HAL
open science

Synthèses d'hémicryptophanes pour la reconnaissance et vers la catalyse d'oxydation du méthane

Magalie Delecluse

To cite this version:

Magalie Delecluse. Synthèses d'hémicryptophanes pour la reconnaissance et vers la catalyse d'oxydation du méthane. Chimie organique. Ecole Centrale de Marseille, 2018. Français. NNT : . tel-01919832

HAL Id: tel-01919832

https://hal.science/tel-01919832v1

Submitted on 12 Nov 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Thèse

En vue de l'obtention du grade de

Docteur délivré par l'école Centrale de Marseille

Discipline : Chimie

Ecole Doctorale des sciences chimiques de Marseille

Institut des sciences moléculaires de Marseille

Présentée et soutenue publiquement le 4 Décembre 2018

Par **Melle Magalie DELECLUSE**

Synthèses d'hémicryptophanes pour la reconnaissance et vers la catalyse d'oxydation du méthane

Directeur de thèse : M. Alexandre Martinez

Devant le jury composé de :

Mme. Jalila Simaan, *Directrice de Recherche CNRS à l'Université d'Aix Marseille*	Examinatrice
M. Sébastien Goeb, *Chargé de Recherche CNRS à l'Université d'Angers*	Rapporteur
M. Yann Ferrand, *Chargé de Recherche CNRS à l'Université de Bordeaux*	Rapporteur
M. Alexandre Martinez, *Professeur à l'Ecole Centrale de Marseille*	Directeur

Invités :

Mme. Delphine Moraleda, *Maîtresse de conférences à l'Université d'Aix Marseille*

M. Bastien Chatelet, *Maître de conférences à l'Ecole Centrale de Marseille*

Mme. Françoise Duprat, *Professeur à l'Ecole Centrale de Marseille*

Remerciements

Ces trois dernières années ont été riches en rencontres ; je ne regrette pas la décision d'avoir fait mille kilomètres pour les faire, ici, au cœur de la cité phocéenne.

Tout d'abord, je voudrais chaleureusement remercier mon directeur de thèse, Alexandre Martinez, qui m'a permis de faire ces travaux au sein de son équipe. Sa patience et sa pédagogie ont été de précieux atouts pour mener à bien cet ouvrage et sa gentillesse et ses conseils m'ont toujours remis d'aplomb après quelques périodes de doute et de questionnements.

Je voudrais également remercier les membres du jury qui ont accepté d'évaluer ces travaux de recherche, les professeurs Jean Rodriguez et Frédéric Fotiadu pour m'avoir permis de les faire au sein de l'université d'Aix Marseille ainsi que les différents supports financiers.

Un grand merci également aux permanents de cette équipe Damien Hérault, Innocenzo De Riggi, Rémi Fortrie, Françoise Duprat, Laurent Giordano, Hervé Clavier, Didier Nuel et Alphonse Tenaglia qui étaient toujours présents si besoin et surtout à Delphine Moraleda et à Bastien Chatelet, qui m'ont également suivi au cours de ces trois années et dont l'aide m'a été précieuse à de nombreuses reprises. Un merci spécial à Sabine Chevallier pour les analyses par spectrométrie de masse mais surtout pour les nombreuses conversations de filles dans ton bureau, qui me mettaient de bonne humeur le matin.

Je voudrais également remercier Arnaud, mon p'tit papa du labo, qui est sans doute une des plus belles rencontres que j'ai faites à l'université. Ton sourire, ta modestie, ton implication sont sans limites et merci pour ton aide et les longues discussions que l'on a eu ensemble et j'espère, que l'on continuera d'avoir.

Un grand merci également à Marion Jean et Nicolas Vanthuyne, qui gèrent la plateforme de séparation par HPLC chirale, pour leur efficacité et leur gentillesse. Merci aussi à Didier Pujol, qui nous aide au quotidien, pour l'entretien de toutes les machines et à Cathy, qui nous accueille toutes les semaines avec le sourire, lors de nos réapprovisionnements.

Je voudrais également remercier les personnes du Spectropôle qui réalisent nos analyses au quotidien, et surtout Rosie pour sa sympathie et son aide lors des nombreuses heures que j'ai passé sur le 500 MHz. Merci à Thierry Brotin, pour l'analyse par ITC, à Jalila Simaan pour la RPE ainsi qu'à Vincent Robert, pour les calculs théoriques.

Bien sûr je ne peux pas ne pas remercier les personnes qui ont rendu ce travail si agréable (par ordre d'arrivée, pas de jaloux) : Estelle, merci de m'avoir accueillie au laboratoire, de m'avoir appris la coinche et d'avoir comblé mes lacunes pour les chansons de

Céline Dion et de Disney. Augustin, je crois que je me souviendrai toute ma vie d'une coinche avec le front, de tes chansons qui restent toute la journée dans la tête mais aussi, de toute l'aide que tu m'as apportée. Marc, tu as apporté une nouvelle dynamique dans notre bureau, merci pour ta bonne humeur, ton humour et ton dynamisme. Cédric, merci pour ta patience, à m'expliquer et me réexpliquer certains résultats, pour ta sympathie et pour ton aide au quotidien. Merci également aux autres doctorants (nouveaux et anciens), stagiaires et autres personnes du laboratoire : Xiatong, Jian, Gege, Romain, Bogdan, Lingyu, Alexandre, Guilhem, Sébastien, Rui… Si j'oublie des personnes, je m'en excuse d'avance.

A mes amis du Nord et d'ici et à ma famille et belle-famille, merci pour votre soutien et pour avoir essayé de comprendre ce sur quoi je travaillais. Si je suis ici aujourd'hui, c'est essentiellement grâce à vous.

Enfin, je voudrais dire le plus grand des mercis à mon fiancé. Je te remercie profondément pour ton soutien sans faille, pour tes encouragements, de m'avoir suivie et de te battre à mes côtés pour réaliser nos rêves.

Un, deux, trois, trois petits chats, trois vilains petits fripons…

Introduction

La curiosité, cette soif de découvrir et de comprendre, semble être un trait commun des plus grands chercheurs. Bien qu'il soit difficilement possible de comprendre tout ce qui nous entoure et comment les organismes autour de nous fonctionnent, de nombreux progrès ont été effectués grâce aux découvertes telles que le mode de fonctionnement des enzymes, des globules blancs, de l'ADN… Ces briques moléculaires n'interagissent pas toujours de façon covalente et utilisent aussi des forces plus faibles comme les liaisons hydrogène, les forces de Van der Waals et les liaisons électrostatiques. La chimie supramoléculaire s'inscrit dans ce projet, qui est de les mimer en créant des modèles synthétiques afin de comprendre leur fonctionnement ou même de reproduire les différentes activités de ces molécules.

Dans ce but, de nombreux chimistes ont synthétisé différents types de molécules appelées « réceptrices » capables de se lier de façon non-covalente à une autre molécule qui lui est adaptée en termes de sites de liaisons, de forme et de volume. Cette spécificité est inspirée des enzymes qui « capturent » leur substrat avant de le transformer de façon sélective. C'est la reconnaissance moléculaire. Ainsi, bons nombres de récepteurs ont vu le jour dans des laboratoires : les éther-couronnes, les sphérands, les cyclodextrines…

Pendant ces trois années de thèse, mon but a été de développer un type de récepteurs : les hémicryptophanes. Constituées à l'origine d'un assemblage entre un cryptophane et un éther couronne, lui conférant une forme de cage, ces molécules permettent d'encapsuler une large variété de substrats. Ainsi, après un premier chapitre détaillant l'historique et les applications de la chimie supramoléculaire, les deuxième et troisième chapitres porteront sur la reconnaissance de molécules chargées telles que les anions, cations et zwitterions de différentes tailles et formes au sein de nouveaux hémicryptophanes, synthétisés tout au long de cette thèse.

Ensuite, afin de reproduire l'activité d'une enzyme, qui est la méthane monooxygénase (MMO), le quatrième chapitre portera sur la reconnaissance de molécules neutres et sur la synthèse de catalyseurs pour l'oxydation de ce substrat, particulièrement stable et dangereux d'un point de vue écologique, pour finir sur un cinquième et dernier chapitre qui sera une conclusion générale et les perspectives de ces travaux de thèse.

Table des matières

REMERCIEMENTS **5**

INTRODUCTION **8**

LISTE DES ABREVIATIONS **16**

CHAPITRE I : BIBLIOGRAPHIE **20**

1. LA CHIMIE SUPRAMOLECULAIRE **21**
A. A L'INTERFACE DE LA CHIMIE, DE LA PHYSIQUE ET DE LA BIOLOGIE 21
B. LES SUPERMOLECULES 23
C. LES ASSEMBLAGES SUPRAMOLECULAIRES 26
2. LA RECONNAISSANCE MOLECULAIRE **29**
A. SELECTIVITE ET COMPLEMENTARITE 30
B. ETUDE DE LA COMPLEXATION : DETERMINATION DE K_A 34
3. LA CATALYSE SUPRAMOLECULAIRE **39**
A. LA CHIMIE SUPRAMOLECULAIRE POUR LE BIOMIMETISME 39
B. LES DIFFERENTS ROLES DES SUPERMOLECULES 40
4. LES HEMICRYTPOPHANES **44**
A. DU CTV A L'HEMICRYPTOPHANE 44
B. SYNTHESE DES HEMICRYPTOPHANES 46
C. APPLICATIONS DES HEMICRYPTOPHANES 48

CHAPITRE II : SYNTHESES D'HEMICRYPTOPHANES TRIS-UREIDO POUR LA RECONNAISSANCE D'ANIONS **54**

1. ETAT DE L'ART DE LA COMPLEXATION D'ANIONS **55**
2. SYNTHESE ET RECONNAISSANCE DU RECEPTEURS I **60**
A. SYNTHESE ET CARACTERISATIONS DU RECEPTEUR **I** 60
B. ETUDE DE COMPLEXATION D'ANIONS 62
3. SYNTHESE ET RECONNAISSANCE DU RECEPTEUR II **65**
A. SYNTHESE ET CARACTERISATIONS DU RECEPTEUR **II** 65
B. ETUDE DE COMPLEXATION D'ANIONS 68
4. SYNTHESE ET RECONNAISSANCE DU RECEPTEUR III **72**
A. SYNTHESE ET CARACTERISATIONS DU RECEPTEUR **III** 72
B. ETUDE DE COMPLEXATION D'ANIONS 74
5. CONCLUSIONS **78**

CHAPITRE III : HETERODITOPICITE DES HEMICRYPTOPHANES : RECONNAISSANCE DE PAIRES D'IONS ET DE ZWITTERIONS 80

1. INTRODUCTION 81
A. COMPLEXATION DE PAIRES D'IONS ET COOPERATIVITE 81
B. COMPLEXATION DE ZWITTERIONS 82
C. LES HEMICRYPTOPHANES POUR LA RECONNAISSANCE DE PAIRES D'IONS ET DE ZWITTERIONS 83
2. MISE EN EVIDENCE DE L'ENCAPSULATION DU CATION ME_4N^+ 85
A. TENTATIVE DE RECONNAISSANCE DE ME_4N^+ AVEC LE RECEPTEUR **I** 85
B. RECONNAISSANCE DE ME_4N^+ AVEC LES RECEPTEURS **II** ET **III** 86
3. RECONNAISSANCE DE PAIRES D'IONS ET COOPERATIVITE 89
A. COOPERATIVITE DANS LE CAS DE L'HEMICRYPTOPHANE **II** 90
B. CAS DE L'HEMICRYPTOPHANE **III** 93
4. RECONNAISSANCE DE ZWITTERIONS 96
A. TENTATIVES DE RECONNAISSANCE DE ZWITTERIONS PAR LE RECEPTEUR **II** 96
B. RECONNAISSANCE SELECTIVE DE L'ACIDE γ-AMINOBUTYRIQUE PAR LE RECEPTEUR **III** 97
5. CONCLUSIONS 99

CHAPITRE IV : ENCAPSULATIONS DE MOLECULES NEUTRES ET SYNTHESES DE LIGANDS ET DE CATALYSEURS : PREMIERS PAS VERS LA CATALYSE D'OXYDATION DU METHANE 100

1. INTRODUCTION 101
A. LES ENJEUX DE L'OXYDATION DU METHANE 101
B. LA METHANE MONOOXYGENASE (MMO) 102
C. EXEMPLES D'AUTRES METALLO-OXYGENASES 104
2. VERS LA CATALYSE DANS L'EAU 106
A. ETUDE DE COMPLEXATION DE MOLECULE NEUTRE : CH_4 106
B. SYNTHESE D'UN HEMICRYPTOPHANE HYDROSOLUBLE 109
C. ETUDES DE COMPLEXATION DE SUBSTRATS NEUTRES DANS L'EAU : CH_4 ET H_2 112
3. SYNTHESE DE COMPLEXE DE FER 115
A. DONNEES DE LA LITTERATURE 115
B. SYNTHESE ET CARACTERISATIONS DE COMPLEXE DE Fe^{III}-O AVEC LES LIGANDS DE TYPE HEMICRYPTOPHANES 116
4. SYNTHESE DE COMPLEXE DE CU(I), COMPLEXATION DE METHANE ET PREMIERS PAS VERS LA CATALYSE D'OXYDATION 119
A. ETUDE DE COMPLEXATION DE CH_4 119
B. SYNTHESE DE COMPLEXE CU(I) 120
C. PREMIERS TESTS DE CATALYSE 123
5. NOUVELLE VOIE DE SYNTHESE D'UN HEMICRYPTOPHANE TRIALKANOLAMINE POUR LA CATALYSE D'OXYDATION AU VANADIUM (V) 126
A. ETAT DE L'ART 126
B. NOUVELLE VOIE DE SYNTHESE DE L'HEMICRYPTOPHANE TRIALKANOLAMINE **VIII** 128
6. CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES 132

CHAPITRE V : CONCLUSION GENERALE ET PERSPECTIVES 134

PARTIE EXPERIMENTALE **138**

ANNEXES **164**

RÉFÉRENCES **168**

Liste des abréviations

^{1}H	Proton
AcO	Acétate
ADN	Acide désoxyribonucléique
ADP	Adénosine Di-Phosphate
Ar	Aromatiques
ATP	Adénosine Tri-Phosphate
br	Broad (large)
CTB	Cyclotribenzylène
CTV	Cyclotriveratrilène
d	Doublet
δ	Déplacement chimique
DCM	Dichlorométhane
Δδ	Variation de déplacement chimique
DMF	Diméthylformamide
ECD	Electronic Circular Dichroism (dichroisme circulaire électronique)
Eq	Equivalent
ESI	ElectroSpray Ionisation (ionisation par électronébuliseur)
FAD	Flavine Adénine Dinucléotide
GABA	Acide γ-aminobutyrique
GC	Gas chromatography (chromatographie en phase gaz)
HPLC	High Performance Liquid chromatography (chromatographie liquide à haute performance)
Hz	Hertz
ITC	Isothermal Titration Calorimetry (titrage calorimétrique isotherme)
IR	Infrarouge
J	Joule
J	Couplage en hertz
K_a	Constante d'association
K_a'	Constante d'association apparente
m	Multiplet
M^{-1}	Mole par litre
MeOH	Méthanol
MMO	Méthane monooxygénase
(p)MMO	Particulate Methane Monooxygenase
MMO(s)	Soluble Methane Monooxygenase
MS	Mass Spectrometry (spéctrométrie de masse)
OMe	O-méthoxy
ppm	Partie par million
R	Récepteur
RS	Complexe récepteur-substrat
RMN	Résonance Magnétique Nucléaire
RPE	Résonance Paramagnétique Electronique
s	Singulet
S	Substrat
t	Triplet
T	Température

T_{fus}	Température de fusion
ta	Température Ambiante
THF	Tétrahydrofurane
tren	Tris (2-aminoéthyl)amine
UV	Ultraviolet

Chapitre I :

Bibliographie

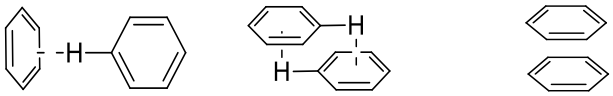
1. La chimie supramoléculaire

a. A l'interface de la chimie, de la physique et de la biologie

Depuis bientôt 200 ans, les chimistes s'inspirent de ce qui les entourent pour progresser. Leurs envies de comprendre les processus biologiques, de les reproduire voire de les améliorer ont permis de nombreuses avancées depuis la synthèse de l'urée par F. Wölher en 1828[1] et le nombre de molécules bioactives synthétisées ne cessent d'augmenter. Depuis quelques décennies, une nouvelle étape dans la compréhension du vivant a été franchie. La synthèse organique et les formations ou les ruptures de liaisons covalentes ne suffisent plus pour reproduire toutes les actions du vivant. En effet, bons nombres de processus tels que les liaisons anticorps-antigènes, les fixations d'un substrat sur une protéine, les réactions enzymatiques et bien d'autres, font intervenir des liaisons plus faibles et ajoutent un niveau de complexité supérieure. En 1978, J-M. Lehn nomma cette discipline la chimie supramoléculaire. Elle est définie comme étant l'étude des interactions faibles entre molécules et permet l'élaboration de systèmes complexes polymoléculaires interagissant par des liaisons non covalentes (détaillées dans le tableau ci-dessous).

Tableau I.1 : Principales interactions non covalentes utilisées en chimie supramoléculaire

Interactions de la chimie supramoléculaire	Description	Energie $kJ.mol^{-1}$
Ion – Ion[2]	Interaction coulombienne entre charges positives et négatives	100-350
Ion – Dipôle[2]	Interaction électrostatique résultant d'un alignement entre un dipôle et une charge	50-200
Van der Waals[3]	Interaction de Keesom entre dipôles permanents Interaction de Debye entre dipôles permanent et induit Interaction de London entre dipôles instantanés	1-10
Liaisons hydrogène[2] [4]	Interaction entre un atome d'hydrogène lié à un atome électronégatif avec un autre atome électronégatif. La force de l'interaction dépend de la géométrie de la liaison.	5-120
π-cation[5] [6]	Interaction électrostatique entre une charge positive et un système π riche en électrons	5-80
π-anion[7]	Interaction électrostatique entre une charge négative et un système π appauvri en électrons	5-80

π-π[5] [8] [9]	Interaction électrostatique entre deux noyaux aromatiques présentant l'une des géométries suivantes :  T-shaped Parallel-displaced Face to face	1-50
X-H···π[10] [8]	Interaction similaire à une liaison hydrogène entre un atome d'hydrogène lié à un atome électronégatif et un noyau aromatique	5-20
Liaisons halogène[11] **/ chalcogène**[12]	Interaction similaire à une liaison hydrogène mais l'accepteur d'électrons est ici un halogène ou un chalcogène	50-180

A cette liste, nous pouvons également ajouter une autre force régie par l'entropie : l'effet solvophobe, qui intervient lorsque des molécules apolaires s'agrègent dans un solvant polaire, en particulier l'eau (on parle alors d'effet hydrophobe).[5] Ce phénomène joue également un grand rôle dans le domaine de la biologie, notamment dans les phénomènes de reconnaissances moléculaires.

Ces interactions non covalentes sont pour la plupart bien plus faibles que les liaisons covalentes, dont les énergies de liaisons dépassent plusieurs centaines de $kJ.mol^{-1}$. Parmi les liaisons les plus fortes, on trouve, par exemple, les liaisons C≡N et N≡N qui atteignent respectivement 890 et 945 $kJ.mol^{-1}$. Les édifices supramoléculaires sont donc plus flexibles et généralement moins stables que les molécules covalentes.

Depuis plus 50 ans, la chimie supramoléculaire ne cesse de se développer. La compréhension des processus et des différents modes d'interactions s'améliore et permet à la chimie supramoléculaire de devenir un domaine pluridisciplinaire puisqu'elle intervient dans l'élaboration de matériaux, la synthèse organique, la catalyse mais aussi dans la physique et la biologie. Ainsi, les applications actuelles sont diverses et variées :

- En médecine : l'encapsulation des principes actifs par des édifices supramoléculaires permet de masquer certaines propriétés physico-chimiques indésirables comme la faible hydrosolubilité ou une stabilité limitée d'un principe actif.[13] L'efficacité du médicament est alors la même en utilisant moins de principes actifs puisque leur biodisponibilité est améliorée. Cela permet également de limiter les effets secondaires (comme les irritations) et de masquer les odeurs ou les goûts désagréables.

- En chimie des matériaux : la chimie supramoléculaire permet de concevoir de nouvelles architectures dotées de capacité d'auto-assemblage et variables selon leur environnement (pH, température, présence d'autres agents chimiques…). Grâce aux

interactions faibles, il est possible d'influencer également certains paramètres des matériaux comme leur viscosité ou leur pouvoir de déformation.[14]

- En traitement et stockage d'informations : la chimie supramoléculaire a permis de mettre au point des substrats conducteurs électriques (ceux-ci pourraient assurer une transmission d'information) ainsi que des commutateurs moléculaires composés d'unités photochromiques, qui sont utilisés pour le stockage d'informations. Des fonctions logiques moléculaires synthétiques ont même été démontrées à un niveau conceptuel et attestent des possibilités de calcul à l'échelle moléculaire.[15]

- En chimie verte : la recherche en chimie supramoléculaire a également permis de développer des processus à l'état solide faisant intervenir des liaisons non covalentes, permettant ainsi l'économie de solvants, ce qui est souhaitable d'un point de vue écologique. De plus, de nouveaux capteurs de polluants sont synthétisés et permettent la détoxification de matériaux ou de sols pollués.[16]

Au sein de la chimie supramoléculaire, on peut distinguer deux types d'objets : les supermolécules et les assemblages supramoléculaires.[17]

b. Les supermolécules

Les supermolécules sont définies comme une association intermoléculaire de molécules discrètes bien définies par des liaisons non covalentes. Dans ce cas, on distingue deux types de comportements : les molécules dites « hôtes » et les molécules dites « invitées ». Cette terminologie a été introduite par D. J. Cram en 1974.[18] Dans ce type d'assemblage, les molécules « hôtes » ou « récepteurs » sont les molécules possédant des sites de coordinations convergents tandis que les molécules « invitées » ou « substrats » sont des molécules qui voient leurs sites de coordination diverger. L'exemple de supermolécule le plus connu est l'éther-couronne 18-C-6 de C. J. Perdersen (**Figure I.1**) stabilisant un ion potassium grâce aux interactions ion-dipôle.[19]

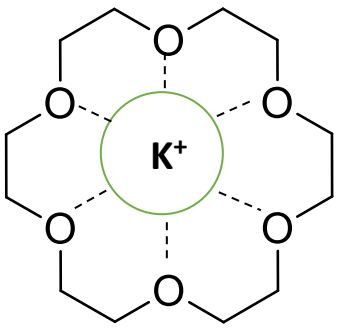


Figure I.1 : Ether-couronne de Pederson 18-C-6 (molécule « hôte ») liant un cation K^+ (molécule « invitée »)

Les fonctions fondamentales des espèces moléculaires sont la reconnaissance (qui sera détaillée dans la partie 2 de ce chapitre), le transport et la transformation de substrat (détaillée dans la partie 3).[17]

Les protéines sont un exemple concret de supermolécules. Certaines d'entre elles jouent un grand rôle dans le transport ; elles sont appelées les protéines motrices ou moteurs protéiques. En modifiant leur conformation, elles transforment l'énergie chimique en travail mécanique, ce qui leur permet de se déplacer le long des microtubules (protéines de la famille des kinésines ou des dynéines) ou sur les filaments d'actines (protéines de la famille des myosines). Ainsi, elles transportent les vésicules chargées de protéines d'un endroit à un autre mais permettent également la contraction de nos muscles ou les battements de nos cils. Le mauvais fonctionnement des protéines de transport axonal pourrait également être lié à certaines maladies neurodégénératives telles que la maladie d'Alzheimer ou la maladie d'Huntington.[20]

D'autres protéines cette fois-ci situées sur les membranes de nos cellules, permettent le passage de certains ions ou molécules neutres du milieu extracellulaire au milieu intracellulaire ou inversement.

Ces biomoteurs ont été une source d'inspiration pour de nombreux chimistes. Ainsi, depuis quelques années, on peut voir se développer avec une approche « bottom-up », bons nombres de machines et moteurs moléculaires avec un mouvement rotatif ou linéaire mais aussi des mouvements de torsion ou de ciseaux. Le groupe de J. F. Stoddart a synthétisé des nanovalves moléculaires ouvrant ainsi la possibilité de contrôler la libération d'un médicament.[21]

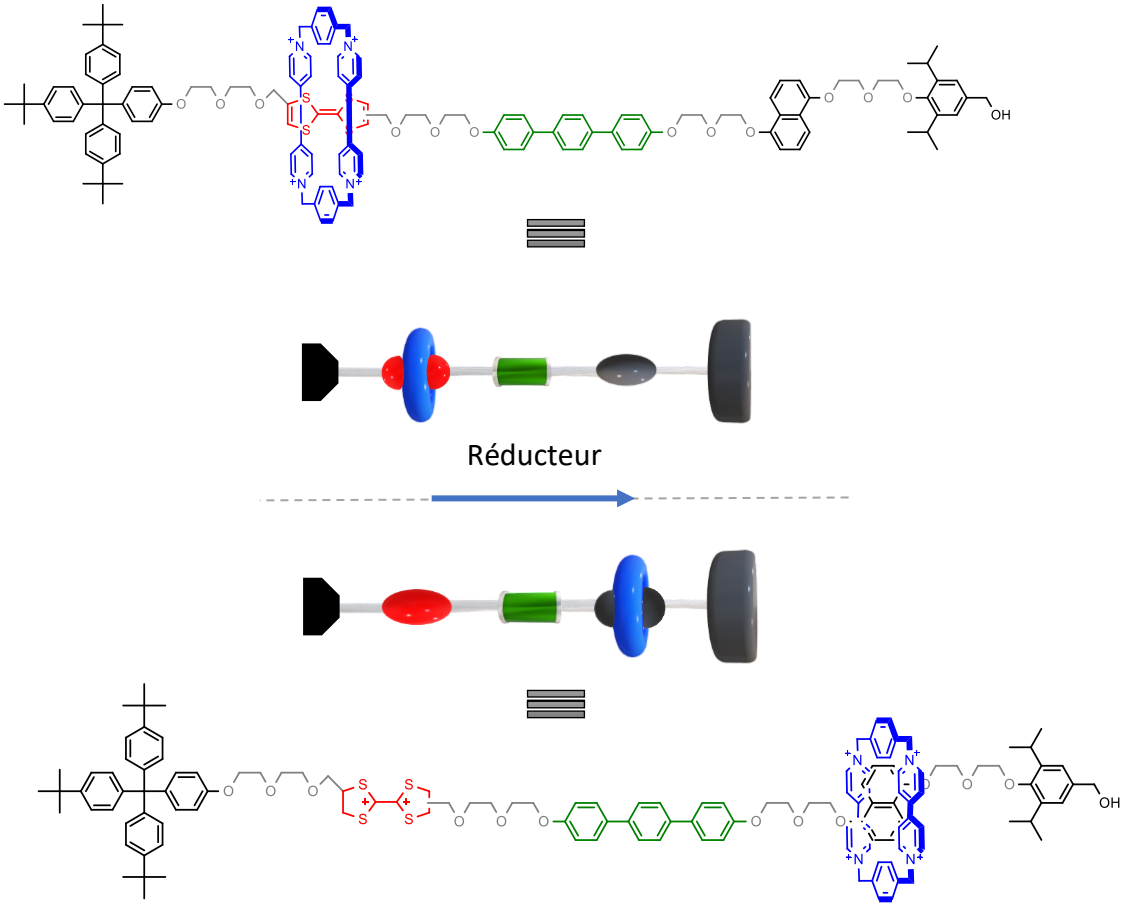


Figure I.2 : Exemple de mouvement linéaire contrôlé par réaction d'oxydo-réduction[21]

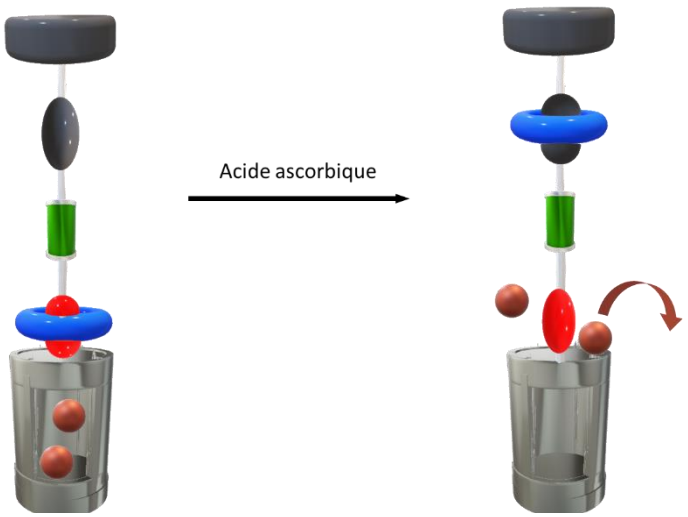


Figure I.3 : Nanovalves moléculaires mise au point par J. F. Stoddart. Les molécules piégées sont luminescentes ce qui permet de suivre le relargage de ces molécules après ajout d'acide ascorbique (réducteur).

Ces structures sont basées sur l'utilisation de rotaxanes mais d'autres architectures supramoléculaires existent telles que les caténanes ou les nœuds moléculaires. Dans la **Figure I.3**, après une impulsion (ici réductrice), la station va monter le long du « fil », relâchant les molécules piégées. Il est également intéressant de remarquer que ce phénomène est réversible et qu'il est possible de refermer les valves par ajout d'un oxydant ; ce processus est donc répétable.

c. Les assemblages supramoléculaires

Les assemblages supramoléculaires sont une association ordonnée d'une ou de plusieurs molécules contenant des sites d'interaction complémentaires qui ont chacun un rôle équivalent ; il n'y a donc pas de « récepteur » (ou « hôte ») ni de « substrat » (ou « d'invité ») contrairement aux supermolécules Ils possèdent une organisation microscopique plus ou moins bien définie et peuvent avoir des caractéristiques macroscopiques dépendant de la nature de l'assemblage (couches, membranes, vésicules, micelles, phases mésomorphes, etc.).

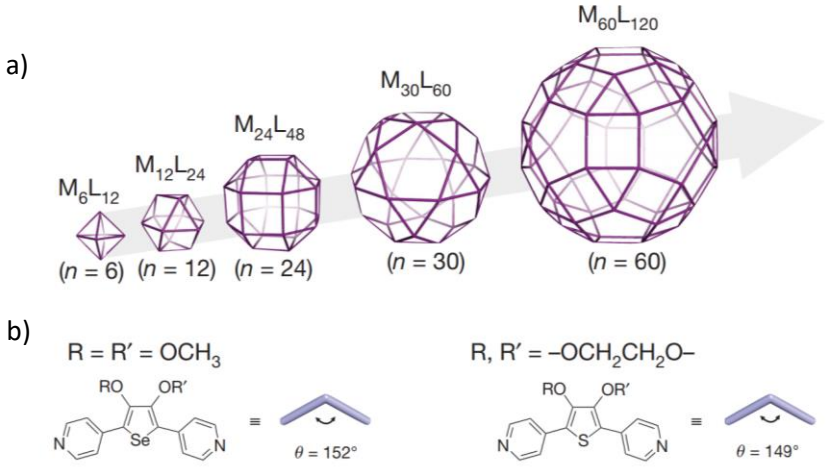


Figure I.4 : a) Représentation de complexes de type M_nL_{2n} de l'équipe de M. Fujita, où les centres métalliques sont des palladium (II). b) Structures des ligands, l'angle θ impose la géométrie du complexe auto-assemblé.[22]

Dans cet exemple, les assemblages moléculaires forment des polyèdres semi-réguliers ou réguliers (appelés solides d'Archimède ou de Platon).[23–26] Leur forme dépend essentiellement de la flexibilité des ligands qui les composent et de leur angle de courbure ϑ, qui permet de conserver la géométrie de coordination plan carrée du palladium (II).[23] Ainsi, il est possible via les processus d'auto-assemblage de synthétiser des macromolécules, atteignant dans le cas du $M_{60}L_{120}$ (de la **Figure I.4**), un diamètre de 8,2 nm.

En revanche, il est possible que leurs structures conformationnelles leur permettent d'emprisonner des molécules, se comportant ainsi comme des molécules hôtes.[27,28]

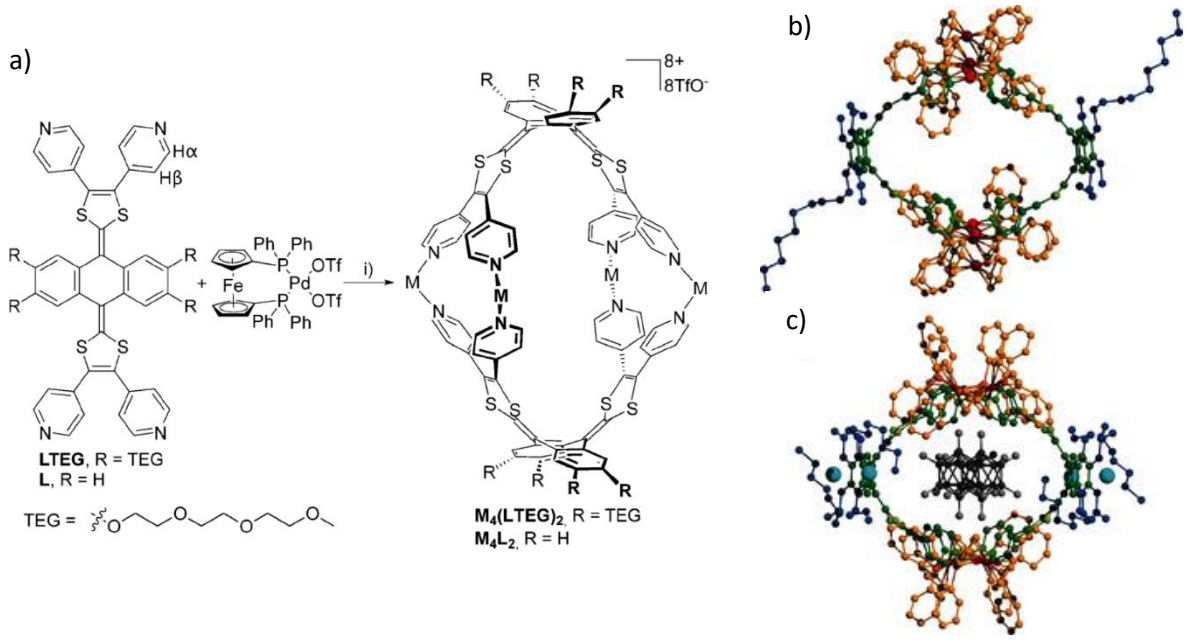


Figure I.5 : a) Structures et synthèses des auto-assemblages $M_4(LTEG)_2$ et M_4L_2 de M. Sallé. i) CD_3CN ($M_4(LTEG)_2$) ou CD_3NO_2 (M_4L_2), ta,5 minutes ; M= [Pd(dppf)]. Structures cristallographiques par rayons X de b) $M_4(LTEG)_2$ et c) du complexe $(B_{12}F_{12}^{2-})@M_4(LTEG)_2$

Le dérivé du tétrathiafulvalène a une structure courbée ce qui permet de former la cage moléculaire représentée dans la **Figure I.5**. La particularité de cet auto-assemblage est qu'il encapsule deux anions $B_{12}F_{12}^{2-}$ de façon réversible. En réduisant le ligand, sa géométrie change et passe de courbe à plane, libérant ainsi les deux anions dodécafluorododécaborate.

La nature utilise ce type de complexes dans le cas de l'ADN, qui est un assemblage de deux molécules s'enroulant en double hélice. La complémentarité des bases azotées le composant, stabilise l'ensemble bien que le système reste dynamique. En effet, les deux brins d'ADN peuvent s'ouvrir et se refermer puisqu'ils ne sont maintenus que par des liaisons hydrogènes, ce qui permet la traduction génétique. De plus, ces équilibres rendent possible l'auto-correction d'erreurs éventuelles lors de leur assemblage et l'obtention d'une structure finale qui représente un minimum thermodynamique.[2,29]

De cette inspiration est nait la chimie des foldamères.[30–32]

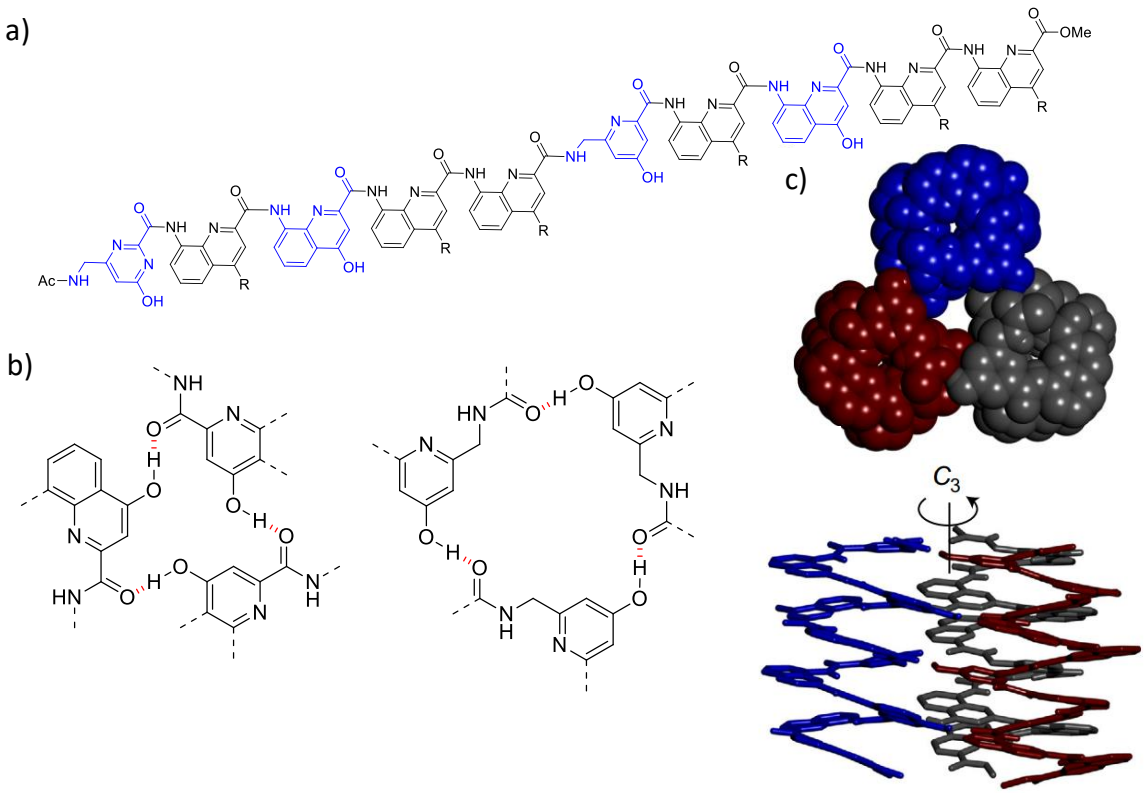


Figure I.6 : a) Structure primaire du foldamère, R= O^{t}Bu. b) Mise en évidence des interactions entre les sous-unités bleues (liaisons hydrogène) (⁞⁞⁞⁞⁞). Chaque chaîne se replie en hélice puis trois chaînes forment le trimère. c) Structure cristalline du trimère. d) Vue de côté de l'arrangement trimérique par liaisons hydrogène

Dans cet exemple,[33] la structure quaternaire est contrôlée par les liaisons hydrogène (**Figure I.6**, b)) entre les alcools et les groupements C=O avec un total de douze liaisons. Chaque chaîne se replie sur elle-même pour former une hélice puis trois chaînes s'associent en trimère. Cet auto-assemblage est dépendant de la concentration et du solvant ; les auteurs précisent par exemple, que dans le DMSO ou la pyridine, seul le monomère est observé, alors que dans d'autres solvants (CCl_4, $C_2D_2Cl_4$ ou toluène), il est possible d'observer le monomère, le dimère ou le trimère.

La chimie des foldamères a de nombreuses applications notamment en biologie dont elle est inspirée mais aussi dans le domaine des matériaux,[34,35] de la reconnaissance moléculaire[36,37] et de la catalyse.[38]

La chimie supramoléculaire joue donc un grand rôle dans plusieurs domaines à l'interface de la chimie, de la physique et de la biologie et cette première partie nous a permis de voir quelques exemples d'applications. Durant cette thèse, le phénomène de reconnaissance à l'aide de supermolécules a été fortement étudié ; c'est pourquoi il constitue le titre de cette prochaine partie.

2. La reconnaissance moléculaire

Depuis les travaux de J-M. Lehn, D. J. Cram et de C. Perdersen, la chimie supramoléculaire a fortement évolué. Suivant une approche biomimétique, de nouvelles familles de récepteurs synthétiques ont vu le jour telles que les cyclodextrines,[39,40] les calixarènes,[41,42] les cavitands,[43–45] les cucurbiturils,[46] les pinces et clips moléculaires[47] ainsi que les cryptophanes[48]. Selon leur taille, leur forme, les différentes natures et nombre de liaisons possibles, chacune d'entre elle ne va reconnaître qu'un nombre limité de substrats. Ainsi, la conception de ces récepteurs vise à comprendre et à mimer un grand nombre de processus de reconnaissance moléculaire intervenant dans le vivant.

La reconnaissance moléculaire est définie comme une association entre deux unités chimiques « mettant en œuvre une double complémentarité à la fois géométrique et d'interactions entre récepteur et substrat, qui représente l'information moléculaire entrant en jeu ».[49] La force de la liaison entre l'hôte et l'invité est définie par la constante d'association K_a. Plus cette constante est élevée (ou plus une enthalpie libre standard de réaction $\Delta_r G°$ est négative), plus les deux molécules interagissent entre elles et forme un complexe stable. Pour expliquer ce phénomène, nous allons détailler les différents paramètres à prendre en compte lors de la synthèse d'un récepteur « idéal ».

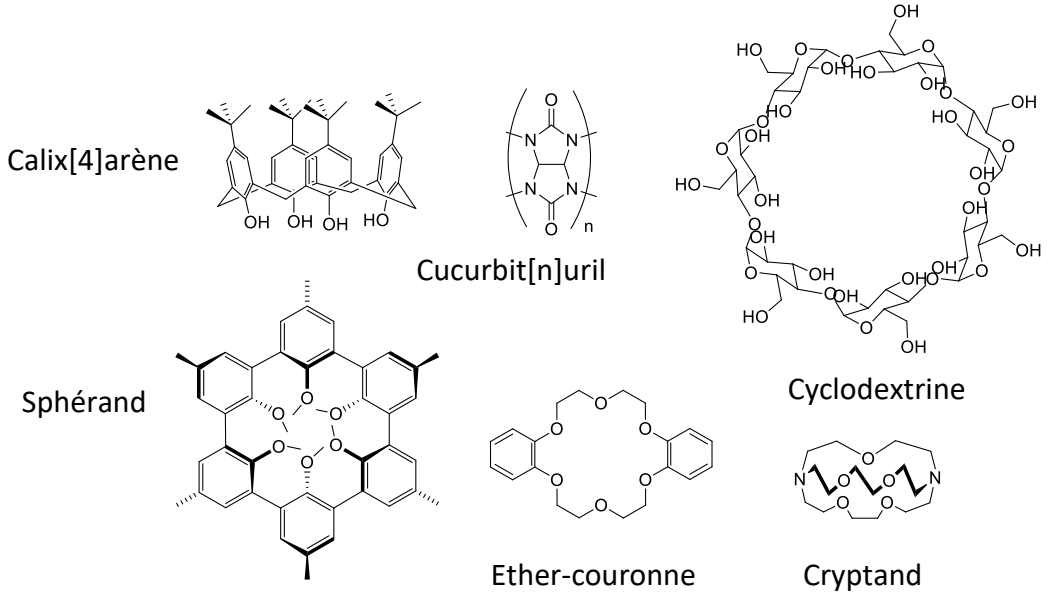


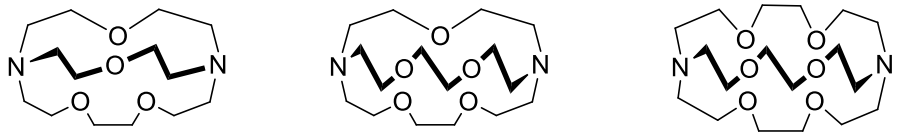
Figure I.7 : Exemples de grandes familles de récepteurs

a. Sélectivité et complémentarité

i. La complémentarité stérique

Tout d'abord, pour qu'un récepteur reconnaisse un substrat, ils doivent avoir une forme géométrique et une taille complémentaire. Cette idée, inspirée des enzymes, est venue d'E. Fischer avec le concept clé/serrure en 1894[50] et peut être illustrée par la comparaison des constantes d'association (log $\mathbf{K_a}$) suivantes entre différents cryptands et les cations alcalins Li^+, Na^+ et K^+.[5]

Tableau I.2 : Structures des différents cryptands et valeurs de constantes d'association exprimées en log $\mathbf{K_a}$ avec différents cations. Les mesures ont été faites dans les conditions suivantes : MeOH (0.05 M, Et_4NClO_4) sauf pour b. MeOH (anion nitrate).



Cryptand [2,1,1] Cryptand [2,2,1] Cryptand [2,2,2]

Cation	**R(Å)**	Log $\mathbf{K_a}$		
Li^+	0.6	7.9	4.69[b]	2.46[b]
Na^+	0.95	6.64	9.71	7.8
K^+	1.33	2.36[b]	8.4	10.49

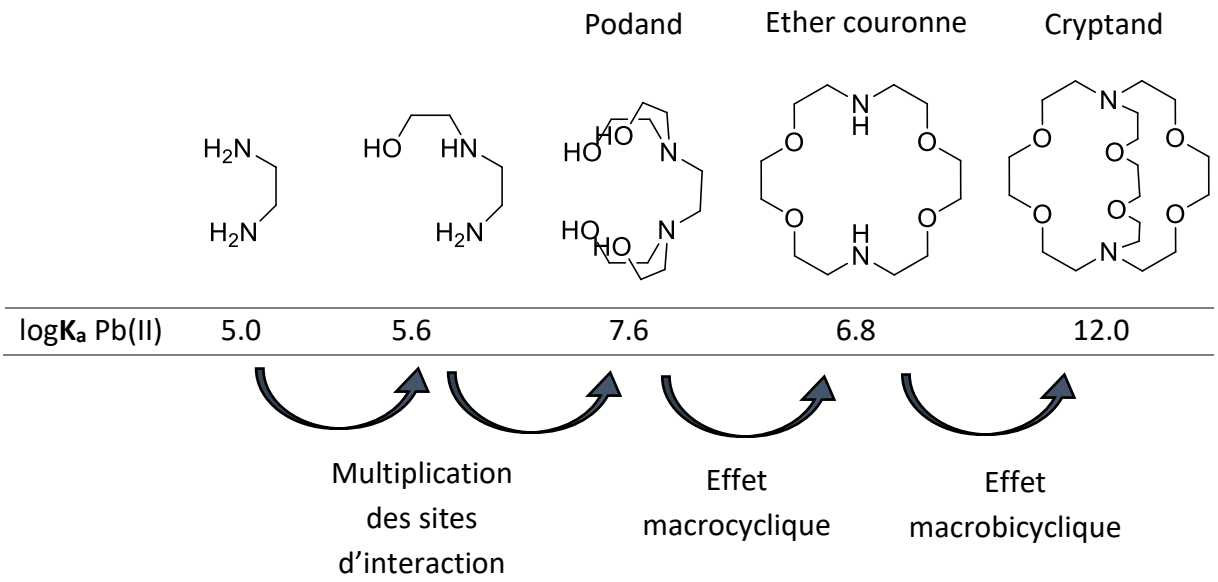
Nous pouvons observer par exemple, que les constantes sont plus élevées dans le cas de l'association du plus gros cation (K^+) avec le cryptand possédant la cavité la plus volumineuse et symétriquement, dans le cas de l'association du plus petit cation (Li^+) avec la plus petite cavité. La taille d'un substrat vis-à-vis d'un récepteur joue donc un grand rôle dans les phénomènes de reconnaissance et de la sélectivité.

Une valeur de base a été montré optimale par J. Rebek en 1998.[51]. Ainsi, le rapport des tailles (volume de Van der Waals) substrat/cavité du récepteur aussi appelé « coefficient de packing », doit être de 55% (± 10 %) pour optimiser la complémentarité des deux unités. Si ce ratio est supérieur à 0.65, la complexation de l'invité va contraindre stériquement l'hôte ce qui déstabilisera la structure. A l'inverse, si le coefficient descend en dessous de 0.45, la structure sera trop lâche et les interactions moléculaires ne pourront pas suffire à stabiliser l'ensemble.

ii. La multiplication des sites d'interactions

Pour rivaliser avec les liaisons covalentes, en plus d'utiliser une géométrie adaptée, un récepteur doit avoir de multiples interactions avec le substrat. Ces sites d'interactions sont les informations stockées au sein du récepteur. Plus le nombre d'interactions entre l'hôte et l'invité est élevé, plus la cohésion du système est importante. De plus, si ces interactions sont en synergie, le résultat n'est pas seulement l'addition des interactions seules mais une force globale un peu plus élevée ; c'est ce qu'on appelle le phénomène de coopérativité (positive). Cet effet vient de la chimie de coordination dans laquelle ce phénomène est appelé « effet chélate ».[52] Les ligands multidentates (en chimie supramoléculaire, les hôtes avec plusieurs sites de liaisons) forment des complexes plus stables comparés à un complexe similaire contenant uniquement des ligands unidentates (**Tableau I.3**). Les sites de complexation ne changeant pas, l'apport enthalpique reste le même mais en diminuant le nombre de molécules libres, l'entropie du système est également diminuée et donc la constante d'association est plus élevée.

Tableau I.3 : Structure de différents récepteurs polyamines et valeurs des constantes d'association de Pb(II) avec ces récepteurs[53]



Lorsque le récepteur est préorganisé et adopte une forme définie (comme dans le cas des éther couronnes), le complexe formé avec un substrat est plus stable qu'avec le podand correspondant puisqu'il n'y a pas de changement défavorable dans sa conformation pour stabiliser le substrat : c'est l'effet macrocyclique. Dans le cas du cryptand, les raisons sont similaires. La préorganisation est encore plus marquée ce qui explique les constantes plus élevées.[54]

iii. La complémentarité des interactions

Dans le cas des substrats avec une géométrie simple comme nous avons étudié jusqu'à présent, le moyen le plus efficace pour augmenter la stabilité de l'ensemble hôte/invité est de multiplier le nombre d'interactions et de préorganiser le récepteur. Ceci s'applique pour un récepteur que l'on appelle « monotopique ». Dans le cas des substrats plus complexes, non sphériques et possédant plusieurs groupements chimiques différents, le récepteur doit s'adapter. Il est alors préférable de multiplier le type d'interactions faibles (présentées dans le **Tableau I.1**) qui seront complémentaires du substrat. Plus le couple récepteur/substrat aura des paires de sites d'interactions complémentaires, plus il sera stable (cycles aromatiques pouvant se superposer, charges positives et négatives, donneurs et accepteurs de liaisons hydrogène…). Le récepteur sera alors « polytopique ». Dans le cas précis où il aura deux sites de reconnaissance différents (par exemple pour complexer un cation et un anion), il sera hétéroditopique.

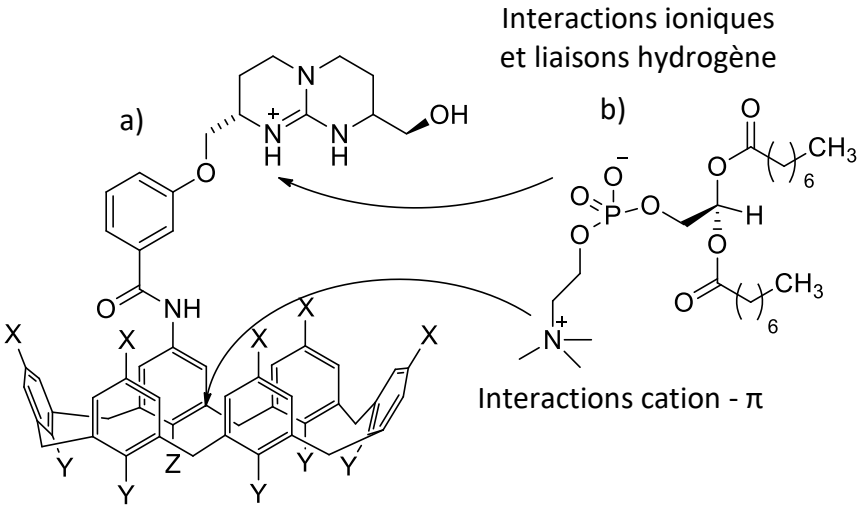


Figure I.8 : a) Structure du récepteur ayant la capacité de complexer b). b) Structure de la bétaïne substrat (dioctanoyl-l-α-phosphaditylcholine)[54]

Les bétaïnes sont des nutriments qui interviennent dans le système cardiovasculaire. Elles permettent de réduire le niveau d'homocystéine toxique qui peut être responsable de maladie cardiaque ; c'est pourquoi il est intéressant de créer des récepteurs synthétiques de ces molécules (**Figure I.8**). Ce récepteur possède deux sites d'interactions majoritaires : la fonction guanidinium, connue pour stabiliser les anions et le calix[6]arène qui stabilise les cations (**Figure I.1**). Ainsi, correctement placés, les atomes d'hydrogène de la partie guanidinium s'associent avec le groupement phosphate et le triméthylammonium rentre dans le cône formé par le calixarène pour effectuer des liaisons cation – π avec les aromatiques.

Dans la plupart des cas, ce qui permet la cohésion de ces systèmes est la multiplication de ces interactions intermoléculaires et la complémentarité géométrique entre les molécules concernées. Toutefois, d'autres paramètres peuvent entrer en compte comme l'élasticité de la structure du récepteur.

iv. *L'élasticité de la structure*

Comme nous avons vu précédemment, une complémentarité stérique doit exister entre le substrat et son récepteur. Pour optimiser les forces d'interaction et être sélectif, il faut donc que le récepteur possède une certaine rigidité. C'est d'ailleurs ce qui a été invoqué plus tôt dans ce chapitre (**Tableau I.3**), dans l'exemple de complexation de Pb(II) par un éther couronne et par un cryptand : ce dernier possédant une structure plus rigide, la complexation du plomb est plus forte qu'avec l'éther couronne. Pourtant, ce modèle de clé/serrure n'est pas le reflet de ce qui se passe dans la nature. En effet, les protéines sont hautement flexibles et en solution leur structure géométrique est dynamique. Cette mobilité est nécessaire pour complexer des substrats qui ont des formes plus complexes et pour catalyser de nombreuses réactions (voir partie 3) et cela n'entache en rien leur sélectivité. D. E. Koshland introduit ce concept nommé principe d'adaptation induite (« induce-fit ») en 1958.[55]

En conclusion, les récepteurs synthétiques doivent être suffisamment flexibles pour s'adapter à la forme du substrat mais également suffisamment rigides pour que les interactions faibles puissent jouer leur rôle et stabiliser au maximum la molécule invitée.

v. *La stéréosélectivité*

Bon nombre de substrats biologiques ont la particularité d'être chiraux (acides aminés, neurotransmetteurs…). Pour être sélectif d'un des deux énantiomères, le récepteur doit être également chiral et énantiomériquement pur pour former un complexe de diastéréoisomère qui aura une différence d'énergie notable avec l'autre complexe formé du même récepteur et de l'autre énantiomère du substrat.[18] C'est donc également un facteur à prendre en compte lors de la synthèse de nouveaux récepteurs. Ceux-ci peuvent être fait de deux façons : soit avec une voie de synthèse asymétrique soit avec une synthèse « classique » mais où le mélange racémique sera dédoublé.

vi. *Effet du solvant*

Le solvant a également un rôle à jouer en chimie supramoléculaire. Par exemple, dans la synthèse des cyclodextrines, il joue le rôle d'agent complexant et la chaîne de sucre s'enroule autour. Ainsi, pour la synthèse des α-cyclodextrines, on utilise du 1-décanol, pour la synthèse des β-cyclodextrines (cavité plus grosse), on utilise du toluène et pour les γ-cyclodextrines, c'est le bromobenzène qui est utilisé. Cela peut également être un inconvénient de taille. Puisque le solvant peut entrer dans la cavité, il prend la place du substrat et donc il y a une compétition entre le solvant et le substrat, d'autant plus que le solvant est en large excès.

La nature du solvant est importante, ou du moins sa polarité. Dans le cas où le substrat est apolaire et que le solvant est polaire (comme l'eau), l'effet hydrophobe est exalté ce qui peut aider au processus de reconnaissance. En revanche si le substrat est polaire, les solvants de même nature sont peu recommandés puisqu'ils interfèrent par interactions électrostatiques avec le substrat (et le récepteur). Il y a alors une compétition entre les liaisons substrat-solvant, récepteur-solvant et substrat- récepteur.

b. Etude de la complexation : détermination de K_a

L'un des problèmes majeurs de la chimie supramoléculaire est de quantifier les interactions entre un substrat (noté S) et un récepteur (noté R) et de déterminer les différents paramètres les représentant : la stœchiométrie (b/a), la constante d'association (K_a), l'enthalpie libre ($\Delta_r G°$) et $\Delta_r H°$ et $\Delta_r S°$ qui sont les enthalpies et entropies de réaction.

$$aR + bS = R_aS_b \qquad K_a = \frac{[R_aS_b]}{[R]^a[S]^b}$$

Dans ces travaux, nous assimilons les activités aux concentrations puisque les coefficients d'activité sont généralement proches de 1, pour les concentrations auxquelles nous travaillons. Cette approximation nous permet également de comparer les valeurs de K_a à ceux de la littérature. La constante d'association sera alors généralement exprimée en M^{-1} (si a=b=1).

L'une des façons les plus simples d'obtenir ces paramètres est la méthode de titration où l'un des composants du système (généralement le substrat) est ajouté progressivement en solution à une autre solution du deuxième partenaire (le récepteur). Lors de ces ajouts, on peut suivre un paramètre physico-chimique sensible aux interactions moléculaires grâce à différents appareillages tels que la RMN, l'ITC ou la spectroscopie UV-visible.[56] A partir des résultats obtenus, une courbe est tracée et la modélisation de ces courbes permet de remonter à la constante d'association. Les deux techniques détaillées par la suite seront celles utilisant l'ITC ainsi que la RMN.

i. La titration par ITC : Isothermal Titration Calorimetry

L'ITC est une technique très puissante puisqu'elle permet la détermination du K_a mais également du $\Delta_r H°$ et $\Delta_r S°$ (et donc de $\Delta_r G°$) et de la stœchiométrie.[57,58] C'est une technique calorimétrique qui mesure l'absorption ou le dégagement de chaleur induite par le phénomène de complexation. L'appareil possède deux cellules dont il mesure la température : la première est la cellule de référence dans laquelle il n'y a que du solvant tandis que dans la deuxième, on y place une solution d'hôte à concentration connue, puis une solution invité est ajoutée petit à petit (dont la concentration est également connue). A chaque ajout de solution

invité, la température de la cellule de travail va changer et l'appareil est alors en charge d'appliquer une puissance électrique pour que les deux cellules restent à la même température. Tout au long de l'expérience, une courbe est tracée représentant la puissance fournie par l'appareillage en fonction du temps (**Figure I.9**, à gauche). Une seconde courbe est obtenue en intégrant ces signaux par rapport au temps et c'est cette courbe qui permet d'obtenir les paramètres désirés après modélisation (**Figure I.9**, à droite).

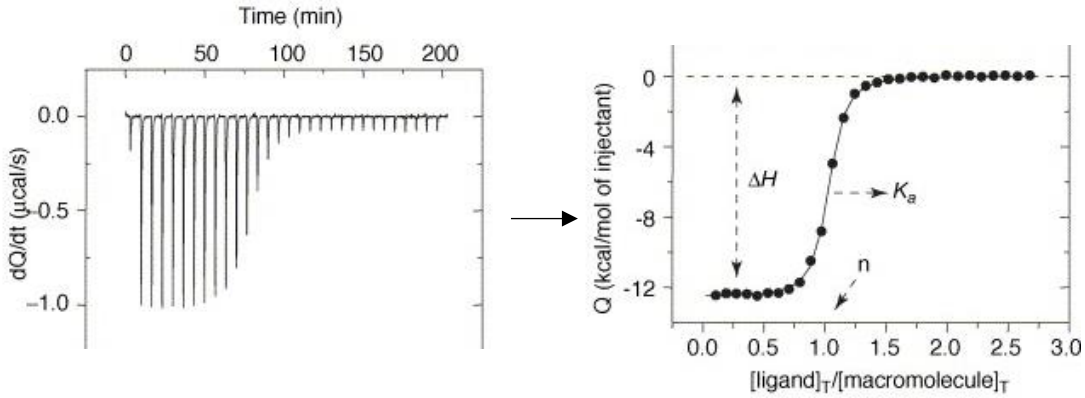


Figure I.9 : Courbe obtenue pendant la titration (à gauche). Courbe obtenue après modélisation (à droite)[47]

L'ITC permet d'obtenir, rapidement, les principaux paramètres quantifiant l'association d'un récepteur et d'un substrat. En revanche, ce type d'appareillage ne nous donne pas les informations concernant les parties du récepteur impliquées dans le phénomène de reconnaissance ; c'est pourquoi une seule analyse de ce type a été faite pour cette thèse.

ii. La titration par RMN

❖ Présentation

Cette technique est l'une des plus fréquemment utilisées dans la littérature. Elle repose sur le fait qu'en formant la paire substrat/récepteur, l'environnement chimique change aussi bien pour le substrat que pour le récepteur. A noter que la RMN du proton est la plus utilisée mais d'autres atomes sont également détectables. Ainsi, les atomes du substrat complexé n'auront pas le même environnement que les atomes du substrat libre (également vrai pour le récepteur) et c'est cette différence que l'on observe en RMN par le biais de leur déplacement chimique, δ_{libre} et $\delta_{complexe}$. Cependant, l'échange entre la forme du substrat et du récepteur libre en solution et la formation de la supermolécule est constant et nous pouvons distinguer deux cas :

- Si l'échange entre ces deux formes est lent comparé à l'échelle du temps d'une acquisition RMN (de 0.5 à 5000 s^{-1})[59], deux jeux de signaux apparaissent : celui du récepteur et du substrat libres avec un déplacement chimique noté δ_{libre} et celui du complexe avec un déplacement chimique noté $\delta_{complexe}$.
- Lorsque l'échange entre les deux formes s'accélère, les protons ont alors le temps de changer de forme pendant l'acquisition. Ils passent de la forme libre à complexée et inversement et le spectre ne représente plus alors qu'un seul signal large à une fréquence intermédiaire correspondant à une moyenne de δ_{libre} et de $\delta_{complexe}$, qui est pondérée par la population de chaque site : c'est la coalescence. [60] Si l'échange est encore plus rapide, le signal s'affine pour ne donner qu'un pic fin à un déplacement chimique noté δ_{obs}.

❖ Mesure des constantes d'association

➢ Cas d'un échange lent

Bien que ce cas soit le moins souvent rencontré, il est le plus simple à étudier. En effet, il est possible de déterminer la constante d'association K_a avec une seule expérience en intégrant les signaux correspondant au substrat libre et celui correspondant au substrat complexé. En définissant m et l comme valeurs de ces intégrations, on obtient la relation suivante :

$$\frac{b[R_aS_b]}{[S]_0} = \frac{m}{l+m}$$

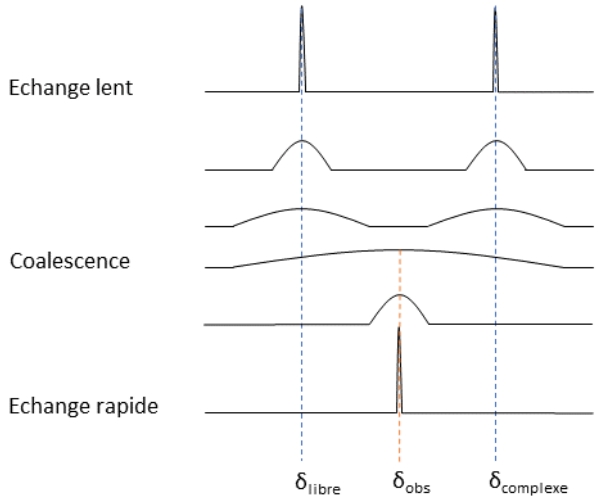


Figure I.10 : Représentation schématique de signaux RMN ^1H entre deux sites chimiquement non équivalents en échange plus ou moins rapide

Pour une stœchiométrie 1 :1 comme nous avons rencontré au cours de ces travaux, la valeur de b est de 1. Ainsi, on obtient la valeur de $[R_aS_b]$ puis les concentrations en R et en S à partir des valeurs connues de $[R]_0$ et de $[S]_0$ et donc la valeur de la constante K_a avec la relation suivante :

$$K_a = \frac{[R_aS_b]}{[R]^a[S]^b}$$

Enfin, il est même possible d'obtenir les valeurs des autres paramètres $\Delta_rH°$ et $\Delta_rS°$, en faisant des acquisitions à différentes températures.

- Cas d'un échange rapide

Pour obtenir la valeur de la constante d'association K_a, plusieurs acquisitions sont nécessaires. Celles-ci doivent être faite à température constante puisque K_a dépend de la température (loi de Van't Hoff : $\frac{d(\ln K)}{dT} = \frac{\Delta_r H^\circ}{RT^2}$) et les concentrations des solutions de récepteur et de substrat doivent être telle que la solution titrante doit être au moins dix fois plus concentrée que la solution titrée. On peut au choix faire une solution titrante contenant le récepteur ou le substrat mais il est généralement préférable d'utiliser le substrat puisque le récepteur est généralement plus cher et/ou plus fastidieux à synthétiser. Mais parfois, la solubilité du substrat est limitée. Choisir de faire la solution de substrat comme solution titrée peut alors être nécessaire. Après avoir fait une acquisition RMN de la solution titrée, de petits volumes connus de solution titrante sont ajoutées pour éviter de former exclusivement le complexe dès le premier ajout. Après chaque addition de solution titrante, une acquisition RMN est effectuée et le déplacement chimique δ_{obs} d'un proton du récepteur est relevé.

Comme dans le cadre de cette thèse, nous n'avons rencontré que des stœchiométries 1 : 1, nous pouvons écrire :

$$K_a = \frac{[RS]}{[R].[S]} \qquad R+S = RS$$

De plus, après chaque ajout V_{aj} de solution titrante, les concentrations $[R]_T$ et $[S]_T$ peuvent être exprimées comme suit :

$$[R]_T = \frac{[R]_0V_0}{V_{aj}+V_0} = [R] + [RS] \qquad [S]_T = \frac{[S]_0V_{aj}}{V_{aj}+V_0} = [S] + [RS]$$

[R] et [S] étant connues, K_a peut être obtenue grâce à la valeur de δ_{obs} (démonstration en annexe) :

$$\delta_{obs} = \delta_{libre} + \frac{\delta_{complexe} - \delta_{libre}}{2}\left[\left(1 + \frac{[S]_T}{[R]_T} + \frac{1}{[R]_TK_a}\right) - \sqrt{\left(1 + \frac{[S]_T}{[R]_T} + \frac{1}{[R]_TK_a}\right)^2 - 4\frac{[S]_T}{[R]_T}}\right]$$

En traçant δ_{obs} en fonction du ratio des concentrations $[S]_T$ et $[R]_T$, nous pouvons obtenir les paramètres recherchés. Durant cette thèse, le logiciel utilisé est BindFit V0.5 (hébergé sur le site www.supramolecular.org) qui après une régression non linéaire nous donne accès à la constante d'association K_a.

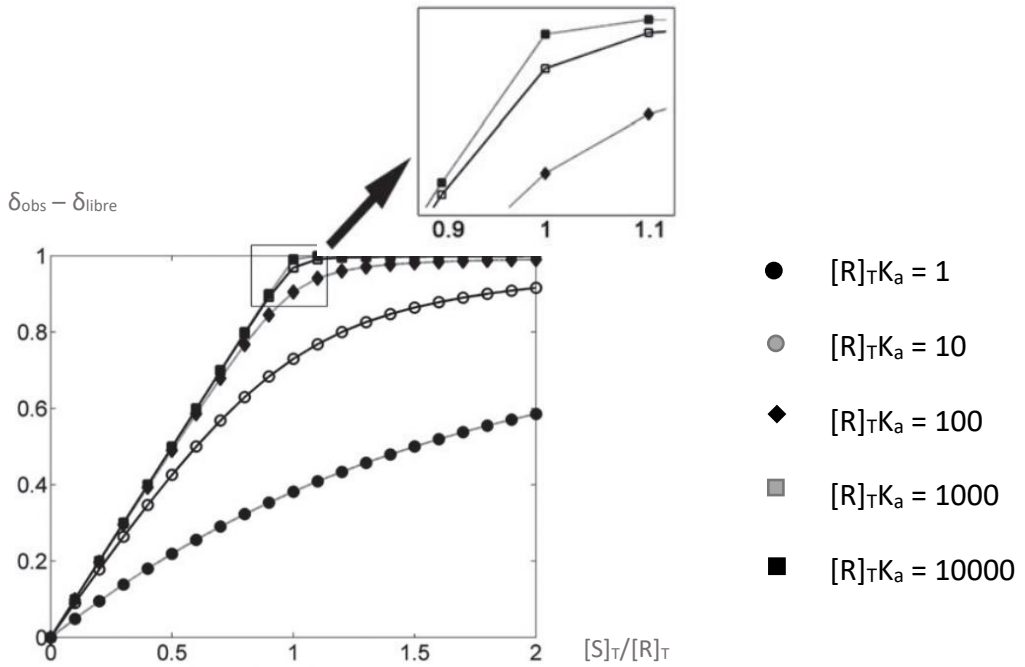


Figure I.11 : Exemples de courbes de titrages obtenues après modélisation. Zoom sur la rupture de pente autour de [S]/[R] = 1 pour la mise en évidence de l'importance de la fiabilité des données à cette région

La **Figure I.11** nous montre des exemples de ces courbes de titrage.[56] Pour augmenter la fiabilité des résultats, celle-ci nous montre également qu'il faut avoir un maximum de points aux alentours de 1 équivalent de substrat par rapport au récepteur. En effet, pour des valeurs de $[R]_TK_a$ très grande, les ruptures de pente sont très proches et risquent de fausser la modélisation si le nombre de points n'est pas assez important. D'autres limites existent également en RMN : des concentrations initiales trop faibles ($\leq 10^{-5}$ M^{-1}) ne peuvent être utilisées pour des raisons de sensibilité de l'appareillage et pour cette même raison, les constantes supérieures à 10^6 M^{-1} ne peuvent être mesurées. Dans ce cas, d'autres méthodes telles que l'ITC ou l'UV-visible sont plus adaptées.

Dans cette partie nous venons de voir la première étape de la catalyse enzymatique, c'est-à-dire, la reconnaissance du substrat, les facteurs l'influençant et comment la quantifier. Nous allons maintenant étudier à travers divers exemples comment celle-ci fonctionne.

3. La catalyse supramoléculaire

a. La chimie supramoléculaire pour le biomimétisme

La création de mimes enzymatiques suscite un grand intérêt depuis de nombreuses années. Fonctionnant à une température proche de l'ambiante et en milieu aqueux, les enzymes sont capables d'acheminer un substrat sélectivement (ou un très petit nombre) vers le site catalytique, grâce à leur poche hydrophobe. Elles accélèrent également les réactions chimiques, formant, coupant ou transformant une ou des liaisons covalentes en abaissant l'énergie d'activation, ce qui permet de faire réagir des composés très stables. Mais aussi, la structure du site actif étant hautement sélective, le(s) produit(s) n'y est (sont) pas stable(s) et il(s) est (sont) alors relargué(s) ; cela permet d'éviter au catalyseur de « s'empoisonner ». Ce sont autant de choses que les chimistes souhaitent reproduire.[61][62]

En 1946, L. Pauling fait évoluer le principe de clé/serrure et explique que les enzymes reconnaissent préférentiellement et stabilisent un état de transition d'une réaction et non pas l'état fondamental du réactif.[63] D. E. Koshland reprend cette explication dans sa théorie de l' « induced-fit » où il explique que le récepteur change de conformation tridimensionnelle au niveau du site actif, une fois le substrat lié, ce qui stabilise l'état de transition et donc permet de diminuer l'énergie d'activation.[55,64]

Un de ces exemples est celui d'un mime enzymatique d'une ATPase.[54] L'ATP (Adénosine Triphosphate) est une molécule de stockage d'énergie qui donne après hydrolyse du phosphate terminal, de l'ADP (Adénosine Diphosphate) et du phosphate inorganique H_2PO_4. Grâce aux liaisons N^+ - H ··· X^- (représenté en pointillés sur la **Figure I.12**), lorsque le corand est totalement protoné, il se lie très fortement à l'ATP (log K = 11). La forme de ce substrat lui est très adaptée et les multiples liaisons non-covalentes permettent d'accélérer la réaction d'hydrolyse par un facteur 100 par rapport à la réaction avec le récepteur non protoné.

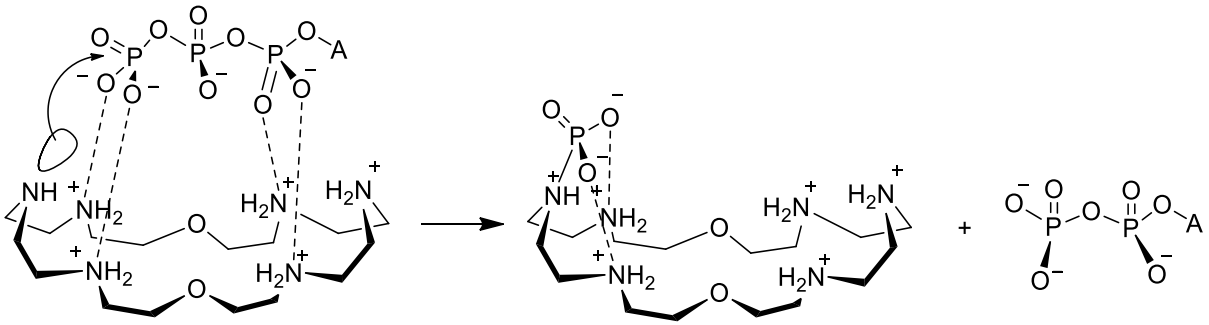


Figure I.12 : Structure d'un mime enzymatique d'une ATPase constitué d'un corand protoné et de son mode d'action

Deux techniques majeures sont utilisées pour reproduire de tels mimes enzymatiques. La première approche possible est de synthétiser un récepteur ditopique, qui peut reconnaître

deux substrats et la seconde possibilité est d'inclure au récepteur, un site catalytique près d'un site de reconnaissance.

b. Les différents rôles des supermolécules

i. Rapprocher deux substrats : réaction bimoléculaire

Certains récepteurs constituent une plateforme pour une réaction bimoléculaire. En complexant deux substrats, on augmente la proximité spatiale ce qui accélère la vitesse de réaction et donne des catalyseurs supramoléculaires très efficaces. Néanmoins, leur conception reste un véritable challenge. Les chimistes doivent prévoir non plus un, mais deux sites de reconnaissances complémentaires pour deux substrats et guider par la structure du récepteur leur orientation et leur espacement.

Un exemple simple mais efficace est le récepteur synthétisé par l'équipe de T.R. Kelly en 1989 (**Figure I.13**). Grâce à la formation du complexe ternaire, la réaction de substitution nucléophile est accélérée par un facteur six par rapport à la réaction sans catalyseur.[65,66]

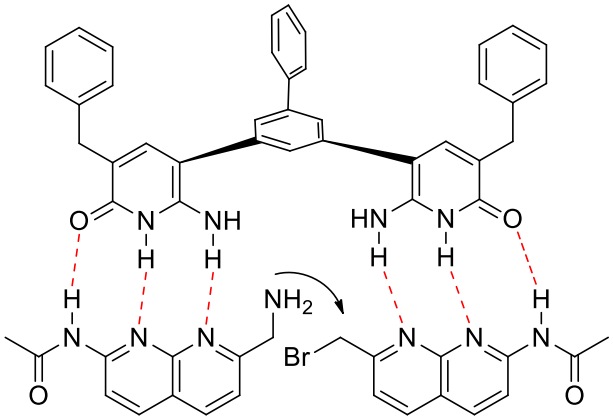


Figure I.13 : Réaction bimoléculaire favorisée par un récepteur type « plateforme ». Les liaisons non covalentes sont représentées en pointillés rouges.

D'autres exemples de ce type existent dans la littérature améliorant les cinétiques des réactions de Diels-Alder[67,68] ou de réactions 1,3 dipolaire[69] grâce à des récepteurs de structures très variées (métallo-porphyrines, cages autoassemblées, résorcinarènes…).

2

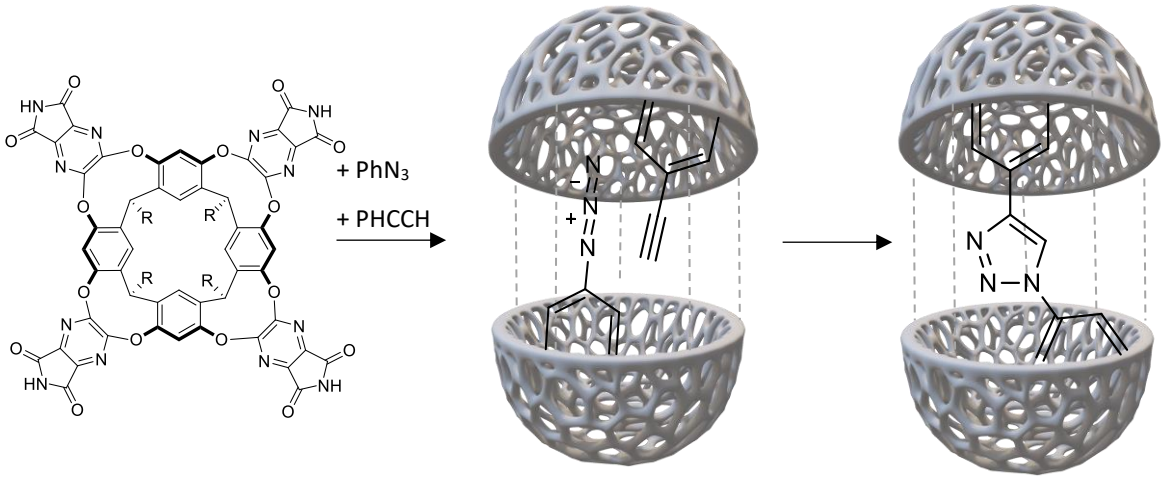


Figure I.14 : Schéma d'une réaction 1,3 dipolaire au sein d'une capsule formée par deux résorcinarènes. Les liaisons hydrogène entre les deux résorcinarènes sont représentées en pointillés gris.

Dans cet exemple, les deux récepteurs prennent la forme d'une capsule et sont liés entre eux par liaisons hydrogène. L'encapsulation de l'azidobenzène et du phénylacétylène augmente la cinétique de la réaction 1,3 dipolaire, multipliant la vitesse initiale de réaction par 240 par rapport à la réaction en absence de résorcinarènes et la régiosélectivité, formant uniquement l'isomère 1,4,[69] alors qu'un mélange de composé 1,4 et 1,5 pourrait être attendu sans catalyseur.

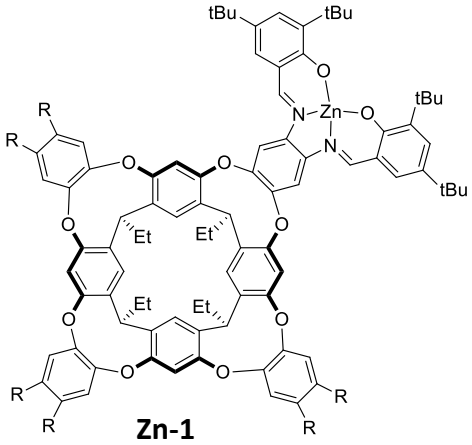
Il se peut toutefois, que le couple récepteur/produit, formé grâce à ces récepteurs « plateforme », soit très stable, ce qui empêche la réaction d'être catalytique, comme c'est le cas dans l'exemple précédent. Par conséquent, une autre approche est possible en incluant cette fois, un catalyseur métallique au sein de la structure du récepteur.

ii. Catalyseurs métalliques inclus dans la supermolécule

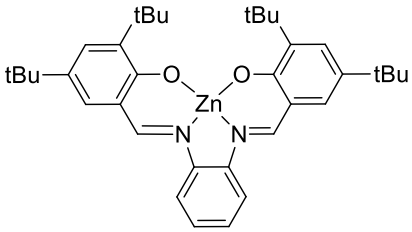
Cette approche consiste à lier de façon covalente un site catalytique (ici métallique) à proximité d'une poche hydrophobe utilisée pour fixer le substrat. Cela présente plusieurs intérêts. Premièrement, la poche hydrophobe reconnaissant par liaisons faibles le substrat, ce dernier est contraint d'être rapproché du site catalytique, ce qui impacte favorablement la cinétique de la réaction. Comme dans le cas précédent (**Figure I.14**) l'encapsulation peut également orienter le substrat et induire une régiosélectivité ou une stéréosélectivité. Enfin, la conformation tridimensionnelle du récepteur peut protéger le catalyseur en empêchant par exemple les phénomènes de dimérisation qui nuiraient à l'efficacité du système. Par conséquent, le design du récepteur doit être réfléchi pour optimiser et associer tous ces avantages.

Le groupe de J. Rebek a adapté cette stratégie sur un cavitand dérivé d'un résorcinarène.[70] La structure utilisée est très proche de l'exemple illustré par la **Figure I.14**, hormis que sur un des bras du récepteur est fixé un ligand de type salen coordinant un atome

de zinc. Dans ce cas, la réaction étudiée est l'hydrolyse du carbonate *p*-nitrophényl acétylcholine. La poche du récepteur reconnaît le cation triméthylammonium en formant des liaisons $RMe_3N^{+}\cdots\pi$ et simultanément le zinc forme une liaison avec le C=O.

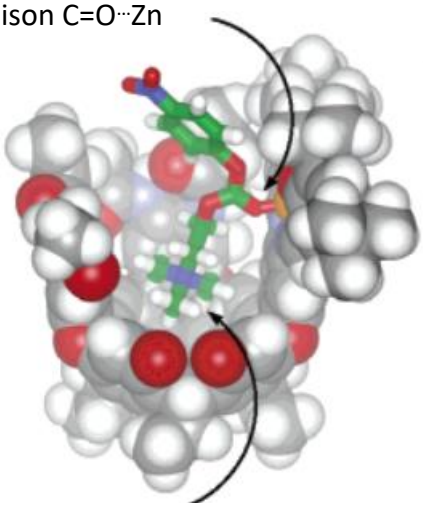


Zn-1



Zn-2

Liaison C=O···Zn



Interactions $RMe_3N^{+}\cdots\pi$

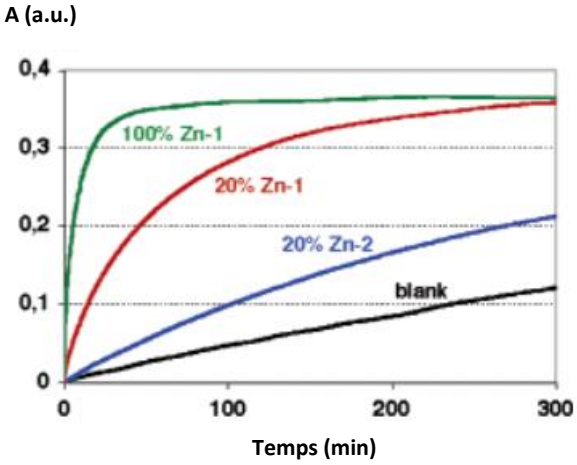


Figure I.15 : En haut à gauche, structure du catalyseur **Zn-1**. En haut à droite, structure du catalyseur **Zn-2**. En bas à gauche, représentation du récepteur noté **Zn-1**, synthétisé par le groupe de J. Rebek complant le *p*-nitrophényl acétylcholine (structure calculée de plus basse énergie). En bas à droite, courbes des cinétiques expérimentales suivies par spectroscopie UV-visible, avec différentes concentrations de catalyseurs.

Le tracé des courbes cinétiques nous montre que sans catalyseur (**Figure I.15**, en bas à droite, courbe noire), la réaction est lente (30% de conversion après cinq heures de réaction) mais qu'elle peut être accélérée par l'utilisation d'un catalyseur au zinc (courbe bleue). Lorsque le catalyseur métallique est lié à la poche hydrophobe (courbe rouge), les 30% de conversion sont atteints en seulement en moins de 30 minutes, montrant l'efficacité du catalyseur supramoléculaire. Lorsqu'un équivalent de catalyseur Zn-1 est utilisé (courbe verte), la cinétique de réaction est, cette fois, cinquante fois plus rapide.

Dans l'équipe Chirosciences, des récepteurs possédant à la fois une cavité hydrophobe et un site de complexation, appelés hémicryptophanes sont développés. Ils sont composés d'une unité CTB (cyclotribenzylène) et peuvent être utilisés pour la reconnaissance de diverses molécules et comme catalyseurs supramoléculaires.

4. Les hémicrytpophanes

a. Du CTV à l'hémicryptophane

L'appellation correcte du « CTV » (cyclotriveratrylène) est « CTB » (pour cyclotribenzylène). Au départ, le CTV correspond au composé formé par la cyclisation d'alcool de vératryle (contenant deux O-méthoxy), puis celui-ci est passé dans le langage courant désignant l'unité cyclisé avec différents groupements X et Y (présentée dans la **Figure I.16**). Ainsi, pour cette thèse, on admettra cette dernière définition.

Les premières synthèses de l'unité CTV remontent au début du XXème siècle par A. J. Ewins et G. M. Robinson (respectivement en 1909 et 1915) bien que les structures de ces composés soient erronées. [71,72] Tous deux décrivent leur produit à haut point de fusion comme étant un dérivé de l'anthracène. Mais grâce à l'avancée technologique en matière d'analyse et aux travaux de A.S. Lindsey, de H. Erdtman et de A. Goldup, la véritable structure a été déterminée en 1965 comme étant un trimère cyclique, formé de trois benzènes reliés par des ponts méthylènes.[73–75]

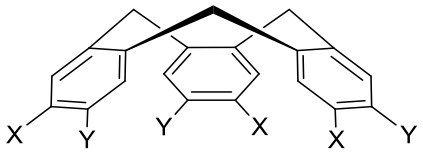


Figure I.16 : Structure de l'unité cyclotriveratrylène (CTV), X et Y étant des OMe dans le cas de la synthèse de Robinson

Depuis l'élaboration de ces premières unités, de nombreuses voies de synthèse ont été développées pour varier les fonctions X et Y.

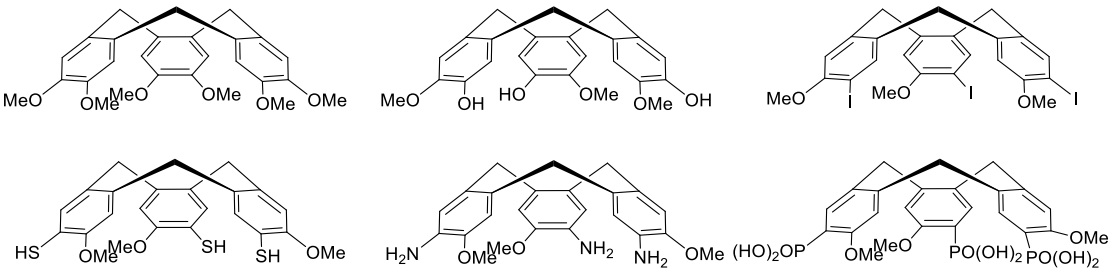


Figure I.17 : Exemples de structures de différents dérivés de CTV. Les fonctions X et Y représentées sont des fonctions éthers, alcools, amines,[76] thiols,[77] halogènes ou phosphates[78] (liste non exhaustive).

Généralement, ces produits sont de symétrie C_3 et la conformation la plus rencontrée de l'unité CTV et de ses dérivés est celle d'une couronne (ou hémisphère) bien que d'autres conformations existent (par exemple, conformation dite « saddle »).

Cette unité est la base de deux familles de récepteurs supramoléculaires en forme de cage : les cryptophanes et les hémicryptophanes (**Figure I.18**).

Les cryptophanes ont été synthétisés pour la première fois en 1981 et largement développés par A. Collet.[79] Ces récepteurs ont pu être utilisés pour la reconnaissance d'un grand panel de molécules comme des petites molécules neutres,[80] des ions (notamment alkylammoniums)[81] ainsi que des atomes de xénon.[82] Ces composés sont constitués de deux unités CTV se faisant face et reliées entre elles par des bras espaceurs, de longueurs et de structures variables, ce qui permet de moduler leurs propriétés.[48,83]

Les hémicryptophanes se sont développés un peu plus tardivement, vers la fin des années 90, bien que les premiers soient synthétisés en 1982 par A. Collet et J-M. Lehn. Les hémicryptophanes sont composés d'une sous-unité CTV reliée par des bras espaceurs variables à une autre sous-unité, généralement de symétrie C_3 également. Le premier hémicryptophane était un couplage entre une partie CTV et un éther-couronne et fut appelé « spéléand ».[84]

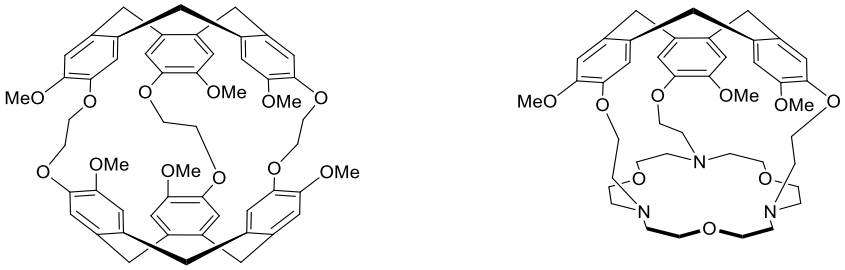


Figure I.18 : Structures des premiers cryptophanes et hémicryptophanes synthétisés dans le début des années 80*[79,84]*

Depuis le début des années 2000, de nouveaux types d'hémicryptophanes apparaissent faisant varier la partie « sud » du récepteur. Ainsi différents CTV ont été liés de façon covalente à des unités de type tren (tris-2aminoéthylamine), tri-amide,[85] trialkanolamine[86,87] ou benzéniques[88,89] mais aussi à des plateformes macrocycliques (spéléands, cyclopeptides, cyclodextrines, calixarènes…)[84,90–93].

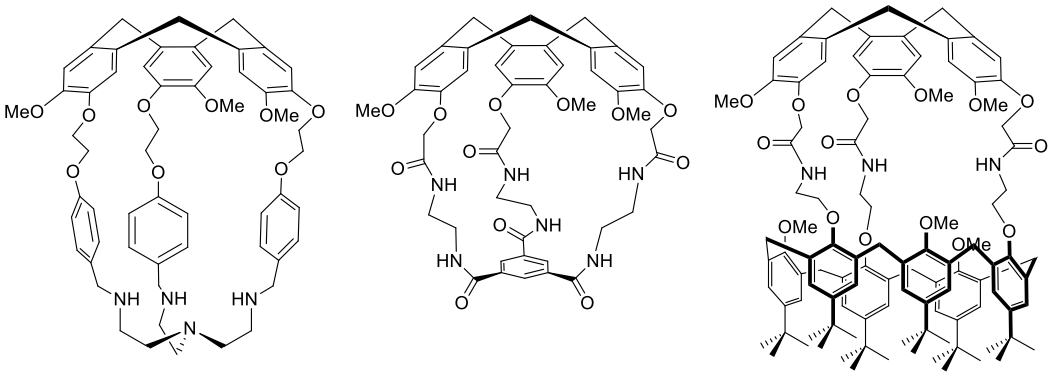


Figure I.19 : Structures de quelques hémicryptophanes synthétisés avec différentes parties « sud »

A noter qu'il existe également des hémicryptophanes reliés par des interactions non covalentes, qui présentent aussi des cavités hydrophobes[94] mais ces travaux ne seront pas développés au cours de cette thèse.

b. Synthèse des hémicryptophanes

La synthèse des hémicryptophanes se fait souvent en plusieurs étapes et malheureusement à cause du nombre de ces étapes et des nombreux sous-produits possibles, le rendement global est souvent faible. De par la nature du CTV, les hémicryptophanes possèdent une chiralité inhérente et une configuration *M* ou *P*. Une difficulté supplémentaire peut alors apparaître lorsque l'on souhaite les obtenir énantiomériquement purs. Dans ce cas, deux stratégies sont décrites :

- L'utilisation d'une HPLC chirale (High Performance Liquid Chromatography) permet de dédoubler les deux énantiomères à la fin de la synthèse racémique. Dans les chapitres suivants, différents exemples de séparation seront montrés.
- L'introduction d'un second centre stéréogène permet de former des diastéréoisomères séparables par chromatographie sur colonne (ou tout autre méthode) et donc d'obtenir des hémicryptophanes énantiomériquement purs.

La détermination de la configuration absolue de ces composés se fait alors par spectroscopie ECD (Electronic Circular Dichroism).[95]

De manière générale, ces récepteurs peuvent être synthétisés de trois différentes façons. Tout d'abord, il est possible de synthétiser la partie « nord » de la cage, le CTV, avec des précurseurs alcools benzyliques. Cela se fait par une triple alkylation de Friedel-Crafts, c'est-à-dire une suite de trois substitutions électrophiles aromatiques, qui forme le trimère cyclique en majorité (le tétramère pouvant aussi être un sous-produit de cette réaction). Une catalyse acide est nécessaire (acide de BrØnsted ou de Lewis), c'est pourquoi les cyclisations sont majoritairement faites dans l'acide formique ou dans l'acétonitrile en présence de triflate de scandium.[48] Les substituants X et Y (**Figure I.20**) jouent un rôle dans cette réaction et donc, ils

ne sont pas choisis au hasard : le substituant en position 3 doit être électrodonneur pour activer la position en para du cycle aromatique et la position 4, bien que ne jouant pas de rôle électroniquement parlant, doit être protégée pour éviter toute substitution sur cette position.

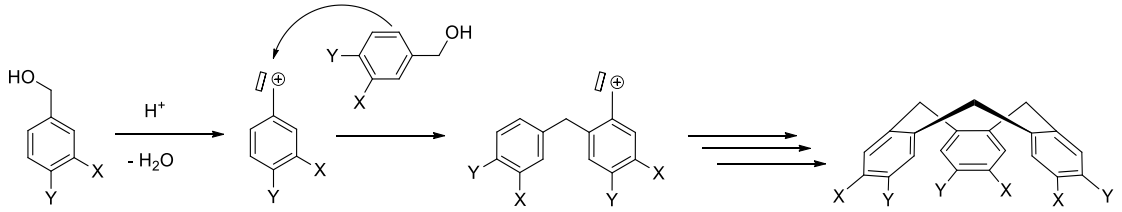


Figure I.20 : Représentation de la première substitution électrophile aromatique pour la synthèse du CTV

Une fois le CTV synthétisé, il est possible d'y greffer des fonctions qui pourront ensuite être cyclisées. Cette dernière étape de synthèse est déterminante et mène à la formation de l'hémicryptophane désiré avec de plus ou moins bons rendements. (**Figure I.21**, voie a))

Une deuxième approche est de coupler le CTV fonctionnalisé avec une deuxième sous partie de symétrie C_3. Cette stratégie est souvent adoptée car elle permet de synthétiser de nombreux récepteurs ditopiques, comme par exemple, le récepteur CTV-calixarène décrit dans la **Figure I.19**. La dernière étape nécessite des conditions de haute dilution pour éviter la formation de polymères. (**Figure I.21**, voie b))

Enfin, la troisième possibilité est de cycliser en fin de synthèse le CTV, comme dans les synthèses des cryptophanes.[48] Il faut alors prévoir de greffer sur les bras espaceurs, un groupement alcool benzylique terminal pour cycliser dans les mêmes conditions acides décrites précédemment. (**Figure I.21**, voie c))

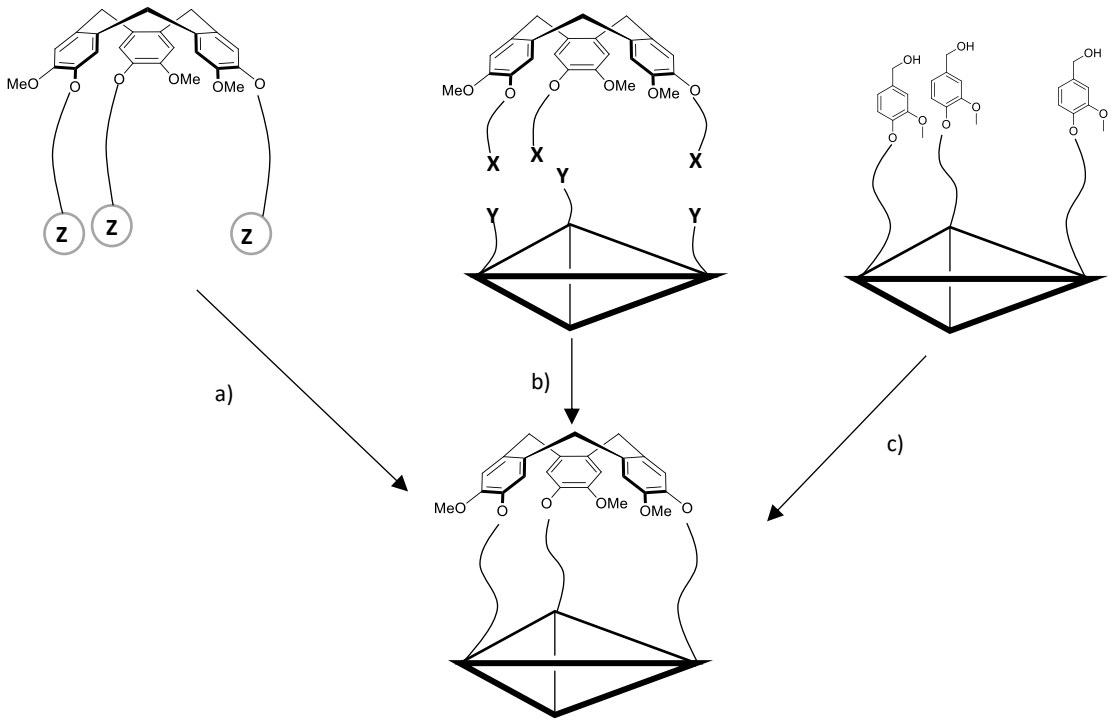


Figure I.21 : Schéma représentant les différentes stratégies de synthèse d'un hémicryptophane

c. Applications des hémicryptophanes

Depuis leurs premières synthèses, de nombreuses applications ont vu le jour : reconnaissances moléculaires diverses, catalyses supramoléculaires métalliques ou organiques ou plus récemment, complexes de lanthanides pour l'imagerie médicale.[96] Compte tenu du sujet de cette thèse, uniquement les deux premiers domaines cités seront détaillés ci-dessous.

i. Les hémicryptophanes pour la reconnaissance moléculaire

La structure des hémicryptophanes présente plusieurs avantages pour la chimie hôte/invité :

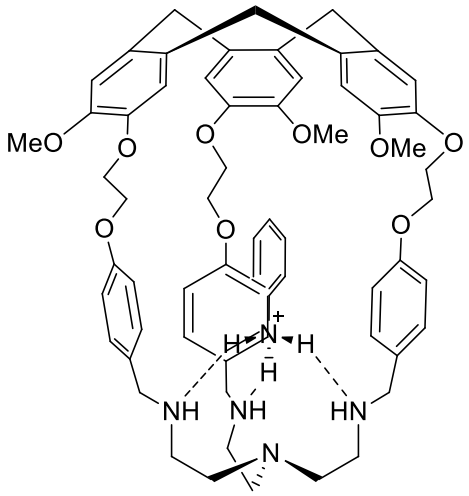
- La rigidité du motif CTV permet une encapsulation forte de certains substrats et les cycles aromatiques peuvent former divers types de liaisons (π – cations, π – anions, π – π et X-H – π) ;
- Les bras espaceurs permettent de moduler la taille, la flexibilité et les interactions de la cage avec le substrat ;
- Une grande variété de motif pour la partie « sud » de la cage existe, reconnaissant spécifiquement différents substrats (anions, cations, molécules neutres) ;
- Leur chiralité inhérente fait de ces récepteurs de bons candidats pour la reconnaissance énantio- ou diastéréosélective.

Ainsi, les premières propriétés de reconnaissance ont été décrites en 1982[84] et depuis une dizaine d'années, l'intérêt pour ces récepteurs ne cessent de s'amplifier.[87,89,90,93,97,98]

❖ Reconnaissance de molécules chargées

Comme nous pouvons voir dans l'exemple suivant (**Tableau I.4**), les hémicryptophanes sont de bons récepteurs et encapsulent des alkylammoniums primaires avec de très bonnes constantes d'association.[99] Cette stabilité est due aux liaisons hydrogène avec la partie tren et C-H - π ou π-π selon le substituant de l'ammonium primaire pointant vers le haut de la cage.

Tableau I.4 : Constantes d'association K_a (M^{-1}) mesurées par RMN du proton entre un hémicryptophane et différents alkylammoniums. L'hôte et son invité sont représentés à gauche et les liaisons hydrogène entre le tren et les protons de l'ammonium sont en pointillés.



Substrats	K_a (M^{-1})
$BnNH_3^+$	$2,5.10^5$
$MeNH_3^+$	$6,3.10^4$
t-$BuNH_3^+$	$1,6.10^4$
n-$PrNH_3^+$	$1,0.10^4$

Combinant des liaisons π – π et des liaisons C-H – π, le benzylammonium présente une meilleure association que le méthylammonium (qui ne fait que des liaisons C-H – π) avec ce récepteur. Quant aux deux autres substrats, leur encombrement stérique défavorise leur encapsulation et donc la valeur de la constante K_a décroit.

Ces propriétés d'encapsulation d'ammonium ont conduit à s'intéresser à la complexation de substrats de grand intérêt biologique : les neurotransmetteurs. Ainsi, une constante d'association de $2,5.10^4$ M^{-1} a pu être mesurée entre ce même récepteur (hémicryptophane-tren) et la dopamine.[100] La version énantiopure de cet hémicryptophane a aussi été utilisée pour la reconnaissance de la noréphédrine, qui est cette fois, un substrat chiral et une énantioséléctivité de 99 :1 a été obtenue, montrant ainsi l'efficacité de la chiralité inhérente des hémicryptophanes.[101]

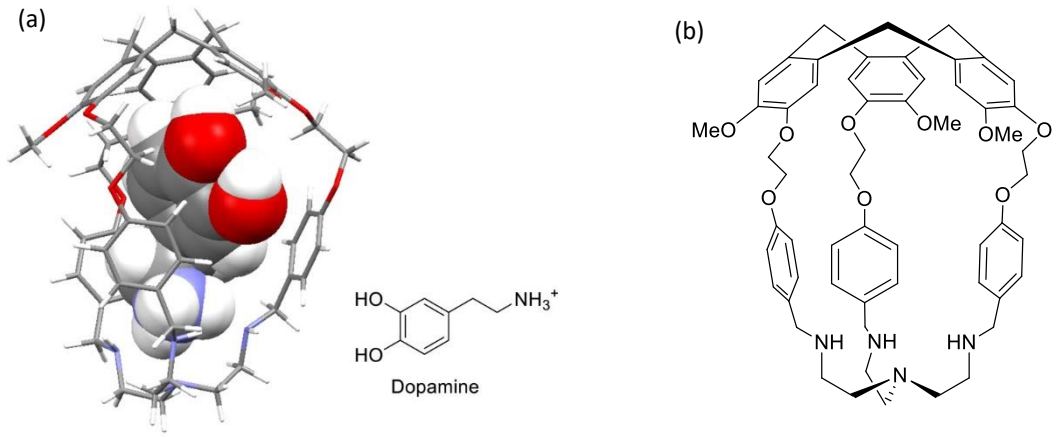


Figure I.22 : a) Structure DFT optimisée du complexe hémicryptophane-tren et dopamine.
b) Représentation de la molécule hôte

Les hémicryptophanes ont également été employés pour la reconnaissance de paires d'ions.[93,102] Puisque les protons des ammoniums peuvent interagir avec les cycles benzéniques d'un CTV,[81] la partie « sud » peut être choisie pour encapsuler des anions et ainsi bénéficier du phénomène de coopérativité décrite dans la partie I.2.a., pour augmenter la stabilité du système.

Dans l'exemple ci-après (**Figure I.23**), un tripode-amide a été choisi pour la partie basse de la cage puisque les amides sont connus pour stabiliser des anions par liaisons hydrogène (N-H – A^-).[103]

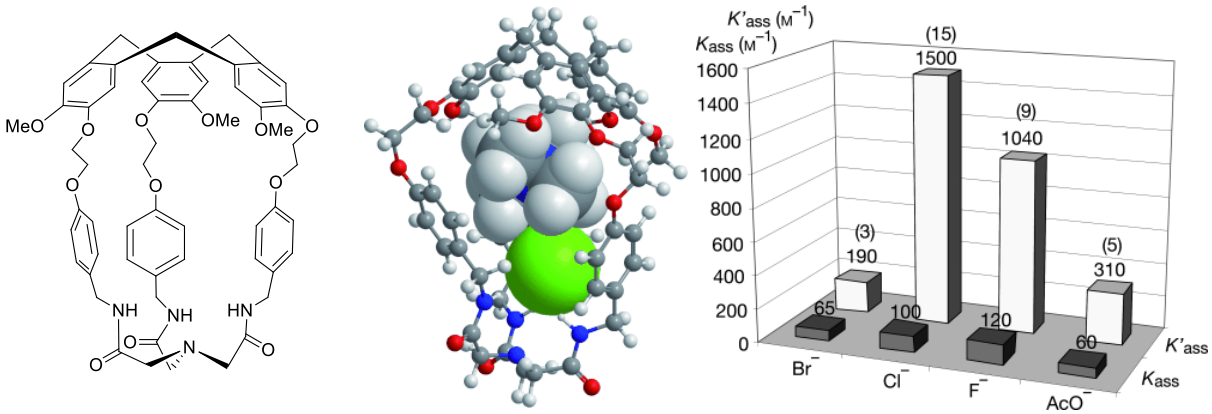


Figure I.23 : A gauche, structure de l'hémicryptophane-triamide. Au centre, structure DFT optimisée du complexe hémicryptophane-triamide et $Me_4N^+Cl^-$. A droite, constantes d'association de différents anions en absence (K_{ass}) ou présence (K'_{ass}) de 1 équivalent de Me_4N^+ et facteur de coopérativité entre parenthèse.

Dans le cas de la reconnaissance d'ions chlorure, le facteur de coopérativité (K'_{ass} / K_{ass}) est important (15). Les volumes et les positions des ions ammonium et chlorure établies grâce aux liaisons C-H – π et N-H – A^- au sein de la structure, favorisent la grande interaction électrostatique entre ces deux ions et sont responsables de cette importante coopérativité.

Enfin, l'hétéroditopicité des hémicryptophanes a aussi été prouvée par l'encapsulation de zwitterions. Les complémentarités stériques et d'interactions sont également importantes pour la complexation de ces composés. Ainsi, différents hémicryptophanes ont pu encapsuler différents invités zwitterioniques tels que la taurine, l'homotaurine, la GABA ou la β-alanine.[89]

D'autres exemples de reconnaissances de paires d'ions et de zwitterions par des hémicryptophanes seront décrits dans le chapitre III.

❖ Reconnaissance de molécules neutres

C'est en 1999, que la première encapsulation d'une molécule neutre a été observée, lors de l'analyse de structures aux rayons X d'un hémicryptophane où ce dernier contenait une

molécule de solvant, le toluène, encapsulée lors de son évaporation lente.[104] D'autres structures crystallines ont confirmé ce résultat, complexant de l'acétonitrile,[105] du dichlorométhane, du pentane[85] ou de l'eau.[89]

Le groupe de Z. T. Li a synthétisé des hémicryptophanes composés d'une partie CTV reliée par un triazole à un macrocycle arylamide, comportant une très grande cavité hydrophobe. Ils ont alors montré que les hémicryptophanes pouvaient également être de bons récepteurs pour l'encapsulation de molécules neutres plus imposantes tels que les fullerènes C_{60} et C_{70}.[98]

Enfin, divers glucides, qui sont également des molécules d'intérêts biologiques, ont pu être reconnus par différents hémicryptophanes, grâce aux différentes liaisons hydrogène et aux liaisons C-H – π formées avec le substrat. Ainsi, des dérivés du mannose, du glucose et du galactose ont été encapsulés avec de bonnes sélectivités.[87,106–109]

ii. Les hémicryptophanes pour la catalyse supramoléculaire

Grâce à leur hétéroditopicité, les hémicryptophanes sont capables de coordiner un métal (généralement dans le bas de la cage), tout en laissant un espace assez conséquent dans la cavité pour accueillir un substrat. Ainsi, reprenant le modèle des métalloenzymes, cette propriété est utilisée pour la catalyse supramoléculaire ; imposant une proximité spatiale entre le réactif (le substrat) et le centre métallique, la réaction est favorisée.

Dans ce but, plusieurs catalyseurs d'oxidovanadium ont été synthétisés et améliorent la réaction d'oxydation de sulfure en sulfoxyde en présence de cumène hydroperoxyde.[110,111]

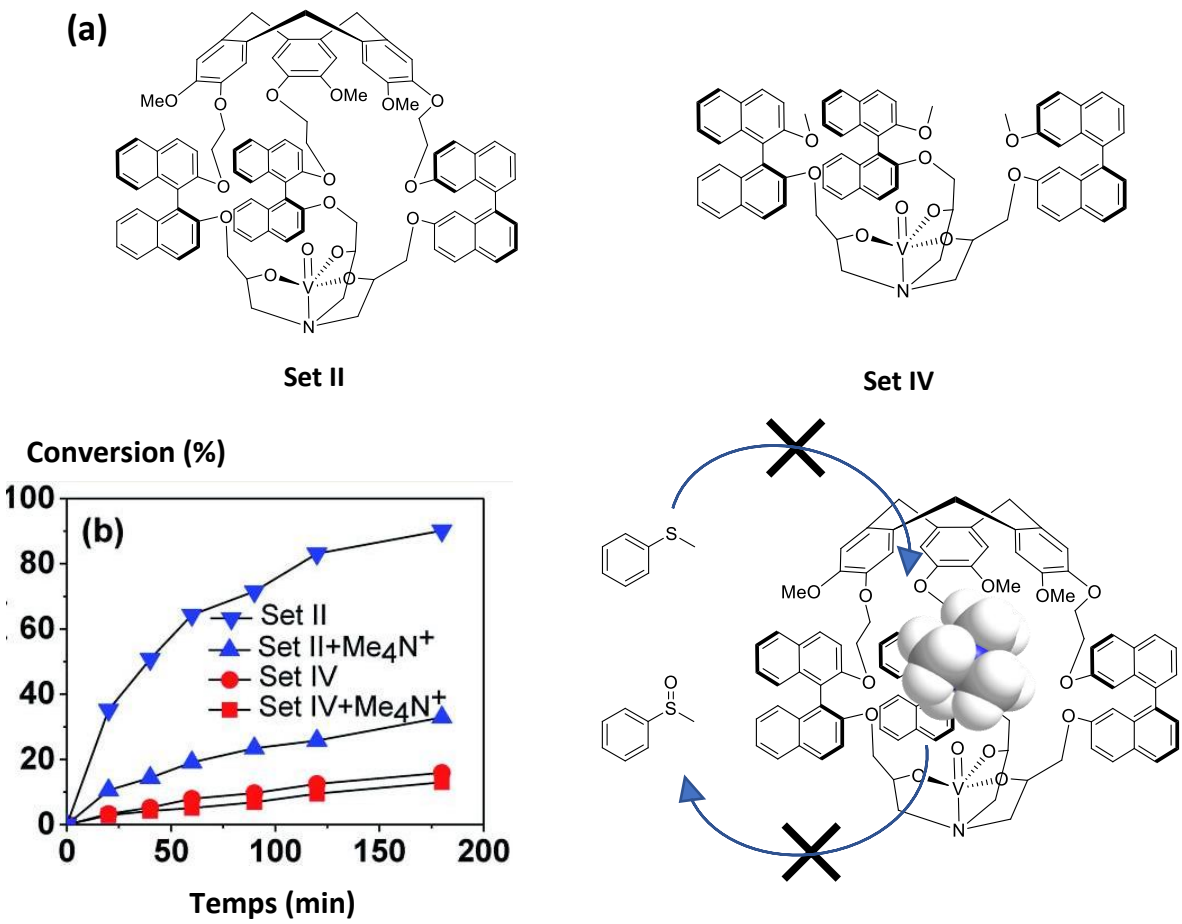


Figure I.24 : (a) Strucuture du catalyseur hémicryptophane oxidovanadium (Set II) et du catalyseur modèle (Set IV). (b) A gauche, oxydation du thioanisole en fonction du temps en présence ou absence de Me_4N^+ catalysée par le catalyseur hémicryptophane-(V) (Set II) ou le catalyseur ouvert sans partie CTV (Set IV). A droite, représentation schématique de l'inhibition de la réaction catalytique par Me_4N^+. [94]

En comparant les courbes bleues et rouges de la **Figure I.24**, on peut voir que le catalyseur présentant une cavité (Set II) est plus actif que le catalyseur ouvert (Set IV). Les auteurs ont également prouvé que la réaction s'effectuait à l'intérieur de la cavité en ajoutant un substrat compétiteur, l'ion tétraméthylammonium, qui inhibe alors la réaction (comparaison des deux courbes bleues).

Par ailleurs, d'autres complexes métalliques ont vu le jour, à base de cuivre,[112] de ruthénium[113] et de zinc[105] pour l'oxydation de cycloalcanes et d'alcools ou pour l'hydrolyse de carbonates en milieu confiné.

Chapitre II :

Synthèses d'hémicryptophanes tris-ureido pour la reconnaissance d'anions

1. Etat de l'art de la complexation d'anions

Dans le premier chapitre de cette thèse, bon nombre d'exemples portaient sur la complexation de cations par différents hôtes (sphérand, éther-couronne, cryptand, cryptophane…). Ces types de récepteurs se sont complexifiés et améliorés, d'année en année, pour encapsuler de façon efficace, ces invités chargés positivement.

Dans le cas des anions, leur complexation n'a montré d'intérêt qu'au début de ce siècle, bien que les premiers cas remontent aux années 60-70.[114,115]

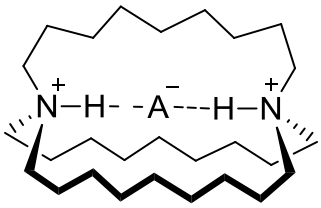


Figure II.1 : Schéma de la première encapsulation d'un halogénure par C. H. Park et H. E. Simmons dans un macrobicycle par liaisons hydrogène

Ce manque d'attention est attribué à leurs propriétés intrinsèques (géométries diverses, domaine de pH étroit à cause de leur protonation qui leur fait perdre leur charge négative…).[116] Mais depuis quelques années, la reconnaissance d'anions est passée d'un domaine peu développé à un pilier de la chimie supramoléculaire.

Ses applications sont nombreuses et vont de l'extraction de composés radioactifs ou polluants au transport transmembranaire en passant par l'organocatalyse.[117] Par exemple, le transport d'anions à travers les membranes des cellules est essentiel en biologie. Un disfonctionnement de celui-ci est la cause de maladies appelées « canalopathies », qui impactent nos fonctions cérébrales, musculaires , nerveuses ou cardiaques.[118] Dans le but de remplacer un jour les canaux défectueux, de nombreux efforts sont faits pour synthétiser des récepteurs anioniques sélectifs capables de traverser ces membranes.[119–121]

Diverses fonctions sont utilisées pour les stabiliser au sein des récepteurs tels que les acides boroniques, les cycles appauvris en électrons, les fonctions chargées positivement (ammonium, guanidinium, imidazolium…) ainsi que des fonctions donneuses d'hydrogène (amides, amines, urée/thiourée, pyrrole, carbazole…).

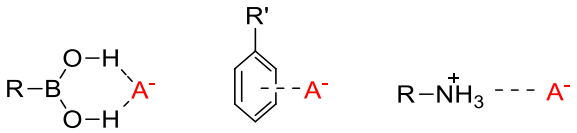


Figure II.2 : Exemples de fonctions utilisées pour stabiliser les anions (R' étant un groupement attracteur)

Des recherches intenses ont été faites sur le design de récepteurs comportant le motif urée et ses dérivés (notamment thiourée et squaramide). Ils ont déjà prouvé leur efficacité dans ce domaine, notamment pour la reconnaissance d'oxoanions (phosphate, carbonate, sulfate…).[122,123]

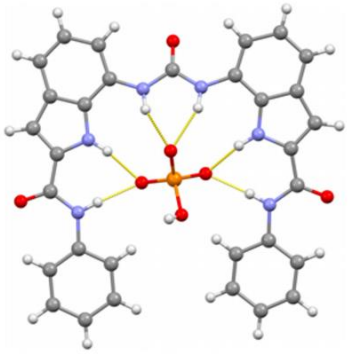
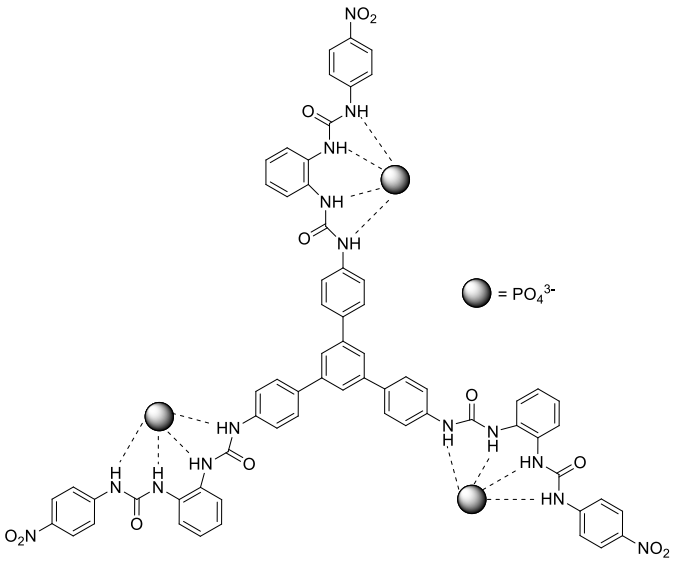


Figure II.3 : Structure aux rayons X d'un complexe HPO_4^{2-} / récepteur comportant trois fonctions urées

Dans de nombreux cas, des associations de stœchiométries 2 : 1 ou 3 : 1 (ligands : anion) ont été observées. Cette propriété a même été utilisée pour former des cages tétraédriques qui encapsulent et stabilisent du phosphore blanc (P_4) et de l'arsenic jaune (As_4) pourtant hautement réactifs.[124]



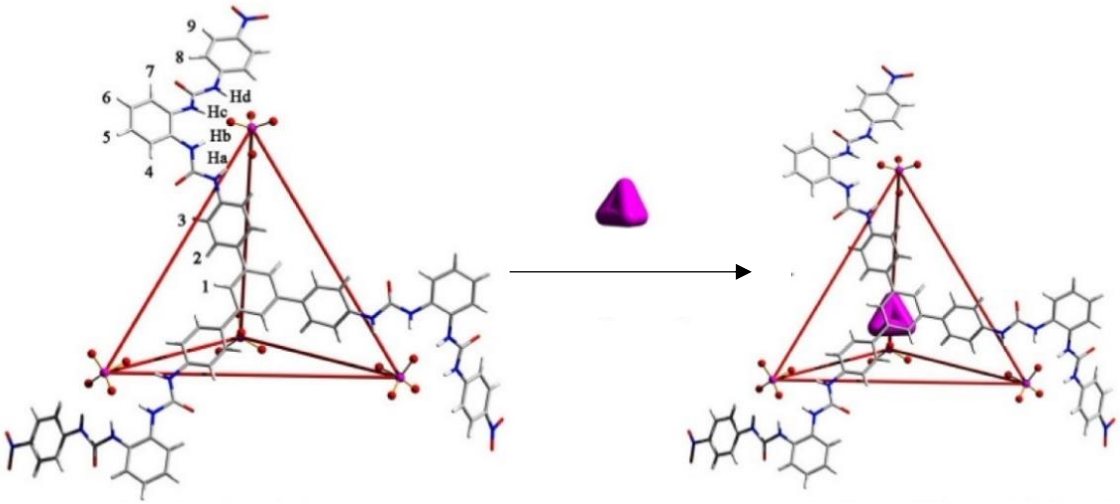


Figure II.4 : Ci-contre, structure du ligand correspondant à une face du tétraèdre. Ci-dessus, encapsulation de P_4 ou de As_4 dans une cage tétraédrique autoassemblée par coordination d'anions PO_4^{3-}

Plusieurs récepteurs de type hémicryptophanes, comportant des fonctions amides dans la partie basse de la cage, ont été synthétisés.[102,125] Les auteurs ont montré que des anions sont encapsulés dans la cavité, grâce à ces fonctions qui forment des liaisons hydrogène avec ces substrats mais aussi grâce aux liaisons π-anion, avec les cycles aromatiques présents dans les bras espaceurs.

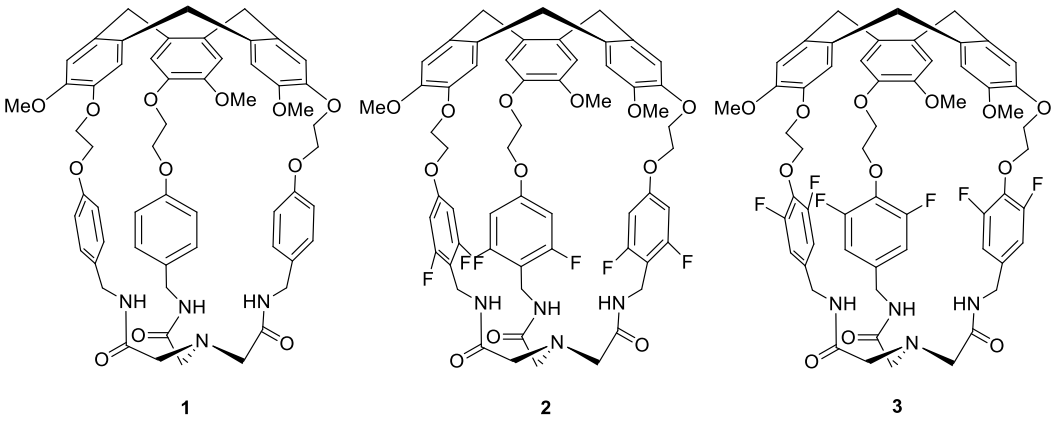


Figure II.5 : Structures des différents hémicryptophanes comportant une partie basse tri-amide

Tableau II.1 : Constantes d'association obtenues pour différents anions avec les trois récepteurs tri-amides représentés dans la **Figure II.5**

	K_A (M^{-1}) **1**	K_A (M^{-1}) **2**	K_A (M^{-1}) **3**
F^-	120	61	2330
Cl^-	103	27	1440
Br^-	64	12	620
I^-	41	13	270
AcO^-	60	11	1140
HSO_4^-	42	18	400
$H_2PO_4^-$	230	21	830

Dans cet exemple, l'hémicryptophane **1** a été modifié en ajoutant des atomes de fluor (récepteur **2** et **3**) sur les cycles aromatiques afin d'appauvrir ces cycles en électrons et ainsi, augmenter les constantes d'association avec ces différents substrats (**Figure II.5**). Les résultats de ces études sont présentés dans le **Tableau II.1** et ceux-ci varient différemment selon la position des atomes de fluor sur les cycles aromatiques. En effet, les constantes d'association K_a sont moins élevées avec le récepteur contenant les atomes de fluors dans la partie « basse » des aromatiques et inversement celles-ci sont plus élevées avec le récepteur contenant les atomes de fluors dans la partie « haute » des aromatiques.

Malgré ces changements, les constantes ne dépassent pas $2,3 \times 10^3$ M^{-1}. Nous nous sommes alors intéressés à un autre motif, connu pour ces capacités d'association avec les substrats anioniques : les urées. Ceux-ci pouvant effectuer deux liaisons hydrogène (comparé à une seule dans le cas des amides), il est probable que les valeurs des constantes augmentent.

Alliant les connaissances du laboratoire aux objectifs de cette thèse, d'autres récepteurs de type hémicryptophane ont été synthétisés pour la reconnaissance d'anions. Les hémicryptophanes imposant une partie sud de symétrie C_3, le motif choisi pour cette partie a été un tripode comportant trois fonctions urée, reliées au CTV par des bras espaceurs de différentes longueurs et rigidités. Il sera alors possible de les comparer directement entre eux et aux données de la littérature et de contribuer à déterminer les facteurs dominant cette association. Les récepteurs possèdent une forme de capsule, ce qui limitera fortement les stœchiométries hôte : invité de 2 : 1 ou 3 : 1 et permettra sans doute de renforcer la liaison substrat / récepteur.

Ainsi, trois hémicryptophanes de ce type ont été synthétisés. La première cage est la plus petite et a été conçue pour complexer les plus petits anions tels que les ions fluorure voire chlorure mais également quelques molécules neutres expliquées dans une partie ultérieure. Les deux autres hémicryptophanes possèdent une cavité plus grande et diffèrent

essentiellement par leur rigidité. Ceux-ci ont été synthétisés pour complexer une plus grande variété d'anions, comme les oxoanions, souvent reconnus par les motifs urées.

De plus, les motifs tris-ureido pourront également servir à former des catalyseurs métalliques, qui seront expliqués également dans un autre chapitre de cette thèse.

Comme expliqué ci-dessus, la structure des hémicryptophanes synthétisés est la suivante :

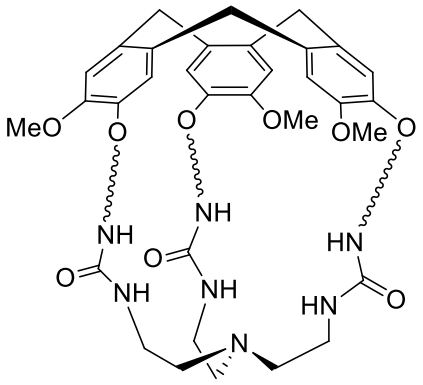


Figure II.6 : Structure des hémicryptophanes présentés dans ce chapitre

Nous détaillerons dans les prochaines sous-parties leurs synthèses et leur capacité à reconnaître différents anions.

2. Synthèse et reconnaissance du récepteurs I

a. Synthèse et caractérisations du récepteur I

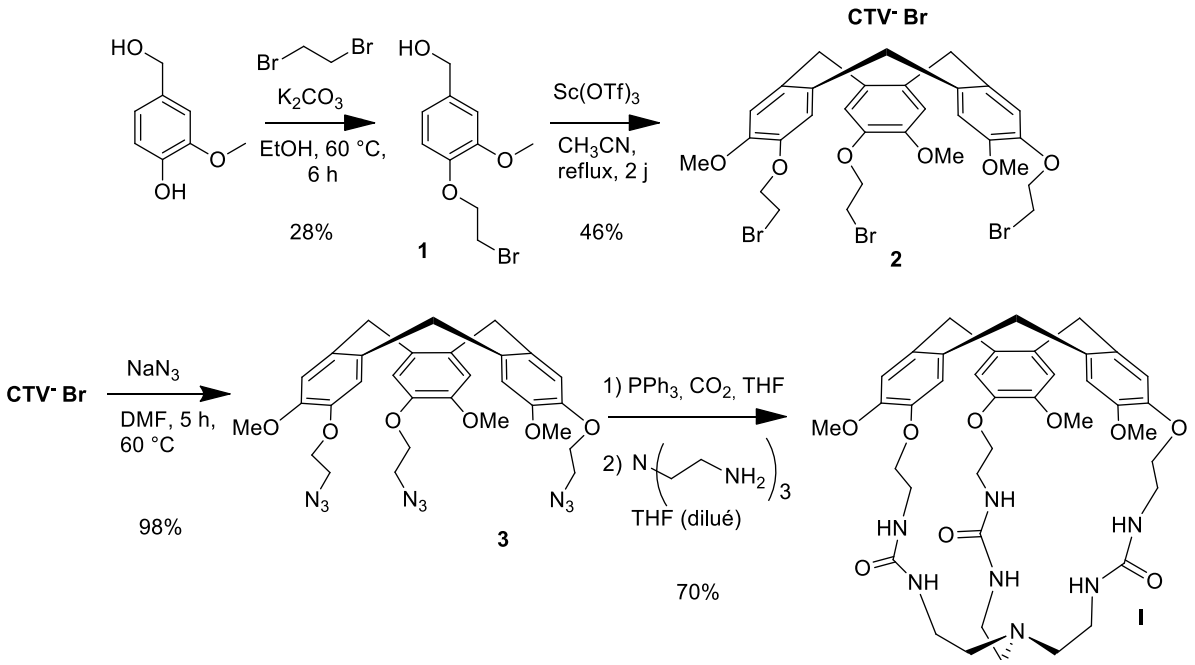


Figure II.7 : Synthèse de l'hémicryptophane **I**

La voie de synthèse utilisée est relativement simple puisque l'hémicryptophane **I** est obtenu en 5 étapes. Les deux premières réactions sont décrites dans la littérature : la première est une substitution nucléophile du dibromoéthane sur l'alcool vanillique avec le carbonate de potassium comme base, nous permettant d'obtenir le produit **1** avec un rendement de 28% et la deuxième est la cyclisation de ce précurseur, pour obtenir le CTV **2** correspondant avec un rendement de 46%. Pour cette étape, une quantité catalytique de triflate de scandium est utilisée. Ensuite, l'atome de brome est substitué par un azoture, de façon quasi quantitative (**3**). Pour le composé final **I**, l'utilisation d'un équivalent de triphénylphosphine par fonction N_3 et le bullage de CO_2 permettent d'obtenir le motif isocyanate, qui n'est pas isolé, puis celui-ci est couplé avec le tren (tris (2-aminoéthy)lamine) en milieu dilué. Le rendement de 70 % obtenu lors de cette dernière étape est plutôt bon : l'hémicryptophane obtenu est petit, ce qui contrebalance avec la flexibilité des bras espaceurs et limite la formation de polymères. Ainsi, il est possible d'obtenir le composé **I** en une semaine, à l'échelle du gramme.

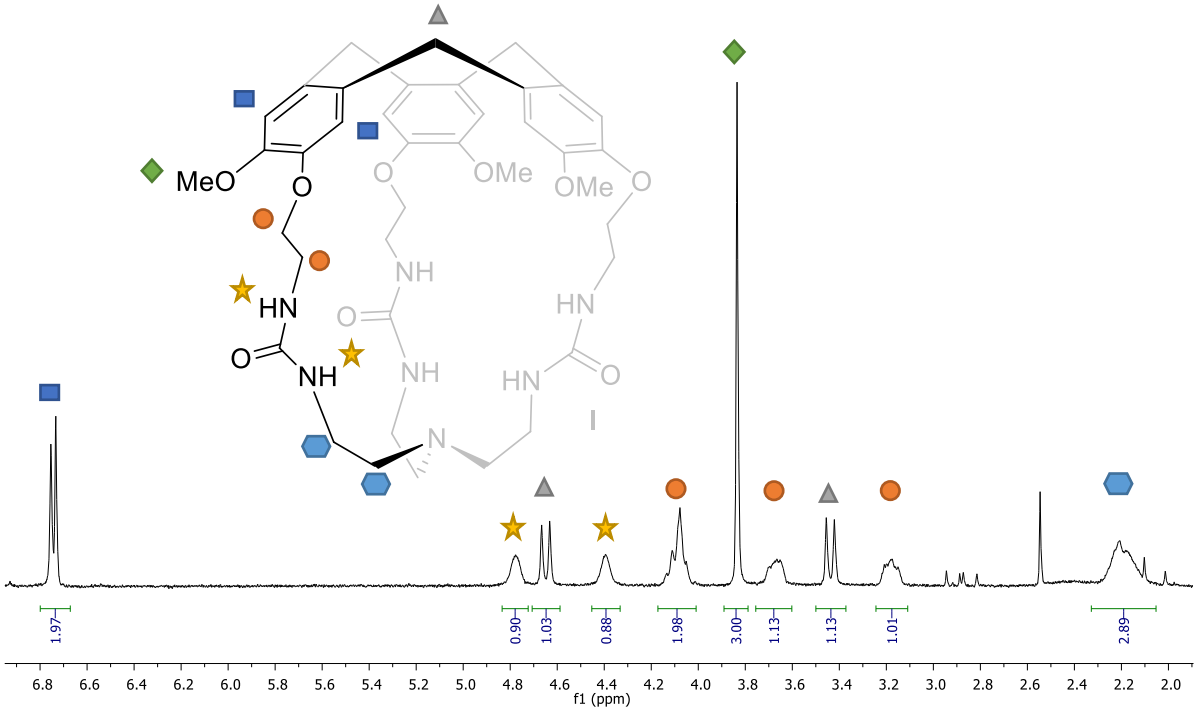


Figure II.8 : Spectre RMN ^{1}H du composé **I** (400 Mhz, $CDCl_3$) et attribution des signaux

Le spectre RMN ^{1}H confirme que la molécule obtenue présente bien une symétrie C_3 en solution et nous intégrerons les signaux de façon à ce qu'ils correspondent à un « tiers » de la molécule **I**. Les protons du groupement méthylène du CTV, appelés Ha/He, ont des signaux bien particuliers : ce sont deux doublets, avec une constante caractéristique J = 13.7 Hz, qui apparaissent à 3,4 et 4,6 ppm. Ces signaux sont une référence et permettent à l'expérimentateur de savoir si la cyclisation du CTV a bien fonctionné. Les deux singulets à 6,7 ppm correspondent aux protons des aromatiques du CTV, les CH_2 représentés par des ronds orange, sortent sous la forme de plusieurs multiplets mal définis à 4,1, 3,7 et 3,2 ppm et le signal des *O*-méthoxy est un singulet à 3,8 ppm. Nous pouvons aussi voir que les CH_2 du tren sous-intègrent légèrement puisqu'un second signal apparait dans le bruit de fond à 2,4 ppm. Enfin, les signaux des urées sont des singulets très élargis à 4,8 et 4,4 ppm qui sont très sensibles à leur environnement.

Cet hémicryptophane a été dédoublé au sein de l'équipe, par chromatographie HPLC chirale avec une phase mobile composée d'un mélange heptane/ éthanol-triéthanolamine / chloroforme (40/30/30).

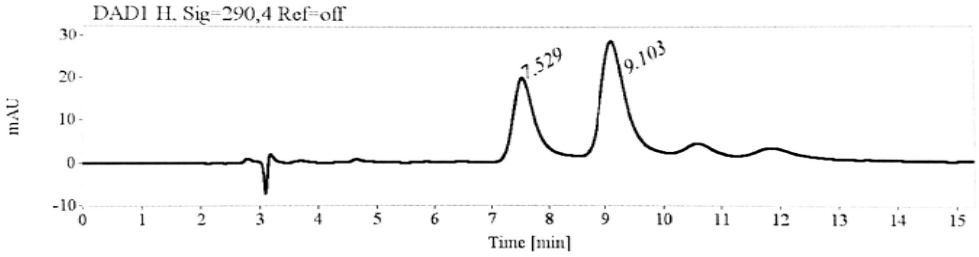


Figure II.9 : Chromatogramme obtenu avec une colonne (S,S) Whelk-O1 à 25 degrés représentant les deux énantiomères avec un temps de rétention de 7.529 et 9.103 min.

Une fois dédoublé, un spectre ECD est réalisé pour déterminer la configuration M ou P, selon si la bande est négative ou positive autour des 240 nm. Ainsi, ces hémicryptophanes pourrait être utilisés pour de la reconnaissance de molécules chirales ou de la catalyse asymétrique.

b. Etude de complexation d'anions

Les études de complexation ont été faites par RMN du proton. Le solvant utilisé lors des expériences de titrage est le chloroforme deutéré, car la solubilité de ce type d'hémicryptophanes est limitée dans d'autres solvants. Pour éviter la protonation du récepteur et la formation d'acide fluorhydrique (dans le cas où l'invité est *n*-Bu_4N^+ F^-) pendant l'étude, celui-ci a été passé sur une colonne d'alumine basique.

Nous nous sommes particulièrement intéressés à l'encapsulation de petits anions tels que les ions fluorure ou chlorure mais les ions bromure et iodure ont également été testés. Les différents sels ont pour contre ions l'ion tétrabutylammonium (*n*-Bu_4N^+) car celui est trop volumineux pour entrer dans la cavité et être reconnu par les hémicryptophanes de cette série.

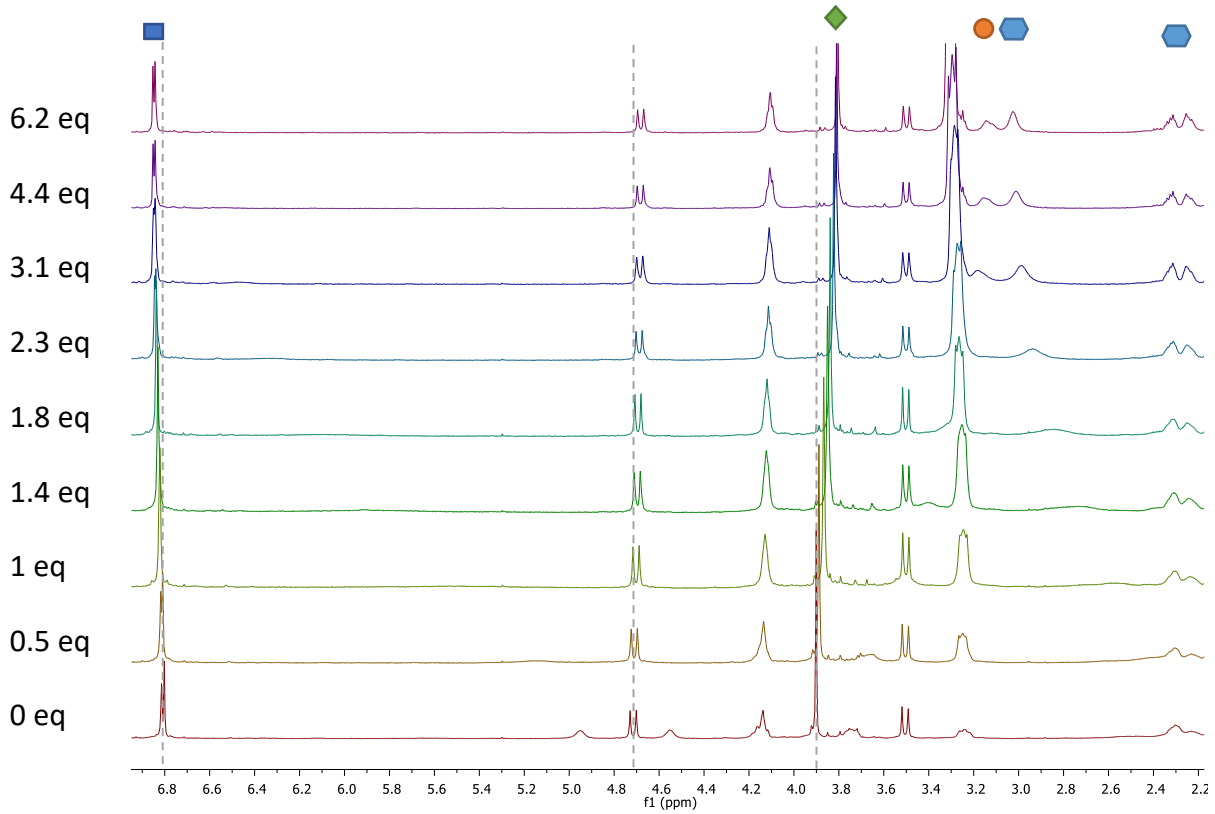


Figure II.10 : Evolution des spectres RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 500 MHz, 300 K) de [**I**] = 2.5 mM après ajouts successifs de *n*-Bu_4N^+ F^-. Le signal de l'ion tétrabutylammonium est le multiplet grandissant à 3.3 ppm

La **Figure II.10** représente l'évolution des spectres RMN après plusieurs ajouts successifs de d'une solution concentrée de fluorure de tétrabutylammonium ([*n*-Bu_4N^+ F^-] = 25 mM) dans une solution de récepteur ([**I**] = 2,5 mM). Plusieurs observations et conclusions peuvent être faites de cette étude.

Tout d'abord, les signaux des urées se déblindent et s'élargissent jusqu'à se fondre dans le bruit de fond, ce qui montre une interaction entre les deux espèces. Le déblindage de ces protons est caractéristique des liaisons N-H – A^-, ce qui va dans le sens d'une reconnaissance de l'ion fluorure par les urées.

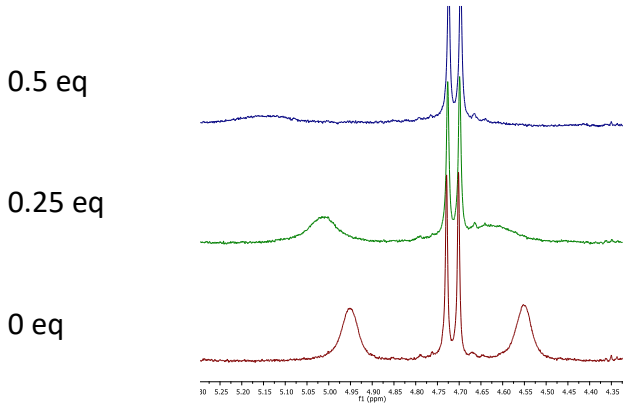
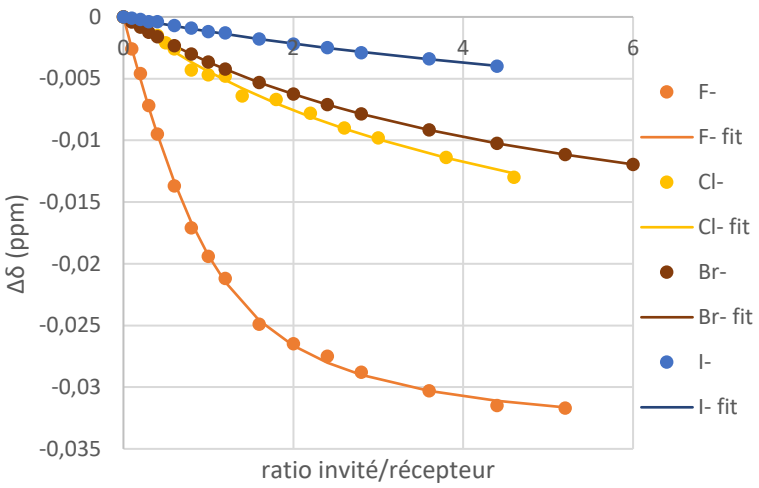


Figure II.11 : Agrandissement des spectres RMN ^{1}H lors du premier et du deuxième ajout d'invité

D'autres variations de déplacement chimique (Δδ) sont observées, notamment pour les protons portés par le tren passant de 3.7 à 3.2 ppm. Des changements de forme des signaux sont également à noter : les autres signaux de la partie tren, situés aux alentours des 2.3 ppm, se redéfinissent comme deux multiplets alors que leur forme d'origine est très large et moins bien définie. Toutes ces observations prouvent l'encapsulation de l'ion fluorure par le récepteur **I** et suggère une rigidification du système lors de la complexation de l'invité par la partie basse de l'hémicryptophane.

Pour caractériser cette interaction, nous devons tracer les variations de déplacement chimique Δδ en fonction du nombre d'équivalents (invité/récepteur). Les signaux des protons de la partie basse du récepteur étant larges, nous avons dû tracer les variations de déplacement chimique des Ha/He, bien mieux définis. Après modélisation par le logiciel BindFit, les constantes d'association sont présentées dans la **Figure II.12**.

Pour les autres anions (chlorure, bromure et iodure) bien que des variations de déplacement chimique plus ou moins importantes sont observées, la modélisation par le logiciel BindFit montre une constante nulle ou proche de zéro, avec une très bonne incertitude.



	K_A (M^{-1})	K ERREUR (%)
F^-	1 200	3,8
Cl^-	0	0,5
Br^-	0	0,8
I^-	0	0,8

Figure II.12 : A gauche, courbes de titrage RMN ^{1}H (500 MHz, 300 K, $CDCl_3$) de l'hémicryptophane **I** par différents anions : F^- (-), Cl^- (-), Br^- (-) et I^- (-). A droite, constantes d'association et incertitudes données pour chaque anion par le logiciel BindFit après modélisation.

L'hémicryptophane **I** est donc un récepteur efficace et très sélectif de l'anion fluorure certainement à cause de sa petite cavité. La partie basse de la cage composée de trois urées liées au motif tren a prouvé son efficacité, c'est pourquoi il sera réadapté à d'autres hémicryptophanes, comportant une cavité de taille supérieure pour étendre le champ d'applications.

3. Synthèse et reconnaissance du récepteur II

a. Synthèse et caractérisations du récepteur II

Le second hémicryptophane **II** synthétisé diffère de celui décrit dans la partie 2, par la nature des bras espaceurs. Ainsi, pour moduler les propriétés des hémicryptophanes, c'est cette partie qui est souvent adaptée. Nous avons alors choisi d'ajouter un cycle aromatique substitué en position *para*- pour plusieurs raisons : de nombreux produits commerciaux existent avec divers fonctions, adaptables à nos voies de synthèses habituelles, c'est également un assez grand groupement, ce qui permet d'augmenter la taille de la cavité simplement et en comparaison avec d'autres fonctions (alcools, amines, acides…), les cycles aromatiques sont relativement peu réactifs et nous permettent de continuer la synthèse sans avoir à le « protéger ». Cela permet également de ne pas avoir un récepteur trop flexible : comme nous l'avons vu dans le premier chapitre de cette thèse, cela a son importance dans le phénomène de reconnaissance. Les cycles aromatiques pouvant également avoir des interactions avec les cations, les anions, les hydrogènes et d'autres cycles aromatiques, il est possible qu'il aide à stabiliser une grande diversité d'invités au sein de la cavité avec les interactions citées précédemment.

De plus, cet hémicryptophane aura une très grande ressemblance avec la cage tri-amide citée dans la partie 1 de ce chapitre. Puisqu'en remplaçant les amides par des urées on augmente le nombre de liaisons hydrogène potentiel avec les substrats anioniques, il sera alors intéressant de comparer les valeurs des constantes d'association avec cette dernière.

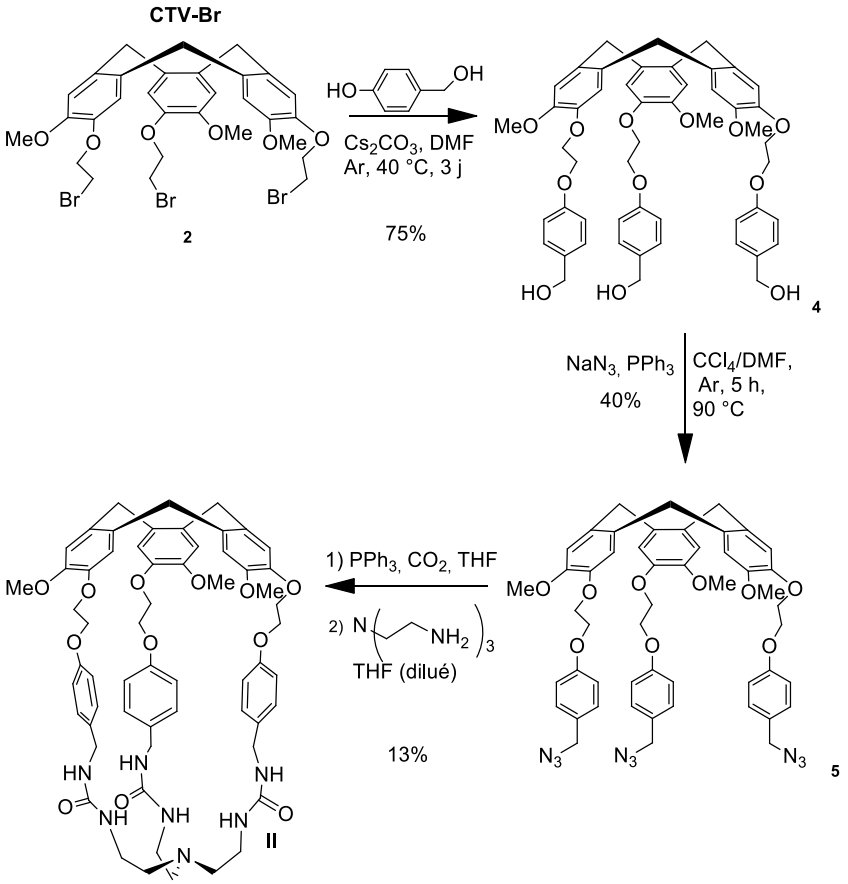


Figure II.13 : Synthèse de l'hémicryptophane **II** à partir du CTV-Br (**2**)

La synthèse de ce récepteur se fait en six étapes. La synthèse du CTV-Br étant commune à la synthèse du récepteur **I**, la **Figure II.13** ne montre que les quatre dernières étapes. L'insertion du cycle aromatique se fait par substitution nucléophile en présence de base, le carbonate de césium, à quarante degrés pendant trois jours (**4**). Lors de cette étape, nous avons dû faire face à des problèmes de solubilité et les rendements s'en trouvent affectés puisque cette étape est normalement quasi quantitative. Pour remplacer les alcools primaires par des azotures, un équivalent de triphénylphosphine par alcool et du tétrachlorométhane est nécessaire et le produit **5** est obtenu avec un rendement de 40% après purification sur colonne de silice. Les deux dernières étapes sont similaires à celle du récepteur **I**, mais les rendements sont nettement inférieurs. Cela peut s'expliquer par la longueur et la flexibilité des bras espaceurs qui accentue la formation de polymères. Malgré l'utilisation d'un grand volume de solvant, le récepteur **II** n'est obtenu qu'avec un rendement de 13% pour cette dernière étape (contre 70% pour le récepteur **I**).

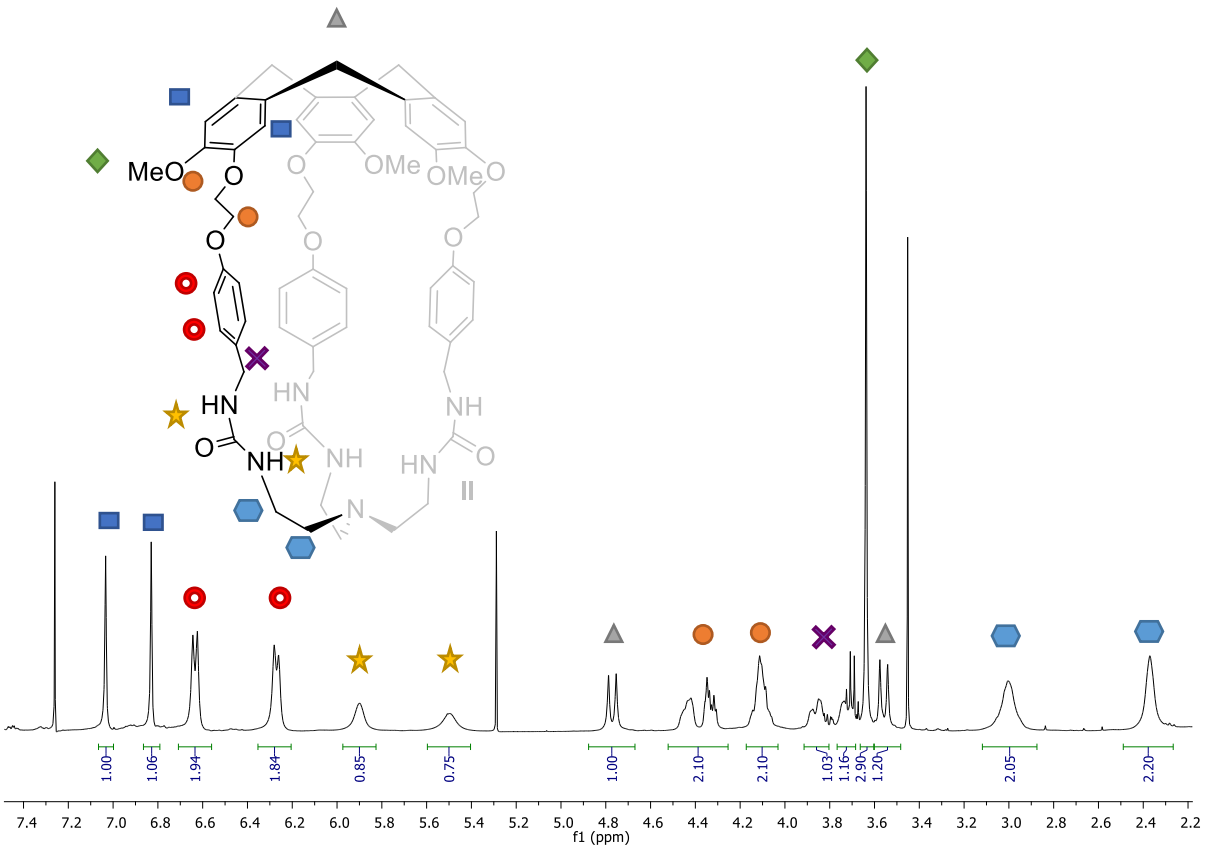


Figure II.14 : Spectre RMN ^{1}H du composé **II** (400 Mhz, $CDCl_3$) et attribution des signaux

A nouveau, nous retrouvons les doublets caractéristiques des Ha/He situés à 4,8 et 3,5 ppm, les CH_2 du haut des bras espaceurs se présentent également sous la forme de trois multiplets entre 4,5 et 4,0 ppm et le signal du OMe est un singulet intense à 3,6 ppm. Les singulets des aromatiques du CTV sont, cette fois, bien distincts, à 7,0 et 6.8 ppm et les protons des cycles aromatiques des bras espaceurs sont représentés par deux doublets à 6,6 et 6,3 ppm avec une constante J = 8.0 Hz. Le CH_2-(NH) apparait sous la forme des deux multiplets à 3,8 et 3,7 ppm (quadruplet à 3,7 dû à une trace d'éthanol), les signaux des urées sont situés à 5,9 et 5,5 ppm et enfin, les CH_2 du bas de la cage sont représentés par deux signaux larges à 3,0 et 2,4 ppm.

Cet hémicryptophane a également été dédoublé par HPLC chirale avec une colonne Chiralpak IF et une phase mobile composée d'un mélange heptane/ éthanol-triéthanolamine / chloroforme (20/40/40), puis caractérisé par dichroïsme circulaire et des mesures de pouvoir rotatoire spécifique.

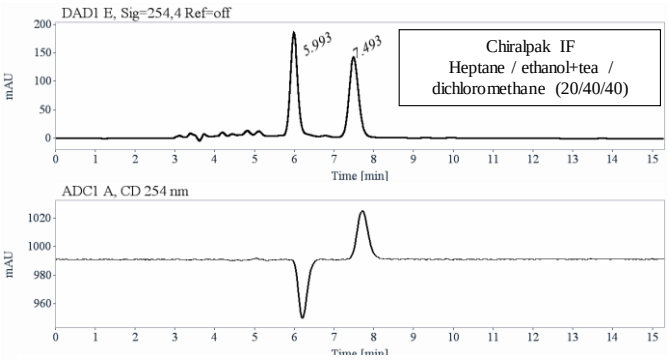


Figure II.15 : Chromatogramme obtenu avec un détecteur UV à 254 nm (en haut) et un détecteur de dichroïsme circulaire à 254 nm (en bas) à 25 degrés représentant les deux énantiomères avec un temps de rétention de 5.993 et 7.493 min. 1er élué : ee> 99.5% et 2ème élué : ee > 98%

Tableau II.2 : Mesure du pouvoir rotatoire spécifique de l'hémicryptophane **II**

λ (nm)	*$[\alpha]_{\lambda}^{25}$ (CH_2Cl_2, c =0.177), 1er élué*	*$[\alpha]_{\lambda}^{25}$ (CH_2Cl_2, c =0.185), 2ème élué*
589	- 76	+ 76
578	- 79	+ 78
546	- 93	+ 93
436	- 181	+ 179
405	- 235	+ 233
365	- 370	+ 370

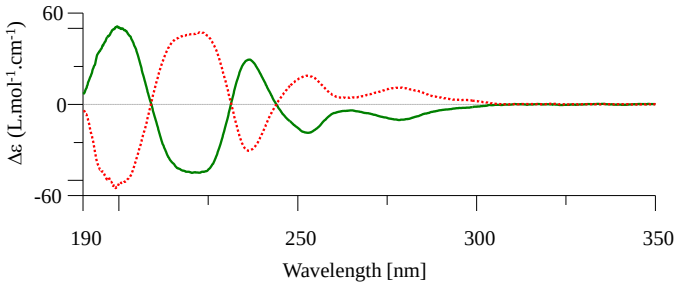


Figure II.16 : Spectres ECD des deux énantiomères dans l'acétonitrile à 25 °C (1er élué en trait continu vert, 2ème élué en pointillés rouges)

Avec les spectres ECD, nous pouvons attribuer les configurations absolues : la bande qui passe à 240 nm des Δε négatifs au Δε positifs est celui de l'énantiomère P donc celui-ci est le deuxième élué (en pointillé rouge). Ainsi, après analyses, nous pouvons affirmer que le premier énantiomère élué est l'énantiomère M qui est lévogyre et le deuxième élué est l'énantiomère P qui est dextrogyre (**Tableau II.2**).

b. Etude de complexation d'anions

Puisque ce récepteur possède une plus grande cavité, nous nous intéresserons cette fois, à la reconnaissance d'anions de volumes plus importants et de géométries différentes : halogénures (sphériques), AcO^- (en V), HSO_4^- et $H_2PO_4^-$ (tétraédriques). L'appareillage et les conditions de l'expérience sont les mêmes que celles utilisées précédemment avec le récepteur **I** (RMN ^1H ($CDCl_3$, 300 K, 500 MHz), [**II**] = 2.5 mM et [substrat] = 25 mM).

Tout d'abord, nous pouvons voir qu'il n'y a sur les spectres, qu'un seul jeu de signal (**Figure II.17**) : à l'échelle de temps RMN, l'échange est rapide. Ensuite, les signaux des protons des

urées sont fortement déblindés et les autres signaux les plus affectés sont ceux correspondant à la partie basse de la cage (tren, CH_2-NH et aromatiques situés dans les bras espaceurs). Toutes ces remarques peuvent être faites pour les différents anions testés, ce qui suggère que comme dans le cas précédent, les anions complexés se placent dans la partie sud de l'hémicryptophane **II**.

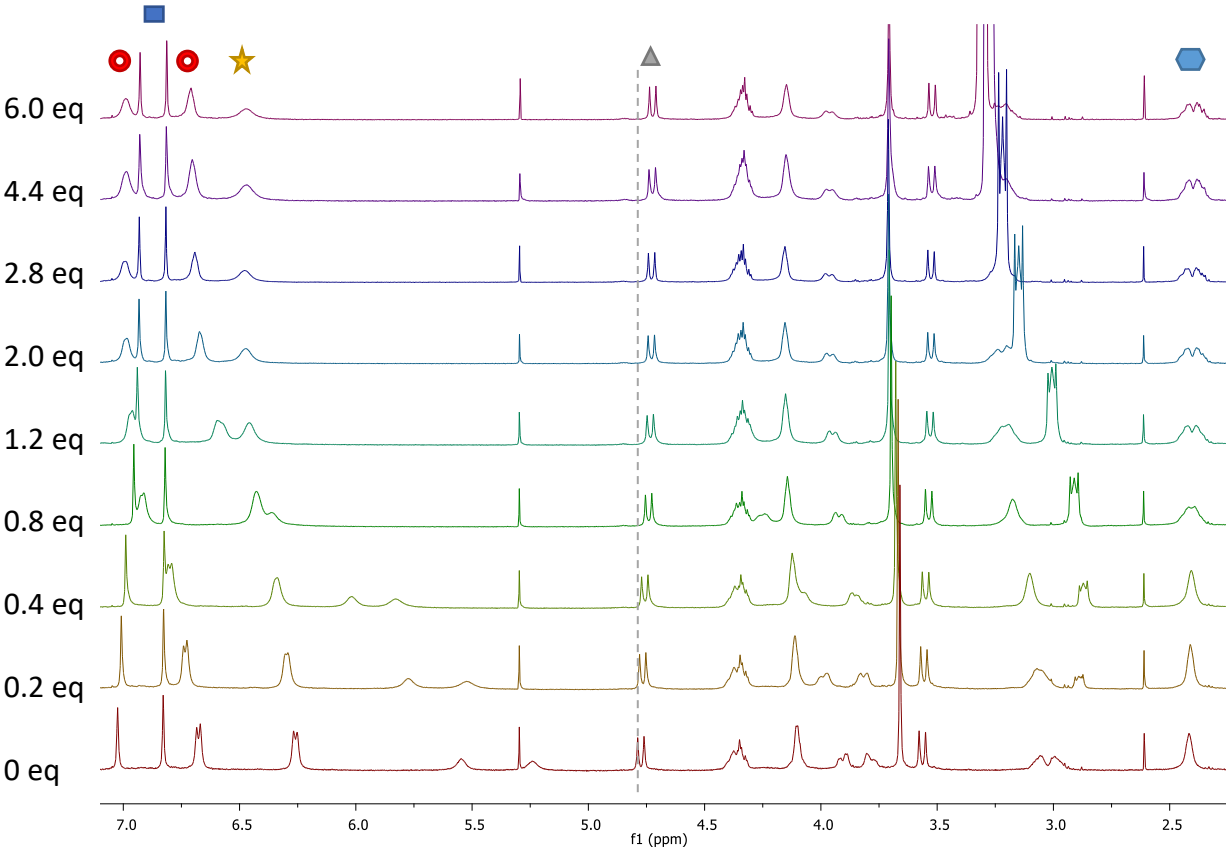


Figure II.17 : Evolution des spectres RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 500 MHz, 300 K) de [**II**] = 2.5 mM après ajouts successifs de *n*-Bu_4N^+ Cl^-

Pour quantifier ces interactions, nous avons, à nouveau, choisi de suivre les signaux des Ha/He. Dans de nombreux cas, la plupart des signaux des protons du récepteur se superposent ou changent de forme (cas des CH_2 du tren) ce qui rend impossible leur suivi. Par conséquent, pour pouvoir comparer les résultats de cette série, nous avons noté les déplacements chimiques du signal situé à 4.8 ppm et après modélisation par le logiciel BindFit, les courbes de titrage sont représentées dans la **Figure II.18** et la **Figure II.19**.

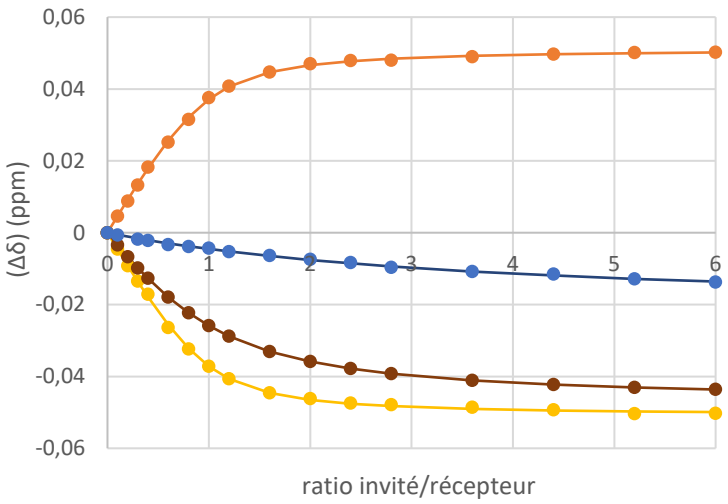


Figure II.18 : Courbes de titrage RMN ^{1}H (500 MHz, 300 K, $CDCl_3$) de l'hémicryptophane **II** par différents anions : F^- (-), Cl^- (-), Br^- (-) et I^- (-)

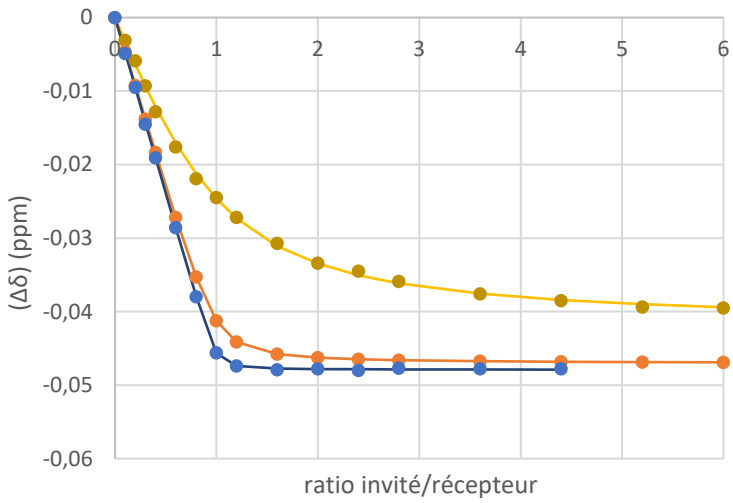


Figure II.19 : Courbes de titrage RMN ^{1}H (500 MHz,300 K, $CDCl_3$) de l'hémicryptophane **II** par différents anions : HSO_4^- (-), AcO^- (-) et $H_2PO_4^-$ (-)

Tableau II.3 : Constantes d'association et incertitudes données pour chaque anion par le logiciel BindFit après modélisation

	K_a (M^{-1})	K_{ERREUR} (%)
F^-	3 900	5.1
Cl^-	4 100	6.0
Br^-	1 050	4.1
I^-	80	2.6
AcO^-	1 400	4.2
HSO_4^-	24 800	20.7
$H_2PO_4^-$	$\geq 10^5$ (184 200)	17.8

Ces résultats montrent plusieurs choses : dans la série des halogénures, les ions fluorure et chlorure ont une constante d'association très proche. Cela implique que le rapport du volume de l'anion sur le volume de la cavité du récepteur n'est pas le seul paramètre qui régit la force d'interaction. A l'exception des ions fluorure, les valeurs des constantes

d'association suivent l'ordre de basicité des anions (F^- > Cl^- > Br^- > I^-, où « > » signifie « plus basique que … »). Si cette caractéristique était la seule à entrer en compte, la valeur de K_a pour cet anion serait certainement plus élevée. Nous avons donc dans ce cas, un rapport de volume (anion / cavité du récepteur) légèrement défavorable, qui impacte la force de l'association. Dans le cas des autres anions, les constantes sont plus élevées, ce qui était attendu, puisque les motifs urées ont une affinité certaine pour les oxoanions. Ainsi, les valeurs de K_a atteignent 10^4 voire 10^5 M^{-1} (excepté pour l'ion acétate) mais pour confirmer ces données, d'autres analyses doivent être effectuées car on atteint la limite de la spectroscopie par RMN et les incertitudes sont très élevées. Par exemple, l'ITC serait un appareillage bien plus adapté pour des constantes de cette grandeur.

L'hémicryptophane **II** est donc un récepteur d'anions efficace et sélectif grâce à la composition de sa partie sud comprenant des motifs urées. Les valeurs des constantes d'association sont augmentées d'un facteur 10 (voir 100 dans le cas des ions HSO_4^- et $H_2PO_4^-$) par rapport au récepteur tri-amide **1** présenté dans la première partie de ce chapitre, ce qui valide notre stratégie « urée ».

Tableau II.4 : Rappel des constantes d'association K_a des récepteurs "urée" **II** et "amide" **1** et rapport de ces constantes

	K_a (M^{-1}) II	**K_a (M^{-1}) 1**	**K_a II/ K_A 1**
F^-	3 900	120	33
Cl^-	4 100	103	40
Br^-	1 050	64	16
I^-	80	41	2
AcO^-	1 400	60	23
HSO_4^-	24 800	42	591
$H_2PO_4^-$	$\geq 10^5$ (184 200)	230	801

4. Synthèse et reconnaissance du récepteur III

a. Synthèse et caractérisations du récepteur III

De la même manière, un troisième hémicryptophane a été synthétisé avec le même motif urées-tren. Cette fois, nous avons voulu créer une cavité intermédiaire, plus rigide qui pourrait apporter une meilleure sélectivité. Pour cela, les bras espaceurs seront raccourcis en enlevant un groupement méthylène et un oxygène, puisqu'il ne participe pas directement aux différentes liaisons avec le substrat, selon les études précédentes.

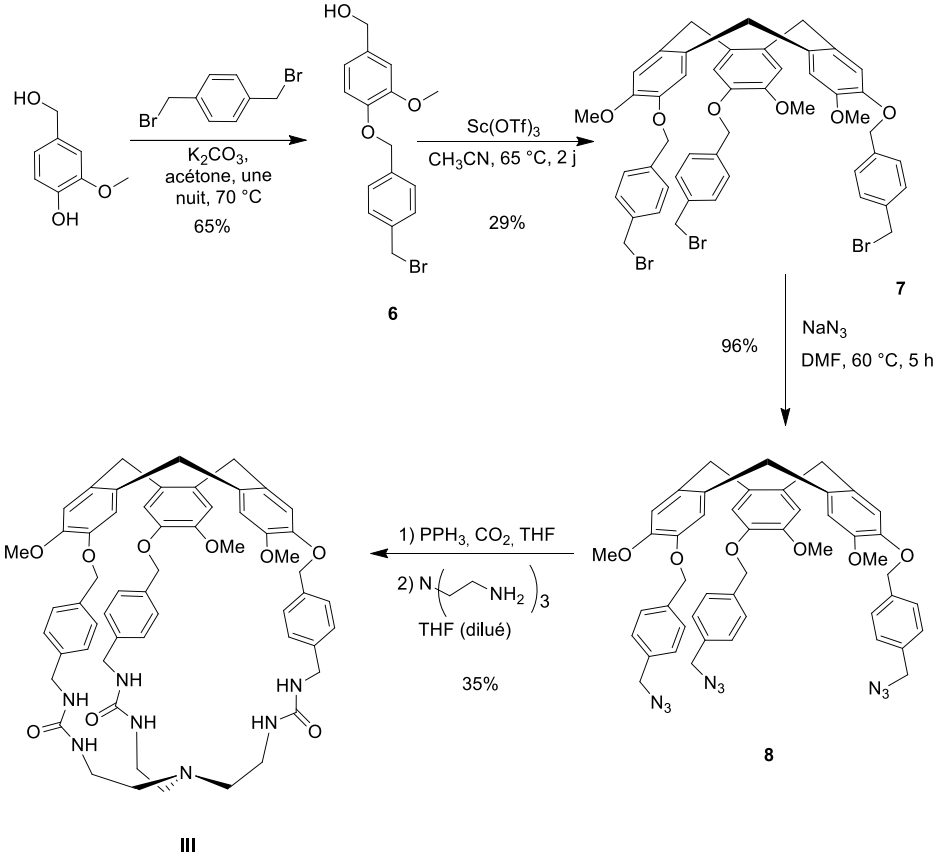


Figure II.20 : Synthèse du récepteur **III**

La synthèse de ce récepteur ne peut pas être reprise au CTV « classique », montré dans les deux précédentes synthèses. Un nouveau précurseur de cyclisation est synthétisé en substituant l'alcool vanilique par du *p*-dibromoxylène (**6**) avec un rendement de 65%. Ensuite, ce précurseur est cyclisé dans des conditions standards, en présence de triflate de scandium dans l'acétonitrile pendant deux jours (**7**), puis une seconde substitution nucléophile est effectuée pour obtenir le composé **8** avec de très bons rendements de 96%. La partie sud de la cage est synthétisée comme pour les deux autres récepteurs, en passant par le motif isocyanate (non isolé) et l'hémicryptophane **III** est obtenu avec un rendement de 35% pour cette dernière étape.

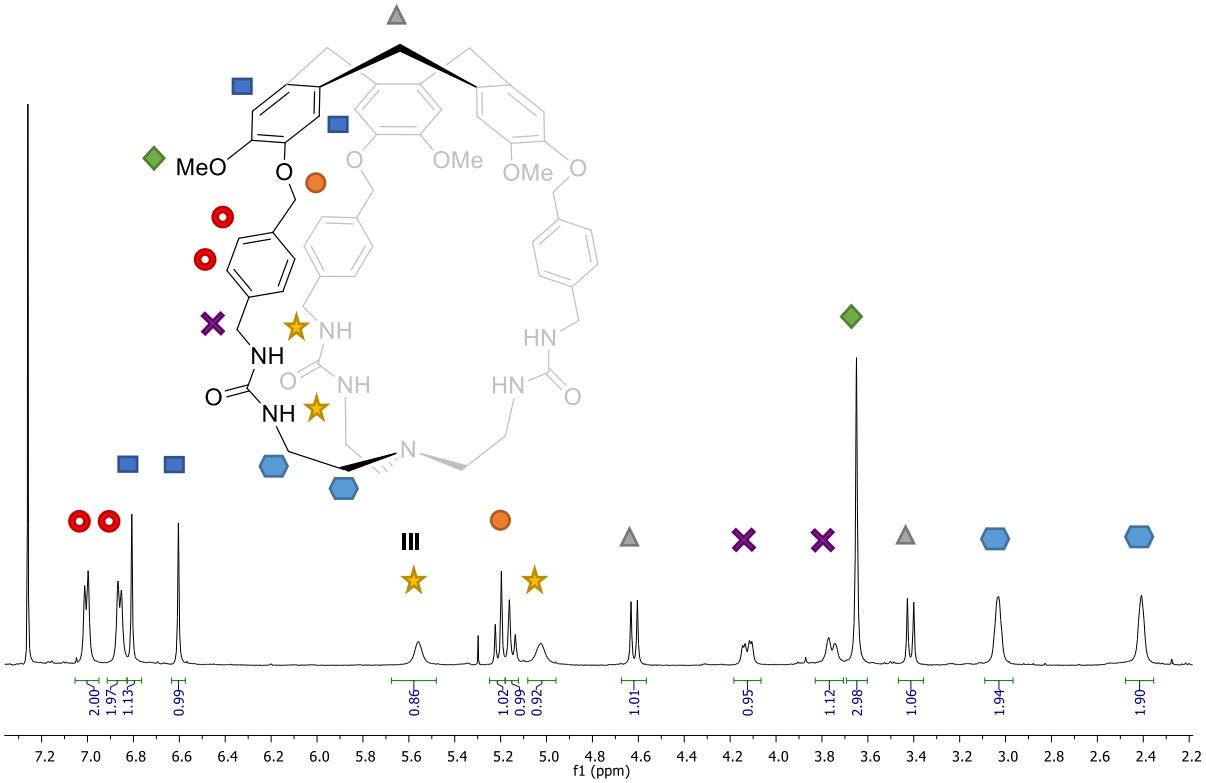


Figure II.21 : Spectre RMN ^{1}H du composé **III** (400 Mhz, $CDCl_3$) et attribution des signaux

De la même façon, nous pouvons attribuer les deux doublets caractéristiques à 4,6 et 3,4 ppm aux Ha/He de la partie CTV et le singulet intense à 3,6 ppm aux OMe. Dans la zone des protons aromatiques, les doublets à 7,0 et 6,9 ppm représentent ceux des bras espaceurs et les deux singulets représentent les deux protons aromatiques du CTV. Les (O-)CH_2 sortent sous la forme de deux doublets à 5,2 ppm et les CH_2(-NH) (notés par une croix violette) sont mieux définis que dans le cas du récepteur **II**, puisqu'on observe cette fois deux doublets de doublets à 4,1 et 3,8 ppm. Les signaux des urées sont à nouveau très larges et ont un déplacement chimique de 5,6 et 5,0 ppm. Enfin, les CH_2 du bas de la cage sont les plus blindés avec des signaux larges à 3,0 et 2,4 ppm.

De nouveau, cet hémicryptophane a été dédoublé par HPLC chirale avec une colonne chiralpak ID avec une phase mobile composée d'un mélange éthanol-triéthanolamine / dichlorométhane (50/50).

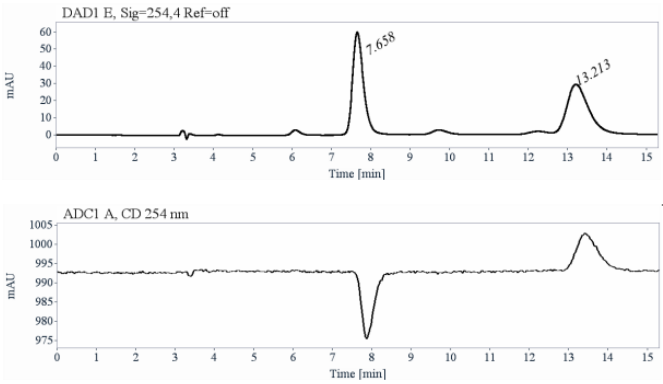


Figure II.22 : Chromatogramme obtenu avec un détecteur UV à 254 nm (en haut) et un détecteur de dichroïsme circulaire à 254 nm (en bas) à 25 degrés représentant les deux énantiomères avec un temps de rétention de 7.658 et 13.213 min. 1er élué : ee> 99.5% et 2ème élué : ee > 99.5%

Tableau II.5 : Mesure du pouvoir rotatoire spécifique de l'hémicryptophane **III**

λ (nm)	*$[\alpha]_{\lambda}^{25}$ (CH_2Cl_2, c =0.126), 1er élué*	*$[\alpha]_{\lambda}^{25}$ (CH_2Cl_2, c =0.122), 2ème élué*
589	- 131	+ 131
578	- 136	+ 136
546	- 160	+ 160
436	- 305	+ 302
405	- 387	+ 389
365	- 601	+ 603
325	- 978	+ 982

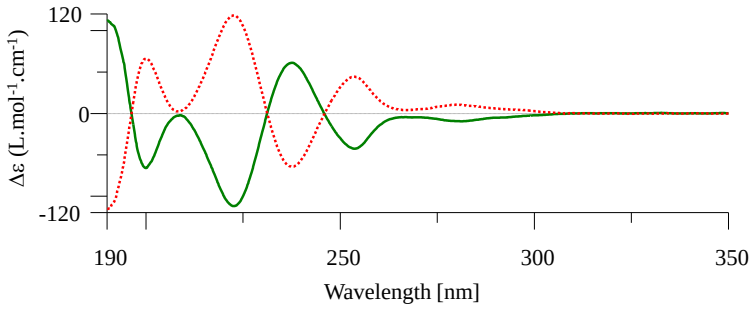


Figure II.23 : Spectres ECD des deux énantiomères à 25 °C dans l'acétonitrile (1er élué en trait continu vert, 2ème élué en pointillés rouges)

Nous pouvons à nouveau attribuer les configurations absolues : la bande qui passe à 240 nm des Δε négatifs au Δε positifs est celui du deuxième énantiomères élué (en pointillé rouge) qui est donc l'énantiomère P. Ainsi, après analyses, nous pouvons affirmer que le premier énantiomère élué est l'énantiomère M qui est lévogyre et le deuxième élué est l'énantiomère P qui est dextrogyre.

b. Etude de complexation d'anions

En suivant le même protocole que précédemment, nous avons voulu étudier la capacité du récepteur **III** à encapsuler différents anions (halogénures, acétate, hydrogénosulfate et dihydrogénophosphate). La **Figure II.24** montre l'évolution des spectres RMN ^{1}H de ce récepteur après ajouts successifs de fluorure de tétrabutylammonium.

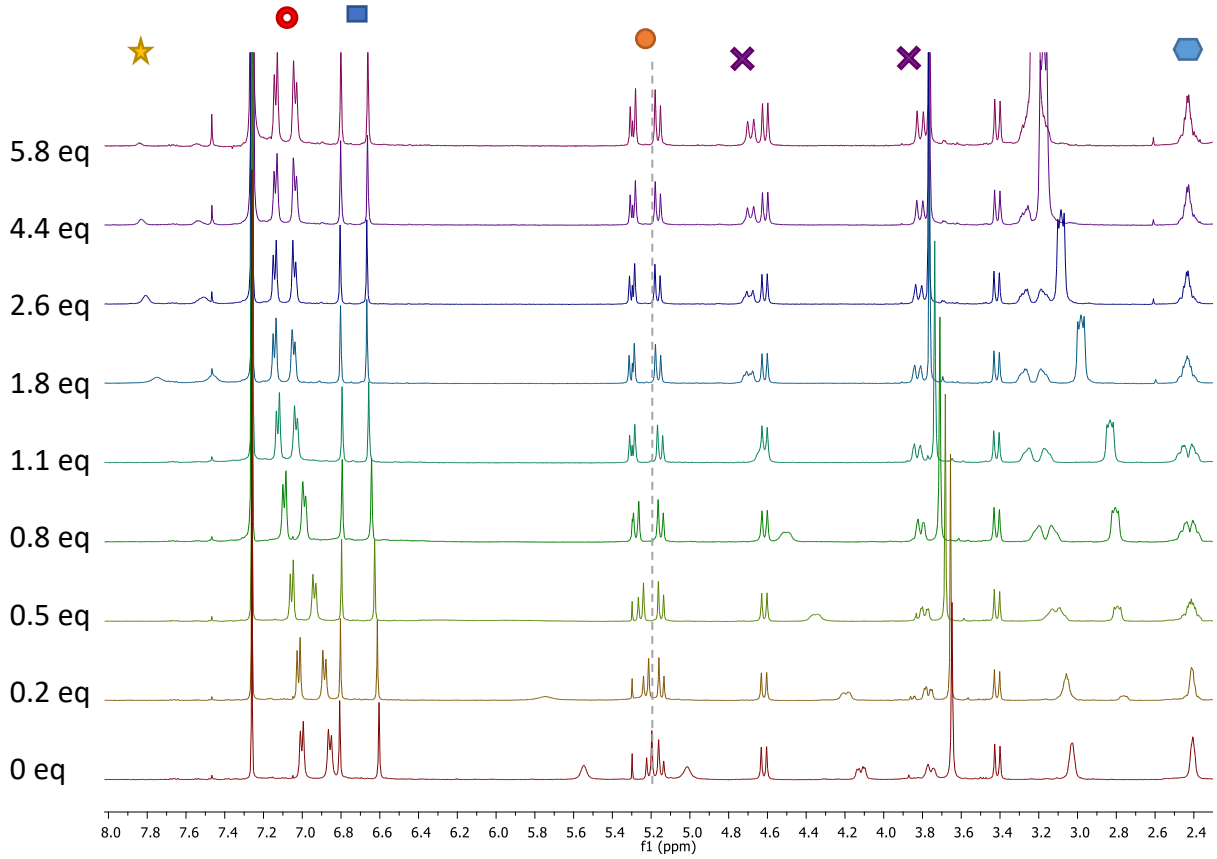


Figure II.24 : Evolution des spectres RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 500 MHz, 300 K) de [**III**] = 2.5 mM après ajouts successifs de *n*-Bu_4N^+ F^-

Dans ces études, les équivalents ont dû être recalculés par intégration car la solubilité du récepteur est limitée dans la solution mère préparée (à noter qu'aucun précipité ne s'est formé pendant les expériences, ce qui aurait pu fausser les mesures). Toutefois, nous pouvons apporter les mêmes observations et conclusions que dans les cas précédents : l'échange est toujours rapide par rapport à l'échelle de temps RMN, les signaux des protons des urées subissent un important déblindage et de façon plus générale, les signaux des protons de la partie basse de la cage sont les plus affectés, indiquant qu'encore une fois, les interactions avec l'anion se font dans la partie sud de l'hémicryptophane **III**.

Nous avons à nouveau tracé les variations de déplacement chimique Δδ en fonction du nombre d'équivalents (invité/récepteur). Nous avons majoritairement suivi le signal d'un des protons du groupement O-CH_2 des bras espaceurs à 5.2 ppm car à nouveau, des superpositions de signaux et des dédoublements nous contraignent. Pour les mêmes raisons, dans le cas de l'anion dihydrogénophosphate, c'est le signal d'un des Ha/He à 3.4 ppm que nous avons suivi (celui-ci se blindant, la courbe correspondante est inversée par rapport aux autres). Après modélisation par le logiciel BindFit, les constantes d'association sont annoncées dans le **Tableau II.6**. La constante d'association pour l'ion iodure étant nulle, la courbes de titrage n'est pas représentée (**Figure II.25** et **Figure II.26**).

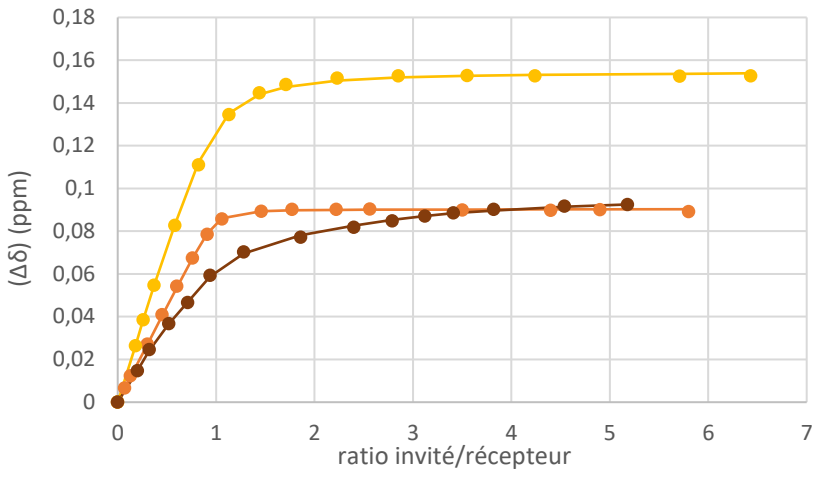


Figure II.25 : Courbes de titrage RMN ^{1}H (500 MHz, 300 K, $CDCl_3$) de l'hémicryptophane **III** par différents anions : F^- (-), Cl^- (-) et Br^- (-)

Figure II.26 : Courbes de titrage RMN ^{1}H (500 MHz, 300 K, $CDCl_3$) de l'hémicryptophane **III** par différents anions : HSO_4^- (-), AcO^- (-) et $H_2PO_4^-$ (-)

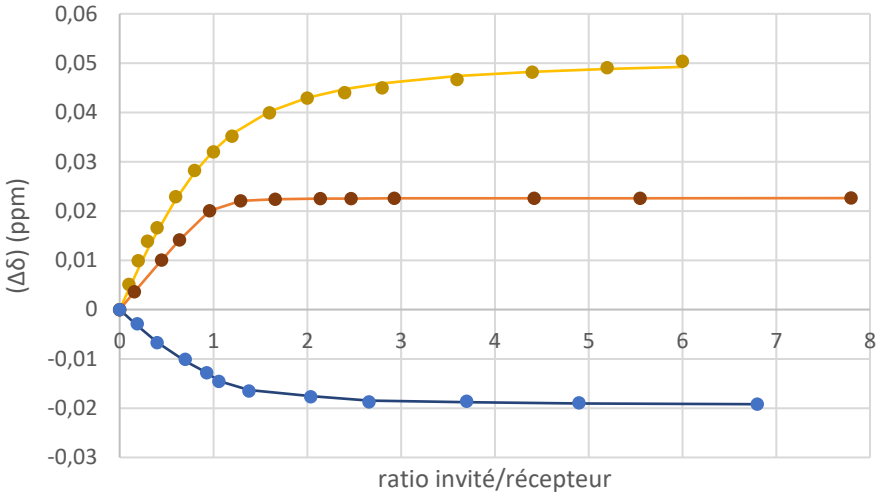


Tableau II.6 : Constantes d'association et incertitudes données pour chaque anion par le logiciel BindFit après modélisation

	K_a (M^{-1})	K_{ERREUR} (%)
F^-	≥10^5 (116 500)	25.1
Cl^-	30 400	8.2
Br^-	2 700	2.7
I^-	-	-
AcO^-	1 800	4.2
HSO_4^-	68 300	20.4
$H_2PO_4^-$	6 400	9.6

D'après ces données, nous pouvons voir de plus grands écarts de constantes entre les ions halogénure et le récepteur **III** par rapport au récepteur **II**. Ainsi, l'hémicryptophane **III** complexe les ions fluorure avec une constante d'environ 10^5 M^{-1}, pour les ions chlorure elle est de 3.10^4 M^{-1} et pour les ions bromure de 3.10^3 M^{-1} alors que les ions iodures ne sont pas du tout reconnus. Ainsi, nous retrouvons un ordre « logique » qui est celui de la basicité de ces halogénures et de leur aptitude à s'engager dans des liaisons hydrogène. Ces écarts de

constantes peuvent également être dus à la taille de la cavité qui est sans doute plus adaptée que celle du récepteur **II** et à la plus grande rigidité de la structure qui pré-organise mieux la cavité et renforce les différentes interactions avec ces anions.

Pour les ions présentant une géométrie non sphérique, quelques changements sont à noter : bien que l'ordre de grandeur de la constante d'association soit conservé dans le cas de l'ion acétate, les deux autres oxoanions voient leur ordre inversé. L'ion dihydrogénophosphate qui était complexé avec une constante de 10^5 M^{-1} par le récepteur **II**, a une constante quinze fois inférieure avec celui-ci. En revanche, la constante relative à l'association HSO_4^- / **III** est trois fois plus élevée que celle du couple HSO_4^- / **II**. Les constantes pour ces deux couples sont tout de même élevées, ce qui peut être expliqué par un transfert d'un proton du substrat sur l'azote tertiaire des hémicryptophanes, ajoutant ainsi, une interaction N-H – O^-. Cela a déjà été décrit plusieurs fois dans la littérature, avec différents tripodes comportant des motifs urées ou thiourées.[126,127] Encore une fois, cette étude doit être confirmée par une autre méthode de titrage puisque les constantes les plus élevées présentent un pourcentage d'erreur trop important.

Dans ce but, une expérience de titrage par ITC a été réalisée avec T. Brotin, à l'université de Lyon avec l'hôte **III** et l'ion fluorure. Malheureusement, la modélisation des données n'a pas abouti et aucune constante n'a été obtenue. L'enthalpogramme nous apprend tout de même que le phénomène est endothermique et donc contrôlé par l'entropie (solvatation de l'hôte et de l'invité) (voir annexe).

N'ayant pas obtenu d'autres confirmations des constantes annoncées dans le **Tableau II.6** avec l'ITC, il serait judicieux d'effectuer de nouveaux titrages par exemple, par spectroscopie UV-visible.

Par conséquent, l'hémicryptophane **III** est un récepteur efficace d'anions et les constantes obtenues sont très supérieures à celles obtenues avec le récepteur tri-amide **1**, atteignant un facteur 10^3 dans le cas des ions fluorure et hydrogénosulfate.

Tableau II.7 : Rappel des constantes d'association K_a des récepteurs "urée" **III** et "amide" **1** et rapport de ces constantes

	K_a (M^{-1}) III	**K_a (M^{-1}) 1**	**K_a III/ K_a 1**
F^-	$\geq 10^5$ (116 500)	120	971
Cl^-	30 400	103	295
Br^-	2 700	64	42
I^-	-	41	-
AcO^-	1 800	60	30
HSO_4^-	68 300	42	1 626
$H_2PO_4^-$	6 400	230	28

5. Conclusions

De nouveaux récepteurs de type hémicryptophane ont été synthétisés avec une nouvelle partie basse constituée d'un tripode comprenant des motifs urées. Différentes tailles de cavités ont ainsi été obtenues et leurs capacités à accueillir un invité anionique ont été étudiées.

Grâce aux différentes liaisons N-H – A^- formées entre le récepteur et le substrat, ces hôtes se sont révélés d'une grande efficacité pour complexer des anions de géométries variables. Le plus petit récepteur (**I**) a montré une affinité et une très grande sélectivité pour les ions fluorure. Le récepteur **II** semble privilégier les interactions avec les oxoanions HSO_4^- et $H_2PO_4^-$ et manque de sélectivité entre les ions fluorure et les chlorure probablement à cause de sa flexibilité. Le récepteur **III** est le plus efficace ; grâce à sa cavité de taille moyenne et sa rigidité, il complexe les anions sphériques avec une efficacité et une sélectivité supérieure à celle du récepteur **II** et conserve une affinité certaine pour les oxoanions. Nous avons également vu que pour les deux derniers récepteurs, la constante obtenue pour l'ion acétate est plus faible que pour les deux autres oxoanions. Cela peut être dû à la différence de géométrie qui, dans le cas de l'ion AcO^-, n'est pas complétement adaptée à la structure de l'hémicryptophane et ne permet pas d'optimiser les liaisons hydrogène.

Dans le cas des récepteurs **II** et **III**, la comparaison des constantes d'association avec le récepteur tri-amide **1** synthétisé précédemment, nous confirme l'efficacité des motifs « urées » pour la reconnaissance d'anions. Avec des rapports K_a **II**/ K_a **1** et K_a **III**/ K_a **1** atteignant 10^3, celui-ci semble être plus adapté pour encapsuler ce type de substrat, ce qui va dans le sens de notre première hypothèse.

Chapitre III :

Hétéroditopicité des hémicryptophanes : reconnaissance de paires d'ions et de zwitterions

1. Introduction

a. Complexation de paires d'ions et coopérativité

De nombreuses structures étant connues pour leur capacité à complexer des cations ou des anions, des chimistes ont eu l'idée de les lier de façon covalente, offrant ainsi la possibilité de recueillir une paire d'ions au sein d'un seul récepteur. Le premier a été conçu par l'équipe de Reetz au début des années 1990. Il était alors composé d'un éther couronne et d'un acide boronique. Des études par RMN ont confirmé la formation d'un complexe 1 : 1 entre ce récepteur et du fluorure de potassium.[128] Une conséquence de cette liaison est la solubilisation de ce sel, dans du dichlorométhane en 4h.

En 1996, D. N. Reinhoudt et son équipe ont mis au point un de ces récepteurs, représenté dans la **Figure III.1** comportant des motifs urées pour complexer les anions et un calixarène pour complexer un cation sodium.[129] Sa particularité est que le cation et l'anion ne sont pas complexés exactement en même temps. En effet, ce n'est qu'une fois le cation emprisonné dans le calixarène qu'a lieu un changement de conformation favorable à la complexation de l'anion (ce qu'on appelle une allostérie positive).

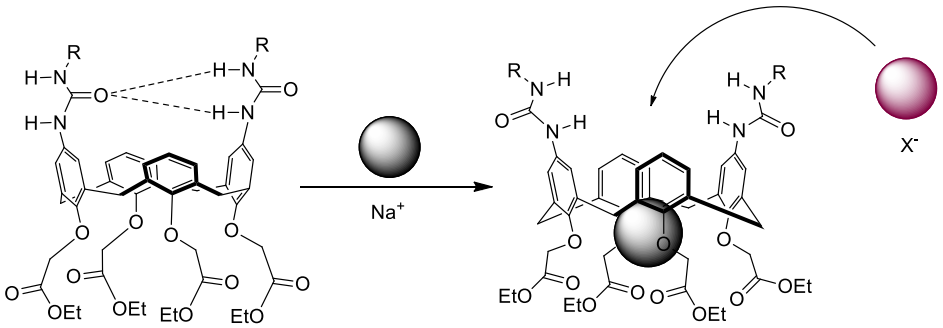


Figure III.1 : Schéma du mécanisme d'encapsulation en cascade d'une paire d'ions Na^+ X^- par le récepteur ditopique de D. N. Reinhoudt

Depuis ces débuts, de nombreux exemples ont vu le jour avec une grande variété de sites de complexations et ces systèmes deviennent de plus en plus sophistiqués.[130] Mais la réalisation d'un ligand capable de reconnaître des paires d'ions reste complexe puisque plusieurs équilibres existent (**Figure III.2**) et ceux-ci peuvent dépendre de différents paramètres comme le solvant, les contre-ions et les concentrations.

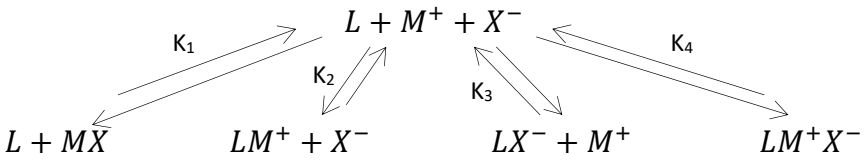


Figure III.2 : Schéma simplifié des différents équilibres existant entre un ligand (noté L) et une paire d'ions (noté M^+ et X^-)

Nous distinguons ici, quatre cas :

- Equilibre K_1 : la paire d'ion reste lié en dehors de la cavité.
- Equilibre K_2 : seul le cation est reconnu par le récepteur.
- Equilibre K_3 : l'anion est le seul reconnu par le récepteur.
- Equilibre K_4 : la reconnaissance de la paire d'ions par l'hôte a lieu.

Pour concevoir un récepteur efficace, deux principales procédures sont possibles. Dans le cas le plus simple, les deux espèces ioniques ne sont pas en contact et ils sont reconnus dans deux endroits éloignés du récepteur, ce qui empêche toute interaction entre eux. $\Delta_r G°_4$ est alors égale à la somme $\Delta_r G°_2 + \Delta_r G°_3$.

La deuxième possibilité est de rapprocher le cation de l'anion au sein du récepteur. Pour permettre une complexation efficace, les ions sont à une distance optimale à l'intérieur de celui-ci. Si comme dans le cas précédent (hôte de D. N. Reinhoudt), les deux espèces ioniques ne sont pas simultanément complexées, l'éloignement de celles-ci provoquent une rupture de l'attraction électrostatique et donc une perte enthalpique. Un hôte adapté pourra permettre le rétablissement de cette interaction qui s'ajoutera aux autres forces maintenant les deux ions au sein du récepteur. Ainsi, la distance prévue entre le cation et l'anion lors du design de l'hôte, doit être assez courte pour que la force d'interaction électrostatique soit maximale, mais les deux ions ne doivent pas non plus se gêner stériquement. Si un phénomène de coopérativité existe, la valeur de $\Delta_r G°_4$ est supérieure à la somme $\Delta_r G°_2 + \Delta_r G°_3$ dans le cas d'une coopérativité positive et inférieure dans le cas d'une coopérativité négative. De nombreuses équipes de recherches se sont orientées vers ce type de récepteur qui doit alors respecter la géométrie globale de la paire d'ions.[131–134]

b. Complexation de zwitterions

A pH neutre, les zwitterions peuvent être considérés comme un type particulier de paire d'ions, mis à part qu'ils font partis d'une même molécule. Les propriétés d'un récepteur de zwitterions sont similaires à celles d'un récepteur de paire d'ions, à la différence près qu'il faut tenir compte de la forme du squelette qui relie les deux charges. Cette contrainte ajoute une difficulté supplémentaire et la structure entière de l'hôte doit y être adaptée aussi bien en forme qu'en taille.

Un des exemples les plus connus est le récepteur synthétisé par J. De Mendoza et son équipe, qui permet de complexer sélectivement les acides aminés aromatiques grâce à trois sites de reconnaissances distincts : un éther couronne pour l'ammonium, une fonction guanidinium pour la partie carboxylate et un noyau aromatique pouvant interagir par liaisons π-π avec le noyau aromatique des acides aminés, tryptophane et phénylalanine.[135]

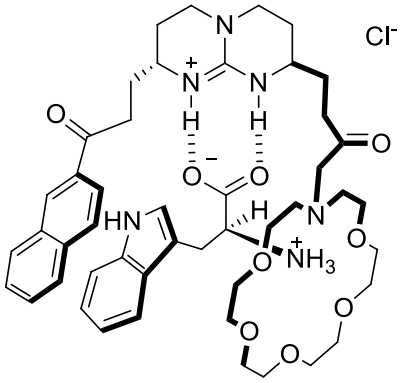


Figure III.3 : Récepteur de J. De Mendoza complexant le tryptophane

Ainsi, grâce ce récepteur, l'équipe de J. De Mendoza a réussi à extraire les deux acides aminés aromatiques d'un mélange aqueux de treize acides aminés.

Les applications de la reconnaissance de zwitterions sont nombreuses, surtout dans le domaine de la biologie puisqu'à pH physiologique, certains neurotransmetteurs se présentent sous cette forme. C'est par exemple le cas de la glycine, de la taurine ou de l'acide γ-aminobutyrique (GABA).

- La glycine joue un rôle métabolique important. Celui-ci a déjà été utilisé pour traiter les troubles de l'obésité et du diabète mais également les maladies cardio-vasculaires, les cancers et de nombreuses maladies inflammatoires.[136]
- La taurine est principalement présente dans le muscle cardiaque. Il a un effet antiarythmique et intervient dans la régulation de divers canaux ioniques.[137]
- La GABA est un neurotransmetteur inhibiteur qui contrebalance l'effet excitateur du glutamate ; l'épilepsie peut être dû à un déséquilibre entre ces deux neuromédiateurs. Certains anxiolytiques tels que le Valium® ou le Librium® agissent en favorisant la liaison de la GABA sur ses récepteurs.[138]

Leur reconnaissance pourrait permettre des avancées considérables sur la compréhension de certaines maladies où ceux-ci jouent un rôle clé.[139,140]

c. Les hémicryptophanes pour la reconnaissance de paires d'ions et de zwitterions

Compte-tenu de tous ces facteurs, la synthèse de récepteur hétéroditopique efficace est un véritable challenge. Des travaux effectués au laboratoire de chimie de l'ENS de Lyon ont déjà montré ces propriétés avec différents hémicryptophanes comportant des motifs amides adaptés pour la reconnaissance d'anions dans la partie basse de la cage (récepteur **1**, **2** et **3**, structure dans le chapitre II) complexant efficacement des paires d'ions.[125]

Tableau III.1 : Valeurs des constantes d'association K_a' (M^{-1}) entre les récepteurs **1** et **3** et les différentes paires d'ions (Me_4N^+ X^-). Les rapports K_a'/K_a expriment la coopérativité positive (en vert) et négative (en orange) (les K_a étant donnés dans le chapitre II).

	K_a' (M^{-1}) 1	K_a'/K_a 1	K_a' (M^{-1}) 3	K_a'/K_a 3
F^-	1 040	3	-	-
Cl^-	1 500	15	640	0.44
Br^-	190	9	< 5	<0.01

Concernant le récepteur **1**, la présence de l'ion Me_4N^+ aide à l'encapsulation des anions, ce qui se traduit par une augmentation des valeurs des constantes ($K_a' > K_a$) : nous sommes dans le cas d'une coopérativité positive ($K_a'/K_a > 1$), avec une valeur maximale de 15 atteinte pour l'ion chlorure. A l'inverse, pour l'hémicryptophane **3**, l'ion tétraméthylammonium défavorise l'encapsulation des différents contre-ions : les ions fluorures et bromures ne sont alors plus reconnus par ce récepteur. Dans ce cas, la coopérativité est dite négative (< 1).

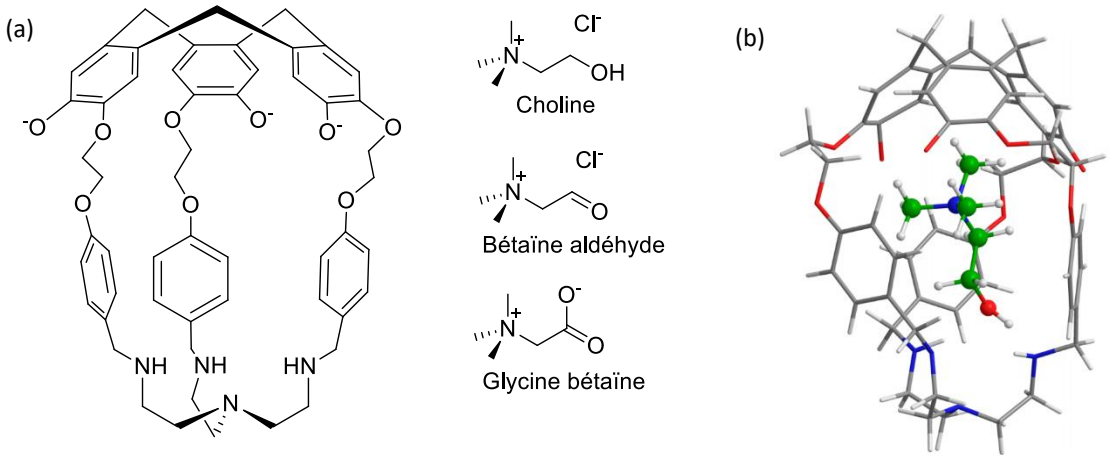


Figure III.4: a) Structure de l'hémicryptophane hydrosoluble synthétisé par A. Schmitt et choline. b) Structure DFT optimisée du complexe hémicryptophane / choline. [15]

Un hémicryptophane hydrosoluble a également été synthétisé par A. Schmitt en 2014 et a permis la complexation hautement sélective de la choline en milieu aqueux. Par rapport à la bétaïne aldéhyde et à la glycine bétaïne, qui ont des structures très proches (voir **Figure III.4**), seule la choline est reconnue par cet hémicryptophane avec une constante d'association de 2300 M^{-1} déterminée par ITC.[97] La formation de ce complexe a également été mis en évidence par RMN ^1H, où à basse température (T= 270 K), les auteurs ont noté l'apparition d'un nouveau signal, celui des protons de la partie ammonium du substrat encagé, à 0.5 ppm.

Les hémicryptophanes étant connus pour complexer des ammoniums dans leur partie CTV et étant liés de façon covalente à une deuxième partie « urée » réceptrice d'anions (chapitre

II), il est intéressant dans un premier temps, de vérifier et de mesurer l'effet de coopérativité sur les deux plus grands hémicryptophanes synthétisés au cours de cette formation, puis dans un second temps, de complexer différents neurotransmetteurs avec ces deux mêmes récepteurs.

2. Mise en évidence de l'encapsulation du cation Me_4N^+

Dans le but d'observer les effets de coopérativité, nous nous sommes d'abord penchés sur la reconnaissance d'un cation en particulier, le tétraméthylammonium présent en solution avec un contre ion picrate. Celui-ci présente l'avantage d'être un des plus petits ammoniums, laissant une partie de la cavité inoccupée pour accueillir un anion et d'être soluble (même faiblement), dans le chloroforme deutéré, qui est notre solvant lors des expériences de titrage par RMN (l'ion NH_4^+ Pic^- y est insoluble). Le contre ion picrate, lui, est trop volumineux pour occuper la cavité.

Cet ion a déjà été reconnu par des hémicryptophanes, grâce aux interactions CH-π et les liaisons hydrogène qu'il forme avec le CTV.[100] Nous allons donc vérifier si c'est également le cas avec les trois différents hémicryptophanes présentés dans le chapitre II.

a. Tentative de reconnaissance de Me_4N^+ avec le récepteur I

Puisque le sel n'est que faiblement soluble, nous avons dû adapter le protocole expérimental et titrer une solution d'ammonium à 0,5 mM par une solution de cage à 5,0 mM. Ces conditions seront également valables pour toute la sous-partie 2 de ce chapitre.

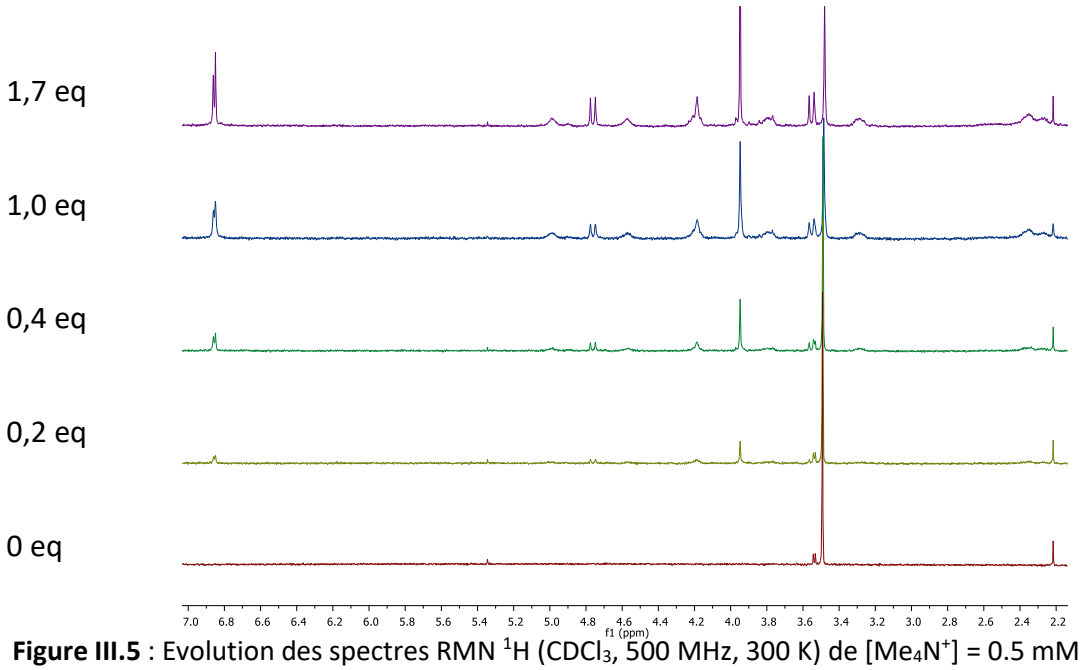


Figure III.5 : Evolution des spectres RMN ^1H ($CDCl_3$, 500 MHz, 300 K) de [Me_4N^+] = 0.5 mM après ajouts successifs de récepteur [**I**] = 5.0 mM. Le signal du tétraméthylammonium est le singulet à 3.5 ppm.

Tout d'abord, nous pouvons voir que l'échange est rapide à l'échelle de temps RMN puisqu'un seul jeu de signal est observé. Malgré un très léger blindage du signal des protons du substrat, la modélisation des variations de déplacement chimique Δδ en fonction du nombre d'équivalents nous indique une constante nulle. De plus, les différents signaux des protons de la cage ne semblent pas affectés malgré l'ajout d'un grand nombre d'équivalent.

Le récepteur **I** semble être un hôte présentant une trop petite cavité pour accueillir un substrat de cette taille, ce qui est cohérent avec les résultats du chapitre II, où seul l'ion fluorure avait été reconnu.

b. Reconnaissance de Me_4N^+ avec les récepteurs II et III

Les deux autres récepteurs ayant une cavité plus importante, il est probable qu'ils reconnaissent plus efficacement un cation de cette taille que l'hôte précédent. Nous avons à nouveau réalisé les expériences de titrage par RMN du proton (500 MHz, $CDCl_3$, 300 K) pour le vérifier.

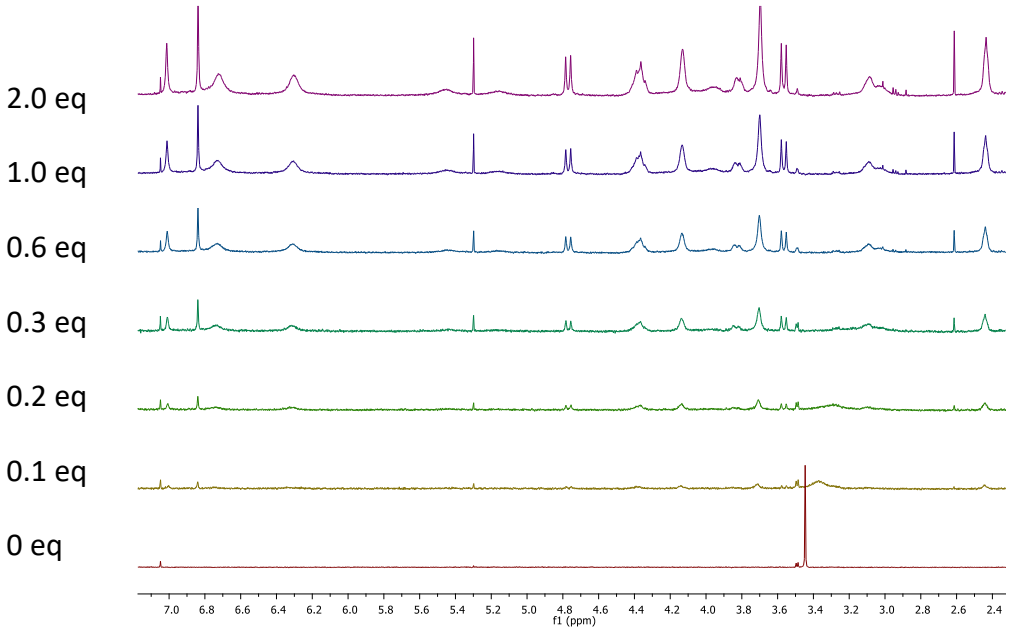


Figure III.6 : Evolution des spectres RMN ^1H ($CDCl_3$, 500 MHz, 300 K) de [Me_4N^+] = 0.5 mM après ajouts successifs de récepteur [**II**] = 5.0 mM. Le signal du tétraméthylammonium s'aplatit dès le premier ajout de cage (0.1 eq).

Nous constatons dès le premier ajout de solution contenant le récepteur **II**, que le pic correspondant au tétraméthylammonium se blinde et s'élargit jusqu'à disparaître dans le bruit de fond. Les signaux des protons du récepteur sont également plus larges qu'à l'accoutumé. Tout ceci indique que l'hôte et le substrat interagissent et que le substrat doit se situer dans la cavité, dans le cône de blindage des aromatiques. Cependant, nous sommes dans un cas particulier qui est la coalescence, (expliqué dans le chapitre I) entre un échange rapide et un échange lent à l'échelle de temps RMN. Les signaux les plus affectés en termes de forme sont

ceux correspondant aux aromatiques et au CH_2 dans les bras espaceurs (aux alentours des 7.0, 6.6, 6.2, et 4.4 – 4.2 ppm) et les OMe sont également plus déblindés qu'à l'origine. Si nous partons du principe que ces signaux se reportant aux protons du récepteur, sont les plus proches du substrat (car plus affectés) alors nous pouvons émettre l'hypothèse que le cation se situe dans la partie milieu-haute de l'hémicryptophane.

Nous avons donc tenté de varier la température lors de l'acquisition, pour essayer d'influencer la cinétique d'échange :

- En chauffant à 330 K, les signaux de l'hôte s'affinent légèrement mais nous ne notons pas de réapparition du signal du tétraméthylammonium.
- En descendant à 258 et 215 K, les signaux du récepteur sont très larges et nous ne distinguons pas d'apparition d'un pic correspondant au substrat complexé, ni le signal du substrat libre.

Malheureusement, l'utilisation du chloroforme deutéré nous limite dans la gamme de température et l'obtention d'une constante reste pour le moment, impossible.

Le même phénomène se produit lors de l'ajout de récepteur **III**.

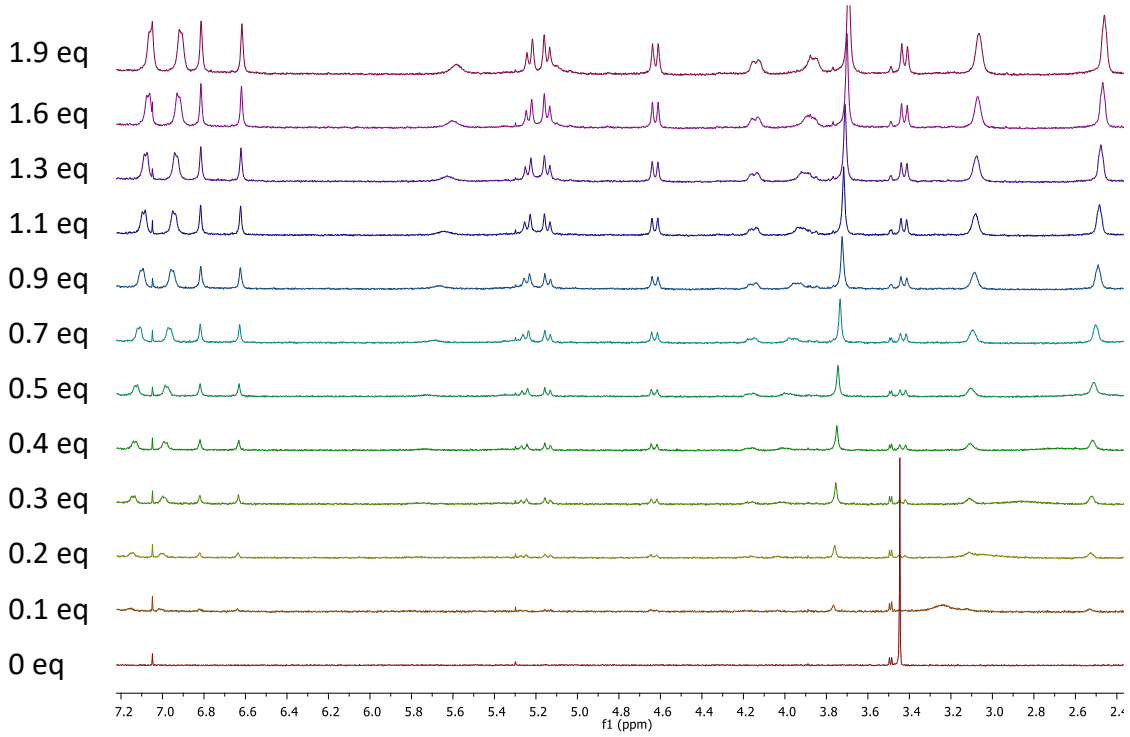


Figure III.7 : Evolution des spectres RMN ^1H ($CDCl_3$, 500 MHz, 300 K) de [Me_4N^+] = 0.5 mM après ajouts successifs de récepteur [**III**] = 5.0 mM. Le signal du tétraméthylammonium s'aplatit dès le premier ajout de cage (0.1 eq).

A nouveau, le signal du substrat se blinde et s'élargit. Tous les signaux semblent moins bien définis et les signaux des aromatiques et des OMe sont les plus affectés, ce qui suggère la formation du complexe Me_4N^+@**III**.

Nous avons donc à nouveau fait varier la température, espérant repasser en échange rapide en chauffant ou à l'inverse, en échange lent en refroidissant.

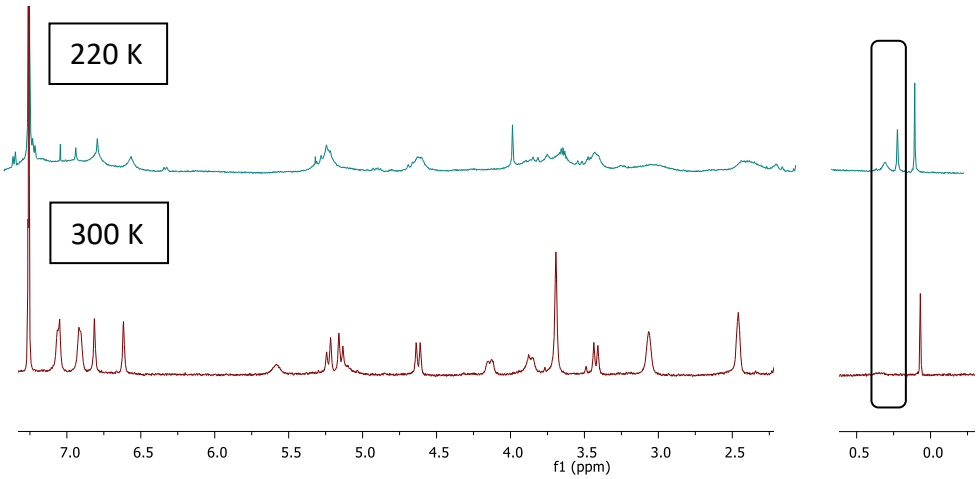


Figure III.8 : Spectre RMN ^1H ($CDCl_3$, 500 MHz) du Me_4N^+ en présence de deux équivalents de récepteur **III** à 220 et 300 K

A 320 K, le spectre est identique qu'à 300 K, c'est pourquoi il n'apparaît pas dans la **Figure III.8**. En revanche à 220 K, deux signaux apparaissant à 0.15 et 0.23 ppm, l'un plutôt fin et l'autre large, à intégration égale (encadrés dans la **Figure III.8**). Les signaux du récepteur sont à nouveau très larges et ne permettent pas de distinguer le signal du Me_4N^+ libre, si celui-ci est large. Les deux nouveaux signaux correspondraient aux protons du substrat complexé, qui ont subi un important blindage puisqu'ils se situent dans le cône de blindage des différents noyaux aromatiques de l'hôte (observé dans de précédents travaux). Les groupements méthyles du substrat étant « figés » dans le haut de la cage, leurs environnements électroniques sont différents et il n'est pas surprenant d'observer une dissymétrie de ces signaux. Malheureusement, puisque le signal du substrat libre ne peut être intégré, la détermination d'une constante n'est pas non plus possible dans ce cas, bien que la preuve d'une interaction entre les deux espèces soit également présente.

Une seconde étude de cette interaction a été faite en inversant les proportions hôte/invité (0.5 équivalent de Me_4N^+ par rapport au récepteur **III**) (**Figure III.9**). Cette fois, nous n'observons plus deux signaux mais trois, intégrant pour 1 : 2 : 1, ce qui va dans le sens de notre hypothèse.

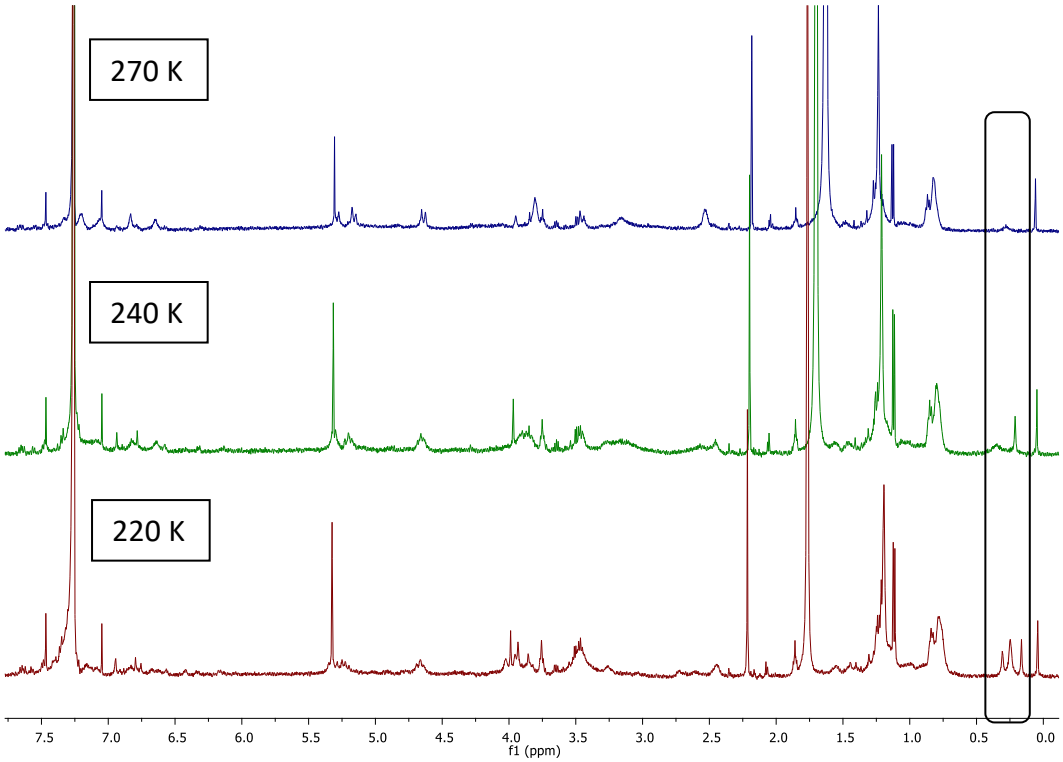


Figure III.9 : Spectre RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 500 MHz) de l'hôte **III** en présence de 0.5 eq de Me_4N^+ à différentes températures

3. Reconnaissance de paires d'ions et coopérativité

Les hémicryptophanes **II** et **III** ont montré des capacités réceptrices du cation Me_4N^+ et de différents anions grâce à la présence de deux sites de complexations distincts : le CTV, pour l'ion tétraméthylammonium et la partie basse de la cage, composée d'un tripode contenant des motifs urées, qui stabilise des anions de géométrie variable. Nous nous sommes alors intéressés à la complexation simultanée de ces deux espèces pour vérifier l'existence d'un effet de coopérativité, qui renforcerait les interactions entre l'hôte et ces substrats.

Dans ce but, de nouvelles expériences de titrage d'anions ont été faites, cette fois-ci en présence d'un équivalent de sel picrate tétraméthylammonium. Cette nouvelle constante sera notée K_a' et représente l'affinité du récepteur pour un anion avec le cation Me_4N^+ déjà complexé dans la cavité de l'hémicryptophane. L'effet de coopérativité sera alors calculé par le rapport K_a'/K_a et nous permettra de conclure si dans notre cas, cet effet existe et si celui-ci a un impact favorable ou défavorable.

a. Coopérativité dans le cas de l'hémicryptophane II

Nous avons effectué ces analyses à nouveau par RMN ^{1}H (500 MHz, dans le chloroforme deutéré, passé sur alumine basique à 300 K) et les concentrations étant [cage **II** + Me_4N^+ + Pic^-] = 0.5 mM (solution titrée) et [n-Bu_4N^+ X^-] = 5mM (solution titrante).

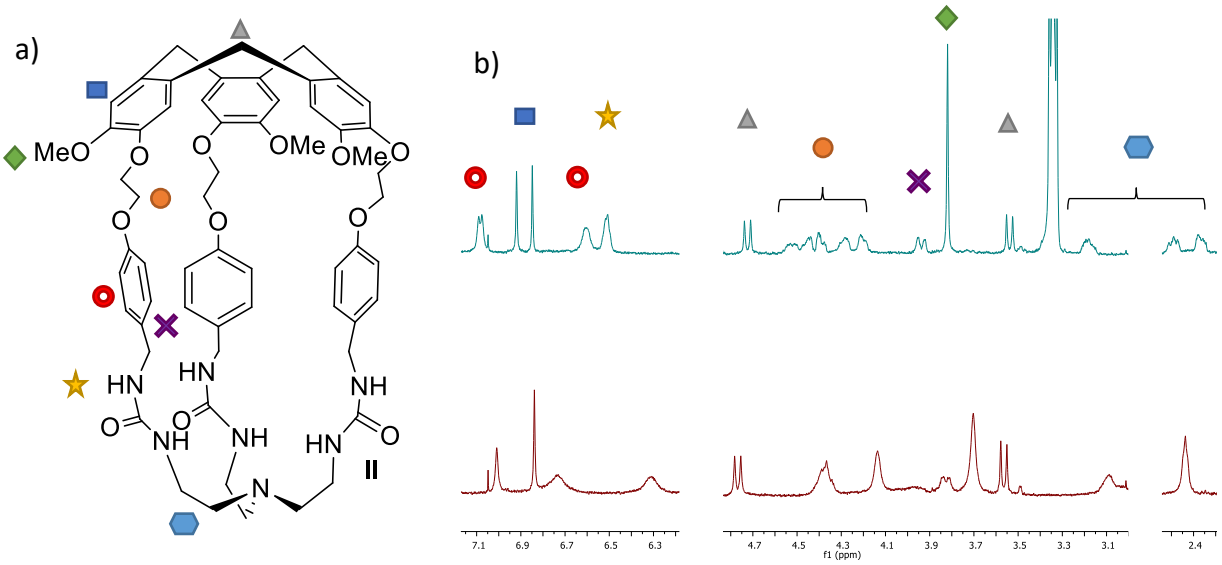


Figure III.10 : a) Rappel de la structure du récepteur **II**. b) Spectre RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 500 MHz, 300 K) du récepteur **II** + Me_4N^+ en présence (en haut) puis en absence (en bas) de six équivalents de *n*-Bu_4N^+ Cl^-

Tout d'abord, nous pouvons voir qu'au fur et à mesure des ajouts de substrats, les formes des signaux se redéfinissent. Les signaux urées réapparaissent, déblindés, sous la forme d'un pic large à 6.5 ppm, ceux des aromatiques et du OMe deviennent plus fins et ceux des CH_2 des bras et du bas de la cage se dédoublent. Nous pouvons également voir des variations de déplacements chimiques significatifs qui vont dans le sens d'une interaction entre les ions chlorures et le complexe cage **II** + NMe_4^+ ; les déblindages les plus importants sont ceux des protons aromatiques (notamment ceux des bras espaceurs), des O-méthoxy et surtout ceux des urées qui forment un singulet à 6,5 ppm. Ces expériences ont également été menées avec les ions fluorures et bromures où les mêmes observations ont été faites. Malheureusement, dans le cas des anions I^-, HSO_4^- et $H_2PO_4^-$, la paire d'ions formée avec Me_4N^+ est trop peu soluble dans le chloroforme et précipite.[100] Nous nous sommes donc focalisés sur la série des halogénures (hormis I^-). Nous avons alors tracé les variations de déplacements chimiques des Ha/He en fonction du rapport substrat/récepteur puis modélisé à l'aide du logiciel BindFit pour obtenir les courbes et les constantes suivantes.

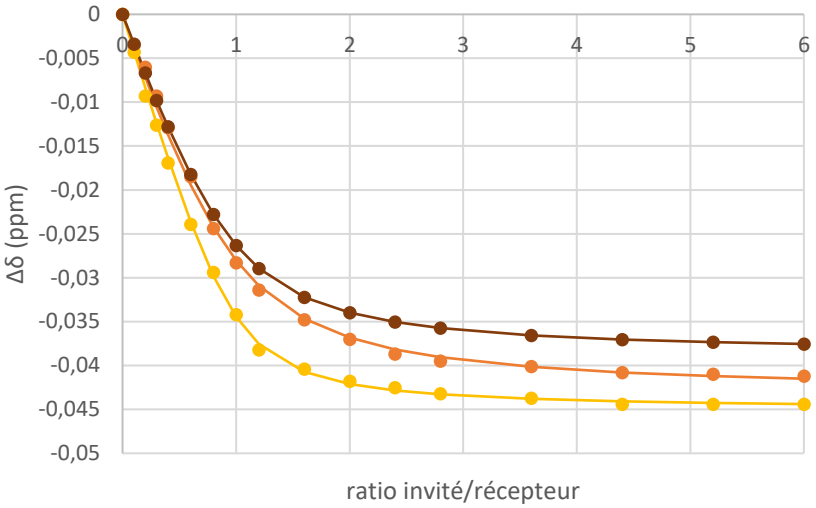


Figure III.11 : Courbes de titrage RMN ^{1}H (500 MHz, 300 K, $CDCl_3$) de l'hémicryptophane **II** par différents anions : F^- (-), Cl^- (-) et Br^- (-) en présence d'un équivalent de Me_4N^+ (sous la forme Me_4N^+ Pic^-)

Tableau III.2 : Constantes d'association en M^{-1} et incertitudes données pour chaque anion par le logiciel BindFit après modélisation pour le récepteur **II**, en présence (K_a') ou en absence (K_a) d'un équivalent de Me_4N^+. K_a'/ K_a définit la valeur de la coopérativité.

	K_a' (M^{-1})	K' $_{ERREUR}$ (%)	K_a (M^{-1})	K_a'/ K_a
F^-	10 700	7.9	3 900	**2.7**
Cl^-	29 000	8.6	4 100	**7.1**
Br^-	13 500	8.7	1 050	**12.9**

Pour ces trois anions, nous notons de très bonnes constantes K_a', notamment pour les ions chlorure, avec des pourcentages d'erreur sous la barre des 10%. Comparé au récepteur composé d'un tripode amide en présence de Me_4N^+, les valeurs sont bien supérieures (x 13 pour Br^-, x 19 pour Cl^- et même x 56 pour F^-). Les effets de coopérativité sont supérieurs à 1, ce qui implique une coopérativité positive, et vont dans l'ordre $Br^- > Cl^- > F^-$, qui est inversé par rapport aux résultats précédents, en absence de cation. L'effet de coopérativité semble optimal pour les ions bromure ce qui est probablement dû à sa taille en adéquation avec celle de la cavité du récepteur. Celle-ci permet de maximiser les interactions CH – π entre le CTV et Me_4N^+, les liaisons hydrogène entre l'anion et les urées ainsi que les interactions électrostatiques entre les deux ions. Bien que la coopérativité soit plus importante pour l'ion bromure, c'est la paire d'ions Me_4N^+ Cl^- qui est la mieux reconnue, avec une constante K_a' deux fois supérieure à celle de Br^- et environ cinq fois supérieure à celle de F^-. Dans le cas de l'ion fluorure, nous avons déjà évoqué le problème d'un trop petit volume pour ce récepteur (voir chapitre II) qui est censé pouvoir faire plus facilement des liaisons hydrogène avec les urées et donc être mieux reconnu. Ce résultat va une fois encore dans ce sens, puisqu'il est ici l'anion le moins bien complexé de cette série.

Les structures des différents complexes $Me_4N^+X^-$@**II** (X^- étant les halogénures : F^-, Cl^- et Br^-) ont été optimisées à l'aide de la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) par le

Professeur V. Robert de l'université de Strasbourg. Ces structures sont représentées ci-dessous (**Figure III.12**). Différentes mesures stratégiques de distance et d'angles sont également répertoriées dans le **Tableau III.3**.

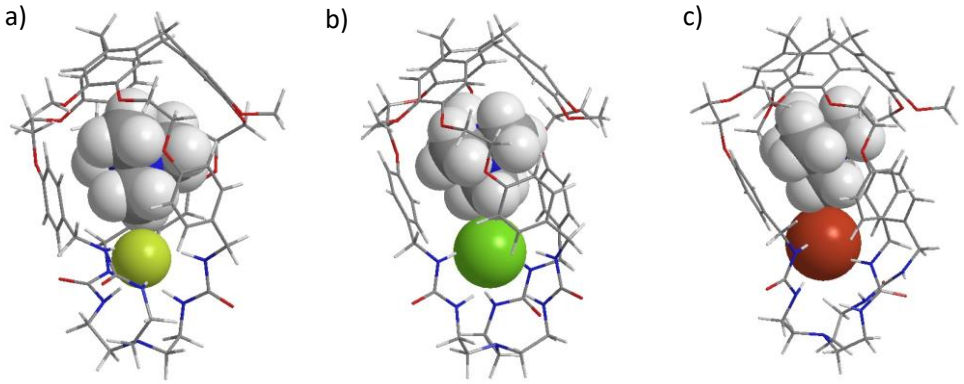


Figure III.12 : Structures optimisées par DFT de a) $Me_4N^+F^-$@**II**, de b) $Me_4N^+Cl^-$@**II** et de c) $Me_4N^+Br^-$@**II**

Tableau III.3 : Mesures de différentes distances et angles données en Å et en degrés, à partir des structures optimisées par DFT

	F^-	Cl^-	Br^-
D(N_{SUD}-CTV)	13,48	14,4	14,63
D(N^+-X^-) LIBRE	2,89	3,59	3,74
D(N^+-X^-) DANS II	4,32 (+33%)	4,61 (+22%)	4,91 (+23%)
D(N^+-CTV)	5,71	5,65	5,59
ANGLE (N_{SUD}-X^--N^+)	172	169,5	156,9

Pour commencer, nous pouvons voir que les positionnements des paires d'ions sont en accord avec les études menées précédemment : le cation se situe dans la partie haute de la cavité et les anions sont fixés dans la partie basse de celle-ci, grâce aux liaisons hydrogène avec les motifs urées. La taille de la molécule hôte (notée D(N_{sud}-CTV)) varie légèrement (+9%) en fonction de la paire d'ions complexée, ce qui confirme que la structure du récepteur **II** est légèrement flexible. Lorsque l'on compare les d(N^+-X^-) libre et d(N^+-X^-) dans **II**, nous notons que l'encapsulation des paires d'ions augmente considérablement les distances entre les deux ions, surtout pour la paire d'ions $Me_4N^+F^-$ (+33%). L'ion fluorure étant plus dur, il est piégé plus fortement dans la partie basse ; l'ion tétraméthylammonium est alors partagé entre les interactions qu'il forme avec le CTV et celle avec l'ion fluorure (plus grande distance d(N^+-CTV)), ce qui explique la faible coopérativité (**Tableau III.2**). Les distances pour les deux autres paires d'ions sont un peu mieux adaptées, ce qui se traduit par une valeur de la coopérativité plus importante. En revanche, l'ion bromure semble ne pas être totalement encapsulé dans la cavité. Ainsi les angles (N_{sud}-X^--N^+) sont plus proches de 180 ° dans les cas des deux plus petits anions alors que celui formé par la paire d'ions $Me_4N^+Br^-$ avec l'axe de symétrie C_3 de la molécule hôte, n'est que de 156,9 °, sans doute à cause du volume plus imposant de cet anion.

Pour cette raison, la constante la plus élevée reste celle observée pour la paire d'ions $Me_4N^+Cl^-$ (**Tableau III.2**).

Dans le cas des récepteurs tri-amide, synthétisé précédemment par O. Perraud, les distances entre les paires d'ions encapsulées et les paires d'ions libres, n'étaient pas aussi différentes (+ 11% au maximum).[100] Cela peut signifier que dans notre cas, les urées fixent d'avantage les anions, dans la partie basse de la structure et imposent cet écart de distance. Il est donc possible qu'en réduisant le volume de la cavité de la molécule hôte, cet écart se réduise et que la coopérativité soit exacerbée. Des calculs similaires sont en cours pour le récepteur **III**.

Grâce à ces expériences, nous avons prouvé que la présence du cation tétraméthylammonium dans la partie haute de la cage **II**, favorise l'encapsulation des anions dans la partie basse, atteignant des valeurs de constantes d'association dépassant celles mesurées avec d'autres récepteurs de ce type. De plus, nous avons démontré le caractère hétéroditopique et coopératif de cet hémicryptophane.

b. Cas de l'hémicryptophane III

La même série d'expériences a été réalisée avec le récepteur **III** en conservant des conditions similaires, décrites dans la sous partie 3.a.

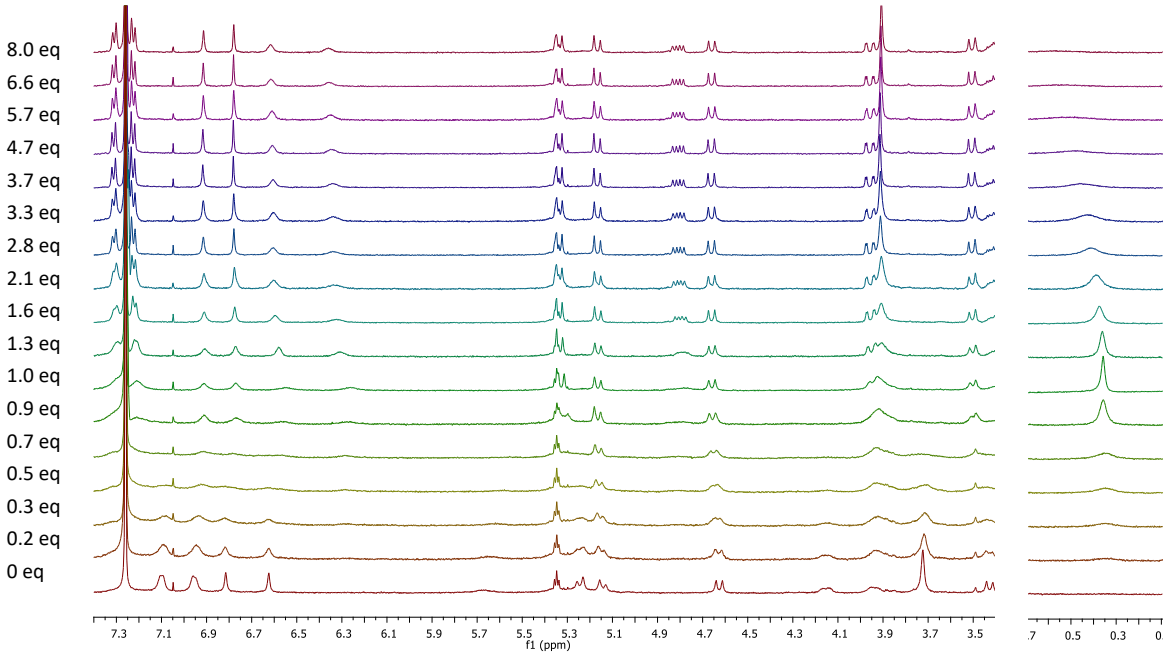


Figure III.13 : Evolution des spectres RMN ^1H ($CDCl_3$, 500 MHz, 300 K) de [**III** + Me_4N^+] = 0.5 mM après ajouts successifs de *n*-Bu_4N^+ Cl^-

Lors des ajouts successifs des ions chlorure, nous observons de façon plus intense un phénomène similaire au cas du récepteur **II**. Au début de l'expérience, tous les signaux s'élargissent jusqu'à presque disparaître dans le bruit de fond, excepté un pic à 0.4 ppm qui apparaît progressivement, qui correspond très probablement à l'ion Me_4N^+ complexé. A un équivalent d'ions chlorure, ce signal atteint son maximum puis s'atténue alors que les signaux de l'hôte se redéfinissent et on voit alors que de nombreux signaux ont subi des changements de déplacements chimiques importants. Les signaux des aromatiques des bras espaceurs retrouvent leur forme de doublet caractéristique à 7.25 et 7.3 ppm, les urées réapparaissent (signaux larges à 6.3 et 6.6 ppm), le signal des CH_3 passent de 3.7 à 3.9 ppm… Bien que nous ne comprenions pas encore toute la signification de ce phénomène, ces observations sont une preuve de l'interaction entre le complexe hôte **III** + Me_4N^+ et le substrat.

Ce signal à 0.4 ppm apparaît aussi lors des expériences de titrage par les ions fluorure (à 0.25 ppm) et bromure (à 0.6 ppm). En revanche, nous ne notons toujours pas la réapparition du pic correspondant au cation libre.

Nous avons alors tracé les variations de déplacements chimiques du O-CH_2 à 5.23 ppm (dans le cas de l'ion chlorure, c'est le signal à 5.15 ppm qui a été suivi à cause d'une trop grande déformation du signal à 5.23 ppm) en fonction du rapport substrat/récepteur puis modélisé à l'aide du logiciel BindFit pour obtenir les courbes et les constantes suivantes.

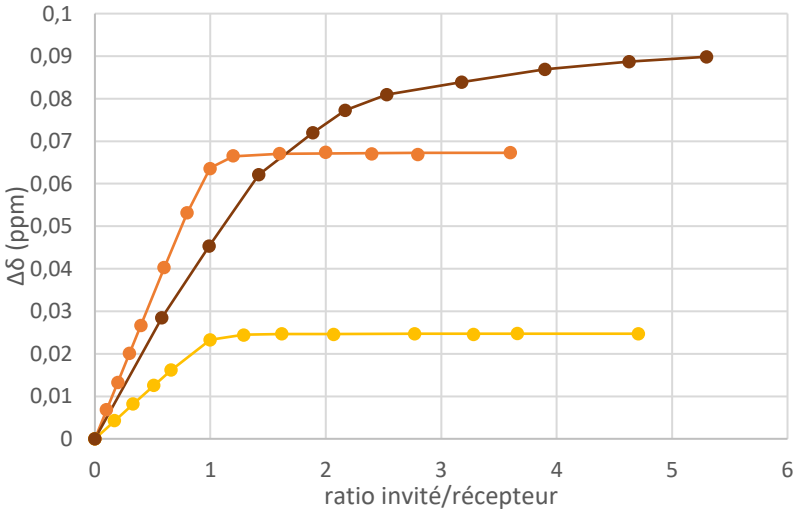


Figure III.14 : Courbes de titrage RMN ^1H (500 MHz, 300 K, $CDCl_3$) de l'hémicryptophane **III** par différents anions : F^- (-), Cl^- (-) et Br^- (-) en présence d'un équivalent de Me_4N^+ (sous la forme Me_4N^+ Pic^-)

Tableau III.4 : Constantes d'association et incertitudes données pour chaque anion par le logiciel BindFit après modélisation pour le récepteur **III**, en présence (K_a') ou en absence (K_a) d'un équivalent de Me_4N^+. K_a'/ K_a définit la valeur de la coopérativité. [a] : estimé

	K_a' (M^{-1})	K' ERREUR (%)	K_a (M^{-1})	K_a'/ K_a
F^-	>10^5 (725 000)	18.8	≥10^5 (116 500)	**6.3[a]**
Cl^-	>10^5 (970 000)	20.6	30 400	**31.9[a]**
Br^-	17 200	2.3	2 700	**6.4**

En premier lieu, nous pouvons voir que les valeurs des constantes K_a' sont très élevées, notamment dans le cas des ions fluorure et chlorure (>10^5), ce qui peut se lire clairement sur la **Figure III.14** avec des ruptures de pentes très franches pour un ratio invité / récepteur de 1/1 (courbes orange et jaune). Les rapports K_a'/ K_a sont également plus élevés que dans le cas de l'hémicryptophane **II**, indiquant que ce récepteur est encore plus adapté à la complexation de paires d'ions par son volume de cavité et sa rigidité. Ainsi, l'effet de coopérativité atteint une valeur aux alentours des 30 lorsque la paire d'ions Me_4N^+ Cl^- est encapsulée par l'hémicryptophane **III**, montrant que les interactions récepteur/substrat et substrat/substrat sont optimisées. Bien que les constantes soient élevées, nous n'observons pas d'effet aussi important pour les autres paires d'ions. Une explication possible est que dans le cas de la complexation d'ion fluorure, sa forte aptitude à lier des liaisons hydrogène avec les urées, le contraint à rester dans la partie basse de la cage. L'interaction avec l'ion ammonium encapsulé dans la partie haute, est alors plus difficile que pour les ions chlorure, qui sont un peu moins figés dans l'espace. Pour les ions bromure, qui sont plus volumineux, l'ajout d'un deuxième substrat peut simplement provoquer une gêne stérique qui limite la bonne mise en place des interactions hôte/invité, ce qui a été mis en évidence par la DFT dans le cas de l'hémicryptophane **II**. En résumé, la paire d'ions Me_4N^+ Cl^- présente le meilleur compromis lui permettant d'être la mieux reconnue par l'hémicryptophane **III**. De telles valeurs de constantes n'avaient pour l'instant jamais atteintes avec ce type d'hôte, et cela nous permet de dire que ce récepteur présente un caractère hétéroditopique efficace.

Au vu de ces résultats, nous nous sommes intéressés à la reconnaissance de récepteurs zwiterrioniques.

4. Reconnaissance de zwitterions

En biochimie, la reconnaissance de zwitterions est un enjeu de taille. Dans la littérature, les hémicryptophanes ont par exemple été utilisés pour la reconnaissance sélective de la taurine, avec une constante d'association de 14 000 M^{-1} (récepteur tri-amide **1** synthétisé par O. Perraud, dans un mélange acétonitrile/eau (90/10)).

Ayant démontré l'hétéroditopicité des hémicryptophanes **II** et **III**, en encapsulant simultanément des ions ammonium et des motifs anioniques, nous nous sommes intéressés à la complexation de la glycine, de la β-alanine et de l'acide γ-aminobutyrique (appelé aussi GABA). Leurs structures ne variant que par la longueur de la chaîne carbonée, il serait possible d'observer directement l'impact de celle-ci sur leur reconnaissance par les récepteurs.

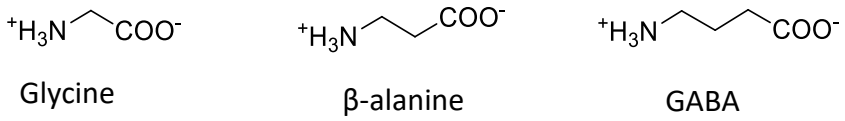


Figure III.15 : Structures des zwitterions utilisés pour cette étude

Ces molécules sont très bien solvatées dans l'eau ; en revanche, elles restent insolubles dans les solvants organiques, c'est pourquoi nous avons dû utiliser un mélange de deux solvants. Les récepteurs **II** et **III** étant insolubles dans l'acétonitrile, nous avons utilisé un mélange DMSO-d_6 : D_2O dans des proportions 80 : 20 pour arriver à solubiliser à la fois les récepteurs et les différents substrats. L'inconvénient est le caractère fortement dissociant de ce mélange, qui joue sur la capacité de reconnaissance des récepteurs. Ainsi, il serait logique que les constantes d'association soient plus faibles que celles observées précédemment.

a. Tentatives de reconnaissance de zwitterions par le récepteur II

Nous nous sommes tout d'abord intéressés aux capacités de reconnaissance de zwitterions de l'hémicryptophane **II**. Malgré des constantes généralement plus faibles que pour le récepteur **III**, il est possible que dans ce cas, sa cavité plus grande soit favorable.

Nous avons réalisé les expériences de titrages avec des solutions titrées à de 2.5 mM (récepteur **II**) et des solutions titrantes à 25 mM (substrats).

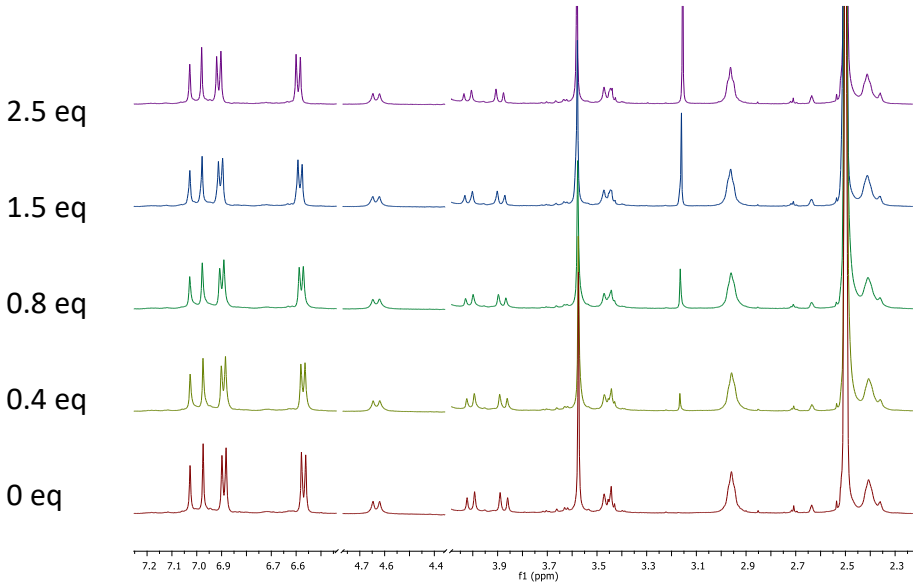


Figure III.16 : Exemples de courbes de titrages RMN ^{1}H (DMSO-d_6/D_2O, 500 MHz, 300 K) du récepteur **II** après ajouts successifs d'une solution de glycine à 25 mM.

Après plusieurs ajouts de solution titrante, nous n'observons que des changements de déplacements chimiques mineurs qui après modélisation avec le logiciel BindFit, ne donnent que des constantes nulles ou des échecs de modélisation. Les mêmes observations ont pu être faites avec les deux autres substrats (β-alanine et GABA), ce qui signifie que ce récepteur n'est pas adapté à ces invités de type zwitterions dans ces conditions.

b. Reconnaissance sélective de l'acide γ-aminobutyrique par le récepteur III

Nous nous sommes alors tournés vers le récepteur **III** pour complexer ces trois substrats. Les variations de déplacements chimiques sont à nouveau très faibles mais cette fois, nous avons pu obtenir des constantes après modélisation avec le logiciel BindFit, pour la glycine et l'acide γ-aminobutyrique en suivant les signaux des protons du O-CH_2 du récepteur.

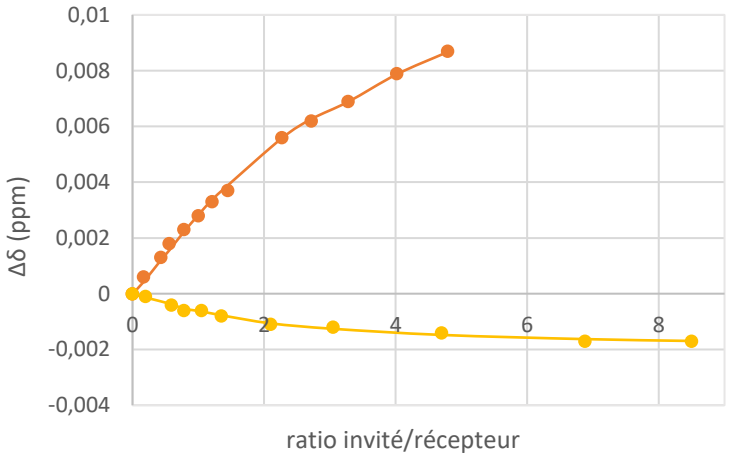


Figure III.17 : Courbes de titrage RMN ^{1}H (500 MHz, 300 K, DMSO-d_6/D_2O (80/20)) de l'hémicryptophane **III** par deux zwitterions : glycine (-) et GABA (-)

Tableau III.5 : Constantes d'association exprimées en M^{-1} et incertitudes (notées entre parenthèses) données pour chaque zwitterion par le logiciel BindFit après modélisation pour le récepteur **II** et **III**

Substrats/ Récepteurs	**II**	**III**
Glycine	0	86 (2.4%)
β-alanine	0	0
GABA	0	400 (10.4%)

Nous observons ici que les signaux des protons subissent un blindage ou un déblindage selon le substrat utilisé. Cela signifie que les environnements électroniques de ces protons sont différents et peut-être que les molécules invitées se répartissent dans la cavité différemment selon la taille de leur chaîne carbonée. Ainsi, cela pourrait expliquer la non-reconnaissance de la β-alanine qui serait disputée entre ces deux répartitions et donc moins reconnue.

Contrairement à l'hémicryptophane **II** et malgré l'utilisation de solvants compétitifs, le récepteur **III** est capable de reconnaître sélectivement l'acide γ-aminobutyrique avec une constante de 400 M^{-1}, apportant une preuve supplémentaire de la capacité de ces nouveaux hémicryptophanes « urées » à être de bons récepteurs.

5. Conclusions

Dans ce chapitre, nous avons tout d'abord mis en évidence la reconnaissance du cation Me_4N^+ par les deux plus grands hémicryptophanes, composés d'un CTV dans la partie haute et d'une partie basse comportant trois urées. Cette dernière présentant une forte capacité à complexer les anions, nous avons ensuite étudié les capacités réceptrices de ces hôtes en encapsulant plusieurs paires d'ions. Des valeurs de constantes d'association supérieures à 10^5 M^{-1} ont été mesurées, en présence d'un équivalent de l'ion tétraméthylammonium prouvant l'hétéroditopicité de ces hémicryptophanes. Un facteur de coopérativité supérieure à 30 a également été calculé dans le cas de la complexation de la paire d'ions Me_4N^+ Cl^- avec le récepteur **III**, ce qui est une valeur deux fois supérieure à celle mesurée pour cette même paire d'ions, avec un hémicryptophane constitué d'un tripode amide précédemment décrite dans la littérature.[125]

Enfin, nous avons vu dans la troisième partie de ce chapitre, que le récepteur **II** n'était pas adapté à la complexation des zwitterions glycine, β-alanine et acide γ-aminobutyrique dans un mélange DMSO / eau. En revanche, nous avons mesuré des constantes d'association de l'ordre de 100 et de 400 M^{-1} avec l'hôte **III** pour la glycine et la GABA respectivement, malgré l'utilisation de ce mélange de solvant fortement dissociant.

L'utilisation d'un motif urée nous a permis d'améliorer la capacité de complexation de nos récepteurs. Les hémicryptophanes se sont donc révélés être des récepteurs d'anions, de cations, de paires d'ions et de zwitterions, extrêmement efficaces et sélectifs.

Chapitre IV :

Encapsulations de molécules neutres et synthèses de ligands et de catalyseurs : Premiers pas vers la catalyse d'oxydation du méthane

1. Introduction

a. Les enjeux de l'oxydation du méthane

Depuis plusieurs années, le taux de méthane dans l'atmosphère retient notre attention. Celui qu'on considère comme le deuxième gaz à effet de serre le plus important (après le dioxyde de carbone), est en forte augmentation depuis 2007 (d'environ 6 ppb par an), avec 558 millions de tonnes par an relâchées dans notre atmosphère (données du Global Methane Budget, 2016). Dans la nature, on trouve surtout du méthane dans les marais, les lacs, les océans et dans le pergélisol, sous forme d'hydrates de méthane ou clathrates (stable sous certaines conditions de température et de pression). Cela représente environ 40% des sources d'émissions de méthane. Les 60% restants, sont donc de nature anthropique et viennent notamment de l'utilisation intensive de l'agriculture, du traitement de nos déchets et de la production et de l'utilisation des énergies fossiles. La détection de méthane est très difficile en raison de ces nombreuses sources et on a encore du mal à le quantifier. Mais en se réchauffant, le pergélisol se fissure et libère du méthane ; il est donc probable que dans les années à suivre, ce taux augmente encore.[141]

Sur une période de vingt ans, le méthane a un pouvoir de réchauffement global (aussi appelé PRG) de 84 ; ce qui signifie qu'une tonne de CH_4 a un impact sur notre environnement équivalent à 84 tonnes de CO_2. Puisque la durée de vie du méthane dans l'atmosphère n'est que de neuf ans, ce taux diminue mais reste important et sur cent ans, son PRG est toujours de 28.

Le méthane se présente sous la forme d'un gaz à température ambiante et celui-ci est inflammable (par exemple, le grisou est très majoritairement constitué de méthane). A cause de ces propriétés, le stockage et le transport de méthane reste très coûteux. Une façon possible de le valoriser est de le transformer en méthanol. En effet, le plus simple des alcools est liquide et se trouve être une matière première de grande importance pour l'industrie chimique. La demande globale en méthanol atteint 91 milliards de litres en 2015[142] : 40% de la production est convertie en formaldéhyde pour être utiliser dans les matières plastiques, les résines, les peintures…[143] Sa transformation en méthyltertiobutyléther (utilisé par exemple, comme additif antidétonant dans les essences) ou en acide acétique, est également considérable (respectivement 19% et 10% de la production totale). De plus, le méthanol est souvent envisagé pour remplacer notre pétrole actuel[144] : en automobile, certains constructeurs utilisent déjà du M85 (constitué de 85% de méthanol et de 15% d'essence) et les magazines le présentent désormais comme un substituant du super sans plomb, économique et écologique.[145,146]

Malheureusement, le transformer n'est pas si simple, le problème étant à la fois cinétique et thermodynamique. Les liaisons C-H du méthane sont très stables et leur énergie de dissociation est d'environ 104 $kcal.mol^{-1}$. De plus, l'état triplet du dioxygène ne permet pas

directement une réaction avec l'état singulet du méthane. Une fois le méthanol formé, il est également très difficile de ne pas le suroxyder en formaldéhyde, en acide formique ou en CO_2.[147] C'est pourquoi le méthanol, au niveau industriel, est produit en deux étapes, par le procédé dit « indirect » :[148]

- $CH_4 + H_2O \longrightarrow CO + 3\ H_2$ $\Delta H(298\ K) = 206\ kJ.mol^{-1}$
- $CO + 2\ H_2 \longrightarrow CH_3OH$ $\Delta H(298\ K) = -126.4\ kJ.mol^{-1}$

Le vaporeformage du méthane, qui est la première étape, nécessite de hautes températures ainsi que de fortes pressions (environ 800 °C, 20 bars) ce qui très couteux en énergie. La seconde, quant à elle, se fait dans des conditions plus douces mais requiert l'utilisation de catalyseurs ($Cu/ZnO/Al_2O_3$).

Encore aujourd'hui, réussir cette transformation avec des rendements et des sélectivités optimisés, est considéré comme le Saint Graal de certains chimistes.

b. La Méthane MonoOxygénase (MMO)

Pourtant, la transformation du méthane en méthanol est courante dans la nature. Nous avons vu dans le premier chapitre que les enzymes sont des catalyseurs redoutables et là encore, elles arrivent à oxyder ce substrat pourtant très stable avec un rendement et une sélectivité inégalés, à une température proche de l'ambiante. L'enzyme effectuant cette performance est la Méthane MonoOxygénase (MMO), présente dans les bactéries méthanotrophes. De nombreuses études ont été menées sur la structure de cette enzyme et celle-ci est de mieux en mieux connue.

Il existe deux types de MMO : la MMOs (« soluble ») et la pMMO (« particulate »), leur expression étant dépendante de la concentration en cuivre dans le milieu.[149] Bien qu'elles catalysent la même réaction, elles sont totalement différentes aussi bien en terme de structure que de mécanisme.

La pMMO est une protéine membranaire et pour des raisons d'instabilité et de problèmes de purification, sa structure est la moins bien définie des deux types de MMO. D'intensives études sont en cours pour l'élucider mais plusieurs hypothèses subsistent au fil de ces recherches. Il est généralement admis que celle-ci est composée d'au moins une hydroxylase comportant 3 sous-unités βαγ, appelées pmoB, pmoA et pmoC (par ordre de taille) arrangées en trimère. Plusieurs centres métalliques existent au sein de ces structures ; dans les sous-unités pmoB, on trouve un site de liaisons complexant un atome de cuivre (certainement un Cu^{I}) et un autre site en complexant deux (Cu^{II}-Cu^{I}).[150] Ce dernier est supposé être le site actif permettant l'hydroxylation de substrats. On remarque également dans la sous-unité pmoC, un autre site de liaison métallique pouvant coordiner un atome de cuivre ou un atome de zinc. Malheureusement, les chercheurs n'ont pas encore réussi à attribuer les rôles de chacun de ces sites de liaisons.[151]

La MMOs est une protéine située dans le cytosol et elle est constituée de trois protéines différentes qui travaillent en symbiose : une hydroxylase (MMOH), une réductase (MMOR) et une protéine régulatrice (MMOB).

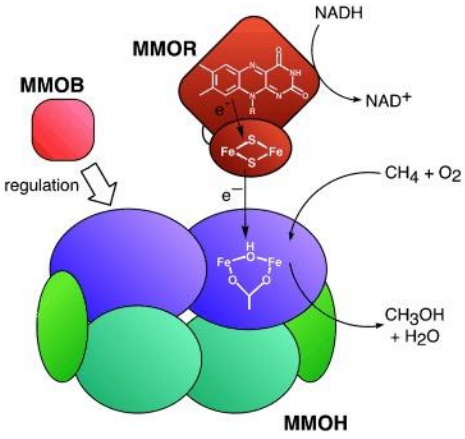


Figure IV.1 : Schéma des trois protéines composant la sMMO et leurs principaux rôles dans la catalyse d'oxydation du méthane [152]

La MMOH est un dimère de trois sous unités de composition $\alpha_2\beta_2\gamma_2$.[153] Chaque sous-unités α contiennent un site catalytique composé d'un centre dinucléaire ferrique, où le dioxygène est activé et le méthane est transformé. La MMOR est une ferrédoxine flavoprotéine qui transporte les électrons du NADH vers la MMOH (via les cofacteurs FAD et Fe_2S_2) et la MMOB régule l'ensemble en se complexant à la MMOH, ce qui affecte les accès, la structure et la réactivité du centre differique.[154] L'ensemble comprend également différentes séries de poches connectées permettant d'acheminer les substrats, le dioxygène, les électrons et les protons au site actif au sein de l'enzyme.[155] Ces différents accès sont strictement contrôlés et peuvent adoptés une conformation « ouverte » ou « fermée » qui prévient l'excès de protons ou d'électrons qui nuirait à la catalyse.[156]

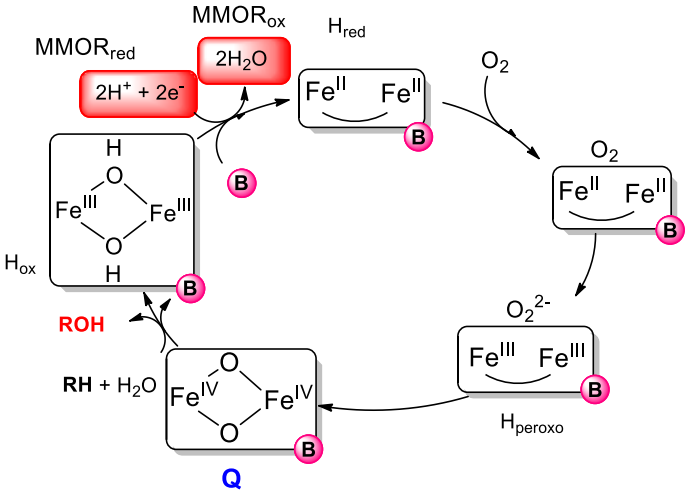


Figure IV.2 : Cycle catalytique de la MMOs au sein des sous-unités α de la MMOH. MMORred et MMORox représentent respectivement, la MMOR réduite ou oxydée et **B** la protéine régulatrice MMOB.[156]

En réduisant les espèces Fe^{III} en Fe^{II}, la distance entre les deux atomes de fer est légèrement augmentée et la libération d'un site de coordination, permet l'interaction avec le dioxygène. Malheureusement, les structures des intermédiaires intégrant le dioxygène sont encore discutées. Dans le cycle catalytique représenté dans la **Figure IV.2**, nous pouvons voir que l'intermédiaire **Q**, composé de deux atomes de fer à l'état d'oxydation +IV, est l'élément clé et permet l'hydroxylation du substrat.

c. Exemples d'autres métallo-oxygénases

De nombreuses autres métallo-enzymes utilisent l'oxygène de l'air pour oxyder des substrats très stables avec des conditions douces, généralement avec de très bonnes régio/stéréosélectivités. La plus connue est sans aucun doute, le cytochrome P450, qui effectue l'hydroxylation de liaison C-H et l'époxydation d'alcènes avec d'excellentes sélectivités. Son site actif est constitué d'un atome de fer lié à une porphyrine. Un site de coordination reste libre en position axiale pour la liaison et l'activation de l'O_2 et cela aboutit à la formation de Fe(IV)-oxo capable d'oxyder différents substrats (voie **a**, **Figure IV.3**). La voie **b** reprend le mécanisme de la MMOs, détaillée dans la sous-partie précédente. Les tyrosinases sont un exemple similaire mais leur centre catalytique est composé d'atomes de cuivre. La voie **c** détaille le mécanisme d'action des enzymes contenant un site actif mononucléaire. Ainsi, un fer de degré d'oxydation +V, a été proposé mais jamais observé.[157]

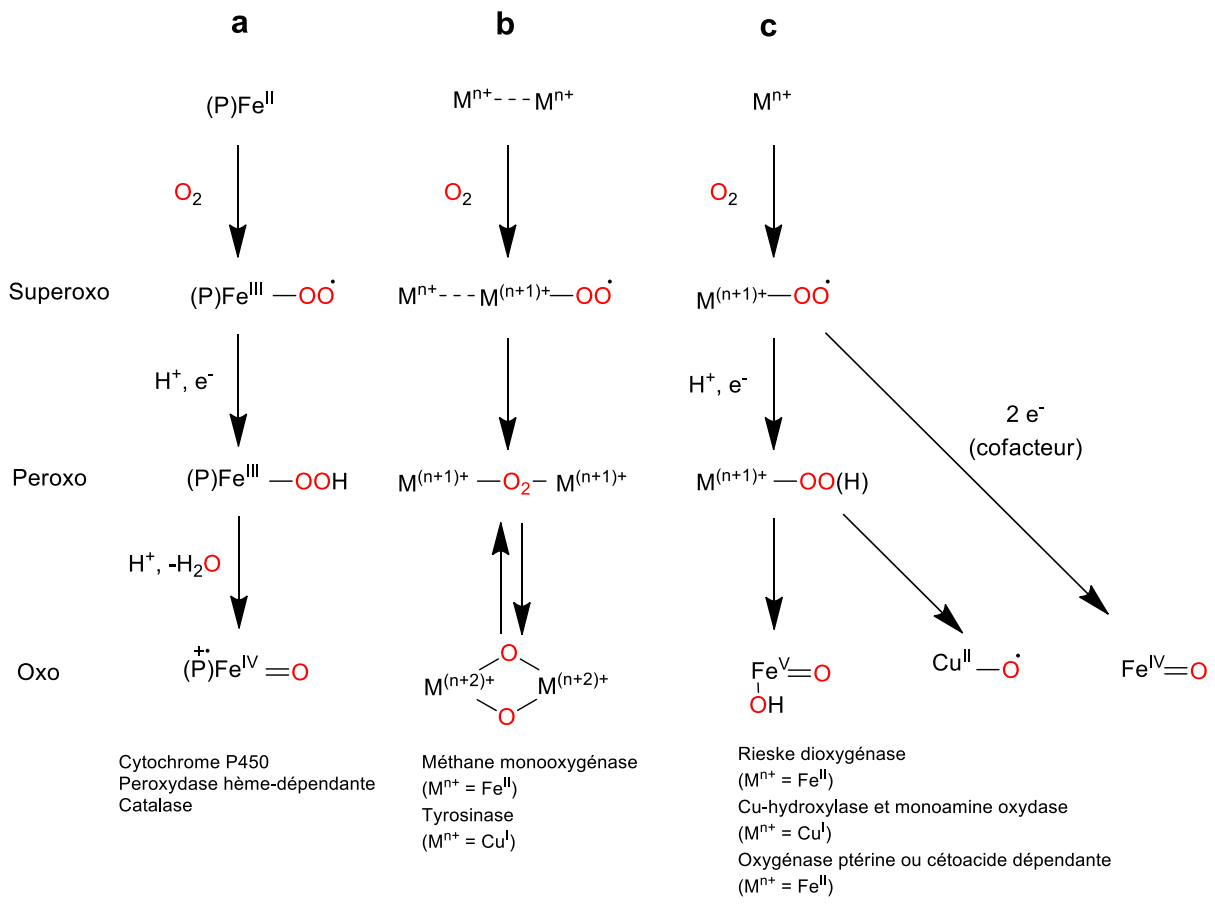


Figure IV.3 : Mécanismes d'oxydation (supposés) de différentes métallo-enzymes. P : porphyrine ; M : métal ; e^- : électrons

D'après la **Figure IV.3**, bon nombre de métallo-oxygénases passent par des centres métalliques de haute valence pour effectuer leurs rôles. En conclusion, nous pouvons dire que les espèces Fe(IV)-oxo sont des cibles intéressantes pour le développement de mimes enzymatiques capables d'oxyder des substrats très stables tels que le méthane.

Ainsi, il serait intéressant d'ajouter ces catalyseurs dans des structures de type hémicryptophanes. Puisque le méthane est sélectivement reconnu par des molécules cages, les cryptophanes, qui sont proches de la structure de nos molécules hôtes, y associer un catalyseur actif en oxydation sur des molécules stables permettrait de renforcer les interactions entre le catalyseur et son substrat et d'effectuer l'hydroxylation du méthane de manière sélective et efficace.

2. Vers la catalyse dans l'eau

a. Etude de complexation de molécule neutre : CH_4

Pour pouvoir transformer le méthane en méthanol, il est nécessaire que celui-ci rentre au sein de la cavité afin d'être en contact avec le catalyseur. Nous avons alors voulu vérifier dans un premier temps, si les différents hémicryptophanes synthétisés pouvaient être des hôtes efficaces pour ce substrat.

Les premières études ont été faites par RMN ^{1}H sur la cage **I**. Le solvant utilisé tout au long de ces études est le tétrachloroéthane deutéré : ce dernier est plus volumineux que le chloroforme et prévient la complexation de solvant au sein de la cavité qui rentrerait en compétition avec la fixation du substrat. Nous avons tout d'abord comparé les spectres RMN ^{1}H de l'hôte seul et celui de l'hôte en présence du méthane dissous dans le solvant, par bullage. Le signal du méthane est un singulet à 0,24 ppm.

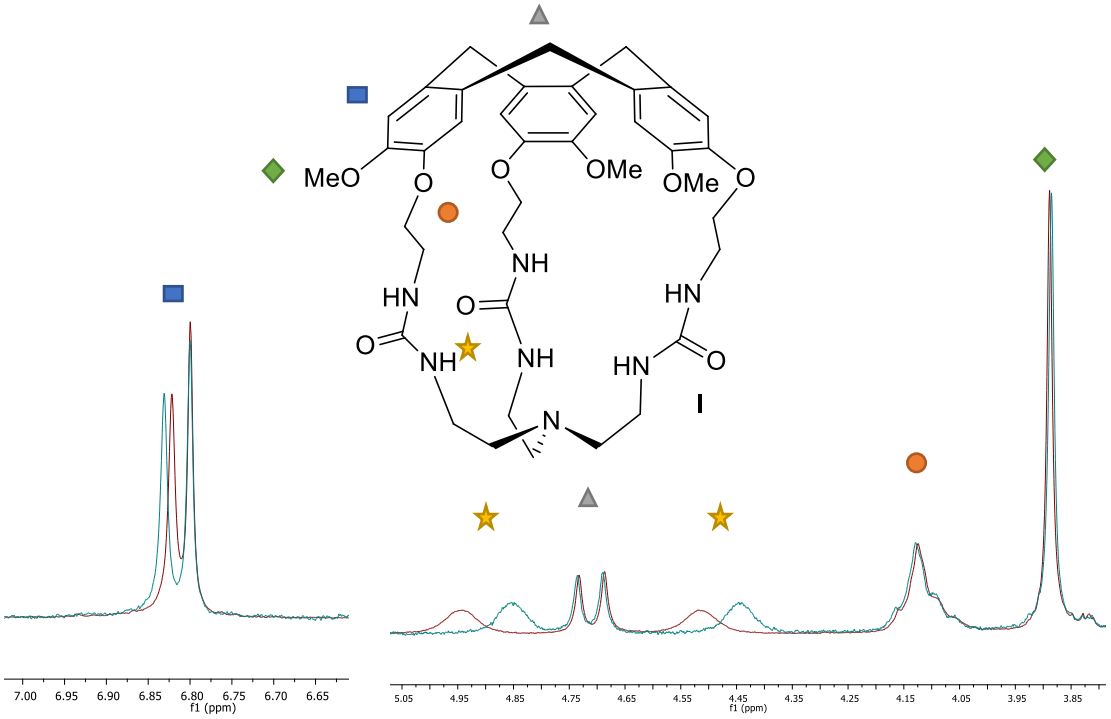


Figure IV.4 : Comparaison des spectres RMN ^{1}H dans $C_2Cl_4D_2$ de l'hôte seul (en vert) et de l'hôte en présence de méthane (en rouge) à 298 K

Nous pouvons voir avec cette superposition de spectres (**Figure IV.4**) que les signaux des aromatiques sont légèrement affectés. Nous pouvons également noter un léger déblindage du signal des OMe de l'ordre de l'Hertz mais également un déblindage plus significatif des urées montrant une interaction avec le substrat.

Ensuite, lors de l'expérience RMN 2D NOESY, nous n'avons pas pu observer de corrélation entre le substrat et le récepteur. Cependant, nous avons noté la disparition des tâches de

corrélation entre les protons du récepteur lors de l'ajout de méthane dans le milieu. En s'insérant dans la cavité, il est possible que le méthane gêne les interactions entre les protons de l'hémicryptophane et cela se traduit par la disparition de ces corrélations sur le spectre 2D NOESY.

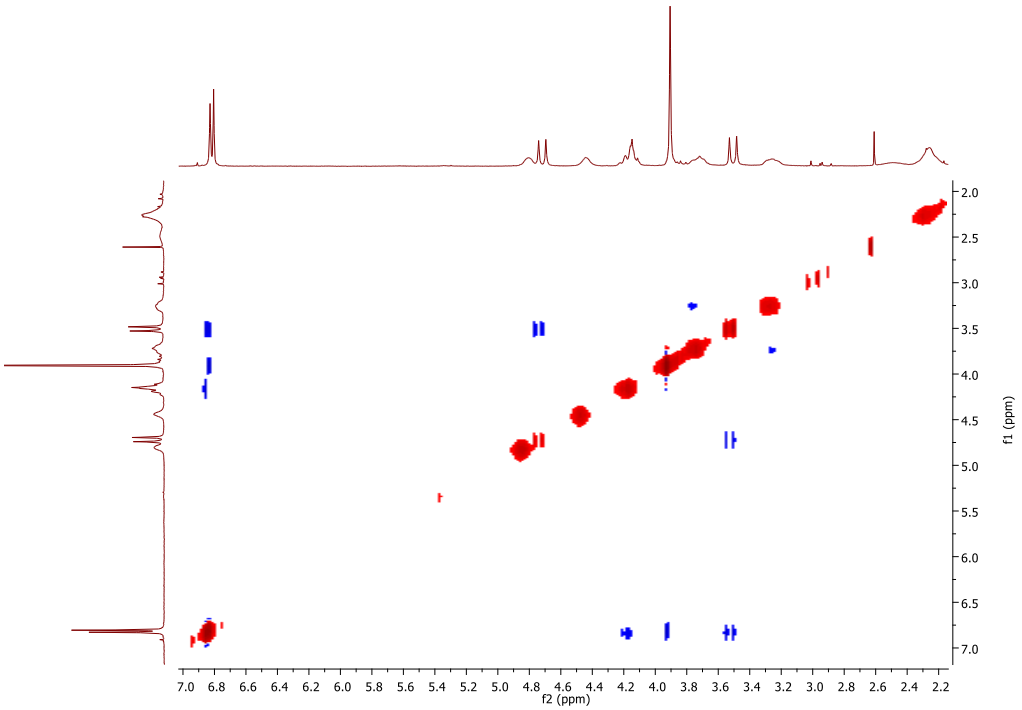


Figure IV.5 : Spectre 2D NOESY de la cage **I** en absence de méthane

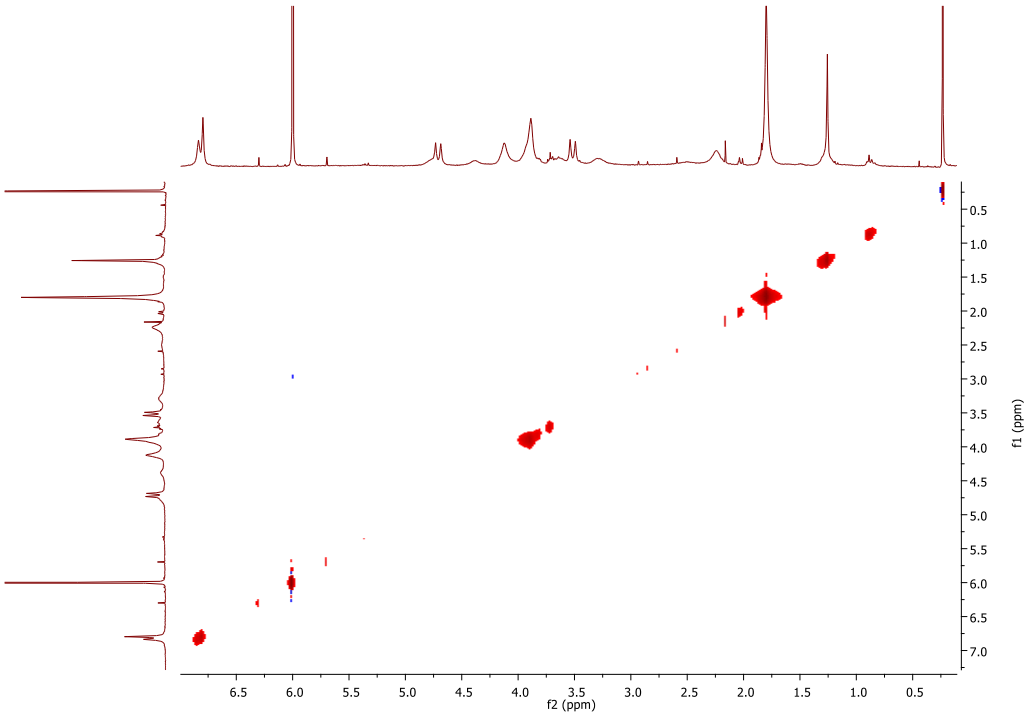


Figure IV.6 : Spectre 2D NOESY de la cage **I** en présence de méthane

Nous avons également essayé de descendre en température, comme dans le cas des paires d'ions, pour diminuer la cinétique d'échange.

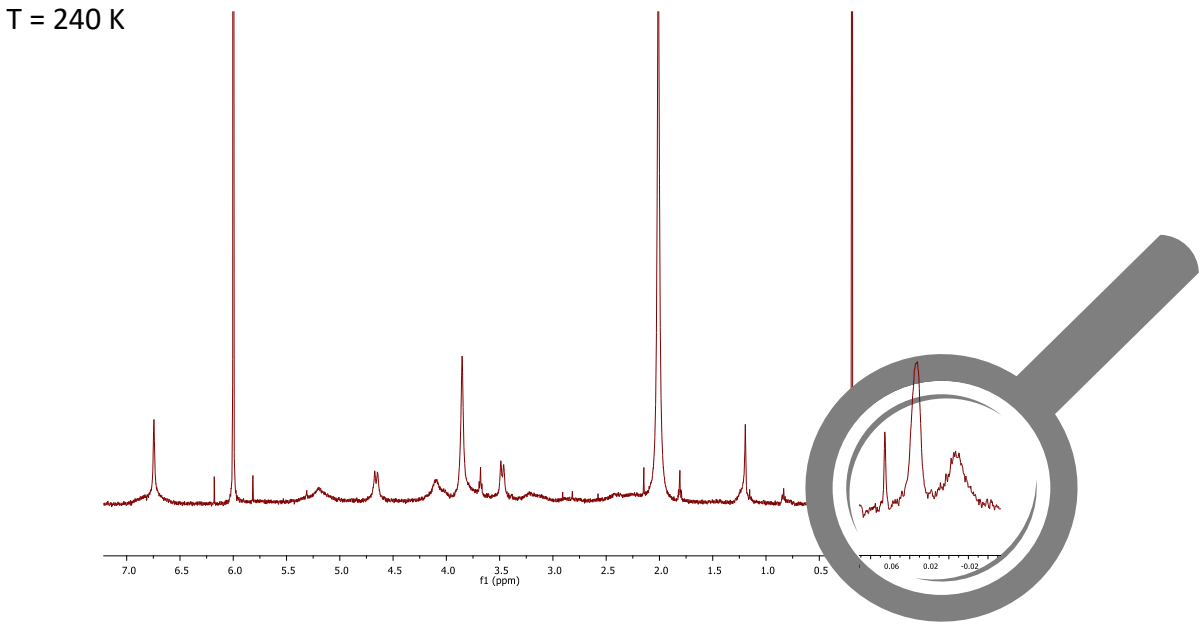


Figure IV.7 : RMN ^{1}H à 240 K de l'hémicryptophane **I** en présence de CH_4

A -0.01 ppm, l'apparition d'un signal large peut être attribué au signal du méthane piégé dans l'hémicryptophane **I** (**Figure IV.7**). Ce signal fortement blindé, est déjà apparu dans les Δδ négatifs lors de l'encapsulation de ce gaz par des cryptophanes à basse température.[80] Enfin, lorsque l'on fait l'acquisition, à nouveau à température ambiante, l'échange redevient rapide à l'échelle de temps RMN et ce signal disparaît, ce qui signifie que le récepteur **I** est capable d'encapsuler le méthane.

Nous nous sommes ensuite intéressés à la complexation du méthane par l'hémicryptophane **III**. Nous avons à nouveau comparé les spectres RMN ^{1}H avant et après bullage de CH_4 dans le tube RMN contenant l'hôte.

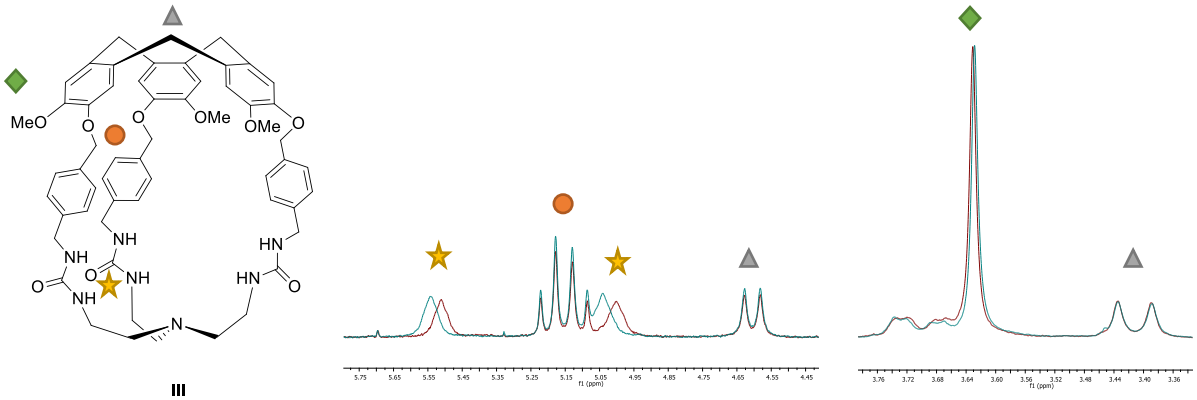


Figure IV.8 : Comparaison des spectres RMN ^{1}H dans $C_2Cl_4D_2$ de l'hôte **III** seul (en vert) et de l'hôte en présence de méthane (en rouge)

La **Figure IV.8** nous montre qu'à nouveau, les signaux des urées subissent un déblindage mais plus faible que dans le cas du récepteur **I**. Les autres signaux de l'hôte ne semblent que très peu affectés par l'ajout de méthane, ce qui signifie que celui-ci n'interagit avec l'hôte **III** que faiblement. De plus, la RMN 2D NOESY ne montre pas de différence significative avant et après l'ajout de substrat et les RMN ^{1}H à basse température ne montrent pas non plus de signaux correspondant au méthane complexé, ce qui va dans le sens d'une interaction modérée.

Toutes ces études RMN nous révèlent la fixation du CH_4 au sein du récepteur **I** et plus faiblement dans le récepteur **III**. Cette différence peut être attribuée à nouveau à la taille de la cavité qui est sans doute plus adaptée dans le cas de l'hémicryptophane **I**. Puisque l'hydroxylation du méthane par la MMOs se fait en condition physiologique, il est intéressant de travailler sur un système similaire, avec un hôte hydrosoluble, ce qui pourrait renforcer l'encapsulation du méthane, au sein de la cavité hydrophobe du récepteur.

b. Synthèse d'un hémicryptophane hydrosoluble

A ce jour et à notre connaissance, deux hémicryptophanes hydrosolubles ont été synthétisés en déprotégeant les OMe du CTV ou en les remplaçant par des groupements carboxylates.[97,158] L' hémicryptophane **4** s'est révélé être également un hôte efficace, puisque celui-ci reconnaît sélectivement la choline avec une constante K = 6,4 × 10^3 M^{-1}.

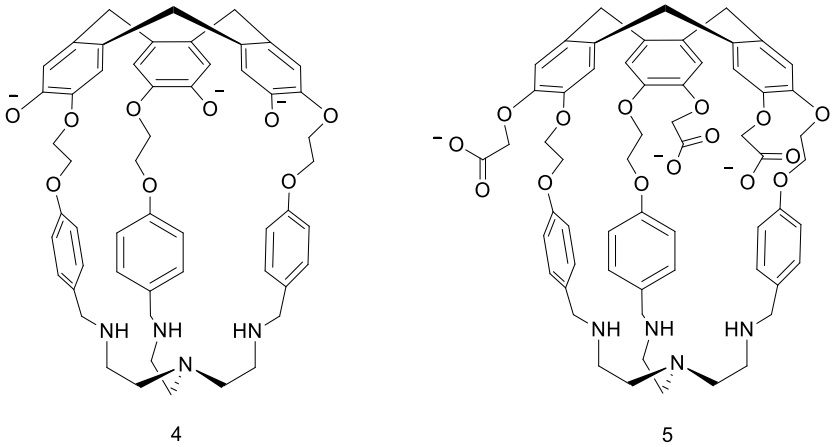


Figure IV.9 : Structures des hémicryptophanes hydrosolubles synthétisés par A. Schmitt

S'inspirant des travaux de R. M. Fairchild et de K. T. Holman, pour augmenter son hydrosolubilité, nous avons modifié l'hémicryptophane **I** en ajoutant des motifs Cp*Ru liés aux aromatiques du CTV, dans la partie haute de la cage. Cette cage étant la plus prometteuse en solvant organique pour la complexation du méthane, elle présente aussi l'avantage de n'avoir des cycles aromatiques que sur la partie CTV ce qui limitera la ruthénation à la partie haute. Cette transformation permet également de convertir la partie de la cavité π-basique, le CTV,

en cavité π-acide qui aura également un effet bénéfique sur les capacités d'encapsulation de cet hôte sur des substrats de type anionique.[159]

De plus, en travaillant dans l'eau, il est possible de bénéficier d'un effet hydrophobe accru. Le méthane étant hydrophobe, les liaisons entre ce substrat et la cavité de la cage également hydrophobe, en seraient renforcées. Malheureusement, la reconnaissance en milieux aqueux n'est possible que dans le cas où le récepteur est lui-même hydrosoluble.

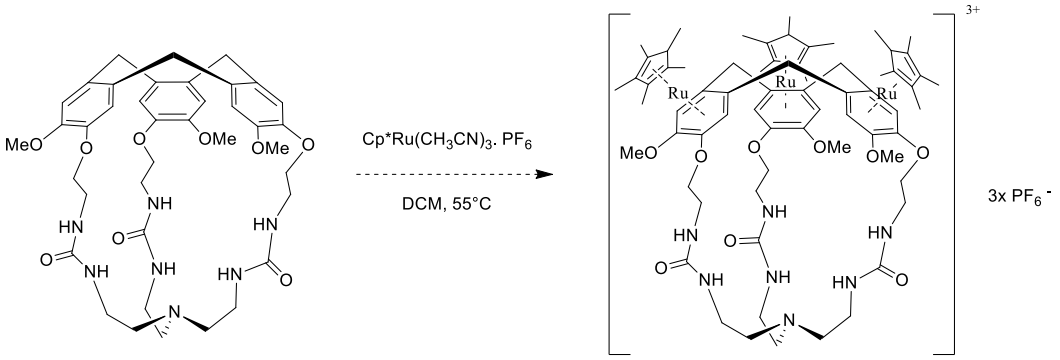


Figure IV.10 : Dernière étape de synthèse du deuxième hémicryptophane hydrosoluble

Afin de substituer l'hémicryptophane **I**, nous avons utilisé cinq équivalents de Cp* tétrakisacétonitrile ruthénium hexafluorophosphate, dans du DCM pendant 24 h à 55 °C. Le produit précipite ; celui-ci est filtré et séché sous pression réduite.

Lors de l'analyse RMN, nous avons néanmoins remarqué que le produit n'était que faiblement soluble dans l'eau et nous avons observé une série de signaux mettant en avant une dissymétrie.

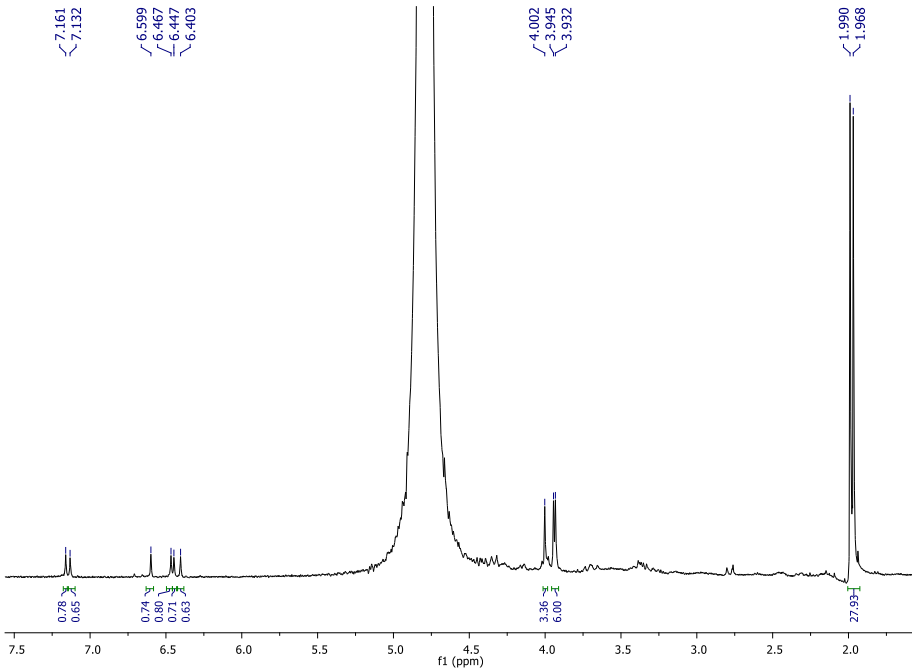


Figure IV.11 : Spectre RMN ^{1}H (400 MHz, 298 K, D_2O) obtenu lors de la dernière étape de synthèse de la cage hydrosoluble

Nous pouvons voir six signaux dans la zone des aromatiques : deux aux alentours des 7,1 ppm et quatre autres autour des 6,5 ppm ainsi que trois signaux autour des 4,0 ppm (zone des OMe des hémicryptophanes). Ces signaux appartiennent au récepteur, et leurs intégrations nous montrent que la symétrie de l'hôte a été rompue. Les deux singulets intenses à 2,0 ppm, intégrant pour presque 30, appartenant aux Cp* nous le confirment également : l'hémicryptophane n'est pas tri-substitué (**IV**) mais di-substitué (**V**).

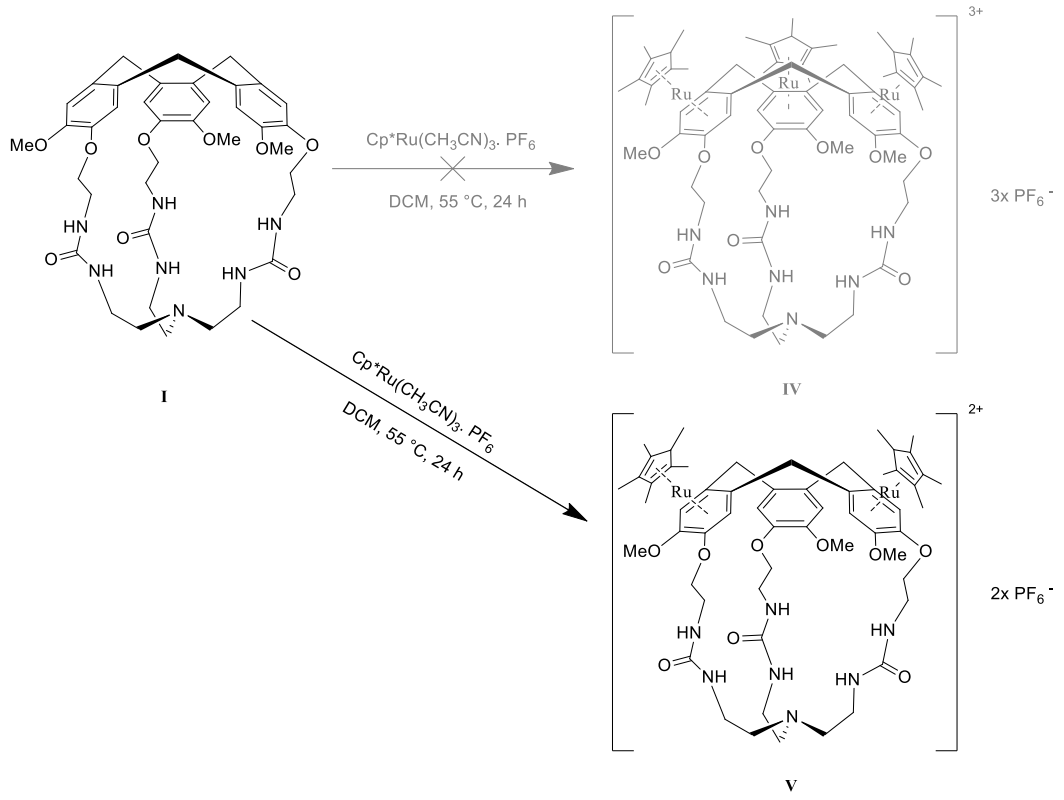


Figure IV.12 : Structure correcte de la cage hydrosoluble (**V**) après analyse des données RMN

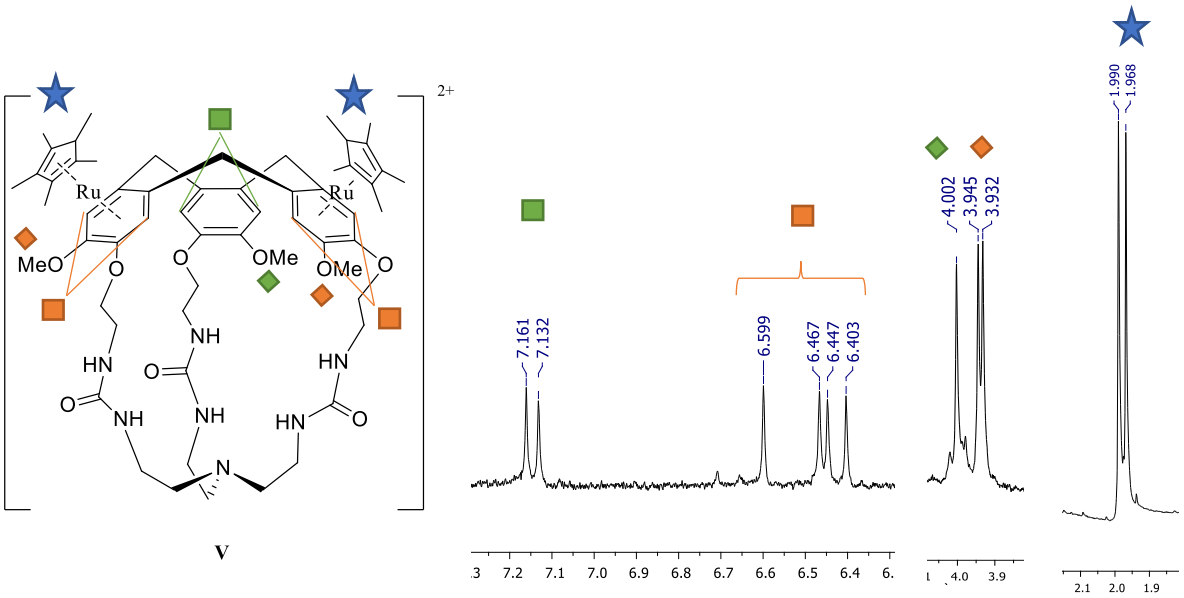


Figure IV.13 : Attribution des signaux RMN ^{1}H au récepteur **V**

Nous distinguons donc deux jeux de signaux : les premiers (**Figure IV.13**, en vert) sont plus déblindés que les autres et correspondent très probablement aux protons situés sur la branche non substituée tandis que les autres (**Figure IV.13**, en orange), affectés par le Cp*Ru, se blindent.[159]

Cette structure a également été confirmée par spectrométrie de masse avec un pic dominant à 617.8 (m/z théorique à 618.2) et un profil isotopique correspond à une espèce dichargée avec 2 RuCp* fixés sur l'hémicryptophane.

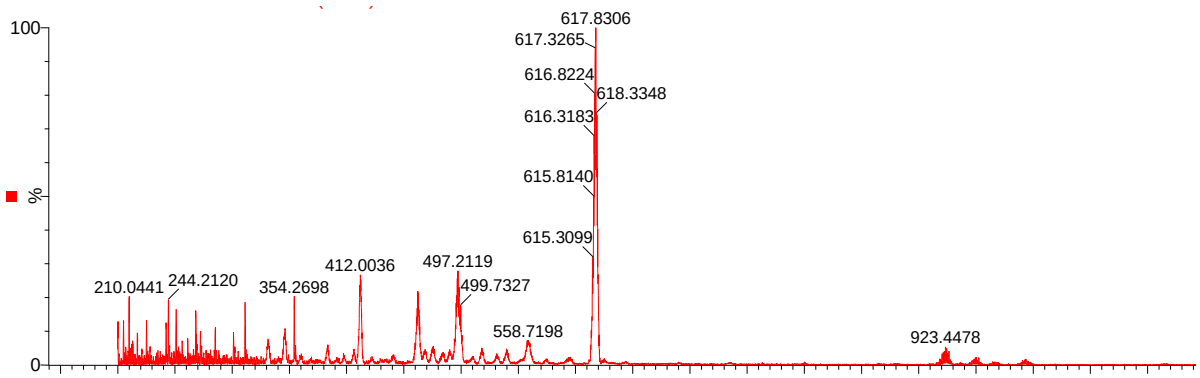


Figure IV.14 : Spectre de masse du composé **V** après filtration

D'autres tests sont également en cours pour obtenir le composé **IV**, tri-substitué. Malgré différents essais (variation de la température, du solvant, du temps de réaction ainsi que du nombre d'équivalents de Cp*Ru(CH_3CN)$_3$.PF_6), cet hôte n'a pour l'instant pas été obtenu.

c. Etudes de complexation de substrats neutres dans l'eau : CH_4 et H_2

Nous avons alors essayé de complexer le méthane dans l'eau. De la même façon que précédemment nous avons comparé les spectres RMN ^{1}H avec et sans méthane.

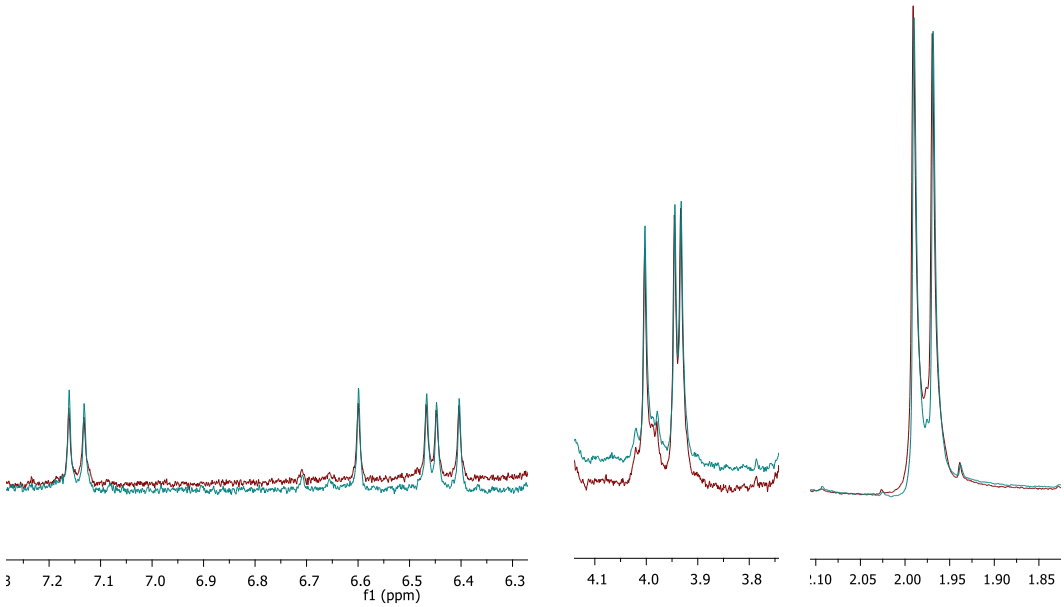


Figure IV.15 : Superposition des spectres RMN ^{1}H du composé **V** en présence (en rouge) et en absence (en vert) de CH_4

Avec la **Figure IV.15**, nous pouvons voir que les signaux de l'hôte ne sont pas affectés par la présence de substrat, malgré l'effet hydrophobe. Des changements de conformation de la molécule hôte, liés au changement de solvant peuvent expliquer ce manque d'affinité pour le méthane.

Au vu de ces résultats, nous avons essayé de complexer un autre substrat susceptible de rentrer dans la petite cavité : le dihydrogène.

Tout d'abord, nous avons essayé de le complexer au sein du récepteur **I**, non hydrosoluble. Pour cela, le solvant RMN reste le tétrachloroéthane.

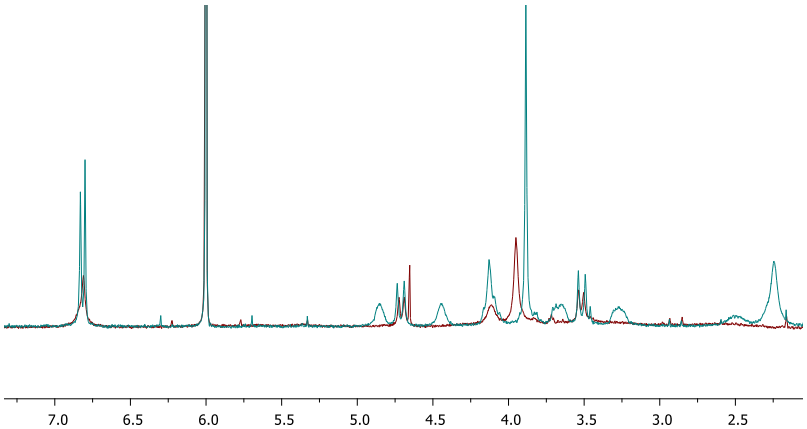


Figure IV.16 : Superposition des spectres RMN ^{1}H de l'hôte **I** en présence (en rouge) ou en absence (en vert) de dihydrogène

Avec cette comparaison, nous pouvons affirmer que le dihydrogène interagit fortement avec le récepteur. En effet, nous notons une variation de déplacement chimique pour plusieurs signaux des protons de l'hôte. Les protons des aromatiques semblent les plus affectés puisque l'on passe de deux à un seul singulet en ajoutant le substrat. Nous pouvons voir que les signaux des urées autour de 4,5 et 4,9 ppm et ceux des CH_2 du bas de la cage (à 3,3 et 3,6 ppm et entre 2 et 2,5 ppm) ne sont plus présents et les autres protons, principalement ceux du OMe à 3,9 ppm, subissent un léger blindage.

Nous avons refait à nouveau cette comparaison, avec l'hôte hydrosoluble **V**.

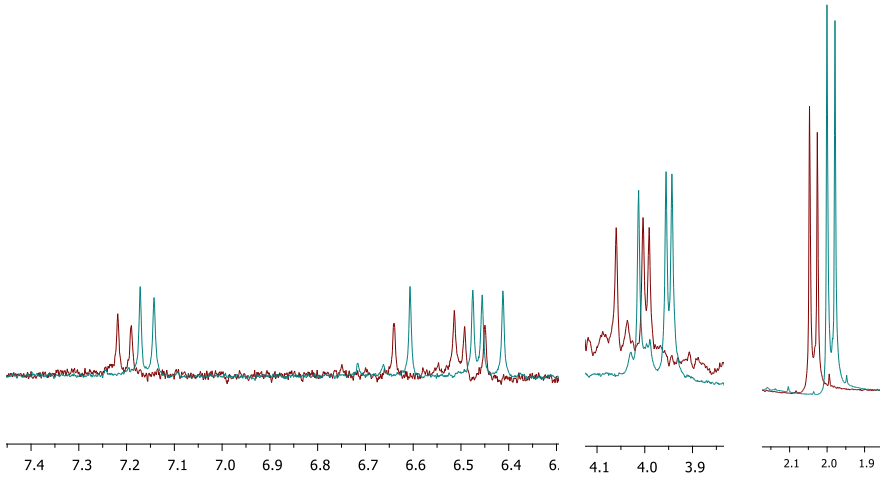


Figure IV.17 : Superposition des spectres RMN ^1H (D_2O, 298 K) de l'hôte **V** en présence (en rouge) ou en absence (en vert) de dihydrogène. Le signal du dihydrogène sort sous le pic du solvant à 4.79 ppm.

D'après la **Figure IV.17**, nous pouvons voir encore une fois que tous les signaux sont fortement modifiés par la présence du substrat. Dans ce cas, l'hôte **V** semble être un récepteur efficace et sélectif du dihydrogène dans l'eau dans la mesure où le méthane n'est pas complexé dans les mêmes conditions.

3. Synthèse de complexe de fer

a. Données de la littérature

Borovik et ses collaborateurs ont synthétisé un tripode comportant trois motifs urées (H_6buea) capable de stabiliser un Fe(IV)-oxo haut spin. En partant du *tert*-butyl isocyanate commercial et du tris 2-aminoéthylamine, ils obtiennent ce composé avec de très bons rendements.[160]

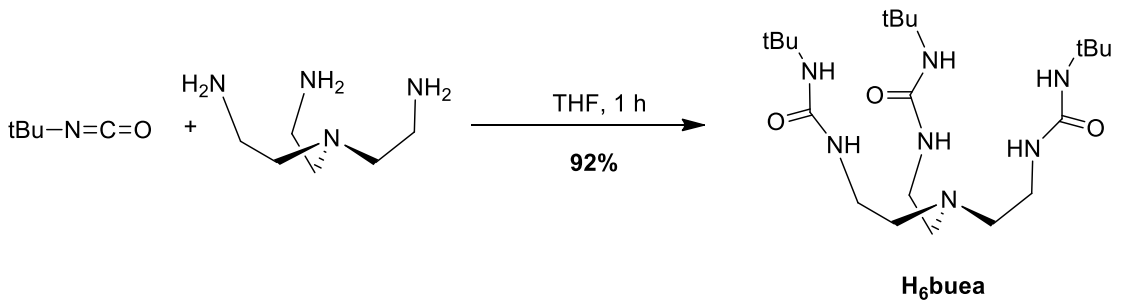


Figure IV.18 : Synthèse du composé H_6buea

A partir de ce motif, une série de complexes métalliques $M^{III/IV}$-O(H) haut spin a été synthétisée (où M= manganèse ou fer). Ces complexes ont été caractérisés et leur géométrie est une bipyramide trigonale avec l'oxygène en trans de l'azote apical. Les différentes liaisons hydrogène apportées par le ligand, créent une cavité, stabilisant l'oxygène au sein de la structure. Différentes sources d'oxygène peuvent être utilisées pour la synthèse des complexes M^{III}-O(H): N-oxydes, hydroxylamines, sulfoxydes (pour les complexes de fer), O_2 ou directement H_2O.[161] En modifiant le nombre d'équivalent de base (hydrure de potassium), il est également possible de stabiliser le composé $[Fe^{III}H_3buea(O)]^{2-}$ bien que celui-ci, en faible concentration dans le solvant, bascule rapidement sous la forme $[Fe^{III}H_3buea(OH)]^{-}$. Néanmoins, au sec et dans un environnement anaérobie, celui-ci est stable et peut être stocké pendant plusieurs semaines.[161]

A partir de deux complexes ferriques, Borovik et ses collaborateurs ont également synthétisé le composé Fe(IV) correspondant. Celui-ci est aussi haut spin (*S*=2) et a été caractérisé par spectroscopie RPE, IRTF, Mössbauer, ESI-MS et diffraction des rayons X.

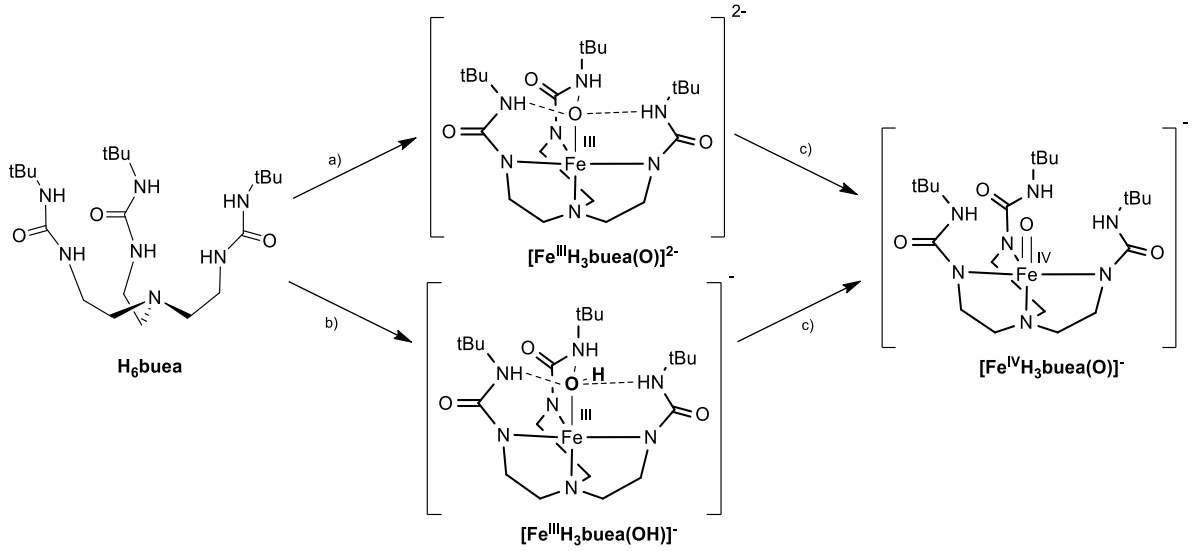


Figure IV.19 : Synthèses des complexes de Fe(III)-O(H). a) KH (4 eq), $Fe(OAc)_2$, oxydant (voir texte ci-contre), DMA, ta, Ar ; b) KH (3 eq), $Fe(OAc)_2$, oxydant, DMA, ta, Ar ; c) $[Fc]BF_4$ (1.5 eq), DMF, -60 °C, Ar

Le motif H_6buea étant très similaire à la partie sud de nos hémicryptophanes, nous avons voulu vérifier la formation du complexe métallique avec nos différents ligands. Si le fer se coordine dans cette partie basse, il serait possible d'encapsuler le méthane ou des hôtes similaires dans la partie supérieure grâce aux liaisons C-H – π. Ainsi, en rapprochant le substrat de son catalyseur, on augmenterait la cinétique de réaction et il serait possible d'oxyder ce substrat très stable.

b. Synthèse et caractérisations de complexe de Fe^{III}-O avec les ligands de type hémicryptophanes

Etant donné la similarité de la partie coordinante entre les complexes des Borovik et nos hémicryptophanes, nous avons repris le même mode opératoire.

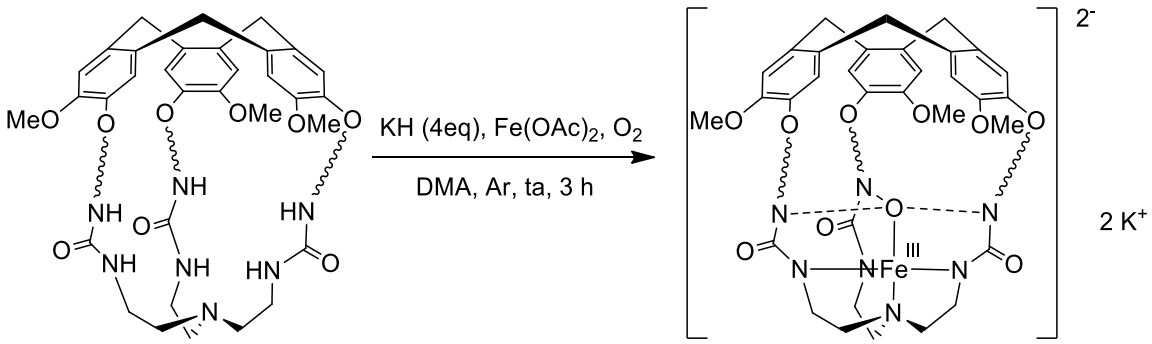


Figure IV.20 : Synthèse des complexes hémicryptophanes@Fe^{III}-O

En boîte à gants, de l'hydrure de potassium en dispersion dans une huile minérale est lavé trois fois avec du pentane, pesé et ajouté à une solution d'hémicryptophane dissous dans du diméthylacétamide. Une fois que le dégagement de H_2 a cessé, le fer(II) acétate est ajouté. La solution passe alors de couleur bleue/verte à noire et on assiste à la formation du précipité KOAc. Dix minutes après, du dioxygène est mis à buller dans le mélange réactionnel pendant deux minutes. La solution est alors filtrée, évaporée sous pression réduite et lavée avec de l'éther diéthylique.

Notre première tentative sur le plus petit hémicryptophane **I** a été infructueuse. Etant donné l'état haut spin du fer, l'étude par RMN est impossible. Nous nous sommes alors tournés vers la RPE où nous n'avons détecté aucun signal et une analyse élémentaire nous a confirmé la présence de très peu de métal dans notre échantillon.

Il est possible que la cavité de cet hémicryptophane soit à nouveau trop petite pour accueillir l'atome de fer, rendant cet hôte incapable d'être un bon ligand pour ce type de complexe. De plus, en occupant une partie de la cavité par le catalyseur, il est possible que le méthane soit moins bien reconnu. Nous nous sommes alors tournés vers les deux autres hémicryptophanes synthétisés possédant une cavité plus grande qui pourraient à la fois complexer le catalyseur et le substrat. De plus, en coordinant le fer, il est possible que la fixation du méthane au sein de la cavité soit plus efficace ; la partie basse de la cage étant occupée, l'espace libre restant pour le substrat serait plus adapté.

Nous avons alors essayé cette réaction avec l'hémicryptophane **II**. Ayant un volume de cavité plus important, il est probable que l'insertion du métal soit plus efficace.

Cette fois, nous avons détecté quelques signaux faibles en RPE. Pour avoir plus d'informations, il est nécessaire de descendre à plus basse température.

Une analyse UV a également été faite sur cet échantillon et comparée à l'hémicryptophane seul. On peut voir que les signaux ne sont pas identiques ce qui tend à prouver un changement significatif du système. Pour comparer de façon rigoureuse les spectres UV-visible avec ceux de la littérature, il est nécessaire de les faire dans les mêmes conditions (-60 °C, concentrations égales…) et de calculer Ɛ à partir des concentrations, mais cette première analyse va dans le sens de la formation du complexe.

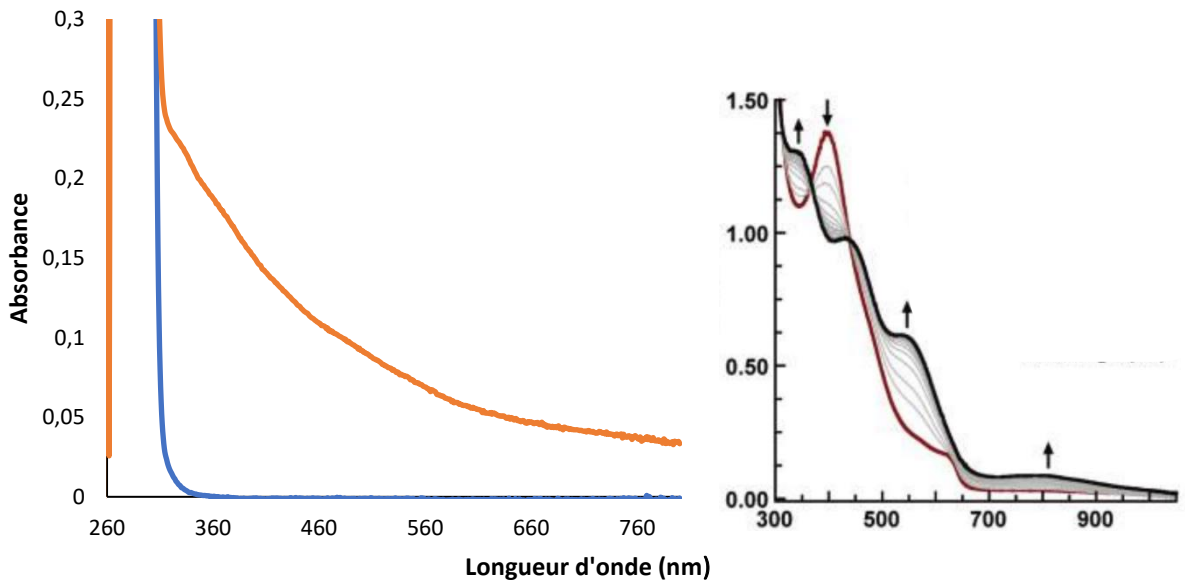


Figure IV.21 : A gauche, spectre UV-visible du ligand **II** seul (en bleu) et du complexe **II**@Fe-O(H) (en orange). A droite, suivi spectroscopique UV-visible de l'oxydation du composé $[Fe^{III}H_3buea(OH)]^-$ (0.20 mM) de Borovik avec $[FeCp_2]^+$ à -60 °C en $[Fe^{IV}H_3buea(O)]^-$. Le spectre rouge a été pris immédiatement après le premier ajout de $[FeCp_2]^+$ et les spectres suivants ont été enregistrés toutes les douze minutes.

Malgré plusieurs tentatives de recristallisation, nous n'avons pour l'instant pas obtenu de monocristaux capables de diffracter en rayons X.

4. Synthèse de complexe de Cu(I), complexation de méthane et premiers pas vers la catalyse d'oxydation

a. Etude de complexation de CH_4

Dans le but de mimer la pMMO, (voir partie 1.b de ce chapitre) qui est une enzyme à cuivre (voir cuivre/zinc), nous nous sommes intéressés à un hémicryptophane synthétisé par D. Zhang.[162] Cette cage possède dans sa partie sud, un motif TPA (tris(2-pyridylméthyl)amine) capable de complexer de nombreux métaux, dont le cuivre, et a déjà montré son efficacité dans de nombreux domaines tels que la reconnaissance,[163] la détermination d'excès énantiomérique,[164] les switch moléculaires[165] et surtout, la catalyse.[166–169] Celle-ci a été caractérisée et un complexe de Zn(II) a été obtenu. Ce complexe a également permis l'encapsulation d'invité zwitterionique.

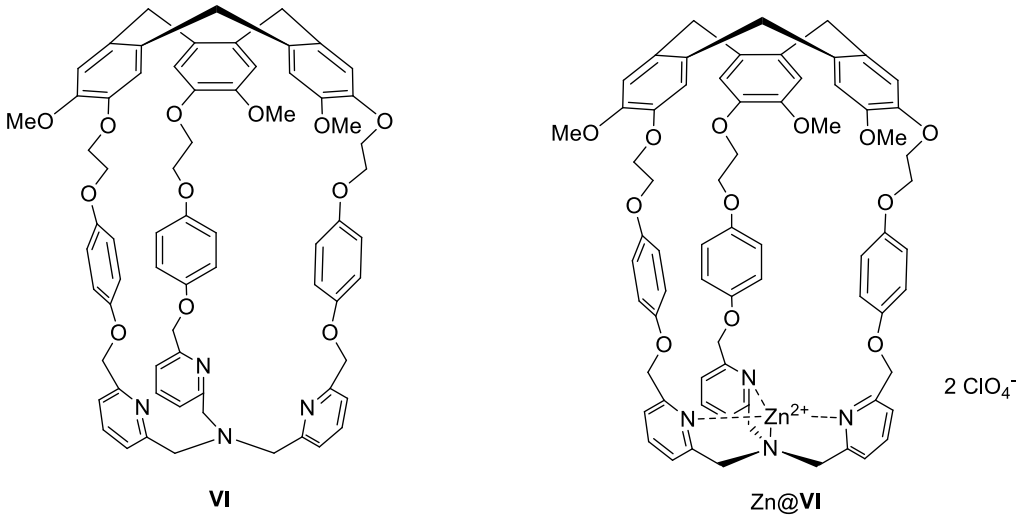


Figure IV.22 : Structure de l'hémicryptophane TPA et de son complexe de Zn(II)

Récemment, I. Garcia-Bosch et M. A. Siegler ont montré que des complexes de Cu(I), dont le complexe $[Cu(TPA)]^+$, étaient capables d'activer des oxydants comme H_2O_2 afin d'oxyder des liaisons C-H du cyclohexane sélectivement en cyclohexanol et avec des rendements dépassant les 50% dans des conditions de réaction douces (température ambiante, 1 mol % de catalyseur).[170]

Dans notre cas, on peut supposer que la cavité de notre hôte apporte un effet de confinement qui améliorera cette réaction, en rapprochant le substrat du catalyseur mais également, en protégeant ce dernier, ceci ayant déjà été montré par le complexe de cuivre(II) synthétisé par O. Perraud, au sein du ligand hémicryptophane-tren (structure décrite dans la **Figure I.22**.b).[100]

Dans un premier temps, nous devons vérifier que cet hémicryptophane est capable d'être un hôte efficace pour le méthane. A l'image des expériences que nous avons réalisées dans la partie 2 de ce chapitre, nous avons comparé les spectres RMN ^{1}H du récepteur seul et du récepteur en présence de CH_4, dissous dans le solvant deutéré, le tétrachloroéthane mais aussi la comparaison entre le méthane seul et le méthane en présence de cage.

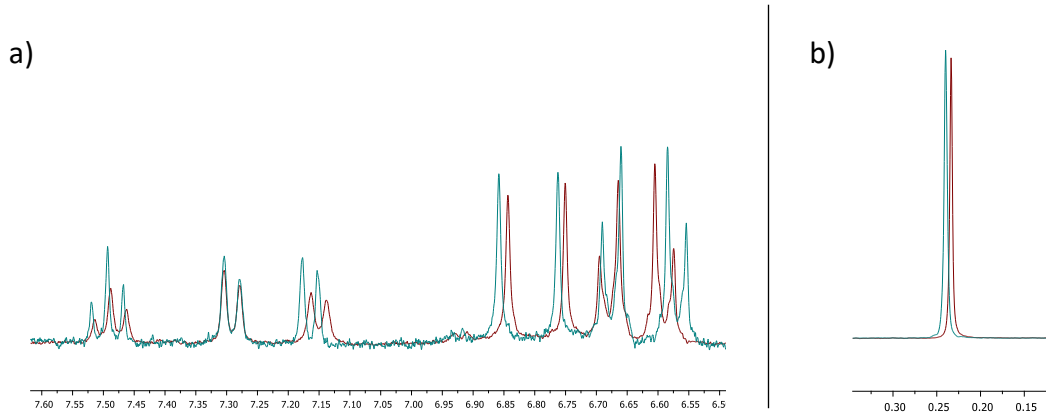


Figure IV.23 : Comparaison des spectres RMN ^{1}H a) entre le récepteur seul (en vert) et le récepteur en présence de CH_4 (en rouge) (zone des aromatiques) et b) entre le méthane seul (en vert) et le méthane et la cage (en rouge)

Les différences entre les signaux du récepteur avant et après ajout de substrat, se situent majoritairement dans la zone des aromatiques. Les signaux du CTV ainsi que l'un des protons du motif pyridinique se blindent (à 6.85, 6.75 et 6.55 ppm) tandis qu'un autre de ses signaux se déblindent (à 7.15 ppm). Puisque le bas de la cage comportent aussi des systèmes π, il est possible que le méthane interragisse avec ceux-ci et ne soit pas fixé exclusivement dans la partie haute, ce qui pourrait expliquer les variations de déplacements chimiques des protons des pyridines. En ajoutant le catalyseur, ces interactions ne seront plus possibles et le substrat sera contraint de rester dans la partie haute de l'hémicryptophane.

b. Synthèse de complexe Cu(I)

Puisque ce récepteur encapsule efficacement le méthane, nous avons ensuite synthétisé le complexe Cu(I)@**VI** dans des conditions similaires à celles décrites pour le complexe $[Cu(TPA)]^{+}$.

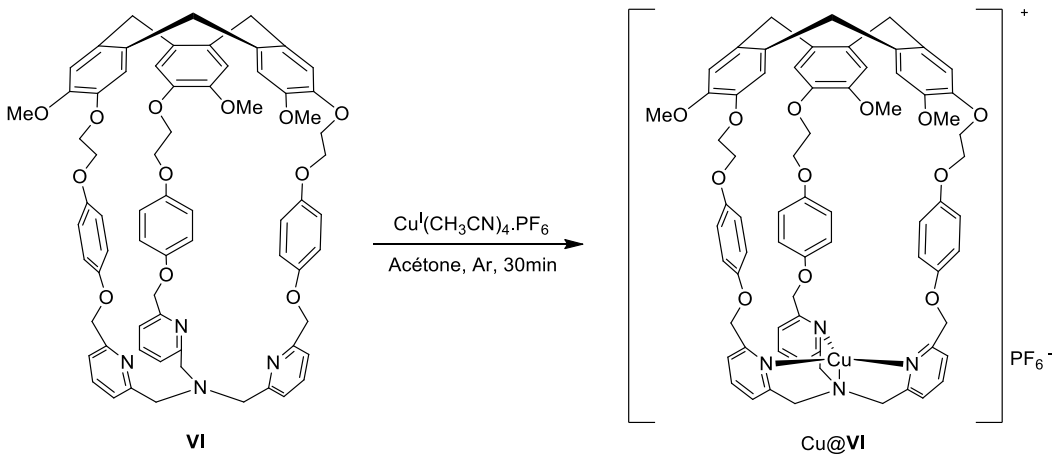


Figure IV.24 : Synthèse du complexe Cu(I)@**VI**

En boîte à gants, le ligand et le Cu^{I}(CH$_3$CN)$_4$ PF$_6$ sont dissous dans l'acétone et agité pendant trente minutes ; la solution est alors de couleur jaune. De l'éther diéthylique est ajouté pour précipiter le complexe, qui est ensuite filtré et séché sous vide. L'analyse du spectre RMN ^{1}H ainsi que la spectrométrie de masse nous confirme alors la formation du complexe.

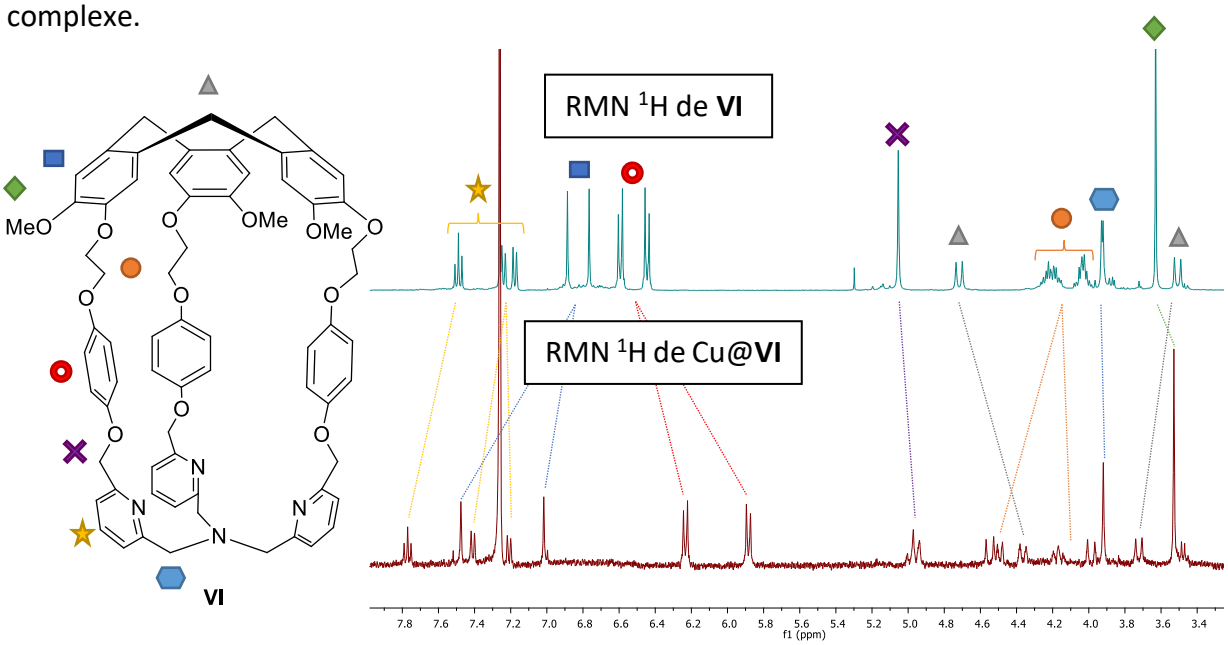


Figure IV.25 : Comparaison des spectres RMN ^{1}H (400 MHz, CDCl$_3$, 298 K) de l'hémicryptophane **VI** (en vert) et du complexe Cu@**VI** (en rouge)

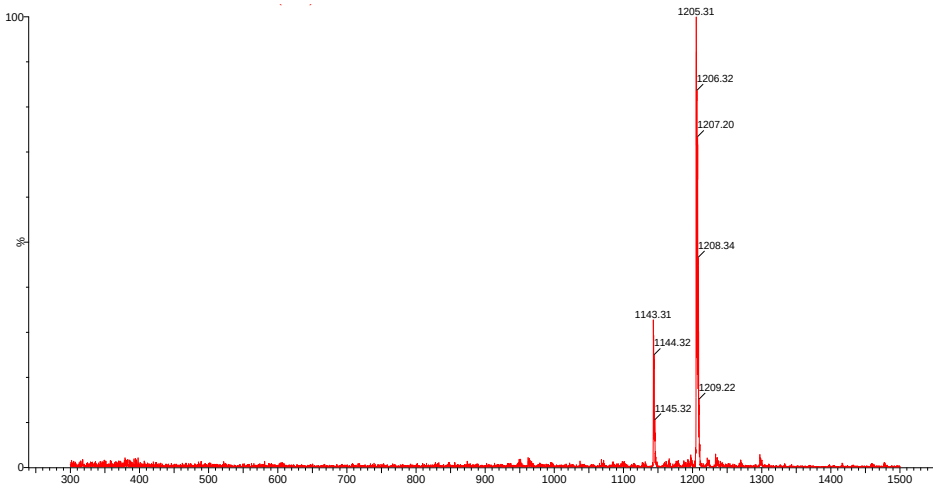


Figure IV.26 : Spectrométrie de masse du complexe Cu@**VI** après traitement (CH_3CN, 110 V). M/Z = 1205,31, correspond au complexe de cuivre (I) et M/Z = 1143.31 correspond au ligand seul.

En analysant la **Figure IV.25**, nous pouvons voir que les signaux sont bien définis (ce qui ne serait pas le cas si le complexe contenait un cuivre (II) qui est paramagnétique). L'insertion du métal influence fortement les signaux des protons du ligand : les protons de la partie pyridine ainsi que ceux des aromatiques du CTV se blindent, tandis ceux des autres aromatiques et du O-méthoxy se déblindent, et les signaux des CH_2 des bras espaceurs (exceptés les Py-CH_2-N) se scindent en différents groupes de signaux.

L'analyse par spectrométrie de masse est en accord avec la complexation du Cu(I) ; celui-ci est bien formé puisque nous pouvons voir le pic principal à M/Z = 1205.31 (M/Z théorique = 1205.40), avec un profil correspondant à une espèce monochargée. Le second signal correspond quant à lui, à la masse du ligand seul, sans doute une partie du complexe déstabilisé par l'analyse.

Au bout de quelques jours, la solution jaune devient violette et la définition du spectre RMN ^{1}H se dégrade, ce qui suggère une oxydation du Cu(I) en Cu(II) par réaction avec l'oxygène de l'air.

Le complexe Cu(I)@**VI** étant instable à l'air, le complexe de cuivre (II) triflate correspondant a été synthétisé dans l'acétonitrile. Des monocristaux exploitables par diffraction des rayons X, ont été obtenus par diffusion lente d'éther diéthylique à cette solution de complexe. Une structure cristalline du complexe Cu(II)@**VI** a ainsi été obtenue. Les deux énantiomères M et P cristallisent dans une même maille, positionnés en sens inverse (partie nord de l'un et partie sud de l'autre, côte à côte). Cette structure confirme la fonctionnalisation endohédrale des complexes de cuivre-TPA**.**

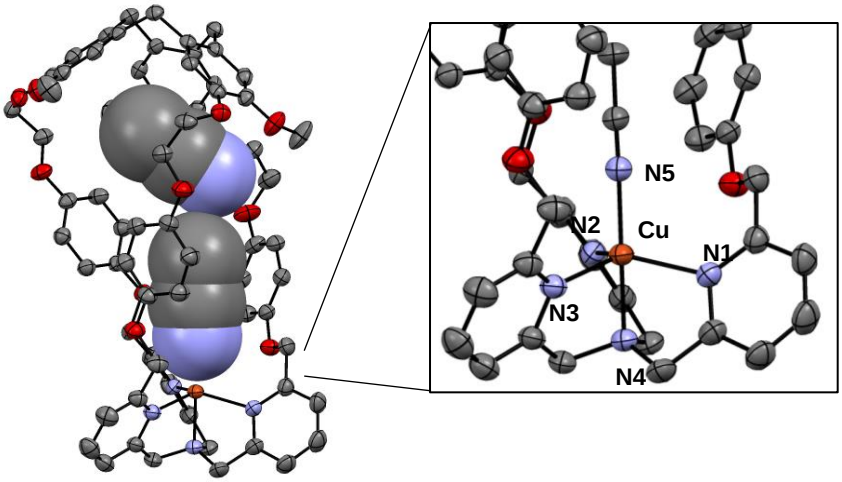


Figure IV.27 : Structure par diffraction des rayons X du complexe Cu(II)@**VI**. Une molécule de solvant (CH_3CN) est liée au cuivre et une autre est encapsulée dans la cavité.

c. Premiers tests de catalyse

Afin de comparer directement avec les données de la littérature, nous avons repris les conditions de catalyse utilisées par I. Garcia-Bosch et M. A. Siegler. Ce sont des conditions de réaction standards qui présentent plusieurs avantages :

- Le solvant choisi est l'acétonitrile, capable de solubiliser tous les agents, il est relativement peu sensible à l'oxydation.
- Le substrat utilisé n'est pas directement le méthane, mais le cyclohexane. Globalement neutre, il présente l'avantage d'être liquide et ne nécessite pas d'autoclave. Les liaisons C-H sont moins fortes et donc plus facilement oxydables, ce qui en fait un bon premier substrat « test ».
- H_2O_2 est l'oxydant utilisé lors de ces expériences. Il ne forme pas de sous-produits toxiques (H_2O, O_2, H_2) et c'est également un bon oxydant peu onéreux.

En boîte à gants, le ligand **VI** et le tetrakisacétonitrilecuivre(I) hexafluorophosphate (10 µmol de chaque) sont dissous dans l'acétonitrile anhydre et agités. L'oxydant (H_2O_2, 30% dans l'eau, 10 µmol) est ensuite ajouté ainsi que le cyclohexane (1 mmol).

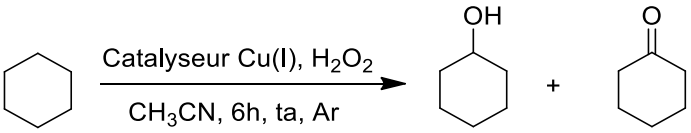


Figure IV.28 : Conditions de réactions d'oxydation

Après 6 h d'agitation, le chlorobenzène (1 mmol) est ajouté au mélange Cu@**VI**/H_2O_2/substrat et une quantité suffisante d'éther diéthylique est versée pour faire précipiter le catalyseur. Après dix minutes, deux prélèvements sont effectués : le premier, de 200 µL, est dilué dans 1.8 mL d'acétate d'éthyle puis est analysé en chromatographie en phase gazeuse couplée à de la spectrométrie de masse ; le deuxième, de 2 mL, est mis en présence de triphénylphosphine (0.75 mmol) pendant vingt minutes dans un bain de glace. 200 µL sont alors prélevés de cette deuxième solution, dilués dans 1.8 mL d'acétate d'éthyle et analysés par chromatographie.

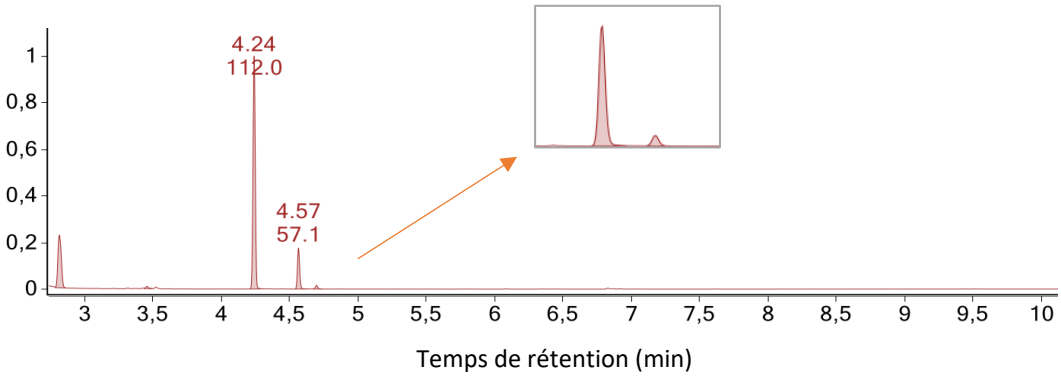


Figure IV.29 : Exemples de chromatogramme obtenu par GC

L'attribution des pics a pu être faite par GC-MS :

- 2,84 min : cyclohexane
- 4,24 min : chlorobenzène (étalon)
- 4,57 min : cyclohexanol
- 4,70 min : cyclohexanone

Tableau IV.1 : Résultats d'oxydation du cyclohexane avec différents catalyseurs. [a] obtenus par GC. [b] traces

	Rendements (%) [a]		
Catalyseur	Cyclohexanol	Cyclohexanone	Total
Cu(I)@VI	-	-	-
Après PPh_3	0.3	-	< 1
Cu(I)-TPA	2.4	1.6	4.0
Après PPh_3	17.3	1.6	18.9
$Cu(I)(CH_3CN)_4PF_6$	- [b]	- [b]	< 1

Avant traitement, d'après la littérature, le produit majoritaire est le cyclohexyl hydroperoxyde.[171] En présence d'excès de triphénylphosphine, celui-ci est réduit et le produit majoritaire devient le cyclohexanol. Ce résultat concorde avec le mécanisme radicalaire proposé par les auteurs, où le cuivre réagit avec H_2O_2 par réaction de Fenton et

forme des radicaux hydroxyles qui réalisent la première abstraction d'un atome d'hydrogène du substrat.

Dans un premier temps, nous pouvons voir que les performances du catalyseur Cu(I)-TPA sont meilleurs (bien que moins bons que ceux décrites par I. Garcia-Bosch et M. A. Siegler) que ceux du cuivre (I) seul ($Cu(I)(CH_3CN)_4PF_6$). Le ligand a donc un effet bénéfique sur la catalyse. En revanche, nous notons également avec ces tests préliminaires, que le catalyseur encagé Cu(I)@**VI** n'est pas actif en catalyse d'oxydation sur ce substrat. Il semblerait que le ligand s'oxyde en présence de radicaux hydroxyles produits par réaction entre le cuivre et le H_2O_2. Ceci a été confirmé par spectrométrie de masse de la façon suivante : on dissout le catalyseur Cu(I)@**VI** et on ajoute du H_2O_2 et du cyclohexane. Le catalyseur est précipité par ajout de Et_2O en fin de réaction, celui-ci est ensuite dissous dans CH_3CN puis purifié par diffusion lente de Et_2O avant analyse du solide obtenu par ESI-MS (dissous dans CH_3CN). On note alors l'apparition de pic à 1236.36, ce qui correspond à la masse du complexe Cu(I)@**VI** + deux atomes d'oxygène – un atome d'hydrogène. L'espèce produite semble donc réagir préférentiellement sur les liaisons C-H du ligand par rapport aux C-H du substrat.

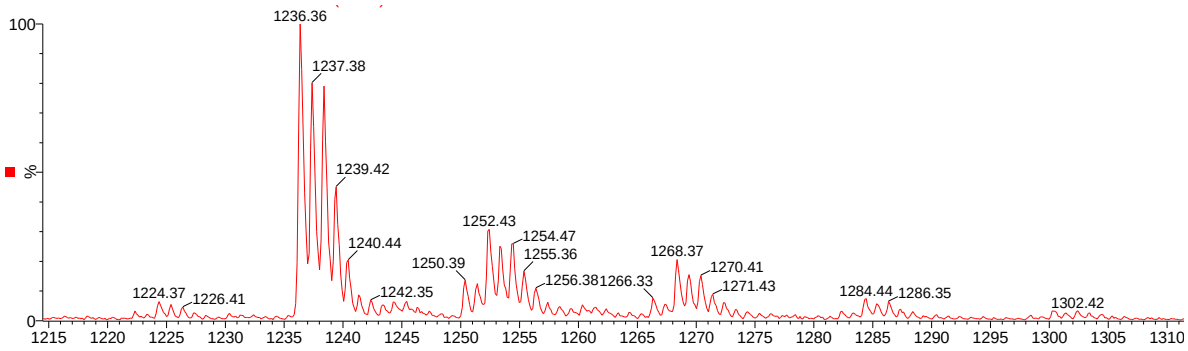


Figure IV.30 : Spectromètre de masse obtenu après précipitation du catalyseur mis en présence de H_2O_2

Ces résultats ne sont pour l'instant que des études préliminaires. Il est nécessaire de les répéter et de faire varier les différentes concentrations, notamment d'oxydant, pour évaluer la viabilité du système Cu(I)@**VI**. Si malgré ça, le ligand s'oxyde toujours, il faudra changer la structure de ce dernier pour renforcer les différentes positions sensibles à l'oxydation. L'utilisation de catalyseurs où l'espèce active est centrée sur le métal doit sans doute être privilégiée pour limiter ce problème. En imposant une orientation, vers la cavité (comme dans le cas du fer, voire partie 3 de ce chapitre), il est possible que la réaction se fasse préférentiellement sur le substrat. Toutefois, ces résultats montrent que ce catalyseur Cu(I)@**VI** permet l'oxydation de liaisons C-H, même si celle-ci s'effectue pour l'instant sur le ligand.

5. Nouvelle voie de synthèse d'un hémicryptophane trialkanolamine pour la catalyse d'oxydation au vanadium (V)

a. Etat de l'art

D'autres motifs sont également utilisés pour coordiner du cuivre. Pombeiro et ses collaborateurs ont synthétisé différents complexes de cuivre(II) avec des ligands triéthanolamine et ont oxydé différents alcanes (dont le méthane) avec des conditions de réactions douces.[172] Ces ligands ont également permis la synthèse de complexes de vanadium (V) qui ont également montré leur efficacité dans différentes réactions d'oxydation.[173–177] Les complexes de cuivre étant inspirés des enzymes pMMO détaillées au début de ce chapitre, l'état de l'art qui suit sera concentré sur les complexes de vanadium (V).

Les complexes de Vanadium (V) sont de remarquables catalyseurs de nombreuses réactions de fonctionnalisation d'alcanes incluant leur hydroxylation, leur oxygénation, leur halogénation ou leur carboxylation, dans des conditions de réactions douces et bien souvent, avec des oxydants de type H_2O_2 ou O_2 qui sont non polluants.[173]

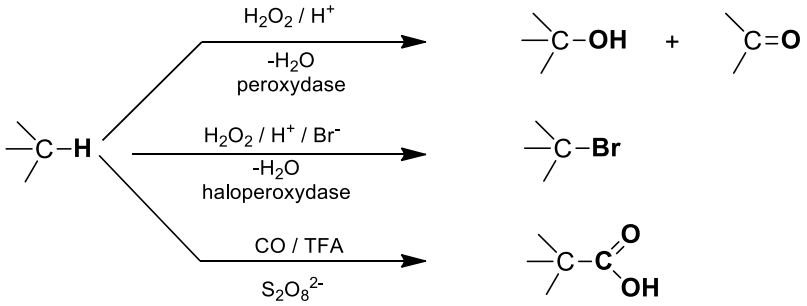


Figure IV.31 : Réactions d'oxydation, d'halogénation et de carboxylation d'alcanes catalysées par des complexes de vanadium

Afin de mimer, l'activité de certaines enzymes, comme les vanadium peroxydase, de nombreux ligands ont été développés et la plupart contiennent des motifs N,O- ou O,O-, tel que l'amavadine.[174,175] La structure de ce site actif est connue et composée d'un atome de vanadium dans une géométrie trigonale bipyramidale, avec deux liaisons axiales V=O et N-V ainsi que trois liaisons axiales V-O.[178] Pour reproduire l'efficacité de ces enzymes, l'équipe de J-P. Dutasta a développé un hémicryptophane **VIII**, comportant un motif atrane dans la partie sud de la cage. A partir ce ligand, le complexe oxydovanadium V(V)@**VIII**, a été synthétisé et a testé en catalyse d'oxydation des sulfures en sulfoxydes, avec le cumyl hydroperoxyde comme source d'oxygène (**Figure IV.32** et **Figure IV.33**). Le motif **VII** a également été synthétisé pour étudier l'impact de la cavité sur la catalyse d'oxydation du thioanisole.[110]

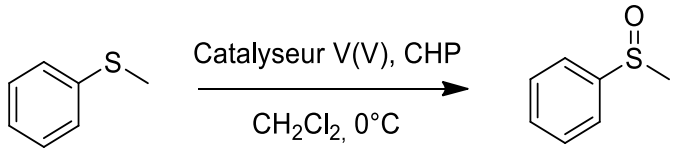


Figure IV.32 : Réaction d'oxydation du thioanisole catalysée par les complexes de vanadium (V)

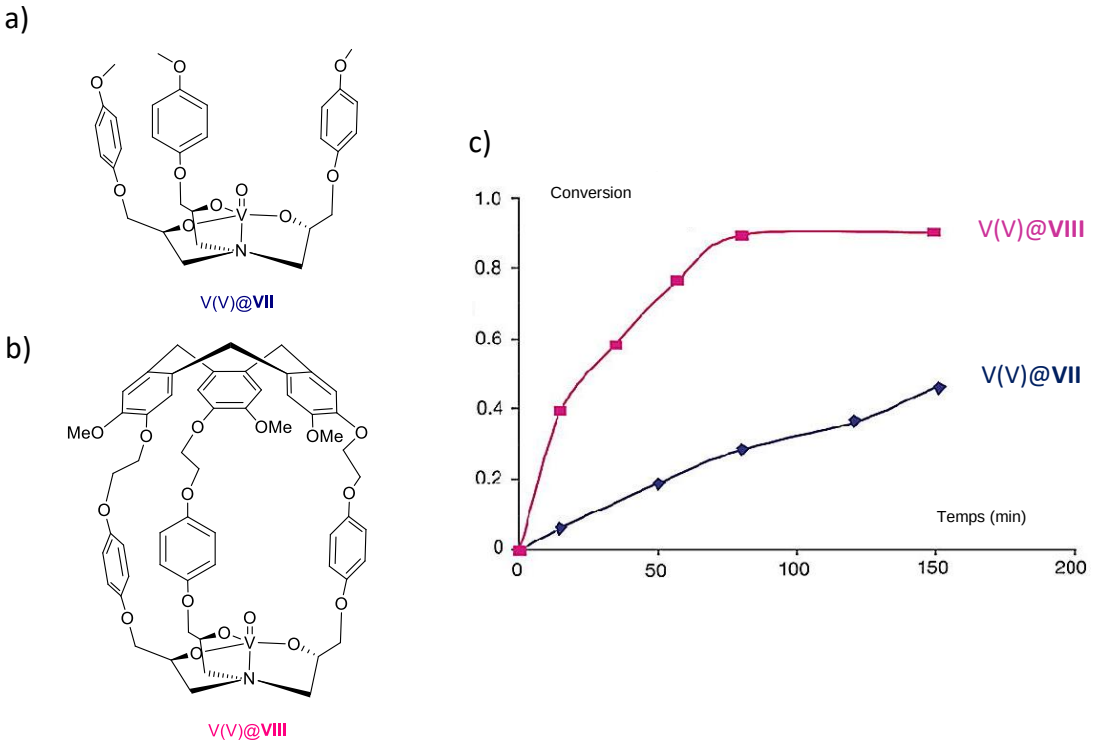


Figure IV.33 : a) Structure du catalyseur modèle. b) Structure du catalyseur encagé. c) Suivi cinétique de la réaction d'oxydation du thioanisole en présence du catalyseur modèle (en bleu) et du catalyseur encagé (en rose). Conditions : 10 mol % de catalyseur, 1 eq de cumyl hydroperoxyde (CHP), CH_2Cl_2, 0 °C

Au bout de 80 minutes, une meilleure conversion est obtenue avec le catalyseur V(V)@**VIII** comparé au catalyseur modèle (95% contre 28%), prouvant l'efficacité de l'encapsulation du catalyseur. La **Figure IV.33.c)** montre également que la cinétique de réaction est six fois supérieure dans le cas du catalyseur contenu dans le ligand hémicryptophane. Le partie CTV apporte donc un avantage certain à ce catalyseur et améliore les capacités d'oxydation de ce complexe de vanadium. Puisqu'une étude précédente montrait l'encapsulation du substrat par le complexe,[86] nous pouvons supposer que le taux de réaction est amélioré par l'activation du substrat au sein de la cavité. Une tendance similaire a été observé avec le benzylphénylsulfure comme substrat, avec une cinétique de réaction presque trois fois supérieure à celle du modèle.

Ainsi, les hémicryptophanes ont prouvé leur efficacité en tant que catalyseurs biomimétiques. Il serait alors intéressant de tester celui-ci sur d'autres types de réaction d'oxydation et sur d'autres substrats, et notamment pour l'oxydation du méthane.

Malheureusement, la synthèse du ligand **VIII** est complexe et nécessite onze étapes de synthèse et une séparation des diastéréoisomères difficile et qui n'intervient qu'à l'avant-dernière étape, faisant chuter les rendements.[86]

Notre but étant de les améliorer, nous avons testé plusieurs voies de synthèses menant à cet hémicryptophane.

b. Nouvelle voie de synthèse de l'hémicryptophane trialkanolamine VIII

Dans la précédente voie de synthèse, le CTV n'était cyclisé qu'à la fin, en présence d'acide formique (voie c, dans la **Figure I.21**, chapitre I). Nous nous sommes principalement penchés sur une voie de synthèse convergente qui présente l'avantage de faire intervenir le dédoublement par HPLC chirale qui ne sera fait que sur la partie CTV et non sur l'ensemble de la structure. De plus, celle-ci ne comportera que sept étapes.

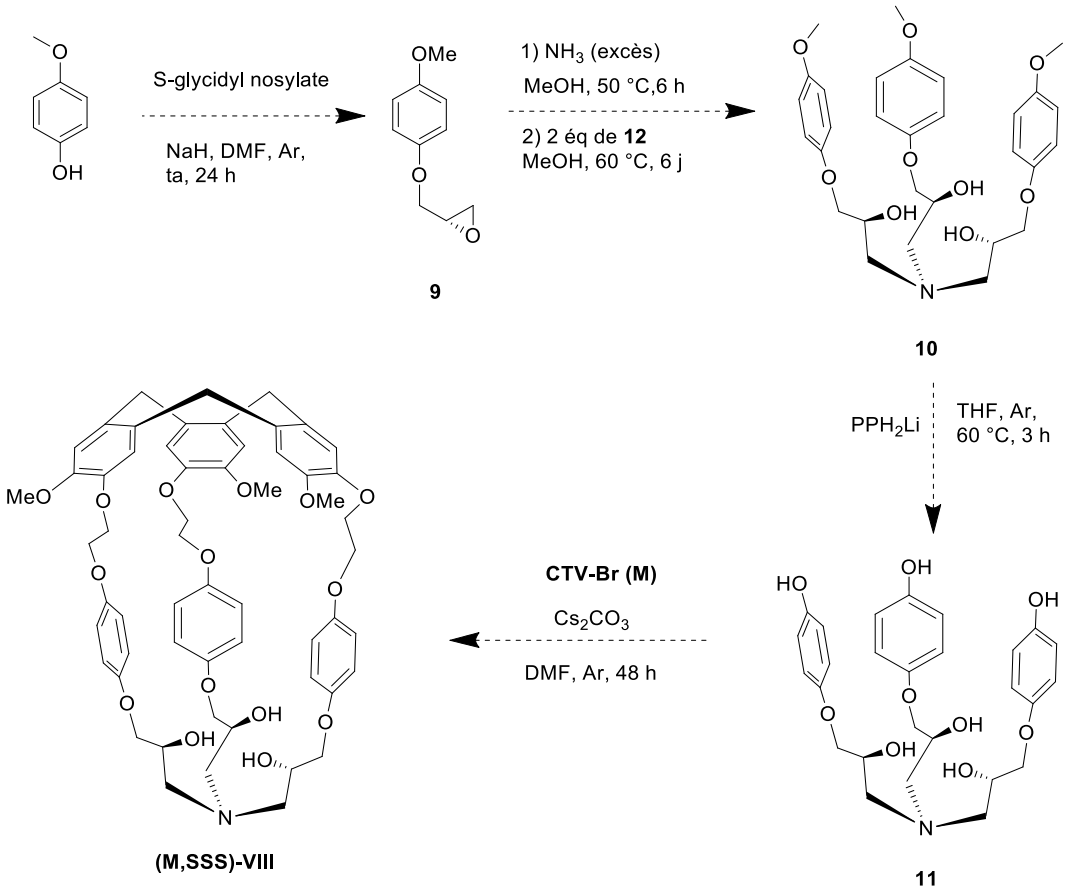


Figure IV.34 : Voie de synthèse envisagée de l'hémicryptophane **VIII**. La synthèse du **CTV-Br** et son dédoublement ont été décrits dans le chapitre II. Ici, il doit être énantiopur pour éviter la formation de diastéréoisomères.

Tout d'abord, il faut greffer le S-glycidyl nosylate sur le phénol. Cela se fait en présence d'hydrure de sodium (1 eq), dans le DMF, à température ambiante pendant 24 heures sous argon : le produit **9** est obtenu avec un rendement de 81%. Afin d'obtenir le produit de symétrie C_3, le lot de produit **9** est divisé en trois. La première partie est dissous dans de l'ammoniaque 7N (dans le méthanol) et chauffé à 50 °C pendant six heures. L'ammoniaque est évaporée sous pression réduite et le produit aminé est ensuite mis à réagir avec les deux autres parties du produit **9** dans du méthanol. La deuxième et la troisième substitution nucléophile sont plus longues et la réaction nécessite d'être laissé six jours à 60 °C. Le produit **10** est obtenu après purification sur colonne de silice avec un rendement de 56%. Pour pouvoir greffer le CTV-Br énantiomériquement pur, il est nécessaire de déprotéger les *O*-méthoxy. Dans ce but, deux méthodes ont été testées. La première est la déprotection sous argon avec une solution de diphénylphosphine lithium dans du THF, à 60 °C pendant trois heures. Malgré plusieurs essais avec différents nombres d'équivalents et des temps de réactions plus longs, le produit **11** n'a pas été obtenu. Nous avons alors essayé de déprotéger les phénols par une solution d'iodure de triméthylsilyle. Encore une fois, le produit **11** n'a pas été obtenu, seul le mono- et le di- déprotégé ont pu être observé par spectrométrie de masse.

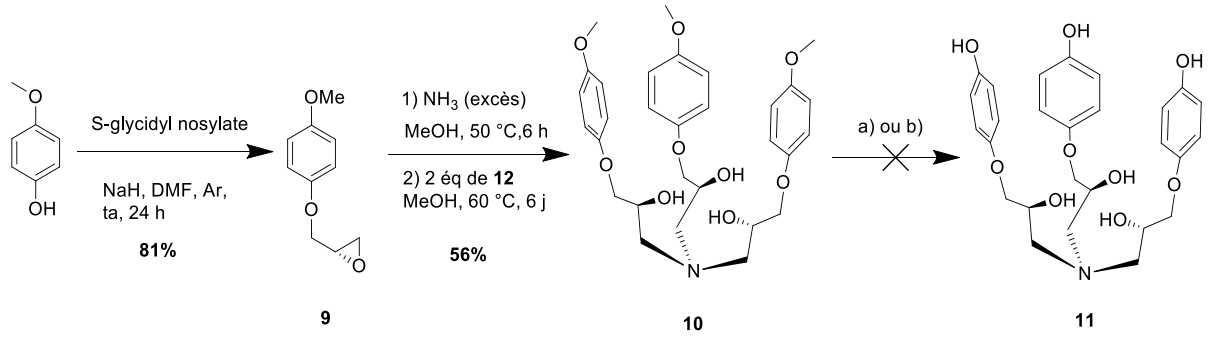


Figure IV.35 : Première voie de synthèse envisagée pour l'obtention de l'hémicryptophane **VIII** et ses limitations. a) PPh_2Li (12 éq), THF, 3 h, Ar, 60 °C. b) TMSI (15 éq), DCM sec, 48 h, Ar

Nous avons alors changé de groupements protecteurs des phénols. Deux autres voies de synthèse ont été envisagées avec les groupements allyles et tétrahydropyranes.

Les réactions sont identiques à celles décrites dans la **Figure IV.35** jusqu'à la déprotection de ces groupements, hormis que le phénol comportant l'allyle (**15**) (**Figure IV.37**) a été synthétisé à partir de l'hydroquinone en présence de base, le carbonate de potassium, et de bromure d'allyle, alors que le réactif **13** était disponible dans nos locaux.

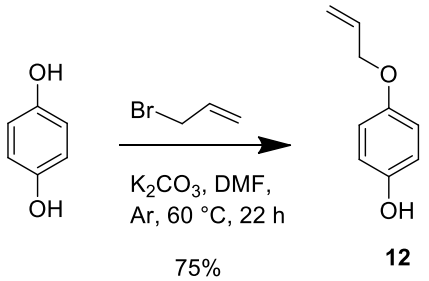


Figure IV.36 : Synthèse du composé **12**

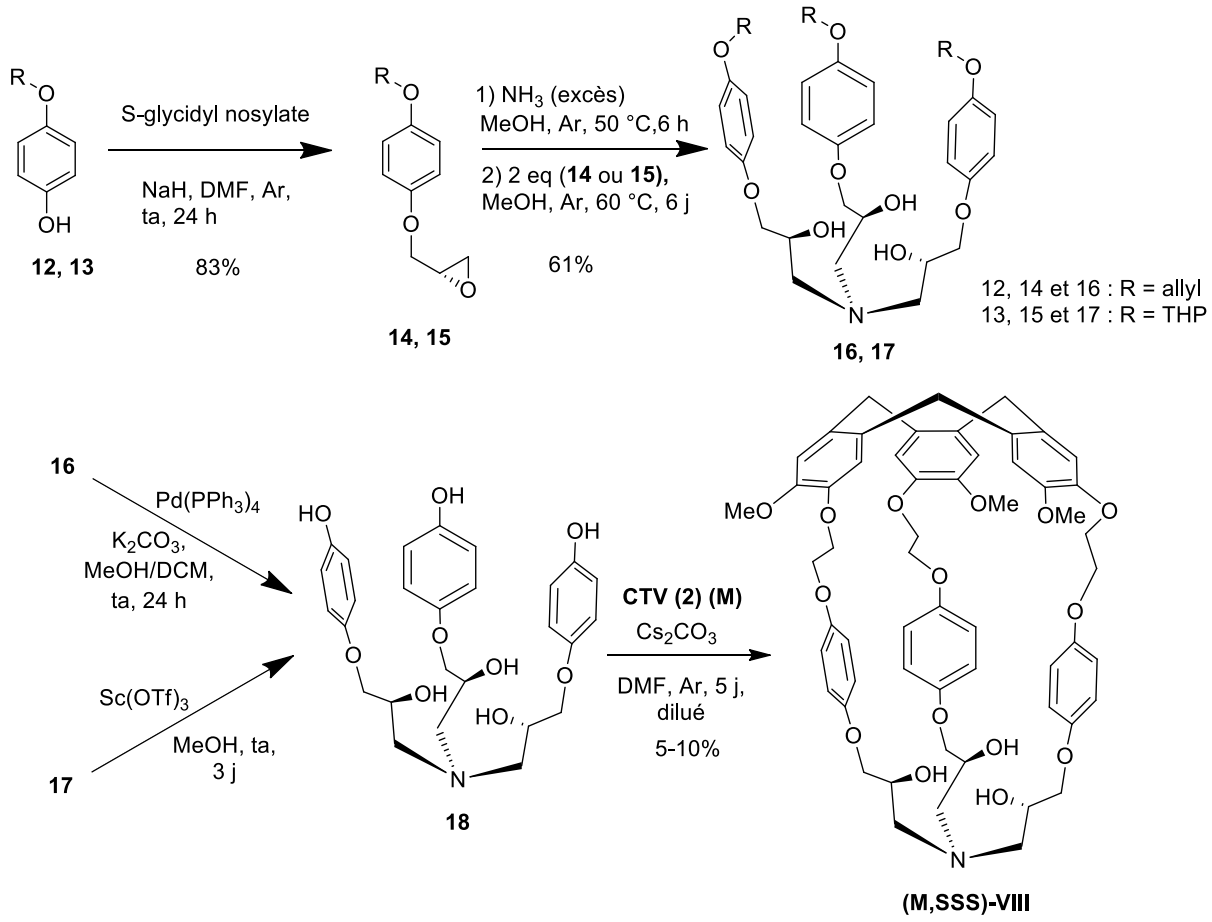


Figure IV.37 : Voies de synthèse de l'hémicryptophane **(M,SSS)-VIII**

Dans le cas où la protection des phénols est due aux groupements allyles, la déprotection s'effectue avec du tetrakistriphénylphosphine palladium et du carbonate de potassium dans un mélange DCM/MeOH comme solvant. Cette réaction se fait à température ambiante pendant 24 h. Bien que le produit **18** soit détecté en spectrométrie de masse, sa purification est complexe et le produit seul n'a pu être isolé.

En utilisant le groupement THP, la déprotection a été menée en présence de triflate de scandium dans le méthanol. Etant donné la forte polarité du composé **18**, celui-ci ne peut être purifié sur colonne de silice. Nous avons donc choisi de l'engager directement dans la dernière étape de synthèse. Celle-ci s'effectue dans un grand volume de DMF pour éviter la formation de polymères. La base utilisée est le carbonate de césium (6 eq) et le CTV (**2**) a préalablement été dédoublé par HPLC chirale. La réaction a été suivie par spectrométrie de masse et après cinq jours, le milieu réactionnel est évaporé puis redissous dans du DCM et traité par des lavages à l'eau. Une colonne de silice avec un éluant polaire (DCM + 10% MeOH) permet d'obtenir l'hémicryptophane **(M,SSS)-VIII** mais malheureusement avec des rendements très faibles (≤10%). Bien que les deux diastéréoisomères (M,SSS) et (P,SSS) aient été obtenus par cette méthode, cette dernière étape doit être améliorée pour assurer la viabilité de cette voie

de synthèse qui présente l'avantage d'être une voie de synthèse convergente et ne comportant que sept étapes.

Une solution envisageable serait d'acétyler les alcools secondaires avant l'étape de déprotection ce qui pourrait faciliter la purification du composé **18**. Ainsi, les rendements de la dernière étape pourraient probablement être améliorée et une hydrolyse permettrait d'obtenir l'hémicryptophane **(M,SSS)-VIII**.

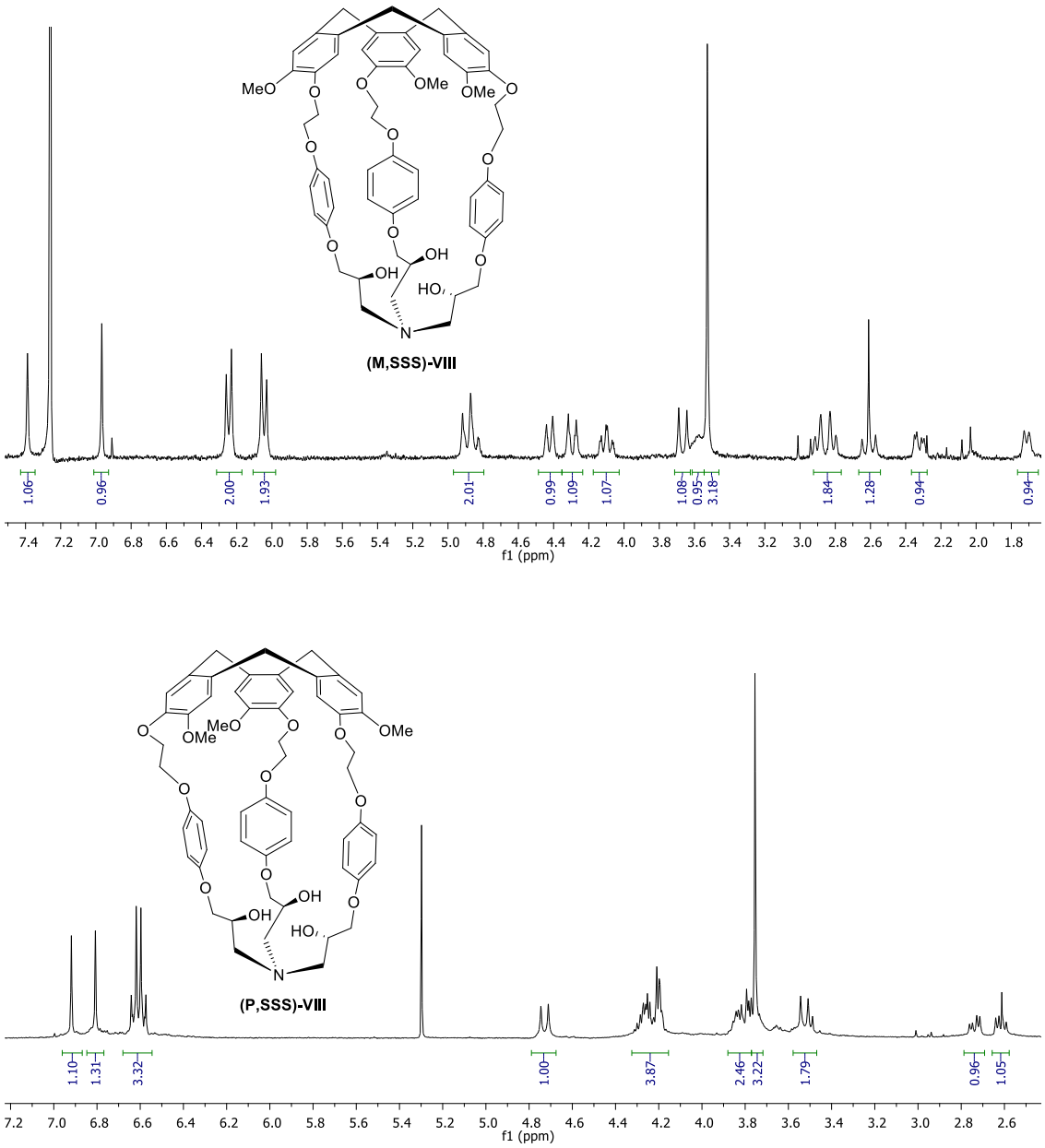


Figure IV.38 : Spectres RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$, 298 K) des deux diastéréoisomères de l'hémicryptophane **VIII**

6. Conclusions et perspectives

Dans ce chapitre, nous nous sommes intéressés à l'encapsulation de molécules neutres : le méthane et le dihydrogène. Nous avons pu mettre en évidence l'encapsulation de ce premier substrat au sein du récepteur **I**. La catalyse de l'oxydation du CH_4 étant certainement plus efficace dans l'eau, grâce à l'effet hydrophobe, nous avons rendu cet hôte hydrosoluble, grâce à l'insertion de groupement Cp*Ru sur le CTV, synthétisant ainsi le troisième hémicryptophane soluble dans l'eau, de la littérature. Etant donné que la molécule obtenue est di-ruthéniée, il serait intéressant de synthétiser le composé tri-ruthénié (**IV**) pour observer l'effet d'un seul de ces groupements sur notre molécule hôte. Par exemple, il serait possible de complexer divers anions dans la cavité dans l'eau et de comparer les constantes d'association K_a entre le récepteur **IV** et **V**. Après une tentative infructueuse pour encapsuler le méthane au sein de l'hémicryptophane **IV**, nous nous sommes intéressés à la complexation de dihydrogène qui s'est révélée être un succès.

Ensuite, nous avons tenté de synthétiser plusieurs catalyseurs à base de fer haut spin, qui sont dans la nature, des catalyseurs efficaces pour l'oxydation du méthane en méthanol. Pour le récepteur **I**, la structure ne semble pas être adaptée pour accueillir ce métal, probablement à cause de la taille de la cavité, trop étroite. Le récepteur **II** ayant une cavité plus importante, il nous semblait plus adapté pour l'insertion du métal. Ainsi, des premières analyses tendent à prouver que le complexe **II**-FeO(H) a bien été synthétisé. D'autres analyses sont encore en cours pour le confirmer ainsi que la synthèse du complexe **III**-FeO(H).

Un autre catalyseur a également été synthétisé avec une cage déjà présente au laboratoire. Il s'agit d'un hémicryptophane présentant une partie sud composée d'un motif TPA qui coordine un cuivre (I). D'après les données de la littérature, les complexes TPA-Cu(I) sont de bons catalyseurs d'oxydation d'alcanes ; il est donc intéressant d'expérimenter ces mêmes réactions avec ce catalyseur encagé. De façon inattendue, nous nous sommes aperçus que l'oxydation ne se faisait pas sur le substrat (le cyclohexane) mais sur le ligand, ce qui a été confirmé par spectrométrie de masse.

Enfin, la dernière partie s'est portée sur le développement d'une nouvelle voie de synthèse convergente pour l'hémicryptophane **VIII**. Le complexe au **VIII**-Va(V) ayant déjà prouvé son efficacité pour les réactions d'oxydation, il était nécessaire de simplifier sa synthèse qui, à l'origine, comportait onze étapes. Nous avons réduit ce nombre d'étapes à sept, mais la dernière étape, qui consiste à coupler la partie nord et sud, doit encore être améliorée.

Puisque le motif triéthanolamine peut également complexer le cuivre(II) qui est également un catalyseur d'oxydation efficace, il serait intéressant de tester les activités catalytiques des complexes **VIII**-Va(V) et **VIII**-Cu(II) (qui reste à synthétiser) sur la transformation du méthane en méthanol.

Chapitre V :

Conclusion générale et perspectives

Les différents objectifs de cette thèse étaient de développer de nouveaux récepteurs de type hémicryptophane afin de varier leurs applications dans les domaines de la reconnaissance moléculaire et de la catalyse. Ainsi, dans la première partie nous avons synthétisé trois nouveaux hémicryptophanes comportant une partie nord CTV et une partie sud composée de motifs urées. En changeant les bras espaceurs, nous avons fait varier leur volume de cavité et leur flexibilité, ce qui a permis de modifier leurs propriétés de reconnaissance et leur sélectivité. Les urées étant capables de lier préférentiellement des anions en établissant des liaisons N-H···A^-, nous avons encapsulé de façon sélective des anions de tailles et de formes différentes avec des constantes d'association allant jusqu' 10^5 M^{-1}, ce qui n'avait jamais été obtenu avec ce type de récepteur.

Dans un second temps, nous avons prouvé le caractère hétéroditopique de ces nouvelles molécules hôtes. Après avoir mis en évidence la reconnaissance de l'ion tétraméthylammonium dans la partie haute de la cavité des deux plus grands hémicryptophanes, nous avons mesuré les constantes d'association K_a' de paires d'ions Me_4N^+ A^-. L'effet de coopérativité entre les deux ions, nous a alors permis de mesurer des constantes supérieures à celles obtenues précédemment (avec un effet de coopérativité allant jusqu'à 32) et ceci a été confirmé par des calculs théoriques, dans le cas du plus grand des récepteurs (**II**) (les calculs pour le récepteur **III** sont actuellement en cours). Puisque nos récepteurs sont capables d'encapsuler simultanément un pôle positif et négatif, nous nous sommes tournés vers la reconnaissance de neurotransmetteurs zwitterioniques. De cette façon, la glycine et l'acide γ-aminobutyrique ont pu être reconnus, malgré l'utilisation de solvants dissociants. Par conséquent, la stratégie d'utiliser les urées comme constituant de la partie basse de la cage, a été fructueuse et nous a permis de développer des récepteurs efficaces et sélectifs.

Dans un troisième temps, nous avons concentré nos efforts sur la synthèse de nouveaux catalyseurs pour l'oxydation d'alcanes. Celle-ci étant probablement plus efficace dans l'eau, grâce à un effet hydrophobe accru, nous avons fonctionnalisé l'un des hémicryptophanes synthétisés afin de le rendre hydrosoluble, obtenant ainsi le troisième hémicryptophane hydrosoluble jamais synthétisé. Bien que le méthane ne soit pas reconnu au sein de ce nouveau récepteur (**V**), nous avons constaté que le dihydrogène semble être un substrat adéquat, ce qui prouve que cette molécule reste un bon récepteur. Ensuite, s'inspirant de la structure des sites actifs de la méthane monooxygénase, nous nous sommes servis de la partie basse de la cage pour coordiner un fer-oxo susceptible d'oxyder des alcanes stables tel que le méthane. Des études et la caractérisation de ces nouveaux catalyseurs sont en cours mais des résultats prometteurs ont été obtenus. Un autre catalyseur au cuivre a également été obtenu et caractérisé et le ligand a montré des aptitudes à reconnaître le méthane. Des tests préliminaires ont été effectués sur l'oxydation de cyclohexane où malheureusement, l'encapsulation du complexe de cuivre (I) semble favoriser l'oxydation du ligand.

Enfin, une nouvelle voie de synthèse a été développée pour le ligand d'un complexe d'oxovanadium, également efficace pour diverses réactions d'oxydation. Par rapport à la

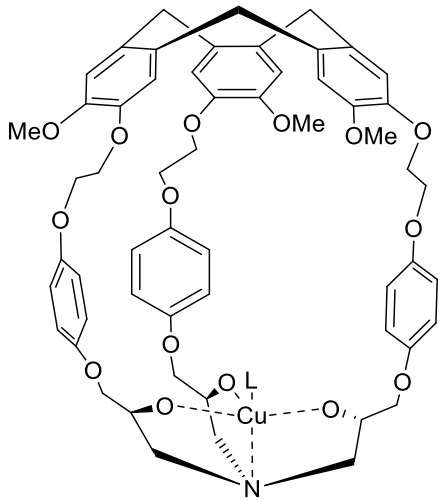
synthèse précédente, celle-ci a vu son nombre d'étapes réduites et simplifiées, bien que les rendements de la dernière étape doivent être améliorés.

De nombreuses études doivent encore être menées sur la plupart des sujets abordés mais les principaux objectifs de cette thèse ont été remplis, notamment en augmentant le nombre et la structure de ces récepteurs. Il est également possible d'effectuer des analyses supplémentaires par exemple dans le domaine de la reconnaissance. Il serait sans doute possible d'encapsuler d'autres substrats au sein des différentes cavités comme par exemple le césium (ce qui a un grand intérêt écologique) ou d'autres neurotransmetteurs. De plus, la reconnaissance d'anions avec le récepteur **V** hydrosoluble est encore à tester. Puisque l'ajout des Cp*Ru inverse la polarité du CTV, les liaisons piégeant ses composés chargés négativement, en sont décuplées ; ce sont donc potentiellement de très bons récepteurs d'anions.

Les études sur les complexes de fer sont encore à leur début, il est donc important de continuer dans cette voie, d'autant plus que très peu de catalyseurs fer-oxo ont été synthétisés à cause de leur instabilité. Pourtant, de plus en plus d'études tendent à prouver que ces motifs sont responsables de l'oxydation du méthane en méthanol dans les enzymes de type MMO, et par conséquent, sont efficaces pour cette réaction.

Les essais d'oxydation du cyclohexane avec le complexe de cuivre(I) sont également à poursuivre. En effet, d'autres tests doivent être effectués pour vérifier la viabilité du complexe Cu(I)@**VI**, notamment en changeant les différents paramètres expérimentaux (température, temps de réaction, quantité d'oxydant et/ou de catalyseur…).

Enfin, d'après la littérature, il est possible de synthétiser d'autres complexes de cuivre efficaces, notamment, avec le ligand trialkanolamine. Ces complexes de cuivre(II) pourraient également être des catalyseurs d'oxydation d'alcanes sélectifs et donc ceux-ci sont à tester sur des réactions modèles puis sur des substrats plus complexes, tels que le méthane.



VIII-Cu(II)

Partie expérimentale

Généralités

La plupart des produits chimiques commerciaux utilisés pour les différentes synthèses ainsi que les solvants anhydres (DMF) ont été achetés chez les fournisseurs Merck, Acros et Alfa-Aesar et ont été utilisés sans purifications supplémentaires. Le dichlorométhane et le tétrahydrofurane sont séchés grâce à un système de purification de solvants (MB-SPS-800) sous flux d'argon. Les autres solvants sont séchés sur tamis moléculaire.

Les spectres RMN ^{1}H et ^{13}C sont enregistrés sur un appareil Brüker Avance III (300 ou 400 MHz). Les valeurs de déplacements chimiques sont en parties par millions et référencées par rapport au pic du signal résiduel du solvant. Les constantes de couplages sont données en hertz.

Les spectres de masse (HRMS) sont enregistrés par le service de spectrométrie de masse du Spectropôle Aix Marseille Université. Les autres analyses de masse ont été faites sur un spectromètre Waters avec un détecteur de masse 3100 Waters et un détecteur UV 2998 Waters.

Les spectres Proche-IR/visible ont été enregistrés sur un spectrophotomètre Brücker ALPHA Platinum (module ATR).

Les points de fusion ont été relevés sur un appareil Büchi Melting Point B-545.

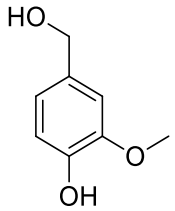
Toutes les caractérisations chiroptiques ont été faites par M. Jean et N. Vanthuyne à la plateforme HPLC chirale d'Aix Marseille Université. Les séparations HPLC chirale ont été suivies par un détecteur UV (254 nm) et dichroïsme circulaire (254 nm). Les mesures du pouvoir rotatoire ont été réalisées sur un polarimètre 241 Perkin-Elmer à 25 °C. Les spectres ECD et UV ont été enregistrés sur un spectromètre JASCO J-815.

Les expériences de titrage calorimétriques isotherme ont été réalisées avec T. Brotin à l'université de Lyon sur un appareil Bande X (Brücker9.4 GHz).

Les calculs DFT ont été faites à Strasbourg par V. Robert à l'aide de la suite Gaussian 03 en combinant la fonctionnelle BP86 à la base de valence 6-31G* car cette méthode s'est déjà montrée très satisfaisante pour l'étude de structures de type hémicryptophane. De plus, une analyse supplémentaire à l'aide de la fonctionnelle hybride B3LYP a permis de vérifier que ces calculs ne souffraient pas du caractère arbitraire de la fonctionnelle d'échange-corrélation.

Les chromatogrammes enregistrés pour l'oxydation du cyclohexane ont été effectués sur un appareil Agilent MSD série 5977B et traités avec le logiciel MassHunter.

(4-(2-bromoéthoxy)-3-méthoxyphényl)méthanol (**1**)

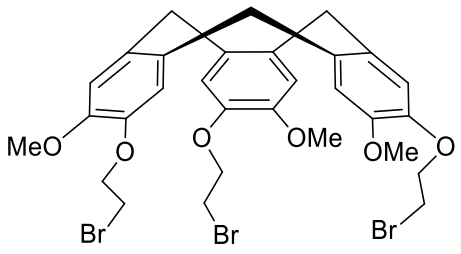


45 g (292 mmol) d'alcool vanillique sont dissous dans 500 mL d'éthanol absolu et 45 g (326 mmol) de carbonate de potassium sont ajoutés. Le mélange est chauffé à 60 °C puis 100 mL (1.16 mmol) de dibromoéthane sont additionnés. Le mélange réactionnel est alors laissé à reflux pendant 6h sous agitation. Après évaporation, le solide obtenu est repris dans un mélange eau / acétate d'éthyle (1 : 1, 600 mL) et est laissé sous vive agitation pendant une nuit. Le précipité est alors filtré et le mélange biphasique est placé dans une ampoule à décanter. La phase organique est lavée par 4 x 100 mL d'une solution de NaOH à 10%, séchées sur Na_2SO_4, filtrées et évaporées. Le brut réactionnel est resolubilisé à chaud dans 300 mL d'éther diisopropylique puis refroidi pour obtenir une huile de couleur marron qui est éliminée par décantation. La solution est alors reconcentrée puis placée au réfrigérateur pendant 2h. Le produit cristallise sous la forme d'un solide blanc (m = 21,3 g, η = 28%).

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 298 K, 300 MHz) : δ 7.06 – 6.72 (m, 3H, ArH), 4.63 (s, 2H, CH_2-OH), 4.32 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H, ArO-CH_2), 3.88 (s, 3H, OCH_3), 3.64 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H, CH_2-Br)

RMN ^{1}H conforme à la littérature.[179]

CTV (OMe ; O-CH_2-CH_2-Br) (**2**)



Le composé **1** (10g, 38,2 mmol) est dissous dans 200 mL d'acétonitrile et 800 mg (1,6 mmol) de triflate de scandium sont ajoutés. Le mélange est laissé deux jours sous agitation au reflux. Le solvant est ensuite évaporé puis le solide est redissout dans du dichlorométhane et lavé par 2 x 20 mL d'eau, séchés sur Na_2SO_4, filtré et évaporé. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : DCM) pour obtenir le produit 2 sous la forme d'un solide blanc (m = 4,3 g, η = 46%).

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 298 K, 300 MHz) : δ 6.92 (s, 1H, ArH), 6.84 (s, 1H, ArH), 4.74 (d, 1H, J=13.8 Hz, $ArCH_2Ar$), 4.27 (t, 2H, J = 6.7Hz, $ArOCH_2$), 3.84 (s, 3H, OCH_3), 3.84 (t, 2H, J = 6.7 Hz, CH_2Br), 3.55 (d, 1H, J=13.8 Hz, $ArCH_2Ar$)

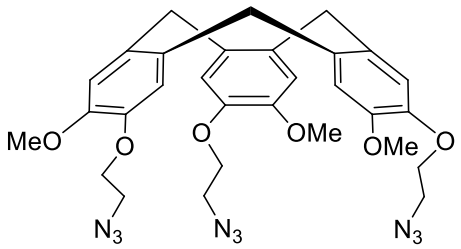
RMN ^{13}C (101 MHz, $CDCl_3$) : δ 149.1 ($C_{Ar}O$), 146.1 ($C_{Ar}O$), 134.0 (C_{Ar}), 131.9 (C_{Ar}), 117.9 ($C_{Ar}H$), 114.0 ($C_{Ar}H$), 70.0 (OCH_2), 56.3 (OCH_3), 36.6 ($ArCH_2Ar$) 29.3 (CH_2Br)

ESI-MS *m/z* observé : 748.9735 ($[M + Na]^+$, calculé 748.9719 pour $C_{30}H_{33}Br_3O_6Na$)

T_{fus} : 124 °C

IR : ν = 2929, 1511, 1263 cm^{-1}

CTV (OMe ; O-CH_2-CH_2-N_3) (**3**)



1.0 g (1,4 mmol) du composé **2** sont dissous dans 15 mL de diméthylformamide. 270 mg (4,1 mmol) d'azoture de sodium sont ajoutés en plusieurs fois puis le mélange est chauffé à 60 °C pendant cinq heures. La solution est alors concentrée puis reprise dans un mélange DCM / eau (1 : 1, 60 mL). La phase aqueuse est extraite avec 3 x 20 mL de DCM puis les phases organiques sont rassemblées, lavées avec 20 mL d'eau distillée et 20 mL d'une solution saturée de NaCl, séchées sur Na_2SO_4, filtrées et évaporées. Le produit est obtenu sous la forme d'une poudre blanche (m = 845 mg, η = 98%).

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 298 K, 300 MHz) : δ 6.93 (s, 1H, ArH), 6.84 (s, 1H, ArH), 4.74 (d, J = 13.7 Hz, 1H, $ArCH_2Ar$), 4.14 (t, J = 5.2 Hz, 2H, $ArOCH_2$), 3.83 (s, 3H, OCH_3), 3.60 – 3.50 (m, 3H, CH_2N_3 et $ArCH_2Ar$)

RMN ^{1}H conforme à la littérature.[98]

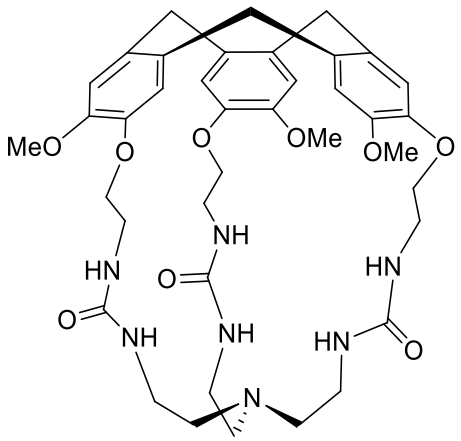
RMN ^{13}C (101 MHz, $CDCl_3$) : δ 149.1 ($C_{Ar}O$), 146.4 ($C_{Ar}O$), 133.8 (C_{Ar}), 131.8 (C_{Ar}), 118.0 ($C_{Ar}H$), 114.1 ($C_{Ar}H$), 69.2 (OCH_2), 56.2 (OCH_3), 50.3 (CH_2N_3), 36.4 ($ArCH_2Ar$)

ESI-MS *m/z* observé **:** 638.2436 ($[M+Na]^+$, calculé : 638.2446 pour $C_{30}H_{33}N_9O_6Na$)

T_{fus} : 137 °C

IR : ν = 2931, 2110, 1511, 1265 cm^{-1}

Hémicryptophane **I**



Sous atmosphère d'argon, 300 mg (0,49 mmol) de CTV-N_3 (**3**) sont dissous dans 10 mL de tétrahydrofurane anhydre et 767 mg (2,9 mmol) de triphénylphosphine sont ajoutés. Du CO_2 est ensuite mis à buller dans le milieu réactionnel pendant cinq minutes. Le mélange est agité sous atmosphère de CO_2 pendant la nuit. Le CO_2 est remplacé par de l'argon puis le milieu réactionnel est placé dans une seringue et le volume est ajusté à 10 mL par du THF anhydre. Une autre seringue contenant le TREN (tris-2aminoéthylamine) (72 mg, 0,49 mmol) dans 10 mL de THF anhydre est préparée. Les deux seringues sont alors ajoutées simultanément, goutte à goutte, à 140 mL de THF anhydre. Le mélange est agité pendant une heure avant d'être évaporé. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie par colonne de silice (éluant : DCM puis DCM + 5% MeOH) pour donner une poudre blanche, l'hémicryptophane **I** (m = 261 mg, η = 70%).

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 298 K, 300 MHz) : δ 6.81 (s, 1H, ArH), 6.79 (s, 1H, ArH), 4.93 (br, 1H, NH), 4.71 (d, *J* = 13.7 Hz, 1H, $ArCH_2Ar$), 4.57 (br, 1H, NH), 4.13 (m, 2H, OCH_2), 3.90 (s, 3H, OCH_3), 3.72 (m, 1H), 3.48 (d, *J* = 13.9 Hz, 1H, $ArCH_2Ar$), 3.24 (m, 1H), 2.55 – 2.07 (br, 4H)

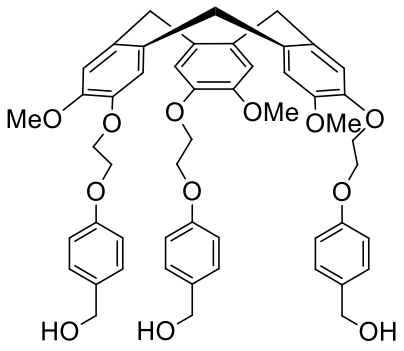
RMN ^{13}C (101 MHz, $CDCl_3$) : δ 158.45 (C=O), 148.02 ($C_{ar}O$), 147.23 ($C_{ar}O$), 132.66 (C_{ar}), 131.97 (C_{ar}), 113.15 ($C_{ar}H$), 68.62 (OCH_2), 56.18 (OCH_3), 40.95 ($NH(CH_2)_2N$), 36.42 ($ArCH_2Ar$)

ESI-MS *m/z* observé **:** 762.3821 ($[M+H]^+$, calculé : 762.3821 pour $C_{39}H_{52}N_7O_9$)

T_{fus} : 337 °C

IR : ν = 3344, 2924, 1641, 1509, 1258, 1082, 1015 cm^{-1}

CTV (OMe ; O-CH_2-CH_2-O-Ph-CH_2-OH) (**4**)



2 g (2,7 mmol) de CTV-Br (**2**), 1,14 g (9,2 mmol) de 4-hydroxyméthylphénol et 3 g (9,2 mmol) de carbonate de césium sont dissous dans 40 mL de diméthylformamide. L'ensemble est agité et chauffé pendant trois jours à 40 °C. Le solvant est alors évaporé et 100 mL d'acétate d'éthyle sont ajoutés. La solution est lavée par 3 x 100 mL d'une solution de soude (10%) ainsi que par 3 x 100 mL d'eau. La phase organique est ensuite séchée sur $MgSO_4$, filtrée et évaporée. Le produit (**4**) est obtenu sous la forme d'un solide blanc (m = 1,76 g, η = 75%).

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 298 K, 300 MHz) : δ 7.24 (d, J = 8.7 Hz, 2H, ArH), 6.95 (s, 1H, ArH), 6.86 (d, J = 8.6 Hz, 2H, ArH), 6.81 (s, 1H, ArH), 4.74 (d, J = 13.7 Hz, 1H, ArCH_2Ar), 4.60 (s, 2H, CH_2OH), 4.41 – 4.21 (m, 4H, OCH_2), 3.73 (s, 3H, OCH_3), 3.53 (d, J = 13.8 Hz, 1H, ArCH_2Ar)

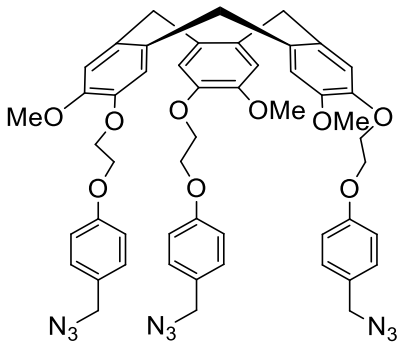
RMN ^{13}C (101 MHz, $CDCl_3$) : δ 158.34 (C_{ar}), 148.88 (C_{ar}), 146.88 (C_{ar}), 133.71 (C_{ar}), 133.44 (C_{ar}), 132.06 (C_{ar}), 128.76 (C_{ar}H), 117.30 (C_{ar}H), 114.89 (C_{ar}H), 114.18 (C_{ar}H), 68.49 (OCH_2), 66.74 (OCH_2), 65.14 (CH_2OH), 56.37 (OCH_3), 36.62 (ArCH_2Ar)

ESI-MS *m/z* observé **:** 876.3953 ($[M+NH_4]^+$, calculé : 876.3954 pour $C_{51}H_{58}NO_{12}$)

T_{fus} : 228 °C

IR : ν = 3368, 2921, 1508, 1247, 1214, 1142 cm^{-1}

CTV (OMe ; O-CH_2-CH_2-O-Ph-CH_2-N_3) (**5**)



524 mg (0,61 mmol) de produit 4 sont dissous dans un mélange tétrachlorométhane / diméthylformamide (1/4) (20 mL) sous argon. 480 mg (1,8 mmol) de triphénylphosphine ainsi que 142 mg (2,2 mmol) d'azoture de sodium sont ajoutés et le mélange est chauffé à 90 °C pendant cinq heures. Une fois revenu à température ambiante, 10 mL d'eau sont ajoutés pour quencher la réaction. 30 mL de dichlorométhane sont ensuite ajoutés et les deux phases sont séparées. La phase aqueuse est extraite avec du DCM (3 x20 mL) puis les solutions organiques sont rassemblées, lavées avec de l'eau (3 x 20 mL) et une solution de NaCl saturée (50 mL), séchées sur $MgSO_4$, filtrées et évaporées. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur colonne de silice avec un gradient d'éluant composé d'un mélange d'éther de pétrole et d'acétate d'éthyle (1 : 4 jusqu'à 1 : 1) afin d'obtenir le produit **5** sous la forme d'un solide blanc (228 mg, 40%).

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 298 K, 300 MHz) : δ 7.22 (d, J = 8.5 Hz, 2H, ArH), 6.94 (d, J = 8.4 Hz, 2H, ArH), 6.90 (s, 1H, ArH), 6.83 (s, 1H, ArH), 4.75 (d, J = 13.8 Hz, 1H, $ArCH_2Ar$), 4.39 – 4.21 (m, 6H, $O(CH_2)_2O$ et $ArCH_2N_3$), 3.76 (s, 3H, OCH_3), 3.54 (d, J = 14.0 Hz, 1H, $ArCH_2Ar$)

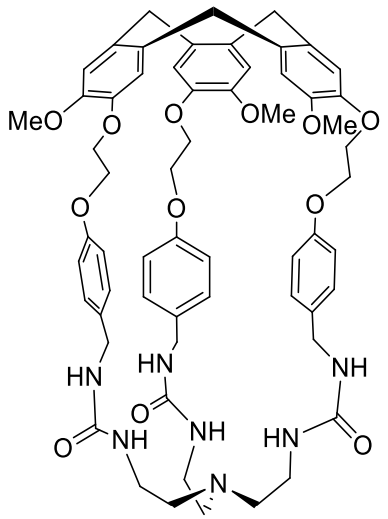
RMN ^{13}C (101 MHz, $CDCl_3$) : δ 129.71 ($C_{ar}H$), 117.24 ($C_{ar}H$), 114.97 ($C_{ar}H$), 114.21 ($C_{ar}H$), 68.42 (OCH_2), 66.65 (OCH_2), 56.27 (OCH_3), 54.36 (CH_2N_3), 36.47 ($ArCH_2Ar$)

ESI-MS *m/z* observé **:** 951.4149 ($[M+NH_4]^+$, calculé : 951.4148 pour $C_{51}H_{55}N_{10}O_9$)

T_{fus} : 56 °C

IR : ν = 2927, 2090, 1607, 1507, 1246, 1215, 1142 cm^{-1}

Hémicryptophane **II**



Sous atmopshère d'argon, 491 mg (0,53 mmol) de produit **5** sont dissous dans 20 mL de tétrahydrofurane anhydre. 827 mg (3,2 mmol) sont ajoutés et du CO_2 est mis à buller dans le milieu réactionnel pendant cinq minutes. Le mélange est agité sous atmosphère de CO_2 pendant la nuit. Le CO_2 est remplacé par de l'argon et la solution est placée dans une seringue et le volume est ajusté si besoin, à 20 mL avec du THF anhydre. Une autre seringue est préparée, contenant le TREN (tris-2aminoéthylamine) (77,5 mg, 0,53 mmol) dans 20 mL de THF anhydre. Les deux seringues sont alors ajoutées simultanément, goutte à goutte, à 200 mL de THF anhydre. Le mélange est agité pendant une heure avant d'être évaporé. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie par colonne de silice (éluant : DCM puis gradient de MeOH) pour donner une poudre blanche, l'hémicryptophane **II** (77 mg, 13%).

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 298 K, 300 MHz) : δ 7.03 (s, 1H, ArH), 6.83 (s, 1H, ArH), 6.63 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, ArH), 6.27 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H, ArH), 5.90 (s, 1H, NH), 5.50 (s, 1H, NH), 4.77 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H, $ArCH_2Ar$), 4.36 (m, 2H,OCH_2), 4.11 (m, 2H, OCH_2), 3.91 – 3.67 (m, 2H, $ArCH_2NH$), 3.64 (s, 3H, OCH_3), 3.56 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H, $ArCH_2Ar$), 3.00 (s, 2H, $NH(CH_2)_2N$), 2.37 (s, 2H, $NH(CH_2)_2N$)

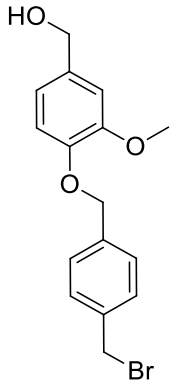
RMN ^{13}C (101 MHz, $CDCl_3$) : δ 159.11 (C=O), 157.37 ($C_{ar}O$), 148.42 ($C_{ar}O$), 146.30 ($C_{ar}O$), 133.19 (C_{ar}), 131.86 (C_{ar}), 131.60 (C_{ar}), 128.27 ($C_{ar}H$), 117.06 ($C_{ar}H$), 114.63 ($C_{ar}H$), 113.56 ($C_{ar}H$), 67.77 (OCH_2), 67.68 (OCH_2), 55.81 (OCH_3), 54.98 ($NH(CH_2)_2N$), 43.46 ($ArCH_2NH$), 38.64 ($NH(CH_2)_2N$), 36.45 ($ArCH_2Ar$)

ESI-MS *m/z* observé **:** 1080.5086 ($[M+NH_4]^+$, calculé : 1080.5077 pour $C_{60}H_{70}N_7O_{12}$)

T_{fus} : 116 °C

IR : ν = 3306, 2949, 1658, 1630, 1508, 1254, 1221 cm^{-1}

(4-((4-(bromométhyl)benzyl)oxy)-3-méthoxyphényl)méthanol (**6**)



385 mg (2,5 mmol) d'alcool vanillique, 990 mg de p-dibromométhylxylène (3,8 mmol) et 346 mg (2,5 mmol) de carbonate de potassium sont dissous dans 10 mL d'acétone. L'ensemble est agité et chauffé à 70 °C pendant une nuit. L'acétone est ensuite évaporée et le brut réactionnel est repris dans du dichlorométhane et de l'eau. La phase aqueuse est extraite trois fois avec du DCM puis la phase organique est lavée avec une solution de NaOH (10%). Elle est ensuite séchée sur $MgSO_4$, filtrée et évaporée. Le produit **6** est purifié par chromatographie sur gel de silice avec un éluant composé d'un mélange DCM / acétone (95/5) et celui-ci est obtenu sous la forme d'une poudre blanche (m = 504 mg, 65%).

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 298 K, 300 MHz) : δ 7.49 – 7.33 (m, 4H, ArH), 6.96 (s, 1H, ArH), 6.83 (m, 2H, ArH), 5.14 (s, 2H, OCH_2), 4.62 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H, CH_2), 4.49 (s, 2H, CH_2Br), 3.90 (s, 3H, OCH_3)

RMN ^{1}H conforme à la littérature.[180]

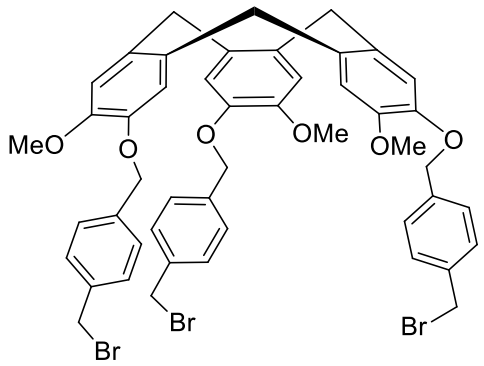
RMN ^{13}C (101 MHz, $CDCl_3$) : δ 129.22 ($C_{ar}H$), 127.56 ($C_{ar}H$), 119.26 ($C_{ar}H$), 113.93 ($C_{ar}H$), 110.93 ($C_{ar}H$), 70.61 (OCH_2), 65.24 (CH_2), 55.91 (OCH_3), 33.16 (CH_2Br)

ESI-MS *m/z* observé **:** 354.0699 ($[M+NH_4]^+$, calculé : 354.0699 pour $C_{16}H_{21}BrNO_3^+$)

T_{fus} : 79 °C

IR : ν = 2930, 2873, 2092, 1608, 1508, 1453, 1248, 1218 cm^{-1}

CTV (OMe ; O-CH_2 -Ph-CH_2-Br) (**7**)



300 mg (0,9 mmol) du composé **6** ainsi que 5 mg (0,01 mmol) de triflate de scandium sont dissous dans 5 mL d'acétonitrile. L'ensemble est agité et chauffé à 65 °C pendant deux jours. Le solvant est évaporé et le brut réactionnel est repris dans du dichlorométhane. La phase organique est lavée trois fois avec 5 mL d'eau, séchée sur $MgSO_4$, filtrée et évaporée. Le produit **7** est purifié par chromatographie sur gel de silice avec du DCM comme éluant et celui-ci est obtenu sous la forme d'une poudre blanche (m = 73 mg, 29%).

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 298 K, 300 MHz) : δ 7.39-7.37 (m, 4H, ArH), 6.85 (s, 1H, ArH), 6.72 (s, 1H, ArH), 5.09 (s, 2H, OCH_2), 4.73 (d, 1H, J=13.7 Hz, $ArCH_2Ar$), 4.50 (s, 2H, CH_2Br), 3.76 (s, 3H, OCH_3), 3.50 (d, 3H, J = 13.8 Hz, $ArCH_2Ar$)

RMN ^{1}H conforme à la littérature.[180]

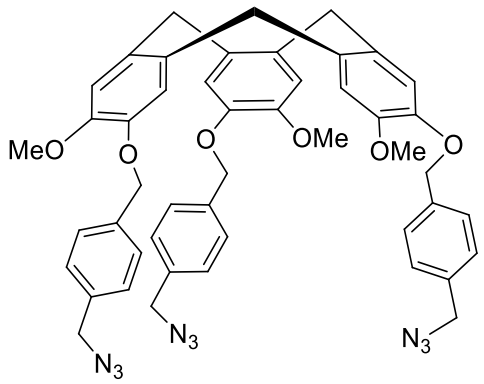
RMN ^{13}C (101 MHz, $CDCl_3$) : δ 148.6 (C_{ar}), 147.2 (C_{ar}), 137.9 (C_{ar}), 137.5 (C_{ar}), 132.9 (C_{ar}), 131.9 (C_{ar}), 129.4 ($C_{ar}H$), 127.6 ($C_{ar}H$), 116.4 ($C_{ar}H$), 114.0 ($C_{ar}H$), 71.4 (OCH_2), 56.4 (OCH_3), 36.6 ($ArCH_2Ar$), 33.3 (CH_2Br)

ESI-MS *m/z* observé **:** 976.1077 ($[M+NH_4]^+$, calculé : 976.1076 pour $C_{48}H_{49}Br_3NO_6^+$)

T_{fus} : 113 °C

IR : ν = 2928, 2852, 1605, 1507, 1257, 1198 cm^{-1}

CTV (OMe ; O-CH_2 -Ph-CH_2-Br) (**8**)



73 mg (0.09 mmol) du composé **7** sont dissous dans 5 mL de diméthylformamide. 17 mg (0,26 mmol) d'azoture de sodium sont ajoutés puis le mélange est chauffé à 60 °C pendant cinq heures. La solution est alors concentrée puis reprise dans un mélange DCM / eau (1 : 1, 10 mL). La phase aqueuse est extraite avec 3 x 10 mL de DCM puis les phases organiques sont rassemblées, lavées avec 20 mL d'eau distillée et 20 mL d'une solution saturée de NaCl, séchées sur Na_2SO_4, filtrées et évaporées. Le produit est obtenu sous la forme d'une poudre blanche (m = 73 mg, η = 96%).

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 298 K, 300 MHz) : δ 7.43 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H, ArH), 7.31 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H, ArH), 6.85 (s, 1H, ArH), 6.72 (s, 1H, ArH), 5.10 (s, 2H, OCH_2), 4.70 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H, $ArCH_2Ar$), 4.34 (s, 2H, CH_2N_3), 3.75 (s, 3H, OCH_3), 3.47 (d, *J* = 13.7 Hz, 1H, $ArCH_2Ar$)

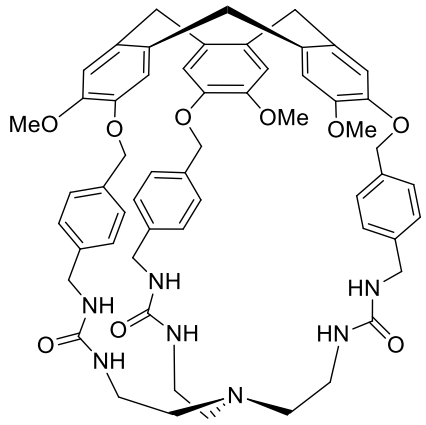
RMN ^{13}C (101 MHz, $CDCl_3$) : δ 148.75 (C_{ar}), 147.28 (C_{ar}), 137.85 (C_{ar}), 135.16 (C_{ar}), 132.99 (C_{ar}), 132.00 (C_{ar}), 128.54 ($C_{ar}H$), 127.72 ($C_{ar}H$), 116.61 ($C_{ar}H$), 114.23 ($C_{ar}H$), 71.50 (OCH_2), 56.42 (OCH_3), 54.67 (CH_2N_3), 36.63 ($ArCH_2Ar$)

ESI-MS *m/z* observé **:** 861.3838 ($[M+NH_4]^+$, calculé : 861.3831 pour $C_{48}H_{49}N_{10}O_6^+$)

T_{fus} : 134 °C

IR : ν = 2923, 2852, 2091, 1606, 1507, 1258 cm^{-1}

Hémicryptophane **III**



Sous atmosphère d'argon, 73 mg (0,09 mmol) de CTV-N_3 (**8**) sont dissous dans 5 mL de tétrahydrofurane anhydre et 137 mg (0,52 mmol) de triphénylphosphine sont ajoutés. Du CO_2 est ensuite mis à buller dans le milieu réactionnel pendant cinq minutes. Le mélange est agité sous atmosphère de CO_2 pendant la nuit. Le CO_2 est remplacé par de l'argon puis le milieu réactionnel est placé dans une seringue et le volume est ajusté à 5 mL par du THF anhydre. Une autre seringue contenant le TREN (tris-2aminoéthylamine) (13 mg, 0,09 mmol) dans 5 mL de THF anhydre est préparée. Les deux seringues sont alors ajoutées simultanément, goutte à goutte, à 40 mL de THF anhydre. Le mélange est agité pendant une heure avant d'être évaporé. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie par colonne de silice (éluant : DCM puis DCM et gradient de MeOH) pour donner une poudre blanche, l'hémicryptophane **III** (m = 31 mg, η = 35%).

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 298 K, 300 MHz) : δ 7.03 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H, ArH), 6.88 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H, ArH), 6.80 (s, 1H, ArH), 6.61 (s, 1H, ArH), 5.50 (s, 1H, NH), 5.22 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H, OCH_2), 5.15 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H, OCH_2), 4.97 (s, 1H, NH), 4.61 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H, $ArCH_2Ar$), 4.16 (dd, *J* = 14.9, 5.2 Hz, 1H, $ArCH_2NH$), 3.76 (dd, *J* = 15.4, 3.1 Hz, 1H, $ArCH_2NH$), 3.67 (s, 3H, OCH_3), 3.41 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H, $ArCH_2Ar$), 3.01 (s, 2H, $NH(CH_2)_2N$), 2.41 (s, 2H, $NH(CH_2)_2N$)

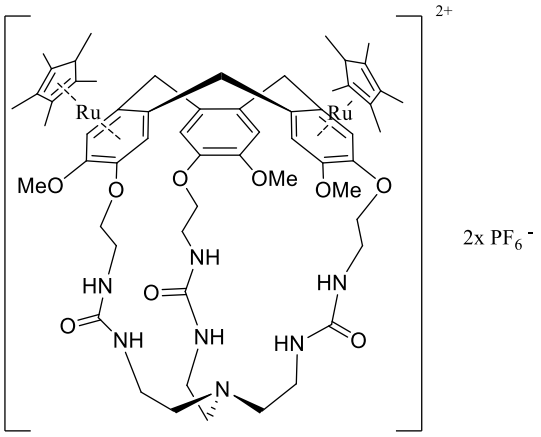
RMN ^{13}C (101 MHz, $CDCl_3$) : δ 159.05 (C=O), 148.57 ($C_{ar}O$), 145.18 ($C_{ar}O$), 139.38 (C_{ar}), 135.66 (C_{ar}), 133.13 (C_{ar}), 131.80 (C_{ar}), 128.36 ($C_{ar}H$), 127.19 ($C_{ar}H$), 117.8 ($C_{ar}H$), 113.8 ($C_{ar}H$), 70.38 (OCH_2), 56.18 (OCH_3), 55.26 ($NH(CH_2)_2N$), 44.07 ($ArCH_2NH$), 38.83 ($NH(CH_2)_2N$), 36.36 ($ArCH_2Ar$)

ESI-MS *m/z* observé **:** 990.4762 ($[M+H]^+$, calculé : 990.4760 pour $C_{57}H_{64}N_7O_9^+$)

T_{fus} : décomposition > 375 °C

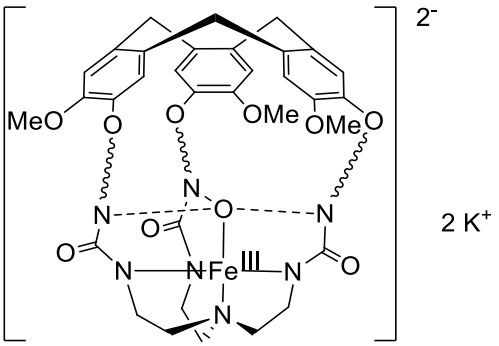
IR : ν = 3350, 2917, 1630, 1561, 1508, 1258, 1082 cm^{-1}

Hémicryptophane **V**



Sous argon, 50 mg (0,07 mmol) de l'hémicryptophane **I** sont dissous dans le dichlorométhane. 177 mg (0,35 mmol) de Cp*Ru[$(CH_3CN)_4$].PF_6 sont ensuite ajoutés. L'ensemble est agité et chauffé à 55 °C pendant 24 heures. Le mélange est filtré et le précipité est rincé avec du DCM froid puis séché sous vide.

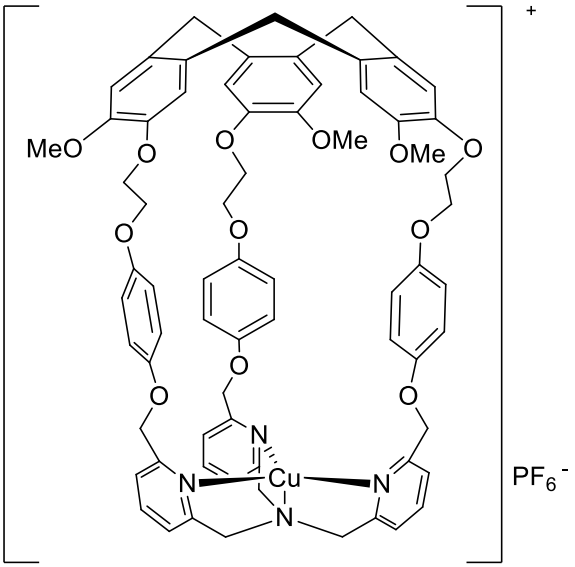
Analyse en cours (voir chapitre **IV** partie 2.b)



En boîte à gants, de l'hydrure de potassium (4 éq) en dispersion dans une huile minérale est lavé trois fois avec du pentane, pesé et ajouté à une solution d'hémicryptophane (1 éq) dissous dans du DMA. Une fois que le dégagement de H_2 a cessé, le fer(II) acétate (1 éq) est ajouté. La solution passe alors de couleur bleue/verte à noire et un précipité de KOAc se forme. Dix minutes après, un ballon de O_2 est mis à buller dans le mélange réactionnel pendant deux minutes. La solution est alors filtrée, évaporée sous pression réduite et lavée avec de l'éther diéthylique.

Analyse en cours (voir chapitre **IV** partie 3.b)

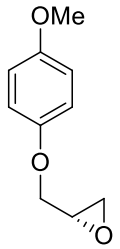
Complexe Cu(I)@**VI**



En boîte à gants, 25 mg (0,02 mmol) de l'hémicryptophane **VI** et 11 mg (0,03 mmol) de $Cu^{I}(CH_3CN)_4$ PF_6 sont dissous dans 2 mL d'acétone et agité pendant trente minutes ; la solution est alors de couleur verte. 10 mL d'éther diéthylique sont ajoutés pour précipiter le complexe, qui est ensuite filtré et séché sous vide.

Analyses (voir chapitre **IV** partie 4.a)

(S)-2-((4-methoxyphenoxy)methyl)oxirane (**9**)

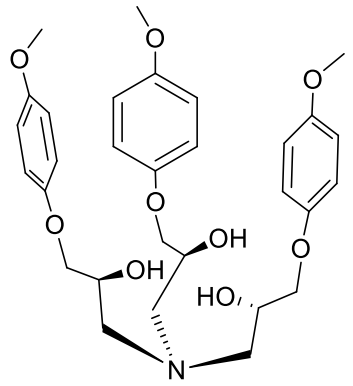


Sous argon, 469 mg (3,8 mmol) de 4-méthoxyphénol sont dissous dans 30 mL de DMF. 145 mg (5,7 mmol) d'hydrure de sodium sont ensuite ajoutés en plusieurs fois. Après une heure d'agitation, une solution de *S*-glycidyl nosylate (980 mg, 3,8 mmol dans 10 mL de DMF) est également ajoutée. Le mélange est laissé sous agitation à température ambiante pendant 24h puis celui-ci est quenché avec une solution saturée en NH_4Cl. 30 mL d'eau sont ajoutés pour diluer le mélange ainsi que 50 mL d'acétate d'éthyle. La phase aqueuse est séparée et extraite par 3 x 50 mL de EtOAc puis les phases organiques sont rassemblées et lavées par 3 x 50 mL d'eau. Elles sont ensuite séchées sur Na_2SO_4, filtrées et évaporées. Après purification sur colonne de silice (éluant : DCM), le composé final est obtenu sous la forme d'un solide de couleur marron (m = 552 mg, η = 81 %).

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 298 K, 300 MHz) : δ 6.92 – 6.79 (m, 4H, ArH), 4.17 (dd, *J* = 11.1, 3.2 Hz, 1H, CH_2), 3.92 (dd, *J* = 11.1, 5.6 Hz, 1H, CH_2), 3.77 (s, 3H, OCH_3), 3.34 (m, 1H, CH), 2.94 – 2.86 (m, 1H, CH_2), 2.74 (dd, *J* = 4.9, 2.7 Hz, 1H, CH_2)

RMN ^{1}H conforme à la littérature.[110]

(2S,2'S,2''S)-3,3',3''-nitrilotris(1-(4-méthoxyphénoxy)propan-2-ol) (**10**)

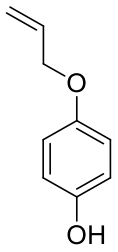


105 mg (0,58 mmol) du produit **9** sont dissous dans 10 mL de NH_3 7N (dans le MeOH). Le mélange est chauffé à 50 °C et agité pendant une nuit. Le solvant est ensuite évaporé et 10 mL de pentane sont ajoutés et évaporés. Cette dernière opération est répétée trois fois pour éliminer les résidus de NH_3. 210 mg (1,17 mmol) du produit **9** sont ajoutés au brut réactionnel et le tout est dissous dans 70 mL de méthanol. Le mélange est agité et chauffé à 60 °C pendant six jours puis le solvant est à nouveau évaporé. Après purification sur colonne de silice (éluant : DCM puis gradient de MeOH), le produit **10** est obtenu sous la forme d'une huile marron (167 mg, η = 56 %).

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 298 K, 300 MHz) : δ 6.91 – 6.71 (m, 4H, ArH), 4.20 – 4.07 (m, 1H, CH), 3.99 – 3.82 (m, 2H, CH_2), 3.75 (s, 3H, OCH_3), 2.80–2.70 (m, 2H, CH_2)

RMN ^{1}H conforme à la littérature.[110]

4-(allyloxy)phenol (**12**)

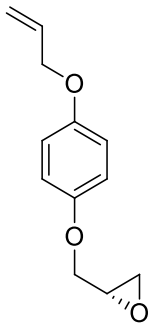


Dans une solution de carbonate de potassium (4.58 g, 33.15 mmol) et d'hydroquinone (7.3 g, 66.3 mmol) dans du DMF (20 mL) sous argon, une solution de bromure d'allyle (1.15 mL, 13.26 mmol) dans du DMF (10 mL) est ajoutée goutte à goutte. Après 22 heures d'agitation à 60 °C, le mélange est versé dans de l'eau froide, neutralisé avec une solution de HCl 1N et extrait avec du dichlorométhane. La phase organique est lavée avec de la saumure, séchée sur Na2SO4, filtrée et évaporée. Après purification sur colonne de silice (éluant : DCM), le produit **12** est obtenu sous la forme d'un solide beige (1,48 g, η = 75 %).

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 298 K, 300 MHz) : δ 6.86 – 6.71 (m, 4H, ArH), 6.05 (m, 1H, CH=), 5.40 (dq, *J* = 17.3 et 1.6 Hz, 1H, CH_2=), 5.27 (dq, *J* = 10.5 et 1.3 Hz, 1H, CH_2=), 4.95 (s, 1H, OH), 4.48 (dt, *J* = 5.3 et 1.5 Hz, 2H, OCH_2)

RMN ^{1}H conforme à la littérature.[86]

(S)-2-((4-(allyloxy)phénoxy)méthyl)oxirane (**14**)



Sous argon, 1.105 g (7,4 mmol) de produit **12** sont dissous dans 30 mL de DMF. 265 mg (11,0 mmol) d'hydrure de sodium sont ensuite ajoutés en plusieurs fois. Après une heure d'agitation, une solution de *S*-glycidyl nosylate (1,908 mg, 7,4 mmol dans 10 mL de DMF) est également ajoutée. Le mélange est laissé sous agitation à température ambiante pendant 24h puis celui-ci est quenché avec une solution saturée en NH_4Cl. 30 mL d'eau sont ajoutés pour diluer le mélange ainsi que 50 mL d'acétate d'éthyle. La phase aqueuse est séparée et extraite par 3 x 50 mL de EtOAc puis les phases organiques sont rassemblées et lavées par 3 x 50 mL d'eau. Elles sont ensuite séchées sur Na_2SO_4, filtrées et évaporées. Le composé final est obtenu sous la forme d'un solide de couleur marron (m = 1,264 g, η = 83 %).

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 298 K, 300 MHz) : δ 6.85 (s, 4H, ArH), 6.04 (m, 1H, CH=), 5.39 (dq, *J* = 17.3 et 1.6 Hz, 1H, CH_2=), 5.27 (dq, *J* = 10.5 et 1.4 Hz, 1H, CH_2=), 4.48 (dt, *J* = 5.3 et 1.4 Hz, 2H, OCH_2(CH=)), 4.16 (dd, *J* = 11.0 et 3.2 Hz, 1H, CH_2), 3.91 (dd, *J* = 11.0 et 5.6 Hz, 1H, CH_2), 3.39 – 3.27 (m, 1H, CH), 2.91 – 2.85 (m, 1H, CH_2), 2.74 (dd, *J* = 4.9 et 2.7 Hz, 1H, CH_2)

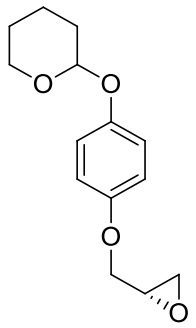
RMN ^{13}C (101 MHz, $CDCl_3$) : δ 153.40 (C_{ar}), 153.01 (C_{ar}), 133.72 (CH=), 117.63 (CH_2=), 115.92 (C_{ar}H), 115.88 (C_{ar}H), 69.70 (CH_2), 69.65 (CH_2), 50.39 (CH), 44.86 (CH_2)

ESI-MS *m/z* observé **:** en cours d'analyse

T_{fus} : 49 °C

IR : ν = 3007, 2924, 2871, 1506, 1229, 1036, 1024 cm^{-1}

2-(4-((S)-oxiran-2-ylméthoxy)phénoxy)tetrahydro-2H-pyrane (**15**)



Sous argon, 2,0 g (10,3 mmol) de produit **13** (phénol protégé commercial) sont dissous dans 30 mL de DMF. 371 mg (15,5 mmol) d'hydrure de sodium sont ensuite ajoutés en plusieurs fois. Après une heure d'agitation, une solution de *S*-glycidyl nosylate (2,67 mg, 10,3 mmol dans 10 mL de DMF) est également ajoutée. Le mélange est laissé sous agitation à température ambiante pendant 24h puis celui-ci est quenché avec une solution saturée en NH_4Cl. 30 mL d'eau sont ajoutés pour diluer le mélange ainsi que 50 mL d'acétate d'éthyle. La phase aqueuse est séparée et extraite par 3 x 50 mL de EtOAc puis les phases organiques sont rassemblées et lavées par 3 x 50 mL d'eau. Elles sont ensuite séchées sur Na_2SO_4, filtrées et évaporées. Le composé final est obtenu sous la forme d'une huile de couleur marron (m = 2,14 g, η = 83 %).

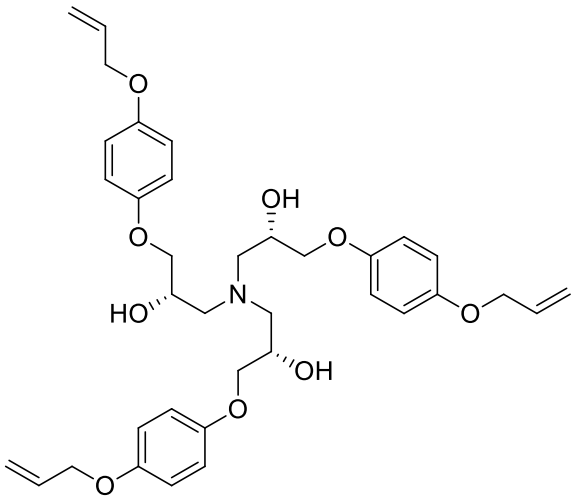
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 298 K, 300 MHz) : δ 7.07 – 6.92 (m, 2H, ArH), 6.90 – 6.77 (m, 2H, ArH), 5.29 (t, *J* = 3.3 Hz, 1H, OCH(THP)), 4.16 (dd, *J* = 11.0, 3.2 Hz, 1H, CH_2), 3.99 – 3.86 (m, 2H, OCH_2(THP) et CH_2), 3.65 – 3.50 (m, 1H, OCH_2(THP)), 3.38 – 3.27 (m, 1H, CH), 2.94 – 2.83 (m, 1H, CH_2), 2.74 (dd, *J* = 4.9, 2.7 Hz, 1H, CH_2), 2.09 – 1.50 (m, 6H, CH_2(THP))

RMN ^{13}C (101 MHz, $CDCl_3$) : δ 153.54 (C_{ar}), 151.71 (C_{ar}), 117.89 ($C_{ar}H$), 115.67 ($C_{ar}H$), 97.40 (OCH(THP)), 69.54 (CH_2), 62.24 (OCH_2(THP)), 50.38 (CH), 44.89 (CH_2), 30.62 (CH_2(THP)), 25.38 (CH_2(THP)), 19.05 (CH_2(THP))

ESI-MS *m/z* observé **:** 273.1097 ($[M+Na]^+$, calculé : 273.1097 pour $C_{14}H_{18}O_4Na^+$)

IR : ν = 2941, 1504, 1217,1199, 1034, 1021 cm^{-1}

(2S,2'S,2''S)-3,3',3''-nitrilotris(1-(4-(allyloxy)phénoxy)propan-2-ol) (**16**)



420 mg (2,04 mmol) du produit **14** sont dissous dans 50 mL de NH_3 7N (dans le MeOH). Le mélange est chauffé à 50 °C et agité pendant une nuit. Le solvant est ensuite évaporé et 20 mL de pentane sont ajoutés et évaporés. Cette dernière opération est répétée trois fois pour éliminer les résidus de NH_3. 840 mg (4,08 mmol) du produit **14** sont ajoutés au brut réactionnel et le tout est dissous dans 100 mL de méthanol. Le mélange est agité et chauffé à 60 °C pendant six jours puis le solvant est à nouveau évaporé. Après purification sur colonne de silice (éluant : DCM puis gradient de MeOH), le produit **16** est obtenu sous la forme d'un solide marron (788 mg, η = 61 %).

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 298 K, 300 MHz) : δ 6.84 (s, 4H, ArH), 6.04 (m, 1H, CH=), 5.39 (dq, *J* = 17.3, 1.5 Hz, 1H, CH_2=), 5.33 – 5.18 (dq, *J* = 10.5 et 1.4 Hz, 1H, CH_2=), 4.47 (d, *J* = 5.3 Hz, 2H, OCH_2(CH=)), 4.17 (m, 1H, CH), 4.00 – 3.81 (m, 2H, CH_2), 2.87 – 2.63 (m, 2H, CH_2)

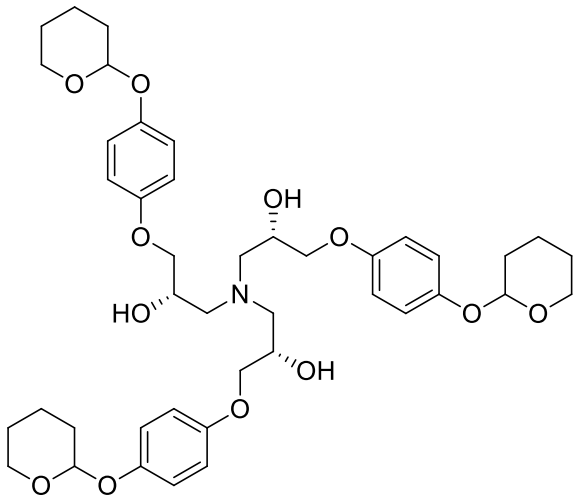
RMN ^{13}C (101 MHz, $CDCl_3$) : δ 153.11 (C_{ar}), 152.93 (C_{ar}), 133.58 (CH=), 117.45 (CH_2=), 115.75 (C_{ar}H), 115.64 (C_{ar}H), 70.71 (CH_2), 69.49 (OCH_2(CH=)), 67.34 (CH), 58.74 (CH_2)

ESI-MS *m/z* observé **:** 636.3169 ($[M+H]^+$, calculé : 636.3167 pour $C_{36}H_{46}NO_9^+$)

T_{fus} : 101 °C

IR : ν = 3371, 2918, 2856, 1505, 1454, 1426, 1219 cm^{-1}

(2S,2'S,2''S)-3,3',3''-nitrilotris(1-(4-((tetrahydro-2H-pyrane-2-yl)oxy)phénoxy)propan-2-ol) (**17**)



900 mg (1,2 mmol) du produit **15** sont dissous dans 60 mL de NH_3 7N (dans le MeOH). Le mélange est chauffé à 50 °C et agité pendant une nuit. Le solvant est ensuite évaporé et 20 mL de pentane sont ajoutés et évaporés. Cette dernière opération est répétée trois fois pour éliminer les résidus de NH_3. 1,8 g (2,4 mmol) du produit **15** sont ajoutés au brut réactionnel et le tout est dissous dans 100 mL de méthanol. Le mélange est agité et chauffé à 60 °C pendant six jours puis le solvant est à nouveau évaporé. Après purification sur colonne de silice (éluant : DCM puis gradient de MeOH), le produit **17** est obtenu sous la forme d'une huile marron (560 mg, η = 61 %).

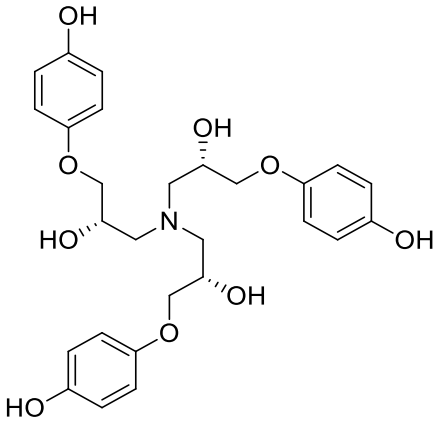
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 298 K, 300 MHz) : δ 7.05 – 6.90 (m, 2H, ArH), 6.86 – 6.73 (m, 2H, ArH), 5.34 – 5.22 (t, *J* = 3.3 Hz, 1H, OCH(THP)), 4.25 – 4.04 (m, 1H, CH), 4.01 – 3.85 (m, 3H, OCH_2(THP) et CH_2), 3.64 – 3.52 (m, 1H, OCH_2(THP)), 2.85 – 2.66 (m, 2H, CH_2), 2.09 – 1.49 (m, 6H)

RMN ^{13}C (101 MHz, $CDCl_3$) : δ 153.66 (C_{ar}), 151.63 (C_{ar}), 117.94 (C_{ar}H), 115.53 (C_{ar}H), 97.44 (OCH(THP)), 70.72 (CH_2), 67.53 (CH), 62.23 (OCH_2(THP)), 58.63 (CH_2), 30.64 (CH_2(THP)), 25.41 (CH_2(THP)), 19.08 (CH_2(THP))

ESI-MS *m/z* observé **:** 768.3955 ($[M+H]^+$, calculé : 768.3954 pour $C_{42}H_{58}NO_{12}^+$)

IR : ν = 3383, 2940, 2872, 1504, 1218, 1198 cm^{-1}

4,4',4''-(((2S,2'S,2''S)-nitrilotris(2-hydroxypropane-3,1-diyl))tris(oxy))triphénol (**18**)



Depuis le produit (**16**) :

400 mg (0,63 mmol) du produit **16** sont dissous dans 15 mL de dichlorométhane. 784 mg (5,7 mmol) de carbonate de potassium et 146 mg (0,13 mmol) de $Pd(PPh_3)_4$ sont ajoutés ainsi que 15 mL de méthanol. L'ensemble est agité à température ambiante pendant 24 heures. Les solvants sont évaporés et le brut réactionnel est repris dans 30 mL de dichlorométhane et lavé avec une solution de $NaHCO_3$ saturée. La phase aqueuse est alors extraite trois fois avec du DCM puis les phases organiques sont réunies, séchées sur Na_2SO_4, filtrées et évaporées. Le produit **18** est une huile de couleur marron et celui-ci est utilisé sans autre purification pour la suite de la synthèse.

Depuis le produit (**17**) :

200 mg (0,26 mmol) du produit 17 sont dissous dans 10 mL de méthanol. 80 mg (0,16 mmol) de triflate de scandium sont ensuite ajoutés. Le mélange est agité et la déprotection est suivi par spectrométrie de masse. Le solvant est alors évaporé et le produit **18** est utilisé sans autre purification pour la fin de la synthèse.

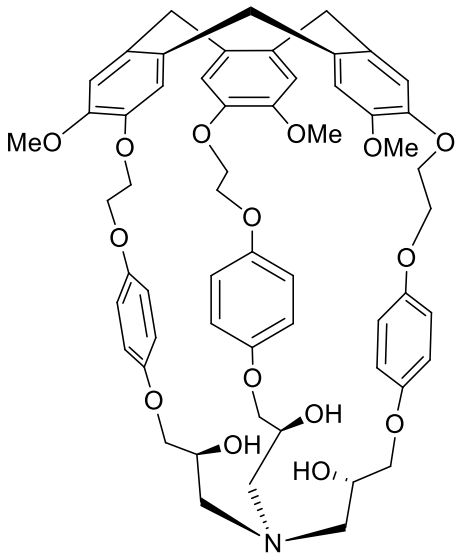
RMN ^{1}H (MeOD, 298 K, 300 MHz) : δ 6.87 – 6.77 (m, 2H, ArH), 6.77 – 6.65 (m, 2H, ArH), 4.43 – 4.35 (m, 1H, CH), 4.04 – 3.93 (m, 2H, CH_2), 3.66 – 3.51 (m, 2H, CH_2), 3.34 (s, 1H, OH)

RMN ^{13}C (101 MHz, MeOD) : δ 153.15 (C_{ar}), 116.86 ($C_{ar}H$), 71.78 (CH_2), 64.76 (CH), 58.55 (CH_2)

ESI-MS *m/z* observé **:** 516.2229 ($[M+H]^+$, calculé : 516.2228 pour $C_{27}H_{34}NO_9^+$)

IR : ν = 3370, 1508, 1450, 1202, 1025 cm^{-1}

Hémicryptophane **VIII (M,SSS)**



89 mg (0,14 mmol) du produit **18** sont dissous dans 90 mL de diméthylformamide anhydre. 274 mg (0,84 mmol) de carbonate de césium sont ensuite ajoutés. Après quinze minutes d'agitation, une solution de CTV-Br (M) (**2**) (0,14 mmol dans 90 mL de DMF anhydre) est ajoutée. Le mélange est agité à température ambiante et la réaction est suivie par spectrométrie de masse. Le solvant est ensuite évaporé. Le brut réactionnel est repris dans du dichlorométhane et de l'eau (20 mL). Les deux phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite trois fois avec 15 mL de DCM. Les phases organiques sont réunies, lavées à l'eau, séchées sur Na_2SO_4, filtrées et évaporées. Après purification sur colonne de silice (éluant : DCM puis gradient de MeOH), l'hémicryptophane **VIII** est obtenu sous la forme d'un film transparent (quelques milligrammes, η = ≤ 10%).

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 298 K, 300 MHz) : δ 7.39 (s, 1H, ArH), 6.97 (s, 1H, ArH), 6.24 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, ArH), 6.05 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, ArH), 4.87 (m, 2H, $ArCH_2Ar$ et OCH_2), 4.42 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H, OCH_2), 4.29 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H, OCH_2), 4.10 (t, *J* = 10.3 Hz, 1H, OCH_2), 3.67 (d, *J* = 13.9 Hz, 1H, $ArCH_2Ar$), 3.62 – 3.53 (m, 1H, OCH_2) 3.53 (s, 3H, OCH_3), 2.90 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H, OCH_2), 2.81 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H, OCH_2), 2.61 (t, *J* = 12.0 Hz, 1H, NCH_2), 2.32 (dd, *J* = 12.0, 4.1 Hz, 1H, NCH_2)

RMN ^{1}H conforme à la littérature.[86]

Annexes

Expérience de titrage pour une stœchiométrie 1 : 1 en RMN ^{1}H

Dans le cas d'une stoechiométrie 1 :1, l'équilibre de complexation et l'expression de la constante d'association peuvent être écrits comme suit :

$$R + S = RS \quad \text{et} \quad K_a = \frac{[RS]}{[R].[S]}$$

L'expérience consiste à ajouter à une solution de récepteur de volume V_0 et de concentration $[R]_0$ connue, des petits volumes d'une solution concentrée d'invité de concentration $[S]_0$ connue. Après chaque ajout, une acquisition RMN est effectuée et le déplacement chimique δ_{obs} d'un proton de l'hôte est relevé.

Dans le cas d'un titrage RMN, nous posons δ_{libre} et δ_{comp} les valeurs de déplacements chimiques d'un proton d'une molécule hôte libre en solution et complexé par un substrat. Dans le cas d'un échange rapide, δ_{obs} sera la valeur du déplacement chimique du pic moyen pour ce proton. Cette valeur correspond à une moyenne de δ_{libre} et δ_{comp} pondérée par les concentrations respectives des deux composés.

Ainsi,

$$\begin{aligned}
\delta_{obs} &= \delta_{libre}\frac{[R]}{[R]+[RS]} + \delta_{comp}\frac{[R]}{[R]+[RS]} \\
&= \delta_{libre}\frac{[R]}{[R]_0} + \delta_{comp}\frac{[RS]}{[R]_0} \\
&= \delta_{libre} + [RS]\frac{\delta_{comp} - \delta_{libre}}{[R]_0}
\end{aligned}$$

Cette concentration peut être exprimer en fonctions des autres paramètres de complexation :

$$[R]_0 = [R] + [RS] \text{ et } [S]_0 = [S] + [RS]$$

$$\begin{aligned}
[RS] &= K_a[R][S] \\
&= K_a([R]_0 - [RS])([S]_0 - [RS]) \\
&= K_a[[R]_0[S]_0 - [RS]([R]_0 + [S]_0) + [RS]^2]
\end{aligned}$$

Ce qui peut aussi être écrit de la façon suivante :

$$[RS]^2 - \left([R]_0 + [S]_0 + \frac{1}{K_a}\right)[RS] + [R]_0[S]_0 = 0$$

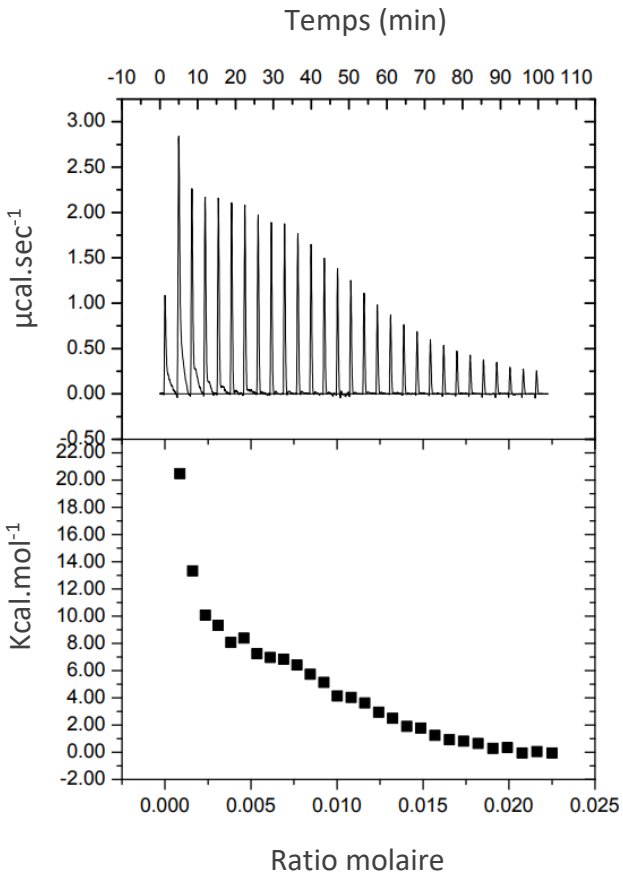
Cette équation ne possède qu'une seule solution physiquement acceptable :

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

Ainsi, nous obtenons pour δ_{obs} :

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

Enthalpogramme de la titration calorimétrique isotherme avec le récepteur III et l'ion fluorure



Références

[1] F. Wölher, **1828**, *88*, 253–256.
[2] J. W. Steed, J. . Atwood, “Supramolecular Chemistry, 2nd Edition,” **2009**.
[3] P. Atkins, J. de Paula, *Atkins’ Physical Chemistry*, OUP Oxford, **2010**.
[4] G. A. Jeffrey, *An Introduction to Hydrogen Bonding*, Oxford University Press, **1997**.
[5] E. V. Anslyn, D. A. Dougherty, *Modern Physical Organic Chemistry*, University Science, Sausalito, CA, **2006**.
[6] J. C. Ma, D. A. Dougherty, *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 1303–1324.
[7] D.-X. Wang, M.-X. Wang, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 892–897.
[8] L. M. Salonen, M. Ellermann, F. Diederich, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 4808–4842.
[9] C. A. Hunter, K. R. Lawson, J. Perkins, C. J. Urch, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **2001**, *0*, 651–669.
[10] E. A. Meyer, R. K. Castellano, F. Diederich, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1210–1250.
[11] O. Hassel, *Science* **1970**, *170*, 497–502.
[12] K. T. Mahmudov, M. N. Kopylovich, M. F. C. Guedes da Silva, A. J. L. Pombeiro, *Dalton Trans.* **2017**, *46*, 10121–10138.
[13] A. Vyas, S. Saraf, S. Saraf, *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* **2008**, *62*, 23–42.
[14] D. B. Amabilino, D. K. Smith, J. W. Steed, *Chem. Soc. Rev.* **2017**, *46*, 2404–2420.
[15] E. Keinan, I. Schechter, *Chemistry for the 21st Century*, John Wiley & Sons, **2008**.
[16] H.-J. Schneider, *Applications of Supramolecular Chemistry*, CRC Press, **2012**.
[17] J.-M. Lehn, *La chimie supramoléculaire: Concepts et perspectives*, De Boeck Supérieur, **1997**.
[18] D. J. Cram, J. M. Cram, *Science* **1974**, *183*, 803–809.
[19] C. J. Pedersen, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 7017–7036.
[20] J. E. Duncan, L. S. B. Goldstein, *PLOS Genet.* **2006**, *2*, e124.
[21] T. D. Nguyen, Y. Liu, S. Saha, K. C.-F. Leung, J. F. Stoddart, J. I. Zink, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 626–634.
[22] D. Fujita, Y. Ueda, S. Sato, N. Mizuno, T. Kumasaka, M. Fujita, *Nature* **2016**, *540*, 563–566.
[23] D. Fujita, Y. Ueda, S. Sato, H. Yokoyama, N. Mizuno, T. Kumasaka, M. Fujita, *Chem* **2016**, *1*, 91–101.
[24] K. Suzuki, M. Tominaga, M. Kawano, M. Fujita, *Chem. Commun.* **2009**, *0*, 1638–1640.
[25] M. Tominaga, K. Suzuki, M. Kawano, T. Kusukawa, T. Ozeki, S. Sakamoto, K. Yamaguchi, M. Fujita, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5621–5625.
[26] Q.-F. Sun, J. Iwasa, D. Ogawa, Y. Ishido, S. Sato, T. Ozeki, Y. Sei, K. Yamaguchi, M. Fujita, *Science* **2010**, *328*, 1144–1147.
[27] Y. Ferrand, I. Huc, *Acc. Chem. Res.* **2018**, *51*, 970–977.
[28] V. Croué, S. Goeb, G. Szalóki, M. Allain, M. Sallé, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 1746–1750.
[29] G. M. Whitesides, J. P. Mathias, C. T. Seto, *Science* **1991**, *254*, 1312–1319.
[30] G. Guichard, I. Huc, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 5933–5941.
[31] D. J. Hill, M. J. Mio, R. B. Prince, T. S. Hughes, J. S. Moore, *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 3893–4012.
[32] *Foldamers: Structure, Properties, and Applications*, **2007**.
[33] S. De, B. Chi, T. Granier, T. Qi, V. Maurizot, I. Huc, *Nat. Chem.* **2017**, *10*, 51–57.
[34] W. Cai, G.-T. Wang, Y.-X. Xu, X.-K. Jiang, Z.-T. Li, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 6936–6937.

[35] W. C. Pomerantz, V. M. Yuwono, C. L. Pizzey, J. D. Hartgerink, N. L. Abbott, S. H. Gellman, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1241–1244.
[36] H. Juwarker, J. Suk, K.-S. Jeong, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 3316–3325.
[37] Z. Zhong, Y. Zhao, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2891–2894.
[38] M. M. Müller, M. A. Windsor, W. C. Pomerantz, S. H. Gellman, D. Hilvert, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 922–925.
[39] E. M. M. Del Valle, *Process Biochem.* **2004**, *39*, 1033–1046.
[40] B. Cheirsilp, J. Rakmai, *Biol. Eng. Med.* **2017**, *2*, DOI 10.15761/BEM.1000108.
[41] J. Julius Rebek, *Chem. Commun.* **2000**, *0*, 637–643.
[42] D. H. Macartney, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 10032–10032.
[43] D. J. Cram, **1983**, *219*, 8.
[44] R. Pinalli, M. Suman, E. Dalcanale, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, *2004*, 451–462.
[45] C. Gropp, B. L. Quigley, F. Diederich, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 2705–2717.
[46] E. Masson, X. Ling, R. Joseph, L. Kyeremeh-Mensah, X. Lu, *RSC Adv.* **2012**, *2*, 1213–1247.
[47] M. Hardouin–Lerouge, P. Hudhomme, M. Sallé, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *40*, 30–43.
[48] T. Brotin, J.-P. Dutasta, **2008**, DOI 10.1021/cr0680437.
[49] J.-M. Lehn, *Lett. Collège Fr.* **2011**, 3–4.
[50] E. Fischer, *Berichte Dtsch. Chem. Ges.* **1894**, *27*, 2985–2993.
[51] S. Mecozzi, J. R. Jr, *Chem. – Eur. J.* **1998**, *4*, 1016–1022.
[52] A. W. Adamson, *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 1578–1579.
[53] R. D. Hancock, *J. Chem. Educ.* **1992**, *69*, 615.
[54] J. W. Steed, D. R. Turner, K. J. Wallace, *Core Concepts in Supramolecular Chemistry and Nanochemistry*, **2007**.
[55] D. E. Koshland, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *33*, 2375–2378.
[56] P. Thordarson, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 1305–1323.
[57] C. Song, S. Zhang, H. Huang, *Choosing a Suitable Method for the Identification of Replication Origins in Microbial Genomes*, **2015**.
[58] R. J. Falconer, B. M. Collins, *J. Mol. Recognit.* **2011**, *24*, 1–16.
[59] J. Sandström, *Dynamic Nmr Spectroscopy*, Academic Press, **1982**.
[60] P. W. Atkins, J. D. Paula, *Chimie physique*, De Boeck Superieur, **2013**.
[61] M. Raynal, P. Ballester, A. Vidal-Ferran, P. W. N. M. van Leeuwen, *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 1734–1787.
[62] A. J. Kirby, F. Hollfelder, in *Enzyme Models Model Enzym.*, Cambridge, **2009**, pp. 1–28.
[63] L. PAULING, *Chem. Eng. News* **1946**, *24*, 1375–1377.
[64] D. E. Koshland, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **1958**, *44*, 98–104.
[65] T. R. Kelly, C. Zhao, G. J. Bridger, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 3744–3745.
[66] T. R. Kelly, G. J. Bridger, C. Zhao, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 8024–8034.
[67] M. Nakash, J. K. M. Sanders, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 7266–7271.
[68] M. Yoshizawa, *Science* **2006**, *312*, 251–254.
[69] J. Chen, J. Rebek, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 327–329.
[70] S. Richeter, Rebek, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 16280–16281.
[71] A. J. Ewins, *J. Chem. Soc. Trans.* **1909**, *95*, 1482–1488.
[72] G. M. Robinson, *J. Chem. Soc. Trans.* **1915**, *107*, 267–276.
[73] A. Goldup, A. B. Morrison, G. W. Smith, *J. Chem. Soc.* **1965**, 3854–3865.
[74] A. S. Lindsey, *J. Chem. Soc. Resumed* **1965**, *0*, 1685–1692.
[75] H. Erdtman, F. Haglid, R. Ryhage, *Acta Chem. Scand.* **1964**, *18*, 1249–1254.
[76] M. J. Hardie, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 516–527.

[77] J. Sanseverino, J.-C. Chambron, E. Aubert, E. Espinosa, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 1914–1917.
[78] L. Peyrard, S. Chierici, S. Pinet, P. Batat, G. Jonusauskas, N. Pinaud, P. Meyrand, I. Gosse, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 8489.
[79] J. Gabard, A. Collet, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1981**, *0*, 1137–1139.
[80] L. Garel, J.-P. Dutasta, A. Collet, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 1169–1171.
[81] L. Garel, B. Lozach, J. P. Dutasta, A. Collet, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 11652–11653.
[82] K. Bartik, M. Luhmer, J.-P. Dutasta, A. Collet, J. Reisse, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 784–791.
[83] G. El-Ayle, K. T. Holman, in *Compr. Supramol. Chem. II*, Elsevier, **2017**, pp. 199–249.
[84] J. Canceill, A. Collet, J. Gabard, F. Kotzyba-Hibert, J.-M. Lehn, *Helv. Chim. Acta* **1982**, *65*, 1894–1897.
[85] P. D. Raytchev, O. Perraud, C. Aronica, A. Martinez, J.-P. Dutasta, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 2099–2102.
[86] A. Gautier, J.-C. Mulatier, J. Crassous, J.-P. Dutasta, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1207–1210.
[87] D. Zhang, J.-C. Mulatier, J. R. Cochrane, L. Guy, G. Gao, J.-P. Dutasta, A. Martinez, *Chem. - Eur. J.* **2016**, *22*, 8038–8042.
[88] D. G. Rivera, L. A. Wessjohann, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 7122–7123.
[89] O. Perraud, V. Robert, H. Gornitzka, A. Martinez, J.-P. Dutasta, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 504–508.
[90] J. R. Cochrane, A. Schmitt, U. Wille, C. A. Hutton, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 8504–8506.
[91] F. Brégier, S. Karuppannan, J.-C. Chambron, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, *2012*, 1920–1925.
[92] F. Brégier, J. Lavalle, J.-C. Chambron, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, *2013*, 2666–2671.
[93] S. Le Gac, I. Jabin, *Chem. – Eur. J.* **2008**, *14*, 548–557.
[94] S. Le Gac, M. Luhmer, O. Reinaud, I. Jabin, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 10721–10730.
[95] J. Canceill, A. Collet, J. Gabard, G. Gottarelli, G. P. Spada, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 1299–1308.
[96] E. Godart, Synthèses de Cryptophanes Hydrosolubles Adaptés à l'encapsulation Du Xénon, et d'hémicryptophanes Fonctionnalisés Pour La Complexation de Lanthanides (III), En Vue d'applications En Imagerie Médicale, Lyon, **2017**.
[97] A. Schmitt, V. Robert, J.-P. Dutasta, A. Martinez, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 2374–2377.
[98] L. Wang, G.-T. Wang, X. Zhao, X.-K. Jiang, Z.-T. Li, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 3531–3535.
[99] O. Perraud, S. Lefevre, V. Robert, A. Martinez, J.-P. Dutasta, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 1056–1059.
[100] O. Perraud, Les Hémicryptophanes : De La Reconaissance Molculaire à La Catalyse Supramoléculaire, Lyon, **2012**.
[101] S. Lefevre, D. Zhang, E. Godart, M. Jean, N. Vanthuyne, J.-C. Mulatier, J.-P. Dutasta, L. Guy, A. Martinez, *Chem. – Eur. J.* **2016**, *22*, 2068–2074.
[102] D. Zhang, B. Chatelet, E. Serrano, O. Perraud, J.-P. Dutasta, V. Robert, A. Martinez, *Chemphyschem Eur. J. Chem. Phys. Phys. Chem.* **2015**, *16*, 2931–2935.
[103] J. Zhao, D. Yang, X.-J. Yang, B. Wu, *Coord. Chem. Rev.* **2018**, DOI 10.1016/j.ccr.2018.01.002.
[104] I. Gosse, J.-P. Dutasta, M. Perrin, A. Thozet, *New J. Chem.* **1999**, *23*, 545–548.
[105] Y. Makita, K. Sugimoto, K. Furuyoshi, K. Ikeda, T. Fujita, S.-I. Fujiwara, A. Ogawa, *Supramol. Chem.* **2011**, *23*, 269–272.
[106] A. Schmitt, O. Perraud, E. Payet, B. Chatelet, B. Bousquet, M. Valls, D. Padula, L. D. Bari, J.-P. Dutasta, A. Martinez, *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 4211–4217.

[107] A. Schmitt, B. Chatelet, D. Padula, L. D. Bari, J.-P. Dutasta, A. Martinez, *New J. Chem.* **2015**, *39*, 1749–1753.
[108] O. Perraud, A. Martinez, J.-P. Dutasta, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 5861–5863.
[109] S. Lefevre, R. Simonet, D. Pitrat, J.-C. Mulatier, N. Vanthuyne, M. Jean, J.-P. Dutasta, L. Guy, A. Martinez, *ChemistrySelect* **2016**, *1*, 6316–6320.
[110] A. Martinez, J.-P. Dutasta, *J. Catal.* **2009**, *267*, 188–192.
[111] D. Zhang, K. Jamieson, L. Guy, G. Gao, J.-P. Dutasta, A. Martinez, *Chem. Sci.* **2017**, *8*, 789–794.
[112] O. Perraud, A. B. Sorokin, J.-P. Dutasta, A. Martinez, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 1288–1290.
[113] Y. Makita, T. Fujita, T. Danno, M. Inoue, M. Ueshima, S. Fujiwara, A. Ogawa, *Supramol. Catal.* **2012**, *1*, 9–11.
[114] C. H. Park, H. E. Simmons, *J Am Chem Soc* **1968**, *90*, 2431–2432.
[115] D. F. Shriver, M. J. Biallas, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 1078–1081.
[116] N. H. Evans, P. D. Beer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 11716–11754.
[117] N. Busschaert, C. Caltagirone, W. Van Rossom, P. A. Gale, *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 8038–8155.
[118] R. S. Kass, *J. Clin. Invest.* **2005**, *115*, 1986–1989.
[119] X. Wu, L. W. Judd, E. N. W. Howe, A. M. Withecombe, V. Soto-Cerrato, H. Li, N. Busschaert, H. Valkenier, R. Pérez-Tomás, D. N. Sheppard, et al., *Chem* **2016**, *1*, 127–146.
[120] S. N. Berry, V. Soto-Cerrato, E. N. W. Howe, H. J. Clarke, I. Mistry, A. Tavassoli, Y.-T. Chang, R. Pérez-Tomás, P. A. Gale, *Chem. Sci.* **2016**, *7*, 5069–5077.
[121] T. Saha, M. S. Hossain, D. Saha, M. Lahiri, P. Talukdar, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 7558–7567.
[122] V. Amendola, G. Bergamaschi, M. Boiocchi, L. Fabbrizzi, M. Milani, *Chem. – Eur. J.* **2010**, *16*, 4368–4380.
[123] V. Blažek Bregović, N. Basarić, K. Mlinarić-Majerski, *Coord. Chem. Rev.* **2015**, *295*, 80–124.
[124] D. Yang, J. Zhao, L. Yu, X. Lin, W. Zhang, H. Ma, A. Gogoll, Z. Zhang, Y. Wang, X.-J. Yang, et al., *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 5946–5951.
[125] O. Perraud, V. Robert, A. Martinez, J.-P. Dutasta, *Chem. Weinh. Bergstr. Ger.* **2011**, *17*, 4177–4182.
[126] M. E. Khansari, C. R. Johnson, I. Basaran, A. Nafis, J. Wang, J. Leszczynski, M. A. Hossain, *RSC Adv.* **2015**, *5*, 17606–17614.
[127] A. Pramanik, B. Thompson, T. Hayes, K. Tucker, D. R. Powell, P. V. Bonnesen, E. D. Ellis, K. S. Lee, H. Yu, M. A. Hossain, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 4444.
[128] M. T. Reetz, C. M. Niemeyer, K. Harms, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 1472–1474.
[129] J. Scheerder, J. P. M. van Duynhoven, J. F. J. Engbersen, D. N. Reinhoudt, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 1090–1093.
[130] S. K. Kim, J. L. Sessler, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 3784–3809.
[131] A. J. McConnell, C. J. Serpell, P. D. Beer, *New J. Chem.* **2011**, *36*, 102–112.
[132] A. Lascaux, S. L. Gac, J. Wouters, M. Luhmer, I. Jabin, *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 4607–4616.
[133] M. Cametti, M. Nissinen, A. Dalla Cort, L. Mandolini, K. Rissanen, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 3831–3837.

[134] J. M. Mahoney, A. M. Beatty, B. D. Smith, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5847–5848.
[135] A. Galan, D. Andreu, A. M. Echavarren, P. Prados, J. De Mendoza, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 1511–1512.
[136] W. Wang, Z. Wu, Z. Dai, Y. Yang, J. Wang, G. Wu, *Amino Acids* **2013**, *45*, 463–477.
[137] R. A. Chapman, M.-S. Suleiman, Y. E. Earm, *Cardiovasc. Res.* **1993**, *27*, 358–363.
[138] J.-M. Fritschy, *Epileptologie* **2003**.
[139] N. G. Bowery, T. G. Smart, *Br. J. Pharmacol.* **2006**, *147*, S109–S119.
[140] O. von Bohlen und Halbach, R. Dermietzel, *Neurotransmitters and Neuromodulators*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, Germany, **2006**.
[141] E. G. Nisbet, E. J. Dlugokencky, P. Bousquet, *Science* **2014**, *343*, 493–495.
[142] *METHANOL Inst*
[143] "Méthanol - Société Chimique de France,": http://www.societechimiquedefrance.fr/methanol.html
[144] G. A. Olah, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *52*, 104–107.
[145] "Zoom : Méthanol : le futur carburant des voitures ?" : https://achat-voiture.ooreka.fr/astuce/voir/280276/methanol-le-futur-carburant-des-voitures
[146] *Auto Moto Mag. Auto Moto* **2018**.
[147] V. C.-C. Wang, S. Maji, P. P.-Y. Chen, H. K. Lee, S. S.-F. Yu, S. I. Chan, *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 8574–8621.
[148] P. Tang, Q. Zhu, Z. Wu, D. Ma, *Energy Environ. Sci.* **2014**, *7*, 2580–2591.
[149] S. D. PRIOR, H. DALTON, *Microbiology* **1985**, *131*, 155–163.
[150] M. A. Culpepper, G. E. Cutsail III, W. A. Gunderson, B. M. Hoffman, A. C. Rosenzweig, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 11767–11775.
[151] S. Sirajuddin, A. C. Rosenzweig, *Biochemistry* **2015**, *54*, 2283–2294.
[152] M. Merkx, D. A. Kopp, M. H. Sazinsky, J. L. Blazyk, J. Müller, S. J. Lippard, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2782–2807.
[153] M. P. Woodland, H. Dalton, *J. Biol. Chem.* **1984**, *259*, 53–59.
[154] G. T. Gassner, S. J. Lippard, *Biochemistry* **1999**, *38*, 12768–12785.
[155] A. C. Rosenzweig, H. Brandstetter, D. A. Whittington, P. Nordlund, S. J. Lippard, C. A. Frederick, *Proteins Struct. Funct. Bioinforma.* **1997**, *29*, 141–152.
[156] W. Wang, A. D. Liang, S. J. Lippard, *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48*, 2632–2639.
[157] L. Que, W. B. Tolman, *Nature* **2008**, *455*, 333–340.
[158] A. Schmitt, S. Collin, C. Bucher, V. Maurel, J.-P. Dutasta, A. Martinez, *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 2157–2161.
[159] R. M. Fairchild, K. T. Holman, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 16364–16365.
[160] Z. Shirin, B. S. Hammes, Young Victor G., A. S. Borovik, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 1836–1837.
[161] C. E. MacBeth, R. Gupta, K. R. Mitchell-Koch, V. G. Young, G. H. Lushington, W. H. Thompson, M. P. Hendrich, A. S. Borovik, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 2556–2567.
[162] D. Zhang, B. Bousquet, J.-C. Mulatier, D. Pitrat, M. Jean, N. Vanthuyne, L. Guy, J.-P. Dutasta, A. Martinez, *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 6082–6088.
[163] H. T. Ngo, X. Liu, K. A. Jolliffe, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 4928–4965.
[164] L. You, J. S. Berman, E. V. Anslyn, *Nat. Chem.* **2011**, *3*, 943–948.
[165] J. W. Canary, S. Mortezaei, J. Liang, *Coord. Chem. Rev.* **2010**, *254*, 2249–2266.
[166] B. Mühldorf, R. Wolf, *Angew. Chem. Int. Ed Engl.* **2016**, *55*, 427–430.

[167] A. A. Isse, G. Visonà, F. Ghelfi, F. Roncaglia, A. Gennaro, *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 782–792.
[168] Y. Aratani, Y. Yamada, S. Fukuzumi, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 4662–4665.
[169] A. N. Desnoyer, S. Behyan, B. O. Patrick, A. Dauth, J. A. Love, P. Kennepohl, *Inorg. Chem.* **2016**, *55*, 13–15.
[170] I. Garcia-Bosch, M. A. Siegler, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 12873–12876.
[171] G. B. Shul'pin, *J. Mol. Catal. Chem.* **2002**, *189*, 39–66.
[172] A. M. Kirillov, M. N. Kopylovich, M. V. Kirillova, M. Haukka, M. F. C. G. da Silva, A. J. L. Pombeiro, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4345–4349.
[173] A. J. L. Pombeiro, in *Vanadium Versatile Met.*, American Chemical Society, **2007**, pp. 51–60.
[174] M. V. Kirillova, M. L. Kuznetsov, J. A. L. da Silva, M. F. C. Guedes da Silva, J. J. R. Fraústo da Silva, A. J. L. Pombeiro, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 1828–1842.
[175] P. M. Reis, J. A. L. Silva, A. F. Palavra, J. J. R. Fraústo da Silva, T. Kitamura, Y. Fujiwara, A. J. L. Pombeiro, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 821–823.
[176] M. V. Kirillova, M. L. Kuznetsov, V. B. Romakh, L. S. Shul'pina, J. J. R. Fraústo da Silva, A. J. L. Pombeiro, G. B. Shul'pin, *J. Catal.* **2009**, *267*, 140–157.
[177] P. M. Reis, J. Armando, L. Silva, J. J. R. F. da Silva, A. J. L. Pombeiro, *Chem. Commun.* **2000**, *0*, 1845–1846.
[178] A. Messerschmidt, R. Wever, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **1996**, *93*, 392–6.
[179] T. Brotin, T. Devic, A. Lesage, L. Emsley, A. Collet, *Chem. – Eur. J.* **2001**, *7*, 1561–1573.
[180] N. S. Khan, J. M. Perez-Aguilar, T. Kaufmann, P. A. Hill, O. Taratula, O.-S. Lee, P. J. Carroll, J. G. Saven, I. J. Dmochowski, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 1418–1424.

Résumé :

La synthèse de récepteurs moléculaires est en plein essor. Ces hôtes présentant une cavité, permettent d'encapsuler divers substrats, ce qui présente un grand intérêt dans une variété de domaines : en biologie, pour l'encapsulation de principes actifs ; en écologie, pour l'emprisonnement de composés toxiques ; en physique, pour le stockage de données… En associant à ces récepteurs un site catalytique, il devient possible de mimer l'activité de certaines enzymes, qui se chargent dans notre organisme de permettre ou d'accélérer une réaction chimique en reconnaissant un substrat sélectivement et en abaissant l'énergie d'activation, grâce à un rapprochement spatial entre le substrat et son catalyseur.

Les hémicryptophanes font parties de ces nouveaux récepteurs synthétiques. Composés d'une unité cyclotriveratrylène reliée à une seconde unité également de symétrie C_3, ceux-ci ont déjà prouvé leur efficacité dans les domaines de la reconnaissance moléculaire et de la catalyse. Les travaux de cette thèse portent donc sur le développement de ces nouveaux hôtes, de leurs synthèses à leurs utilisations en tant que molécules réceptrices pour différents substrats : les anions, les cations, les paires d'ions, les zwitterions ou les petites molécules neutres telle que le méthane. Enfin, en associant différents sites catalytiques au sein de ces ligands, des nouveaux catalyseurs pour le biomimétisme ont été synthétisés et sont développés pour l'oxydation d'alcanes.

Abstract :

The synthesis of molecular receptors arouses a growing interest. The encapsulation of various substrates, inside the cavity of the host compound, has found a wide range of applications: in biology, for the encapsulation of active principles; in ecology, for the imprisonment of toxic compounds; in physic, for the information storage… The confinement of a catalytic site in these receptors enable them to mimic the activity of enzyme: an enhancement of the rate and selectivity of chemical reactions can be observed because of the selective recognition of the substrate and its close proximity to the catalyst.

Hemicryptophanes are part of these new synthetic receptors. Composed of cyclotriveratrylene moiety linked to another C_3 symmetrical unit, they have already proved their efficiency in molecular recognition and catalysis. During this thesis, the aim was to develop new hosts, from their synthesis to their different applications as molecular containers for different substrates such as anions, cations, ion-pairs, zwitterions or small neutral molecules like methane. Finally, new catalysts, presenting different catalytic sites confined in their inner space, were synthesized and tested for the oxidation of alkanes.