Hz, 1H, H⁶), 3.73 (ddd, $J = 2.1, 4.8, 9.9$ Hz, 1H, H⁵), 2.31 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H, SH), 2.01, 2.02, 2.08, 2.09 (4 s, 4 x 3H, OAc).

The characterization data match those previously reported²⁰⁶.

Tetrabutylammonium bromide @ Dodecakis(2-(propylthio) β -D-glucose tetraacetate)bambus[6]uril
58-Br



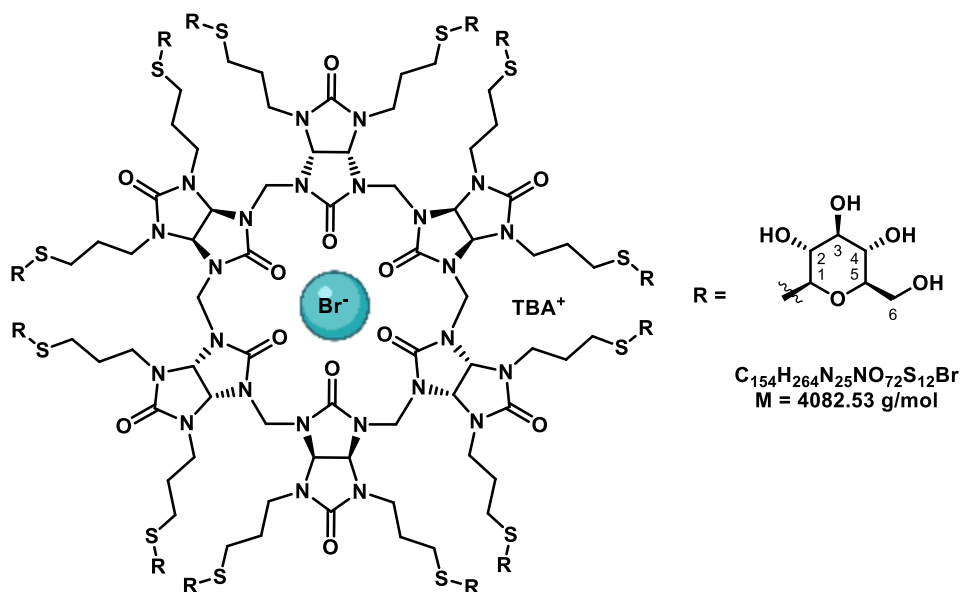
According to **procedure A**, a solution of tetrabutylammonium bromide @ dodecapropargylbambus[6]uril **53-Br** (36 mg, 0.021 mmol, 1.0 eq) in dichloromethane (2 mL), 1-thio- β -D-glucose tetraacetate **84** (92 mg, 0.250 mmol, 12 eq), TBC (50 mg, 0.300 mmol, 14.3 eq) and 1M Et_3B solution (0.3 mL, 0.300 mmol, 14.3 eq) was subjected to the thiolene reaction for 12 h. After concentration of the solvent under vacuum, the crude product was purified by silica gel flash chromatography (CH_2Cl_2/Et_2O , 9:1) to afford compound **58-Br** as a white solid (54 mg, 43 %).

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 5.53-4.88 (m, 60H, CH_2 bridge, CH, $H^{2,3,4}$), 4.63 (bs, 12H, H^1), 4.27 (bs, 12H, H^6), 4.13 (bs, 12H, H^6), 3.79 (bs, 12H, N- CH_2 - CH_2 - CH_2 -S), 3.53 (bs, 12H, H^5 , N- CH_2 - CH_2 - CH_2 -S), 3.23-3.15 (m, 8H, ^+N - CH_2 - CH_2 - CH_2 - CH_3), 2.73 (bs, 24H, N- CH_2 - CH_2 - CH_2 -S), 2.10-1.98 (m, 156H, OAc, N- CH_2 - CH_2 - CH_2 -S), 1.88 (bs, 12H, N- CH_2 - CH_2 - CH_2 -S), 1.74-1.64 (m, 8H, ^+N - CH_2 - CH_2 - CH_2 - CH_3), 1.48 (q, J = 7.4 Hz, 8H, ^+N - CH_2 - CH_2 - CH_2 - CH_3), 1.07 (t, J = 7.3 Hz, 12H, ^+N - CH_2 - CH_2 - CH_2 - CH_3).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 170.6, 169.9, 169.4, 169.3 ($CH_3C=O$), 159.9 (C=O glycoluril), 83.5 (C^1), 73.8 (C^2), 70.4 (C^3), 69.9 (C^4), 68.1 (CH), 61.9 (C^6), 58.7 (^+N - CH_2 - CH_2 - CH_2 - CH_3), 47.7 (CH_2 bridge), 43.9 (N- CH_2 - CH_2 - CH_2 -S), 29.4 (N- CH_2 - CH_2 - CH_2 -S), 27.7 (N- CH_2 - CH_2 - CH_2 -S), 23.5 (^+N - CH_2 - CH_2 - CH_2 - CH_3), 20.4 ($CH_3C=O$), 19.4 (^+N - CH_2 - CH_2 - CH_2 - CH_3), 13.3 (^+N - CH_2 - CH_2 - CH_2 - CH_3).

MALDI-TOF MS (ESI+): m/z calculated for $C_{234}H_{324}N_{24}NaO_{120}S_{12}$ $[M+Na]^+$: 5796.6535, found: 5800.92.

Tetrabutylammonium bromide @ Dodecakis(2-(propylthio) β -D-glucose)bambus[6]uril **88**

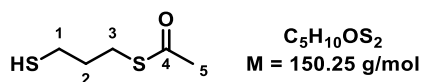


According to **procedure B**, to a solution of **58-Br** (14 mg, 0.002 mmol, 1.0 eq) in H₂O/MeOH 1:1 (1.4 mL) was added amberlite IRN 78 (OH⁻) (110 mg). After filtration and washing compound **88** was obtained as a white powder (5 mg, 56 %).

¹H NMR (400 MHz, D₂O): δ (ppm) = 5.71-3.6 (m, 12H, CH), 5.18-4.92 (m, 12H, CH₂ bridge), 4.52 (bs, 12H, H₁), 3.91-3.80 (m, 12H), 5.71-5.36 (m, 36H), 3.52-3.36 (m, 36H), 3.36-3.26 (m, 12H), 3.23-3.13 (m, 8H, ⁺N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 2.87-2.64 (m, 24H, N-CH₂-CH₂-CH₂-S), 2.10-1.82 (m, 24H, N-CH₂-CH₂-CH₂-S), 1.70-1.56 (m, 8H, ⁺N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 1.34 (dd, $J = 14.$, 7.4 Hz, 8H, ⁺N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 0.93 (t, $J = 7.4$ Hz, 12H, ⁺N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃).

¹³C NMR (150 MHz, D₂O): δ (ppm) = 161.3 (C=O glycoluril), 86.1 (C¹), 80.4 (C²), 77.7 (C³), 72.8 (C⁴), 70.0 (CH), 61.4 (C⁶), 58.6 (⁺N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 46.4 (CH₂ bridge), 43.4 (N-CH₂-CH₂-CH₂-S), 29.5 (N-CH₂-CH₂-CH₂-S), 27.6 (N-CH₂-CH₂-CH₂-S), 23.6 (⁺N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 19.6 (⁺N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 13.3 (⁺N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃).

S-(3-mercaptopropyl) ethanethioate **85**



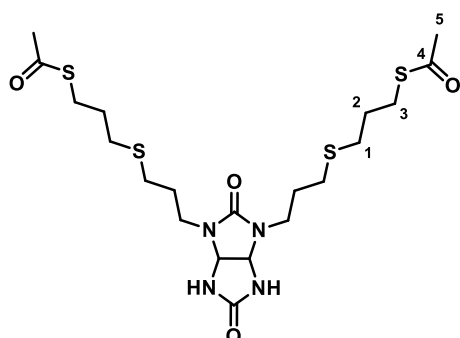
1,3-propanedithiol (1.00 g, 9.240 mmol, 1.0 eq), acetic anhydride (0.87 mL, 9.240 mmol, 1.0 eq), pyridine (2.5 mL, 27.720 mmol, 3.0 eq) were stirred in DCM (2.5 mL) under argon atmosphere at room temperature for 24 h. After completion of the reaction solvent was removed *in vacuo* and the resulting crude was purified by column chromatography (gradient elution CH₂Cl₂/cyclohexane 0:1 to 3:7) to afford **85** as a colorless oil (622 mg, 45 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 2.97 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H, C³H₂), 2.56 (dt, $J = 8.0, 7.1$ Hz, 2H, C¹H₂), 2.32 (s, 3H, C⁵H₃), 1.86 (p, $J = 7.0$ Hz, 2H, C²H₂), 1.38 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H, SH).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 195.4 (C=O), 33.5 (C³), 30.6 (C¹), 27.4 (C⁵), 23.3 (C²).

HRMS (ESI⁺): m/z calculated for C₁₀H₁₈NaO₂S₄ [2M+Na]⁺: 321.008185, found: 321.009004.

S,S'-((((2,5-dioxotetrahydroimidazo[4,5-d]imidazole-1,3(2H,3aH)-diyl)bis(propane-3,1-diyl))bis(sulfanediy))bis(propane-3,1-diyl)) diethanethioate **95**



$C_{20}H_{34}N_4O_4S_4$
M = 522.76 g/mol

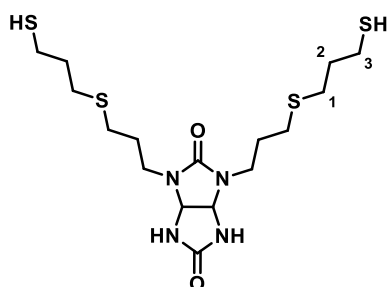
To glycoluril **49** (150 mg, 0.675 mmol, 1.0 eq) were added thiol **85** (300 mg, 2.025 mmol, 3.0 eq), 4-*tert*-butylcatechol (300 mg, 1.620 mmol, 2.4 eq), triethylborane (1M in hexane) (1.7 mL, 1.620 mmol, 2.4 eq) in DCM (6.8 mL). The solution was stirred 3 days at room temperature. The solvent was removed under reduced pressure and the resulting residue was purified by column chromatography (gradient elution CH_2Cl_2/MeO 1:0 to 95:5) to afford **95** as a brown oil (184 mg, 31 %).

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 6.73 (s, 2H, NH), 5.29 (s, 2H, CH), 3.38 (dt, J = 14.5, 7.3 Hz, 2H, N- $CH_2-CH_2-CH_2-S$), 3.27 (dt, J = 14.1, 6.8 Hz, 2H, N- $CH_2-CH_2-CH_2-S$), 2.95 (t, J = 7.4 Hz, 4H, H^3), 2.54 (dt, J = 14.5, 7.1 Hz, 8H, N- $CH_2-CH_2-CH_2-S$, H^1), 2.33 (s, 6H, CH_3), 1.84 (p, J = 7.2 Hz, 8H, N- $CH_2-CH_2-CH_2-S$, H^2).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 196.2 (SC=O), 162.2 (C=O), 158.1 (C=O), 67.2 (CH), 41.0 (N- $CH_2-CH_2-CH_2-S$), 31.5, 30.8, 30.7, 29.2, 29.1, 27.9.

HRMS (ESI+): m/z calculated for $C_{20}H_{35}N_4O_4S_4$ $[M+H]^+$: 523.1541, found: 523.1544.

1,3-bis(3-((3-mercaptoethyl)thio)propyl)tetrahydroimidazo[4,5-d]imidazole-2,5(1H,3H)-dione **96**



$C_{16}H_{30}N_4O_2S_4$
M = 438.68 g/mol

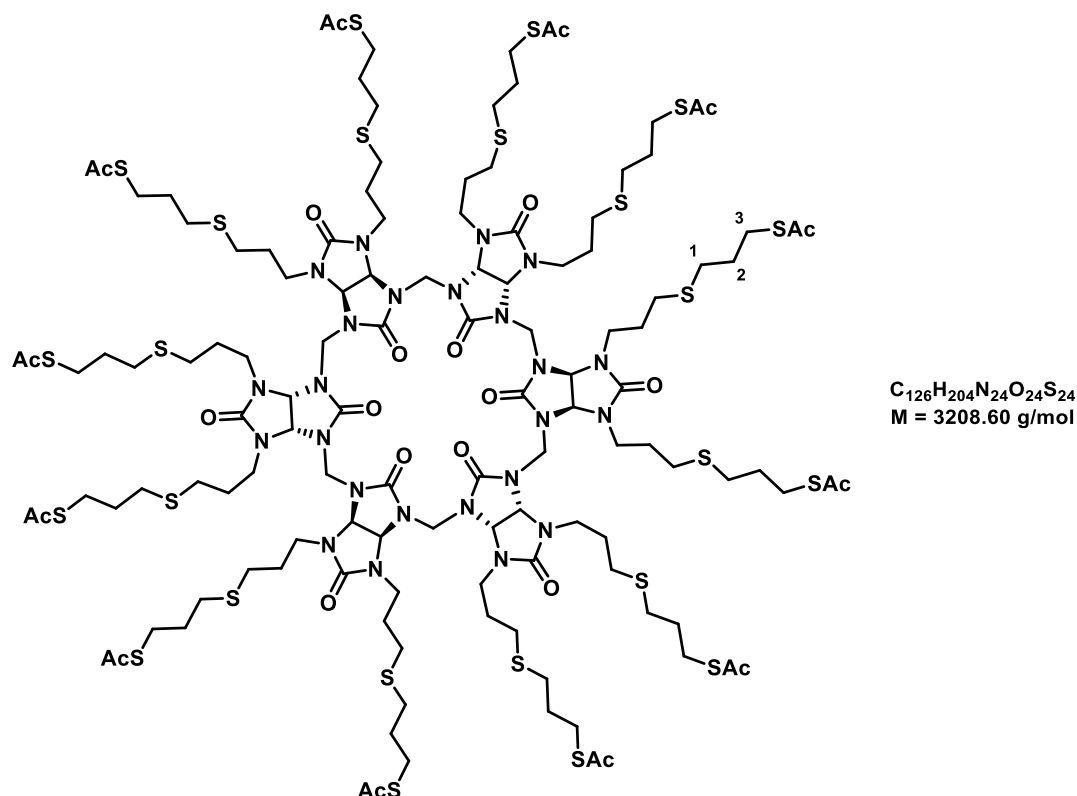
Glycoluril **95** (10 mg, 0.020 mmol, 1.0 eq) was diluted in MeOH (1 mL). Hydrazine hydrate 50 % (6 μ L, 0.057 mmol, 3.0 eq) was added and the solution was stirred for 15 min. Then solvent was removed and the crude product was purified by column chromatography (gradient elution $CH_2Cl_2/MeOH$ 1:0 to 92:8) to afford **96** as a brown oil (184 mg, 52 %).

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 5.30 (m, 2H, CH), 3.38 (dt, J = 14.4, 7.3 Hz, 2H, N- $CH_2-CH_2-CH_2-S$), 3.33-3.24 (dt, J = 14.4, 7.3 Hz, 2H, N- $CH_2-CH_2-CH_2-S$), 2.64 (ddd, J = 11.9, 7.0, 3.8 Hz, 8H, N- $CH_2-CH_2-CH_2-S$, C^1H_2), 2.55 (dd, J = 10.2, 4.3 Hz, 4H, H^3), 1.92-1.83 (m, 8H, N- $CH_2-CH_2-CH_2-S$, H^2), 1.40 (t, J = 8.0 Hz, 2H, SH).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 161.4 (C=O), 158.2 (C=O), 67.3 (CH), 41.2 (N- CH_2 - CH_2 - CH_2 -S), 33.3, 30.5, 29.3, 28.1, 23.6.

HRMS (ESI+): m/z calculated for $\text{C}_{16}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 439.1330, found: 439.1332.

Dodecakis(2-(propylthio)propylthioacetate)bambus[6]uril **89**



Procedure 1: According to **procedure A**, to a solution of tetrabutylammonium chloride @ Dodecaallylbambus[6]uril **53-Cl** (40 mg, 0.024 mmol, 1.0 eq) in DCM (2 mL), thiol **85** (65 mg, 0.404 mmol, 17.0 eq), 4-*tert*-Butylcatechol (71 mg, 0.423 mmol, 18.0 eq) and 1M Et_3B solution (0.43 mL, 0.423 mmol, 1.0 eq) were added. The solution was stirred under argon atmosphere at room temperature for 1.5 days. After completion of the reaction the solvent was removed under reduced pressure. The resulting residue was purified by column chromatography (gradient elution CH_2Cl_2 /acetone 1:0 to 6:4) to afford bambusuril **89** as a yellow oil (49 mg, 57 %).

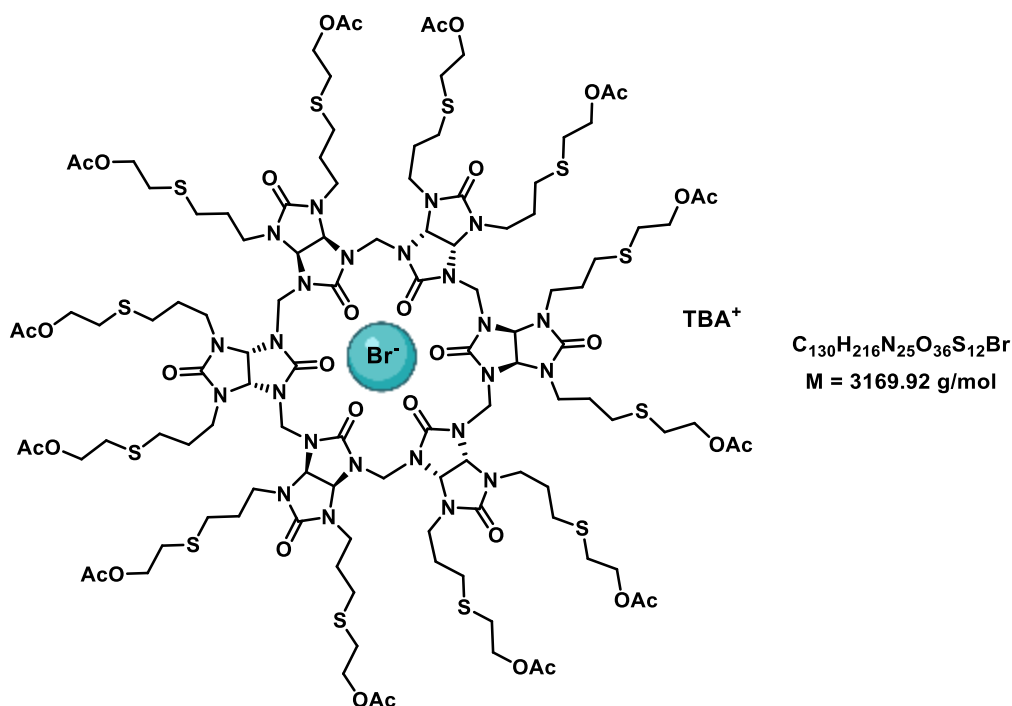
Procedure 2: According to **procedure D**, tetrabutylammonium chloride Dodecaallylbambus[6]uril **53-Cl** (40 mg, 0.024 mmol, 1.0 eq), thiol **85** (128 mg, 0.864 mmol, 36.0 eq), $\text{Ru}(\text{bpy})_3\text{Cl}_2$ (0.6 mg, 0.009 mmol, 3.6 mol%) and *p*-toluidine (18 mg, 0.170 mmol, 7.2 eq) were added in MeOH (1.8 mL). The reaction mixture was stirred at room temperature and irradiated with blue LED for 7 h. Solvent was removed *in vacuo* and the resulting crude was purified by column chromatography (gradient elution CH_2Cl_2 /acetone 1:0 to 6:4) to afford **89** in a mixture of empty and complexed bambusuril as a brown oil (45 mg, 55 %).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 5.74-5.18 (m, 12H, CH), 5.06-4.60 (m, 12H, CH_2 bridge), 3.94-3.43 (m, 24H, N- CH_2 - CH_2 - CH_2 -S), 3.02-2.89 (m, 24H, C^3H_2), 2.57 (s, 48H, N- CH_2 - CH_2 - CH_2 -S, C^1H_2), 2.32 (s, 36H, CH_3), 1.89-1.71 (m, 48H, N- CH_2 - CH_2 - CH_2 -S, C^2H_2).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 195.7 (C=O SAc), 159.0 (C=O), 69.6 (CH), 53.9 (CH_2 bridge), 53.6 ($\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-S}$), 34.9, 31.8, 30.8, 29.4, 28.1.

MALDI-TOF MS (ESI+): m/z calculated for $\text{C}_{126}\text{H}_{204}\text{N}_{24}\text{O}_{24}\text{S}_{24}\text{Na}$ [$\text{M}+3\text{H}+\text{Na}$] $^{4+}$: 827.22, found: 827.73.

Tetrabutylammonium bromide @ Dodecakis(2-(propylthio)ethyl acetate)bambus[6]uril **55-Br**

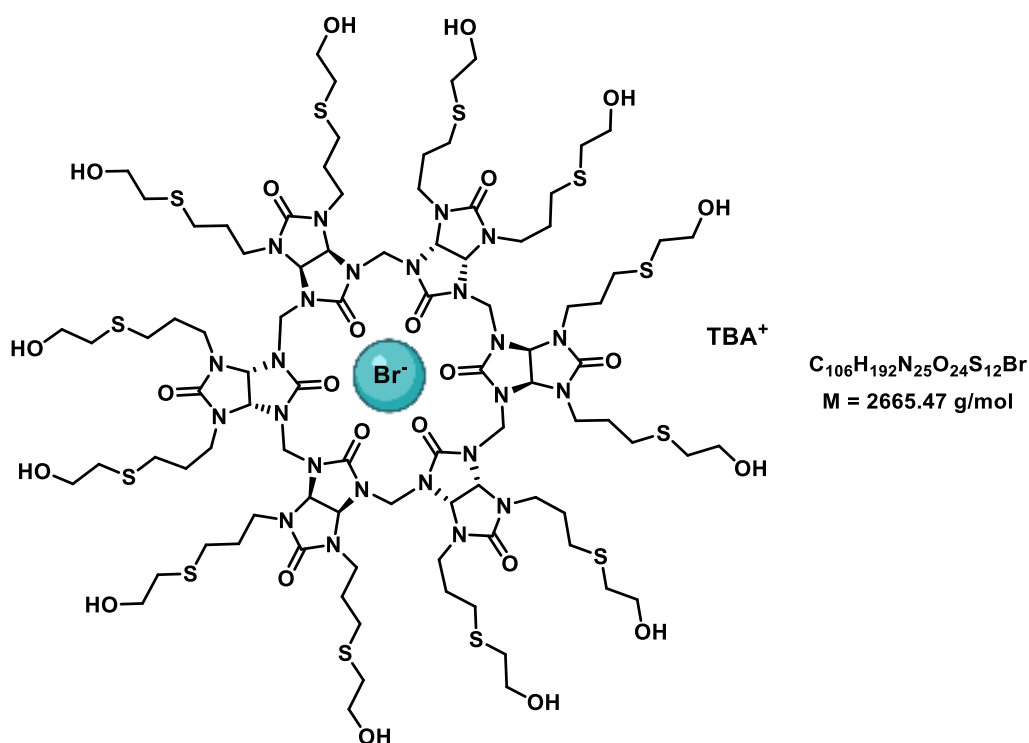


According to **procedure A**, a solution of **tetrabutylammonium** bromide @ Dodecaallylbambus[6]uril **53-Br** (60 mg, 0.035 mmol, 1.0 eq) in dichloromethane (2 mL), 2-mercaptoethanol (30 μL , 0.420 mmol, 12.0 eq), TBC (83 mg, 0.500 mmol, 14.3 eq) and 1M Et_3B solution (0.5 mL, 0.500 mmol, 14.3 eq) was subjected to the thiol-ene reaction for 12 h. After removal of the solvent under vacuum, the crude was acetylated with acetic anhydride (0.5 mL) in pyridine (0.6 mL) for 12 h. After concentration, the crude was purified by silica gel flash chromatography ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 95:5) to afford compound **55-Br** as a white solid (56 mg, 51 % over 2 steps).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 5.36 (bs, 12H, CH), 5.04 (bs, 12H, CH_2 bridge), 4.19 (t, $J = 6.8$ Hz, 24H, S- $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}$), 3.65-3.48 (m, 24H, N- $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-S}$), 3.19-3.15 (m, 8H, $^+\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$), 2.77 (t, $J = 6.9$ Hz, 24H, S- $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}$), 2.73-2.65 (m, 24H, N- $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-S}$), 2.20-2.05 (m, 12H, N- $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-S}$), 2.04 (4 s, 4 x 36H, OAc), 1.88-1.79 (m, 12H, N- $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-S}$), 1.70-1.62 (m, 8H, $^+\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$), 1.49-1.42 (m, 8H, $^+\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$), 1.05 (t, $J = 7.2$ Hz, 12H, $^+\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 170.9 (C=O ester), 159.9 (C=O glycoluril), 158.9 (C=O glycoluril), 68.9 (CH), 63.5 (S- $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}$), 59.1 ($^+\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$), 47.9 (CH_2 bridge), 44.0 (N- $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-S}$), 30.2, 30.1, 29.6 (N- $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-S-CH}_2$), 23.9 ($^+\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$), 21.1 (CH_3 ester), 19.8 ($^+\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$), 13.7 ($^+\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$).

HMRS (ESI+): m/z calculated for $\text{C}_{114}\text{H}_{180}\text{N}_{24}\text{NaO}_{36}\text{S}_{12}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$: 2867.9538, found: 2867.9430.

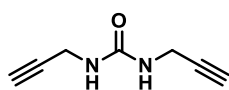


According to **procedure B**, to a solution of **55-Br** (27 mg, 0.009 mmol, 1.0 eq) in $\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}$ 1:1 (5 mL) was added amberlite IRN 78 (OH^-) (110 mg). After filtration and washing compound **98** was obtained as a white powder (5 mg, 56 %).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, D_2O): δ (ppm) = 5.65 (bs, 12H, CH), 5.09 (bs, 12H, CH_2 bridge), 3.86-3.54 (m, 48H, $\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-S-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}$), 3.37-3.18 (m, 8H, $^+\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$), 2.75 (bs, 24H, $\text{S-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}$), 2.62 (bs, 24H, $\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-S}$), 2.09-1.79 (m, 24H, $\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-S}$), 1.74-1.61 (m, 8H, $^+\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$), 1.44-1.33 (m, 8H, $^+\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$), 0.97 (t, $J = 7.4 \text{ Hz}$, 12H, $^+\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$).

II.2. Propargylsbambusurils and Triazolesbambusurils synthesis

1,3-dipropargyl urea **100**



$C_7H_8N_2O$
 $M = 136.15 \text{ g/mol}$

To a solution of carbonyldiimidazole (4.40 g, 0.027 mol, 1.0 eq) in CH_2Cl_2 (100 mL), was added dropwise a solution of propargylamine (3.00 g, 0.054 mol, 2.0 eq) in CH_2Cl_2 (100 mL). The yellow solution was stirred overnight at room temperature. The reaction mixture was concentrated under vacuum. The yellow solid was washed with EtOH (100 mL) to give **100** as a white solid (3.20 g, 88 %).

1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ (ppm) = 6.33 (t, $J = 5.4$ Hz, 2H, NH), 3.78 (dd, $J = 2.3, 5.4$ Hz, 4H, CH_2), 3.06 (t, $J = 2.3$ Hz, 2H, $C\equiv CH$).

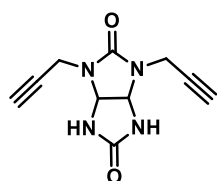
^{13}C NMR (100 MHz, $DMSO-d_6$): δ (ppm) = 157.4 (C=O), 82.8 ($C\equiv CH$), 73.1 ($C\equiv CH$), 29.3 (CH_2).

IR (cm^{-1}): 3317, 3293, 1593, 627.

MALDI-TOF MS (ESI+): m/z calculated for $C_7H_9N_2O$ $[M+H]^+$: 137.1, found: 137.2.

M.p. = 197 °C.

2,4-dipropargylglycoluril **99**



$C_{10}H_{10}N_4O_2$
 $M = 218.22 \text{ g/mol}$

A suspension of compound **51** (6.90 g, 59.000 mmol, 4.0 eq) and 1,3-dipropargyl urea **100** (2.00 g, 14.700 mmol, 1.0 eq) in a 37 % HCl solution (0.24 mL) in water (7.5 mL) was stirred at 105 °C for 24 h. After cooling at room temperature, the precipitate formed was filtered off and washed with water (10 mL) to give **99** as a brown solid (2.50 g, 78 %).

1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ (ppm) = 7.58 (s, 2H, NH), 5.33 (s, 2H, CH), 4.18 (dd, $J = 2.3, 17.9$ Hz, 2H, CH_2), 3.71 (dd, $J = 2.3, 17.9$ Hz, 2H, CH_2), 3.26 (t, $J = 2.3$ Hz, 2H, $C\equiv CH$).

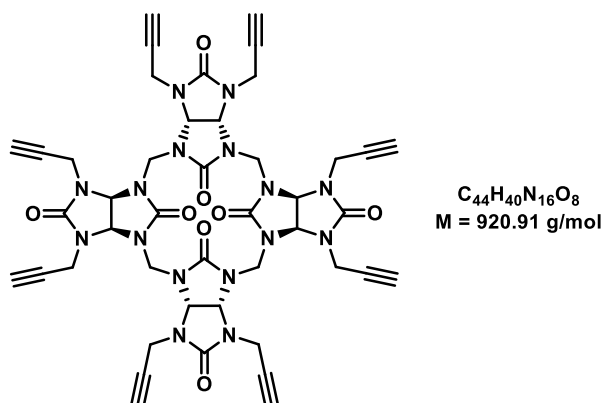
^{13}C NMR (100 MHz, $DMSO-d_6$): δ (ppm) = 161.2 (C=O), 156.2 (C=O), 79.4 ($C\equiv CH$), 75.1 ($C\equiv CH$), 65.6 (CH), 30.9 (CH_2).

IR (cm^{-1}): 3399, 3295, 1714, 1475, 637.

HRMS (ESI-): m/z calculated for $C_{10}H_9N_4O_2$ $[M-H]^+$: 217.0726, found: 217.0727.

M.p. = 220 °C.

Octapropargylbambus[4]uril **101**



A suspension of 2,4-dipropargylglycoluril **99** (100 mg, 0.460 mmol, 1.0 eq), paraformaldehyde (14 mg, 0.460 mmol, 1.0 eq) and *p*-toluenesulfonic acid (87 mg, 0.460 mmol, 1.0 eq) in $CHCl_3$ (4.5 mL) was subjected to microwave radiations in a pressurized reactor, under magnetic stirring with $P = 200 \text{ W}$, $T = 75 \text{ }^\circ\text{C}$ for 3 h. After concentration under vacuum, the resulting solid was washed with water and MeOH to give **101** as a white solid (64 mg, 60 %).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ (ppm) = 5.83 (s, 8H, CH), 4.97 (s, 8H, CH_2 bridge), 4.19 (dd, $J = 2.0$, 18.3 Hz, 8H, CH_2), 4.7 (dd, $J = 2.0$, 18.3 Hz, 8H, CH_2), 3.32 (t, $J = 2.0$ Hz, 8H, $C\equiv CH$).

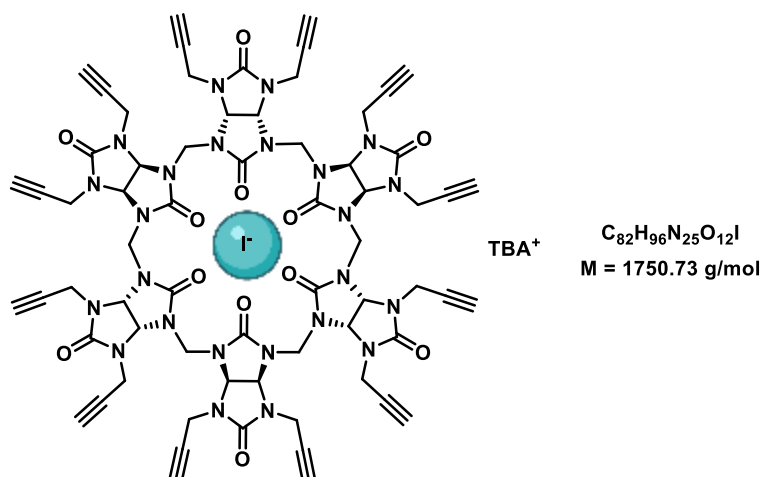
$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, $Acetone-d_6$): δ (ppm) = 160.6 (C=O), 157.2 (C=O), 79.9 ($C\equiv CH$), 74.4 ($C\equiv CH$), 72.1 (CH), 52.5 (CH_2 bridge), 33.2 (CH_2).

IR (cm^{-1}): 3283, 1700, 1475, 1227, 650.

HRMS (ESI+): m/z calculated for $C_{44}H_{41}N_{16}O_8$ $[M+H]^+$: 921.3293, found 921.3295.

M.p. > 300 $^\circ\text{C}$.

Tetrabutylammonium iodide @ Dodecapropargylbambus[6]uril **48-I**



A suspension of 2,4-dipropargylglycoluril **99** (100 mg, 0.460 mmol, 1.0 eq), paraformaldehyde (21 mg, 0.690 mmol, 1.5 eq), *p*-toluenesulfonic acid (44 mg, 0.230 mmol, 0.5 eq) and TBAI (27 mg, 0.074 mmol, 0.16 eq) in $CHCl_3$ (amylene stabilized) (4.5 mL) was subjected to microwave radiations in a pressurized reactor, under magnetic stirring with $P = 200 \text{ W}$, $T = 75 \text{ }^\circ\text{C}$ for 2 h. After concentration, the resulting

crude was purified by silica gel column chromatography (CH₂Cl₂/Acetone 7:3) to give **48-I** as a white solid (75 mg, 56 %).

¹H NMR (400 MHz, Acetone-*d*₆): δ (ppm) = 5.93 (s, 12H, CH), 5.25 (s, 12H, CH₂ bridge), 4.51 (dd, *J* = 2.2, 18.0 Hz, 12H, CH₂), 4.46 (dd, *J* = 2.2, 18.0 Hz, 12H, CH₂), 3.46 (t, *J* = 8.6 Hz, 8H, ⁺N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 2.52 (t, *J* = 2.2 Hz, 12H, C≡CH), 1.83 (m, 8H, ⁺N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 1.44 (q, *J* = 7.4 Hz, 8H, ⁺N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 0.98 (t, *J* = 7.4 Hz, 12H, ⁺N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃).

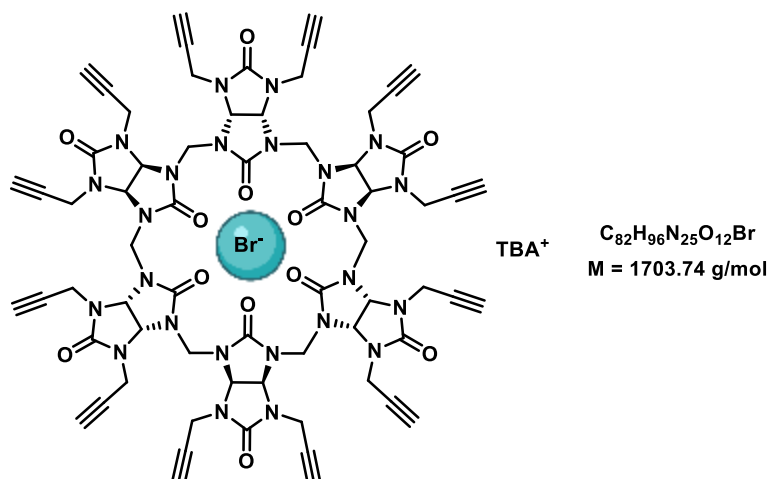
¹³C NMR (100 MHz, Acetone-*d*₆): δ (ppm) = 159.9 (C=O), 159.4 (C=O), 81.5 (C≡CH), 72.9 (C≡CH), 68.7 (CH), 59.5 (⁺N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 48.5 (CH₂ bridge), 34.7 (CH₂), 24.5 (⁺N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 20.5 (⁺N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 13.9 (⁺N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃).

IR (cm⁻¹): 3285, 1698, 1462, 1214, 794.

HRMS (ESI⁺): *m/z* calculated for C₆₆H₆₁N₂₄O₁₂l [M+H]⁺: 1509.4018, found: 1509.4012.

M.p. > 300 °C.

Tetrabutylammonium bromide @ Dodecapropargylbambus[6]uril **48-Br**



A suspension of 2,4-dipropargylglycoluril **99** (100 mg, 0.460 mmol, 1.0 eq), paraformaldehyde (21 mg, 0.690 mmol, 1.5 eq), *p*-toluenesulfonic acid (44 mg, 0.230 mmol, 0.5 eq) and TBABr (24 mg, 0.074 mmol, 0.16 eq) in CHCl₃ (amylene stabilized) (4.5 mL) was subjected to microwave radiations in a pressurized reactor, under magnetic stirring with P = 200 W, T = 75 °C for 2 h. After concentration, the resulting crude was purified by silica gel column chromatography (CH₂Cl₂/acetone 7:3) to give **48-Br** as a white solid (59 mg, 45 %).

¹H NMR (400 MHz, Acetone-*d*₆): δ (ppm) = 5.82 (s, 12H, CH), 5.26 (s, 12H, CH₂ bridge), 4.51 (dd, *J* = 2.1, 18.0 Hz, 12H, CH₂), 4.44 (dd, *J* = 2.1, 18.0 Hz, 12H, CH₂), 3.46 (m, 8H, ⁺N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 2.51 (t, *J* = 2.6 Hz, 12H, C≡CH), 1.84 (m, 8H, ⁺N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 1.44 (q, *J* = 7.4 Hz, 8H, ⁺N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 0.98 (t, *J* = 7.4 Hz, 12H, ⁺N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃).

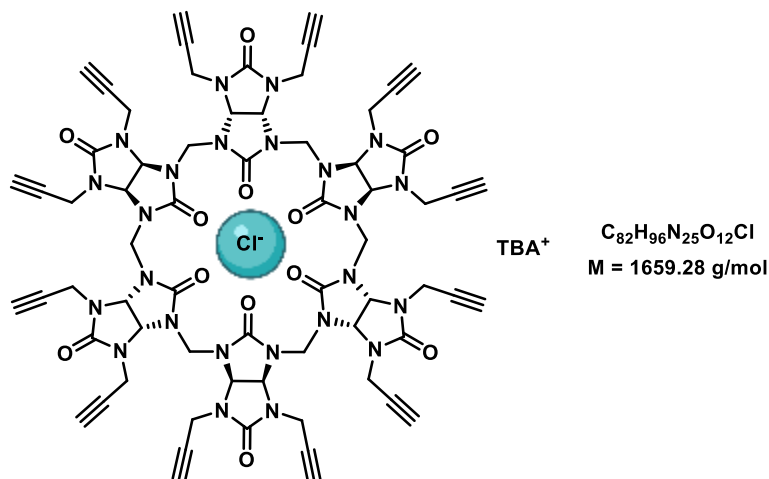
¹³C NMR (100 MHz, Acetone-*d*₆): δ (ppm) = 159.7 (C=O), 159.1 (C=O), 81.4 (C≡CH), 72.9 (C≡CH), 68.0 (CH), 55.0 (⁺N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 48.5 (CH₂ bridge), 34.4 (CH₂), 24.5 (⁺N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 20.4 (⁺N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 13.9 (⁺N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃).

IR (cm⁻¹): 3285, 1702, 1463, 1215, 795.

HRMS (ESI+): m/z calculated for C₆₆H₆₁BrN₂₄O₁₂ [M+H]⁺: 1461.4157, found: 1461.4155.

M.p. > 300 °C.

Tetrabutylammonium chloride @dodecapropargylbambus[6]uril **48-Cl**



A suspension of 2,4-dipropargylglycoluril **99** (100 mg, 0.460 mmol, 1.0 eq), paraformaldehyde (21 mg, 0.690 mmol, 1.5 eq), *p*-toluenesulfonic acid (44 mg, 0.230 mmol, 0.5 eq) and TBACl (21 mg, 0.074 mmol, 0.16 eq) in CHCl₃ (amylene stabilized) (4.5 mL) was subjected to microwave radiations in a pressurized reactor, under magnetic stirring with P = 200 W, T = 75 °C for 2 h. After concentration, the resulting crude was purified by silica gel column chromatography (CH₂Cl₂/acetone 7:3) to give **48-Cl** as a white solid (24 mg, 19 %).

¹H NMR (400 MHz, Acetone-*d*₆): δ (ppm) = 5.76 (s, 12H, CH), 5.28 (s, 12H, CH₂ bridge), 4.53 (dd, *J* = 2.3, 18.0 Hz, 12H, CH₂), 4.44 (dd, *J* = 2.3, 18.0 Hz, 12H, CH₂), 3.46 (t, *J* = 8.6 Hz, 8H, ⁺N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 2.50 (t, *J* = 2.2 Hz, 12H, C≡CH), 1.83 (m, 8H, ⁺N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 1.44 (q, *J* = 7.4 Hz, 8H, ⁺N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 0.98 (t, *J* = 7.4 Hz, 12H, ⁺N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃).

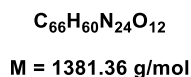
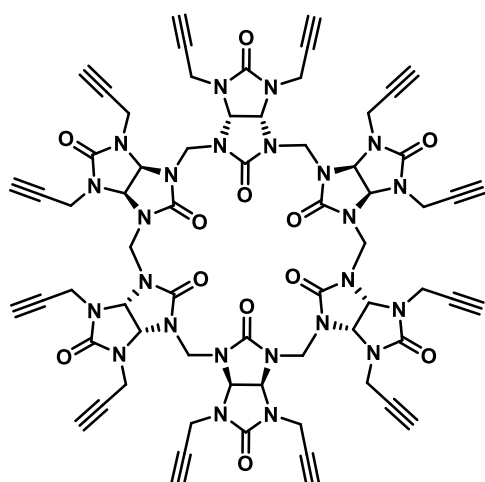
¹³C NMR (100 MHz, Acetone-*d*₆): δ (ppm) = 159.6 (C=O), 158.8 (CO), 81.3 (C≡CH), 72.9 (C≡CH), 67.7 (CH), 59.4 (⁺N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 48.6 (CH₂ bridge), 34.2 (CH₂), 24.4 (⁺N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 20.4 (⁺N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 13.8 (⁺N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃).

IR (cm⁻¹): 3285, 1699, 1464, 1215, 795.

HRMS (ESI+): m/z calculated for C₆₆H₆₁ClN₂₄O₁₂ [M+H]⁺: 1381.4895, found: 1381.4905.

M.p. > 300 °C.

Dodecapargylbambus[6]uril **48-Br**



According to **procedure E**, bambusuril **48-Br** (50 mg, 0.029 mmol, 1.0 eq) was dissolved in MeOH (2 mL) in an Eppendorf flask. The addition of $AgSbF_6$ (17 mg, 0.057 mmol, 2.0 eq) immediately generated the formation of a precipitate. This resulting mixture was centrifugated at 6500 rpm for 5 min. The solvent was discarded and the resulting solid was washed three times with 30 % NH_4OH aqueous solution (2 mL) to yield anion-free Propargyl₁₂BU[6] **48** as a white solid (34 mg, 87 %).

1H NMR (400 MHz, Acetone- d_6): δ (ppm) = 5.81 (s, 12H, CH), 5.26 (s, 12H, CH_2 bridge), 4.51 (dd, $J = 2.2$, 18.0 Hz, 12H, CH_2), 4.44 (dd, $J = 2.2$, 18.0 Hz, 12H, CH_2), 2.52 (t, $J = 2.2$ Hz, 12H, $C\equiv CH$).

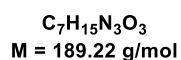
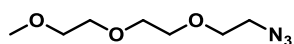
^{13}C NMR (100 MHz, Acetone- d_6): δ (ppm) = 159.9 (CO), 159.0 (CO), 81.3 ($C\equiv CH$), 72.9 ($C\equiv CH$), 67.9 (CH), 48.5 (CH_2 bridge), 34.3 (CH_2).

IR (cm^{-1}): 3285, 1702, 1467, 1216, 655.

HRMS (ESI+): m/z calculated for $C_{66}H_{61}N_{24}O_{12}$ [$M+H^+$] $^+$: 1381.4895, found: 1381.4889.

M.p. > 300 °C.

1-azido-2-(2-(2-methoxyethoxy)ethoxy)ethane **108**

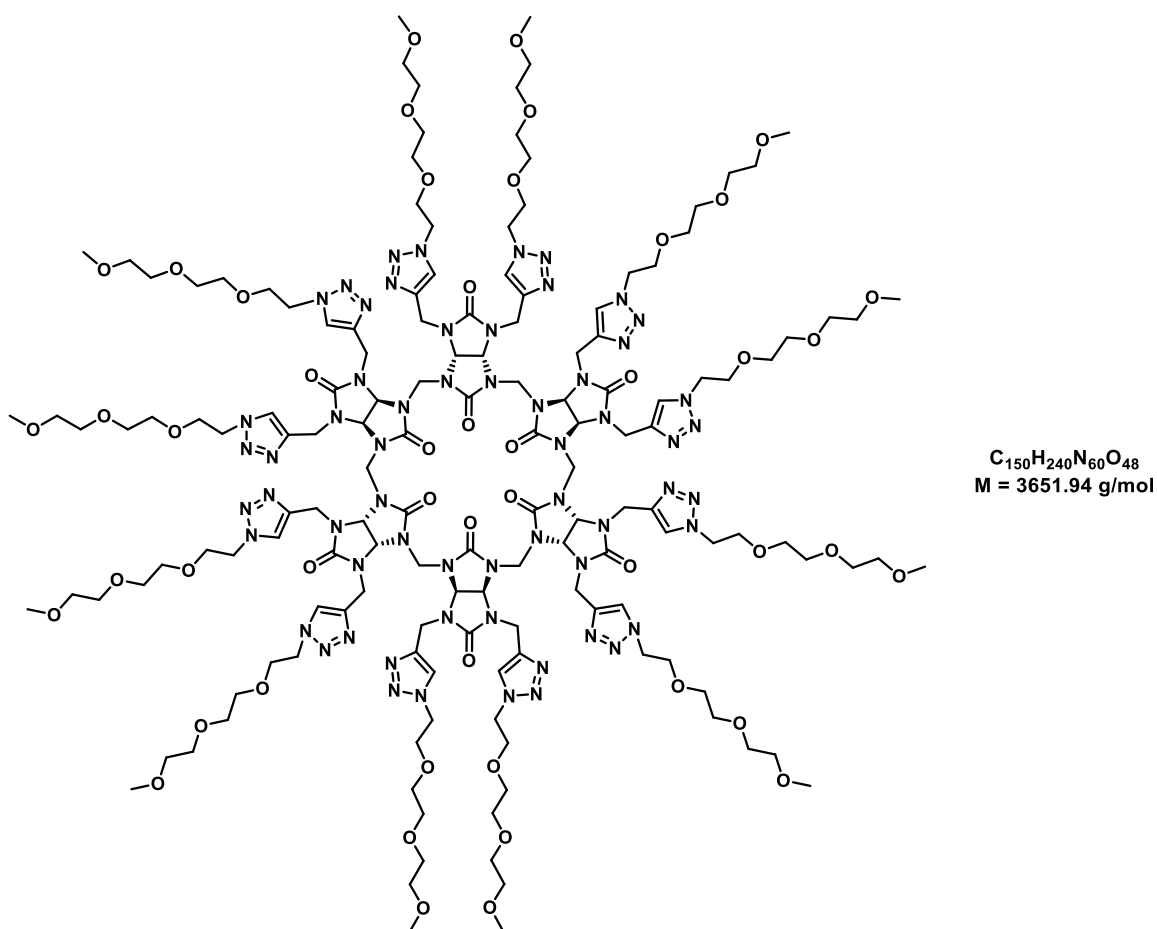


To a solution of **80** (9.70 g, 30.467 mmol, 1.0 eq) in acetone (35 mL) and water (7 mL), sodium azide (3.96 g, 60.933 mmol, 2.0 eq) was added. The solution was stirred at reflux overnight. After completion of the reaction the mixture was half concentrated *in vacuo*, diluted with water (20 mL) and extracted with ether (4 x 20 mL). The combined organic layers were dried over $MgSO_4$ and concentrated to afford **108** as a colorless oil (5.04 g, 88 %).

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 3.68–3.62 (m, 8H), 3.57–3.52 (m, 2H), 3.38–3.35 (m, 5H).

The characterization data match those previously reported¹⁷³.

Dodecakis(1-((3,6,9-trioxadecyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)bambus[6]uril **112**



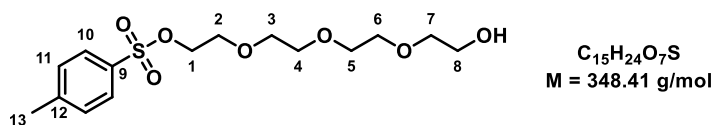
According to **procedure F**, to a solution of tetrabutylammonium bromide @dodecapropargylbambus[6]uril **48-Br** (25 mg, 0.015 mmol, 1.0 eq) and azide **108** (43 mg, 0.235 mmol, 16.0 eq) in DCE (0.5 mL), was added 1M sodium ascorbate solution (56 μ L, 0.056 mmol, 4.0 eq) and 1M $CuSO_4 \cdot 5H_2O$ solution (28 μ L, 0.028 mmol, 2.0 eq) in $H_2O/t\text{-BuOH}$ 1:1.2 (2.2 mL). The reaction was subjected to microwave radiations in a pressurized reactor, under magnetic stirring with $P = 50 \text{ W}$, $T = 80 \text{ }^\circ\text{C}$ for 2 h. The mixture was concentrated under reduced pressure, diluted in a mixture of $ACN/H_2O/30\% \text{ NH}_4OH$ (9:1:1) and filtered with the same eluent (25 mL) on a small pad of SiO_2 . Blue copper salts remained on the top of the silica gel pad. The filtrate was evaporated under pressure and then purified by silica gel column chromatography (gradient elution $CH_2Cl_2/MeOH$ 1:0 to 1:1) to afford bambusuril **112** as a yellow oil (41 mg, 40 %).

1H NMR (400 MHz, D_2O): δ (ppm) = 8.00 (bs, 12H, N-CH=C-N), 5.86 (bs, 12H, CH), 4.85 (bs, 12H, CH_2 bridge), 4.76-4.45 (m, 48H, $C^{PEG}H_2$), 3.91 (bs, 24H, N- CH_2 -C), 3.63-3.47 (m, 96H, $C^{PEG}H_2$), 3.35 (bs, 36H, CH_3).

^{13}C NMR (100 MHz, D_2O): δ (ppm) = 159.9 (C=O), 158.6 (C=O), 144.5 (N-CH-C-N), 124.3 (N-CH-C-N), 71.0, 69.7, 69.5, 69.5 (C^{PEG}), 68.6 (CH), 58.0 (CH_3), 50.0 (CH_2 bridge), 47.5 (C^{PEG}), 38.9 (N- CH_2 -C).

HMRS (ESI+): m/z calculated for $C_{150}H_{241}N_{60}O_{48}$ $[M+H]^+$: 3650.8229, found: 3652.8768.

2-(2-(2-(2-hydroxyethoxy)ethoxy)ethoxy)ethyl 4-methylbenzenesulfonate **116**



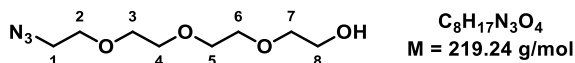
To a solution of tetraethylene glycol (17.80 mL, 103.000 mmol, 10.0 eq) and 5M NaOH (3.20 mL, 16.480 mmol, 1.6 eq) in THF (3 mL) was added at 0 °C a solution of *p*-toluenesulfonyl chloride (1.96 g, 10.300 mmol, 1.0 eq) in THF (1 mL). The reaction mixture was stirred at 0 °C for 4 h. After completion of the reaction, DCM (20 mL) was added and the solution was washed with water (4 x 20 mL). The organic layer was dried over Na₂SO₄ and concentrated *in vacuo*. The resulting crude was purified by silica gel column chromatography (gradient elution CH₂Cl₂/MeOH 1:0 to 9:1) to give **116** as a colorless oil (2.50 g, 70 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.80 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H¹¹), 7.34 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, H¹⁰), 4.18-4.15 (t, *J* = 4.9 Hz, 1H, H¹), 3.73-3.58 (m, 14H, H²⁻⁸), 3.56 (bs, 1H, OH), 2.44 (s, 3H, H¹³).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 144.7 (C⁹), 132.6 (C¹³), 129.7 (C¹¹), 127.7 (C¹⁰), 72.3, 70.4, 70.3, 70.1, 70.0, 69.2, 68.4 (C^{PEG}), 61.3 (C¹), 21.4 (C¹³).

HMRS (ESI+): *m/z* calculated for C₁₅H₂₅O₇S [M+H]⁺: 349.1321, found: 349.1322.

2-(2-(2-(2-azidoethoxy)ethoxy)ethoxy)ethan-1-ol **117**



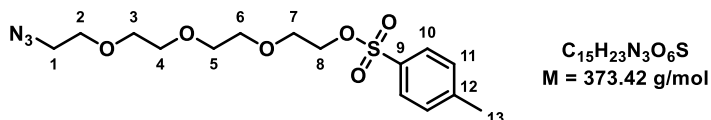
To a solution of **116** (2.50 g, 7.170 mmol, 1.0 eq) in ethanol (50 mL) was added sodium azide (1.20 g, 17.940 mmol, 2.5 eq). The reaction mixture was heated at reflux overnight. After completion of the reaction the mixture was concentrated *in vacuo*, water (20 mL) was added and extracted with EtOAc (3 x 20 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄ and concentrated *in vacuo* to afford **117** as a colorless oil (1.30 g, 83 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 3.76-3.57 (m, 14H, H^{PEG}), 3.39 (t, *J* = 4.9 Hz, 2H, H¹), 2.56 (bs, 1H, OH).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 72.2, 70.3, 70.2, 70.2, 69.9, 69.7 (C^{PEG}), 61.2 (C¹), 50.3 (C⁸).

HMRS (ESI+): *m/z* calculated for C₈H₁₇N₃NaO₄ [M+Na]⁺: 242.1117, found: 242.1115.

2-(2-(2-(2-azidoethoxy)ethoxy)ethoxy)ethyl-4-methylbenzenesulfonate **118**



To a solution of **117** (1.30 g, 5.93 mmol, 1.0 eq) and 5M NaOH (1.30 mL, 6.520 mmol, 1.1 eq) in THF (3 mL) was added at 0 °C a solution of *p*-toluenesulfonyl chloride (1.26 g, 16.480 mmol, 1.1 eq) in THF (1 mL). The reaction mixture was stirred at 0 °C and slowly increased to room temperature overnight. After completion of the reaction, DCM (20 mL) was added and the solution was washed with water (4 x 20 mL). The organic layer was dried over Na₂SO₄ and concentrated *in vacuo*. The resulting crude

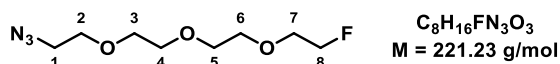
was purified by silica gel column chromatography (gradient elution CH₂Cl₂/MeOH 1:0 to 98:2) to give **118** as a colorless oil (1.66 g, 75 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.80 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H¹¹), 7.34 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, H¹⁰), 4.16 (t, *J* = 4.8 Hz, 2H, H⁸), 3.71-3.54 (m, 12H, H^{PEG}), 3.38 (t, *J* = 5.1 Hz, 2H, H¹), 2.45 (s, 3H, H¹³).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 144.7 (C⁹), 132.8 (C¹²), 129.7 (C¹¹), 127.8 (C¹⁰), 70.5, 70.5, 70.4, 70.4, 69.8, 69.2, 68.5 (C^{PEG}), 50.5 (C¹), 21.5 (C¹³).

HMRS (ESI⁺): *m/z* calculated for C₁₅H₂₄N₃O₆S [M+H]⁺: 374.1386, found: 374.1387.

1-azido-2-(2-(2-(2-fluoroethoxy)ethoxy)ethoxy)ethane **109**



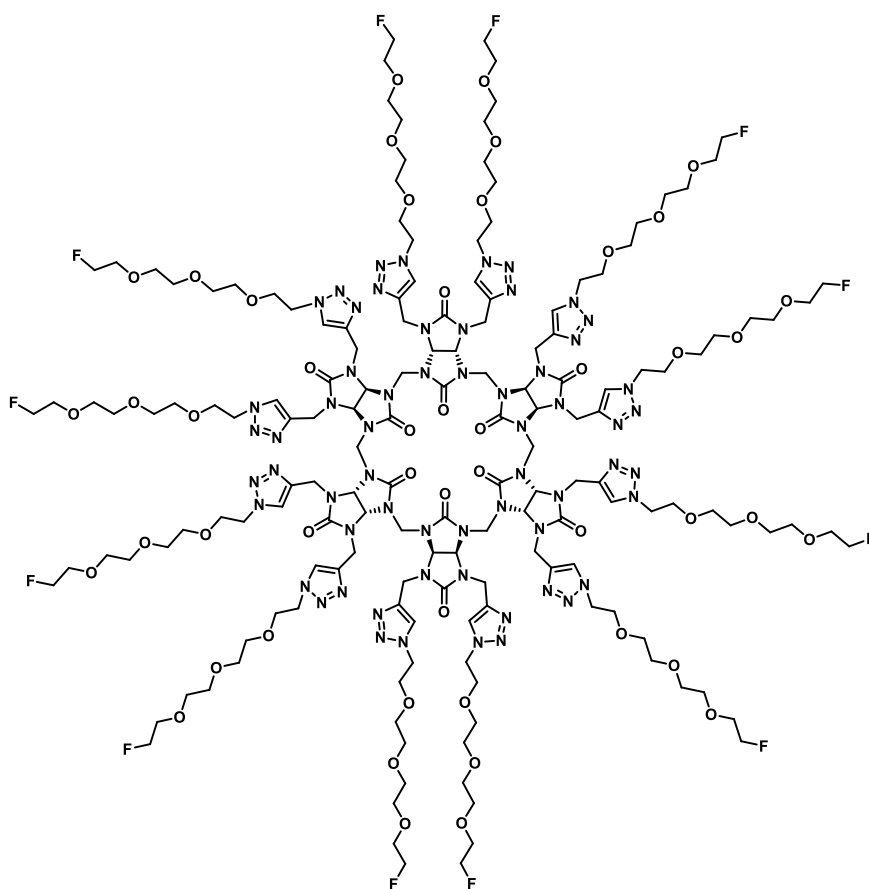
To a solution of **118** (1.66 g, 4.440 mmol, 1.0 eq) in ACN under argon atmosphere was added 1M tetrabutylammonium fluoride solution in THF (5.3 mL, 5.330 mmol, 1.2 eq). The reaction mixture was heated at reflux for 24 h and concentrated *in vacuo* after completion of the reaction. The resulting crude was purified by silica gel column chromatography (gradient elution CH₂Cl₂/MeOH 1:0 to 98:2) to give **109** as a colorless oil (0.44 g, 45 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 4.64-4.46 (m, 2H, H¹⁰), 3.83-3.55 (m, 12H, H^{PEG}), 3.37 (t, *J* = 5.0 Hz, 2H, H⁸).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 83.7 (C⁸), 82.0 (C⁷), 70.5, 70.4, 70.2, 70.1, 69.8 (C^{PEG}), 50.4 (C¹).

¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = -221.72.

HMRS (ESI⁺): *m/z* calculated for C₈H₁₆FN₃Na [M+Na]⁺: 244.1073, found: 244.1064.



$C_{162}H_{252}F_{12}N_{60}O_{48}$ (empty)
M = 4036.15 g/mol

$C_{178}H_{288}F_{12}N_{61}O_{48}Br$ (TBABr)
M = 4358.52 g/mol

According to **procedure F**, to a solution of tetrabutylammonium bromide @dodecapropargylbambus[6]uril **48-Br** (20 mg, 0.012 mmol, 1.0 eq) and azide **113** (42 mg, 0.188 mmol, 16.0 eq) in DCE (0.5 mL), was added 1M sodium ascorbate solution (47 μ L, 0.047 mmol, 4.0 eq) and 1M $CuSO_4 \cdot 5H_2O$ solution (23 μ L, 0.024 mmol, 2.0 eq) in H_2O/t -BuOH 1:1.2 (2.2 mL). The reaction was subjected to microwave radiations in a pressurized reactor, under magnetic stirring with P = 50 W, T = 80 $^{\circ}C$ for 2 h. The mixture was concentrated under reduced pressure, diluted in a mixture of ACN/ H_2O /30 % NH_4OH (9:1:1) and filtered with the same eluent (25 mL) on a small pad of SiO_2 . Blue copper salts remained on the top of the silica gel pad. The filtrate was evaporated under pressure and then purified by silica gel column chromatography (gradient elution $CH_2Cl_2/MeOH$ 1:0 to 8:2) to afford bambusuril **113** as a yellow oil (12 mg, 23 %). After purification by dialysis the corresponding empty bambusuril was obtained.

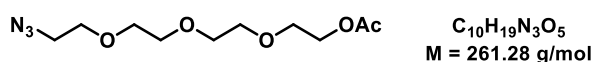
1H NMR (400 MHz, D_2O): δ (ppm) = 7.93 (bs, 12H, N-CH=C-N), 5.78 (bs, 12H, CH), 4.66-4.27 (m, 60H, CH_2 bridge, N- CH_2 -C, H^{PEG}), 3.94-3.29 (m, 168H, H^{PEG} , CH_3).

^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 159.9 (C=O), 158.8 (C=O), 144.7 (N-CH-C-N), 124.7 (N-CH-C-N), 83.8, 82.7, 69.3, 68.8 ($C^{PEG}H_2 + CH$), 49.7 (CH_2 bridge), 47.5 ($C^{PEG}H_2$), 38.5 (N- CH_2 -C).

^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = -221.46.

HRMS (ESI+): m/z calculated for $C_{162}H_{255}F_{12}N_{60}O_{48}$ $[M+3H]^{3+}$: 1345.6378, found: 1345.6383.

2-(2-(2-(2-azidoethoxy)ethoxy)ethoxy)ethyl acetate **110**

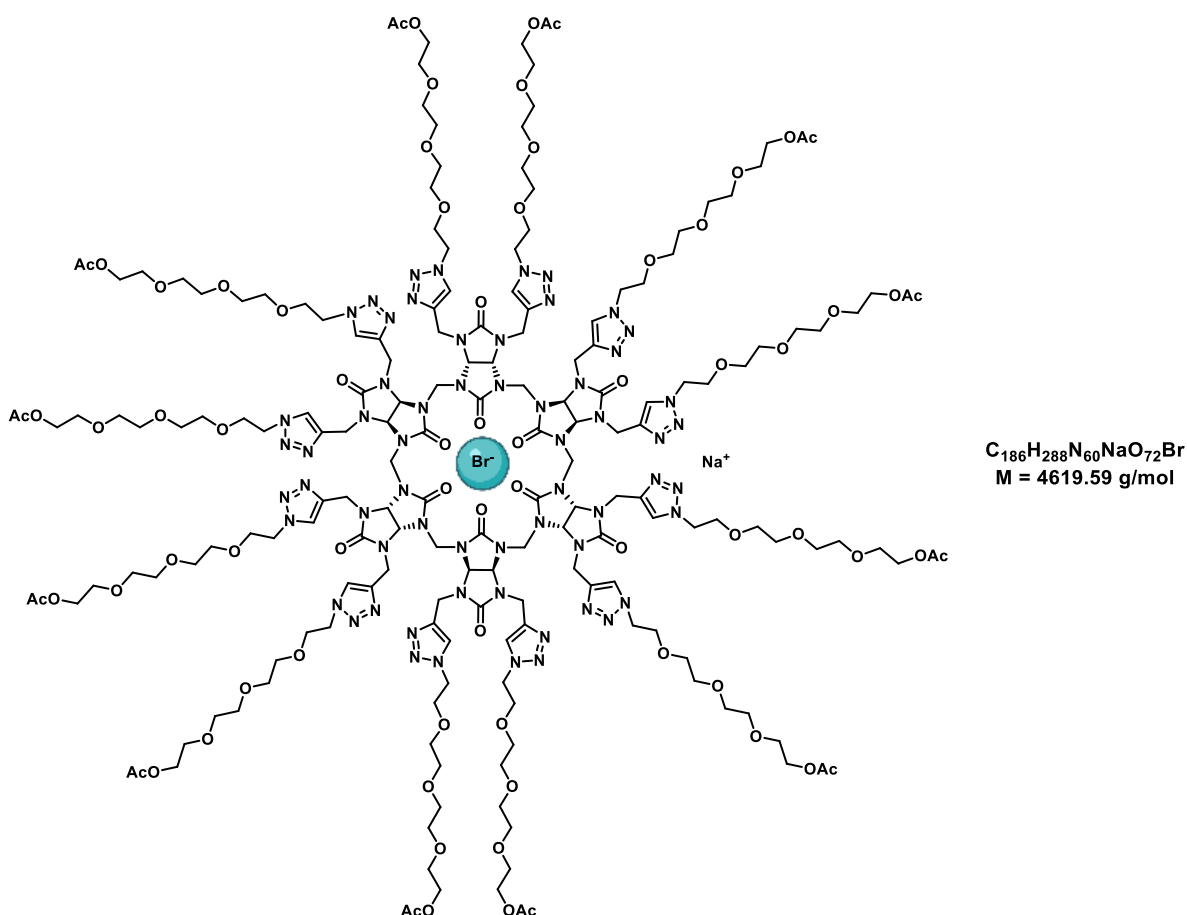


To a solution of **117** (300 mg, 1.370 mmol, 1.0 eq) in DCM (3 mL), acetic anhydride (154 mg, 1.540 mmol, 1.1 eq) and triethylamine (0.2 mL, 1.540 mmol, 1.1 eq) were added. The mixture was stirred at room temperature for 1 h. After completion of the reaction, a saturated solution of NaHCO_3 was added to quench the reaction and the organics layer was washed with saturated NaHCO_3 solution and brine. The organic layer was dried over Na_2SO_4 , and concentrated in vacuo to afford compound **110** as a colorless oil (337 mg, 94 %).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 4.28-4.17 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$), 3.72-3.63 (m, 12H, H^{PEG}), 3.39 (t, $J = 5.1 \text{ Hz}$, 2H, CH_2N_3), 2.08 (s, 3H, CH_3).

The characterization data match those previously reported²⁶³.

Sodium bromide @ Dodecakis(1-((3,6,9-trioxadecyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)ethyl acetate)bambus[6]uril **119**



According to **procedure F**, to a solution of tetrabutylammonium bromide @dodecapropargylbambus[6]uril **48-Br** (25 mg, 0.015 mmol, 1.0 eq) and azide **110** (61 mg, 0.235 mmol, 16.0 eq) in DCE (0.5 mL), was added 1M sodium ascorbate solution (59 μL , 0.059 mmol, 4.0 eq) and 1M $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ solution (29 μL , 0.029 mmol, 2.0 eq) in $\text{H}_2\text{O}/t\text{-BuOH}$ 1:1.2 (2.2mL). The reaction was subjected to microwave radiations in a pressurized reactor, under magnetic stirring with

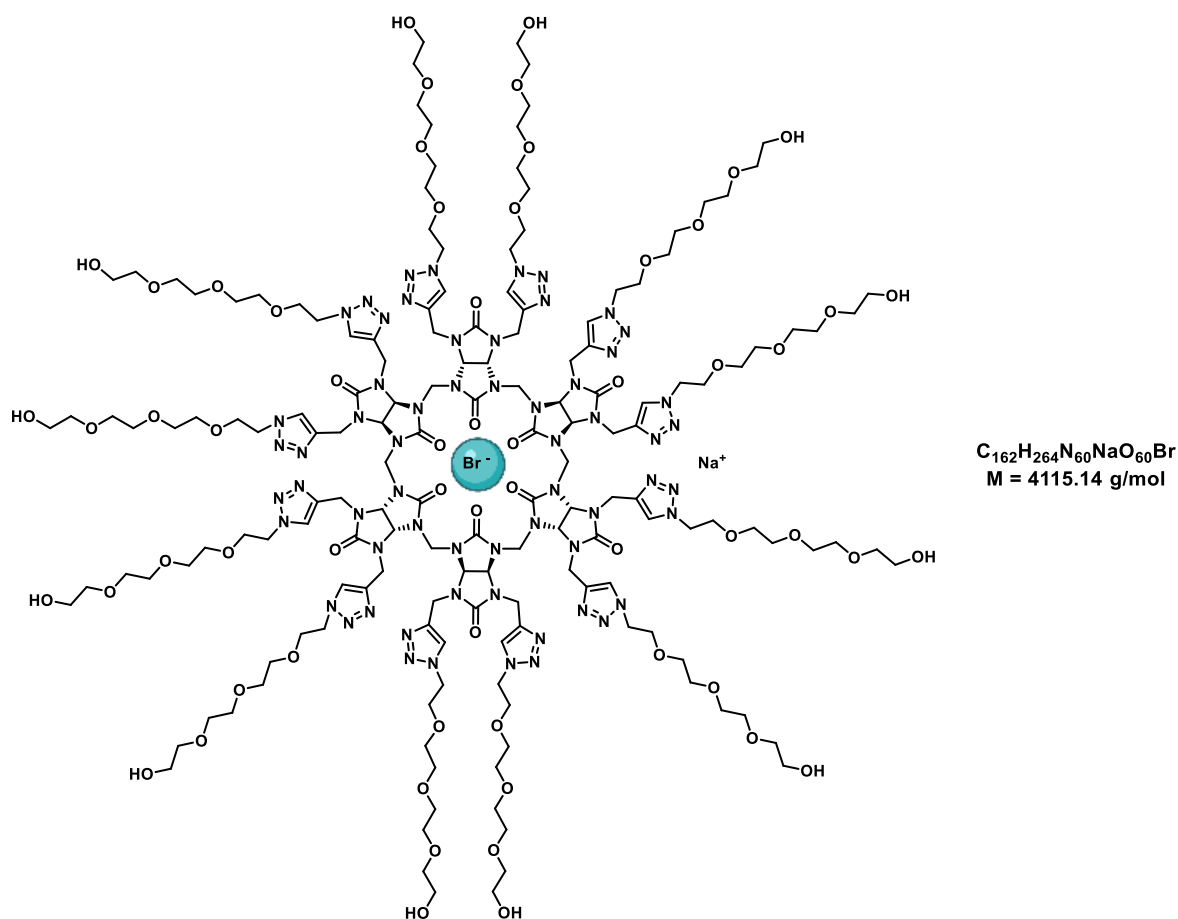
P = 50 W, T = 80 °C for 2 h. The mixture was concentrated under reduced pressure, diluted in a mixture of ACN/H₂O/30 % NH₄OH (9:1:1) and filtered with the same eluent (25 mL) on a small pad of SiO₂. Blue copper salts remained on the top of the silica gel pad. The filtrate was evaporated under pressure and then purified by silica gel column chromatography (gradient elution CH₂Cl₂/MeOH 1:0 to 9:1) to afford bambusuril **119** as a yellow oil (20 mg, 29 %). After purification by dialysis the corresponding empty bambusuril was obtained.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.68 (bs, 12H, N-CH=C-N), 5.74 (bs, 12H, CH), 4.66-4.33 (m, 24H, CH₂ bridge), 4.28-4.11 (m, 24H), 3.75-3.38 (m, 120H, H^{PEG}), 2.06 (s, CH₃).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 171.1 (C=O ester), 159.8, 159.2 (C=O), 144.0 (N-CH-C-N), 123.9 (N-CH-C-N), 71.4, 70.6, 69.5, 69.2, 63.7 (C^{PEG}), 50.3 (CH₂ bridge), 38.9 (N-CH₂-C), 21.1 (CH₃).

HRMS (ESI+): m/z calculated for C₁₈₆H₂₉₁N₆₀O₇₂ [M+3H]³⁺: 1505.6979, found: 1505.6978.

Dodecakis(1-((3,6,9-trioxadecyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)ethanol)bambus[6]uril **114**



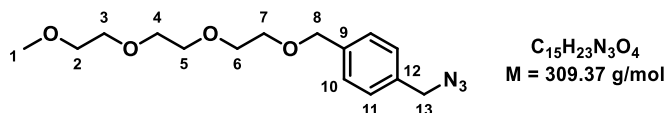
According to **procedure B**, to a solution of **119** (19 mg, 0.004 mmol, 1.0 eq) in H₂O/MeOH 1:1 (2 mL) was added amberlite IRN 78 (OH⁻) (49 mg). After filtration and washing compound **114** was obtained as a colorless oil (15 mg, 87 %). After purification by dialysis the corresponding empty bambusuril was obtained.

¹H NMR (400 MHz, D₂O): δ (ppm) = 7.96 (bs, 12H, N-CH=C-N), 5.80 (bs, 12H, CH), 4.76-4.35 (m, 48H), 3.97-3.77 (m, 24H), 3.70-3.63 (m, 24H), 3.63-3.38 (m, 96H).

¹³C NMR (100 MHz, D₂O): δ (ppm) = 159.9 (C=O), 158.7 (C=O), 144.4 (N-CH-C-N), 124.2 (N-CH-C-N), 71.7, 69.6, 69.5, 69.4, 68.6, 60.3 (C^{PEG}H₂), 50.0 (CH₂ bridge), 38.8 (N-CH₂-C), 21.1.

HRMS (ESI+): m/z calculated for C₁₆₂H₂₆₈N₆₀O₆₀ [M+4H]⁴⁺: 1003.4936, found: 1003.4931.

1-(4-(azidomethyl)phenyl)-2,5,8,11-tetraoxadodecane **111**



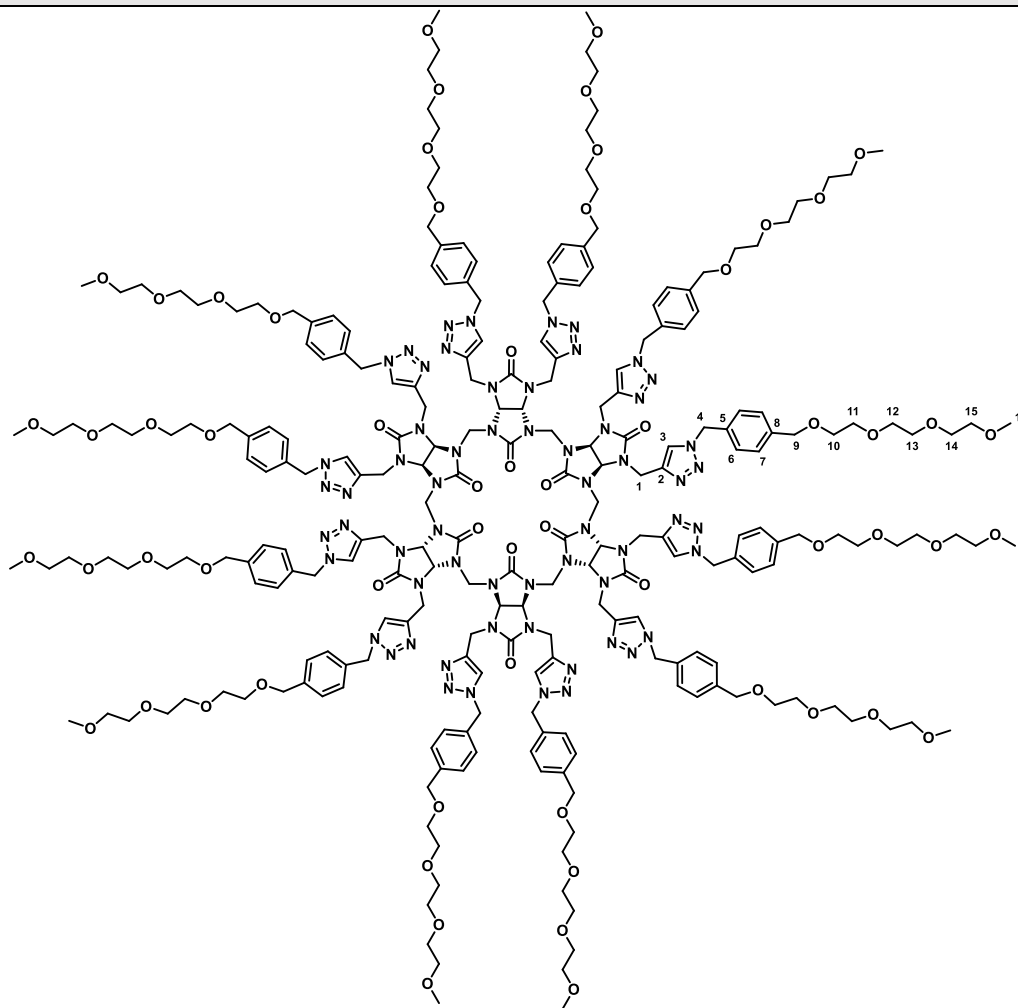
To a solution of **66** (300 mg, 0.860 mmol, 1.0 eq) in DMF (3 mL) under argon atmosphere, sodium azide (168 mg, 2.580 mmol, 3.0 eq) was added and the solution was stirred overnight at room temperature. Then a mixture was diluted with Et₂O (50 mL), washed with water (50 mL), brine (50 mL) and dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo* to afford compound **111** as a colorless oil (218 mg, 82 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.36 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, H^A), 7.28 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, H^A), 4.57 (s, 2H, H⁸), 4.32 (s, 2H, H¹³), 3.70-3.61 (m, 10H, H^{PEG}), 3.56-3.53 (m, 2H, H⁷), 3.37 (s, 2H, H¹).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 138.6 (C¹²), 134.6 (C⁹), 128.7 (C¹¹), 128.1 (C¹⁰), 72.8 (C⁸), 71.9, 70.6, 70.5, 69.6 (C^{PEG}), 59.0 (C¹), 54.5 (C¹³).

HRMS (ESI+): m/z calculated for C₁₅H₂₃N₃O₄Na [M+Na]⁺: 332.1586, found: 332.1588.

Dodecakis(1-((phenyl-2,5,8,9-tetraoxadecyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)bambus[6]uril **115**



$C_{246}H_{336}N_{60}O_{60}$
M = 5093.75 g/mol

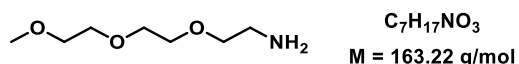
According to **procedure F**, to a solution of bambu[6]uril **48-Br** (34 mg, 0.020 mmol, 1.0 eq) and azide **11** (94 mg, 0.304 mmol, 16.0 eq) in DCE (0.5 mL), was added 1M sodium ascorbate solution (90 μ L, 0.090 mmol, 4.0 eq) and 1M $CuSO_4 \cdot 5H_2O$ solution (90 μ L, 0.09 mmol, 4.0 eq) in H_2O/t -BuOH 1:1.2 (2.2 mL). The reaction was subjected to microwave radiations in a pressurized reactor, under magnetic stirring with $P = 50$ W, $T = 80$ $^{\circ}C$ for 2 h. The mixture was concentrated under reduced pressure, diluted in a mixture of ACN/ H_2O /30 % NH_4OH (9:1:1) and filtered with the same eluent (25 mL) on a small pad of SiO_2 . Blue copper salts remained on the top of the silica gel pad. The filtrate was evaporated under pressure and then purified by silica gel column chromatography (gradient elution $CH_2Cl_2/MeOH$ 1:0 to 8:2) to afford the empty bambusuril **115** as a white solid (54 mg, 54 %).

1H NMR (400 MHz, MeOD): δ (ppm) = 7.84 (s, 12H, H^3), 7.27 (d, $J = 8.2$ Hz, 24H, H^{Ar}), 7.18 (d, $J = 8.2$ Hz, 24H, H^{Ar}), 5.91 (s, 12H, CH), 5.49-5.30 (m, 24H, H^{PEG}), 4.88 (s, 24H, CH_2 bridge), 4.73 (bs, 48H, H^1 , H^9), 4.47 (s, 24H, H^4), 3.65-3.56 (m, 72H, H^{PEG}), 3.52-3.47 (m, 24H, H^{PEG}), 3.34 (p, $J = 1.6$ Hz, 24H, H^{PEG}), 3.31 (s, 36H, H^{16}).

^{13}C NMR (100 MHz, MeOD): δ (ppm) = 161.6 (C=O), 160.2 (C=O), 146.9 (C^2), 140.1 (C^5), 136.3 (C^8), 129.3 (C^6), 129.1 (C^7), 124.6 (C^3), 73.5, 72.9, 71.5, 71.5, 71.4, 71.3, 70.8, 70.6 (C^{PEG}), 59.1 (C^{16}), 54.5 (CH_2 bridge).

HRMS (ESI+): m/z calculated for $C_{246}H_{336}N_{60}O_{60}Na_2$ [$M+2Na$] $^{2+}$: 2568.2441, found: 2568.2429; m/z calculated for $C_{246}H_{336}N_{60}O_{60}Na_3$ [$M+3Na$] $^{3+}$: 1719.8259; found: 1719.824.

2-(2-(2-methoxyethoxy)ethoxy)ethan-1-amine **192**

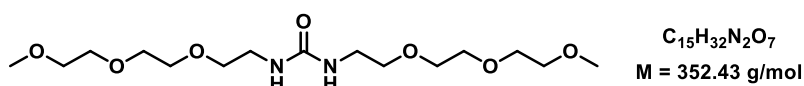


To a solution of **108** (500 mg, 2.744 mmol, 1.0 eq) in THF (4 mL) under argon, triphenylphosphine (763 mg, 2.909 mmol, 1.1 eq) was added portionwise and the resulting mixture was stirred at room temperature overnight. Water (1.5 mL) was added to the mixture and the resulting solution was stirred 5 h at room temperature until completion of the reaction. Solvents were evaporated *in vacuo* with toluene cooperation (2 x 2 mL). The resulting crude was treated with cold ether (0-5 °C, 5 mL) resulting in the precipitation of the triphenylphosphine oxide. The mixture was left two days in fridge, filtered off and concentrated *in vacuo*. Water was added (2 mL) and washed with ether (3 x 2 mL) and DCM (2 mL). Water was removed *in vacuo* with cooperation of ACN (2 x 1 mL) to afford compound **192** as a yellow oil (312 mg, 72 %).

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 3.69-3.60 (m, 6H), 3.57-3.50 (m, 4H), 3.38 (s, 3H, CH_3), 2.88 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 1.91 (s, 2H, NH_2).

The characterization data match those previously reported¹⁷³.

1,3-bis(2-(2-(2-methoxyethoxy)ethoxy)ethyl)urea **193**

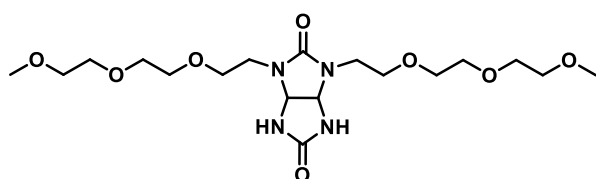


A solution of **192** (300 mg, 1.838 mmol, 1.0 eq), diphenyl carbonate (201 mg, 0.938 mmol, 0.5 eq) and *N,N*-diisopropylethylamine (0.8 mL, 4.593 mmol, 2.5 eq) was heated at reflux under argon for 5.5 h. After completion of the reaction the resulting solution was dissolved in 1M NaOH (5 mL) and extracted with ether (3 x 3 mL) and DCM (4 x 3 mL). The combined organic layers were dried over $MgSO_4$ and concentrated *in vacuo* to afford compound **193** as a pale-yellow oil (318 mg, 96 %).

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 5.34 (bs, 2H, NH), 3.66-3.60 (m, 12H, CH_2), 3.59-3.52 (m, 8H, CH_2), 3.41-3.35 (m, 10H, CH_3 , N- CH_2).

The characterization data match those previously reported¹⁷³.

1,3-bis(2-(2-(2-methoxyethoxy)ethoxy)ethyl)tetrahydroimidazo[4,5-d]imidazole-2,5(1H,3H)-dione
194



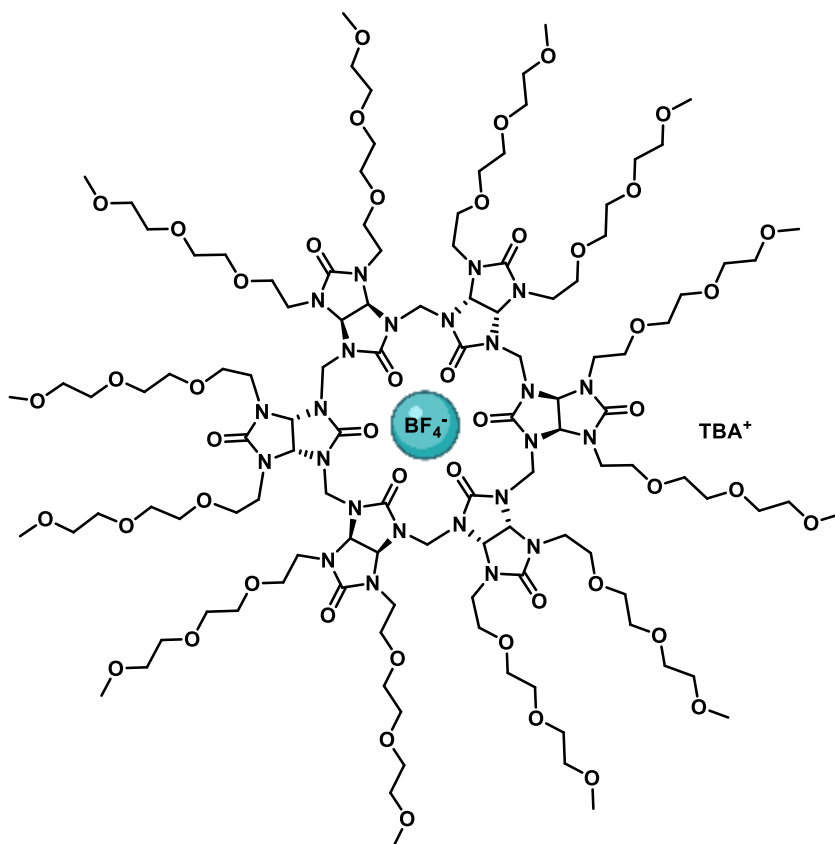
$C_{18}H_{34}N_4O_8$
M = 434.49 g/mol

A solution of **193** (318 mg, 0.902 mmol, 1.0 eq) and 4,5-dihydroxyimidazolidin-2-one **51** (533 mg, 4.514 mmol, 5.0 eq) in MeOH (3 mL) and water (1.50 mL) was heated to reflux. A 48 % HF_4 solution (20 μ L) was added and the mixture was heated to reflux for 2 h until completion of the reaction. The solvents were removed *in vacuo* and the residue was dissolved with 1M NaOH solution (6 mL). The aqueous phase was extracted with ether (2 x 3 mL) and DCM (4 x 3 mL), and the combined organic layers were dried over $MgSO_4$ and concentrated *in vacuo* to afford compound **194** as a pale-yellow oil (314 mg, 80 %).

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 6.41 (bs, 2H, NH), 5.24 (bs, 2H, CH), 3.83 (ddd, J = 15.0, 4.2, 2.1 Hz, 2H, N- CH_2), 3.76-3.52 (m, 20H, $C^{PEG}H_2$), 3.37 (s, 6H, CH_3), 3.15 (ddd, J = 15.0, 8.1, 2.9 Hz, 2H, N- CH_2).

The characterization data match those previously reported¹⁷³.

Tetrabutylammonium tetrafluoroborate @ Dodecakis(3,6,9-trioxadecyl)bambus[6]uril **32-BF₄**



$C_{130}H_{240}N_{25}O_{48}BF_4$
M = 3008.28 g/mol

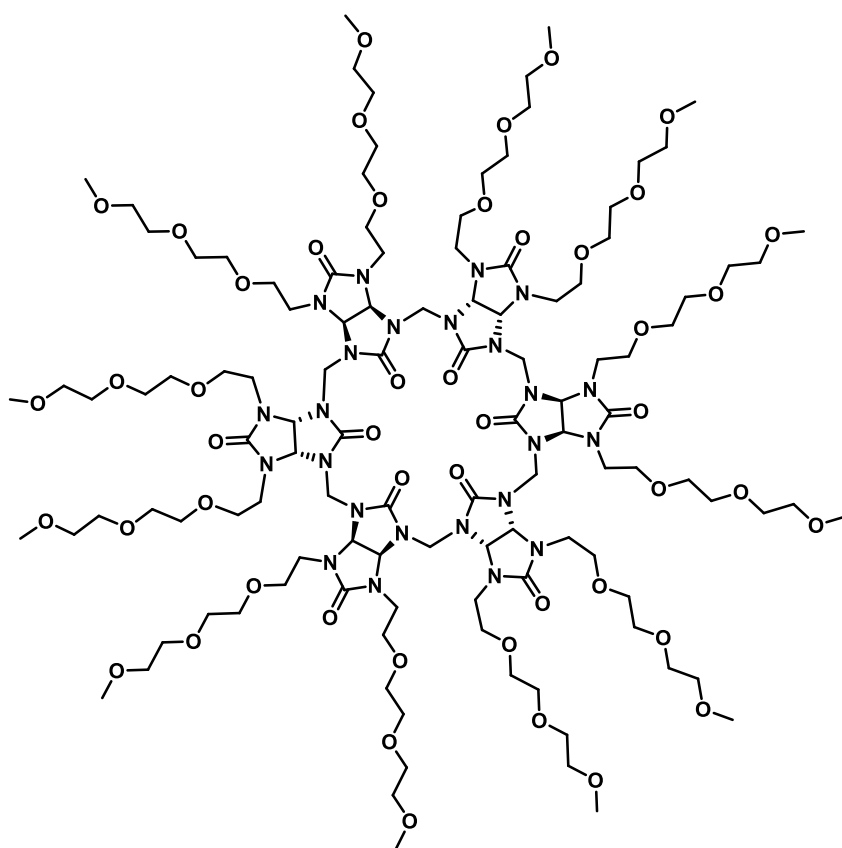
To a solution of glycoluril **194** (300 mg, 0.690 mmol, 1.0 eq) in dioxane (1.5 mL), paraformaldehyde (32 mg, 1.046 mmol, 1.5 eq), and $TBABF_4$ salt (227 mg, 0.690 mmol, 1.0 eq) were added and the solution was heated to reflux. A 48 % HF_4 solution (6.7 μ L) was added, and the reaction mixture was heated

at reflux overnight. After completion of the reaction solvent was evaporated *in vacuo*. Water (7 mL) was added to the flask resulting in crystallization of excess TBABF₄. After sonication the salt was filtered off and the resulting solution was washed with ether (4 × 4 mL) and extracted with DCM (4 × 4 mL). The combined organic layers were dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. The resulting residue was purified by column chromatography (gradient elution CH₂Cl₂/MeOH 1:0 to 95:5) to afford bambusuril **32-BF₄** as a yellow oil (136 mg, 40 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 5.29 (bs, 12H, CH), 5.07 (bs, 12H, CH₂ bridge), 4.02-3.90 (m, 12H, N-CH₂-CH₂-O), 3.81-3.43 (m, 132 H, N-CH₂-CH₂-O, N-CH₂-CH₂-O, C^{PEG}H₂), 3.36 (bs, 36H, CH₃), 3.22-3.14 (m, 8H, ⁺N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 1.63 (m, 8H, ⁺N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 1.44 (q, *J* = 7.4 Hz, 8H, ⁺N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 1.01 (t, *J* = 7.3 Hz, 12H, ⁺N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃)

The characterization data match those previously reported¹⁷³.

Dodecakis(3,6,9-trioxadecyl)bambus[6]uril **32**



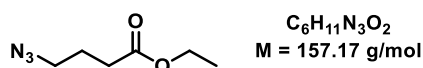
C₁₁₄H₂₀₄N₂₄O₄₈
M = 2679.01 g/mol

According to **procedure E**, to a solution of **32-BF₄** (19 mg, 6.25 μmol, 1.0 eq) in MeOD (1.90 mL), 0.1 mL of a 70 g·L⁻¹ solution of AgSbF₆ (7 mg, 18.75 μmol, 3.0 eq) was added. The mixture was sonicated at room temperature for 1 h resulting in the precipitation of silver salts. The resulting TBASbF₆ was removed by dialysis resulting in the pure compound **32** as a brown solid (16 mg, quant.).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 5.30 (bs, 12H, CH), 5.08 (bs, 12H, CH₂ bridge), 4.02-3.90 (m, 12H, N-CH₂-CH₂-O), 3.81-3.43 (m, 132 H, N-CH₂-CH₂-O, N-CH₂-CH₂-O, C^{PEG}H₂), 3.36 (bs, 36H, CH₃).

The characterization data match those previously reported¹⁷³.

4-azidobutanoate ethyl **103'**



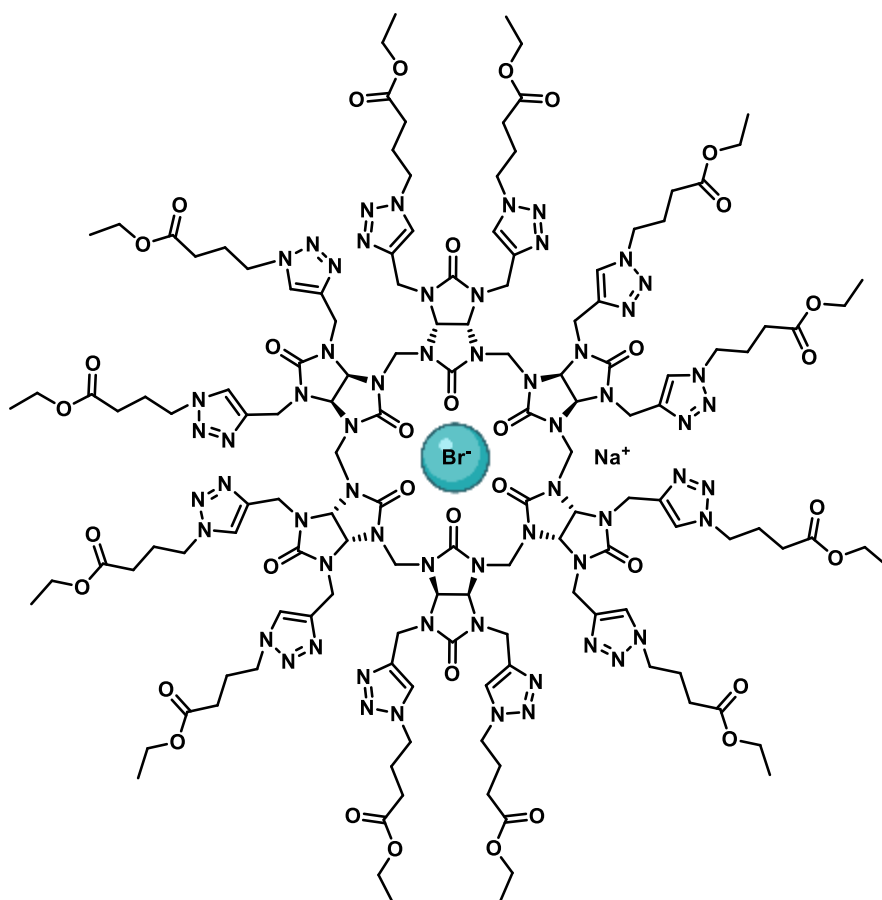
To a solution of 4-bromobutanoate ethyl (3.00 g, 15.4 mmol, 1.0 eq) in DMF (15 mL), sodium azide (2.00 g, 30.8 mmol, 2.0 eq) was added. The reaction media was heated at 50 °C for 2 h. A mixture of EtOAc/Hexane (4:1, 50 mL) was added, the solution was washed with a saturated solution of NaHCO₃ (2 x 50 mL) and then with H₂O (5 x 50 mL). The organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under vacuum, to give **103'** as a yellow liquid (2.30 g, 98 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 4.06 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, O-CH₂-CH₃), 3.25 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H, N-CH₂-CH₂-C=O), 2.26 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H, N-CH₂-CH₂-CH₂-C=O), 1.67 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H, N-CH₂-CH₂-CH₂-C=O), 1.18 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, O-CH₂-CH₃).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 172.3 (CO), 59.9 (O-CH₂-CH₃), 50.0 (N-CH₂-CH₂-CH₂-C=O), 30.6 (N-CH₂-CH₂-CH₂-C=O), 23.9 (N-CH₂-CH₂-CH₂-C=O), 14.1 (O-CH₂-CH₃).

The characterization data match those previously reported²⁶⁴.

Dodecakis 1-((4-ethoxy-4-oxobutyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl bambus[6]uril **103**



$C_{138}H_{192}N_{60}O_{36}$ (empty)
M = 3267.44 g/mol

$C_{138}H_{192}BrN_{60}NaO_{36}$ (NaBr)
M = 3370.33 g/mol

According to the **procedure F**, tetrabutylammonium bromide @ dodecapropargylbambus[6]uril **48-Br** (19 mg, 0.011 mmol, 1.0 eq), azide **103'** (30 mg, 0.180 mmol, 16.0 eq) in DCE (0.5 mL), was added 1M sodium ascorbate solution (44 μL, 0.044 mmol, 4.0 eq) and 1M CuSO₄·5H₂O solution (22 μL, 0.022

mmol, 2.0 eq) in H₂O/*t*-BuOH 1:1 (2.2 mL). After purification **103** complexed by NaBr was obtained as a colorless oil (22 mg, 60 %).

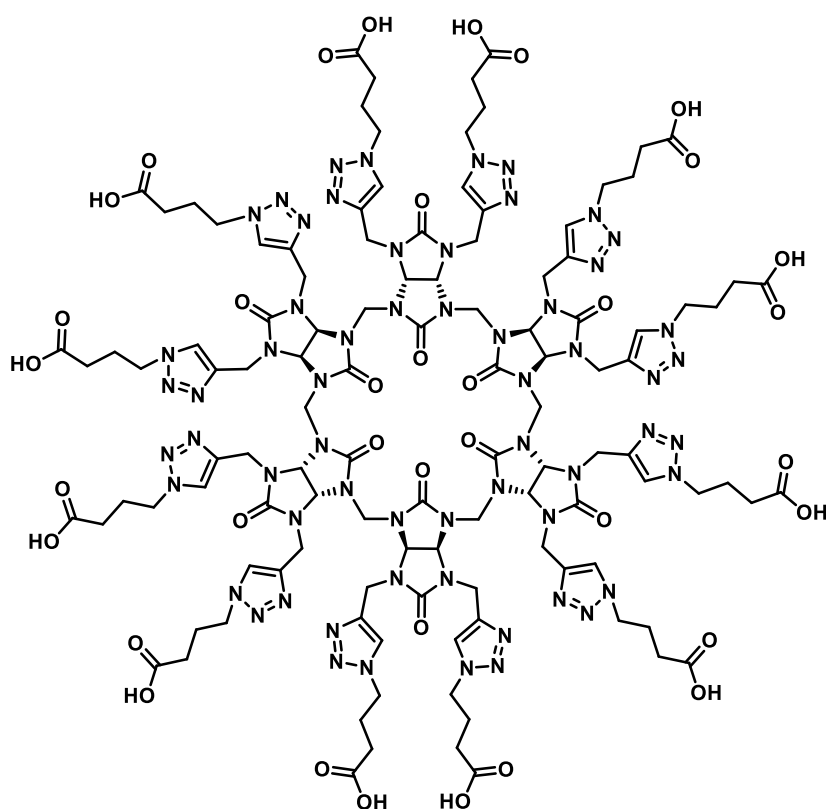
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.52 (s, 12H, N-CH=C-N), 5.79 (s, 12H, CH), 4.98 (s, 12H, CH₂ bridge), 4.64 (m, 24H, CH₂), 4.26 (m, 24H, N-CH₂-(CH₂)₂-CO), 4.10 (q, *J* = 7.1 Hz, 24H, O-CH₂-CH₃), 2.32 (t, *J* = 6.7 Hz, 24H, N-(CH₂)₂-CH₂-CO), 2.14 (m, 24H, N-CH₂-CH₂-CH₂-CO), 1.23 (t, *J* = 7.1 Hz, 36H, O-CH₂-CH₃).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 172.4 (C=O ester), 159.3 (C=O), 158.7 (C=O), 145.4 (N-CH=C-N), 122.6 (N-CH=C-N), 68.5 (CH), 60.7 (O-CH₂-CH₃), 49.4 (CH₂ bridge), 47.8 (N-CH₂-(CH₂)₂-CO), 39.0 (N-(CH₂)₂-CH₂-CO), 30.9 (CH₂), 25.4 (N-CH₂-CH₂-CH₂-CO), 14.3 (O-CH₂-CH₃).

IR (cm⁻¹): 1703, 1698, 1474, 1213.

HRMS (ESI⁺): *m/z* calculated for C₁₃₈H₁₉₄N₆₀O₃₆ [M+2H]²⁺: 1633.7592, found: 1633.7598.

Dodecakis (1-((4 butanoic acid)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methyl) bambus[6]uril **120**



C₁₁₄H₁₄₄N₆₀O₃₆
M = 2930.79 g/mol

To a solution of compound **103** (46 mg, 0.014 mmol, 1.0 eq) in THF/H₂O (1/1, 8 mL) at 0 °C was added LiOH (14 mg, 0.340 mmol, 24.0 eq). The reaction media was stirred at 0 °C for 5 min and then at room temperature for 24 h. A 1M HCl solution was added until pH = 1. The aqueous layer was washed with EtOAc (3 x 5 mL) and then was lyophilized to give **120** as a colorless oil (34 mg, 83 %).

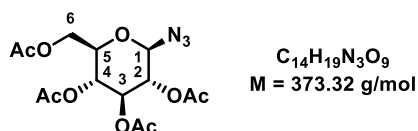
¹H NMR (400 MHz, D₂O): δ (ppm) = 7.94 (s, 12H, N-CH=C-N), 5.73 (s, 12H, CH), 4.67-4.55 (m, 36H, CH₂ bridge, CH₂), 4.40 (t, *J* = 6.6 Hz, 24H, N-CH₂-(CH₂)₂-CO), 2.24 (t, *J* = 7.6 Hz, 24H, N-(CH₂)₂-CH₂-CO), 2.12 (m, 24H, N-CH₂-CH₂-CH₂-CO).

¹³C NMR (100 MHz, D₂O): δ (ppm) = 178.0 (CO carboxylic acid), 160.1 (CO), 144.7 (N-CH=C-N), 123.5 (N-CH=C-N), 69.0 (CH), 49.6 (CH₂ bridge), 47.3 (N-CH₂-(CH₂)₂-CO), 39.4 (CH₂), 31.4 (N-(CH₂)₂-CH₂-CO), 25.2 (N-CH₂-CH₂-CH₂-CO).

IR (cm⁻¹): 3358, 1718, 1637, 1497, 1214.9.

HRMS (ESI+): m/z calculated for C₁₁₄H₁₄₆N₆₀O₃₆ [M+2H]²⁺: 1465.5714, found: 1465.5709.

1-azide-2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glucose **105'**

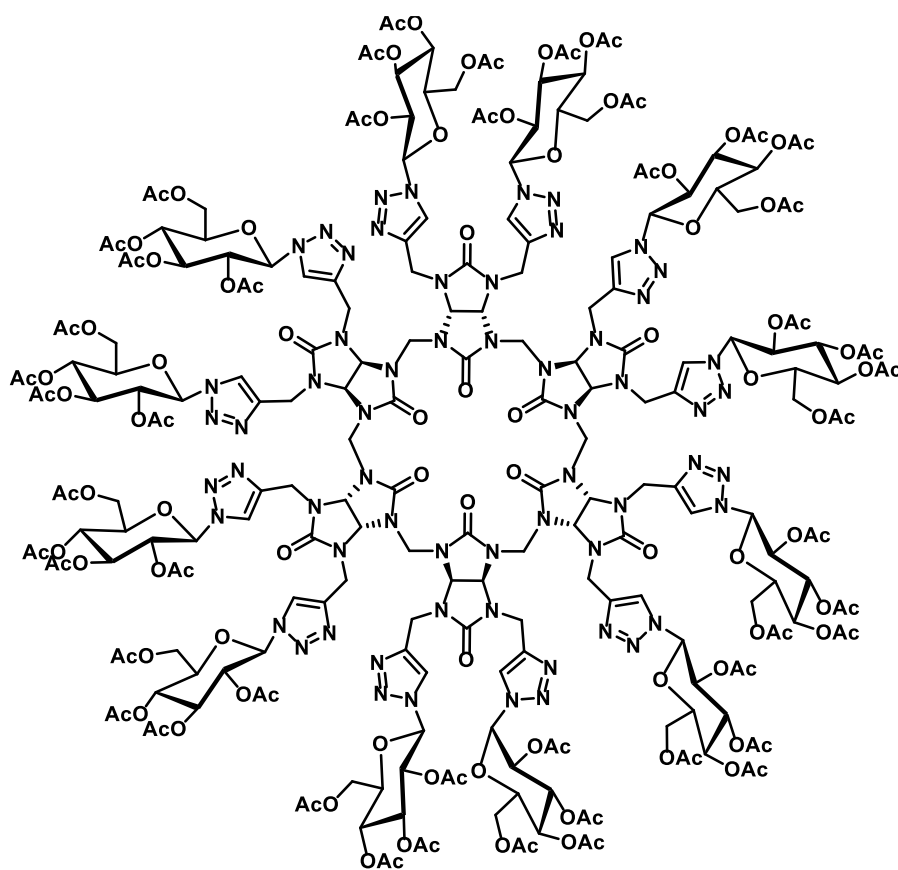


To a solution of acetobromo- α -D-glucose (1.00 g, 2.430 mmol, 1.0 eq) in DMF (23 mL), NaN₃ (316 mg, 4.860 mmol, 2.0 eq) was added. The reaction media was heated at 50 °C for 2 h. A mixture of EtOAc/heptane 4:1 (100 mL) was added and the organic layer was washed with a saturated solution of NaHCO₃ (2 x 100 mL) and then with water (5 x 100 mL). The organic layer was dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated to obtain **105'** as a white solid (765 mg, 84 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 5.22 (dd, 1H, $J = 6.0, 9.4$ Hz, H³), 5.12 (dd, $J = 9.4, 9.9$ Hz, 1H, H⁴), 4.95 (dd, $J = 6.0, 8.9$ Hz, 1H, H²), 4.87 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H, H¹), 4.27-4.25 (m, 1H, H⁶), 4.18-4.17 (m, 1H, H⁶), 3.79 (m, 1H, H⁵), 2.11, 2.08, 2.04, 2.01 (4 s, 4 x 3H, OAc).

The characterization data match those previously reported²⁶⁵.

Dodecakis (1-((1- β -tetraacetylated glucose)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)bambus[6]uril **105**



$C_{234}H_{288}N_{60}O_{120}$
 $M = 5861.18 \text{ g/mol}$

According to the **procedure F**, tetrabutyl ammonium bromide @ dodecapropargylbambus[6]uril **48-Br** (20 mg, 0.015 mmol, 1.0 eq), azide **105'** (87 mg, 0.230 mmol, 16.0 eq) in DMSO (0.5 mL), was added 1M sodium ascorbate solution (58 μ L, 0.058 mmol, 4.0 eq) and 1M $CuSO_4 \cdot 5H_2O$ solution (29 μ L, 0.029 mmol, 2.0 eq) were added. After purification **105** was obtained as a colorless oil (48 mg, 56 %).

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 7.96-7.83 (br, 12H, N-CH=C-N), 5.92-5.89 (m, 24H, CH, H^1), 5.38-5.27 (m, 36H, H^2 , H^3 , H^4), 4.86-4.76 (m, 36H, CH_2 , CH_2 bridge), 4.25-4.20 (m, 24H, H^6), 4.04 (m, 12H, H^5), 2.05-1.97 (m, 144H, CH_3).

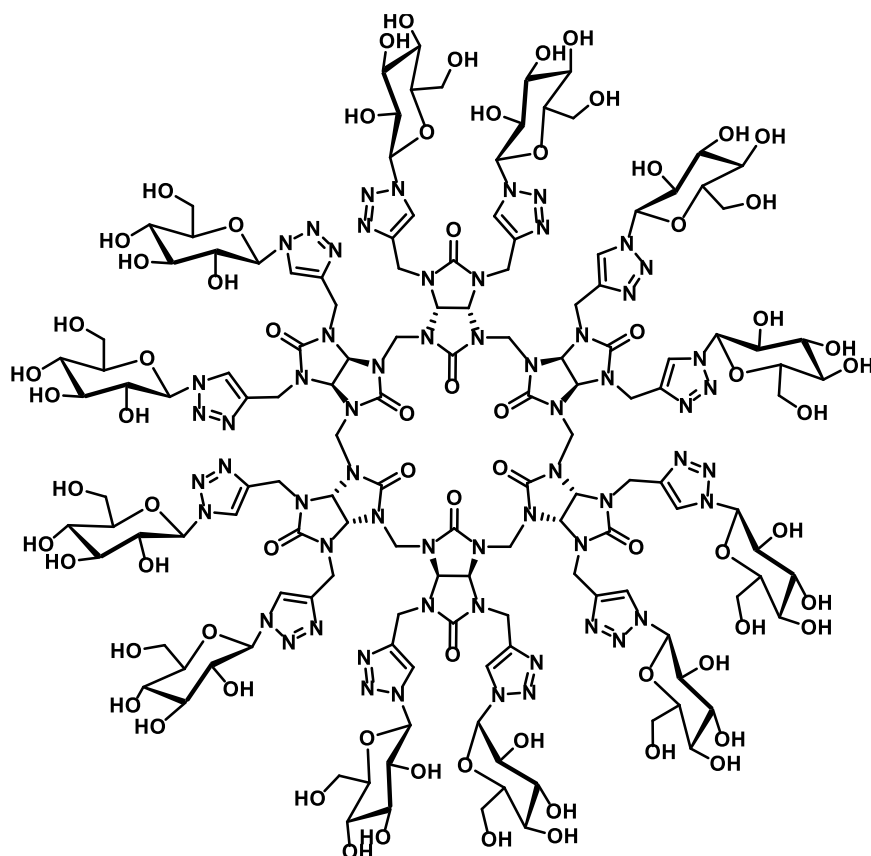
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 170.8, 170.1, 169.5 (CO OAc), 159.3 (CO), 158.7 (CO), 145.7 (N-CH=C-N), 122.6 (N-CH=C-N), 85.2 (C^1), 75.0 (C^5), 73.1 (C^3), 72.2 (C^2), 70.2 (C^4), 67.8 (CH), 61.4 (C^6), 47.8 (CH_2 bridge), 41.6 (CH_2), 20.7-20.2 (CH_3).

IR (cm^{-1}): 1753, 1703, 1478, 1216, 1040.

HRMS (ESI+): m/z calculated for $C_{234}H_{291}N_{60}O_{120}$ [$M+3H$] $^{3+}$: 1953.6165, found: 1953.6186.

$[\alpha]_D^{20} = -12.8$ (c 0.25 in $CHCl_3$).

Dodecakis (1-((1-β-D-glucose)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)bambus[6]uril **121**



$C_{138}H_{192}N_{60}O_{72}$
 $M = 3843.40 \text{ g/mol}$

According to the **procedure B**, to a solution of **105** (20 mg, 0.003 mmol, 1.0 eq) in H₂O/MeOH 1:1 (1 mL), was added amberlite IRN 78 (HO⁻) (163 mg). After concentration **121** was obtained as a colorless oil (12 mg, 91 %).

¹H NMR (400 MHz, D₂O): δ (ppm) = 8.18-8.10 (br, 12H, N-CH=C-N), 5.81-5.62 (m, 24H, CH, H¹), 4.68 (s, 12H, CH₂ bridge), 3.95-3.83 (m, 24H, CH₂), 3.78-3.56 (m, 72H, H₂, H³, H⁴, H⁵, H⁶).

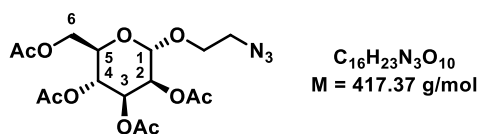
¹³C NMR (100 MHz, D₂O): δ (ppm) = 159.3 (CO), 158.1 (CO), 143.8 (N-CH=C-N), 122.3 (N-CH=C-N), 86.7 (C¹), 77.9 (C³), 75.0 (C⁴), 71.4 (C²), 71.1 (C⁵), 67.9 (CH), 59.5 (C⁶), 46.9 (CH₂ bridge), 37.7 (CH₂).

IR (cm⁻¹): 3364, 2987, 1692, 1485, 1217, 1056.

HRMS (ESI⁺): m/z calculated for C₁₃₈H₁₉₅N₆₀O₇₂ [M+3H]³⁺: 1281.4462, found: 1281.4470.

[α]_D²⁰ = - 3.0 (c 0.26 in water).

2-azideethyl-2,3,4,6-tetra-O-acetyl- α -D-mannopyranoside **106'**

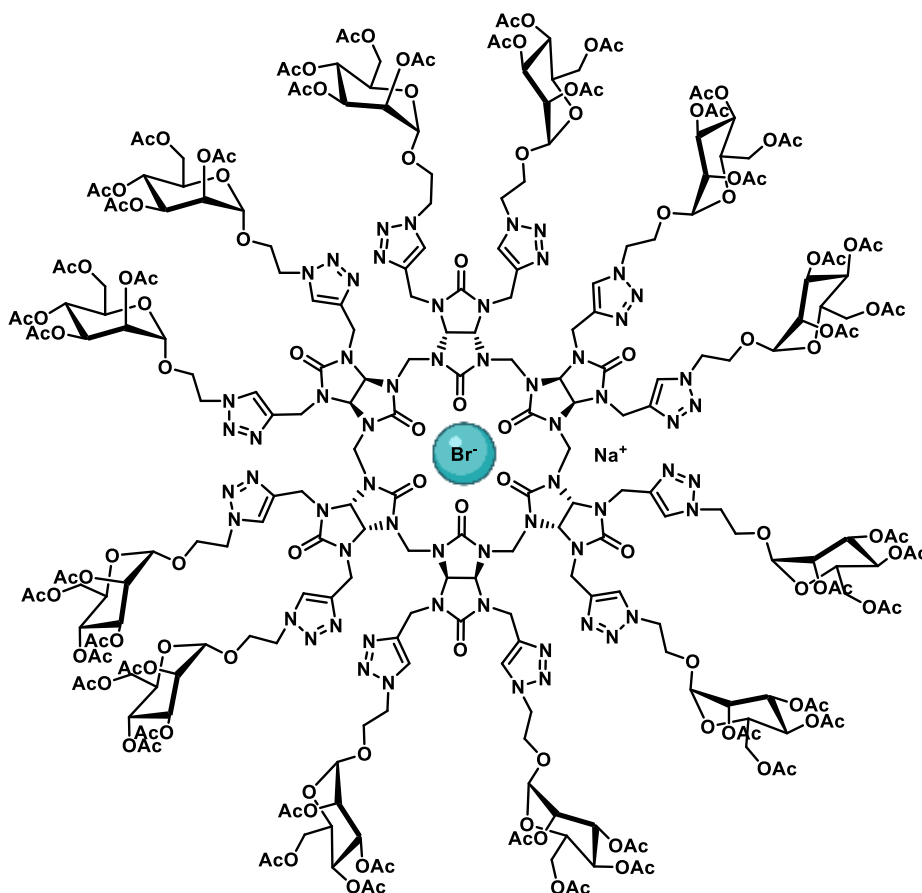


To a solution of compound **91** (425 mg, 0.930 mmol, 1.0 eq) in DMF (15 mL), NaN_3 (121 mg, 1.800 mmol, 2.0 eq) was added. The reaction media was heated at 50 °C for 2 h. A mixture of EtOAc/heptane 4:1 (50 mL) was added and the organic layer was washed with a saturated solution of $NaHCO_3$ (2 x 50 mL) and then with water (5 x 50 mL). The organic layer was dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated to obtain **106'** as a white solid (379 mg, 97 %).

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 5.38 (m, 1H, H^3), 5.32 (m, 1H, H^4), 5.28 (m, 1H, H^2), 4.87 (m, 1H, H^1), 4.31-4.27 (m, 1H, H^6), 4.14-4.11 (m, 1H, H^6), 4.04 (m, 1H, H^5), 3.89-3.84 (m, 1H, O- CH_2 - CH_2 - N_3), 3.69-3.64 (m, 1H, O- CH_2 - CH_2 - N_3), 3.46 (t, J = 6.0 Hz, 2H, O- CH_2 - CH_2 - N_3), 2.16, 2.11, 2.05, 1.99 (4 s, 4x 3H, OAc).

The characterization data match those previously reported²⁶⁵.

Sodium bromide @dodeca (1-((2-ethyl-2,3,4,6-tetra-O-acetyl- α -D-mannopyranoside)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl) bambus[6]uril **106**



According to the **procedure F**, compound **48-Br** (30 mg, 0.017 mmol, 1.0 eq), azide **106'** (114 mg, 0.270 mmol, 16.0 eq), was added 1M sodium ascorbate solution (68 μ L, 0.068 mmol, 4.0 eq) and

1M CuSO₄·5H₂O solution (34 μL, 0.034 mmol, 2.0 eq) were added. After purification **106** was obtained as a colorless oil (70 mg, 63 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.69 (br, 12H, N-CH=C-N), 5.84 (br, 12H, CH), 5.23-5.20 (m, 36H, H², H³, H⁴), 4.80 (m, 12H, H¹), 4.55 (m, 60H, CH₂ bridge, CH₂, N-CH₂-CH₂-O), 4.23 (m, 12H, H⁶), 4.04 (m, 24H, N-CH₂-CH₂-O), 3.89 (m, 12H, H⁶), 3.74 (m, 12H, H⁵), 2.10, 2.05, 2.01, 1.95 (4 s, 4 x 36H, CH₃).

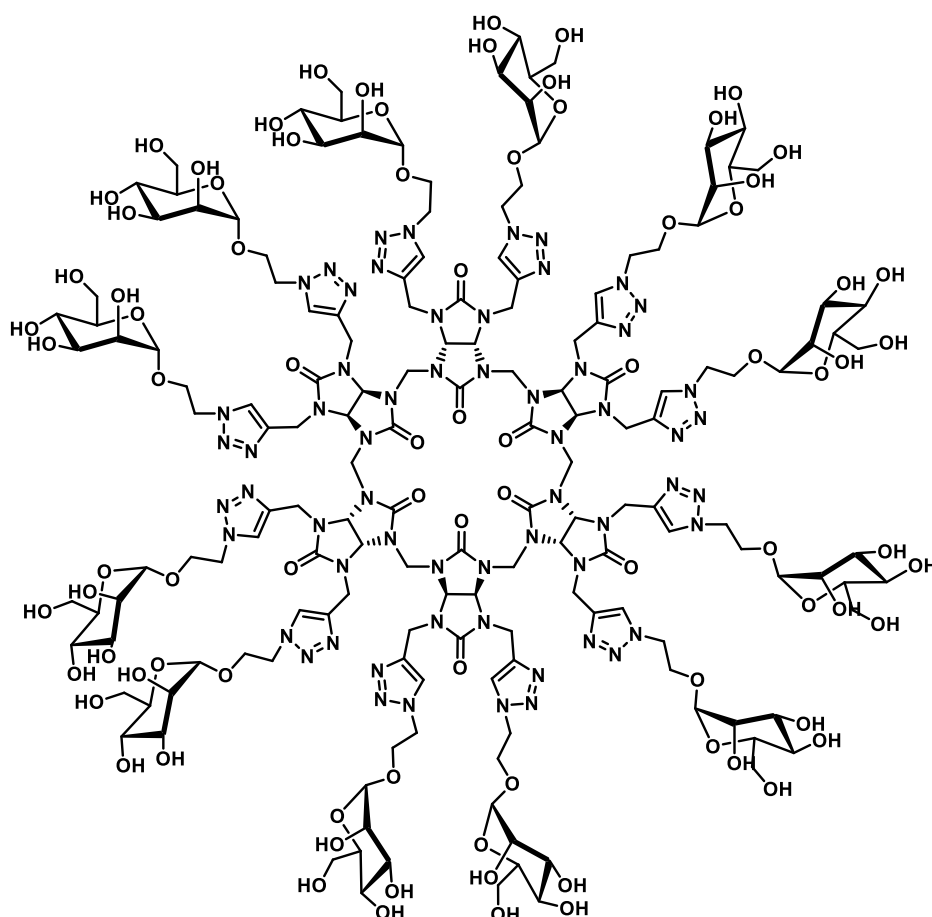
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 170.7-169.8 (CO OAc), 159.3 (CO), 158.9 (CO), 145.6 (N-CH=C-N), 123.9 (N-CH=C-N), 97.8 (C¹), 81.8 (CH), 69.2 (C⁵), 69.0 (C²), 68.9 (C³), 66.5 (N-CH₂-CH₂-O), 65.8 (C⁴), 62.3 (C⁶), 49.6 (N-CH₂-CH₂-O), 47.5 (CH₂ bridge), 29.7 (CH₂), 20.8 (CH₃).

IR (cm⁻¹): 1741, 1702, 1219, 1052.

HRMS (ESI⁺): m/z calculated for C₂₅₈H₃₄₀N₆₀O₁₃₂ [M+4H⁺]: 1597.5429, found: 1597.5443.

[α]_D²⁰ = + 35.2 (C = 0.2515 g/mL in chloroform).

Dodecakis (1-((2-ethyl-α-D-mannopyranoside)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl) bambus[6]uril **122**



C₁₆₂H₂₄₀N₆₀O₈₄
M = 4372.04 g/mol

According to the **procedure B**, to compound **106** (28 mg, 6.50 μmol, 1.0 eq) in H₂O/MeOH (2 mL) was added amberlite IRN 78 (HO⁻) (161 mg). After concentration, compound **122** was obtained as a colorless oil (14.0 mg, 96 %).

¹H NMR (400 MHz, D₂O): δ (ppm) = 7.98-7.95 (s, 12H, N-CH=C-N), 5.73 (br, 12H, CH), 4.72-4.69 (m, 24H, H², H³), 4.62-4.55 (m, 24H, H⁴, H¹), 4.03 (br, 24H, CH₂ bridge), 3.80-3.52 (m, 96H, CH₂, N-CH₂-CH₂-O, N-CH₂-CH₂-O, H⁶), 3.18 (m, 12H, H⁵).

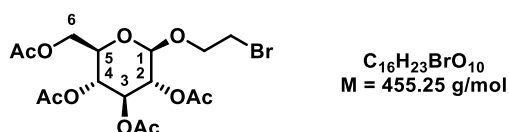
¹³C NMR (100 MHz, D₂O): δ (ppm) = 159.3 (CO), 158.2 (CO), 143.9 (N-CH=C-N), 123.5 (N-CH=C-N), 98.9 (C¹), 81.0 (CH), 72.2 (C⁵), 69.7 (C²), 69.2 (C³), 67.9 (N-CH₂-CH₂-O), 65.8 (C⁴), 64.6 (N-CH₂-CH₂-O), 59.9 (C⁶), 49.3 (CH₂ bridge), 38.3 (CH₂).

IR (cm⁻¹): 3369, 2927, 1699, 1216, 1057.

HRMS (ESI+): m/z calculated for C₁₆H₂₄N₆O₈ [M+3H]³⁺: 1457.5524, found: 1457.5547.

[α]²⁰_D = + 23.9 (c = 0.058 g/mL in water).

2-bromoéthyl-2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-glucopyranoside **107''**

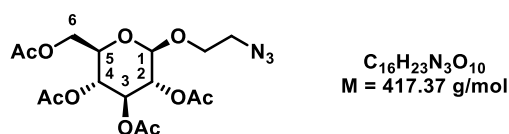


To a solution of pentaacetate- α -D-glucose (500 mg, 1.280 mmol, 1.0 eq) in CH₂Cl₂ (5 mL) was added BF₃.Et₂O (0.25 mL, 2.05 mmol, 2.0 eq) dropwise at 0 °C. After 10 min, 2-bromoethanol (225 mg, 1.80 mmol, 1.4 eq) was added and the reaction was stirred at room temperature for 2.5 h. After completion of the reaction, CH₂Cl₂ was added to the solution and the organic layer was washed with a saturated solution of NaHCO₃ (2 x 5 mL) and then with water (2 x 5 mL). The organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (heptane/ EtOAc 6:4) to afford **107''** as a white solid (297 mg, 51 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 5.17 (dd, *J* = 9.5, 9.6 Hz, 1H, H³), 5.02 (dd, *J* = 9.6, 9.7 Hz, 1H, H⁴), 4.97 (dd, *J* = 8.0, 9.5 Hz, 1H, H²), 4.53 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, H¹), 4.24-4.19 (m, 1H, H⁶), 4.14-4.08 (m, 2H, H⁶, O-CH₂-CH₂-Br), 3.80-3.77 (m, 1H, O-CH₂-CH₂-Br), 3.69-3.66 (m, 1H, H⁵), 3.44-3.40 (m, 2H, O-CH₂-CH₂-Br), 2.05, 2.03, 1.98, 1.97 (4 s, 4 x 3H, OAc).

The characterization data match those previously reported²⁶⁵.

2-azideéthyl-2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-glucopyranoside **107'**



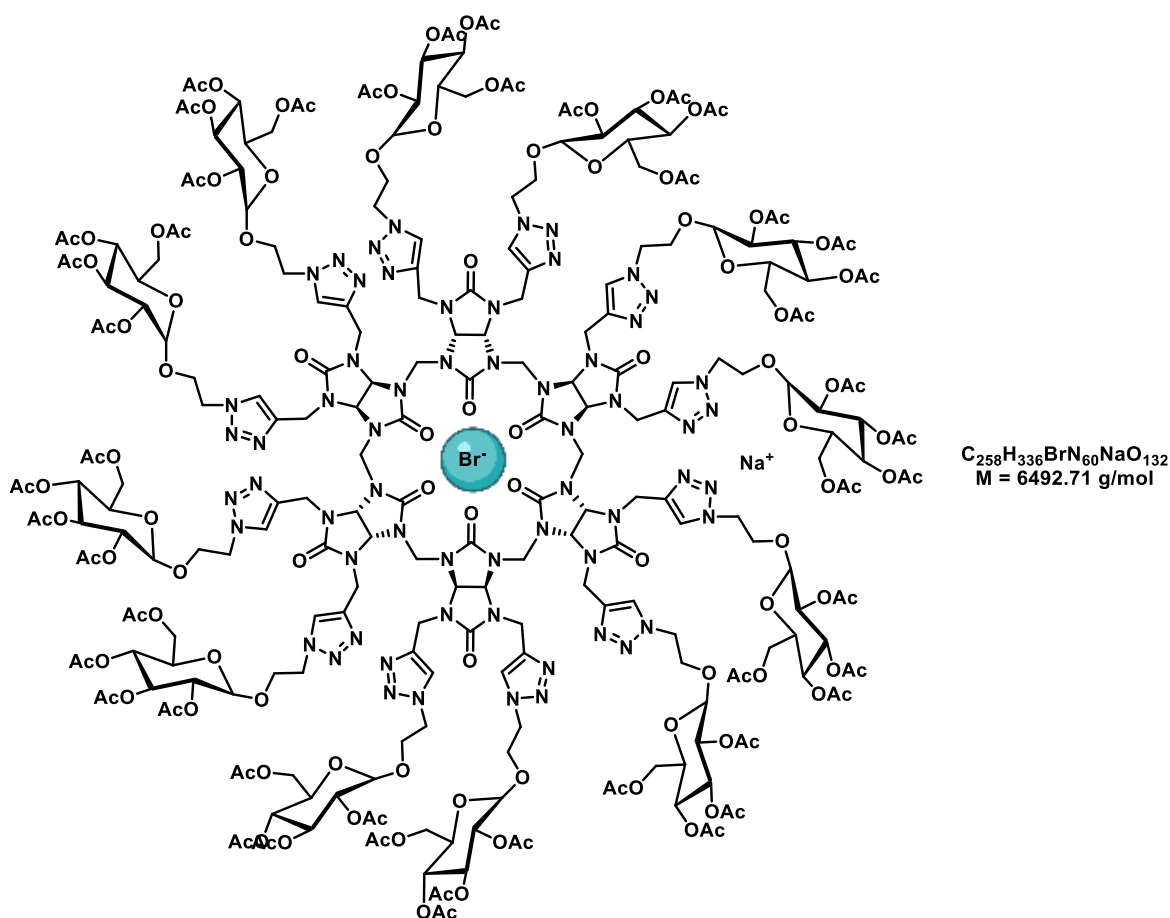
To a solution of **107''** (297 mg, 0.650 mmol, 1.0 eq) in DMF (6 mL), NaN₃ (84.5 mg, 1.300 mmol, 2.0 eq) was added. The reaction media was heated at 50 °C for 2 h. After completion of the reaction a mixture of EtOAc/heptane 4:1 (50 mL) was added and the organic layer was washed with a saturated solution of NaHCO₃ (2 x 50 mL) and then with water (5 x 50 mL). The organic layer was dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated to obtain **107'** as a white solid (238 mg, 87 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 5.22 (dd, *J* = 9.4, 9.5 Hz, 1H, H³), 5.10 (dd, *J* = 9.5, 9.8 Hz, 1H, H⁴), 5.02 (dd, *J* = 7.9, 9.4 Hz, 1H, H²), 4.59 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, H¹), 4.27-4.23 (m, 1H, H⁶), 4.17-4.14 (m, 1H, H₆), 4.06-4.02 (m, 1H, H⁵), 3.72-3.66 (m, 2H, O-CH₂-CH₂-N), 3.52-3.47 (m, 1H, O-CH₂-CH₂-N), 3.31-3.26 (m, 1H, O-CH₂-CH₂-N), 2.09, 2.05, 2.03, 2.00 (4 s, 4 x 3H, OAc).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 170.8-169.6 (CO OAc), 100.8 (C¹), 72.9 (C²), 72.1 (C³), 71.2 (C⁵), 68.7 (O-CH₂-CH₂-N), 68.4 (C⁴), 61.9 (C⁶), 50.6 (O-CH₂-CH₂-N), 20.9-20.7 (CH₃).

The characterization data match those previously reported²⁶⁵.

Sodium bromide @dodecakis (1-((2-éthyl-2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glucopyranoside)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl) bambus[6]uril **107**



According to the **procedure F**, bambusuril **48-Br** (20 mg, 0.012 mmol, 1.0 eq), azide **84** (79 mg, 0.190 mmol, 16.0 eq), was added 1M sodium ascorbate solution (47 μ L, 0.047 mmol, 4.0 eq) and 1M $CuSO_4 \cdot 5H_2O$ solution (24 μ L, 0.024 mmol, 2.0 eq) were added. After purification **107** was obtained as a colorless oil (54 mg, 74 %).

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 7.56 (d, J = 20.0 Hz, 12H, N-CH=C-N), 5.79 (s, 12H, CH), 5.20-5.11 (m, 12H, H_3), 5.05 (dd, J = 6.1, 9.6 Hz, 12H, H_4), 4.97-4.92 (m, 36H, H_2 , CH_2 bridge), 4.56 (m, 24H, CH_2), 4.44 (br, 12H, H_1), 4.26-3.93 (m, 72H, N- CH_2 - CH_2 -O, N- CH_2 - CH_2 -O, H_6), 3.74-3.72 (m, 12H, H_5), 2.08, 2.01, 1.99, 1.93 (4 s, 4 x 36H, OAc).

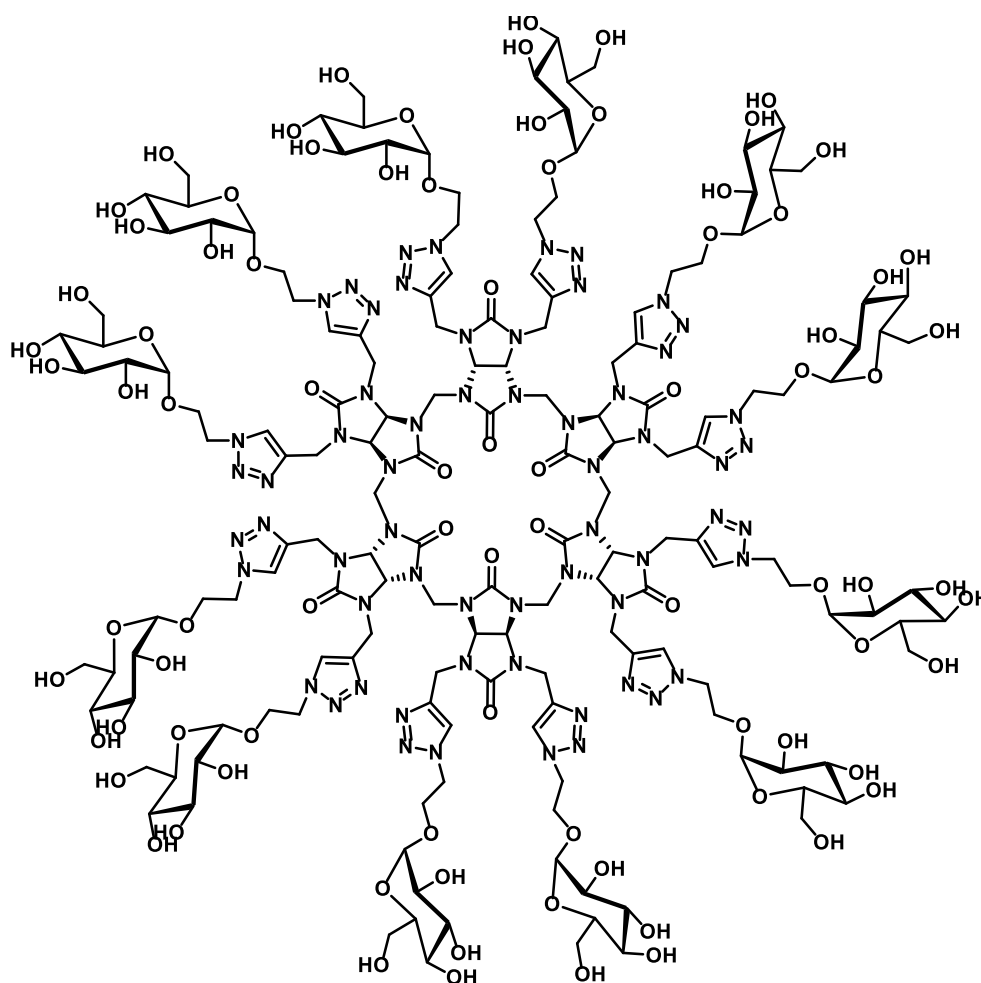
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 170.8-107.3-169.6 (CO ester), 159.8 (CO), 144 (N-CH=C-N), 123.8 (N-CH=C-N), 100.7 (C_1), 72.7 (C_3), 72.0 (C_2), 71.0 (C_5), 69.1 (CH), 68.4 (C_4), 67.8 (N- CH_2 - CH_2 -O), 61.9 (C_6), 53.6 (N- CH_2 - CH_2 -O), 49.9 (CH_2 bridge), 39.0 (CH_2), 20.9-20.7 (CH_3)

IR (cm^{-1}): 1745, 1700, 1477, 1211, 1035.

HRMS (ESI+): m/z calculated for $C_{258}H_{340}N_{60}O_{132} [M+4H]^{4+}$: 1597.5429, found: 1597.5464.

$[\alpha]_D^{20}$ = - 11.6 (c 0.26 in $CHCl_3$).

Dodecakis (1-((2-éthyl-β-D-glucopyranoside)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl) bambus[6]uril **123**



$C_{162}H_{240}N_{60}O_{84}$
 $M = 4372.04 \text{ g/mol}$

According to the **procedure B, 107** (30 mg, 0.046 mmol, 1.0 eq) in $H_2O/MeOH$ 1:1 (2 mL), was added amberlite IRN 78 (HO^-) (222 mg). After concentration **123** was obtained as a colorless oil (19 mg, 95 %).

1H NMR (400 MHz, D_2O): δ (ppm) = 7.99 (br, 12H, N-CH=C-N), 5.76 (m, 12H, CH), 4.63-4.46 (m, 36H, H_2, H_3, H_4), 4.39-4.34 (m, 12H, H_1), 4.19-4.16 (m, 12H, CH_2), 3.97-3.94 (m, 12H, CH_2), 3.86-3.74 (m, 12H, CH_2 bridge), 3.63-3.11 (m, 84H, N- CH_2 - CH_2 -O, N- CH_2 - CH_2 -O, H_6, H_5).

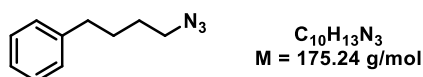
^{13}C NMR (100 MHz, D_2O): δ (ppm) = 160.4 (CO), 159.4 (CO), 145.2 (N-CH=C-N), 125.2 (N-CH=C-N), 103.3 (C^1), 76.6 (CH), 76.5 (C^3), 76.3 (C^2), 73.6 (C^5), 70.4 (N- CH_2 - CH_2 -O), 69.0 (C^4), 61.5 (C^6), 51.0 (CH_2 bridge), 48.3 (N- CH_2 - CH_2 -O), 39.4 (CH_2).

IR (cm^{-1}): 3368, 1697, 1484, 1216, 1039.

HRMS (ESI⁺): m/z calculated for $C_{162}H_{243}N_{60}O_{84} [M+3H]^{3+}$: 1457.5524, found: 1457.5515.

$[\alpha]_D^{20} = -1.7$ (c 0.24 in water).

1-(4-azidebutyl)benzene **191'**

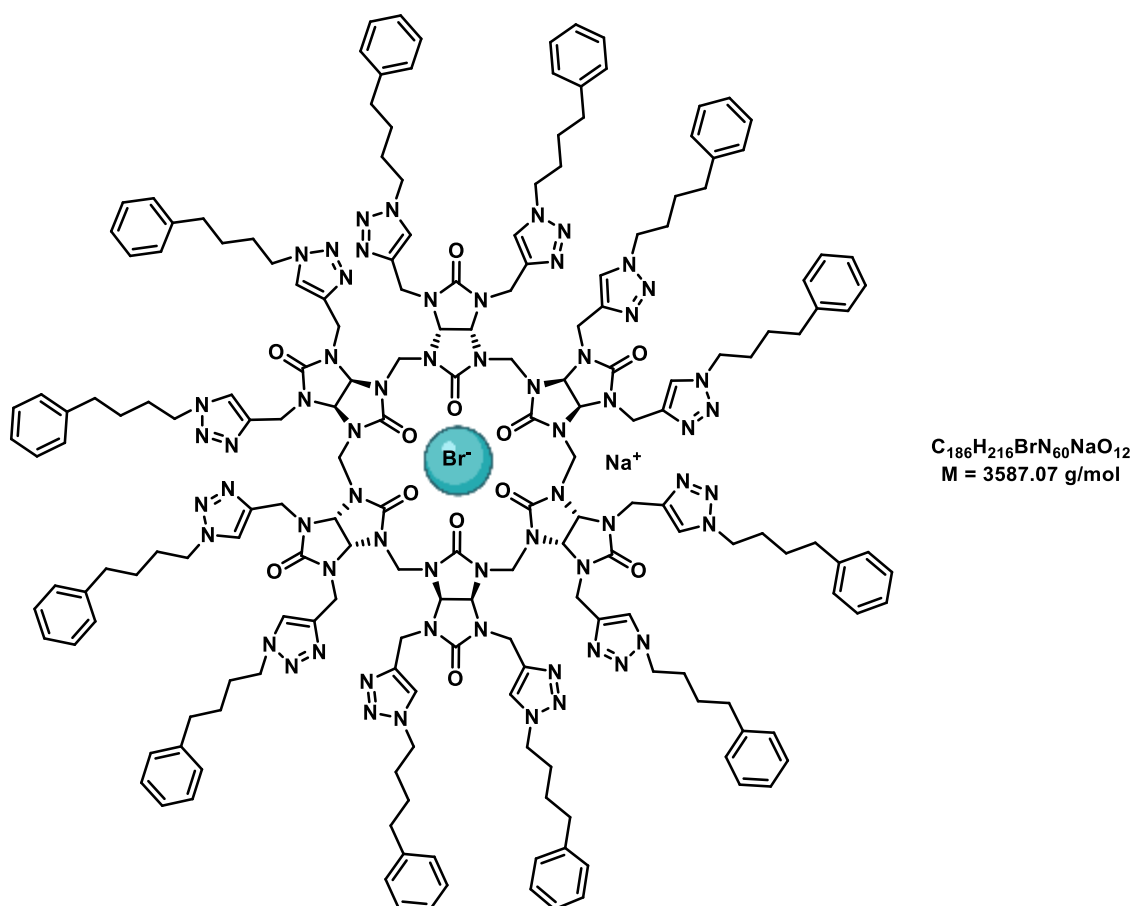


To a solution of (4-bromobutyl)benzene (500 mg, 2.350 mmol, 1.0 eq) in DMF (8 mL), NaN_3 (306 mg, 4.700 mmol, 2.0 eq) was added. The reaction media was heated at 50 °C for 2 h. After completion of the reaction a mixture of EtOAc/heptane 4:1 (50 mL) was added and the organic layer was washed with a saturated solution of $NaHCO_3$ (2 x 50 mL) and then with water (5 x 50 mL). The organic layer was dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated to afford **191'** as a colorless liquid (383 mg, 93 %).

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 7.32-7.28 (m, 2H, Ar), 7.26-7.18 (m, 3H, Ar), 3.29 (t, J = 6.7 Hz, 2H, C-(CH_2)₃- CH_2 - N_3), 2.66 (t, J = 7.4 Hz, 2H, C- CH_2 -(CH_2)₃- N_3), 1.75-1.63 (m, 4H, C- CH_2 - CH_2 - CH_2 - CH_2 - N_3 , C- CH_2 - CH_2 - CH_2 - CH_2 - N_3).

The characterization data match those previously reported²⁶⁶.

Dodecakis 1-(4-butylbenzene)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methyl) bambus[6]uril **191**



According to the **procedure F**, tetrabutylammonium bromide @ dodecapropargylbambus[6]uril **48-Br** (20.0 mg, 0.012 mmol, 1.0 eq), azide **191'** (33 mg, 0.190 mmol, 16.0 eq), was added 1M sodium ascorbate solution (47 μ L, 0.047 mmol, 4.0 eq) and 1M $CuSO_4 \cdot 5H_2O$ solution (24 μ L, 0.024 mmol, 2.0 eq) were added. After purification **191** was obtained as a colorless oil (26 mg, 62 %).

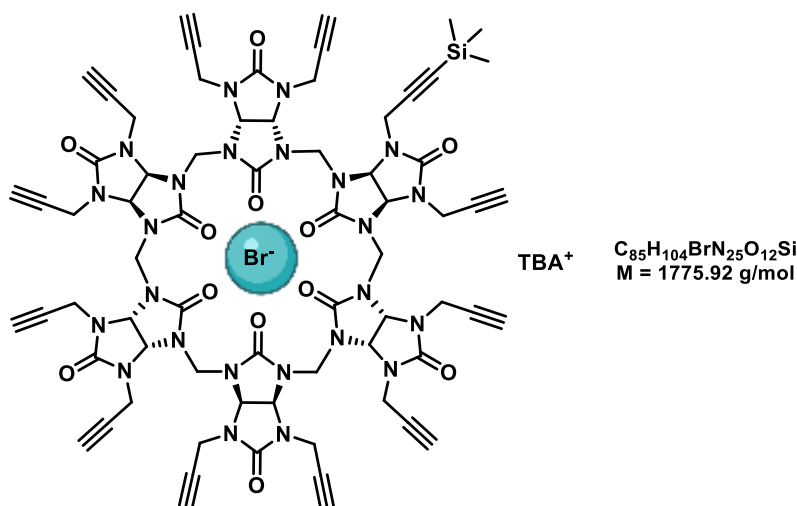
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.43 (s, 12H, N-CH=C-N), 7.29-7.09 (m, 60H, H^{Ar}), 5.83 (s, 12H, CH), 5.00 (s, 24H, CH_2 bridge), 4.66 (s, 12H, CH_2), 4.16 (t, $J = 7.3$ Hz, 24H, C-(CH_2) $_3$ - CH_2 -N), 2.62 (t, $J = 7.6$ Hz, 24H, C- CH_2 -(CH_2) $_3$ -N), 1.85 (dt, $J = 14.5, 6.5$ Hz, 24H, C- CH_2 - CH_2 - CH_2 -N), 1.60 (dt, $J = 15.1, 7.7$ Hz, 24H, C- CH_2 - CH_2 - CH_2 -N).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 159.5 (C=O), 158.7 (C=O), 145.3 (N-CH=C-N), 141.6 (N-CH=C-N), 128.6 (C^{Ar}), 128.5 (C^{Ar}), 126.1 (C^{Ar}), 122.4 (C- CH_2 - CH_2 - CH_2 -N), 68.7 (CH), 50.2 (C-(CH_2) $_3$ - CH_2 -N), 47.8 (CH_2 bridge), 39.2 (CH_2), 35.2 (C- CH_2 -(CH_2) $_3$ -N), 29.7 (C- CH_2 - CH_2 - CH_2 -N), 28.4 (C- CH_2 - CH_2 - CH_2 -N).

HMRS (ESI $^+$): m/z calculated for $\text{C}_{186}\text{H}_{218}\text{N}_{60}\text{O}_{12}$ [$\text{M}+2\text{H}$] $^{2+}$: 1741.914088, found: 1741.915653.

II.3. Monoprotection and monofunctionalization experiments

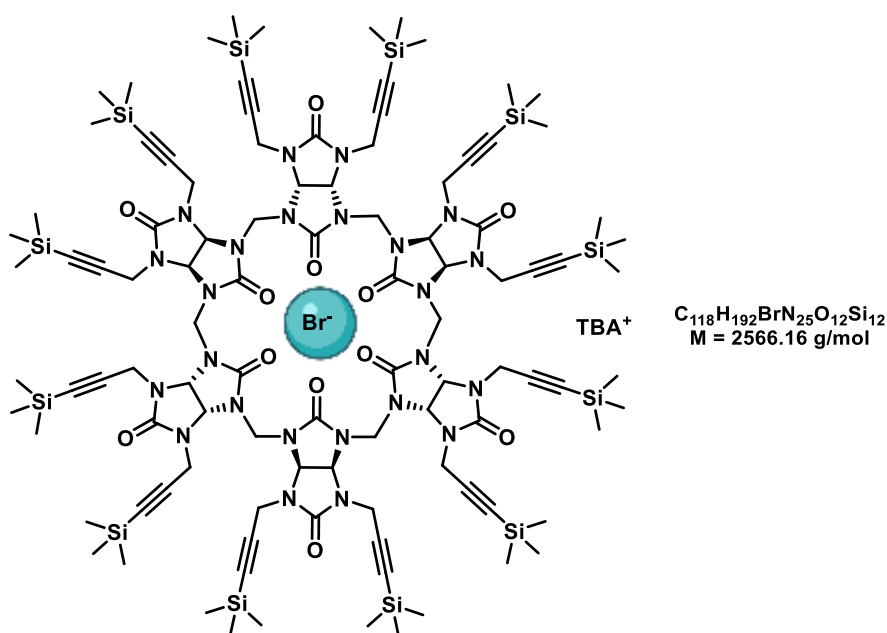
Tetrabutylammonium bromide @endecapropargyl-hena-4-(trimethylsilyl)prop-4-yn-1-bambus[6]uril **126**



To a solution of **48-Br** (30 mg, 17.61 μmol , 1.0 eq) in dry THF (4 mL) at -78 $^\circ\text{C}$, was added dropwise 1M LiHMDS in toluene (0.23 mL, 0.230 mmol, 13.0 eq), the reaction media was stirred at -78 $^\circ\text{C}$ for 30 minutes. Then TMSCl (55 μL , 0.430 mmol, 24.0 eq) in dry THF (1 mL) was added. The reaction was warmed to room temperature slowly. A saturated solution of NH_4Cl (10 mL) was added and the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (3 x 10 mL). The organic layers were washed with water (30 mL) and brine (30 mL), then dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under vacuum. The residue was purified by silica gel column chromatography (CH_2Cl_2 /acetone 7:3), to afford **126** as a white solid (6 mg, 20 %).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{Acetone-}d_6$): δ (ppm) = 5.79 (s, 12H, CH), 5.27 (s, 12H, CH_2 bridge), 4.54-4.43 (m, 24H, CH_2), 3.46 (m, 8H, $^+\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$), 2.51 (t, $J = 2.3$ Hz, 11H, $\text{C}\equiv\text{CH}$), 1.84 (m, 8H, $^+\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$), 1.44 (q, $J = 7.4$ Hz, 8H, $^+\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$), 0.98 (t, $J = 7.4$ Hz, 12H, $^+\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$), 0.14 (s, 9H, $\text{Si}(\text{Me})_3$).

IR (cm^{-1}): 3285, 2960, 1702, 1464, 1216, 795.



To a solution of **48-Br** (30 mg, 17.61 μmol , 1.0 eq) in dry THF (4 mL) at -78°C , was added dropwise 1M LiHMDS in toluene (0.23 mL, 0.230 mmol, 13.0 eq), the reaction media was stirred at -78°C for 10 minutes. Then TMSCl (55 μL , 0.430 mmol, 24.0 eq) in dry THF (1 mL) was added. The reaction was warmed to RT slowly. A saturated solution of NH_4Cl (10 mL) was added and the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (3 x 10 mL). The organics layers were washed with water (30 mL) and brine (30 mL), then dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under vacuum. The residue was purified by silica gel column chromatography ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{acetone}$ 7:3), to afford **124** (19 mg, 40 %) and **125** (12 mg, 33 %) as white solids.

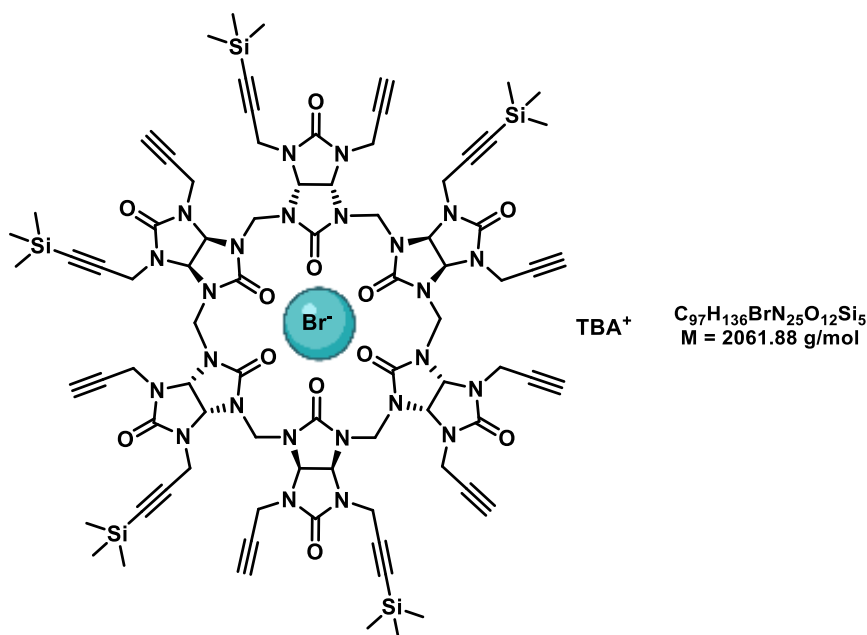
^1H NMR (400 MHz, Acetone- d_6): δ (ppm) = 5.52 (s, 12H, CH), 5.40 (s, 12H, CH_2 bridge), 4.50-4.38 (m, 24H, CH_2), 3.46 (m, 8H, $^+\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$), 1.84 (m, 8H, $^+\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$), 1.44 (dd, $J = 7.4$, 14.9 Hz, 8H, $^+\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$), 0.98 (t, $J = 7.4$ Hz, 12H, $^+\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$), 0.12 (s, 108H, $\text{Si}(\text{Me})_3$).

^{13}C NMR (100 MHz, Acetone- d_6): δ (ppm) = 159.7 (C=O), 158.3 (C=O), 104.1 (C=C-Si), 87.7 (C \equiv C-Si), 69.0 (CH), 59.4 ($^+\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$), 48.8 (CH_2 bridge), 35.6 (CH_2), 24.4 ($^+\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$), 20.4 ($^+\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$), 13.8 ($^+\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$), 0.1 ($\text{Si}(\text{Me})_3$).

IR (cm^{-1}): 2960, 2177, 1706, 1468, 1215, 795.

HRMS (ESI+): m/z calculated for $C_{102}H_{157}N_{24}O_{12}Si_{12}$ [$\text{M}+\text{H}^+$] $^+$: 2247.962, found: 2247.9644.

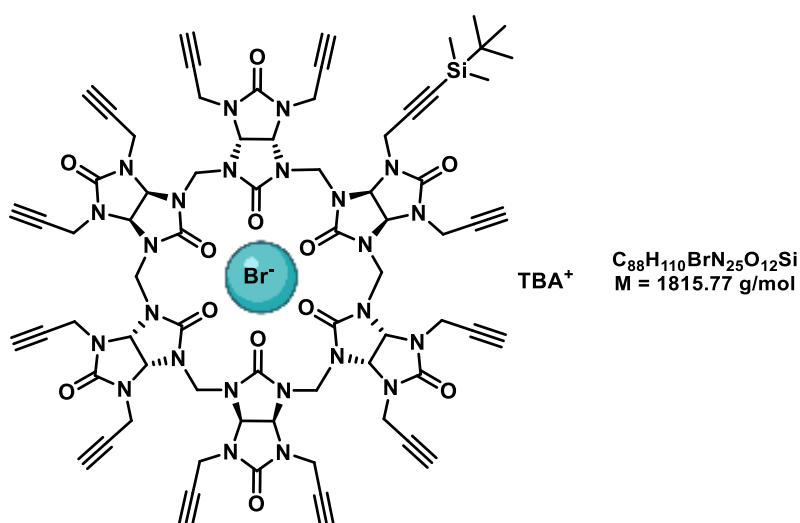
Tetrabutylammonium bromide @ heptapropargyl-penta-5-(trimethylsilyl)prop-4-yn-1-bambus[6]uril **125**



125 (12 mg, 33 %) (representative structure) was obtained as a byproduct in the synthesis of **124** as a white solid.

¹H NMR (400 MHz, Acetone-*d*₆): δ (ppm) = 5.82-5.75 (s, 12H, CH), 5.26 (s, 12H, CH₂ bridge), 4.54-4.40 (m, 24H, CH₂), 3.46 (m, 8H, ⁺N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 2.51 (t, *J* = 2.3 Hz, 7H, C≡CH), 1.84 (m, 8H, ⁺N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 1.43 (m, 8H, ⁺N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 0.98 (m, 12H, ⁺N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 0.13 (s, 45H, Si(Me)₃).

Tetrabutylammonium bromide @ endecapropargyl-hena-5-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)prop-4-yn-1-bambus[6]uril **127**



To a solution of **48-Br** (35 mg, 20.40 μ mol, 1.0 eq) in dry THF (5 mL) at -78 °C, was added dropwise 1M LiHMDS in hexane (0.12 mL, 0.120 mmol, 6.0 eq). The reaction was stirred at -78 °C for 15 min then the TBDMSCl (19 mg, 0.120 mmol, 6.0 eq) was added. The reaction was warmed to room temperature

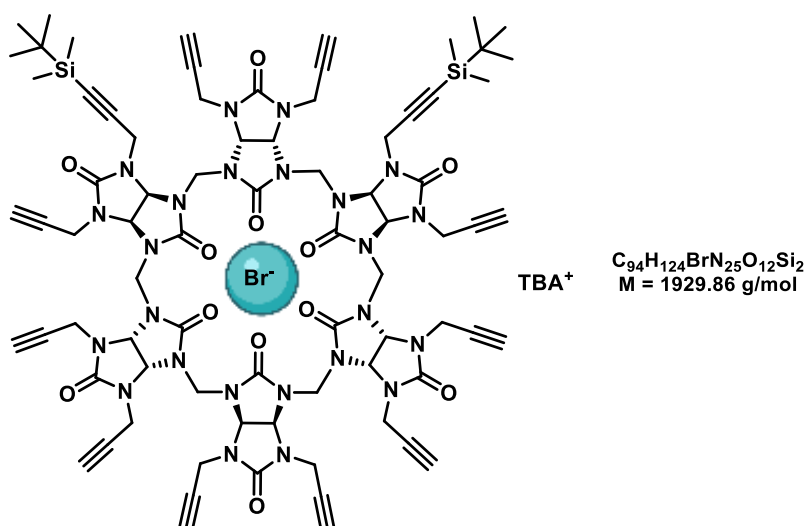
slowly. A saturated solution of NH_4Cl (5 mL) was added and the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (3 x 5 mL). The organic layers were washed with water (20 mL) and brine (20 mL), then dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under vacuum. The residue was purified by silica gel column chromatography ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{acetone}$ 7:3), to afford **130** (3 mg, 6 %), **129** (8 mg, 20 %) and **127** (10 mg, 27 %) as white solids.

^1H NMR (400 MHz, Acetone- d_6): δ (ppm) = 5.75 (s, 12H, CH), 5.28 (s, 12H, CH_2 bridge), 4.49-4.40 (m, 24H, CH_2), 3.46 (m, 8H, $^+\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$), 2.52 (s, 11H, $\text{C}\equiv\text{CH}$), 1.84 (m, 8H, $^+\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$), 1.43 (m, 8H, $^+\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$), 0.98 (t, $J = 7.4$ Hz, 12H, $^+\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$), 0.93 (s, 9H, $t\text{BuSi}$), 0.10 (s, 6H, $\text{Si}(\text{Me})_2$).

^{13}C NMR (100 MHz, Acetone- d_6): δ (ppm) = 159.5 (CO), 158.9 (CO), 81.2 ($\text{C}\equiv\text{CH}$), 72.9 ($\text{C}\equiv\text{CH}$), 67.6 (CH), 59.4 ($^+\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$), 48.5 (CH_2 bridge), 34.2 (CH_2), 26.4 ($t\text{BuSi}$), 24.4 ($^+\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$), 20.4 ($^+\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$), 13.8 ($^+\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$), -4.41 ($\text{Si}(\text{Me})_2$).

IR (cm^{-1}): 3286, 1703, 1467, 1215, 795.

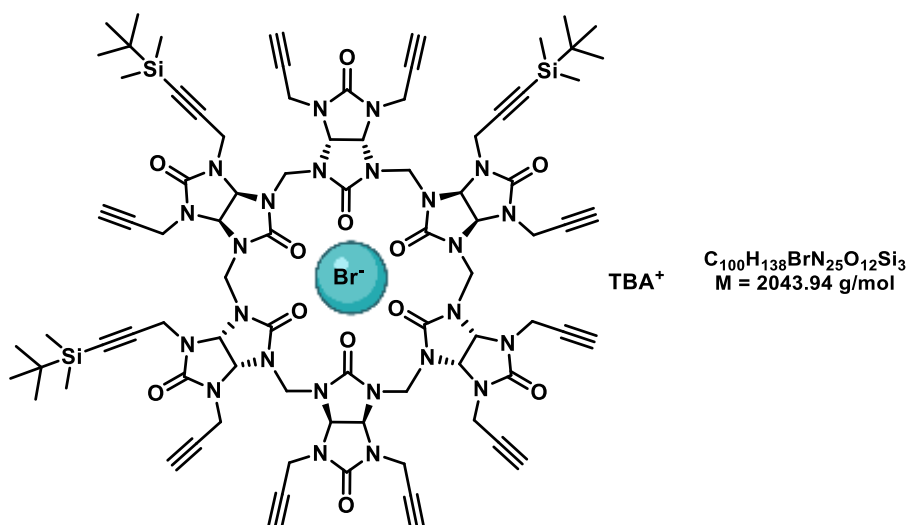
Tetrabutylammonium bromide @ decapropargyl-di-5-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)prop-4-yn-1-bambus[6]uril **128**



To a solution of **48-Br** (30 mg, 17.61 μmol , 1.0 eq) in dry THF (4 mL) at -78 $^\circ\text{C}$, was added dropwise 1M LiHMDS in hexane (0.1 mL, 0.110 mmol, 6.0 eq), the reaction media was stirred at -78 $^\circ\text{C}$ for 30 minutes. Then TBSCl (16 mg, 0.11 mmol, 6.0 eq) in dry THF (1 mL) was added. The reaction was warmed to room temperature slowly. A saturated solution of NH_4Cl (10 mL) was added and the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (3 x 10 mL). The organic layers were washed with water (30 mL) and brine (30 mL), then dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under vacuum. The residue was purified by silica gel column chromatography ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{acetone}$ 7:3), to afford **132** (7 mg, 16 %), **131** (7 mg, 18 %) and **128** (5 mg, 16 %) as white solids (representative structures).

^1H NMR (400 MHz, Acetone- d_6): δ (ppm) = 5.82-5.75 (s, 12H, CH), 5.28 (s, 12H, CH_2 bridge), 4.54-4.40 (m, 24H, CH_2), 3.46 (m, 8H, $^+\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$), 2.51 (m, 10H, $\text{C}\equiv\text{CH}$), 1.84 (m, 8H, $^+\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$), 1.43 (m, 8H, $^+\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$), 1.00 (t, $J = 7.4$ Hz, 12H, $^+\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$), 0.93 (s, 18H, $t\text{Bu}$), 0.09 (s, 12H, $\text{Si}(\text{Me})_2$).

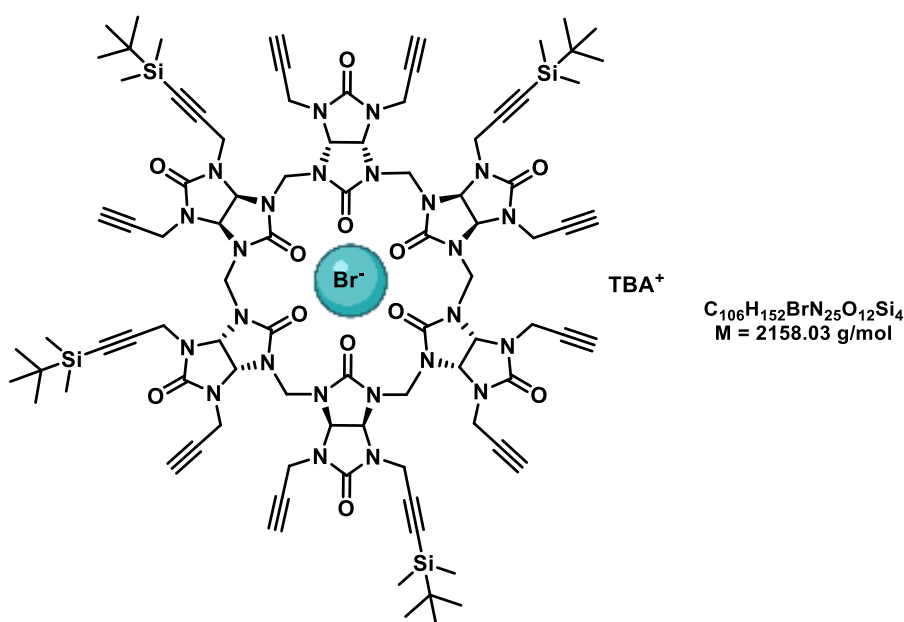
Tetrabutylammonium bromide @ ennapropargyl-tri-5-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)prop-4-yn-1-bambus[6]uril **129**



129 (8 mg, 16 %) (representative structure) was obtained as a byproduct in the synthesis of **127** as a white solid.

¹H NMR (400 MHz, Acetone-*d*₆): δ (ppm) = 5.79-5.47 (m, 24H, CH, CH₂ bridge), 4.47-4.38 (m, 24H, CH₂), 3.46 (m, 8H, ⁺N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 2.52 (m, 9H, C≡CH), 1.84 (m, 8H, ⁺N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 1.43 (dd, *J* = 7.4, 14.9 Hz, 8H, ⁺N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 1.00 (t, *J* = 7.4 Hz, 12H, ⁺N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 0.93 (s, 27H, Si-*t*Bu), 0.09 (s, 18H, Si-(Me)₂).

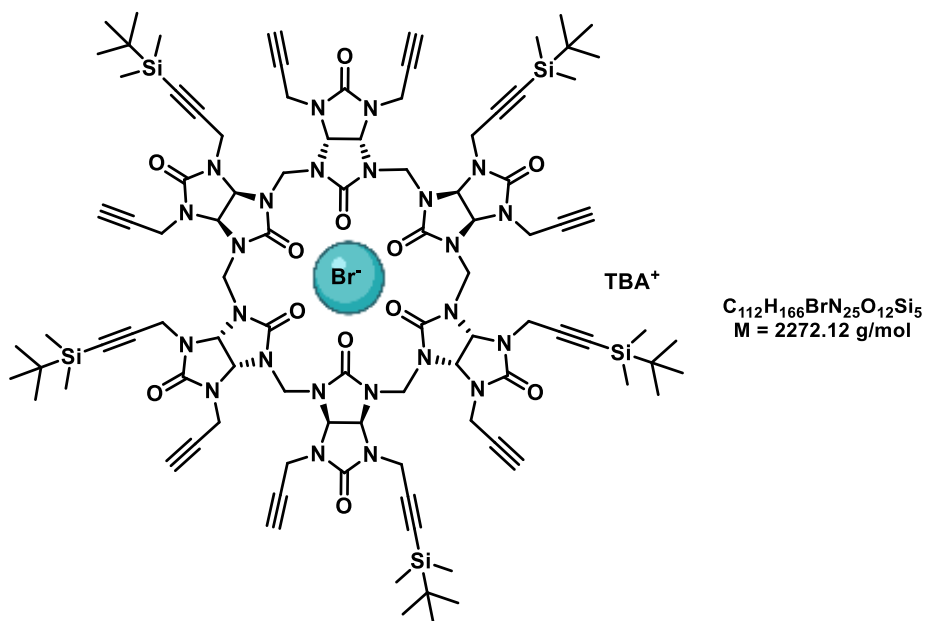
Tetrabutylammonium bromide @ octapropargyl-tetra-5-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)prop-4-yn-1-bambus[6]uril **130**



130 (3 mg, 6 %) (representative structure) was obtained as a byproduct in the synthesis of **127** as a white solid.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Acetone- d_6): δ (ppm) = 5.84-5.47 (m, 24H, CH, CH₂ bridge), 4.45-4.40 (m, 24H, CH₂), 3.46 (m, 8H, $^+\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$), 2.498 (m, 8H, C \equiv CH), 1.84 (m, 8H, $^+\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$), 1.43 (dd, $J = 7.4, 14.9$ Hz, 8H, $^+\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$), 1.00 (t, $J = 7.4$ Hz, 12H, $^+\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$), 0.92 (s, 36H, Si-*t*Bu), 0.09 (s, 24H, Si-(Me)₂).

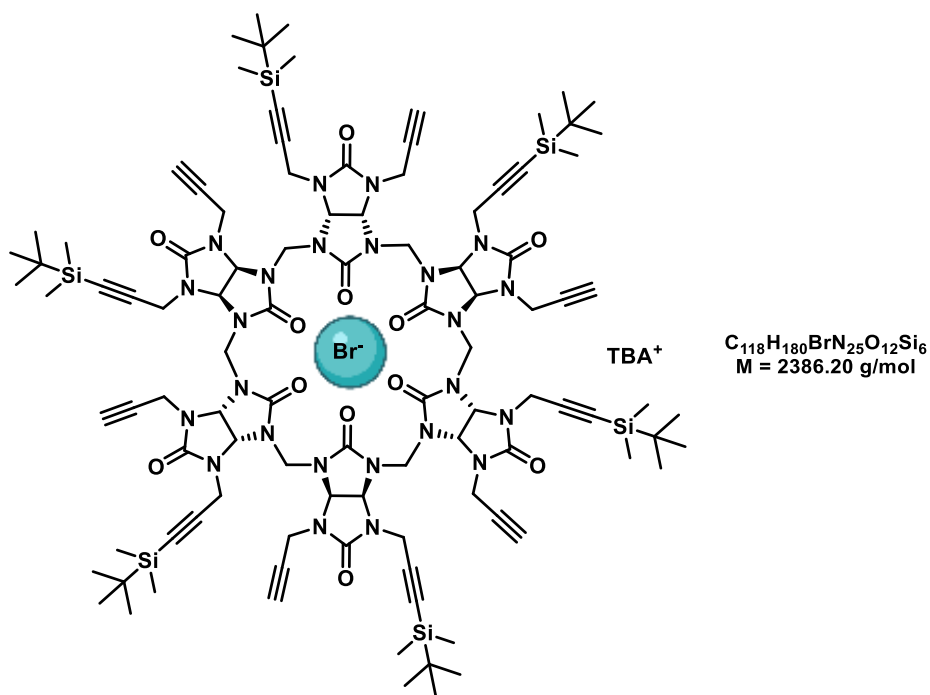
Tetrabutylammonium bromide @ heptapropargyl-penta-5-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)prop-4-yn-1-bambus[6]uril **131**



131 (7 mg, 18 %) (representative structure) was obtained as a byproduct in the synthesis of **128** as a white solid.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Acetone- d_6): δ (ppm) = 5.55-5.46 (m, 24H, CH, CH₂ bridge), 4.46 (m, 24H, CH₂), 3.46 (m, 8H, $^+\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$), 2.53 (m, 7H, C \equiv CH), 1.84 (m, 8H, $^+\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$), 1.43 (dd, $J = 7.4, 14.9$ Hz, 8H, $^+\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$), 1.00 (t, $J = 7.4$ Hz, 12H, $^+\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$), 0.96 (s, 45H, Si-C(Me)₃), 0.06 (s, 30H, Si-(Me)₂).

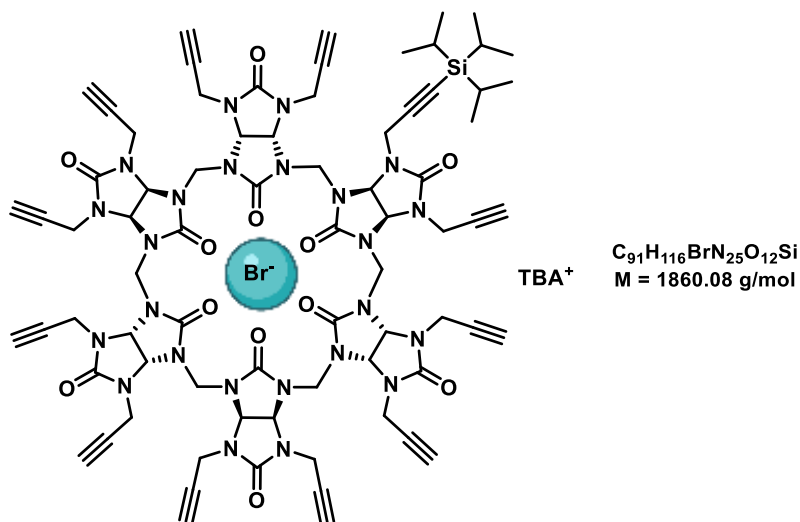
Tetrabutylammonium bromide @ hexapropargyl-hexa-5-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)prop-4-yn-1-bambus[6]uril **132**



132 (7 mg, 16 %) (representative structure) was obtained as a byproduct in the synthesis of **128** as a white solid.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Acetone- d_6): δ (ppm) = 5.62-5.35 (m, 24H, CH, CH₂ bridge), 4.46 (m, 24H, CH₂), 3.46 (m, 8H, $^+\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$), 2.51 (m, 6H, C \equiv CH), 1.84 (m, 8H, $^+\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$), 1.43 (dd, $J = 7.4$, 14.9 Hz, 8H, $^+\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$), 1.00 (t, $J = 7.4$ Hz, 12H, $^+\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$), 0.96 (s, 54H, Si-*t*Bu), 0.06 (s, 36H, Si-(Me)₂).

Tetrabutylammonium bromide @ endecapropargyl-hena-5-(triisopropylsilyloxy)prop-4-yn-1-bambus[6]uril **133**

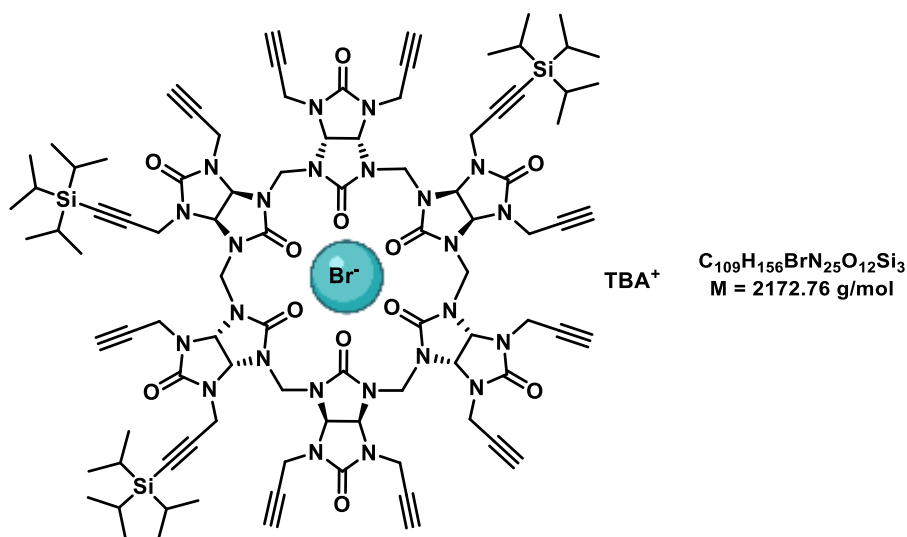


To a solution of **48-Br** (20 mg, 11.74 μmol , 1.0 eq) in dry THF (4 mL) at $-78\text{ }^\circ\text{C}$, was added dropwise 1M LiHMDS in hexane (25 μL , 23.48 μmol , 2.0 eq), the reaction media was stirred at $-78\text{ }^\circ\text{C}$ for 30 minutes. Then TIPSCI (5 mg, 0.11 mmol, 2.0 eq) in dry THF (1 mL) was added. The reaction was warmed to room temperature slowly. A saturated solution of NH_4Cl (10 mL) was added and the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (3 x 10 mL). The organic layers were washed with water (30 mL) and brine (30 mL), then dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under vacuum. The residue was purified by silica gel column chromatography ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{acetone}$ 7:3) to afford **133** as a white solid (4 mg, 20 %).

^1H NMR (400 MHz, Acetone- d_6): δ (ppm) = 5.82 (s, 6H, CH), 5.75 (s, 6H, CH), 5.29 (d, J = 4.2 Hz, 12H, CH_2 bridge), 4.59-4.40 (m, 24H, CH_2), 3.21-3.14 (m, 8H, $^+\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$), 2.46 (q, J = 2.3 Hz, 11H, $\text{C}\equiv\text{CH}$), 1.76-1.66 (m, 8H, $^+\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$), 1.51-1.42 (m, 8H, $^+\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$), 1.42-1.37 (m, 1H, Si-CH), 1.16 (bs, 6H, CH_3), 1.08 (t, J = 7.3 Hz, 12H, $^+\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$).

^{13}C NMR (150 MHz, Acetone- d_6): δ (ppm) = 159.5 (CO), 158.9 (CO), 81.2 ($\text{C}\equiv\text{CH}$), 72.9 ($\text{C}\equiv\text{CH}$), 67.7 (CH), 59.2 ($^+\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$), 48.5 (CH_2 bridge), 34.3 (CH_2), 24.3 ($^+\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$), 20.3 ($^+\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$), 19.0 (Si-CH- $(\text{CH}_3)_2$), 13.9 ($^+\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$), 1.4 (Si-CH- $(\text{CH}_3)_2$).

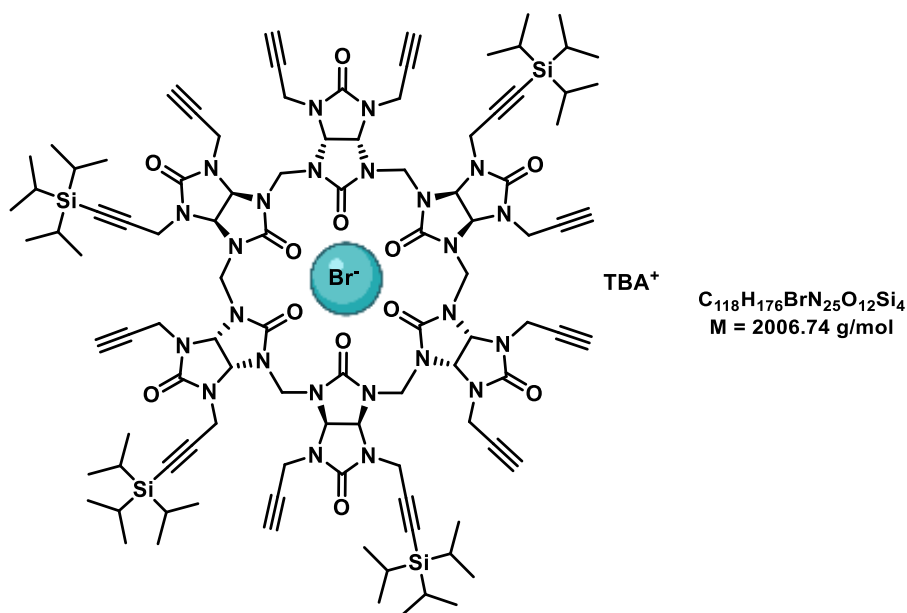
Tetrabutylammonium bromide @ ennapropargyl-tri-5-(triisopropylsilyloxy)prop-4-yn-1-bambus[6]uril **134**



To a solution of **48-Br** (20 mg, 11.74 μmol , 1.0 eq) in dry THF (4 mL) at $-78\text{ }^\circ\text{C}$, was added dropwise 1M LiHMDS in hexane (25 μL , 23.48 μmol , 2.0 eq), the reaction media was stirred at $-78\text{ }^\circ\text{C}$ for 30 minutes. Then TIPSCI (5 mg, 0.11 mmol, 2.0 eq) in dry THF (1 mL) was added. The reaction was warmed to room temperature slowly. A saturated solution of NH_4Cl (10 mL) was added and the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (3 x 10 mL). The organic layers were washed with water (30 mL) and brine (30 mL), then dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under vacuum. The residue was purified by silica gel column chromatography ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Acetone}$ 7:3) to afford **134** (5 mg, 20 %), **135** (1 mg, 5 %) and **136** (4 mg, 15 %) as white solids (representative structures).

^1H NMR (400 MHz, Acetone- d_6): δ (ppm) = 6.01 (s, 6H, CH), 5.99 (s, 6H, CH), 5.29 (d, J = 4.2 Hz, 12H, CH_2 bridge), 4.59-4.31 (m, 24H, CH_2), 3.52-3.41 (m, 8H, $^+\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$), 2.55-2.45 (m, 9H, $\text{C}\equiv\text{CH}$), 1.87-1.79 (m, 8H, $^+\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$), 1.50-1.38 (m, 8H, $^+\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$), 1.33-1.26 (m, 3H, Si-CH), 1.07 (bs, 18H, CH_3), 0.98 (t, J = 7.4 Hz, 12H, $^+\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$).

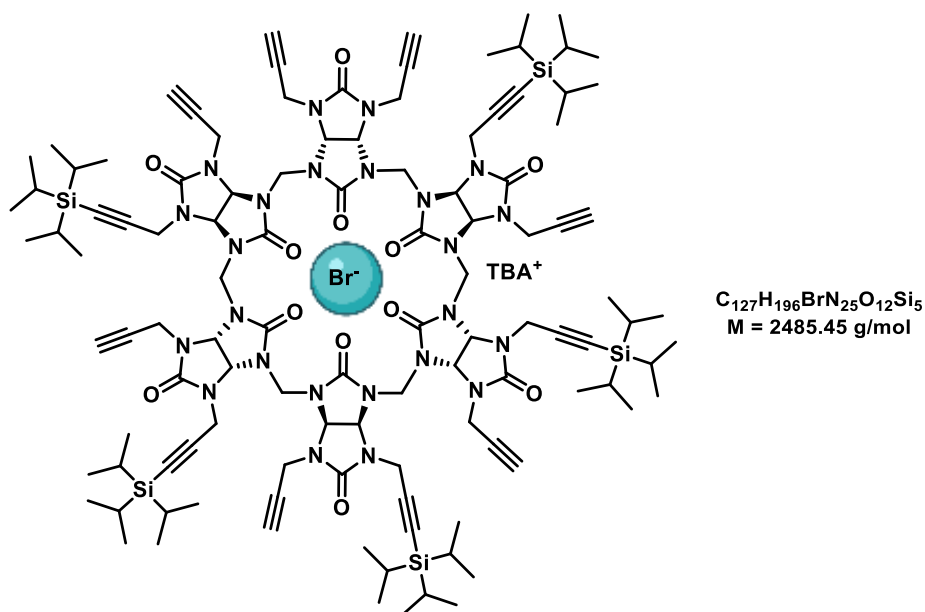
Tetrabutylammonium bromide @ octapropargyl-tetra-5-(triisopropylsilyloxy)prop-4-yn-1-bambus[6]uril **135**



135 (1 mg, 5 %) (representative structure) was obtained as a byproduct in the synthesis of **134** as a white solid.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Acetone- d_6): δ (ppm) = 6.12-5.91 (s, 12H, CH), 5.22-5.02 (m, 12H, CH₂ bridge), 4.61-4.31 (m, 24H, CH₂), 3.50-3.42 (m, 8H, $^+\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$), 2.62-2.48 (m, 8H, C \equiv CH), 1.88-1.78 (m, 8H, $^+\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$), 1.51-1.37 (m, 8H, $^+\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$), 1.33-1.26 (m, 4H, Si-CH), 1.07 (bs, 24H, CH₃), 0.98 (t, $J = 7.4 \text{ Hz}$, 12H, $^+\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$).

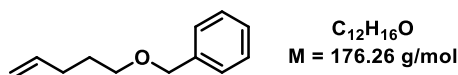
Tetrabutylammonium bromide @ heptapropargyl-penta-5-(triisopropylsilyloxy)prop-4-yn-1-bambus[6]uril **136**



136 (4 mg, 15 %) (representative structure) was obtained as a byproduct in the synthesis of **134** as a white solid.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Acetone- d_6): δ (ppm) = 6.17-6.01 (s, 12H, CH), 5.59-5.39 (m, 12H, CH₂ bridge), 4.62-4.34 (m, 24H, CH₂), 3.53-3.41 (m, 8H, $^+\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$), 2.67-2.59 (m, 7H, C \equiv CH), 1.89-1.78 (m, 8H, $^+\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$), 1.50-1.37 (m, 8H, $^+\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$), 1.32-1.27 (m, 5H, Si-CH), 1.08-1.03 (m, 30H, CH₃), 0.98 (t, J = 7.4 Hz, 12H, $^+\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$).

((pent-4-en-1-yloxy)methyl)benzene **145**

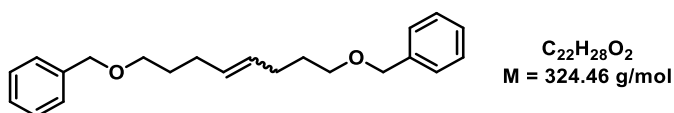


To a solution of 4-pentene-1-ol (1 mL, 9.680 mmol, 1.0 eq) in THF (20 mL) under argon atmosphere, sodium hydride 60 % (480 mg, 12.000 mmol, 1.25 eq) was added at 0 °C and stirred for 10 min. After 20 min at room temperature, benzyl bromide (1.2 mL, 10.090 mmol, 1.1 eq) was added and the solution was stirred at reflux for 20 h. After completion of the reaction, iced water was added to quench the reaction. Then diethyl ether was added (3 x 80 mL), the combined organic layers was washed with water (2 x 80 mL) and brine (80 mL) and dried over MgSO₄. The resulting residue was purified by column chromatography (gradient elution cyclohexane/diethyl ether 1:0 to 9:1) to afford **145** as a colorless oil (1.40 g, 83 %).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.42-7.21 (m, 5H, H^A), 5.83 (ddt, J = 16.9, 10.2, 6.7 Hz, 1H, CH allyl), 4.99 (dddd, J = 10.2, 7.8, 3.2, 1.4 Hz, 2H, CH₂ allyl), 4.51 (s, 2H, CH₂Bn), 3.49 (t, J = 6.5 Hz, 2H, CH₂O), 2.20-2.12 (m, 2H, CH₂-CH₂-CH₂O), 1.78-1.68 (m, 2H, CH₂-CH₂-CH₂O).

The characterization data match those previously reported²⁶⁷.

1,8-bis(benzyloxy)oct-4-ene **147**

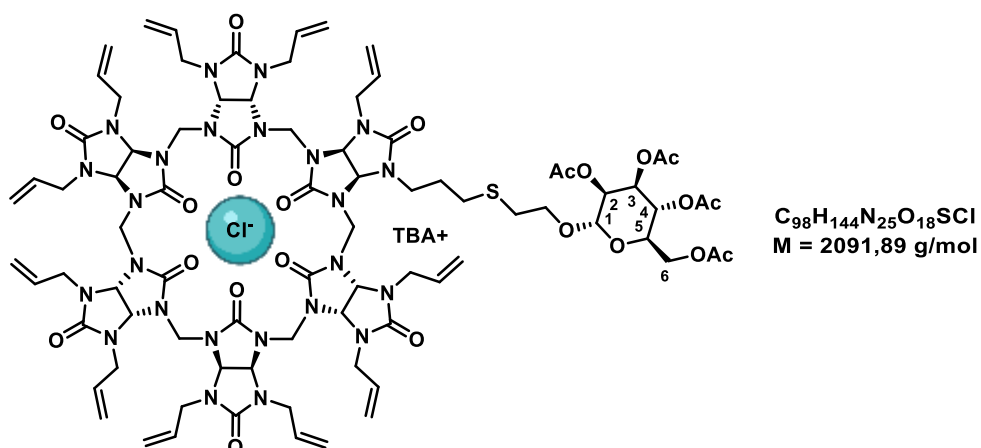


Compound **145** (50 mg, 0.284 mmol, 1.0 eq), Grubbs catalyst 2nd generation (5 mg, 2 w%) in DCM (10 mL) were stirred at reflux overnight. Solvent was removed in vacuo and the resulting residue was purified by column chromatography (gradient elution cyclohexane/diethyl ether 1:0 to 9:1) to afford **147** as a mixture of *Z* and *E* isomers as a colorless oil (19 mg, 41 %).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.30-7.18 (m, 10H), 5.49-5.30 (m, 2H, CH allyl), 4.43 (d, J = 7.5 Hz, 4H, CH₂Bn), 3.40 (ddd, J = 6.4, 4.1, 1.3 Hz, 4H, CH₂O), 2.35-2.19 (m, 4H, CH₂-CH₂-CH₂O), 1.60 (dt, J = 13.7, 6.7 Hz, 4H, CH₂-CH₂-CH₂O).

The characterization data match those previously reported²⁶⁸.

Tetrabutylammonium chloride @ UndecaallylMono(2-(propylthio) α -D-mannose tetraacetate ethyl)bambus[6]uril **148**



According to **procedure G**, to a solution of tetrabutylammonium chloride @ Dodecaallylbambus[6]uril **53-Cl** (40 mg, 0.024 mmol, 1.0 eq) in DCM (2 mL), thiol **83** (9 mg, 0.024 mmol, 1.0 eq), 4-*tert*-Butylcatechol (5 mg, 0.029 mmol, 1.2 eq) and 1M Et₃B solution (30 μ L, 0.029 mmol, 1.2 eq) were added. The solution was stirred under argon atmosphere at room temperature overnight. After completion of the reaction the solvent was removed under reduced pressure. The resulting residue was purified by column chromatography (gradient elution CH₂Cl₂/acetone 1:0 to 0:1) to afford bambusuril **148** as a white solid (31 mg, 69 %) in a mixture with non-functionalized allyl₁₂BU[6] (~18 % NMR yield).

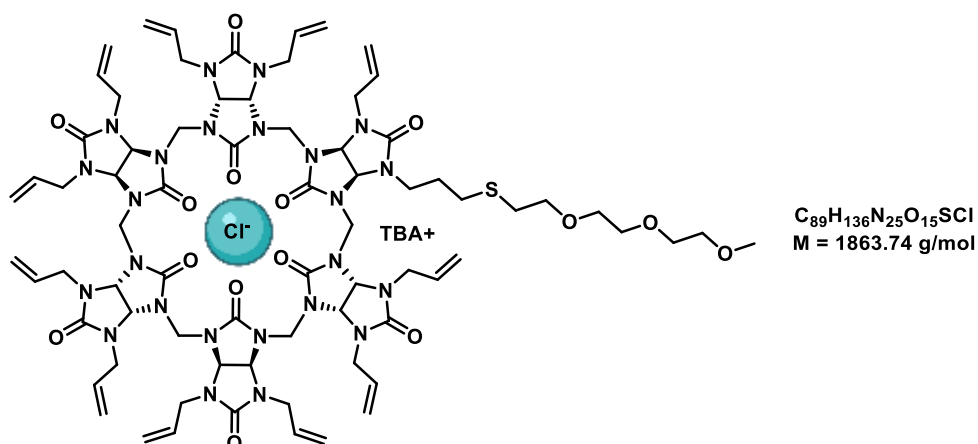
¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 5.94-5.82 (m, 11H, CH allyl), 5.53-5.33 (m, 12H, CH), 5.29-5.04 (m, 28H, N-CH₂, H¹⁻⁴), 5.01-4.74 (m, 12H, CH₂ bridge), 4.31-4.05 (m, 25H, CH₂ allyl, H^{5,6}), 3.67 (s, 1H, S-CH₂-CH₂-O), 3.39 (s, 1H, S-CH₂-CH₂-O), 3.16-3.10 (m, 8H, ⁺N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 2.84-2.55 (m, 4H, N-CH₂-CH₂-S-CH₂-CH₂-O), 2.14 (s, 3H, CH₃), 2.09 (s, 3H, CH₃), 2.04 (s, 3H, CH₃), 1.96 (s, 3H, CH₃), 1.61 (dt, J = 15.8, 8.1 Hz, 8H, (⁺N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 1.42 (dd, J = 14.7, 7.3 Hz, 8H, ⁺N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 1.02 (t, J = 7.3 Hz, 12H, (⁺N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃).

¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 171.0, 170.3, 170.0 (C=O ester), 158.9 (C=O glycoluril), 134.8 (CH allyl), 115.4 (CH₂ allyl), 97.6 (C¹), 71.2 (C⁵), 69.7 (C²), 68.2 (C²), 65.9 (C³), 62.4 (C⁴), 58.9 (⁺N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 48.2 (CH₂ bridge), 47.0 (N-CH₂-CH₂-CH₂-S), 46.0 (N-CH₂), 32.0, 31.3, 29.8, 29.3, (N-CH₂-CH₂-CH₂-S-CH₂-CH₂-O), 23.9 (⁺N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 20.9 (C³), 19.8 (⁺N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 13.8 (⁺N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃).

HRMS (ESI⁺): m/z calculated for C₈₂H₁₀₉N₂₄O₂₂S [M+H]⁺: 1813.7863, found: 1813.7864.

M.p. = 138-146 °C.

Tetrabutylammonium chloride @ UndecaallylMono(1-(propylthio)3,6,9-trioxadecyl)bambus[6]uril
149



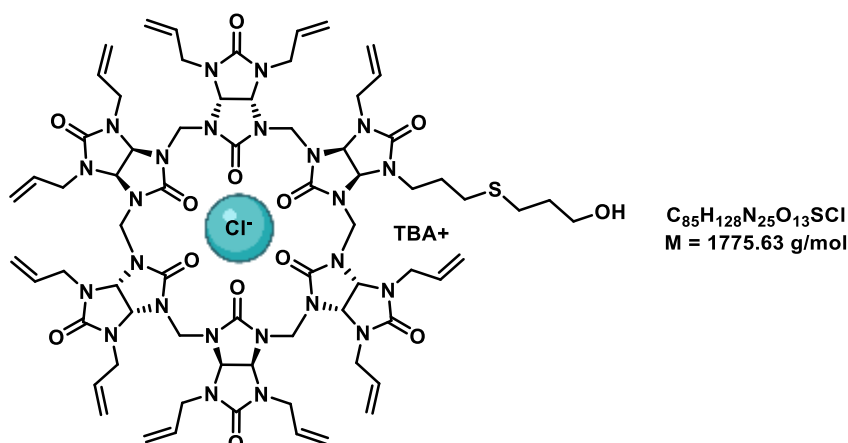
According to **procedure G**, to a solution of tetrabutylammonium chloride @ dodecaallylbambus[6]uril **53-Cl** (33 mg, 0.020 mmol, 1.0 eq) in DCM (2 mL), thiol **82** (4 mg, 0.020 mmol, 1.0 eq), 4-*tert*-Butylcatechol (4 mg, 0.024 mmol, 1.2 eq) and 1M Et₃B solution (25 μ L, 0.024 mmol, 1.2 eq) were added. The solution was stirred under argon atmosphere at room temperature overnight. After completion of the reaction the solvent was removed under reduced pressure. The resulting residue was purified by column chromatography (gradient elution CH₂Cl₂/acetone 1:0 to 0:1) to afford bambusuril **149** as a white solid (18 mg, 37 %) in a mixture with non-functionalized allyl₁₂BU[6] (~16 % NMR yield).

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 5.97-5.83 (m, 11H, CH allyl), 5.44 (s, 12H, CH), 5.27-5.06 (m, 24H, N-CH₂), 4.98 (s, 12H, CH₂ bridge), 4.35-4.07 (m, 30H, CH₂ allyl, C^{PEG}H₂), 3.89 (s, 3H, CH₃), 3.70-3.57 (m, 2H, S-CH₂-CH₂-O), 3.18-3.07 (m, 8H, ⁺N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 2.85-2.67 (m, 8H, CH₂-S-CH₂), 1.61 (dt, $J = 15.8, 8.0 \text{ Hz}$, 8H, ⁺N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 1.43 (dd, $J = 14.7, 7.3 \text{ Hz}$, 8H, ⁺N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 1.03 (t, $J = 7.3 \text{ Hz}$, 12H, ⁺N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃).

¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 158.9 (C=O), 134.8 (CH allyl), 115.4 (CH₂ allyl), 71.2 (C^{PEG}), 68.2 (CH), 59.3 (CH₃), 59.0 (⁺N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 53.7, 51.6 (C^{PEG}), 48.2 (CH₂ bridge), 46.0 (N-CH₂), 31.9, 31.6, 29.8, 29.4 (C^{PEG}), 23.9 (⁺N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 19.9 (⁺N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 13.8 (⁺N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃).

HRMS (ESI⁺): m/z calculated for C₇₄H₁₀₀N₂₄NaO₁₅S [M+Na]⁺: 1607.7418, found: 1607.7290.

M.p. = 110-122 °C.



Procedure 1: According to **procedure G**, to a solution of tetrabutylammonium chloride @ dodecaallylbambus[6]uril **53-Cl** (40 mg, 0.024 mmol, 1.0 eq) in DCM (2 mL), 3-mercaptopropanol (2 μ L, 0.024 mmol, 1.0 eq), 4-*tert*-Butylcatechol (5 mg, 0.029 mmol, 1.2 eq) and 1M Et₃B solution (30 μ L, 0.029 mmol, 1.2 eq) were added. The solution was stirred under argon atmosphere at room temperature overnight. After completion of the reaction the solvent was removed under reduced pressure. The resulting residue was purified by column chromatography (gradient elution CH₂Cl₂/acetone 1:0 to 0:1) to afford a mixture of bambusuril **150** as a white solid (20 mg, 48 %).

Procedure 2: According to **procedure D**, tetrabutylammonium chloride @ Dodecaallylbambus[6]uril **53-Cl** (40 mg, 0.024 mmol, 1.0 eq), 3-mercaptopropanol (2 μ L, 0.024 mmol, 1.0 eq), Ru(bpy)₃Cl₂ (0.05 mg, 0.071x10⁻³ mmol, 0.3 mol%) and *p*-toluidine (2 mg, 0.014 mmol, 0.6 eq) were added in MeOH (1 mL). The reaction mixture was stirred at room temperature and irradiated with blue LEDs for 15 h. Solvent was removed *in vacuo* and the resulting crude was purified by column chromatography (gradient elution CH₂Cl₂/acetone 1:0 to 7:3) to afford **150** in a mixture of empty and complexed bambusuril as a brown oil (20 mg, 48 %).

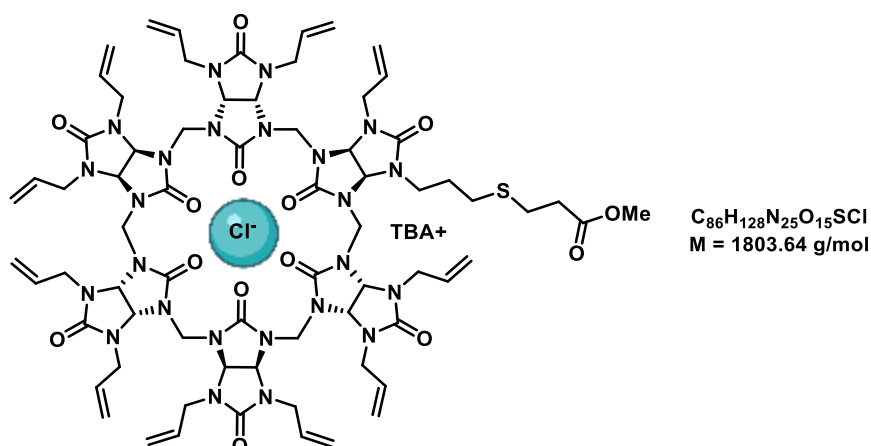
¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 5.99-5.83 (m, J = 3.0 Hz, 11H, CH allyl), 5.45 (s, 12H, CH), 5.30-5.06 (m, 12H, N-CH₂), 4.99 (s, 12H, CH₂ bridge), 4.35-4.07 (m, 22H, CH₂ allyl), 3.79-3.38 (m, 4H, S-CH₂-CH₂-CH₂-O), 3.18-3.10 (m, 8H, ⁺N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 2.83-2.67 (m, 2H, CH₂-S-CH₂), 2.39-2.15 (m, 2H, CH₂-S-CH₂), 2.05-1.92 (m, 2H, N-CH₂-CH₂-CH₂-S), 1.67-1.58 (m, 2H, ⁺N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 1.43 (dd, J = 14.6, 7.3 Hz, 2H, ⁺N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 1.04 (t, J = 7.3 Hz, 3H, ⁺N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃).

¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 158.9 (C=O), 134.9 (CH allyl), 115.4 (N-CH₂), 68.3 (CH), 59.0 (⁺N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 48.2 (CH₂ bridge), 46.0 (CH₂ allyl), 43.2 (N-CH₂-CH₂-CH₂-S), 31.8, 29.8, 29.4, 28.9, 24.0 (CH₂-S-CH₂-CH₂-CH₂-O), 24.0 (⁺N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 19.9 (⁺N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 13.8 (⁺N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃).

HRMS (ESI⁻): m/z calculated for C₆₉H₉₁N₂₄O₁₃S [M-H]⁻: 1495.5918, found for [M+Cl-H]⁻: 1531.5599.

M.p. = 133-137 °C.

Tetrabutylammonium chloride @UndecaallylMono(2-propylthio)methylpropanoate)bambus[6]uril
151



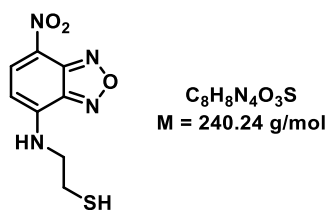
According to **procedure G**, to a solution of tetrabutylammonium chloride @ Dodecaallylbambus[6]uril **53-Cl** (40 mg, 0.024 mmol, 1.0 eq) in DCM (2 mL), methyl 3-mercaptopropionate (256 μ L, 0.024 mmol, 1.0 eq), 4-*tert*-Butylcatechol (5 mg, 0.029 mmol, 1.2 eq) and 1M Et₃B solution (30 μ L, 0.029 mmol, 1.2 eq) were added. The solution was stirred under argon atmosphere at room temperature overnight. After completion of the reaction the solvent was removed under reduced pressure. The resulting residue was purified by column chromatography (gradient elution CH₂Cl₂/acetone 1:0 to 0:1) to afford bambusuril **151** as a white solid (16 mg, 37 %) in a mixture with non-functionalized allyl₁₂BU[6] (~22 % NMR yield).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 5.90 (bs, 11H, CH allyl), 5.44 (s, 12H, CH), 5.27-5.06 (m, 24H, N-CH₂), 4.99 (s, 12H, CH₂ bridge), 4.31-4.06 (m, 22H, CH₂ allyl), 3.66 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H, CH₃), 3.47-3.32 (m, 2H, S-CH₂-CH₂-CO), 3.19-3.04 (s, 8H, ⁺N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 2.80-2.50 (m, 2H, CH₂-S-CH₂), 2.47-2.14 (m, 2H, CH₂-S-CH₂), 1.66-1.54 (m, 8H, ⁺N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 1.42 (d, $J = 7.3$ Hz, 8H, ⁺N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 1.03 (s, 12H, ⁺N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃).

¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 159.3 (C=O ester), 158.9 (C=O glycoluril), 134.9 (CH allyl), 115.4 (CH₂ allyl), 68.2 (CH), 59.0 (⁺N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 48.2 (CH₂ bridge), 47.0 (N-CH₂-CH₂-CH₂-S), 46.0 (N-CH₂), 34.7, 33.6, 29.8, 29.4 (CH₂-CH₂-S-CH₂-CH₂-CO), 23.9 (⁺N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 19.9 (⁺N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 13.8 (⁺N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃).

HRMS (ESI⁺): m/z calculated for C₇₀H₉₃N₂₄O₁₄S [M+H]⁺: 1525.7024, found: 1525.6996.

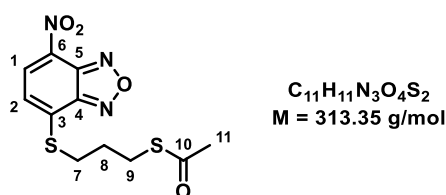
M.p. = 181-185 °C.

2-((7-nitrobenzo[c][1,2,5]oxadiazol-4-yl)amino)ethane-1-thiol **152**

NBD-Cl (100 mg, 0.501 mmol, 1.0 eq) and cysteamine hydrochloride (114 mg, 0.601 mmol, 1.2 eq) was dissolved in 10 mL acetonitrile, and pyridine (80 μ L, 1.201 mmol, 2.4 eq) was added. The reaction mixture was stirring at room temperature for 6 h. After completion of the reaction, DCM was added, then the solution was washed with 1M HCl (3 x 10 mL) and extracted with DCM (3 x 10 mL) and dried over $MgSO_4$ to give **152** as orange solid (195 mg, quant.).

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 8.49 (d, J = 8.6 Hz, 1H, $H^{Ar}(NO_2)$), 6.23 (d, J = 8.6 Hz, 1H, $H^{Ar}(NH)$), 3.74 (q, J = 6.3 Hz, 2H, $NH_2-CH_2-CH_2-SH$), 2.96 (dt, J = 8.5, 6.5 Hz, 2H, $NH_2-CH_2-CH_2-SH$), 1.58 (t, J = 8.5 Hz, 1H, SH).

The characterization data match those previously reported²²⁷.

S-(3-((7-nitrobenzo[c][1,2,5]oxadiazol-4-yl)thio)propyl) ethanethioate **153**

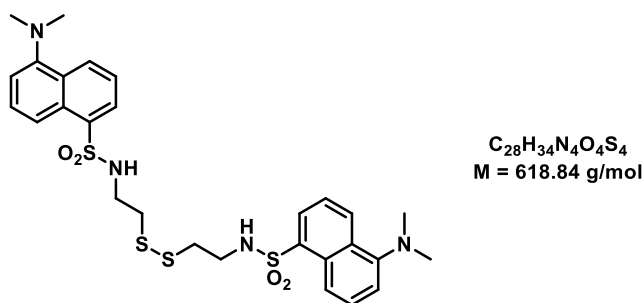
To a solution of NBD-Cl (50 mg, 0.250 mmol, 1.0 eq) and **85** (45 mg, 0.300 mmol, 1.2 eq) in acetonitrile (5 mL), pyridine (40 μ L, 0.500 mmol, 2.0 eq) was added. The solution was stirred at room temperature overnight. After completion of the reaction solvents were evaporated and DCM (10 mL) was added to the crude compound. The mixture was washed with 1M HCl (3 x 10 mL) and the combined aqueous phases were extracted with DCM (3 x 10 mL). The combined organic phases were dried over $MgSO_4$ and evaporated *in vacuo*. The resulting crude was purified by column chromatography (Et_2O /cyclohexane 1:1) to afford **153** as a red oil (30 mg, 38 %).

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 8.42 (d, J = 7.9 Hz, 1H, $H^{Ar}(NO_2)$), 7.19 (d, J = 7.9 Hz, 1H, $H^{Ar}(NH_2)$), 3.33 (t, J = 7.4 Hz, 2H, H^9), 3.07 (t, J = 7.0 Hz, 2H, H^7), 2.37 (s, 3H, CH_3), 2.12 (dt, J = 14.3, 7.1 Hz, 2H, H^8).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 195.5 (C^7), 149.3 (C^9), 142.6 (C^8), 141.1 (C^{10} , C^{11}), 130.8 (C^1), 120.9 (C^2), 30.8 (C^5), 30.5 (C^3), 28.4 (C^6), 27.9 (C^4).

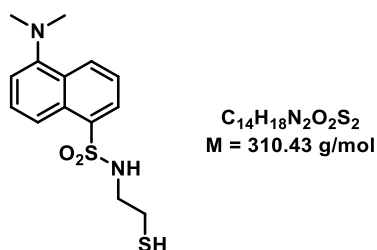
HRMS (ESI+): m/z calculated for $C_{11}H_{11}N_3O_4S_2Na$ [$M+Na$] $^+$: 336.0089, found: 336.0052.

N,N'*-(disulfanediy)bis(ethane-2,1-diyl))bis(5-(dimethylamino)naphthalene-1-sulfonamide) **155*



According to a reported procedure²³⁰, to a solution of cystamine dihydrochloride (230 mg, 1.019 mmol, 1.0 eq) in DCM (20 mL) were successively added triethylamine (1.14 mL, 7.416 mmol, 8.0 eq), dansyl chloride (500 mg, 1.854 mmol, 2.0 eq) and 4-dimethylamino-pyridine (25 mg, 0.185 mmol, 0.2 eq). The reaction was stirred at room temperature overnight then diluted with NH_4Cl saturated solution, extracted with DCM (3 x 10 mL). The combined organic phases were dried over Na_2SO_4 , filtered then evaporated under reduced pressure to provide crude **155**, directly engaged in the following reaction.

5-(dimethylamino)-N-(2-mercaptoethyl)naphthalene-1-sulfonamide **156**

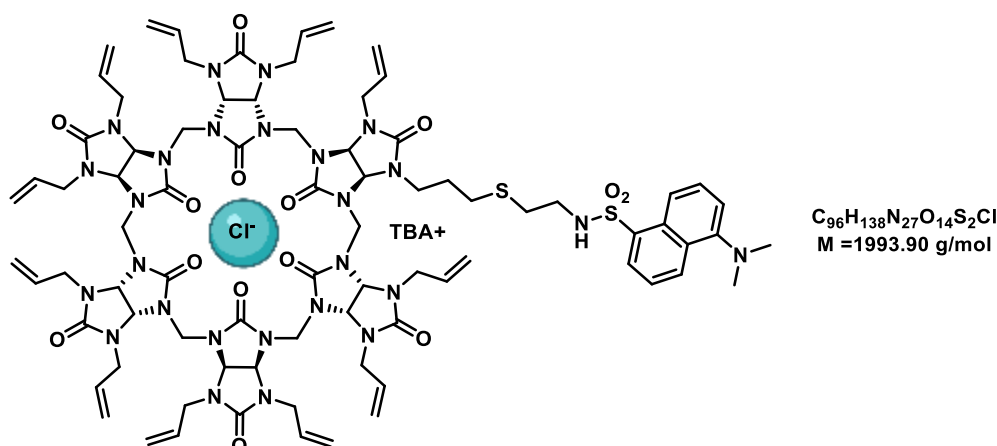


155 was dissolved in tetrahydrofuran (25 mL) then triethylamine (92 μ L, 0.663 mmol, 0.6 eq) and dithiothreitol (240 mg, 1.556 mmol, 1.5 eq) were successively added. The reaction was stirred at room temperature overnight and evaporated under reduced pressure. The resulting residue was purified by column chromatography (gradient elution $CH_2Cl_2/MeOH$ 1:0 to 9:1) to afford **156** as an orange solid (481 mg, 83 % over 2 steps).

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 8.55 (dt, $J = 8.6, 1.0$ Hz, 1H), 8.28-8.22 (m, 2H), 7.55 (ddd, $J = 22.5, 8.6, 7.5$ Hz, 2H), 7.22-7.17 (m, 1H), 5.27 (t, $J = 6.3$ Hz, 1H), 3.08 (q, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.89 (s, 6H), 2.50 (ddd, $J = 8.7, 6.7, 6.0$ Hz, 2H), 1.22 (t, $J = 8.7$ Hz, 1H).

The characterization data match those previously reported²³⁰.

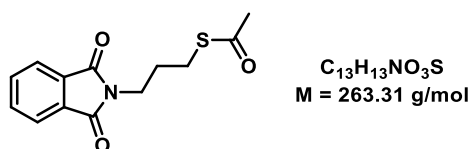
Tetrabutylammonium chloride @Undecaallyl(5-(dimethylamino)-N-(2-mercaptoethyl)naphthalene-1-sulfonamide)bambus[6]uril **157**



According to **procedure G**, to a solution of tetrabutylammonium chloride @ Dodecaallylbambus[6]uril **53-Cl** (40 mg, 0.024 mmol, 1.0 eq) in DCM (2 mL), **156** (8 mg, 0.024 mmol, 1.0 eq), 4-*tert*-Butylcatechol (5 mg, 0.029 mmol, 1.2 eq) and 1M Et₃B solution (30 μ L, 0.029 mmol, 1.2 eq) were added. The solution was stirred under argon atmosphere at room temperature overnight. After completion of the reaction the solvent was removed under reduced pressure. The resulting residue was purified by column chromatography (gradient elution CH₂Cl₂/acetone 1:0 to 0:1) to afford bambusuril **157** as a yellow solid (4 mg, 37 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.65-8.46 (m, 1H), 8.28-8.14 (m, 2H), 7.76-7.67 (m, 2H), 7.65- 7.46 (m, 1H), 6.00-5.76 (m, 11H, CH allyl), 5.62-4.82 (m, 48H, CH, N-CH₂, CH₂ bridge), 4.40-4.01 (m, 22H, CH₂ allyl), 3.20-3.09 (m, 2H), 2.98-2.86 (m, 6H), 2.58-2.40 (m, 2H), 1.66-1.54 (m, 8H, ⁺N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 1.42 (d, *J* = 7.3 Hz, 8H, ⁺N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 1.03 (s, 12H, ⁺N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃).

S-(3-(1,3-dioxisoindolin-2-yl)propyl) ethanethioate **160**



To a solution of *N*-(3-Bromopropyl)phthalimide (600 mg, 2.369 mmol, 1.0 eq) in acetone (20 mL), potassium thioacetate was added (810 mg, 7.092 mmol, 3.0 eq). The mixture was refluxed for 1 h. After completion of the reaction EtOAc was added (40 mL) and the organic phase was washed with water (2 x 20 mL) and dried over MgSO₄ to afford desired compound **160** as a brown solid (583 mg, 93 %).

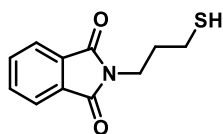
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.85 (dd, *J* = 5.5, 3.0 Hz, 2H, H^{Ar}), 7.72 (dd, *J* = 5.5, 3.0 Hz, 2H, H^{Ar}), 3.76 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H, N-CH₂-CH₂-CH₂-S), 2.91 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, N-CH₂-CH₂-CH₂-S), 2.32 (s, 3H, CH₃), 2.03-1.93 (m, 2H, N-CH₂-CH₂-CH₂-S).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 195.6 (C=O ester), 168.4 (NC=O), 134.1 (C^{Ar}), 132.2 (C^{Ar}), 123.4 (C^{Ar}), 37.0 (N-CH₂-CH₂-CH₂-S), 30.7 (CH₃), 28.8 (N-CH₂-CH₂-CH₂-S), 26.5 (N-CH₂-CH₂-CH₂-S).

HRMS (ESI⁺): *m/z* calculated for C₁₃H₁₄NO₃S [M+H]⁺: 264.0694, found: 264.0690.

M.p. = 82-86 °C.

2-(3-mercaptopropyl)isoindoline-1,3-dione **159**



$C_{11}H_{11}NO_2S$
 $M = 221.27 \text{ g/mol}$

To a solution of **160** (346 mg, 1.317 mmol, 1.0 eq) in $CH_3Cl/MeOH$ 1:1 (20 mL) under argon atmosphere, TBACN (177 mg, 0.658 mmol, 0.5 eq) was added. The mixture was stirred for 2 h at room temperature until completion of the reaction. The resulting crude was purified by column chromatography (gradient elution cyclohexane/EtOAc 1:0 to 8:2) to afford **159** as a brown solid (93 mg, 32 %).

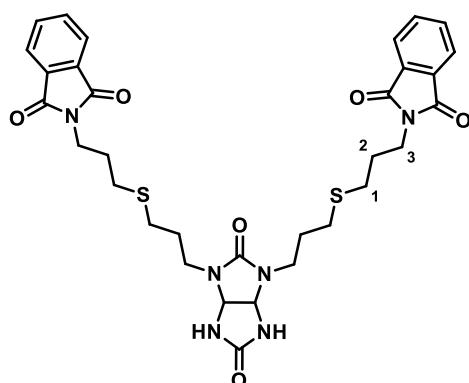
1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 7.83 (dd, $J = 5.4, 3.1$ Hz, 2H, H^{Ar}), 7.70 (dd, $J = 5.5, 3.0$ Hz, 2H, H^{Ar}), 3.80 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H, N- CH_2 - CH_2 - CH_2 -S), 2.53 (dt, $J = 8.1, 7.0$ Hz, 2H, N- CH_2 - CH_2 - CH_2 -S), 1.99 (q, $J = 6.9$ Hz, 2H, N- CH_2 - CH_2 - CH_2 -S), 1.58 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H, SH).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 168.6 (NC=O), 134.6 (C^{Ar}), 132.7 (C^{Ar}), 123.4 (C^{Ar}), 36.6 (N- CH_2 - CH_2 - CH_2 -S), 32.9 (N- CH_2 - CH_2 - CH_2 -S), 22.0 (N- CH_2 - CH_2 - CH_2 -S).

HRMS (ESI+): m/z calculated for $C_{11}H_{12}NO_2S$ [$M+H$] $^+$: 222.0589, found: 222.0590.

M.p. = 47-50 °C.

2,2'-((((2,5-dioxotetrahydroimidazo[4,5-d]imidazole-1,3(2*H*,3*aH*)-diyl)bis(propane-3,1-diyl))bis(sulfanediyl))bis(propane-3,1-diyl))bis(isoindoline-1,3-dione) **161**



$C_{32}H_{36}N_6O_6S_2$
 $M = 664.80 \text{ g/mol}$

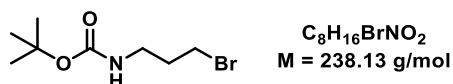
To glycoluril **49** (30 mg, 0.135 mmol, 1.0 eq) were added thiol **159** (90 mg, 0.405 mmol, 3.0 eq), 4-*tert*-butylcatechol (54 mg, 0.324 mmol, 2.4 eq), triethylborane (1M in hexane) (0.4 mL, 0.324 mmol, 2.4 eq) in DCM (2 mL). The solution was stirred overnight at room temperature. The solvent was removed under reduced pressure and the resulting residue was purified by column chromatography (gradient elution $CH_2Cl_2/MeOH$ 1:0 to 95:5) to afford **161** as a brown oil (25 mg, 28 %).

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 7.81 (dd, $J = 5.5, 3.0$ Hz, 4H, H^{Ar}), 7.65 (dd, $J = 5.4, 3.0$ Hz, 4H, H^{Ar}), 5.23 (s, 2H, CH), 3.82-3.66 (m, 4H, C^3H_2), 3.33 (dt, $J = 14.7, 7.4$ Hz, 2H, N- CH_2 - CH_2 - CH_2 -S), 3.24 (dt, $J = 14.2, 7.0$ Hz, 2H, N- CH_2 - CH_2 - CH_2 -S), 2.55-2.45 (m, 8H, CH_2 -S- C^1H_2), 1.90 (p, $J = 6.9$ Hz, 4H, N- CH_2 - CH_2 - CH_2 -S), 1.85-1.75 (m, 4H, C^2H_2).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 168.8 (NC=O), 134.3 (C^{Ar}), 132.2 (C^{Ar}), 123.6 (C^{Ar}), 67.4 (CH), 41.3 (N- CH_2 - CH_2 - CH_2 -S), 37.1 (C^3H_2), 31.7, 29.8, 29.7, 28.4, 28.2 (N- CH_2 - CH_2 - CH_2 -S- C^1H_2 - C^2H_2).

HRMS (ESI+): m/z calculated for $C_{32}H_{37}N_6O_6S_2$ [$M+H$] $^+$: 665.2216, found: 665.2212.

tert-butyl (3-bromopropyl)carbamate 164



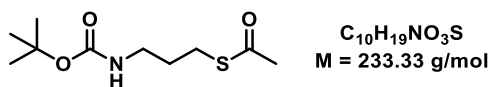
A solution of 3-bromopropylamine (4.00 g, 18.270 mmol, 1.0 eq) and triethylamine (5 mL, 36.540 mmol, 2.0 eq) in MeOH/ACN 1:1 (34 mL) under argon atmosphere was stirred for 30 min. Then a solution of di-tert-butyl decarbonate (4.40 g, 20.097 mmol, 1.1 eq) in MeOH/ACN 1:1 (30 mL) was added dropwise. The resulting mixture was stirred for 2 h at room temperature. Then the solution was diluted with EtOAc (40 mL) and washed with water (2 x 20 mL) and extracted with EtOAc again (50 mL). The organic layers were dried over $MgSO_4$ and evaporated to afford **164** as a pale yellow oil (4.15 g, 95 %).

1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ (ppm) = 3.50 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H, N- CH_2 - CH_2 - CH_2 -Br), 3.02 (td, $J = 6.8$, 5.7 Hz, 2H, N- CH_2 - CH_2 - CH_2 -Br), 1.90 (p, $J = 6.7$ Hz, 2H, N- CH_2 - CH_2 - CH_2 -Br), 1.37 (s, 9H, CH_3).

^{13}C NMR (100 MHz, $DMSO-d_6$): δ (ppm) = 155.6 (C=O), 77.6 (C^{IV}), 38.5 (N- CH_2 - CH_2 - CH_2 -Br), 32.7 (N- CH_2 - CH_2 - CH_2 -Br), 32.3 (N- CH_2 - CH_2 - CH_2 -Br), 28.2 (CH_3).

HRMS (ESI+): m/z calculated for $C_8H_{16}BrNO_2Na$ [M+Na] $^+$: 260.0262, found: 260.0262.

S-(3-((tert-butoxycarbonyl)amino)propyl) ethanethioate 165



To a solution of **164** (108 mg, 0.452 mmol, 1.0 eq) in acetone (7 mL), potassium thioacetate was added (154 mg, 1.356 mmol, 3.0 eq) and the solution was refluxed for 1 h. After completion of the reaction solvent was removed and ethyl acetate was added (20 mL). The organic layer was washed with water (2 x 20 mL) and dried over $MgSO_4$. Solvent was removed *in vacuo* to afford **165** as a dark brown solid (128 mg, quant.).

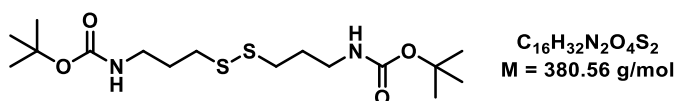
1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 3.21-3.08 (m, 2H, N- CH_2 - CH_2 - CH_2 -S), 2.91 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H, N- CH_2 - CH_2 - CH_2 -S), 2.34 (s, 3H, CH_3 SAc), 1.75 (p, $J = 6.8$ Hz, 2H, N- CH_2 - CH_2 - CH_2 -S), 1.44 (s, 9H, CH_3 Boc).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 196.4 (C=O SAc), 156.1 (C=O Boc), 79.5 (C^{IV}), 30.8 (N- CH_2 - CH_2 - CH_2 -S), 30.2 (N- CH_2 - CH_2 - CH_2 -S), 28.6 (CH_3), 26.4 (N- CH_2 - CH_2 - CH_2 -S).

HRMS (ESI+): m/z calculated for $C_{10}H_{19}NO_3SNa$ [M+Na] $^+$: 256.0983, found: 256.0987.

M.p. = 34-37 °C.

di-tert-butyl (disulfanediy)bis(propane-3,1-diyl)dicarbamate 166



To a solution of **165** (500 mg, 2.143 mmol, 1.0 eq) in MeOH (15 mL), 60 % hydrazine hydrate (161 mg, 3.214 mmol, 1.5 eq) was added. The mixture was stirred for 7 h at room temperature until completion

of the reaction. The resulting crude was purified by column chromatography (gradient elution cyclohexane/EtOAc 1:0 to 8:2) to afford **166** as a white solid (264 mg, 65 %).

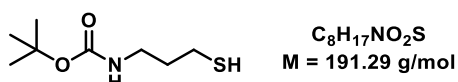
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 4.65 (bs, 2H, NH), 3.21 (q, J = 6.6 Hz, 4 H, NH- CH_2 - CH_2 - CH_2 -S), 2.70 (t, J = 7.2 Hz, 4H, NH- CH_2 - CH_2 - CH_2 -S), 1.87 (p, J = 6.9 Hz, 4H, NH- CH_2 - CH_2 - CH_2 -S), 1.43 (s, 18 H, CH_3).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 156.1 (C=O), 79.5 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 39.4 (N- CH_2 - CH_2 - CH_2 -S), 36.1 (N- CH_2 - CH_2 - CH_2 -S), 29.7 (NH- CH_2 - CH_2 - CH_2 -S), 28.6 (CH_3).

HRMS (ESI+): m/z calculated for $\text{C}_{16}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_2\text{Na}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$: 403.1701, found: 403.1703.

M.p. = 82-84 °C.

tert-butyl (3-mercaptopropyl)carbamate 163



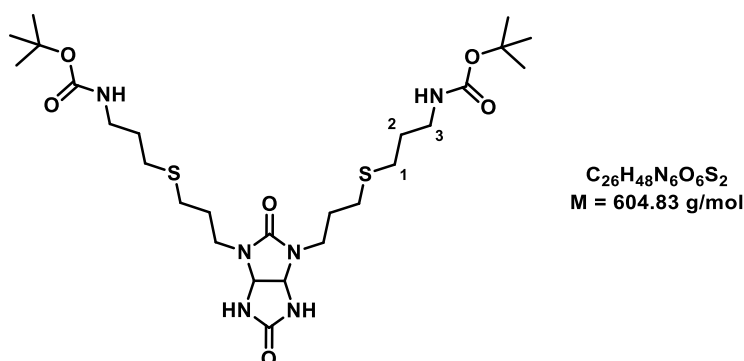
A solution of **166** (200 mg, 0.525 mmol, 1.0 eq), dithiothreitol (296 mg, 2.100 mmol, 4.0 eq) and triethylamine (32 mg, 0.315 mmol, 0.6 eq) in THF (10 mL) under argon atmosphere was stirred at room temperature for 24 h. The resulting crude was purified by column chromatography (gradient elution cyclohexane/EtOAc 1:0 to 8:2) to afford **163** as a pale yellow oil (141 mg, 70 %).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 3.24 (dd, J = 12.9, 6.5 Hz, 2H, N- CH_2 - CH_2 - CH_2 -S), 2.56 (dd, J = 14.9, 7.1 Hz, 2H, N- CH_2 - CH_2 - CH_2 -S), 1.79 (p, J = 6.9 Hz, 2H, N- CH_2 - CH_2 - CH_2 -S), 1.44 (s, 9H, CH_3).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 156.2 (C=O), 79.5 (C^{IV}), 39.2 (N- CH_2 - CH_2 - CH_2 -S), 31.7 (N- CH_2 - CH_2 - CH_2 -S), 28.6 (CH_3), 22.0 (N- CH_2 - CH_2 - CH_2 -S).

HRMS (ESI+): m/z calculated for $\text{C}_8\text{H}_{17}\text{NO}_2\text{SNa}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$: 214.0878, found: 214.0880.

di-tert-butyl (((((2,5-dioxotetrahydroimidazo[4,5-*d*]imidazole-1,3(2*H*,3*aH*)-diyl)bis(propane-3,1-diyl))bis(sulfanediyl))bis(propane-3,1-diyl))dicarbamate 167



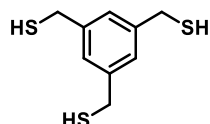
To glycoluril **49** (10 mg, 0.045 mmol, 1.0 eq) were added thiol **163** (36 mg, 0.188 mmol, 3.0 eq), 4-*tert*-butylcatechol TBC (22 mg, 0.130 mmol, 2.4 eq), triethylborane (1M in hexane) (0.13 mL, 0.130 mmol, 2.4 eq) in DCM (1 mL). The solution was stirred overnight at room temperature. The solvent was removed under reduced pressure and the resulting residue was purified by column chromatography (gradient elution CH_2Cl_2 /MeOH 1:0 to 94:6) to afford **167** as a brown oil (17 mg, 31 %).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 5.33 (s, 2 H, CH), 3.35 (dt, J = 14.2 Hz, 7.2 Hz, 4H, H^3), 3.25-3.14 (m, 4H, N- CH_2 - CH_2 - CH_2 -S), 2.58-2.46 (m, 8H, CH_2 -S- C^1H_2), 1.86 (p, J = 6.9 Hz, 4H, N- CH_2 - CH_2 - CH_2 -S), 1.76 (p, J = 6.8 Hz, 4 H, H^2).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 158.3 (C=O), 156.3 (C=O), 79.5 (C^{IV}), 67.5 (CH), 41.2 (N- CH_2 - CH_2 - CH_2 -S), 39.7 (C^3H_2), 30.0, 29.8, 29.5, 28.6 (CH_3), 28.1.

HRMS (ESI+): m/z calculated for $\text{C}_{26}\text{H}_{48}\text{N}_6\text{O}_6\text{S}_2\text{Na}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$: 627.2974, found: 627.2974.

Benzene-1,3,5-triyltrimethanethiol **168**



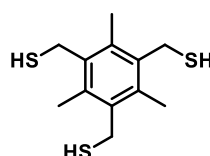
$\text{C}_9\text{H}_{12}\text{S}_3$
 $M = 216.38 \text{ g/mol}$

According to a reported protocol^{232,234}, thiourea (480 mg, 6.306 mmol, 3.0 eq) was added to a solution of 1,3,5-tris(bromomethyl)benzene (750 mg, 2.102 mmol, 1.0 eq) in ethanol (8 mL). The reaction mixture was stirred at room temperature for 1.5 h. The solvent was then removed under vacuum, and water (8 mL) and NaOH (500 mg, 12.610 mmol, 6.0 eq) were added, and the mixture was refluxed for overnight. A 6M HCl solution was added to the mixture cooled at 0 °C up to pH = 2. Finally, the water phase was extracted with DCM (3 × 20 mL) and the combined organic phases were dried over MgSO_4 , and evaporated under vacuum to afford **168** as a white solid (415 mg, 91 %).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.17 (s, 3H), 3.72 (d, J = 7.6 Hz, 6H), 1.78 (t, J = 7.6 Hz, 6H).

The characterization data match those previously reported^{232,234}.

(2,4,6-trimethylbenzene-1,3,5-triyl)trimethanethiol **169**



$\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{S}_3$
 $M = 258.46 \text{ g/mol}$

According to a reported protocol^{232,234}, thiourea (220 mg, 2.890 mmol, 3.0 eq) was added to a solution of (2,4,6-trimethylbenzene-1,3,5-triyl)trimethanethiol (385 mg, 0.965 mmol, 1.0 eq) in ethanol (4 mL). The reaction mixture was stirred at room temperature for 1.5 h. The solvent was then removed under vacuum, and water (5 mL) and NaOH (232 mg, 5.800 mmol, 6.0 eq) were added, and the mixture was refluxed for overnight. A 6M HCl solution was added to the mixture cooled at 0 °C up to pH = 2. Finally, the water phase was extracted with DCM (3 × 20 mL) and the combined organic phases were dried over MgSO_4 , and evaporated under vacuum to afford **169** as a white solid (227 mg, 97 %).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 3.79 (d, J = 6.5 Hz, 6H), 2.44 (s, 6H), 1.58 (s, 9H).

The characterization data match those previously reported^{232,234}.

S,S'-(1,4-phenylenebis(methylene)) diethanethioate **170**

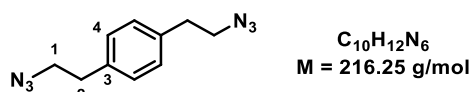


According to a reported protocol²³⁶, to a solution of α,α' -dibromo-*p*-xylene (500 mg, 1.894 mmol, 1.0 eq) in THF (15 mL) under argon atmosphere, potassium thioacetate was added (650 mg, 5.682 mmol, 3.0 eq). The solution was heated overnight at reflux. After completion of the reaction DCM was added and the organic phase was washed with water (3 x 50 mL) and brine (50 mL) and dried over $MgSO_4$. The resulting crude was purified by silica gel column chromatography (gradient elution cyclohexane/DCM 9:1 to 7:3 and then cyclohexane/EtOAc 8:2) to afford compound **170** as a white solid (468 mg, 97 %).

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 7.21 (s, 4H), 4.08 (s, 4H), 2.34 (s, 6H).

The characterization data match those previously reported²³⁶.

1,4-bis(2-azidoethyl)benzene **172**

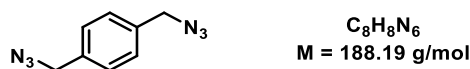


According to a reported protocol²³⁷, a solution of **77'** (50 mg, 0.105 mmol, 1.0 eq) and NaN_3 (34 mg, 0.527 mmol, 5.0 eq) in DMF (3 mL) under argon atmosphere was stirred at 60 °C overnight. After cooling at room temperature, Et_2O (5 mL) was added and the organic layer was washed with H_2O (2 x 50 mL) and brine (5 mL). The organic layer was dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated *in vacuo* to afford **172** as a colorless oil (25 mg, quant.).

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 7.18 (s, 4H), 3.50 (t, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 4H), 2.88 (t, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 4H).

The characterization data match those previously reported²³⁷.

1,4-bis(azidomethyl)benzene **173**



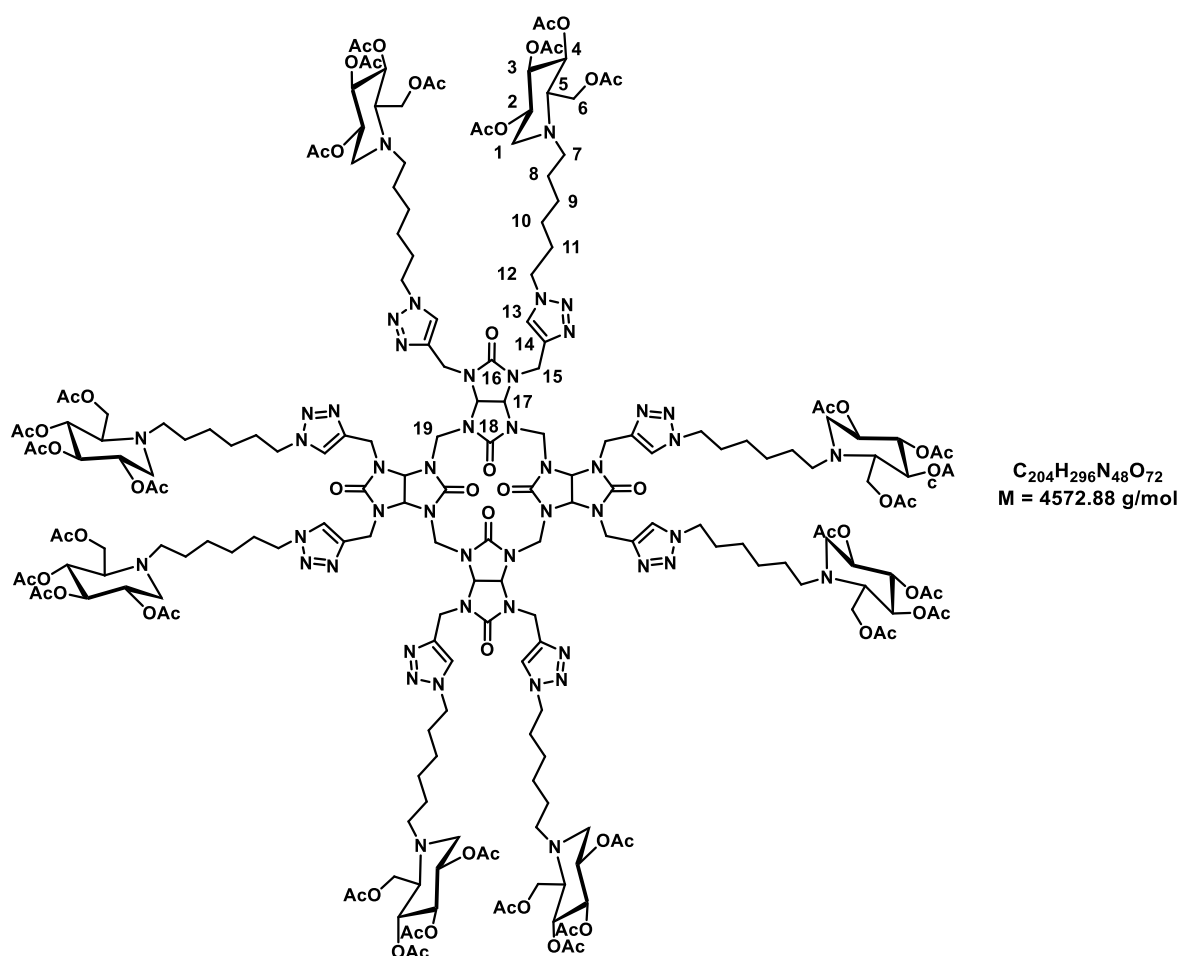
Sodium azide (493 mg, 7.577 mmol, 4.0 eq) was added to a solution of α,α' -dibromo-*p*-xylene (500 mg, 1.894 mmol, 1.0 eq) in DMF (10 mL) under argon atmosphere. The mixture was stirred under argon atmosphere overnight. After completion of the reaction, EtOAc was added (10 mL) and the organic layer was washed with water (20 mL) and brine (20 mL) and dried over Mg_2SO_4 . Solvent was removed *in vacuo* to afford **177** as a colorless oil (350 mg, quant.).

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 7.32 (s, 4H), 4.34 (t, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 4H), 2.89 (d, $J = 26.3 \text{ Hz}$, 4H).

The characterization data match those previously reported²⁶⁹.

II.4. DNJ derivatives synthesis

(DNJ-OAc-C6)₈BU[4] **174**



Following the general **procedure F**, starting from propargyl₈bambus[4]uril **101** (10 mg, 0.011 mol, 1.0 eq) and azidoiminosugar **DNJ-OAc-C6-N₃** (60 mg, 0.132 mmol, 12.0 eq), (DNJ-OAc-C6)₈BU[4] **174** (27 mg, 54 %) was obtained as a colorless oil.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.56 (s, 8H, H¹³), 5.74 (s, 6H, H¹⁷), 5.10-4.99 (m, 16H, H³, H⁴), 4.99-4.89 (m, 8H, H²), 4.66-4.44 (m, 24H, H¹⁵, H¹⁹), 4.42-4.21 (m, 16H, H¹²), 4.20-4.04 (m, 16H, H⁶), 3.17 (dd, $J = 11.0, 5.0 \text{ Hz}$, 8H, H¹), 2.78-2.66 (m, 8H, H⁷), 2.66-2.58 (m, 8H, H⁵), 2.58-2.47 (m, 8H, H⁷), 2.29 (dd, $J = 11.0, 10.5 \text{ Hz}$, 8H, H¹), 2.10-1.96 (m, 96H, OAc), 1.93-1.81 (m, 16H, H¹¹), 1.53-1.08 (m, 48H, H⁸, H⁹, H¹⁰)

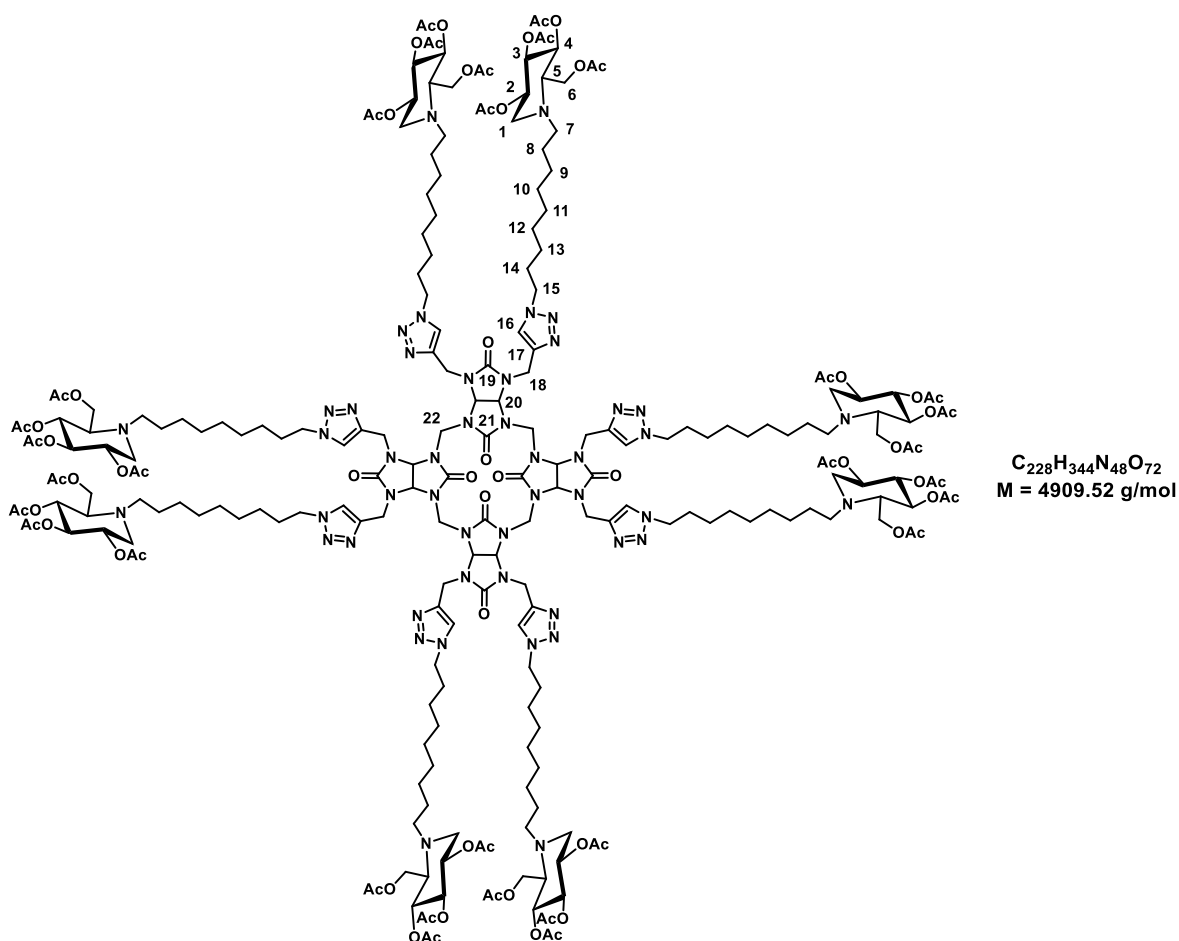
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 170.9, 170.4, 170.1, 169.8 (CH₃-C=O), 159.7, 158.3 (C¹⁶, C¹⁸), 143.8 (C¹⁴), 122.8 (C¹³), 74.8 (C³), 71.6 (C¹⁷), 69.6 (C⁴), 69.5 (C²), 61.7 (C⁵), 59.7 (C⁶), 53.0 (C¹), 51.7 (C⁷), 50.4 (C¹²), 39.0 (C¹⁵), 30.3 (C¹¹), 26.8, 26.6 (C⁹, C¹⁰), 25.0 (C⁸), 21.0, 20.9, 20.9, 20.8 (CH₃-C=O),

IR (cm⁻¹): 1744, 1710.

HRMS (ESI+): m/z calculated for C₂₀₄H₂₉₇N₄₈Na₂O₇₂ [M+H+2Na]³⁺: 1539.0278, found: 1539.0257.

[α]_D²⁰ = + 2.2 (c 1, CH₃OH).

(DNJ-OAc-C9)₈BU[4] **175**



Following the general **procedure F**, starting from propargyl₈bambus[4]uril **101** (10 mg, 0.011 mmol, 1.0 eq) and azidoiminosugar **DNJ-OAc-C9-N₃** (65 mg, 0.130 mmol, 12.0 eq), (DNJ-OAc-C9)₈BU[4] **175** (28 mg, 53 %) was isolated as a colorless oil.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.55 (bs, 8H, H¹⁶), 5.74 (bs, 6H, H²⁰), 5.10-4.99 (m, 16H, H³, H⁴), 4.95-4.90 (m, 8H, H²), 4.65-4.51 (m, 24H, H¹⁸, H²²), 4.38-4.23 (m, 16H, H¹⁵), 4.19-4.09 (m, 16H, H⁶), 3.18 (dd, $J = 11.2, 4.9 \text{ Hz}$, 8H, H¹), 2.76-2.66 (m, 8H, H⁷), 2.65-2.60 (m, 8H, H⁵), 2.59-2.50 (m, 8H, H^{7'}), 2.32 (dd, $J = 11.2, 10.3 \text{ Hz}$, 8H, H^{1'}), 2.07 (s, 24H, CH₃-C=O), 2.0-1.97 (m, 72H, CH₃-C=O), 1.89-1.83 (m, 16H, H¹⁴), 1.50-1.11 (m, 96H, H⁸, H⁹, H¹⁰, H¹¹, H¹², H¹³).

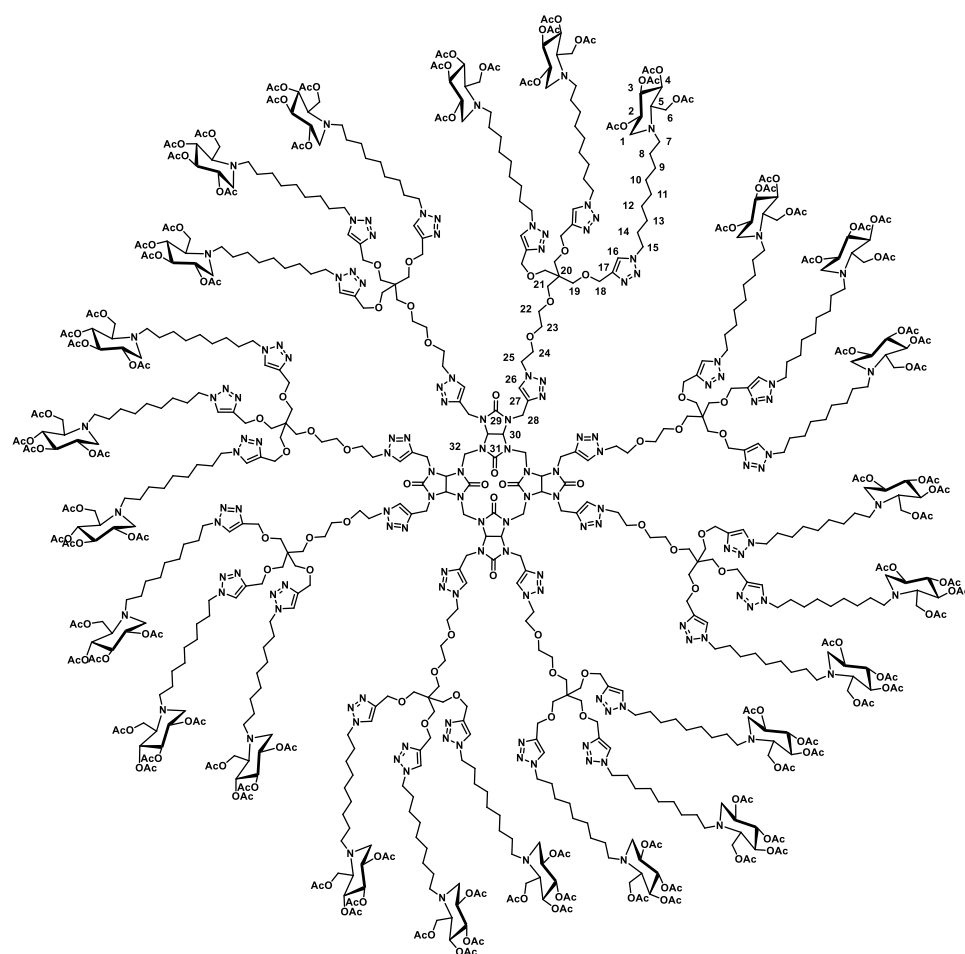
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 171.0, 170.5, 170.1, 169.8 (CH₃C=O), 159.7, 158.4 (C¹⁹, C²¹), 143.8 (C¹⁷), 122.7 (C¹⁶), 74.8 (C³), 71.5 (C²⁰), 69.7 (C⁴), 69.6 (C²), 61.6 (C⁵), 59.7 (C⁶), 53.0 (C¹), 51.9 (C⁷), 50.6 (C¹⁵), 38.9 (C¹⁸), 30.3 (C¹⁴), 29.8, 29.6, 29.1, 27.3, 26.7 (C⁹, C¹⁰, C¹¹, C¹², C¹³), 24.8 (C⁸), 21.0, 21.0, 20.9, 20.8 (CH₃C=O).

IR (cm⁻¹): 1742, 1705.

HRMS (ESI⁺): m/z calculated for C₂₂₈H₃₄₇N₄₈O₇₂ [M+3H]³⁺: 1636.4983, found: 1636.5006.

[α]_D²⁰ = + 2.6 (c 1, CH₃OH).

(DNJ-OAc-Tripod)₈BU[4] **176**



$C_{740}H_{1152}N_{136}O_{240}$
 $M = 15794.07 \text{ g/mol}$

Following the general **procedure F**, starting from propargyl₈bambus[4]uril **101** (3 mg, 3.3 μmol , 1.0 eq) and azido-tripod **DNJ-OAc-Tripod-N₃** (84 mg, 0.046 mmol, 14.0 eq), (DNJ-OAc-tripod)₈BU[4] **176** was isolated as a colorless oil (24 mg, 46 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.69-7.67 (bs, 8H, H²⁶), 7.65-7.52 (bs, 24H, H¹⁶), 5.76 (bs, 6H, H³⁰), 5.11-4.99 (m, 48H, H³, H⁴), 4.99-4.90 (m, 24H, H²), 4.60-4.44 (m, 88H, H¹⁸, H²⁵, H²⁸, H³²), 4.31 (t, $J = 7.4 \text{ Hz}$, 48H, H¹⁵), 4.17-4.11 (bs, 48H, H⁶), 3.88-3.75 (m, 16H, H²⁴), 3.62-3.35 (m, 96H, H¹⁹, H²¹, H²², H²³), 3.18 (dd, $J = 11.2, 5.1 \text{ Hz}$, 24H, H¹), 2.76-2.66 (m, 24H, H⁷), 2.66-2.60 (m, 24H, H⁵), 2.60-2.48 (m, 24H, H⁷), 2.32 (dd, $J = 11.2, 10.5 \text{ Hz}$, 24H, H¹), 2.07-1.98 (s, 288H, CH₃-C=O), 1.93-1.82 (m, 48H, H¹⁴), 1.48-1.12 (m, 288H, H⁸, H⁹, H¹⁰, H¹¹, H¹², H¹³).

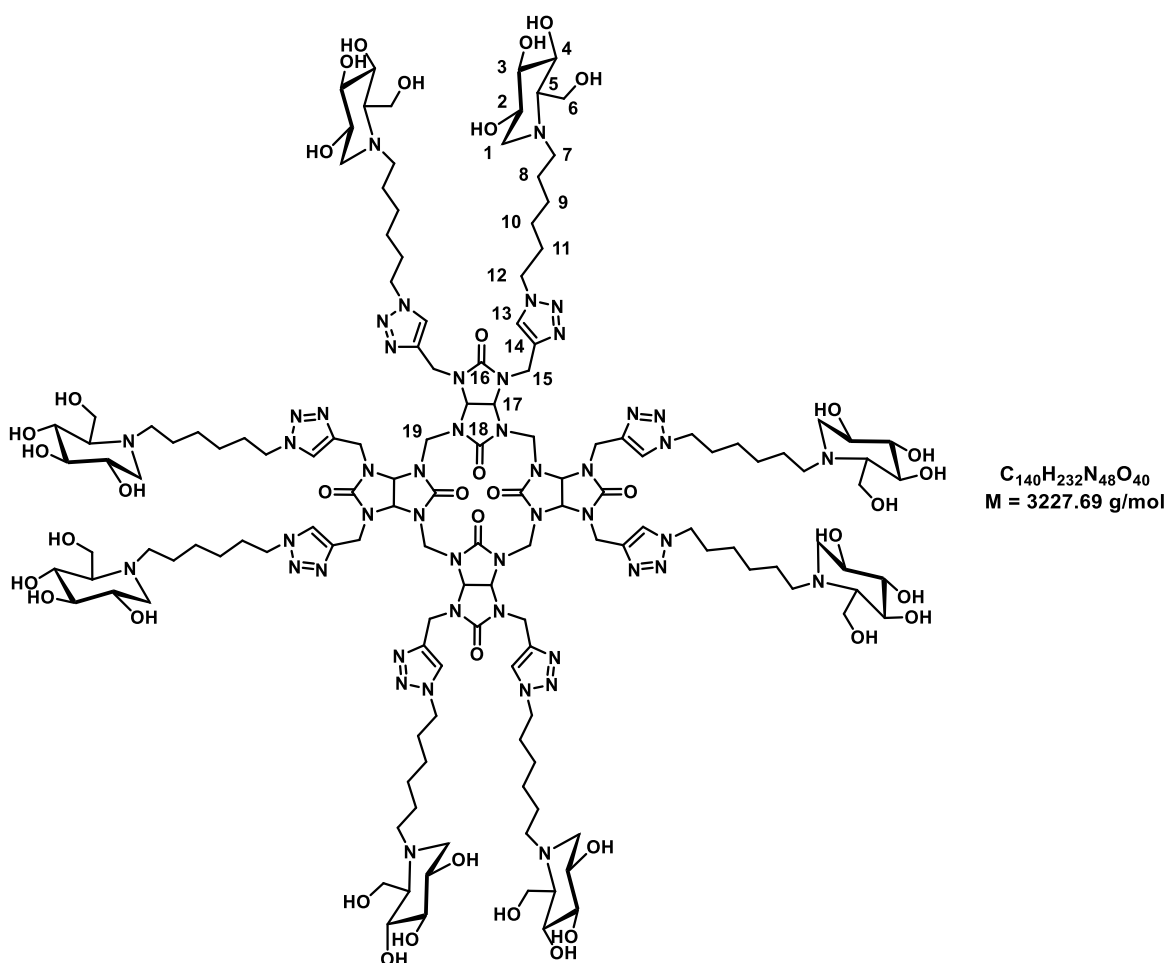
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 171.0, 170.5, 170.1, 169.9 (CH₃-C=O), 159.8, 158.4 (C²⁹, C³¹), 145.3 (C²⁷), 143.7 (C¹⁷), 123.9 (C²⁶), 122.7 (C¹⁶), 74.8 (C³), 71.0, 70.3, 70.0, (C²¹, C²², C²³), 69.6 (C⁴, C²⁴), 69.5 (C²), 69.3 (C¹⁹), 65.1 (C¹⁸), 61.5 (C⁵), 59.6 (C⁶), 53.0 (C¹), 51.9 (C⁷), 50.4 (C¹⁵, C²⁵), 45.5 (C²⁰), 38.7 (C²⁸), 30.5 (C¹⁴), 29.8, 29.6, 29.1, 27.3, 26.7 (C⁹, C¹⁰, C¹¹, C¹², C¹³), 24.7 (C⁸), 21.01, 20.98, 20.88, 20.8 (CH₃-C=O).

IR (cm⁻¹): 1743.

HRMS (ESI+): m/z calculated for C₇₄₀H₁₁₆₄N₁₃₆O₂₄₀ [M+12H]¹²⁺: 1317.15, found: 1317.16.

[α]_D²⁰ = + 1.4 (c 1, CH₃OH).

(DNJ-C6)₈BU[4] **180**



Following the general **procedure B**, starting from (DNJ-OAc-C6-triazol)₈BU[4] **174** (27 mg, 6.0 μmol), corresponding (DNJ-C6-triazol)₈BU[4] **180** was obtained as a colorless oil (18.8 mg, 97 %).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, D_2O): δ (ppm) = 7.91 (bs, 8H, H^{13}), 5.81 (bs, 6H, H^{17}), 4.70-4.58 (m, 16H, H^{15}), 4.53-4.39 (m, 8H, H^{19}), 4.40-4.22 (m, 16H, H^{12}), 3.87-3.77 (m, 16H, H^6), 3.53 (td, $J = 10.0, 4.8 \text{ Hz}$, 8H, H^2), 3.40-3.34 (m, 8H, H^4), 3.26-3.21 (m, 8H, H^3), 2.96 (dd, $J = 10.3, 4.8 \text{ Hz}$, 8H, H^1), 2.75-2.60 (m, 8H, H^7), 2.60-2.48 (m, 8H, H^7), 2.29-2.14 (m, 16H, H^1, H^5), 1.87-1.71 (m, 16H, H^{11}), 1.45-1.31 (m, 16H, H^8), 1.27-1.10 (m, 32H, $\text{H}^9, \text{H}^{10}$).

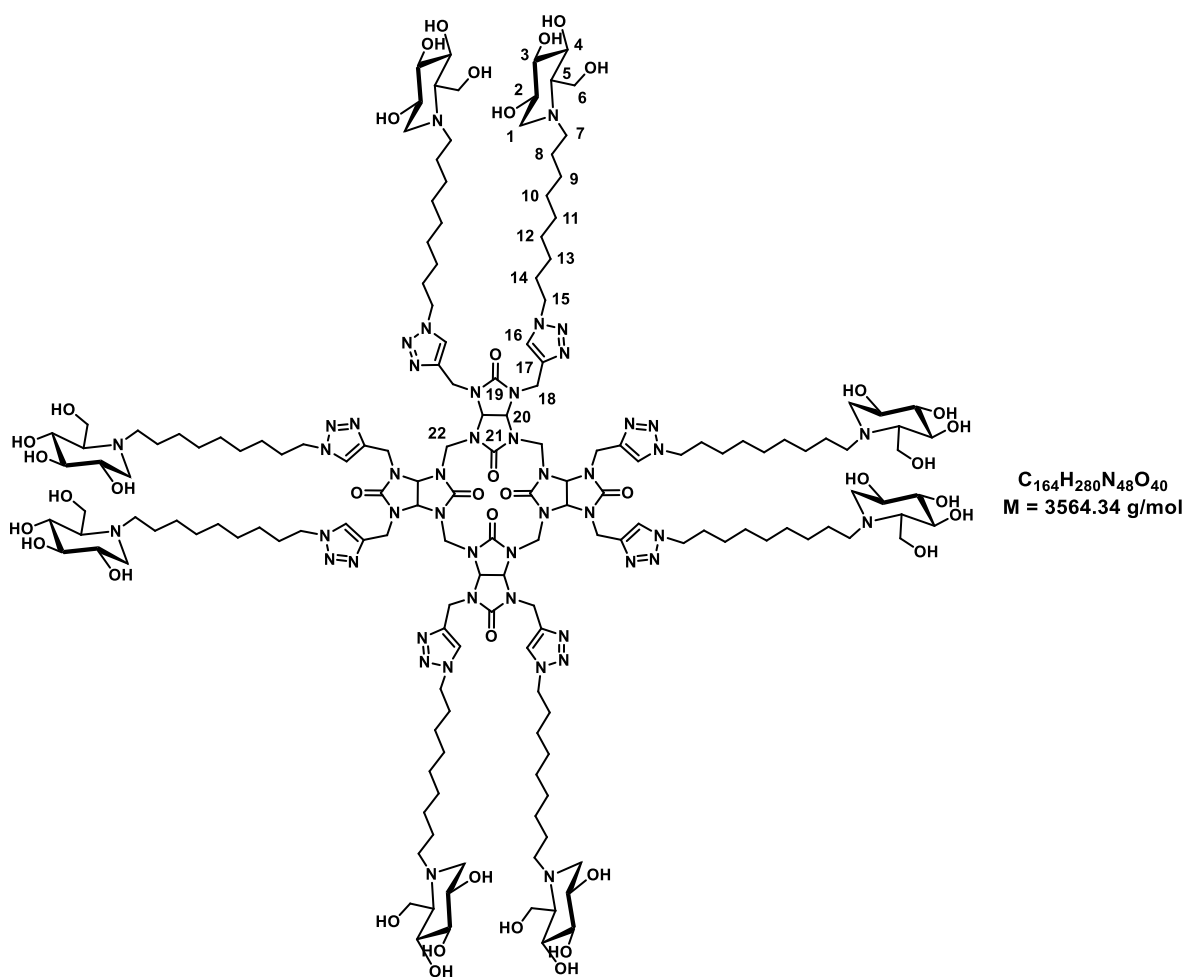
$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, D_2O): δ (ppm) = 160.0, 159.3 ($\text{H}^{16}, \text{H}^{18}$), 143.1 (H^{14}), 123.9 (H^{13}), 78.4 (H^3), 71.3 (H^{17}), 70.0 (H^4), 68.8 (H^2), 65.1 (H^5), 57.5 (H^6), 55.4 (H^{11}), 51.9 (H^7), 50.3 (H^{12}), 48.5 (C^{19}), 38.3 (C^{15}), 29.4 (C^{11}), 26.2, 25.5 ($\text{C}^9, \text{C}^{10}$), 22.6 (C^8).

IR (cm^{-1}): 1694.

HRMS (ESI⁺): m/z calculated for $\text{C}_{140}\text{H}_{235}\text{N}_{48}\text{O}_{40}$ [$\text{M}+3\text{H}$]³⁺: 1076.2605, found: 1076.2629.

$[\alpha]_D^{20} = -12.3$ (c 1, H_2O + TFA (1 drop)).

(DNJ-C9)₈BU[4] **181**



Following the general **procedure B**, starting from (DNJ-OAc-C9)₈BU[4] **175** (24 mg, 4.8 μmol) corresponding (DNJ-C9)₈BU[4] **181** was obtained as a colorless oil (14.9 mg, 87 %).

¹H NMR (400 MHz, MeOD): δ (ppm) = 7.89 (bs, 8H, H¹⁶), 5.80 (bs, 6H, H²⁰), 4.66-4.60 (bs, 16H, H¹⁸), 4.59-4.53 (bs, 8H, H²²), 4.38 (t ap, $J = 6.9 \text{ Hz}$, 16H, H¹⁵), 3.86-3.82 (m, 16H, H⁶), 3.47 (td, $J = 9.4, 4.6 \text{ Hz}$, 8H, H²), 3.40-3.35 (m, 8H, H⁴), 3.13 (dd, $J = 9.0 \text{ Hz}$, 8H, H³), 2.98 (dd, $J = 11.7, 5.0 \text{ Hz}$, 8H, H¹), 2.83-2.71 (m, 8H, H⁷), 2.62-2.49 (m, 8H, H⁷), 2.16 (dd, $J = 11.1 \text{ Hz}$, 8H, H¹), 2.10 (d, $J = 9.1 \text{ Hz}$, 8H, H⁵), 1.93-1.84 (m, 16H, H¹⁴), 1.53-1.42 (m, 16H, H⁸), 1.39-1.21 (m, 80H, H⁹, H¹⁰, H¹¹, H¹², H¹³).

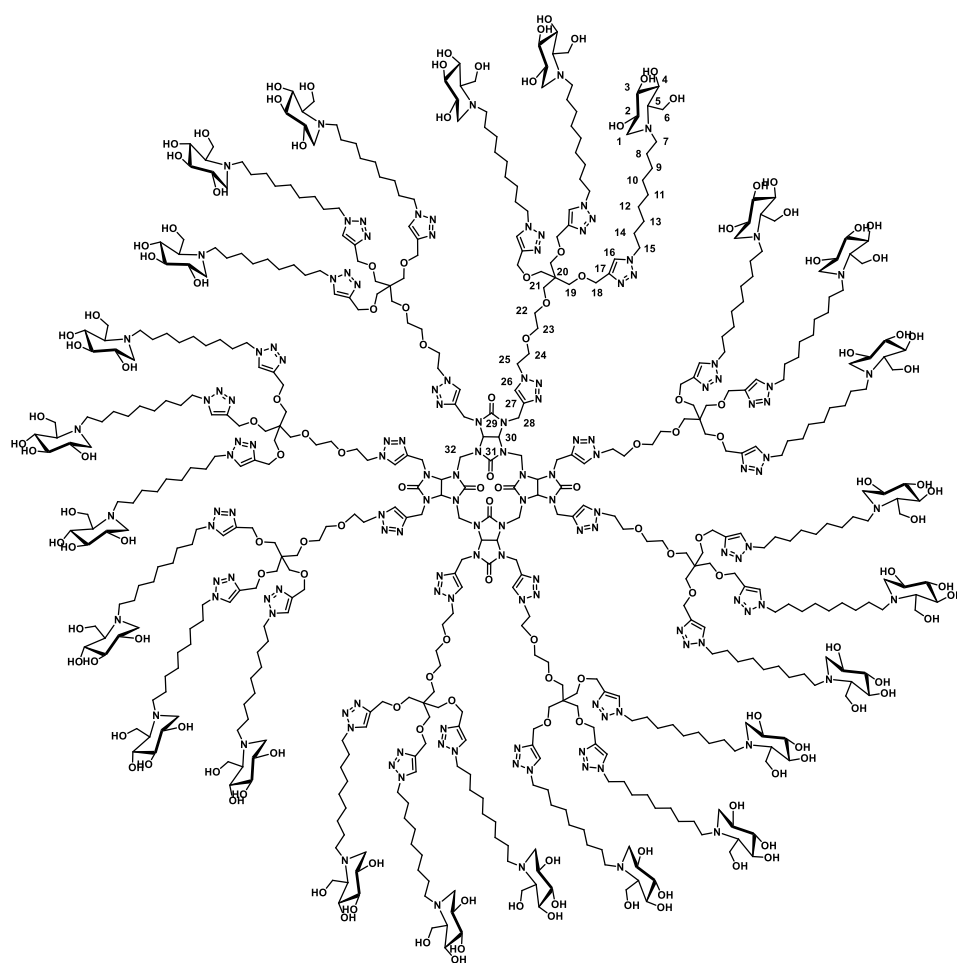
¹³C NMR (100 MHz, MeOD): δ (ppm) = 161.3, 160.1 (C¹⁹, C²¹), 144.7 (C¹⁷), 124.7 (C¹⁶), 80.4 (C³), 72.6 (C²⁰), 71.9 (C⁴), 70.6 (C²), 67.2 (C⁵), 59.4 (C⁶), 57.6 (C¹), 53.7 (C⁷), 51.7 (C²²), 51.5 (C¹⁵), 39.6 (C¹⁸), 31.3 (C¹⁴), 30.5, 30.1, 30.0, 28.6, 27.5 (C⁹, C¹⁰, C¹¹, C¹², C¹³), 24.9 (C⁸).

IR (cm⁻¹): 3343.

HRMS (ESI+): m/z calculated for $C_{164}H_{287}N_{48}O_{40}$ $[M+7H]^{7+}$: 509.8837, found: 509.8893; m/z calculated for $C_{164}H_{286}N_{48}O_{40}$ $[M+6H]^{6+}$: 594.6964, found: 594.6979; m/z calculated for $C_{164}H_{285}N_{48}O_{40}$ $[M+5H]^{5+}$: 713.4341, found: 713.4314.

$[\alpha]_D^{20}$ = - 7.1 (c 1, CH₃OH/H₂O 94:6).

(DNJ-Tripod)₈BU[4] **182**



C₅₄₈H₉₆₀N₁₃₆O₁₄₄
M = 11758.52 g/mol

Following the general **procedure B**, starting from (DNJ-OAc-tripod)₈BU[4] **176** (24 mg, 1.5 μmol) corresponding (DNJ-tripod)₈BU[4] **182** was obtained as a colorless oil (13 mg, 74 %).

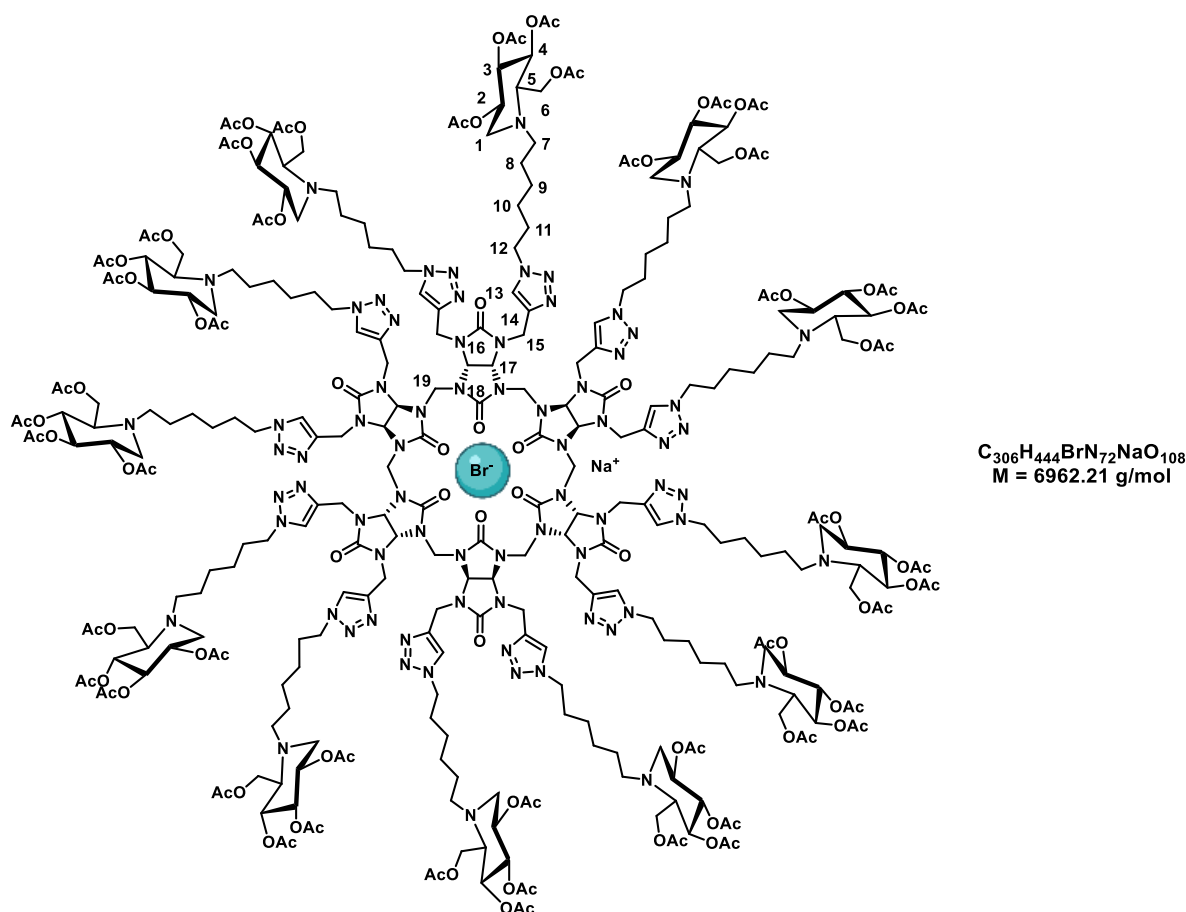
¹H NMR (400 MHz, MeOD): δ (ppm) = 8.03-7.92 (bs, 32H, H¹⁶, H²⁶), 5.88-5.72 (bs, 6H, H³⁰), 4.60-4.44 (m, 80H, H¹⁸, H²⁵, H²⁸), 4.42-4.27 (m, 56H, H¹⁵, H³²), 3.93-3.76 (m, 64H, H⁶, H²⁴), 3.56-3.33 (m, 144H, H², H⁴, H¹⁹, H²¹, H²², H²³), 3.19 (t, *J* = 9.2 Hz, 24H, H³), 2.97 (dd, *J* = 11.1, 4.9 Hz, 24H, H¹), 2.78-2.66 (m, 24H, H⁷), 2.64-2.52 (m, 24H, H⁷), 2.21 (t, *J* = 10.8 Hz, 24H, H¹), 2.15 (dt, *J* = 9.4, 2.6 Hz, 24H, H⁵), 1.88-1.76 (m, 48H, H¹⁴), 1.49-1.37 (m, 48H, H⁸), 1.31-1.15 (m, 240H, H⁹, H¹⁰, H¹¹, H¹², H¹³).

¹³C NMR (100 MHz, MeOD): δ (ppm) = 170.9, 170 (C²⁹, C³¹), 146.1 (C¹⁷, C²⁷), 125.2 (C¹⁶, C²⁶), 80.4 (C³), 71.9 (C⁴), 70.6 (C²), 73.1, 72.5, 72.1, 71.3, 70.4, 70.1, 69.5 (C¹⁹, C²¹, C²², C²³, C²⁴, C³⁰), 67.1 (C⁵), 65.4 (C¹⁸), 59.5 (C⁶), 57.5 (C¹), 53.8 (C⁷), 51.5 (C¹⁵, C²⁵), 50.7 (C³²), 46.5 (C²⁰), 40.1 (C²⁸), 31.3 (C¹⁴), 30.6, 30.1, 28.6, 27.5 (C⁹, C¹⁰, C¹¹, C¹², C¹³), 24.9 (C⁸).

IR (cm⁻¹): 3359, 1703.

HRMS (ESI+): *m/z* calculated for C₅₄₈H₉₇₀N₁₃₆O₁₄₄ [M+10H]¹⁰⁺: 1176.8321, found: 1176.8032.

[α]_D²⁰ = - 4.7 (c 0.8, CH₃OH).



According to **procedure F**, starting from propargyl₁₂bambus[6]uril **48** (8 mg, 4.90 μmol, 1.0 eq) and azidoiminosugar **DNJ-OAc-C6-N₃** (36 mg, 0.079 mmol, 16.0 eq), was added 1M sodium ascorbate solution (20 μL, 0.020 mmol, 4.0 eq) and 1M CuSO₄·5H₂O solution (10 μL, 0.010 mmol, 2.0 eq) were added. After purification Br⁻@(DNJ-OAc-C6)₁₂BU[6].Na⁺ **177** was obtained as a colorless oil (24 mg, 70 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.49 (s, 12H, H¹³), 5.79 (s, 12H, H¹⁷), 5.06-4.93 (m, 60H, H², H³, H⁴, H¹⁵), 4.66-4.58 (bs, 12H, H¹⁹), 4.20-4.14 (m, 48H, H⁶, H¹²), 3.18-3.16 (m, 12H, H¹), 2.63-2.61 (m, 12H, H⁷), 2.60-2.52 (m, 12H, H⁵), 2.51-2.49 (m, 12H, H⁷), 2.28 (t, *J* = 10.8 Hz, 12H, H¹), 2.05, 2.02, 2.01, 2.00 (s, 144H, CH₃-C=O), 1.85-1.82 (bs, 24H, H¹¹), 1.39-1.24 (m, 72H, H⁸, H⁹, H¹⁰).

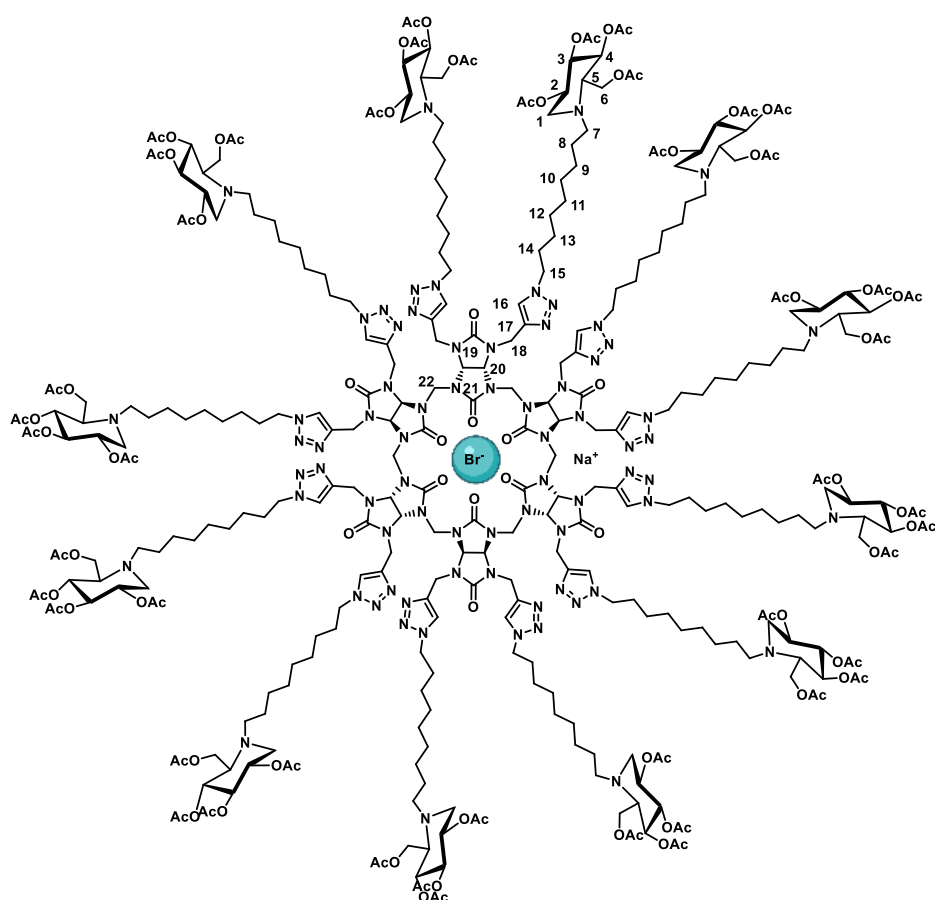
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 170.9, 170.4, 170.1, 169.8 (CH₃-C=O), 159.0 (C¹⁶, C¹⁸), 145.6 (C¹⁴), 122.8 (C¹³), 74.6 (C⁴), 69.3 (C¹⁷), 69.1 (C³), 61.7 (C⁵), 59.5 (C⁶), 53.6 (C¹), 52.8 (C⁷), 51.9 (C¹²), 50.4 (C²), 47.6 (C¹⁹), 39.4 (C¹⁵), 30.2 (C¹¹), 26.7 (C⁹), 26.6 (C¹⁰), 24.7 (C⁸), 21.0, 20.9, 20.8 (CH₃-C=O).

IR (cm⁻¹): 2939, 1742, 1703, 1478, 1218.

HRMS (ESI⁺): *m/z* calculated for C₃₀₆H₄₅₀N₇₂O₁₀₈ [M+6H]⁶⁺: 1143.5317, found: 1143.5304.

[α]_D²⁰ = + 7.2 (c 0.18, CHCl₃).

$\text{Br}^- @ (\text{DNJ-OAc-C9})_{12}\text{BU}[6] \cdot \text{Na}^+$ **178**



$\text{C}_{342}\text{H}_{516}\text{BrN}_{72}\text{NaO}_{108}$
 $M = 7467.18 \text{ g/mol}$

According to the **procedure F**, propargyl₁₂bambus[6]uril **48** (8 mg, 4.60 μmol , 1.0 eq), azidoiminosugar **DNJ-OAc-C9-N₃** (37 mg, 0.074 mmol, 16.0 eq) 1M sodium ascorbate solution (18 μL , 0.018 mmol, 4.0 eq) 1M $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ solution (9 μL , 9.20 μmol , 2.0 eq) were added. After purification $\text{Br}^- @ (\text{DNJ-OAc-C9})_{12}\text{BU}[6] \cdot \text{Na}^+$ **178** was obtained as a colorless oil (25 mg, 74 %).

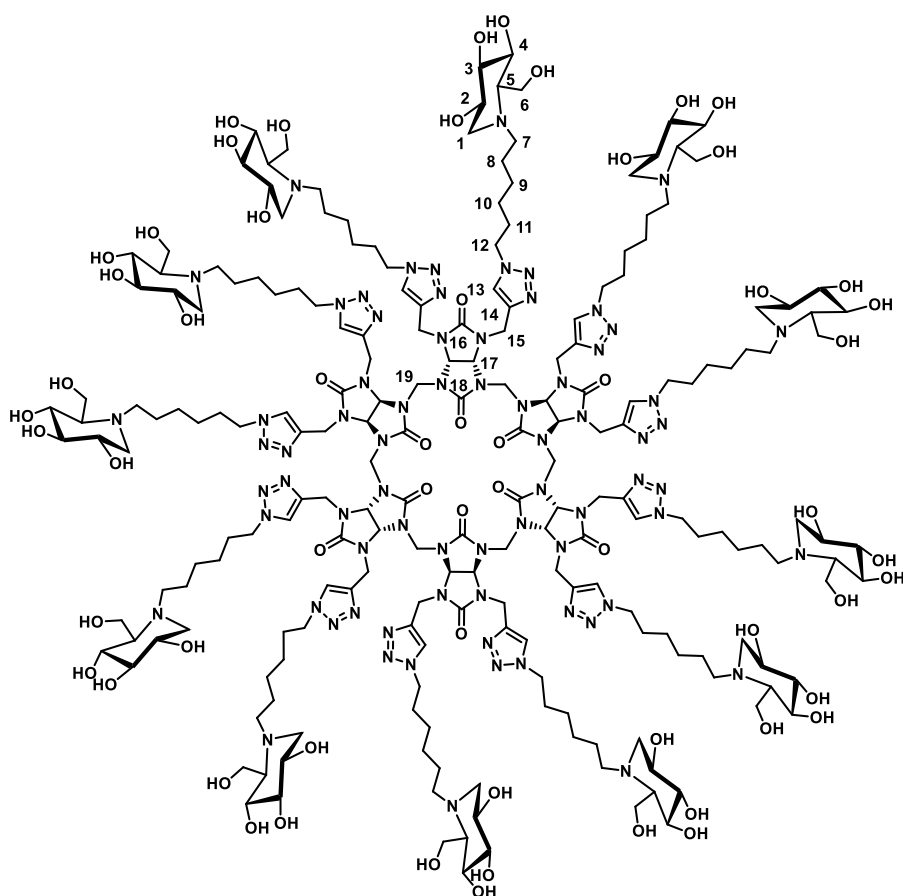
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.46 (bs, 12H, H^{16}), 5.78 (bs, 12H, H^{20}), 5.06-4.94 (m, 48H, H^2 , H^3 , H^4 , H^{22}), 4.62 (bs, 24H, H^{18}), 4.18-4.13 (m, 48H, H^6 , H^{15}), 3.17 (dd, $J = 11.4, 5.0 \text{ Hz}$, 12H, H^1), 2.74-2.68 (m, 12H, H^7), 2.63-2.58 (m, 12H, H^5), 2.57-2.52 (m, 12H, H^7), 2.31 (t, $J = 11.0 \text{ Hz}$, 12H, H^1), 2.06, 2.01, 2.01, 1.99 (s, 144H, $\text{CH}_3\text{-C=O}$), 1.84-1.74 (m, 24H, H^{14}), 1.37-1.23 (m, 144H, H^8 , H^9 , H^{10} , H^{11} , H^{12} , H^{13}).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 171.0, 170.5, 170.1, 169.9 ($\text{CH}_3\text{-C=O}$), 160.6, 159.0 (C^{19} , C^{21}), 145.4 (C^{17}), 122.2 (C^{16}), 74.8 (C^4), 69.5 (C^2 , C^3 , C^{20}), 61.5 (C^5), 59.6 (C^6), 53.0 (C^1), 51.9 (C^7), 50.4 (C^{15}), 47.8 (C^{22}), 39.1 (C^{18}), 30.3 (C^{14}), 29.6, 29.1, 27.3, 26.8 (C^9 , C^{10} , C^{11} , C^{12} , C^{13}), 24.7 (C^8), 21.0, 20.9, 20.8, 20.7 ($\text{CH}_3\text{-C=O}$).

IR (cm^{-1}): 2930, 1743, 1704, 1478, 1225, 1032.

HRMS (ESI+): m/z calculated for $\text{C}_{342}\text{H}_{523}\text{N}_{72}\text{O}_{108} [\text{M}+7\text{H}^+]^{7+}$: 1052.3944, found: 1052.3943.

$[\alpha]_D^{20} = +6.0$ (c 0.24, CHCl_3).



C₂₁₀H₃₄₈N₇₂O₆₀
M = 4841.54 g/mol

According to **procedure E**, to a solution of Br⁻@(DNJ-OAc-C6)₁₂BU[6].Na⁺ **177** (19 mg, 2.7 μmol, 1.0 eq) in EtOAc (2 mL) was added AgSbF₆ (2 mg, 5.4 μmol, 2.0 eq) and the mixture was sonicated at 25 °C for 1 h to generate a white precipitate of AgBr. Then 30 % NH₄OH aqueous solution (2 mL) was added and the organic solution was separated, washed with water (2 x 2 mL) and concentrated under vacuum to give corresponding anion-free BU that was directly solubilized in H₂O/MeOH (1:1, 2 mL). According to **procedure B**, amberlite IRN 78 (HO⁻) (125 mg) was added and the suspension was heated for 12 h at 40 °C. The mixture was diluted with MeOH (1 mL) and the resin was removed by filtration and was washed with H₂O (1 mL) and MeOH (1 mL). The filtrate was concentrated under vacuum to afford anion-free (DNJ-C6)₁₂BU[6] **183** as a colorless oil (12 mg, 94 %).

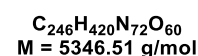
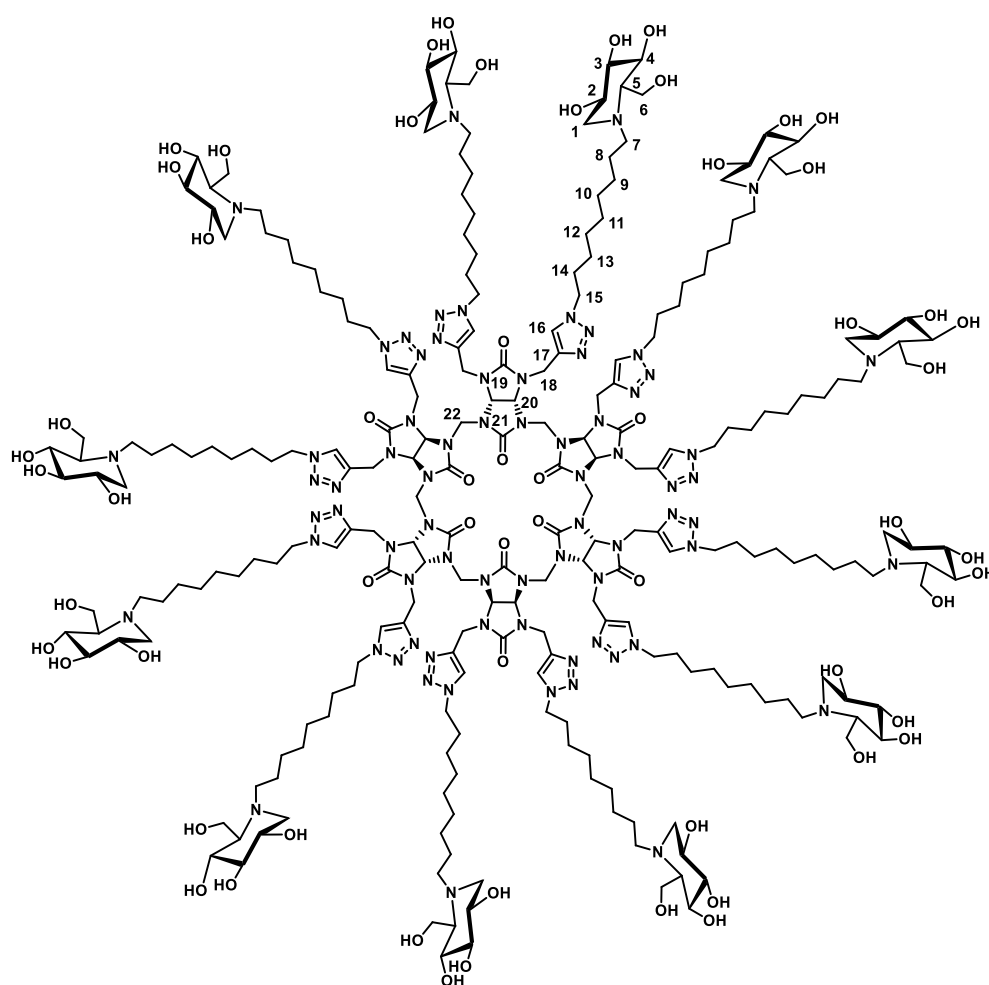
¹H NMR (400 MHz, D₂O): δ (ppm) = 7.93 (bs, 12H, H¹³), 5.73 (bs, 12H, H¹⁷), 4.67-4.35 (m, 36H, H¹⁵, H¹⁹), 4.34-4.13 (m, 24H, H¹²), 3.89-3.77 (m, 24H, H⁶), 3.53 (td, *J* = 10.2, 5.0 Hz, 12H, H²), 3.38 (t, *J* = 9.6 Hz, 12H, H³), 3.25 (t, *J* = 9.4 Hz, 12H, H⁴), 2.97 (dd, *J* = 11.1, 4.6 Hz, 12H, H¹), 2.75-2.61 (m, 12H, H⁷), 2.59-2.47 (m, 12H, H⁷), 2.28-2.17 (m, 24H, H¹, H⁵), 1.86-1.72 (m, 24H, H¹¹), 1.43-1.31 (m, 24H, H⁸), 1.23-1.12 (m, 48H, H⁹, H¹⁰).

¹³C NMR (100 MHz, D₂O): δ (ppm) = 159.8, 158.8 (C¹⁶, C¹⁸), 144.4 (C¹⁴), 123.3 (C¹³), 78.3 (C⁴), 69.9 (C¹⁷), 68.8 (C³), 68.5 (C²), 64.9 (C⁵), 57.4 (C⁶), 55.4 (C¹), 51.8 (C⁷), 50.3 (C¹²), 49.2 (C¹⁹), 38.9 (C¹⁵), 29.3 (C¹¹), 26.1 (C⁹), 25.5 (C¹⁰), 22.6 (C⁸).

IR (cm⁻¹): 3337, 2923, 1703, 1484, 1216, 1064.

HRMS (ESI⁺): *m/z* calculated for C₂₁₀H₃₅₄N₇₂O₆₀ [M+6H]⁶⁺: 807.4472, found: 807.4462.

[α]_D²⁰ = + 1.7 (c 0.16, H₂O).



According to **procedure E**, to a solution of (DNJ-OAc-C9)₁₂BU[6] **178** (23 mg, 3.1 μ mol, 1.0 eq) in EtOAc (2 mL) was added AgSbF₆ (2 mg, 6.3 μ mol, 2.0 eq) and the mixture was sonicated at 25 °C for 1 h to generate a white precipitate of AgBr. Then 30 % NH₄OH aqueous solution (2 mL) was added and the organic solution was separated, washed with water (2 x 1 mL) and concentrated under vacuum to give corresponding anion-free BU that was solubilized in H₂O/MeOH 1:1 (2 mL). According to **procedure B**, Amberlite IRN 78 (HO⁻) (135 mg) was added and the suspension was heated for 12 h at 40 °C. The mixture was diluted with MeOH (1 mL) and the resin was removed by filtration and washed with H₂O (1 mL) and MeOH (1 mL). The filtrate was concentrated under vacuum to afford anion-free (DNJ-C9)₁₂BU[6] **184** as a colorless oil (16 mg, 93 %).

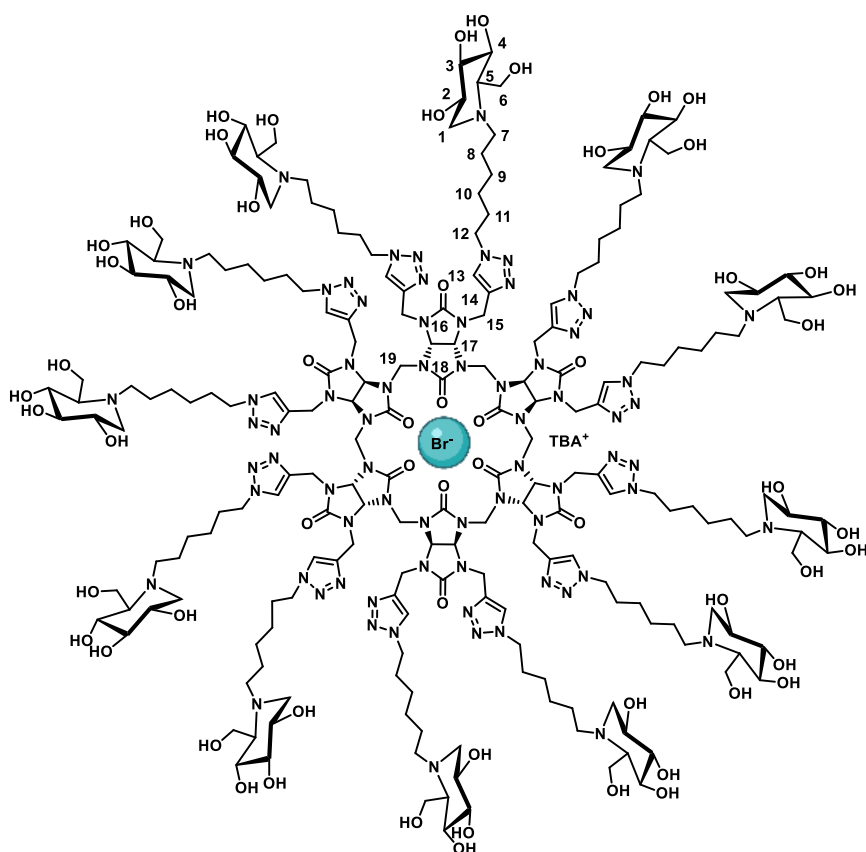
¹H NMR (400 MHz, D₂O/MeOD 3:2): δ (ppm) = 7.84 (bs, 12H, H¹⁶), 5.72 (bs, 12H, H²⁰), 4.63-4.29 (m, 36H, H¹⁸, H²²), 4.26-4.16 (m, 24H, H¹⁵), 3.83-3.78 (m, 24H, H⁶), 3.52-3.48 (m, 12H, H⁴), 3.37-3.31 (m, 12H, H²), 3.22-3.18 (m, 12H, H³), 2.95 (d, J = 6.3 Hz, 12H, H¹), 2.70-2.59 (m, 12H, H⁷), 2.58-2.48 (m, 12H, H^{7'}), 2.24-2.14 (m, 24H, H^{1'}, H⁵), 1.78-1.72 (m, 24H, H¹⁴), 1.42-1.35 (m, 24H, H⁸), 1.24-0.95 (m, 120H, H⁹, H¹⁰, H¹¹, H¹², H¹³)

¹³C NMR (150 MHz, D₂O/MeOD 3:2): δ (ppm) = 161.3, 160.3 (C¹⁹, C²¹), 146.2 (C¹⁷), 124.8 (C¹⁶), 79.9 (C⁴), 71.4 (C²⁰), 70.2 (C², C³), 66.8 (C⁵), 58.9 (C⁶), 57.0 (C¹), 53.9 (C⁷), 51.8 (C²²), 40.5 (C¹⁵, C¹⁸), 31.2 (C¹⁴), 30.5, 30.0, 28.5, 27.5 (C⁹, C¹⁰, C¹¹, C¹², C¹³), 24.5 (C⁸).

HRMS (ESI⁺): m/z calculated for C₂₄₆H₄₂₉N₇₂O₆₀ [M+9H]⁹⁺: 594.6965, found: 594.6973.

$[\alpha]_D^{20}$ = + 5.9 (c = 0.18 H₂O/MeOH 3:7).

Br⁻@(DNJ-C6)₁₂BU[6].TBA⁺ 185



C₂₂₆H₃₈₄BrN₇₃O₆₀
M = 5163.91 g/mol

To a solution of (DNJ-C6)₁₂BU[6] **183** (9 mg, 1.88 μmol, 1.0 eq) in 0.5 mL of H₂O was added a solution of TBABr in H₂O (64 μL, c = 29.3 μM/mL, 1.0 eq). The mixture was sonicated for 30 min and was lyophilisated to afford Br⁻@(DNJ-C6)₁₂BU[6].TBA⁺ **185** as a colorless oil (10 mg, 98 %).

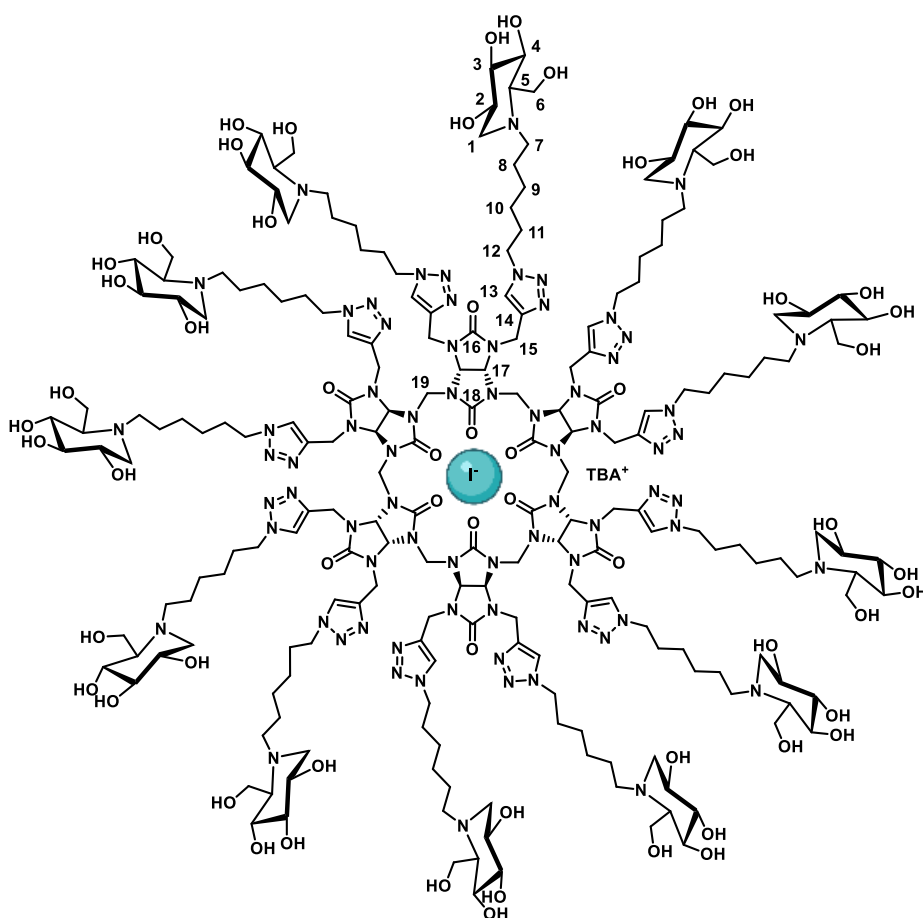
¹H NMR (400 MHz, D₂O): δ (ppm) = 7.93 (bs, 12H, H¹³), 5.81 (bs, 12H, H¹⁷), 4.72-4.53 (m, 36H, H¹⁵, H¹⁹), 4.32-4.28 (m, 24H, H¹²), 3.82-3.78 (m, 24H, H⁶), 3.58-3.47 (m, 12H, H²), 3.37 (t, J = 9.5 Hz, 12H, H³), 3.29-3.24 (m, 12H, H⁴), 3.24- 3.15 (8H, m, ⁺N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 2.98-2.93(m, 12H, H¹), 2.74-2.63 (m, 12H, H⁷), 2.52-2.41 (m, 12H, H⁷), 2.32-2.18 (m, 32H, H¹, H⁵, ⁺N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 1.91-1.78 (m, 24H, H¹¹), 1.68-1.59 (m, 8H, ⁺N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃) 1.38-1.16 (m, 72H, H⁸, H⁹, H¹⁰), 0.94 (t, J = 7.3 Hz, 12H, ⁺N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃).

¹³C NMR (100 MHz, D₂O): δ (ppm) = 160.3, 159.6 (C¹⁶, C¹⁸), 145.3 (C¹⁴), 123.9 (C¹³), 78.9 (C⁴), 70.5 (C¹⁷), 69.4 (C³), 65.7 (C²), 58.7 (⁺N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 57.9 (C⁵), 55.9 (C⁶), 52.5 (C¹), 50.9 (C⁷), 48.1 (C¹², C¹⁹), 39.8 (C¹⁵), 29.9 (⁺N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 26.8 (C¹¹), 26.2 (C⁹), 23.8 (C¹⁰), 23.3 (C⁸), 19.8 (⁺N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 13.4 (⁺N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃).

IR (cm⁻¹): 3374, 2928, 1701, 1481, 1215, 1055.

[α]_D²⁰ = + 3.5 (c 0.14, H₂O).

I⁻@(DNJ-C6)₁₂BU[6].TBA⁺ 187



$C_{226}H_{384}IN_{73}O_{60}$
 $M = 5715.88 \text{ g/mol}$

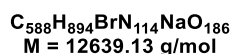
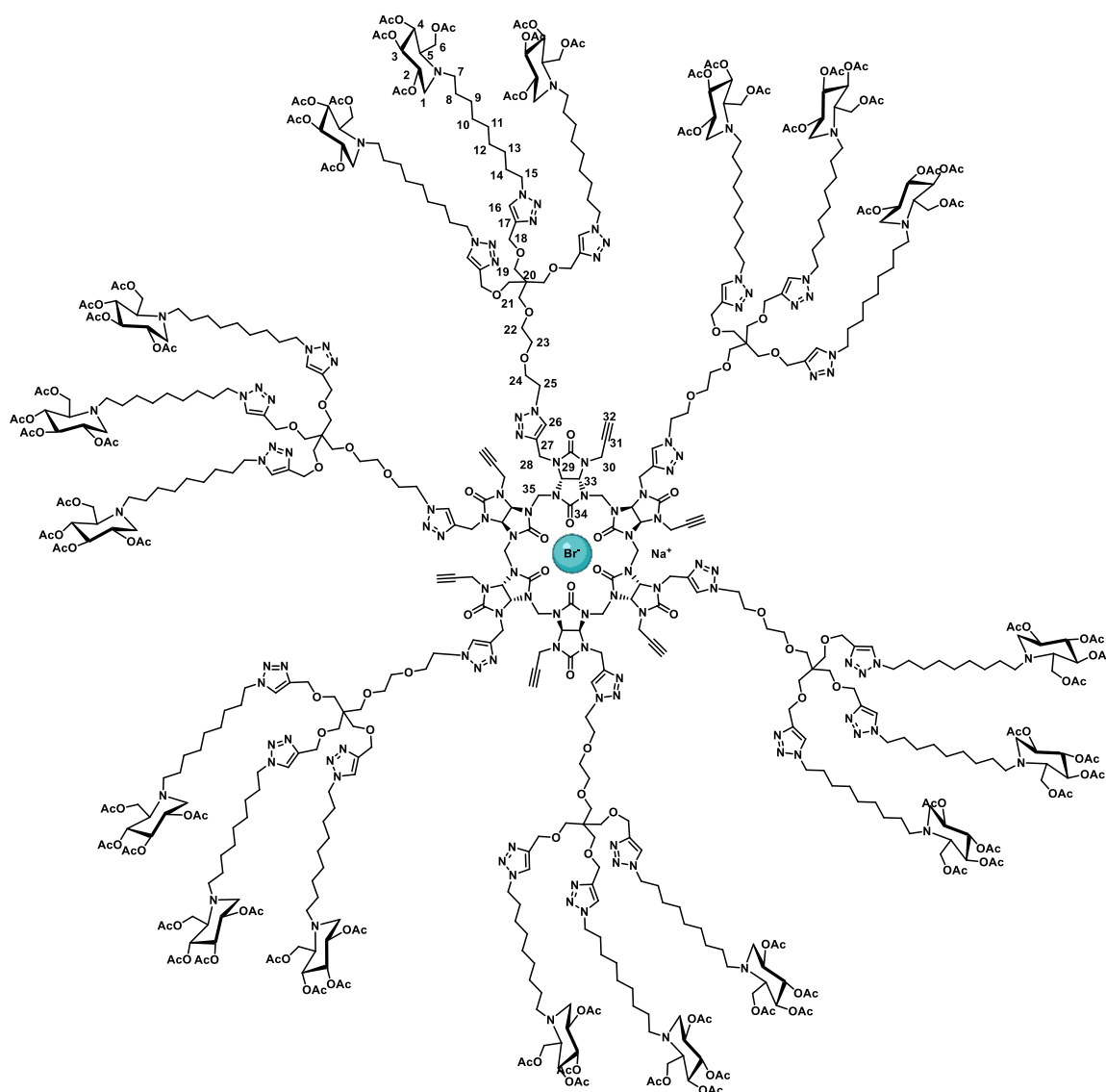
To a solution of (DNJ-C6)₁₂BU[6] **183** (9 mg, 1.75 μmol , 1.0 eq) in 0.5 mL of H₂O was added a solution of TBAI in H₂O (66 μL , $c = 26.5 \mu\text{M/mL}$, 1.0 eq). The reaction mixture was sonicated for 30 min and then lyophilized to afford I⁻@(DNJ-C6)₁₂BU[6].TBA⁺ **187** as a colorless oil (9 mg, 97 %).

¹H NMR (400 MHz, D₂O): δ (ppm) = 7.93 (bs, 12H, H¹³), 5.98 (bs, 12H, H¹⁷), 4.72-4.53 (m, 36H, H¹⁵, H¹⁹), 4.38-4.29 (m, 24H, H¹²), 3.83-3.80 (m, 24H, H⁶), 3.57-3.48 (m, 12H, H²), 3.37 (t, $J = 9.6 \text{ Hz}$, 12H, H³), 3.28-3.21 (m, 20H, H⁴, ⁺N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 3.01-2.95 (m, 12H, H¹), 2.70-2.59 (m, 12H, H⁷), 2.58-2.49 (m, 12H, H^{7'}), 2.25-2.18 (m, 32H, H^{1'}, H⁵, ⁺N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 1.88-1.70 (m, 24H, H¹¹), 1.66-1.61 (m, 8H, ⁺N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃) 1.39-1.17 (m, 72H, H⁸, H⁹, H¹⁰), 0.95 (t, $J = 7.4 \text{ Hz}$, 12H, ⁺N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃).

¹³C NMR (100 MHz, D₂O): δ (ppm) = 160.9, 159.9 (C¹⁶, C¹⁸), 145.4 (C¹⁴), 123.9 (C¹³), 78.9 (C⁴), 70.6 (C¹⁷), 69.9 (C³), 65.7 (C²), 58.7 (⁺N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 58.1 (C⁵), 56.0 (C⁶), 52.5 (C¹), 50.9 (C⁷), 47.9 (C¹², C¹⁹), 40.0 (C¹⁵), 30.0 (⁺N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 26.8 (C¹¹), 26.2 (C⁹), 23.8 (C¹⁰), 23.3 (C⁸), 19.8 (⁺N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 13.4 (⁺N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃).

IR (cm⁻¹): 3331, 2920, 1702, 1482, 1216, 1067.

[α]_D²⁰ = + 4.2 (c 0.12, H₂O).



According to the **procedure F**, to a solution of propargylated bambusuril **48** (6 mg, 3.53 μmol , 1.0 eq) in $\text{H}_2\text{O}/t\text{BuOH}$ 1:1.2 (1.2 mL) were added tripod-azide **DNJ-OAc-Tripod-N₃** (106 mg, 56.74 μmol , 16.0 eq), was added 1M sodium ascorbate solution (14 μL , 14.20 μmol , 4.0 eq) and 1M $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ solution (7 μL , 7.10 μmol , 2.0 eq). The reaction was stirred and heated under microwave irradiations, $P = 50 \text{ W}$, $T = 80 \text{ }^\circ\text{C}$, for 3 h. Then a solution of $\text{ACN}/\text{H}_2\text{O}/30 \text{ } \%$ NH_4OH (9:1:1) was added and the mixture was filtrated on a small pad of SiO_2 . The filtrate was concentrated under vacuum and the crude product was purified on silica gel chromatography ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 99:1 to 95:5) to afford $\text{Br} @ (\text{DNJ-OAc-Tripod})_6 \text{BU}[6].\text{Na}^+ \mathbf{179}$ (representative structure) as a colorless oil (38 mg, 84 %).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.64-7.45 (m, 24H, H^{16} , H^{26}), 5.90-5.65 (bs, 12H, H^{33}), 5.17-4.83 (m, 54H, H^2 , H^3 , H^4), 4.55-4.22 (m, 120H, H^{15} , H^{18} , H^{25} , H^{28} , H^{30} , H^{35}), 4.18-4.10 (m, 36H, H^6), 3.83-3.60 (m, 12H, H^{24}), 3.48-3.28 (m, 72H, H^{19} , H^{21} , H^{22} , H^{23}), 3.24-3.10 (m, 18H, H^1), 2.80-2.47 (m, 54H, H^5 , H^7), 2.38-2.25 (m, 18H, H^1), 2.11 (bs, 6H, H^{32}), 2.10-1.88 (m, 252H, $\text{CH}_3\text{-C=O}$, H^{14}), 1.85-1.74 (m, 36H, H^8), 1.51-1.29 (m, 36H, H^8), 1.29-1.19 (m, 180H, H^9 , H^{10} , H^{11} , H^{12} , H^{13}).

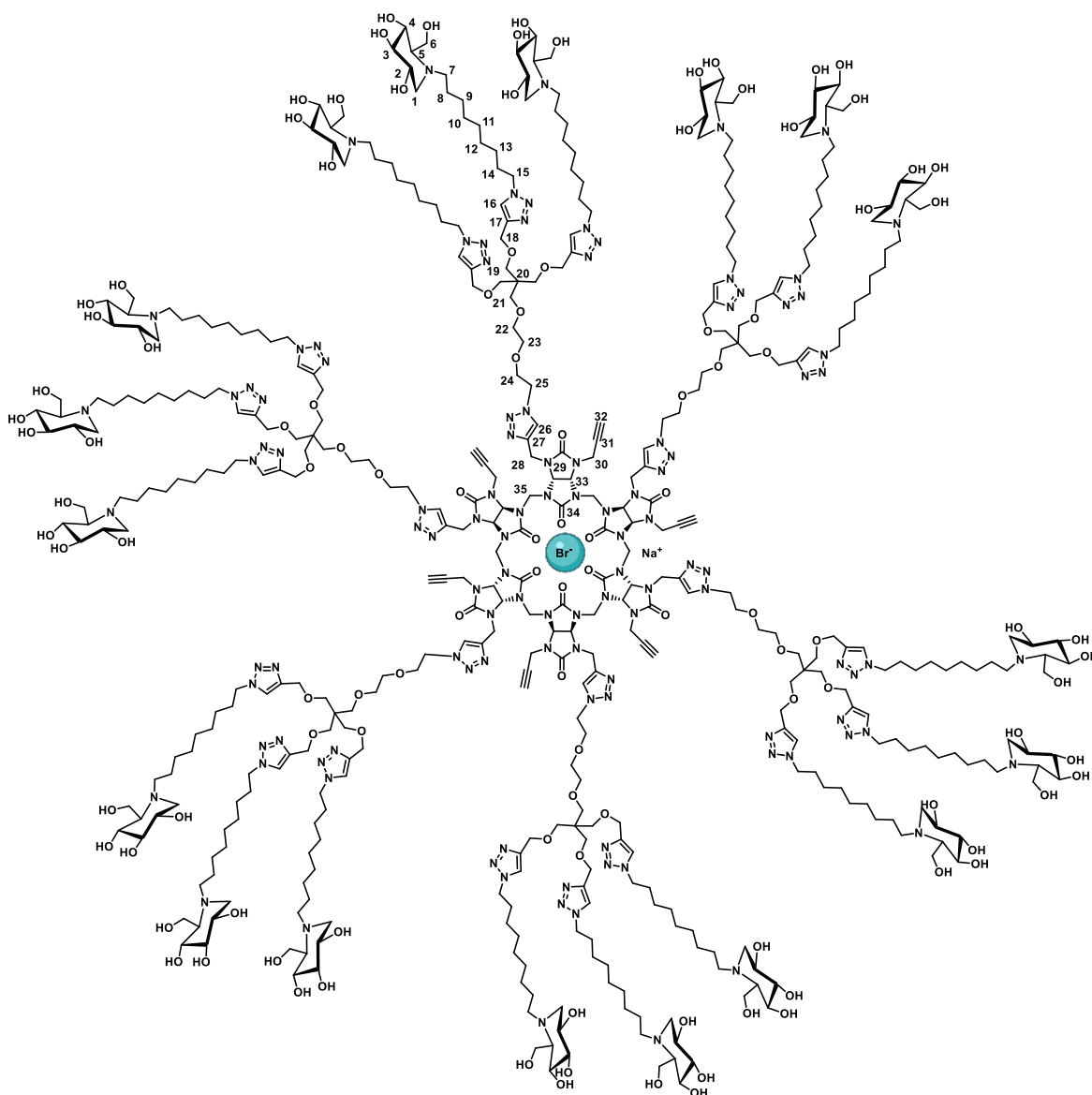
^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 170.8, 170.3, 169.9, 169.7 ($\text{CH}_3\text{-C=O}$), 159.2 (C^{29} , C^{34}), 145.2 (C^{17} , C^{27}), 123.9 (C^{16}), 122.9 (C^{26}), 74.1 (C^3), 71.2-70.3-69.9 (C^{21} , C^{22} , C^{23}), 69.3 (C^4 , C^{24}), 68.8 (C^2 , C^{19} , C^{33}), 65.0 (C^{18}), 61.6 (C^5), 58.9 (C^6), 52.1 (C^1), 50.4 (C^7 , C^{15} , C^{25}), 47.8 (C^{35}), 45.5 (C^{20}), 39.4 (C^{28}), 30.5 (C^{14}), 29.8, 29.4, 29.1, 27.1, 26.6 (C^9 , C^{10} , C^{11} , C^{12} , C^{13}), 24.3 (C^8), 21.0, 20.9, 20.8, 20.7 ($\text{CH}_3\text{-C=O}$).

IR (cm^{-1}): 2927, 1745, 1704, 1471, 1225, 1032.

HRMS (ESI+): m/z calculated for $\text{C}_{588}\text{H}_{903}\text{N}_{114}\text{O}_{186}$ [$\text{M}+9\text{H}$] $^{9+}$: 1393.0446, found: 1393.8317.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +9.9$ (c 0.105, CHCl_3).

$\text{Br}^- @ (\text{DNJ-Tripod})_6\text{BU}[6].\text{Na}^+ \mathbf{188}$



$\text{C}_{444}\text{H}_{750}\text{BrN}_{114}\text{NaO}_{114}$
 $M = 9612.46 \text{ g/mol}$

To a solution of $\text{Br}^- @ (\text{DNJ-OAc-Tripod})_6\text{BU}[6].\text{Na}^+ \mathbf{179}$ (20 mg, 1.54 μmol , 1.0 eq) in $\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}$ 1:1 (1 mL), amberlite IRN 78 (HO^-) (59 mg) was added, and the mixture was heated at 40 $^\circ\text{C}$ for 12 h. After

concentration under vacuum, $\text{Br}^{\ominus} @ (\text{DNJ-Tripod})_6 \text{BU} [6] \cdot \text{Na}^+$ **188** (representative structure) was obtained as a colorless oil (13 mg, 84 %).

^1H NMR (400 MHz, $\text{D}_2\text{O}/\text{MeOD}$ 1:1): δ (ppm) = 7.94 (bs, 24H, H^{16} , H^{26}), 5.96-5.77 (m, 12H, H^{33}), 4.50-4.26 (m, 90H, H^2 , H^3 , H^4 , H^{25} , H^{28} , H^{30}), 3.85 (bs, 36H, H^{18}), 3.69 (s, 12H, H^{35}), 3.59-3.51 (m, 36H, H^{15}), 3.43-3.28 (m, 84H, H^{19} , H^{21} , H^{22} , H^{23} , H^{24}), 3.22 (t, $J = 9.0$ Hz, 36H, H^6), 3.03-2.98 (m, 18H, H^1), 2.79-2.69 (m, 18H, H^7), 2.68-2.56 (m, 18H, H^7), 2.27-2.16 (m, 42H, H^1 , H^5 , H^{32}), 1.86-1.78 (m, 36H, H^{14}), 1.51-1.35 (m, 36H, H^8), 1.37-1.11 (m, 180H, H^9 , H^{10} , H^{11} , H^{12} , H^{13}).

^{13}C NMR (100 MHz, $\text{D}_2\text{O}/\text{MeOD}$ 1:1): δ (ppm) = 159.4 (C^{29} , C^{34}), 145.6 (C^{17} , C^{27}), 125.2 (C^{16} , C^{26}), 79.7 (C^3), 71.2 (C^{21} , C^{22} , C^{23}), 70.0 (C^4), 69.5 (C^{24}), 66.4 (C^2 , C^{19} , C^{33}), 64.9 (C^{18}), 58.7 (C^5), 56.8 (C^6), 53.4 (C^1), 51.3 (C^7 , C^{15} , C^{25}), 46.1 (C^{35}), 45.2 (C^{20}), 40.1 (C^{28}), 30.9 (C^{14}), 30.1, 29.9, 29.6, 28.2, 27.1 (C^9 , C^{10} , C^{11} , C^{12} , C^{13}), 24.1 (C^8).

IR (cm^{-1}): 3550, 2922, 1702, 1394, 1249, 1065.

MALDI-TOF MS (ESI⁺): m/z calculated for $\text{C}_{444}\text{H}_{763}\text{N}_{114}\text{O}_{114}$ [$\text{M}+13\text{H}$]¹³⁺: 732.0492, found: 732.8294.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +1.8$ (c 0.055, $\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}$ 1:1).

III. Isothermal Titration Calorimetry Experiments

ITC measurements were performed with a VP-ITC microcalorimeter (Microcal, GEHealthcare). Experiments were carried out in milli-Q water at 298.15 ± 0.1 K. Anion binding to BU was investigated via a classical isothermal titration experiment (10 μL additions) and a single injection method (SIM). Injection of solution of sodium iodide was added automatically to the BU solution present in the calorimeter cell while stirring at 307 rpm. Integrated heat effects were analyzed by non-linear regression using a single-site binding model (Microcal Origin 7). The experimental data fitted to a theoretical titration curve giving the association constant K_a , the enthalpy of binding ΔH° and the entropy ΔS° . The free energy ΔG° was calculated from the equation: $\Delta G^\circ = \Delta H^\circ - T\Delta S^\circ$, where T is the absolute temperature. The first smaller addition (2 μL), that was used to compensate for diffusion of guest from the injector during equilibration, was discarded prior to data fitting.

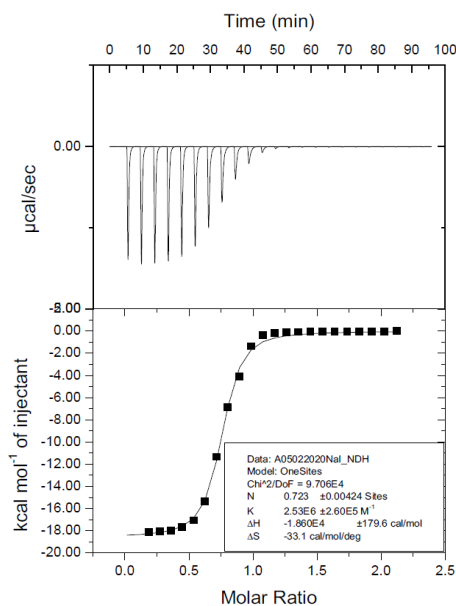


Figure S1 : Isothermal titration calorimetry of I^- binding to 86 in H_2O . Data were obtained from the sequential injections of 10 μL of NaI (0.6 mM) to BU (0.05 mM).

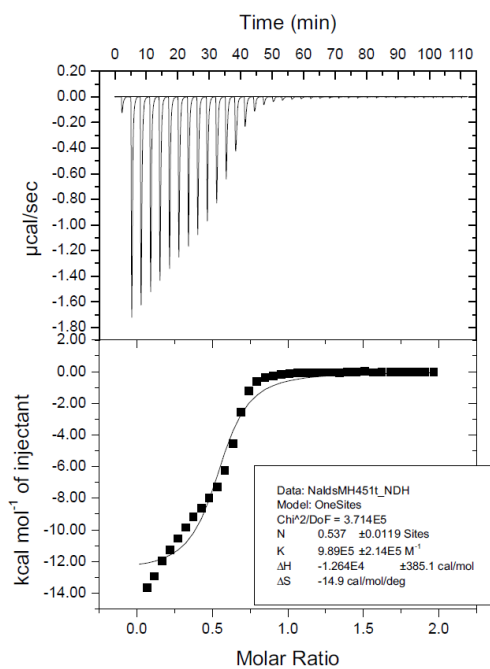


Figure S2 : Isothermal titration calorimetry of I⁻ binding to 98 in H₂O. Data were obtained from the sequential injections of 10 μ L of NaI (0.6 mM) to BU (0.05 mM).

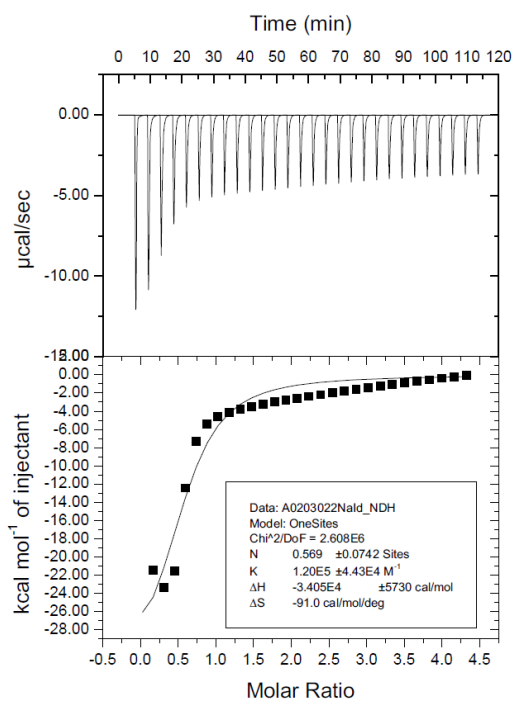


Figure S3 : Isothermal titration calorimetry of I⁻ binding to 81 in H₂O/ACN (98:2). Data were obtained from the sequential injections of 10 μ L of NaI (1 mM) to BU (0.05 mM).

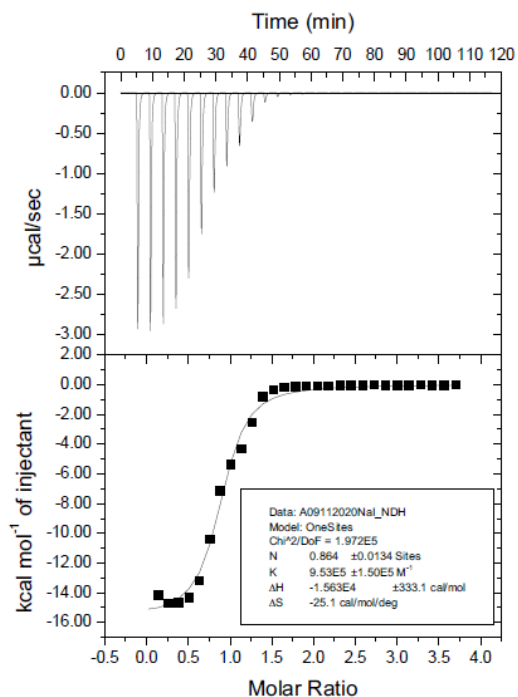


Figure S4 : Isothermal titration calorimetry of I⁻ binding to 87 in H₂O. Data were obtained from the sequential injections of 10 µL of NaI (0.3 mM) to BU (0.05 mM).

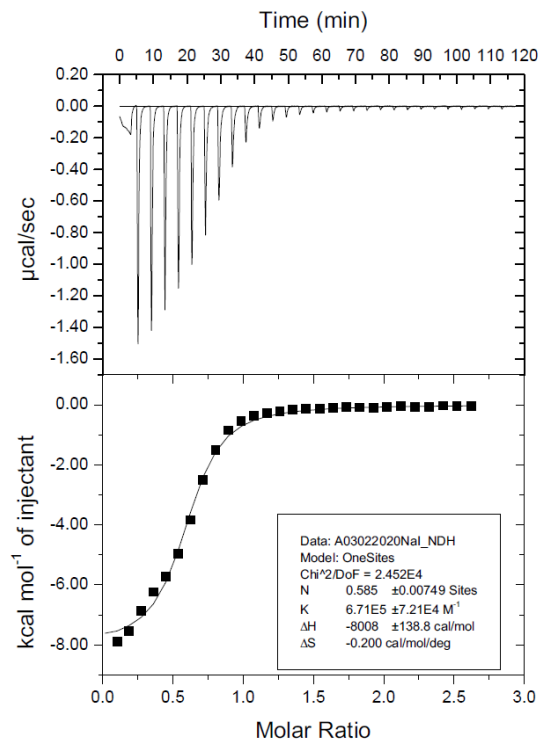


Figure S5 : Isothermal titration calorimetry of I⁻ binding to 88 in H₂O. Data were obtained from the sequential injections of 10 µL of NaI (0.6 mM) to BU (0.05 mM).

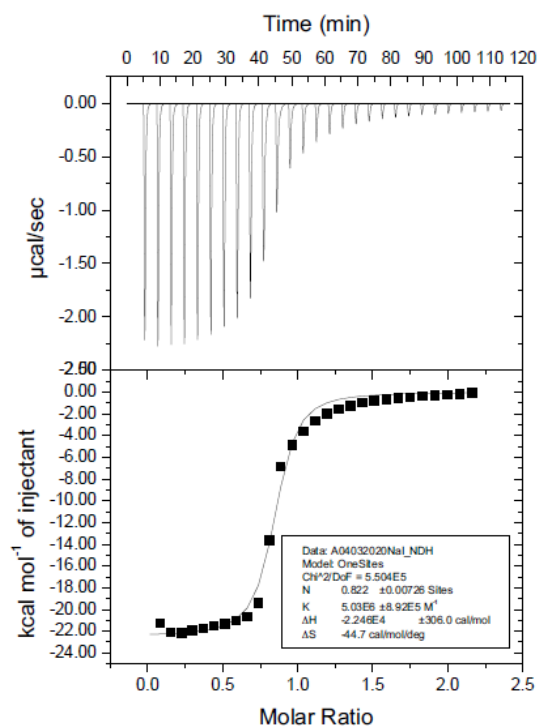


Figure S6 : Isothermal titration calorimetry of I⁻ binding to 32 in H₂O. Data were obtained from the sequential injections of 10 μ L of NaI (0.3 mM) to BU (0.02 mM).

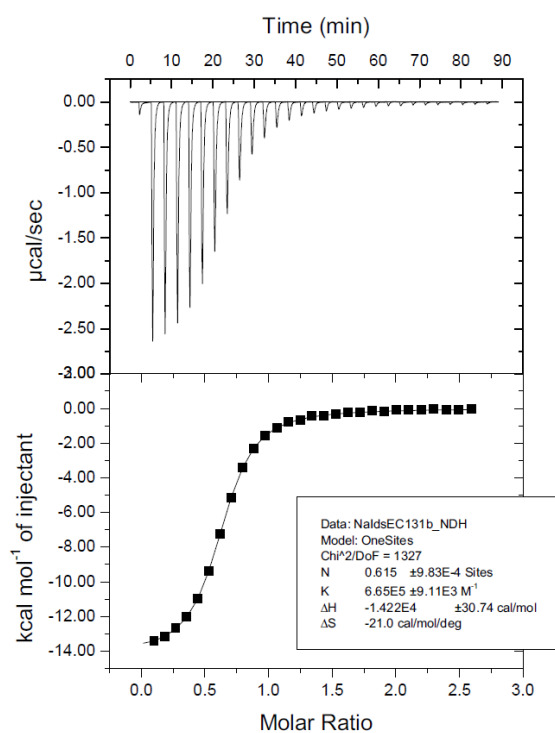


Figure S7 : Isothermal titration calorimetry of I⁻ binding to 112 in H₂O. Data were obtained from the sequential injections of 10 μ L of NaI (0.6 mM) to BU (0.05 mM).

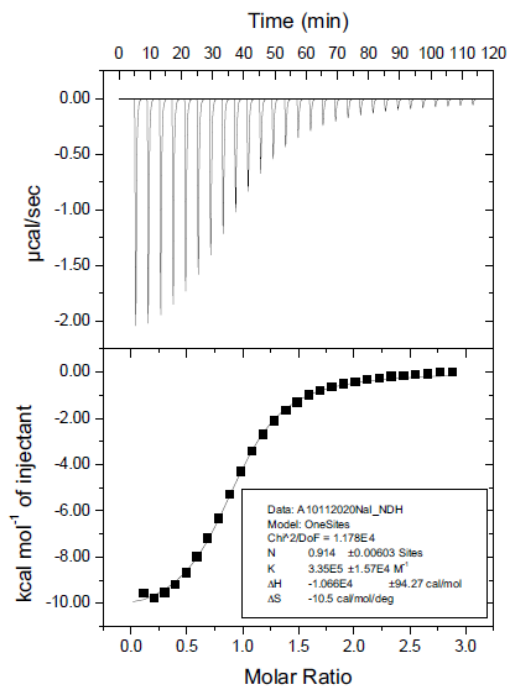


Figure S8 : Isothermal titration calorimetry of I⁻ binding to 113 in H₂O. Data were obtained from the sequential injections of 10 μ L of NaI (0.3 mM) to BU (0.05 mM).

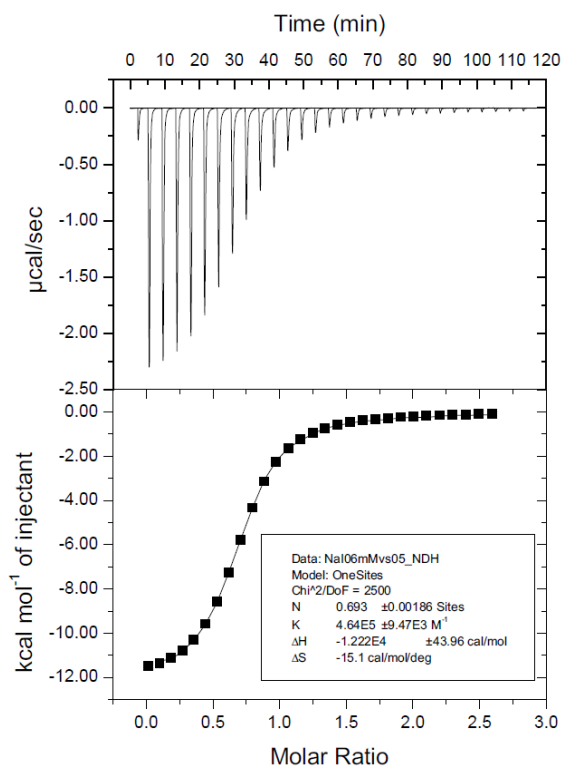


Figure S9 : Isothermal titration calorimetry of I⁻ binding to 114 in H₂O. Data were obtained from the sequential injections of 10 μ L of NaI (0.6 mM) to BU (0.05 mM).

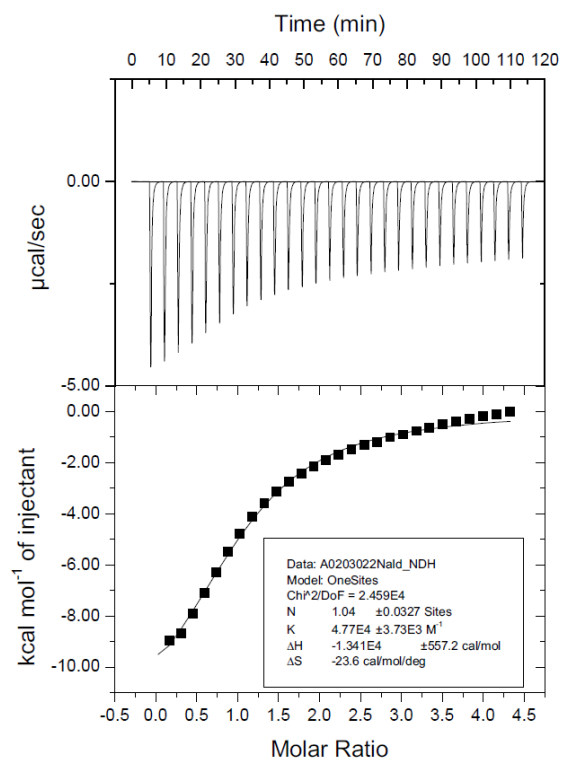


Figure S10 : Isothermal titration calorimetry of I⁻ binding to 115 in H₂O/ACN (98.5:1.5). Data were obtained from the sequential injections of 10 μL of NaI (1 mM) to BU (0.05 mM).

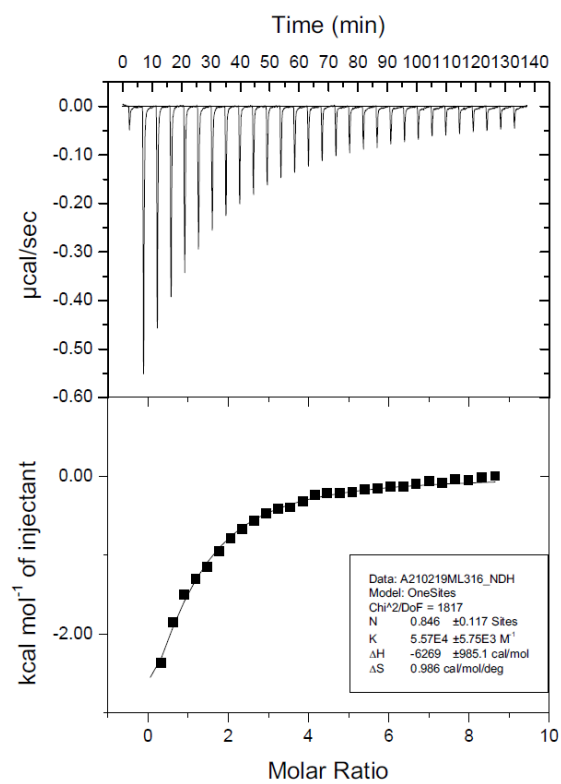


Figure S11 : Isothermal titration calorimetry of I⁻ binding to 120 in phosphate buffer. Data were obtained from the sequential injections of 10 μL of NaI (0.6 mM) to BU (0.05 mM).

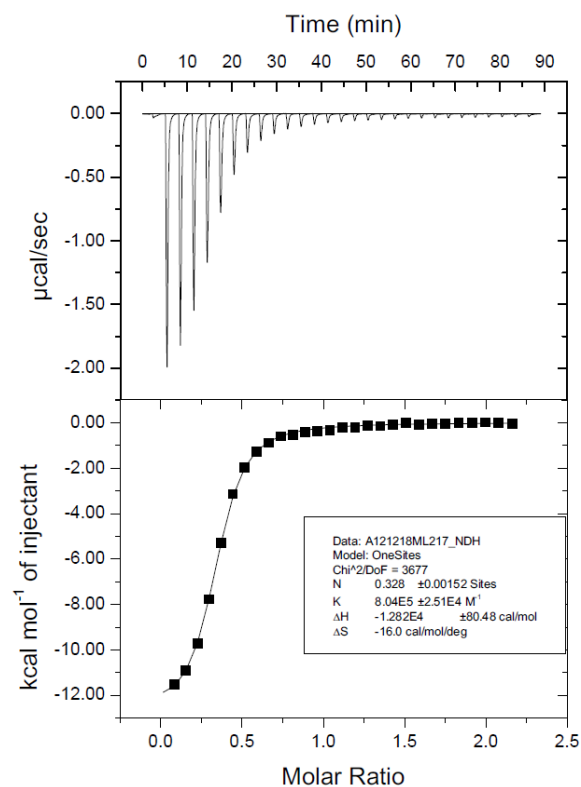


Figure S12 : Isothermal titration calorimetry of I⁻ binding to 121 in H₂O. Data were obtained from the sequential injections of 10 µL of NaI (0.5 mM) to BU (0.05 mM).

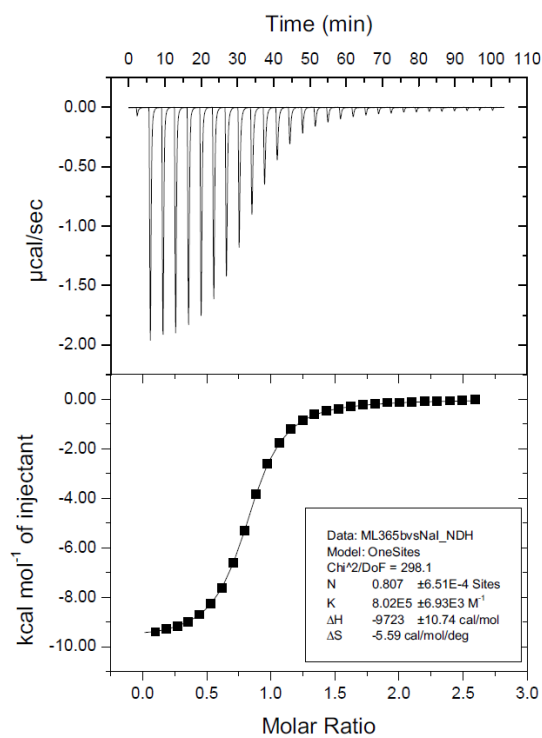


Figure S13 : Isothermal titration calorimetry of I⁻ binding to 122 in H₂O. Data were obtained from the sequential injections of 10 µL of NaI (0.6 mM) to BU (0.05 mM).

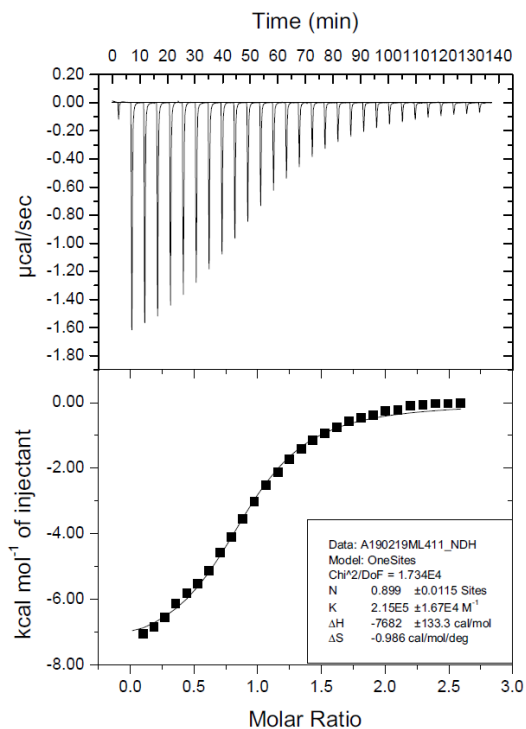


Figure S14 : Isothermal titration calorimetry of I⁻ binding to 123 in H₂O. Data were obtained from the sequential injections of 10 µL of NaI (0.6 mM) to BU (0.05 mM).

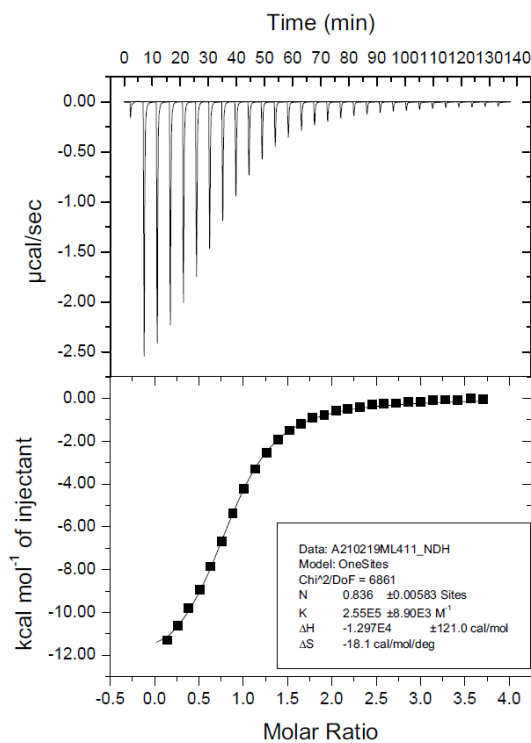


Figure S15 : Isothermal titration calorimetry of I⁻ binding to 123 in phosphate buffer. Data were obtained from the sequential injections of 10 µL of NaI (0.6 mM) to BU (0.05 mM).

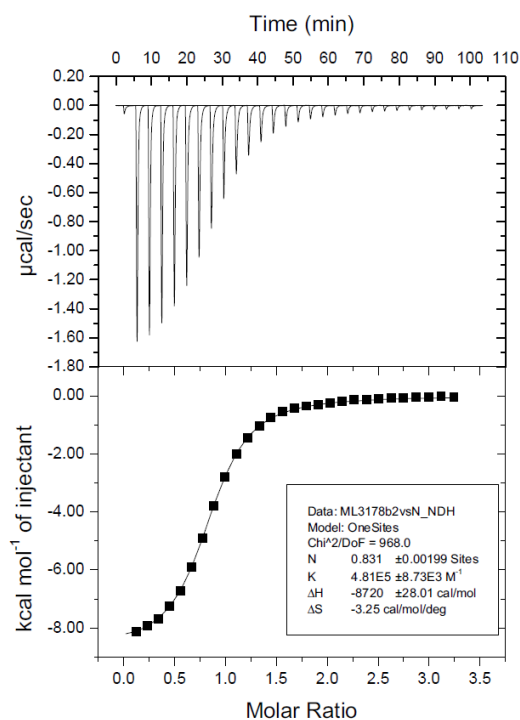


Figure S16 : Isothermal titration calorimetry of I⁻ binding to (DNJ-C6)₁₂BU[6] in H₂O. Data were obtained from the sequential injections of 10 µL of NaI (0.6 mM) to BU (0.04 mM).

IV. Iodine-125 complexation experiments

Iodine-125 reagent and compounds were handled by experimentalist uniquely trained in working with radioactive materials and operating in specialized laboratories.

Sodium iodine-125 were purchased from PerkinElmer received as a solution of Na¹²⁵I in NaOH at 1 mCi. The received solution was diluted in 1 mL of milliQ water to get a known concentration of 1 mCi/mL. Knowing the specific activity of ¹²⁵I (2000 Ci/mol) the molar concentration of this solution is determined at 0.5 x 10⁻³ mM.

Radiochromatogram were obtained from TLC silica gel 60F254 glass plates (Merck) using a RITA scanner (Raytest) for the radioactive detection.

Complexation experiments on 32-BF₄: 1 eq Na¹²⁵I + 1000 eq BU[6]

A solution of bambusuril **32-BF₄** in acetonitrile at 0.1 mM is prepared. The complexation is performed by mixing 100 µL of bambusuril solution at 0.1 mM (10 000 pmol) and 20 µL of Na¹²⁵I solution (10 pmol) making 1 000 equivalents bambusuril excess.

12 µL of the BU+Na¹²⁵I solution (2 µCi) is drop off on a TLC plate at 15 min, 30 min, 1 h, 4 h and 6 h and eluted with DCM/MeOH 9:1.

Table S1 : Complexation ratios over time for 1 eq Na¹²⁵I + 1000 eq BU[6] experiment

Time	¹²⁵ I@BU[6].Na complex	Na ¹²⁵ I (free)
15 min	95 %	5 %
30 min	96 %	4 %
1 h	97 %	3 %
4 h	100 %	-
6 h	100 %	-

Complexation experiments on 32-BF₄: 1 eq Na¹²⁵I + 10000 eq BU[6]

A solution of bambusuril **32-BF₄** in acetonitrile at 1 mM is prepared. The complexation is performed by mixing 100 µL of bambusuril solution at 1 mM (100 000 pmol) and 20 µL of Na¹²⁵I solution (10 pmol) making 10 000 eq bambusuril excess.

12 µL of the BU+Na¹²⁵I solution (2 µCi) is drop off on a TLC plate at 15 min, 30 min, 1 h, 4 h 6 h, 27 h and 6 days and eluted with DCM/MeOH 9:1.

Table S2 : Complexation ratios over time for 1 eq Na¹²⁵I + 1000 eq BU[6] experiment

*At 6 days a 2 dimensions TLC was carried out and confirmed the stability of the complex.

Time	¹²⁵ I@BU[6].Na complex	Na ¹²⁵ I (free)
15 min	98 %	2 %
30 min	99 %	1 %
1 h	99 %	1 %
6 h	99 %	1 %
27 h	100 %	-
6 days*	100 %	-

Complexation constant K_a calculation of 32-BF₄ with I⁻:

Equation S1 : Complexation constant K_a formula

$$K_D = \frac{[BU] \times [NaI]}{[I@BU[6].Na]} = \frac{([BU]_0 - [I@BU[6].Na]) \times ([NaI]_0 - [I@BU[6].Na])}{[I@BU[6].Na]}$$

$$K_a = \frac{1}{K_D} = \frac{[I@BU[6].Na]}{([BU]_0 - [I@BU[6].Na]) \times ([NaI]_0 - [I@BU[6].Na])}$$

Table S3 : Concentrations of Na¹²⁵I and BU[6] solutions

*Calculated beside Na¹²⁵I (1 eq)

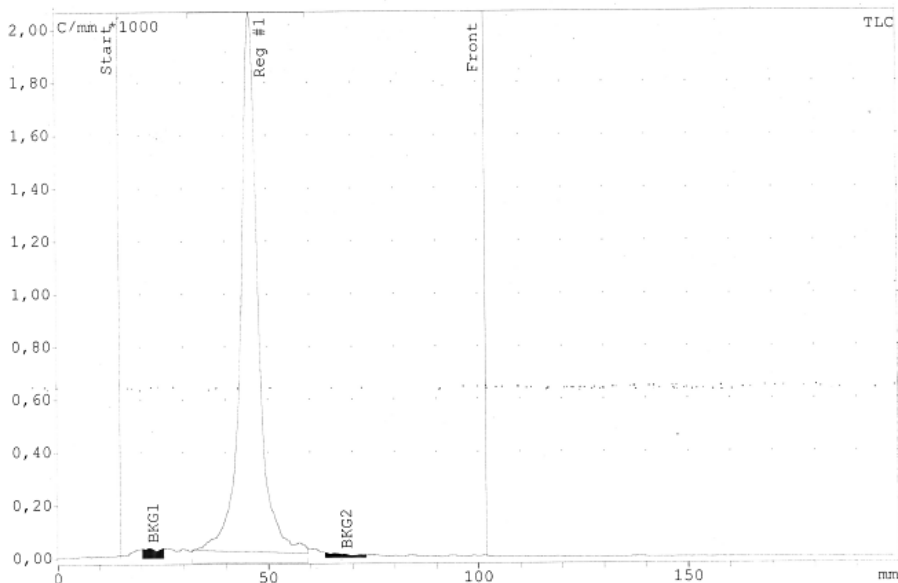
	C of the solution before complexation	C ₀ at t ₀ in the complexation solution	C (complexation at 99 %)
BU[6] (10 000 eq)	1 mM	0.833 mM	
Na ¹²⁵ I (1 eq)	0.5x10 ⁻³ mM	0.083x10 ⁻³ mM	
¹²⁵ I@BU[6].Na			0.08217x10 ⁻³ mM *

Equation S2 : Complexation constant K_a calculation

$$K_a = \frac{0.08217 \times 10^{-6}}{(0.83 \times 10^{-3} - 0.08217 \times 10^{-6}) \times (0.083 \times 10^{-6} - 0.08217 \times 10^{-6})} = 1.2 \times 10^5 M^{-1}$$

Figure S17 : Radio-TLC after 6 days for 1 eq Na¹²⁵I + 1000 eq BU[6] experiment

Mesure Plaque T 1D.rta raytest GmbH Page 1/1
 C:\PROGRA-1\raytest\Rita Control\list\ELISE\ELISE SEPT2020\PLAQUE T 1D.RTADate d'impression : 2



Description de l'échantillon

Etude: ELISE
 Mesure: Plaque T 1D.rta, commencé: 21/09/2020 08:36
 Méthode: Elise sept2020
 Origine: 15 mm Front 102 mm
 Meas. time: 0,1 min Résolution: 0,4 mm
 Haute tension: 1620,0 V

DCM/MeOH 10%
 1D 10 000 eq 6j
 Détecteur de radioactivité: raytest RITA
 Autre Square flow cell #0
 Cell volume 0 ul

Intégration TLC

Substance	R/F Type		Aire	%Aire
			Counts	%
Reg #1	0,359	DD	9918,791	100,00
Sum in ROI			9918,791	
Aire totale			8056,131	
Aire RF			9702,012	
BKG1			34,8701	
BKG2			13,0303	
Remainder RF			-216,78	-2,23
Remainder (Tot)			-1862,66	-23,12

Références bibliographiques

- (1) Lehn, J.-M. *Science* **1985**, 227 (4689), 849–856.
- (2) Dietrich-Buchecker, C. O.; Jimenez-Molero, M. C.; Sartor, V.; Sauvage, J.-P. *Pure Appl. Chem.* **2003**, 75 (10), 1383–1393.
- (3) Svec, J.; Necas, M.; Sindelar, V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49 (13), 2378–2381.
- (4) Azazna, D.; Lafosse, M.; Rivollier, J.; Wang, J.; Cheikh, I. B.; Meyer, M.; Thuéry, P.; Dognon, J.-P.; Huber, G.; Heck, M.-P. *Chem. Eur. J.* **2018**, 24 (42), 10793–10801.
- (5) Lafosse, M.; Cartier, E.; Solmont, K.; Rivollier, J.; Azazna, D.; Thuéry, P.; Boulard, Y.; Gontier, A.; Charbonnier, J.-B.; Kuhnast, B.; Heck, M.-P. *Org. Lett.* **2020**, 22 (8), 3099–3103.
- (6) Lafosse, M.; Liang, Y.; Schneider, J. P.; Cartier, E.; Bodlenner, A.; Compain, P.; Heck, M.-P. *Molecules* **2022**, 27 (15), 4772.
- (7) Boros, E.; Packard, A. B. *Chem. Rev.* **2019**, 119 (2), 870–901.
- (8) Kostelnik, T. I.; Orvig, C. *Chem. Rev.* **2019**, 119 (2), 902–956.
- (9) Guérard, F. L'astate-211 pour la radiothérapie vectorisée des cancers. *L'Actualité Chimique*. November 7, 2017, p 143.
- (10) *Radioiodination Reactions for Radiopharmaceuticals*; Coenen, H. H., Mertens, J., Mazière, B., Eds.; Springer Netherlands: Dordrecht, 2006.
- (11) Adam, M. J.; Wilbur, D. S. *Chem. Soc. Rev.* **2005**, 34 (2), 153–163.
- (12) Jackson, J. A.; Hungnes, I. N.; Ma, M. T.; Rivas, C. *Bioconjug. Chem.* **2020**, 31 (3), 483–491.
- (13) Banerjee, S.; Pillai, M. R. A.; Knapp, F. F. *Chem. Rev.* **2015**, 115 (8), 2934–2974.
- (14) Zalutsky, M. R.; Vaidyanathan, G. *Curr. Pharm. Des.* **2000**, 6 (14), 1433–1455.
- (15) Ménager, J.; Gorin, J.-B.; Fichou, N.; Gouard, S.; Morgenstern, A.; Bruchertseifer, F.; Davodeau, F.; Kraeber-Bodéré, F.; Chérel, M.; Gaschet, J.; Guilloux, Y. *Med. Sci. (Paris)* **2016**, 32 (4), 362–369.
- (16) L'Annunziata, M. F. Chapter 1 - Radiation Physics and Radionuclide Decay. In *Handbook of Radioactivity Analysis (Third Edition)*; L'Annunziata, M. F., Ed.; Academic Press: Amsterdam, 2012; pp 1–162.
- (17) Morais, M.; Ma, M. T. *Drug Discov. Today Technol.* **2018**, 30, 91–104.
- (18) Bordes, J. Modélisation Du Transport Des Électrons de Basse Énergie Avec Des Modèles Physiques Alternatifs Dans Geant4-DNA et Application à La Radioimmunothérapie. Thèse de doctorat, Toulouse 3, 2017.
- (19) Guérard, F. Nouvelle Méthode de Radiomarquage Des Anticorps à l'astate-211 Hypervalent Pour La Radioimmunothérapie Alpha Des Cancers. Thèse de doctorat, Nantes, 2010.
- (20) Mulford, D. A.; Scheinberg, D. A.; Jurcic, J. G. *J. Nucl. Med.* **2005**, 46, 199S–204S.
- (21) Poty, S.; Francesconi, L. C.; McDevitt, M. R.; Morris, M. J.; Lewis, J. S. *J. Nucl. Med.* **2018**, 59 (6), 878–884.
- (22) Vaidyanathan, G.; Zalutsky, M. R. *Curr. Radiopharm.* **2008**, 1 (3), 177–196.
- (23) Champion, J. Exploration Du Caractère Métallique de l'Astate En Solution Aqueuse. Thèse de doctorat, Nantes, 2009.
- (24) Chatzisideri, T.; Leonidis, G.; Sarli, V. *Future Med. Chem.* **2018**, 10 (18), 2201–2226.
- (25) Roche, M. Stratégies Innovantes Pour Le Radiomarquage de Macro-Biomolécules Au Fluor-18 Pour Des Applications En Imagerie Moléculaire in Vivo. Thèse de doctorat, Université Paris-Saclay, 2018.
- (26) CEA. L'ESSENTIEL SUR... L'imagerie médicale. <http://www.cea.fr/comprendre/pages/sante-sciences-du-vivant/essentiel-sur-imagerie-medicale.aspx>.
- (27) Skotland, T. *Contrast Media Mol. Imaging* **2012**, 7 (1), 1–6.
- (28) *Radioprotection : Radionucléides : Fluor-18*; ED4311; INRS, 2013.
- (29) Campbell, J. L.; Leiper, W.; Ledingham, K. W. D.; Drever, R. W. P. *Nucl. Phys. A* **1967**, 96 (2), 279–287.
- (30) *Radioprotection : Radionucléides : Iode-123*; ED4303; INRS, 2009.
- (31) Institut National du Cancer. *Radiothérapie externe et curiethérapie*. <https://www.e-cancer.fr/>.
- (32) Aghevlian, S.; Boyle, A. J.; Reilly, R. M. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **2017**, 109, 102–118.
- (33) Kraeber-Bodéré, F.; Rousseau, C.; Bodet-Milin, C.; Mathieu, C.; Guérard, F.; Frampas, E.; Carlier, T.; Chouin, N.; Haddad, F.; Chatal, J.-F.; Faivre-Chauvet, A.; Chérel, M.; Barbet, J. *Int. J. Mol. Sci.* **2015**, 16 (2), 3932–3954.
- (34) Hennrich, U.; Kopka, K. *Pharmaceuticals* **2019**, 12 (3), 114–121.
- (35) Timmerman, L. *Why Good Drugs Sometimes Fail: The Bexxar Story*. Xconomy. <https://xconomy.com/national/2013/08/26/why-good-drugs-sometimes-fail-in-the-market-the-bexxar-story/>.

- (36) Hess, C.; Venetz, D.; Neri, D. *MedChemComm* **2014**, *5* (4), 408–431.
- (37) Le Fur, M.; Beyler, M.; Molnár, E.; Fougère, O.; Esteban-Gómez, D.; Tircsó, G.; Platas-Iglesias, C.; Lepareur, N.; Rousseaux, O.; Tripier, R. *Inorg. Chem.* **2018**, *57* (4), 2051–2063.
- (38) *Radioprotection : Radionucléides : Iode-125*; ED4306; INRS, 2009.
- (39) *Radioprotection : Radionucléides : Iode-131*; ED4300; INRS, 2009.
- (40) Mody, V. V.; Singh, A. N.; Deshmukh, R.; Shah, S. Chapter 40 - Thyroid Hormones, Iodine and Iodides, and Antithyroid Drugs. In *Side Effects of Drugs Annual*; Ray, S. D., Ed.; A worldwide yearly survey of new data in adverse drug reactions; Elsevier, 2015; Vol. 37, pp 513–519.
- (41) Naskar, N.; Lahiri, S. *Front. Med.* **2021**, *8*, 1–11.
- (42) Guérard, F.; Gestin, J.-F.; Brechbiel, M. W. *Cancer Biother. Radiopharm.* **2013**, *28* (1), 1–20.
- (43) De Kruijff, R. M.; Wolterbeek, H. T.; Denkova, A. G. *Pharmaceuticals* **2015**, *8* (2), 321–336.
- (44) U.S. National Library of Medicine. *ClinicalTrials.gov*. <https://beta.clinicaltrials.gov/>.
- (45) Huclier-Markai, S.; Alliot, C.; Varmenot, N.; Cutler, C. S.; Barbet, J. *Curr. Top. Med. Chem.* **2012**, *12* (23), 2642–2654.
- (46) Couturier, O.; Supiot, S.; Degraef-Mougin, M.; Faivre-Chauvet, A.; Carlier, T.; Chatal, J.-F.; Davodeau, F.; Chereil, M. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **2005**, *32* (5), 601–614.
- (47) Cordier, D.; Forrer, F.; Bruchertseifer, F.; Morgenstern, A.; Apostolidis, C.; Good, S.; Müller-Brand, J.; Mäcke, H.; Reubi, J. C.; Merlo, A. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **2010**, *37* (7), 1335–1344.
- (48) Rosenblat, T. L.; McDevitt, M. R.; Mulford, D. A.; Pandit-Taskar, N.; Divgi, C. R.; Panageas, K. S.; Heaney, M. L.; Chanel, S.; Morgenstern, A.; Sgouros, G.; Larson, S. M.; Scheinberg, D. A.; Jurcic, J. G. *Clin. Cancer Res.* **2010**, *16* (21), 5303–5311.
- (49) Jurcic, J. G.; Rosenblat, T. L. *Am. Soc. Clin. Oncol. Educ. Book* **2014**, No. 34, e126-131.
- (50) Jurcic, J. G.; Larson, S. M.; Sgouros, G.; McDevitt, M. R.; Finn, R. D.; Divgi, C. R.; Ballangrud, Å. M.; Hamacher, K. A.; Ma, D.; Humm, J. L.; Brechbiel, M. W.; Molinet, R.; Scheinberg, D. A. *Blood* **2002**, *100* (4), 1233–1239.
- (51) Miederer, M.; McDevitt, M. R.; Sgouros, G.; Kramer, K.; Cheung, N.-K. V.; Scheinberg, D. A. *J. Nucl. Med.* **2004**, *45* (1), 129–137.
- (52) Poty, S.; Membreno, R.; Glaser, J. M.; Ragupathi, A.; Scholz, W. W.; Zeglis, B. M.; Lewis, J. S. *Chem. Commun.* **2018**, *54* (21), 2599–2602.
- (53) Rosenblat, T. L.; McDevitt, M. R.; Carrasquillo, J. A.; Pandit-Taskar, N.; Frattini, M. G.; Maslak, P. G.; Park, J. H.; Douer, D.; Cicic, D.; Larson, S. M.; Scheinberg, D. A.; Jurcic, J. G. *Clin. Cancer Res.* **2022**, *28* (10), 2030–2037.
- (54) Jurcic, J. G.; Rosenblat, T. L.; McDevitt, M. R.; Pandit-Taskar, N.; Carrasquillo, J. A.; Chanel, S. M.; Ryan, C.; Frattini, M. G.; Cicic, D.; Larson, S. M.; Scheinberg, D. A. *J. Clin. Oncol.* **2011**, *29* (15_suppl), 6516–6516.
- (55) Kratochwil, C.; Bruchertseifer, F.; Giesel, F. L.; Weis, M.; Verburg, F. A.; Mottaghy, F.; Kopka, K.; Apostolidis, C.; Haberkorn, U.; Morgenstern, A. *J. Nucl. Med.* **2016**, *57* (12), 1941–1944.
- (56) Sathekge, M.; Bruchertseifer, F.; Knoesen, O.; Reyneke, F.; Lawal, I.; Lengana, T.; Davis, C.; Mahapane, J.; Corbett, C.; Vorster, M.; Morgenstern, A. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **2019**, *46* (1), 129–138.
- (57) European Medicines Agency. *Xofigo : Radium Ra223 dichloride*. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/xofigo>.
- (58) Norum, J.; Traasdahl, E.; Totth, A.; Nieder, C.; Olsen, J. *Glob. J. Health Sci.* **2015**, *8* (4), 1–9.
- (59) Raedler, L. A. *Am. Health Drug Benefits* **2014**, *7*, 195–199.
- (60) European Medicines Agency. *EMA restricts use of prostate cancer medicine Xofigo*. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/xofigo>.
- (61) Meredith, R. F.; Torgue, J.; Azure, M. T.; Shen, S.; Saddekni, S.; Banaga, E.; Carlise, R.; Bunch, P.; Yoder, D.; Alvarez, R. *Cancer Biother. Radiopharm.* **2014**, *29* (1), 12–17.
- (62) Meredith, R.; Torgue, J.; Shen, S.; Fisher, D. R.; Banaga, E.; Bunch, P.; Morgan, D.; Fan, J.; Straughn, J. M. *J. Nucl. Med.* **2014**, *55* (10), 1636–1642.
- (63) *Médecine nucléaire contre le cancer | Orano*. orano.group. <https://www.orano.group/fr/l-expertise-nucleaire/medecine-nucleaire-contre-le-cancer> (accessed 2022-09-19).
- (64) *Contre le cancer, la médecine nucléaire et le plomb 212 | Orano*. orano.group. <https://www.orano.group/fr/decodage/lutte-contre-le-cancer-histoire-et-role-medecine-nucleaire> (accessed 2022-09-19).
- (65) U.S. National Library of Medicine. *Safety Study of ²¹²Pb-TCMC-Trastuzumab Radio Immunotherapy*; NCT01384253. *ClinicalTrials.gov*. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01384253>.
- (66) U.S. National Library of Medicine. *A First-in-human Clinical Trial to Evaluate an Alpha-radiation Imaging Agent NCT05111509*. *ClinicalTrials.gov*. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05111509>.

- (67) Lindén, O.; Bates, A. T.; Cunningham, D.; Hindorf, C.; Larsson, E.; Cleton, A.; Pinkert, J.; Huang, F.; Blatt, F.; Hennekes, H.; Oedegaardstuen, L.-I.; Sturm, I.; McNamara, C. *Cancer Biother. Radiopharm.* **2021**, *36* (8), 672–681.
- (68) Hagemann, U. B.; Ellingsen, C.; Schuhmacher, J.; Kristian, A.; Mobergslie, A.; Cruciani, V.; Wickstroem, K.; Schatz, C. A.; Kneip, C.; Golfier, S.; Smeets, R.; Uran, S.; Hennekes, H.; Karlsson, J.; Bjerke, R. M.; Ryan, O. B.; Mumberg, D.; Ziegelbauer, K.; Cuthbertson, A. S. *Clin. Cancer Res.* **2019**, *25* (15), 4723–4734.
- (69) Hammer, S.; Hagemann, U. B.; Zitzmann-Kolbe, S.; Larsen, A.; Ellingsen, C.; Geraudie, S.; Grant, D.; Indrevoll, B.; Smeets, R.; von Ahsen, O.; Kristian, A.; Lejeune, P.; Hennekes, H.; Karlsson, J.; Bjerke, R. M.; Ryan, O. B.; Cuthbertson, A. S.; Mumberg, D. *Clin. Cancer Res.* **2020**, *26* (8), 1985–1996.
- (70) Müller, C.; Umbricht, C. A.; Gracheva, N.; Tschan, V. J.; Pellegrini, G.; Bernhardt, P.; Zeevaart, J. R.; Köster, U.; Schibli, R.; van der Meulen, N. P. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **2019**, *46* (9), 1919–1930.
- (71) Lehenberger, S.; Barkhausen, C.; Cohrs, S.; Fischer, E.; Grünberg, J.; Hohn, A.; Köster, U.; Schibli, R.; Türler, A.; Zhernosekov, K. *Nucl. Med. Biol.* **2011**, *38* (6), 917–924.
- (72) Baum, R. P.; Singh, A.; Benešová, M.; Vermeulen, C.; Gnesin, S.; Köster, U.; Johnston, K.; Müller, D.; Senftleben, S.; Kulkarni, H. R.; Türler, A.; Schibli, R.; Prior, J. O.; Meulen, N. P. van der; Müller, C. *Dalton Trans.* **2017**, *46* (42), 14638–14646.
- (73) Beyer, G.-J.; Miederer, M.; Vranješ-Đurić, S.; Čomor, J. J.; Künzi, G.; Hartley, O.; Senekowitsch-Schmidtke, R.; Soloviev, D.; Buchegger, F.; and the ISOLDE Collaboration. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **2004**, *31* (4), 547–554.
- (74) Zalutsky, M. R.; Reardon, D. A.; Pozzi, O. R.; Vaidyanathan, G.; Bigner, D. D. *Nucl. Med. Biol.* **2007**, *34* (7), 779–785.
- (75) R. Zalutsky, M.; Pruszynski, M. *Curr. Radiopharm.* **2011**, *4* (3), 177–185.
- (76) Berdal, M. Exploration de Nouvelles Voies de Radiomarquage Avec l’astate-211 Sous Forme Nucléophile : Application à La Préparation de Radioimmunoconjugés Pour La Thérapie Alpha Vectorisée Des Cancers. Thèse de doctorat, Nantes, 2020.
- (77) Oganessian, Yu. Ts.; Abdullin, F. Sh.; Bailey, P. D.; Benker, D. E.; Bennett, M. E.; Dmitriev, S. N.; Ezold, J. G.; Hamilton, J. H.; Henderson, R. A.; Itkis, M. G.; Lobanov, Yu. V.; Mezentsev, A. N.; Moody, K. J.; Nelson, S. L.; Polyakov, A. N.; Porter, C. E.; Ramayya, A. V.; Riley, F. D.; Roberto, J. B.; Ryabinin, M. A.; Rykaczewski, K. P.; Sagaidak, R. N.; Shaughnessy, D. A.; Shirokovsky, I. V.; Stoyer, M. A.; Subbotin, V. G.; Sudowe, R.; Sukhov, A. M.; Tsyganov, Yu. S.; Utyonkov, V. K.; Voinov, A. A.; Vostokin, G. K.; Wilk, P. A. *Phys. Rev. Lett.* **2010**, *104* (14), 1425021–1425024.
- (78) Koppenol, W. H.; Corish, J.; García-Martínez, J.; Meija, J.; Reedijk, J. *Pure Appl. Chem.* **2016**, *88* (4), 401–405.
- (79) Singh, M.; Solel, E.; Keinan, E.; Reany, O. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21* (2), 536–540.
- (80) Mantina, M.; Chamberlin, A. C.; Valero, R.; Cramer, C. J.; Truhlar, D. G. *J. Phys. Chem. A* **2009**, *113* (19), 5806–5812.
- (81) Corson, D. R.; MacKenzie, K. R.; Segrè, E. *Phys. Rev.* **1940**, *58* (8), 672–678.
- (82) Fellman, A.; Ralston, L.; Hickman, D.; Ayres, L.; Cohen, N. *Radiat. Res.* **1994**, *137* (2), 238–250.
- (83) Wilbur, D. S. *Nat. Chem.* **2013**, *5* (3), 246–246.
- (84) Crawford, J. R.; Yang, H.; Kunz, P.; Wilbur, D. S.; Schaffer, P.; Ruth, T. J. *Nucl. Med. Biol.* **2017**, *48*, 31–35.
- (85) Sergentu, D.-C.; Teze, D.; Sabatié-Gogova, A.; Alliot, C.; Guo, N.; Bassal, F.; Silva, I. D.; Deniaud, D.; Maurice, R.; Champion, J.; Galland, N.; Montavon, G. *Chem. Eur. J.* **2016**, *22* (9), 2964–2971.
- (86) Guérard, F.; Maingueneau, C.; Liu, L.; Eychenne, R.; Gestin, J.-F.; Montavon, G.; Galland, N. *Acc. Chem. Res.* **2021**, *54*, 3264–3275.
- (87) Wilbur, D. S. *Curr. Radiopharm.* **2008**, *1* (3), 144–176.
- (88) Visser, G. W. M.; Diemer, E. L. *Radiochem. Radioanal. Lett.* **1982**, *51* (3), 135–141.
- (89) Friedman, A. M.; Zalutsky, M. R.; Wung, W.; Buckingham, F.; Harper, P. V.; Scherr, G. H.; Warner, B.; Hunter, R. L.; Appelman, E. H.; Rothberg, R. M.; Fitch, F. W.; Stuart, F. P.; Simonian, S. J. *Int. J. Nucl. Med. Biol.* **1977**, *4* (3), 219–224.
- (90) Norseev, Yu. V. *J. Radioanal. Nucl. Chem.* **1998**, *237* (1), 155–158.
- (91) Zalutsky, M. R.; Narula, A. S. *Int. J. Rad. Appl. Instrum. [A]* **1988**, *39* (3), 227–232.
- (92) Garg, P. K.; Archer, G. E.; Bigner, D. D.; Zalutsky, M. R. *Int. J. Rad. Appl. Instrum. [A]* **1989**, *40* (6), 485–490.
- (93) Hadley, S. W.; Wilbur, D. S.; Gray, M. A.; Atcher, R. W. *Bioconjug. Chem.* **1991**, *2* (3), 171–179.
- (94) Zalutsky, M. R.; Reardon, D. A.; Akabani, G.; Coleman, R. E.; Friedman, A. H.; Friedman, H. S.; McLendon, R. E.; Wong, T. Z.; Bigner, D. D. *J. Nucl. Med. Off. Publ. Soc. Nucl. Med.* **2008**, *49* (1), 30–38.
- (95) Zhang, P.; Zhuang, R.; Guo, Z.; Su, X.; Chen, X.; Zhang, X. *Chem. Eur. J.* **2016**, *22* (47), 16783–16786.
- (96) Reilly, S. W.; Makvandi, M.; Xu, K.; Mach, R. H. *Org. Lett.* **2018**, *20* (7), 1752–1755.

- (97) Berdal, M.; Gouard, S.; Eychenne, R.; Marionneau-Lambot, S.; Croyal, M.; Faivre-Chauvet, A.; Chérel, M.; Gaschet, J.; Gestin, J.-F.; Guérard, F. *Chem. Sci.* **2021**, *12* (4), 1458–1468.
- (98) Guérard, F.; Lee, Y.-S.; Baidoo, K.; Gestin, J.-F.; Brechbiel, M. W. *Chem. Eur. J.* **2016**, *22* (35), 12332–12339.
- (99) Guérard, F.; Navarro, L.; Lee, Y.-S.; Roumesy, A.; Alliot, C.; Chérel, M.; Brechbiel, M. W.; Gestin, J.-F. *Bioorg. Med. Chem.* **2017**, *25* (21), 5975–5980.
- (100) Matsuoka, K.; Obata, H.; Nagatsu, K.; Kojima, M.; Yoshino, T.; Ogawa, M.; Matsunaga, S. *Org. Biomol. Chem.* **2021**, *19* (25), 5525–5528.
- (101) Maingueneau, C.; Berdal, M.; Eychenne, R.; Gaschet, J.; Chérel, M.; Gestin, J.-F.; Guérard, F. *Chem. Eur. J.* **2022**, *28* (11), e202104169.
- (102) Li, F.; Yang, Y.; Liao, J.; Liu, N. *Chin. Chem. Lett.* **2022**, *33* (7), 3325–3338.
- (103) Wilbur, D. S.; Chyan, M.-K.; Hamlin, D. K.; Kegley, B. B.; Risler, R.; Pathare, P. M.; Quinn, J.; Vessella, R. L.; Foulon, C.; Zalutsky, M.; Wedge, T. J.; Hawthorne, M. F. *Bioconjug. Chem.* **2004**, *15* (1), 203–223.
- (104) Wilbur, D. S.; Chyan, M.-K.; Hamlin, D. K.; Vessella, R. L.; Wedge, T. J.; Hawthorne, M. F. *Bioconjug. Chem.* **2007**, *18* (4), 1226–1240.
- (105) Ning, L.; Jiannan, J.; Shangwu, M.; Hengliu, C.; Yanping, Y. *J. Radioanal. Nucl. Chem.* **1998**, *227* (1), 187–190.
- (106) Bassal, F.; Champion, J.; Pardoue, S.; Seydou, M.; Sabatié-Gogova, A.; Deniaud, D.; Le Questel, J.-Y.; Montavon, G.; Galland, N. *Inorg. Chem.* **2020**, *59* (19), 13923–13932.
- (107) Pruszyński, M.; Bilewicz, A.; Wąs, B.; Petelenz, B. *J. Radioanal. Nucl. Chem.* **2006**, *268* (1), 91–94.
- (108) Pruszyński, M.; Bilewicz, A.; Zalutsky, M. R. *Bioconjug. Chem.* **2008**, *19* (4), 958–965.
- (109) Pruszyński, M.; Łyczko, M.; Bilewicz, A.; Zalutsky, M. R. *Nucl. Med. Biol.* **2015**, *42* (5), 439–445.
- (110) Łyczko, M.; Pruszyński, M.; Majkowska-Pilip, A.; Łyczko, K.; Was, B.; Meczynska-Wielgosz, S.; Kruszewski, M.; Szkliniarz, K.; Jastrzebski, J.; Stolarz, A.; Bilewicz, A. *Nucl. Med. Biol.* **2017**, *53*, 1–8.
- (111) Rajerison, H.; Guérard, F.; Mouglin-Degraef, M.; Bourgeois, M.; Da Silva, I.; Chérel, M.; Barbet, J.; Faivre-Chauvet, A.; Gestin, J.-F. *Nucl. Med. Biol.* **2014**, *41*, e23–e29.
- (112) Kostarelos, K.; Emfietzoglou, D. *J. Liposome Res.* **1999**, *9* (4), 429–460.
- (113) Kostarelos, K.; Emfietzoglou, D. *Anticancer Res.* **2000**, *20* (5A), 3339–3345.
- (114) Hartman, K. B.; Hamlin, D. K.; Wilbur, D. S.; Wilson, L. J. *Small* **2007**, *3* (9), 1496–1499.
- (115) Kučka, J.; Hrubý, M.; Koňák, Č.; Kozempel, J.; Lebeda, O. *Appl. Radiat. Isot.* **2006**, *64* (2), 201–206.
- (116) Cedrowska, E.; Łyczko, M.; Piotrowska, A.; Bilewicz, A.; Stolarz, A.; Trzcńska, A.; Szkliniarz, K.; Wąs, B. *Radiochim. Acta* **2016**, *104* (4), 267–275.
- (117) Dziawer, L.; Koźmiński, P.; Męczyńska-Wielgosz, S.; Pruszyński, M.; Łyczko, M.; Wąs, B.; Celichowski, G.; Grobelny, J.; Jastrzebski, J.; Bilewicz, A. *RSC Adv.* **2017**, *7* (65), 41024–41032.
- (118) Dziawer, Ł.; Majkowska-Pilip, A.; Gawęł, D.; Godlewska, M.; Pruszyński, M.; Jastrzebski, J.; Wąs, B.; Bilewicz, A. *Nanomaterials* **2019**, *9* (4), 632.
- (119) Sporer, E.; Poulie, C. B. M.; Lindegren, S.; Aneheim, E.; Jensen, H.; Bäck, T.; Kempen, P. J.; Kjaer, A.; Herth, M. M.; Jensen, A. I. *J. Nanotheranostics* **2021**, *2* (4), 196–207.
- (120) Guo, N.; Maurice, R.; Teze, D.; Graton, J.; Champion, J.; Montavon, G.; Galland, N. *Nat. Chem.* **2018**, *10* (4), 428–434.
- (121) Andersson, H.; Cederkrantz, E.; Bäck, T.; Divgi, C.; Elgqvist, J.; Himmelman, J.; Horvath, G.; Jacobsson, L.; Jensen, H.; Lindegren, S.; Palm, S.; Hultborn, R. *J. Nucl. Med.* **2009**, *50* (7), 1153–1160.
- (122) Verheijen, R. H.; Massuger, L. F.; Benigno, B. B.; Epenetos, A. A.; Lopes, A.; Soper, J. T.; Markowska, J.; Vyzula, R.; Jobling, T.; Stamp, G.; Spiegel, G.; Thurston, D.; Falke, T.; Lambert, J.; Seiden, M. V. *J. Clin. Oncol.* **2006**, *24* (4), 571–578.
- (123) Hallqvist, A.; Bergmark, K.; Bäck, T.; Andersson, H.; Dahm-Kähler, P.; Johansson, M.; Lindegren, S.; Jensen, H.; Jacobsson, L.; Hultborn, R.; Palm, S.; Albertsson, P. *J. Nucl. Med.* **2019**, *60* (8), 1073–1079.
- (124) U.S. National Library of Medicine. *ClinicalTrials.gov*; NCT04083183; NCT03128034; NCT04466475; NCT04579523. <https://beta.clinicaltrials.gov/>.
- (125) Cram, D. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1988**, *27* (8), 1009–1020.
- (126) Pedersen, C. J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, *27* (8), 1021–1027.
- (127) Sauvage, J.-P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56* (37), 11080–11093.
- (128) Macreadie, L. K.; Gilchrist, A. M.; McNaughton, D. A.; Ryder, W. G.; Fares, M.; Gale, P. A. *Chem* **2022**, *8* (1), 46–118.
- (129) Atwood, J. L. *Encyclopedia of Supramolecular Chemistry - Two-Volume Set (Print)*; CRC Press, 2013.
- (130) Palmer, L. C.; Julius Rebek, J. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2* (21), 3051–3059.
- (131) Davis, J. T.; Gale, P. A.; Quesada, R. *Chem. Soc. Rev.* **2020**, *49* (16), 6056–6086.
- (132) Saji, V. S. *Chem. Rec.* **2022**, *22* (7), e202200053.

- (133) Barooah, N.; Mohanty, J.; Bhasikuttan, A. C. *Langmuir* **2022**, *38* (20), 6249–6264.
- (134) Mei, L.; Li, F.; Lan, J.; Wang, C.; Xu, C.; Deng, H.; Wu, Q.; Hu, K.; Wang, L.; Chai, Z.; Chen, J.; Gibson, J. K.; Shi, W. *Nat. Commun.* **2019**, *10* (1), 1532.
- (135) Zhao, J.; Yang, D.; Yang, X.-J.; Wu, B. *Coord. Chem. Rev.* **2019**, *378*, 415–444.
- (136) Pinter, T.; Simhadri, C.; Hof, F. *J. Org. Chem.* **2013**, *78* (10), 4642–4648.
- (137) Matthews, S. E.; Beer, P. D. *Supramol. Chem.* **2005**, *17* (6), 411–435.
- (138) Chen, L.; Berry, S. N.; Wu, X.; Howe, E. N. W.; Gale, P. A. *Chem* **2020**, *6* (1), 61–141.
- (139) Boer, S. A.; Foyle, E. M.; Thomas, C. M.; White, N. G. *Chem. Soc. Rev.* **2019**, *48* (9), 2596–2614.
- (140) Miyahara, Y.; Goto, K.; Oka, M.; Inazu, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43* (38), 5019–5022.
- (141) Andersen, N. N.; Lisbjerg, M.; Eriksen, K.; Pittelkow, M. *Isr. J. Chem.* **2018**, *58* (3–4), 435–448.
- (142) Buschmann, H.-J.; Cleve, E.; Schollmeyer, E. *Inorg. Chem. Commun.* **2005**, *8* (1), 125–127.
- (143) Lisbjerg, M.; Jessen, B. M.; Rasmussen, B.; Nielsen, B. E.; Madsen, A.; Pittelkow, M. *Chem. Sci.* **2014**, *5* (7), 2647–2650.
- (144) Lisbjerg, M.; Nielsen, B. E.; Milhøj, B. O.; Sauer, S. P. A.; Pittelkow, M. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13* (2), 369–373.
- (145) Lisbjerg, M.; Valkenier, H.; Jessen, B. M.; Al-Kerdi, H.; Davis, A. P.; Pittelkow, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137* (15), 4948–4951.
- (146) Kumar, A.; Pandey, P. S. *Org. Lett.* **2008**, *10* (2), 165–168.
- (147) Cai, J.; Sessler, J. L. *Chem Soc Rev* **2014**, *43* (17), 6198–6213.
- (148) Li, Y.; Flood, A. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47* (14), 2649–2652.
- (149) Li, Y.; Flood, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130* (36), 12111–12122.
- (150) Li, Y.; Pink, M.; Karty, J. A.; Flood, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130* (51), 17293–17295.
- (151) Lee, S.; Hua, Y.; Park, H.; Flood, A. H. *Org. Lett.* **2010**, *12* (9), 2100–2102.
- (152) Hua, Y.; Flood, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132* (37), 12838–12840.
- (153) McDonald, K. P.; Ramabhadran, R. O.; Lee, S.; Raghavachari, K.; Flood, A. H. *Org. Lett.* **2011**, *13* (23), 6260–6263.
- (154) Hua, Y.; Liu, Y.; Chen, C.-H.; Flood, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135* (38), 14401–14412.
- (155) Ramabhadran, R. O.; Liu, Y.; Hua, Y.; Ciardi, M.; Flood, A. H.; Raghavachari, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136* (13), 5078–5089.
- (156) Liu, Y.; Zhao, W.; Chen, C.-H.; Flood, A. H. *Science* **2019**, *365* (6449), 159–161.
- (157) Lee, S.; Chen, C.-H.; Flood, A. H. *Nat. Chem.* **2013**, *5* (8), 704–710.
- (158) Qiao, B.; Anderson, J. R.; Pink, M.; Flood, A. H. *Chem. Commun.* **2016**, *52* (56), 8683–8686.
- (159) Liu, Y.; Singharoy, A.; Mayne, C. G.; Sengupta, A.; Raghavachari, K.; Schulten, K.; Flood, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138* (14), 4843–4851.
- (160) Langton, M. J.; Serpell, C. J.; Beer, P. D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55* (6), 1974–1987.
- (161) Kubik, S. *Acc. Chem. Res.* **2017**, *50* (11), 2870–2878.
- (162) Bartl, J.; Kubik, S. *ChemPlusChem* **2020**, *85* (5), 963–969.
- (163) Borissov, A.; Marques, I.; Lim, J. Y. C.; Félix, V.; Smith, M. D.; Beer, P. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141* (9), 4119–4129.
- (164) Seah, G. E. K. K.; Tan, A. Y. X.; Neo, Z. H.; Lim, J. Y. C.; Goh, S. S. *Anal. Chem.* **2021**, *93* (46), 15543–15549.
- (165) Gregolińska, H.; Majewski, M.; Chmielewski, P. J.; Gregoliński, J.; Chien, A.; Zhou, J.; Wu, Y.-L.; Bae, Y. J.; Wasielewski, M. R.; Zimmerman, P. M.; Stępień, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140* (43), 14474–14480.
- (166) Singh, N.; Jung, H. J.; Jang, D. O. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50* (1), 71–74.
- (167) Havel, V.; Svec, J.; Wimmerova, M.; Dusek, M.; Pojarova, M.; Sindelar, V. *Org. Lett.* **2011**, *13* (15), 4000–4003.
- (168) Valkenier, H.; Akrawi, O.; Jurček, P.; Sleziaková, K.; Lízal, T.; Bartik, K.; Sindelar, V. *Chem* **2019**, *5* (2), 429–444.
- (169) Rivollier, J.; Thuéry, P.; Heck, M.-P. *Org. Lett.* **2013**, *15* (3), 480–483.
- (170) Svec, J.; Dusek, M.; Fejfarova, K.; Stacko, P.; Klán, P.; Kaifer, A. E.; Li, W.; Hudeckova, E.; Sindelar, V. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17* (20), 5605–5612.
- (171) Yawer, M. A.; Havel, V.; Sindelar, V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54* (1), 276–279.
- (172) Havel, V.; Babiak, M.; Sindelar, V. *Chem. Eur. J.* **2017**, *23* (37), 8963–8968.
- (173) Fiala, T.; Sleziaková, K.; Marsalek, K.; Salvadori, K.; Sindelar, V. *J. Org. Chem.* **2018**, *83* (4), 1903–1912.
- (174) Mondal, P.; Solel, E.; Fridman, N.; Keinan, E.; Reany, O. *Chem. Eur. J.* **2019**, *25* (58), 13336–13343.
- (175) Mondal, P.; Solel, E.; Mitra, S.; Keinan, E.; Reany, O. *Org. Lett.* **2020**, *22* (1), 204–208.
- (176) Singh, M.; Solel, E.; Keinan, E.; Reany, O. *Chem. Eur. J.* **2016**, *22* (26), 8848–8854.
- (177) Sokolov, J.; Sindelar, V. *Chem. Eur. J.* **2018**, *24* (58), 15482–15485.

- (178) Sokolov, J.; Štefek, A.; Sindelar, V. *ChemPlusChem* **2020**, *85* (6), 1307–1314.
- (179) Thordarson, P. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40* (3), 1305–1323.
- (180) Révész, Á.; Schröder, D.; Svec, J.; Wimmerová, M.; Sindelar, V. *J. Phys. Chem. A* **2011**, *115* (41), 11378–11386.
- (181) Havel, V.; Sindelar, V. *ChemPlusChem* **2015**, *80* (11), 1601–1606.
- (182) Hamacek, J.; Sokolov, J.; Sindelar, V. *Chem. Eur. J.* **2021**, *27* (17), 5492–5497.
- (183) Havel, V.; Yawer, M. A.; Sindelar, V. *Chem. Commun.* **2015**, *51* (22), 4666–4669.
- (184) Wang, R. *Antioxid. Redox Signal.* **2003**, *5* (4), 493–501.
- (185) Szabó, C. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2007**, *6* (11), 917–935.
- (186) Zhao, W.; Zhang, J.; Lu, Y.; Wang, R. *EMBO J.* **2001**, *20* (21), 6008–6016.
- (187) Vázquez, J.; Sindelar, V. *Chem. Commun.* **2018**, *54* (46), 5859–5862.
- (188) Jašíková, L.; Rodrigues, M.; Lapešová, J.; Lizal, T.; Sindelar, V.; Roithová, J. *Faraday Discuss.* **2019**, *220*, 58–70.
- (189) Lang, C.; Mohite, A.; Deng, X.; Yang, F.; Dong, Z.; Xu, J.; Liu, J.; Keinan, E.; Reany, O. *Chem. Commun.* **2017**, *53* (54), 7557–7560.
- (190) Reany, O.; Mohite, A.; Keinan, E. *Isr. J. Chem.* **2018**, *58* (3–4), 449–460.
- (191) Khurana, R.; Yang, F.; Khurana, R.; Liu, J.; Keinan, E.; Reany, O. *Chem. Commun.* **2022**, *58* (19), 3150–3153.
- (192) Solel, E.; Singh, M.; Reany, O.; Keinan, E. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2016**, *18* (19), 13180–13185.
- (193) Martínez-Crespo, L.; Hewitt, S. H.; De Simone, N. A.; Sindelar, V.; Davis, A. P.; Butler, S.; Valkenier, H. *Chem. Eur. J.* **2021**, *27* (26), 7367–7375.
- (194) Azazna, D. Les Bambusurils : Molécules-Cages Pour l'encapsulation d'anions et Utilisation Comme Nouvelles Plateformes Multivalentes d'intérêt Biologique. Thèse de doctorat, Université Paris-Saclay, 2017.
- (195) Lafosse, M. Conception et Synthèse de Nouveaux Bambusurils Pour Des Applications En Biologie et En Imagerie Moléculaire. Thèse de doctorat, Université Paris-Saclay, 2019.
- (196) Posner, T. *Berichte Dtsch. Chem. Ges.* **1905**, *38* (1), 646–657.
- (197) Cramer, N. B.; Bowman, C. N. CHAPTER 1. Thiol-ene and Thiol-yne Chemistry in Ideal Network Synthesis. In *Polymer Chemistry Series*; Lowe, A., Bowman, C., Eds.; Royal Society of Chemistry: Cambridge, 2013; pp 1–27.
- (198) Hoyle, C. E.; Lowe, A. B.; Bowman, C. N. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39* (4), 1355–1387.
- (199) Hoyle, C. E.; Bowman, C. N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49* (9), 1540–1573.
- (200) Povie, G.; Tran, A.-T.; Bonnaffé, D.; Habegger, J.; Hu, Z.; Le Narvor, C.; Renaud, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53* (15), 3894–3898.
- (201) Villa, G.; Povie, G.; Renaud, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133* (15), 5913–5920.
- (202) Tyson, E. L.; Niemeyer, Z. L.; Yoon, T. P. *J. Org. Chem.* **2014**, *79* (3), 1427–1436.
- (203) Tyson, E. L.; Ament, M. S.; Yoon, T. P. *J. Org. Chem.* **2013**, *78* (5), 2046–2050.
- (204) Keylor, M. H.; Park, J. E.; Wallentin, C.-J.; Stephenson, C. R. J. *Tetrahedron* **2014**, *70* (27), 4264–4269.
- (205) Hollas, M. A.; Webb, S. J.; Flitsch, S. L.; Fielding, A. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56* (32), 9449–9453.
- (206) Floyd, N.; Vijayakrishnan, B.; Koeppe, J. R.; Davis, B. G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48* (42), 7798–7802.
- (207) Huisgen, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1963**, *2* (10), 565–598.
- (208) Kolb, H. C.; Finn, M. G.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40* (11), 2004–2021.
- (209) Tornøe, C. W.; Christensen, C.; Meldal, M. *J. Org. Chem.* **2002**, *67* (9), 3057–3064.
- (210) Himo, F.; Lovell, T.; Hilgraf, R.; Rostovtsev, V. V.; Noodleman, L.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127* (1), 210–216.
- (211) Rostovtsev, V. V.; Green, L. G.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed Engl.* **2002**, *41* (14), 2596–2599.
- (212) Arseneault, M.; Wafer, C.; Morin, J.-F. *Molecules* **2015**, *20* (5), 9263–9294.
- (213) Worrell, B. T.; Malik, J. A.; Fokin, V. V. *Science* **2013**, *340* (6131), 457–460.
- (214) Agard, N. J.; Prescher, J. A.; Bertozzi, C. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126* (46), 15046–15047.
- (215) Codelli, J. A.; Baskin, J. M.; Agard, N. J.; Bertozzi, C. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130* (34), 11486–11493.
- (216) Sletten, E. M.; Nakamura, H.; Jewett, J. C.; Bertozzi, C. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132* (33), 11799–11805.
- (217) Kolodych, S.; Rasolofonjatovo, E.; Chaumontet, M.; Nevers, M.-C.; Créminon, C.; Taran, F. *Angew. Chem.* **2013**, *125* (46), 12278–12282.
- (218) Bernard, S.; Audisio, D.; Riomet, M.; Bregant, S.; Sallustrau, A.; Plougastel, L.; Decuypere, E.; Gabillet, S.; Kumar, R. A.; Elyian, J.; Trinh, M. N.; Koniev, O.; Wagner, A.; Kolodych, S.; Taran, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56* (49), 15612–15616.

- (219) *Nobel Prize lessons – It just says click!*. NobelPrize.org. <https://www.nobelprize.org/educational-nobel-prize-lessons-chemistry-2022/> (accessed 2022-10-21).
- (220) Torti, E.; Havel, V.; Yawer, M. A.; Ludvíková, L.; Babiak, M.; Klán, P.; Sindelar, V. *Chem. Eur. J.* **2017**, *23* (66), 16768–16772.
- (221) Harris, G.; Scott, D. J. *The Biochemist* **2019**, *41* (2), 4–7.
- (222) Baranauskienė, L.; Kuo, T.-C.; Chen, W.-Y.; Matulis, D. *Curr. Opin. Biotechnol.* **2019**, *55*, 9–15.
- (223) 2bind molecular interactions. *Isothermal Titration Calorimetry - 2bind molecular interactions*. <https://2bind.com/itc>.
- (224) Ogba, O. M.; Warner, N. C.; O’Leary, D. J.; Grubbs, R. H. *Chem. Soc. Rev.* **2018**, *47* (12), 4510–4544.
- (225) Yao, J.; Yin, G.; Yu, T.; Li, H.; Yin, P. *Anal. Methods* **2021**, *13* (11), 1358–1363.
- (226) Benson, S.; Fernandez, A.; Barth, N. D.; de Moliner, F.; Horrocks, M. H.; Herrington, C. S.; Abad, J. L.; Delgado, A.; Kelly, L.; Chang, Z.; Feng, Y.; Nishiura, M.; Hori, Y.; Kikuchi, K.; Vendrell, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58* (21), 6911–6915.
- (227) Niu, L.-Y.; Zheng, H.-R.; Chen, Y.-Z.; Wu, L.-Z.; Tung, C.-H.; Yang, Q.-Z. *Analyst* **2014**, *139* (6), 1389–1395.
- (228) Gadakh, B.; Vondenhoff, G.; Lescrinier, E.; Rozenski, J.; Froeyen, M.; Van Aerschot, A. *Bioorg. Med. Chem.* **2014**, *22* (10), 2875–2886.
- (229) Xiao, Y.; Guo, Y.; Dang, R.; Yan, X.; Xu, P.; Jiang, P. *RSC Adv.* **2017**, *7* (34), 21050–21053.
- (230) Blaszykowski, C.; Sheikh, S.; Benvenuto, P.; Thompson, M. *Langmuir* **2012**, *28* (5), 2318–2322.
- (231) Holmes, B. T.; Snow, A. W. *Tetrahedron* **2005**, *61* (52), 12339–12342.
- (232) Collins, M. S.; Choi, R. Y.; Zakharov, L. N.; Watson, L. A.; Hay, B. P.; Johnson, D. W. *Chem. Sci.* **2015**, *6* (4), 2444–2448.
- (233) Chen, Y.; Wu, G.; Chen, L.; Tong, L.; Lei, Y.; Shen, L.; Jiao, T.; Li, H. *Org. Lett.* **2020**, *22* (12), 4878–4882.
- (234) Perretti, M. D.; Pérez-Márquez, L. A.; García-Rodríguez, R.; Carrillo, R. *J. Org. Chem.* **2019**, *84* (2), 840–850.
- (235) Collins, M. S.; Choi, R. Y.; Zakharov, L. N.; Watson, L. A.; Hay, B. P.; Johnson, D. W. *Chem. Sci.* **2015**, *6* (4), 2444–2448.
- (236) Nikitin, K.; Lestini, E.; Lazzari, M.; Altobello, S.; Fitzmaurice, D. *Langmuir* **2007**, *23* (24), 12147–12153.
- (237) Bergkemper, M.; Kronenberg, E.; Schepmann, D.; Ludwig, F.-A.; Brust, P.; Wünsch, B. *ChemMedChem* **2019**, *14* (15), 1392–1402.
- (238) Haridas, V.; Lal, K.; Sharma, Y. K.; Upreti, S. *Org. Lett.* **2008**, *10* (8), 1645–1647.
- (239) Diot, J.; García-Moreno, M. I.; Gouin, S. G.; Mellet, C. O.; Haupt, K.; Kovensky, J. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *7* (2), 357–363.
- (240) Compain, P.; Decroocq, C.; Iehl, J.; Holler, M.; Hazelard, D.; Mena Barragán, T.; Ortiz Mellet, C.; Nierengarten, J.-F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49* (33), 5753–5756.
- (241) Vanni, C.; Bodlener, A.; Marradi, M.; Schneider, J. P.; Ramirez, M. de los A.; Moya, S.; Goti, A.; Cardona, F.; Compain, P.; Matassini, C. *Molecules* **2021**, *26* (19), 5864.
- (242) Bonduelle, C.; Huang, J.; Mena-Barragán, T.; Mellet, C. O.; Decroocq, C.; Etamé, E.; Heise, A.; Compain, P.; Lecommandoux, S. *Chem. Commun.* **2014**, *50* (25), 3350–3352.
- (243) Brissonnet, Y.; Ortiz Mellet, C.; Morandat, S.; Garcia Moreno, M. I.; Deniaud, D.; Matthews, S. E.; Vidal, S.; Šesták, S.; El Kirat, K.; Gouin, S. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135* (49), 18427–18435.
- (244) Lepage, M. L.; Schneider, J. P.; Bodlener, A.; Meli, A.; De Riccardis, F.; Schmitt, M.; Tarnus, C.; Nguyen-Huynh, N.-T.; Francois, Y.-N.; Leize-Wagner, E.; Birck, C.; Cousido-Siah, A.; Podjarny, A.; Izzo, I.; Compain, P. *Chem. Eur. J.* **2016**, *22* (15), 5151–5155.
- (245) Compain, P. *Chem. Rec.* **2020**, *20* (1), 10–22.
- (246) González-Cuesta, M.; Mellet, C. O.; Fernández, J. M. G. *Chem. Commun.* **2020**, *56* (39), 5207–5222.
- (247) Matassini, C.; Parmeggiani, C.; Cardona, F.; Goti, A. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57* (49), 5407–5415.
- (248) Zelli, R.; Longevial, J.-F.; Dumy, P.; Marra, A. *New J. Chem.* **2015**, *39* (7), 5050–5074.
- (249) Gouin, S. G. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20* (37), 11616–11628.
- (250) Compain, P.; Bodlener, A. *ChemBioChem* **2014**, *15* (9), 1239–1251.
- (251) Mammen, M.; Choi, S.-K.; Whitesides, G. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37* (20), 2754–2794.
- (252) Bruchertseifer, H.; Cripps, R.; Guentay, S.; Jaeckel, B. *Anal. Bioanal. Chem.* **2003**, *375* (8), 1107–1110.
- (253) Cripps, R.; Venuat, L.; Bruchertseifer, H. *J. Radioanal. Nucl. Chem.* **2003**, *256* (2), 357–360.
- (254) Ogawa, K.; Echigo, H.; Mishiro, K.; Hirata, S.; Washiyama, K.; Kitamura, Y.; Takahashi, K.; Shiba, K.; Kinuya, S. *Mol. Pharm.* **2021**, *18* (9), 3553–3562.
- (255) Takashima, H.; Koga, Y.; Manabe, S.; Ohnuki, K.; Tsumura, R.; Anzai, T.; Iwata, N.; Wang, Y.; Yokokita, T.; Komori, Y.; Mori, D.; Usuda, S.; Haba, H.; Fujii, H.; Matsumura, Y.; Yasunaga, M. *Cancer Sci.* **2021**, *112* (5), 1975–1986.

- (256) Vaidyanathan, G.; Mease, R. C.; Minn, I.; Choi, J.; Chen, Y.; Shallal, H.; Kang, C. M.; McDougald, D.; Kumar, V.; Pomper, M. G.; Zalutsky, M. R. *Nucl. Med. Biol.* **2021**, *94–95*, 67–80.
- (257) Vaidyanathan, G.; Pozzi, O. R.; Choi, J.; Zhao, X.-G.; Murphy, S.; Zalutsky, M. R. *Cancer Biother. Radiopharm.* **2020**, *35* (7), 511–519.
- (258) Palm, S.; Bäck, T.; Aneheim, E.; Hallqvist, A.; Hultborn, R.; Jacobsson, L.; Jensen, H.; Lindegren, S.; Albertsson, P. *Transl. Oncol.* **2021**, *14* (1), 100873.
- (259) Arnott, J. A.; Planey, S. L. *Expert Opin. Drug Discov.* **2012**, *7* (10), 863–875.
- (260) Lipinski, C. A.; Lombardo, F.; Dominy, B. W.; Feeney, P. J. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **2001**, *46* (1–3), 3–26.
- (261) Rutkowska, E.; Pajak, K.; Józwiak, K. *Acta Pol. Pharm.* **2013**, *70* (1), 3–18.
- (262) Erdem, S. S.; Nesterova, I. V.; Soper, S. A.; Hammer, R. P. *J. Org. Chem.* **2009**, *74* (24), 9280–9286.
- (263) Champagne, P.-L.; Ester, D.; Ward, S.; Williams, V. E.; Ling, C.-C. *ChemPlusChem* **2017**, *82* (3), 423–432.
- (264) Gryder, B. E.; Akbashev, M. J.; Rood, M. K.; Raftery, E. D.; Meyers, W. M.; Dillard, P.; Khan, S.; Oyelere, A. K. *ACS Chem. Biol.* **2013**, *8* (11), 10.1021/cb400542w.
- (265) Paterson, S. M.; Clark, J.; Stubbs, K. A.; Chirila, T. V.; Baker, M. V. *J. Polym. Sci. Part Polym. Chem.* **2011**, *49* (20), 4312–4315.
- (266) Colombano, G.; Travelli, C.; Galli, U.; Caldarelli, A.; Chini, M. G.; Canonico, P. L.; Sorba, G.; Bifulco, G.; Tron, G. C.; Genazzani, A. A. *J. Med. Chem.* **2010**, *53* (2), 616–623.
- (267) Ginotra, S. K.; Friest, J. A.; Berkowitz, D. B. *Org. Lett.* **2012**, *14* (4), 968–971.
- (268) Ii, A. L. M.; Bowden, N. B. *Chem. Commun.* **2007**, No. 20, 2051–2053.
- (269) Ramírez-López, P.; de la Torre, M. C.; Montenegro, H. E.; Asenjo, M.; Sierra, M. A. *Org. Lett.* **2008**, *10* (16), 3555–3558.

Titre : Les bambusurils : nouvelles plateformes pour la médecine nucléaire

Mots clés : synthèse organique, bambusuril, iode, multivalence, radiomarquage, imagerie

Résumé : Les bambusurils, BU[4] et BU[6], sont des macrocycles synthétiques, formés respectivement de 4 ou 6 motifs glycolurils disubstitués. Les BU[6] ont la propriété de chélater un anion à l'intérieur de leur cavité et sont les meilleurs complexants connus des iodures (I^-). Au laboratoire, deux familles de bambusurils fonctionnalisables ont été développées : les Allyl₈BU[4] et Allyl₁₂BU[6], substitués par des groupements allyles, qui peuvent réagir par réaction de type thiol-ène click pour introduire 8 à 12 thiols d'intérêt, et les Propargyl₈BU[4] et Propargyl₁₂BU[6], possédant des groupements propargyles qui par cycloaddition de type CuAAC peuvent permettre de greffer 8 à 12 triazoles disubstitués. La monofonctionnalisation des Allyl₁₂BU[6] a été développée pour greffer sélectivement un seul groupement sur les 12 fonctions allyles du bambusuril BU[6]. Nous avons montré par titration calorimétrique isotherme que les BU[6] hydrosolubles, en particulier ceux portant des

fonctions thioéthers, (RS)₁₂BU[6], sont très affins pour les I^- . L'étude de la complexation des BU[6] avec des radiohalogénures, notamment (¹²⁵I), prouve la formation de complexes pouvant être stables plusieurs jours en milieu biologique. Des iminosucres linéaires ou trivalents de la famille de la 1-déoxynojirimycine (DNJ), ont également été greffés sur les Propargyl₈BU[4] et Propargyl₁₂BU[6] et conduisent à de nouveaux puissants inhibiteurs de mannosidases ($K_i \approx 0,024 \mu M$) par comparaison aux glycosides monovalents ($K_i \approx 3 \mu M$). Les anions (Br^- ou I^-) complexés dans les BU[6] ne modifient pas leurs pouvoirs d'inhibition. Les bambusurils sont donc des plateformes multivalentes efficaces, notamment les BU[4] qui n'avaient jusqu'à présent aucune application connue. Ces travaux ouvrent la voie vers des agents thérapeutiques ayant un fort pouvoir d'inhibition pour les glycosidases et capables de complexer les anions.

Title : Bambusurils : new platforms for nuclear medicine

Keywords: organic synthesis, bambusuril, iodide, multivalency, radiolabeling, imaging

Abstract: Bambusurils, BU[4] and BU[6], are synthetic macrocycles, made respectively by 4 or 6 disubstituted glycolurils units. BU[6] are able to bind anions inside their cavity with high affinity and are the best iodide (I^-) complexes known. In our laboratory, two functionalizable bambusurils families were developed: bambusurils substituted with allyls moieties (Allyl₈BU[4] and Allyl₁₂BU[6]) that can react by thiol-ene click reaction to introduce 8 to 12 thiols of interest, and bambusurils substituted by propargyls moieties (Propargyl₈BU[4] and Propargyl₁₂BU[6]) that can react by CuAAC reaction to introduce 8 to 12 disubstituted triazoles units. Monofunctionalization of Allyl₁₂BU[6] was also developed, allowing to introduce selectively only 1 functional group among the 12 functions of BU[6].

We showed thanks to isothermal titration calorimetry that hydrosoluble (RS)₁₂BU[6] have a very high affinity for I^- . Complexation of radioactive halides, including ¹²⁵I, were also carried and showed multi-days stabilities in biological media for some of the complexes. Linears and trivalent iminosugars from the 1-déoxynojirimycine (DNJ) family, were also grafted on Propargyl₈BU[4] and Propargyl₁₂BU[6] to afford new powerful mannosidases inhibitors ($K_i \approx 0,024 \mu M$) compared to monovalent glycosides ($K_i \approx 3 \mu M$). Anions (Br^- or I^-) chelated in BU[6] do not modify their inhibition potency. Bambusurils are therefore effective multivalent platforms, in particular BU[4] which until now had no known application. This work opens the way to therapeutic agents with a strong inhibition potency for glycosidases and able to complex anions.