

SOMMAIRE

SOMMAIRE	1
REMERCIEMENTS	5
ABREVIATIONS	7
INTRODUCTION.....	9
I. La chiralité	10
1. Découverte	11
2. Différents types de chiralité	12
2.1 La chiralité centrale.....	12
2.2 La chiralité planaire	12
2.3 La chiralité axiale.....	12
2.4 La chiralité inhérente.....	13
II. Les macromolécules comme plateformes chirales pour la reconnaissance moléculaire et les réactions énantiosélectives	14
1. Les complexes hôte-invité	15
2. Reconnaissance chirale par des macrocycles chiraux	16
2.1 Les calix[n]arènes.....	16
2.2 Les cryptophanes et hémicryptophanes.....	19
2.3 Les cucurbiturils.....	24
2.4 Pillar[n]arènes.....	28
III. Utilisation de cyclodextrines.....	30
1. Cyclodextrines et reconnaissance moléculaire	31
2. Mimes d'enzymes	33
2.1 Sélectivité par la taille de la CD.....	33
2.2 Sélectivité fonction du motif de fonctionnalisation des CDs.....	34
3. Déformation de CDs : modifications structurales	36
3.1 Modification des unités glucose	36
3.2 Pontage.....	40
4. Utilisation de CDs modifiées comme plateforme chirale pour la catalyse.....	45
IV. Projet	47
CHAPITRE I.....	51

Synthèse de cyclodextrines tripontées.....	51
I. Les cyclodextrines.....	52
1. Généralités	52
1.1 Présentation	52
1.2 Structure et réactivité	53
2. Fonctionnalisation et différenciation de la couronne primaire des cyclodextrines α et β	54
2.1 Définitions	54
2.2 Fonctionnalisation	57
3. Différenciation par pontage	60
3.1 Bidifférenciation : utilisation de réactifs pontants symétriques.....	61
3.2 Tridifférenciation par pontage : réactifs asymétriques, ouverture chimiosélective	61
4. Débenzylation régiosélective pour la différenciation de la couronne primaire	65
5. Tridifférenciation de la couronne primaire de l' α -CD par décompression stérique	67
5.1 Etude de l'orientation de la débenzylation.....	68
5.2 Troisième double débenzylation	70
5.3 Synthèse de régioisomères : obtention de nouveaux motifs	71
II. Synthèse et caractérisation d'α-cyclodextrines pontées	74
1. Synthèse des CDs tren ABE et ABD en série perbenzylée	75
1.1 Synthèse des triols ABE et ABD	75
2. Synthèse de cyclodextrines pontées.....	78
2.1 Pontage des CDs.....	78
2.2 Caractérisation par RMN	79
3. Synthèse des CD tren en série native et méthylée	85
3.1 En série native.....	85
3.2 En série méthylée.....	86
4. Synthèse du régioisomère symétrique CDtren-ACE	88
4.1 Trifonctionnalisation de la couronne primaire : introduction d'azotures.....	89
4.2 Polytritylation en série benzylée.....	90
4.3 Polytritylation en série native.....	91
III. Conclusion & perspectives.....	92
1. Conclusion	92
2. Synthèse de triols sur la β -CD.....	93
CHAPITRE II	95

<i>synthèse et caractérisation de complexes métalliques pour la reconnaissance moléculaire</i>	95
1. Le cuivre.....	97
1.1 Le cuivre (II) en spectroscopie UV-vis.....	98
1.2 Le cuivre (II) en spectroscopie RPE.....	98
1.3 Le cuivre en voltamétrie cyclique.....	99
<i>I. complexes tren-metal associés à une cavité</i>	99
1. Complexes de cuivre et zinc sur les calix[6]arènes.....	99
1.1 Design.....	99
1.2 Calix[6]arènesN ₃ Cu(II)	100
1.3 Calix[6]arènes-tren-Zn(II).....	104
2. Complexes de cuivre et zinc encapsulés dans des hémicryptophanes.....	105
2.1 Complexes hémicryptophanes@Zn(II).....	105
2.2 Complexes hémicryptophanes tren@Cu(II).....	108
<i>II. Synthèse et caractérisation de complexes métalliques CD-tren.....</i>	112
1. Complexes CD-tren Zinc	112
1.1 Synthèse du complexe CD-tren-Zn ABD.....	112
1.2 Synthèse du complexe CD-tren-Zn-ABE.....	116
2. Complexes de CD-tren cuivre.....	118
2.1 Synthèse des complexes CDtren-Cu(II).....	118
2.2 Caractérisation par spectroscopies UV	120
2.3 Caractérisation par spectroscopie RPE.....	124
3. Premiers essais de reconnaissance moléculaire	128
3.1 Etude de complexation de solvant par UV.....	129
<i>III. Conclusion & perspectives.....</i>	131
2. Perspectives	132
2.1 Pontage de l'alpha CD par un pont carboné aromatique.....	132
<i>CHAPITRE III.....</i>	134
<i>I. Les superbases</i>	135
1. Présentation	135
1.1 Amidines, guanidines et phosphazènes	135
1.2 Les éponges à protons	137
2. Les azaphosphatranes et proazaphosphatranes	139
2.1 Contexte : les atranes	139

2.2	Les azaphosphatranes et proazaphosphatranes	139
3.	Utilisations	142
3.1	Réactions nucléophiles.....	143
3.2	Déprotonations	148
3.3	Catalyse organométallique.....	149
4.	Synthèse d'azaphosphatranes chiraux	150
II.	<i>Azaphosphatranes encapsulés dans des hémicryptophanes</i>	<i>154</i>
1.	Synthèse des azaphosphatranes et proazaphosphatranes encapsulés.....	154
2.	Applications	158
2.1	Réaction de Diels-Alder basico-catalysée.....	158
2.2	Dédoublent.....	160
2.3	Utilisation d'azaphosphatranes dans la synthèse de carbonates cycliques.....	161
III.	<i>Synthèse d'azaphosphatranes encapsulés dans la CD.....</i>	<i>163</i>
1.	Synthèse des azaphosphatranes et proazaphosphatranes encapsulés.....	163
1.1	Synthèse de l'azaphosphatrane CD ABD.....	163
1.2	Synthèse de l'azaphosphatrane ABE.....	167
1.3	Synthèse et caractérisation du proazaphosphatrane ABD 202	171
2.	Détermination du pK_a du proazaphosphatrane 200	172
2.1	Tests préliminaires.....	172
IV.	<i>Conclusion & perspectives.....</i>	<i>174</i>
	<i>CONCLUSION GENERALE & PERSPECTIVES</i>	<i>177</i>
	<i>EXPERIMENTAL SECTION.....</i>	<i>181</i>

REMERCIEMENTS

Je tiens tout d'abord à remercier les professeurs Chrystel Lopin-Bon et Alexandre Martinez d'avoir accepté d'être les rapporteurs de cette thèse. Je remercie chaleureusement le Dr. Virginie Mourières-Mansuy d'avoir pris part à ce jury.

Je vais commencer par remercier mon directeur de thèse. Merci Matthieu, pour avoir été présent au cours de ces trois années, pour tes conseils et la liberté que tu m'as laissé. Cette thèse n'aurait pas été possible sans Olivia, que je tiens tout particulièrement à remercier, d'avoir été mon encadrante pendant mes premiers mois de thèse et de nous avoir montré qu'on peut faire les choses à fond. Mention spéciale à ceux qui m'ont poussée à venir à Paris, Antoine et Thomas, mes encadrants de M2.

Je vais bien entendu remercier tous les membres de l'équipe GOBS, Mickaël, Berni, Guillaume, Sylvain et Yongmin. A mes collègues doctorants avec qui j'ai pu interagir, Hugo, Leonid et Lorien. Jorge, qui a été une des premières personnes de l'équipe que j'ai rencontrée, qui m'a toujours aidé. A toutes nos sorties, hurlements dans le couloir et les fameux « Flo, j'ai soif ! »

Cette thèse n'aurait pas été la même sans mes collègues du labo 511, Jiang bien sûr et Sawsen, qui m'a toujours soutenu et supporté malgré mon entêtement à laisser un énorme bordel au labo... et avec qui j'ai passé des moments incroyables. Merci d'avoir supporté mes accès de folie assez réguliers sans (trop) me juger.

Je ne trouve pas les mots pour remercier Kajetan, mon inconditionnel co-labo et ami. Merci pour tous les moments qu'on a passé ensemble pendant trois ans. Je crois que personne n'a jamais supporté nos goûts musicaux que qualifierai d'éclectiques malgré tout, de Céline à Johnny (« ce qui rend heureux, c'est d'être heureux ») en passant par Gims et bien d'autres...aaaaaah ! J'ignore la tournure qu'aurait pris la suite de ma thèse si tu n'avais pas été là, une chose est sûre ça aurait été tellement plus difficile. Je ne manque pas de citer ton sens du détail à toute épreuve lors de la relecture de ma thèse (le t en italique, la température !) et des multiples visionnages de mon powerpoint. Attends-toi à ce que je fasse pareil pour toi et avec grand plaisir. Enfin bon bref, ce sont tous ces moments, ceux du quotidien vont me manquer.

Un grand merci également à Clara, qui a été une excellente stagiaire et avec qui j'ai passé d'excellents moments.

Je vais ensuite remercier toutes les personnes de l'IPCM avec qui j'ai pu échanger et travailler durant ma thèse. Claire et Aurélie, sans qui la RMN des cyclos serait beaucoup plus compliquée et bien entendu Omar. Sylvie, toujours là pour nous aider quand on en a besoin. Un grand merci à Sébastien, qui m'a permis de sauver une bonne partie de mon projet et pour son investissement, sa grande disponibilité et sa bonne humeur.

Merci à tous ceux avec qui j'ai pu partager des moments, Benjamin, Gaëtan et bien sûr Nawal et Yacine, à nos sorties au bar après les journées difficiles.

Un grand merci à mes amies de longue date, Aïmen, Tiphaine et Naomie qui ont rendu cette thèse plus supportable, qui ont toujours été là pour traverser les épreuves avec moi depuis le lycée. A nos après-midis sur le terre-plein et tous nos « moments » !

Je n'aurais jamais pu aller jusqu'au bout de ces huit années d'études et venir à bout de cette thèse sans ma famille, qui m'a toujours soutenu, mes parents, mon frère et ma grand-mère qui ont toujours cru en moi.

Un immense merci à Kevin, qui m'a toujours supportée, surtout pendant ces trois ans qui n'ont pas toujours été simples. Tu m'as toujours soutenue, merci pour ta patience qui a pu être mise à rude épreuve.

J'oublie sûrement des noms, je vais donc finir par remercier toutes les personnes qui m'ont soutenu depuis de nombreuses années, celles sans qui je ne serai jamais venue à bout de cette thèse.

ABREVIATIONS

azaP	azaphosphatrane
CCM	Chromatographie sur Couche Mince
CD	Cyclodextrine
COSY	Correlation SpectroscopY
DCM	Dichlorométhane
DFT	Density Functional Theory
DIBAL-H	Diisobutyl Aluminium Hydride
DMF	<i>N,N</i> ,Diméthylformamide
DMP	Dess-Martin Periodinane
DMSO	Diméthylsulfoxyde
ee	Excès énantiomérique
HMBC	Heteronuclear Multiple Bond Correlation
HSQC	Heteronuclear Single-Quantum Coherence
Jmod	J-modulated spin-echo
Ms	méthanesulfonyl
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimide
NOESY	Nuclear Overhauser Effect SpectroscopY
proazaP	proazaphosphatrane
R.T	Room Temperature(Température ambiante)
RMN	Résonance Magnétique Nucléaire
RX	Rayons-X
TBS	Tert-butyldiméthylsilyl
THF	Tetrahydrofurane
TOCSY	Total Correlation SpectroscopY
Tr	trityl

Ts	Para-toluènesulfonyle
UV	UltraViolet

INTRODUCTION

L'étude des interactions faibles dans les systèmes biologiques permet de mieux comprendre le fonctionnement du vivant. La chimie supramoléculaire se consacre depuis plusieurs décennies à l'étude des interactions non-covalentes et s'inspire du vivant dans le but de créer de nouveaux systèmes supramoléculaires appelées « mimes d'enzymes », c'est à dire des structures biomimétiques, dont la structure est similaire au site actif d'une enzyme. Ces dernières peuvent alors mimer la capacité d'une protéine à reconnaître un substrat et surtout mimer l'action catalytique de l'enzyme. La structure de ces récepteurs supramoléculaires peut alors comporter différentes fonctions chimiques contenues dans le site actif d'une enzyme, des métaux... et vont pouvoir catalyser une réaction chimique donnée (oxydations, estérifications...).

En souhaitant développer des systèmes analogues au sites actifs des enzymes, la recherche dans le domaine de la chimie supramoléculaire s'est intéressée de près à l'étude de plusieurs aspects structuraux et notamment à la chiralité de ces structures. La chiralité est un des points centraux de ce domaine puisque les enzymes, sont composées d'acides aminés chiraux, qui leur confère une structure unique, et sont faites pour reconnaître spécifiquement une molécule.

La synthèse de récepteurs supramoléculaires dans le but de reconnaître spécifiquement de petites molécules organiques et inorganiques, de catalyser des réactions, à l'instar des systèmes biologiques, a largement été développée au cours de ces dernières années.^{1,2} Parmi les récepteurs les plus répandus, nous nous intéresserons aux macrocycles formés de n monomères identiques (calix[n]arènes, curcubiturils, pillar[n]arènes), aux cavitands (cryptophanes, hémicryptophanes) et aux cyclodextrines. Ces molécules possèdent toutes une cavité permettant d'inclure une molécule invitée. Dans leur forme native, leur haut degré de symétrie (C_n) est généralement un frein à une reconnaissance spécifique.

Ce chapitre va aborder la reconnaissance chirale et en particulier la reconnaissance d'énantiomères. Les modifications structurales apportées aux différents macrocycles qui ont été développées dans ce but vont être détaillées. Cela conduira à la fin du chapitre à la contextualisation du sujet de cette thèse.

I. LA CHIRALITE

Un des aspects principaux de la reconnaissance moléculaire concerne la chiralité. Dans cette partie, différents aspects vont être présentés.

¹ J. Meeuwissen, J. N. H. Reek, *Nature Chem.*, **2010**, 2, 615–621.

² E. Kuah, S. Toh, J. Yee, Q. Ma, Z. Gao, *Chem. Eur. J.*, **2016**, 22, 8404–8430.

1. Découverte

La chiralité, dont le terme tient son origine du grec *keir* (main), est une notion fondamentale dans le monde d'aujourd'hui. Elle est définie comme deux objets étant image l'un de l'autre dans un miroir et qui sont non superposables, à l'image de nos mains.

Au début du XIX^{ème} siècle, on doit à Fresnel et à Biot les travaux sur la lumière polarisée et le pouvoir rotatoire.

Dès les années 1840, Pasteur s'intéresse aux produits de la fermentation du vin, et plus particulièrement à l'acide tartrique et aux sels de tartrate. Pasteur a pu séparer à la main des cristaux de formes différentes de l'acide tartrique et, s'appuyant sur les travaux de Fresnel et Biot il fut en mesure d'établir que les cristaux déviaient la lumière polarisée dans le sens opposé. « *Le paratartarate de soude et d'ammoniaque dévie le plan de polarisation : seulement, parmi les cristaux provenant d'un même échantillon, il en est qui dévient le plan de polarisation à gauche, d'autres à droite ; et quand il y a autant d'une espèce que de l'autre, la solution est inactive, les deux déviations contraires se compensent.* »³

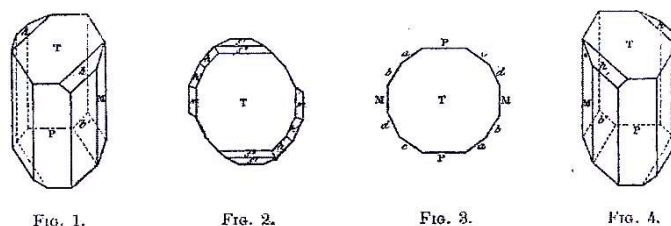


Figure 1 : racémates décrits par Pasteur

Il émit donc l'hypothèse que l'arrangement des atomes dans l'espace était différent. Faute de moyens techniques pour appuyer ses dires, il faudra attendre 1874 pour entendre Le Bel⁴ et Van't Hoff⁵ énoncer de manière indépendante que les liaisons du carbone sont dirigées selon celles d'un tétraèdre régulier.

Par leur seule découverte, Pasteur, Van't Hoff, Le Bel et bien d'autres ont posé les bases de la chimie et de la biochimie modernes. La chiralité est aujourd'hui au centre des préoccupations des scientifiques qui cherchent à reproduire et à comprendre le fonctionnement des systèmes biologiques. De nombreux développements ont eu lieu dans la synthèse totale de molécules bioactives, que ce soit dans le but d'obtenir des molécules chirales de manière très sélective grâce à des catalyseurs chiraux ou bien dans le but d'étudier les mécanismes de reconnaissance de ces dernières avec le vivant.

³ L. Pasteur, *C. R. Acad. Sci.*, **1848**, 26, 535–538.

⁴ L. Bel, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1874**, 22, 337.

⁵ J.H. Van't Hoff, *Arch. Neerl. Sci. Exactes Nat.*, **1874**, 9, 445.

2. Différents types de chiralité

2.1 La chiralité centrale

Deux objets sont chiraux s'ils sont non superposables et images l'un de l'autre dans un miroir. Deux molécules sont énantiomères si elles répondent à cette règle. La chiralité centrale se réfère à des molécules qui possèdent un centre stéréogène (où les quatre atomes liés au carbone sont différents) (Figure 2). Deux énantiomères d'une molécule possèdent des propriétés optiques différentes. Elles ont notamment la capacité de dévier la lumière polarisée dans le sens opposé. Une molécule déviant la lumière polarisée vers la droite sera dite dextrogyre (+) alors que celle déviant la lumière polarisée vers la gauche est lévogyre (notée (-)).



Figure 2 : énantiomères du bromochlorofluorométhane

2.2 La chiralité planaire

La chiralité planaire est une forme de chiralité où il n'y a pas de centre stéréogène. Elle concerne des molécules où une partie des atomes est dans un plan et l'autre en dehors de ce plan. L'exemple du *E*-cyclooctène est le plus simple. Les atomes numérotés 2 et 3 (Figure 3 gauche) font partie du plan (double liaison) ensuite les règles CIP s'appliquent. Ici il y a deux carbones de même priorité. Que l'un ou l'autre soit choisi, les trois atomes tournent dans le sens antihoraire soit *S*. On la note *pS* (p pour planaire). Il en est de même pour le (*pR*)-*E*-cyclooctène mais dont les trois atomes tournent dans le sens horaire.

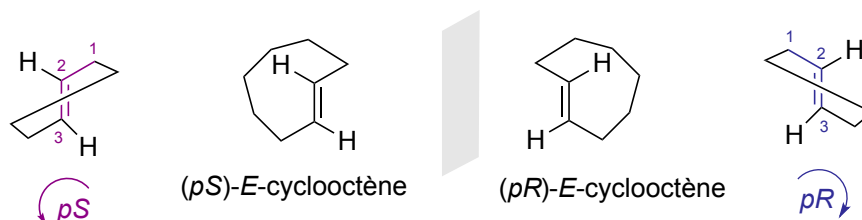


Figure 3 : chiralité planaire du cyclooctène

2.3 La chiralité axiale

La chiralité axiale fait également partie des formes de chiralité dans lesquelles il n'y a pas de centre stéréogène impliqué. Ici, différents substituants se situent autour d'un axe fixe, comme dans le cas des atropoisomères avec des molécules comme le BINAP par exemple (Figure 4).

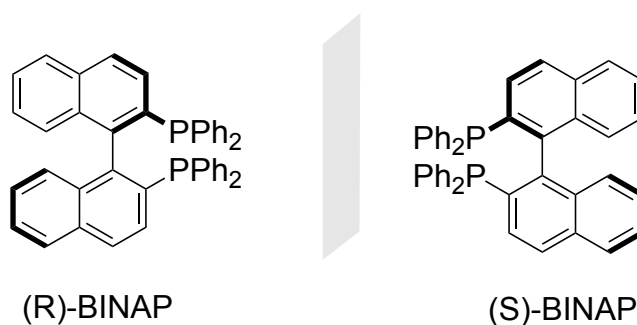


Figure 4 : représentations topologiques du (R)- et (S)-BINAP

Les molécules comme les hélicènes sont également concernées par la chiralité axiale : on parlera de chiralité hélicoïdale puisque l'axe est en forme d'hélice. L'hélice gauche est notée *M* (moins) ou Λ et l'hélice droite est notée *P* (plus) ou Δ (Figure 5).

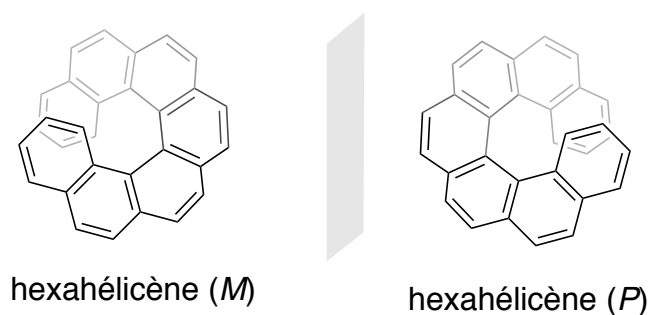


Figure 5 : représentations de l'hexahélicène

2.4 La chiralité inhérente

Le terme « chiralité inhérente » a été introduit pour la première fois par Böhmer⁶ en 1994 pour décrire des calix[4]arènes dont le motif de substitution est XYZ ou WXYZ (Figure 6). Leur structure globale est chirale, même s'ils ne possèdent pas de centres stéréogènes car ils sont dépourvus de plans de symétrie (symétrie C_1) de par leur motif de substitution. Une définition plus générale a été proposée par le groupe de Schiaffino⁷ : « la chiralité inhérente résulte de l'introduction d'une courbure dans une structure plane idéale qui est dépourvue d'axes de symétrie dans sa représentation bidimensionnelle ». Ainsi, en trois dimensions, ce type de structure existe sous deux énantiomères car la chiralité provenant de la courbure peut être inversée.

⁶ V. Böhmer, D. Kraft, M. Tabatabai, *J. Inclusion Phenom.*, **1994**, 17–39.

⁷ A. Dalla Cort, L. Mandolini, C. Pasquini, L. Schiaffino, *New J. Chem.*, **2004**, 28 (10), 1198–1199.

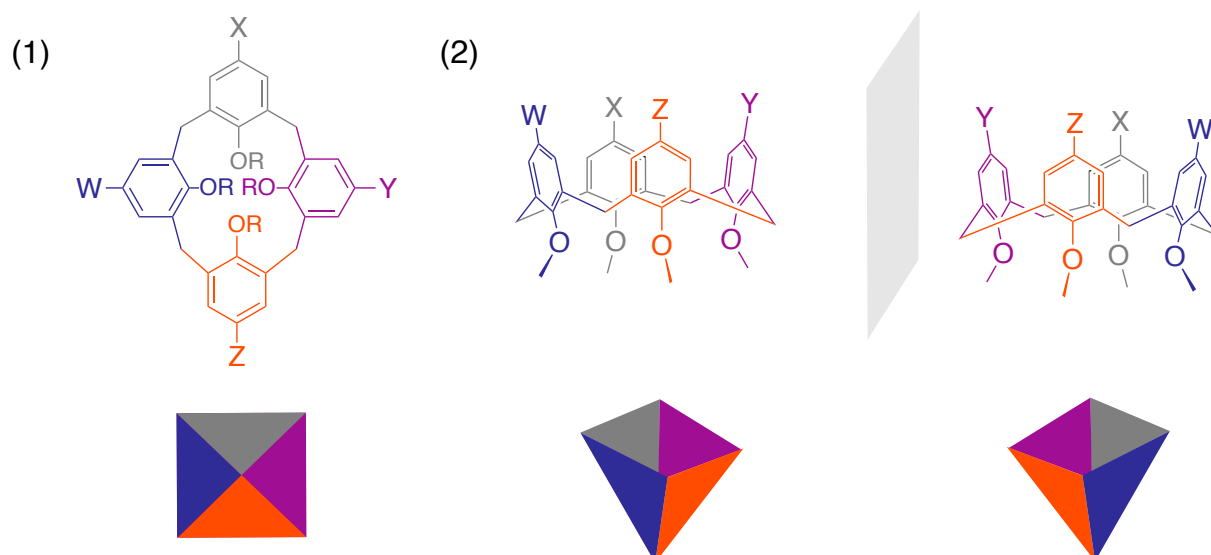


Figure 6 : représentations 2D (1) et 3D (2) d'un calix[4]arène portant le motif de substitution WXYZ

II. LES MACROMOLECULES COMME PLATEFORMES CHIRALES POUR LA RECONNAISSANCE MOLECULAIRE ET LES REACTIONS ENANTIOSELECTIVES

Il existe de nombreux exemples de reconnaissance de molécules achirales par des macrocycles de symétrie C_n . Cette reconnaissance peut être sélective et la formation de complexes d'inclusion peut être effectuée par différents moyens : stabilisation par charge, par différents types d'interactions...^{8,9}

La reconnaissance de molécules chirales avec des macrocycles, qui vise en particulier à sélectionner un des deux énantiomères, a été moins développée, du fait de sa complexité. Les structures hôtes doivent être elles-mêmes spécifiques à un type de molécule correspondant au modèle clé-serrure. Ainsi, on peut associer à un macrocycle possédant une cavité d'autres interactions spécifiques (liaisons H, interactions faibles, coordination...) avec des fonctions chargées ou non, qui pourront intervenir dans le processus de reconnaissance. Parmi ces macromolécules on va trouver les rotaxanes, les porphyrines mais aussi les cavitands, comme les calix[n]arènes, les resorci[n]arènes ou encore les hémicryptophanes et les cryptophanes. Ces molécules possèdent une cavité plus ou moins grande qui peut potentiellement être déformée et une chiralité intrinsèque qui fait que deux énantiomères ou diastéréoisomères peuvent être

⁸ J. Canceill, A. Collet, J. Gabard, F. Kotzyba-Hibert, J.-M. Lehn, *Helv. Chim. Acta*, **1982**, 165, 1894–1898.

⁹ M. Fujita, S. Nagao, M. Iida, K. Ogata, K. Ogura, *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, 115, 1573–1575.

généérés. Les cyclodextrines quant à elles, font partie d'une classe à part puisqu'une unique structure existe à l'état naturel : elles sont composées de D-glucose et de ce fait sont déjà chirales. Cette partie va aborder les développements qui ont été réalisés dans la reconnaissance chirale par des macrocycles.

1. Les complexes hôte-invité

La chimie hôte-invité repose sur de grands concepts. Fischer énonce en 1894 que les processus de reconnaissance doivent être sélectifs, et qu'une relation de complémentarité existe entre une enzyme et un substrat. Ce modèle clé-serrure pose les bases de la reconnaissance moléculaire.¹⁰ Ce concept a évolué au fil du temps avec une théorie plus représentative de la réalité, celle du modèle de l'ajustement induit énoncée par Koshland.¹¹ Ce modèle prend en compte l'aspect dynamique des molécules et donc qu'un récepteur peut être capable de modifier sa forme pour former un complexe avec un substrat donné (Figure 7).

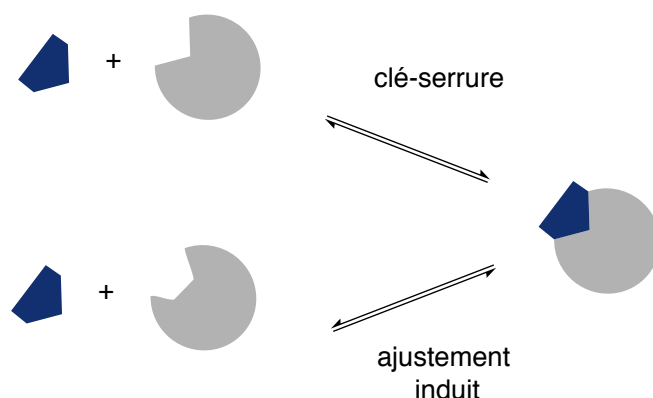


Figure 7 : formation de complexes hôte-invité selon le modèle clé-serrure ou de l'ajustement induit

Dans le cas particulier des macrocycles, leur point commun est de pouvoir former des complexes hôte-invité via différentes interactions spécifiques à chaque macrocycle.

La stabilité thermodynamique d'un complexe hôte-invité, dans un solvant et température donnés est caractérisée par la constante d'association appelée K . Elle le plus souvent notée K_a (constante d'association), K_s (constante de stabilité) ou encore K_d (constante de dissociation, utilisée pour caractériser des systèmes biologiques).¹²

¹⁰ E. Fischer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1894**, 27, 2985–2993.

¹¹ D. E. Koshland, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1958**, 44, 98–104.

¹² J. W. Steed, J. L. Atwood, *Supramolecular chemistry (second edition)*, **2009**, Wiley.

2. Reconnaissance chirale par des macrocycles chiraux

2.1 Les calix[n]arènes

Les calixarènes sont des macrocycles issus de la condensation du paraformaldéhyde avec des para-alkylphénols. Ils sont notés calix[n]arènes, n désignant le nombre d'unités phénoliques le composant. On trouve le plus couramment les calix[n]arènes (n=4 ou 6). Les calix[n]arènes sont des molécules flexibles qui peuvent exister sous différentes conformations (Figure 8).

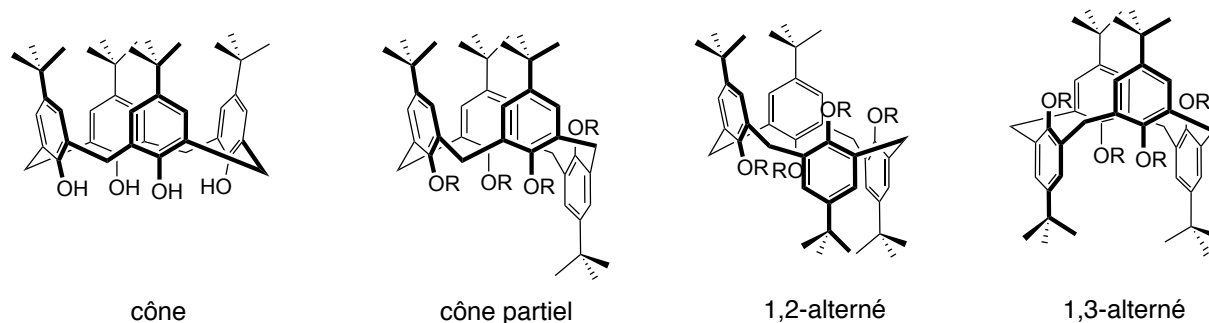


Figure 8 : conformations possibles des calix[4]arènes

Les formes cône partiel, 1,2- et 1,3-alternées correspondent à l'interconversion d'une ou plusieurs unités phénoliques qui a lieu par rotation du ou des unités phénoliques autour des méthylènes : soit par passage de l'oxygène à travers le col du calixarène ou par passage de l'aromatique. La mobilité conformationnelle n'est pas la même en fonction du nombre d'unités présentes (flexibilité). Dans toutes les conformations possibles, seule la conformation cône permet d'obtenir une cavité.

L'équipe de Shimizu a rapporté la synthèse de deux calix[4]arènes de chiralité inhérente substitués par un alcool et une amine tertiaire (Figure 9). Deux énantiomères (-)- et (+)-**1** ont été obtenus après leur séparation par cristallisation à l'aide de l'acide mandélique.¹³ Ces deux énantiomères ont été étudiés, après séparation en reconnaissance moléculaire chirale et en catalyse.

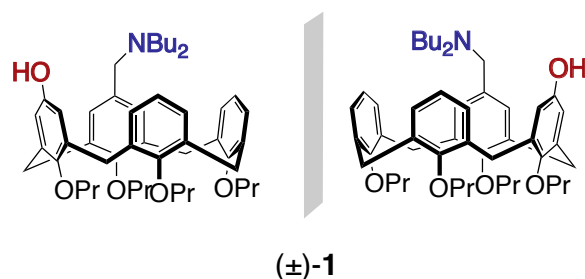


Figure 9 : énantiomères de calix[4]arènes fonctionnalisés par un alcool et une amine

¹³ S. Shirakawa, A. Moriyama, S. Shimizu, *Org. Lett.* **2007**, 9 (16), 3117–3119.

Les auteurs rapportent l'aptitude du produit (+)-**1** à reconnaître un des deux énantiomères de l'acide mandélique. Les constantes d'association montrent une très légère sélectivité en faveur de l'énantiomère (*S*) ($K_a = 3,5 \cdot 10^5 \text{ dm}^3 \text{ mol}^{-1}$ contre $1,6 \cdot 10^5 \text{ dm}^3 \text{ mol}^{-1}$ pour l'énantiomère (*R*)). Si le mécanisme de reconnaissance n'a pas été clairement établi, la cavité du calixarène, en plus des fonctions alcool et amine, semble avoir son importance dans le processus de reconnaissance.

Les deux énantiomères ont ensuite été engagés dans une réaction d'addition de Mickaël. Les énantiosélectivités observées sont de 15%. Le produit (*S*)-**2** est obtenu avec le (+)-**1** et le (*R*)-**2** avec (-)-**1**. Même si les excès énantiomériques obtenus sont loin d'être satisfaisants, les auteurs ont montré un concept dans lequel les deux énantiomères de calix[4]arènes de chiralité inhérente donnent des énantiosélectivités opposées (Figure 10).

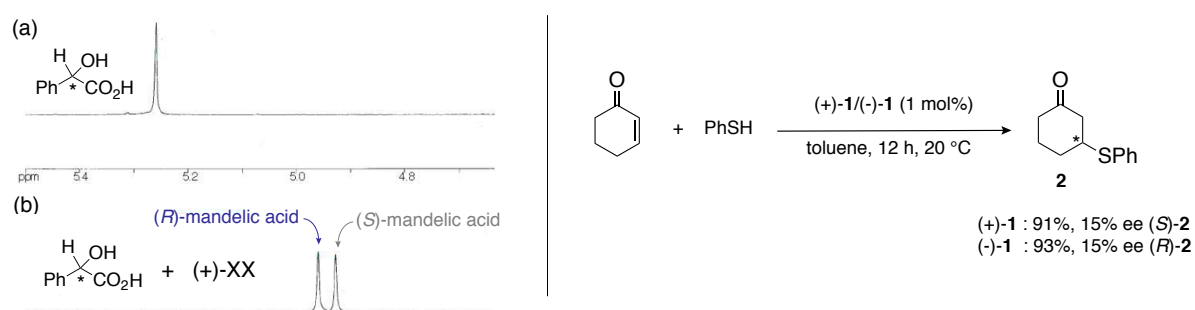


Figure 10 : utilisations des énantiomères (+)-**1** et (-)-**1**

La même équipe a développé des structures semblables à celle de **1** en augmentant l'encombrement stérique autour de l'amine mais les excès énantiomériques obtenus dans la même réaction de Mickaël plafonnent à 15%.¹⁴ Dans un autre exemple, les auteurs ont modulé l'encombrement stérique autour du calixarène en ajoutant cette fois un groupement aryle directement sur une des unités phénoliques (Figure 11).¹⁵ L'utilisation de (-)-**3** et (+)-**3** a eu pour conséquence de porter les excès énantiomériques à 30%. La présence de l'aryle permet de bloquer une face supplémentaire et entraîne donc une meilleure induction asymétrique.

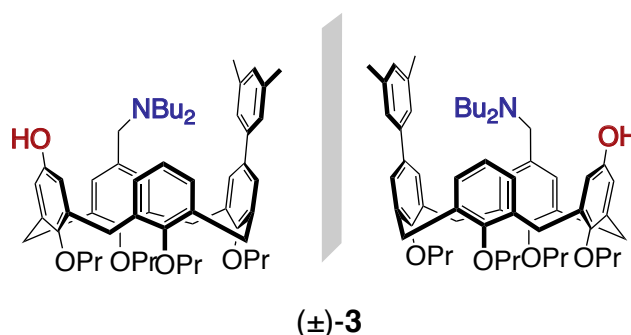


Figure 11 : calix[4]arènes trifonctionnalisés

¹⁴ S. Shirakawa, A. Moriyama, S. Shimizu, *Eur. J. Org. Chem.*, **2008**, 5957–5964

¹⁵ S. Shirakawa, T. Kimura, S. Murata, S. Shimizu, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1288–1296.

Des calix[4]arènes de conformation cône partiel et de chiralité inhérente portant un éther couronne et un dérivé du naphthalène ont été utilisés comme sondes fluorescente et ont permis de discriminer les deux énantiomères du leucinol.¹⁶ Le mécanisme de reconnaissance proposé s'appuie sur la présence de ces deux groupements où des liaisons hydrogène seraient présentes entre l'ammonium du leucinol et l'éther couronne. Il en est de même entre la partie alcool du leucinol et le carboxylate du naphthalène. Le calixarène sert ici de support chiral aux deux fonctions permettant le phénomène de reconnaissance.

En ajoutant le L- ou D-leucinol, les deux complexes (1:1) ont été formés mais avec des constantes d'association différentes ($K_a=50 \text{ M}^{-1}$ pour le D-leucinol et $K_a=143 \text{ M}^{-1}$ pour le L-leucinol). Dans des expériences de fluorescence les auteurs ont pu comparer l'aptitude des deux énantiomères de **4** à discriminer un mélange racémique de leucinol. Les résultats ont montré un comportement opposé de (+)-**4** et (-)-**4** que les auteurs ont attribué à un phénomène de reconnaissance énantiosélective.

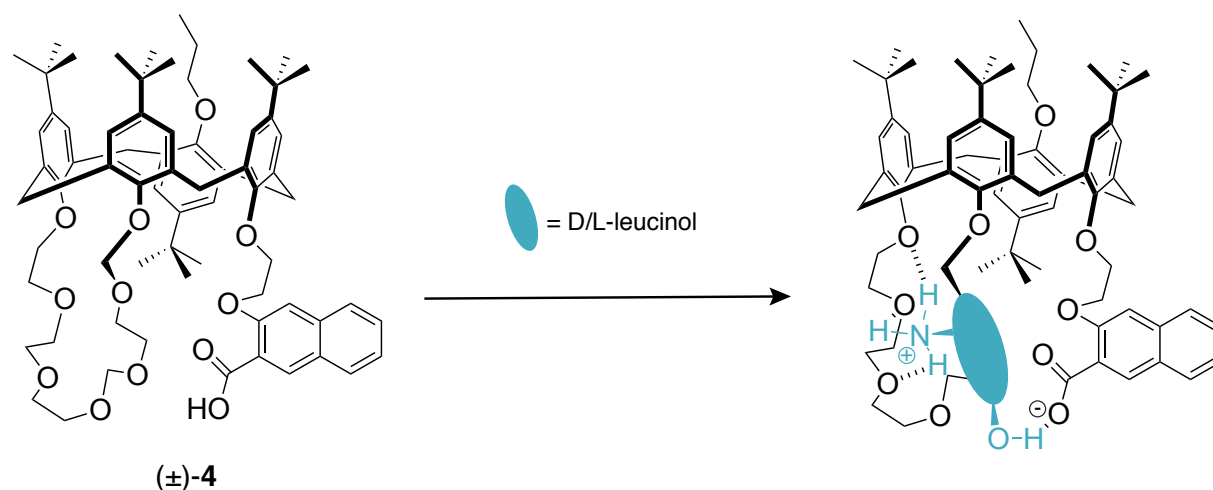
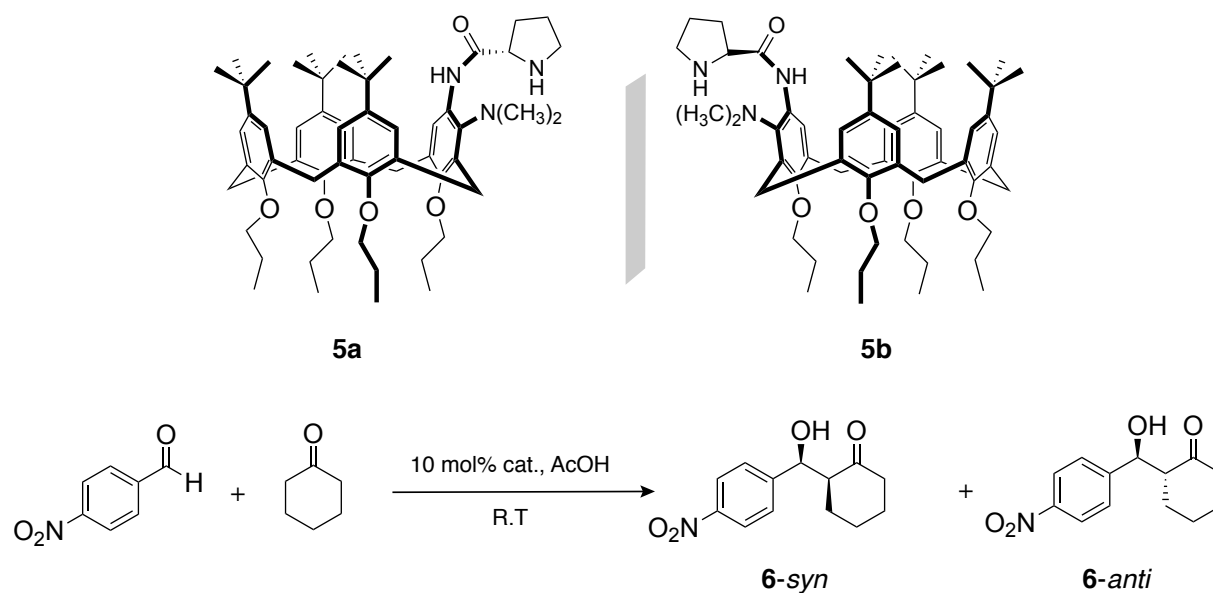


Schéma 1 : formation d'un complexe 1:1 entre le leucinol et le calix[4]arène **4**

L'équipe de Huang a décrit la synthèse de deux énantiomères pseudo-inhérents de calix[4]arènes portant la L-proline.¹⁷ Les produits **5a** et **5b** ont été utilisés comme organocatalyseur dans une réaction d'aldolisation asymétrique entre le paranitrobenzaldehyde et la cyclohexanone (Schéma 2). Les auteurs rapportent après optimisation de la réaction une bonne énantiosélectivité en faveur du produit **6-anti** (jusqu'à 94%) en utilisant le catalyseur **5a**. La relation de pseudo énantiomérie liant **5a** et **5b** ne permet toutefois pas d'obtenir le produit **6-syn** avec de bonnes énantiosélectivités en utilisant **5b**. Les sélectivités sont semblables quel que soit le catalyseur utilisé.

¹⁶ J. Luo, Q-Y. Zheng, C-F. Chen, Z-T. Huang, *Tetrahedron*, **2005**, *61*, 8517–8528.

¹⁷ Z-X. Xu, G-K. Li, C-F. Chen, Z-T. Huang, *Tetrahedron*, **2008**, *64*, 8668–8675.

Schéma 2 : aldolisation catalysée par **5a** et **5b**

Les exemples de calix[4]arènes intrinsèquement chiraux abordés dans cette sous partie nous ont permis de faire état du manque de sélectivité dans la reconnaissance de petites molécules chirales. En effet même si deux énantiomères ou pseudo-énantiomères sont disponibles l'un ne discrimine pas un énantiomère de manière efficace et vice-versa. En revanche, on note tout de même que Shimizu a pu montrer le concept en catalyse même si les excès énantiomériques obtenus sont faibles. De plus, la modification de ces structures permet de constater qu'une amélioration de la reconnaissance et de la sélectivité est tout à fait possible. En ce qui concerne la catalyse avec **5a** et **5b**, seul le produit *anti* est obtenu avec de bons rendements et une sélectivité correcte après optimisation.

On note ici que ces calix[4]arènes intrinsèquement chiraux servent de plateforme dans les processus de reconnaissance moléculaire ou en catalyse. Il semblerait qu'il n'y ait pas de phénomène d'inclusion dans la cavité. Cette observation permettrait d'expliquer pourquoi les sélectivités obtenues sont modérées. Toutefois, les calix[4]arènes restent des molécules possédant une chiralité inhérente qui constituent de bons exemples dans l'étude des mécanismes de reconnaissance chirale.

2.2 Les cryptophanes et hémicryptophanes

2.2.1 Les cryptophanes

Les cryptophanes ont été synthétisés pour la première fois par Collet et Gabard dans les années 80.¹⁸ Ces molécules sont composées de deux unités cyclotrimeratrylényle (CTV) reliées entre elles

¹⁸ J. Gabard, André Collet, *J.C.S. Chem. Comm.*, **1981**, 1137–1139.

par des bras carbonés. Ces macromolécules possèdent également une chiralité inhérente grâce au CTV. Le CTV est de chiralité *M* (à gauche sur la Figure 12) puisque les différents substituants tournent dans le sens anti-horaire (avec $R_2 > R_1$)

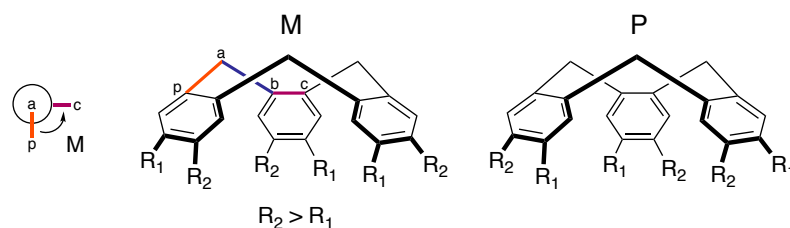


Figure 12 : chiralité inhérente des CTV de symétrie C_3

Les cryptophanes peuvent exister sous deux formes *syn* et *anti* qui possèdent chacun deux énantiomères (Figure 13). Ces hémicryptophanes peuvent alors exister sous deux formes *PP* et *MM* (correspondant à la configuration de chaque CTV).

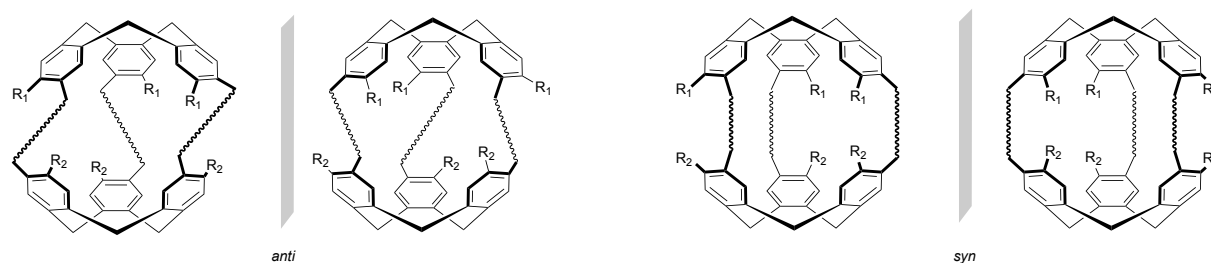


Figure 13 : représentation des cryptophanes *syn* et *anti*

Les cryptophanes sont capables de reconnaître de petites molécules tétraédriques. Leur chiralité leur confère une aptitude à former des complexes avec deux énantiomères d'une même molécule. Le premier exemple, bien connu, est celui de l'encapsulation du bromochlorofluorométhane (CHFCIBr), où la configuration absolue des deux énantiomères a pu être mise en évidence (Schéma 3).^{19,20}

¹⁹ J. Canceill, L. Lacombe, A. Collet, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 6993–6996.

²⁰ J. Costante-Crassous, T. J. Marrone, J. M. Briggs, J. A. McCammon, A. Collet, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 3818–3823.

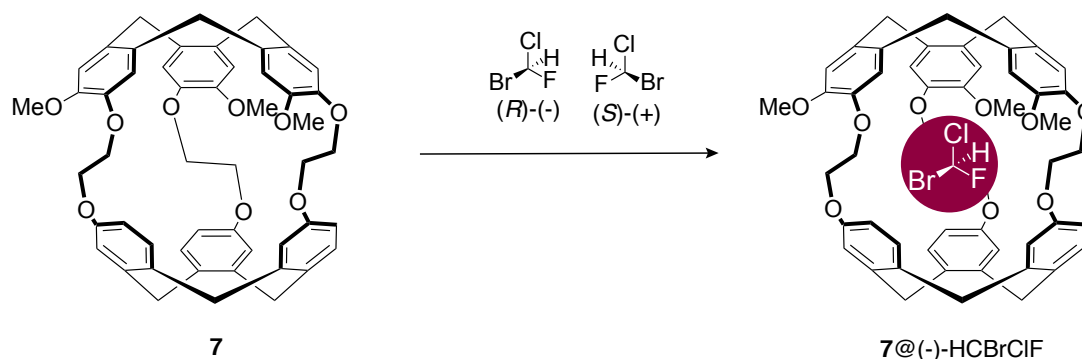
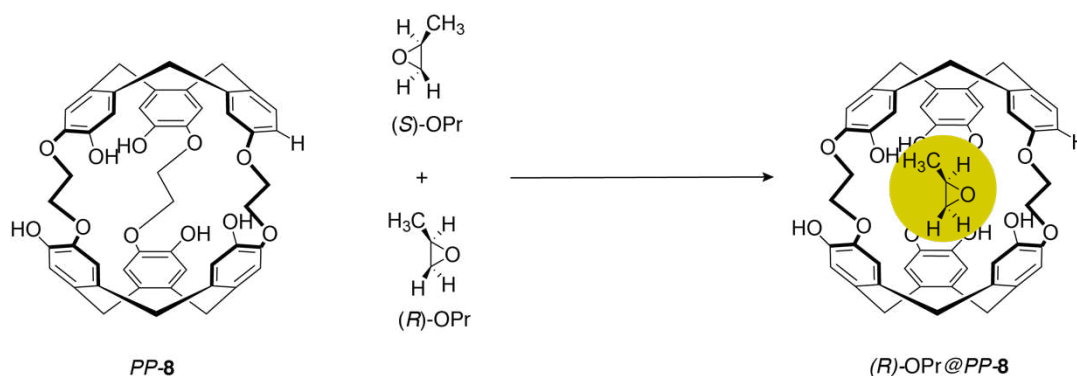


Schéma 3 : encapsulation du (R)-CHFCIBr dans l'hémicryptophane C

De petites molécules carbonées ont également été discriminées, comme l'oxyde de propylène dont l'énantiomère (R) est reconnu de manière plus favorable que le (S) par le cryptophane *PP-8* (Schéma 4).²¹

Schéma 4 : reconnaissance de l'oxyde de propylène (R) par le cryptophane *PP-8*

2.2.2 Reconnaissance sélective avec des hémicryptophanes

Les hémicryptophanes sont des molécules dérivées des cryptophanes qui sont composées d'une unité CTV et de bras aromatiques les reliant à un autre groupe de symétrie C_3 . Ces molécules sont le plus souvent utilisées comme récepteurs moléculaires ou bien comme catalyseurs supramoléculaires.²² Elles sont intrinsèquement chirales (de par la présence du CTV) ce qui permet d'obtenir après dédoublement cinétique leurs deux énantiomères *P* et *M*. Les hémicryptophanes ont notamment été utilisés comme récepteurs pour la reconnaissance de sucres.

La reconnaissance sélective de glucopyranosides a été étudiée par Martinez en 2011 qui a montré le premier exemple de complexation sélective du glucose dans des hémicryptophanes portant un dérivé du tren (amide).²³ Les deux diastéréoisomères α et β du glucose possédant un aglycone de

²¹ A. Bouchet, T. Brotin, M. Linares, H. Ågren, D. Cavagnat, T. Buffeteau, *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 4178–4181.

²² D. Zhang, A. Martinez, J-P. Dutasta, *Chem. Rev.* **2017**, 6, 4900–4942.

²³ O. Perraud, A. Martinez, J-P. Dutasta, *Chem. Comm.* **2011**, 47, 5861–5863.

type octyle (oct- α -Glc et oct- β -Glc) ont été mis en présence des hémicryptophanes **M-9** et **P-9** afin d'en étudier leur complexation (Figure 14 (a) et (b)).

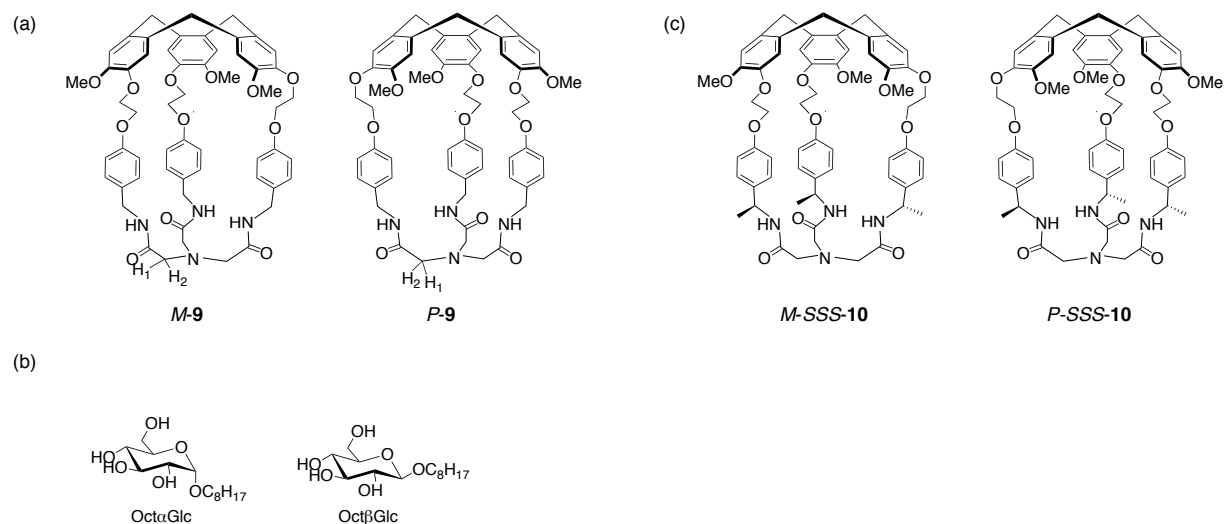


Figure 14: hémicryptophanes **9** et **10** utilisés pour la reconnaissance sélective d'oses

L'étude RMN a permis de déterminer des constantes d'association révélant la formation d'un complexe 1:1 entre les deux espèces. La diastéréosélectivité de la complexation des oct- α -Glc et oct- β -Glc avec **M-9** s'avère modérée puisque le rapport des constantes d'association respectives s'élève à seulement 3. En revanche, l'énantiosélectivité est plutôt bonne : le oct- α -Glc est reconnu par les deux récepteurs **M-9** et **P-9** avec un ratio de 7:1. (Tableau 1)

Avec l'objectif de mieux comprendre l'importance des différentes parties de l'hémicryptophane impliquées dans la reconnaissance des oct- α -Glc et oct- β -Glc, de nouveaux dérivés de **9**, **M-SSS-10** et **P-SSS-10** (Figure 14 (c)) ont été synthétisés.²⁴ Ces derniers possèdent trois centres stéréogènes qui devraient, selon les auteurs, modifier la forme du récepteur et de ce fait augmenter les constantes d'association avec les invités étudiés. Les principaux résultats (Tableau 1) montrent des constantes d'association plus importantes avec les dérivés **10** qu'avec les dérivés **9**, ce qui traduit une plus grande affinité pour le glucose. Par ailleurs, les valeurs de K_a montrent une tendance opposée dans la formation des complexes avec **10**. En effet, alors qu'avec **M-9** l'Oct- α -Glc était mieux reconnu, les valeurs avec les dérivés **10** traduisent une meilleure diastéréosélectivité envers le Oct- β -Glc. Cette inversion serait attribuée aux changements conformationnels des récepteurs dû à l'ajout des méthyles et donc à la formation d'une cavité

²⁴ A. Schmitt, O. Perraud, E. Payet, B. Chatelet, B. Bousquet, M. Valls, D. Padula, L. Di Bari, J-P. Dutasta, A. Martinez, *Org. Biomol. Chem.*, **2014**, 12, 4211–4217.

plus large. On note également que c'est la combinaison hémicryptophane *M* et la présence de centres asymétriques *S* qui permet une meilleure reconnaissance du glucose (*M-SSS-10*).

	<i>M-9</i>	<i>P-9</i>	<i>M-SSS-10</i>	<i>P-SSS-10</i>	<i>M-RRR-10</i>	<i>P-RRR-10</i>
Oct- α -Glc	216	31	595	-	56	34
Oct- β -Glc	64	-	1660	183	192	384

Tableau 1 : Valeurs de K_a lors de la complexation des sucres avec les différents hémicryptophanes

Ces premiers travaux ont ensuite permis de discriminer différents stéréoisomères du glucose : le mannose et le galactose. Le design de nouveaux récepteurs portant cette fois des amines et un groupement triméthylbenzène a permis de discriminer les différents sucres avec de très bons excès énantiomériques (Figure 15).²⁵

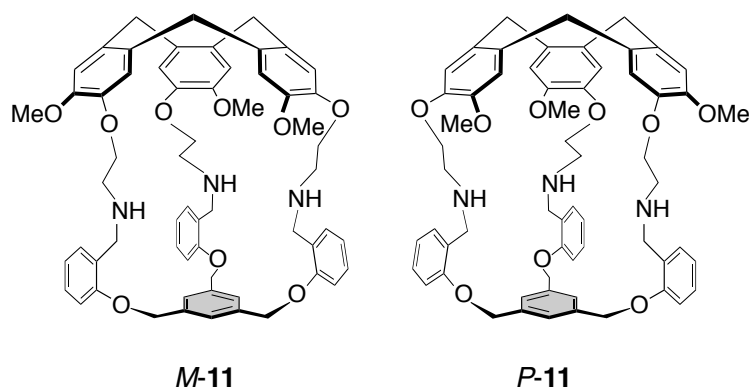


Figure 15 : récepteurs pour la reconnaissance sélective de sucres

Les Oct- α - et Oct- β -Gal sont reconnus de la même manière par *M-11* et *P-11*. Pour les glucose et mannose, les valeurs sont beaucoup contrastées, il se sont reconnus de manière sélective. Le Oct- β -Glc possède une grande affinité avec *P-11* alors qu'avec *M-11* la constante est très faible (993 contre 45). Dans le cas du Oct- β -Man c'est la tendance inverse qui est observée (856 L.mol⁻¹ avec *M-11* et 7 L.mol⁻¹ avec *P-11*) (Tableau 2). Les très bons excès énantiomériques liés à ces résultats ont permis de mettre en évidence les propriétés de reconnaissance stéréosélective de ces deux hémicryptophanes reflétant également des différences de complexation des hôtes *P-11* et *M-11*.

guest	host	K_a (L.mol ⁻¹)	ee
Oct- β -Glc	<i>M-11</i>	993	96 : 4
	<i>P-11</i>	45	
Oct- β -Man	<i>M-11</i>	7	1 : 99
	<i>P-11</i>	856	

²⁵ A. Long, O.Perraud, M. Albalat, V. Robert, J-P. Dutasta, A. Martinez, *J. Org. Chem.*, **2018**, *83*, 6301–6306.

Oct- α -Glc	<i>M</i> - 11	100	77 : 23
	<i>P</i> - 11	30	
Oct- α -Man	<i>M</i> - 11	218	30 : 70
	<i>M</i> - 11	508	

Tableau 2 : valeurs de constantes d'association des isomères du glucose et du mannose avec *P*-**11** et *M*-**11**

La capacité des hémicryptophanes à reconnaître sélectivement de petites molécules chirales permet de mettre en évidence l'importance de la présence d'une cavité et du phénomène d'inclusion ayant lieu dans cette dernière. De plus, la forme de la cavité permet d'obtenir de meilleures sélectivités.

2.3 Les cucurbiturils

Les cucurbit[n]urils (CB[n]) sont des molécules cycliques obtenues par condensation du glycoluril et du formaldéhyde (Schéma 5). Différentes tailles peuvent être obtenues mais on trouve généralement des cucurbiturils allant de $n = 5$ à 8.

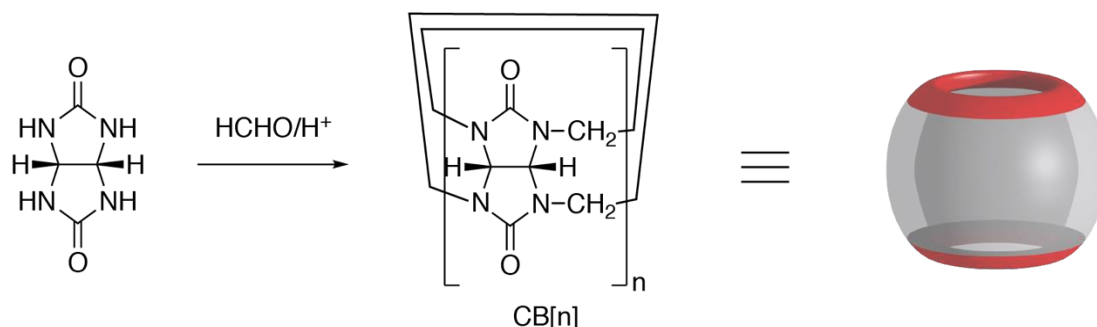


Schéma 5 : synthèse des cucurbiturils

En ce qui concerne leur propriétés, l'analogie est souvent faite avec les cyclodextrines car ce sont les macrocycles s'en rapprochant le plus puisque les CB[6-8] ont une taille similaire aux CD- α , β et γ .²⁶ Les cucurbiturils non modifiés sont achiraux, de par la présence des deux plans de symétrie les composant (Figure 16). S'ils ne sont pas pressentis pour montrer quelque sélectivité dans le domaine de la reconnaissance chirale, quelques exemples ont été rapportés.

²⁶ V. Mandadapu, A. I. Day, A. Ghanem, *Chirality*, **2014**, 26, 712–723.

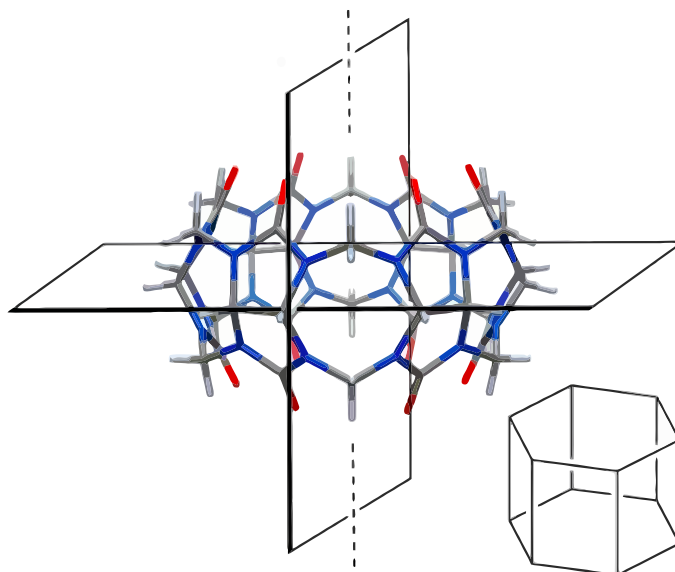


Figure 16 : plans de symétrie des cucurbiturils

L'équipe d'Inoue a montré en 2006 qu'il était possible, à partir de structures achirales (CB6) de reconnaître sélectivement des molécules chirales.²⁷ Leur stratégie repose sur la combinaison du CB et d'un inducteur chiral approprié. En présence de (*R*)- ou (*S*)-méthylpipéridine (MP) et en présence de (*R,R*)- ou (*S,S*)-trans-1,2-diaminocyclohexane les complexes 1:2 correspondants ont pu être formés (Figure 17).

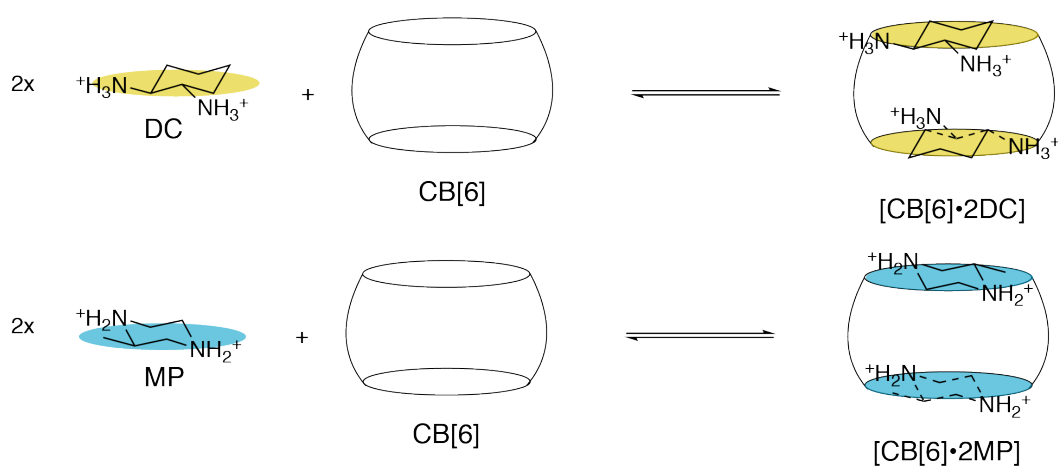


Figure 17 : formation de complexes 2:1 sur des CB[6]

²⁷ M. V. Rekharsky, H. Yamamura, C. Inoue, M. Kawai, I. Osaka, R. Arakawa, K. Shiba, A. Sato, Y. Ho Ko, N. Selvapalam, K. Kim, Y. Inoue, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 14871–14880.

L'aptitude de ces complexes à reconnaître sélectivement des molécules chirales a été évaluée par ITC (titration isothermique calorimétrique) avec la sec-butylamine **12**, la D-Leucine amide **13** et la 2-méthylbutylamine **14** (Figure 18).

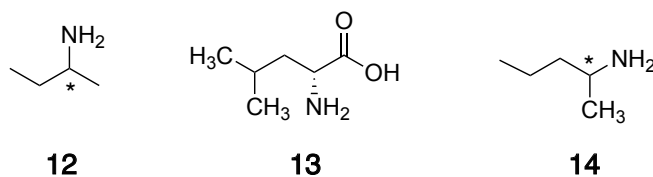


Figure 18 : amines chirales utilisées avec les complexes [CB[6]•2DC] et [CB[6]•2MP]

Les complexes [CB[6]•2DC] sont capables de former des complexes avec **12** et **13** mais les constantes d'association sont semblables. Ils n'ont montré aucune différence au niveau des constantes d'association entre les différents hôtes, révélant ainsi l'incapacité du complexe à reconnaître la chiralité centrale des petites molécules étudiées. Avec les complexes [CB[6]•2MP] les résultats sont plus probants puisque le complexe [CB[6]•2((R)-MP)]⁴⁺ reconnaît 19 fois mieux (ee 95%) le (*S*)-**14** que son analogue complexé avec le (*S*)-MP, le ([CB[6]•2((*S*)-MP)]⁴⁺. Les valeurs thermodynamiques (Tableau 3) indiquent que la formation du complexe [CB[6]•((*S*)-MP)•(*S*)-**14**]³⁺ n'est pas favorable. Cette observation peut être expliquée par le fait que le MP libéré lors de la complexation avec **14** pourrait revenir se complexer avec le CB au détriment de l'amine **14** car le complexe [CB[6]•2MP] est plus stable que le complexe [CB[6]•MP•**14**].

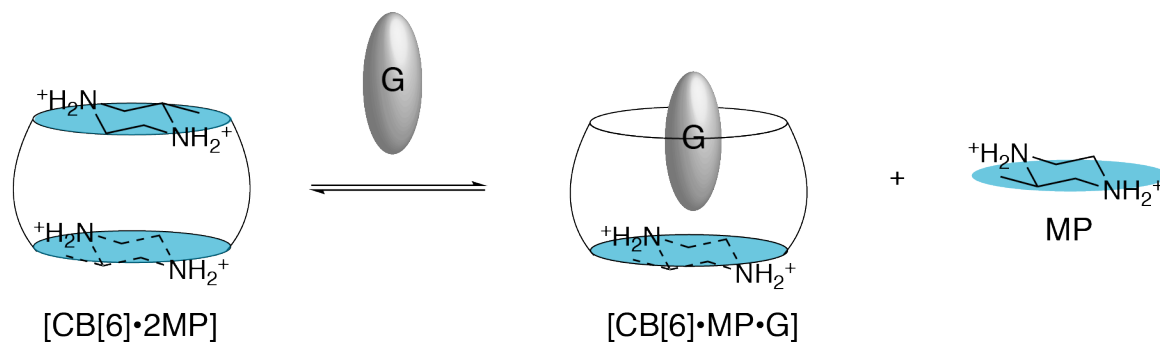


Figure 19 : formation du complexe [CB[6]•((*S*)-MP)•G]³⁺

Complexe	K (M ⁻¹)	ΔH° (kJ.mol ⁻¹)	TΔS° (kJ.mol ⁻¹)
[CB[6]•(R)-MP•(<i>S</i>)- 14] ³⁺	15 000 ± 3000	-5.0 ± 0.5	18.8 ± 0.6
[CB[6]•(<i>S</i>)-MP•(<i>S</i>)- 14] ³⁺	800 ± 100	13.4 ± 0.8	30 ± 1.0

Tableau 3 : valeurs thermodynamiques issues de la complexation de la 2-méthylbutylamine

La reconnaissance de molécules chirales à partir de CB chiraux a également été étudiée. L'obtention de cucurbiturils chiraux est possible notamment en cassant les plans de symétrie de la molécule. Dans l'exemple suivant, Isaacs rapporte la synthèse du (\pm)-bis-*nor-seco*-CB[6] (Figure 20).²⁸

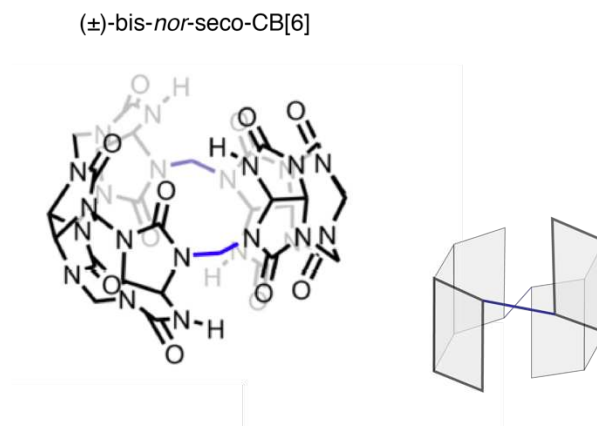


Figure 20 : synthèse de cucurbiturils chiraux

La taille de la cavité de ce cucurbituril a pu être estimée grâce à la complexation de différents hôtes chiraux et se situe entre le CB[6] et le CB[7]. Les études RMN ont montré des diastérosélectivités modérées en présence de mélanges racémiques (72 : 28) en présence de phényléthylamine à plutôt bonnes (jusqu'à 88 : 12) dans le cas d'acides aminés. La reconnaissance chirale avec ces macrocycles a toutefois peu été exploitée due aux synthèses très complexes des cucurbiturils chiraux.

Au-delà de la reconnaissance chirale, les cucurbiturils ont montré leur efficacité dans des réactions sélectives. Le CB[8] **16** (Figure 21) a permis de montrer qu'il est possible d'effectuer des réactions stéréosélectives grâce à la présence de la cavité.²⁹

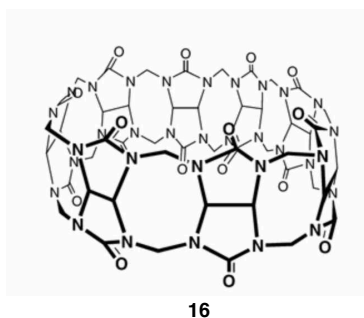


Figure 21 : structure du CB[8] **16**

La photoréaction du diaminostilbène a été étudiée. La complexation du diaminostilbène.HCl dans le cucurbituril **16** a conduit à la formation du complexe 1:2, les ammoniums pointant à l'extérieur

²⁸ W.-H. Huang, P. Y. Zavalij, L. Isaacs, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 7425–7427.

²⁹ S. Y. Jon, Y. H. Ko, S. H. Park, H.-J. Kim, K. Kim, *Chem. Commun.* **2001**, 1938–1939.

de la cavité et interagissant avec les carbonyles, les aromatiques étant situés dans la cavité hydrophobe (Schéma 6). Les auteurs ont pu observer la formation rapide du produit de cycloaddition [2+2] grâce à la cavité du CB **16**, alors que c'est la photoisomérisation qui a lieu normalement en l'absence de cavité. La réaction est ici très sélective puisque le produit **17-syn** a été obtenu avec un rendement supérieur à 95%. Deux orientations sont possibles pour les complexes et les auteurs ont attribué la réaction en *syn* au fait que la cycloaddition concertée a lieu de manière bien plus efficace lorsque que les oléfines sont situées parallèlement l'une à l'autre (bien que les deux complexes aient une énergie de stabilisation similaire). La cavité du CB **16** a donc la capacité de stabiliser les oléfines ce qui en fait de bons candidats en tant qu'hôtes pour la synthèse stéréosélective.

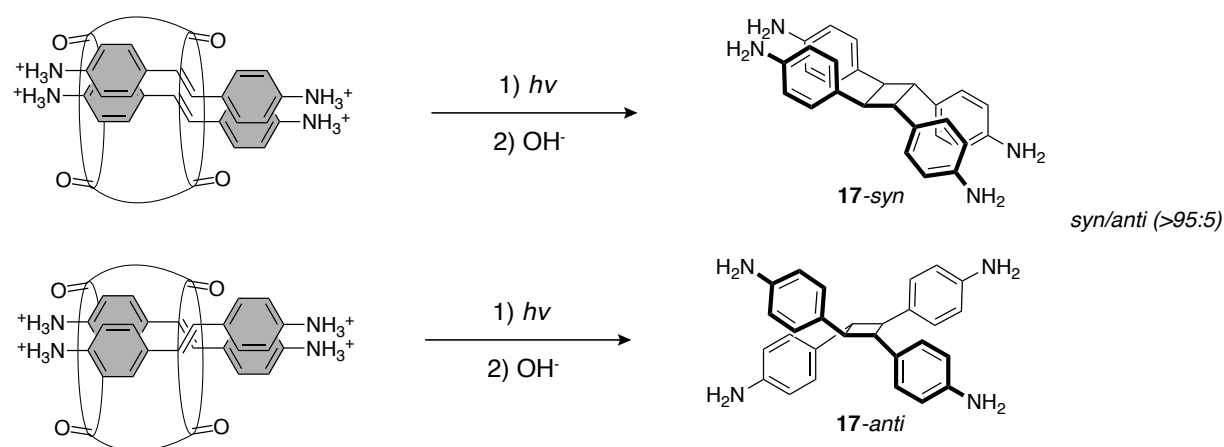


Schéma 6 : photoréaction du diaminostilbène

2.4 Pillar[n]arènes

Les pillar[n]arènes ont pour la première fois été synthétisés en 2008 par l'équipe d'Ogoshi. Ce sont des macrocycles composés de cycles aromatiques qui ont été obtenus par condensation du 1,4-diméthoxybenzène et du paraformaldéhyde en présence de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$.³⁰ Les pillar[n]arènes sont en forme de vase (cavité) et possèdent une chiralité inhérente (planaire) et sont en équilibre sous deux formes, notés *pR* et *pS* (Schéma 7). L'interconversion de la structure peut être bloquée par l'introduction de substituants R suffisamment volumineux.³¹

³⁰ T. Ogoshi, S. Kanai, S. Fujinami, T. Yamagishi, Y. Nakamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 5022–5023.

³¹ S. Fa, T. Kakuta, T.-A. Yamagishi, T. Ogoshi, *Chem. Lett.* **2019**, *48*, 1278–1287.

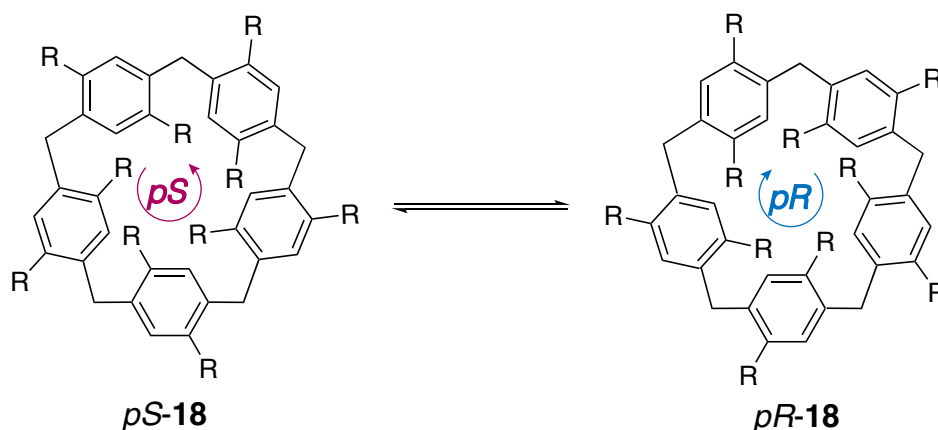


Schéma 7 : interconversion des pillar[5]arènes

Les pillar[n]arenes étant des molécules flexibles, un équilibre qui met en jeu les deux formes existe. Il a été montré qu'une sélection de la conformation du mélange racémique peut être induite par différents acides aminés.³² Les auteurs ont étudié la complexation d'acides aminés L (dont la fonction acide a été estérifiée) avec le pillar[5]arène **18** ($R = \text{OCH}_2\text{CO}_2\text{Na}$). Ils ont tout d'abord montré que seule l'inclusion de la L-Arginine-OEt était capable d'induire la conformation *pR* alors que 18 autres L-acides aminés testés induisent la conformation *pS*. La synthèse d'un dérivé bien plus encombré L-Arg(pbf)-OEt, pour empêcher la chaîne latérale d'entrer dans la cavité de **19** a permis d'induire la conformation opposée, *pS* (Figure 22).

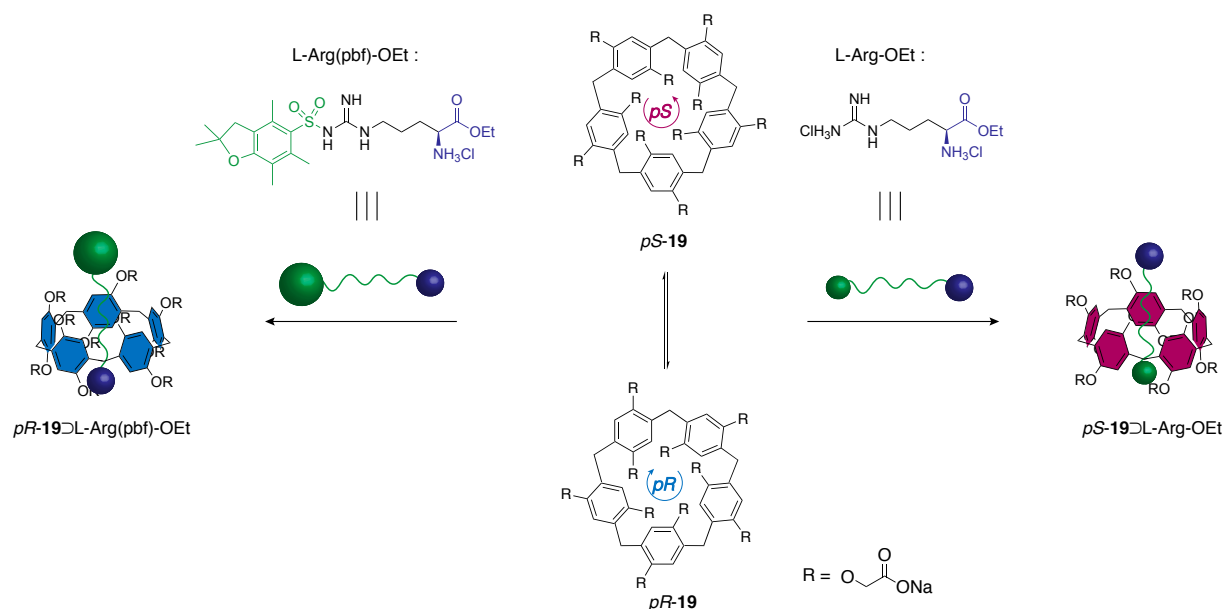


Figure 22 : interconversion de pillar[5]arenes gérée par la complexation d'acides aminés chiraux

Par ailleurs, l'inclusion de deux acides aminés différents, la D-alanine et la D-arginine induisent des signaux opposés en ICD. Des calculs ont ensuite permis d'établir la force motrice permettant

³² Y. Chen, L. Fu, B. Sun, C. Qian, R. Wang, J. Jiang, C. Lin, J. Ma, L. Wang, *Org. Lett.* **2020**, 22, 2266–2270.

d'induire ce changement conformationnel. Les liaisons hydrogène entre la chaîne latérale de l'arginine et les interactions C-H... π sont responsables de la stabilité des complexes formés).

Les exemples de reconnaissance chirale présentés dans cette partie ont permis d'aboutir à quelques conclusions sur le design de récepteurs pour la reconnaissance moléculaire. Lorsque des groupements sont greffés directement sur le macrocycle (comme dans le cas des calix[4]arènes) et permettent le phénomène de reconnaissance, la sélectivité est moindre puisque le macrocycle sert de plateforme. Ceci se traduit par perte de sélectivité car il n'y a pas d'inclusion dans la cavité pour permettre une meilleure stabilisation du complexe. Dans le cas des hémicryptophanes, l'inclusion sélective de petites molécules dans la cavité peut s'avérer très efficace. Les exemples présentés permettent de mettre évidence l'importance de la taille et de la forme de cette dernière et donc de la modulation de sa forme pour améliorer la sélectivité en reconnaissance chirale. Les pillar[5]arènes et les cucurbiturils ont été moins utilisés en tant que récepteur ce qui est notamment dû à la complexité de leur fonctionnalisation. Néanmoins, nous avons pu constater que le changement conformationnel dynamique des pillar[5]arènes peut être induit en fonction de la stéréochimie d'un hôte ou encore de sa forme. Les cucurbiturils présentent une bonne aptitude à former des complexes d'inclusion mais la reconnaissance chirale est toutefois difficile (dû à leur symétrie).

III. UTILISATION DE CYCLODEXTRINES

Les cyclodextrines (CDs) sont des oligosaccharides cycliques composées d'unités D-glucose. Elles sont de ce fait chirales et sont utilisées dans de nombreux domaines. Elles ont la particularité de posséder une cavité hydrophobe grâce aux nombreux hydrogènes situés à l'intérieur de la cavité et une surface hydrophile grâce aux nombreux hydroxyles libres orientés vers l'extérieur (Figure 23). En solution dans l'eau elles peuvent donc former des complexes d'inclusion avec de petites molécules hydrophobes.

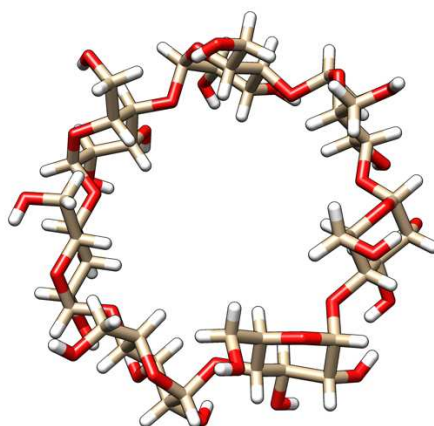


Figure 23 : structure cristallographique de la β -CD (vue du dessus)

Durant les années 80, le développement de la chimie supramoléculaire et notamment des mimes d'enzyme ont exploité les propriétés des CDs. L'utilisation de cette dernière dans des processus de reconnaissance moléculaire et de catalyse a connu une grande expansion.³³ Toutefois, nous verrons dans la partie suivante que sa chiralité a finalement été très peu exploitée pour permettre d'obtenir des complexes de façon très sélective.

Si les cyclodextrines et leur chiralité sont exploitées de manière intensive en chimie analytique notamment dans les phases stationnaires chirales³⁴ dans des colonnes d'HPLC, la séparation efficace de mélanges de produits chiraux ne repose pas sur une sélectivité à l'échelle de la formation d'un complexe 1:1 mais surtout sur le très grand nombre de CDs présentes sur les phases stationnaires. De ce fait, l'efficacité de ces méthodes repose sur une accumulation ce qui permet d'effectuer une séparation de manière efficace.

Cette partie présente les différentes stratégies mises en œuvre pour reconnaître sélectivement des substrats chiraux à l'échelle de complexes 1:1, les mimes d'enzymes et les modifications structurales apportées aux CDs qui ont été mises en œuvre pour exploiter sa chiralité.

1. Cyclodextrines et reconnaissance moléculaire

Dans le but de reconnaître efficacement de petites molécules, il faut maximiser les interactions mises en jeu entre l'hôte et la molécule invitée. Si on retrouve les interactions hydrophobes présentes naturellement grâce à la CD, l'ajout de fonctions supplémentaires est souvent nécessaire pour stabiliser la formation de complexes d'inclusion.

C'est la stratégie qu'a employé le groupe de Kano, qui a largement étudié la reconnaissance chirale de petites molécules avec des CDs fonctionnalisées portant des groupements chargés

³³ R. Breslow, S. D. Dong, *Chem. Rev.* **1998**, 98, 1997–2011.

³⁴ Y. Xiao, S-C. Ng, T. Thatt Yang Tan, Y. Wang, *J. Chromatogr., A*, **2012**, 1269, 52–68.

(Figure 24).³⁵ Différentes CDs fonctionnalisées par des ammoniums^{36,37} ont été utilisées afin d'exploiter les interactions coulombiennes entre la CD et la partie acide carboxylique (carboxylate) d'acides aminés dont la fonction amine a été acétylée.

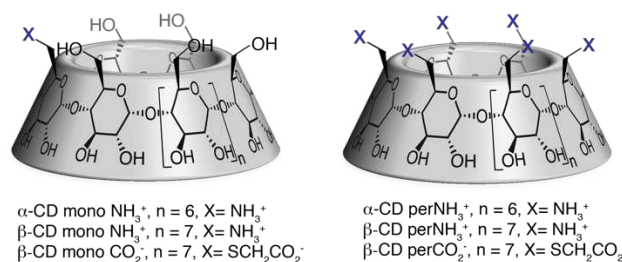


Figure 24 : CDs α et β chargées (NH_3^+ ou CO_2^-)

Le Tableau 4 rassemble les principaux résultats des expériences de reconnaissance. Le nombre de fonctions ammonium (0, 1 ou 6) a une grande importance puisque les constantes d'association augmentent en fonction de leur nombre. En présence de CD native il n'y a pas de complexation détectée. En revanche, un écart de $10^3 \text{ dm}^3\text{mol}^{-1}$ a été détecté entre la CD portant un seul ammonium et celle en portant six, prouvant qu'un plus grand nombre de fonctions présentes permet d'augmenter les interactions avec la partie carboxylate (Tableau 4). On notera ici que seule la β -CD permet de former les différents complexes d'inclusion avec ces acides aminés. La difficulté de formation de tels complexes avec l' α -CD a été attribuée à sa cavité trop petite.

Host	Guest	K ($\text{dm}^3\text{mol}^{-1}$)	Host	Guest	K ($\text{dm}^3\text{mol}^{-1}$)
β -CD per NH_3^+	(S)-AcTrp	2310	β -CD mono NH_3^+	(S)-AcTrp	99
	(R)-AcTrp	1420		(R)-AcTrp	64
	(S)-AcLeu	2480		(S)-AcLeu	58
	(R)-AcLeu	2380		(R)-AcLeu	50

Tableau 4 : constantes d'association dans formation de complexes 1:1 entre CDs et acides aminés

Les auteurs ont également pu établir une structure possible du complexe β -CD per NH_3^+ -(S)-AcLeu grâce aux différentes corrélations spatiales observées en RMN NOESY. Un H-3 de la CD

³⁵ T. Kitae, T. Nakayama, K. Kano, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1998**, 207–212.

³⁶ T. Kitake, H. Takashima K. Kano, *J. Inclusion Phenom. Macrocyclic Chem.*, **1999**, 33, 345–359.

³⁷ K. Kano, S. Arimoto, T. Ishimura, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1995**, 1661–1666.

qui pointe à l'intérieur de la cavité corrèle avec les protons du méthyle de la leucine et le méthyle de l'acétate corrèle lui avec un des H-6 de la couronne primaire (Figure 25).

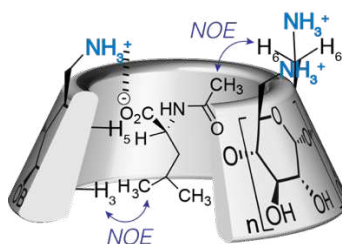


Figure 25 : structure proposée pour la formation du complexe β -CD perNH₃⁺-(S)-AcLeu

Ces résultats sont encourageants puisque les CDs cationiques sont de bons récepteurs pour les fonctions anioniques. L'effet hydrophobe (complexation ayant lieu dans l'eau) et les interactions électrostatiques participent à la stabilisation du complexe. Toutefois, au vu des valeurs des constantes d'association obtenues pour chaque énantiomère (2380 pour la (S)-AcLeu et 2480 pour la (R)-AcLeu) qui restent dans le même ordre de grandeur, la CD ne permet pas de discriminer de manière efficace un des deux énantiomères de chaque acide aminé. Les ammoniums présents sur la CD permettent de stabiliser en partie le complexe formé et la cavité assure l'inclusion de la partie hydrophobe de l'acide aminé. Néanmoins, la reconnaissance de la chiralité centrale de l'acide aminé n'est pas assurée par cette dernière malgré sa chiralité.

2. Mimes d'enzymes

Les mimes d'enzymes à base de CDs ont largement été étudiés au cours des années 70-90.⁴⁵ Elles ne catalysent pas toutes la formation de produits chiraux et de ce fait elles ont besoin ici de porter uniquement des fonctions permettant l'inclusion du substrat. Différentes approches ont été considérées dans lesquelles on retrouve généralement soit une simple CD permettant l'inclusion du substrat soit la CD portant la fonction catalytique greffée.

2.1 Sélectivité par la taille de la CD

L'utilisation de CDs natives a permis de cliver sélectivement des ribonucléosides monophosphates 2',3'.³⁸ En présence des différentes CDs natives, la position sur laquelle a lieu le clivage n'est pas la même. Les β - et γ -CD permettent d'obtenir le produit **20** alors que l'utilisation d' α -CD permet obtenir préférentiellement le produit **21** (Schéma 8).

³⁸ M. Komiyama, Y. Takeshige, *J. Org. Chem.*, **1989**, 54, 4936–4939.

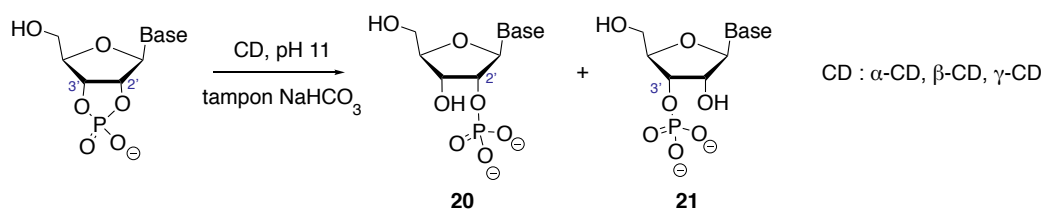


Schéma 8 : clivage du 2',3'-monophosphate ribonucléosides

Ce résultat est dû à une différence de taille des deux cavités. Le substrat ne rentre pas de la même manière dans cette dernière qu'il s'agisse de l'α-CD ou de la β-CD. De ce fait la position 3' est accessible dans le cas de la β-CD et la position 2' dans le cas de l'α-CD (Figure 26).³⁹

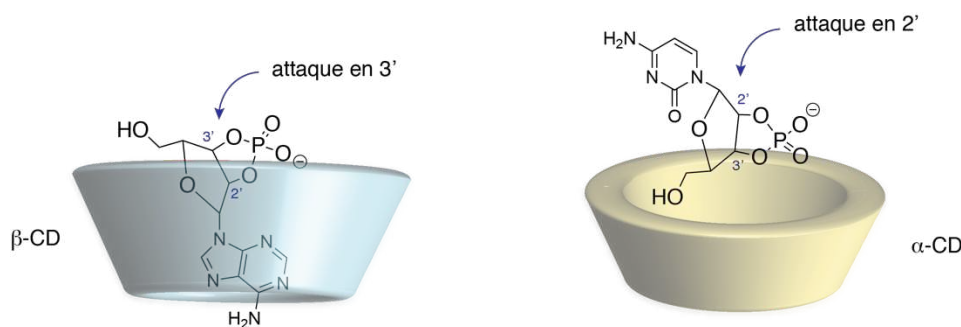


Figure 26 : structures proposées pour l'inclusion des ribonucléosides dans les α- et β-CD

2.2 Sélectivité fonction du motif de fonctionnalisation des CDs

L'équipe de Breslow s'est intéressée aux transaminases, qui sont des enzymes permettant de transférer une amine à partir d'un donneur sur un accepteur carbonyle (Schéma 9).

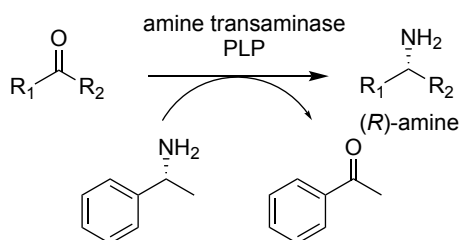


Schéma 9 : réaction de transamination sélective en présence d'une transamine et du co-facteur PLP

Ici, le produit de cette réaction est chiral, ce qui signifie que dans le but de développer une réaction sélective la CD doit pouvoir induire une sélectivité.

³⁹ M. Komiyama, *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, 111 (8), 3047–3050.

La synthèse de différentes CDs portant une pyridoxamine servant de co-facteur, un groupement basique et ayant un motif de substitution différent ont été engagées en tant que mimes d'enzymes dans la réaction impliquant l'acide phénylpyruvique **28** (Figure 27).

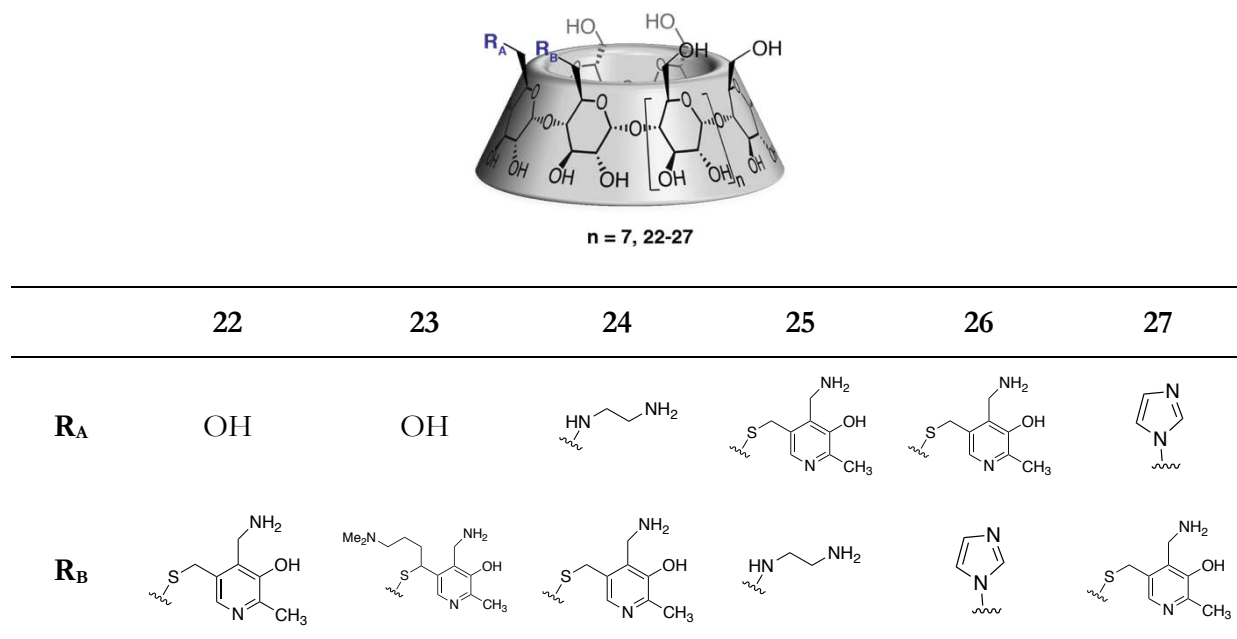


Figure 27 : CDs portant différents motifs de substitution utilisées comme mimes de transaminases

Les composés **22** à **27** ont ensuite été étudiées dans la réaction de transamination impliquant de l'acide pyruvique **28** pour former la phénylalanine **29** (Schéma 10).

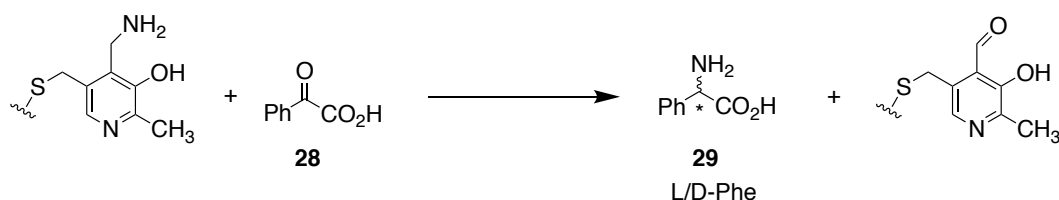


Schéma 10 : transamination en présence d'acide pyruvique

Le composé **22** a permis d'obtenir une sélectivité 5 :1 en faveur de la L-Phe **29**,⁴⁰ ce résultat étant probablement gouverné par l'unique substitution sur la CD. Les dérivés **24** et **25**, qui sont deux régioisomères bifonctionnalisés ont été utilisés par la suite.^{41,42} Ces derniers comportent une fonction éthylène diamine supplémentaire située sur l'unité adjacente à la pyridoxamine. L'ajout de cette nouvelle fonction n'a pas montré une amélioration significative du résultat puisqu'un

⁴⁰ R. Breslow, A. W. Czarnik, M. Lauer, R. Leppkes, J. Winkler, S. Zimmerman, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 1969–1979.

⁴¹ I. Tabushi, *Pure & Appl. Chem.* **1986**, *58* (11), 1529–1534.

⁴² I. Tabushi, Y. Kuroda, M. Yamada, H. Higashimura, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 5545–5546.

ratio 4 :1 a été obtenu en faveur de la D-Phe **29**, quel que soit le régioisomère impliqué (a priori l'arrangement de la substitution n'influence pas le résultat).

Les composés **26** et **27**⁴³ portant désormais un imidazole comme groupement basique n'ont pas montré grande amélioration de la sélectivité. En revanche, il est intéressant de noter que **26** permet d'obtenir la L-Phe **29** (5 :1) et **27** la D-Phe **29** avec un ratio (1 :5) (L/D). La présence du groupement imidazole permettrait toutefois une induction asymétrique en bloquant une face de l'imine grâce à sa proximité (unité voisine). Ces exemples de CD bifonctionnelles montrent l'importance de la substitution et de son arrangement sur la couronne primaire, même si la sélectivité y est modérée.

3. Déformation de CDs : modifications structurales

3.1 Modification des unités glucose

Améliorer les sélectivités des réactions ou des processus de reconnaissance reste encore un enjeu majeur. Les exemples qui viennent d'être abordés montrent qu'il reste beaucoup à faire pour améliorer l'affinité d'un hôte vis-à-vis d'un invité. Une approche consistant à déformer directement la structure de la CD a été proposée par Fujita qui s'est concentré sur la modification des unités glucose de la CD. Ce choix est motivé par le fait que, selon lui, les CDs natives sont rigides puisque que les glucoses les composant adoptent la conformation ⁴C₁. La rigidité de cette dernière correspondrait donc au modèle clé-serrure décrit par Emil Fischer.⁴⁴ Ce processus, bien que statique a largement été exploité pour mettre en place des modèles d'enzymes basés sur des CDs.⁴⁵ Dans le but d'étendre ce concept, les CD devraient pouvoir correspondre au modèle de l'ajustement induit⁴⁶, qui correspond à un processus dynamique où un changement de conformation est observé, à l'instar des enzymes. En se basant sur ce postulat, Fujita et son équipe ont étudié la déformation de la cavité des CD en modifiant la structure des unités glucopyranose. Diverses modifications ont été réalisées comme la synthèse d'éthers⁴⁷, de ponts 2,3- et 2,6-anhydro ou encore d'époxydes.⁴⁸

⁴³ E. Fasella, S. D. Dong, R. Breslow, *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, **1999**, 7, 709–714.

⁴⁴ E. Fischer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1894**, 27, 2985–2993.

⁴⁵ R. Breslow, S. D. Dong, *Chem. Rev.* **1998**, 98, 1997–2011.

⁴⁶ D. E. Koshland, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1958**, 44, 98–104.

⁴⁷ K. Fujita, T. Tahara, H. Sasaki, Y. Egashira, T. Shingu, T. Imoto, T. Koga, *Chemistry Letters*, **1989**, 917–920.

⁴⁸ K. Fujita, Y. Okabe, K. Ohta, *Tetrahedron Letters*, **1996**, 37 (11), 1825–1828.

La β -CD mono altro **31** constitue un exemple de CD modifiée qui est à la fois dynamique. Elle est obtenue à partir de l'ouverture du mannoepoxide-2,3 **30** dans l'eau à reflux (Figure 28).⁴⁹

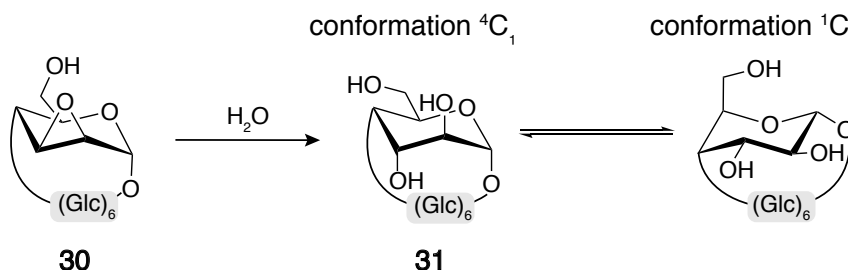


Figure 28 : synthèse la CD mono-altro **31** à partir du mannoexpoxyde **30**

L'étude de la conformation de cette molécule par RMN a permis de déterminer que cette CD modifiée était plutôt flexible puisqu'elle existe en solution sous deux conformations différentes. La comparaison des constantes de couplages observées entre les protons H-1 et H-2 a été réalisée. La constante de couplage observée entre les protons H-1 et H-2 ($J_{1,2} = 6,6$ Hz) est deux fois plus importante que celle qui devrait être observée si l'altrose était en conformation 4C_1 (Figure 29 (a), (b)).

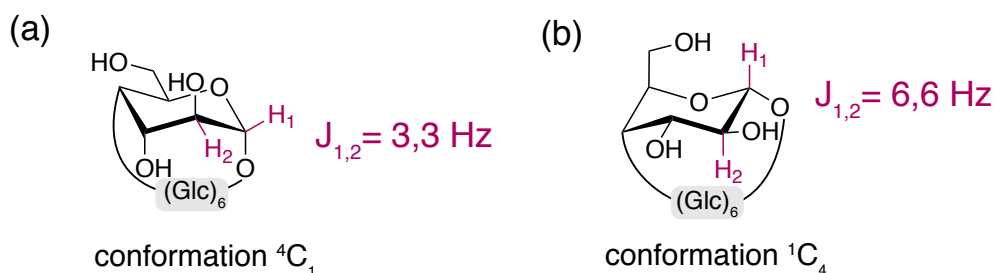
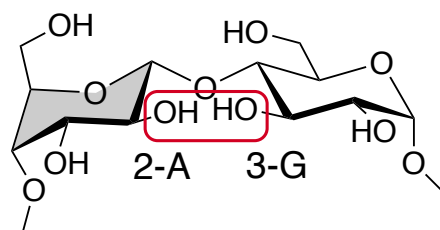


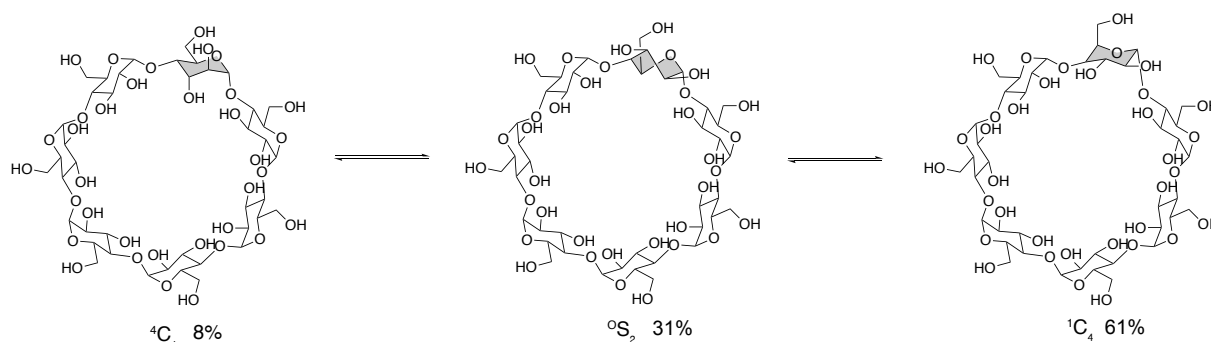
Figure 29 : (a) constante de couplage observée pour l'unité altro en conformation 4C_1 ; (b) constante de couplage observée pour l'unité altro en conformation 1C_4

Il existe donc un changement conformationnel de l'unité altrose où la conformation 1C_4 est prédominante par rapport à la conformation 4C_1 . Cette prédominance a été attribuée au fait qu'une liaison hydrogène existait entre les hydroxyles sur les positions 2a (altrose) et 3G (glucose de l'unité voisine) (Figure 30).

⁴⁹ K. Fujita, K. Ohta, Y. Ikegami, H. Shimada, T. Tahara, Y. Nogami, T. Koga, K. Saito, T. Nakajima, *Tetrahedron Letters*, **1994**, 35 (51) 9577–9580.

Figure 30 : stabilisation de la conformation 1C_4 de l'unité altrose

Puisque la β -CD mono altro **31** s'avère flexible, les auteurs ont étudié les différentes conformations possibles lorsqu'elle est mise en présence d'un invité.⁵⁰ La CD **31** seule existe sous trois conformations différentes 4C_1 , 0S_2 (bateau croisé) et 1C_4 ⁵¹ présentes dans les proportions respectives : 8%, 31% et 61% soit une prépondérance 2 :1 de la conformation 1C_4 par rapport à 0S_2 (Figure 31).

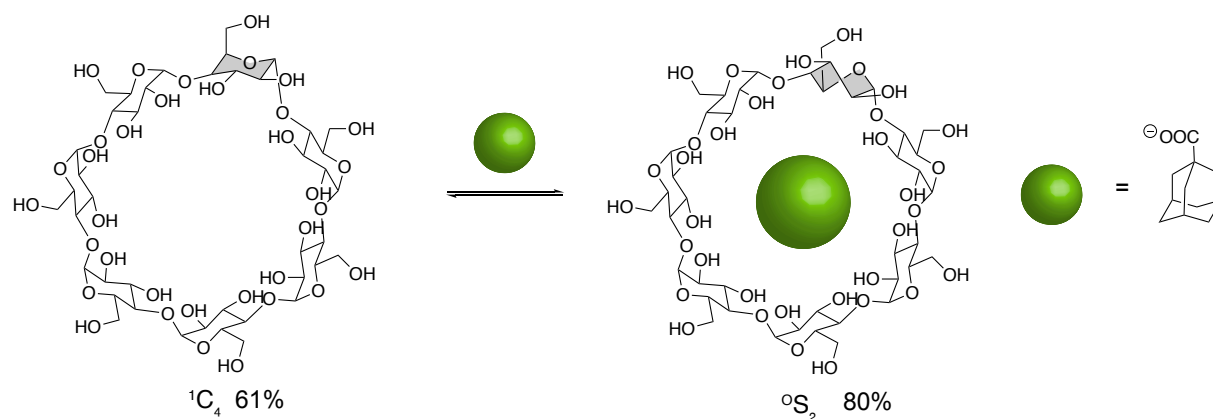
Figure 31 : conformations en solution de la β -CD mono altro **31**

Pour cette étude, le choix de l'invité s'est porté sur l'adamantane-1-carboxylate qui est une molécule hydrophobe connue pour former un complexe 1 :1 avec la β -CD.⁵² Il forme également un complexe (1:1) avec **31** ($K_A = 839 \text{ M}^{-1}$). Un changement conformationnel induit par l'inclusion de l'adamantane a pu être observé en RMN, identifié par le H-5 de l'unité altro (modification de sa constante de couplage passage de 3.5 Hz à 6.7 Hz) qui pointe désormais l'extérieur de la cavité (sous la forme 1C_4 il pointait vers l'intérieur). Les pourcentages entre les différentes formes sont désormais de 12% pour 4C_1 , 80% 0S_2 et 8% 1C_4 lorsque l'adamantane est complexé dans la CD (Schéma 11).

⁵⁰ K. Fujita, W.-H. Chen, D.-Q. Yuan, Y. Nogami, T. Koga, T. Fujioka, K. Mihashi, S. Immel, F. W. Lichtenthaler, *Tetrahedron Asymmetry*, **1999**, 10, 1689–1696.

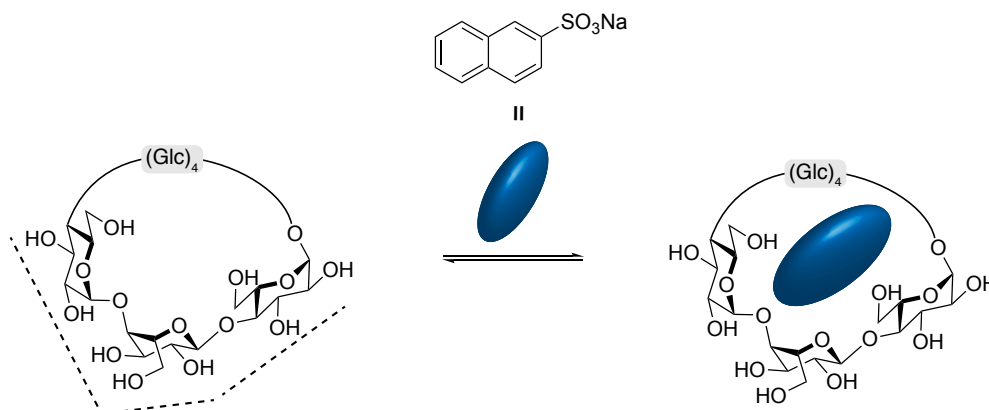
⁵¹ F. W. Lichtenthaler, S. Mondel, *Carbohydrate Research*, **1997**, 303, 293–302.

⁵² F. W. Lichtenthaler, S. Immel, *Starch/Stärke*, **1996**, 48, 145–154.

Schéma 11 : complexation de l'adamantane carboxylate dans la β -CD mono altro

Les auteurs ont donc montré qu'un changement conformationnel de la CD avait lieu entre la forme vide et le complexe CD-adamantane, montrant ainsi la capacité de la CD modifiée à mimer la dynamique du modèle de l'ajustement induit.

La restriction de la rotation d'un invité au sein de la cavité de la β -CD mono altro **31** a été identifiée.⁵³ La CD **31** en présence de sulfonate de naphthalène forme un complexe 1:1 avec ce dernier. L'étude RMN de ce complexe a permis de mettre en évidence un fort effet anisotrope sur les protons de la CD. La conséquence de cet effet est un blindage des signaux des sucres. L'effet n'ayant pas la même intensité partout, les auteurs ont pu conclure à une orientation définie et donc bloquée de naphthalène. Si une rotation avait lieu le blindage concernerait la cavité toute entière et non juste une partie.

Schéma 12 : blocage de la rotation du sulfonate de naphthalène dans β -CD mono altro

Cet exemple a permis d'observer pour la première fois la restriction conformationnelle d'un invité dans une cavité de CD déformée.

Les exemples de CDs modifiées étudiés par Fujita sont un cas particulier de la déformation de CDs puisqu'ils qu'en présence d'un invité des changements conformationnels peuvent avoir lieu.

⁵³ W-H. Chen, M. Fukudome, D-Q. Yuan, T. Fujioka, K. Mihashi, K. Fujita, *Chem. Commun.*, **2000**, 541–542.

Nous allons voir dans la section suivante que les CDs peuvent être déformées de manière à obtenir des formes différentes.

3.2 Pontage

Plus récemment, d'autres modifications structurales ont été développées. Ces modifications ne reposent plus sur la déformation d'une ou plusieurs unités glucose mais sur le pontage des positions 6 des CDs.

En 2013, l'équipe de Sollogoub a rapporté la synthèse de CDs pontées par un imidazole. Les composés α -**32** et β -ICyD **33** ont été mis en présence d'oxyde d'argent pour former respectivement les complexes α -**32a** et (β -ICyD)AgCl **33a**. Une réaction de transmétallation a ensuite été effectuée sur ces derniers en présence de CuCl ou d'AuCl afin de synthétiser les complexes correspondants (Schéma 13).⁵⁴

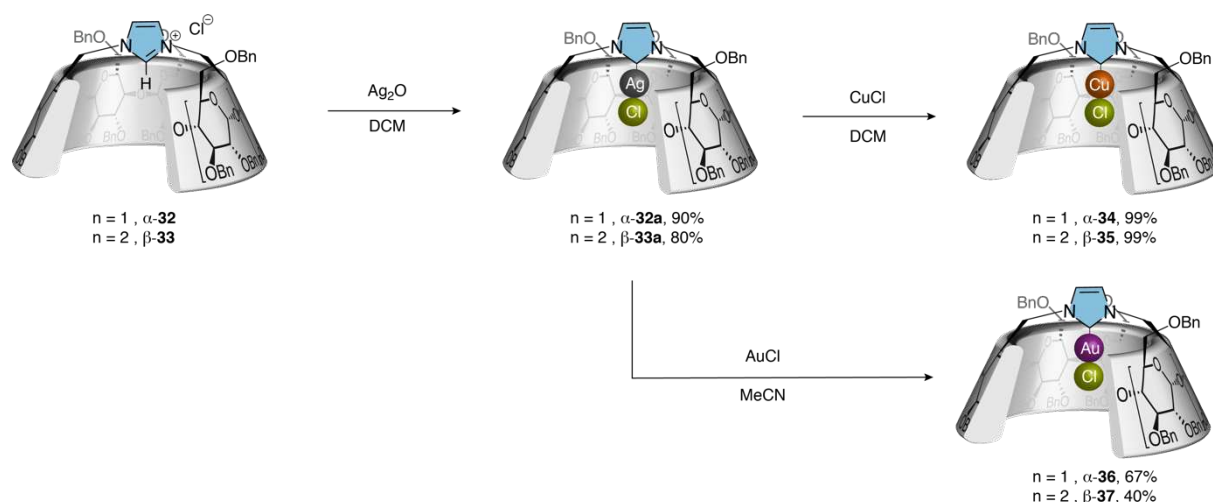


Schéma 13 : synthèse des complexes α - et (β -ICyD)MCl (M=Ag, Au, Cu)

Le pontage des α - et β -CDs a une conséquence directe sur la forme des cavités. Des études par RMN (ainsi que de la modélisation) ont permis de déterminer les distances entre le contre ion et les H-3, notamment grâce à l'influence du contre ion dans la cavité.⁵⁵ Les déplacements chimiques des H-5 et H-3 (Figure 32 (1) et (2)) sont plus ou moins influencés en fonction de la nature du métal et du contre ion. La modélisation des surfaces de Connolly a permis de montrer les différences au niveau de la cavité des deux complexes. La cavité de la β -CD (en bleu) possède deux parties de tailles différentes ce qui n'est pas le cas l' α -CD. Ces différences résident bien

⁵⁴ M. Guitet, P. Zhang, F. Marcelo, C. Tugny, J. Jiménez-Barbero, O. Buriez, C. Amatore, V. Mouriès-Mansuy, J-P. Goddard, L. Fensterbank, Y. Zhang, S. Roland, M. Ménand, M. Sollogoub, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 1–7.

⁵⁵ P. Zhang, C. Tugny, J. Meijide Suárez, M. Guitet, E. Derat, N. Vanthuyne, Y. Zhang, O. Bistri, V. Mouriès-Mansuy, M. Ménand, S. Roland, L. Fensterbank, M. Sollogoub, *Chem*, **2017**, 3, 174–191.

entendu dans la différence de taille des deux CDs mais également dans l'asymétrie du pontage, dans le cas de la β -CD (sept unités). Les structures des $(\alpha\text{-ICyD})\text{MCl}$ ont par la suite été confirmées grâce à l'analyse RX du complexe $(\alpha\text{-ICyD})\text{AgCl}$ cristallisé en série méthylée.⁵⁶

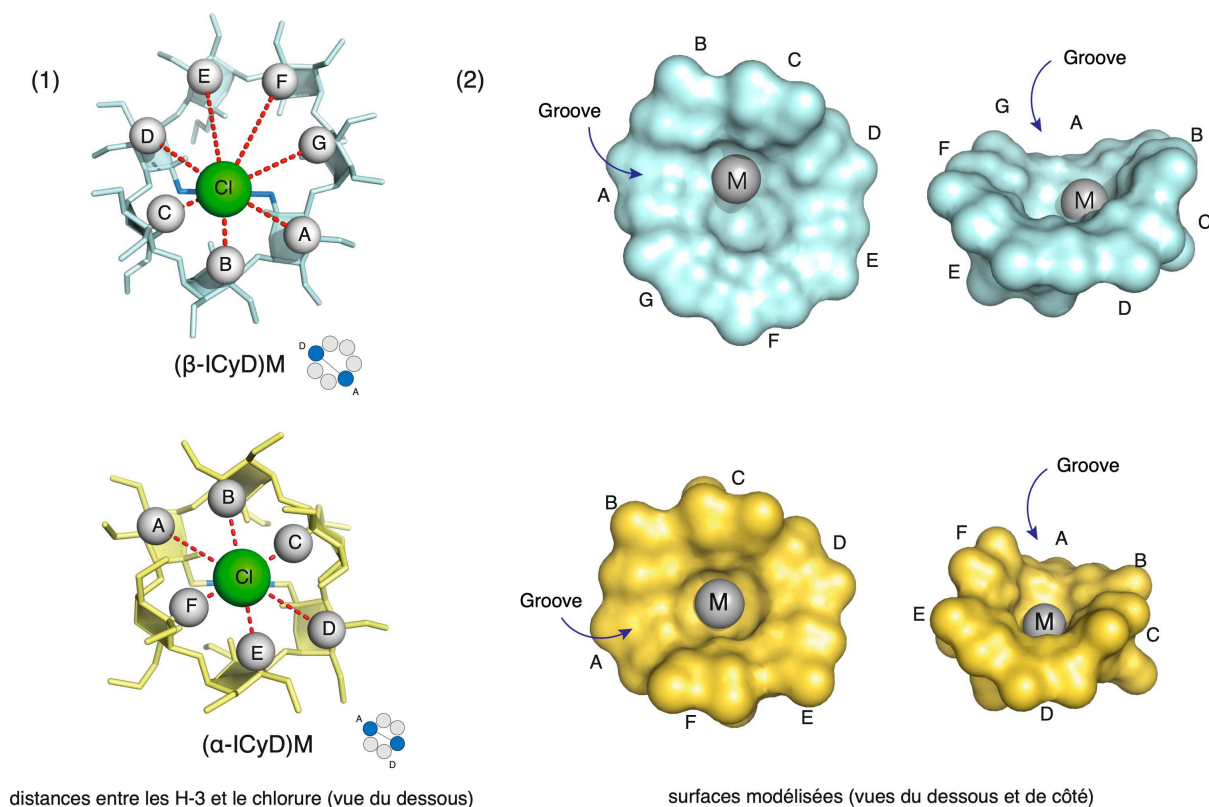


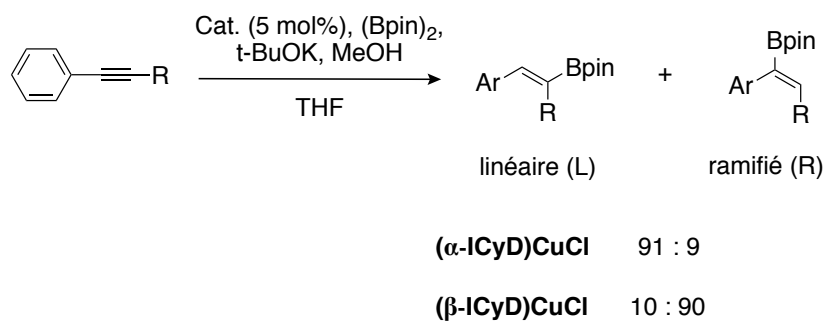
Figure 32 : Structures modélisées des complexes α - et $(\beta\text{-ICyD})\text{MCl}$ grâce à la RMN

Avec ces considérations structurales en tête, il est possible d'expliquer un bon nombre de résultats obtenus lorsque ces complexes ont été engagés en catalyse.

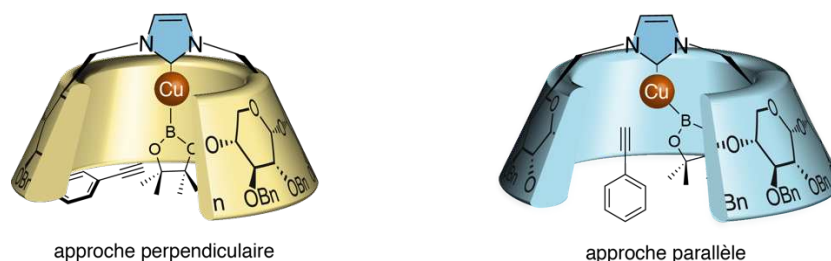
Les complexes de cuivre **34** et **35** ont été utilisés en tant que catalyseur dans une réaction d'hydroboration d'alcynes en présence de $(\text{Bpin})_2$.⁵⁷ L'obtention majoritaire du produit linéaire dans le cas de l' $(\alpha\text{-ICyD})\text{CuCl}$ et du produit ramifié avec la $(\beta\text{-ICyD})\text{CuCl}$ a permis de mettre en évidence non seulement la différence de taille de la cavité mais aussi la différence de forme de ces deux catalyseurs (Schéma 14).

⁵⁶ X. Zhu, G. Xu, L.-M. Chamoreau, Y. Zhang, V. Mouriès-Mansuy, L. Fensterbank, O. Bistri-Aslanoff, S. Roland, M. Sollogoub, *Chem. Eur. J.*, **2020**, *26*, 15901–15909.

⁵⁷ P. Zhang, J. Meijide Suárez, T. Driant, E. Derat, Y. Zhang, M. Ménand, S. Roland, M. Sollogoub, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 10821–10825.

Schéma 14 : hydroboration d'alcynes catalysée par **34** et **35**

Des calculs de DFT ont été réalisés et ont permis de déterminer que deux approches différentes du substrat avaient lieu en fonction du catalyseur utilisé. Deux approches ont été considérées pour cette réaction. Dans le cas de l' $(\alpha\text{-ICyD})\text{CuCl}$ **34**, le substrat ne peut approcher que de manière perpendiculaire, la cavité étant trop petite pour permettre à l'alkyne de rentrer de manière parallèle au bore, le produit linéaire est donc obtenu. Dans le cas de la $(\beta\text{-ICyD})\text{CuCl}$ **35**, l'encombrement stérique est moindre, ce qui permet au substrat d'approcher parallèlement et donc de former le produit ramifié (Figure 33). La sélectivité de cette réaction est donc régie par l'approche du substrat et donc par la forme de la cavité des CDs.

Figure 33 : explication de la sélectivité de la réaction d'hydroboration catalysée avec les complexes α - et β -ICyD)CuCl **34** et **35**

D'autres réactions, en présence des catalyseurs **36** et **37**, ont également permis d'obtenir des sélectivités différentes en fonction de la CD utilisée. C'est notamment le cas des réactions de cycloisomérisation d'ène-yne catalysées à l'or.



Schéma 15 : réaction de cycloisomérisation d'ène-yne catalysée à l'or

Les principaux rendements et excès énantiomériques obtenus sont résumés dans le Tableau 5. Les excès énantiomériques allant jusqu'à 60% dans le cas de la formation du produit **39a** sont augmentés jusqu'à 80% lorsqu'un substrat plus encombré est utilisé (formation de **39b**). L'encombrement stérique de cette espèce est donc un facteur important puisqu'une fois dans la cavité de la CD, le fort encombrement généré permet d'induire cette sélectivité. C'est le catalyseur (β -ICyD)CuCl **37** qui permet d'accéder au meilleur ee, ce qui est probablement une conséquence directe des différences de forme et taille des deux catalyseurs utilisés. Il est important de noter que les énantiomères (+)-**39a** et (+)-**39b** sont obtenus, la CD forme de la CD ne permettant visiblement pas d'obtenir les énantiomères (-).

Cat.	rdt (ee) 39a (R=Me)	rdt (ee) 39b (R=Ph)
(α -ICyD)CuCl 36	83% (46%)	78% (48%)
(β -ICyD)CuCl 37	77% (59%)	99% (80%)

Tableau 5 : rendements et excès énantiomériques obtenus pour **39a** et **39b** en présence de **36** ou **37**

Plus récemment, il a été montré que la cavité de la CD permettait d'apporter deux choses.⁵⁸ D'une part, l'étude d'une réaction d'alkoxycyclisation, permet l'obtention de deux produits **41** et **42**. (Schéma 16).

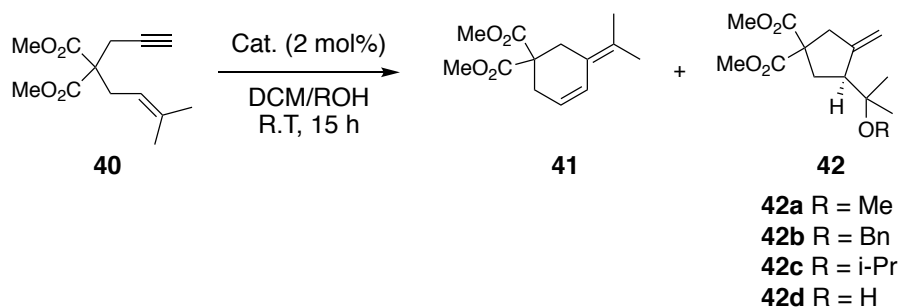


Schéma 16 : réaction d'alkoxycyclisation de **40** catalysée à l'or

Les auteurs ont pu montrer qu'en présence d'un nucléophile de taille appropriée le produit d'alkoxycyclisation était obtenu très majoritairement. Un petit nucléophile pourra donc rentrer dans la cavité et piéger l'intermédiaire réactionnel pour former le produit **42**, alors qu'un gros nucléophile ne pourra pas rentrer dans la cavité (Figure 34), conduisant au réarrangement du carbène pour former le produit cyclique **41**.

⁵⁸ C. Tugny, N. del Rio, M. Koohgard, N. Vanthuyne, D. Lesage, K. Bijouard, P. Zhang, J. Meijide Suárez, S. Roland, E. Derat, O. Bistri-Aslanoff, M. Sollogoub, L. Fensterbank, V. Mouries-Mansuy, *ACS Catal.*, **2020**, *10*, 5964–5972.

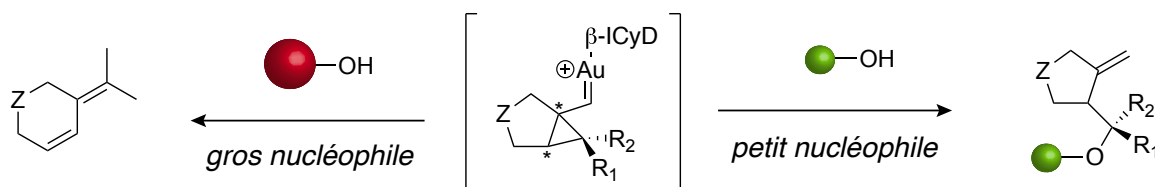


Figure 34 : formation des produits **41** ou **42** en fonction de la taille du nucléophile utilisé

La présence de la CD permet également d'obtenir de très bons ratios pour la formation de **42**. Seul le produit (-)-**42** est obtenu en présence du catalyseur **37** avec des ratios énantiomériques allant jusqu'à 95 : 5.

L'encapsulation de métaux dans la cavité de la CD se révèle très efficace mais permet de n'obtenir qu'un seul des deux énantiomères de **42**. Les auteurs ont pu expliquer cette observation directement grâce au positionnement de l'ène-yne dans la cavité de la CD. Ainsi, le substrat, peut théoriquement se trouver dans deux positions (une qui permettrait de générer chaque énantiomère de **42**). La proximité spatiale du substrat dans une des deux positions dans favoriserait donc une seule approche et donc la formation d'un unique énantiomère. La Figure 35 permet de montrer les différentes approches envisagées. Chaque triangle représente une unité de la CD. Plus le triangle est foncé plus la proximité avec le substrat et la CD est importante.

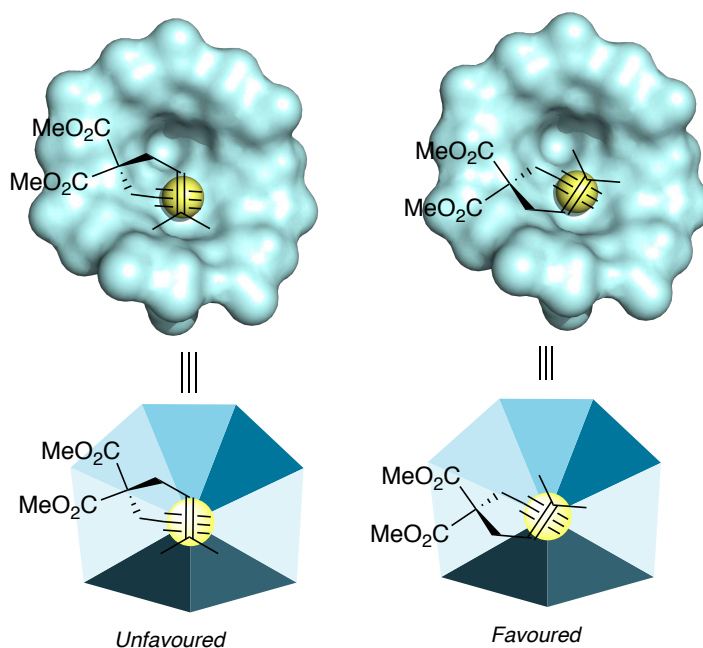


Figure 35 : rationalisation de l'obtention du produit (-)-**42**

4. Utilisation de CDs modifiées comme plateforme chirale pour la catalyse

L'équipe de Sollogoub a mis au point une autre approche pour utiliser les CDs en tant que ligand en catalyse asymétrique. Cette stratégie ne repose pas sur la déformation de la cavité puis par l'encapsulation d'un site réactif mais par différents motifs de fonctionnalisation de la couronne primaire.

Cette étude a consisté à synthétiser deux dérivés phosphines sur la couronne primaire des CDs.⁵⁹ Le motif de fonctionnalisation est « opposé » comme le montre la Figure 36. Finalement, ces deux composés possèdent tous deux la même CD mais leurs deux couronnes primaires sont image l'une de l'autre dans un miroir. L'objectif de ce projet était de démontrer si les composés **43** et **44** pouvaient se comporter comme deux pseudo-énantiomères et ainsi agir en « miroir ».

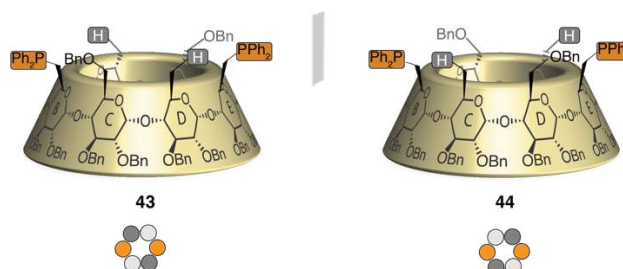


Figure 36 : phosphines pseudo-énantiomères sur la couronne primaire

Dans ce but, la complexation du palladium sur ces deux phosphines a été effectuée et caractérisées par dichroïsme circulaire. Cette analyse a permis de rendre compte de l'environnement chiral autour du palladium et donc, par extension, de celui de la couronne primaire de **43** et **44**. Deux effets Cotton opposés sont observés à 380 et 450 nm, qui est la région caractéristique des transitions d-d du palladium⁶⁰ indiquant la relation d'énantiométrie autour du palladium.

⁵⁹ S. Guieu, E. Zaborova, Y. Blériot, G. Poli, A. Jutand, D. Madec, G. Prestat, M. Sollogoub, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 2314–2318.

⁶⁰ A. P. Klyagina, T. V. Misailova, I. F. Golovaneva, S. P. Gubin, *Russ. Chem. Bull.* **1996**, *45*, 1487–1489.

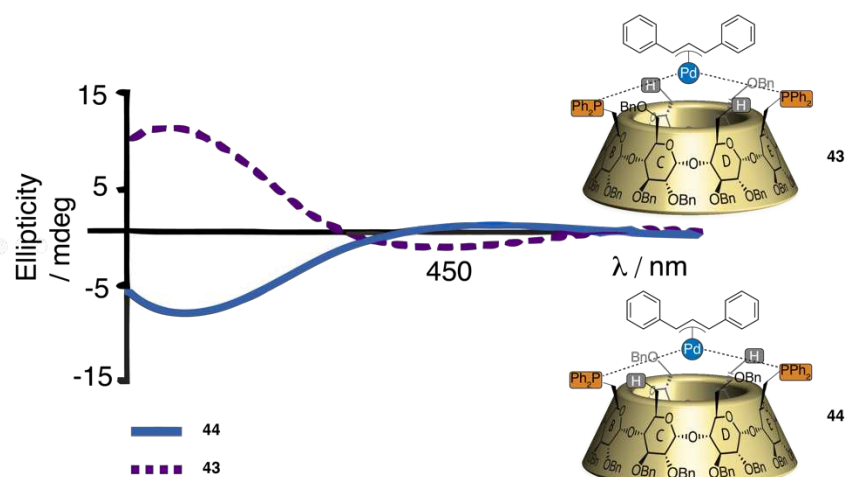


Figure 37 : dichroïsme circulaire des complexes de palladium (trait plein : 44, pointillés : 43)

Dans le but de rendre compte de l'importance et de l'influence de cet environnement chiral, une allylation de Tsuji-Trost a été réalisée. Les principaux résultats de cette réaction montrent l'obtention des deux énantiomères de façon opposée en fonction du ligand utilisé même si l'excès énantiomérique obtenu est faible. Le mélange racémique est obtenu lorsque le composé modèle 45, ne comportant que deux phosphines et des benzyles, est utilisé comme ligand dans la réaction. Ce dernier résultat vient mettre en évidence l'importance de la substitution de la couronne primaire dans cette réaction.

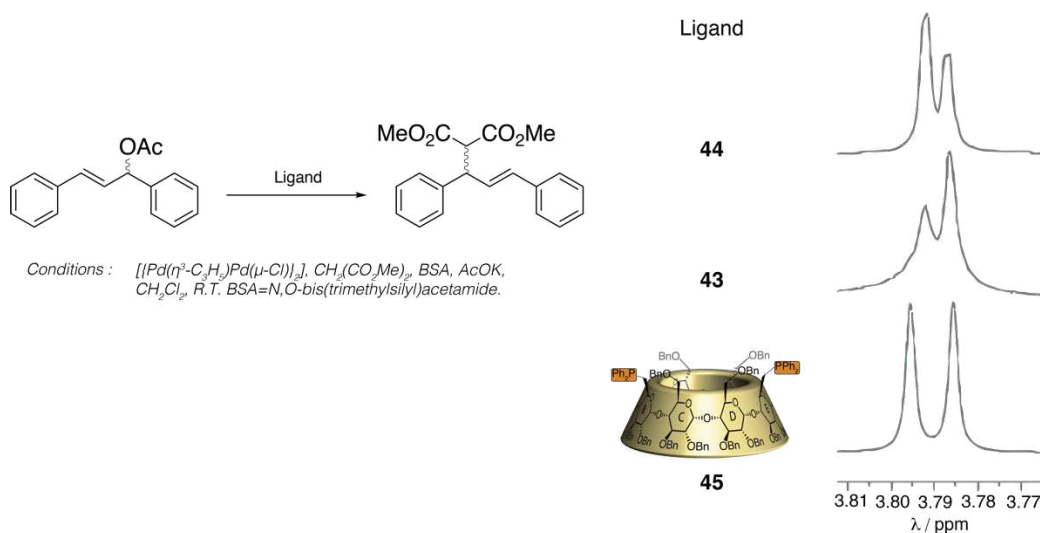


Figure 38 : réaction de Tsuji-Trost catalysée au palladium en présence des ligands 43, 44 ou 45. Spectres RMN ^1H des protons de l'ester méthylique en présence de l'agent de résolution chiral $[\text{Eu}(\text{hfc})_3]$

L'utilisation de ces deux CDs a permis de montrer qu'une induction asymétrique opposée a lieu et qu'elle provient des différents motifs de substitution de la couronne primaire. Les faibles ee observés résultent probablement du fait que l'induction asymétrique ayant lieu autour du palladium est plutôt faible puisque ce dernier se trouve à l'extérieur de la CD.

IV. PROJET

Le projet de cette thèse vient s'inscrire dans la suite de la partie III.3.3. Les complexes métalliques α - et $(\beta\text{-ICyD})\text{MCl}$ permettent d'induire des sélectivités différentes de par leur taille. Leurs formes sont de ce fait différentes. Une des limitations de cette thématique réside dans le fait qu'un seul des deux énantiomères est obtenu à l'issue de réactions sélectives, comme c'est le cas dans des réactions de cycloisomérisations d'ene catalysées à l'or où un ratio énantiomérique allant jusqu'à 95 : 5 en faveur du produit $(-)\text{-42}$ a pu être obtenu en utilisant la $(\beta\text{-ICyD})\text{AuCl}$.

En d'autres termes, la $(\beta\text{-ICyD})\text{AuCl}$ correspond à une forme de CD et permet donc de n'obtenir qu'un seul des deux énantiomères possibles.

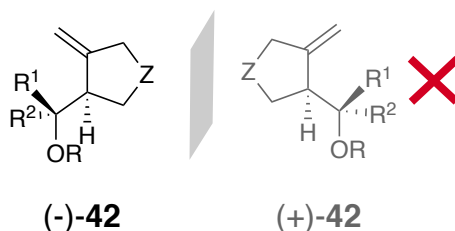


Figure 39 : énantiomères de **42**

La synthèse des phosphines **43** et **44** a permis de montrer l'importance de l'environnement chiral autour du palladium (celui de la couronne primaire). La faible énantiosélectivité (20%) de cette réaction provient du fait que le métal est situé à l'extérieur, la CD ne sert ici que de plateforme au métal et à son environnement. Ces résultats encourageants en termes de sélectivité et d'utilisation de la chiralité de la CD pour créer un environnement dans lequel une relation de pseudo-énantiomérie existe ont conduit à ce projet de thèse.

Ce projet a consisté à allier l'utilisation de la cavité pontée ainsi qu'à recréer un environnement de pseudo-énantiomérie au niveau de la couronne primaire de deux régioisomères de CDs et amène donc à la question suivante : est-il possible d'obtenir deux énantiomères avec deux CDs de formes différentes ?

Pour obtenir différentes formes sur une même CD, la stratégie envisagée a été de ponter la CD de manière asymétrique, et pour ce faire, un pontage en trois points est nécessaire (au lieu de deux dans le cas des ICyD). De ce fait deux régioisomères de CD peuvent être obtenus (Figure 40).

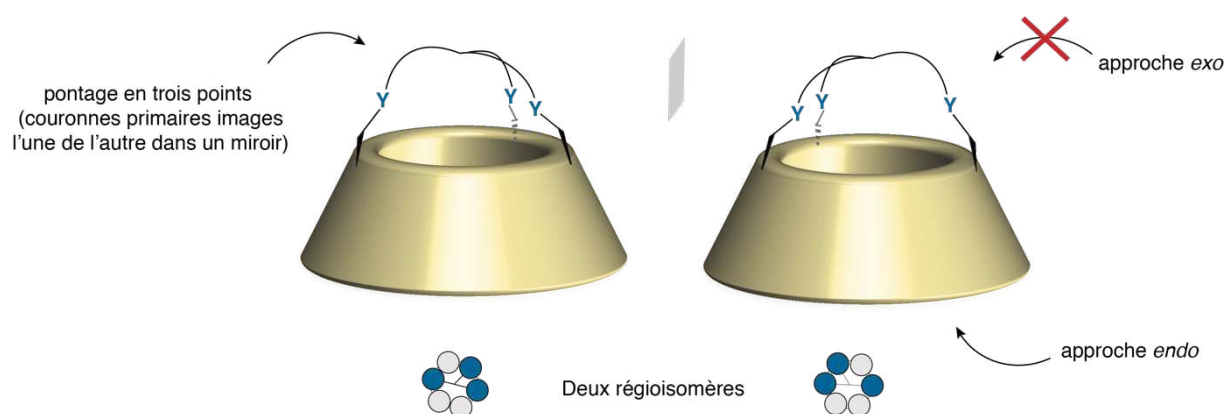
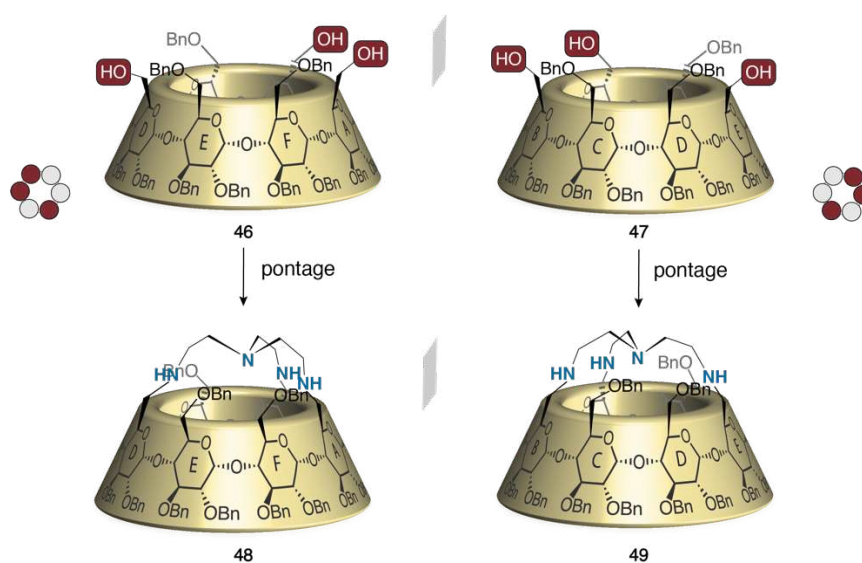


Figure 40 : design pontage des régioisomères CDs

Les travaux effectués sur la fonctionnalisation de CDs réalisés au laboratoire ont permis d'accéder à deux triols régioisomères **46** et **47** sur l' α -CD⁶¹, dont la synthèse sera détaillée dans le chapitre suivant. Ces deux composés laissent trois positions « libres » sur la couronne primaire pour permettre un pontage en trois points. Le groupement choisi pour réaliser ce pontage est un tren, qui est un groupement tripodal et tétradentate permettant la complexation de métaux (Figure 41).

Figure 41 : pontage des CDs **46** et **47** par le tren

Le seul pontage des CDs devrait induire une première déformation, toutefois assez minime, dû à la flexibilité du groupement tren.

⁶¹ S. Guieu, M. Sollogoub, *J. Org. Chem.*, **2008**, 73 (7), 2819–2828.

L'utilisation du ligand tren a été ici un choix motivé par le fait qu'il puisse complexer un bon nombre de métaux. L'encapsulation d'un métal au sein de la CD devrait induire une seconde déformation, plus prononcée. La grande question de ce projet est de déterminer si ces deux objets sont capables, à l'instar des phosphines, d'induire une asymétrie suffisante pour pouvoir effectuer des réactions asymétriques et obtenir les deux énantiomères d'une même molécule. Autrement dit, est-ce que le pontage « miroir » des deux CDs permet d'induire deux formes de cavités différentes ?

Les objectifs de cette thèse ont été dans un premier temps de synthétiser les deux CDs pontées par le tren. Dans un second temps, l'étude de la complexation de métaux (Cu, Zn) dans les deux cavités a été réalisée. Enfin, l'encapsulation d'un phosphore, pour former une base de Verkade encapsulée dans la CD a été effectuée, afin de tester les capacités de deux régiosomères en catalyse asymétrique.

CHAPITRE I

SYNTHESE DE CYCLODEXTRINES

TRIPONTEES

I. LES CYCLODEXTRINES

1. Généralités

1.1 Présentation

Les cyclodextrines (CDs) sont des macromolécules cycliques composées d'unités D-glucose liées en α -1,4 via des liaisons glycosidiques. Découvertes par Villiers en 1891⁶² qui a pu les isoler à partir de la dégradation de l'amidon en présence de la bactérie *bacillus amylobacter*, leur structure ne fut déterminée qu'en 1936 par Freudenberg.⁶³ Les CDs sont aujourd'hui produites par la dégradation de l'amidon en présence d'une glycosyltransférase, la cyclodextrine glycosyltransférase (CGTase).⁶⁴

La présence de nombreux hydroxyles libres confère aux CDs une grande solubilité dans l'eau et elles possèdent une cavité hydrophobe leur permettant de former des complexes d'inclusion avec de petites molécules hydrophobes. Leur hauteur correspond à celle d'un glucose, seuls leur diamètre et leur volume varient en fonction du nombre d'unités les constituant. Dans ce manuscrit nous nous intéresserons aux α - et β -CDs, composées respectivement de 6 et 7 unités glucose, il existe également à l'état naturel la γ -CD qui est composée de 8 unités glucose. (Figure I-1) Dans la suite de ce manuscrit l' α -CD sera représentée en jaune, la β -CD en bleu et la γ -CD en vert.

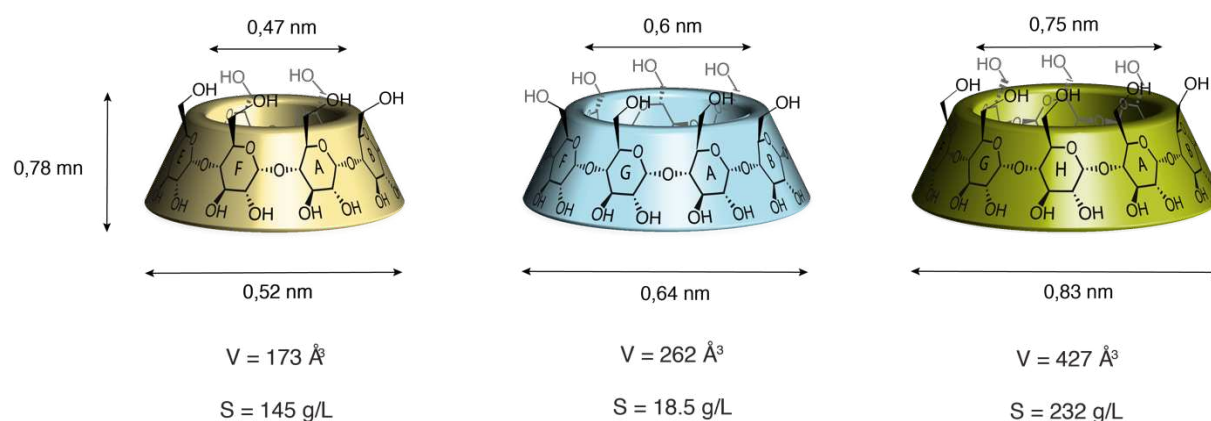


Figure I-1 : tailles et solubilité dans l'eau des cyclodextrines α , β et γ

⁶² A. Villiers, *Compt. Rend. Acad. Sci.*, **1891**, 112, 435.

⁶³ K. Freudenberg, G. Blomqvist, L. Ewald, K. Soff, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1936**, 69, 1258.

⁶⁴ Q. Qi, W. Zimmermann, *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, **2005**, 66, 475.

L'IUPAC (International Union of Pure And Applied Chemistry) préconise la numérotation des unités glucose des cyclodextrines par des chiffres romains. Par convenance, les unités glucose sont identifiées par des lettres (A, B, C, D, E, F) et dans le sens anti-horaire suivant la liaison glycosidique (Figure I- 2).

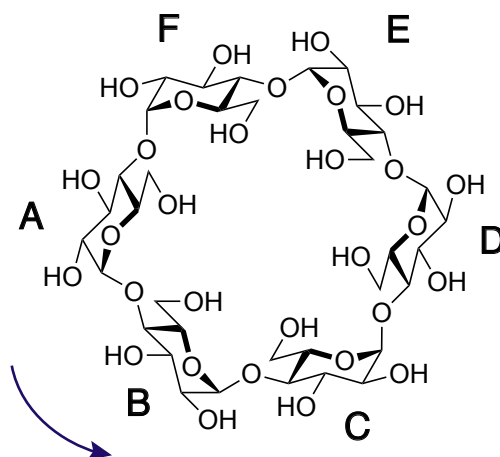


Figure I- 2 : nomenclature des cyclodextrines

1.2 Structure et réactivité

Les CDs possèdent deux parties distinguables : la couronne primaire, composée des hydroxyles primaires en position 6 et la couronne secondaire où se trouvent les hydroxyles en position 2 et 3. En termes de réactivité la CD se comporte comme un glucose. Les différents hydroxyles possèdent la différence de réactivité suivante : les alcools primaires sont les plus nucléophiles. Pour les alcools secondaires, l'hydroxyle en position 2 est quant à lui le plus acide dû à sa proximité avec le carbone anomère. L'alcool en position 3 est le moins réactif et très encombré, sa fonctionnalisation est donc plus complexe.

D'un point de vue structural, les protons H-3 et H-5 des unités glucose pointent vers l'intérieur de la cavité et les protons H-1, H-2 et H-4 sont orientés vers l'extérieur (Figure I-3).

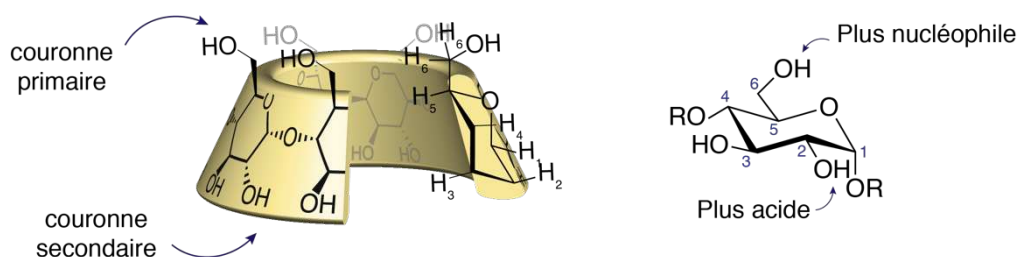


Figure I-3: structure des cyclodextrines

Les CDs sont solubles dans l'eau et possèdent une cavité hydrophobe dû aux nombreux hydrogènes présents à l'intérieur de la cavité. Elles sont donc capables de former des complexes d'inclusion hôte-invité avec des petites molécules hydrophobes.⁶⁵

2. Fonctionnalisation et différenciation de la couronne primaire des cyclodextrines α et β

2.1 Définitions

Les différentes propriétés des CDs font d'elles des molécules d'intérêt dans de nombreux domaines. On les retrouve dans nombreuses industries, allant des utilisations en agroalimentaire⁶⁶ à la vectorisation de principes actifs dans l'industrie pharmaceutique.⁶⁷ Elles peuvent également former des assemblages supramoléculaires⁶⁸, des rotaxanes⁶⁹, ou bien encore être utilisées comme mimes d'enzymes ou catalyseurs.⁷⁰

Pour atteindre une telle versatilité, leur fonctionnalisation est primordiale et, depuis une quarantaine d'années, de nombreux groupes s'y sont intéressés. Leur fonctionnalisation est complexe mais la différence de réactivité entre les positions 2, 3 et 6 des unités glucose rend possible la modification des CDs. La fonctionnalisation de la position 6 est la plus évidente à réaliser puisqu'il s'agit de la position la plus réactive.

Au cours de cette partie différents aspects de la modification de la couronne primaire des CDs vont être abordés. La modification des CDs comme celle de tout autre macrocycle tend à compliquer la nomenclature, deux termes différents sont employés : la fonctionnalisation et la différenciation.

⁶⁵ J. C. Harrison, M. R. Eftink, *Biopolymers*, **1982**, 21, 1153–1166.

⁶⁶ A. Matencio, S. Navarro-Orcajada, F. García-Carmona, J. M. López-Nicolás, *Trends food sci. technol.*, **2020**, 104, 132–143.

⁶⁷ M. J. Webber, R. Langer, *Chem. Soc. Rev.* **2017**, 46, 6600–6620.

⁶⁸ G. Cheng, M. Jiang, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, 40, 2254–2266.

⁶⁹ T. Takata, *ACS Cent. Sci.* **2020**, 6, 129–143.

⁷⁰ R. Breslow, S. D. Dong, *Chem. Rev.* **1998**, 98, 1997–2011.

La Figure I-4 illustre les différentes possibilités de fonctionnalisation de la couronne primaire des CDs. Le terme fonctionnalisation (mono, di, trifonctionnalisation...) se réfère ici à une CD dont la couronne primaire est modifiée par un ou plusieurs nouveaux groupes fonctionnels identiques. Dans le cas d'une CD dont toutes les positions sont modifiées (y compris les positions 2 et 3) par le même groupement (18 dans le cas de l' α -CD par exemple) on parlera de CD perfonctionnalisée.

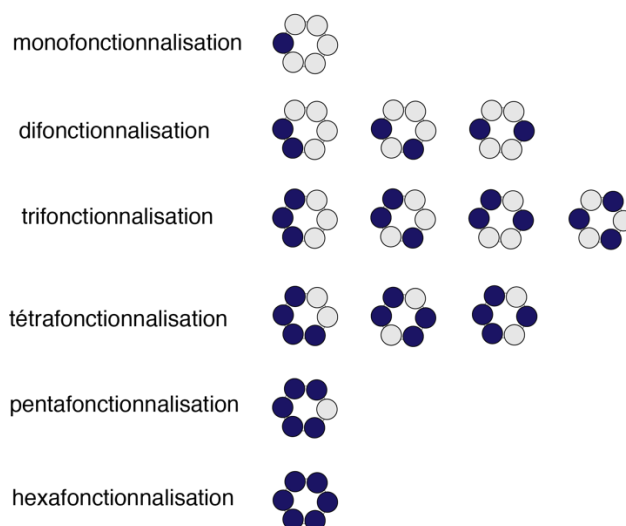
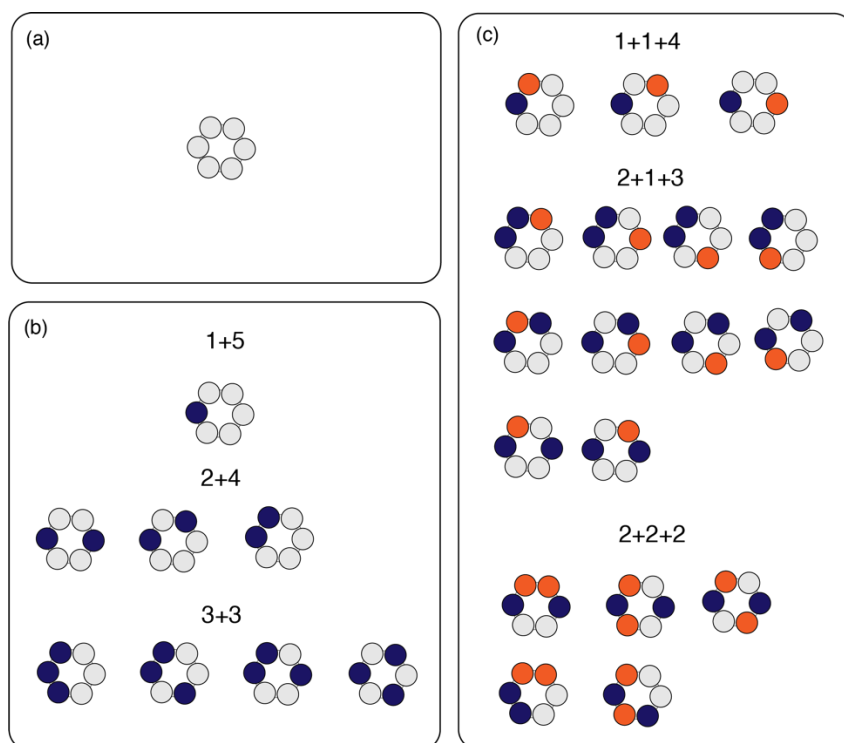


Figure I-4: motifs de fonctionnalisation de la couronne primaire de l' α -CD

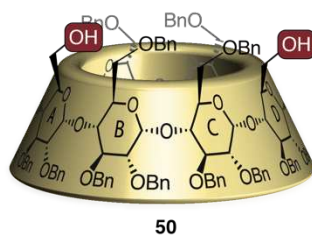
La différenciation consiste à introduire différentes fonctions chimiques sur le col primaire de la CD. Cela conduit à des CDs bi, di ou tétradifférenciées allant jusqu'à l'hexadifférenciation dans le cas de l' α -CD (et l'heptadifférenciation pour la β -CD) en fonction du nombre de nouvelles fonctions présentes sur cette dernière. Lorsque plusieurs fonctions différentes sont présentes le nombre de combinaisons possibles augmente (Figure I-5).

Dans le premier cas (Figure I-5 (b)) une nouvelle fonction est ajoutée, l' α -CD est bidifférenciée. En fonction du nombre de fonctions présentes, il est possible d'obtenir plusieurs régioisomères et leur nombre augmentera avec le nombre de fonctions différentes qui sont présentes. En ajoutant trois fonctions identiques, quatre régioisomères sont possibles, lorsqu'on en ajoute une deuxième fonction, la CD est tridifférenciée, faisant alors monter le nombre de régioisomères en fonction du nombre de d'arrangements possibles (Figure I-5 (c)).⁷¹

⁷¹ B. Wang, E. Zaborova, S. Guieu, M. Petrillo, M. Guitet, Y. Blériot, M. Ménand, Y. Zhang, M. Sollogoub, *Nature Comm.*, **2014**, 5, 5354.

Figure I-5 : combinaisons possibles d' α -CDs différenciées

Ainsi, pour simplifier les choses, les produits dont la couronne primaire est fonctionnalisée seront nommés par leur motif de fonctionnalisation. En d'autres termes, pour l' α -CD qui est difonctionnalisée et bidifférenciée (comportant 12 benzyles sur la couronne secondaire), 4 sur la couronne primaire et 2 alcools on aura par exemple : le diol A,D **50** (Figure I-6).

Figure I-6 : α -CD bidifférenciée et fonctionnalisée (diol A-D)

2.2 Fonctionnalisation

2.2.1 Monofonctionnalisation

La fonctionnalisation du col primaire des CDs a beaucoup été étudiée en série native, i.e. où tous les alcools sont libres. Il existe plusieurs exemples de monofonctionnalisation. La position 6 peut être fonctionnalisée par un tosyle en présence de chlorure de tosyle et de pyridine⁷² avec des rendements de l'ordre de 50%. La formation de ce produit s'accompagne de produits polytosylés et d'environ 30% du produit de départ ce qui explique ce faible rendement. Le tosyle du composé **51** peut ensuite être substitué par un bon nombre de nucléophiles tel que les halogènes, les azotures et les amines et les composés sont obtenus avec des rendements allant de 20 à 46% (Schéma I-1). Cette méthode permet l'introduction de divers nucléophiles en peu d'étapes.

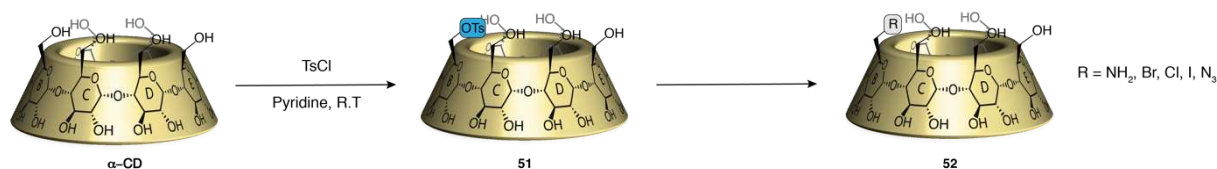


Schéma I-1 : monofonctionnalisation de l'α-CD

2.2.2 Hexafonctionnalisation

L'hexafonctionnalisation de la couronne primaire des CDs est une méthode de choix pour pouvoir isoler une couronne par rapport à une autre en se basant toujours sur la différence de réactivité entre les hydroxyles primaires (position 6) par rapport aux hydroxyles secondaires (positions 2 et 3). La CD peut être hexafonctionnée avec différents groupes (OTs, Cl, Br, I)^{73,74}. L'hexatosylation⁷⁵ en présence de chlorure de tosyle et de pyridine conduit au faible rendement de 12%. En revanche, l'hexahalogénation permet d'obtenir les composés souhaités avec des rendements satisfaisants allant de 76 à 85% (Schéma I-2). Ces méthodes présentent pour la plupart de bons rendements mais contraignent à travailler dans des solvants généralement toxiques (DMF, pyridine...) qui permettent de solubiliser la CD native. De plus, les traitements et purifications sont compliqués du fait de la solubilité importante de ces composés dans l'eau, les produits sont donc isolés par précipitations successives ou par colonnes chromatographiques en phase inverse souvent très fastidieuses.

⁷² L. D. Melton, K. N. Slessor, *Carbohydr. Res.*, **1971**, 18 (1), 29–37.

⁷³ A. Gadelle, J. Defaye, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1991**, 30, 78–80.

⁷⁴ K. Chmurski, J. Defaye, *Supramol. Chem.*, **2000**, 12, 221–224.

⁷⁵ S. Umezawa, K. Tatsuta, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1968**, 41, 464–468.

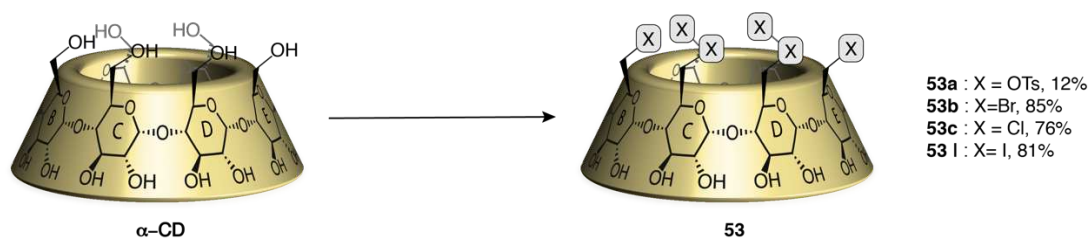
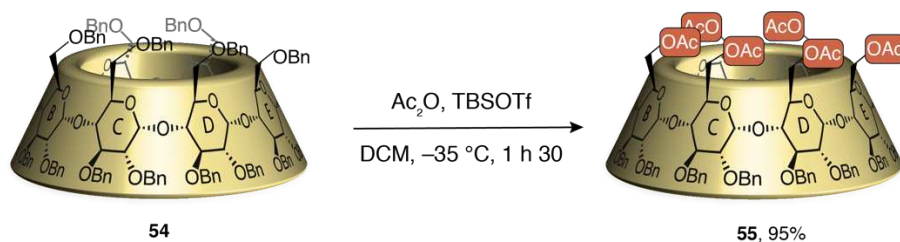


Schéma I-2 : hexafonctionnalisation de l'α-CD native

Une manière de contourner ce problème est d'utiliser la CD préalablement benzylée **54**. Il est possible de convertir sélectivement les benzyles en position 6 par des acétates via une réaction d'acétolyse en présence d'Ac₂O et de TMSOTf (Schéma I-3).⁷⁶ Cette réaction conduit au produit **55** mais les conditions réactionnelles (température, nombre d'équivalents et temps de la réaction) doivent être maîtrisées afin de ne pas modifier la couronne secondaire. Cette méthode permet d'isoler la couronne primaire de la couronne secondaire en peu d'étapes avec une purification plus simple et des rendements de l'ordre de 95%.

Schéma I-3: acétolyse de la couronne primaire de **54**

2.2.3 Polyfonctionnalisation

Il existe également des méthodes de fonctionnalisation partielle du col primaire. Ces méthodes permettent d'accéder en peu d'étapes à différents régioisomères de CD.

La première méthode permet d'accéder principalement à des CD trifonctionnalisées. La synthèse se déroule en deux étapes, dont la première consiste à introduire des groupements trityles avec du chlorure de trityle dans la pyridine pure. Dans un second temps, la méthylation des hydroxyles libres est réalisée en présence d'hydruure de sodium et de iodure de méthyle. La polytritylation (Schéma I-4) permet d'accéder au régioisomère symétrique trityl-ACE⁷⁷ **56** avec un rendement de 23% et s'accompagne de la formation des produits trityl-ABC **57** (21%), et ABD et ABE **58** (22% en mélange). Cette méthode permet d'obtenir des produits d'intérêt mais dans des proportions

⁷⁶ P. Angibeaud, J.-P. Uille, *Synthesis*, **1991**, 737–738.

⁷⁷ C.-C. Ling, A. W. Coleman, M. Miocque, *Carbohydr. Res.*, **1992**, 223, 287–291.

très limitées car l'introduction des trityles conduit à de trop nombreux produits car la distribution est statistique. Les conditions réactionnelles doivent également être maîtrisées (nombre d'équivalents, température, temps) pour éviter la formation de produits di et tétratritylés⁷⁸ supplémentaires qui conduisent à une baisse significative du rendement. Le grand nombre de régioisomères obtenus par cette méthode ne constitue pas une méthode de protection efficace dû aux très faibles rendements isolés à l'issue d'une purification très fastidieuse.

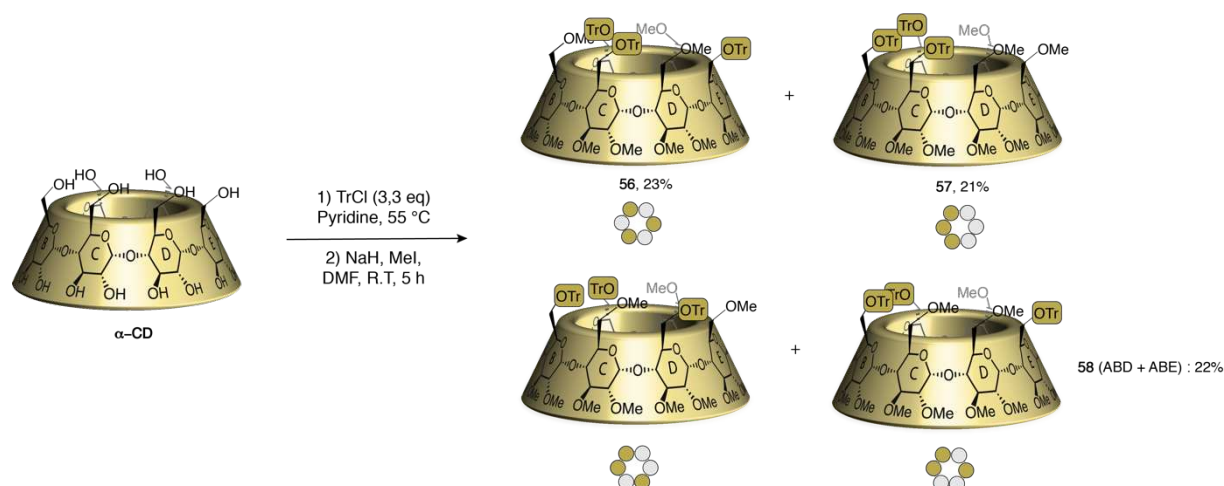
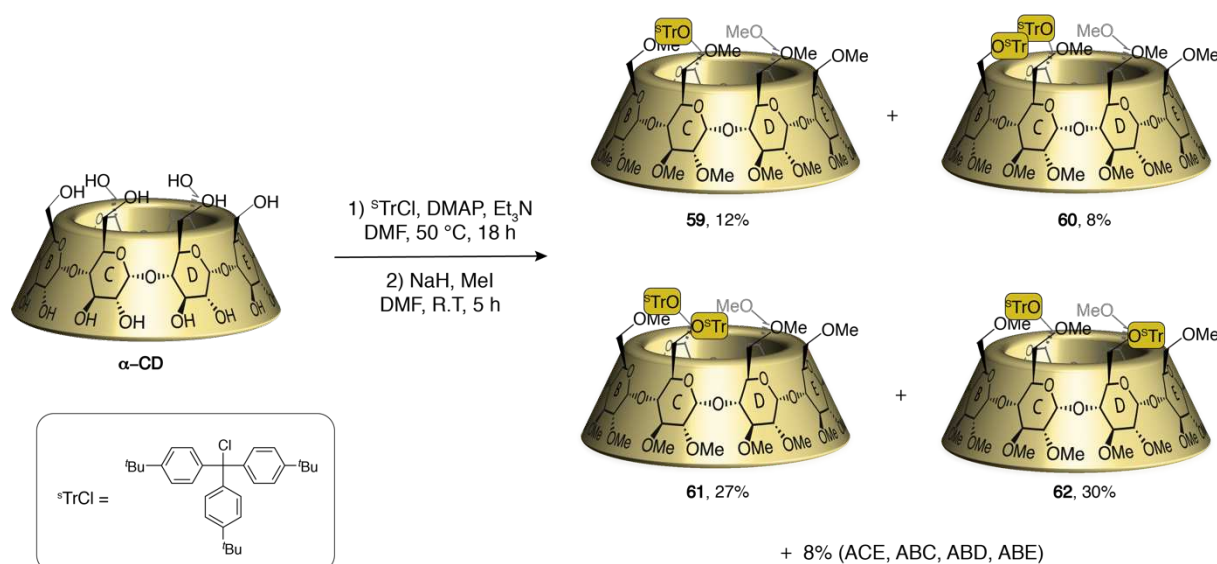


Schéma I-4: polytritylation de la couronne primaire de l'α-CD

Une variante de cette réaction consiste à utiliser le supertrityle⁷⁹ (sTr), bien plus encombré qu'un trityle, mais cette fois pour obtenir des CD difonctionnalisées. Cela permet d'obtenir de meilleurs rendements pour difonctionnaliser les positions A-D mais les produits majoritaires s'accompagnent toujours d'un mélange de régioisomères (Schéma I-5). Après méthylation, deux principaux régioisomères sTr-A-D **62** et A-C **61** sont obtenus avec 30 et 27% de rendement respectivement.

⁷⁸ J. Boger, D.G. Brenner, J.R. Knowles, *J. Am. Chem. Soc.*, **1979**, 101, 7630–7631.

⁷⁹ D. Armspach, D. Matt, *Carbohydr. Res.*, **1998**, 310, 129–133.

Schéma I-5 : utilisation du supertrityle difonctionnaliser l' $\alpha\text{-CD}$

Les différentes méthodes présentées pour di ou trisubstituer la couronne primaire de l' $\alpha\text{-CD}$ avec des groupements encombrés permettent d'obtenir différents régioisomères mais de manière peu efficace ceci étant dû à un manque de sélectivité. Pour contourner ce problème, les études se sont dirigées vers le pontage de la couronne primaire des CDs.

3. Différenciation par pontage

La différenciation par pontage donne accès à des cyclodextrines difonctionnalisées. Le pontage du col primaire des CDs a largement été étudié sur la $\beta\text{-CD}$ au détriment de l' $\alpha\text{-CD}$. Cette stratégie s'avère être plus sélective que les méthodes précédemment énoncées en fonction du pont utilisé. Des réactifs pontants, symétriques ou asymétriques, ont été utilisés dans l'intention de bidifférencier ou tridifférencier la couronne primaire. L'utilisation de réactifs pontants symétriques permet de limiter le nombre de régioisomères formés, à l'inverse des cas où des réactifs asymétriques sont utilisés (développé ci-après).

3.1 Bidifférenciation : utilisation de réactifs pontants symétriques

Dans le but de ponter la CD de manière sélective, l'équipe de Tabushi a étudié la réaction entre la β -CD et une série de réactifs disulfonylés (Schéma I-6).^{80,81}

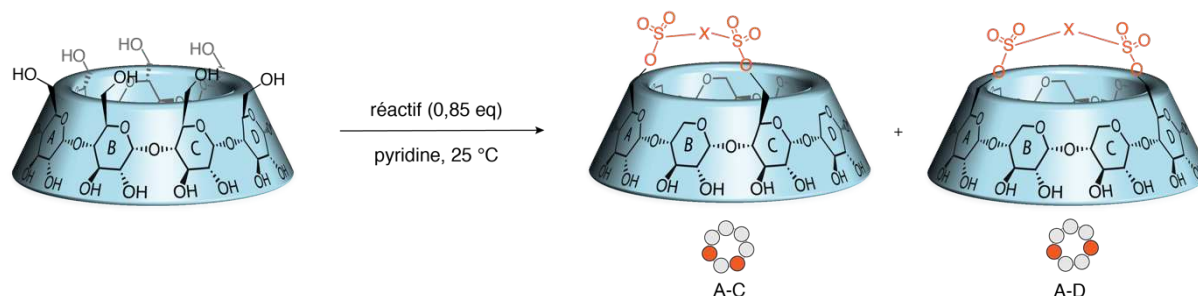


Schéma I-6 : pontage de la β -CD par des ponts symétriques

En présence de 0,85 eq de réactif dans la pyridine, deux régioisomères sont observés : le pontage a lieu sur les positions A-C ou A-D. Les principaux résultats de cette méthode sont présentés dans le Tableau I-1. Les rendements sont très modérés mais la sélectivité est plutôt bonne en ce qui concerne les entrées 3 et 4. L'introduction d'espaces plus rigides entre les deux fonctions réactives permet de jouer sur la flexibilité du réactif et donc de mieux contrôler la substitution.

entrée	réactif	t (h)	rendement (A-C + A-D)	ratio (A-C : A-D)
1		4	40	56 : 34
2		7	39	51 : 38
3		5	53	75 : 8
4		7	54	10 : 84
5		7	33	24 : 57

Tableau I-1: conditions de pontage par des réactifs sulfonylés

3.2 Tridifférenciation par pontage : réactifs asymétriques, ouverture chimiosélective

En 1982, l'équipe de Tabushi a été la première à proposer une nouvelle stratégie⁸² permettant d'introduire séquentiellement deux fonctions différentes sur la couronne primaire (Schéma I-7)

⁸⁰ I. Tabushi, K. Yamamura, T. Nabeshima, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 5267–5270.

⁸¹ I. Tabushi, Y. Kuroda, K. Yokota, L. C. Yuan, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, (3), 711–712.

afin d'accéder à des CDs tridifférenciés. L'introduction d'un pont asymétrique disulfonylé permet de ponter la CD en position A-D et A-C. Ici, quatre régioisomères inséparables sont obtenus avec un rendement de 17%. L'azote est ensuite oxydé avec du mCPBA pour conduire au *N*-oxyde correspondant ce qui permet l'ouverture du pont en présence d'azoture de sodium. Le bras soufré est ensuite retiré en le substituant par un thioaryle, ce qui permet d'introduire une fonction supplémentaire. Cette méthode, bien que permettant d'installer deux fonctions différentes et donc de tridifférencier la CD, présente l'inconvénient de former plusieurs régioisomères inséparables avec de très bas rendements. Elle est donc peu sélective.

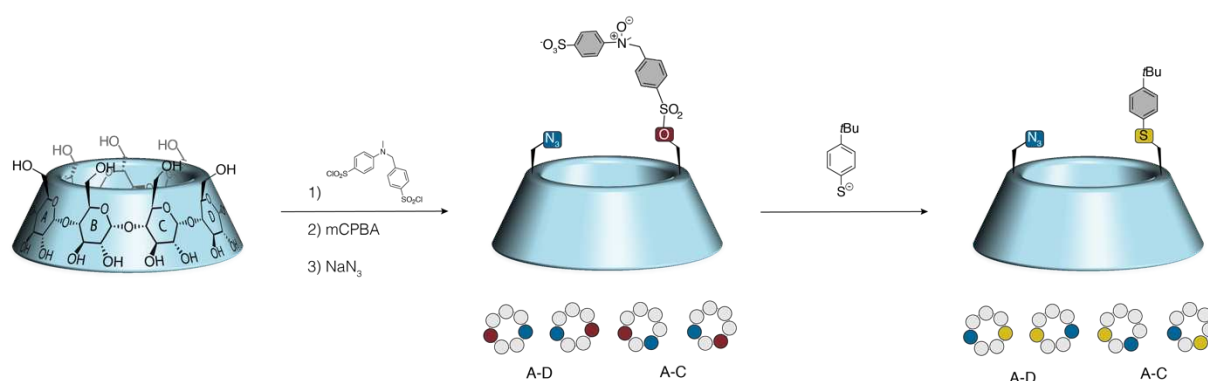


Schéma I-7 : trifonctionnalisation de la β -CD par ouverture d'un pont asymétrique

3.2.1 Ouverture régiosélective

La même base de stratégie a été utilisée pour trifonctionnaliser la CD mais cette fois en se basant sur le fait qu'un des deux côtés du pont pouvait s'ouvrir de manière plus favorable dû à l'encombrement stérique lié aux positions voisines.

L'équipe de Fujita décrit l'ouverture sélective d'un pont symétrique sur le col primaire de la CD. Le pontage avec ce réactif disulfonylé permet de par sa taille de n'obtenir qu'un seul produit ponté **63**, sur les positions A et B. Ensuite, ce pont est ouvert par un imidazole⁸³ sélectivement sur la position A conduisant à la formation de **65** avec 42% de rendement contre 4% pour le produit **64** avec une ouverture ayant lieu sur la position B (Schéma I-8).

⁸² I. Tabushi, T. Nabeshima, H. Kitagushi, K. Yamamura, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 2017–2019.

⁸³ D. Q. Yuan, T. Yamada, K. Fujita, *Chem. Commun.* **2001**, 2706–2707.

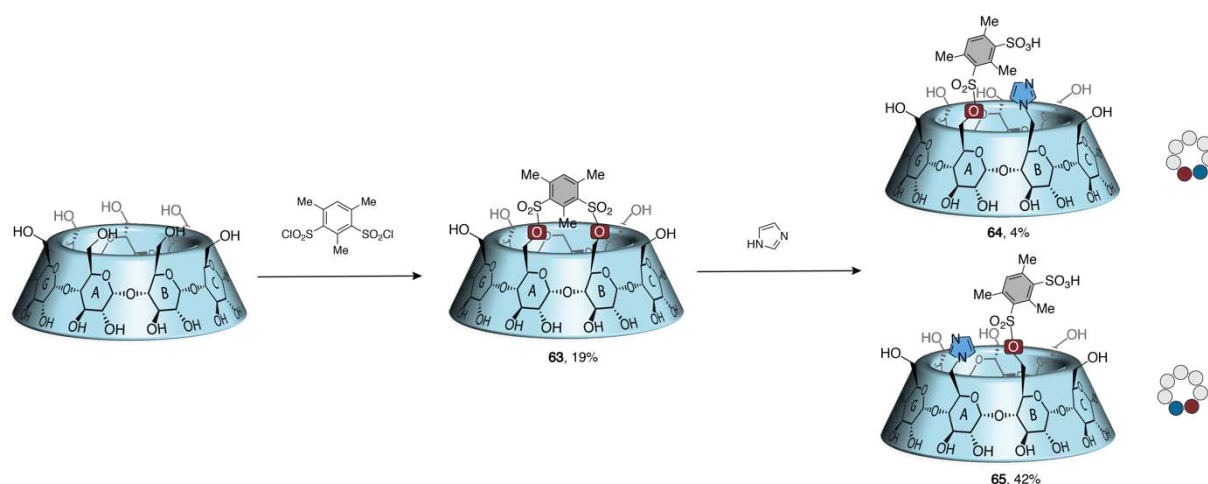


Schéma I-8 : ouverture sélective d'un pont symétrique par l'imidazole

La régiosélectivité de cette réaction s'expliquerait par la présence du groupement méthyle situé entre les positions A et B qui créerait un encombrement stérique à proximité de la position B. (Figure I-7). De ce fait, l'attaque de l'imidazole aurait lieu majoritairement sur la position la moins encombrée. Cette stratégie, bien qu'élégante, présente toute de même ses limites puisque le composé **65** est obtenu avec 8% de rendement global en trois étapes.

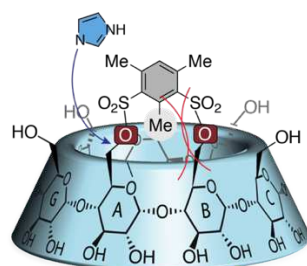
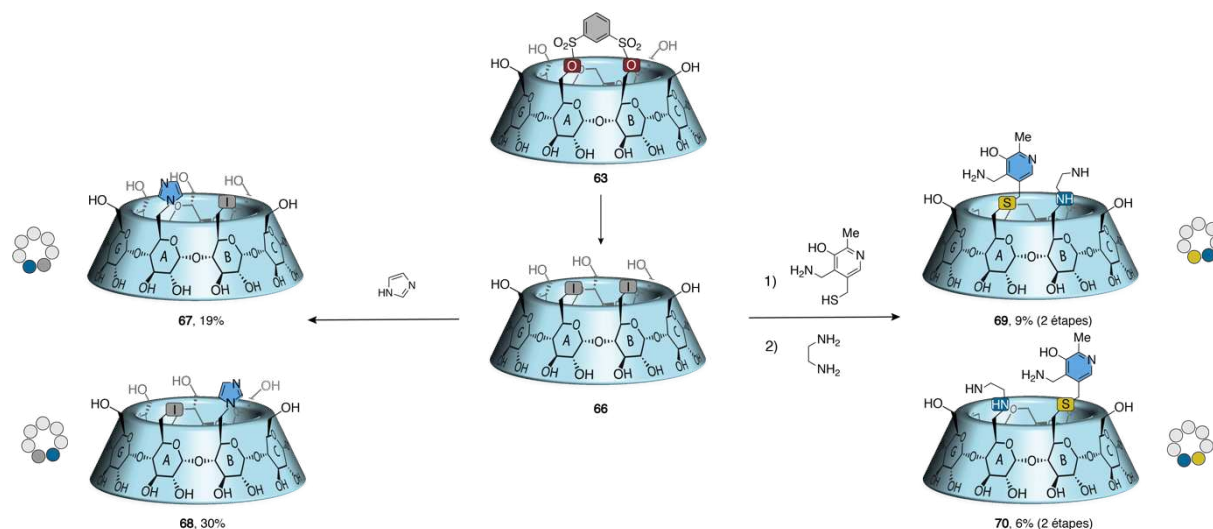


Figure I-7 : mécanisme d'ouverture régiosélective

D'autres exemples proposent d'introduire de nouvelles fonctions sur le composé 6A,6B-bisido **66**. L'utilisation d'imidazole sur ce dernier permet d'obtenir les composés **68** et **67** avec 30 et 19% de rendement respectivement.⁸⁴ Le composé bisido **66** a également été mis en présence d'un thiol et d'éthylène diamine⁸⁵ ce qui conduit à des rendements bas avec un mélange de produits **69** et **70**. (Schéma I-9).

⁸⁴ E. Fasella, S. D. Dong, R. Breslow, *Bioorg. Med. Chem.* **1999**, 7, 709–714.

⁸⁵ I. Tabushi, Y. Kuroda, M. Yamada, H. Higashimura, R. Breslow, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 5545–5546.

Schéma I-9: tridifférenciation de la β -CD à partir du composé **66**

3.2.2 Utilisation de la chiralité intrinsèque des cyclodextrines pour la fonctionnalisation du col primaire

L'équipe de Fujita a montré qu'il était possible de ponter la couronne primaire sur les positions A et G à partir de la β -CD monotosylée **51** (Schéma I-10). La première étape de la synthèse consiste à substituer le tosyl de la CD par la L ou D-cystéine puis à protéger l'amine avec du chlorure de dansyl dans un second temps. Pour effectuer la cyclisation sur la CD les auteurs ont réalisé une estérification en présence de DCC et d'HOBt. Dans le cas du composé **71** portant la L-cystéine ou du composé **73** avec la D-cystéine seuls les produits pontés en A-G **72** et **74** ont été obtenus. Les auteurs ont montré ici que la chiralité intrinsèque de la CD a une importance dans la régiosélectivité de la réaction.

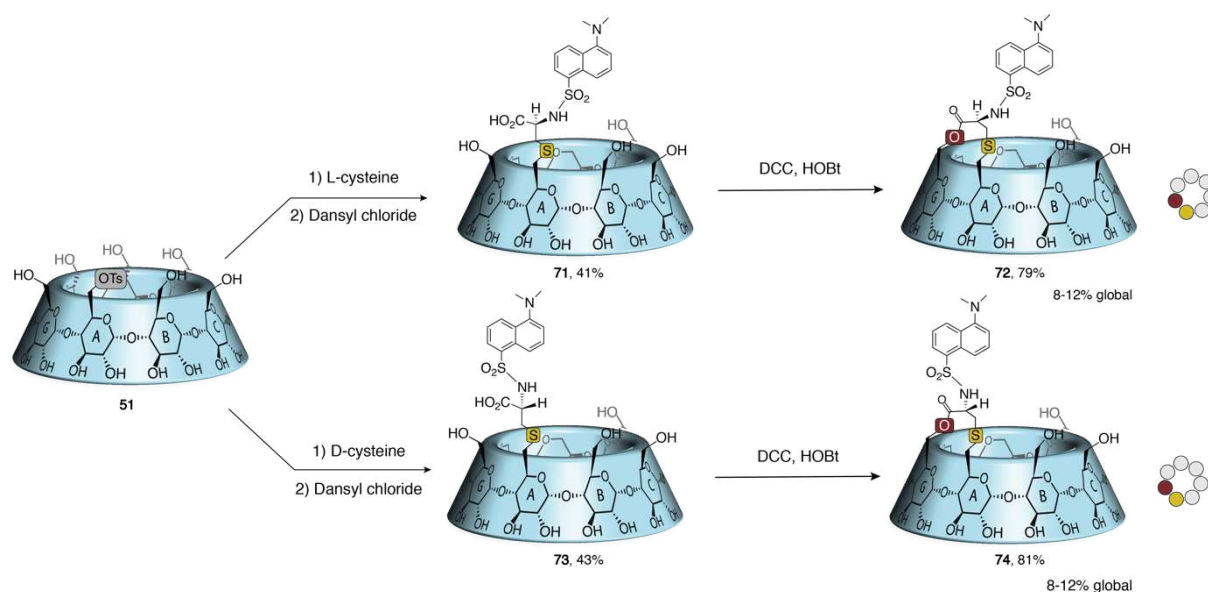


Schéma I-10 : Utilisation de L- ou D-cystéine pour un pontage régiosélectif

Dans les exemples sélectionnés qui viennent d'être abordés, les études qui se sont focalisées sur la modification de la couronne primaire ont montré qu'il est possible de n'isoler qu'une position ou bien plusieurs de manière plus ou moins efficace. Des travaux ont posé les bases de méthodes sélectives pour di ou tridifférencier la couronne primaire des cyclodextrines et commencé à montrer l'importance de la chiralité de cette dernière. Néanmoins, ces méthodes possèdent des défauts majeurs : les faibles rendements liés au manque de sélectivité, des purifications en phase inverse ou en HPLC préparatives très fastidieuses et les faibles quantités souvent récupérées auxquels s'ajoutent souvent des problèmes de reproductibilité ne permettent pas de poursuivre la fonctionnalisation.

4. Débenzylation régiosélective pour la différenciation de la couronne primaire

Devant le manque de sélectivité des méthodes disponibles pour fonctionnaliser la couronne primaire des CDs, l'équipe de Sollogoub a développé une réaction de débenzylation sélective au DIBAL-H au début des années 2000.^{86,87} Lors de cette double débenzylation, sur l' α -CD un seul régioisomère A,D **50** est obtenu (Schéma I-11). Afin d'étudier la régiosélectivité de cette réaction, elle a été effectuée de manière séquentielle : une première débenzylation a lieu pour conduire au produit mono déprotégé **75** qui a été réengagé pour conduire au diol A-D **50**. En fonction de la

⁸⁶ A. J. Pearce, P. Sinay, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39 (20), 3611–3612.

⁸⁷ T. Lecourt, A. Herault, A. J. Pearce, M. Sollogoub, P. Sinay, *Chem. Eur. J.* **2004**, 10, 2960–2971.

concentration de DIBAL-H dans le milieu réactionnel il est possible de moduler la débenzylation : Une concentration en DIBAL-H dans le toluène de 0.1 M sera utilisée pour former le monol **75** et ainsi éviter une surdébenzylation. A contrario, une concentration de 1 M sera utilisée pour former directement le diol A-D **50**.

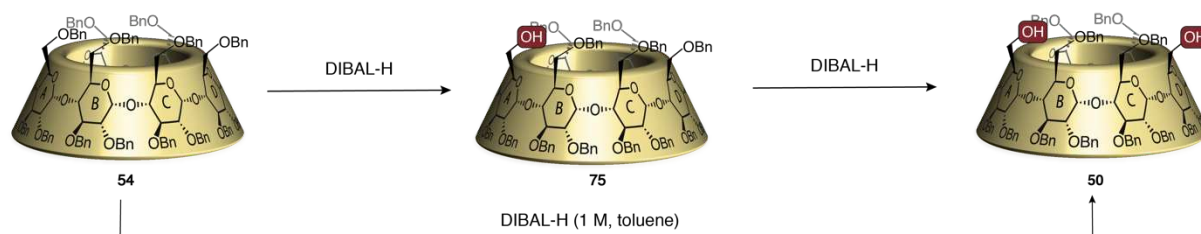


Schéma I-11 : débenzylation sélective de l'α-CD par le DIBAL-H

Une étude mécanistique a été réalisée pour comprendre la régiosélectivité de cette réaction. Le mécanisme proposé pour cette réaction fait intervenir deux molécules de DIBAL-H (Schéma I-12). Une première vient se complexer entre l'oxygène endocyclique et l'oxygène en position 6 de l'unité A. La seconde se place sur l'oxygène O-6A. Ces deux molécules jouent des rôles différents : l'une est ici acide de Lewis et active la position benzylique ; la seconde joue son rôle d'hydrure et une molécule de toluène est libérée.

La régiosélectivité de la deuxième débenzylation peut s'expliquer par l'encombrement stérique généré par le complexe d'aluminium en position A. La formation d'un second complexe d'aluminium devient possible sur l'unité D uniquement. Après hydrolyse acide, le diol A-D **50** est obtenu avec 80% de rendement.

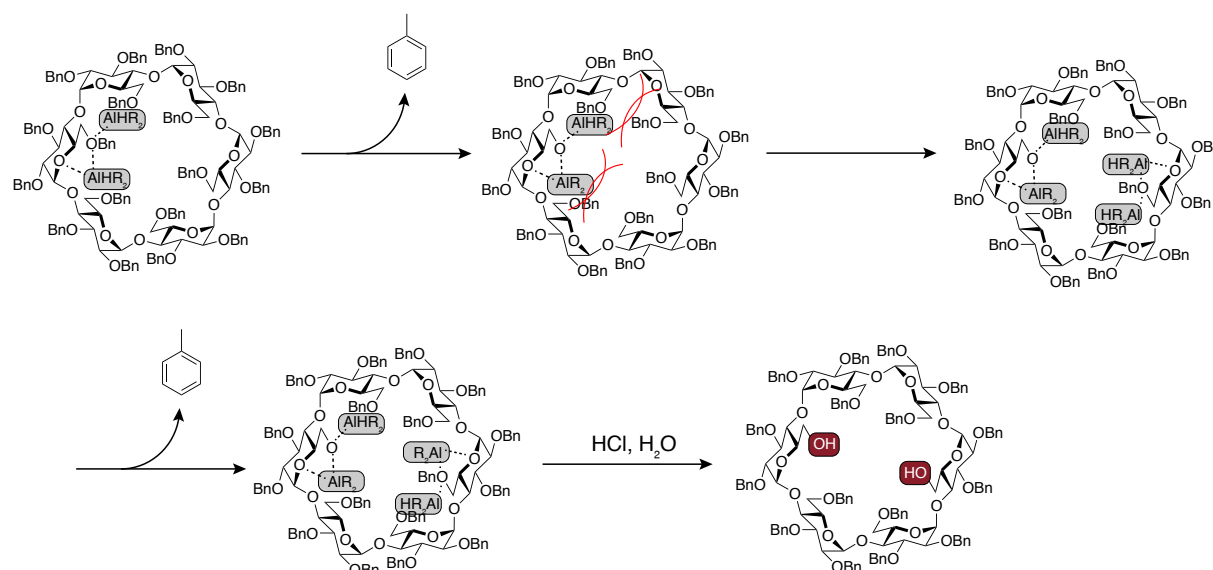
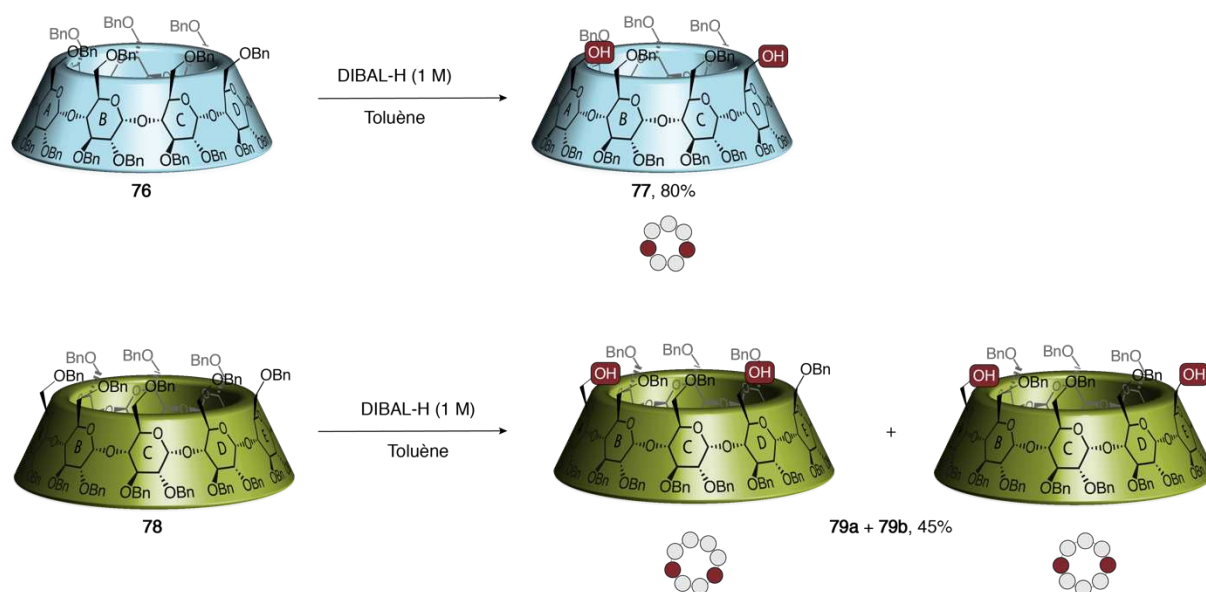


Schéma I-12 : mécanisme de formation du diol A-D

La régiosélectivité de cette réaction a également été étudiée avec les β - et γ -CD. Pour la β -CD, cette réaction reste tout aussi efficace puisque la sélectivité est la même que pour l' α -CD. En revanche, la γ -CD ne répond pas tout à fait aux mêmes règles. Étant plus grande que les deux autres, l'encombrement stérique généré par le complexe d'aluminium est moindre ce qui conduit à la formation de deux régioisomères **79a** A-D et **79b** A-E avec un rendement de 45% (Schéma I-13).

Schéma I-13 : débenzylation des β - et γ -CDs

5. Tridifférenciation de la couronne primaire de l' α -CD par décompression stérique

Les résultats encourageants en termes de sélectivité dans la réaction de débenzylation ont conduit le laboratoire à poursuivre ses investigations dans la régiosélectivité de cette réaction. L'objectif était de pouvoir obtenir de nouveaux régioisomères de CD polydifférenciés en utilisant cette méthode. Différents régioisomères de l' α -CD ont été synthétisés au laboratoire en adoptant différentes stratégies. Les premiers travaux ont porté sur la synthèse de cyclodextrines dont la couronne primaire est tridifférenciée et ont consisté à étudier le sens d'une deuxième double débenzylation sur un composé préalablement débenzylé où les alcools ont été convertis en d'autres groupements (Schéma I-14).

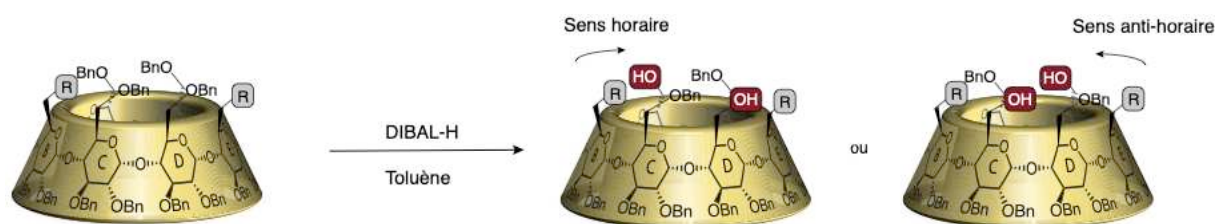


Schéma I-14 : orientations possibles d'une seconde débenzylation

5.1 Etude de l'orientation de la débenzylation

En vue de mettre au point une réaction permettant une seconde débenzylation sélective le laboratoire a employé une stratégie basée sur la décompression stérique.⁸⁸ Cette stratégie consiste à introduire de nouveaux groupements plus petits que ceux présents initialement (les benzyles), ce qui permet de jouer sur la différence d'encombrement stérique entre les différentes positions de la couronne primaire, afin de pouvoir orienter la seconde double débenzylation. Comme il a été vu précédemment, le DIBAL-H oriente la double déprotection des benzyles en diagonale sur l' α -CD du fait de l'encombrement stérique induit par la présence des complexes d'aluminium formés. En vue de déprotéger une nouvelle fois la couronne primaire il est nécessaire d'introduire de nouveaux groupements qui sont résistants à l'action du DIBAL-H. Ici les deux alcools du diol **50** ont été convertis en méthyles après méthylation et réduction en présence de LiAlH_4 . Lors de la deuxième débenzylation sur le composé didéoxy-A-D **80** l'obtention de deux produits est possible : la débenzylation peut avoir lieu soit en sens horaire soit en sens anti-horaire (Schéma I-15). Il a été observé que lorsque le composé dideoxy **80** a été soumis à l'action du DIBAL-H, un seul des deux régioisomères a été obtenu avec un rendement de 75%. Cette nouvelle débenzylation permet d'obtenir le produit **81**, produit de débenzylation en sens horaire.

⁸⁸ O. Bistri, P. Sinay, M. Sollogoub, *Tetrahedron Letters*, **2005**, 46, 7757–7760.

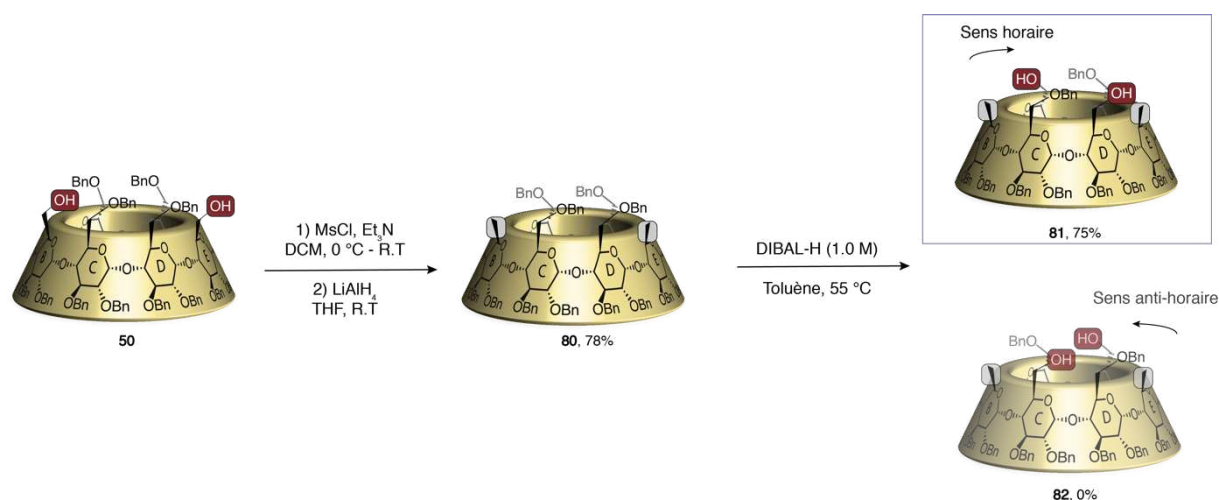


Schéma I-15: débenzylation sur le composé dideoxy 80

Afin d'expliquer la sélectivité de cette nouvelle débenzylation, il faut prendre en compte deux facteurs : le fait qu'un méthyle soit un groupement bien moins encombrant qu'un benzyle ainsi que mécanisme proposé pour la débenzylation en position 6. Nous avons, dans ce cas de figure, deux cas possibles pour la formation de complexes entre les oxygènes portant les benzyles et le DIBAL-H : - soit la chélation des oxygènes endocycliques et O-6 de l'unité B se fait à proximité d'un benzyle (unité C) ce qui va générer un encombrement stérique empêchant ainsi la déprotection (Schéma I-16 a)).

- Soit, dans le second cas (Schéma I-16 b)), la formation du complexe d'aluminium qui a lieu sur l'unité C, est à proximité du méthyle voisin (unité D).

C'est donc sur l'unité sur laquelle l'encombrement stérique est moindre que la déprotection va avoir lieu, et dans ce cas la déprotection en sens horaire est plus favorable.

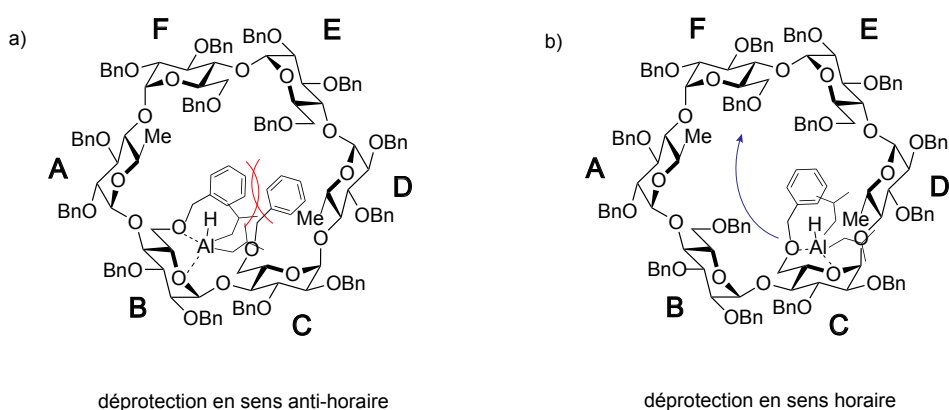
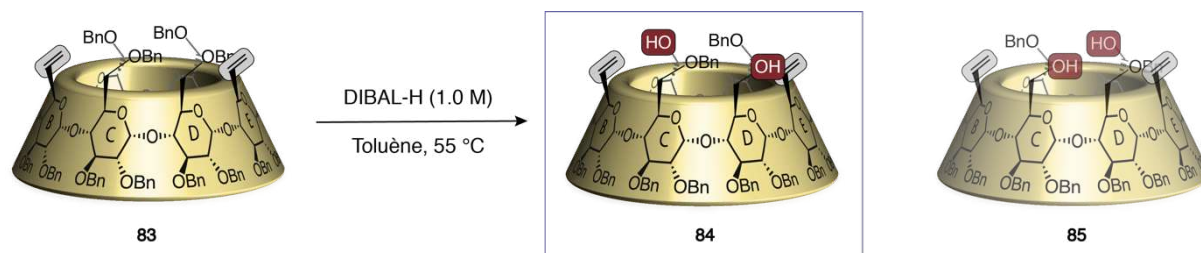


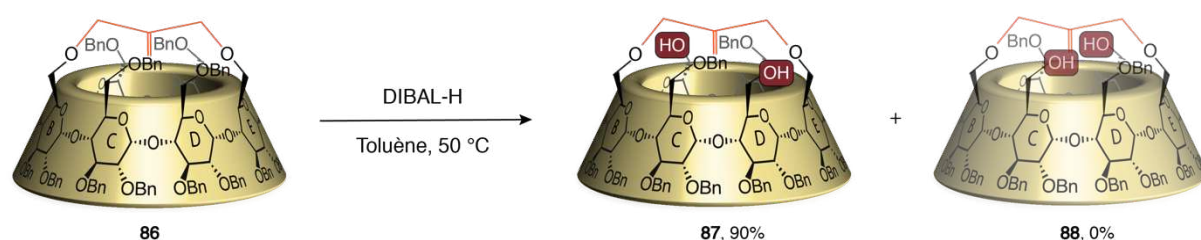
Schéma I-16 : régiosélectivité de la réaction de débenzylation

Pour accéder à des produits d'intérêt, autrement dit des produits fonctionnalisables ultérieurement, les groupements méthyles qui ne présentent pas un grand intérêt d'un point de vue synthétique ont été remplacés par des vinyles correspondant au produit 83. La présence de

ces derniers n'entraîne pas de modification de la sélectivité par rapport aux méthyles car seul le composé issu de la débenzylation en sens horaire **84** a été observé (Schéma I-17).⁸⁹



L'étude d'une seconde débenzylation avec un diol protégé par un pont allylique **86** a également été réalisée. Il a été montré que ce groupement orientait la débenzylation de la même manière que les vinyles puisqu'ici encore un seul des deux régioisomères possibles (**87**) est obtenu (Schéma I-18).



5.2 Troisième double débenzylation

Il est possible d'obtenir de manière indirecte le composé **85** qui correspond à une double débenzylation en sens anti-horaire. Pour ce faire, une troisième double débenzylation doit avoir lieu. La stratégie consiste à utiliser le composé **84** précédemment synthétisé. Les alcools sont protégés par un pont allylique et la débenzylation conduit au composé **90** avec un rendement de 93%. Deux étapes de protection sont ensuite nécessaires pour obtenir le composé « anti-horaire » **85**. Les alcools sont protégés par des TBS⁹⁰ puis le pont est clivé en présence de palladium.⁹¹ La rebenzylation des alcools et le clivage des TBS doivent permettre d'obtenir le composé **85**. (Schéma I-19).

⁸⁹ O. Bistri, P. Sinay, J. Jimenez Barbero, M. Sollogoub, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 9757–9774.

⁹⁰ O. Bistri, P. Sinay, M. Sollogoub, *Chem. Lett.*, **2006**, *35* (5), 534–535.

⁹¹ O. Bistri, P. Sinay, M. Sollogoub, *Tetrahedron Lett.*, **2006**, *47*, 4137–4139.

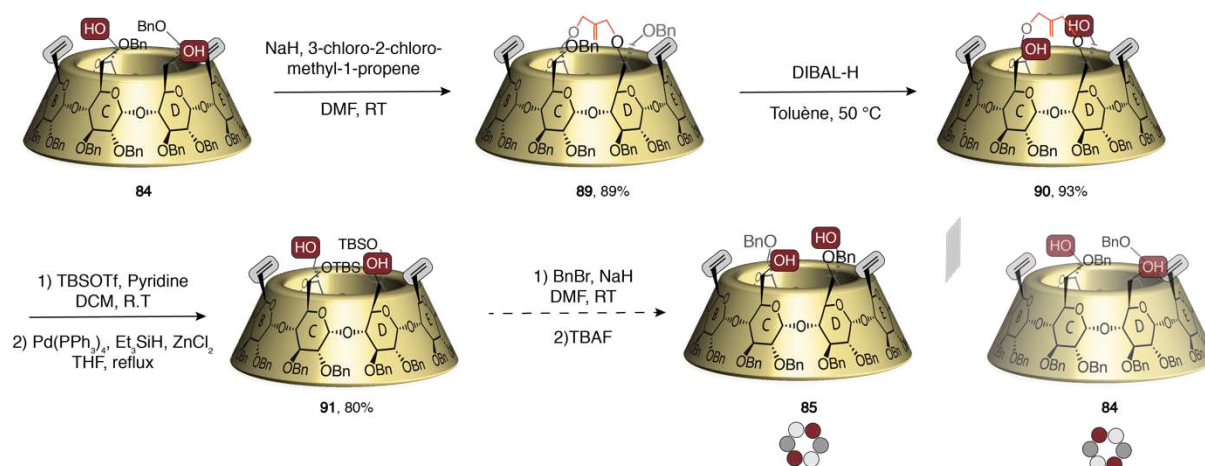


Schéma I-19 : obtention indirecte du composé correspondant à une débenzylation en sens anti-horaire

Les différentes études ayant porté sur la régiosélectivité de la réaction de débenzylation ont montré qu'elle était hautement sélective. C'est l'utilisation de groupements de petite taille couplée aux débenzylation successives et jeux de protection/déprotections qui permet d'obtenir cette sélectivité. Ainsi différents régioisomères dont les couronnes primaires sont images miroir l'une de l'autre peuvent être obtenus.

5.3 Synthèse de régioisomères : obtention de nouveaux motifs

Nous venons de voir qu'il était possible d'obtenir différents motifs de fonctionnalisation de CDs tridifférenciés. Ces régioisomères possèdent les mêmes fonctions mais arrangées différemment. Leurs couronnes primaires sont alors images l'une de l'autre dans un miroir plan (Figure I-8). Dans le cas vu précédemment l'obtention du deuxième composé « miroir » s'avère fastidieuse du fait des nombreuses étapes de protection et de déprotection supplémentaires.

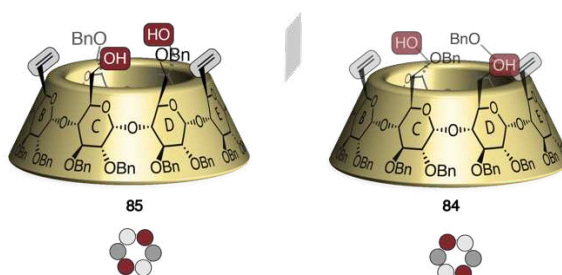


Figure I-8 : structures des régioisomères 85 et 84

L'obtention de deux nouveaux régioisomères dont les couronnes primaires sont images l'une de l'autre dans un miroir plan a été rendue possible en mettant aux point une nouvelle stratégie de synthèse (Figure I-9). Ici, l'équipe a décrit la synthèse des deux triols **46** et **47**.⁹² Ce projet de thèse

⁹² S. Guieu, M. Sollogoub, *J. Org. Chem.*, **2008**, 73 (7), 2819–2828.

repose sur l'obtention et la fonctionnalisation de ces deux composés, leur synthèse va donc être abordée en détail.

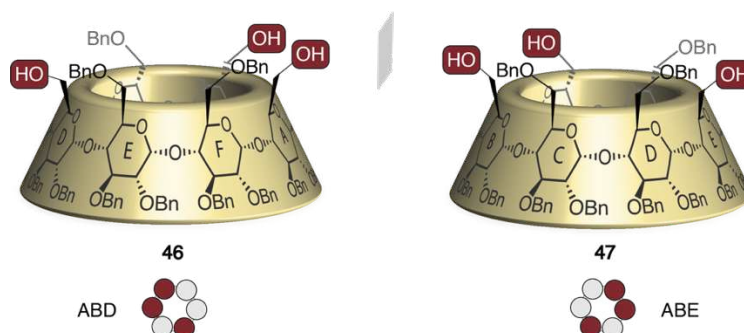


Figure I-9: représentation des triols régioisomères **46** ABD et **47** ABE

En vue d'obtenir ces deux composés, deux stratégies ont été mises en place. La première consiste à effectuer une double débenzylation suivie d'une monodébenzylation et la seconde à effectuer une monodébenzylation suivie d'une double débenzylation.

5.3.1 Première voie de synthèse : double puis mono débenzylation

Pour synthétiser le triol **47** ayant les positions ABE fonctionnalisées la stratégie précédente a été reprise. Il s'agit donc de réaliser une première double débenzylation pour ensuite convertir les alcools en vinyle. Puisque la deuxième débenzylation passe tout d'abord par la formation du monol, il est possible de former le composé **92** en adaptant les conditions réactionnelles (pour ne pas surdébenzyler) (Schéma I-20). L'hydroxyle formé peut ensuite être protégé par un éther silylé suivi d'un clivage oxydant des vinylenes (composé **93**) en vue de réaliser des fonctionnalisations supplémentaires. D'autre part, le composé **92** peut être converti en triol par le biais d'un clivage oxydant en présence d'ozone et de diméthylsulfure puis en réduisant les aldéhydes formés par du NaBH_4 .

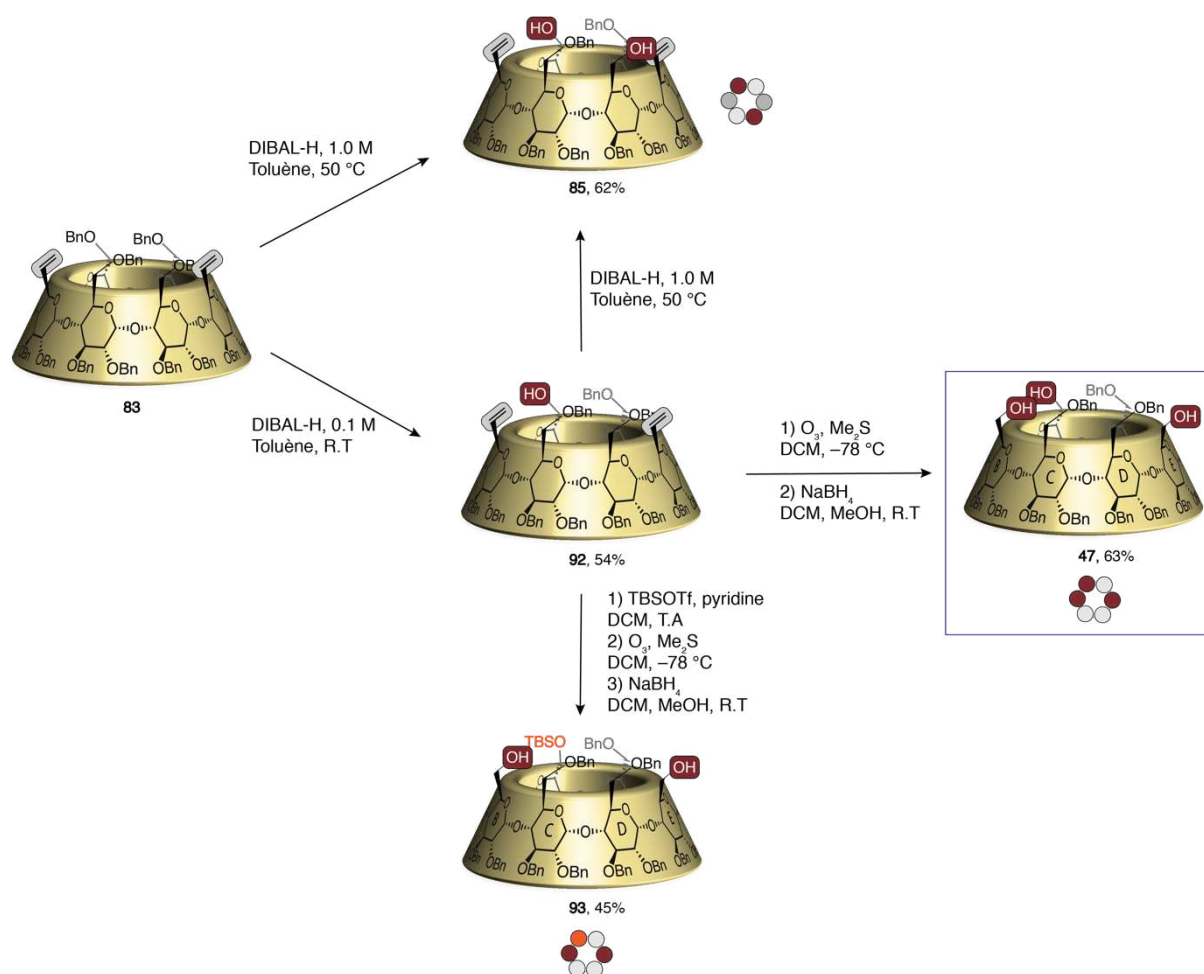
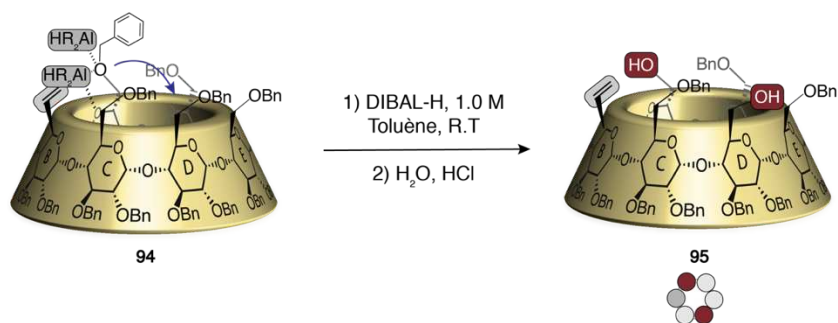


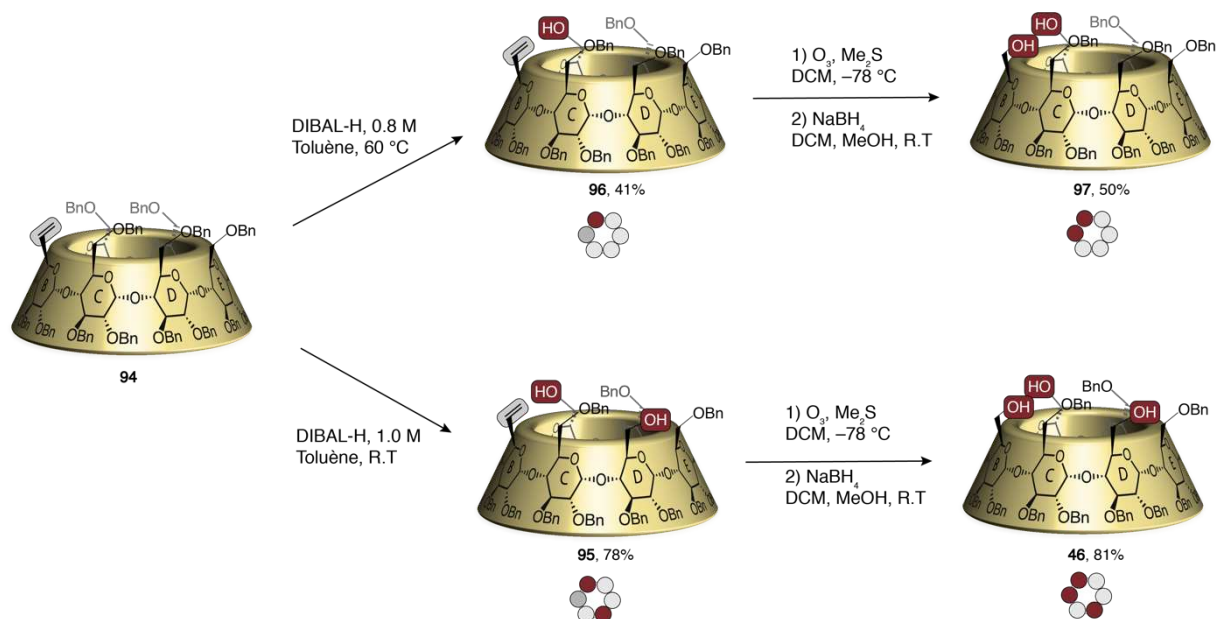
Schéma I-20 : synthèse du triol ABE 47

5.3.2 Deuxième voie de synthèse : mono puis double débenzylation

Afin d'obtenir le second motif, qui correspond cette fois au triol ABD, une voie de synthèse analogue a été mise au point. L'objectif était d'étudier sur le composé monovinyle **94** le sens d'une seconde double débenzylation pour obtenir un nouveau motif sur la couronne primaire. En partant du principe que les règles de décompression stériques sont les mêmes que précédemment, i.e. une première débenzylation en sens horaire puis une seconde sur l'unité diamétralement opposée, le composé **94** a pu être converti en diol **95** (Schéma I-21).



De la même manière que précédemment la débenzylation a été étudiée en deux temps. En fonction de la concentration en DIBAL-H le composé **94** peut être transformé en monol ou en diol (**96** ou **95**). Le triol **46** ABD est obtenu après ozonolyse et réduction des aldéhydes (Schéma I-22).



II. SYNTHÈSE ET CARACTÉRISATION D'α-CYCLODEXTRINES PONTEES

La synthèse des cyclodextrines pontées réalisée dans le cadre de ce projet emploie les stratégies de synthèse décrites dans la partie I.5.1 et I.5.2. Après clivage des oléfines présentes sur les

précurseurs de triols **92** et **95** vont être convertis en triols **47** et **48** qui vont être engagés dans le pontage de la CD. Une réaction d'oxydation sera réalisée au préalable avant de réaliser une amination réductrice en présence de tren (Schéma I-23).

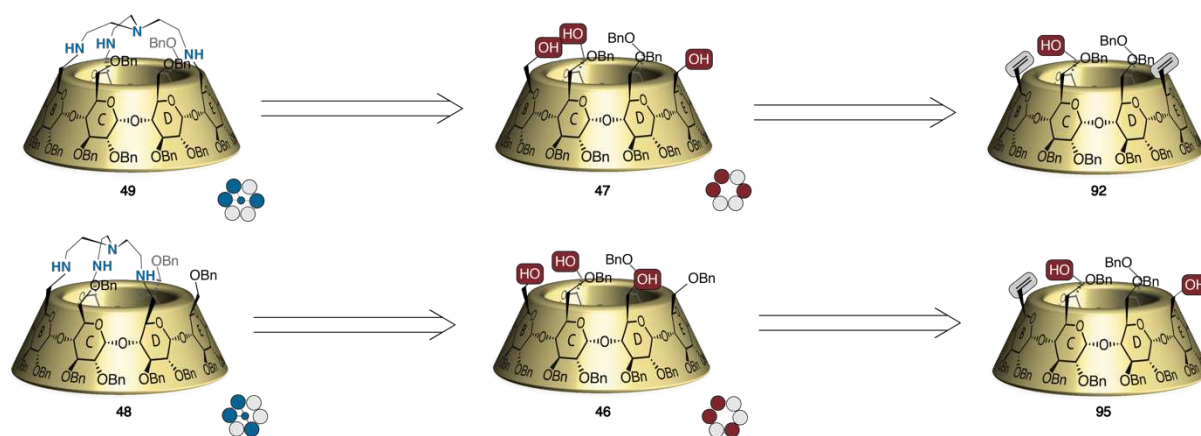


Schéma I-23 : stratégie employée pour former les CDs **48** et **49**

1. Synthèse des CDs tren ABE et ABD en série perbenzylée

1.1 Synthèse des triols ABE et ABD

La cyclodextrine native est benzylée en présence de chlorure de benzyle et d'hydruide de sodium pour conduire à la cyclodextrine perbenzylée **54**. Une double débenzylation est ensuite effectuée en présence de 25 eq de dibal-H pour conduire au diol **50**. Une oxydation de Swern est ensuite réalisée pour conduire à l'aldéhyde correspondant puis une oléfination de Wittig permet d'obtenir le composé bisvinylique **83** avec un rendement global de 74% sur deux étapes. La seconde débenzylation est ensuite effectuée sur la composé **83** afin d'obtenir le bis vinyl diol **92** avec un rendement de 40%, précurseur du triol ABE (Schéma I-24).

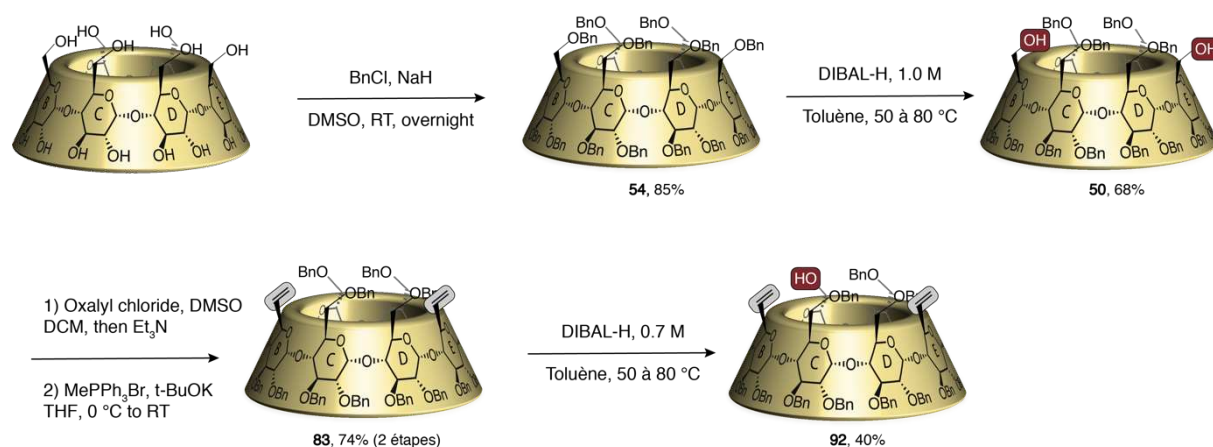


Schéma I-24 : synthèse du composé bisvinylmonol **92**, précurseur du triol ABE

Pour obtenir le composé **96**, le monol **75** est converti en vinyle de la même manière que précédemment. Cette fois une double débenzylation sur le composé **94** est effectuée et permet d'obtenir le monovinyl diol **96** ABD (Schéma I-25).

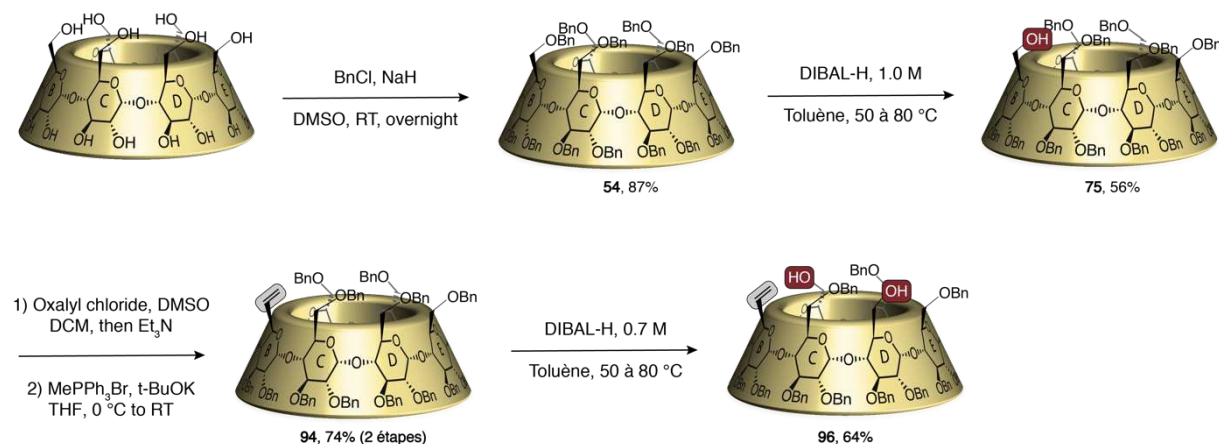


Schéma I-25: synthèse du composé monovinyl diol **96**, précurseur du triol ABD

1.1.1 Clivage oxydant

Pour obtenir les deux triols ABD **46** et ABE **47** nous avons tout d'abord envisagé une réaction d'ozonolyse, car c'est la méthode qui est décrite dans l'article publié par le laboratoire.²⁰ Cette méthode est expéditive mais s'avère toutefois peu reproductible. Cette réaction est d'une part très rapide et, de ce fait, difficile à suivre par CCM. D'autre part, il est difficile de maîtriser la quantité d'ozone nécessaire au clivage des deux vinyliques. Les premiers résultats ont été peu encourageants puisque qu'en fonction des essais nous avons pu observer un début d'oxydation des benzyles, notamment lors du suivi réactionnel par spectrométrie de masse où des rapports m/z ont été observés avec des écarts de 16 unités. Ce phénomène a été observé par Uille dans la déprotection ménagée des benzyles en présence d'ozone dans laquelle l'oxydation des éthers était un produit secondaire de la réaction (Schéma I- 26).⁹³

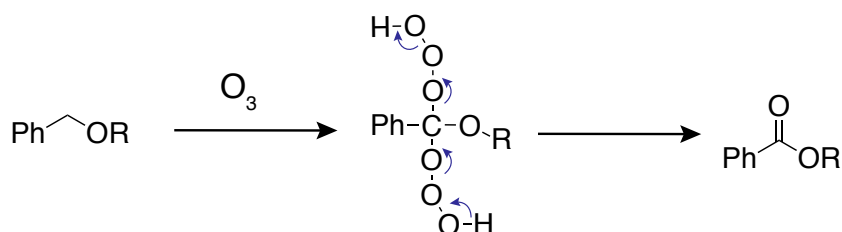


Schéma I- 26 : mécanisme proposé pour l'oxydation de la position benzylique par l'ozone

²⁰ S. Guieu, M. Sollogoub, *J. Org. Chem.*, **2008**, 73 (7), 2819–2828.

⁹³ P. Angibeaud, J. Defaye, A. Gadelle, J.-P. Uille, *Synthesis*, **1985**, 1123–1125.

L'oxydation partielle des benzyles situés sur la CD conduisait donc à un mélange de nombreux produits inséparables. Nous avons donc opté pour une dihydroxylation de Upjohn en présence de tétraoxyde d'osmium en quantité catalytique et de 4-méthylmorpholine-*N*-oxide.⁹⁴ Les diols formés sont ensuite clivés en présence de NaIO₄. Les aldéhydes obtenus sont ensuite réduits avec du NaBH₄ ce qui permet d'obtenir les triols ABE **47** et ABD **46** (Schéma I-27).

Cette méthode permet d'obtenir les produits souhaités avec des rendements bons à modérés (environ 60%) en fonction des essais. Cela tient en partie au fait que la conversion n'est jamais totale et ce peu importe le temps de réaction. Ces deux étapes ainsi que la dernière réduction sont chronophages puisqu'une semaine est nécessaire pour obtenir le triol souhaité.

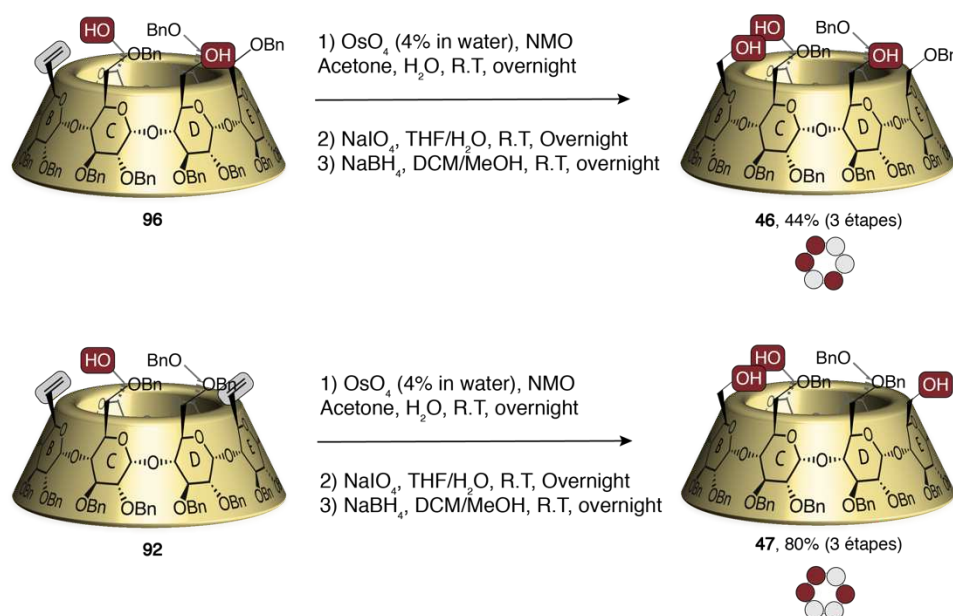


Schéma I-27: clivage oxydant de Upjohn

Pour pallier à ce problème, d'autres des essais ont été réalisés avec des procédures modifiées ayant lieu en une étape (Schéma I-28).^{95,96} Ces méthodes n'ont pas permis d'obtenir les triols désirés, le suivi CCM indiquant la présence de produits secondaires qui n'ont pas pu être identifiés.

⁹⁴ V. VanRheenen, R. C. Kelly, D. Y. Cha, *Tetrahedron Letters*, **1976**, 23, 1973–1976.

⁹⁵ W. Yu, Y. Mei, Y. Kang, Z. Hua, Z. Jin, *Org. Lett.*, **2004**, 6 (19), 2317–2319.

⁹⁶ K. C. Nicolaou, V. A. Adsool, C. R. H. Hale, *Org. Lett.*, **2010**, 12, 1552–1555.

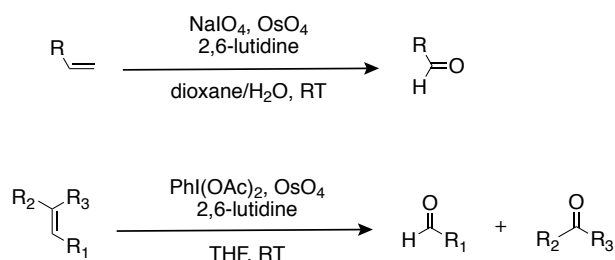


Schéma I-28 : clivage oxydant en une étape

2. Synthèse de cyclodextrines pontées

2.1 Pontage des CDs

Les deux triols ayant été obtenus nous nous sommes ensuite intéressés à leur pontage par le tren. La CD a été pontée par amination réductrice, une méthode plus douce que la substitution nucléophile et bien plus adaptée en présence d'amines. Les triols **46** et **47** ont été oxydés avec du periodinane de Dess-Martin puis engagés directement dans l'amination réductrice en présence de tris(2-aminoéthyl)amine pour obtenir les CDs tren **48** et **49** (Schéma I-29).

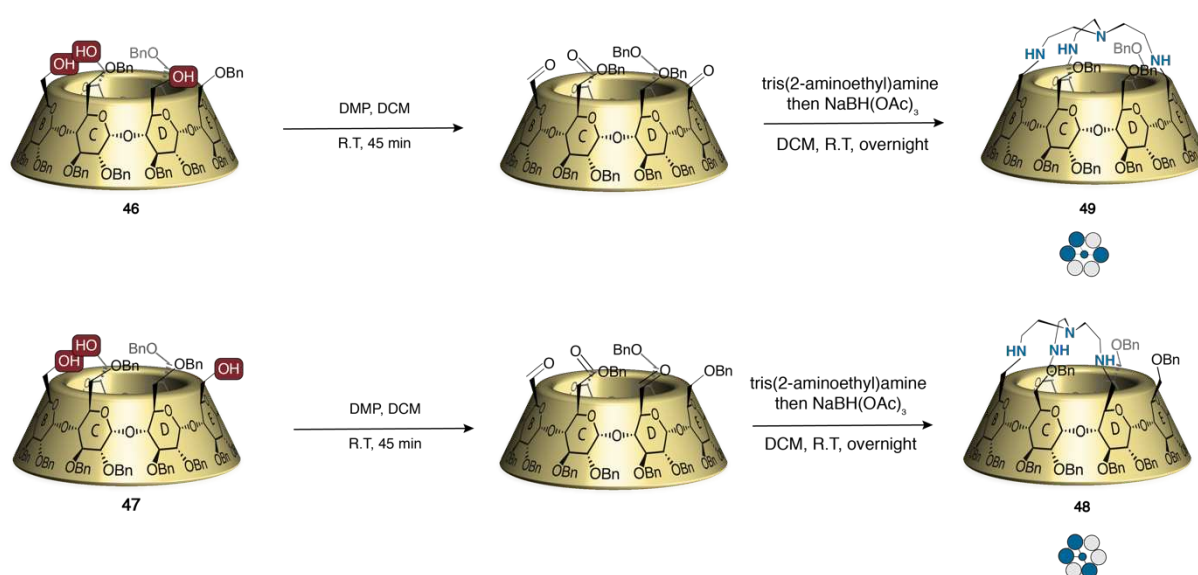


Schéma I-29 : synthèse des tren ABE et ABD

L'obtention du produit a tout d'abord été confirmée par analyse du brut réactionnel en spectrométrie de masse avec l'observation d'un massif isotopique situé à 2417 ($M+H^+$).

Si la formation du produit désiré a rapidement été observée, l'isolation des CDtren **48** et **49** s'est révélée beaucoup plus compliquée. Après traitement basique du brut réactionnel ($\text{DCM}+\text{NaHCO}_3$ saturé), la purification de ce composé par colonne chromatographique sur gel

de silice s'est avérée compliquée. En présence de 5% de triéthylamine ajoutée à l'éluant le produit restait accroché sur la silice et était obtenu en très petite quantité (rendements inférieurs à 20%).

Quelques essais plus ou moins reproductibles nous ont permis d'obtenir les produits afin de les caractériser. Pour pouvoir purifier le produit et l'obtenir avec de meilleurs rendements nous nous sommes donc penchés sur le traitement du brut réactionnel. La grande quantité de sels due à l'excès de triacétoxyborohydrure de sodium présent dans le milieu (10 équivalents) pourrait expliquer ce phénomène. Grâce à l'analyse par spectrométrie de masse du brut réactionnel après traitement nous avons été en mesure d'observer un massif situé à 2545, ce qui pourrait correspondre à l'adduit $\text{CD-tren+BH(OAc)}_2 + \text{Na}^+$.

Le premier traitement n'ayant pas permis de détruire complètement les sels de bore nous avons opté pour une base plus forte. De la soude a été ajoutée au milieu réactionnel puis des extractions ont été effectuées mais cela n'a pas permis d'obtenir le produit avec un rendement supérieur à 20%.

Après de nombreux essais, un traitement acide (HCl 1 M) + méthanol suivi de trois extractions puis un lavage au NaHCO_3 nous a permis d'obtenir le produit souhaité avec des rendements d'environ 60% sur 2 étapes (oxydation + amination réductrice) après purification. Le traitement en milieu acide semble alors nous débarrasser des problèmes rencontrés avec les sels de bore puisqu'aucun adduit n'a été observé en spectrométrie de masse.

De plus, un autre problème était présent précédemment puisque les spectres obtenus étaient plutôt larges, traduisant la probable protonation des amines du tren conduisant à des mélanges. Des spectres RMN mieux définis ont pu être obtenus en utilisant cette méthode, indiquant un unique état de protonation des amines.

2.2 Caractérisation par RMN

La complexité des molécules synthétisées nous impose de réaliser de longues expériences par RMN afin de déterminer, de manière générale, quelle unité est substituée en position 6 et, par extension, l'arrangement final de la couronne primaire de la CD. La méthode qui permet d'accéder à la structure du composé et généralement permettant d'attribuer tous les signaux est similaire pour toutes les CD. La caractérisation du tren **48** ABD sera étudiée en détail. Les expériences utilisées pour attribuer les différents protons à leurs unités respectives sont l'HSQC, la COSY et la TOCSY. La dernière étape de la caractérisation consiste observer les corrélations spatiales entre les différents protons par le biais de la NOESY 2D (Figure I-42).

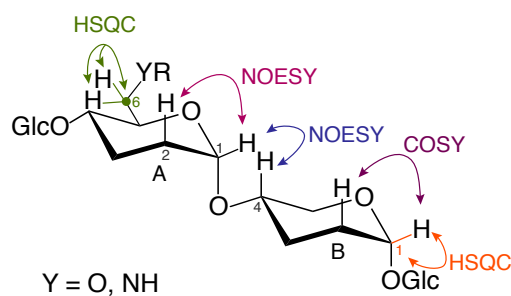
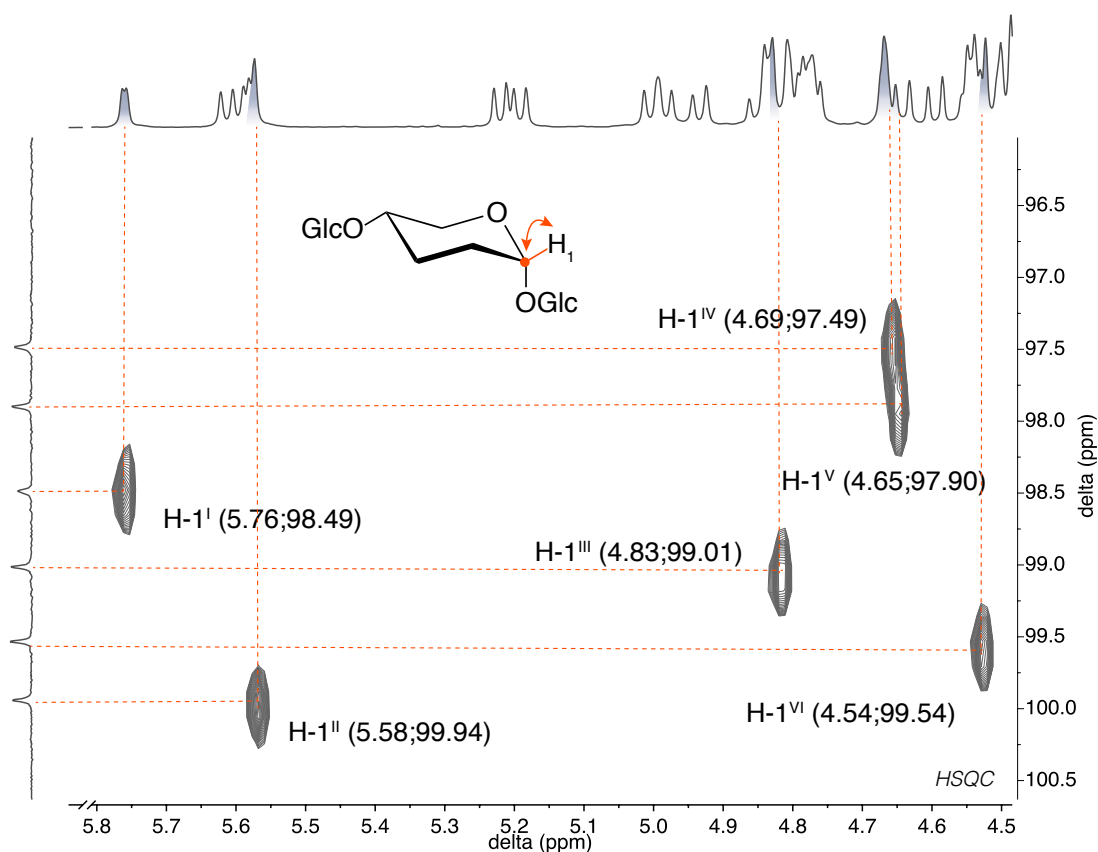


Figure I-42 : expériences RMN utilisées pour aboutir à la structure des CDs

La première étape consiste à identifier les protons anomères ainsi que leurs carbones respectifs. L'HSQC, expérience 2D proton/carbone à courte distance produit des tâches de corrélation entre le carbone et le ou les protons portés par ce dernier. Elle constitue la base de nos analyses puisqu'elle permet une identification rapide des protons anomères et de leur carbones, situés dans une zone spécifique (environ 100 ppm). Cette dernière permet d'attribuer de manière arbitraire les unités glucose qui sont numérotées de I à VI (Figure I-10).

Figure I-10 : HSQC des différents protons anomères de la CD tren ABD ; CDCl_3 , 600 MHz, 300 K

Il est ensuite possible de relever les déplacements chimiques des protons appartenant à chaque unité en reportant les déplacements chimiques des protons anomères relevés dans l'HSQC sur le spectre de la TOCSY. La TOCSY est une expérience de couplage scalaire longue distance proton/proton. Elle consiste à observer les corrélations longue distance dans la même unité, à

partir d'un proton donné. Il est possible d'observer plus ou moins « loin » les protons sur la molécule en faisant varier le paramètre qui en est responsable : le Δ , appelé également temps de mixage. Le nombre de taches de corrélations obtenu est fonction du temps de mixage. Autrement dit, plus le temps de mixage sera élevé plus le relais sera important entre les protons d'une même unité et donc plus il y aura de taches de corrélations.

Les taches de corrélation sont observées sous forme de ligne à partir de la diagonale. Avec temps de mixage de 240 ms il est généralement possible d'observer la plupart des protons situés sur une même unité (Figure I-11).

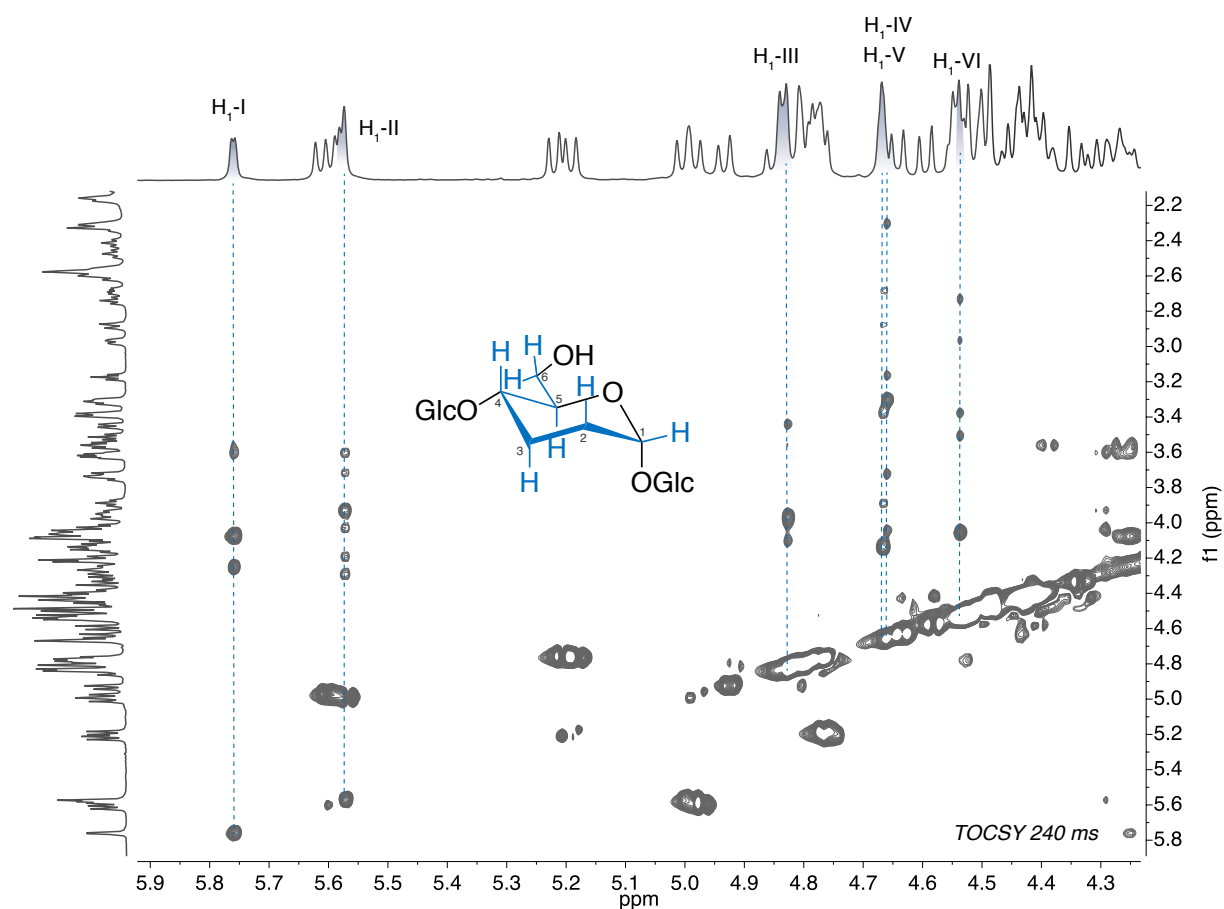
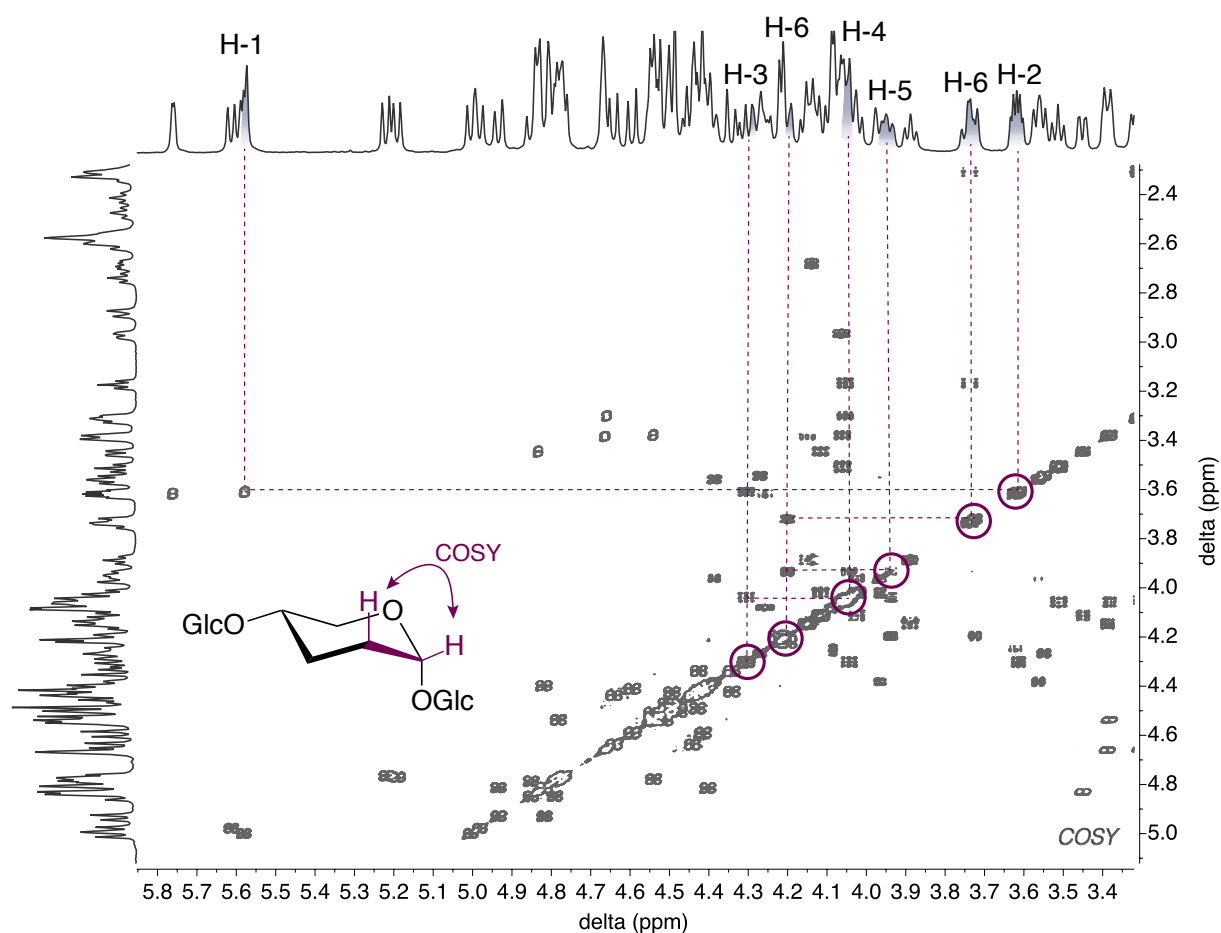
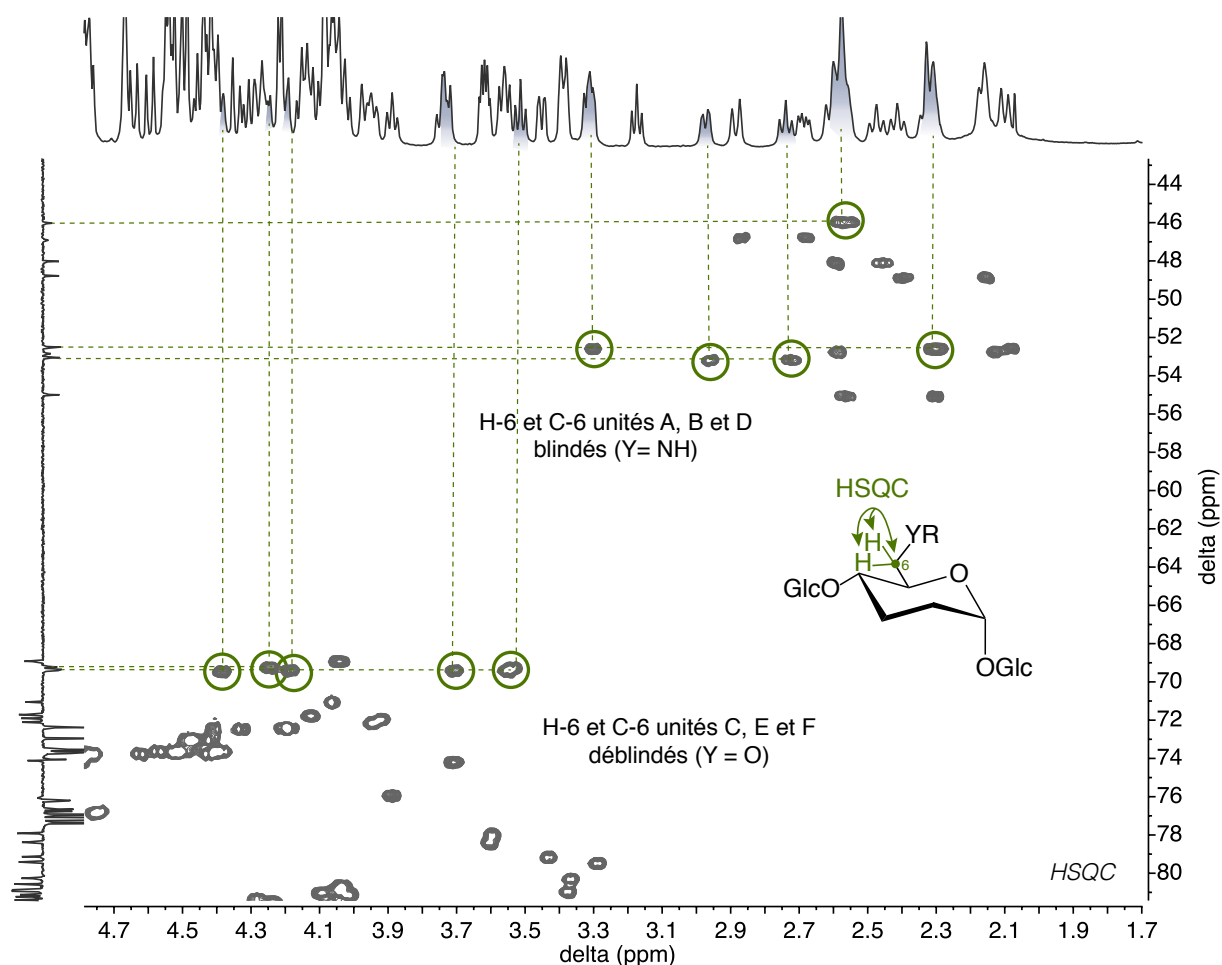


Figure I-11 : TOCSY 240 ms ; CDCl_3 , 600 MHz, 300 K

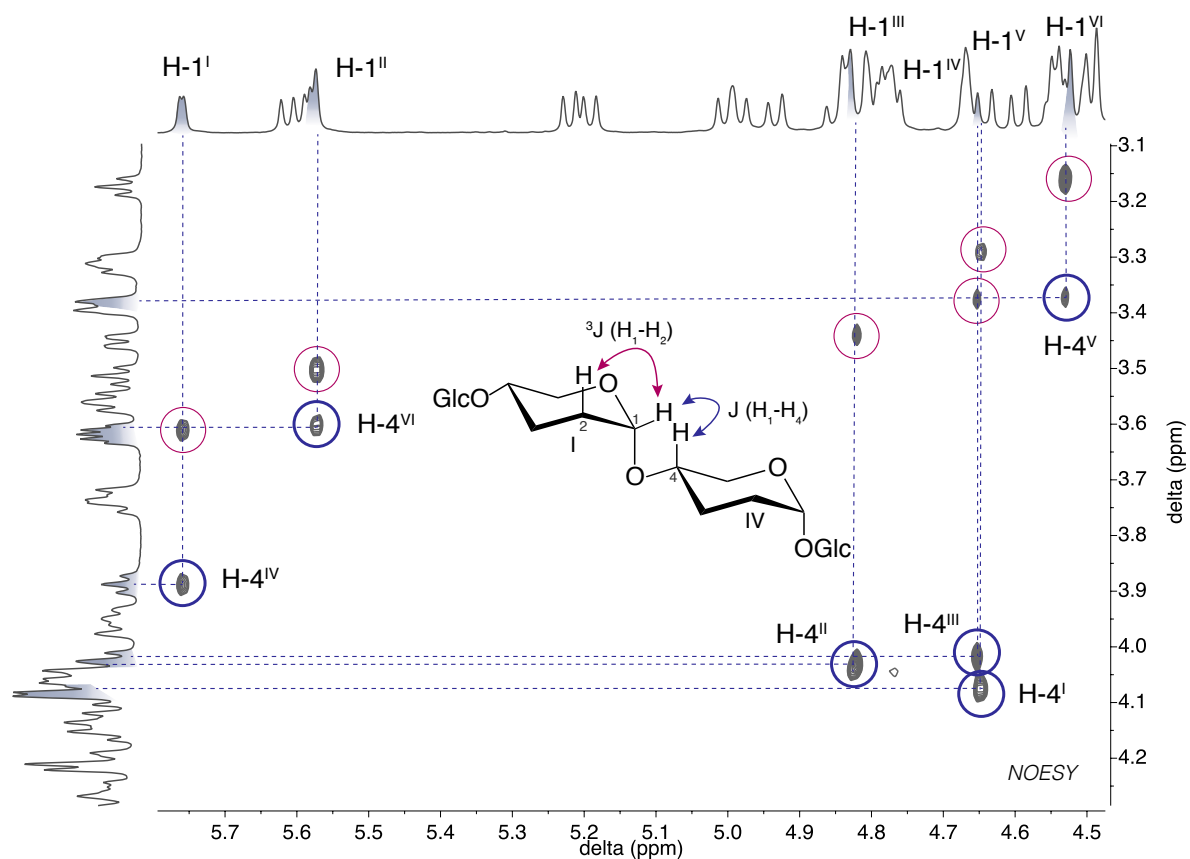
Les déplacements chimiques des différentes taches sont ensuite relevés et la COSY (couplage proton/proton courte distance jusqu'à trois liaisons), permet ensuite d'identifier chaque proton (Figure I-12).

Figure I-12 : COSY; CDCl₃, 600 MHz, 300 K

Une fois les protons attribués, l'HSQC est utilisée pour attribuer les carbones. Les C-6 sont différenciés à cette étape. Il est aisé d'attribuer les C-6 qui sont liés au tren : ces carbones sont fortement blindés dû à la présence de l'azote (environ 50 ppm). Les autres carbones sont identifiés par rapport aux déplacements chimiques des protons identifiés précédemment (Figure I- 13).

Figure I- 13 : HSQC des H-6; CDCl_3 , 600 MHz, 300 K

Pour retrouver l'arrangement de la couronne primaire, la NOESY est utilisée. Cette technique de couplage proton/proton permet de voir les corrélations proton/proton dans l'espace des protons qui sont situés à moins de 5 Å les uns des autres. On peut alors observer les deux protons proches de la liaison glycosidique et on trouve deux types corrélations différentes : le couplage scalaire entre le H-1 et le H-2 et couplage dans l'espace entre le H-1 et le H-4 de l'unité voisine. Il est donc possible d'identifier les unités voisines les unes des autres (Figure I-14).

Figure I-14 : NOESY; CDCl₃, 600 MHz, 300 K

En suivant la numérotation de la CD dans le sens de la liaison glycosidique on a l'enchaînement suivant :

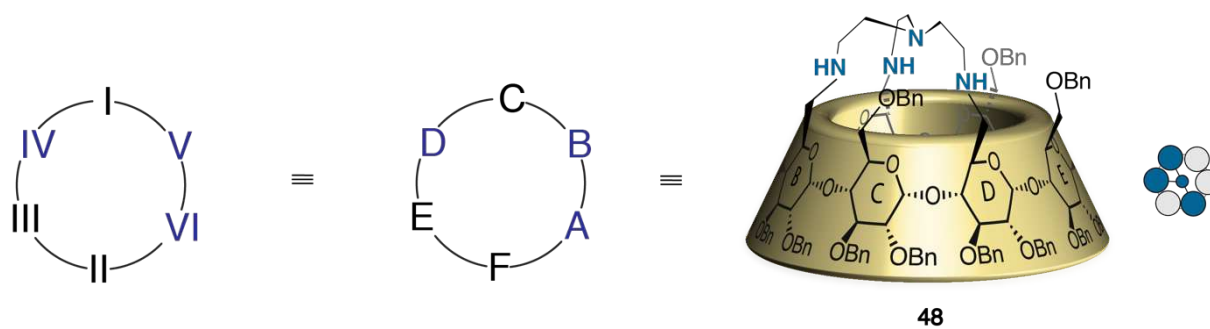


Figure I-15 : arrangement de la couronne primaire

3. Synthèse des CD tren en série native et méthylée

Après caractérisation par RMN des trens-CD ABE et ABD en série benzylée, il a semblé nécessaire d'obtenir des cristaux de ces structures dans le but d'identifier si le pontage de la CD par le tren induit à lui seul une déformation de la cavité. La cyclodextrine en série benzylée ne cristallisant pas, ou dans de rares cas, sa structure ne serait pas résoluble dû à la rotation des benzyles, il est donc nécessaire de synthétiser les CD tren correspondant en série native ou bien en série méthylée.

3.1 En série native

Les trens **48** et **49** ont donc été engagés dans une réaction d'hydrogénation catalytique en présence de palladium sur charbon et de dihydrogène (Schéma I-30). Les composés **98** et **99** ont été ensuite lyophilisés et caractérisés par RMN.

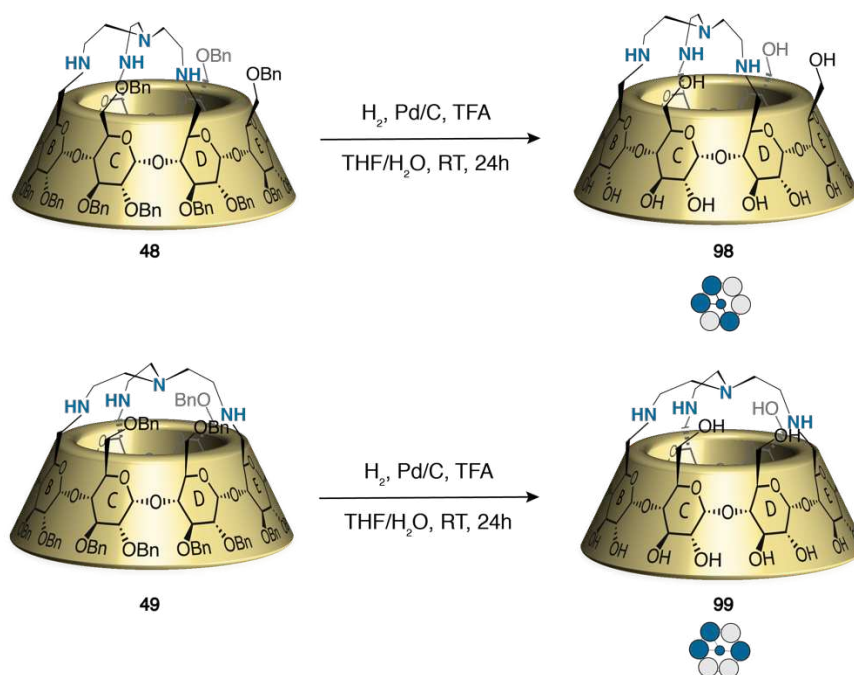


Schéma I-30 : synthèse des tren **98** et **99** en série native

Le composé ABD **98** a été observé sous deux états de protonation (des amines) dans le D₂O. Cette différence de protonation est significative dans le D₂O lorsque aucune base n'est ajoutée dans le milieu, les signaux de l'espèce en question tendent à s'élargir, notamment dans la zone des protons anomères. Après ajout de carbonate de potassium on observe un shift et un éclatement

des signaux, notamment au niveau des protons anomères. Cette observation permet de mettre en évidence la capacité du tren à se protoner/déprotoner (Figure I-16).

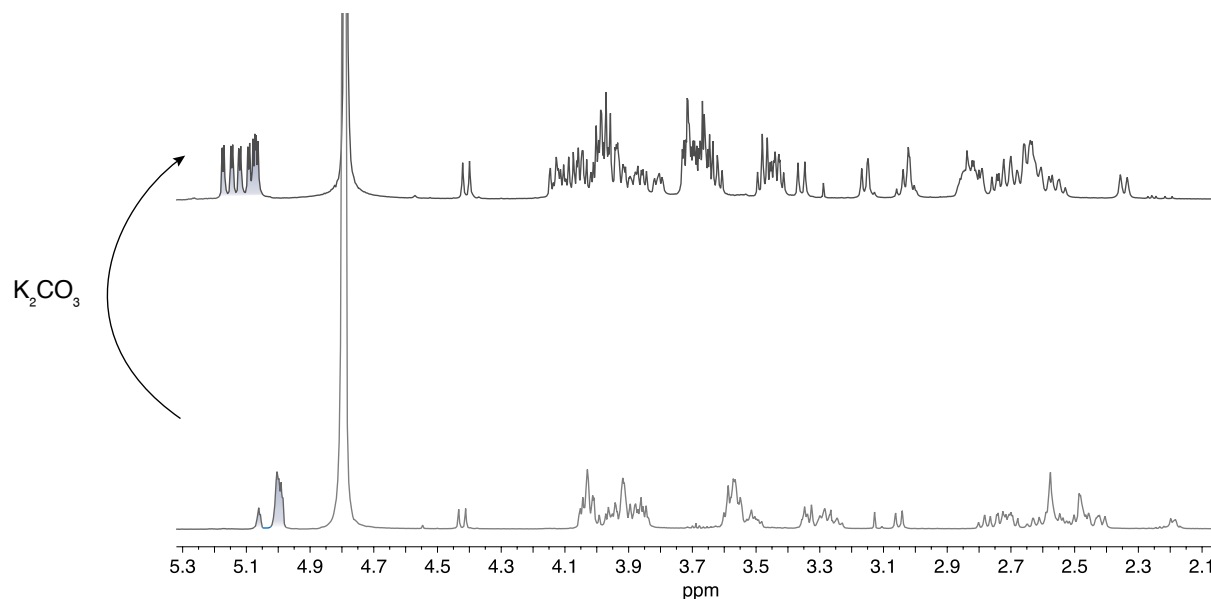


Figure I-16 : spectre RMN sans base du tren **99** (bas) ; après ajout de K_2CO_3 (haut), D_2O , 600 MHz, 300 K

Les composés obtenus en série native n'ont en revanche pas pu être cristallisés, la synthèse des analogues en série méthylée a donc été réalisée.

3.2 En série méthylée

Pour synthétiser les CD-tren méthylées il n'est pas possible d'effectuer une hydrogénation catalytique directement sur le composé **48** suivie d'une méthylation car cela conduirait, en plus de la méthylation des alcools, à celle des amines et donc à la formation d'ammoniums (Figure I-17)

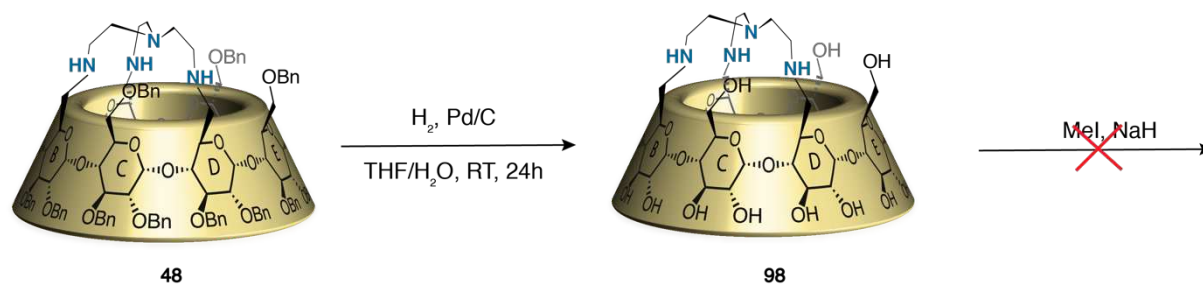


Figure I-17 : débenzylation sur **48**

Une stratégie de protection/déprotection⁹⁷ développée au laboratoire a été adoptée en vue de contourner le problème précédemment énoncé. Elle consiste à protéger les alcools puis à effectuer une hydrogénation catalytique pour ensuite méthyler les hydroxyyles libres. Les triols **46**

⁹⁷ T. Lecourt, J.-M. Mallet, P. Sinay, *Carbohydrate Research*, **2003**, 338, 2417–2419.

et **47** ont dans un premier temps été protégés par des THP (tétrahydropyrane) en présence de dihydropyrane et de para-toluènesulfonate de pyridinium. Une hydrogénation catalytique en présence de palladium sur charbon et de dihydrogène a ensuite été réalisée sur les composés **100** et **103**. De manière inattendue, nous avons observé un clivage partiel voire total des THP lors de cette étape lors de son suivi en spectrométrie de masse. Ce phénomène a été étudié par deux équipes^{98,99} qui ont montré qu'en fonction de la source de palladium sur charbon utilisée une déprotection des THP peut avoir lieu. Des traces de PdCl₂ peuvent notamment y être à l'origine puisqu'en présence de H₂ du HCl est généré, pouvant cliver les THP. Ce problème a néanmoins pu être maîtrisé en contrôlant rigoureusement le temps de la réaction. Une méthylation des hydroxyles libres en présence d'iodométhane et d'hydruide de sodium a été réalisée puis les THP sont clivés en présence d'acide chloridrique (1 M dans l'éther diéthylique). Après purification, les triols perméthylés **101** et **104** ont été oxydés puis une amination réductrice a été effectuée de la même manière que précédemment pour conduire aux CDs-trenOMe **102** et **105** (Figure I-18).

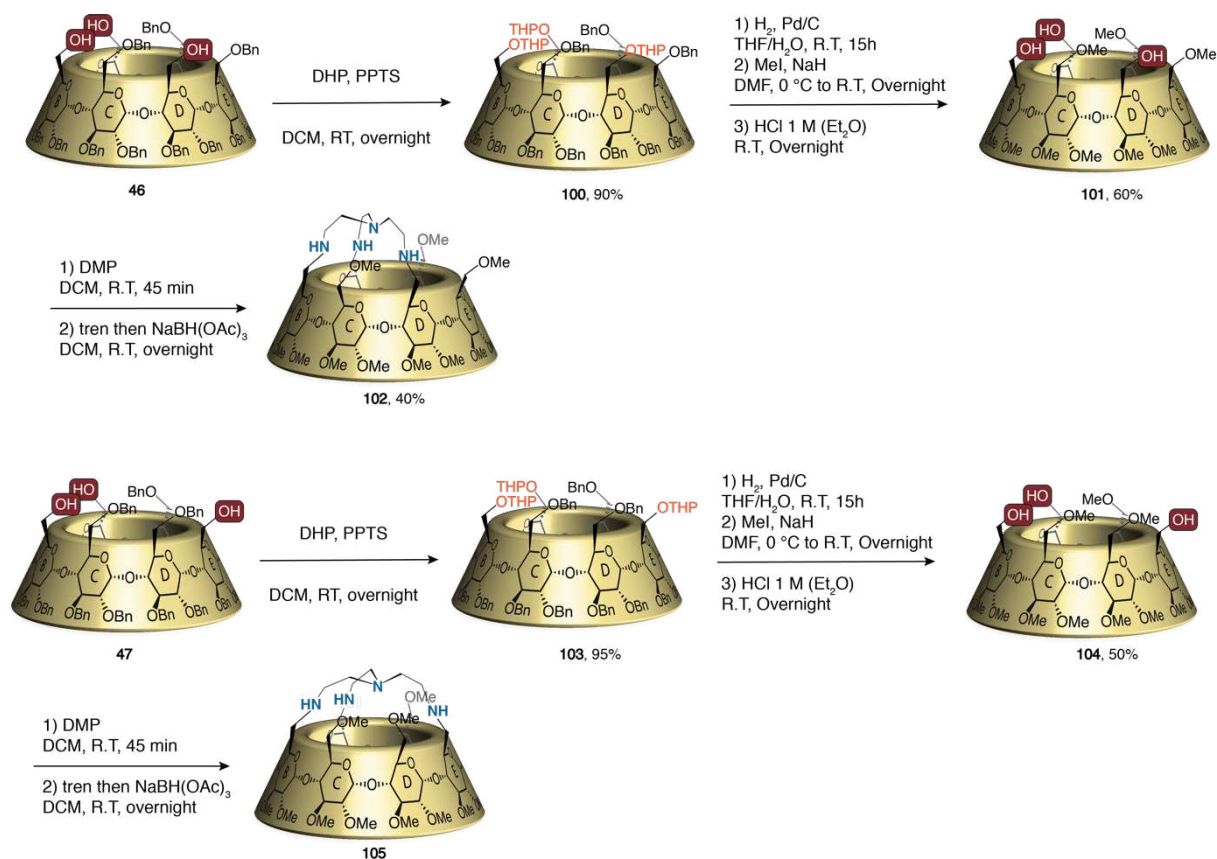


Figure I-18 : stratégie de synthèse utilisée pour synthétiser les tren **102** et **105**

La synthèse des deux trens ABE et ABD **105** et **102** a été réalisée mais nous n'avons pas été en mesure d'obtenir des cristaux. Seul le tren ABD **102** a pu être caractérisé par RMN, l'autre

⁹⁸ T. Ikawa, H. Sajiki, K. Hirota, *Tetrahedron*, **2004**, *60*, 6189–6195.

⁹⁹ L. H. Kaisalo, T. A. Hase, *Tetrahedron Letters*, **2001**, *42*, 7699–7701.

régioisomère tren ABE **105** n'ayant pas pu être analysé après purification dû au manque de matière obtenue.

4. Synthèse du régioisomère symétrique CDtren-ACE

Nous avons rapidement envisagé de synthétiser le triol symétrique ACE **107** et par extension la CD tren **106** correspondante. Ce composé possède un arrangement symétrique de sa couronne primaire (Figure I-19). De ce fait, la CD devrait être moins déformée si le pontage a une influence sur la forme de la cavité. Ce composé permettra par la suite d'effectuer des comparaisons avec les CD tren **48** et **49** et de déterminer l'éventuelle influence d'un pontage (symétrique/asymétrique) sur la structure de la cavité de la CD.

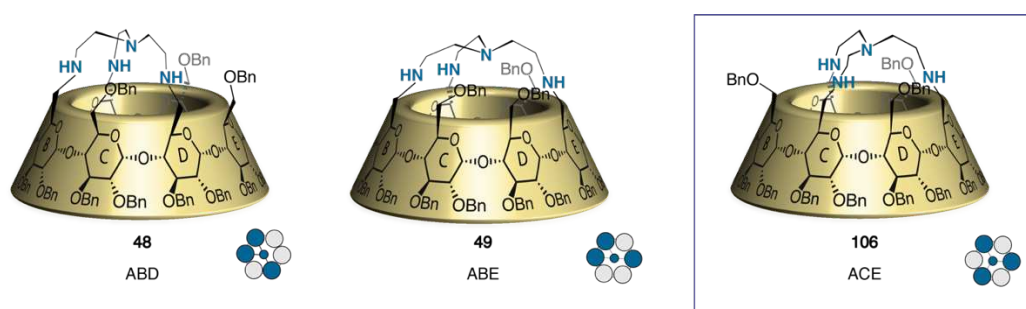


Figure I-19 : structures des trens ABD **48**, ABE **49** et ACE **106**

Pour obtenir le triol ACE **107**, la CD native doit être protégée de façon à obtenir le motif ACE puis protégée par des benzyles. Enfin, après déprotection des alcools, le triol ACE obtenu doit être oxydé pour réaliser le pontage par amination réductrice (Schéma I-31).

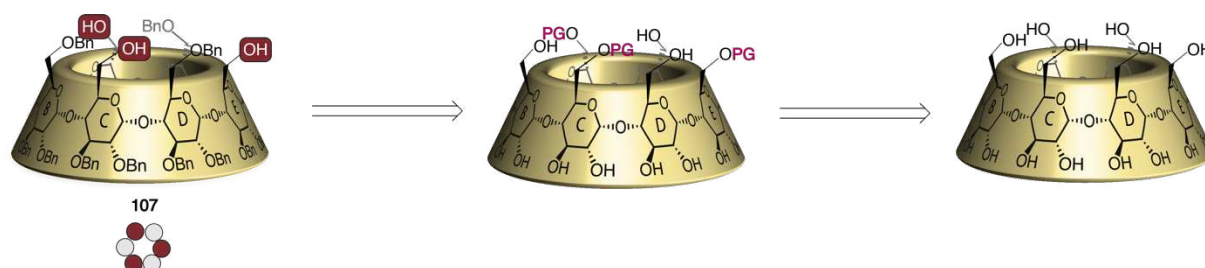


Schéma I-31 : schéma de rétrosynthèse pour obtenir le triol **107**

Trois stratégies différentes ont été utilisées pour tenter d'obtenir le triol **107**. La polytritylation, dont la synthèse a été évoquée dans la partie I.2.2.3 est une méthode plutôt compliquée à mettre en place. Un premier essai a été réalisé mais les produits tri-tritytilylés ont été formés en quantité minimales. Nous nous sommes donc tournés vers d'autres méthodes.

4.1 Trifonctionnalisation de la couronne primaire : introduction d'azotures

Une autre méthode de trifonctionnalisation de la couronne primaire de l' α -CD a été développée par Marsura et permet d'accéder à des CDs tri-protégées.¹⁰⁰ Elle consiste à bromer les alcools primaires en présence de NBS et de PPh_3 . A la suite de cette étape, les auteurs ont réalisé une substitution par des azotures, puis une méthylation pour protéger le reste de la CD. Les auteurs décrivent la formation de seulement deux produits **108** et **109** (portant respectivement trois et quatre azotures) (Schéma I- 32), c'est pourquoi il a semblé raisonnable de tenter cette méthode dans notre cas.

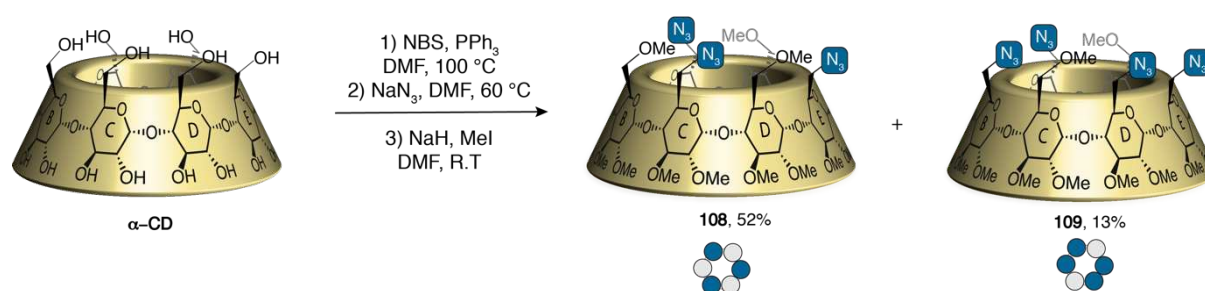


Schéma I- 32 : trifonctionnalisation de CDs portant des azotures

Bien entendu, cette méthode ne permet pas d'obtenir le triol souhaité mais en revanche elle permet d'accéder de manière indirecte au tren ACE **106**. En effet, en remplaçant l'étape de méthylation par une benzylation, il est ensuite possible d'envisager une réduction des azotures en amines. Dans un second temps, il est possible d'envisager une amination réductrice en présence de 2,2',2''-nitritriacétaldéhyde (schéma Schéma I-33).

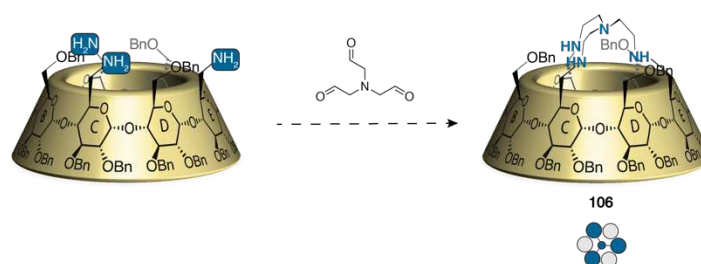


Schéma I-33 : stratégie de synthèse envisageable pour obtenir le trenACE **106**

Les tentatives pour isoler le composé CD-tris N_3OBn n'ont pas été fructueuses malgré plusieurs tentatives pour substituer les alcools primaires par des azotures. Aucun produit n'a pu être isolé à

¹⁰⁰ R. Heck, L. Jicsinszky, A. Marsura, *Tetrahedron Lett.*, **2003**, *44*, 5411–5413.

la suite de la série de réactions protection-perbenzylation-déprotection. Le problème majeur de cette méthode réside dans le fait qu'après la première étape, des précipitations successives doivent être réalisées et qui, en plus d'être à l'origine de la perte d'une partie du brut réactionnel, entraînent une grande quantité de sels ce qui complique énormément les étapes suivantes.

4.2 Polytritylation en série benzylée

La méthode de polytritylation¹⁰¹ de la CD développée dans la partie I.2.2.3 repose sur le même principe que la méthode de Marsura décrite ci-dessus. Les groupements sont différents (Tr au lieu de N₃) mais partir de la CD native qui est uniquement soluble dans l'eau et dans des solvants organiques toxiques, l'isolement de ce composé est réalisé par précipitations successives ce qui conduit aux mêmes contraintes. Pour contourner ce problème nous avons donc envisagé d'effectuer cette synthèse sur l' α -CD dodécabenzylée sur la couronne secondaire **111**. Ce composé est obtenu par acétolyse¹⁰² suivi d'un clivage des acétates en présence de méthanolate de sodium. Il est ensuite possible d'effectuer la tritylation de la couronne primaire en présence de chlorure de trityle dans un mélange DCM/Pyridine (1 :1) à température ambiante (Schéma I-34). Afin d'obtenir un mélange de composés tri et de tétratritylés il a été nécessaire de rajouter 2 équivalents de réactif (aux 3,3 déjà présents). Les produits obtenus ont pu être séparés par colonne chromatographique assez facilement mais les faibles quantités obtenues n'ont pas permis d'aller jusqu'à la synthèse du triol cible **107**.

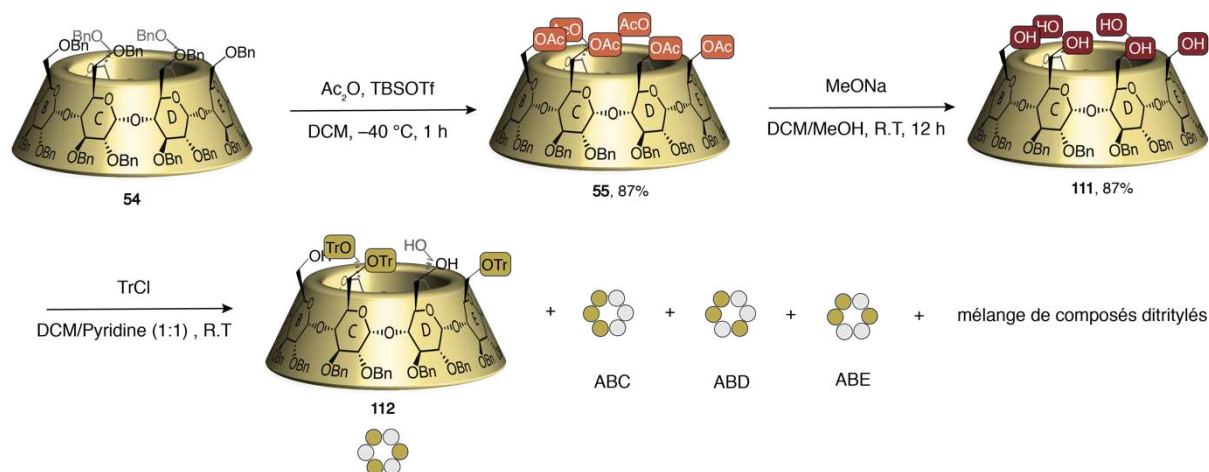


Schéma I-34 : synthèse de la CD tristritylée **112** à partir du composé **111**

¹⁰¹ C-C. Ling, A. W. Coleman, M. Miocque, *Carbohydr. Res.*, **1992**, 223, 287–291.

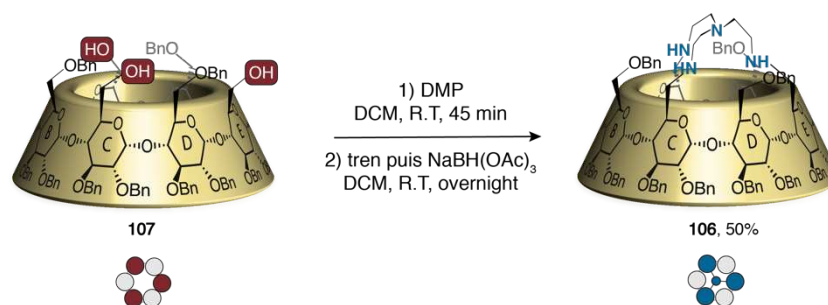
¹⁰² P. Angibeaud, J-P. Utile, *Synthesis*, **1991**, 737–738.

4.3 Polytritylation en série native

Après plusieurs tentatives, la tritylation des alcools de l' α -CD a finalement été réalisée à partir de l' α -CD native. Après tritylation, benzylation des hydroxyles libres et déprotection des alcools, le composé souhaité peut être obtenu en peu d'étapes. Nous avons cependant observé plus de produits qu'initialement décrit dans la littérature.¹⁰³ Au bout de 48 h la réaction semble arriver à son terme puisque l'ajout d'équivalents supplémentaires de chlorure de trityle au milieu réactionnel n'a plus aucune incidence sur la distribution du nombre de trityles présents sur la CD. Un mélange de produits mono di tri et tétratritylés a été observé. Le traitement et l'isolation des composés en série native s'effectue par précipitation. Les différents régioisomères ont été séparés et le triol ACE **107** a par contre été obtenu avec un très faible rendement (inférieur à 1%) (Schéma I-35).



L'oxydation du triol puis son pontage ont pu être effectués ce qui a permis d'obtenir le tren ACE **106** (Schéma I-36).



¹⁰³ K. Yoshikiyo, Y. Matsui, T. Yamamoto, *Beilstein J. Org. Chem.* **2015**, *11*, 1530–1540.

III. CONCLUSION & PERSPECTIVES

1. Conclusion

Dans ce chapitre la fonctionnalisation de l' α -CD a été abordée. A partir de l' α -CD perbenzylée il est possible d'obtenir deux triols régioisomères de CDs via des stratégies de synthèse divergentes mais analogues. Les triols ABE et ABD ont ensuite été pontés pour accéder aux CD-trens dont l'utilisation sera décrite dans les chapitres II et III. Ces deux composés ont ensuite été synthétisés en séries perméthylée et native. Le composé ponté symétrique ACE a été obtenu en utilisant la polytritylation de la couronne primaire.

La synthèse de ces différents composés nécessite beaucoup de temps puisque de nombreuses étapes sont à réaliser. De ce fait, les produits sont obtenus dans de petites quantités (Figure I-20).

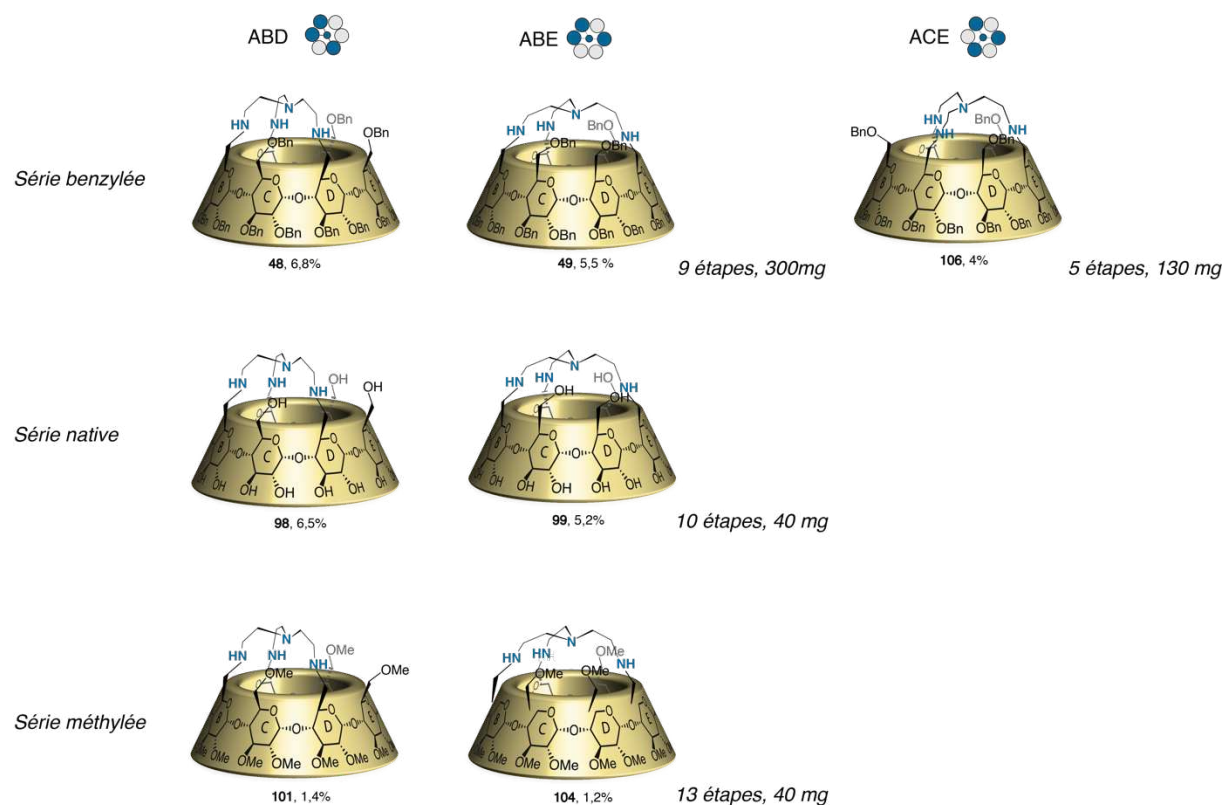


Figure I-20 : récapitulatif des CDs-tren synthétisées

2. Synthèse de triols sur la β -CD

S'il est possible d'obtenir différents triols sur l' α -CD, en obtenir sur la β -CD s'avère plus complexe. Les travaux réalisés au laboratoire ont rendu compte de la synthèse de précurseurs de tétrol sur la beta comme il est présenté ci-dessous (Schéma I-37).

Ici la sélectivité observée sur le composé ponté **113** est différente de celle observée sur son analogue sur l' α -CD. Cette différence provient de l'unité glucose supplémentaire présente sur la beta CD et par la même occasion de la perte de symétrie (par rapport à l' α -CD). Les règles de décompression stériques qui s'appliquent sur l' α -CD sont les mêmes pour la β -CD, la double débenzylation s'effectue toujours en diagonale et en sens horaire, mais les possibilités de former un diol sont multiples. L'expérience réalisée sur **113** en présence de DIBAL-H dans le toluène fait état de deux régioisomères **114a** et **114b** inséparables et obtenus avec un rendement de 56%. Une séparation peut avoir lieu après protection des alcools et clivage oxydant des vinyles et les composés **115a** et **115b** sont obtenus dans un ratio 1:4.¹⁰⁴

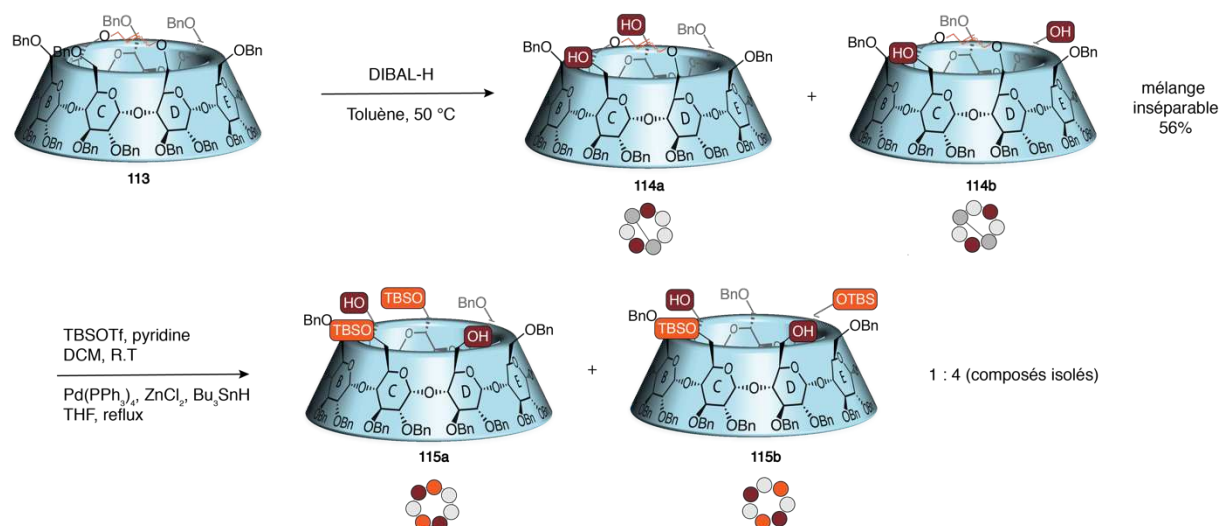
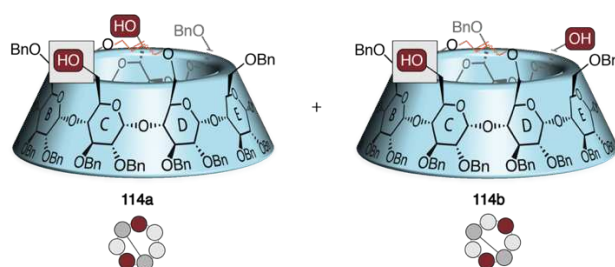


Schéma I-37 : trifonctionnalisation de la couronne primaire de la β -CD

Cette étude n'a néanmoins pas montré quelle unité était débenzylée en premier lors de la réaction car la monodébenzylation de **113** n'a pas été effectuée. Autrement dit, nous avons souhaité savoir si la monodébenzylation avait lieu uniquement sur l'unité C puisque c'est la position « commune » aux deux molécules présentes dans le mélange (entourée sur la Figure I- 21)

¹⁰⁴ O. Bistri, P. Sinay, J. Jimenez Barbero, M. Sollogoub, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 9757–9774.

Figure I- 21 : deux régioisomères, diol C-G **114a** et C-F **114b**

Dans ce but, une monodébenzylation en présence de DIBAL-H a donc été effectuée sur le composé ponté **113**.

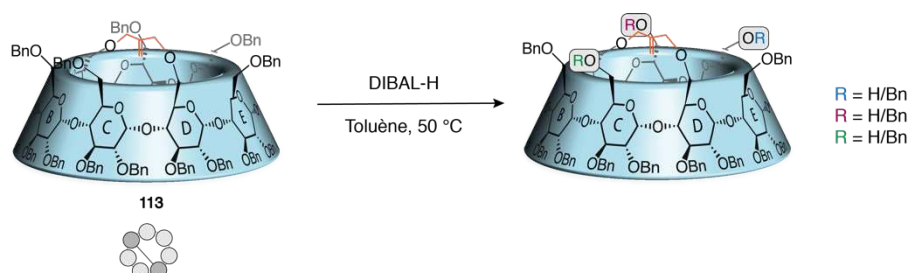
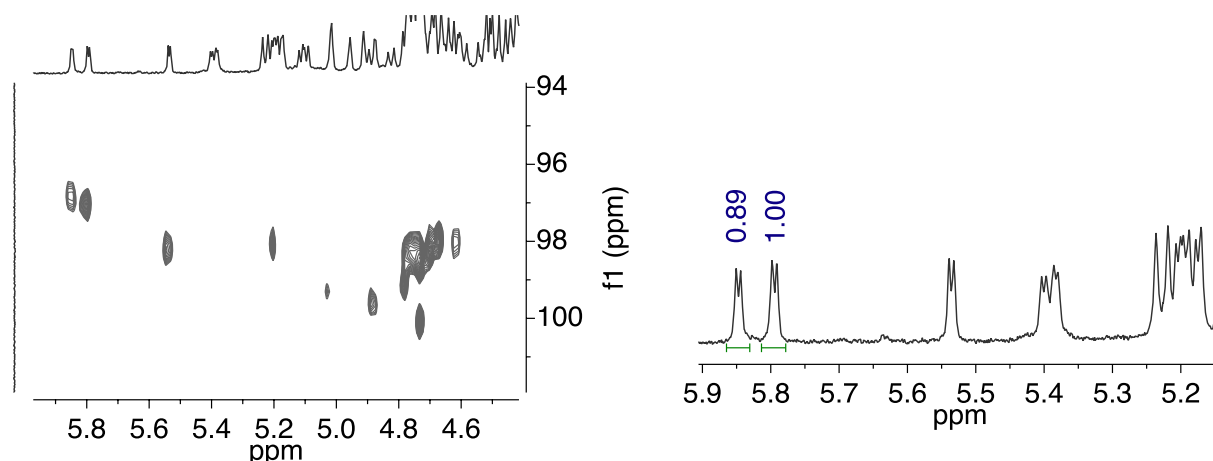
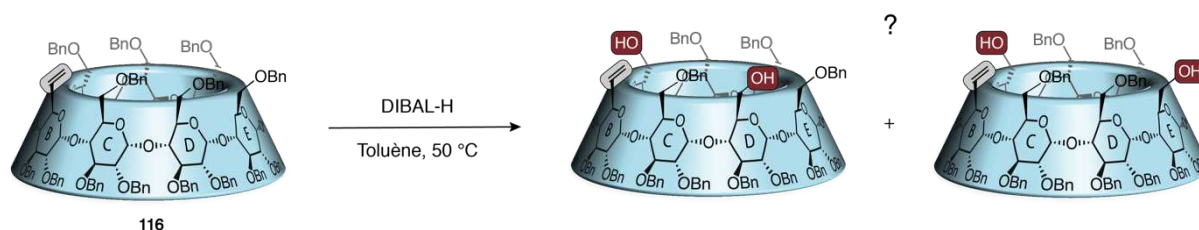


Schéma I-38 : possibilités de régioisomères obtenus lors de la débenzylation de XX

L'unique tache observée en CCM nous a conduit à réaliser une caractérisation complète de la molécule obtenue. Cependant, l'analyse HSQC (Figure I-22) a révélé la présence deux régioisomères. La Figure I-22 montre la présence de quatorze protons anomères dans un ratio 1:1. Ces deux molécules étant présentes dans des proportions quasiment équivalentes, il n'a pas été possible d'analyser les spectres afin de revenir aux deux motifs de substitution. Nous avons par la suite silylé les alcools et là encore, il n'a pas été possible de séparer le mélange. Il est toutefois possible de conclure sur le fait que la monodébenzylation a lieu sur des positions différentes qui sont probablement les positions C et G si la déprotection en sens horaire a bel et bien lieu sur les positions adjacentes au pont (A et D).

Figure I-22 : analyse RMN HMBC et ^1H du mélange, CDCl_3 , 600 MHz, 300 K

Le composé mono vinylique **116** a également été mis en présence de DIBAL-H de manière à obtenir un diol. De la même manière que précédemment, différents régioisomères ont été séparés et le produit majoritaire a été analysé par RMN. Le Schéma I-39 rend compte des régioisomères qui peuvent être obtenus si l'on suit les règles de débenzylation (sens horaire) précédemment énoncées :

Schéma I-39 : régioisomères possibles issus de la débenzylation de **116**

L'analyse RMN du composé majoritaire a révélé la présence de deux régioisomères. Contrairement au ratio observé précédemment lors de la mono débenzylation (environ 1:1), la double débenzylation conduit à la formation de deux diols dans un ratio 4:1. Ces deux régioisomères étant inséparables il a été compliqué d'analyser le mélange obtenu.

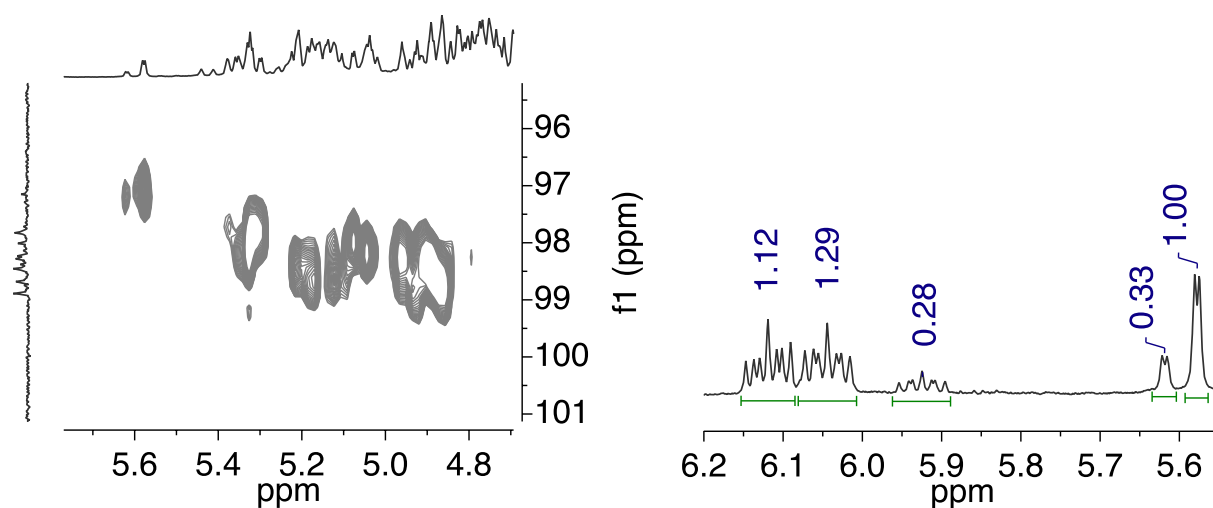


Figure I-23 : analyse RMN HMBC et ^1H du mélange, CDCl_3 , 600 MHz, 300 K

Compte tenu de ces observations, il serait intéressant de jouer sur la protection/déprotection des fonctions présentes sur la CD dans le but de pouvoir obtenir au moins un de ces régioisomères en série β .

CHAPITRE II

SYNTHESE ET CARACTERISATION DE COMPLEXES METALLIQUES POUR LA RECONNAISSANCE MOLECULAIRE

Le tris(2-aminoethylamine) (tren) est un composé comportant trois amines primaires liées à une amine tertiaire centrale est un ligand tétradentate de symétrie C_3 . Il peut servir à complexer de petites molécules inorganiques¹⁰⁵, des anions lorsqu'il est sous forme bicyclique¹⁰⁶ ou bien être impliqué dans la formation de complexes métalliques.¹⁰⁷ Il peut former des complexes avec des métaux de transition aux degrés d'oxydation +II et +III comme le cuivre, le zinc, le nickel, le cobalt¹⁰⁸ ou encore le titane¹⁰⁹ dans lesquels les métaux sont pentacoordinés et adoptent le plus souvent une géométrie bipyramide à base triangulaire (BPT) (Figure II-1).

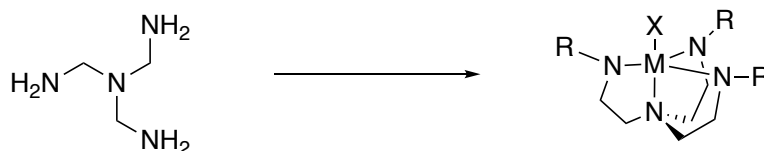


Figure II-1 : complexation d'un métal dans le tren

Dans la littérature de nombreux complexes tren-métal associés à une cavité ont été décrits. Ces complexes, le plus souvent composés de cyclodextrines¹¹⁰, de calix[6]arènes ou encore d'hémicryptophanes sont en général conçus pour être des mimes d'enzymes. On retrouve ces macromolécules utilisées en tant que plateformes ou bien ces structures jouent un rôle direct dans le processus de formation et de stabilisation des complexes.

Dans ce chapitre, une sélection d'exemples issus de la littérature portant sur les complexes de tren cuivre et tren zinc associés à une cavité seront abordés. Nous verrons que différents exemples de ces complexes, supramoléculaires ou non, ont permis de reconnaître des petites molécules mais également d'effectuer des réactions de catalyse.

Ce chapitre va ensuite exposer l'utilisation des CD-tren dont la synthèse a été décrite dans le chapitre précédent. A partir des CD-tren **48** et **49** synthétisés précédemment, la caractérisation de la déformation des deux cavités peut être réalisée grâce à la complexation de métaux au sein de la cavité des CDs. La complexation métallique tend à contraindre les structures pour que le métal adopte la géométrie dans laquelle il est le plus stable. La question principale de ce projet étant de

¹⁰⁵ C. Raposo, M. Almaraz, M. Martín, V. Weinrich, M. Luisa Mussóns, V. Alcázar, M. Cruz Caballero, J. R. Morán, *Chem. Lett.*, **1995**, 759–760.

¹⁰⁶ J.-M. Lehn, E. Sonveaux, A. K. Willard, *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, *100*, 4914–4916.

¹⁰⁷ G. Anderegg, V. Gramlich, *Helv. Chim. Acta*, **1994**, *77*, 685–690.

¹⁰⁸ M. Ciampolini, N. Nardi, *Inorg. Chem.* **1966**, *5*, 41–44.

¹⁰⁹ R. R. Schrock, C. C. Cummins, T. Wilhelm, S. Lin, S. M. Reid, M. Kol, W. M. Davis, *Organometallics*, **1996**, *15*, 1470–1476.

¹¹⁰ P. Tastan, E. U. Akkaya, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, **2000**, *157*, 261–263.

savoir comment ces cavités sont déformées et si le pontage a une influence dans la forme finale de la cavité va donc pouvoir être étudiée.

1. Le cuivre

Le cuivre existe principalement sous deux degrés d'oxydation, +I et +II. Ces deux degrés d'oxydation présentent de nombreuses différences.

Le cuivre (I) de configuration électronique $[\text{Ar}]3d^{10}$ est diamagnétique. Il possède une bonne affinité pour les ligands azotés tels que les amines aromatiques mais aussi pour les oléfines, les phosphines... Lorsqu'il est tétracoordiné sa géométrie est tétraédrique. L'analyse RMN de complexes de cuivre (I) ne pose pas de problèmes. L'utilisation de la spectroscopie UV-visible est peu pertinente dans ce cas puisque les complexes de cuivre (I) ne présentent pas de transitions d-d.

Le cuivre (II) de configuration $[\text{Ar}]3d^9$ est paramagnétique. Il présente une bonne affinité pour les ligands azotés et les ligands oxygénés. Les complexes de cuivre (II) sont le plus souvent tétra, penta ou hexacoordinés. Le cuivre peut adopter soit une géométrie tétraédrique soit plan-carrée s'il est tétracoordiné et bipyramidale à base triangulaire (BPT) ou pyramide à base carrée (PBC) s'il est pentacoordiné. Ces deux dernières géométries sont très proches. Ainsi, lorsque ces complexes sont distordus, il est possible d'évaluer leur déformation grâce au paramètre τ . Il se calcule grâce aux angles α et β qui sont les angles les plus grands autour du métal, à l'aide de la relation : $\tau = (\alpha - \beta)/60$ avec $0 < \tau < 1$.¹¹¹ Lorsque τ est proche de 0 la géométrie est proche de la PBC et quand il est proche de 1 la géométrie est proche d'une BPT (Figure II-2).

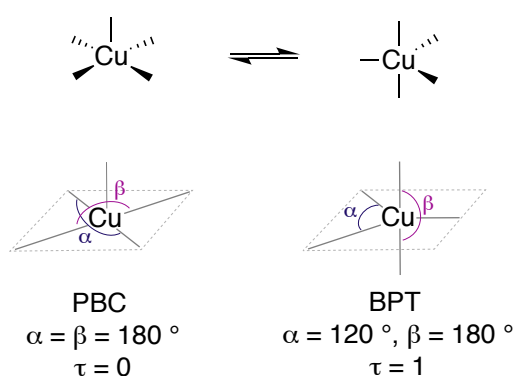


Figure II-2 : géométries des complexes pentacoordinés

L'utilisation de la RMN est à proscrire avec les complexes de cuivre (II). La présence de son électron célibataire entraîne un déblindage des signaux et un élargissement des spectres. Les

¹¹¹ A.W. Addison, N. T. Rao, J. Reedijk, J. van Rijn, G. C. Verschoor, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **1984**, 1349–1356.

spectroscopies UV-vis et RPE (Résonance Paramagnétique Electronique) sont donc généralement utilisées, elles permettent de fournir des informations sur l'environnement du métal ainsi que sur sa géométrie.

1.1 Le cuivre (II) en spectroscopie UV-vis

Plusieurs bandes sont observables en spectroscopie UV-vis qui correspondent aux différentes transitions d-d du cuivre. Elles sont généralement comprises entre 500 et 1100 nm. En fonction de leur position il est possible d'accéder à des informations sur la géométrie du métal. Pour des complexes de type PBC une unique bande d'absorption est observée entre 550 et 650 nm. Un complexe de géométrie BPT^{112,113} comporte plusieurs bandes d'absorption vers 800 nm. Lorsque des bandes sont observées entre 650 et 800 nm, il s'agit d'un cas intermédiaire où l'on a une structure distordue entre PBC et BPT^{112,113}.

1.2 Le cuivre (II) en spectroscopie RPE

Le RPE est une technique d'analyse qui concerne seulement les espèces paramagnétiques (radicaux organiques, métaux de transition) qui possèdent donc un électron célibataire. Elle permet d'apporter de nombreuses informations quant à la structure et à l'environnement des espèces paramagnétiques. Cette technique repose sur l'effet Zeeman. Les niveaux d'énergie des spins électroniques, soumis à l'action d'un champ magnétique B_0 , se séparent en $2S+1$ états d'énergie. Dans le cas d'un ion paramagnétique ne possédant qu'un seul électron célibataire, la présence du champ magnétique donne deux états ($2S+1$) et donc se caractérise par l'apparition d'un signal.

Le nombre de signaux observé en RPE peut indiquer des couplages. Des interactions dites hyperfines existent entre le spin nucléaire et le spin électronique. Des informations structurales sont apportées par différents paramètres : le paramètre g (facteur de Landé) et le paramètre A (tenseur hyperfin d'anisotropie), qui se manifestent par les couplages.¹¹²

Dans le cas du cuivre, le spin de ses isotopes (^{63}Cu et ^{65}Cu) est égal à $3/2$, le spectre RPE présente donc quatre raies dues au couplage hyperfin ($2n+1$). Trois composantes liées au couplage hyperfin existent : g_x , g_y , g_z . Les complexes de géométrie tétragonale ont généralement les paramètres suivants :

$-g_z$ ($g_{//}$) est compris entre 2,15 et 2,35

¹¹² B. J. Hathaway, D. E. Billing, *Coord. Chem. Rev.*, **1970**, 5, 143–207.

¹¹³ G. Murphy, P. Nagle, B. Murphy, B. Hathaway, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **1997**, 2645–2652.

- $g_x = g_y = g_z$ compris entre 2,05 et 2,08
- $A_z (A_{//})$ entre 120 et 220 Gauss

Dans le cas de complexes BPT on a $g_{//} < g_z$ et $A_{//} = 65$ à 100 Gauss.

Une relation empirique permet de calculer le paramètre $G = (g_{//}-2) / (g_z-2)$ afin d'estimer la distorsion de la PBC. Pour des valeurs de G supérieures à 4, cela indique que les ligands formant la base de la PBC sont presque co-planaires.

1.3 Le cuivre en voltamétrie cyclique

La voltamétrie cyclique permet d'étudier les processus redox du couple Cu(II)/Cu(I). Elle est souvent riche en informations sur le système étudié puisqu'elle peut permettre d'évaluer la stabilité des espèces impliquées. Les complexes de cuivre (I) adoptent le plus souvent des géométries tétraogonales alors que les complexes de cuivre (II) adoptent le plus souvent des géométries trigonales. Le passage de Cu(I) à Cu(II) conduit souvent à une réorganisation de la première sphère de coordination du métal.

En fonction du profil du voltamogramme obtenu il est possible de déterminer si le processus redox est réversible ou irréversible et par conséquent d'estimer la réorganisation du système lors du passage dans les différents degrés d'oxydation.

I. COMPLEXES TREN-MÉTAL ASSOCIES A UNE CAVITE

1. Complexes de cuivre et zinc sur les calix[6]arènes

L'équipe de Reinaud s'intéresse depuis de nombreuses années aux calix[6]arènesN₃ portant des fonctions azotées sur la petite couronne dans le but de développer des mimes d'enzymes à cuivre.¹¹⁴ Le développement de ces structures, afin de reproduire l'environnement du métal au sein de la cavité d'une enzyme, a donné lieu à différentes générations de calix[6]arèneN₃ (N=fonction azotée) possédant des propriétés différentes.

1.1 Design

Le design de ces structures et plus généralement des mimes d'enzymes, s'appuie sur la construction d'un environnement autour du métal qui ressemble le plus possible à celui des

¹¹⁴ N. Le Poul, Y. Le Mest, I. Jabin, O. Reinaud, *Acc. Chem. Res.*, **2015**, *48*, 2097–2106.

enzymes. Il faut donc prendre en compte différents paramètres pour construire un environnement autour du métal, à savoir la première et la seconde sphère de coordination.¹¹⁵

La première sphère de coordination du métal correspond à son environnement le plus proche, c'est à dire aux ligands auxquels le métal est lié. L'utilisation de ligands azotés semblables à ceux que l'on retrouve dans les acides aminés (imidazole, indole...) est de ce fait très fréquente dans le cas de mimes d'enzymes à cuivre.

Dans le cas des calix[6]arènesN₃, les ligands azotés correspondent à la première sphère de coordination du métal. En ce qui concerne la seconde sphère de coordination, la cavité du calixarène vient assurer ce rôle : elle protège le site réactionnel de la dimérisation et va permettre la stabilisation par interactions avec un ligand invité (G) (Figure II- 3).

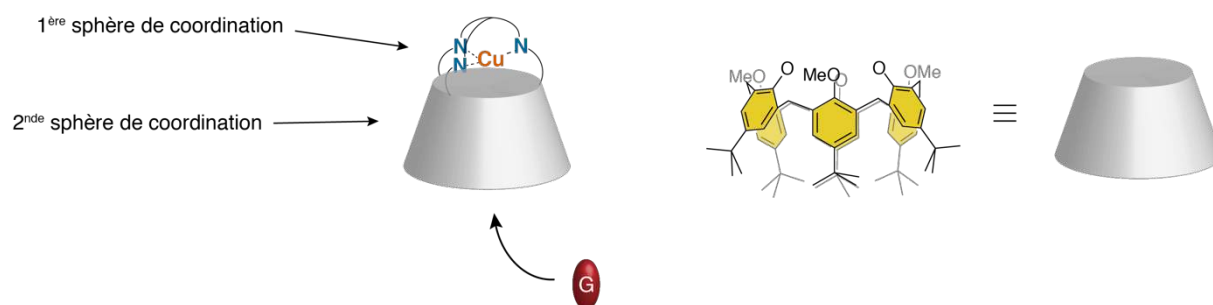


Figure II- 3 : reproduction des différentes sphères de coordination du métal sur des calix[6]arènes

1.2 Calix[6]arènesN₃Cu(II)

Le groupe de Reinaud a développé plusieurs générations (Figure II- 4) de ces mimes d'enzymes à cuivre qui possèdent différentes propriétés.

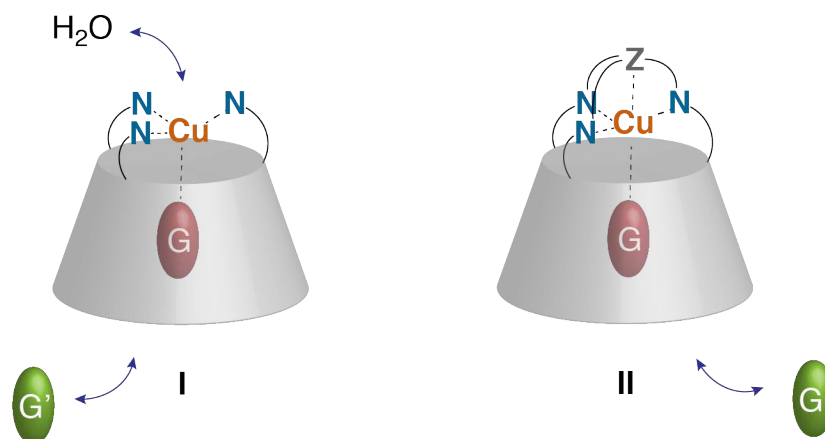


Figure II- 4 : les différentes générations des mimes d'enzyme à cuivre de Reinaud

¹¹⁵ J-N. Rebilly, B. Colasson, O. Bistri, D. Over, O. Reinaud, *Chem. Soc. Rev.*, **2015**, *44*, 467–489.

Les complexes de première génération coordinent le cuivre (II) dans un environnement BPT grâce à la présence des trois ligands azotés, d'une molécule d'eau qui vient se coordiner en position *exo* du cuivre et d'un ligand endogène situé en position apicale.¹¹⁶ Ce type de calixarène accepte différents hôtes tels que des nitriles, alcools ou amides. La complexation de l'acétonitrile a été étudiée avec le ligand tris(pyridine).¹¹⁷ Le mécanisme redox implique un changement de géométrie du métal dans lequel la cavité du calixarène se déforme en présence d'acétonitrile. La stabilisation de ce ligand est assurée par interactions CH- π avec les cycles aromatiques qui composent la cavité. C'est ici le ligand qui dicte la coordination du cuivre et donc la déformation de la cavité lors du processus redox. Il a également été montré que la présence d'autres ligands dans la cavité (O_2 , CO, PhOH) est capable d'induire une déformation de cette dernière ainsi que d'entraîner un changement de géométrie du métal dans des processus redox.¹¹⁸

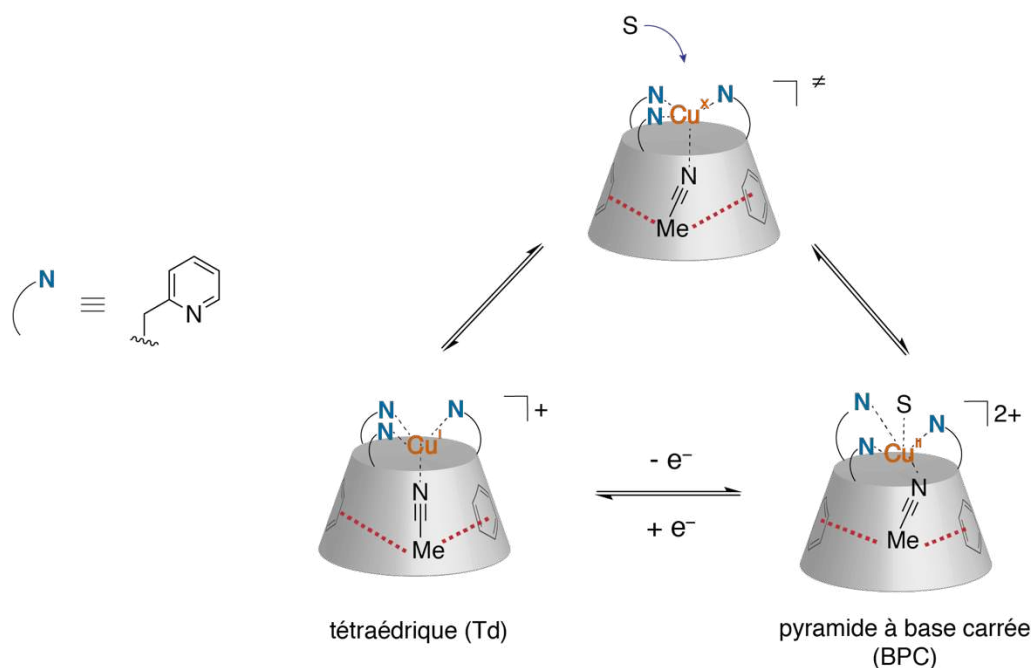


Figure II- 5 : changement de la géométrie du cuivre dans le processus redox

Un des problèmes majeurs de ce type de structure est son aptitude à dimériser grâce à la présence de la molécule d'eau en position *exo*.¹¹⁹ Ce phénomène a pu être mis en évidence lors de

¹¹⁶ L. Le Clainche, M. Giorgi, O. Reinaud, *Inorg. Chem.*, **2000**, 39, 3436–3437.

¹¹⁷ N. Le Poul, M. Campion, G. Izzet, B. Douziech, O. Reinaud, Y. Le Mest, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, 127, 5280–5281.

¹¹⁸ N. Le Poul, M. Campion, B. Douziech, Y. Rondelez, L. Le Clainche, O. Reinaud, Y. Le Mest, *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, 129, 8801–8810.

¹¹⁹ O. Sénèque, M. Campion, N. Douziech, M. Giorgi, E. Rivière, Y. Journaux, Y. Le Mest, O. Reinaud, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2002**, 2007–2014.

l'oxydation d'alcools en présence de peroxyde d'hydrogène catalysée par le calix[6]trispyridineCu(II).

Une autre génération de ce type de complexes, correspond aux Calix[6]arènesN₃Cu(II) pontés par des ligands tétradentate. Le pontage permet de rigidifier la structure mais aussi de guider la complexation d'une molécule endogène à l'intérieur de la cavité. Une solution à ces problèmes a été de triponter le calixarène avec un ligand tren. Le composé **117** a ensuite été mis en présence de Cu(ClO₄)₂·6H₂O pour conduire au complexe **118**.¹²⁰

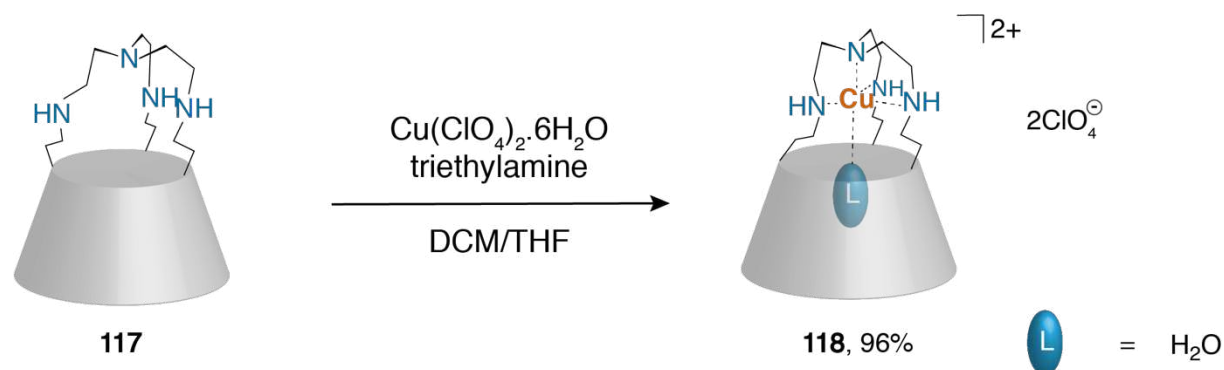


Schéma II-1 : Synthèse du complexe de cuivre **118**

Ce complexe a ensuite été caractérisé par UV-vis (plutôt proche IR).¹²¹ Le complexe montre un maximum d'absorption à 794 nm et deux épaulements 680 et 1000 nm qui sont caractéristiques des transitions d-d des complexes de cuivre (II) de géométrie BPT. Dans un solvant non-coordinant tel que le DCM le ligand situé en position apicale du cuivre est une molécule d'eau.

L'ajout de différents hôtes coordinants a permis d'observer de nouvelles bandes d'absorption, révélant toujours la géométrie BPT. Un échange de ligand a donc lieu (EtOH, DMF, MeCN) avec la molécule d'eau du complexe. Les ligands trenCu(II) montrant généralement un maximum d'absorption vers 880 nm¹²², l'observation de bandes inférieures à cette valeur dans le cas des calix[6]trenCu(II) est révélatrice d'une distorsion plus importante de la BPT. De même, les paramètres de RPE sont en accord avec la géométrie déterminée grâce à l'UV.

Le comportement électrochimique de ce complexe a été étudié. Les différents processus redox (G = H₂O, EtOH ou DMF) peuvent être résumés dans la Figure II- 6. Le processus est irréversible indiquant que le complexe Cu(I) est instable. Le cuivre (I) étant plus stable lorsqu'il est tétracoordiné, il ne possède pas d'affinité pour le ligand G, qui se décoordine. La réoxydation

¹²⁰ I. Jabin, O. Reinaud, *J Org. Chem.*, **2003**, 68, 3416–3419.

¹²¹ G. Izzet, E. Douziech, T. Prangé, A. Tomas, I. Jabin, Y. Le Mest, O. Reinaud, *Proc. Natl. Acad. Sci., U. S. A.*, **2005**, 102, 6831–6836.

¹²² F. Thaler, C. D. Hubbard, F. W. Heinemann, R. Van Eldik, S. Schindler, I. Fabian, A. M. Dittler-Klingemann, F. Ekkhardt Hahn, C. Orvig, *Inorg. Chem.*, **1998**, 37, 4022–4029.

en cuivre (II) entraîne la formation d'une espèce tétracoordinée instable et le ligand G se recoordine instantanément pour former un complexe pentacoordiné plus stable (Figure II- 6).

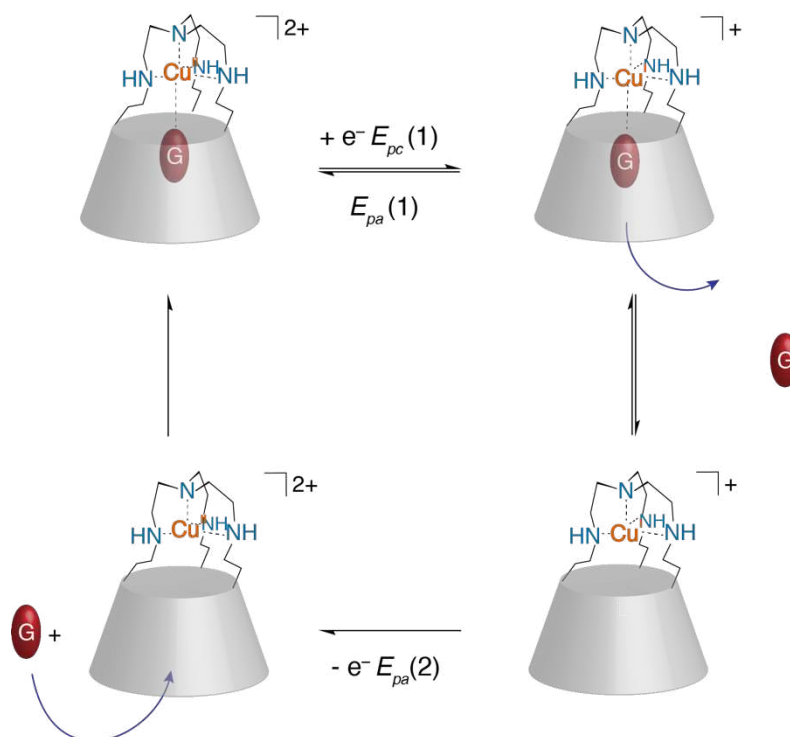
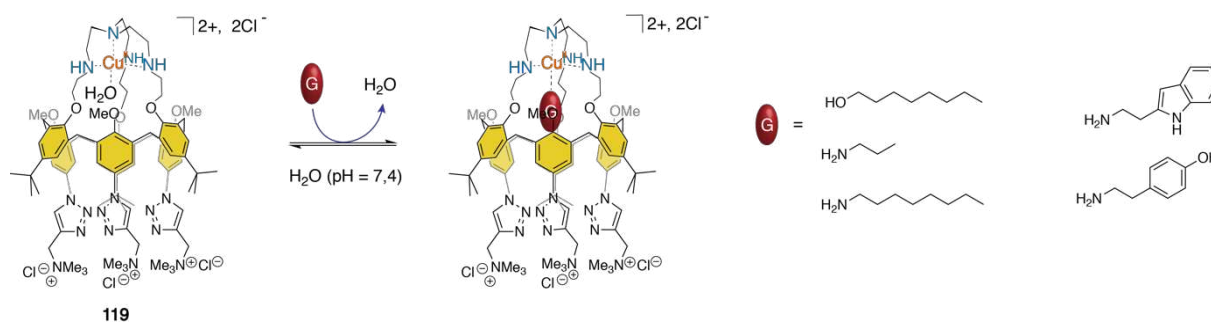


Figure II- 6 : processus redox observé pour le calix[6]trenCu(II)L.

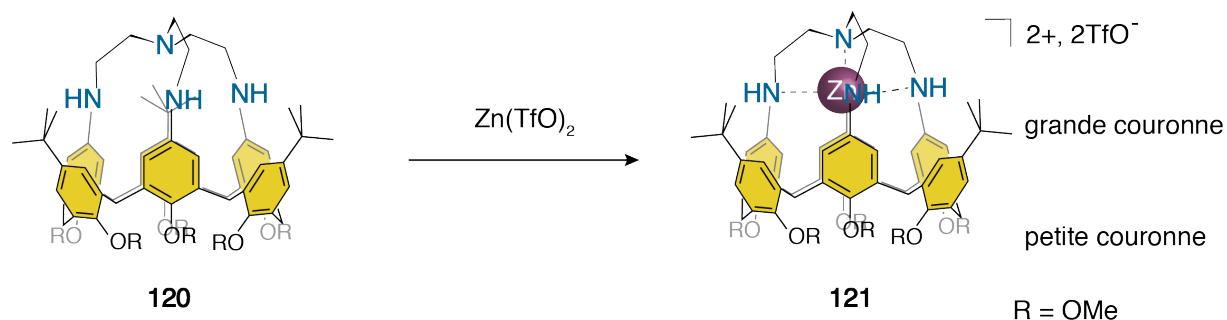
Une version hydrosoluble de ce complexe a été synthétisée (Figure II- 7), en remplaçant trois groupements t-Bu situés sur la grande couronne par trois triazoles portant des ammoniums (**119**).¹²³ La géométrie du complexe de cuivre **119** a été identifiée comme étant une PBC et s'avère donc différente de son analogue organo-soluble **118** (BPT). Ce changement d'environnement pourrait être attribué à la différence de micro environnements dû à la présence d'eau (au lieu du DCM) affectant la seconde sphère de coordination du métal. Du point de vue des propriétés de reconnaissance du calix **119**, les auteurs ont d'abord montré que contrairement à son analogue organo-soluble **118**, la reconnaissance d'éthanol ou d'acétonitrile n'avait pas lieu. En revanche, l'octanol a bien été reconnu, montrant alors que ce système profite de l'effet hydrophobe de la cavité (dans l'eau). Concernant les amines, seules les amines non encombrées ont été reconnues (propylamine, octylamine), la cavité étant probablement trop petite pour accueillir des invités encombrés.

¹²³ A. Inthasot, N. Le Poul, L. Michel, B. Colasson, I. Jabin, O. Reinaud, *Inorg. Chem.* **2018**, 57, 3646–3655.

Figure II- 7 : calix[6]arèneCu(II) **119** hydrosoluble, reconnaissance d'amines

1.3 Calix[6]arènes-tren-Zn(II)

Les complexes de calix[6]arènes-tren-Zn(II) ont été étudiés de la même manière que leurs analogues cuivriques, notamment par Reinaud.¹²⁴ Récemment, un autre complexe de tren-Zinc(II), plus singulier, a été synthétisé et étudié par le groupe de Jabin. Le pontage du calix[6]arène par le tren se trouve sur la grande couronne au lieu de la petite.¹²⁵ Le complexe **121** a été obtenu en présence de triflate de zinc sur le tren **120** (Schéma II-2).

Schéma II-2 : complexation du zinc dans **120**

Le complexe **121** a pu être cristallisé et de nombreux changements structuraux ont pu être identifiés. L'analyse RX de **121** révèle une déformation du cône du calixarène, au profit du conformation « cône aplatie » (Figure II-8). L'obtention de cette nouvelle conformation est une conséquence directe du pontage par le tren sur la petite couronne, qui entraîne les dérivés aniline vers l'intérieur de la cavité. Les groupements méthoxy situés sur les unités pontées sont à proximité de l'entrée de la cavité. Le ligand en position apicale est, d'après la longueur des distances Zn-O mesurées, une molécule d'eau. Ceci a pu être déterminé grâce à la différence de longueur de liaisons Zn-O ($d=2.02 \text{ \AA}$) contrairement aux liaisons Zn-O existant dans les complexes Zn-OH ($d=1.85 \text{ \AA}$). La géométrie de ce complexe de Zn est une BPT légèrement

¹²⁴ G. De Leener, D. Over, C. Smet, D. Cornut, A. G. Porras-Gutierrez, I. López, B. Douziech, N. Le Poul, F. Topić, K. Rissanen, Y. Le Mest, I. Jabin, O. Reinaud, *Inorg. Chem.*, **2017**, 56, 10971–10983.

¹²⁵ S. Zahim, L. A. Wickramasinghe, G. Evano, I. Jabin, R. R. Schrock, P. Müller, *Org. Lett.*, **2016**, 18, 1570–1573.

déformée ($\tau = 0,93$). L'analyse RX révèle également la présence de plusieurs molécules d'eau situées dans la cavité et stabilisées par liaisons hydrogène avec les oxygènes appartenant à la cavité. La présence de ces molécules d'eau force trois groupements méthoxy à s'éloigner de la cavité. Par ailleurs, les auteurs rapportent la difficulté à complexer le zinc dans **120**, ce qui pourrait s'expliquer par le pontage par le tren qui isole la cavité, et par extension l'accès au ligand ce qui empêche l'approche du zinc.

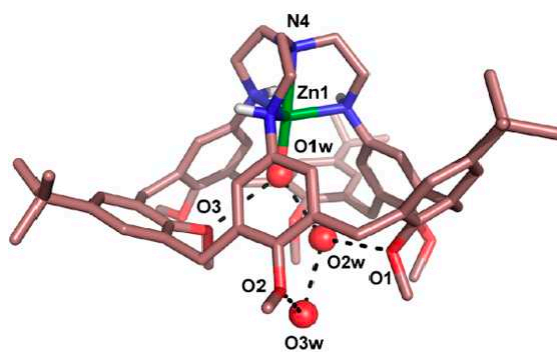


Figure II-8 : structure RX du complexe **121**

2. Complexes de cuivre et zinc encapsulés dans des hémicryptophanes

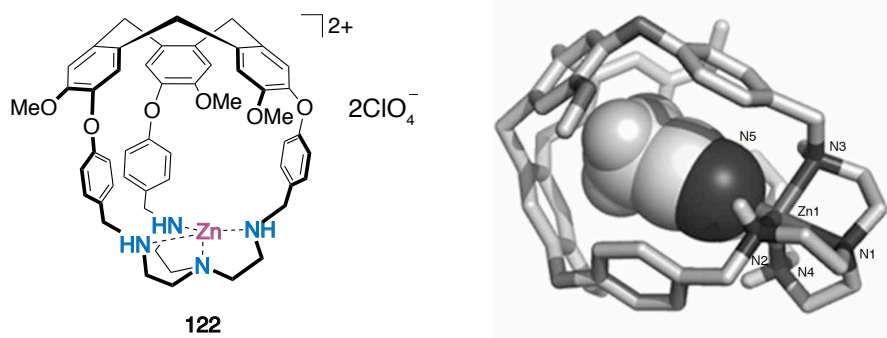
2.1 Complexes hémicryptophanes@Zn(II)

Les tren hémicryptophanes ont également servi de ligand pour l'encapsulation de métal. On les retrouve principalement en catalyse ou encore dans la reconnaissance moléculaire de petites molécules d'intérêt biologique. On trouve parmi les hémicryptophanes, dont les capacités d'hôte ne sont plus à démontrer, des complexes tren-Cu(II) et tren-Zn(II).

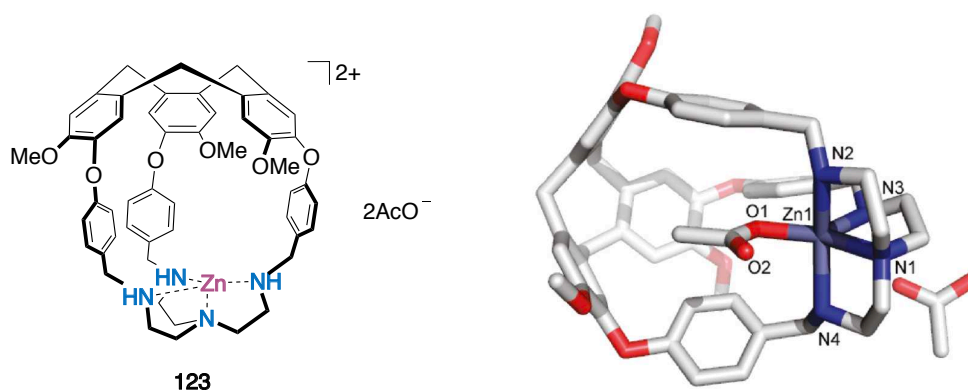
Les complexes hémicryptophane@Zn(II) ont été étudiés par Makita.¹²⁶ La complexation de Zinc perchlorate dans l'acétonitrile a été réalisée. Le perchlorate est un ligand du zinc peu coordinant, de ce fait, la structure RX de **122** a révélé la présence d'une molécule d'acétonitrile dans la cavité de l'hémicryptophane, stabilisée par interactions CH- π (Figure II-9).¹²⁷ Ce complexe est de géométrie BPT.

¹²⁶ Y. Makita, K. Sugimoto, K. Furuyoshi, K. Ikeda, S. Fujiwara, T. Shin-ike, A. Ogawa, *Inorg. Chem.*, **2010**, *49*, 7220–7222.

¹²⁷ Y. Makita, K. Sugimoto, K. Furuyoshi, K. Ikeda, T. Fujita, S.-I. Fujiwara, A. Ogawa, *Supramol. Chem.*, **2011**, *23*, 269–272.

Figure II-9 : représentations topologique et structure RX du complexe **122**

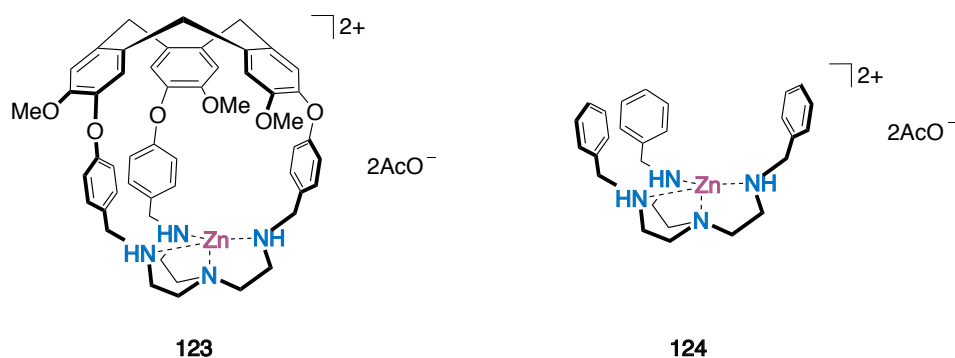
Son analogue **123** a été obtenu en présence d'acétate de zinc. La structure cristallographique révèle une géométrie BPT¹ et l'inclusion d'un acétate dans la cavité, coordonné en position apicale du zinc (Figure II- 10).

Figure II- 10 : représentations topologique et structure RX du complexe **123**

Ces deux résultats viennent mettre en évidence l'importance du contre-ion utilisé lors de la synthèse des complexes. Le perchlorate est un ligand moins coordinant et bien plus gros que l'acétate. De ce fait, il ne rentre pas dans la cavité, une petite molécule (ici d'acétonitrile) peut donc venir se coordiner au zinc en position apicale, stabilisant le complexe formé.

L'étude des complexes de zinc s'est poursuivie avec le complexe **123** et son analogue **124**, dépourvu de cavité, qui a été synthétisé à partir du tris[2(benzylamino)éthyl]amine.¹²⁸

¹²⁸ Y. Makita, K. Ikeda, K. Sugimoto, T. Fujita, T. Danno, K. Bobuatong, M. Ehara, S. Fujiwara, A. Ogawa, *J. Organomet. Chem.* **2012**, 706-707, 26–29.

Figure II- 11 : complexe de zinc **123** et son analogue dépourvu de CTV **124**

Ces deux complexes ont servi de catalyseurs dans l'hydrolyse de carbonates d'alkyles activés (Schéma II-3). L'importance de l'encapsulation du métal dans la cavité de l'hémicryptophane a pu être mise en évidence du point de vue de l'activité catalytique (constante de vitesse plus importante dans le cas du complexe **123**).

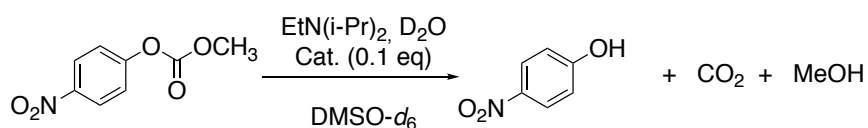
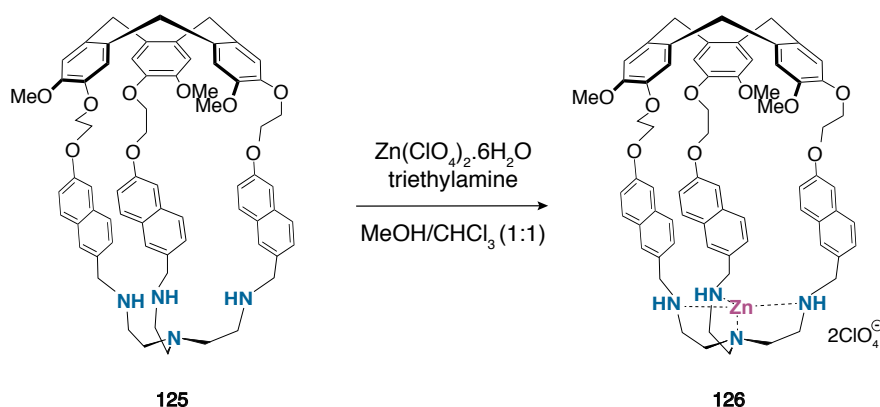


Schéma II-3 : hydrolyse de carbonates d'alkyles catalysée au zinc

D'autres complexes de zinc encapsulés ont été synthétisés en vue de reconnaître différents neurotransmetteurs. Le complexe **126** a été synthétisé en présence de perchlorate de zinc hexahydraté à partir de l'hémicryptophane tren **125** (Schéma II-4).¹²⁹

Schéma II-4 : synthèse du complexe **126**

¹²⁹ D. Zhang, G. Gao, L. Guy, V. Robert, J-P. Dutasta, A. Martinez, *Chem. Commun.*, **2015**, 51, 2679–2682.

Ce complexe a été utilisé pour reconnaître différents neurotransmetteurs (Figure II- 12).

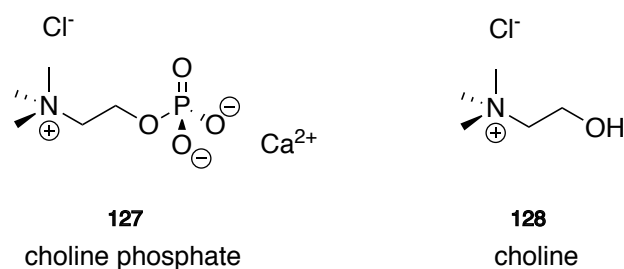


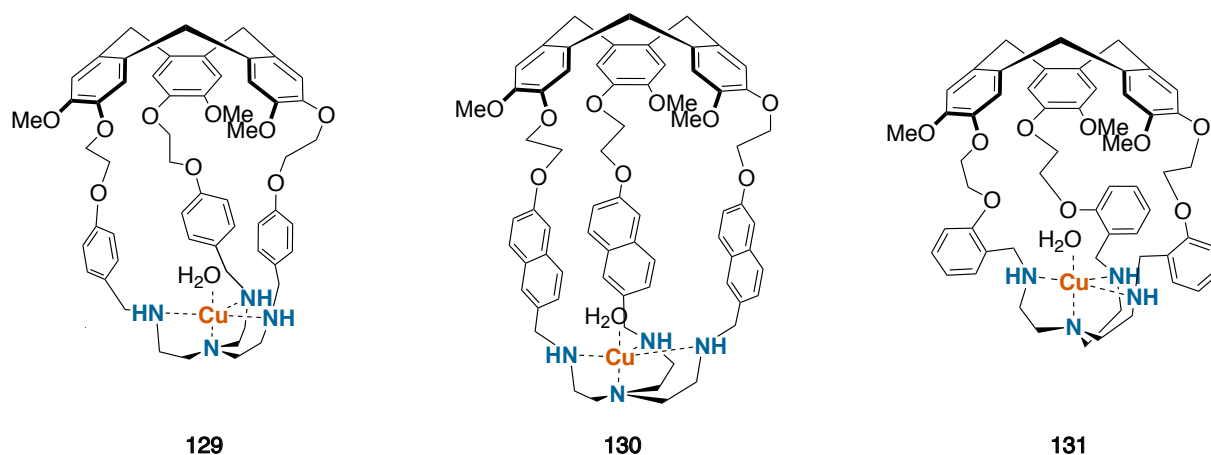
Figure II- 12 : neurotransmetteurs étudiés avec le complexe **126**

Le complexe **126** possédant à la fois le CTV et le zinc montre une grande affinité pour la choline phosphate. La complexation de **127** peut se faire grâce aux deux parties de l'hémicryptophane qui sont présentes pour reconnaître spécifiquement chaque fonction (phosphate et ammonium). L'ammonium de **127** vient du côté du CTV alors que le phosphate lui se complexe au zinc. De plus, **126** possède des bras naphthalènes qui ont été utilisés en tant que sonde fluorescente. Ainsi, les études ont permis de déterminer une constante d'affinité entre **126** et la choline phosphate **127** de $4,2 \cdot 10^5 \text{ M}^{-1}$ et un quench de fluorescence de 75% a été détecté en présence d'un excès de choline phosphate. Dans le cas de la choline **128**, une constante d'association de $7 \cdot 10^3 \text{ M}^{-1}$ et un quench de fluorescence bien inférieurs ont été déterminés. Ce résultat permet d'expliquer que le phosphate et l'ammonium participent tous deux au processus de reconnaissance par l'hôte **126** ce qui permet donc d'obtenir de très bonnes valeurs d'association. Le complexe **126** sert ici de sonde dans la reconnaissance de la choline phosphate.

2.2 Complexes hémicryptophanes tren@Cu(II)

Différents complexes tren-cuivre(II) ont été synthétisés à partir d'hémicryptophanes de tailles différentes.¹³⁰ En présence de cuivre perchlorate hexahydraté, les complexes de cuivre (II) aqua ont été obtenus.

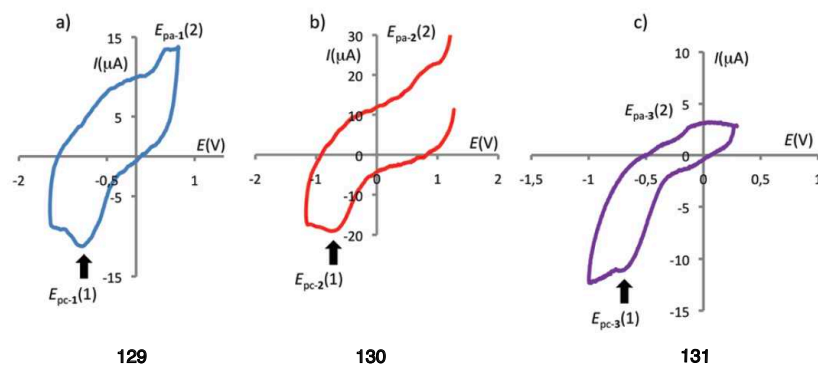
¹³⁰ O. Perraud, J-B. Tommasino, V. Robert, B. Albela, L. Khrouz, L. Bonneviot, J-P. Dutasta, A. Martinez, *Dalton Trans.*, **2013**, 42, 1530–1535.

Figure II-13 : structures des hémicryptophanes Cu(II)H₂O

Ces complexes ont été caractérisés par les spectroscopies RPE et UV-visible. L'observation de maximums d'absorption aux environs de 870 nm ainsi qu'un épaulement vers 700 nm est caractéristique des transitions d-d des complexes de cuivre (II) de géométrie bipyramide à base triangulaire.¹²² La caractérisation de ces complexes par RPE a confirmé la géométrie de type BPT légèrement déformée. Les paramètres de RPE donnent des paramètres indiquant une déformation plus importante pour **130** et **131**.

Les études structurales par DFT des différents complexes ont permis de mieux estimer la géométrie des complexes. Les angles O-Cu-N aux alentours de 170 ° sont similaires pour les trois composés ainsi que les distances Cu-N_{eq} et Cu-N_{ax}. On note que les trois hôtes conservent leur symétrie C_3 ce qui signifie que les cavités ne semblent pas impactées par la complexation du cuivre et que seule l'unité tren est impliquée dans cette complexation.

Les études électrochimiques des trois composés ont été réalisées par voltamétrie cyclique. La Figure II-14 montre les différents voltamogrammes obtenus. Les pics de réduction sont différents en fonction des cavités. Un très léger pic de réoxydation est observé pour chaque composé.

Figure II-14 : voltamogrammes des complexes **129**, **130** et **131**

Le comportement redox de ce complexe peut être résumé par le schéma ci-dessous. Après réduction, l'espèce formée Cu(I)-H₂O est instable puisque la réduction est irréversible. Le Cu(I) possédant une faible affinité pour les ligands oxygénés, la décoordination de la molécule d'eau a lieu. Le complexe tétracoordiné Cu(I) est ensuite réoxydé en Cu(II), instable sous cette forme tétraédrique, qui récupère une molécule d'eau et retrouver une pentacoordinée (Figure II-15). Ce processus est semblable à celui décrit par Reinaud dans le cas des complexes Calix[6]trenCu(II).¹²¹

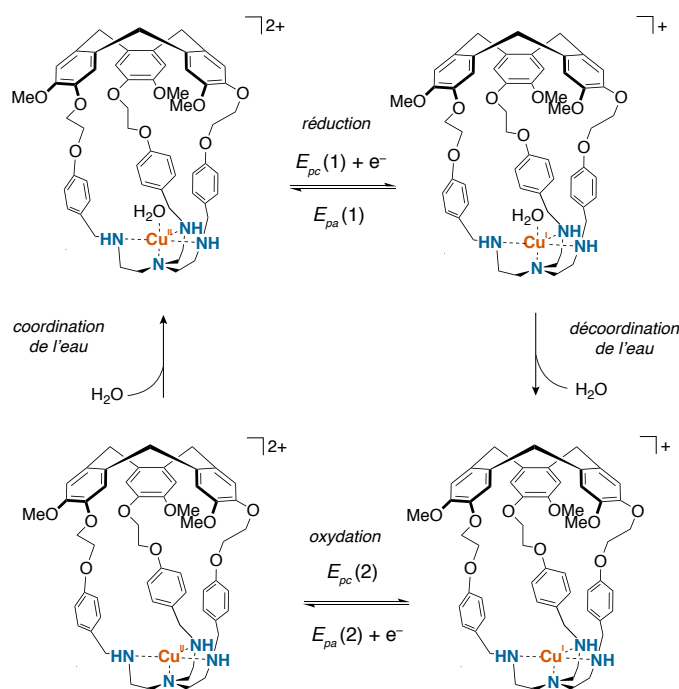


Figure II-15 : mécanisme du processus redox de **129**

Les complexes **129** et **132** ont été ensuite utilisés en catalyse dans une réaction d'oxydation du cyclohexane (Figure II-16). Ce nouvel exemple vient de nouveau illustrer la capacité des hémicryptophanes à augmenter l'activité catalytique de l'espèce considérée.

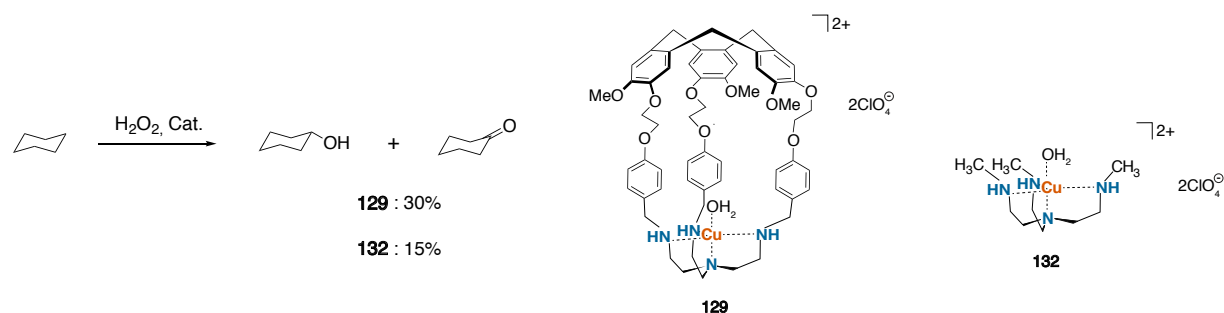


Figure II-16 : oxydation du cyclohexane en présence des catalyseurs **129** et **132**

Les deux complexes, supramoléculaire **129** et modèle **132** ont servi de catalyseur dans la réaction d'oxydation du cyclohexane en cyclohexanol et cyclohexanone.¹³¹ Les rendements obtenus avec le complexe supra **129** sont deux fois supérieurs à ceux obtenus avec le modèle **132**. Les études cinétiques (Figure II-17) ont tout d'abord montré l'importance du ligand tren dans l'activité catalytique de cette réaction. En présence de cuivre perchlorate seul (courbe rouge) la vitesse initiale de cette réaction est bien inférieure à celles des complexes **129** et **132** qui sont similaires. Viennent ensuite les différences entre **129** et **132**. Concernant le modèle **132**, la réaction semble s'arrêter au bout d'une heure (14%) alors que le complexe supra est deux fois plus actif (28%). Cette différence a été attribuée au fait que la cavité protège très certainement le site catalytique de la dégradation. Cela empêcherait deux molécules de catalyseur de s'auto-oxyder puisqu'elles sont séparées par la cavité de l'hémicryptophane.

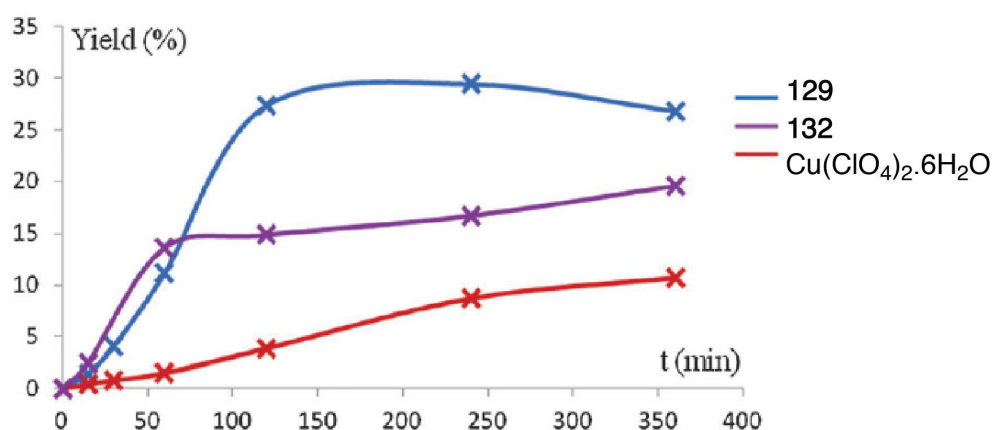


Figure II-17 : cinétique de réaction d'oxydation du cyclohexane en présence de **129** et **132** (1mol%), cyclohexane (30 μmol , H_2O_2 (300 μmol)

Le rôle de la cavité a été démontré en étudiant sa capacité à oxyder des substrats de différentes tailles. Pour ce faire l'oxydation du cyclooctane a également été étudiée. En utilisant le modèle **132**, les rendements et conversions sont équivalents pour le cyclohexane et le cyclooctane. En revanche, le catalyseur supramoléculaire **129** permet d'obtenir des rendements plus importants pour l'oxydation du cyclohexane. C'est dans le cas du cyclooctane que la conversion est plus importante (Tableau II-1). La cavité pourrait permettre d'expliquer ce phénomène puisque le cyclooctane et ses produits d'oxydation étant plus hydrophobes que le cyclohexane et ses dérivés, il resteraient plus longtemps à l'intérieur de la cavité et une suroxydation pourrait avoir lieu, diminuant ainsi les rendements.

¹³¹ O. Perraud, A. B. Sorokin, J-P. Dutasta, A. Martinez, *Chem. Commun.* **2013**, 49, 1288–1290.

Cat.	Conversion (%)		Rendement (%)	
	cyclohexane	cyclooctane	produits C ₆	produits C ₈
Supra 129	52	65	26	21
Modèle 132	31	33	15	15

Tableau II-1 : conversions et rendements de l'oxydation du cyclohexane et cyclooctane en présence de **129** et **132**

Les exemples de complexes de tren-Zn(II) et tren-Cu(II) encapsulés dans des hémicryptophanes permettent d'évaluer l'influence de la cavité sur la géométrie des complexes. De plus, leur utilisation a permis de montrer que le confinement du métal dans la cavité permet d'augmenter les vitesses de réaction et d'empêcher la dégradation du complexe lorsque celui-ci est utilisé en tant que catalyseur. L'utilisation des complexes de zinc permet également de discriminer de manière sélective différents neurotransmetteurs.

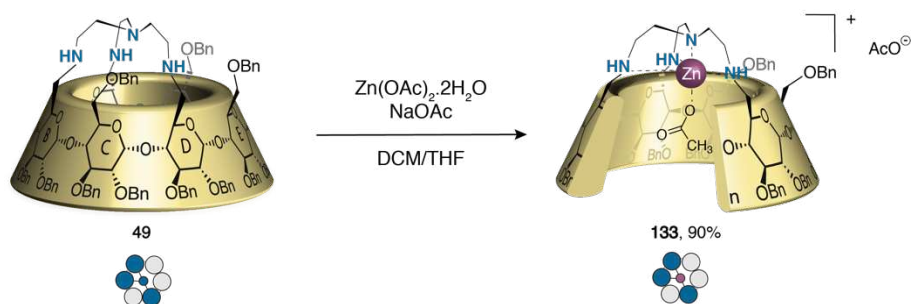
II. SYNTHÈSE ET CARACTÉRISATION DE COMPLEXES METALLIQUES CD-TREN

Les CD-tren **48** et **49** ont été utilisées en tant que ligands pour complexer des métaux (Zn, Cu). La complexation d'un métal au sein de la cavité des CD a été effectuée dans le but d'induire une déformation supplémentaire de la cavité des deux régioisomères (en plus de celle apportée par le pontage avec le tren) et les complexes ont été caractérisés par différentes méthodes d'analyses.

1. Complexes CD-tren Zinc

1.1 Synthèse du complexe CD-tren-Zn ABD

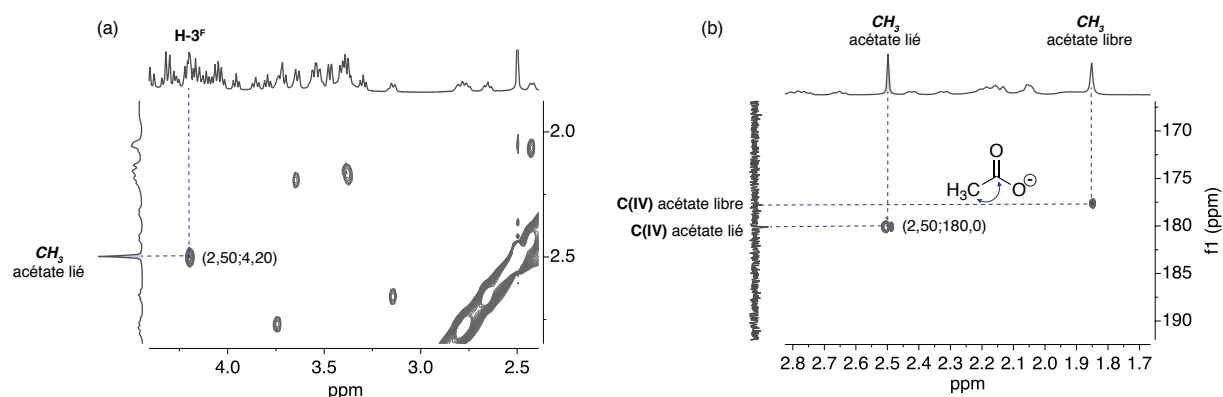
Le complexe CD-trenZn ABD **133** a tout d'abord été synthétisé en utilisant du zinc acétate et une base. L'acétate étant un ligand coordonnant du zinc et suffisamment petit pour rentrer dans la cavité, nous a permis d'avoir un ligand connu en position apicale du métal (Schéma II- 5). L'utilisation d'une base permet d'assurer la complexation totale du zinc dans le tren, les amines de ce dernier ne pouvant pas se protoner en présence de la base.

Schéma II- 5 : Synthèse du complexe de CD-trenZn(II) **133**

La structure du complexe a été confirmée par RMN. On observe différents signaux qui nous permettent de conclure que l'acétate est situé à l'intérieur de la cavité.

Les protons situés à l'intérieur de la CD, les H-3 et H-5 de chaque unité glucose, permettent de sonder l'intérieur de la cavité. Lorsque l'invité est organique, la proximité spatiale de la molécule avec les protons H-3 et H-5 situés à l'intérieur de la cavité (inférieur à 5 Å) entraîne l'apparition de taches de corrélation en RMN NOESY.

Dans le cas du complexe CD-trenZn(II) **133**, la RMN HMBC montre la présence de deux carbones quaternaires situés vers 180 ppm, démontrant l'existence de deux types d'acétates en solution, l'un lié au métal, l'autre libre. Deux taches de corrélations sont observées avec deux singulets, correspondant à des méthyles. Le méthyle de l'acétate lié au zinc a pu être identifié grâce à la RMN NOESY. Seul le singulet présent à 2,50 ppm montre une tache de corrélation avec un des protons de la CD, situé à 4,20 ppm. Grâce à l'analyse complète de la CD il a été possible de déterminer que ce proton correspond au H-3 appartenant à l'unité F.

Figure II- 18 : (a) RMN NOESY du complexe **133** ; (b) HMBC du complexe **133**, 600 MHz, CDCl_3 , 300 K

La présence d'un invité au sein de la cavité entraîne un déplacement des protons H-3 et H-5. En fonction de l'environnement chimique de ces derniers et de la position de l'invité dans la cavité leur déplacement sera plus ou moins grand. La présence d'un acétate (groupement électroattracteur) comme dans le cas de **133**, influence l'environnement chimique des H-5. On observe une variation du déplacement chimique des H-5 situés sur les unités opposées, B et E, d'environ 1,40 ppm lorsque que l'on compare le tren libre **48** et le complexe de zinc acétate **133**. Le déblindage de ces signaux peut être influencé par la présence du métal mais dans ce cas plus probablement par les oxygènes de l'acétate.

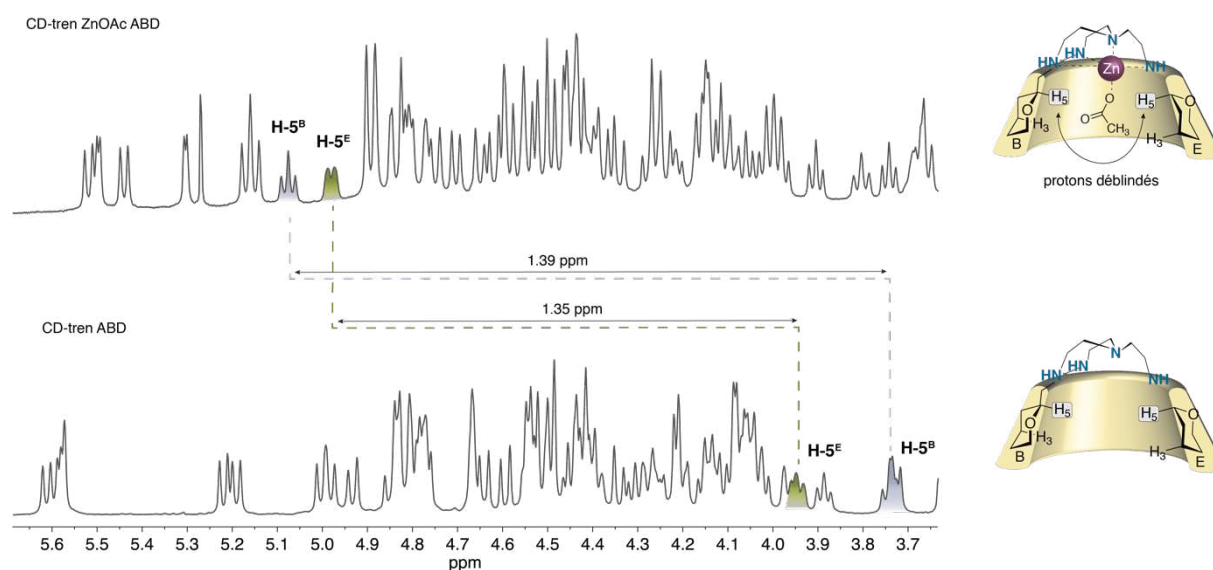


Figure II- 19 : position de l'acétate dans la cavité ; CD-tren **48** (bas) ; CD-trenZn(II) **133** (haut), RMN ^1H , 600 MHz, CDCl_3 , 300 K

La position de l'acétate au sein de la cavité serait celle représentée de façon schématique sur la figure Figure II- 19. Etant donné que le méthyle corrèle avec un H-3, le méthyle serait situé en bas de la cavité, ce qui permet d'estimer la position des oxygènes de l'acétate au niveau des H-5. Le zinc serait quant à lui situé au niveau des azotes équatoriaux du tren.

Une modélisation de la structure a été réalisée l'aide du logiciel Avogadro, à titre illustratif. La distance entre le H-3^F et le CH₃ a été évaluée à 2,26 Å ce qui révèle une proximité comme ce qui a pu être évalué en RMN. Les deux oxygènes seraient quant à eux situés à 2,66 Å et 2,33 Å des H-5 des unités E et B respectivement (Figure II- 20).

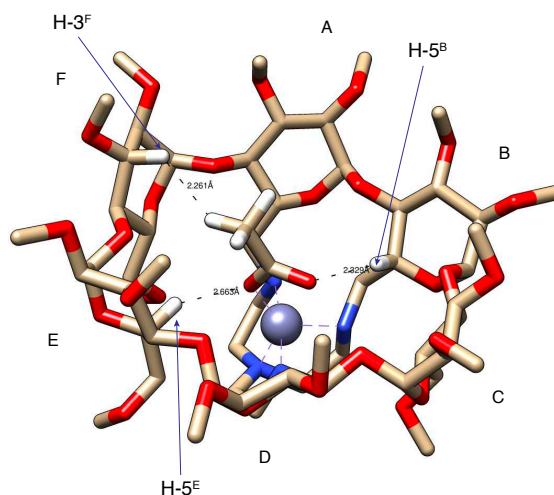


Figure II- 20 : représentation possible de la position de l'acétate dans la cavité, obtenue grâce aux données RMN (les autres hydrogènes ont été retirés pour plus de clarté)

Afin d'évaluer les propriétés d'hôte de la CD-trenZn(II) ABD, un autre complexe de zinc, **134**, a été synthétisé à partir d'une autre source de zinc, le $\text{Zn}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (Schéma II-6). Le perchlorate étant un ligand moins coordinant que l'acétate et surtout bien plus encombré, il reste à l'extérieur de la cavité permettant ainsi la reconnaissance d'une molécule invitée.

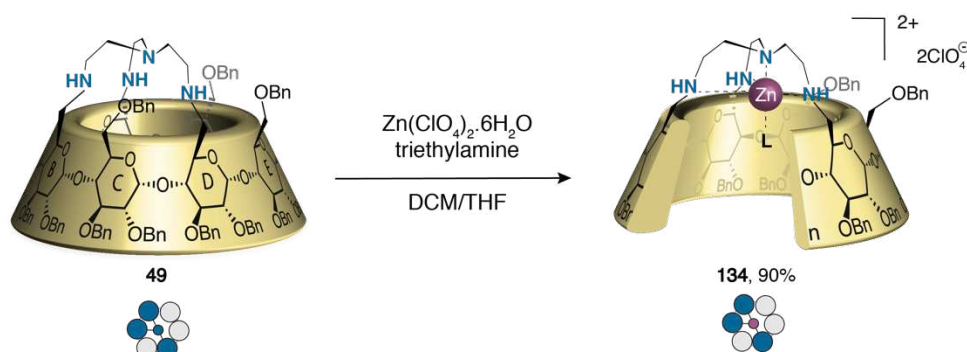


Schéma II-6 : synthèse du complexe **134** en présence de le $\text{Zn}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$

L'acétate a été choisi comme molécule invitée puisque le composé CD-trenZn(II) **133** a précédemment été obtenu. Un dosage par RMN du proton a été effectué et nous avons été en mesure d'observer la formation du complexe hôte-invité attendu. Après addition de 6 équivalents d'acétate de sodium au complexe CD-trenZn **134** une saturation des signaux est observée (Figure II-21), l'espèce formée correspond au complexe **133**. On note la présence de deux signaux, correspondant respectivement à l'acétate « lié » à l'intérieur de la cavité et l'acétate « libre ». Nous pouvons donc conclure qu'il s'agit d'un équilibre lent au moins du point de vue du temps de la RMN. Toutefois nous n'avons pas été en mesure de déterminer la constante d'association liée à

cet équilibre, les valeurs de K_a déterminées étant aberrantes. Ceci a été attribué à un problème d'intégration du signal situé à 5,30 ppm, ce qui a empêché d'obtenir une valeur de K_a fiable.

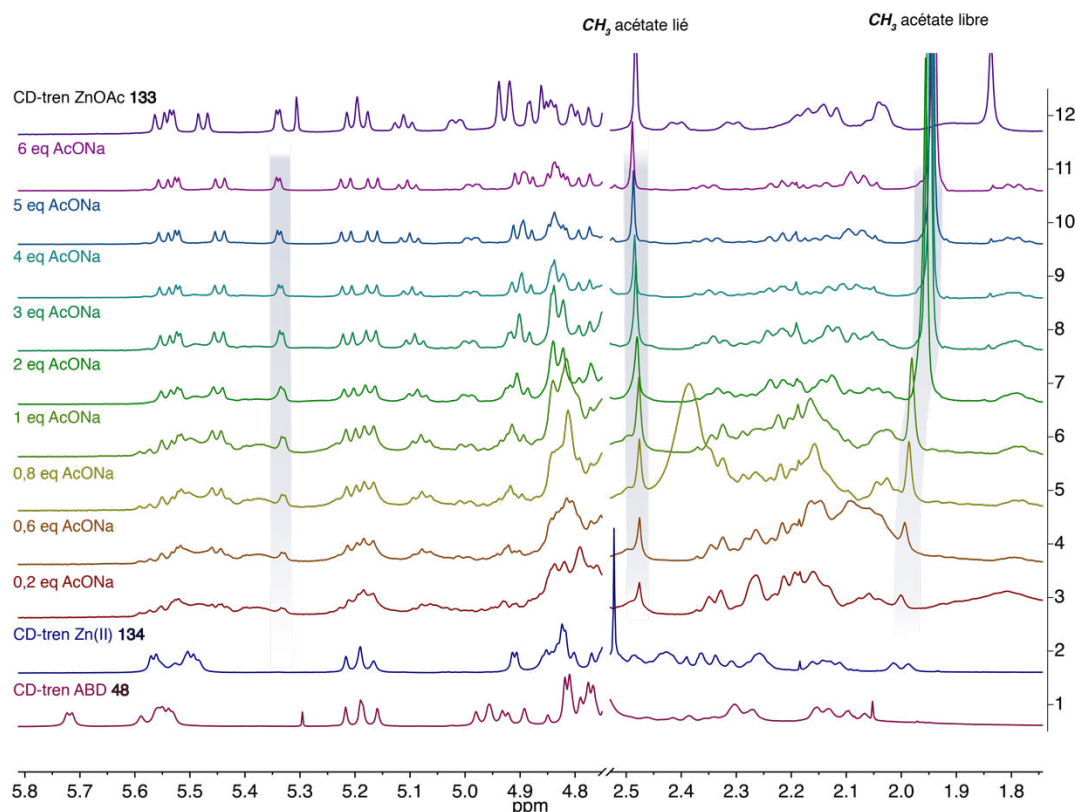


Figure II-21 : ajouts d'acétate de sodium au complexe **134**, $\text{CDCl}_3/\text{MeOD}$, 600 MHz, 300 K

1.2 Synthèse du complexe CD-tren-Zn-ABE

La synthèse du complexe CD-trenZn(II) ABE **135** a été effectuée dans les mêmes conditions que précédemment (Schéma II- 7).

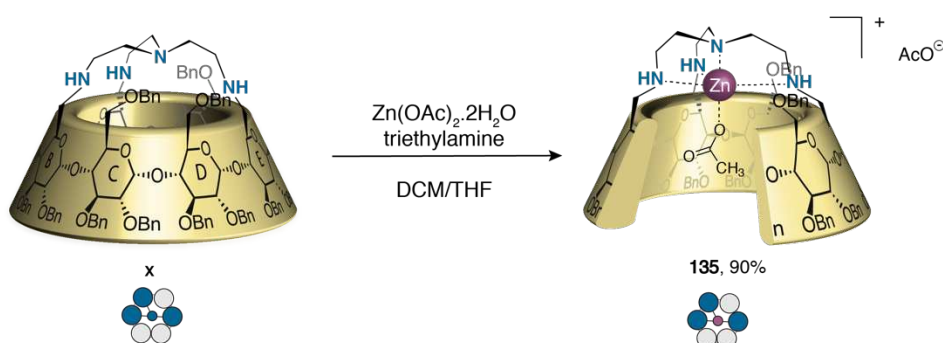


Schéma II- 7 : synthèse du complexe CD-trenZn(II) **135**

Les mêmes expériences ont été effectuées sur le complexe **135**. La RMN du complexe en question s'avère être beaucoup moins claire que la précédente. La caractérisation complète de cette molécule n'a pas pu être réalisée en raison de la complexité de signaux en RMN 2D (COSY) et du manque d'informations apportées par les différentes analyses 2D. Toutefois, il a été possible d'estimer que l'acétate peut être présent dans la cavité de la CD en corrélant différentes expériences.

La RMN du proton montre deux signaux correspondant à des méthyles, dont un intégrant pour trois protons (Figure II- 22).

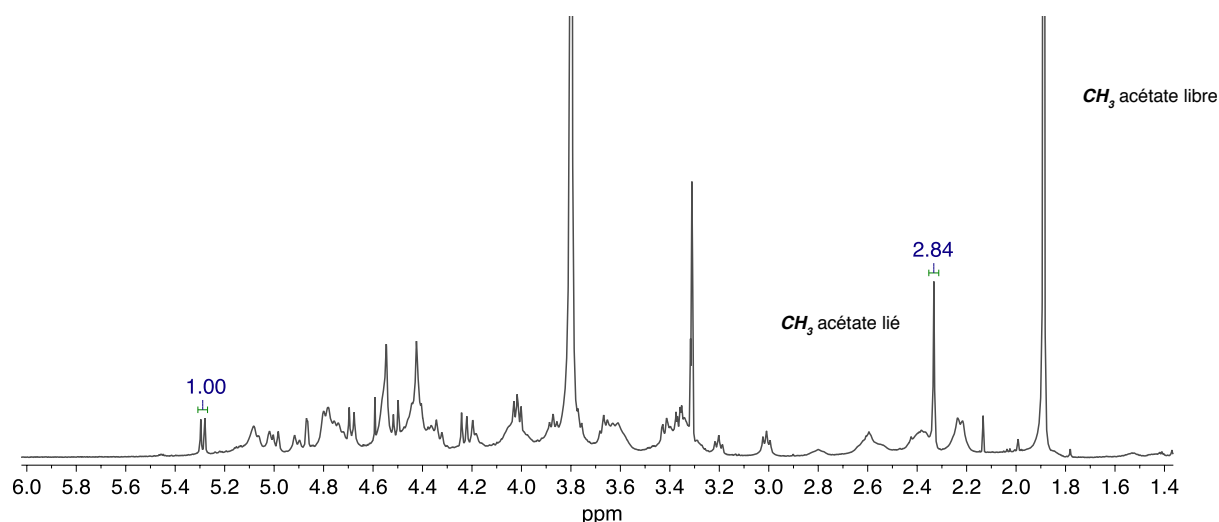


Figure II- 22 : RMN ^1H de **135**, 600 MHz, CDCl_3 , 300 K

L'HMBC révèle deux taches de corrélation, une pour chaque signal. Si le carbone qui correspond à l'acétate lié n'est pas observé, la tache de corrélation est bien présente, pouvant alors indiquer la présence d'un acétate dans la cavité. Enfin, la RMN NOESY présente une voire deux tâches de corrélation avec le méthyle situé à 2,35 ppm, l'une claire à 4,02 ppm, qui correspond à un des H-3 de la CD et une deuxième à 4,56 ppm dont le proton n'a pas été identifié (Figure II- 23).

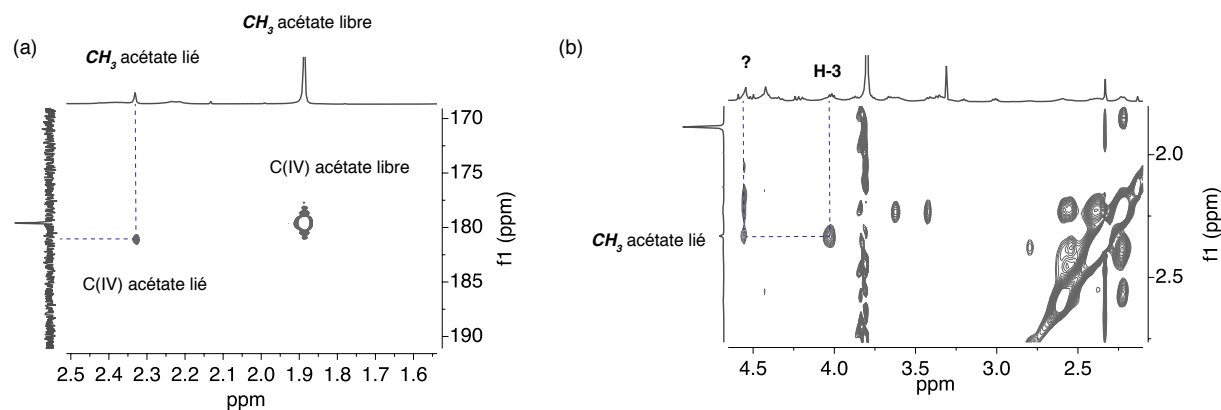


Figure II- 23 : a) HMBC du complexe **135** ; (b) RMN NOESY du complexe **135** ; 600 MHz, CDCl_3 , 300 K

De nombreux essais ont été effectués pour tenter d'obtenir des analyses plus claires. Nous nous sommes notamment posé la question de l'état de protonation des amines du tren. En effet, certains spectres, dont la majorité n'est pas exploitable, laissent penser qu'un mélange de composés est présent. Une raison probable serait un mélange de différentes espèces, dans lequel le métal serait lié de manière partielle au tren et un autre totalement complexé.

La synthèse et la caractérisation des complexes CD-trenZn(II) sur les deux régioisomères montrent des différences notables entre les deux espèces **133** et **135**. Il a été possible d'obtenir une seule espèce avec le complexe ABD **133** alors que dans le cas du complexe ABE **135**, l'impossibilité d'interpréter clairement la RMN du complexe permet de penser que le métal n'est pas totalement complexé dans la cavité. De plus, le zinc est plutôt labile lorsqu'il est complexé au tren. Nous avons pu l'observer lors du traitement de la réaction où un lavage à l'eau avait été effectué pour enlever l'excès de métal non complexé. Cela avait conduit à des mélanges (identifiables par RMN).

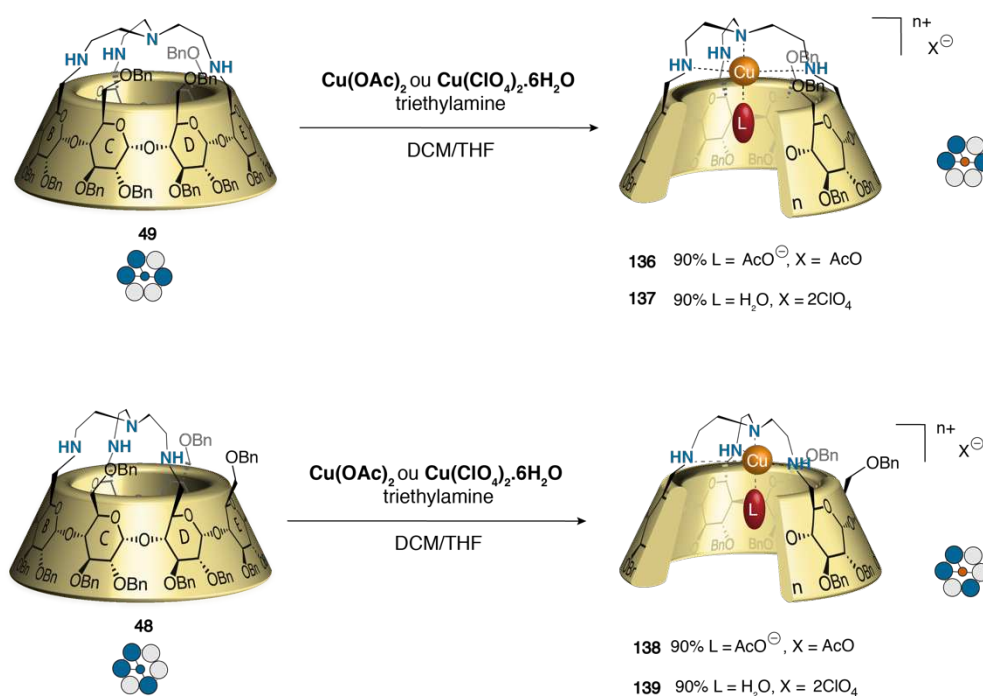
Dans notre objectif de mettre en évidence la modification structurale apportée par la complexation de métaux, l'étude de complexes de cuivre, réputés plus stables, a été effectuée.

2. Complexes de CD-tren cuivre

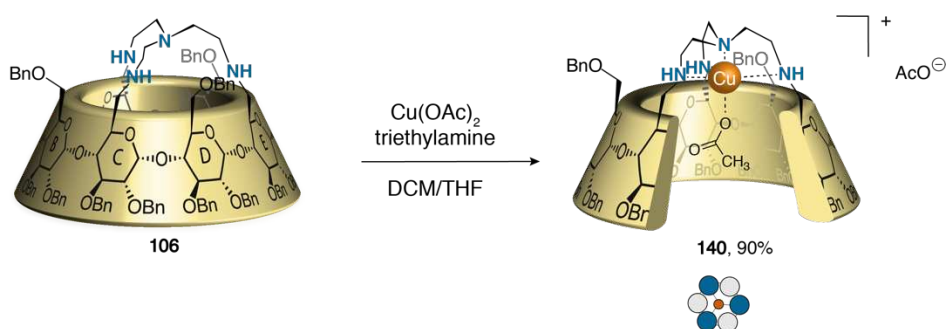
Les complexes tren cuivre permettent d'effectuer la reconnaissance de bon nombre de fonctions chimiques (comme il a été abordé en partie I.3). La labilité présumée du zinc avec les CD tren qui semble en cause, notamment dans le cas du complexe ABE, et la nécessité d'observer de manière claire les deux complexes métalliques nous ont conduit à synthétiser les dérivés cuivre correspondants.

2.1 Synthèse des complexes CDtren-Cu(II)

La synthèse des complexes CD-trenCu(II), a été réalisée de manière analogue à celle décrite pour les complexes de zinc. Les complexes de cuivre (acétate et perchlorate) ont été synthétisés en présence de deux sources de cuivre (II) différentes : le cuivre perchlorate ($\text{Cu}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$) ou le cuivre acétate ($\text{Cu}(\text{OAc})_2$). Les quatre complexes **136** et **137** ABE et **138** et **139** ABD ont pu être obtenus avec de très bons rendements (Schéma II-8). On note que pour les complexes **137** et **139**, comme dans le cas du zinc, le perchlorate se trouve probablement à l'extérieur de la cavité. Le ligand le plus probable situé en position apicale du cuivre serait alors une molécule d'eau comme cela a été rapporté de nombreuses fois.

Schéma II-8 : Synthèse des complexes de cuivre **136** et **137** ABE et **138** et **139** ABD

La synthèse du complexe symétrique ACE **140** a également été effectuée, en présence de cuivre acétate (Schéma II- 9). Ce composé va servir par la suite de composé modèle puisque le pontage est ici symétrique.

Schéma II- 9 : synthèse du complexe **140** à partir du tren ACE **106**

La synthèse du complexe en présence de $\text{Cu}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ n'a pas pu être effectuée en raison du très peu de matière disponible (tren ACE **106**). Le paramagnétisme du cuivre (II) nous a empêché d'utiliser la RMN. De ce fait, les complexes ont été caractérisés par spectroscopies UV-visible, dichroïsme circulaire et RPE.

2.2 Caractérisation par spectroscopies UV

2.2.1 Caractérisation des complexes CD-trenCu(II) par spectroscopie UV-vis

La spectroscopie UV visible a été utilisée dans un premier temps pour caractériser les complexes synthétisés. Les spectres UV des complexes **138** et **136** sont semblables, traduisant un environnement chimique très similaire. Des bandes présentant un maximum d'absorption sont observées vers 800 nm avec un épaulement vers 650 nm, caractéristique des complexes de cuivre (II). On observe également un petit épaulement vers 950 nm. En revanche, le complexe **140** ACE présente un maximum d'absorption vers 950 nm et une seconde bande autour de 700 nm (Figure II- 24). Cela traduit probablement d'une différence de géométrie entre le complexe ACE **140** avec les complexes ABD et ABE **138** et **136**.

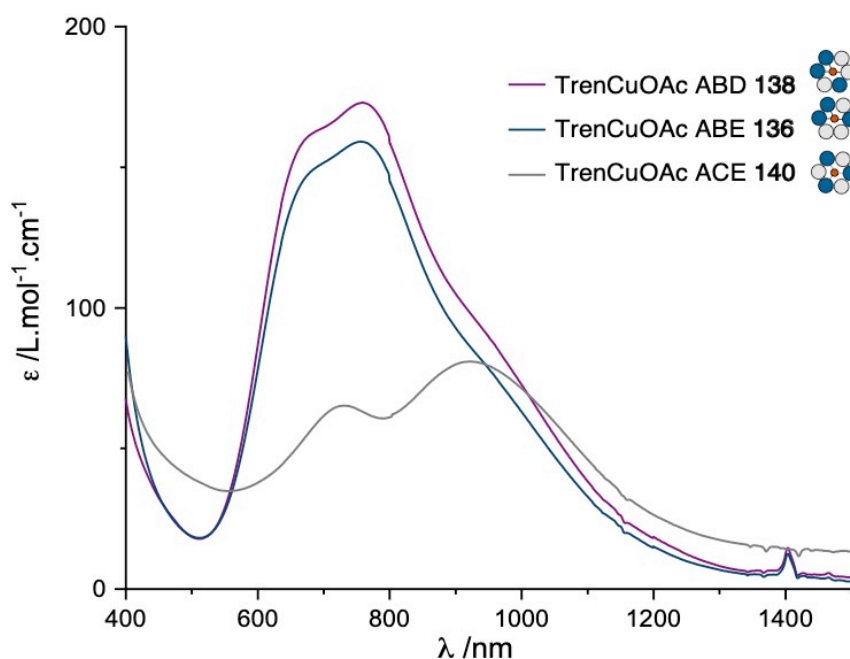


Figure II- 24 : spectres proche-IR des complexes CD-trenCu(II)OAc ABE **136**, ABD **138** et ACE **140**, DCM

Il a également été possible de comparer les spectres de CD cuivre **136** et **137** (ABE) et **138** et **139** (ABD) possédant les différents ligands. Les deux spectres ci-dessous représentent les deux spectres UV des complexes ABE **136** et **137** (gauche) et ABD **138** et **139** (droite). Pour chaque régioisomère deux signatures différentes de chaque complexe sont observées. Dans le cas des complexes **137** et **139** (perchlorate) le maximum d'absorption est situé aux environs de 650 nm avec un épaulement vers 800 nm. C'est l'inverse avec les complexes **136** et **138** (acétate).

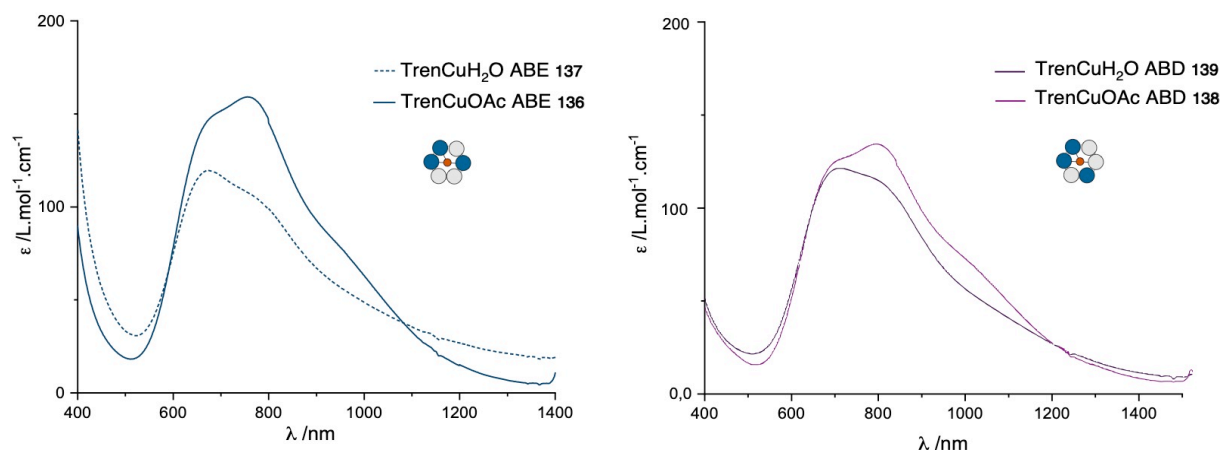


Figure II- 25 : superposition des complexes **136** et **137** ABE (gauche) ; **138** et **139** ABD(droite), DCM, $C = 5.10^{-3}$ M

2.2.2 Dichroïsme circulaire

Le dichroïsme circulaire a été utilisé conjointement aux autres spectroscopies pour caractériser les complexes de cuivre synthétisés.

Le dichroïsme circulaire électronique (ECD) est une technique d'analyse spectroscopique qui permet d'étudier l'environnement des produits chiraux. De manière générale elle est utilisée pour identifier deux énantiomères. Elle se base sur la polarisation de la lumière dont l'onde peut être décomposée en deux parties : une partie circulaire droite et une partie circulaire gauche. Un des deux énantiomères d'une molécule absorbera la lumière vers la droite et l'autre vers la gauche.

Cette technique avait permis, dans le cas des complexes CD-Pd(II) **43** et **44** de mettre en évidence l'environnement chiral autour du palladium. Dans le cas des complexes CD-trenCu(II) cette technique permet d'observer l'environnement chiral autour du cuivre (au niveau des transitions d-d). En s'appuyant sur les signaux observés en ECD, il est possible d'évaluer l'influence du motif de la couronne primaire autour du cuivre.

Nous avons dans un premier temps étudié la complexation du cuivre dans la CD en effectuant des ajouts de cuivre perchlorate (dans le méthanol) à une solution contenant la CD-tren dans un mélange DCM/MeOH (2:1). Après ajout d'un équivalent de cuivre nous avons été en mesure d'observer un signal aux environs de 700 nm (courbes en pointillés Figure II- 27) (la bande située à environ 300 nm correspondant aux benzyles de la CD).

Les deux spectres enregistrés des deux complexes (en pointillés) (montrent des signaux avec une tendance opposée, mais toutefois sans différence notable. Deux principales hypothèses ont été émises :

- Soit l'environnement chiral autour du cuivre est différent entre les deux régioisomères
- Soit la complexation du cuivre dans la CD n'est pas totale et donc le résultat n'est pas représentatif de deux complexes

Dans ce cas, aucune base n'a été rajoutée au milieu ce qui signifie que si l'une des amines du tren est protonée, la complexation ne sera pas totale. De plus, la question du contre ion vient intervenir. En effet, le perchlorate ne rentrant probablement pas dans la cavité la possibilité d'avoir un complexe avec des ligands différents est importante. L'ajout d'acétate de sodium à la solution de complexe permet de basifier le milieu et la fois de complexer le cuivre avec le ligand acétate. Les courbes (trait plein) correspondent à l'ajout de six équivalents d'acétate de sodium aux différentes solutions de tren + Cuivre perchlorate. On observe ici deux nouveaux effets Cotton beaucoup plus importants, suggérant la complexation de l'acétate au cuivre.

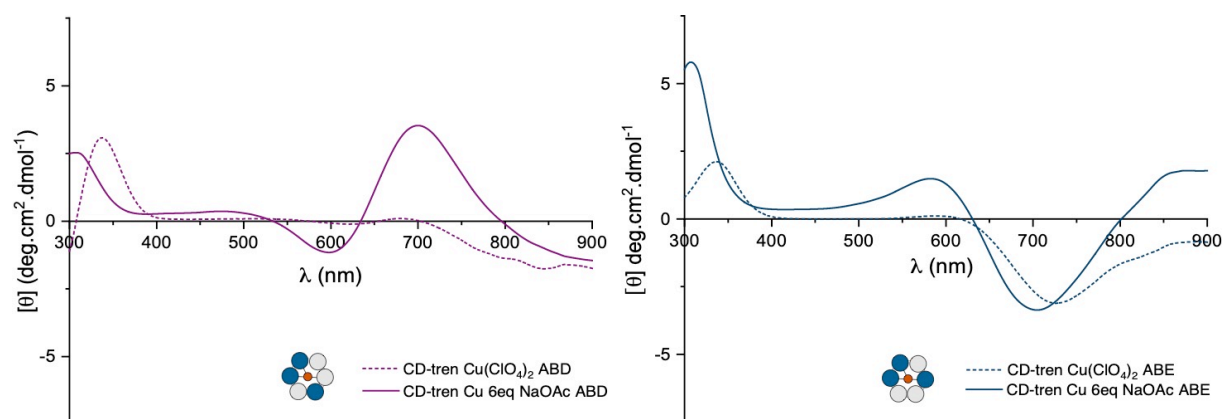


Figure II- 26 : dichroïsmes circulaires des CD-trenCu(II). Trait plein CD-tren Cu(ClO₄)₂ + 6 eq NaOAc ; pointillés CD-tren Cu(ClO₄)₂; CD-trenABD (gauche) ; CD-trenABE (droite) ; conditions : DCM/MeOH (2:1), 5.10⁻³ M

La superposition des spectres des deux régioisomères rend compte de l'environnement chiral autour du cuivre : l'observation des effets Cotton positif et négatif a permis de valider la relation de pseudo-énantiomérisation des couronnes primaire (arrangement). Si l'utilisation de cette technique n'a pas permis à ce stade d'affirmer que cet arrangement induit des déformations différentes des deux cavités, l'environnement est quant à lui chiral et opposé (Figure II- 27).

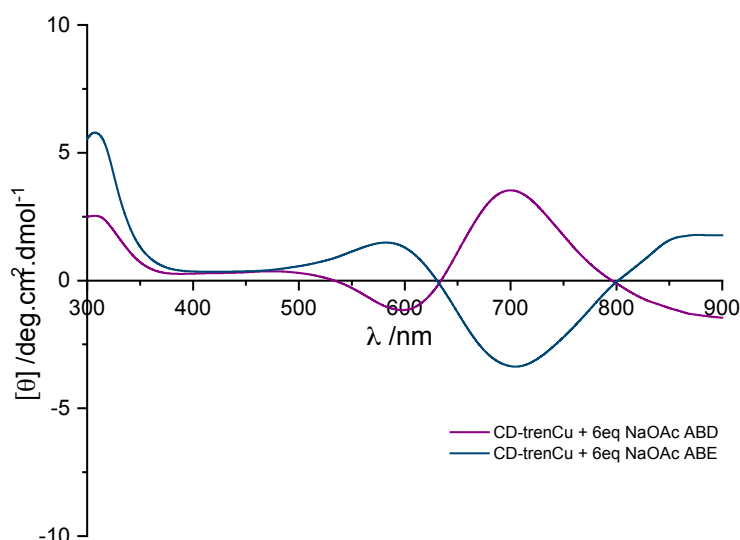


Figure II- 27 : superposition des spectres ECD des CD-trenCu(II) ABD et ABD ; conditions : DCM/MeOH (2:1), 5.10^{-3} M

Les complexes **136** et **138** ont ensuite été analysés et les mêmes spectres ont été obtenus, permettant de valider la complexation de l'acétate dans la cavité.

Les différents spectres ont ensuite été réalisés dans le THF qui n'absorbe pas en UV, à titre de comparaison. On observe la disparition (ou plutôt l'écrasement) de la bande correspondant au profit de la bande principale du cuivre. On retrouve la même tendance au niveau des effets Cotton positifs et négatifs pour les complexes **136** et **138** (acétate). On note tout de même que le comportement de ces deux composés n'est pas tout à fait le même dans le THF que dans le mélange DCM/MeOH, le solvant pouvant donc avoir une influence dans l'analyse. Le complexe **140** ACE modèle a également été analysé (Figure II-28).

Ce complexe présente un effet Cotton positif, de la même manière que le complexe de cuivre ABD **138**. Cette observation permet de distinguer des différences du point de vue de la substitution des couronnes primaires mais également de l'environnement chiral autour du cuivre des différents complexes. Le fait que les régioisomères ABD et ACE **138** et **140** dévient la lumière polarisée dans le même sens pourrait permettre de mettre en évidence la directionnalité des CDs. Cette directionnalité est imposée directement par la liaison glycosidique (α -1,4) reliant les unités glucose entre elles. Dans le cas du complexe ABE **136**, qui absorbe la lumière polarisée dans le sens opposée, l'arrangement de sa couronne primaire et par extension sa forme, pourraient donc être totalement différentes puisque cet effet de directionnalité semble inversé.

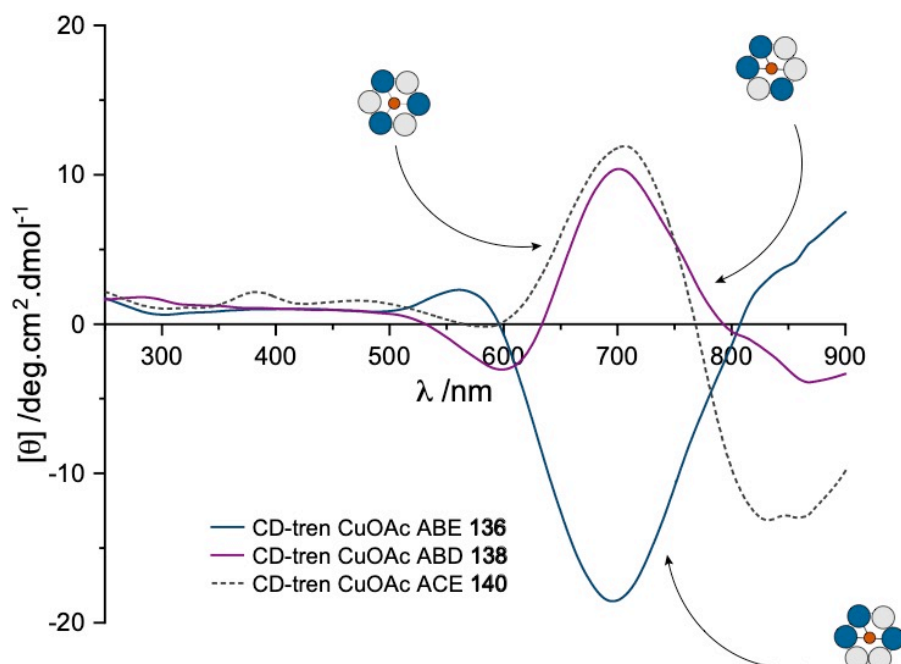


Figure II-28 : Complexes de cuivre CD-trenCu(II)OAc **136**, **138** et **140** ; THF, 5.10^{-3} M

2.3 Caractérisation par spectroscopie RPE

Les complexes **137** et **139** (aqua) ont été analysés en spectroscopie RPE dans le DCM en solution gelée (10 K) (Figure II- 29). On observe un spectre plutôt bien défini avec quatre raies dans le cas du complexe ABD **139**. Pour le complexe ABE **137**, le spectre obtenu moins bien défini. Il est donc difficile de conclure sur l'environnement du cuivre.

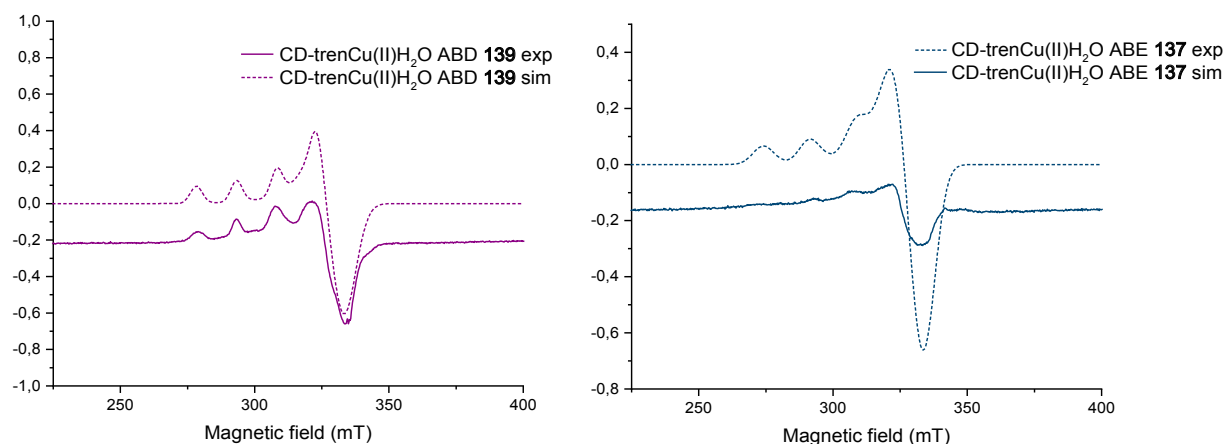


Figure II- 29 : Spectres RPE expérimentaux et simulés des complexes **139** et **137**

Le Tableau II- 2 résume les différents paramètres obtenus après simulation. D'après les valeurs obtenues pour le complexe ABD **139**, on peut estimer que le complexe de cuivre est de géométrie PBC. De plus le calcul de G grâce à la relation décrite dans la partie I.2.2 permet de dire que les

quatre azotes formant la base de la pyramide sont quasi coplanaires ($G > 4,6$). En ce qui concerne le complexe ABE **137**, la simulation réalisée est une première approximation compte tenu du spectre expérimental qui est moins bien défini. Les informations issues de l'analyse du spectre du complexes ABE **137** seront utilisées par la suite à titre informatif uniquement, puisqu'il est possible qu'elles ne soient pas représentatives de la réalité.

	$g_{(//)}$	$g_{(\perp)}$	$A_{(//)} (G)$
ABD 139	2,23	2,05	150
ABE 137	2,24	2,06	170

Tableau II- 2 : Paramètres issus de la simulation des spectres RPE des complexes **137**et **139**

Des expériences supplémentaires devront être réalisées pour permettre de valider ou non la géométrie du complexe ABE **137**. L'analyse doit également être réalisée pour les complexes **136** et **138** (acétate). Il s'agira de déterminer si ces complexes ont la même géométrie et donc si les ligands (aqua et acétate) induisent des différences de géométrie.

La géométrie du complexe **139** ABD et potentielle du complexe **137** ABE traduit d'un environnement plutôt contraint. En effet, les complexes tren cuivre sont généralement en BPT déformée et non en géométrie PBC.

Les structures des différents complexes ont donc été modélisés à l'aide du logiciel Avogadro dans l'objectif de visualiser si les données obtenues grâce à l'UV et à la RPE pouvaient être représentatives. La Figure II-30 comprend les modélisations des complexes ABD CuH₂O **139** et CuOAc **138**.

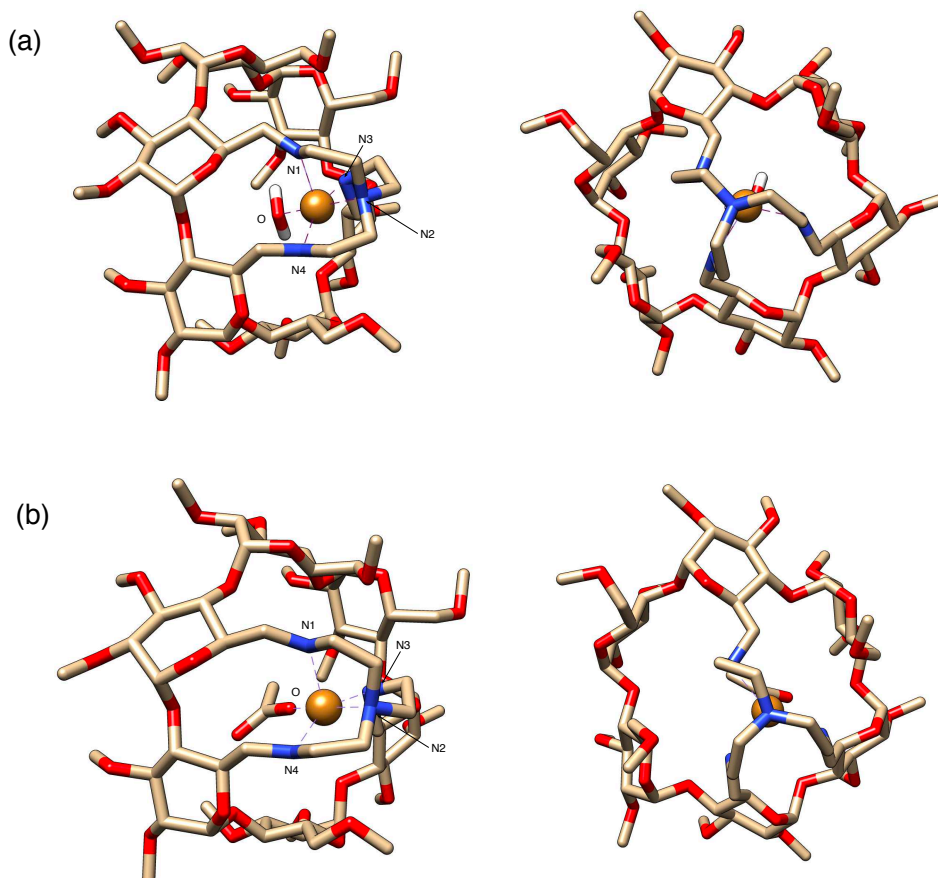


Figure II-30 : représentation illustrative des complexes CD-trenCu ABD ; (a) visualisation de la géométrie du complexe CD-trenCu(II)H₂O **139** ; (b) CD-trenCu(II)OAc **137**

La détermination des angles N2-Cu-O et N1-Cu-N4 a permis de calculer le paramètre τ . Pour le complexe CuH₂O il est de 0,26, ce qui correspondrait à une géométrie PBC distordue et donc ce qui validerait les données obtenues en RPE. Le complexe CuOAc a été modélisé afin d'avoir une première idée de sa géométrie. Il serait de même géométrie ($\tau = 0,30$) mais encore un peu plus distordue (Tableau II-3). Dans cette géométrie PBC, les atomes impliqués dans la base carrée seraient alors l'oxygène du ligand (H₂O ou OAc) et les azotes N4, N2 et N3.

Complexe ABD	Angle N2-Cu-O (°)	Angle N3-Cu-N4 (°)	τ
CD-trenCu(II)H ₂ O 139	175,10	159,57	0,26
CD-trenCu(II)OAc 137	169,36	151,215	0,30

Tableau II-3 : valeurs des angles et de τ des complexes ABD

La même modélisation a été réalisée pour les complexes ABE **136** et **137** (Figure II-31). On obtient une valeur de τ très proche de 0 dans le cas du complexe H_2O indiquant alors une PBC non déformée. Dans le cas du complexe OAc la valeur ne peut être calculée puisqu'elle serait inférieure à zéro. De ce fait cette dernière modélisation ne peut être prise en compte puisqu'elle n'est absolument pas représentative (valeur de $\tau < 0$) (Tableau II-4).

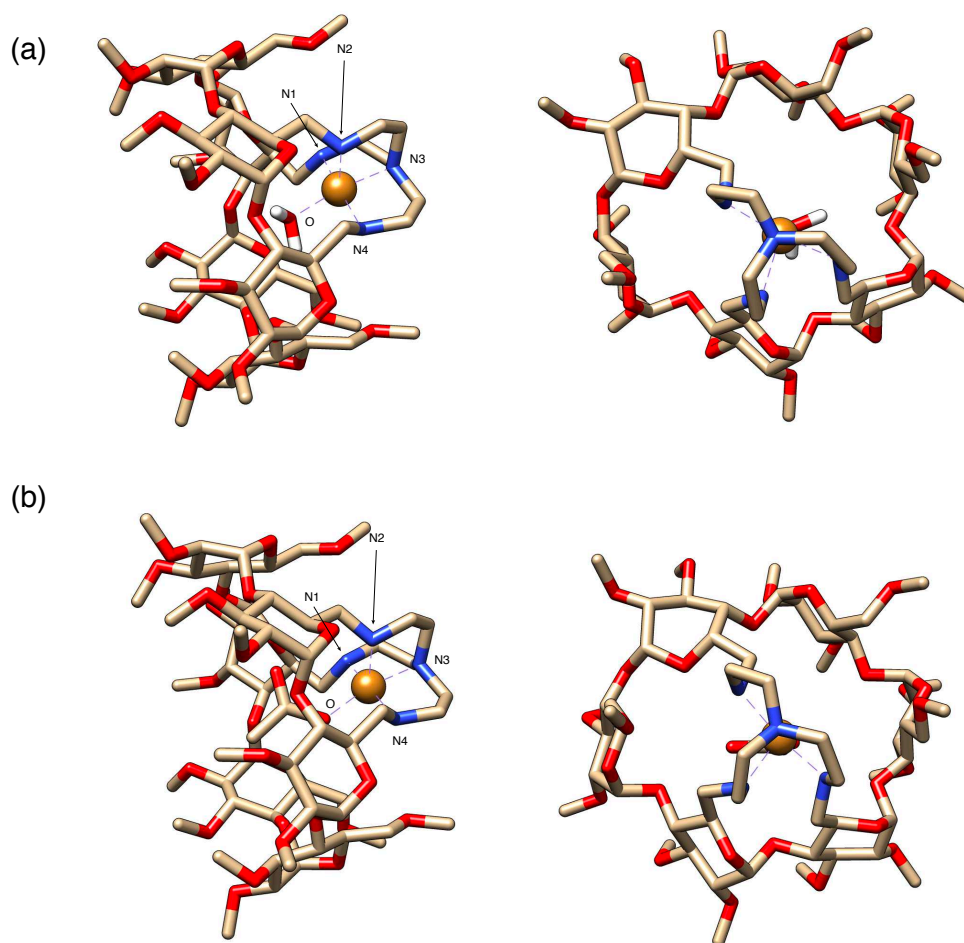


Figure II-31 : représentation illustrative des complexes CD-trenCu ABE ; (a) visualisation de la géométrie du complexe CD-tren-CuH₂O **137** ; (b) CD-tren-CuOAc **136**

Complexe ABE	Angle N3-Cu-O (°)	Angle N1-Cu-N4 (°)	τ
CD-trenCu(II)H ₂ O 137	170,54	170,50	≈ 0
CD-trenCu(II)OAc 136	167,46	171,10	?

Tableau II-4 : valeurs des angles et de τ des complexes ABE

Au vu de la différence des spectres UV entre le complexe ACE **140** et les complexes ABD **138** et ABE **136**, la modélisation du complexe ACE **140** a été réalisée. Elle donne un paramètre τ d'une valeur de 0,77, indiquant alors une géométrie BPT' distordue (angles : O-Cu-N3 127 ° et N4CuN1 179 °). La base de la pyramide serait alors assurée par les azotes N1, N2 et N4 (Figure II- 32).

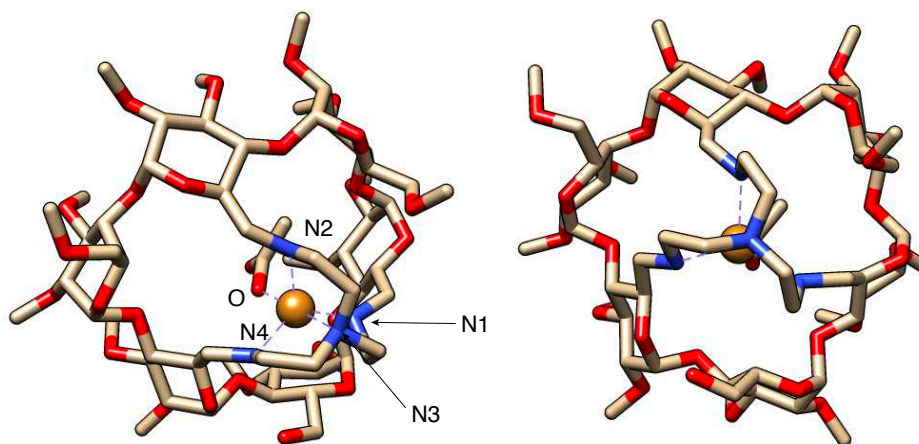


Figure II- 32 : structure potentielle du complexe **140** ACE

Les expériences UV et RPE sur les complexes OAc et H₂O restent bien entendu à réaliser. Ce changement de géométrie traduirait donc d'un environnement beaucoup moins contraint et laisseraient penser que le pontage asymétrique de la CD dans le cas des complexes **136** et **137** ABE et **138** et **139** ABD serait directement responsable de la différence de géométrie des complexes de cuivre.

L'analyse RPE reste à réaliser pour les complexes CD-trenCu(II)OAc ABD et ABE ainsi que pour le complexe symétrique ACE afin de pouvoir identifier sa géométrie.

3. Premiers essais de reconnaissance moléculaire

La finalité de ces complexes de cuivre est de les utiliser pour reconnaître de petites molécules chirales, dans l'espoir que la forme des deux cavités permette de discriminer un des deux énantiomères d'une molécule invitée. Ce phénomène pourrait alors venir mettre en lumière des différences structurales qui seraient causées directement par le pontage, la complexation ainsi que par le motif de fonctionnalisation.

La CD-trenZn(II) ABD **134** zinc ayant montré qu'il était possible de complexer un acétate dans la cavité, la fonction carboxylate semble aussi être appropriée dans le cas des complexes tren cuivre. Nous avons pu déterminer qu'il était possible de complexer un acétate dans la cavité sur les

complexes tren-Cu perchlorate. Le ligand présent sur la position apicale du cuivre étant probablement une molécule d'eau, l'échange au profit d'un carboxylate semble possible.

D'autre part, les travaux de Reinaud ont permis de montrer que les complexes de calix[6]trenCu(II) étaient capables de reconnaître différentes espèces telles que des alcools, des nitriles ou encore des amines. Nous avons donc envisagé de réaliser le même type d'expériences dans un premier temps afin d'évaluer la capacité des complexes CD-trenCu(II)H₂O **137** et **139** à reconnaître ces mêmes solvants.

3.1 Etude de complexation de solvant par UV

Des ajouts d'excès de différents solvants à des solutions de **139** et **137** des régioisomères ABD et ABE a été réalisée et le suivi a été effectué par spectroscopie UV-vis.

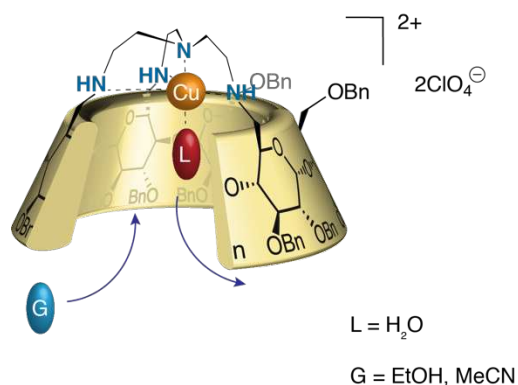


Figure II-33 : représentation de l'échange de ligand avec les CD-trenCu(II)

Aucun changement d'absorbance au niveau des transitions d-d du cuivre n'a été observé, que ce soit en présence d'acétonitrile ou d'éthanol. Ces solvants, pourtant connus pour avoir une affinité au cuivre (II) n'ont pas révélé d'interactions particulières avec les complexes de CD-tren. Un exemple des quatre expériences réalisées (MeCN et EtOH pour les complexes **137** et **139**) est donné dans la figure ci-dessous :

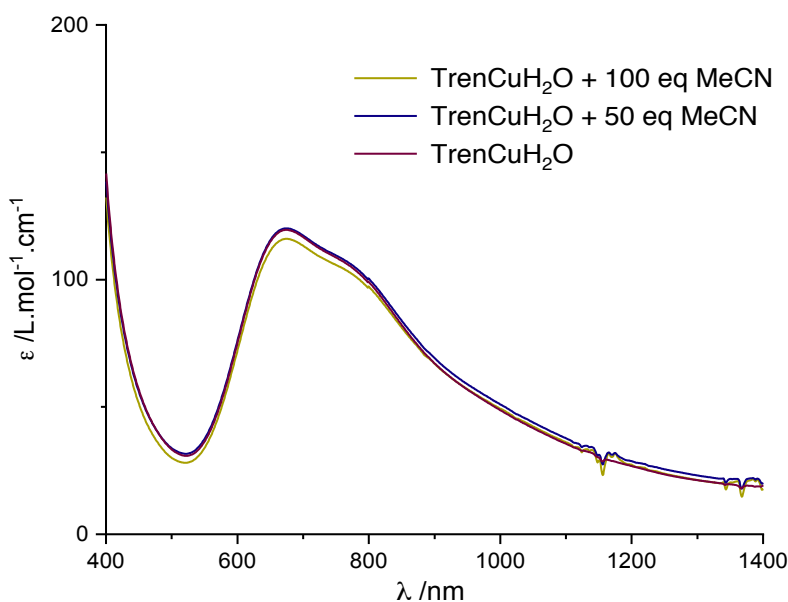
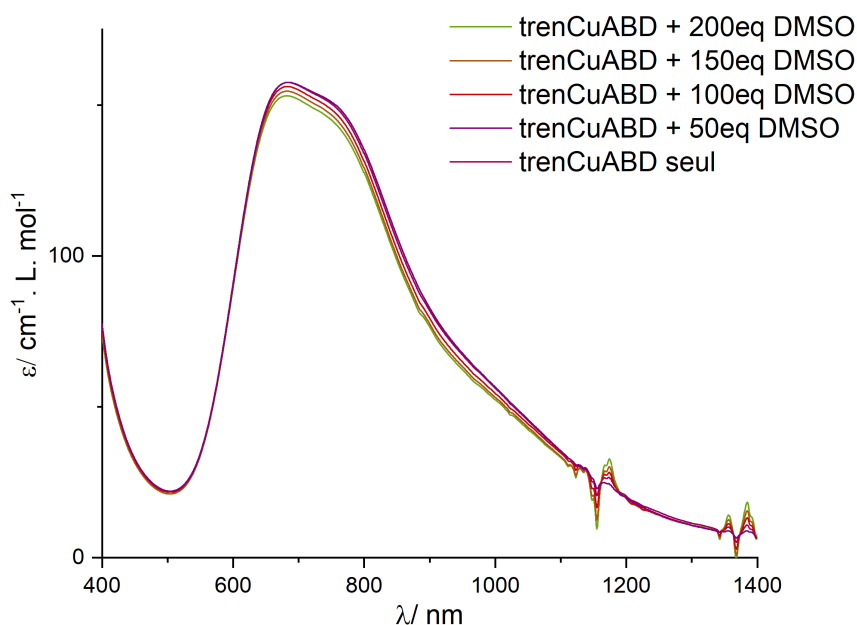


Figure II-34 : ajouts d'excès d'MeCN au complexe CD-trenCu(II)H₂O **137**. DCM, C = 5.10⁻³ M

Lors de l'ajout d'acétonitrile au complexe **137** en très grand excès aucun changement notable n'est observé, montrant que l'acétonitrile possède une très faible affinité pour les complexes CD-TrenCu. De ce fait il est possible de conclure qu'aucun échange de ligand n'a lieu. Si l'on compare ces données avec les deux complexes **136** et **137** où l'on pouvait voir une signature totalement différente en fonction du ligand dans la partie II.2.2.1 cela n'a pas été observé dans ce cas. Il en est de même avec l'éthanol. Il est donc possible de conclure que ces ligands ne sont pas assez forts pour entraîner l'échange de ligand.

Des ligands possédant plus d'affinité pour le cuivre ont été étudiés. L'ajout de plusieurs équivalents d'amines n'a pas montré de différence notable. En présence de DMSO, on peut noter une légère diminution de l'absorption mais à partir de 50 jusqu'à 200 équivalents (Figure II-35), ce qui traduirait d'un échange très lent et/ou d'une faible affinité entre le DMSO et le complexe **139**.

Figure II-35 : ajouts d'excès de DMSO au complexe **139**

Les informations apportées par la spectroscopie UV traduisent de la difficulté à effectuer l'échange de ligand avec l'eau présente dans la cavité. On pourrait alors imaginer que le ligand situé en position apicale du cuivre serait stabilisé par la CD notamment par des liaisons hydrogènes (dues à la présence des nombreux oxygènes et hydrogènes dans la cavité) rendant l'échange compliqué. De plus, il est fort probable que d'autres molécules d'eau soient présentes dans la cavité, empêchant l'accès d'un invité dans la cavité. D'autre part, la géométrie du complexe pourrait avoir ici son importance puisque le ligand en position apicale fait partie de la base de la pyramide de la BPC.

III. CONCLUSION & PERSPECTIVES

Les travaux réalisés sur les CDs tren-métal ont permis de déterminer qu'un invité pouvait être présent dans la cavité de la CD (Acétate Cu et Zn). De plus, les différentes caractérisations spectroscopiques ont permis de déterminer la géométrie du complexe CD-trenCu(II) ABD **139**. Des expériences complémentaires doivent être réalisées en vue de confirmer la géométrie du complexe ABE **137**. De plus, la comparaison des spectres RPE avec les complexes CD-trenCu(II)OAc **136** et **138** doit également être réalisées. Elles permettront de mettre en évidence si la complexation d'un autre ligand a une influence sur la géométrie du complexe.

Les mêmes études devront être réalisées sur le complexe ACE symétrique **140**. En fonction du résultat, cela permettra de conclure sur l'influence d'un pontage asymétrique par rapport à un pontage symétrique.

D'autre part, il a été possible d'identifier qu'une relation de pseudo-énantiomérisie existe entre les deux couronnes primaires des complexes CD-trenCu(II) **136** et **137** grâce à l'utilisation du dichroïsme circulaire. La comparaison de ces deux spectres avec complexe symétrique **140** traduit probablement d'une différence de structure du complexe ABE **136**.

2. Perspectives

2.1 Pontage de l'alpha CD par un pont carboné aromatique

L'objectif principal de cette thèse est de caractériser la déformation des deux régioisomères de CD tripontés ABE et ABD. Cela pourrait être mis en évidence grâce à la complexation de molécules chirales. Les CD tren métal n'ayant pas permis d'effectuer de la reconnaissance moléculaire, le fait de se tourner vers le pontage avec d'autres groupements tripodaux peut être envisagé.

Des premiers essais de synthèse de pontage avec un pont aromatique ont été encourageants et ont été réalisés sur les deux triols ABE et ABD. Cela a permis de tester le pontage via une substitution nucléophile sur la CD. Ces réactions ont été réalisées sur les triols benzylés, composés nécessitant le moins d'étapes de synthèse. Nous avons choisi de ponter les triols ABE et ABD par le 1,3,5-(tribromométhyl)benzène. Les composés pontés ABE et ABD ont été obtenus avec des rendements de l'ordre de 50%.

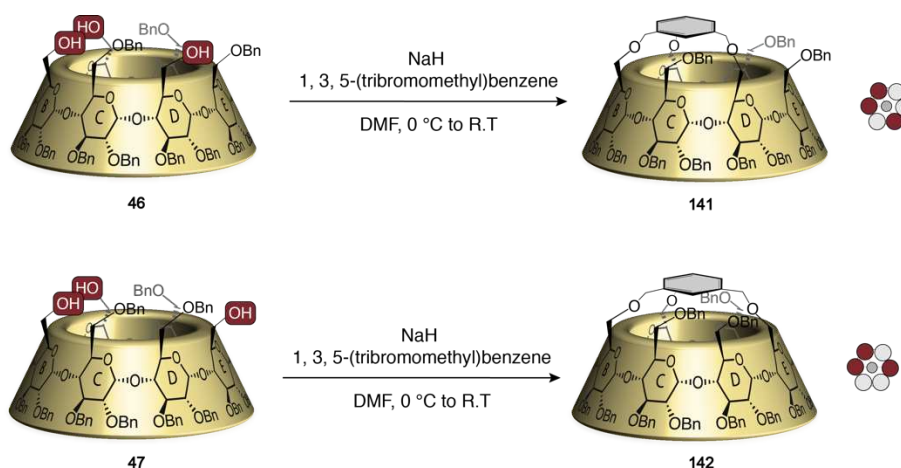


Schéma II-10 : pontage des triols **46** et **47** par le 1,3,5-(tribromométhyl)benzène

Le pontage par un autre pont carboné, plus petit que le précédent a également été effectué sur le triol ABD **46**. Après bromation du triol **46**, la CD a été mise en présence de 1,1,1-(trishydroxyméthyl)-éthane et d'hydruure de sodium pour conduire aux composés **143a** et **143b** avec un rendement de 40%. On note ici que le rendement de chaque produit issu de la réaction est moins bon puisque deux régioisomères sont générés lors du pontage, ceci étant dû à la présence du méthyle. Ces deux produits sont séparables par colonne chromatographique.

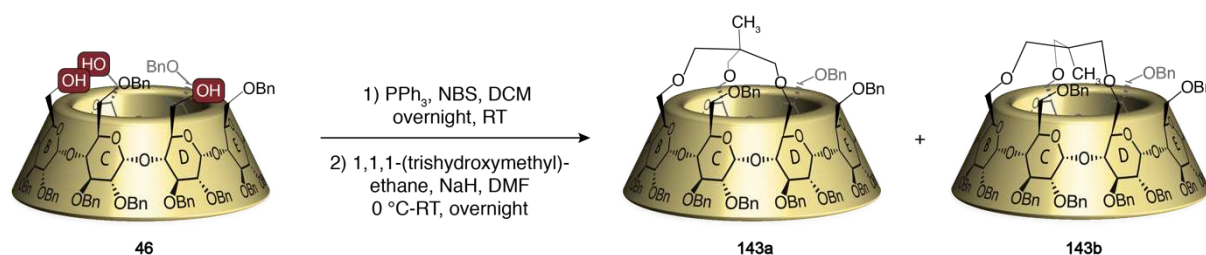


Schéma II-11 : pontage du triol **46** par le 1,1,1-(trishydroxyméthyl)-éthane

Il est possible que les CDs **141**, **142** et **143** issues du pontage par ces deux nouveaux groupements soient plus déformées que les CDs tren. Dans le cas des CDs portant l'aromatique, le nombre de positions séparant deux unités est le même mais le cycle, qui est plan pourrait rigidifier la structure. Dans le cas du composé portant le pont aliphatique, les unités sont séparées par 7 positions (au lieu de 9 pour le tren) ce qui contraindrait encore plus la CD (Figure II-36).

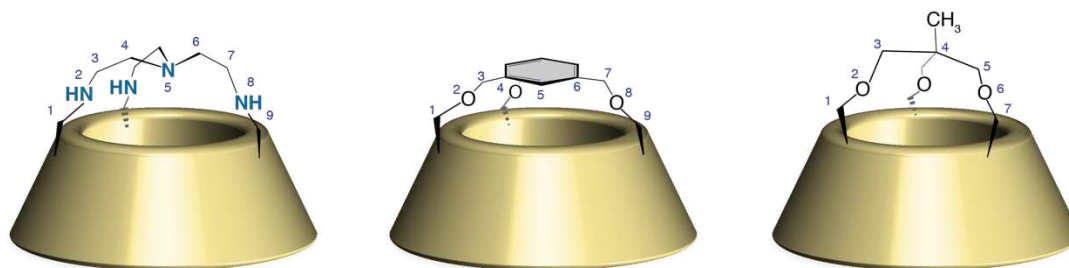


Figure II-36 : comparaison des longueurs des différents ponts

La synthèse de ces composés en série méthylée pourrait permettre l'obtention de cristaux afin de comparer l'influence de différents types de ponts sur la forme de la cavité des CDs ABE et ABD.

La synthèse et l'utilisation de ces composés en série native pourrait permettre d'effectuer de la reconnaissance de petites molécules hydrophobes chirales dans l'eau. Ainsi, il serait possible d'apprécier la déformation de la cavité avec le seul pontage par un réactif tripodal et de profiter de l'effet hydrophobe de la cavité de la CD à l'état natif.

CHAPITRE III

SYNTHESE DE BASES DE VERKADE

ENCAPSULEES DANS DES CYCLODEXTRINES

Le chapitre précédent vient d'aborder la complexation de zinc et du cuivre dans les CD-tren **48** et **49**. Comme nous avons pu le voir en fin de chapitre, la reconnaissance de petites molécules par le cuivre encapsulé n'a pas fonctionné, ceci étant attribué au fait que l'échange de ligand n'a pas lieu. Afin d'exploiter les structures CDs-tren, la synthèse de superbases de Verkade est possible à partir du ligand tren. L'encapsulation d'un phosphore permettrait d'effectuer des réactions organocatalysées dans la cavité de la CD et de mettre en évidence de potentielles différences de réactivité/sélectivité entre les régioisomères ABE et ABD et de ce fait identifier des différences structurales au niveau des deux cavités.

Ce chapitre va, dans un premier temps, aborder brièvement la notion de superbase. La synthèse et l'utilisation de bases de Verkade sera traitée pour finir par la synthèse de bases de Verkade encapsulées.

I. LES SUPERBASES

1. Présentation

Les superbases sont une classe de composés organiques, le plus souvent azotées. Si le préfixe « super » peut laisser penser à la très forte basicité d'une espèce, le terme de superbase ne se réfère pas ici à des bases dont le pK_a est très élevé mais plutôt à un réactif résultant de la combinaison de plusieurs espèces basiques. C'est Caubère¹³² qui, dans les années 90, pose la définition suivante :

“le terme « superbase » devrait être appliqué uniquement aux bases résultant du mélange de deux (ou plus) bases conduisant à de nouvelles espèces basiques possédant de nouvelles propriétés inhérentes [...] Le terme « superbase » ne se réfère pas à une base thermodynamiquement et/ou cinétiquement plus forte qu'une autre, il se réfère à la création d'un nouveau réactif basique combinant les caractéristiques de plusieurs bases différentes. ”

Il existe de nombreux types de superbases, allant des bases azotées (amidines, guanidines), des éponges à proton ou bien aux bases de Verkade.

1.1 Amidines, guanidines et phosphazènes

Les amidines, guanidines et phosphazènes se rapportent directement à la définition de Caubère, autrement dit ce sont des espèces qui possèdent de nouvelles propriétés intrinsèques grâce à la combinaison des fonctions basiques qui les composent.

¹³² P. Caubère, *Chem. Rev.* **1993**, 93, 2317–2334.

On trouve les amidines qui résultent de l'introduction d'une imine sur le carbone situé en α de l'azote et les guanidines qui combinent une imine et une amine supplémentaire sur le carbone situé en α de l'amine. La basicité de ces espèces augmente avec le nombre de fonctions basiques présentes (Figure III-1). Ainsi le pK_a d'une amine primaire s'élève à 10 alors que celui d'une guanidine est comparable à celui d'un ion hydroxyle (13,6).¹³³

	Me-NH_2	$\text{Me}=\text{NH}-\text{NH}_2$	$\text{H}_2\text{N}=\text{NH}-\text{NH}_2$
	144	145	146
$pK_a (\text{H}_2\text{O})$	10,62	12,4	13,6
	amine	amidine	guanidine

Figure III-1 : pK_a dans l'eau des bases **144**, **145** et **146**

Les propriétés basiques de cette famille s'illustrent en grande partie par la formation de systèmes de conjugaison très stables après protonation (réversible) des espèces (Schéma III-1).

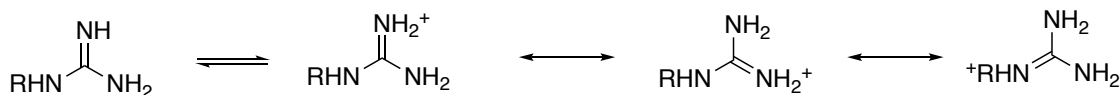


Schéma III-1 : formes mésomères des guanidines

Dans la même famille, on trouve les phosphazènes qui sont des bases composées d'iminophosphoranes découverts en 1996 par Schwesiger.¹³⁴ On les nomme P_n , n correspondant au nombre de fonctions iminophosphoranes ($-\text{P}=\text{N}$) présentes sur la molécule (Figure III-2).

Les travaux de Kaljurand¹³⁵ et Maksić^{136,137} ont permis d'évaluer le pK_a des phosphazènes portant des groupements alkyls entre 26 et 47 dans l'acétonitrile. On note une augmentation de la basicité en fonction de nombre de phosphores présents (jusqu'à P_5) et une variation du pK_a en fonction de leur agencement (linéaire/ramifié) et de l'encombrement stérique. Le grand nombre de formes limites de résonance de la forme protonée serait à l'origine de cette forte basicité.

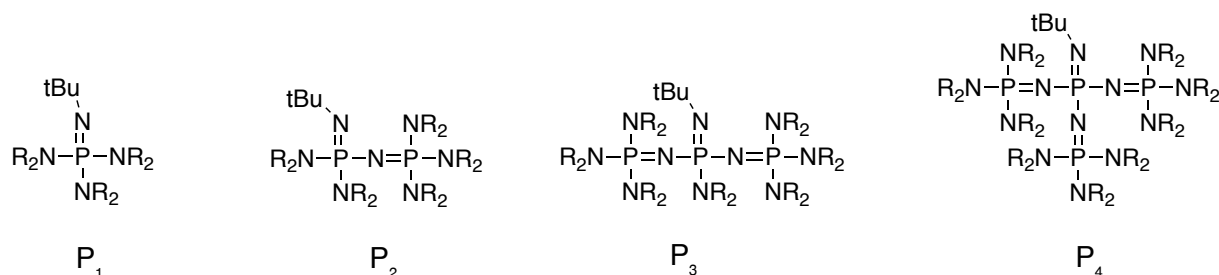
¹³³ E. D. Raczynska, P. C. Maria, J. F. Gal, M. Decouzon, *Journal of Physical Organic Chemistry*, **1994**, 7, 725–733.

¹³⁴ R. Schwesiger, H. Schlemper, C. Hasenfratz, *Liebigs Annalen*, **1996**, 1055–1081.

¹³⁵ I. Kaljurand, I. A. Koppel, A. Kütt, *Journal of physical chemistry*, **2007**, 111, 1245–1250.

¹³⁶ B. Kovačević, D. Barić, Z. B. Maksić, *New Journal of Chemistry*, **2004**, 28, 284–288.

¹³⁷ B. Kovačević, Z. B. Maksić, *Chemical communications*, **2006**, 1524–1526.



R = Me

Figure III-2: Phosphazènes P_1 à P_4

1.2 Les éponges à protons

Alder rapporte en 1968 la découverte de la première éponge à proton, le 1,8-bis(diméthylamino)naphthalène¹³⁸ (DMAN) **147** qui est constituée d'un squelette type naphthalène et de deux fonctions amines. Les propriétés basiques de ces composés reposent non plus sur la conjugaison mais directement sur leur structure. Ici, les doublets portés par les azotes sont orientés, ce qui leur permet de capter un proton de façon localisée (Figure III-3).

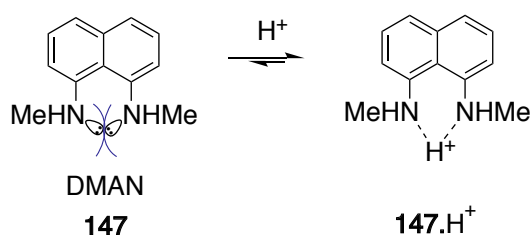
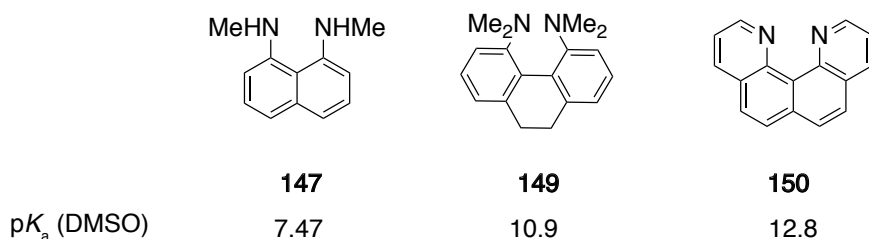


Figure III-3 : protonation du DMAN

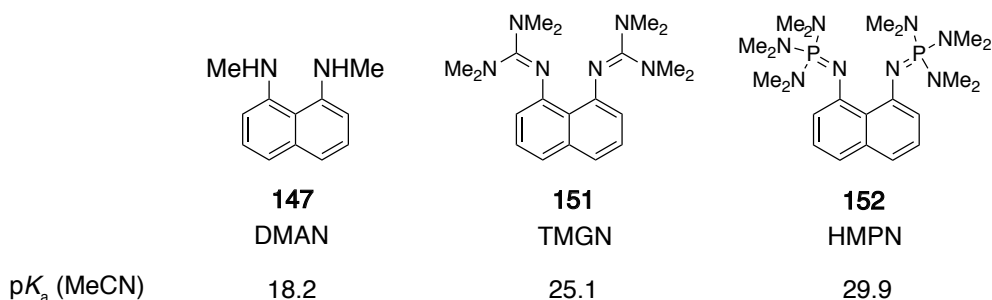
Le caractère basique de ces espèces est lié à la répulsion des doublets non liants portés par les azotes qui déstabilisent l'espèce non chargée ce qui induit une stabilisation de l'espèce protonnée. Il est donc possible de jouer sur la basicité en variant la distance entre les deux cycles aromatiques en introduisant des espaceurs et en variant la rigidité de la structure. Des nombreuses études structurales sur différents squelettes ont été menées, démontrant que la distance N...H⁺-N et que l'encombrement stérique autour des azotes jouent un rôle déterminant dans l'augmentation de la basicité.¹³⁹ Autrement dit plus la structure est rigide, plus les doublets non-liants vont avoir tendance à se repousser et donc à vouloir se stabiliser en complexant un proton (Figure III-4).

¹³⁸ R. W. Alder, P. S. Bowmann, W. R. Steels, D. R. Winterman, *Commun.*, **1968**, 723–724.

¹³⁹ C. Krieger, I. Newsom, M. A. Zirnstein, H.A Staab, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **1989**, 28, 84–86.

Figure III-4 : évolution du pK_a des éponges à proton **147**, **149** et **150**

On trouve également des superbases hybrides comme les éponges à protons combinées à des guanidines¹⁴⁰ et les éponges à proton combinées à des phosphazènes.¹⁴¹ Le remplacement des fonctions amines sur la structure des éponges à protons par des guanidines ou des phosphazènes font d'elles les bases les plus basiques de leur catégorie (Figure III-5). Leurs pK_a respectifs dans l'acétonitrile sont de 25,1 pour **151** et de 29,9 pour **152** soit 7 et 12 supplémentaires par rapport à **147** (18,2 dans l'acétonitrile).

Figure III-5: basicité des éponges à proton hybrides **147**, **151** et **152**

Dans une autre catégorie, on trouve les proazaphosphatranes appelés également bases de Verkade, qui sont des bases phosphorées. Ce type de base appartient à une catégorie à part puisque son caractère basique ne repose ni sur la délocalisation électronique comme pour les guanidines, ni sur sa capacité à capter un proton en entre deux atomes comme les éponges à proton. Ici, seul l'atome de phosphore capte le proton, le cation formé étant stabilisé grâce à l'atome d'azote axial (Figure III-6).

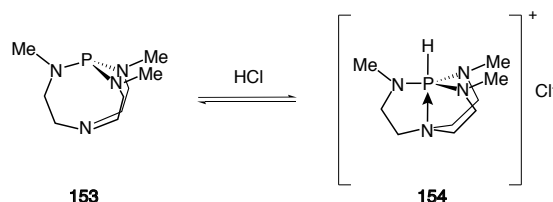


Figure III-6 : superbase de Verkade

¹⁴⁰ V. Raab, J. Kipke, R. M. Gschwind, J. Sundermeyer, *Chem. Eur. J.*, **2001**, 8, 1682–1693.

¹⁴¹ V. Raab, E. Gauchenova, A. Merkoulov, K. Harms, Sundermeyer, B. Kovačević, and Zvonimir B. Maksić, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, 127, 15738–15743.

2. Les azaphosphatranes et proazaphosphatranes

2.1 Contexte : les atranes

Avant de découvrir les proazaphosphatranes, Verkade s'est intéressé aux atranes. Les atranes sont des molécules tricycliques obtenues historiquement à partir de triéthanolamine. La complexation de ce ligand tétradentate avec un nouvel atome permet de créer une nouvelle liaison avec l'azote central. En fonction de la distance entre l'azote central et l'atome complexé nommé E il existe 3 types de structure possibles.¹⁴²

Lorsque les deux atomes N_{ax} et E sont à proximité ils sont liés par une liaison dative qualifiée de liaison apicale ou le plus souvent transannulaire, ce qui conduit à la formation d'une espèce tricyclique (structure A). Dans le cas où les deux atomes n'interagissent pas, on a une structure bicyclique appelée proatrane (structure C). Il existe un dernier type de structure (structure B), où les deux atomes interagissent pour former une liaison dont la longueur est comprise entre celle d'une liaison dative et la somme des rayons de Van der Waals de l'azote axial et de l'atome E. Il en résulte une structure quasi tricyclique (Figure III-7).

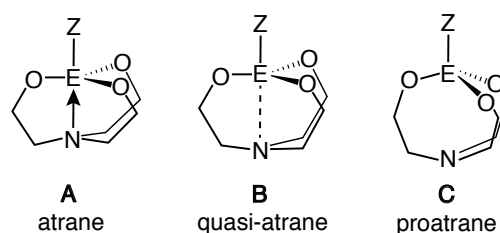


Figure III-7 : présentation des atranes

2.2 Les azaphosphatranes et proazaphosphatranes

2.2.1 Découverte

Après avoir largement étudié les atranes et leurs dérivés¹⁴³, Verkade et son équipe s'intéressent désormais à la synthèse des azaphosphatranes qui sont leurs dérivés azotés correspondants. En 1989, Verkade réussit pour la première fois à isoler l'azaphosphatrane (AzaP) **154** issu de la tris((2-méthylamino)éthylamine).¹⁴⁴

¹⁴² J. G. Verkade, *Coord. Chem. Rev.*, **1994**, 137, 233–295.

¹⁴³ J. G. Verkade, *Acc. Chem. Res.*, **1993**, 26, 483–489.

¹⁴⁴ C. Lensink, S. K. Xi, L. M. Daniels, J. G. Verkade, *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, 111, 3479–3480.

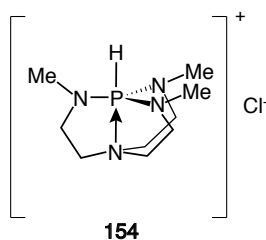


Figure III-8 : AzaP de Verkade

Pour se référer aux différents azotes présents sur la molécule, ils seront nommés de la façon suivante :

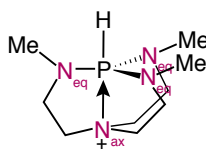


Figure III-9 : nomenclature des azotes composant l'AzaP

La synthèse de l'azaphosphatane s'effectue en présence du réactif $\text{PCl}(\text{NMe}_2)_2$ généré *in situ*, obtenu à partir d'un équivalent de PCl_3 et de deux équivalents de $\text{P}(\text{NMe}_2)_3$. Dans le but d'obtenir en une seule étape le proazaphosphatane (proAzaP) **153** à partir du tren **155**, les auteurs ont d'abord ajouté de la triéthylamine au milieu réactionnel. La base était censée capter l'équivalent de HCl généré au cours de la réaction de sorte à obtenir directement le proazaphosphatane **153**. Néanmoins, les auteurs observent la formation du cation **154** au lieu du proazaP attendu **153** (Schéma III-2).

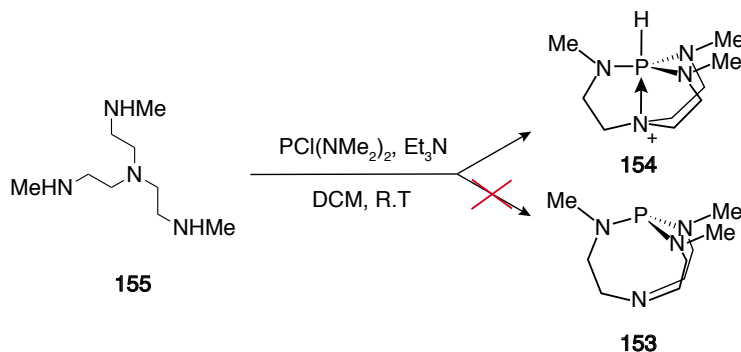


Schéma III-2 : synthèse du premier azaphosphatane

Le cation **154** obtenu a pu être caractérisé par RMN qui a permis de mettre en évidence la géométrie du phosphore. La RMN ^{31}P montre un pic à $-10,6$ ppm qui indique la présence d'un phosphore pentavalent et une constante de couplage $^1\text{J}(\text{P-H})$ d'une valeur de 491 Hz. Une constante de couplage $^3\text{J}(\text{PN}_{\text{ax}}\text{CH}_2)$ d'une valeur de 4.7 Hz suggère la présence de la liaison transannulaire P-N_{ax} (Figure III-10).

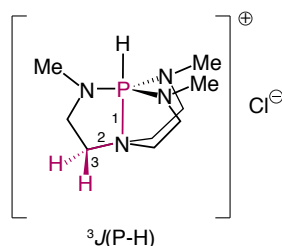


Figure III-10 : constante de couplage de couplage observée entre le phosphore et les hydrogènes situés en α de l'azote axial

Le cation **154** a ensuite pu être cristallisé en présence de tétrafluoroborate d'argent (AgBF_4) pour conduire au cation correspondant. Les données cristallographiques du sel obtenu viennent corroborer les informations extraites de l'analyse RMN : la somme des angles $\text{N}_{\text{eq}}\text{P}\text{N}_{\text{eq}}$ est de 358° et l'angle entre les atomes $\text{N}_{\text{eq}}\text{P}$ et PN_{ax} est de $86,3^\circ$ (Figure III-11), la longueur de la liaison dative est d'environ $1,98 \text{ \AA}$ en fonction des groupements portés par le tren, ce qui permet de confirmer la géométrie bipyramide à base triangulaire du phosphore au sein de l'espèce.

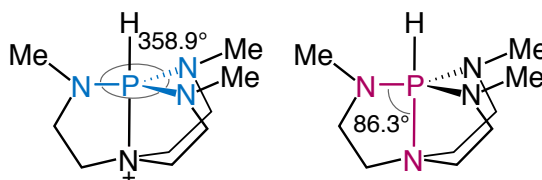


Figure III-11 : angles autour de l'atome de phosphore avec les azotes équatoriaux et axiaux

De nombreuses bases ont été utilisées pour tenter de déprotoner le cation **154** dans le but d'accéder au proAzaP **153** comme le DBU dans le DMSO, le *n*-butyllithium dans le THF ou encore le KOH dans le toluène mais ces tentatives sont restées sans succès. C'est finalement en présence d'un large excès de NaOH anhydre à plus de 200°C que la base attendue a pu être isolée avec un rendement de 53%. (Schéma III-3).

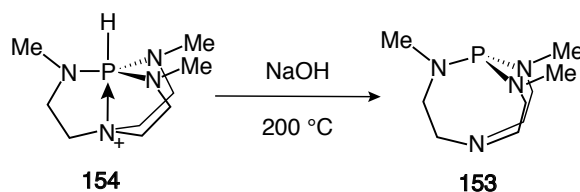
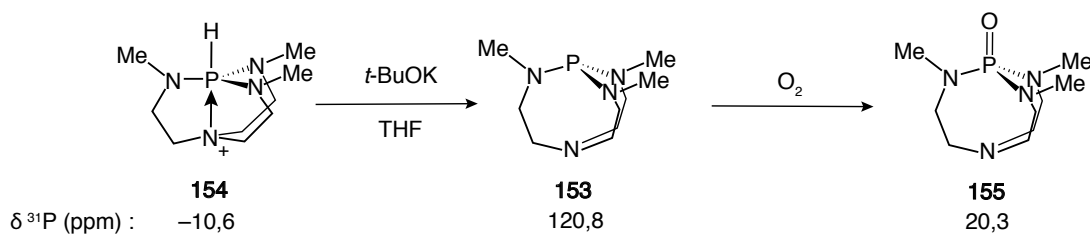


Schéma III-3 : premières conditions de synthèse de la base de Verkade

La mise au point d'un nouveau protocole de déprotonation de l'azaP **154** a permis d'isoler la base de manière beaucoup plus douce. L'utilisation d'un équivalent ou d'un léger excès de *t*-BuOK en fonction des cas permet d'accéder au proazaphosphatane **153**. Ce protocole, mis au point il y a trente ans permet d'accéder encore aujourd'hui à de nombreux dérivés de la base de Verkade (Schéma III-4).

Schéma III-4 : déprotonation de l'azaphosphatane **154**

La RMN ^{31}P du composé **153** montre un shift du signal à 120,8 ppm ce qui suggère la présence d'un phosphore trivalent.¹⁴⁵ On note que lorsque le composé **153** est mis en présence d'oxygène, l'oxyde correspondant **155** est formé, un signal à 20,3 ppm est observé, révélateur de la présence d'un phosphore (V) de géométrie tétraédrique (Schéma III-4). De plus, l'absence des constantes de couplage 3J observées en RMN du proton précédemment au profit de constantes 4J a permis de valider la structure obtenue (Figure 43).

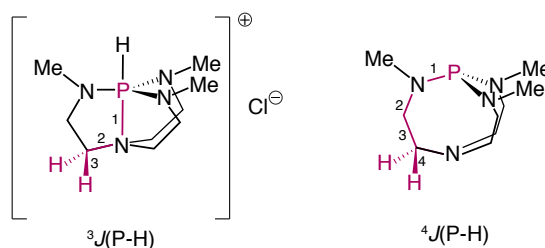


Figure 43 : constantes de couplages observés dans le cation et sa base correspondante

Le $\text{p}K_{\text{a}}$ de la base de Verkade a été estimé à 32,90 dans l'acétonitrile ce qui est semblable à ceux des phosphazènes P_2 . La forte basicité de cette espèce s'explique par la stabilité de son espèce cationique : la disponibilité du doublet non-liant de l'azote axial a la capacité de former une liaison transannulaire avec le phosphore, rendant ce dernier extrêmement basique.

3. Utilisations

Les utilisations de la base de Verkade sont pléthoriques. Au cours des trente dernières années elle a été utilisée en organocatalyse et plus récemment en catalyse organométallique. Différents exemples vont être abordés en plusieurs catégories : les réactions nucléophiles, les déprotonations et les réactions de catalyse organométallique.

¹⁴⁵ H. Schmidt, C. Lensink, S. K. Xi, J. G. Verkade, *Z. anorg. allg. Chem.*, **1989**, 678, 75–80.

3.1 Réactions nucléophiles

3.1.1 Acylations

La base de Verkade a été utilisée dans l'activation de dérivés carbonylés. Verkade s'est intéressé à l'acylation d'alcools encombrés en présence d'anhydrides, acétique ou benzoïque (Schéma III-5).¹⁴⁶

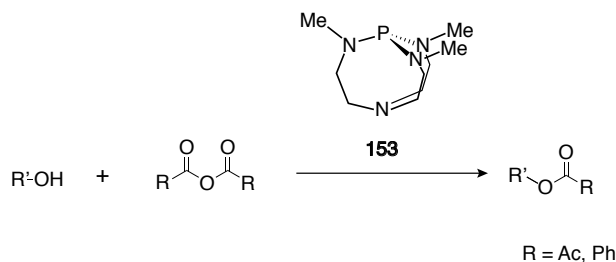


Schéma III-5 : acylation d'alcools en présence de la base de Verkade

Le proazaphosphatrane **153** s'est révélé particulièrement efficace dans cette transformation puisque son utilisation dans cette réaction a conduit 99% de conversion du produit de départ. D'autres bases usuelles et superbases ont été testées dans cette réaction et ont montré une moindre efficacité (voire aucune conversion dans le cas du DBU) (Tableau III-1).

base	conversion (%)
DMAP	76
Bu ₃ P	74
P ₄ tBu	49
DBU	<1
153	99

Tableau III-1 : utilisation de différentes bases pour acyler des alcools

Cette réaction permet d'obtenir des alcools acétylés en très peu de temps mais est stoechiométrique. La formation de l'espèce **157** via une addition-élimination permet d'activer le carbonyle facilitant l'attaque nucléophile de l'alcool. Après acylation, une molécule d'acide acétique est générée, ce qui entraîne la formation de **154** et empêche donc la formation d'un cycle catalytique (Schéma III-6).

¹⁴⁶ B. A. D'Sa, J.G. Verkade, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 2963–2966.

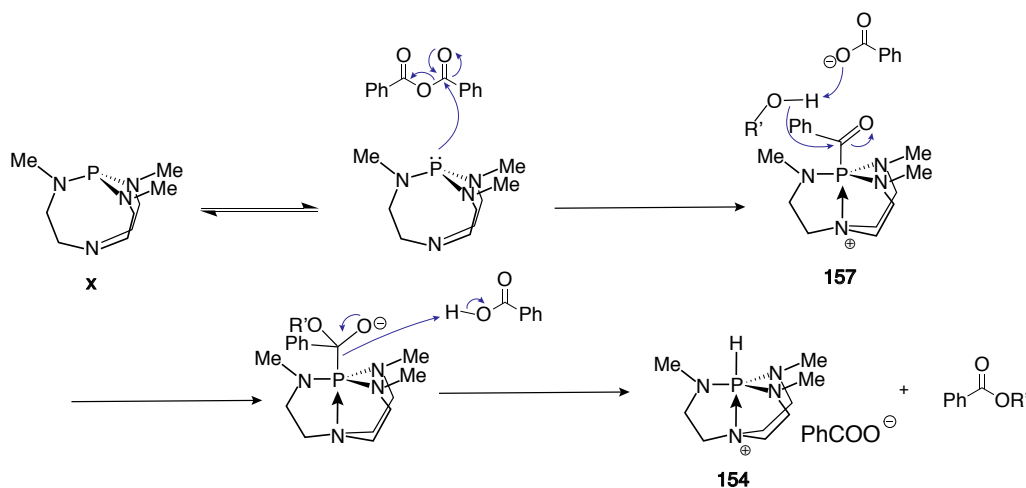


Schéma III-6 : mécanisme de l'acylation d'alcools en présence d'un anhydride

L'utilisation d'autres agents d'acylation a permis le développement d'une méthode catalytique pour effectuer cette réaction.¹⁴⁷ L'utilisation d'acétate de vinyle a permis d'obtenir de très bons résultats sur une grande variété de substrats plus ou moins encombrés. Ce type d'agent d'acylation présente l'avantage, après acylation, de libérer de l'alcool vinylique, qui est converti en éthanal car il n'est pas déprotonné par la base de Verkade, ce qui permet la régénération du catalyseur (Schéma III-7).

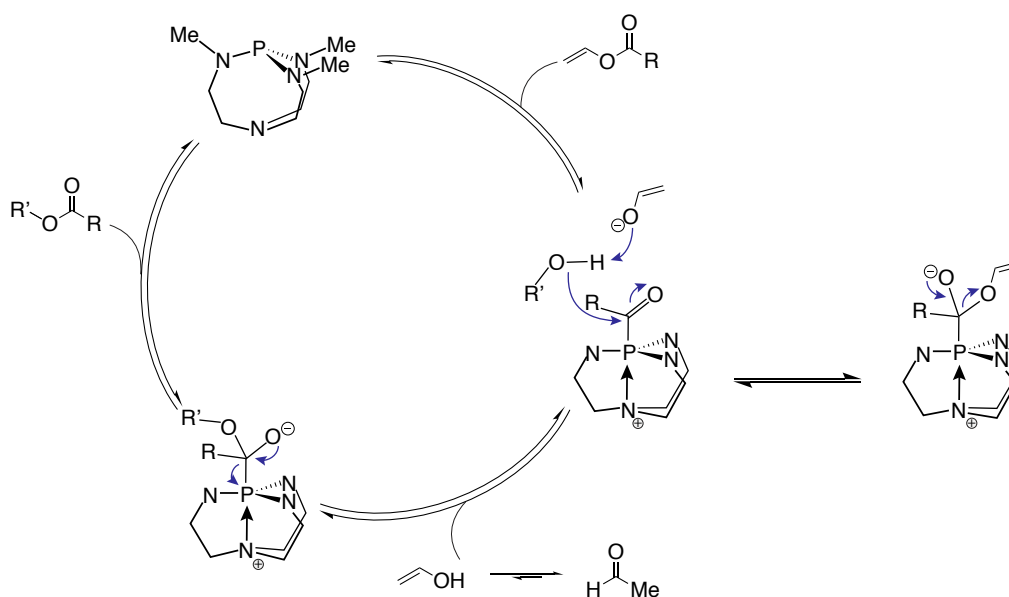


Schéma III-7 : mécanisme de la version catalytique de l'acylation d'alcools

¹⁴⁷ P. Ilankumaran, J. G. Verkade, *J. Org. Chem.*, **1999**, *64*, 3086–3089.

Dans le même article, Verkade décrit également l'utilisation de sa base dans des réactions de transestérifications et de déprotections qui conduisent généralement aux produits avec des rendements supérieurs 80% en quelques heures (Schéma III-8) :

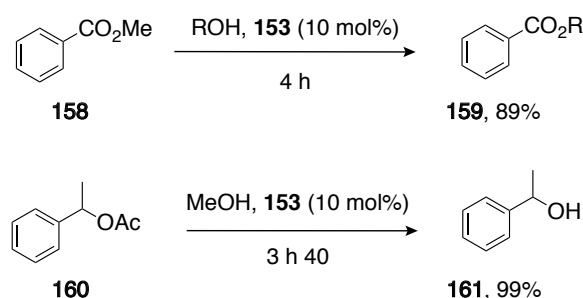


Schéma III-8 : transestérification et désacétylation catalysées par **153**

3.1.2 Silylations

Les proazaphosphatranes sont également des catalyseurs efficaces dans des réactions de silylation.^{148,149} Les agents de silylation utilisés fréquemment, tels que le tert-butyldiméthylchlorosilane (TBSCl) ne permettent généralement pas de silyler des alcools encombrés ou encore des alcools tertiaires. De plus, les conditions réactionnelles employées faisant régulièrement intervenir des acides ou des bases sont souvent incompatibles avec des substrats portant des fonctions sensibles à ces réactifs. Verkade a donc mis au point une méthode de silylation plus douce faisant intervenir le proazaphosphatrane **x** (Schéma III-9). Cette méthode permet de silyler une grande variété d'alcools tels que des alcools phénoliques, vinyliques, primaires, secondaires ou encore tertiaires.

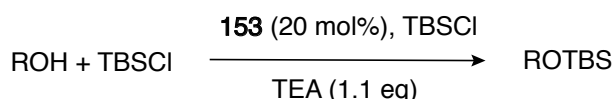
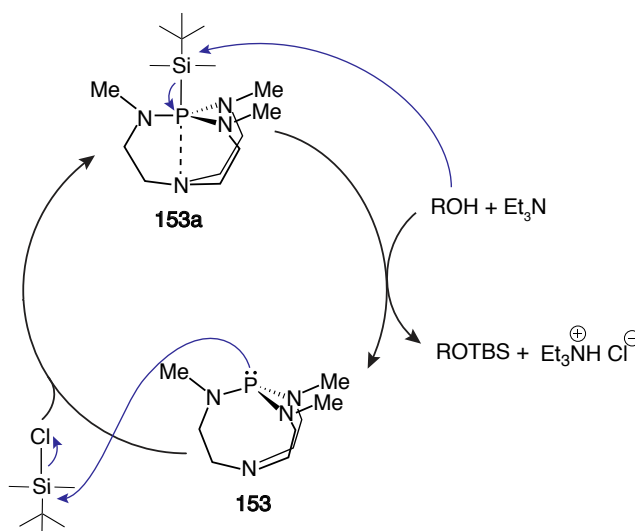


Schéma III-9 : silylation d'alcools catalysée par la base de Verkade

Les auteurs décrivent un mécanisme dans lequel la formation de l'intermédiaire **153a** (liaison P-Si) exacerbe l'électrophilie du silicium facilitant l'attaque de l'alcool (Schéma III-10). C'est la formation de cette espèce qui permet l'attaque d'alcools moins réactifs et qui seraient silylés difficilement sans sa présence.

¹⁴⁸ B. A. D'Sa, J. G. Verkade, *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, *118*, 12832–12833.

¹⁴⁹ B. A. D'Sa, D. McLeod, J. G. Verkade, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 5057–5061.

Schéma III-10 : mécanisme de silylation d'alcool catalysée par **153**

On note également que les proazaphosphatrane permettent d'effectuer des réactions de désilylation d'alcools.¹⁵⁰

Le proazaphosphatrane **153** est également efficace lorsqu'il est employé dans des réactions de triméthylsilylcyanations d'aldéhydes ou cétones en présence de TMSCN (Schéma III-11 (1)).¹⁵¹ En fonction des conditions réactionnelles deux produits peuvent être obtenus. Lorsque du HCl est utilisé pour neutraliser la réaction, une désilylation de l'alcool a lieu et la cyanhydrine est formée de manière préférentielle (Schéma III-11 (2)).

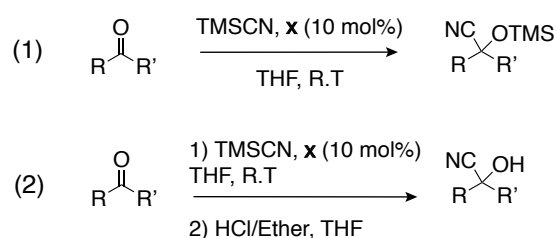


Schéma III-11 : réaction de triméthylsilylcyanation

Le mécanisme proposé est analogue aux précédents si ce n'est qu'ici l'oxygène carbonyle est activé par le silicium lui-même activé par le phosphore (Schéma III-12).

¹⁵⁰ Z. Yu, J.G. Verkade, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 2065–2068.

¹⁵¹ Z. Wang, B. Fetterly, J.G. Verkade, *Journal of organometallic chemistry*, **2002**, 646, 161–166.

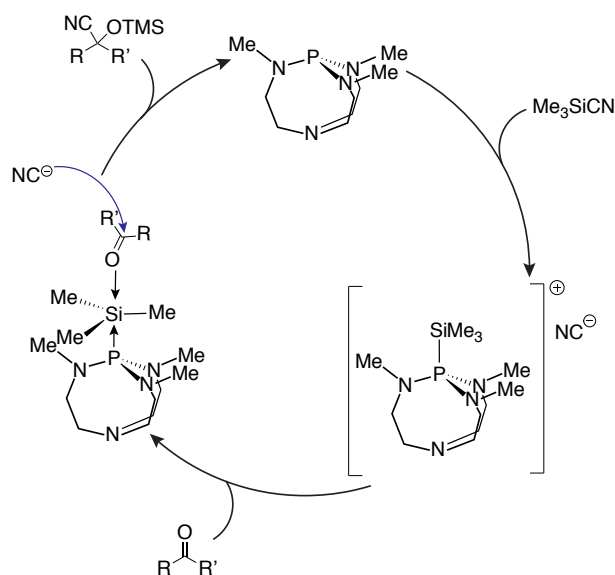


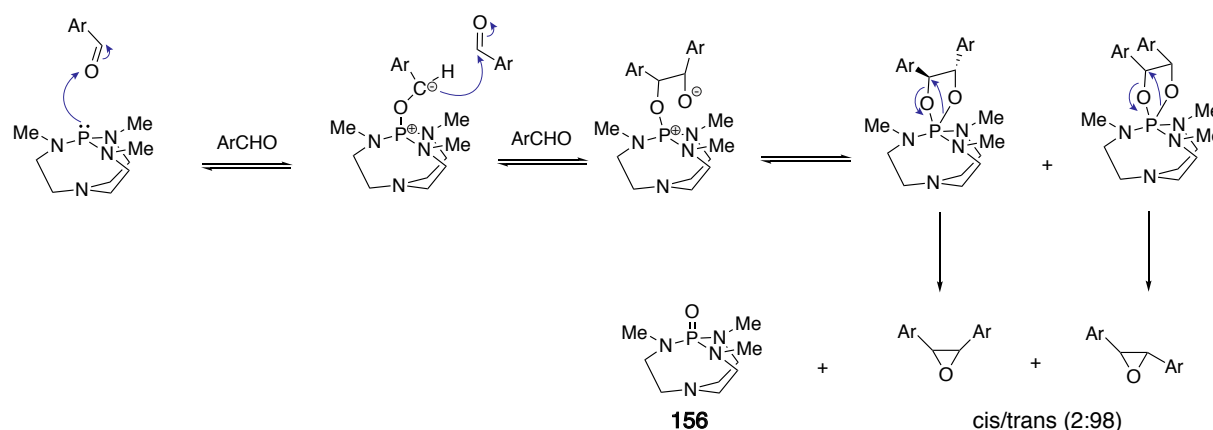
Schéma III-12 : mécanisme proposé pour la triméthylsilylcyanation de dérivés carbonyles

Le proazap **153** permet d'obtenir des cyanhydrines variées (aliphatiques, aromatiques...) avec des rendements de l'ordre de 90%. En présence de cétones α,β -insaturées cette réaction permet d'obtenir de manière régiosélective les produits d'addition 1,2 aucun adduits 1,4 n'ayant été formés.

On note qu'avec ce catalyseur, en présence de substrats chiraux des sélectivités ont pu être observées. Avec le (1-*R*)-(+)-camphre un seul diastéréoisomère a été obtenu mais avec un rendement de 33%. Dans le cas de la (-)-menthone la cyanhydrine silylée est obtenue avec un rendement de 94% mais avec une diastéréosélectivité très modérée (66:34). Les auteurs ont également étudié cette réaction avec un proazaphosphatrane énantio pur possédant des groupements (*S*)-PhCHMe sur les azotes équatoriaux mais ces derniers n'ont montré aucune induction asymétrique lors de la triméthylsilylcyanation du benzaldéhyde. Ces résultats seront évoqués dans la partie I.4.

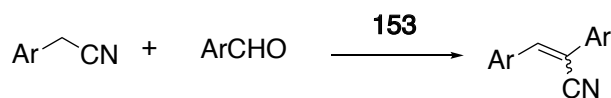
3.1.3 Formation d'époxydes

La mise au point de synthèse sélective d'époxydes a également été étudiée. Cette réaction plus singulière fait intervenir deux aldéhydes et permet de former sélectivement des époxydes *trans*. Cette réaction n'est cependant pas catalytique puisque qu'en fin de réaction la base est convertie en oxyde **156** (Schéma III-13).

Schéma III-13: synthèse d'époxydes *trans* à partir d'aldéhydes

3.2 Déprotonations

Les proazaphosphatranes ont largement été utilisés en catalyse basique, dans la déprotonation en α de groupements électroattracteurs tels que les nitriles. Verkade a ainsi achevé la synthèse de β -hydroxynitriles¹⁵² ou encore de nitriles α,β -insaturés (Schéma III-14).¹⁵³

Schéma III-14 : synthèse de nitriles α,β -insaturés

La fonction nitro a également été étudiée et plus particulièrement la réaction de Henry. Les proazaphosphatranes sont utilisés dans la synthèse de nitroaldols.¹⁵⁴ La base de Verkade est utilisée ici comme amorceur de la réaction plus qu'en tant que catalyseur. Elle déprotonne le proton acide situé en α du nitroalcane qui vient ensuite s'additionner sur le dérivé carbonyle. Le nitroalcoolate obtenu va ensuite déprotonner une nouvelle molécule de nitroalcane, en répétant ce cycle jusqu'à la fin de la réaction (Schéma III-15).

¹⁵² P. B. Kisanga, D. McLeod, B. D'Sa, J. Verkade, *J. Org. Chem.*, **1999**, *64*, 3090–3094.

¹⁵³ B. A. D'Sa, P. Kisanga, J. G. Verkade, *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 3961–3967.

¹⁵⁴ P. B. Kisanga, J. G. Verkade, *J. Org. Chem.*, **1999**, *64*, 4298–4303.

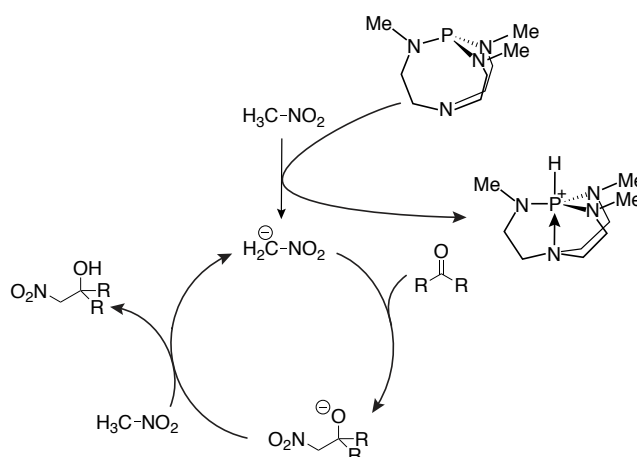


Schéma III-15 : synthèse de nitroalcane par la réaction de Henry

3.3 Catalyse organométallique

Il existe des applications plus récentes de la base de Verkade, notamment en catalyse organométallique. Si l'utilisation de phosphines ou encore d'aminophosphines en catalyse organométallique est bien connue, ce n'est qu'à partir des années 2000 que l'utilisation de la base de Verkade en tant que ligand dans des réactions de couplage au palladium a été étudiée. Le proazaphosphatrane **153** s'est montré efficace dans des réactions de couplage de Suzuki-Miyaura¹⁵⁵, de Buchwald-Hartwig¹⁵⁶ ou encore de Sonogashira (Schéma III-16).¹⁵⁷

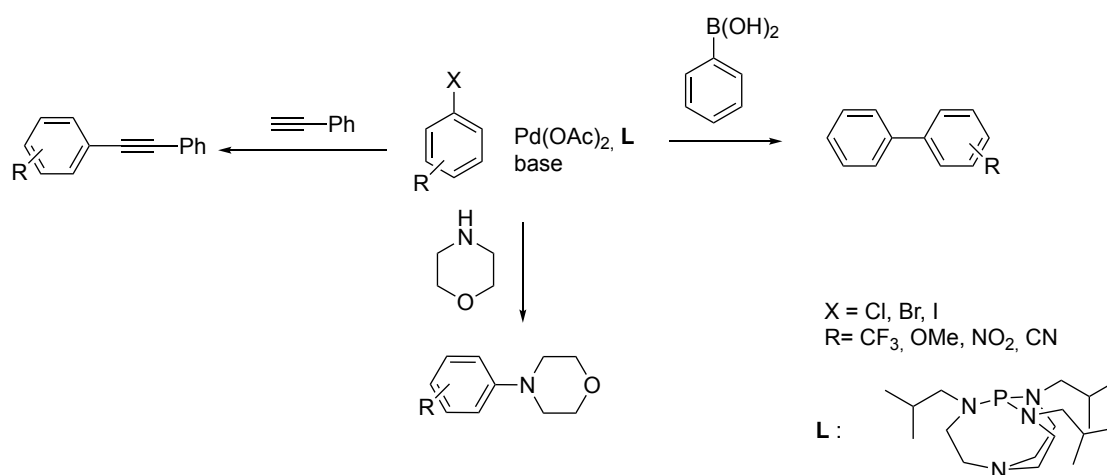


Schéma III-16 : utilisations de proazaphosphatrane dans des couplages au palladium

¹⁵⁵ S. Urgaonkar, M. Nagarajan, J. G. Verkade, *Tetrahedron Letters*, **2002**, 43, 8921–8924.

¹⁵⁶ (a) S. Urgaonkar, M. Nagarajan, J. G. Verkade, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 452–459; (b) S. Urgaonkar, J. G. Verkade, *J. Org. Chem.* **2004**, 26 (69), 9135–9142.

¹⁵⁷ S. Urgaonkar, J. G. Verkade, *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 5752–5755.

4. Synthèse d'azaphosphatranes chiraux

Les bons résultats obtenus en catalyse ont conduit plusieurs équipes à synthétiser des proazaphosphatranes chiraux et ainsi à étendre le champ d'application de ces bases en organocatalyse asymétrique. Très peu de bases chirales ont été synthétisées et utilisées. Dans le peu d'exemples d'azaphosphatranes chiraux décrits, on trouve généralement le centre stéréogène positionné sur le carbone en α de l'azote équatorial.

Moberg a synthétisé des dérivés de tren énantipurs à partir d'aminoalcools via l'ouverture d'aziridines¹⁵⁸ pour accéder à des azaP¹⁵⁹ chiraux (Schéma III-17). Les trens énantipurs ont ensuite été mis en présence de $\text{PCl}(\text{NMe}_2)_2$ pour conduire aux azaP **162a** et **162b** puis déprotonés pour conduire aux proAzaP correspondants **163a** et **163b**.

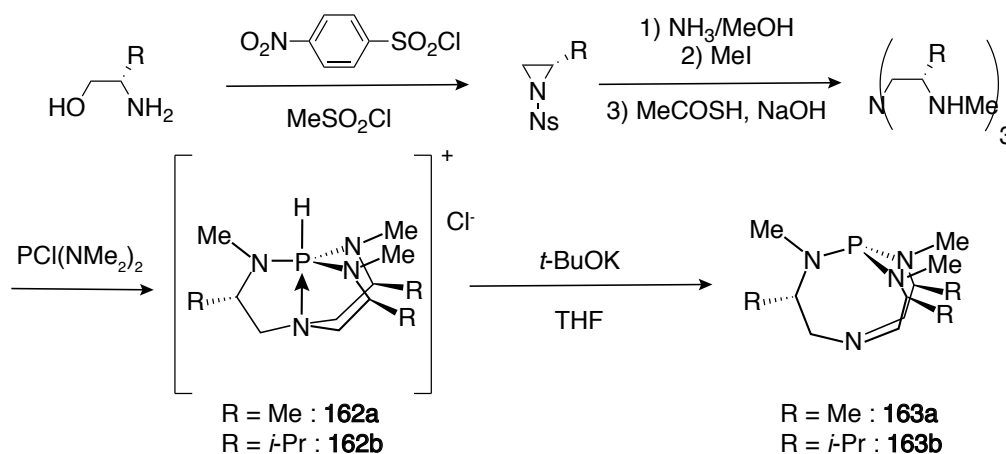


Schéma III-17 : synthèse de proazaphosphatranes chiraux par ouverture d'aziridines chirales

Moberg décrit la difficulté de déprotonation de ces deux nouvelles bases comparées à celle de Verkade. Les cations **162a** et **162b** se sont révélés être beaucoup plus résistants à la déprotonation que **154**. L'utilisation de bases fortes comme le butyllithium, le méthyllithium ou encore l'hydruure de sodium n'ont pas permis d'accéder aux superbases **163a** et **163b**. L'utilisation de *t*-BuOK dans l'acétonitrile ou le DMSO a permis de déprotoner partiellement les cations **162a** et **162b**.

Ces différences ont été attribuées au fait qu'une forte répulsion stérique aurait lieu lors de la déprotonation. En effet, un changement conformationnel a lieu pendant cette réaction (passage d'un phosphore (V) à un phosphore (III)) ce qui entraînerait une forte répulsion entre le méthyl de l'azote équatorial et le groupement situé sur le carbone du en alpha de l'azote équatorial (Figure III-12).

¹⁵⁸ M. Cernerud, H. Adolfsson, C. Moberg, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1997**, 8, 2655–2662.

¹⁵⁹ F. Lake, L. Hagberg, M. Svensson, C. Moberg, *Collect. Czech. Chem. Commun.* **2000**, 65, 570–576.

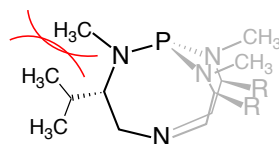


Figure III-12 : répulsion stérique entre les méthyles lors de passage en phosphore (III)

L'équipe de Yamamoto a généré un tren énantio pur à partir de la proline.¹⁶⁰ Après trois couplages peptidiques successifs suivis à chaque fois d'une réduction et enfin d'une déprotection finale, le tren **164** est obtenu ce qui permet ensuite la synthèse de l'azaP et du proAzaP correspondant **165** (Schéma III-18).

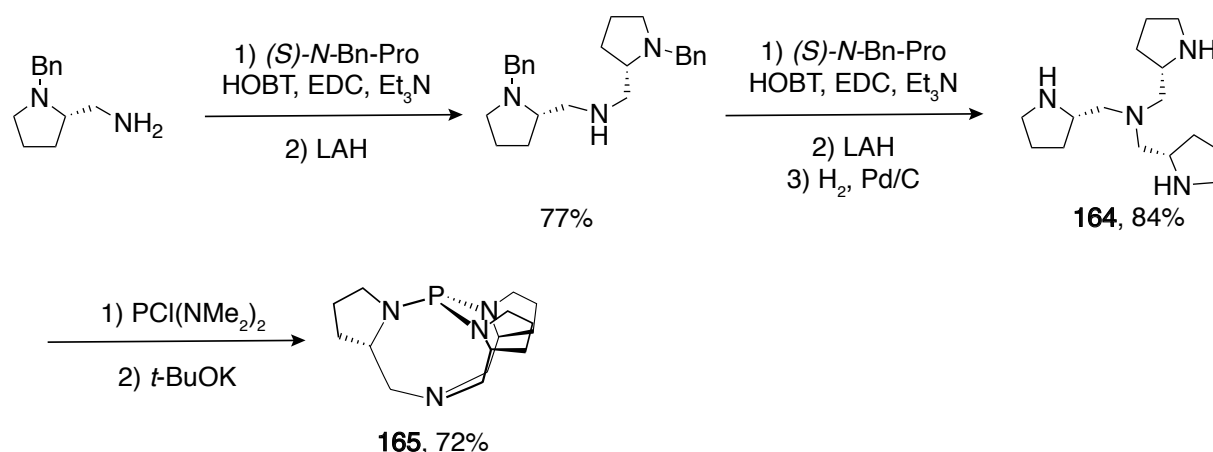


Schéma III-18 : synthèse de proazaphosphatranes chiraux à partir d'un tren dérivé de la proline

Le proAzaP **165** a été testé en catalyse dans une réaction de silylation d'un mélange racémique d'alcool benzylique.^{161,162} Une conversion de 92% est obtenue mais aucune induction asymétrique n'a été observée (Schéma III-19).

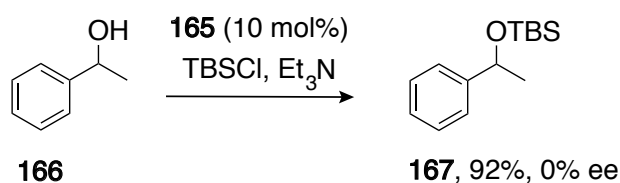


Schéma III-19: silylation d'un mélange racémique du 1-phényléthanol

Les auteurs ont ensuite testé une addition asymétrique de diéthylzinc sur du benzaldéhyde. En présence de 10 mol% de catalyseur, le 1-phényl-1-propanol **170** est obtenu avec 49% de rendement et les auteurs décrivent un excès énantiomérique de seulement 15% en faveur du (*R*)-1-phényl-1-propanol (Schéma III-20).

¹⁶⁰ K. Ishihara, Y. Karumi, S. Kondo, H. Yamamoto, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 5692–5695.

¹⁶¹ B. A. D'Sa, J. G. Verkade, *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, *118*, 12832–12833.

¹⁶² B. A. D'Sa, D. McLeod, J. G. Verkade, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 5057–5061.

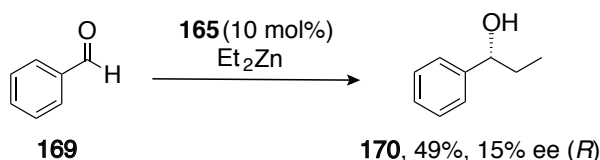


Schéma III-20: addition de diéthylzinc sur le benzaldéhyde

L'équipe de Verkade a tout d'abord développé la synthèse d'un proazaphosphatrane dont la partie chirale est située sur l'azote équatorial.¹⁶³ Le tren chirale **173** est obtenu par condensation de l'acide nitrilotriacétique **171** et de la (*S*)-(-)- α -phényl-éthylamine suivi d'une réduction des amides. Les auteurs rapportent toutefois des difficultés à convertir le tren **173** en azaphosphatrane dans les conditions classiques et obtiennent donc l'azaP **174** avec une conversion de 75% et un rendement isolé de 62%. Ils attribuent cette difficulté à l'encombrement stérique présent au pied des azotes équatoriaux. Le proazaphosphatrane **175** est quant à lui obtenu avec un rendement de 82% (Schéma III-21).

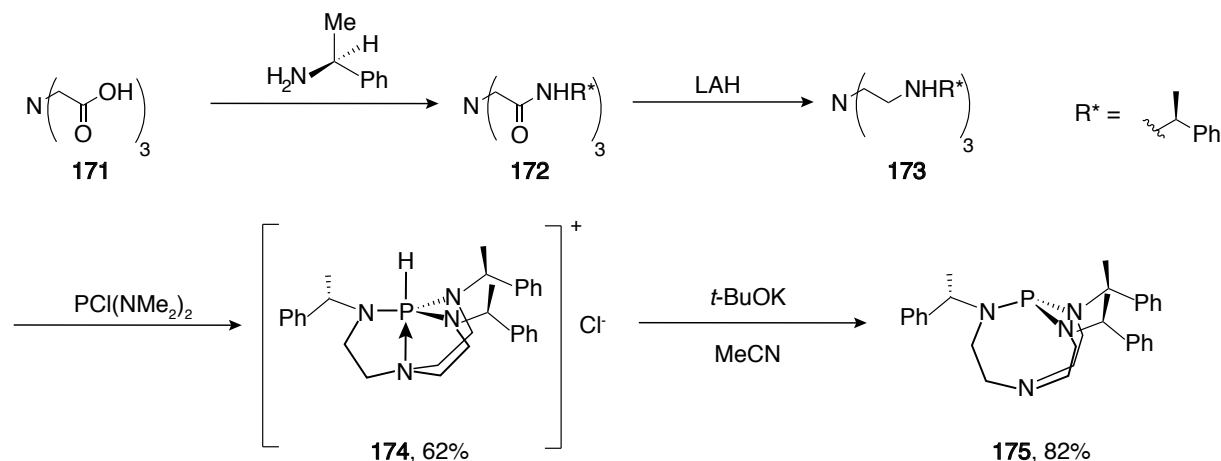


Schéma III-21 : synthèse de proazaphosphatrane possédant les centres stéréogènes sur les azotes équatoriaux

Des iminophosphines¹⁶⁴ ont été synthétisées à partir de la base chirale de Verkade et d'azotures chiraux. Le proazaphosphatrane **x** est utilisé ici comme agent de dérivation chirale pour séparer des azotures chiraux en RMN ^1H et ^{31}P . La synthèse d'iminophosphines à partir du (\pm)-azoture de néomenthyle et du proazaphosphatrane **175** a permis de séparer les deux diastéréoisomères formés (Schéma III-22). Les résultats ont montré l'observation de deux signaux en RMN du proton et du phosphore dans un rapport 1:1. Un mélange 1:1 composé de (\pm)-azoture de néomenthyle et de (-)-azoture de néomenthyle en présence du proazaphosphatrane **175** a permis d'observer un ratio (-)/(+) de 3:1, validant la reproductibilité de la méthode.

¹⁶³ X. Liu, P. Ilankumaran, I. A. Guzei, J. G. Verkade, *J. Org. Chem.*, **2000**, *65*, 701–706.

¹⁶⁴ J. Tang, J. Dopke, J. G. Verkade, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 5015–5020.

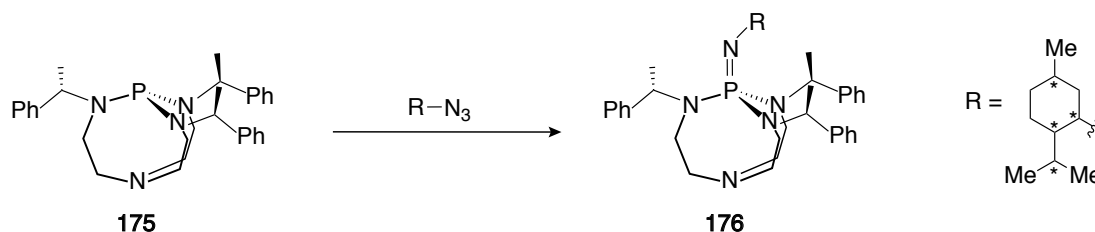
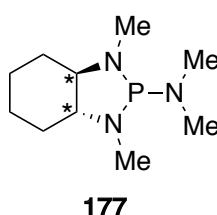


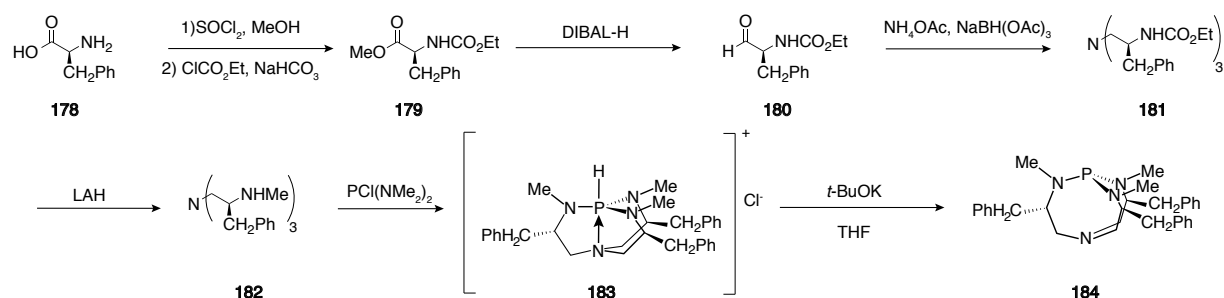
Schéma III-22 : synthèse d'iminophosphines chirales

Les expériences complémentaires en présence de l'énantiomère (S) ont montré un seul signal en RMN. La fiabilité du proazaP **175** comme agent de dérivation chiral a ensuite pu être montrée par comparaison. La même réaction a été étudiée en remplaçant le proazaP **175** par l'agent commercial chiral **177** :

Figure III-13 : aminophosphine chirale **177**

Seule la RMN du proton a montré un début de séparation avec l'observation de deux multiplets mais superposés. En RMN du phosphore, un seul signal a été détecté. Ce phénomène est attribué au fait que seuls deux centres chiraux sont présents sur l'aminophosphine **177** et donc que l'environnement chiral autour du phosphore serait insuffisant pour permettre la différenciation d'un mélange racémique par RMN.

Verkade a également synthétisé des azaP chiraux¹⁶⁵ possédant un centre stéréogène en α de l'azote équatorial. Il a utilisé une voie de synthèse analogue à celle de Yamamoto mais en partant d'un autre acide aminé, la phénylalanine **178** (Schéma III-23).

Schéma III-23 : synthèse du prozaphosphatane **184** à partir de la phénylalanine

Le prozaphosphatane **184** a été utilisé en tant que catalyseur dans plusieurs réactions permettant la création d'un centre stéréogène. L'addition de TMSCN (Schéma III-24 (1)) sur le benzaldéhyde

¹⁶⁵ J. You, A. E. Wróblewski, J. G. Verkade, *Tetrahedron*, **2004**, *60*, 7877–7883.

a permis d'obtenir le mendélonitrile mais aucun excès énantiomérique n'a été détecté. L'addition de cyanure d'allyle sur le benzaldéhyde (Schéma III-24 (2)) n'a permis d'obtenir qu'un mélange de produits non identifiés. Enfin, des réactions de déprotonations sur l'oxyde de cyclohexène (Schéma III-24 (3)) n'ont pas permis d'obtenir le 2-cyclohexenol en quantité suffisante.

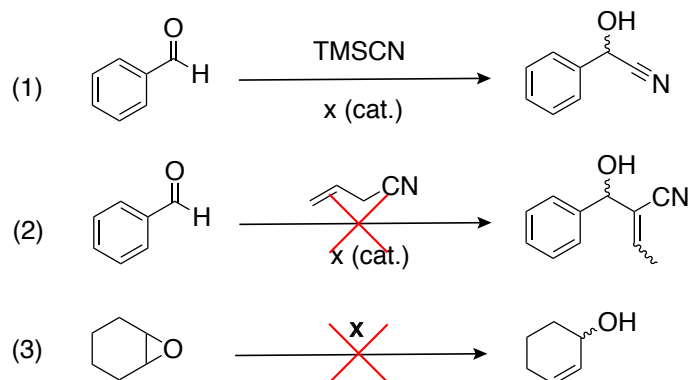


Schéma III-24 : tentatives de réactions asymétriques en présence du proazaP 184

De multiples hypothèses ont été évoquées pour conclure sur ces résultats. L'impossibilité de générer un *ee* par le catalyseur pourrait indiquer que les centres stéréogènes sont situés trop loin de l'intermédiaire réactionnel. Une autre possibilité serait une racémisation du centre stéréogène du produit via un équilibre de déprotonation si le catalyseur est trop basique. Pour les deux dernières réactions, les auteurs évoquent la possibilité que la base ne soit pas assez basique pour les effectuer.

La synthèse de bases de Verkade chirales a lieu en générant un tren énantipur à partir de dérivés chiraux comme les acides aminés. Le centre stéréogène est positionné sur le carbone en α de l'azote équatorial ou encore directement sur ce dernier. Le manque de sélectivité de ces azaP chiraux dans les réactions de catalyse asymétrique étudiées n'est pas clairement attribué mais les auteurs font l'hypothèse que les centres stéréogènes sont trop éloignés du centre réactionnel pour permettre une induction asymétrique suffisante.

II. AZAPHOSPHATRANES ENCAPSULES DANS DES HEMICRYPTOPHANES

1. Synthèse des azaphosphatranes et proazaphosphatranes encapsulés

L'équipe de Martinez a été la première à synthétiser des proazaphosphatranes supramoléculaires sur des hémicryptophanes.¹⁶⁶ Afin d'évaluer l'influence de l'encapsulation du phosphore dans la

¹⁶⁶ P. D. Raytchev, A. Martinez, H. Gornitzka, J.-P. Dutasta, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 2157–2159.

structure hémicryptophane, le composé modèle **187** correspondant, comportant seulement des groupements paraméthoxybenzyl a été synthétisé.

La synthèse s'effectue dans les conditions décrites par Verkade et l'azaphosphatrane encapsulé **189** est obtenu avec 35% de rendement. L'azaphosphatrane modèle a quant à lui été obtenu avec un rendement de 77%. Les proazaP **187** et **190** ont suite été synthétisés en déprotonant les azaP avec du *t*-BuOK (Schéma III-25).

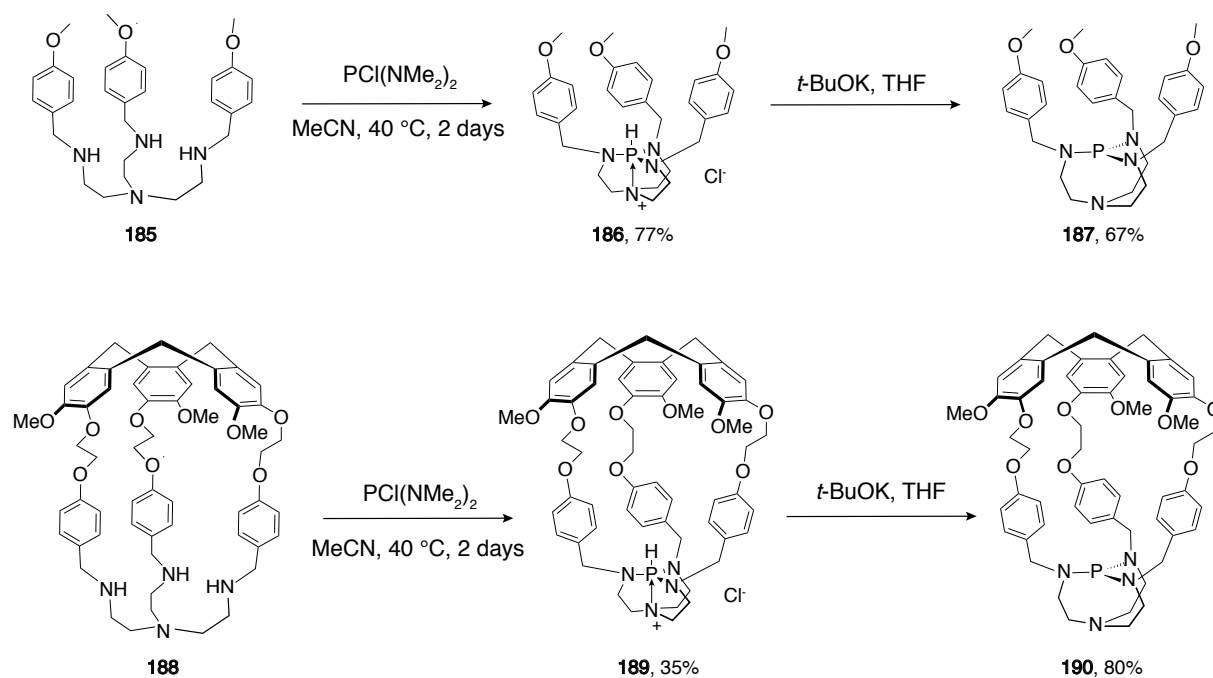
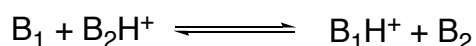


Schéma III-25 : synthèse du proazaP encapsulé **190** et de son analogue modèle **187**

Le pK_a de ces deux superbases a ensuite été évalué selon le protocole mis au point par Verkade.¹⁶⁷ Ce protocole consiste à réaliser une expérience de compétition entre le cation de la base dont on cherche à déterminer le pK_a et une base dont le pK_a du couple (B/BH⁺) est connu. Ces deux bases doivent avoir un pK_a proche pour qu'à l'équilibre il y ait la coexistence des quatre espèces en solution :



En considérant cet équilibre, la relation reliant les deux pK_a peut être établie :

¹⁶⁷ P. B. Kisanga, J. G. Verkade, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5431-5432.

$$\frac{K_{a1}}{K_{a2}} = \frac{[B_1][B_2H^+]}{[B_1H^+][B_2]}$$

Les auteurs ont choisi la base de Verkade dont le pK_a a été estimé à 32,90 pour réaliser cette expérience. L'équilibre à considérer est le suivant :

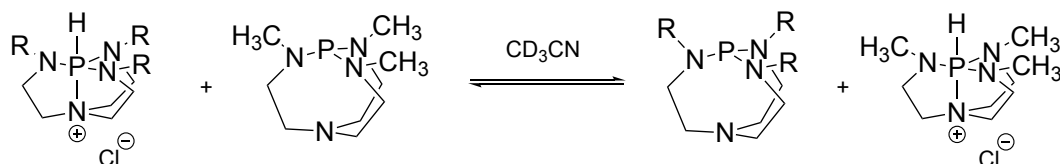


Schéma III-26 : équilibre considéré dans l'expérience de compétition

Les intégrations en RMN du phosphore des signaux respectifs des quatre espèces permettent d'accéder aux concentrations relatives de chaque espèce présente dans le milieu. Le pK_a du proazaphosphatrane modèle **187** a été estimé à 32,14 ($K_a = 7,25 \cdot 10^{-33}$) alors que celui du proazaphosphatrane encapsulé **190** est situé à 32,99 ($K_a = 1,03 \cdot 10^{-33}$). Cette espèce est sept fois plus basique que son analogue modèle **187**. L'environnement chimique autour du phosphore étant similaire, les auteurs ont attribué cette différence de basicité à la présence de la cavité et donc à l'encapsulation du phosphore.

La même équipe a décrit la synthèse de différents proazaphosphatrane supramoléculaires avec des bras plus ou moins grands (Figure III-14).¹⁶⁸ L'obtention de cristaux des différentes espèces a permis de rendre compte de l'environnement autour de l'atome de phosphore et de l'accessibilité au proton dans le cas des cations $[190.H]^+$, $[192.H]^+$ et $[187.H]^+$.

¹⁶⁸ B. Chatelet, H. Gornitzka, V. Dufaud, E. Jeanneau, Jean-Pierre Dutasta, A. Martinez, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 18659–18664.

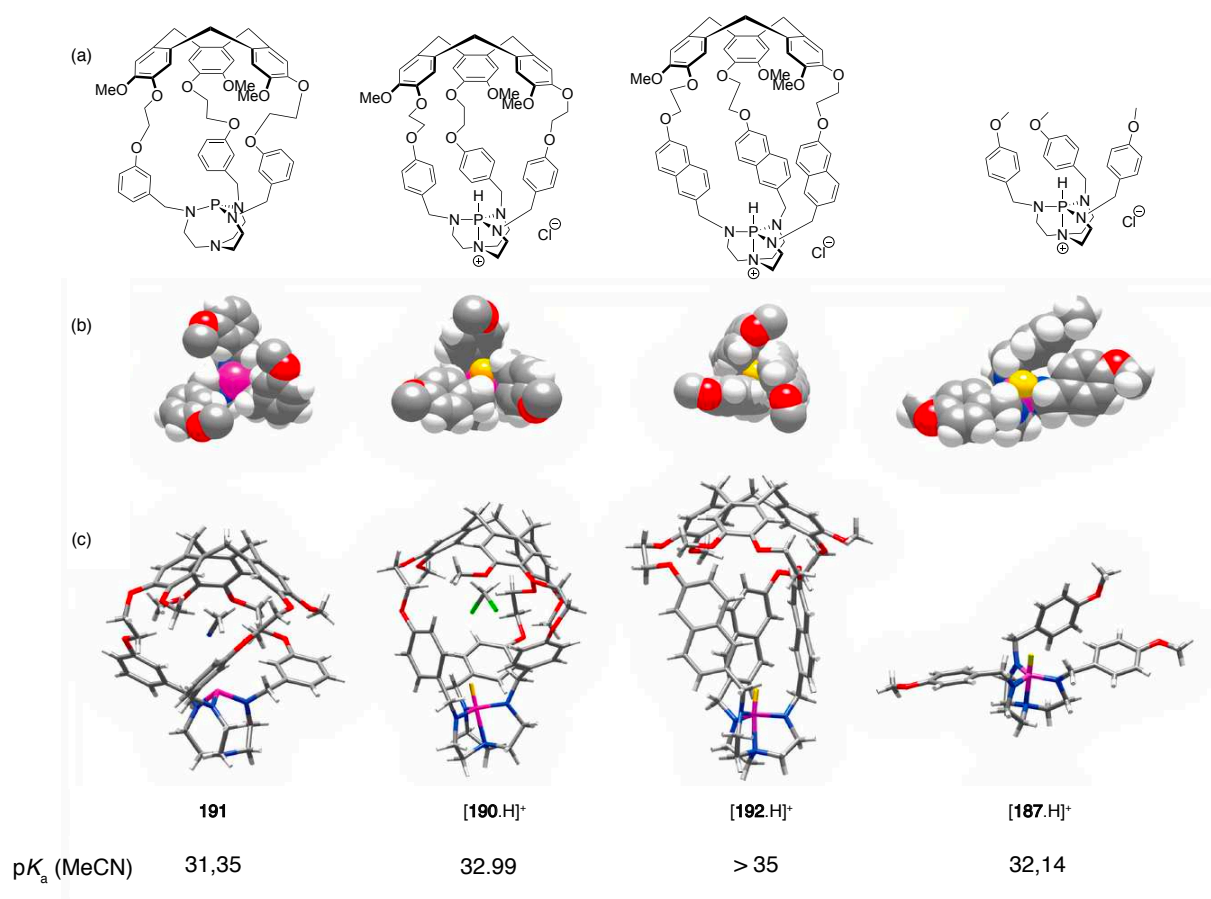


Figure III-14 : (a) représentations topologiques du proAzaP **191** et des cations **[190.H]⁺**, **[192.H]⁺** et **[187.H]⁺** (b) vue du dessus du phosphore (sans CTV) (c) structures cristallographiques

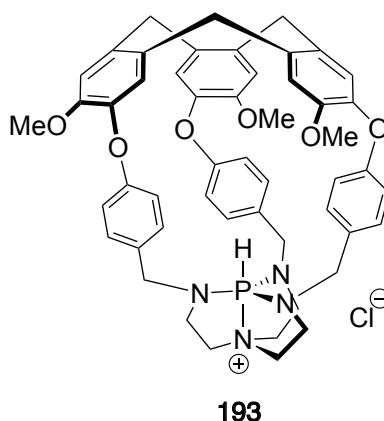
Les différentes valeurs de pK_a obtenues pour les deux nouvelles structures **191** et **[192.H]⁺** corrélient avec celles précédemment obtenues. Dans le cas de l'espèce **191**, on peut considérer que le phosphore est moins encombré. Concernant l'espèce **[192.H]⁺**, elle est tellement basique que le proazaP n'a pas pu être observé lors de l'expérience de compétition. Les groupements naphthalènes qui sont situés à proximité du phosphore entraînent une rigidification supplémentaire de la structure ce qui peut être à l'origine de cette très forte basicité.

L'encapsulation du phosphore a également des conséquences cinétiques directes sur les vitesses de transfert de proton puisque celles-ci sont très variables (Tableau III-2). Les constantes de déprotonation des cations (k_1) et de protonation (k_{-1}) ont pu être calculées. Les cations les plus encombrés sont beaucoup plus lents à déprotoner que ceux où l'encombrement est moindre. Les informations fournies par les données cristallographiques permettent de visualiser l'accès au proton. Dans le cas où les k_1 sont les plus faibles, le proton est le moins accessible.

base	190	187	191	192
pK_a	32,99	32,14	31,35	>35
k_1 (mol.L ⁻¹ .s ⁻¹)	1,88.10 ⁻⁶	1,08.10 ⁻³	4,79.10 ⁻⁵	1,76.10 ⁻⁷
k_{-1} (mol.L ⁻¹ .s ⁻¹)	1,16.10 ⁻⁵	0,98.10 ⁻³	6,77.10 ⁻⁶	<1,76.10 ⁻⁹

Tableau III-2 : : valeurs de pK_a et de constantes de déprotonation déterminées pour les espèces **190**, **187**, **191** et **182**

L'influence de l'encapsulation du phosphore au sein de la cavité a également été décrite par Makita (Figure III- 15).¹⁶⁹ La synthèse d'un azaphosphatrane encapsulé dans un hémicryptophane plus petit, qui ne comporte pas de bras, a été rapportée. Dans ce cas, il n'a pas été possible de déprotoner le cation malgré l'utilisation de bases fortes telles que le *t*-BuOK, le NaHMDS ou encore le NaDMSO. Cela a permis aux auteurs de conclure que le proton n'était pas accessible malgré l'utilisation de bases de petite taille car l'unité CTV était trop proche du proton pour pouvoir permettre la déprotonation.

Figure III- 15 : structure de l'azaphosphatane **193**

2. Applications

2.1 Réaction de Diels-Alder basico-catalysée

L'activité du catalyseur supramoléculaire a été examinée en étudiant une réaction de Diels-Alder basico-catalysée.¹⁷⁰ La superbasse encapsulée **190** et son analogue modèle **187** ont tous deux été engagés dans une réaction de Diels-Alder en présence de 3-hydroxy-2-pyrone et de *N*-

¹⁶⁹ Y. Makita, K. Furuyoshi, K Ikeda, T. Fujita, S-I Fujiwara, M. Ehara, A. Ogawa, *Tetrahedron Letters*, **2011**, 52, 4129–4131.

¹⁷⁰ B. Chatelet, V. Dufaud, J-P. Dutasta, A. Martinez, *J. Org. Chem.*, **2014**, 79, 8684–8688.

Méthylmaléimide ou de diméthylfumarate. En présence de ces réactifs, cette réaction a la particularité de former deux produits *endo* et *exo* diastéréoisomères ce qui a permis aux auteurs d'en étudier la stéréosélectivité avec le proazaphosphatrane encapsulé **190** (Schéma III-27).

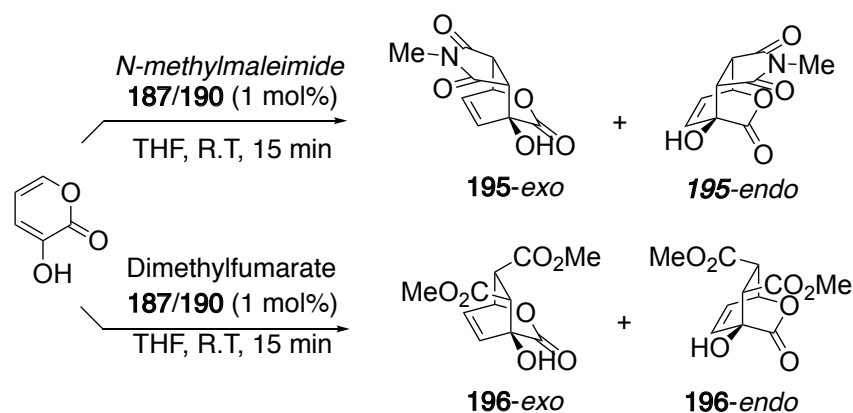


Schéma III-27 : réaction de Diels-Alder basico-catalysée en présence de *N*-méthylmaléimide ou de diméthylfumarate

Les résultats de ces deux réactions sont présentés dans le Tableau III-3. L'utilisation catalytique du composé **187** permet d'obtenir les composés **195** et **196** avec de très bons rendements. La superbasse supramoléculaire est quant à elle substrat dépendante puisqu'elle conduit uniquement au produit **195** issu de la réaction avec le *N*-méthylmaléimide avec 99% de rendement. Du point de vue des sélectivités, un meilleur excès diastéréoisomérique est observé avec l'utilisation de la superbasse encapsulée **190** (77% contre 43% pour son modèle) en faveur du produit **195-endo**, révélant que l'encapsulation du catalyseur permet d'améliorer la sélectivité de cette réaction. Ceci résulterait du fait que le diène soit encapsulé (ou du moins partiellement) dans la cavité. En effet, lors de la déprotonation du diène par le proazaphosphatrane, les deux entités formeraient une paire d'ions dans la cavité, permettant l'obtention d'une sélectivité lors de la réaction avec le diénophile.

dienophile	catalyseur	Composé (%)	de (%)
diméthylfumarate	187	196 (95)	20
diméthylfumarate	190	196 (<1)	-
<i>N</i> -Méthylmaléimide	187	195 (99)	43 (endo)
<i>N</i> -Méthylmaléimide	190	195 (100)	77 (endo)

Tableau III-3 : rendements et sélectivités obtenues dans la réaction de Diels-Alder

2.2 Dédoublément

Les azaphosphatranes encapsulés étant en mélange racémique ils ont pu être séparés par déboulement sur HPLC chirale pour obtenir les deux composés énantiopurs (*M*)-**197** et (*P*)-**197** (Figure III-16).¹⁷¹

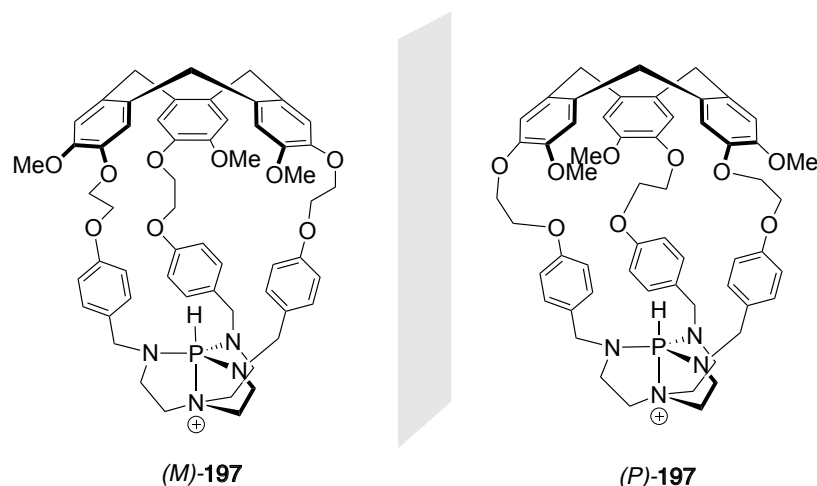


Figure III-16 : dédoublement d'un mélange racémique d'azaphosphatranes

La base correspondante de l'énantiomère (*M*)-**197** a été synthétisée pour conduire au proazaP (*M*)-**198** qui a été mise en présence d'un mélange racémique d'azotures chiraux. Cette réaction a permis d'obtenir deux iminophosphines et donc de mettre en évidence la capacité de (*M*)-**198** à agir en tant qu'agent de dérivation.¹⁷² Aucun excès diastéréoisomérique n'a été rapporté mais l'observation de deux signaux en RMN du phosphore permettent de mettre en évidence la formation de deux diastéréoisomères caractérisés par la différence d'environnement chimique entre les deux iminophosphines comme l'avait décrit Verkade en 2000 (Schéma III-28).¹⁷³

¹⁷¹ E. Payet, P. D. Raytchev, B. Chatelet, L. Guy, S. Grass, J. Lacour, J-P. Dutasta, A. Martinez, *Chirality*, **2012**, *24*, 1077–1081.

¹⁷² J. Yang, B. Chatelet, D. Hérault, V. Dufaud, V. Robert, S. Grass, J. Lacour, N. Vanthuyne, M. Jean, M. Albalat, J-P. Dutasta, A. Martinez, *Chirality*, **2020**, *32*, 139–146.

¹⁷³ X. Liu, P. Ilankumaran, I. A. Guzei, J. G. Verkade, *J. Org. Chem.*, **2000**, *65*, 701–706.

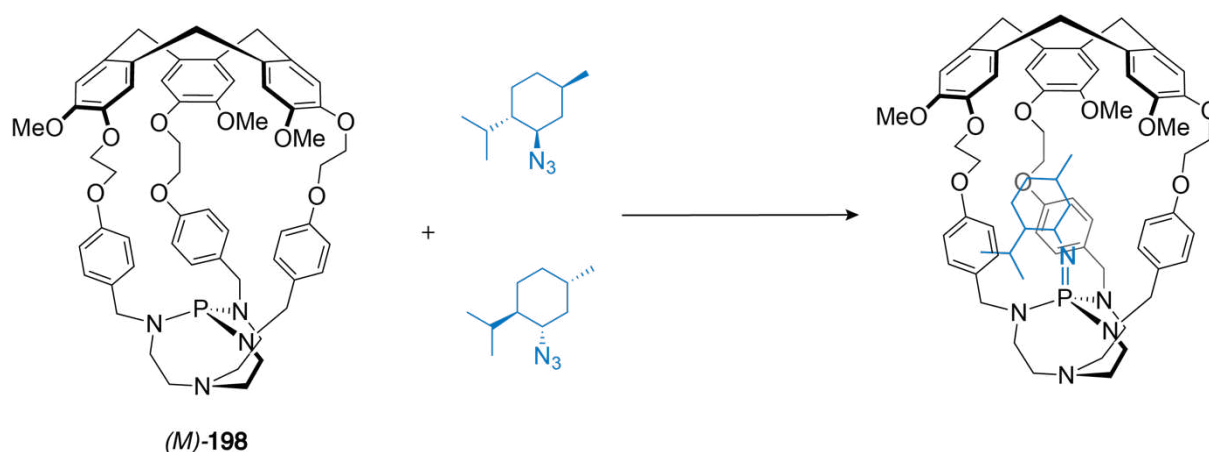
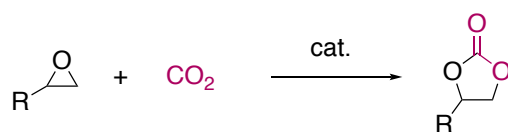


Schéma III-28 : synthèse d'iminophosphines encapsulées dans l'hémicryptophane (M)-198

2.3 Utilisation d'azaphosphatranes dans la synthèse de carbonates cycliques

L'utilisation des azaphosphatranes en synthèse est plus anecdotique que celle des superbases correspondantes. On retrouve son utilisation dans des réactions de Strecker supportées sur résine¹⁷⁴ ou encore dans des réactions de déshalogénations où l'azaphosphatrane est greffé sur un polymère.¹⁷⁵ Son utilisation a également été rapportée avec du CO₂. L'utilisation du CO₂ en synthèse est aujourd'hui un enjeu environnemental majeur. Sa grande disponibilité et son faible coût conduisent les industries et le milieu académique à développer des méthodes dans le but d'accroître son utilisation. La synthèse de carbonates cycliques est une des réactions permettant d'utiliser le CO₂ directement en présence d'époxydes (Schéma III-29). Les carbonates cycliques sont utilisés à des fins industrielles, en tant qu'électrolytes dans les batteries au lithium ou encore en tant qu'intermédiaires dans l'industrie pharmaceutique.^{176,177}

Schéma III-29 : synthèse de carbonates cycliques à partir d'époxydes et de CO₂

La synthèse de carbonates cycliques en présence de CO₂ catalysée par différents azaphosphatranes non-encapsulés a d'abord été étudiée.¹⁷⁸ L'étude a montré que l'environnement chimique, et plus

¹⁷⁴ B. M. Fetterly, N. K. Jana, J. G. Verkade, *Tetrahedron*, **2006**, 62, 440–456.

¹⁷⁵ X. Liu, J. G. Verkade, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 4840–4843.

¹⁷⁶ B. Schäffner, F. Schäffner, S.P. Verevkin, A. Börner, *Chem. Rev.* **2010**, 110, 4554–4581.

¹⁷⁷ J.H. Clements, *Ind. Eng. Chem. Res.* **2003**, 42, 663–674.

¹⁷⁸ B. Chatelet, L. Joucla, J-P. Dutasta, A. Martinez, K. C. Szeto, V. Dufaud, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 5348–5351.

particulièrement l'encombrement autour de l'atome de phosphore a une importance significative dans l'activité du catalyseur. Le catalyseur méthylé **199a** perd de son activité après seulement quelques heures de réaction alors que **199b** et **199c** sont actifs sur une période de plusieurs jours (ratio 1000 :1). Plus les groupements situés sur les azotes axiaux sont encombrés plus le catalyseur est stable et donc plus l'activité catalytique y est importante.

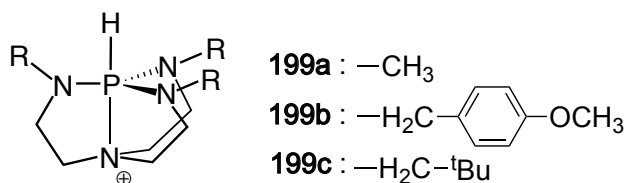


Figure III-17 : les différents azaphosphatranes utilisés comme catalyseurs dans la synthèse de carbonates cycliques. La capacité des azaphosphatranes supramoléculaires à catalyser la réaction a ensuite été examinée.¹⁷⁹ Le catalyseur supramoléculaire **189** a montré une activité deux fois plus importante que son analogue modèle **187** (Figure III-18), montrant l'importance de la cavité dans la stabilité de l'espèce.

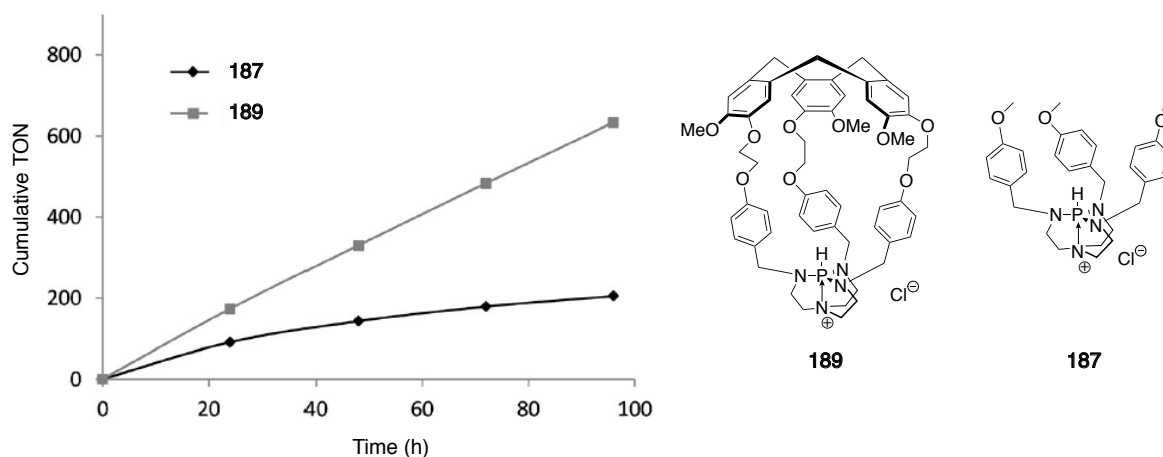


Figure III-18 : turnover numbers des azaphosphatranes **189** et **187**

¹⁷⁹ B. Chatelet, L. Joucla, J.-P. Dutasta, A. Martinez, V. Dufaud, *Chem. Eur. J.* **2014**, 20, 8571–8574.

III. SYNTHÈSE D'AZAPHOSPHATRANES ENCAPSULÉS DANS LA CD

Les exemples d'utilisation des azaphosphatranes et des azaphosphatranes supramoléculaires qui viennent d'être abordés nous montrent la versatilité de ces derniers. Nous avons rapidement envisagé la synthèse d'azaphosphatranes encapsulés dans la CD à partir des CD tren ABD et ABE afin de les engager dans des réactions de catalyse asymétrique et donc évaluer le potentiel des objets préalablement synthétisés en tant que catalyseur asymétrique. Ce dernier terrain a été très peu développé et il n'existe à ce jour que quelques exemples de proazaphosphatranes chiraux utilisés dans ce domaine. Dans le cadre de ce projet, qui consiste à étudier la déformation des cavités des régioisomères de CDs ABD et ABE, l'encapsulation d'un phosphore dans la cavité des CDs devrait nous permettre de les utiliser en tant que plateformes chirales dans des réactions organocatalysées asymétriques et de tester leur capacité à induire des ee.

1. Synthèse des azaphosphatranes et proazaphosphatranes encapsulés

1.1 Synthèse de l'azaphosphatrane CD ABD

1.1.1 Chauffage thermique

Les premières tentatives de synthèse de la base de Verkade ont été réalisées dans les conditions classiques, en présence d'un équivalent de PCl_3 et de deux de $\text{P}(\text{NMe}_2)_3$ et de la CD tren **48** à température ambiante dans le dichlorométhane (Schéma III-30). Le suivi de la réaction par spectrométrie de masse n'a montré aucune trace de formation du produit attendu.

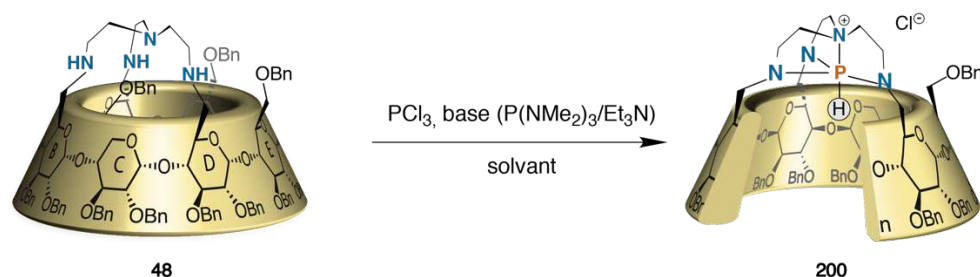


Schéma III-30: synthèse d'un azaphosphatrane encapsulé dans la CD **48**

Pour obtenir le composé **200** différentes conditions ont été testées. Les principaux résultats sont résumés dans le Tableau III-4. Nous avons tout d'abord tenté d'augmenter la température jusqu'à 50 °C en utilisant le réactif utilisé par Verkade ($\text{PCl}_3 + \text{P}(\text{NMe}_2)_3$). Après plusieurs essais, la base a été changée au profit de la triéthylamine. Il a été nécessaire de chauffer la réaction pour observer

une conversion et le produit a pu être observé et isolé avec un rendement de 30% après 72 h de chauffage à 50 °C en tube scellé.

Des essais supplémentaires ont été effectués en remplaçant le dichlorométhane par du chloroforme pour augmenter la température jusqu'à 60 °C mais aucune trace du produit **200** n'a été détectée.

Entrée (ABD)	Base	ratio PCl ₃ /base ^a	Solvant	T (°C)	Rendement
1	P(NMe ₂) ₃	1 : 2	DCM	R.T à 50 ^b	-
2	Et ₃ N	1 : 2	DCM	R.T à 50 ^b	30%
3	Et ₃ N	1 : 2	CHCl ₃	60	-

Tableau III-4 : optimisation de la synthèse de l'azap **200** ABD ; ^a le nombre d'équivalents utilisés est : 3 pour le PCl₃ et 6 pour le P(NMe₂)₃ ; ^b augmentation de la température à 50 °C après une nuit à température ambiante

1.1.2 Optimisation de la réaction par micro-ondes

Devant ce problème, nous avons décidé de tester les conditions décrites par Verkade mais cette fois en utilisant le chauffage et l'irradiation micro-ondes.

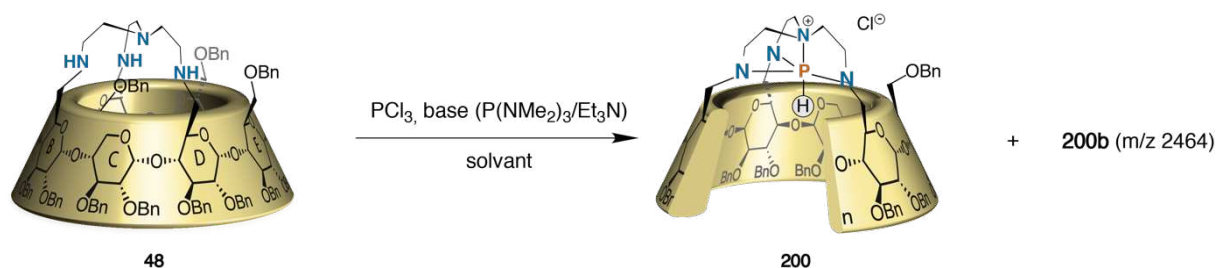


Schéma III-31 : synthèse d'un azaphosphatrane encapsulé dans la CD 48

Les résultats de l'optimisation sont résumés dans le Tableau III-5 :

Entrée (ABD)	base	Solvant	T (°C)	t (h)	200b	200
1	P(NMe ₂) ₃	DCM	120	1	-	traces
2	P(NMe ₂) ₃	MeCN	120	1	mélange	mélange
3	P(NMe ₂) ₃	MeCN	100	1	mélange	
4	P(NMe ₂) ₃	MeCN	150	1	majoritaire	minoritaire
5	Et ₃ N	MeCN	100	2	-	-
6	Et ₃ N	DCM	100	2	-	45%

Tableau III-5 : optimisation de la réaction par micro-ondes

Au bout d'une heure de chauffage à température plus élevée (120 °C dans le DCM, entrée 1) le produit a été observé lors du suivi réactionnel¹⁸⁰ mais n'a pas pu être isolé, la quantité formée étant insuffisante. Pour tenter d'augmenter la conversion de cette réaction nous avons ensuite changé de solvant pour de l'acétonitrile. Des essais ont été réalisés à différentes températures. Ce dernier facteur n'a pas permis d'augmenter la proportion de produit formé. La formation de l'azaphosphatane désiré (m/z 2445) **200** s'est accompagnée d'un produit secondaire **200b**, observé en spectrométrie de masse (m/z 2464). En fonction de la température, la formation de **200b** produit devient majoritaire (entrée 4). La formation de ce produit, dont le Rf est très proche en CCM du produit attendu, rend les purifications contraignantes puisqu'elles conduisent essentiellement à un mélange des deux produits (la caractérisation du produit a 2464 sera abordée dans une autre partie ci-après).

Lorsque de la triéthylamine est utilisée pour remplacer le P(NMe₂)₃ dans l'acétonitrile, aucun produit n'a été observé (entrée 5). En revanche, lorsque du DCM avec de la triéthylamine, le produit **200** est exclusivement formé et il peut être isolé avec 45% de rendement. En modifiant le temps de réaction jusqu'à trois heures il est possible d'obtenir ce produit avec des rendements allant jusqu'à 60%.

1.1.3 Caractérisation RMN

Nous avons été en mesure de confirmer la structure du produit **200** par RMN. Dans un premier temps, le déplacement chimique du phosphore est significatif en RMN ³¹P. On observe un singulet à -27 ppm caractéristique en RMN ³¹P {¹H}. Cette valeur est comprise entre celles des azaphosphatanes de Verkade¹⁴⁴ et de Martinez¹⁶⁶ (-10,6 et -32,5 ppm respectivement). La RMN du phosphore couplée au proton montre un doublet avec une constante de couplage entre le phosphore et le proton en position apicale d'une valeur de 501 Hz (Figure III-19).

¹⁸⁰ La spectrométrie de masse a été utilisée pour le suivi réactionnel de cette réaction. Bien qu'il ne s'agisse pas d'une méthode quantitative, elle a permis dans ce cas d'estimer les différentes quantités de produit formé. Le tren de départ, au même titre que l'azaphosphatane sont monochargés. De ce fait, nous avons considéré que leur ionisation est similaire et donc que les intensités relatives des massifs isotopiques observés pouvaient être de la quantité de chaque produit présent dans le brut réactionnel.

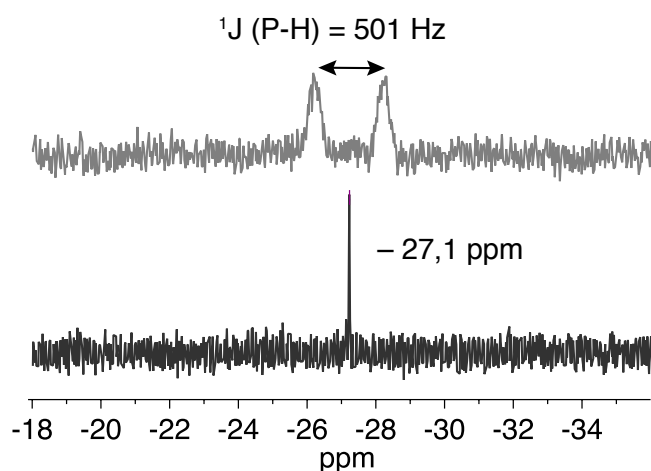


Figure III-19 : RMN ^{31}P (spectre gris) RMN ^{31}P $\{^1\text{H}\}$ (spectre noir) de **200**, CDCl_3 , 242 MHz, 300 K

En RMN du proton, les constantes de couplage $^3J_{(\text{H-P})}$ caractéristiques des azaphosphatranes ont été observées (passage par la liaison transannulaire). La présence du phosphore couplant avec les protons et les carbones du tren conduit à une duplication des signaux correspondants. Nous avons donc effectué une série d'analyses 1D et 2D découplées du phosphore. On observe la simplification des signaux correspondants à des CH_2 lors du passage en découplé du phosphore (Figure III-20) ainsi qu'à la disparition de la partie visible du doublet qui correspond au proton situé en position apicale du phosphore.

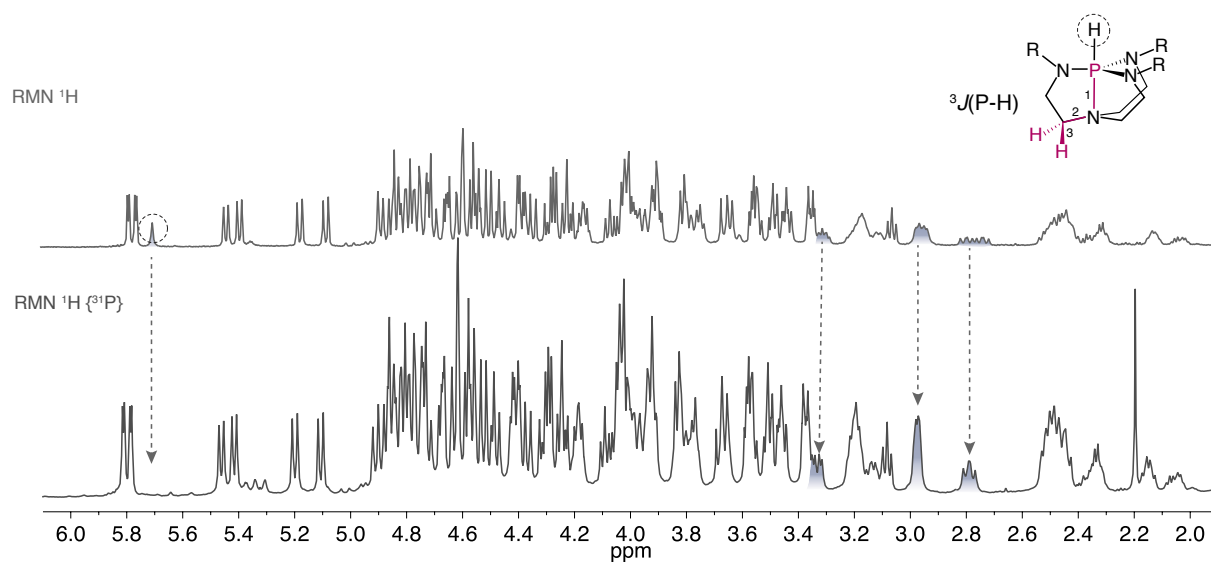


Figure III-20 : analyses RMN ^1H de l'azaphosphatrane **200** ABD (haut) ; découplé $^1\text{H}\{^{31}\text{P}\}$ (bas), CDCl_3 , 600 MHz, 300 K

Le proton en position apicale a pu être observé dans l'acétonitrile deutéré où un doublet très large est situé à 5,67 ppm et où l'on retrouve la constante de couplage observée en RMN du phosphore ($J_{\text{P-H}} = 500 \text{ Hz}$) (Figure III-21).

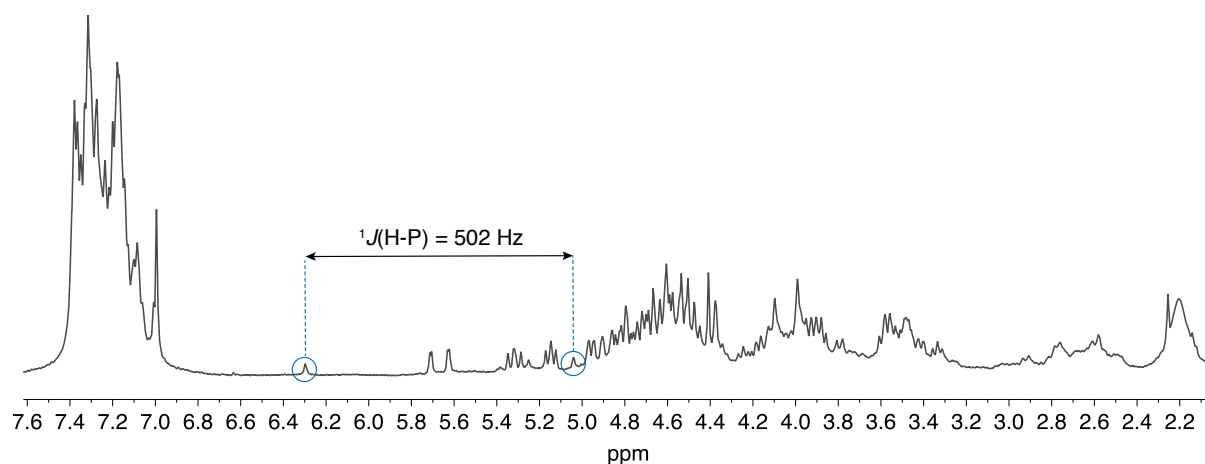


Figure III-21 : RMN ^1H de l'azaphosphatranes **200** ABD, CD_3CN , 400 MHz, 300 K

La position du proton en position apicale a également été confirmée par le biais de la RMN NOESY. Il a été possible d'estimer sa hauteur dans la cavité grâce aux différentes corrélations spatiales observées avec les protons situés à l'intérieur de la CD. Différentes taches de corrélation spatiales entre les H-5 des unités C et A et H-6 de l'unité A et unité C ou D permettent de situer ce proton au niveau des H-5 (Figure III-22).

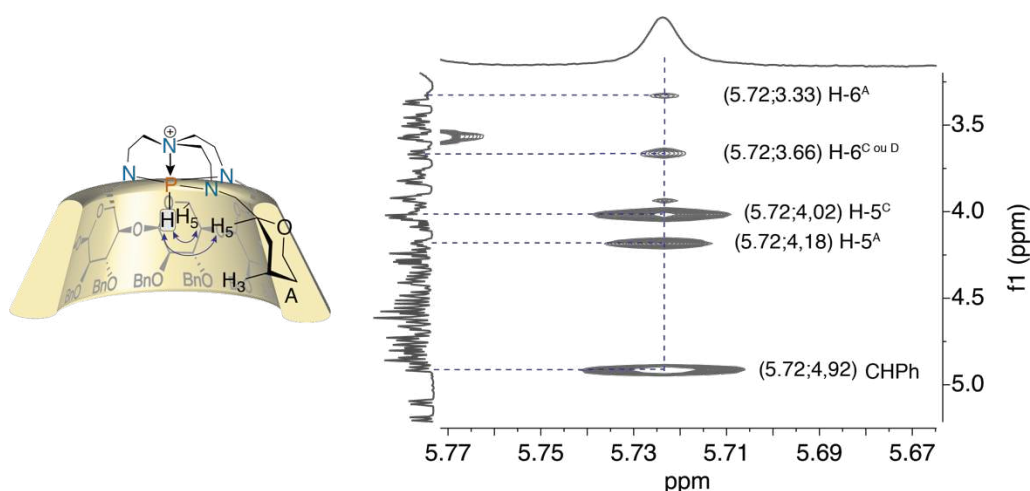
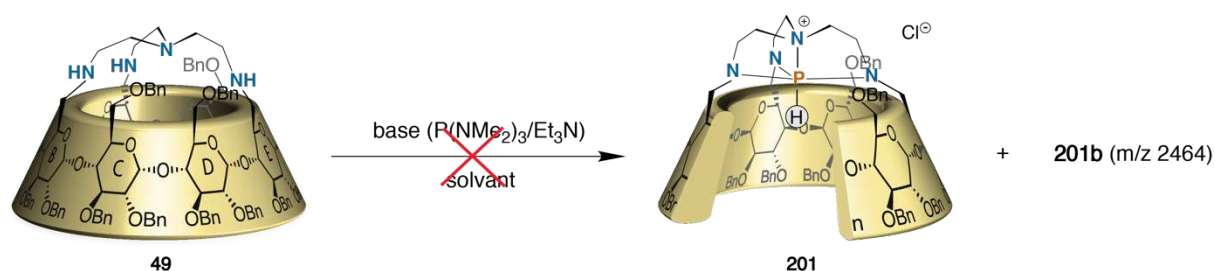


Figure III-22 : RMN NOESY, corrélations entre le proton apical et les protons de la CD, CDCl_3 , 600 MHz, 300 K

1.2 Synthèse de l'azaphosphatranes ABE

1.2.1 Chauffage thermique et micro-ondes

La synthèse de l'azaphosphatranes ABE à partir du tren **49** a également été essayée dans les mêmes conditions que celles utilisées avec le tren ABD **48**.

Schéma III-32 : synthèse de l'azaphosphatrane **201**

Les conditions de synthèse utilisées pour le tren ABD **48** ont été appliquées au tren ABE **49**. L'azaphosphatrane ABE **201**, malgré les nombreux essais n'a jamais été observé par les moyens de suivi réactionnel (spectrométrie de masse ou RMN) (Tableau III- 6).

entrée (ABE)	base	ratio PCl_3 /base	Solvant	T (°C)	Conversion
1	$\text{P}(\text{NMe}_2)_3$	1 : 2	MeCN	RT	-
2	$\text{P}(\text{NMe}_2)_3$	1 : 2	DCM	RT	-
3	Et_3N	1 : 2	DCM	50	-
4	Et_3N	1 : 2	CHCl_3	60	-
5	Et_3N	1 : 2	DCM	100 ^a	-

Tableau III- 6: optimisation de la réaction pour conduire à **201** ; ^a synthèse au micro-ondes

Si le régioisomère ABD a finalement pu être obtenu de manière efficace en utilisant le micro-ondes après optimisation, le second n'a pas pu être synthétisé dans les conditions développées précédemment (entrée 5). Des essais ont donc été réalisés en présence de $\text{P}(\text{NMe}_2)_3$ dans les mêmes conditions et là encore aucune conversion n'a été observée.

Dans l'objectif de résoudre ce problème, nous nous sommes donc intéressées la CD tren ABE **49** et plus particulièrement vers l'état de protonation des amines du tren. Partant de l'hypothèse que les amines du tren de départ **49** sont probablement protonées, sa réactivité vis à vis du réactif phosphoré ne pourrait pas conduire à la formation de l'azaphosphatrane souhaité.

Des pré-traitements du tren **49** ont donc été effectués pour permettre sa basification :

- L'ajout de triéthylamine au milieu réactionnel au préalable pour tamponner le milieu réactionnel avant ajout des réactifs (PCl_3 + base) n'a pas permis d'observer la formation du produit.
- Un traitement du tren avec du méthanolate de sodium puis séchage du produit a été effectué. Nous avons été en mesure d'observer en spectrométrie de masse le massif

isotopique (m/z 2445). La majorité des essais se sont également accompagnés de la formation d'un produit secondaire que l'on notera **201b** de même masse (m/z 2464) que le produit secondaire observé pour le régioisomère ABD (**200b**).

Le suivi de la réaction par spectrométrie de masse a révélé la présence de différents produits : le produit de départ ($M+H^+$ m/z 2417) suivi du produit désiré (m/z 2445) et l'apparition d'un massif à 2464. Les tentatives de purification ont permis d'isoler le produit secondaire **201b** et de le caractériser par RMN (développé ci-après).

Nous avons finalement été en mesure d'observer le produit désiré seul en spectrométrie de masse en reprenant les conditions optimales utilisées pour la synthèse de l'azaphosphatane ABD **200**. Malgré un grand nombre d'essais, toutes les tentatives pour isoler le produit se sont soldées par des échecs et produit **201** n'a donc jamais pu être isolé.

1.2.2 Caractérisation du produit secondaire **201b**

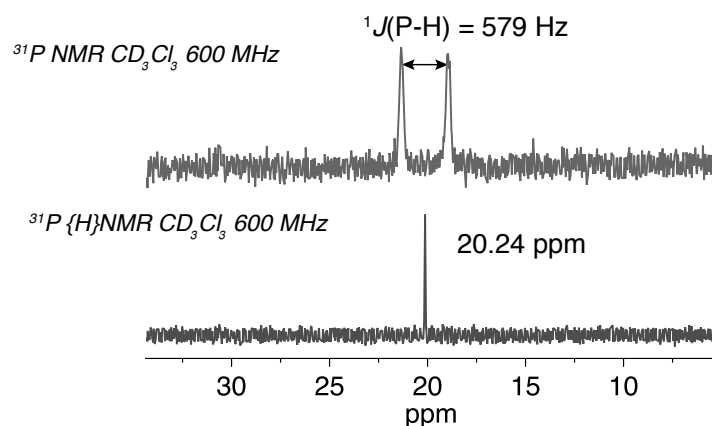
A défaut d'avoir pu caractériser l'azaphosphatane ABE **201**, le produit secondaire **201b** (de même masse que **200b**) a pu être caractérisé par RMN.

La RMN du phosphore indique un pic à +20,24 ppm ($CDCl_3$, 600 MHz) ce qui lorsque l'on compare cette donnée avec les celles décrites dans la littérature n'est pas révélatrice d'un phosphore pentacoordiné de géométrie bipyramide à base triangulaire (Tableau III-7).

azaP	154 (Verkade)	189 (Martinez)	CD 200 ABD	201b
^{31}P δ (ppm)	-10,6	-32,50	-27,1	+20,24

Tableau III-7 : déplacements chimiques du phosphore observés pour différents types d'azaphosphatanes et pour **201b**

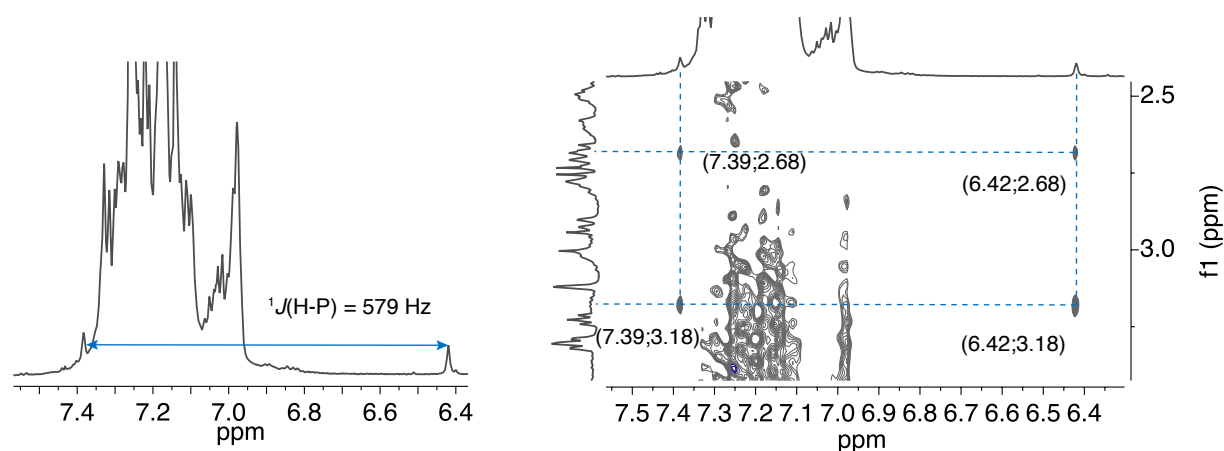
En revanche l'analyse de la RMN phosphore couplé proton révèle un doublet d'une constante de couplage de 579 Hz, caractéristique d'une constante $^1J_{(P-H)}$ et donc d'une espèce comportant un phosphore lié directement à un proton (Figure III-23).

Figure III-23 : RMN du phosphore de l'espèce **201b**, CDCl_3 , 242 MHz, 300 K

Le proton lié au phosphore a pu être identifié sur la RMN du proton grâce à une expérience NOESY où les deux parties du doublet corrélient avec les mêmes protons. On trouve ce proton à un déplacement chimique de 6,9 ppm et il possède une constante de couplage $^1J_{\text{(P-H)}}$ de 579 Hz.

Il a ensuite été possible de déterminer l'environnement chimique du proton afin de pouvoir le situer par rapport à la cavité de la CD. Dans la partie III.1.1.3 il a été vu que le proton était situé à l'intérieur de la CD. Ceci a été attribué d'une part au déplacement chimique du phosphore caractéristique et d'autre part aux corrélations observées par RMN NOESY, notamment aux H-5 situés à l'intérieur de la cavité.

Dans ce cas, le proton corréle avec des protons situés à 3,18 et 2,68 ppm identifiés comme étant des CH_2 grâce à l'HSQC, il est donc raisonnable d'en déduire que le phosphore est situé à l'extérieur de la cavité (Figure III-24).

Figure III-24 : RMN ^1H et NOESY du proton lié au phosphore, 600 MHz, CDCl_3 , 300 MHz

Par déduction, il est possible de proposer une structure dans laquelle le phosphore se situe à l'extérieur de la cavité (absence de taches de corrélation entre le proton lié au phosphore avec un ou plusieurs H-5).

De ce fait, cette nouvelle structure pourrait correspondre à un phosphore partiellement lié au tren et dans ce cas lié aux azotes du tren sur les unités A et B (de par leur proximité). La masse de cette molécule étant de 18 unités supplémentaires suggère également la présence d'un oxygène et de deux protons ce qui pourrait correspondre à une structure de type phosphite (Figure III-25).

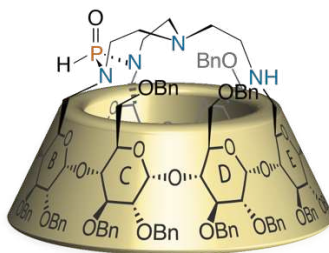


Figure III-25 : structure potentielle du produit issu de la réaction lors de la synthèse de l'azaphosphatane ABE

De la même manière, le tren ACE symétrique **106**, dont la synthèse a été décrite dans le chapitre I a été engagé dans les mêmes conditions pour obtenir l'azaphosphatane correspondant. Le produit a pu être observé par spectrométrie de masse. A l'instar du régioisomère ABE, il n'a pas pu être isolé.

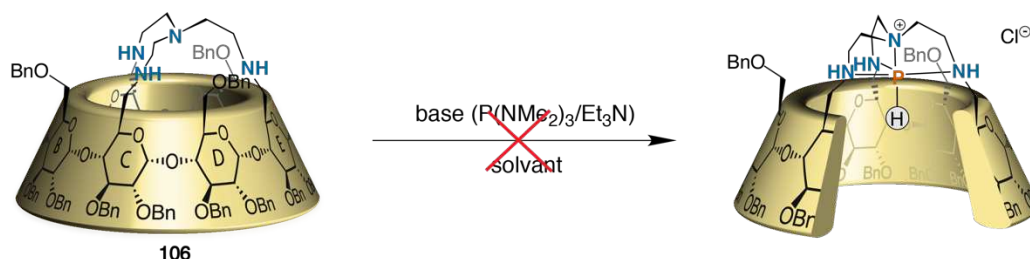
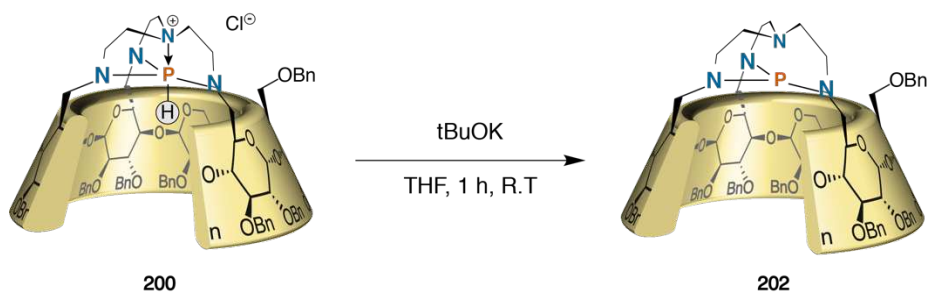


Schéma III-33 : tentative de synthèse de l'azaphosphatane symétrique ACE à partir du tren **106**

1.3 Synthèse et caractérisation du proazaphosphatane ABD **202**

L'azaphosphatane ABD **200** a ensuite été déprotoné dans les conditions décrites par Verkade, à savoir en présence de tert-butoxyde de potassium dans le THF pour former le proazaphosphatane correspondant **202** (Schéma III-34).

Schéma III-34 : Synthèse du proazaphosphatrane **202**

Le produit est rapidement identifié par RMN du phosphore où le déplacement chimique se situe désormais à 112 ppm, caractéristique des proazaphosphatranes (120,8 pour le proazaphosphatrane de Verkade et 128,64 pour le proazaphosphatrane supramoléculaire de Martinez) et du passage à un phosphore (III).

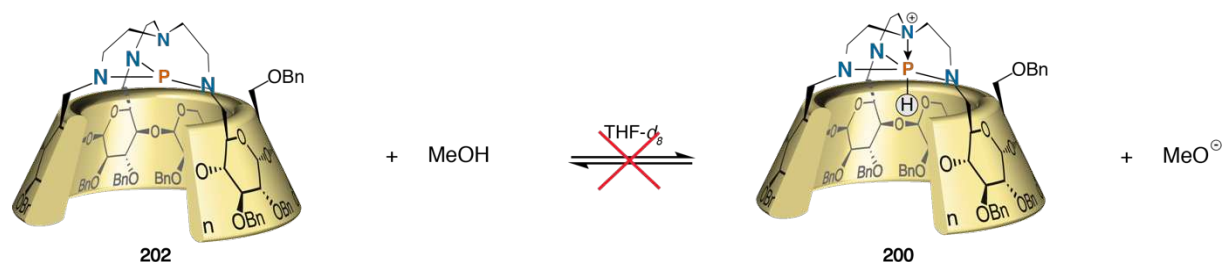
Le proazaphosphatrane **202** est obtenu en deux étapes à partir de la CD tren **48** avec un rendement global de 45% mais sur une échelle réduite (50 mg) qui n'est pas suffisante pour engager le produit dans des tests pour des réactions de catalyse.

2. Détermination du pK_a du proazaphosphatrane **200**

2.1 Tests préliminaires

Afin d'estimer le pK_a de la superbasse synthétisée, des expériences de compétition ont été réalisées. Ces expériences consistent, comme détaillé dans la partie II.1, à mettre la base dont on cherche à déterminer le pK_a avec l'acide conjugué d'une base de pK_a connu similaire à celui que l'on cherche (ou l'inverse) pour accéder à un équilibre.

Dans le but d'avoir une première idée du pK_a à rechercher, nous avons dans un premier temps effectué un essai dans le THF deutéré et mis le composé **200** en présence d'un équivalent de méthanol. Différents spectres du proton et du phosphore ont été réalisés, allant de quelques minutes à 24h, aucun changement n'a été détecté, nous permettant de conclure que le pK_a recherché est inférieur à celui du méthanol (Schéma III-35).

Schéma III-35 : Détermination du pK_a de **202** en présence de méthanol

Pour avoir une idée plus précise du pK_a du prozaposphatane synthétisé **202**, nous nous sommes tournés vers l'acétonitrile, dans lequel les expériences de détermination de pK_a sont généralement réalisées.

En présence d'un équivalent de triéthylammonium, nous avons pu observer la déprotonation totale du sel après quelques minutes. L'azaphosphatane **200** est observé en RMN du proton et du phosphore. Cette réaction étant totale, le pK_a de **202** devrait se situer bien au-dessus de celui de la triéthylamine (18,5¹⁸¹ dans l'acétonitrile) (Schéma III-36).

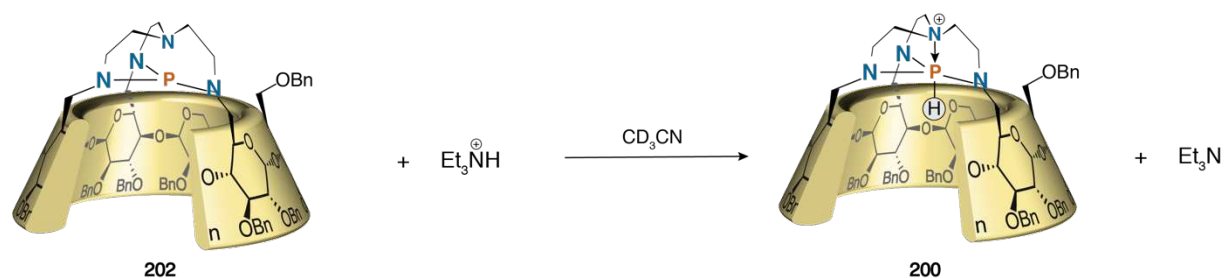


Schéma III-36 : Détermination du pK_a de **202** en présence de triéthylammonium

Un essai a également été effectué en présence de DBU (pK_a 24,3 dans l'acétonitrile) et de l'azaphosphatane **200**. Cette fois, aucun changement n'a été détecté en RMN, le DBU n'ayant pas déprotoné le cation (Schéma III-37). Il est toutefois difficile de conclure sur cette expérience puisque le DBU est une base assez encombrée, de ce fait nous ne sommes pas en mesure de dire si le pK_a de **202** est inférieur à celui du DBU ou si ce dernier est trop gros pour rentrer dans la cavité de la CD et donc pour permettre la déprotonation.

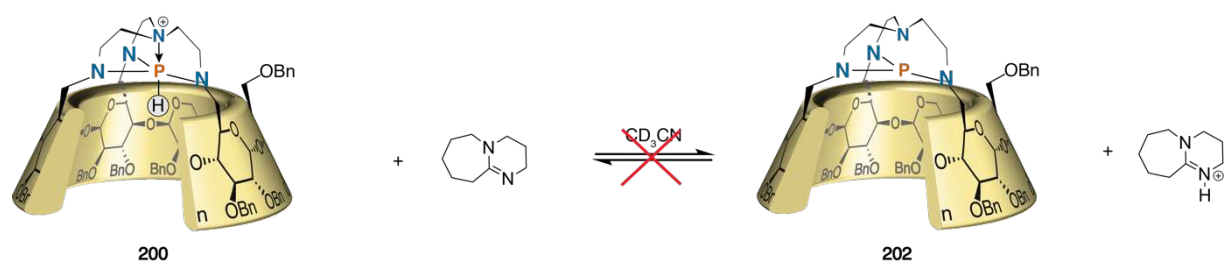


Schéma III-37 : Détermination du pK_a de **202** en présence de DBU

Dans ce contexte, l'utilisation de la base de Verkade qui est encore plus encombrée semble à proscrire. De nouveaux essais doivent être réalisés afin de trouver une base compatible en termes de taille avec la CD et qui permettrait d'atteindre l'équilibre thermodynamique.

¹⁸¹ R. H. Morris, *Chem. Rev.* **2016**, 116, 8588–8654.

IV. CONCLUSION & PERSPECTIVES

Dans ce chapitre les différentes synthèses de superbases de Verkade chirales ou encore supramoléculaires ainsi que leurs utilisations dans diverses réactions basico-catalysées ont été abordés.

L'optique de confiner une superbase pour pouvoir s'en servir en catalyse en milieu confiné et que ce confinement puisse induire une sélectivité constituerait un développement dans le domaine des superbases de Verkade. Le peu d'exemples de proazaphosphatranes chiraux (non-supramoléculaires) n'avaient à l'époque pas permis d'obtenir de résultats significatifs en termes de sélectivité (*ee* très bas). Les proazaphosphatranes de Martinez constituent un exemple à eux seuls puisqu'ils ont permis de mettre en lien l'influence de l'encapsulation du phosphore sur l'activité catalytique des proazaphosphatranes.

Pour l'heure, la synthèse de la base de Verkade encapsulée dans une cyclodextrine a été réalisée en 11 étapes de synthèse avec un rendement global de 3% sur une échelle d'environ 50 mg. Par ailleurs, obtenir le deuxième régioisomère manquant reste primordial puisqu'il permettrait d'exploiter les deux structures pour répondre à la problématique de ce projet (Figure III-26).

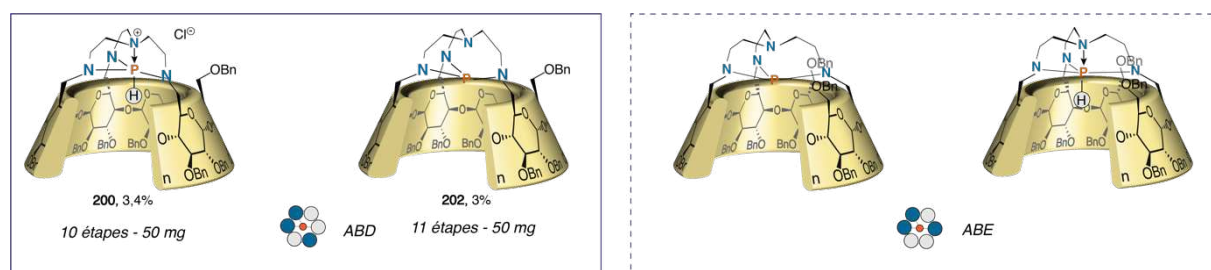


Figure III-26: récapitulatif des composés cibles

Avec l'objectif de se servir de cet/ces objet pour apporter une preuve de concept dans la déformation de CDs tripointées, il sera nécessaire de monter en échelle la synthèse pour obtenir le composé **200** afin de pouvoir évaluer son pK_a de manière certaine et de tester ses capacités en tant que catalyseur chiral.

Le proazaphosphatrane **202** ABD pourrait servir de catalyseur chiral dans plusieurs réactions catalysées par la superbase de Verkade comme celles abordées dans la partie I.3 telles que des acylations, des silylations, triméthylsilylcyanations ou encore des déprotonations.

La mise en réaction de mélanges racémiques d'alcools comme par exemple le 1-phényléthanol pourrait permettre d'établir si une sélection de substrat a lieu grâce à la présence de la cavité de la CD. En effet, si l'on envisage ce type de réactions, i.e. avec l'activation d'un carbonyle, l'intermédiaire généré serait situé dans la cavité, permettant ensuite l'attaque d'un nucléophile

(alcool). La forme de la cavité tiendrait donc un rôle majeur lors de cette transformation puisque étant potentiellement déformée, l'approche d'un des substrats serait alors favorisée (Figure III-27).

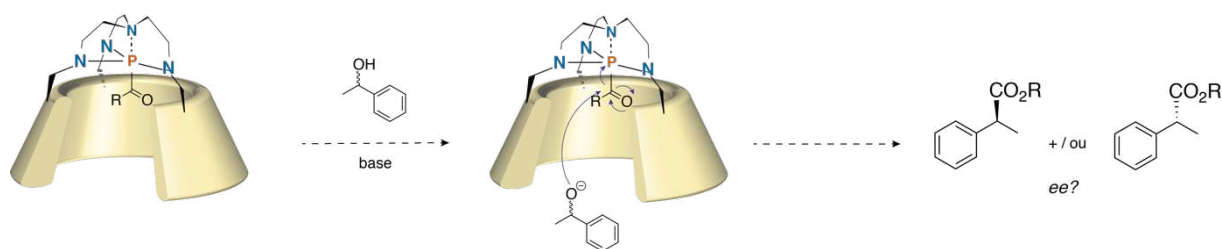


Figure III-27 : acylation d'un mélange racémique d'alcools

De manière plus générale, le type de réactions qui doivent avoir lieu dans la CD pour générer une éventuelle induction asymétrique doivent permettre l'attaque d'un nucléophile sur un substrat (électrophile) situé à l'intérieur de la cavité, qu'il soit lié de manière covalente au phosphore, par paire d'ions...

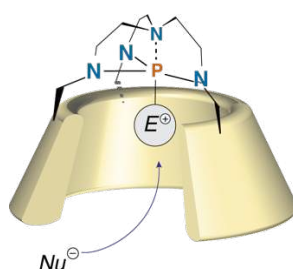


Figure III-28 : attaque nucléophile

Une autre approche consisterait à complexer un atome d'or sur le proazaphosphatane comme l'a décrit Martinez en 2017.¹⁸² Ce composé peut être obtenu par deux méthodes, soit à partir de la base libre par complexation avec le complexe $\text{AuCl}(\text{Me}_2\text{S})$ ou par transmétallation sur le complexe d'argent obtenu à partir du cation.

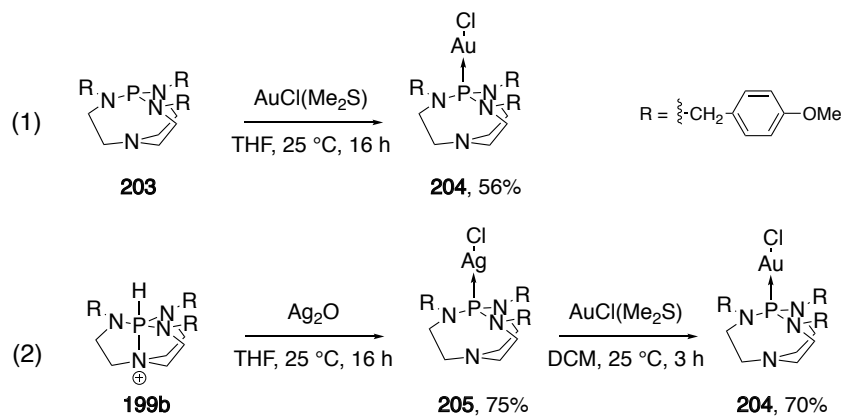


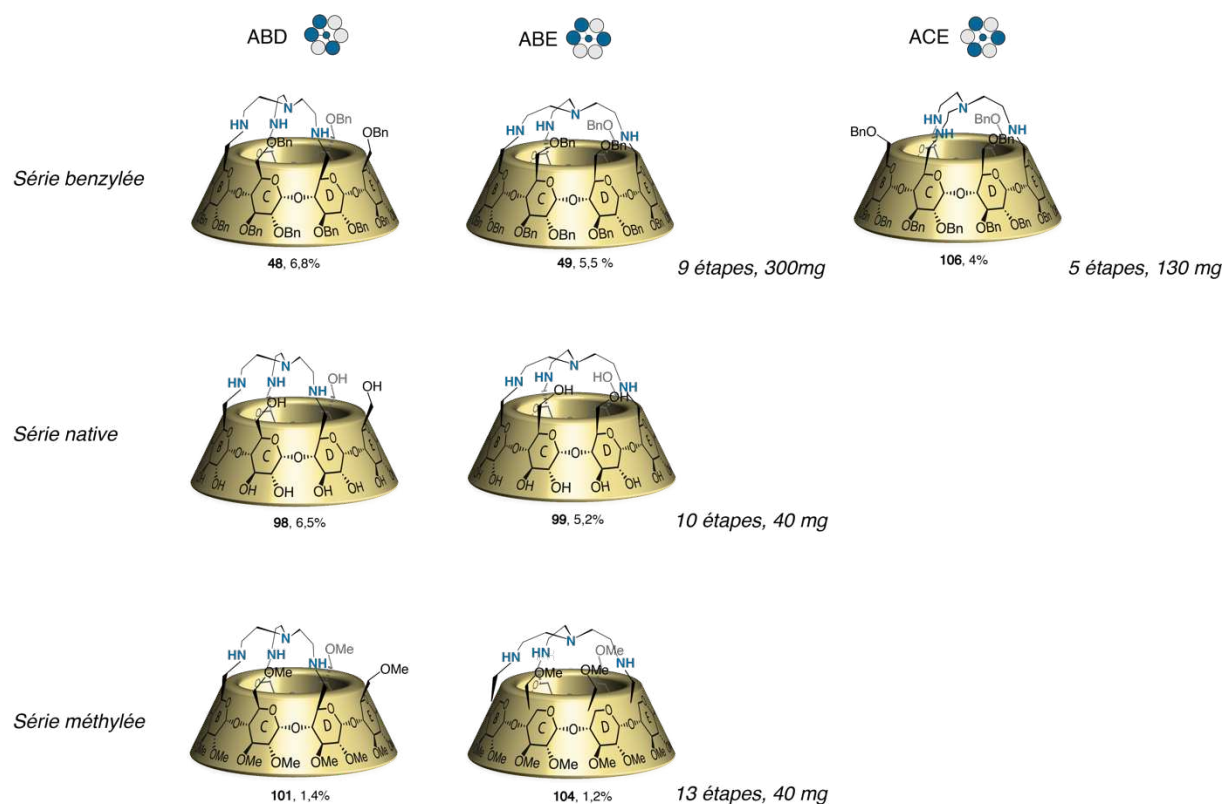
Schéma III-38 : synthèse de complexe d'or sur le proazaphosphatane **203**

¹⁸² B. Chatelet, P. Nava, H. Clavier, A. Martinez, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2017**, 4311–4316.

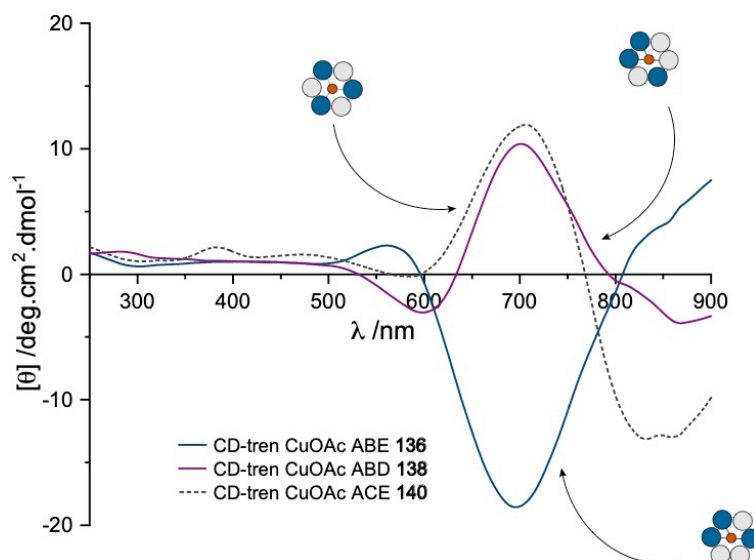
Ce type de composé est décrit comme étant similaire NHCs, ce qui pourrait nous permettre de réaliser des réactions catalysées à l'or, le proazaphosphatane venant servir ici uniquement de plateforme. Le niveau du centre réactionnel serait également plus bas dans la cavité, permettant l'utilisation éventuelle d'une plus grande variété de substrats.

CONCLUSION GENERALE & PERSPECTIVES

Durant cette thèse, la synthèse de régioisomères de CDs pontées a été effectuée. La synthèse multi-étapes des différents tren a été effectuée et les objets ont pu être obtenus en quantités plus ou moins importantes.



Les études ont ensuite consisté à étudier la déformation de la cavité des tren ABD 48 et ABE 49 par le biais de différentes méthodes. La synthèse de complexes de cuivre (II) sur les CDtren a permis de mettre en évidence une relation de pseudo-énantiomérisation de leurs deux couronnes primaires. La comparaison de ces données avec l'étude du complexe symétrique ACE rend compte de différences notables de l'environnement chiral du cuivre dans ces différents complexes. L'effet Cotton positif observé dans le cas des complexes ABD et ACE est tout à fait opposé à celui observé pour le complexe ABE. Cette observation viendrait alors mettre en évidence un comportement différent de ce complexe.

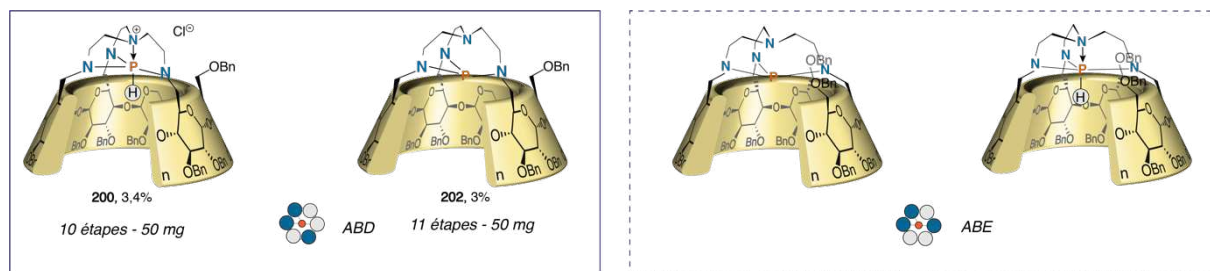


L'étude des complexes CD-trenCuH₂O en RPE a permis de mettre en évidence la géométrie des complexes de cuivre. Nous avons pu observer que le cuivre se trouve être dans une géométrie BPC plutôt inattendue compte tenu de la géométrie des complexes trenCu(II) observée dans la littérature. La comparaison de ces données avec le complexe symétrique reste à réaliser. Il est probable que le complexe symétrique ACE ne soit pas dans la même géométrie. De fait, cela permettrait de conclure sur l'influence du motif de pontage sur la géométrie des complexes.

L'impossibilité d'effectuer de la reconnaissance moléculaire avec les complexes CD-trenCu(II) nous a conduit à nous orienter vers une nouvelle voie pour caractériser la déformation de la cavité de la CD. Cette dernière a consisté à synthétiser des bases de Verkade encapsulées dans la CD.

Après optimisation de la réaction nous avons été en mesure d'obtenir les azaphosphatrane et proazaphosphatrane ABD. Toutefois il n'a pas été possible d'isoler les composés correspondants sur le régioisomère ABE.

Afin de pouvoir valoriser ces objets, il sera nécessaire d'augmenter les échelles de synthèse afin de pouvoir effectuer des réactions asymétriques et pouvoir rationaliser les résultats en fonction de la forme de la cavité.



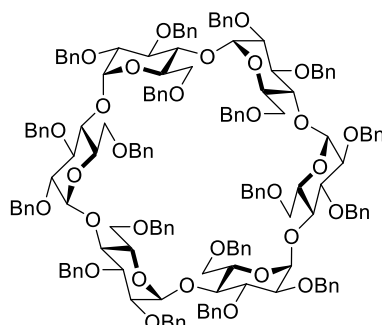
Par ailleurs, la synthèse de régioisomères de CDs pontées par d'autres groupements que le tren serait un bon moyen d'étudier la forme des différentes cavités, que ce soit par le biais d'obtention de cristaux ou bien encore de reconnaissance moléculaire chirale.

La difficulté principale de ce projet réside dans la synthèse des CDs pontées. Le très grand nombre d'étapes nécessaires à la synthèse de ces dérivés est bien souvent un frein pour les étapes suivantes puisqu'ils sont obtenus sur quelques centaines de milligrammes. De plus, le grand poids moléculaire des CDs nous impose donc d'engager d'importantes quantités de produit dans les étapes suivantes afin de travailler sur des échelles de l'ordre du μmol .

EXPERIMENTAL SECTION

General Informations

THF was freshly distilled from sodium/benzophenone. DMF and MeCN were dried over molecular sieves. Reactants were purchased from commercial sources (Sigma Aldrich, Alfa Aesar, Fluorochem, TCI or Strem), and used without further purification. HRMS were recorded on a Bruker micrOTOF spectrometer, using Agilent ESI-L Low Concentration Tuning-Mix as reference. NMR spectra were recorded on a Bruker Avance II 600 MHz or Brüker AM-400 MHz using residual solvent signal as internal reference. Assignments were aided by COSY, ¹H¹³C HSQC, NOESY, TOCSY and HMBC experiments.

2^{A-F}, 3^{A-F}, 6^{A-F}–Octadeca–O–Benzyl– α –Cyclodextrin (54)

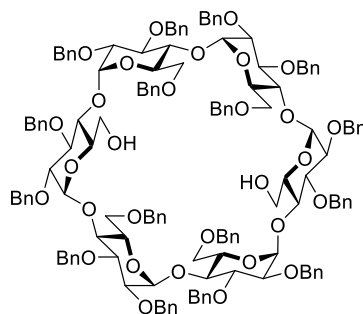
In a 1 L round-bottom flask, α -CD (10 g, 10.3 mmol) was dissolved in DMSO (360 mL). Sodium hydride (14.8 g, 370 mmol) was added. The mixture was stirred for one hour at room temperature and then benzylchloride (43 mL, 370 mmol) was added dropwise. The mixture was stirred at room temperature overnight. The reaction was quenched by addition of methanol (100 mL) and then water (150 mL). The aqueous layer was extracted with diethyl ether (3x200 mL). The organic layer was washed 5 times with water, then dried over MgSO_4 and the solvent was evaporated. The product was purified by flash chromatography (cyclohexane/ethylacetate (98:2 to 8:2)) to provide **54** as a white foam (22.5 g, 87%).

The data are in accordance with the literature.¹⁸³

¹⁸³ T. Lecourt, A. Herault, A. J. Pearce, M. Sollogoub, P. Sinaÿ, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 2960–2671.

Synthesis of perbenzylated tren ABE 49

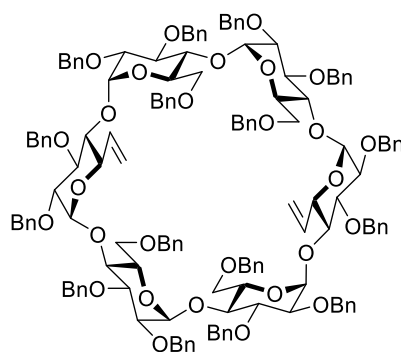
2^{A-F}, 3^{A-F}, 6^B, 6^C, 6^E, 6^F-Hexadeca-*O*-Benzyl-6^A, 6^D-Diol- α -Cyclodextrin (50)



In a 250 mL round-bottom flask, perbenzylated α -CD (10 g, 3.85 mmol) was dissolved in dry toluene (13 mL). DIBAL-H (64.2 mL, 77 mmol) was added. The mixture was stirred under nitrogen flux, and heated at 80 °C for 2 hours. The reaction was carefully poured in a solution of HCl (1M) and ice. The aqueous layer was extracted 3 times by ethyl acetate. The organic layer was dried on MgSO₄ and the solvent removed. The product was purified on flash silica gel column chromatography (cyclohexane/ethylacetate) to obtain the diol **50** as a white foam (6.37 g, 68%).

The data are in accordance with the literature.¹⁸³

2^{A-F}, 3^{A-F}, 6^B, 6^C, 6^E, 6^F-Hexadeca-O-Benzyl-6^A,6^D-Bisvinyl- α -Cyclodextrin (83)



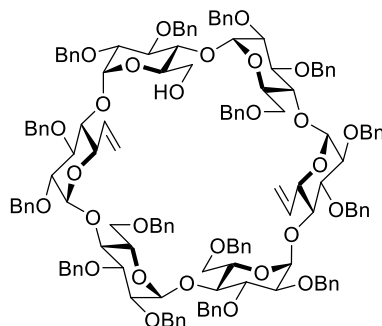
In a 1 L round-bottom flask under argon atmosphere, diol-benzylated α -CD **50** (6.37g, 2.64 mmol) was dissolved in DCM (80 mL). Dess Martin periodinane (4.479 g, 10.56 mmol) was added. The reaction was stirred at room temperature for 30 minutes. The reaction was diluted with DCM and quenched by addition of saturated $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ and NaHCO_3 solution. The aqueous layer was extracted 3 times by DCM. The combined organic layers were dried on Na_2SO_4 and the solvent concentrated.

In a 250 mL round-bottom flask under argon atmosphere, methyltriphenylphosphonium bromide (10.62g, 29.72 mmol) was dissolved in THF (20 mL). The mixture was cooled with an ice-bath. $t\text{-BuOK}$ (3.06g, 27.28 mmol) was added. The dialdehyde was dissolved in THF (20 mL) and added to the yellow phosphonium ylide dropwise. The reaction was diluted with DCM and quenched by addition of saturated NH_4Cl solution. The aqueous layer was extracted 2 times by DCM. The combined organic layers were dried and the solvent removed. Silica gel column chromatography was performed (cyclohexane/ethyl acetate 4:1) to obtain the product as a white foam (4.39 g, 74%).

The data are in accordance with the literature.¹⁸⁴

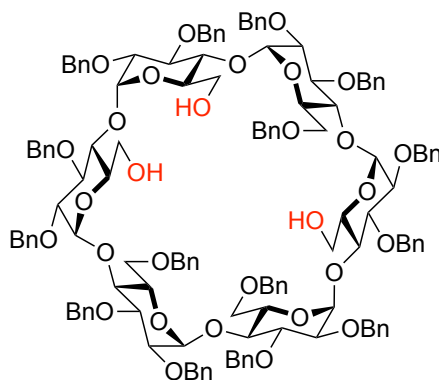
¹⁸⁴ S. Guieu, M. Sollogoub, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 2819–2828

2^{A-F}, 3^{A-F}, 6^B, 6^C, 6^E-Pentadeca-O-Benzyl-6^A, 6^D-Bisvinyl-6^F-Monol- α -Cyclodextrin (92**)**



In a round-bottom flask, bis-vinyl **83** (4.39 g, 1.82 mmol) was dissolved in dry toluene (22 mL). 1.2 M DIBAL-H solution (30.3 mL, 36.4 mmol) was added. The mixture was stirred under nitrogen flux and heated at 70 °C for 2 h. The reaction was carefully poured in a solution of HCl (1M) and ice. The aqueous layer was extracted 3 times by ethyl acetate. The organic layer was dried on MgSO₄ and the solvent removed. The product was purified on silica gel column chromatography (petroleum ether/ethyl acetate) to obtain **92** as white foam (1.65g, 39%).

The data are in accordance with the literature.¹⁸⁴

2^{A-F}, 3^{A-F}, 6^C, 6^D, 6^F-Pentadeca-*O*-Benzyl- α -Cyclodextrin (47)

In a round-bottom flask, **92** (1.65 g, 0.712 mmol) was dissolved in acetone (57 mL) and water (14 mL). Osmium tetroxide (4% in water) (452 μ L, 0.0712 mol) and *N*-Methylmorpholine *N*-oxide (2.50 g, 21.4 mmol) were added to the solution. The mixture was stirred overnight at room temperature. The reaction was diluted with DCM and quenched by addition of saturated Na₂S₂O₃ solution. The aqueous layer was extracted 2 times by DCM. The combined organic layers were dried on Na₂SO₄ and the solvent removed under vacuum. The residue was dissolved in THF (93 mL) and water (10.3 mL). Sodium metaperiodate (1.27 g, 5.696 mmol) was added. The mixture was stirred at room temperature for 2 days. The reaction was quenched by addition of saturated Na₂S₂O₃ solution. The aqueous layer was extracted 3 times by DCM. The combined organic layers were dried on Na₂SO₄ and the solvent removed. The product was dissolved in DCM (8 mL) and methanol (8 mL). Sodium borohydride (270 mg, 7.12 mmol) was added. The mixture was stirred overnight at room temperature. The reaction was diluted with DCM and quenched by addition of 1 molar HCl solution. The aqueous layer was extracted 3 times by DCM. The combined organic layers were dried on Na₂SO₄ and the solvent removed. Silica gel column chromatography was performed (cyclohexane/ethyl acetate (3:1)) to obtain the triol **47** as a white foam (730 g, 44%).

¹H NMR (600 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.36 - 7.04 (m, 75H), 5.59 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 5.57 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 5.35 (dd, *J* = 10.6, 5.0 Hz, 2H), 5.22 (dd, *J* = 10.7, 4.4 Hz, 2H), 4.93 - 4.90 (m, 2H), 4.90 - 4.77 (m, 9H), 4.76 - 4.63 (m, 7H), 4.59 (d, *J* = 12.3 Hz, 3H), 4.56 - 4.51 (m, 2H), 4.51 ? 4.33 (m, 10H), 4.20 (ddd, *J* = 10.3, 7.6, 3.0 Hz, 2H), 4.14 - 3.64 (m, 27H), 3.56 (dd, *J* = 9.7, 3.7 Hz,

1H), 3.53 (dd, $J = 9.8, 3.9$ Hz, 1H), 3.49 (dd, $J = 9.8, 3.4$ Hz, 1H), 3.44 (td, $J = 10.6, 3.3$ Hz, 2H), 3.39 (dd, $J = 9.7, 3.3$ Hz, 1H), 3.11 (s, 1H), 3.01 (s, 1H), 2.71 (s, 1H).

^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ 139.30, 139.24, 139.19, 138.54, 138.44, 138.22, 138.18, 138.06, 138.03, 137.96, 137.76, 137.47, 128.41, 128.35, 128.32, 128.29, 128.28, 128.26, 128.19, 128.17, 128.13, 128.06, 128.03, 128.00, 127.99, 127.96, 127.85, 127.80, 127.77, 127.64, 127.61, 127.57, 127.54, 127.24, 127.23, 127.21, 127.14, 127.08, 127.03, 127.00, 126.87, 126.54, 126.52, 98.26, 97.96, 97.73, 97.70, 82.10, 81.64, 81.46, 81.45, 80.98, 80.96, 80.71, 80.52, 80.40, 80.20, 79.85, 79.60, 78.97, 78.81, 78.13, 78.03, 76.36, 75.79, 75.74, 75.33, 75.10, 74.33, 74.30, 73.54, 73.43, 73.40, 73.26, 73.10, 72.95, 72.56, 72.53, 72.41, 72.23, 71.94, 71.64, 71.61, 71.46, 69.91, 69.88, 69.60, 69.48, 62.88, 61.80, 61.68.

The data are in accordance with the literature.¹⁸⁴

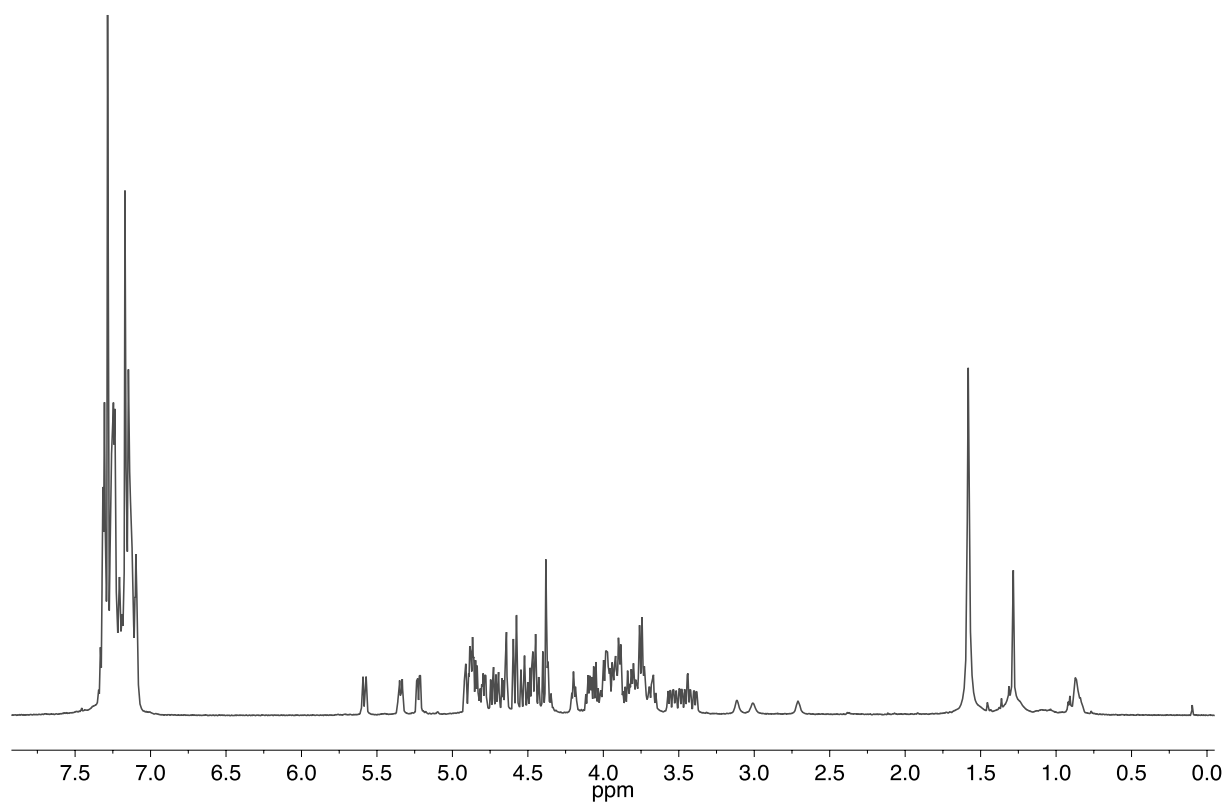


Figure ES-1 : ^1H NMR of **47**; CDCl_3 , 600 MHz, 300 K

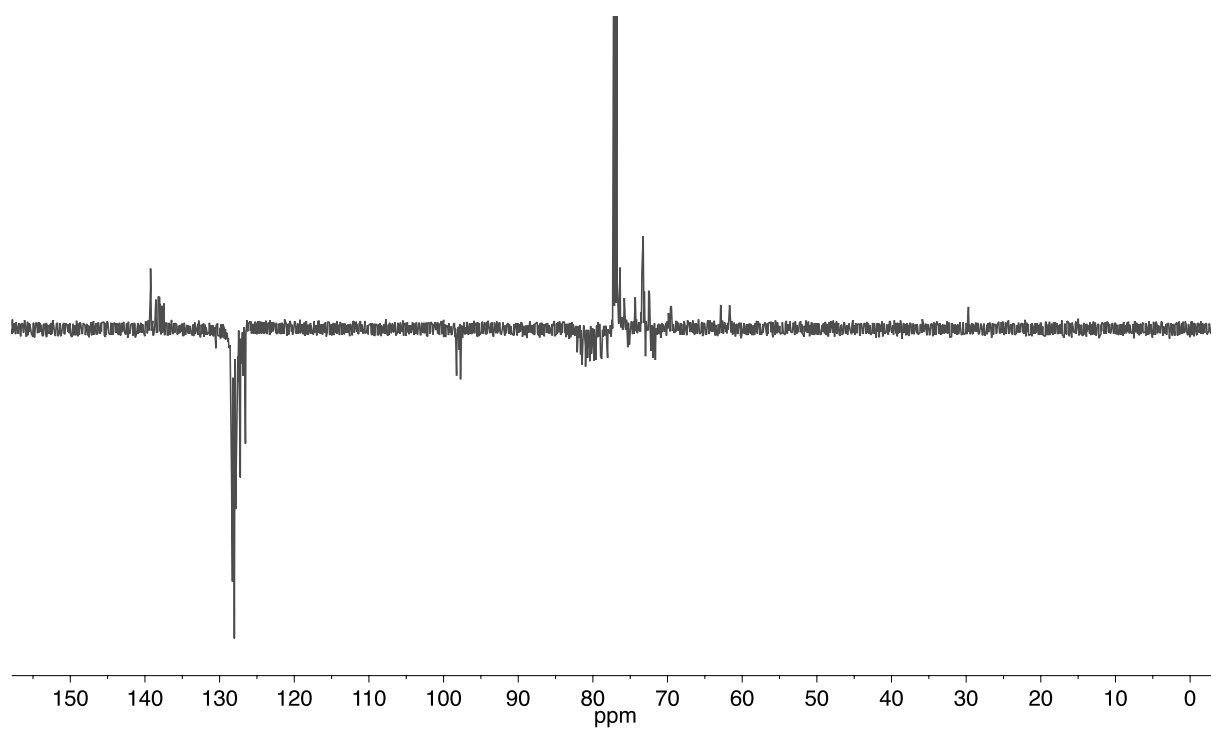
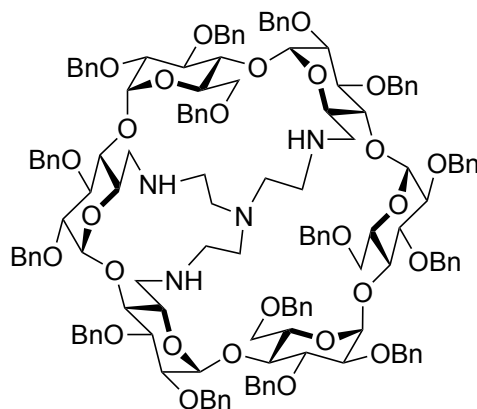


Figure ES-2 : ^{13}C JMod NMR of **47**; CDCl_3 , 151 MHz, 300 K

2^{A-F},3^{A-F},6^C,6^D,6^F-pentadeca-*O*-benzyl-6^A,6^B,6^E-tris(2-aminoethyl)amine- α -cyclodextrin (49)



In a round-bottom flask under argon atmosphere, **47** (0.73 g, 3.14 mmol) was dissolved in DCM (14.3 mL). DMP (0.8 g, 1.88 mmol) was added to the solution. The mixture was stirred at room temperature for 2 hours. The reaction was diluted in DCM and quenched by addition of saturated Na₂S₂O₃ solution. The aqueous layer was extracted 3 times with DCM, dried over MgSO₄ and concentrated under vacuo. The latter was dissolved in DCM (32 mL) under argon atmosphere. Tris(2-aminoethylamine) (47 μ L, 0.314 mmol) was added and NaBH(OAc)₃ (665 mg, 3.14 mmol) was added after 30 minutes. The mixture was stirred overnight at room temperature. The reaction was diluted in DCM and quenched by addition of 1M HCl solution. The aqueous layer was extracted 3 times with DCM. The organic layer was washed once with water and dried over Na₂SO₄ and the solvent concentrated. Purification was performed on silica gel column chromatography (cyclohexane/acetate + 5% Et₃N) to give **49** as a white foam (0.205 g, 27%).

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7.56 - 6.88 (m, 75H), 5.45 (d, J = 10.7 Hz, 1H, CHPh), 5.38 (d, J = 10.7 Hz, 1H, CHPh), 5.30 (d, J = 11.5 Hz, 1H, CHPh), 5.24 (d, J = 11.1 Hz, 1H, CHPh), 5.11 (d, J = 11.8 Hz, 1H, CHPh), 5.04 (d, J = 3.8 Hz, 1H, H-1^F), 5.02 (d, J = 3.4 Hz, 1H, H-1^D), 5.00 - 4.89 (m, 7H, 6xCHPh, H-1^C), 4.82 (d, J = 3.2 Hz, 1H, H-1^E), 4.74 - 4.70 (m, 2H, CHPh, H-1^B), 4.69 (d, J = 3.1 Hz, 1H, H-1^A), 4.62 (d, J = 12.1 Hz, 1H, CHPh), 4.56 (m, 3H, 3xCHPh), 4.52 - 4.39 (m, 9H, 9xCHPh), 4.39 - 4.26 (m, 4H, H-6^C, H-3^F, 2xCHPh), 4.26 - 4.15 (m, 3H, 2xH-3^{C,D}, 1xCHPh), 4.15 - 3.93 (m, 11H, 3xH-3^{A,B,E}, 1xH-4^F, 4xH-5^{A,B,C,D,E}, 2xH-3^{D,E}), 3.86 (t, J = 9.2 Hz, 2H, 1xH-4^D, 1xH-5^F), 3.80 - 3.68 (m, 4H, 1xH-4^C, 2xH-6^{B,C}, 2xCHPh), 3.62 (d, J = 10.8 Hz, 1H,

H-6^D), 3.49 (dd, $J = 9.9, 3.6$ Hz, 1H, H-2^F), 3.45 (dd, $J = 9.9, 3.5$ Hz, 1H, H-2^D), 3.40 (dd, $J = 10.0, 3.2$ Hz, 1H, H-2^D), 3.37 (dd, $J = 10.1, 3.6$ Hz, 1H, H-2^B), 3.35 (t, $J = 3.2$ Hz, 1H, H-2^A), 3.34-3.29 (m, 2H, 1x H-2^E, 1xH-4^A), 3.23 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H, H-4^E), 3.12 (t, $J = 9.5$ Hz, 1H, H-6^E), 3.06 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H, H-6^A), 2.65-2.54 (m, 5H, 1xH-2^A, 4xCHN), 2.47-2.29 (m, 5H, 1xH-6^E, 4xCHN), 2.20 (m, 1H, H-6^B), 2.15-2.03 (m, 1H, CHN), 1.91 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H, CHN), 1.84 (t, $J = 12.2$ Hz, 1H, CHN).

¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 140.12, 140.01, 139.79, 139.66, 138.98, 138.80, 138.63, 138.61, 138.55, 138.31, 138.27, 138.24, 137.61 (15C, C_{IV}Ar), 128.81, 128.68, 128.59, 128.51, 128.48, 128.42, 128.38, 128.35, 128.18, 128.06, 128.01, 127.97, 127.90, 127.80, 127.76, 127.69, 127.66, 127.51, 127.48, 127.39, 127.11, 127.07, 127.02, 126.94, 126.64, 126.55, 126.47 (75C, Ar), 101.94 (C-1^F), 101.46 (C-1^D), 101.44 (C-1^C), 101.21 (C-1^A), 99.75 (C-1^B), 96.97 (C-1^E), 86.83 (C-4^B), 85.81 (C-4^A), 84.90 (C-4^E), 83.27 (C-4^C), 82.39 (C-4^D), 80.67(C-3^F), 80.50 (C-3^A), 80.38 (C-3^C), 80.31 (C-3^D), 80.27 (C-3^B), 80.19 (C-4^F), 79.91 (C-2^E), 79.31(C-2^A), 79.12 (C-2^B), 78.67 (C-2^C), 78.43 (C-2^D), 77.73 (C-2^F), 76.51, 76.46, 76.07, 75.72, 74.96, 74.78, 73.76, 73.59, 73.45 (10xCHPh), 73.25 (C-5^B), 73.03, 72.68, 72.58, 72.56, 72.43 (5xCHPh), 72.15 (C-5^C), 71.62 (C-5^D), 71.46 (C-5^A), 70.77 (C-5^F), 70.06 (C-6^C), 69.43 (C-6^E), 68.96 (C-6^D), 68.22 (C-6^F), 58.82 (CHN), 55.23 (CHN), 54.17 (CHN), 52.78 (C-6^E), 52.45 (C-6^A), 52.10 (C-6^B), 48.74 (CHN), 48.11(CHN), 47.34 (CHN).

Cycle A	H	C	Cycle B	H	C
1	4.69	101.21	1	4.70	99.75
2	3.35	79.31	2	3.37	79.12
3	4.03	80.5	3	4.11	80.27
4	3.33	85.81	4	3.13	86.83
5	4.06	71.46	5	3.96	73.25
6	2.59	52.45	6	2.21	52.10
6'	3.05		6'	3.71	
Cycle C	H	C	Cycle D	H	C
1	4.95	101.44	1	5.02	101.46
2	3.40	78.67	2	3.45	78.43
3	4.22	80.38	3	4.23	80.31
4	3.77	83.27	4	3.86	82.39
5	3.99	72.15	5	4.00	71.62
6	4.28?	70.06	6	3.96?	68.96
6'	3.70?		6'	3.62?	
Cycle E	H	C	Cycle F	H	C
1	4.82	96.97	1	5.04	101.8
2	3.34	80.19	2	3.50	77.63
3	4.03		3	4.33	80.67
4	3.23	84.90	4	4.09	80.19
5	4.12	69.43?	5	3.86	70.77
6	2.44	52.78	6	3.62?	68.33
6'	3.12		6'	4.09	

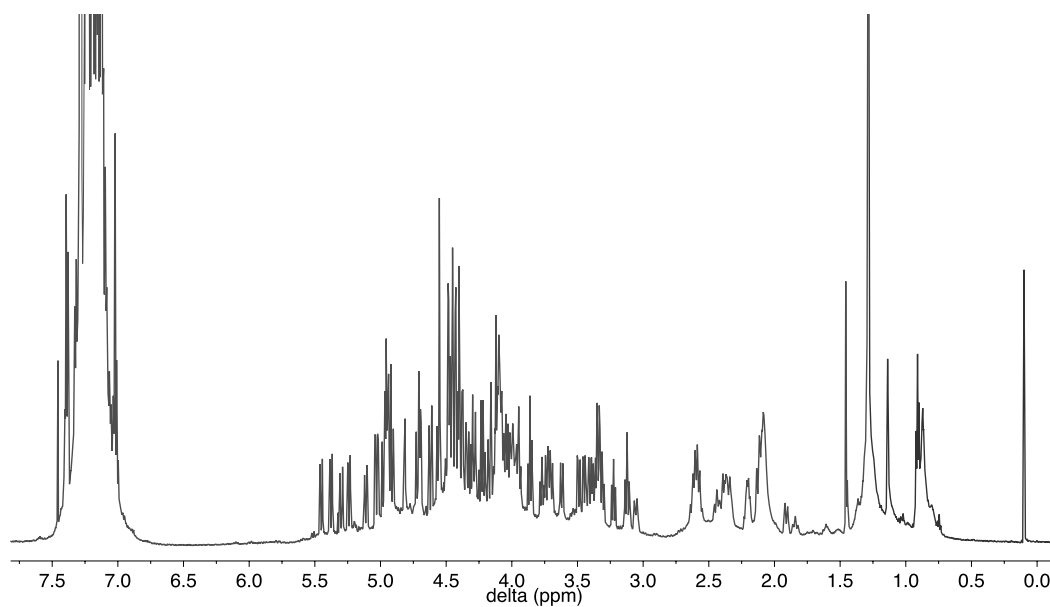


Figure ES- 3 : ^1H NMR of **49**; CDCl_3 , 600 MHz, 300 K

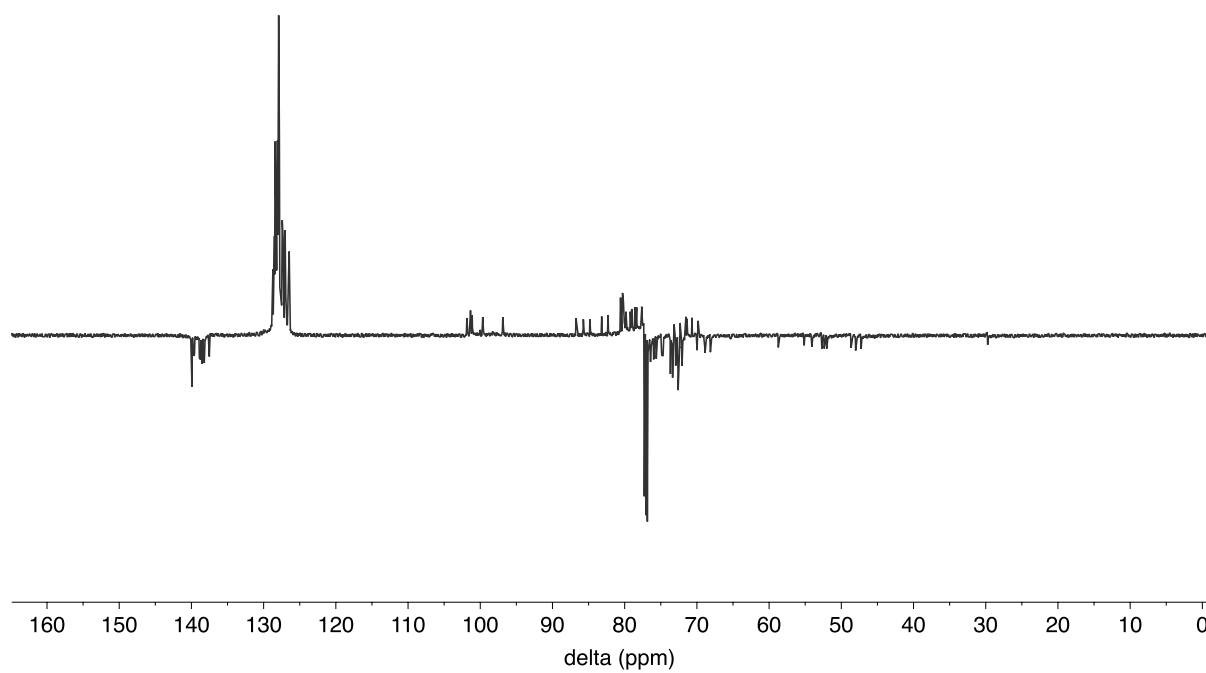
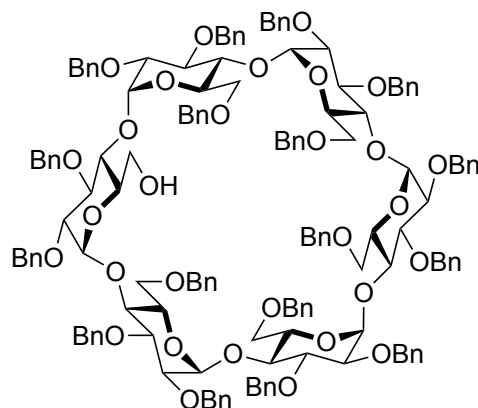


Figure ES-4 : JMod NMR of **49**; CDCl_3 , 151 MHz, 300 K

Synthesis of triol ABD

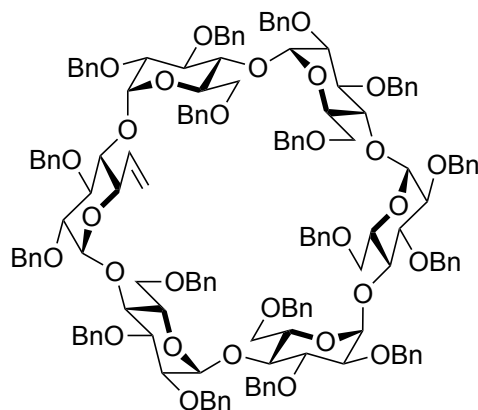
2^{A-F}, 3^{A-F}, 6^B, 6^C, 6^D, 6^E, 6^F-Hexadeca-*O*-Benzyl-6^A-monol- α -Cyclodextrin (75)



In a 250 mL round-bottom flask, perbenzylated α -CD **50** (12.28 g, 4.73 mmol) was dissolved in dry toluene (56 mL). DIBAL-H (1.2 M in toluene) (79 mL, 94.6 mmol) was added. The mixture was stirred under nitrogen flux and heated at 40 °C for 2 hours. The reaction was carefully poured in a solution of HCl (1M) and ice. The aqueous layer was extracted 3 times by ethyl acetate. The organic layer was dried on MgSO_4 and the solvent removed. The product was purified on flash silica gel column chromatography (Cyclohexane/ethyl acetate) and **75** was obtained as a white foam (11.85 g, 56%).

The data are in accordance with the literature.¹⁸⁴

2^{A-F}, 3^{A-F}, 6^B, 6^C, 6^D, 6^E, 6^F-Hexadeca-*O*-Benzyl-6^A-monovinyl- α -Cyclodextrin (94)

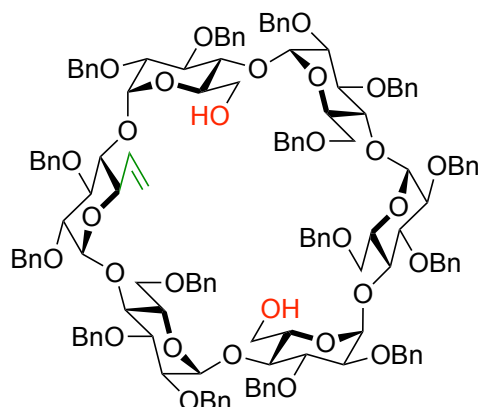


In a 1 L round-bottom flask under argon atmosphere, **75** (6.6 g, 2.64 mmol) was dissolved in DCM (80 mL). Dess Martin periodinane (2.23 g, 5.27 mmol) was added. The reaction was stirred at room temperature for 30 minutes. The reaction was diluted with DCM and quenched by addition of saturated Na₂S₂O₃ and NaHCO₃ solution. The aqueous layer was extracted 3 times by DCM. The combined organic layers were dried on Na₂SO₄ and concentrated.

In a 250 mL round-bottom flask under argon atmosphere, methyltriphenylphosphonium bromide (4.36 g, 12.2 mmol) was dissolved in THF (20 mL). The mixture was cooled with an ice-bath and t-BuOK (3.06g, 27.28 mmol) was added. The residue was dissolved in THF (20 mL) and added to the yellow phosphonium ylide dropwise. The reaction was diluted with DCM and quenched by addition of saturated NH₄Cl solution. The aqueous layer was extracted twice by DCM. The combined organic layers were dried and the solvent removed. Silica gel column chromatography was performed using cyclohexane/ethyl acetate (6:1) to obtain the product as white foam (4.39 g, 74%).

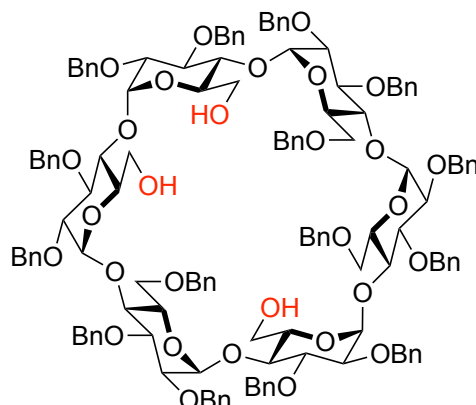
The data are in accordance with the literature.¹⁸⁴

2^{A-F},3^{A-F},6^B,6^C,6^E-Pentadeca-O-Benzyl-6^A-monovinyl-6^B,6^E-Monol- α -Cyclodextrin (96)



In a round-bottom flask, monovinyl **94** (2.57 g, 1 mmol) was dissolved in dry toluene (6.8 mL). 1.5 M DIBAL-H solution (13.7 mL, 20.5 mmol) was added. The mixture was stirred under nitrogen flux and heated at 65 °C for 2 h. The reaction was carefully poured in a solution of HCl (1M) and ice. The aqueous layer was extracted 3 times by ethyl acetate. The organic layer was dried on MgSO₄ and the solvent removed. The product was purified on silica gel column chromatography (petroleum ether/ethyl acetate) to obtain **96** as white foam (1.5 g, 64%).

The data are in accordance with the literature.¹⁸⁴

2^{A-F}, 3^{A-F}, 6^C, 6^E, 6^F-Pentadeca-*O*-Benzyl- α -Cyclodextrin (46)

In a round-bottom flask, **96** (870 mg, 0.375 mmol) was dissolved in acetone (30 mL) and water (7.5 mL). Osmium tetroxide (4% in water) (238 μ L, 0.0375 mol) and *N*-Methylmorpholine *N*-oxide (658 g, 5.62 mmol) were added to the solution. The mixture was stirred overnight at room temperature. The reaction was diluted with DCM and quenched by addition of saturated $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ solution. The aqueous layer was extracted 2 times by DCM. The combined organic layers were dried on Na_2SO_4 and the solvent removed under vacuum. The residue was dissolved in THF (48 mL) and water (5.4 mL). Sodium metaperiodate (320 g, 1.5 mmol) was added. The mixture was stirred at room temperature for 2 days. The reaction was quenched by addition of saturated $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ solution. The aqueous layer was extracted 3 times by DCM. The combined organic layers were dried on Na_2SO_4 and the solvent removed. The product was dissolved in DCM (4.25 mL) and methanol (4.25 mL). Sodium borohydride (70.9 mg, 1.87 mmol) was added. The mixture was stirred overnight at room temperature. The reaction was diluted with DCM and quenched by addition of 1 molar HCl solution. The aqueous layer was extracted 3 times by DCM. The combined organic layers were dried on Na_2SO_4 and the solvent removed. Silica gel column chromatography was performed (cyclohexane/ethyl acetate (3:1)) to obtain the triol **46** as a white foam (872 mg, 81%).

¹H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 7.24 - 6.96 (m, 75H), 5.61 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 5.57 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 5.36 (dd, J = 10.4, 5.3 Hz, 2H), 5.04 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 4.83 - 4.76 (m, 5H), 4.75 - 4.62 (m, 10H), 4.58 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 4.52 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 4.47 - 4.26 (m, 18H), 4.11 (ddd, J = 15.3, 9.8, 7.1 Hz, 2H), 4.06 - 3.76 (m, 17H), 3.75 - 3.61 (m, 8H), 3.61 - 3.46 (m, 6H),

3.42 - 3.37 (m, 2H), 3.34 (dd, $J = 9.7, 3.5$ Hz, 1H), 3.30 (dd, $J = 9.9, 3.2$ Hz, 1H), 3.26 (dd, $J = 9.9, 3.3$ Hz, 1H).

^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ 139.34, 139.30, 139.24, 139.21, 138.58, 138.56, 138.33, 138.27, 137.99, 137.95, 137.93, 137.83, 137.46, 128.41, 128.38, 128.35, 128.33, 128.28, 128.27, 128.18, 128.14, 128.10, 128.06, 128.04, 128.03, 128.00, 127.99, 127.97, 127.90, 127.86, 127.83, 127.81, 127.78, 127.69, 98.31, 98.04, 98.02, 97.89, 97.49, 82.10, 81.70, 81.52, 81.47, 81.43, 81.30, 80.99, 80.90, 80.60, 80.46, 79.98, 79.93, 79.12, 78.99, 77.94, 77.77, 76.28, 76.24, 76.17, 76.08, 75.24, 75.06, 73.98, 73.90, 73.57, 73.52, 73.37, 73.27, 73.02, 72.90, 72.56, 72.52, 72.10, 71.95, 71.65, 71.46, 70.49, 70.46, 69.80, 69.48, 63.28, 62.38, 61.88.

The data are in accordance with the literature.¹⁸⁴

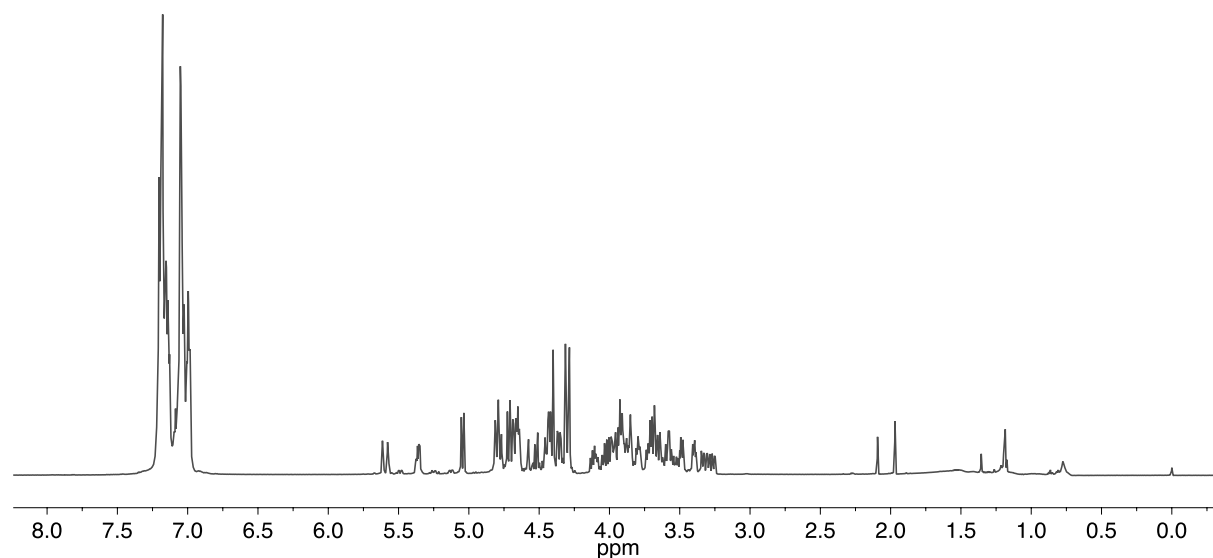
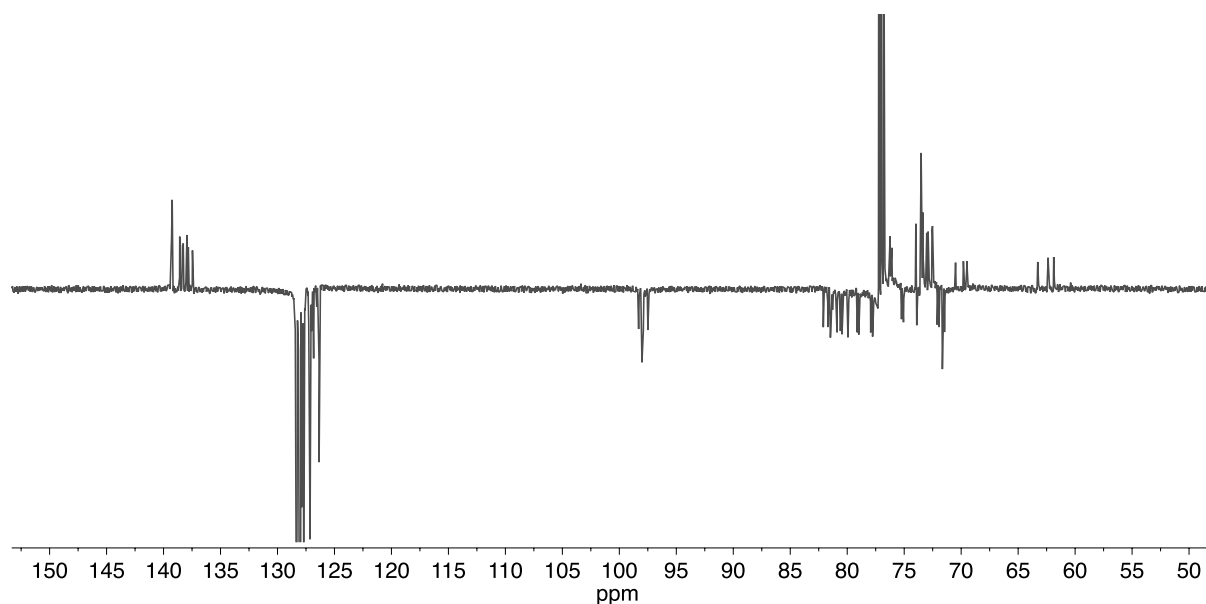
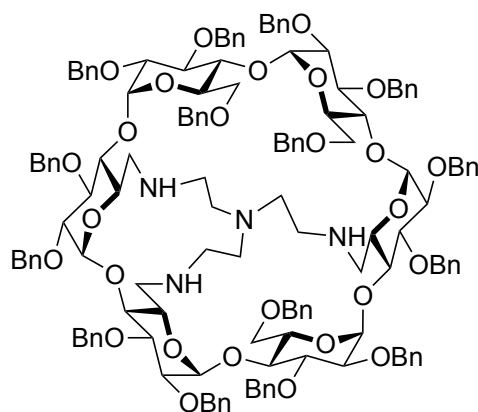


Figure ES- 5 : ^1H NMR of **46**; CDCl_3 , 600 MHz, 300 K

Figure ES-6 : JMod NMR of **46**; CDCl₃, 151 MHz, 300 K

2^{A-F},3^{A-F},6^C,6^E,6^F-pentadeca-O-benzyl-6^A,6^B,6^D-tris(2-aminoethyl)amine- α -cyclodextrin (48**)**



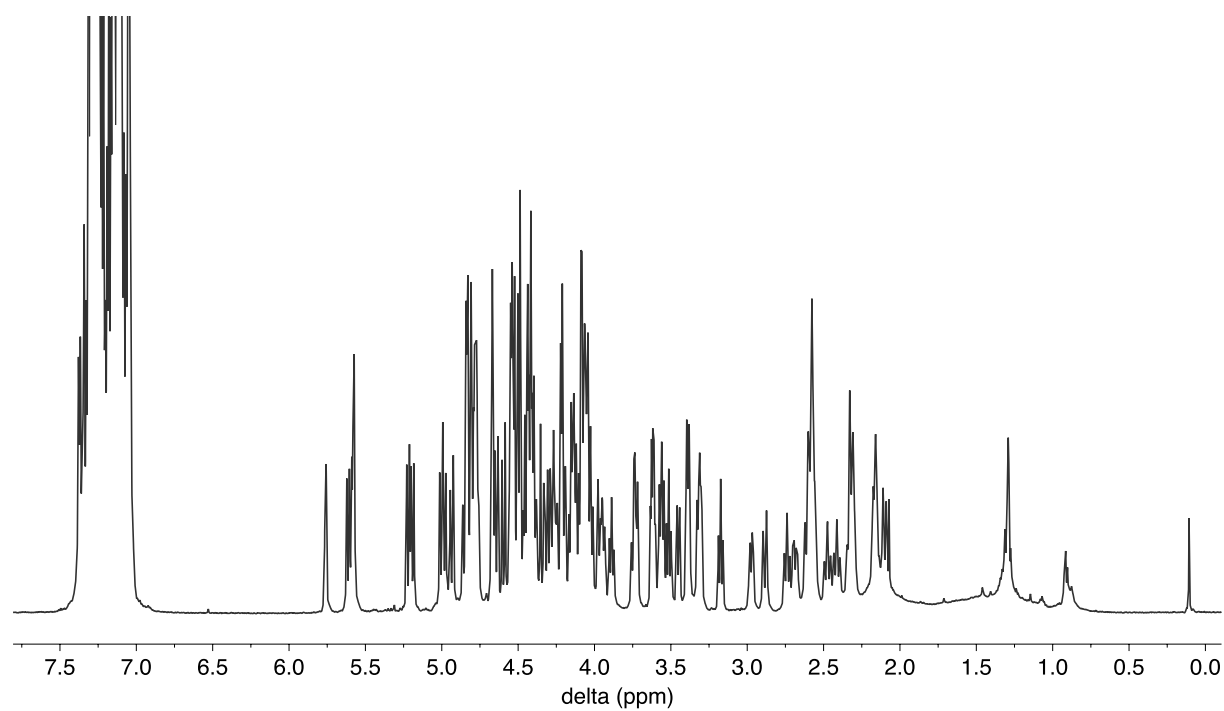
¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7.45-6.97 (m, 75H), 5.76 (d, J = 3.8 Hz, 1H, H-1^C), 5.64-5.56 (m, 3H, 2xCHPh, H-1^F), 5.21 (2d, J = 17.0, 10.5 Hz, 2H, 2xCHPh), 5.03-4.96 (2d, 2H, 2xCHPh), 4.93 (d, J = 11.7 Hz, 1H, CHPh), 4.87-4.75 (m, 8H, 7xCHPh, H-1^E), 4.69-4.67 (m, 2H, H-1^D, H-1^B), 4.64 (d, J = 11.85 Hz, 1H, CHPh), 4.60 (d, J = 12.36 Hz, 1H, CHPh), 4.56-4.47 (m, 7H, H-1^A, 6xCHPh), 4.47-4.37 (m, 6H, H-6^E, 5xCHPh), 4.36-4.23 (m, 4H, H-3^A, H-6^A, H-3^F, CHPh), 4.23-4.00 (m, 15H, 3xH-5^{A,C,D}, 3xH-4^{C,E,F}, 3xH-3^{A,B,E}, H-6^F, 5xCHPh), 3.96 (m, 2H, 2xH-5^{E,F}), 3.89 (t, J = 9.1 Hz, 1H, H-4^D), 3.77-3.70 (m, 2H, H-6^F, H-5^B), 3.64-3.60 (m, 2H, 2xH-2^{C,F}), 3.56 (m, 2H, 2xH-6^{C,E}), 3.51 (t, J = 8.9 Hz, 1H, H-4^A), 3.45 (dd, J = 9.5, 3.0 Hz, 1H, H-2^E), 3.39 (m,

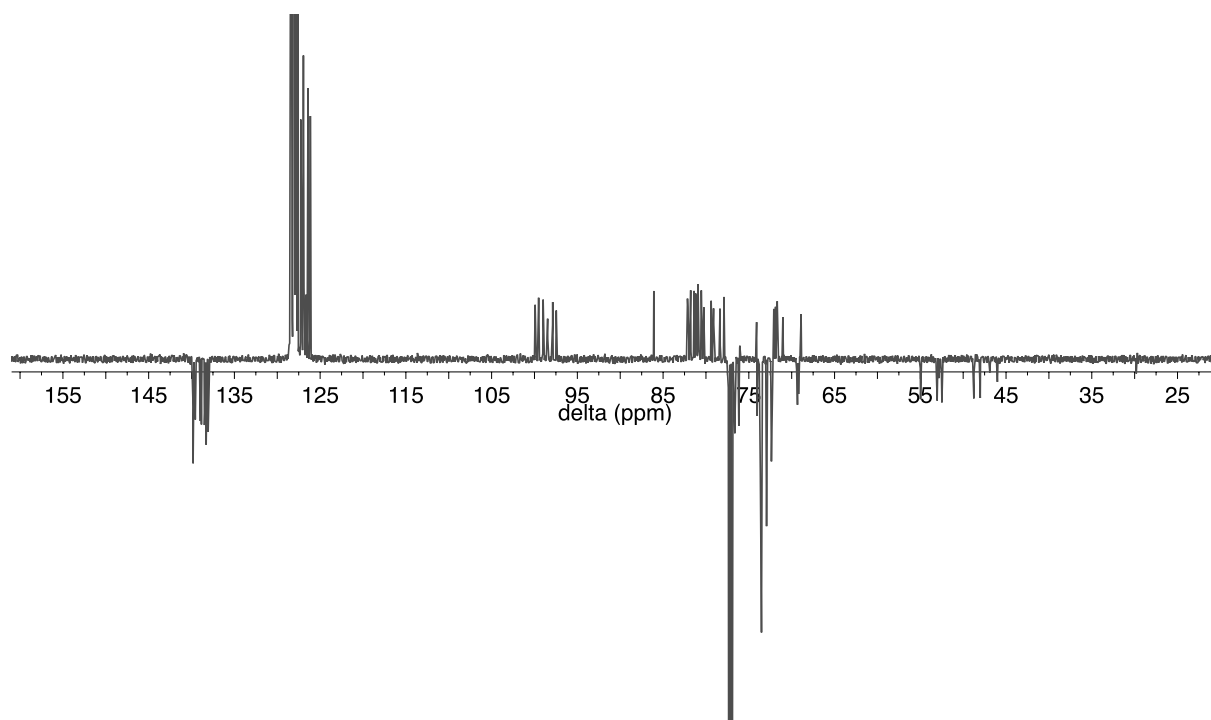
2H, 2xH-2^{A,D}), 3.34 - 3.29 (m, 2H, H-2^B, H-6^B), 3.17 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H, H-4^B), 2.97 (dd, $J = 11.5$, 3.8 Hz, 1H, H-6^A), 2.88 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H, CHN), 2.74 (t, $J = 10.8$ Hz, 1H, H-6^A), 2.69 (dd, $J = 13.6$, 6.2 Hz, 1H, CHN), 2.59 (m, 6H, 6xCHN), 2.47 (t, $J = 12.2$ Hz, 1H, CHN), 2.41 (t, $J = 11.7$ Hz, 1H, CHN), 2.32 (m, 3H, H-6^B, 2xCHN), 2.19-2.06 (m, 4H, 4xCHN).

¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 139.83, 139.68, 139.65, 139.58, 139.51, 138.99, 138.87, 138.69, 138.52, 138.47, 138.43, 138.31, 138.08 (15C, Ar_{IV}), 128.62, 128.50, 128.41, 128.37, 128.34, 128.29, 128.14, 128.12, 128.06, 128.04, 128.00, 127.94, 127.88, 127.81, 127.78, 127.68, 127.63, 127.28, 127.21, 127.18, 127.12, 126.97, 126.90, 126.86, 126.68, 126.44, 126.16 (60C, Ar), 99.94 (C-1^F), 99.54 (C-1^A), 99.01 (C-1^E), 98.49 (C-1^C), 97.90 (C-1^B), 97.49 (C-1^D), 86.10 (C-4^B), 82.18 (C-4^A), 82.12 (C-4), 81.80 (C-3^A), 81.55 (C-4^C), 81.40 (C-3^C), 81.23 (C-3^F), 81.12 (C-4^E), 80.94 (C-3^E), 80.89 (C-4^F), 80.86 (C-2^D), 80.57 (C-3^B), 80.27 (C-2^A), 79.41 (C-2^B), 79.13 (C-2^E), 78.38 (C-2^F), 77.92 (C-2^C), 76.77, 76.65, 76.22, 76.19 (4xCHPh), 76.07 (C-4^D), 74.11 (C-5^B), 74.06 (CHPh), 73.74, 73.68, 73.63, 73.54, 72.96, 72.39, 72.34 (11xCHPh), 72.11 (C-5^E), 71.91 (C-5^F), 71.71 (C-5^D), 71.05 (C-5^C), 69.41 (C-6^E), 69.35 (C-6^F), 69.22 (C-6^C), 68.92 (C-5^A), 54.99 (CHN), 53.06 (C-6^A), 52.84 (CHN), 52.53 (C-6^B), 48.78 (CHN), 48.03 (CHN), 46.93 (C-6^D), 46.03 (CHN).

Cycle A VI	H	C	Cycle B V	H	C
1	4,54	99,54	1	4,65	97,90
2	3,38	80,27	2	3,30	79,41
3	4,06	81,80	3	4,05	80,57
4	3,51	82,18	4	3,17	86,10
5	4,06	68,92	5	3,73	74,11
6	2,73	53,06	6	2,31	52,53
6'	2,93		6'	3,30	
Cycle C I	H	C	Cycle D IV	H	C
1	5,76	98,49	1	4,69	97,49
2	3,62	77,92	2	3,39	80,86
3	4,27	81,40	3	4,15	82,12
4	4,08	81,55	4	3,88	76,07
5	4,09	71,05	5	4,14	71,71
6	3,55	69,22	6	2,68	46,93
6'	4,26		6'	2,89	
Cycle E III	H	C	Cycle F II	H	C
1	4,83	99,01	1	5,58	99,94

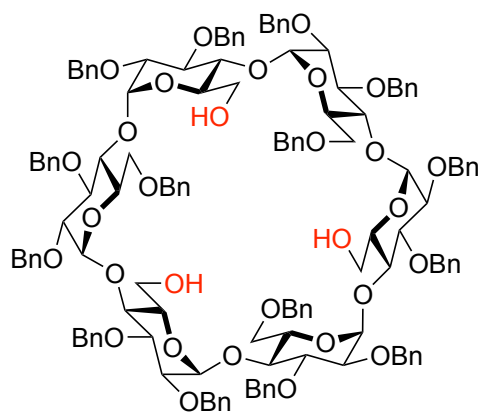
2	3,45	79,13	2	3,61	78,38
3	4,11	80,94	3	4,31	81,23
4	4,02	81,12	4	4,04	80,89
5	3,96	72,11	5	3,93	71,91
6	3,56	69,41	6	3,72	69,35
6'	4,38		6'	4,20	

Figure ES-7 : ^1H NMR of **48**; CDCl_3 , 600 MHz, 300 K

Figure ES-8 : JMod NMR of **48**; CDCl₃, 151 MHz, 300 K

Synthesis of triol ACE

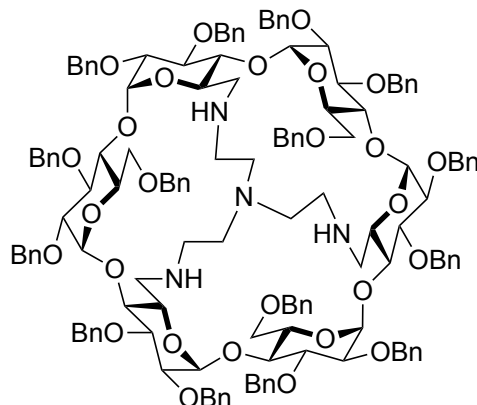
2^{A-F}, 3^{A-F}, 6^B, 6^D, 6^F-Pentadeca-*O*-Benzyl- α -Cyclodextrin (107)



Native α -CD (14 g, 14.4 mmol) was lyophilized and then dissolved in 500 ml of dry pyridine. Trityl chloride (13.24 g, 47.5 mmol) was added and the mixture was stirred at 70 °C under inert atmosphere for 2 days. Trityl chloride was added until monitoring of the reaction by mass spectrometry shows the mass centered on the tris-tritylated product. The pyridine was evaporated and ethanol was added (500 mL) and stirred overnight. Water was added and the white precipitate filtered. The solid was dried and then dissolved in 530 mL of DMSO. NaH (60% in oil) (17.3 g, 432 mmol) was added and the mixture was stirred for 1 hour. Benzyl chloride was

added (50.2 ml, 432 mmol). The mixture was stirred overnight at room temperature and the reaction was quenched by addition of methanol and then water. The aqueous layer was extracted with diethyl ether. The organic layer was washed 5 times with water, then dried over MgSO_4 and concentrated.

2^{A-F},3^{A-F},6^B,6^D,6^F-pentadeca-O-benzyl-6^A,6^C,6^E-tris(2-aminoethyl)amine- α -cyclodextrin (106)



In a round-bottom flask under argon atmosphere, **47** (261 mg, 0.112 mmol) was dissolved in DCM (5.2 mL). DMP (286 g, 0.674 mmol, 6 eq) was added to the solution. The mixture was stirred at room temperature for 2 hours. The reaction was diluted in DCM and quenched by addition of saturated Na₂S₂O₃ solution. The aqueous layer was extracted 3 times with DCM, dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. The latter was dissolved in DCM (11.25 mL) under argon atmosphere. Tris(2-aminoethylamine) (18.48 μ L, 0.123 mmol) was added and NaBH(OAc)₃ (273 mg, 11.2 mmol) was added after 30 minutes. The mixture was stirred overnight at room temperature. The reaction was diluted in DCM and quenched by addition of 1M HCl solution. The aqueous layer was extracted 3 times with DCM. The organic layer was washed once with water and dried over Na₂SO₄. The solvent was removed under *vacuo*. Purification was performed on silica gel column chromatography (cyclohexane/ethyl acetate + 5% Et₃N) to give **107** as a white foam (120 mg, 44%).

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7.40 - 7.04 (m, 75H, H_{Ar}), 5.47 (d, J = 10.8 Hz, 3H, H-1^{B,D,F}), 5.14 - 5.09 (m, 3H, 3xCHPh), 4.99 (dd, J = 10.9 Hz, 3H, 3xCHPh), 4.95 (dd, J = 10.9 Hz, 3H, CHPh), 4.77 - 4.71 (m, 6H, 3xH-1^{A,C,E}, 3xCHPh), 4.66 (m, 7H, CHPh), 4.53 (d, J = 13.0 Hz, 3H, CHPh), 4.44 (d, J = 12.0 Hz, 2H, CHPh), 4.36 (m, 6H, 3xH-3^{B,D,F}, 3xH-6^{B,D,F}), 4.32 (m, 6H, CHPh), 4.01 (m, 9H, 3xH-5^{A,C,E}, 3xH-3^{A,C,E}, 3xH-4^{B,D,F}), 3.90 (m, 3H, H-5^{B,D,F}), 3.51 (m, 6H, 3xH-2^{B,D,F}, 3xH-6^{B,D,F}), 3.35 - 3.29 (m, 3H, H-2^{A,C,E}), 3.25 (t, J = 8.7 Hz, 3H, H-4^{A,C,E}), 2.92 (d, J = 12.0 Hz, 3H, H-6^{A,C,E}), 2.43 (t, J = 10.8 Hz, 3H, C-H), 2.39 - 2.25 (m, 9H, 3xH-6^{A,C,E}, 6xC-H), 2.16 - 2.09 (m, 3H, C-H).

^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ 146.91, 140.06, 139.75, 138.74, 138.28, 137.89 (18C, Ar_{IV}), 128.43, 128.26, 128.24, 127.95, 127.84, 127.80, 127.68, 127.66, 127.27, 127.11, 126.83, 126.73, 126.42, 126.15 (75C, Ar) 101.63 (3C, C-1^{B,D,F}), 97.60 (3C, C-1^{A,C,E}), 84.31 (3C, C-4^{A,C,E}), 81.26 (3C, C-4^{B,D,F}), 80.65 (3C, C-4^{A,C,E}), 80.55 (3C, C-4^{B,D,F}), 80.27 (3C, C-3^{A,C,E}), 77.60 (3C, C-2^{B,D,F}), 76.02, 74.45, 73.57, 72.95, 72.33 (15C, CHPh), 70.90 (3C, C-5^{B,D,F}), 70.48 (3C, C-5^{A,C,E}), 68.3 (3C, C-6^{B,D,F}), 56.2 (2C, C-H), 52.63 (3C, C-6^{A,C,E}), 48.2 (2C, C-H).

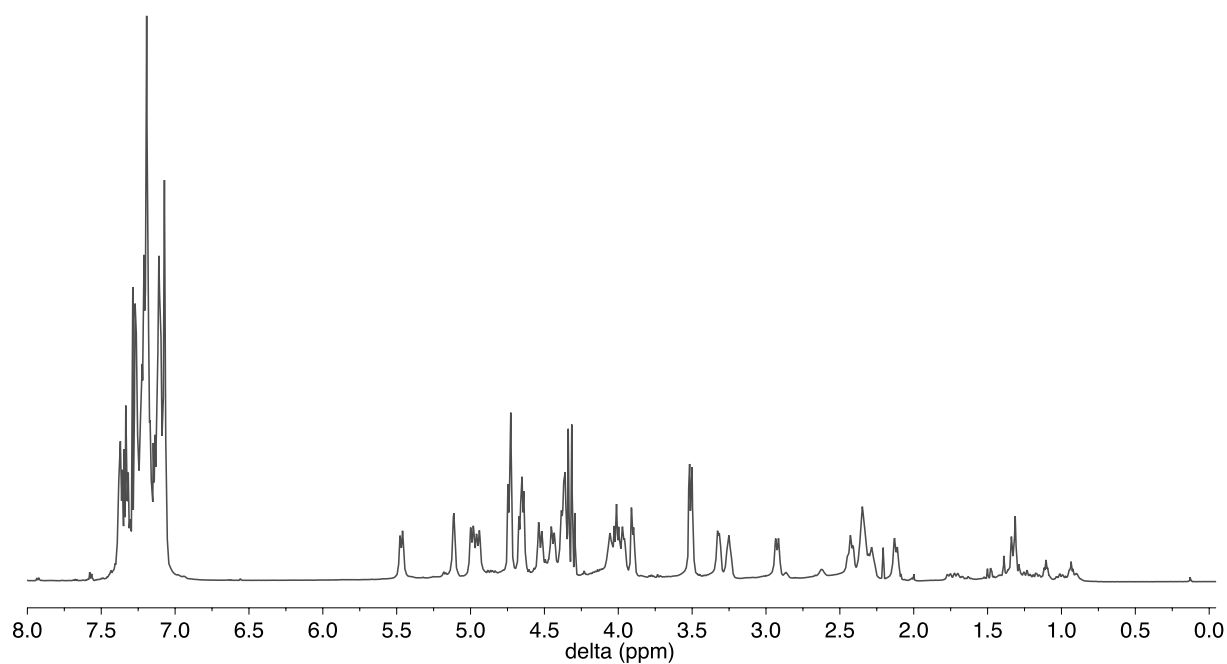
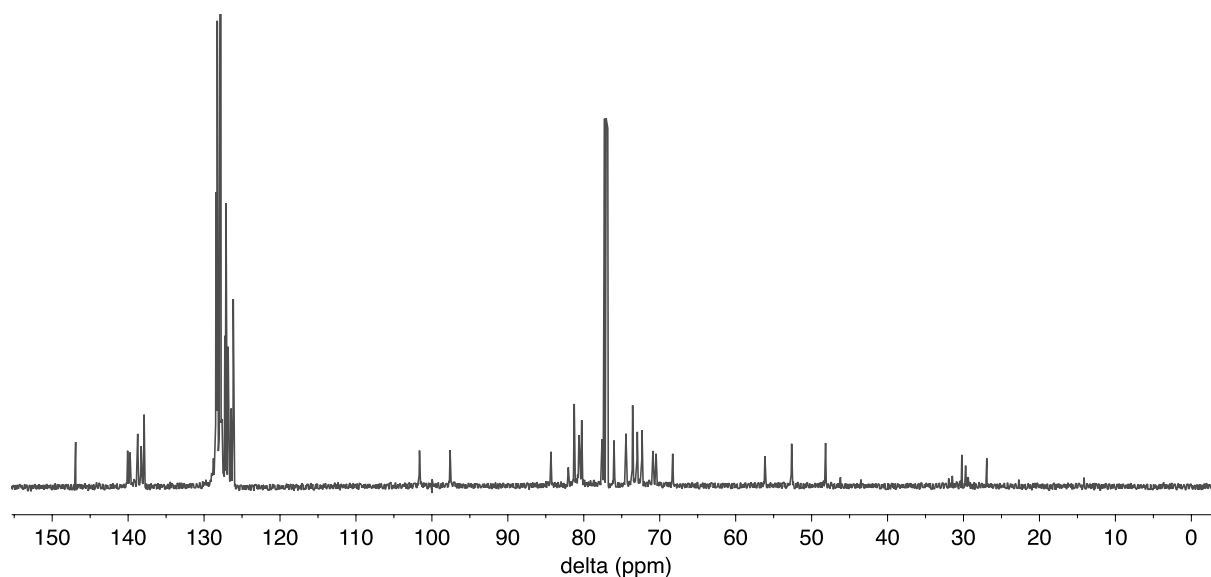
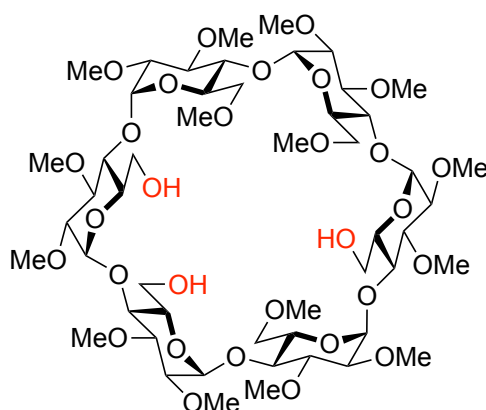


Figure ES-9 : ^1H NMR of **106**; CDCl_3 , 600 MHz, 300 K

Figure ES-10 : ^1H NMR of **106**; CDCl_3 , 151 MHz, 300 K

CD-tren (OMe) $_{15}$ synthesis ABD (102)

CD-(OH) $_3$ (OMe) $_{15}$ ABD (101)



Alcohol **46** (500 mg, 0.215 mmol) was dissolved in 5 mL of DCM and PPTS (10.8 mg, 0.043 mmol) and DHP (0.235 mL, 2.58 mmol) were added. The mixture was stirred at room temperature until TLC showed complete conversion of the starting material. The reaction was quenched with NaHCO_3 and then extracted three times with DCM, dried over MgSO_4 and concentrated. The crude product was directly engaged into debenzylation and dissolved in a mixture of THF/water (3:1). Palladium on carbon (553 mg) was added and the mixture was stirred during 8 hours under dihydrogen atmosphere. The palladium on carbon was filtered off a celite pad, concentrated and freeze dried.

The white powder was then dissolved in 21.5 ml of DMF and NaH (258 mg, 6.45 mmol) was added. The mixture was stirred at 0 °C for 30 minutes and MeI (0.307 mL, 6.45 mmol) was

added dropwise. After 4 hours the mixture was quenched with methanol. The solvent was concentrated and the minimum of water were added. The organic layer was washed with water and aqueous layer was extracted five times with Et₂O. The crude product was concentrated in vacuo and engaged into the next step and dissolved in diethylether. HCl (1 M in ether) was added at room temperature and the mixture was stirred until mass spectrometry showed a complete conversion of the starting material. The mixture was concentrated and co evaporated with toluene. A silica gel chromatography was performed (DCM/MeOH 96 : 4) to give the product as a yellowish oil (62%, 131 mg).

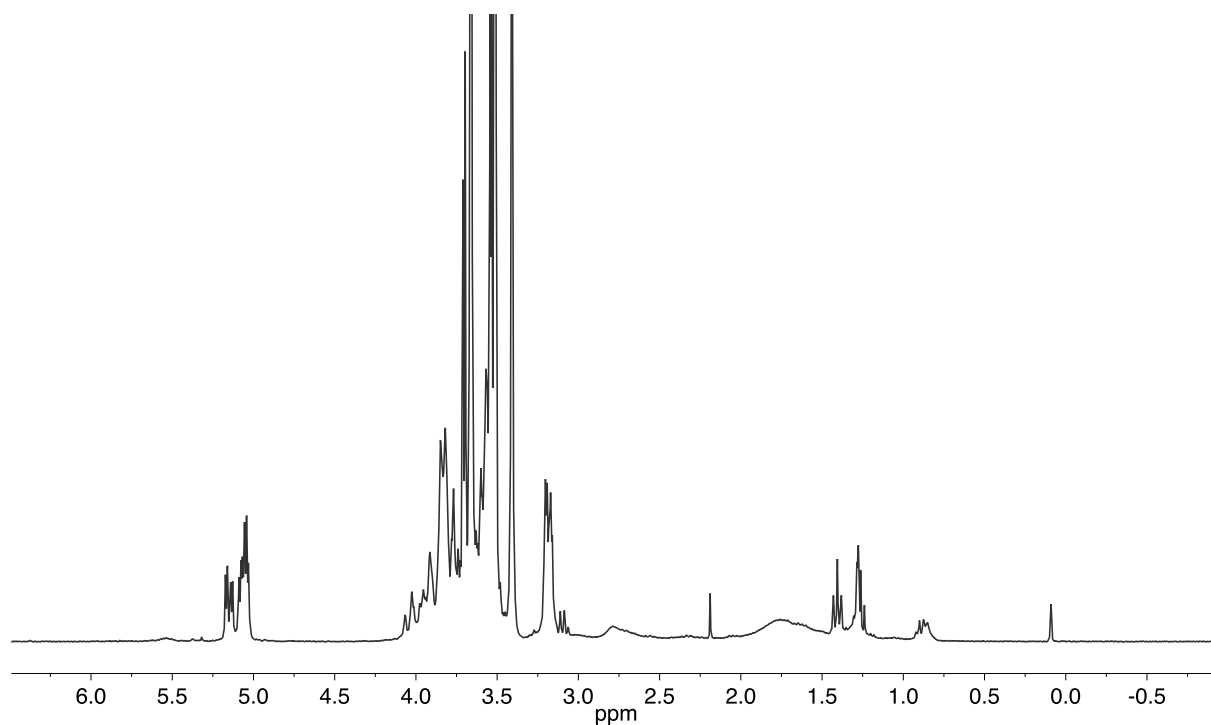
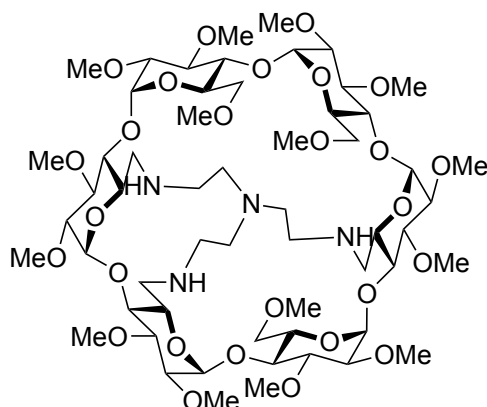
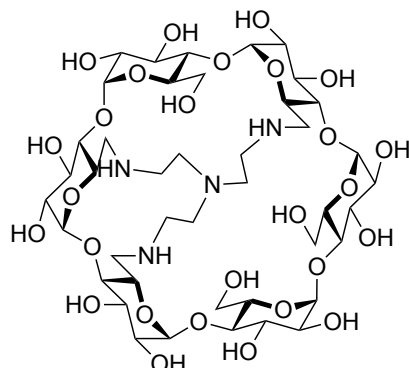


Figure ES-11 : ¹H NMR of **101**, CDCl₃, 600 MHz, 300 K

CD-tren(OMe)₁₅ ABD (102)

In a round-bottom flask under argon atmosphere, **47** (131 mg, 0.11 mmol) was dissolved in DCM (5 mL). DMP (282 g, 0.66 mmol) was added to the solution. The mixture was stirred at room temperature for 2 hours. The reaction was diluted in DCM and quenched by addition of saturated Na₂S₂O₃ solution. The aqueous layer was extracted 3 times with DCM, dried over MgSO₄ and concentrated under vacuo. The latter was dissolved in DCM (11 mL) under argon atmosphere. Tris(2-aminoethylamine) (16.4 μ L, 0.314 mmol) was added and NaBH(OAc)₃ (212 mg, 1.1 mmol) was added after 30 minutes. The mixture was stirred overnight at room temperature. The reaction was diluted in DCM and quenched by addition of 1M HCl solution. The aqueous layer was extracted 3 times with DCM. The organic layer was washed once with water and dried over Na₂SO₄ and the solvent concentrated. Purification was performed on silica gel column chromatography (DCM/MeOH 96 : 4 + 5% Et₃N) to give **49** as a white foam (40 mg, 28%).

CD-tren (OH)₁₅ ABE (99)

Perbenzylated tren **49** (50 mg, 0.02 mmol) was dissolved in 10.8 mL of THF and 2 mL of water was added. Palladium on carbon (50 mg) and TFA (6 μ L, 0.08 mmol) were added. The mixture was degased once with argon and then three times with H₂ under vacuum and let to stir for 24 h under H₂ atmosphere at room temperature. The mixture was filtered over celite and freeze dried. The product was obtained **99** as a light white powder (20 mg, 94%).

¹H NMR (600 MHz, MeOD) δ 5.13 (d, J = 3.6 Hz, 1H, H-1^C), 5.11 (d, J = 3.6 Hz, 1H, H-1^F), 5.05 (d, J = 3.5 Hz, 1H, H-1^D), 5.02 (d, J = 3.4 Hz, 1H, H-1^A), 4.99 (d, J = 3.8 Hz, 1H, H-1^B), 4.96 (d, J = 3.8 Hz, 1H, H-1^E), 4.34 (t, J = 10.2 Hz, 1H, H-5^C), 4.20 (d, J = 11.9 Hz, 1H, H-6^D), 4.17 (d, J = 11.4 Hz, 1H, H-6^F), 4.08 (t, J = 10.1 Hz, 1H, H-5^E), 4.00-3.74 (m, 14H, 6xH-3^{A,B,C,D,E,F}, 4xH-5^{A,B,D,F}, 4x H-6^{Ax2,D,F}), 3.71 (m, 1H, H-2^C), 3.67(m, 1H, H-2^F), 3.64-3.57 (m, 4H, 4xH-2^{A,B,D,E}), 3.55-3.46 (m, 3H, 3xH-4^{A,D,F}), 3.41-3.34 (m, 3H, 2xH-4^{C,E}, H-6^B), 3.19-3.03 (m, 3H, 2xH-6^C, 1xH-6^E), 2.91-2.67 (m, 9H, 2xH-6^{B,E}, 7xCHN), 2.47 (d, J = 14.5 Hz, 1H, CHN), 2.34-2.29 (m, 1H), CHN, 2.24 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 1.91 (m, 1H, CHN), 1.79 (m, 1H, CHN).

¹³C NMR (151 MHz, MeOD) δ 102.23 (2xC-1^{C,F}), 101.74 (C-1^D), 101.64 (C-1^A), 100.04 (C-1^B), 99.23 (C-1^E), 84.85 (C-4^B), 84.44 (C-4^E), 83.86 (C-4^C), 82.12 (C-4^F), 81.89 (C-4^A), 81.19 (C-4^D), 74.93 (C-3^A) 73.42 (C-3^{F,B}), 73.33 (C-3^D, C-5^A), 73.21 (C-3^E), 72.86 (C-5^F), 72.18 (C-3^C), 71.56 (C-2^C), 71.54 (C-2^A), 71.35 (C-2^E), 71.33 (C-2^B), 71.30 (C-2^F), 71.25 (C-2^D), 70.58 (C-5^B), 69.38 (C-5^E), 68.76 (C-5^C), 63.84 (C-5^D), 62.24 (C-6^{F,D}), 61.64 (CHN), 61.06 (C-6^A), 58.65 (CHN), 51.37 (C-6^B), 48.70 (CHN), 46.68 (CHN) 46.67 (C-6^E), 46.40 (C-6^C), 34.22 (2xCHN).

Cycle A IV	H	C	Cycle B V	H	C
1	5.02	101.63	1	4.99	100.05
2	3.59	71.54	2	3.62	71.34
3	3.80	74.93	3	3.91	72.42
4	3.50	81.89	4	3.37	84.84
5	3.88	73.33	5	3.88	70.57
6	3.97	61.06	6	2.81	51.37
6'	3.83		6'	3.34	
Cycle C I	H	C	Cycle D III	H	C
1	5.13	102.22	1	5.05	101.73
2	3.71	71.56	2	3.61	71.25
3	3.93	72.21	3	3.93	70.35
4	3.40	83.86	4	3.51	81.29
5	4.33	68.76	5	3.79	63.84
6	3.10	46.42	6	3.75	62.24
6'	3.10		6'	4.19	
Cycle E VI	H	C	Cycle F II	H	C
1	4.96	99.22	1	5.11	102.22
2	3.61	71.35	2	3.67	71.32
3	3.96	73.21	3	3.88	73.42
4	3.35	84.43	4	3.48	82.12
5	4.08	69.38	5	3.87	72.86
6	2.87	46.67	6	4.17	62.24
6'	3.17		6'	3.82	

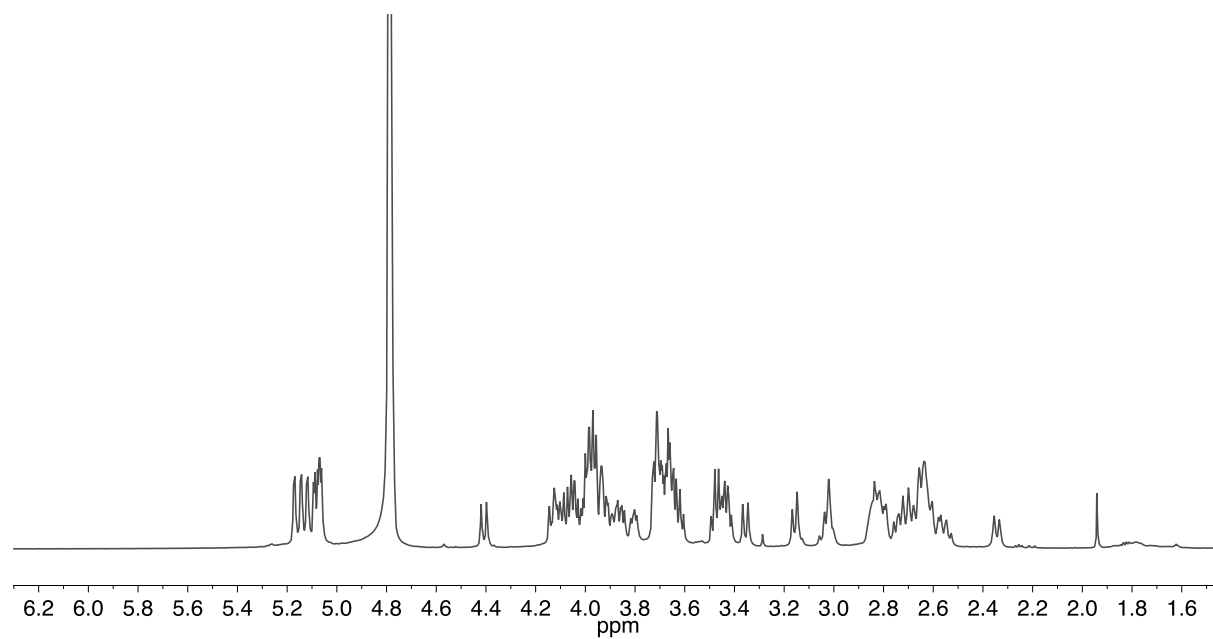


Figure ES-12 : ^1H NMR of **99**; D_2O , 600 MHz, 300 K

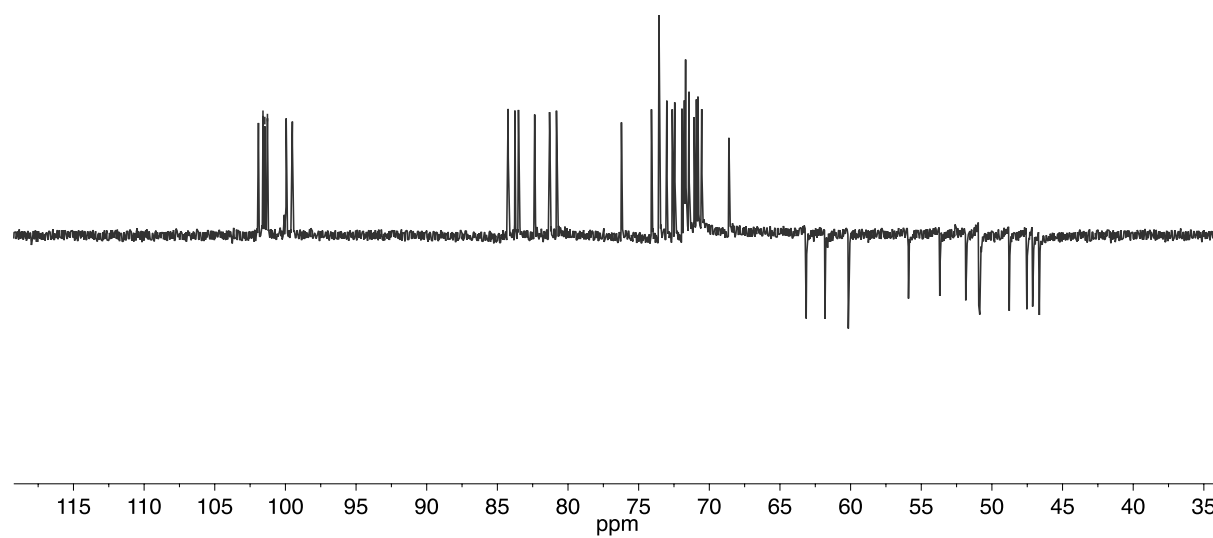
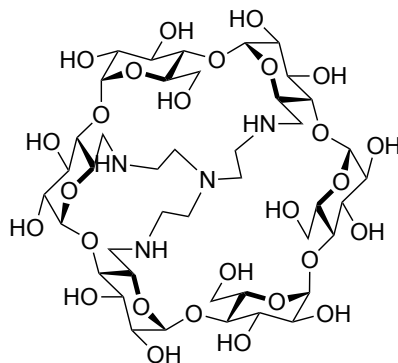


Figure ES-13 : JMod NMR of **99**; D_2O , 151 MHz, 300 K

CD-tren(OH)₁₅ ABD (98)

Perbenzylated tren **48** (50 mg, 0.02 mmol) was dissolved in 10.8 mL of THF and 2 mL of water was added. Palladium on carbon (50 mg) and TFA (6 μ L, 0.08 mmol) were added. The mixture was degazed once with argon and then three times with H₂ under vacuum and let to stir for 24 h under H₂ atmosphere at room temperature. The mixture was filtered over celite and freeze dried. The product was obtained **98** as a light white powder (20 mg, 94%).

¹H NMR (600 MHz, D₂O/MeOD) δ 5.13 (d, J = 3.6 Hz, 1H, H-1^C), 5.11 (d, J = 3.6 Hz, 1H, H-1^F), 5.05 (d, J = 3.5 Hz, 1H, H-1^D), 5.02 (d, J = 3.4 Hz, 1H, H-1^A), 4.99 (d, J = 3.8 Hz, 1H, H-1^B), 4.96 (d, J = 3.8 Hz, 1H, H-1^E), 4.34 (t, J = 10.2 Hz, 1H, H-5^C), 4.20 (d, J = 11.9 Hz, 1H, H-6^D), 4.17 (d, J = 11.4 Hz, 1H, H-6^F), 4.08 (t, J = 10.1 Hz, 1H, H-5^E), 4.00-3.74 (m, 14H, 6xH-3^{A,B,C,D,E,F}, 4xH-5^{A,B,D,F}, 4x H-6^{Ax2,D,F}), 3.71 (m, 1H, H-2^C), 3.67(m, 1H, H-2^F), 3.64-3.57 (m, 4H, 4xH-2^{A,B,D,E}), 3.55-3.46 (m, 3H, 3xH-4^{A,D,F}), 3.41-3.34 (m, 3H, 2xH-4^{C,E}, H-6^B), 3.19-3.03 (m, 3H, 2xH-6^C, 1xH-6^E), 2.91-2.67 (m, 9H, 2xH-6^{B,E}, 7xCHN), 2.47 (d, J = 14.5 Hz, 1H, CHN), 2.34-2.29 (m, 1H), CHN, 2.24 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 1.91 (m, 1H, CHN), 1.79 (m, 1H, CHN).

¹³C NMR (151 MHz, D₂O/MeOD) δ 102.23 (2xC-1^{C,F}), 101.74 (C-1^D), 101.64 (C-1^A), 100.04 (C-1^B), 99.23 (C-1^E), 84.85 (C-4^B), 84.44 (C-4^E), 83.86 (C-4^C), 82.12 (C-4^F), 81.89 (C-4^A), 81.19 (C-4^D), 74.93 (C-3^A), 73.42 (C-3^{F,B}), 73.33 (C-3^D, C-5^A), 73.21 (C-3^E), 72.86 (C-5^F), 72.18 (C-3^C), 71.56 (C-2^C), 71.54 (C-2^A), 71.35 (C-2^E), 71.33 (C-2^B), 71.30 (C-2^F), 71.25 (C-2^D), 70.58 (C-5^B), 69.38 (C-5^E), 68.76 (C-5^C), 63.84 (C-5^D), 62.24 (C-6^{F,D}), 61.64 (CHN), 61.06 (C-6^A), 58.65 (CHN), 51.37 (C-6^B), 48.70 (CHN), 46.68 (CHN), 46.67 (C-6^E), 46.40 (C-6^C), 34.22 (2xCHN).

Cycle A IV	H	C	Cycle B V	H	C
1	5.02	101.63	1	4.99	100.05
2	3.59	71.54	2	3.62	71.34
3	3.80	74.93	3	3.91	72.42
4	3.50	81.89	4	3.37	84.84
5	3.88	73.33	5	3.88	70.57
6	3.97	61.06	6	2.81	51.37
6'	3.83		6'	3.34	
Cycle C I	H	C	Cycle D III	H	C
1	5.13	102.22	1	5.05	101.73
2	3.71	71.56	2	3.61	71.25
3	3.93	72.21	3	3.93	70.35
4	3.40	83.86	4	3.51	81.29
5	4.33	68.76	5	3.79	63.84
6	3.10	46.42	6	3.75	62.24
6'	3.10		6'	4.19	
Cycle E VI	H	C	Cycle F II	H	C
1	4.96	99.22	1	5.11	102.22
2	3.61	71.35	2	3.67	71.32
3	3.96	73.21	3	3.88	73.42
4	3.35	84.43	4	3.48	82.12
5	4.08	69.38	5	3.87	72.86
6	2.87	46.67	6	4.17	62.24
6'	3.17		6'	3.82	

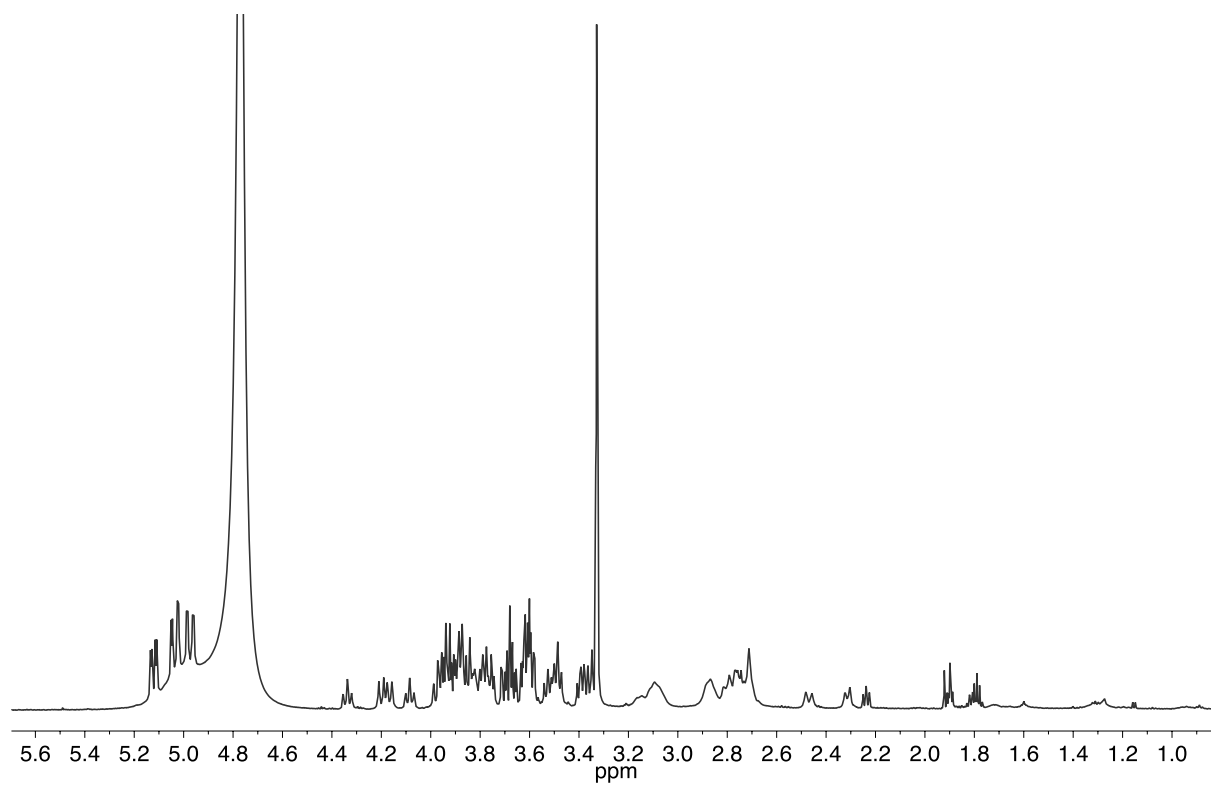


Figure ES-14 : ^1H NMR of **99**; $\text{D}_2\text{O}/\text{MeOD}$, 600 MHz, 300 K

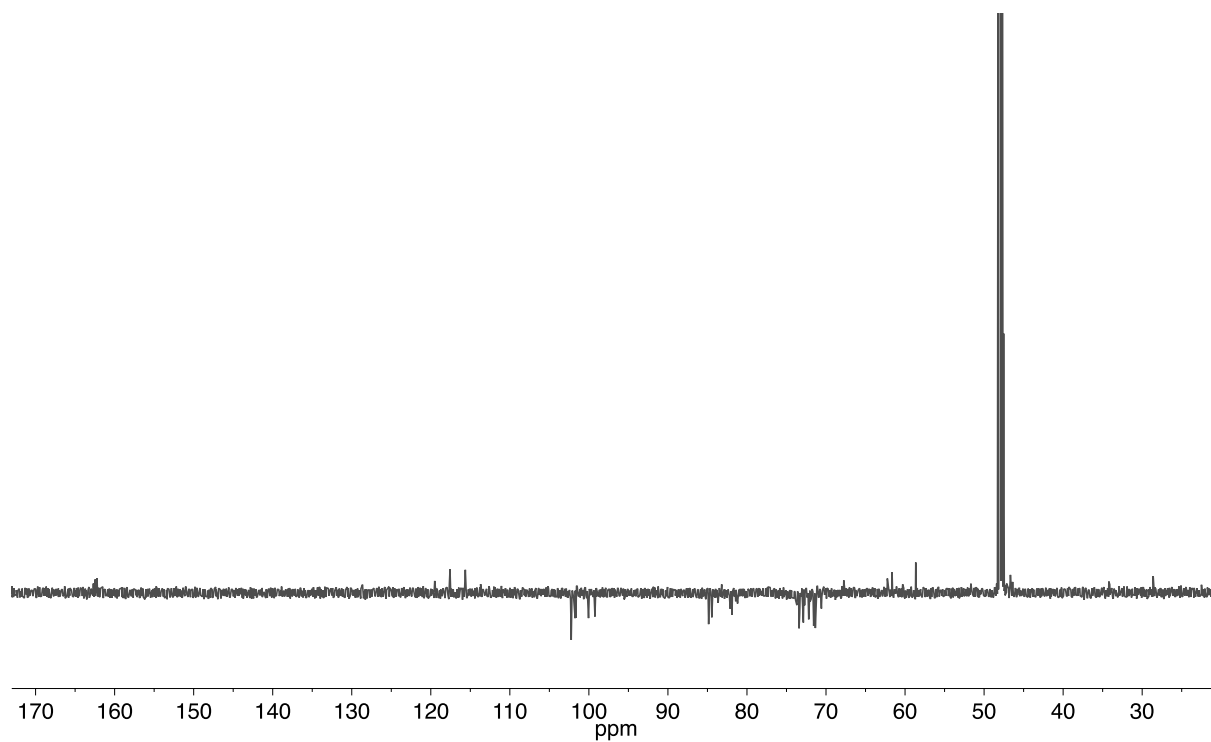
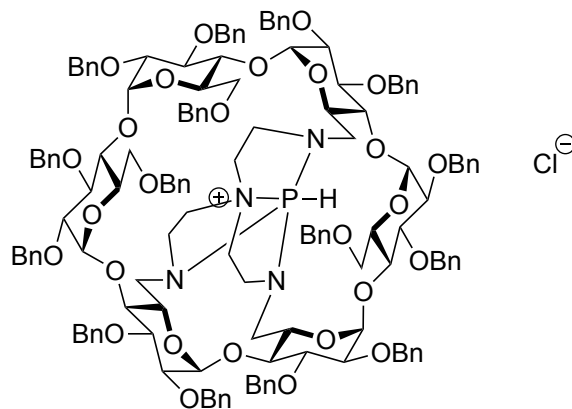


Figure ES-15 : JMod NMR of **99**; $\text{D}_2\text{O}/\text{MeOD}$, 151 MHz, 300 K

Synthesis of AZAP ABD (200)



In a 2 mL microwave vial under argon atmosphere, triethylamine (17.3 μL , 0.124 mmol) was dissolved in 700 μL of dry DCM. The mixture was cooled at 0 $^{\circ}\text{C}$ and phosphorus trichloride (5.4 μL , 0.062 mmol) was added. The mixture was stirred for 30 min at 0 $^{\circ}\text{C}$ and the CD-tren **48** (50 mg, 0.0206 mmol) was added in 700 μL of DCM. The vial was heated and stirred in the microwave for 3 hours at 100 $^{\circ}\text{C}$. The crude was concentrated and purified on silica gel chromatography (DCM/MeOH 98 : 2) to afford the azaphosphatranium **200** (22.3 mg, 45%) as a white oil.

^1H $\{^{31}\text{P}\}$ NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 7.43 - 6.93 (m, 75H), 5.81 (d, J = 4.2 Hz, 1H, H-1^C), 5.78 (d, J = 4.2 Hz, 1H, H-1^F), 5.46 (d, J = 10.1 Hz, 1H, CHPh), 5.41 (d, J = 9.9 Hz, 1H, CHPh), 5.20 (d, J = 10.9 Hz, 1H, CHPh), 5.10 (d, J = 10.9 Hz, 1H, CHPh), 4.91 (d, J = 11.9 Hz, 1H, CHPh), 4.89 - 4.83 (m, 3H, 3xCHPh), 4.83 - 4.72 (m, 7H, 2x H-1^{D,E}, 5xCHPh), 4.72 - 4.60 (m, 6H, 4xCHPh, 2xH-1^{A,B}), 4.60 - 4.45 (m, 7H, 7xCHPh), 4.44 - 4.38 (m, 3H, 3xCHPh), 4.36 (d, J = 11.8 Hz, 1H, CHPh), 4.33 - 4.27 (m, 3H, 3xCHPh), 4.27 - 4.22 (m, 2H, 1xH-3^C, 1xCHPh), 4.18 (m, 2H, H-5^A, H-3^F), 4.10 (t, J = 9.2 Hz, 1H, H-3^D), 4.08 - 3.89 (m, 12H, 3xH-3^{A,B,E}, 3xH-4^{B,C,E}, 3x H-5^{B,C,D}, 3xH-6^{C,E,F}), 3.85 - 3.74 (m, 5H, 1xH-4^F, 2xH-5^{E,F}, 2xH-6^{B,F}), 3.67 (m, 2H, 2xH-6^{C,D}), 3.60 - 3.54 (m, 3H, 2xH-2^{C,F}, 1xH-4^A), 3.53 - 3.48 (m, 2H, 1xH-2^E, 1xH-4^A), 3.48 - 3.43 (m, 2H, 1xH-2^A, H-6^E), 3.38 (t, J = 3.5 Hz, 1H, 1xH-2^D), 3.36 (t, J = 3.5 Hz, 1H, H-2^B), 3.33 (dd, J = 15.1, 6.4 Hz, 1H, H-6^A), 3.20 (m, 3H, 3xCHN), 3.14 (dd, J = 11.7, 7.6 Hz, 1H, CHN), 3.08 (t, J = 9.1 Hz, 1H,

CHN), 3.00 - 2.95 (m, 2H, 2xCHN), 2.79 (dd, $J = 15.0, 10.7$ Hz, 1H, H-6^A), 2.54 - 2.41 (m, 5H, 2xH-6^{DB}, 3xCHN), 2.33 (m, 1H, CHN), 2.15 (m, 1H, CHN), 2.05 (m, 1H, CHN).

¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 139.37, 139.22, 139.08, 139.07, 138.93, 138.66, 138.53, 138.29, 138.26, 138.19, 138.01, 137.99, 137.53 (15C, C_{IV}Ar), 128.95, 128.81, 128.72, 128.67, 128.63, 128.56, 128.49, 128.45, 128.44, 128.34, 128.30, 128.26, 128.24, 128.22, 128.19, 128.17, 128.15, 128.11, 128.09, 128.04, 127.99, 127.97, 127.96, 127.90, 127.59, 127.46, 127.38, 127.30, 127.25, 127.20, 126.94, 126.92, 126.10, 126.05 (60C, Ar), 99.68 (C-1^A), 99.26 (C-1^D), 98.69 (C-1^F), 98.58 (C-1^C), 97.87 (C-1^E), 96.35 (C-1^B), 86.46 (C-4^B), 82.04 (C-4^E), 81.70 (C-4^F), 81.52 (C-3^A), 81.44 (C-3^C), 81.17 (C-2^F/C-2^C), 81.03 (C-3^F), 80.97 (C-3^E), 80.64 (C-4^C), 80.52 (C-3^D), 80.09 (C-2^B/C-2^D), 79.91 (C-2^E), 79.81 (C-2^A), 79.72 (C-2^B/C-2^D), 79.34 (C-3^B), 78.60 (C-4^D), 77.29 (C-4^A), 76.70, 76.64, 76.37, 76.34, 74.37, 74.17, 73.99, 73.88, 73.79, 73.76, 73.74, 73.54 (14C, CHPh), 73.37 (C-5^E), 72.39 (C-5^F), 72.35 (C-5^B), 72.23 (C-5^D), 72.15 (CHPh), 71.44 (C-5^C), 71.18 (C-6^F), 69.98 (C-6^C), 67.84 (C-6^E), 63.88 (C-5^A), 53.79 (CHN), 51.43 (C-6^D), 48.94 (C-6^A), 46.06, 45.54, 45.03 (3C, CHN), 44.96 (C-6^B), 43.09, 42.87 (2C, CHN).

³¹P NMR (242 MHz, CDCl₃) δ -27, 10

¹J(P-H) = 501 Hz

Cycle A	H	C	Cycle B	H	C
1	4.67	99.68	1	4.61	96.35
2	3.47	79.81	2	3.37	80.09/79.72
3	4.05	81.52	3	3.92	79.34
4	3.57	77.29	4	3.08	86.46
5	4.18	63.88	5	3.98	72.35
6	3.34	48.94	6	2.50	44.76
6'	2.78		6'	3.78	
Cycle C	H	C	Cycle D	H	C
1	5.81	98.58	1	4.76	99.26
2	3.57	81.17	2	3.38	79.72/80.09
3	4.24	81.45	3	4.09	80.52
4	4.01	81.03	4	3.51	78.60
5	4.02	71.44	5	3.94	72.23
6	3.92	69.98	6	3.66	51.43
6'	3.66		6'	2.45	
Cycle E	H	C	Cycle F	H	C
1	4.74	97.58	1	5.78	98.69
2	3.50	79.91	2	3.57	81.17
3	4.04	80.97	3	4.18	81.03
4	3.92	82.04	4	3.77	81.70
5	3.81	73.37	5	3.83	72.39
6	3.98	67.84	6	4.03	71.18
6'	3.45		6'	3.83	

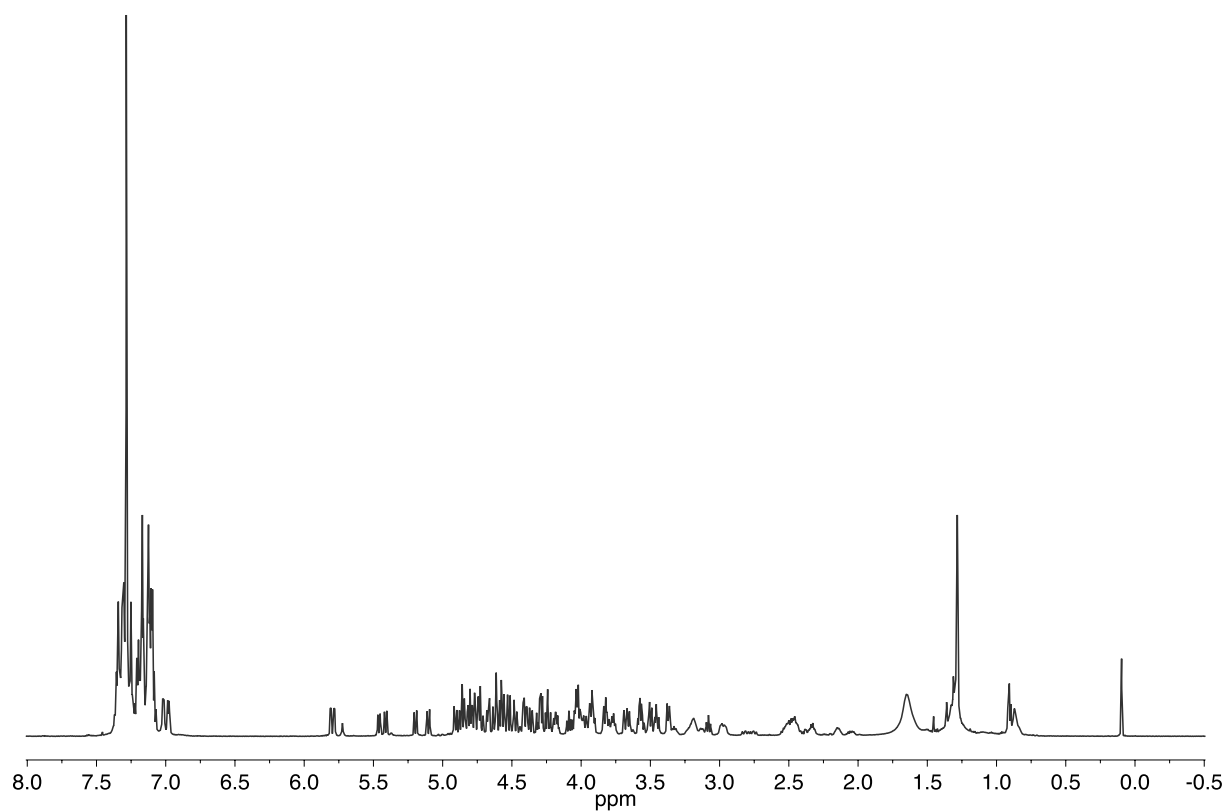


Figure ES-16 : ^1H NMR of **200**; CDCl_3 , 600 MHz, 300 K

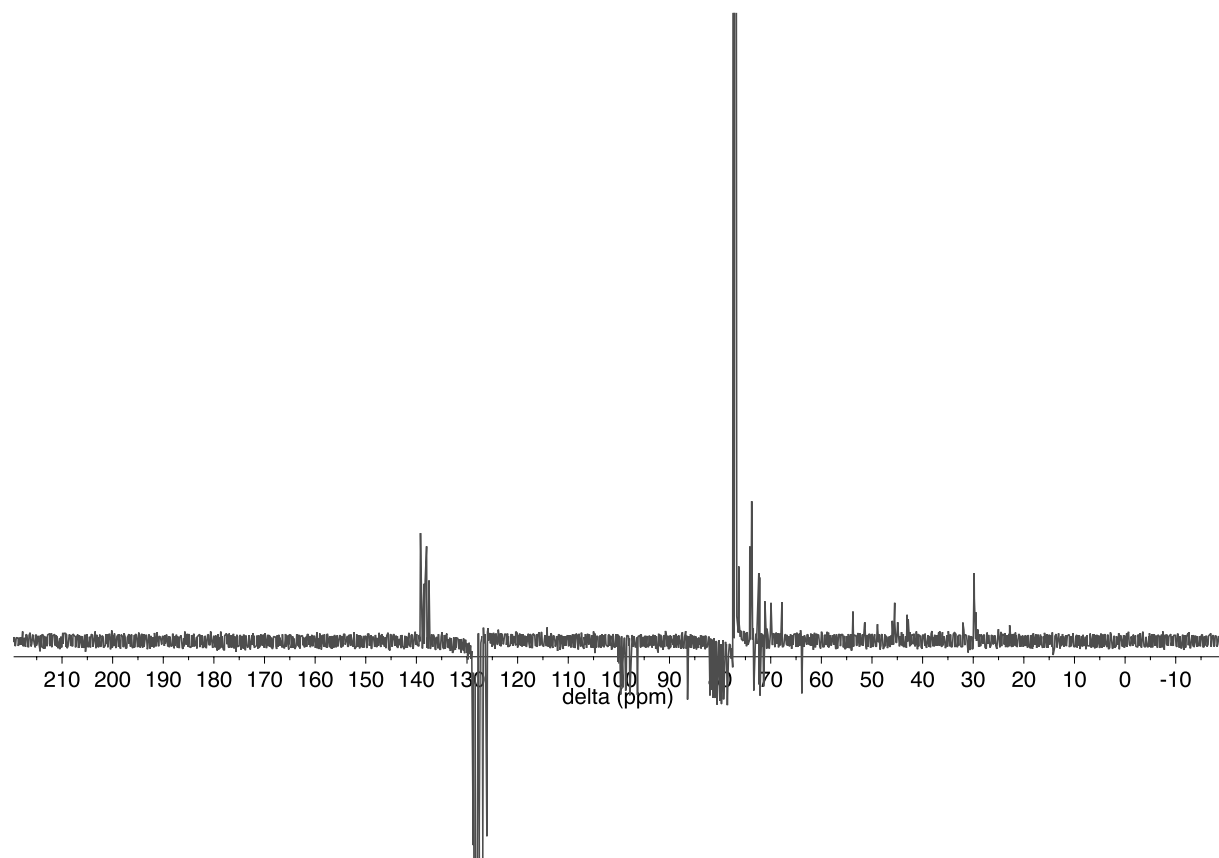


Figure ES-17 : JMod NMR of **200**; CDCl_3 , 151 MHz, 300 K

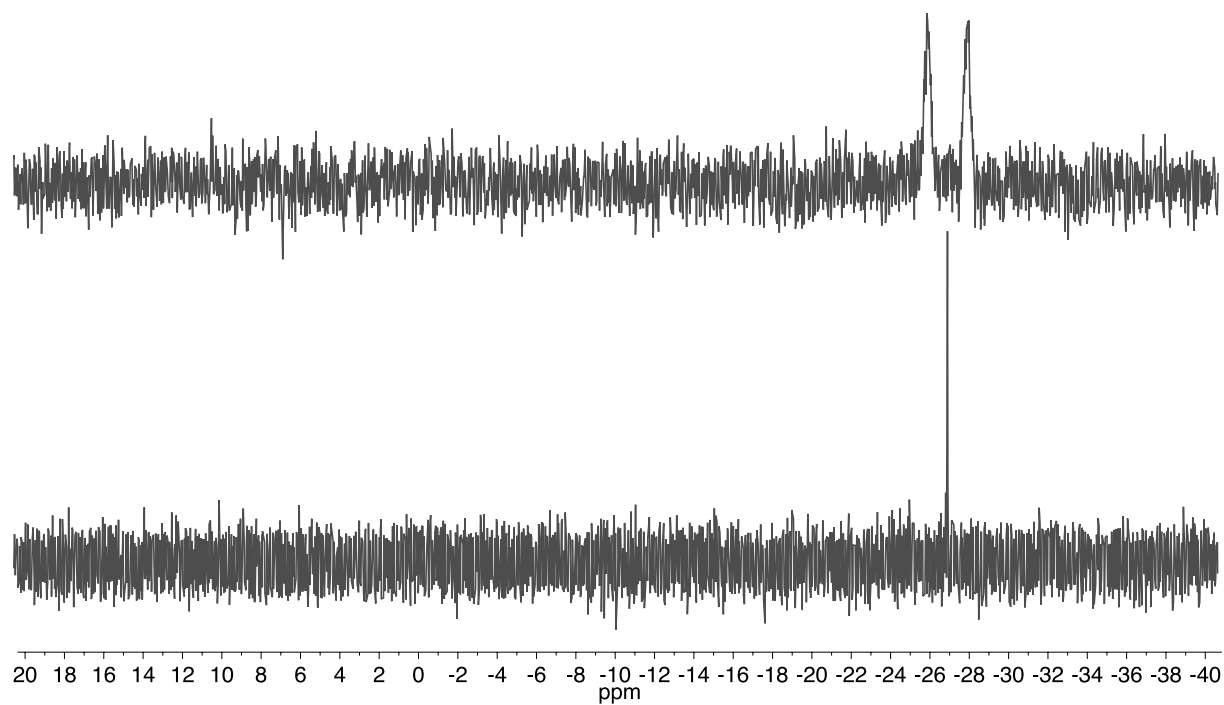
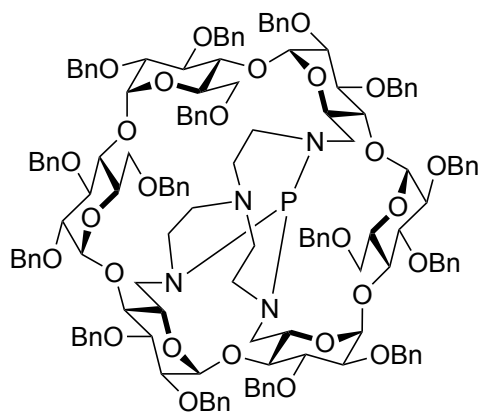


Figure ES-18 : ^{31}P NMR of **200**; CDCl_3 , 242 MHz, 300 K

Synthesis of proazaphosphatrane ABD (202)



In a Schlenk tube, **200** (21.9 mg, 0.00895 mmol) was dissolved in THF (900 μ L), t-BuOK (1 mg, 0.00895 mmol) was added and the mixture was stirred 1 hour at room temperature. The solvent was evaporated with a vacuum pump and 3 mL of dry toluene was added. The mixture was stirred for 1 hour and let to settle. The supernatant was transferred to Schlenk tube and evaporated with a vacuum pump. The product was obtained as a colorless oil (20 mg, 91%).

^1H NMR (600 MHz, THF- d_8) δ 7.55 - 6.81 (m, 75H, Ar), 5.72 (d, J = 3.9 Hz, 1H, H-1^F), 5.65 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 5.63 (d, J = 4.2 Hz, 1H, H-1^C), 5.52 (d, J = 10.4 Hz, 1H, CHPh), 5.41 (d, J = 11.1 Hz, 1H, CHPh), 5.27 (d, J = 11.4 Hz, 1H, CHPh) 4.99 - 4.95 (m, 2H, 1xCHPh, 1xH-1^D), 4.95 - 4.89 (m, 4H, 4xCHPh), 4.87 (m, 3H, 2xCHPh, 1xH-1^B), 4.84 (m, 3H, 2xH-1^{A,E}, 1xH-5^B), 4.81 (m, 1H, 1xH-5^A), 4.75 (m, 3H, 3xCHPh), 4.68 (d, J = 12.6 Hz, 1H, CHPh), 4.64 - 4.58 (m, 3H, 1xH-6^C, 2xCHPh), 4.55 (d, J = 12.3 Hz, 1H, CHPh), 4.53 - 4.46 (m, 6H, 5xCHPh, 1xH-6^E), 4.40 (m, 4H, CHPh), 4.34 - 4.28 (m, 3H, CHPh), 4.26 - 4.18 (m, 8H, 2xH-5^{C,D}, 1xH-6^B, 3xH-3^{C,E,F}, 1xH-6^B, 1xH-4^C), 4.12 (dd, J = 9.8, 8.0 Hz, 1H, H-3^D), 4.10 - 4.03 (m, 3H, 2xH-3^{A,B}, H-6^F), 4.02 - 3.94 (m, 3H, 2xH-5^{E,F}, 1xH-4^E), 3.94 - 3.90 (m, 2H, 1xH-4^F, 1xH-6^F), 3.77 - 3.68 (m, 2H, 2xH-6^{A,E}), 3.63 (d, J = 12.4 Hz, 1H, H-6^C), 3.59 - 3.45 (m, 3H, 3xH-2^{A,C,F}), 3.45 - 3.41 (m, 2H, 2xH-2^{B,E}), 3.40 - 3.32 (m, 2H, 1xH-2^D, 1xH-4^D), 3.32 - 3.24 (m, 2H, 1xH-6^D, 1xH-4^B), 3.19 (m, 1H, CHN), 3.03 (m, 2H, 1xCHN, 1xH-6^A), 2.99 - 2.89 (m, 1H, 1xCHN), 2.82 (m, 2H, 1xCHN, 1xH-6^D), 2.72 - 2.42 (m, 7H, 7xCHN), 2.30 (dd, J = 13.4, 7.4 Hz, 1H, 1xCHN).

^{13}C NMR (151 MHz, THF- d_8) δ 140.20, 140.14, 140.01, 139.61, 139.23, 139.20, 139.13, 139.11, 138.94, 138.88, 138.40, 138.35 (15C, Ar_{IV}), 128.09, 128.01, 127.95, 127.91, 127.86, 127.82, 127.79, 127.75, 127.66, 127.63, 127.58, 127.56, 127.51, 127.48, 127.46, 127.42, 127.39, 127.31, 127.28, 127.20, 127.13, 127.04, 126.98, 126.90, 126.58, 126.56, 126.53, 126.48, 126.44, 126.36, 126.33, 126.17, 126.07, 126.03, 125.93, 125.79 (60C, Ar), 98.94 (C-1^C), 98.88 (C-1^F), 98.63 (C-1^A), 98.61 (C-1^E), 98.44 (C-1^D), 96.34 (C-1^B), 86.20 (C-4^B), 82.34 (C-4^F), 82.13 (C-3^A), 81.92 (C-4^E), 81.59, 81.35 (C-3^C, C-4^C), 81.16 (C-2^A), 81.07 (C-3^D), 80.96 (C-3^F), 80.76 (C-3^E), 80.64 (C-2^D), 80.38 (C-4^A), 80.24 (C-3^B), 79.76 (C-2^E), 79.37 (C-2^B), 78.86 (C-4^D), 78.14 (C-2^F), 78.00 (C-2^C), 76.38, 76.08, 75.53, 75.49 (4xCH₂Ph), 74.7 (C-5^C), 73.72, 73.54, 73.33, 73.16, 73.12, 73.06, 72.93, 72.81 (8xCH₂Ph), 72.6 (C-5^E), 72.57 (1xCH₂Ph), 72.39 (C-5^F), 72.02 (C-5^D), 71.70 (C-5^B), 71.62, 71.34 (2xCH₂Ph), 70.67 (C-6^F), 70.36 (C-6^C), 69.04 (C-5^A), 68.99 (C-6^E), 58.59 (C-6^A), 58.3 (1xC-N), 55.84 (1xC-N), 52.64 (C-6^B, 1xC-N), 51.32 (1xC-N), 50.94 (C-6^D), 49.84, 48.14 (2xC-N).

^{31}P NMR (242 MHz, THF- d_8) δ 110.25

Cycle A	H	C	Cycle B	H	C
1	4,84	98,63	1	4,87	96,34
2	3,53	81,16	2	3,44	79,37
3	4,05	82,13	3	4,04	80,24
4	3,56	80,38	4	3,27	86,20
5	4,80	69,04	5	4,82	71,70
6	2,99	58,59	6	2,58	52,64
6'	3,73		6'	4,19	
Cycle C	H	C	Cycle D	H	C
1	5,62	98,94	1	4,97	98,44
2	3,49	78,00	2	3,37	80,64
3	4,22	81.59/81.35	3	4,11	81,07
4	3,92	81.59/81.35	4	3,34	78,86
5	4,22	74,70	5	4,23	72,02
6	4,60	70,36	6	2,82	50,94
6'	3,63		6'	3,27	
Cycle E	H	C	Cycle F	H	C
1	4,83	98,61	1	5,72	98,88
2	3,42	79,76	2	3,48	78,14
3	4,24	80,76	3	4,21	80,96
4	3,96	81,92	4	3,92	82,34
5	4,00	72,60	5	3,98	72,39
6	3,72	68,99	6	4,08	70,67
6'	4,42		6'	3,92	

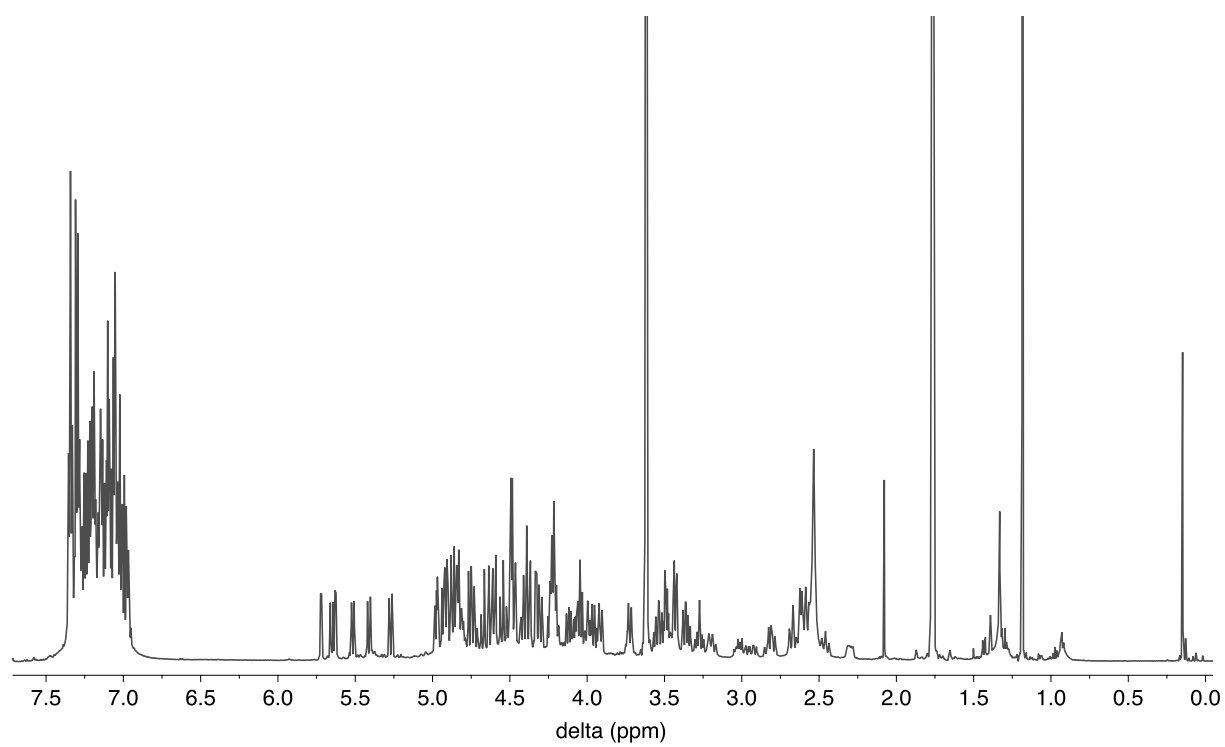


Figure ES-19 : ^1H NMR of **202**; THF- d_8 , 600 MHz, 300 K

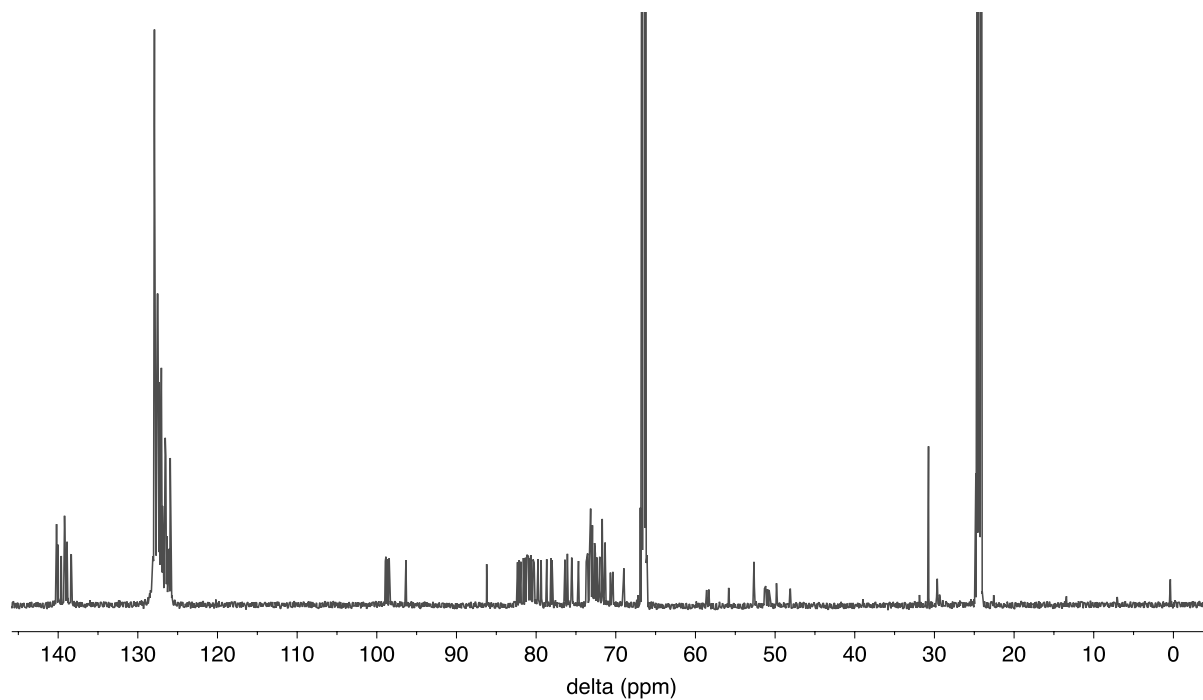


Figure ES-20 : ^{13}C NMR of **202**; THF- d_8 , 151 MHz, 300 K

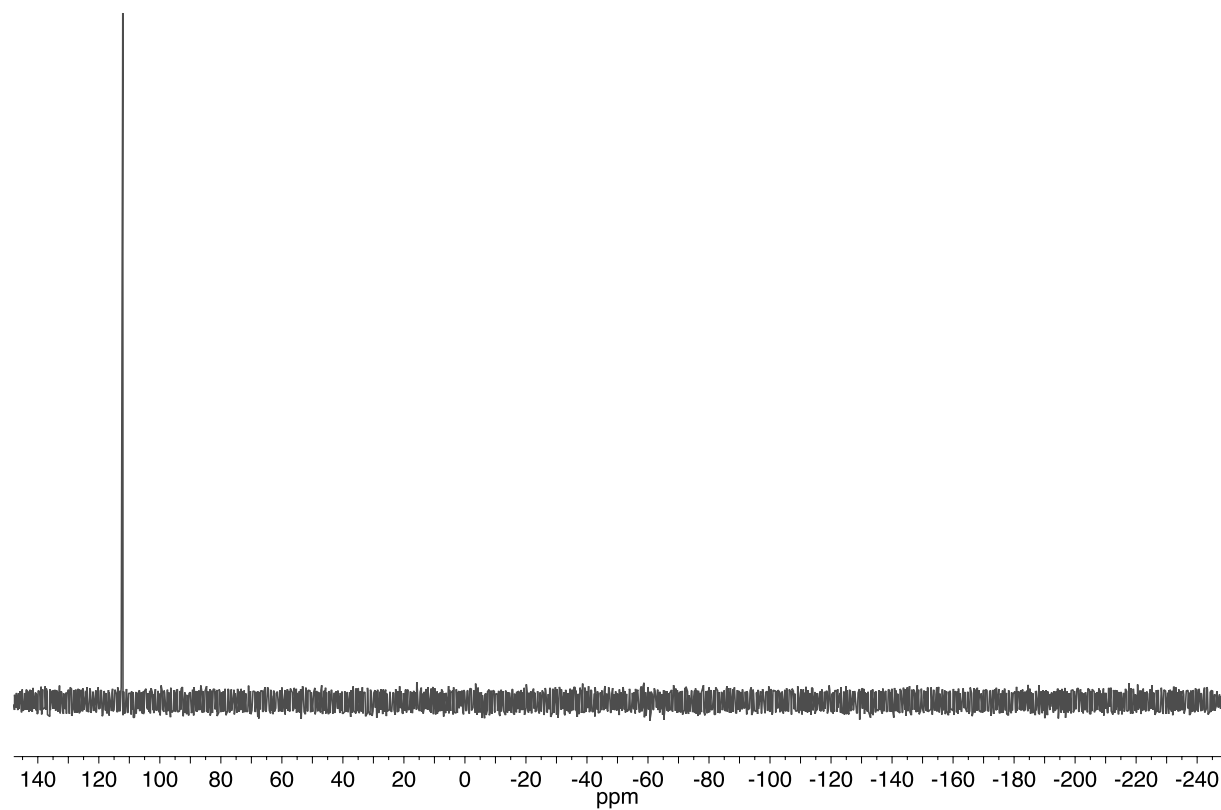
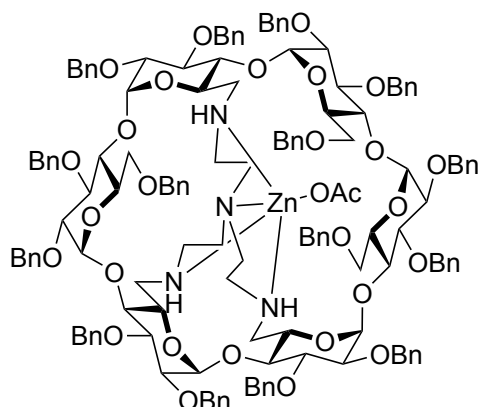


Figure ES-21 : ^{31}P NMR of **202**; THF- d_8 , 242 MHz, 300 K

CD tren Zn(II)OAc ABD (133)

Perbenzylated tren ABD **48** (20 mg, 0.008 mmol) was solubilized in 1 mL of DCM. A solution of $\text{Zn}(\text{OAc})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (1.75 mg, 0.008 mmol) in 0.5 mL of THF and NaOAc (2.62 mg, 0.032 mmol). The mixture was stirred at room temperature overnight and concentrated. The product was obtained as a white oil (18 mg, 88 %).

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 7.43 - 6.88 (m, 74H, Ar), 5.57 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H, CHPh), 5.55 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H, H-1^C), 5.49 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H, CHPh), 5.358 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H, H-^F), 5.21 (t, $J = 11.4$ Hz, 2H, 2xCHPh), 5.13 (t, $J = 9.4$ Hz, 1H, H-5^B), 5.03 (m, 1H, H-5^E), 4.94 (d, $J = 11.7$ Hz, 3H, 3xCHPh), 4.904 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H, H-1^E), 4.89 - 4.84 (m, 3H, 3xCHPh), 4.84 - 4.74 (m, 3H, H-1^A, 2xCHPh), 4.72 - 4.67 (m, 1H, CHPh), 4.67 - 4.59 (m, 3H, H-1^D, 2xCHPh), 4.58 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H, CHPh), 4.54 (d, $J = 10.3$ Hz, 2H, 2xCHPh), 4.52 - 4.37 (m, 8H, 7xCHPh, 1xH-5^F), 4.35 - 4.25 (m, 4H, 4xCHPh), 4.24 - 4.01 (m, **10H**, 6xH-3^{A,B,C,D,E,F}, 1xH-5^A, 1xH-6^F), 3.96 (t, $J = 9.1$ Hz, 1H, H-4^F), 3.85 (t, $J = 10.3$ Hz, 1H, H-5^D), 3.79 (t, $J = 9.1$ Hz, 1H, H-4^E), 3.76 - 3.69 (m, 3H, 3xH-6^{B,E,F}), 3.64 (d, $J = 11.0$ Hz, 2H, H-6^D), 3.58 - 3.50 (m, 3H, 2xH-2^{C,F}, 1xH-4^C), 3.47 (m, 2H, 2xH-2^{B,E}), 3.44 - 3.36 (m, 4H, 2xH-2^{A,D}, 2xH-4^{A,D}), 3.30 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H, H-4^B), 3.14 (m, 1H, H-6^A), 2.84 - 2.74 (m, 2H, H-6^B, 1xCHN), 2.65 (m, 1H, H-6^A), 2.50 (s, 3H, $\text{CH}_3(\text{COO}-)$), 2.42 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H, CHN), 2.32 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H, CHN), 2.24 - 2.12 (m, 5H, 1xH-6^P, 4xCHN), 2.05 (m, 2H, 2xCHN), 1.92 (m, 1H, CHN), 1.60 (m, 1H, CHN), 1.51 (m, CHN).

^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ 180.09 (C_{IV} , $\text{C}=\text{O}$), 139.77, 139.47, 139.46, 139.43, 139.41, 138.87, 138.69, 138.61, 138.45, 138.43, 138.27, 138.08, 138.04, 138.02, 137.60 (15 C_{IV} , Ar) 128.65, 128.43, 128.38, 128.36, 128.32, 128.28, 128.25, 128.19, 128.11, 128.09, 128.06, 127.93, 127.90,

127.87, 127.84, 127.82, 127.80, 127.66, 127.62, 127.54, 127.51, 127.41, 127.37, 127.34, 126.96, 126.90, 126.84, 126.51, 126.34, 126.07, 125.84 (75C, Ar), 100.39 (C-1^F), 99.61 (C-1^E), 98.93 (C-1^{C_A}), 98.08 (C-1^D), 97.41 (C-1^B), 85.50 (C-4^B), 82.39 (C-4^E), 82.32 (C-4^F), 82.05 (C-4^A), 81.00 (C-3^E), 80.87 (C-3^A), 80.65 (C-3^F), 80.60 (C-3^C), 80.23 (C-3^B), 80.0 (C-3^D), 79.72 (C-2^D), 79.59 (C-2^A), 79.11 (C-2^E), 79.09 (C-2^B), 77.72 (C-2^F), 76.93 (C-2^C), 76.59 (CHPh), 76.30, 75.96, 74.73, 74.20, 73.85, 73.48, 73.44, 73.36, 73.08, 73.03, 72.58, 72.29, 71.64 (14xCHPh, C-5^C, C-6^C), 70.87 (C-5^F), 70.75 (C-5^E), 70.32 (C-5^B), 69.85 (C-6^E), 69.38 (C-5^D), 69.30 (C-6^F), 67.22 (C-5^A), 53.21 (C-6^D), 53.17 (C-6^B), 53.07 (2xCHN) 52.55 (C-6^A), 50.88, 47.90, 46.68, 46.34 (4xCHN), 24.34 (CH₃(COO)).

Cycle A IV	H	C	Cycle B V	H	C
1	4,827	98,93	1	4,605	97,41
2	3,412	79,59	2	3,47	79,09
3	4,069	80,87	3	4,035	80,23
4	3,41	82,05	4	3,303	85,50
5	4,149	67,22	5	5,127	70,25
6	3,149	52,55	6	2,77	53,17
6'	2,65		6'	3,743	
Cycle C I	H	C	Cycle D V	H	C
1	5,55	98,93	1	4,65	98,08
2	3,54	76,93	2	3,393	79,72
3	4,19	80,60	3	4,049	80,0
4	3,53	82,33	4	3,39	82,067
5			5	3,85	69,38
6			6	2,19	53,209
6'			6'	3,63	
Cycle E III	H	C	Cycle F II	H	C
1	4,904	99,61	1	5,358	100,38
2	3,469	79,11	2	3,551	77,72
3	4,118	80,99	3	4,198	80,65
4	3,80	82,39	4	3,964	82,32
5	5,031	70,75	5	4,45	70,87
6	3,72	69,85	6	4,21	69,30
6'	3,648		6'	3,70	

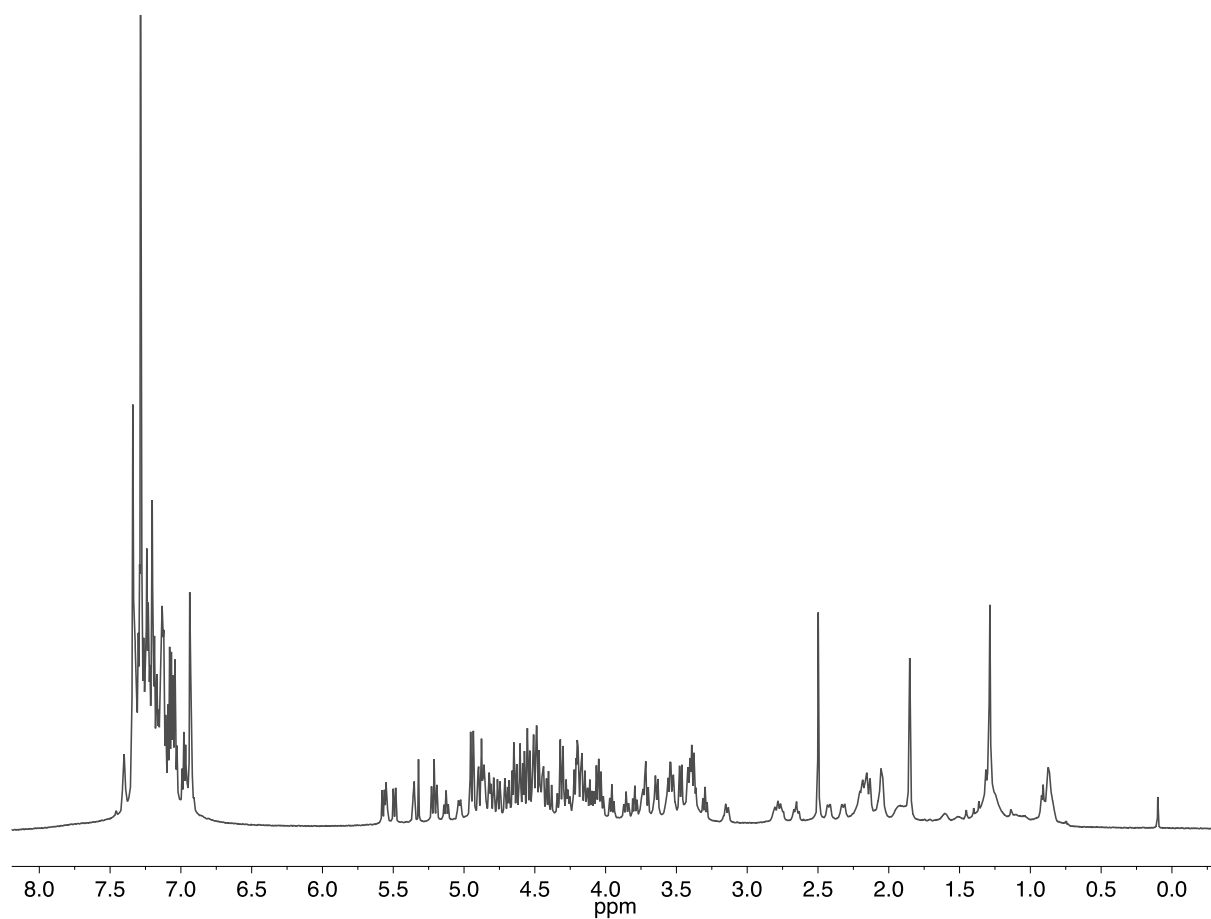


Figure ES-22 : ^1H NMR of **133**, CDCl_3 , 600 MHz, 300 K

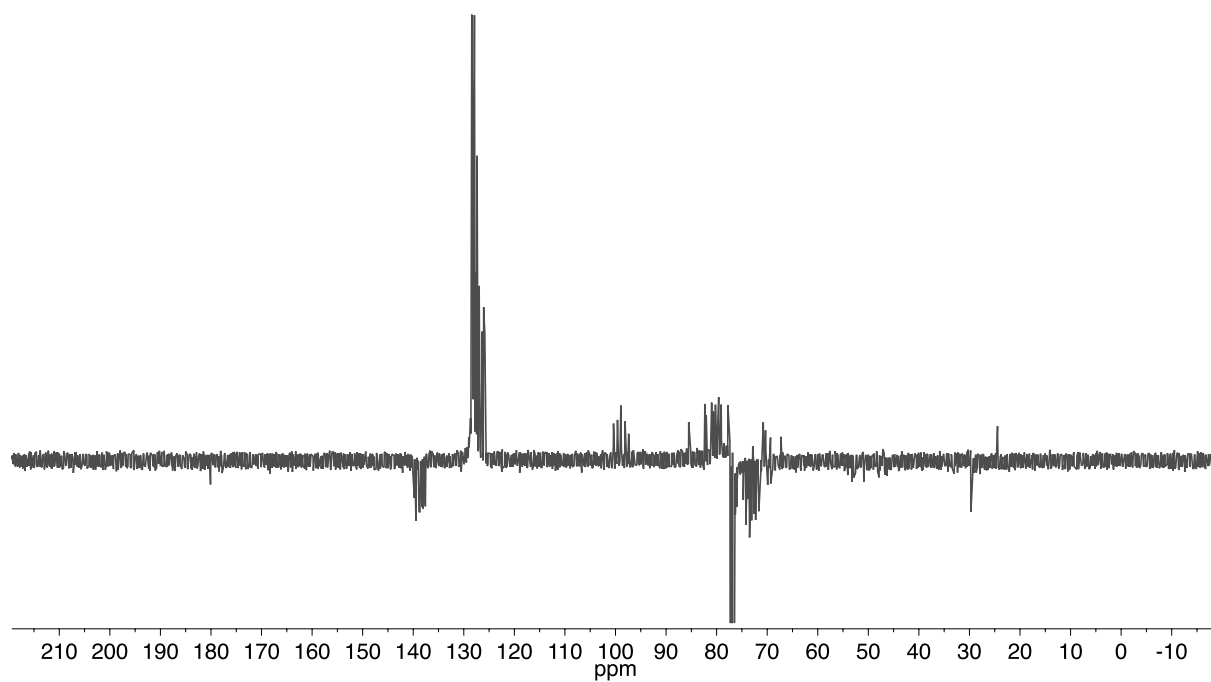


Figure ES-23 : JMod NMR of **133**, CDCl_3 , 151 MHz, 300 K

