



HAL
open science

Interactions non usuelles en milieu confiné : synthèse de cages fonctionnalisées et applications

Louise Miton

► **To cite this version:**

Louise Miton. Interactions non usuelles en milieu confiné : synthèse de cages fonctionnalisées et applications. Chimie. Ecole Centrale Méditerranée, 2023. Français. <NNT : >. <tel-04857067>

HAL Id: tel-04857067

<https://hal.science/tel-04857067v1>

Submitted on 27 Dec 2024

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

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



HAL Authorization

THÈSE DE DOCTORAT

Soutenue à l'École Centrale Méditerranée
le 08 décembre 2023 par

Louise Miton

Interactions non usuelles en milieu confiné : synthèse de cages fonctionnalisées et applications

Discipline

Sciences chimiques

École doctorale

ED250 - École doctorale des sciences
chimiques de Marseille

Laboratoire

iSm2 – Institut des sciences moléculaires
de Marseille



Composition du jury

David CANEVET	Rapporteur
Professeur à l'Université d'Angers	
Julien LECLAIRE	Rapporteur
Professeur à l'Université de Lyon	
Véronique DUFAUD	Examinatrice
Directrice de recherche CNRS à l'Université de Lyon	
Guillaume VIVES	Examineur
Maître de conférences à Sorbonne Université	
Olivier SIRI	Président du jury
Directeur de recherche CNRS à l'Université d'Aix Marseille	
Alexandre MARTINEZ	Directeur de thèse
Professeur à l'École Centrale Méditerranée	
Vincent ROBERT	Co-directeur de thèse
Professeur à l'Université de Strasbourg	
Yoann COTELLE	Co-encadrant de thèse
Maître de conférences à l'Université d'Aix Marseille	

THÈSE DE DOCTORAT

Soutenue à l'École Centrale Méditerranée
le 08 décembre 2023 par

Louise Miton

Interactions non usuelles en milieu confiné : synthèse de cages fonctionnalisées et applications

Discipline

Sciences chimiques

École doctorale

ED250 - École doctorale des sciences
chimiques de Marseille

Laboratoire

iSm2 – Institut des sciences moléculaires
de Marseille



Composition du jury

David CANEVET	Rapporteur
Professeur à l'Université d'Angers	
Julien LECLAIRE	Rapporteur
Professeur à l'Université de Lyon	
Véronique DUFAUD	Examinatrice
Directrice de recherche CNRS à l'Université de Lyon	
Guillaume VIVES	Examineur
Maître de conférences à Sorbonne Université	
Olivier SIRI	Président du jury
Directeur de recherche CNRS à l'Université d'Aix Marseille	
Alexandre MARTINEZ	Directeur de thèse
Professeur à l'École Centrale Méditerranée	
Vincent ROBERT	Co-directeur de thèse
Professeur à l'Université de Strasbourg	
Yoann COTELLE	Co-encadrant de thèse
Maître de conférences à l'Université d'Aix Marseille	

*À mon Mack,
parti trop tôt au cours de cette aventure,
mon compagnon le plus cher,
dont l'amour et la présence m'ont tant apporté.*

Remerciements

Après ces trois dernières années passées dans l'équipe Chirosciences, je souhaite profiter de cette opportunité pour remercier toutes les personnes qui m'ont entourée, encadrée, et encouragée durant cette thèse.

Je voudrais tout d'abord remercier les membres du jury pour l'évaluation de mes travaux et pour leurs remarques et discussions constructives. Je tiens tout particulièrement à remercier les professeurs David Canevet et Julien Leclaire, qui ont accepté d'être rapporteurs de cette thèse, ainsi que les docteurs Véronique Dufaud et Guillaume Vives, pour leur rôle en tant qu'examineurs, et enfin le docteur Olivier Siri, qui m'a fait l'honneur de présider ma soutenance.

Je souhaite tout particulièrement exprimer ma gratitude à Guillaume Vives, qui m'a tant appris lors de mon stage de Master. Cette expérience, inoubliable en termes d'enrichissement personnel et scientifique, a marqué un tournant décisif dans mon parcours. C'est grâce à cette initiation inspirante que ma passion pour la chimie supramoléculaire a émergé, et qu'a mûri mon désir de poursuivre mes études par une thèse, puis une carrière en recherche académique.

Ensuite, mes remerciements les plus sincères vont à mon directeur de thèse, le professeur Alexandre Martinez, ainsi qu'à mon co-encadrant, le docteur Yoann Cotelle, pour leur rôle indispensable dans la réussite de ces travaux de recherche. Merci pour votre encadrement attentif, votre disponibilité constante, et vos précieux conseils tout au long de cette aventure. Vos exigences et vos encouragements m'ont permis de progresser et d'évoluer, tant sur le plan scientifique que personnel. Je vous remercie également sincèrement pour votre précieux soutien dans la préparation de la suite de mon parcours, notamment dans ma recherche de post-doctorat, une étape déterminante pour la suite de ma carrière.

Je tiens à remercier les membres du laboratoire qui ont contribué de manière significative à ce travail de thèse.

Tout d'abord, je tiens à exprimer ma profonde gratitude à Nicolas Vanthuyne, Muriel Albalat, et Marion Jean pour leur expertise en chromatographie chirale. Sans leur implication, le dédoublement des hémicryptophanes et la compréhension du CTV imposé n'auraient pas été possibles.

Je souhaite également remercier Paola Nava, Diego Garcia Lopez, et tout particulièrement Élise Antonetti pour leur travail indispensable en modélisation moléculaire. Vos compétences et votre engagement ont été essentiels à l'avancement de ce projet.

Un grand merci à Cédric Colombar pour son implication dans ce projet et ses conseils avisés. Et enfin, merci à Sabine Michaud-Chevallier pour les analyses par spectrométrie de masse, qui ont permis de confirmer mes résultats.

Un grand merci à Pierre-Antoine et Marie, qui ont eu l'occasion de travailler sur ces recherches dans le cadre de leurs stages. Merci pour votre investissement, votre curiosité et

vosre sérieux. Je vous souhaite tout le succès et l'épanouissement que vous méritez dans vos thèses et dans la suite de votre parcours.

Je tiens également à remercier chaleureusement l'ensemble de l'équipe Chirosciences pour leur accueil et leur soutien. Travailler dans un environnement aussi collaboratif et bienveillant a été une chance inestimable. Un merci tout particulier à Élise, Daryna et Anna, pour leur gentillesse et leur bonne humeur quotidienne, qui ont rendu ces années encore plus enrichissantes et agréables.

Sans oublier Arnaud, toujours prêt à aider ou à écouter. Merci pour ton soutien sans faille au cours de ces trois années.

Merci à mes amis, et tout particulièrement à Alshaba, Aude et Antoine, pour leur soutien indéfectible depuis la licence à Sorbonne Université. Vous avez été présents à chaque étape de mon parcours. Un grand merci à vous trois pour avoir accepté de mettre vos pieds à Marseille pour me rendre visite durant vos vacances ! Ces moments partagés ensemble ont été des sources précieuses de réconfort et de motivation tout au long de cette aventure.

Enfin, j'aimerais adresser mes remerciements les plus chaleureux à ma famille, qui m'a soutenue chaque jour, même à distance. Merci pour votre patience, vos encouragements, et pour avoir pris le temps de faire le déplacement à l'occasion de ma soutenance. Votre présence lors de cet événement si important pour moi a été une source immense de joie et d'émotion.

Pour terminer, je tiens à remercier Yoann, ma plus belle rencontre. Ton soutien constant et ta présence à mes côtés, tant dans le cadre de mes recherches que dans les moments difficiles de la vie, ont été d'une aide précieuse au cours de ces trois dernières années. Je suis heureuse d'avoir partagé avec toi cette expérience qu'est la thèse, aussi intense qu'inoubliable. Merci pour tout.

Table des matières

Liste des abréviations	11
CHAPITRE 1 : Introduction.....	14
1) <i>La chimie supramoléculaire</i>	15
a. Généralités	15
b. La reconnaissance moléculaire	17
2) <i>Les récepteurs d'anions</i>	23
a. Le défi de la complexation des anions	24
b. Quelques exemples de récepteurs d'anions	26
c. Les interactions π - anioniques	31
d. Les récepteurs électrodéficients	35
3) <i>Les molécules comportant une unité cyclotrivéatrylène</i>	42
a. L'unité cyclotrivéatrylène (CTV).....	42
b. Les cryptophanes	44
c. Les hémicryptophanes	47
4) <i>Objectifs de la thèse</i>	53
CHAPITRE 2 : Hémicryptophanes électrodéficients pour la reconnaissance d'ions grâce aux interactions π-anioniques et π-cationiques.....	54
1) <i>Premières tentatives de synthèses d'hémicryptophanes hétéroditopiques électrodéficients à base de s-triazine et s-heptazine</i>	55
a. Introduction : l'unité s-triazine.....	55
b. Premiers essais de synthèses d'hémicryptophanes-triazines	57
c. Fonctionnalisations d'unités s-heptazines	60
2) <i>Synthèses d'hémicryptophanes hétéroditopiques électrodéficients à base de benzèneetriimide</i>	65
a. Introduction : l'unité benzèneetriimide	65
b. Synthèses d'hémicryptophanes à base de benzèneetriimide.....	69
3) <i>Caractérisations</i>	77
a. Spectres RMN.....	77
b. Spectres UV-visible et de fluorescence	80
c. Dédoublage par HPLC chirale et caractérisation des propriétés chiroptiques	80
d. Electrochimie	83
e. Structure DRX.....	84
f. Modélisation moléculaire	86
4) <i>Études d'encapsulation de molécules anioniques</i>	87
a. Introduction	87
b. Reconnaissance d'anions par les hémicryptophanes para, méta et para-fluoré.	88
5) <i>Études d'encapsulation de molécules zwitterioniques et de paires d'ions</i>	97
a. Introduction	97
b. Reconnaissance de zwitterions et de paires d'ions par les hémicryptophanes para, méta et para-fluoré.	98
6) <i>Conclusion et perspectives</i>	105

CHAPITRE 3 : Commutation de chiralité d'un hémicryptophane en fonction du solvant	107
1) <i>Introduction</i>	108
a. Assemblages supramoléculaires à chiralité commutable	109
b. Changements conformationnels de cage moléculaire comportant une unité cyclotrivéatrylène	111
2) <i>Retour sur l'étude des propriétés de chiralité de l'hémicryptophane para</i>	115
3) <i>Modélisation moléculaire</i>	117
4) <i>Mise en évidence d'interactions non covalentes entre une unité CTV et l'unité benzènetriimide</i>	119
5) <i>Influence du solvant sur la conformation</i>	120
a. Rôle de la nature du solvant	120
b. Rôle de la proportion de dichlorométhane.....	124
6) <i>Caractérisations des différents conformères</i>	126
a. Analyses par RMN ¹ H des composés A1, A2, B1 et B2	126
b. Caractérisations par RMN 1D et 2D des conformations in et out	129
c. Modélisation des spectres RMN ¹ H.....	134
d. Spectres ECD	135
e. Études cinétiques	139
7) <i>Étude de réversibilité</i>	143
8) <i>Induction de chiralité</i>	145
9) <i>Conclusion et perspectives</i>	146
CHAPITRE 4 : Vers la synthèse de Suit[3]ane	148
1) <i>Introduction</i>	149
a. MIMs : Molécules mécaniquement entrelacées.....	149
b. Stratégies de synthèse	150
2) <i>Design ciblé</i>	153
a. Des hémicryptophanes pour « costumes ».....	153
b. Les « corps ».....	154
3) <i>Tentatives de synthèse de suit[3]ane par stratégie de « glissement »</i>	155
a. Unité triméthoxybenzène	156
b. Unité phloroglucinol.....	156
4) <i>Tentatives de synthèse par effet « template »</i>	157
a. Unité phloroglucinol et trihéxyloxybenzène	158
b. Unité triazatruxène	160
c. Unité tris-benzilbenzènetriimide fonctionnalisée.....	160
d. Unité hexaméthoxytriphénylène	161
e. Unité hexaoctoxytriphénylène.....	170
5) <i>Conclusion et perspectives</i>	171
CHAPITRE 5 : Récepteurs tri-tétrazines : autoassemblage, reconnaissance, désassemblage et post-fonctionnalisation.....	172
1) <i>Introduction</i>	173
a. Unités s-tétrazines	173
b. Les unités s-tétrazines au service de la chimie bioorthogonale.....	175
c. Désassemblage et post-fonctionnalisation de cages tétrazines	178
2) <i>Tentative de synthèse de cages tétrazines</i>	179
a. Premières tentatives de mono- et di-substitutions des unités 3,6-dichlorotétrazines pour l'obtention de molécules cages	179
b. Synthèse du cryptophane-s-tétrazine	188

Table des matières

3) <i>Caractérisations</i>	190
a. Spectres RMN.....	190
b. Spectres UV-visible.....	193
c. Diastéréométrie.....	194
d. Modélisation	197
e. Structure DRX.....	198
4) <i>Optimisation des conditions de réaction</i>	199
5) <i>Nouveaux essais d'obtention de cryptophane-s-tétrazine</i>	201
6) <i>Reconnaissance d'ions</i>	204
a. Molécules invitées anioniques	204
b. Molécules invitées cationiques	210
c. Reconnaissance de paires d'ions.....	212
7) <i>Désassemblage et relargage de molécule invitée</i>	218
8) <i>Post-fonctionnalisation du cryptophane</i>	220
9) <i>Tentatives de synthèses de cryptophanes-triazines</i>	225
a. Introduction	225
b. Tentatives de synthèses de cryptophanes-triazines	226
10) <i>Conclusion et perspectives</i>	230
Conclusion générale et perspectives	232
Partie expérimentale	236
Annexes	288
1) <i>Titration experiments</i>	289
a. ¹ H NMR titration of anions with para, meta and para-fluorinated hemicryptophane.....	289
b. ¹ H NMR titration of anions with para, meta and para-fluorinated hemicryptophane host.....	292
2) <i>p-nitrophenol calibration line</i>	295
3) <i>Crystallographic data</i>	296
a. para-hemicryptophane 45	296
b. Cryptophane-s-tetrazine 101	311
REFERENCES	316

Liste des abréviations

2D	Deux dimensions
α	activité
Ac	Acétate
ADC	Anticorps-médicament conjugué
ADN	Acide désoxyribonucléique
α_r	Activité du récepteur
Ar	Aromatique
α_{rs}	Activité du complexe récepteur-substrat
α_s	Activité du substrat
Asp	Acide aspartique
B	Buckingham
BCN	Bicyclo[6,1,0]non-4-yn-9-ylméthanol
Bz	Benzyle
BTI	Benzène-triimidés
C ₀	Concentration de référence
cal.	Calorie
CCM	Chromatographie sur couche mince
CD	Circular Dichroism (dichroïsme circulaire)
COF	Réseau organique covalent
COSY	Correlation spectroscopy
CPA	Anions phosphates chiraux
CTB	Cyclotribenzylène
CTV	Cyclotrivéatrylène
d	doublet
Da	Dalton
DABCO	1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octane
DCM	Dichlorométhane
DFT	Théorie de la fonctionnelle de la densité
DIPEA	N,N-Diisopropyléthylamine
DMAP	4-Diméthylaminopyridine
DMF	Diméthylformamide
DMSO	Diméthylsulfoxyde
DOSY	Diffusion Ordered Spectroscopy
DRX	Diffraction des rayons X
E	Energie
<i>e.e.</i>	excès énantiomérique
EC ₅₀	Concentration efficace médiane
ECD	Electronic Circular Dichroism (dichroïsme circulaire électronique)
EDG	Électrodonneurs

Liste des abréviations

em	émission
éq.	équation
équiv.	équivalent
ESI	ElectroSpray Ionisation (ionisation par électronébuliseur)
ESP	Surface de potentiel électrostatique
EWG	Électroattracteurs
ex	excitation
GABA	Acide γ -aminobutyrique
HMBC	Heteronuclear Multiple-Bond Correlation spectroscopy
HMT	Hexaméthoxytriphénylène
HOBt	Hydroxybenzotriazole
HOMO	Plus haute orbitale moléculaire occupée
HPLC	High Performance Liquid Chromatography (chromatographie liquide à haute performance)
HSQC	Heteronuclear Single-Quantum Correlation spectroscopy
<i>i</i> -Pr	Isopropyle
IEDDA	Réaction de Diels-Alder à demande d'électrons inverse
IR	Infrarouge
ITC	Isothermal titration calorimetry (titrage calorimétrique isotherme)
LUMO	Plus basse orbitale moléculaire inoccupée
<i>m</i>	méta
m.p.	melting point (point de fusion)
MALDI	Désorption-ionisation laser assistée par matrice
MIMs	Molécules mécaniquement entrelacées
MOF	Réseau métallo-organique
mol	mole
MS	Mass Spectrometry (spectrométrie de masse)
MTI	Mellitic-triimide
NCI	Interaction non covalente
NDI	Naphtalènediimide
NOE	Overhauser nuclear effect
NOESY	Nuclear overhauser effect spectroscopy
<i>o</i>	ortho
OLED	Diode électroluminescente organique
OTf	Triflate
<i>p</i>	para
ppm	parties par million
quant.	quantitatif
R	Constante des gaz parfait
R _f	Rapport frontal
RMN/NMR	Résonance Magnétique Nucléaire / Nuclear Magnetic Resonance
S _N Ar	Substitution nucléophile aromatique
t.a.	température ambiante
TAAC	Cryptophane-A acide triacétique

TADF	Fluorescence retardée activée thermiquement
TBA	Tétra-butylammonium
TBD	Triazabicyclodécène
TCO	<i>Trans</i> -cyclooctène
TDPH	tris-(diéthylpyrazolyl-s-heptazine)
TEA	Triéthylamine
TFA	Acide trifluoroacétique
THBT	Trihérylbenzotrithiophène
THF	Tétrahydrofurane
TMA	Tétraméthylammonium
TOF	Temps de vol
t_R	temps de rétention
Trp	Tryptophane
TTPC	Cryptophane-A tris-triazole acide propionique
u.a.	unité atomique
UV - vis	Ultraviolet - visible
VdW	Van der Waals
δ	déplacement chimique
$\Delta\delta$	variations de déplacement chimique

CHAPITRE 1 : Introduction

1) La chimie supramoléculaire

Des interactions hautement sélectives se produisent pour contrôler des processus tels que la fixation d'une substance sur une enzyme, la fixation d'un médicament sur sa cible ou encore la propagation des signaux entre les cellules.¹

La chimie supramoléculaire s'intéresse à l'étude de ces interactions spécifiques non covalentes et à leur mise en œuvre dans des systèmes artificiels appelés assemblages supramoléculaires, pouvant par exemple mimer le vivant. C'est une discipline pluridisciplinaire aux champs d'applications variés allant des nanotechnologies à la médecine.

a. Généralités

Les principes de la chimie supramoléculaire sont reliés à des concepts assez anciens, faisant état d'interactions entre plusieurs entités chimiques. Nous pouvons par exemple citer le concept clé-serrure, formulé par Emil Fischer au début du 20^{ème} siècle, mettant en évidence l'importance de la spécificité des interactions chimiques et donc de la reconnaissance moléculaire.² Ces travaux seront rapidement suivis par Paul Ehrlich pour cibler sélectivement un agent pathogène.³

C'est en 1960 que l'étude des interactions entre différentes entités a commencé, marquant le début de la chimie supramoléculaire. Initiée par la synthèse d'éthers couronnes par Charles J. Pedersen, composés capables de complexer sélectivement un cation métallique, suivi par la conception de sphérands et carcérands, possédant une structure tridimensionnelle, par Donald J. Cram. Parallèlement, Jean-Marie Lehn développa le concept de reconnaissance moléculaire à partir de cryptants. Ces explorations novatrices ont été honorées en 1987 par la prestigieuse attribution du prix Nobel de chimie.⁴

La chimie supramoléculaire, définie comme la chimie « au-delà de la molécule » par le Pr. Jean-Marie Lehn,⁵ s'intéresse ainsi à la conception et l'assemblage de systèmes moléculaires, reposant sur des interactions non covalentes permettant de maintenir ensemble les différents composants d'un édifice supramoléculaire.

Une liste non exhaustive de ces interactions non covalentes (interactions électrostatiques, liaisons hydrogènes, forces de Van der Waals...), présentant différentes natures et énergies, est présentée Tableau 1.

Les interactions non covalentes présentent une énergie bien inférieure à celle des interactions covalentes (200 à 700 KJ.mol⁻¹). Cependant, la somme de ces légères stabilisations, provenant de multiples interactions, peut donner naissance à des architectures

ou à des complexes hôte-invité extrêmement stables, révélant la puissance cumulée des forces faibles.⁶

Interactions non-covalentes	Description	Énergies (KJ.mol ⁻¹)
Ion-Ion ⁷	Interaction électrostatique entre deux entités portant des charges opposées.	100 - 350
Ion-Dipôle ⁷	Interaction électrostatique entre une charge et un dipôle.	50 - 200
Liaisons hydrogène ⁸	Force impliquant un atome d'hydrogène (δ^+ , lié à un hétéroatome) et un atome électronégatif (δ^- , azote, oxygène, fluor) porteur d'un doublet non liant.	4 - 60 (HF ₂ ⁻ : 120)
Liaisons halogènes ou chalcogènes ⁹	Similaire aux liaisons hydrogène, un atome d'halogène ou de chalcogène électrodéficient agit comme une espèce électrophile (δ^+) et forme une interaction électrostatique avec une espèce nucléophile ou riche en électron (O, N, S ou anionique).	50 - 180
Forces de Van der Waals ¹⁰	<ul style="list-style-type: none"> • Interactions dipôle-dipôle permanentes (force de Keesom) • Interactions dipolaires induite par un dipôle (force de Debye) • Interactions entre dipôles induits (force de London) 	1 - 10
$\pi - \pi$ ¹¹	Interactions entre les orbitales π de plusieurs systèmes aromatiques, responsables des effets dits d'empilement.	1 - 50
$\pi - \text{cation}$ ¹²	Interactions impliquants la charge positive d'un cation et les électrons du système π d'un cycle aromatique riche en électron.	5 - 80
$\pi - \text{anion}$ ¹³	Interactions impliquants la charge négative d'un anion et le système π d'un cycle aromatique électro-déficient.	5 - 50
X ... π ¹⁴ (lp - π)	Interactions π -doublet non liant impliquant un système π appauvri en électron et une entité neutre riche en électron possédant un doublet non liant.	5

Tableau 1. Principales interactions non covalentes exploitées par les chimistes supramoléculaires.

L'effet hydrophobe est également un outil primordial en chimie supramoléculaire, notamment dans les phénomènes de reconnaissance moléculaires. Cet effet inclut l'ensemble des forces motrices qui sont responsables de l'encapsulation d'une molécule invitée hydrophobe dans la cavité relativement non polaire d'une molécule hôte en solution aqueuse.¹⁵⁻¹⁸ En d'autres termes, l'effet hydrophobe désigne la tendance des molécules hydrophobes à éviter la solvatation par l'eau. Il s'agit d'un effet fondamentalement important dans de nombreux domaines de la chimie et de la biologie. Cet effet joue par exemple un rôle primordial dans le comportement et le repliement des protéines en solution aqueuse.

Au cours de cette thèse, nous nous sommes principalement intéressés aux interactions non covalentes faisant intervenir un système- π électrodéficient. Plus spécifiquement, aux interactions π -anioniques, qui ont été reconnues assez tardivement par la communauté scientifique.

b. La reconnaissance moléculaire

La reconnaissance moléculaire permet à la matière de s'organiser, par le biais d'interactions non covalentes, créant ainsi des agrégats ou complexes bien définis et dotés de fonctions spécifiques. Ce phénomène joue ainsi un rôle crucial dans une multitude de processus biologiques.¹⁹ Comme évoqué en amont, la notion de reconnaissance moléculaire constitue incontestablement la base fondamentale à partir de laquelle s'est développée la chimie supramoléculaire.

La reconnaissance moléculaire permet par exemple la formation de complexe enzyme – substrat, déclenchant par la suite une réaction chimique spécifique, accélérant la transformation du substrat en produit.²⁰ Les anticorps, quant à eux, emploient des mécanismes de reconnaissance moléculaire afin d'interagir avec des antigènes et moduler leurs activités.²¹

Les interactions non covalentes jouent un rôle clé dans le processus de reconnaissance^{22,23} et leurs combinaisons, par exemple des interactions de Van der Waals, électrostatiques et des liaisons hydrogènes au sein d'un même système peut permettre la conception de récepteurs synthétiques hautement sélectifs et stables.

Les mécanismes d'auto-organisation au niveau moléculaire sont orchestrés par processus de reconnaissance qui impliquent l'interprétation de l'information stockée dans la structure des molécules. Ainsi, la reconnaissance dépend des interactions entre le récepteur et le substrat ainsi que de la correspondance géométrique entre ces deux entités.

Cette notion fondamentale offre ainsi une clé précieuse pour concevoir des systèmes supramoléculaires aux propriétés uniques, et aux applications variées, allant des médicaments ciblés aux nanotechnologies et aux matériaux avancés.^{24,25}

Nous allons par la suite nous focaliser sur les complexes d'inclusion hôte - invité.

Les complexes d'inclusion hôte - invité sont fondamentaux en chimie supramoléculaire. Dans ce type de complexe, au moins deux espèces moléculaires sont maintenues ensemble par des forces intramoléculaires.

La formation d'un complexe d'inclusion modifie grandement les propriétés physiques et spectroscopiques de la molécule invitée et parfois du récepteur également. Des changements de solubilité, de stabilité, de réactivité ou encore des propriétés de luminescence (UV-visible, fluorescence...) peuvent être observés.²⁶

Les applications de la chimie hôte-invité sont multiples et variées, incluant le relargage de médicament, les méthodes séparatives, l'industrie alimentaire et cosmétique, la catalyse et la science des matériaux.²⁷

Dans le cas le plus simple, qu'est la formation d'un complexe d'inclusion hôte-invité en stœchiométrie 1:1 (une molécule hôte pour une molécule invitée), une molécule invitée est encapsulée au sein de la cavité d'une molécule hôte de taille supérieure (Figure 1).

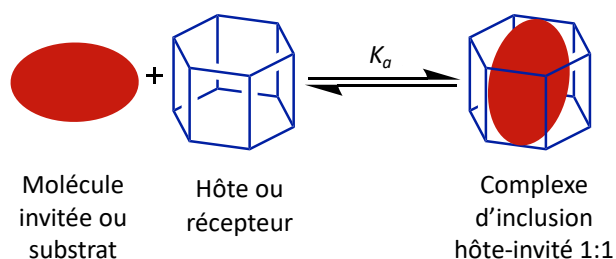


Figure 1. Représentation schématique de la formation d'un complexe d'inclusion hôte-invité 1:1.

En phase gazeuse, ce phénomène se produit comme décrit ci-dessus, et n'est régi que par les interactions entre l'hôte et l'invité.

Ce processus sera défavorisé d'un point de vue entropique, en raison de la formation d'une seule entité discrète à partir de deux espèces. Ainsi, ce processus doit nécessairement être régi par l'enthalpie, ce qui signifie que les forces d'attraction entre le substrat et la cavité du récepteur doivent aboutir à un complexe de moindre énergie que celles du substrat et du récepteur libres.

En solution, la situation est complexifiée par la présence de molécules de solvant, à la fois incluses dans la cavité de l'hôte et solvantant l'extérieur de l'hôte et de l'invité. D'une certaine manière, la formation d'un complexe d'inclusion, en solution, peut être considérée comme un

processus compétitif entre l'inclusion de l'invité et l'inclusion du solvant au sein de la cavité du récepteur. En raison de la libération des molécules de solvant initialement présentes dans la cavité de l'hôte, lors de la formation du complexe d'inclusion hôte-invité, ce processus (contrairement à ce qui se passe en phase gazeuse) peut être favorable sur le plan entropique.

L'une des principales caractéristiques de la reconnaissance moléculaire est la réversibilité de l'équilibre du système. Ceci est illustré dans la Figure 1 par l'utilisation d'une double flèche d'équilibre et l'indication d'une constante d'équilibre K_a pour le processus. Cette constante est généralement décrite comme une constante d'association. Dans le cas le plus simple, la formation d'un complexe d'inclusion 1:1, cette constante d'association est simplement le rapport de l'activité du complexe récepteur-substrat (aussi appelé hôte-invité) divisé par le produit des activités du récepteur et du substrat libres à l'équilibre :

$$K_a = \frac{a_{rs}}{a_r \cdot a_s} \quad \text{avec} \quad a_{rs} = \frac{[RS]}{[C_0]} \quad \text{éq. 1}$$

La constante d'association est donc sans unité. Cependant, la concentration de référence $[C_0]$ étant prise égale à 1, exprimée dans la même unité que la concentration réelle, l'expression de l'activité a est alors réduite à la concentration du complexe dans le mélange :

$$a_{rs} = [RS] \quad \text{éq. 2}$$

Il en va de même pour les activités du récepteur et du substrat libres (a_r et a_s), ainsi la constante d'association K_a est souvent simplifiée comme étant le rapport de la concentration du complexe récepteur-substrat divisé par le produit des concentrations du récepteur et du substrat libres à l'équilibre :

$$K_a = \frac{[RS]}{[R] \cdot [S]} \quad \text{éq. 3}$$

Ceci explique le fait que la constante d'association soit, le plus souvent, exprimée en $\text{L} \cdot \text{mol}^{-1}$ dans la littérature.

L'une des mesures expérimentales pour étudier la formation d'un complexe hôte-invité spécifique permettant aussi de le caractériser, est la valeur numérique de cette constante d'association, qui témoigne de la stabilité du complexe hôte-invité. Il existe de nombreuses méthodes expérimentales pour déterminer la valeur de la constante d'association pour une complexation donnée. Généralement, une variation du déplacement chimique de la RMN ^1H , de l'absorbance en spectroscopie UV-visible ou de l'intensité de l'émission de fluorescence (en faisant attention aux artéfacts²⁸) est recherchée, au cours de l'ajout d'une solution de molécules invitées à une solution d'hôte.

Les données résultant de l'expérience de titrage sont ensuite analysées mathématiquement, le plus souvent par ajustement non linéaire des moindres carrés, afin d'extraire la valeur de la constante d'association K_a .²⁹

Comme indiqué précédemment, la constante d'association K_a mesure la stabilité du complexe hôte-invité formé en solution et est définie par la relation suivante :

$$K_a = e^{-\frac{\Delta_{inc}G^\circ}{RT}} \quad \text{éq. 4}$$

où $\Delta_{inc}G^\circ$ est l'énergie libre de Gibbs.

Ainsi, une valeur plus élevée de K_a indique un $\Delta_{inc}G^\circ$ plus négatif c'est-à-dire une formation du complexe plus spontanée. Des facteurs enthalpiques ($\Delta_{inc}H^\circ$) et entropiques ($\Delta_{inc}S^\circ$) contribuent au $\Delta_{inc}G^\circ$ global.

En effet, d'un point de vue thermodynamique, pour que la formation d'un complexe hôte-invité se produise en solution, c'est-à-dire pour que le processus soit spontané, il doit y avoir une diminution globale de l'énergie de Gibbs pour le processus d'inclusion, c'est-à-dire $\Delta_{inc}G^\circ < 0$. Plus la valeur de $\Delta_{inc}G^\circ$ est négative, plus la stabilité du complexe est élevée et plus la constante d'association K_a le sera également.^{30,31}

Comme mentionné au-dessus, les contributions à $\Delta_{inc}G^\circ$ peuvent être divisées en termes entropique $\Delta_{inc}S^\circ$ et enthalpique $\Delta_{inc}H^\circ$ puisque :

$$\Delta_{inc}G^\circ = \Delta_{inc}H^\circ - T\Delta_{inc}S^\circ \quad \text{éq. 5}$$

Les récepteurs ou molécules hôtes peuvent présenter une spécificité remarquable en ce qui concerne le type, la taille et la forme du substrat ou de la molécule invitée.³² Cette sélectivité constitue le cœur même du concept de reconnaissance moléculaire, traduisant la capacité des récepteurs à reconnaître et à se lier sélectivement à des molécules invitées spécifiques. Le principal moteur de la sélectivité et de la reconnaissance est la pré-organisation entre la cavité de l'hôte et l'invité. La nature et les propriétés de la cavité de l'hôte jouent également un rôle essentiel dans l'encapsulation sélective de molécules invitées.

Le coefficient de packing peut être utilisé pour évaluer la place que prend l'invité au sein de la cavité de l'hôte et est étroitement lié au volume de Van der Waals des molécules impliquées. Il est souhaitable que le volume de Van der Waals de l'invité représente entre 45 et 55% du volume de Van der Waals de la cavité de l'hôte.³³ Cela correspond à optimal, minimisant les gênes stériques tout en maximisant les interactions non covalentes favorables entre les deux partenaires.

Une autre caractéristique clé de la complexation hôte-invité est la stœchiométrie obtenue. La Figure 1 et les équations 1-3 illustrent le cas d'une seule molécule invitée incluse dans la cavité d'une seule molécule hôte, soit un complexe d'inclusion de stœchiométrie 1:1. Il s'agit non seulement du type de complexe d'inclusion le plus simple mais aussi de celui le plus couramment décrit.

Cependant, des complexes d'ordre supérieur peuvent également se former (Figure 2). La stœchiométrie de ces complexes est usuellement décrite en terme de ratio hôte : invité. Ainsi, un complexe 2:1 est formé lorsque deux molécules hôtes encapsulent une seule molécule invitée. En revanche, un complexe 1:2 est formé lorsque deux molécules invitées sont simultanément incluses dans la cavité d'un unique hôte.

D'autres stœchiométries d'ordre supérieur sont également possibles, en particulier avec des hôtes et des invités de forme spécifique, mais sont moins courantes.

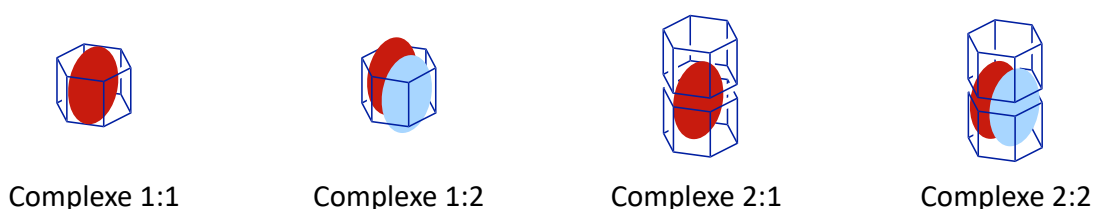


Figure 2. Représentation schématique des complexes d'inclusion hôte-invité 1:1, 1:2, 2:1 et 2:2.

La formation d'un complexe d'inclusion en solution aqueuse est régie par de multiples forces motrices qui dépendent de la nature de l'hôte et de l'invité telles que les interactions non covalentes intermoléculaires électrostatiques, les forces de Van der Waals ainsi que les liaisons hydrogène et l'effet hydrophobe.

Dans le cas d'une molécule invitée hydrophobe en solution aqueuse en présence d'un hôte ayant une cavité relativement hydrophobe, l'inclusion de la molécule invitée au sein de la cavité de l'hôte entraîne l'élimination des molécules d'eau qui solvatent l'invité et la cavité de l'hôte, et une solvation concomitante de l'ensemble du complexe hôte-invité. L'effet hydrophobe se produit car il faut moins de molécule d'eau pour solvater le complexe d'inclusion résultant que pour solvater l'invité et l'hôte séparément. C'est pour cela que l'effet hydrophobe est souvent considéré comme étant la force motrice principale de la formation d'un complexe d'inclusion en solution aqueuse.³⁴

Il existe un grand nombre de récepteurs moléculaires qui ne fait que croître avec les années présentant des propriétés spécifiques. Parmi les récepteurs de la chimie hôte-invité les plus couramment utilisés nous retrouvons : les cyclodextrines,³⁵ les cucurbiturils³⁶ ainsi que les éthers-couronnes (Figure 3).³⁷ Les éthers-couronnes, développés en 1960 ont rapidement évolué vers des structures tridimensionnelles : les cryptands.³⁸

Au cours des quarante années qui ont suivi les travaux des professeurs C. J. Pederson, J. -M. Lehn et D. J. Cram, de nombreux autres types et familles de cavitands ont été développés et étudiés, notamment les calixarènes,³⁹ les carcérands⁴⁰ et les cryptophanes⁴¹ par exemple.

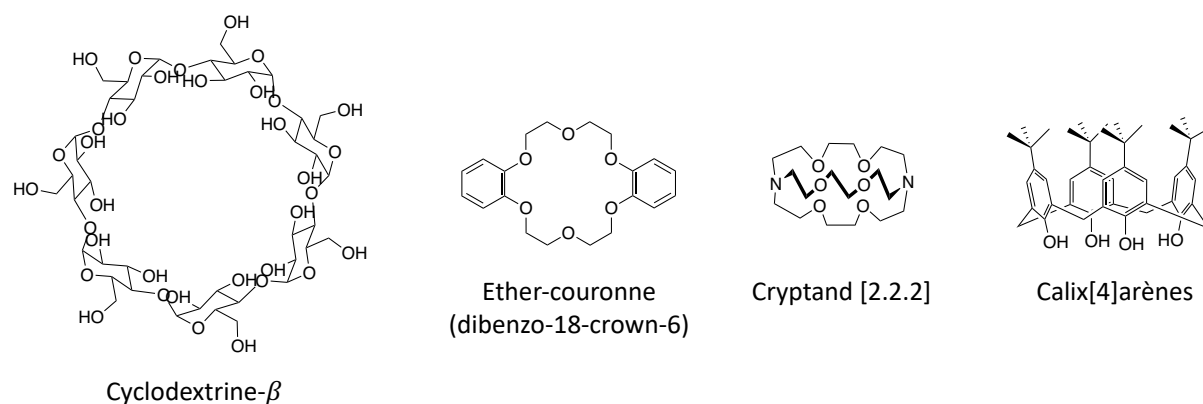


Figure 3. Présentation de quelques récepteurs historiques de la chimie hôte-invité.

Depuis, des architectures moléculaires de plus en plus complexes ont été développées, notamment des architectures imbriquées en solution et à l'état solide, inspirées des travaux pionniers de J. Fraser Stoddart.⁴²

En 2010, le professeur Makato Fujita a transféré, avec succès, la richesse de la chimie hôte-invité en solution à l'état solide.⁴³ Il a synthétisé des réseaux cristallins poreux composés de cages de coordination octaédriques M_6L_4 (M = métal, L = ligand) déjà connu dans la littérature permettant l'inclusion d'invités riches en électrons. Ce réseau de coordination est une « éponge moléculaire cristalline » conçue au niveau moléculaire, qui conserve les propriétés de reconnaissance des hôtes similaires à celles trouvées en solution. La cristallinité du réseau est robuste et l'analyse par diffraction des rayons X peut donc être utilisée pour observer sans ambiguïté l'inclusion de molécules invitées d'un cristal à l'autre. En effet, le substrat étant encapsulé dans un environnement pré-organisé, aucun cristal du substrat n'est nécessaire pour analyser le complexe par DRX. Les espaces vides interstitiels entre les octaèdres M_6L_4 fournissent deux cages cuboctaédriques $M_{12}L_8$ et $M_{12}L_{24}$ supplémentaires générant un réseau infini de trois cages de coordination distinctes (Figure 4, en haut). Ces cages cuboctaédriques nanométriques absorbent jusqu'à 35% en poids de C_{60} ou de C_{70} en trempant simplement les cristaux dans une solution de fullerène dans le toluène (Figure 4, en bas). Lorsque les cristaux sont immergés dans des mélanges de fullerènes, le C_{70} est sélectivement absorbé.

Cette absorption sélective d'ordre supérieur constitue une nouvelle méthode attrayante avec un grand potentiel pour des applications d'enrichissement, de purification et de caractérisation.⁴⁴

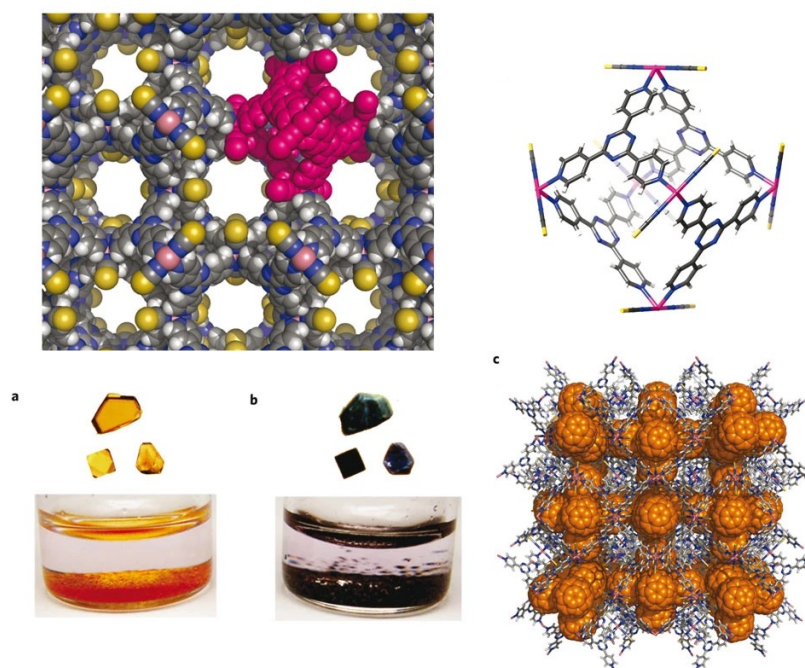


Figure 4. En haut : Structure cristalline du réseau et structure en bâtonnet de la cage M_6L_4 mise en évidence en rose. En bas : Inclusion de C_{60} dans le réseau cristallin : Photographies du complexe a) avant et b) après l'inclusion du fullerène C_{60} (60 °C pendant une semaine), c) un modèle optimisé du C_{60} dans les interstices cuboctaédriques du réseau cristallin. Les C_{60} ne pénètrent pas dans les cages octaédriques M_6L_4 du fait de leur taille trop importante (les figures sont issues de la référence ⁴³).

Dans la partie suivante, les récepteurs spécifiquement conçus pour la reconnaissance de molécules anioniques sont présentés.

2) Les récepteurs d'anions

Les anions sont omniprésents dans notre environnement. Par exemple, les anions chlorures sont présents en grande quantité dans les océans, le nitrate et le sulfate sont présents dans les pluies acides et les carbonates sont des constituants clés des matériaux biominéralisés. Les anions anthropiques, y compris le pertechnétate (TcO_4^-), un produit radioactif du traitement du combustible nucléaire, et le phosphate et les nitrates provenant de l'agriculture constituent des risques de pollution majeurs.^{45,46}

Les anions sont également essentiels au maintien de la vie. La reconnaissance, le transport ou la transformation des anions sont impliqués dans presque toutes les opérations biochimiques. Ils sont essentiels dans la formation de la plupart des complexes enzyme-substrat ainsi que dans les interactions entre les protéines et l'ARN (acide ribonucléique) ou l'ADN (acide désoxyribonucléique). L'ATP (adénosine triphosphate), la phosphocréatine et d'autres dérivés de phosphate anionique sont au centre de processus énergétiques aussi divers et importants que la biosynthèse, le transport moléculaire et la contraction musculaire.

Les canaux anioniques et les transporteurs sont impliqués dans le transport de petits anions tels que le chlorure, le phosphate et le sulfate et servent ainsi à réguler le flux de métabolites à l'intérieur et à l'extérieur des cellules tout en maintenant l'équilibre osmotique.⁴⁷

Plusieurs structures cristallines ont été résolues par DRX, permettant la visualisation directe de complexes enzyme-substrat anionique qui sont stabilisés via de multiples liaisons hydrogène. Par exemple, la structure de l'hélicase d'ADN RepA en complexe avec le sulfate, montre six liaisons hydrogène entre l'anion sulfate et l'armature protéique de la protéine RepA. L'anion sulfate forme également des liaisons hydrogène avec Asp140 via une molécule d'eau intermédiaire (Figure 5,a).⁴⁸ B. W. Dijkstra et ses collaborateurs ont quant à eux publié une structure cristallographique montrant un anion chlorure lié au site actif de l'haloalcane déshalogénase de *Xanthobacter autotrophicus* GJ10. Dans cette structure, le chlorure interagit avec Trp 125 et 175 via liaisons hydrogène avec les protons indole -NH (Cl...N = 3,6 et 3,2 Å, respectivement) (Figure 5, b).⁴⁹

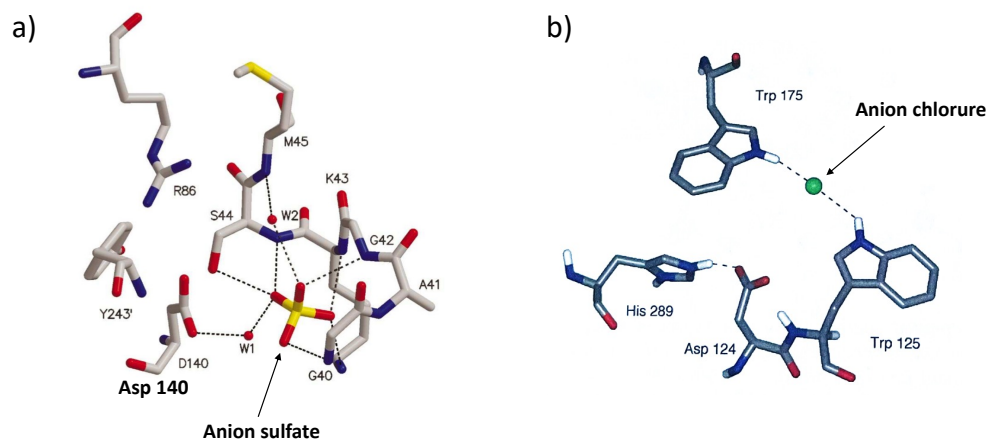


Figure 5. a) Site actif ATPase dans l'hélicase d'ADN RepA montrant l'interaction de l'anion sulfate avec différents résidus de la boucle P. b) Site actif enzymatique de la déshalogénase d'haloalcane lié à un anion chlorure par liaison hydrogène avec les protons indole NH (les figures ont été modifiées de la référence ⁵⁰).

La complexité et l'importance de la reconnaissance d'anions en biologie met en évidence la nécessité et le potentiel de la chimie des récepteurs d'anions synthétiques.

a. Le défi de la complexation des anions

La conception de récepteurs d'anions (et de récepteurs pour les paires d'ions) est particulièrement difficile par rapport à la conception de récepteurs pour les cations.

Tout d'abord, les anions sont plus gros que les cations isoélectroniques équivalents. Ensuite, la nature plus diffuse des anions signifie que les interactions électrostatiques sont moins efficaces qu'elles ne le seraient pour un cation correspondant. Les anions, comme certains cations, peuvent être sensibles au pH (devenant, pour les anions, protonés à un pH

acide et perdant ainsi leur charge négative). Ainsi, les récepteurs doivent fonctionner dans la fenêtre de pH de leur anion cible, pouvant être assez complexe lors de la conception de récepteurs protonés mais bien moins gênant dans le cas de récepteurs neutres.

Contrairement à la plupart des cations, les espèces anioniques ont une large gamme de géométries (Figure 6) et par conséquent, un degré plus élevé de conception et de complémentarité est généralement requis pour fabriquer des récepteurs sélectifs pour un invité anionique particulier.

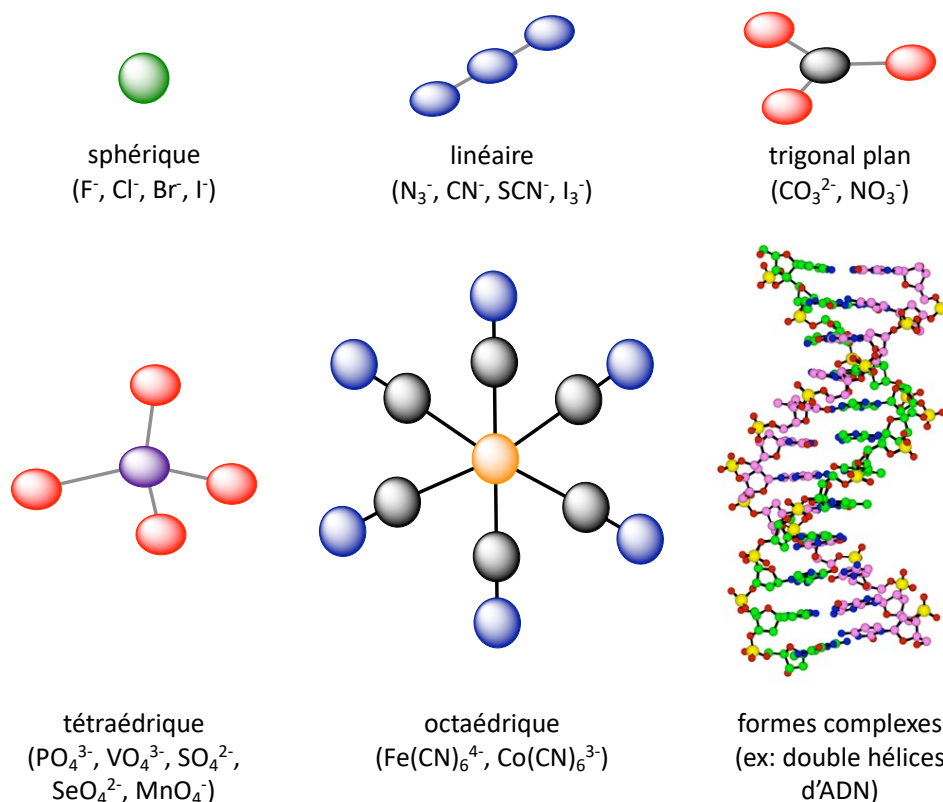


Figure 6. Les différentes géométries que peuvent adopter les anions.

La nature du solvant dans lequel le processus de reconnaissance s'effectue joue un rôle crucial dans la régulation de la force et de la sélectivité des interactions avec l'anion. Les interactions électrostatiques prédominent généralement sur les autres forces au cours du processus de reconnaissance et sont particulièrement importantes pour stabiliser les anions en solution.

Par exemple, un récepteur neutre qui se lie aux anions uniquement par des interactions hydrogène est moins susceptible de rivaliser avec la couche de solvation protique polaire entourant l'anion cible dans un solvant alcool. Par conséquent, il ne peut fonctionner comme récepteur d'anions que dans un solvant organique apolaire aprotique, où l'anion interagit plus faiblement avec le solvant. En revanche, un récepteur chargé peut bénéficier d'effets électrostatiques et ainsi concurrencer plus efficacement les solvants protiques polaires.

Le récepteur d'anion doit non seulement entrer en compétition avec le solvant mais aussi avec le contre-ion qui est nécessairement apparié à l'anion ciblé.⁵⁰

b. Quelques exemples de récepteurs d'anions

La chimie supramoléculaire des anions s'est développée à partir des travaux pionniers de D. F. Shriver et M. J. Biellas, ainsi que de H. E. Simmons et C. H. Park à la fin des années 1960 respectivement par l'observation de l'effet chélate d'un acide de Lewis bidentate et par la synthèse d'amines macrobicycliques permettant l'encapsulation d'halogénure.^{51,52} Au cours des années 1970 et le début des années 1980, les travaux de E. Graf et J.-M. Lehn sur les récepteurs d'anions à base de cryptand ainsi que les travaux de F. P. Schmidtchen sur les récepteurs d'anions à base d'ammoniums quaternaires macrotricycliques se sont développés.^{53,54} Dans les années 1990 sont apparus les récepteurs neutres donneurs de liaisons hydrogène tel que les calix[4]pyrroles ou encore des récepteurs acycliques non préorganisés, permettant la reconnaissance d'halogénures (Figure 7).^{55,56}

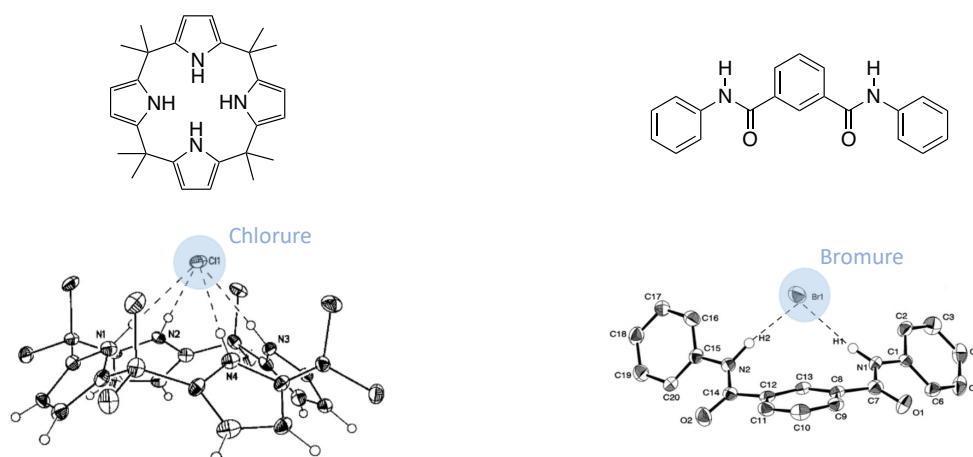


Figure 7. Structures cristallographiques de récepteurs neutres donneurs de liaisons hydrogène, en interaction avec un halogénure, publiés par Jonathan L. Sessler (à gauche) et Robert H. Crabtree (à droite) (figures modifiées des références ⁵⁵ et ⁵⁶).

Beaucoup plus récemment, une cage moléculaire présentant une forte affinité et sélectivité envers les anions chlorures a été synthétisée par le groupe de A. H. Flood, combinant, en stœchiométrie 2:3, les unités tripropargylamine et bisazoture, respectivement d'axe de symétrie C_3 et C_2 . Une structure cristallographique de la cage a permis de vérifier sa géométrie. Le chlorure est stabilisé par six liaisons hydrogène $\text{CH}\cdots\text{Cl}^-$ provenant des triazoles et trois provenant des phényles, toutes inférieures à la distance de contact de Van der Waals de 3,0 Å. Une constante d'association K_a de 10^{17} en présence de chlorure a été déterminée pour ce système, dans le dichlorométhane (Figure 8).⁵⁷

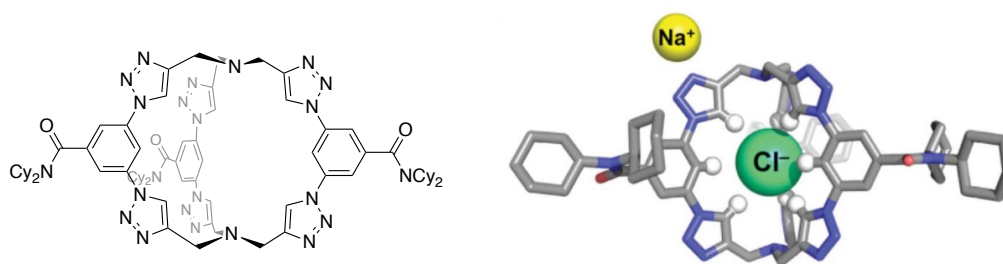


Figure 8. Récepteur neutre donneur de liaisons hydrogène -CH permettant l'encapsulation sélective du chlorure dans le dichlorométhane, publié par A. H. Flood en 2019 (structure au rayons X à droite).

Il existe maintenant pléthore de récepteurs différents, employant, en plus des liaisons hydrogène et de l'effet hydrophobe, des interactions non covalentes plus récemment découvertes telles que les interactions π -doublet non liant et π -anioniques présentées en amont. La détection,^{58,59} l'extraction, le transport,⁶⁰ et la catalyse font partie des multiples applications possibles de ces récepteurs.⁶¹⁻⁶⁴

Voici quelques exemples de récepteurs utilisés en fonction des applications ciblées :

La détection :

En 2019, une nouvelle approche de détection d'anions basée sur l'émission induite par la désagrégation des excimères (EDIE) a été rapportée par Jonathan L. Sessler et ses collaborateurs (Figure 9).⁶⁵ Le récepteur est un macrocycle pyridine imidazolium, préparé avec un rendement d'environ 70 % sous forme de sel d'hexafluorophosphate. La partie supérieure se compose de la N^2, N^6 -diméthyl- $(N^2, N^6$ -bispyridin-2-yl)-pyridine-2,6-diamine (accepteur de liaisons hydrogène) et la partie cationique inférieure se compose de la 1,4-bis((1H-imidazolium-1-yl)méthyl)benzène. Les analyses de diffraction des rayons X et les études RMN ^1H ont démontré la flexibilité de la conformation du macrocycle.

Celui-ci a montré une très faible intensité de fluorescence dans l'acétonitrile, soit lorsque le macrocycle est sous forme d'agrégats. En revanche, l'ajout de $\text{HP}_2\text{O}_7^{3-}$ ou encore de H_2PO_4^- entraîne une augmentation d'environ 200 fois de l'intensité d'émission. L'augmentation de la fluorescence a été attribuée à la capacité de $\text{HP}_2\text{O}_7^{3-}$ ($K_a = 4,7 \pm 0,1 \times 10^6$) et de H_2PO_4^- ($K_a = 2,3 \pm 0,1 \times 10^6$) à briser l'agrégation des excimères et à la formation d'un complexe monomérique lié à l'anion, hautement fluorescent. D'autres anions tels que HSO_4^- et NO_3^- n'ont en revanche que très peu réagi tandis que les halogénures, l'azoture ou encore SCN^- n'ont montré aucune affinité envers le macrocycle et donc aucune variation de l'intensité de fluorescence du système n'a été dans ce cas détectée.

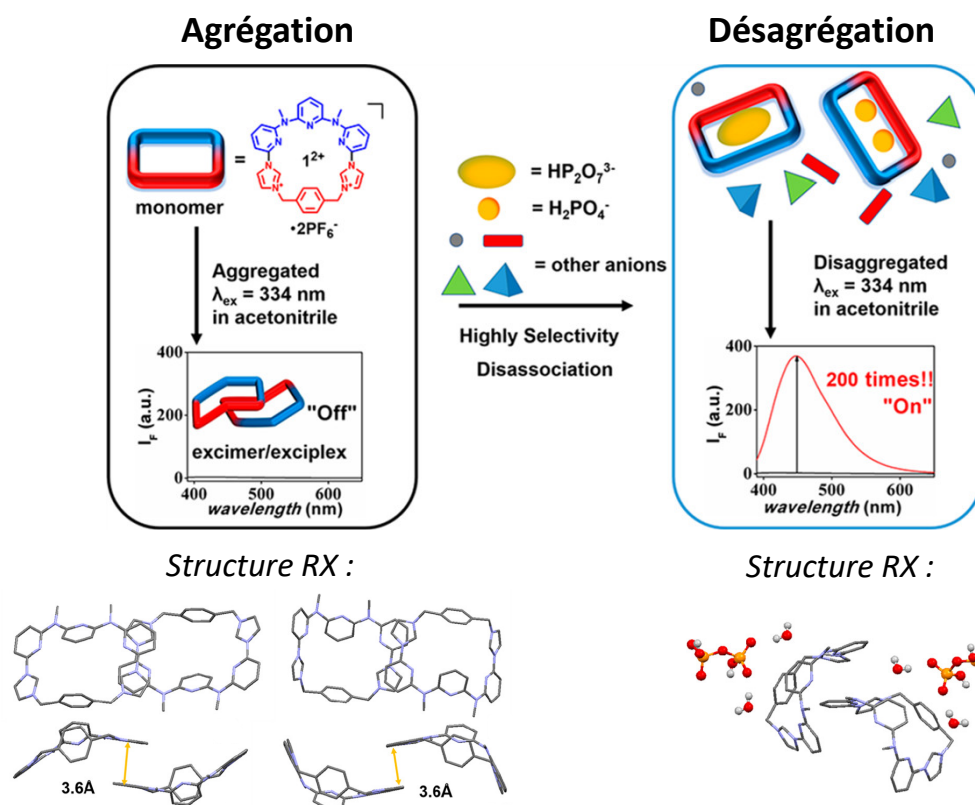


Figure 9. Représentation schématique du mécanisme d'émission induite par désagrégation d'excimère (EDIE) proposé pour la détection des anions (figure modifiée de la référence ⁶⁵). A gauche : excimère agrégé présentant une intensité de fluorescence proche de zéro et structure RX du complexe [macrocycle²⁺.2PF₆⁻] (vue de dessus et de côté) ; A droite : désagrégation sélective entraînant une forte augmentation de l'intensité de fluorescence et structure RX du complexe [macrocycle²⁺.H₂P₂O₇²⁻]

Le transport :

La prodigiosine, un produit naturel dérivé de *Streptomyces* et *Serratia*, possède l'une des activités de symport (co-transport) H⁺/Cl⁻ transmembranaire les plus élevées dans les cellules. Le professeur P. A. Gale et ses collaborateurs ont démontré que le macrocycle tétra-urée (Figure 10) était un symporteur synthétique H⁺/Cl⁻ extrêmement actif, comparable à celui de la prodigiosine (EC₅₀ = 0,000067 mol% et EC₅₀ = 0,000061 mol% respectivement ; EC₅₀ = concentration nécessaire pour atteindre 50% de transport à 200 secondes, exprimée comme le rapport molaire transporteur/lipide). Ce récepteur a démontré une sélectivité de transport ionique impressionnante en suivant la séquence : Cl⁻ (EC₅₀ = 0,000067 mol%) > Br⁻ (EC₅₀ = 0,0002 mol%) > I⁻ (EC₅₀ = 0,0003 mol%) > NO₃⁻ (EC₅₀ = 0,0005 mol%) > ClO₄⁻ (EC₅₀ = 0,002 mol%). De plus, le macrocycle artificiel permet un transport commutable, contrairement à la prodigiosine. En effet, l'application d'un potentiel électrique positif à la membrane conduit à une commutation « off », soit une désactivation du symport H⁺/Cl⁻ alors qu'un potentiel négatif atténue simplement le transport.⁶⁶

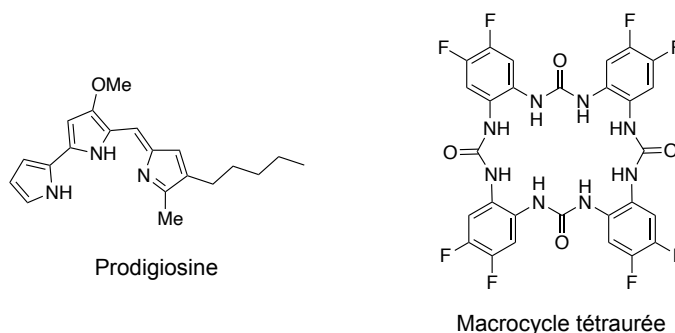


Figure 10. Prodigiosine et structure du macrocycle tétra-urée publié par Gale.⁶⁶

Architecture supramoléculaire contrôlée/orientée par l'anion :

Inspirés par la double hélice de l'ADN, assemblée par l'interaction de deux chaînes complémentaires de nucléotides par liaison hydrogène, Jean-Marie Lehn, Bernold Hasenknopf et leurs collaborateurs ont introduit l'utilisation de l'effet « template » du chlorure pour contrôler la structure des hélices circulaires (Figure 11, a).⁶⁷ Ainsi, la combinaison d'un ligand tris-bipyridine avec le chlorure de fer(II) a permis d'obtenir une double hélice circulaire avec une stabilisation de l'ion chlorure central par des interactions $-CH \cdots Cl^-$. Les sphères de coordination des ions métalliques Fe(II) sont occupées par trois ligands bipyridine et forment les coins de l'hélice circulaire pentagonale. Lorsque d'autres anions tels que le sulfate ont été utilisés, une hélice circulaire hexamérique a été observée (Figure 11, b).⁶⁸ La nature de l'anion présent dans le sel de fer introduit dans la réaction détermine ainsi la taille de la double hélice circulaire obtenue.

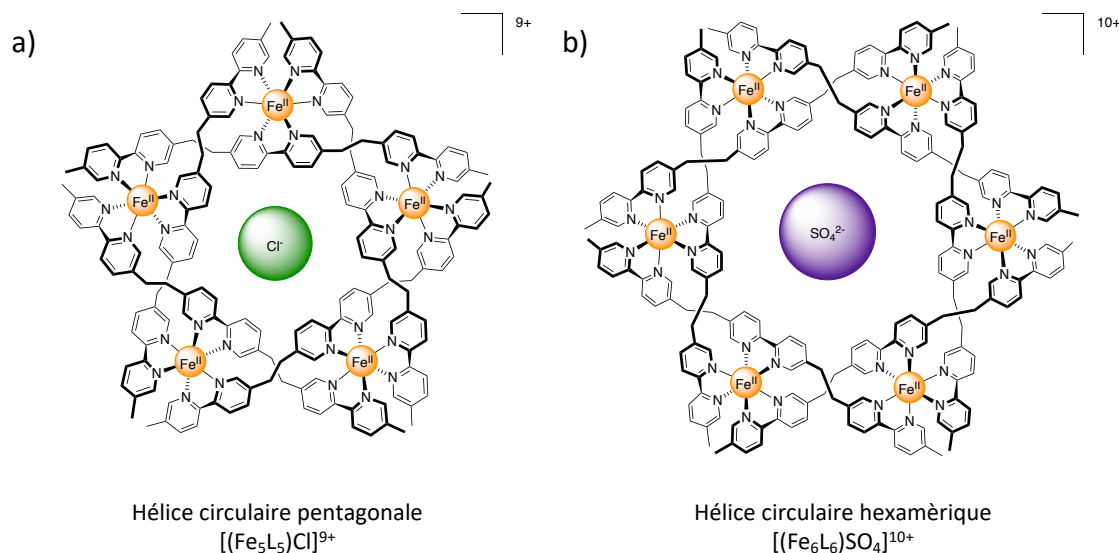


Figure 11. Autoassemblage des hélices circulaires a) pentagonale à partir de 5 ligands tris-bipy (L) et 5 ions Fe(II) en présence d'anions chlorure ; b) hexamérique à partir de 6 ligands tris-bipy (L) et 6 ions Fe(II) en présence d'anions sulfate.

En 2018, A. Caballero et P. Molina ont exploité l'utilisation d'anions pour concevoir un polymère supramoléculaire entrelacé.⁶⁹ Un monomère, dont le centre est composé d'une unité naphthalène substituée par deux bras comportant des unités iodotriazolium servant de sites de complexation d'anions, a pour cela été synthétisé. Les interactions avec les anions SO_4^{2-} , H_2PO_4^- et $\text{HP}_2\text{O}_7^{3-}$ ont été exploitées, aboutissant à la création de nouveaux matériaux supramoléculaires stabilisés par une combinaison d'interactions halogène et de liaisons hydrogène (Figure 12). Les expériences RMN ^1H et la structure à l'état solide ont mis en évidence une séquence d'évènements commençant par la formation d'une chaîne linéaire grâce aux interactions halogène entre le monomère et l'anion, constituant l'étape de nucléation. Vient ensuite l'entrelacement des deux chaînes entre elles, grâce aux liaisons hydrogène entre deux atomes d'oxygène de l'anion d'une chaîne et les protons du naphthalène de l'autre chaîne, constituant l'étape d'élongation. Des analyses par microscopie électronique à balayage ont révélé que la morphologie des cristaux variait considérablement en fonction de la nature de l'anion ajouté. De plus, en raison de l'affinité du cation Zn^{2+} pour H_2PO_4^- , plusieurs cycles réversibles de polymérisation-dépolymérisation ont été réalisés en ajoutant séquentiellement les ions H_2PO_4^- et Zn^{2+} à une solution du monomère.

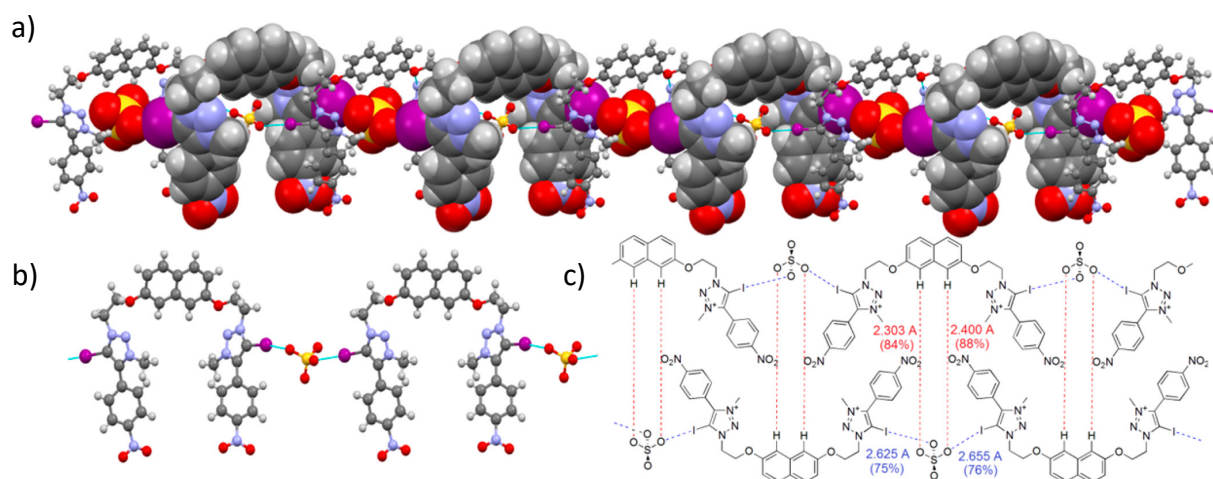


Figure 12. a) Structure cristalline du polymère supramoléculaire (monomère $^{2+} \cdot \text{SO}_4^{2-}$), dans laquelle une chaîne est représentée en « ball-and-stick » et l'autre en « space-filling » ; b) Structure cristalline dans laquelle une chaîne a été omise pour plus de clarté ; c) Représentation schématique du polymère montrant les interactions halogène (en bleu) et les liaisons hydrogène (en rouge) (les figures proviennent de la référence ⁶⁹).

Au cours des dernières années, nous avons assisté à une évolution constante des récepteurs, pour la complexation de molécules anioniques, permettant des applications concrètes. Des progrès particuliers ont été réalisés dans la conception de cages auto-assemblées pour la complexation d'anions et de nouveaux récepteurs d'anions basés sur des liaisons halogène.

A l'interface de la chimie supramoléculaire et de la chimie médicinale, les nombreuses études sur l'effet des transporteurs d'anions sur les cellules sont prometteuses pour

l'application de ces composés en tant qu'agents anticancéreux potentiels et en traitement des canalopathies.

Des progrès significatifs dans la conception de systèmes commutables et dans le développement d'extracteurs sélectifs d'anions à partir de mélanges ont été faits.

Ce domaine de la chimie supramoléculaire est toujours en plein essor et d'autres développements importants sont à venir.⁶¹

Nous ne pouvons ainsi dresser une liste exhaustive de tous les récepteurs existants et nous allons, dans la suite du manuscrit, nous consacrer aux récepteurs basés sur des unités électrodéficientes, permettant la reconnaissance d'anions via des interactions π -anioniques, en coopération ou non avec d'autres interactions non covalentes telles que les liaisons hydrogène par exemple.

c. Les interactions π -anioniques

L'interaction entre un anion et un système aromatique peut se manifester de différentes façons :

- Une liaison hydrogène-anion peut se produire, lorsque des atomes d'hydrogène sont présents sur le cycle aromatique, localisant généralement l'anion sur le côté du cycle aromatique (Figure 13, a).
- Sinon, des interactions de type π -anionique peuvent se produire. Dans ce cas, la position de l'anion par rapport au cycle aromatique est variable et dépend du nombre de liaisons anion-azote formées ainsi que de leurs distances (Figure 13, b et c).

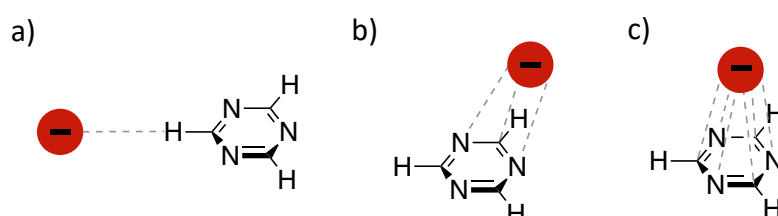


Figure 13. Description de plusieurs modes de contacts possibles entre un anion et un système- π électrodéficient : a) liaison hydrogène, b) et c) interactions π -anioniques.

Contrairement aux interactions π -cationiques, connues depuis la seconde moitié du 20^{ème} siècle,¹² les interactions π -anioniques avaient jusqu'alors été négligées, principalement en raison de leur concept contre-intuitif. En effet, en raison de leur forte densité électronique, les anions sont censés présenter des interactions répulsives en présence de systèmes π aromatiques.

La présence d'interactions non covalentes favorables entre un cycle aromatique électrodéficient et un anion a été mise en évidence par trois études théoriques pionnières

publiées simultanément en 2002 par les équipes des Professeurs I. Alkorta,⁷⁰ P. M. Deyà⁷¹ et M. Mascol.⁷²

Le terme « interaction π -anionique » pour décrire ce type de contact a été proposé par l'équipe de P. M. Deyà.

Des preuves expérimentales de l'existence de ces interactions non covalentes ont ensuite été apportées, aussi bien à l'état solide, qu'en phase gazeuse et qu'en solution.⁷³

Par exemple, l'équipe de O. B. Berryman a étudié une série de récepteurs tripodaux neutres, possédant des arènes électrodéficients ou non, pour encapsuler des halogénures en solution (Figure 14, a).⁷⁴ Il en résulte que les constantes d'association déterminées pour le récepteur électrodéficient, en présence des anions chlorures, bromures ou iodures se situent entre $26 < K_a < 53$, alors que le récepteur contrôle ne possédant pas de groupement électro-attracteur, mène à des constantes d'association proche de zéro.

Ce résultat supporte ainsi l'hypothèse que des systèmes- π électrodéficients permettent d'encapsuler des anions au sein de récepteurs neutres.

Une série de récepteurs *méso*-tétraaryl calix[4]pyrrole a également été synthétisée par P. Ballester et ses collaborateurs afin de quantifier la force des interactions π -chlorure en solution et mesurer l'effet des substituants du système- π aromatique (Figure 14, b).⁷⁵ La formation de quatre liaisons hydrogène entre le chlorure et les groupements NH du calix[4]pyrrole positionne l'anion au centre des systèmes- π aryles. Des interactions π -anioniques s'établissent alors entre les aryles présentant un substituant R électro-attracteur (R = Br, CN et NO₂) et l'anion chlorure. Il en résulte que la valeur de la constante d'association K_a augmente avec l'effet inductif attracteur des substituants R et donc avec l'électrodéficiency de la cavité du récepteur.

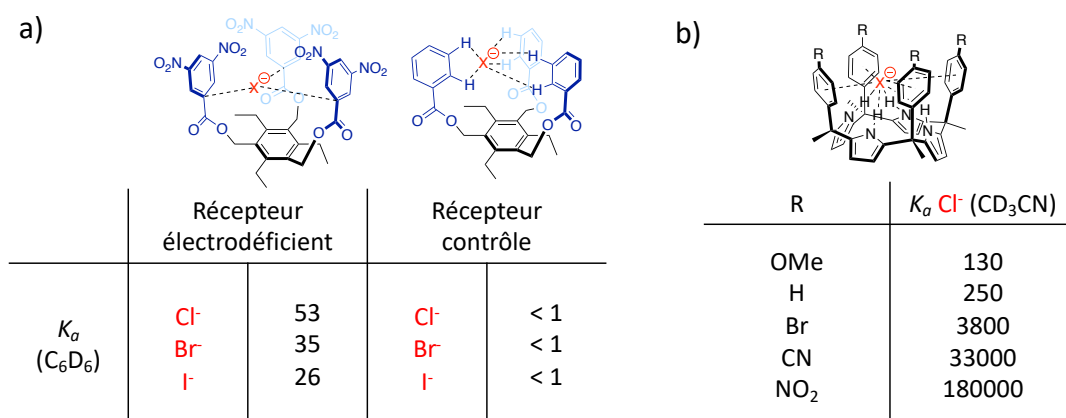


Figure 14. a) Récepteurs 1,3,5-triéthylbenzène trisubstitués, possédant des arènes électrodéficients ou non pour l'encapsulation d'halogénure en solution synthétisés par Berryman ; b) Récepteurs *méso*-tétraaryl calix[4]pyrrole synthétisés par Ballester et leurs constantes d'association avec le chlorure en fonction des substituants R.

Les interactions π -anioniques sont donc définies comme des interactions non covalentes favorables entre un système aromatique déficient en électron (π -acide) et un anion. Ces

interactions sont dominées par des contributions électrostatiques et de polarisation induite par l'anion.

La composante électrostatique de l'interaction est corrélée au moment quadrupolaire permanent, nommé Q_{zz} , du noyau aromatique électrodéficient (le moment quadrupolaire est une mesure de la distribution de la charge d'une molécule par rapport à un axe moléculaire particulier ; son unité est le Buckingham).¹³

Par exemple, le moment quadrupolaire permanent du benzène est négatif ($Q_{zz}(\text{C}_6\text{H}_6) = -8,48 \text{ B}$) mais peut devenir positif en présence de groupements électroattracteurs comme dans le cas de l'hexafluorobenzène ($Q_{zz}(\text{C}_6\text{F}_6) = +9,50 \text{ B}$) (Figure 15, a). En conséquence, l'interaction électrostatique a priori répulsive entre un anion et un cycle aromatique, peut devenir attractive.

La polarisation induite par l'anion est liée à la capacité de polarisation moléculaire, α_{\parallel} , du composé aromatique et s'exprime en unité atomique (u.a.). Cette composante contribue de manière significative à l'interaction π -anionique pour les molécules ayant des valeurs de α_{\parallel} élevées (Figure 15, b).¹³ Quelques valeurs de polarisabilité sont données à titre d'exemple : α_{\parallel} (hexafluorobenzène) = 37,5 u.a., α_{\parallel} (benzène) = 47,8 u.a., α_{\parallel} (s-tétrazine) = 58,7 u.a. et α_{\parallel} (acide trithiocyanurique) = 63,8 u.a.⁷³

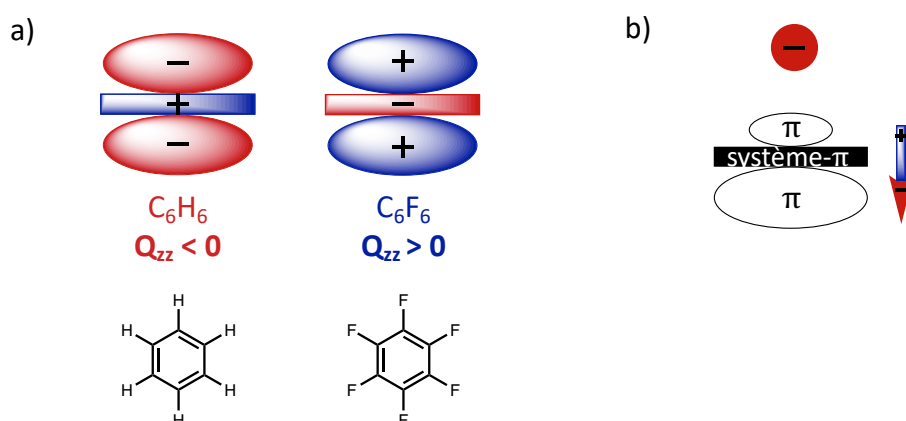


Figure 15. a) Représentation du moment quadrupolaire du benzène (à gauche) et de l'hexafluorobenzène (à droite) ; b) Polarisation de la densité électronique du système π induite par l'anion (-).

Quelques exemples de valeurs de moment quadrupolaire permanent sont donnés dans le Tableau 2. Si les valeurs peuvent quelque peu différer en fonction de la méthode de calcul utilisée, l'ordre des moments quadrupolaires des systèmes π électrodéficients présentés dans le tableau reste inchangé : $Q_{zz}(\text{trifluorobenzène}) < Q_{zz}(\text{s-tétrazine}) < Q_{zz}(\text{benzène-triimide}) < Q_{zz}(\text{naphtalène-diimide})$.


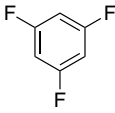


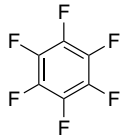
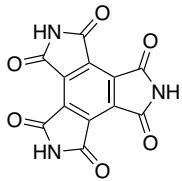
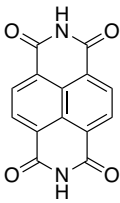
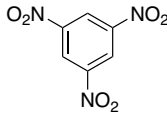
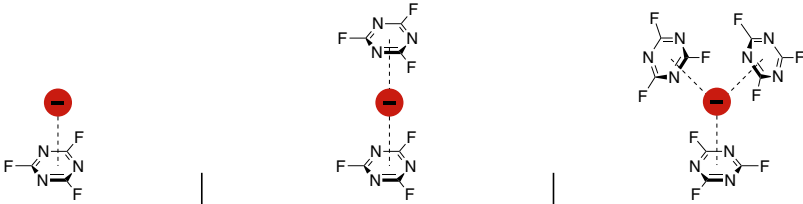
				
Q_{zz}	- 8,5 B	+ 0,6 B	+ 0,9 B	+ 2,5 B
				
Q_{zz}	+ 9,5 B	+ 14,5 B	+ 18,6 B	+ 20,0 B

Tableau 2. Moments quadrupolaires permanents (Q_{zz} , Buckingham) du benzène et de quelques systèmes- π électrodéficients.^{13,73,76,77}

Ainsi, pour augmenter l'énergie des interactions π -anioniques, il faut chercher à appauvrir en électron, au maximum, les systèmes- π afin d'obtenir le plus haut moment quadrupolaire permanent ou bien jouer sur leur polarisabilité. Malheureusement, les chimistes peuvent être bloqués d'un point de vue synthétique. En effet, les molécules présentant un moment quadrupolaire très élevé sont peu stables et difficiles à isoler.⁷⁸

Pour contrer ce problème, en 2005 l'équipe de A. Frontera et P. M. Deyà a travaillé sur l'additivité des interactions π -anioniques.⁷⁹ Il s'agit de combiner plusieurs systèmes- π électrodéficients pour complexer une seule molécule anionique. Leur étude théorique a été réalisée en présence du système- π électrodéficient trifluoro-*s*-triazine et des halogénures chlorure et bromure, formant des complexes anion : système- π 1:1, 1:2 et 1:3 (Figure 16). Il en résulte que les énergies de complexation augmentent avec le nombre de système- π électrodéficient atteignant un facteur 2,7 lors du passage d'un à trois systèmes- π pour des distances anion.....système- π quasiment constantes. Cette étude témoigne bien de la propriété d'additivité que possède les interactions π -anioniques.



Complexe anion : système-π	1:1	1:1	1:2	1:2	1:3	1:3
Nature de l'anion	Chlorure	Bromure	Chlorure	Bromure	Chlorure	Bromure
Energie de liaison (kcal.mol⁻¹)	- 15,1	- 14,2	-28,6	- 26,8	- 41,0	- 38,6
Distance (Å)	3,008	3,176	3,006	3,170	3,019	3,172

Figure 16. Énergies de complexation (kcal.mol⁻¹) et distances (Å) des complexes anion : système- π 1:1, 1:2 et 1:3, composés de chlorure ou de bromure et de système- π trifluoro-*s*-triazine.

Nous pouvons également remarquer dans le tableau précédent que les énergies de liaison de l'interaction π -anionique sont toujours plus importantes en présence du chlorure qu'en présence du bromure.

En effet, les propriétés de l'anion sont également à prendre en considération. Les contributions électrostatiques et de polarisation à l'énergie d'interaction totale dépendent de la distance entre l'anion et le système- π . Les anions de tailles inférieures sont plus polarisants et présentent des distances d'équilibre courte et, par conséquent, donnent généralement lieu à de plus fortes énergies d'interactions.⁷³

Ainsi, les interactions π -anioniques sont maintenant reconnues comme interactions non-covalentes de choix en chimie supramoléculaire pour la reconnaissance et la détection d'anions,⁸⁰⁻⁸² l'assemblage moléculaire⁸³⁻⁸⁵ et la catalyse.^{86,87}

La partie suivante s'intéresse aux récepteurs qui comportent au moins une unité électrodéficente.

d. Les récepteurs électrodéficients

C. Li et ses collaborateurs ont par exemple synthétisé un récepteur d'anion cyclique (Figure 17, a et b) basé sur une unité *s*-tétrazine électrodéficente et des groupements amide permettant la reconnaissance sélective des anions fluorure.⁸⁸ Cette sonde colorimétrique change de couleur en présence d'un anion fluorure, passant du rose au vert (Figure 17, c). La formation d'un radical anion tétrazinyle, liée au transfert d'électron induit entre l'anion fluorure et la tétrazine, est observée et confirmée par la mesure du spectre de résonance paramagnétique électronique (RPE) du complexe formé.

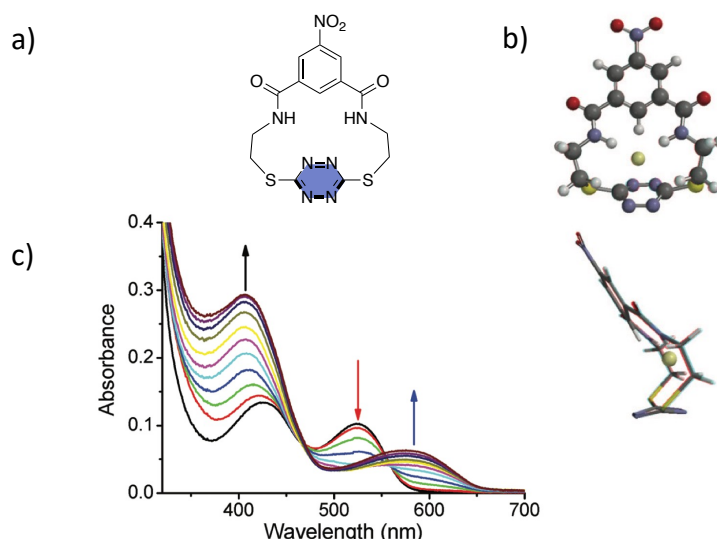


Figure 17. a) Structure du récepteur cyclique synthétisé par Li ; b) Modélisation du complexe d'inclusion formé en présence de fluorure (B3LYP/6-31G*) ; c) Spectres d'absorption UV-vis du récepteur cyclique (2×10^{-4} M, DMSO) obtenus lors de la titration par le TBAF de 1 à 10 équivalents.

Le groupe de D. Prim a synthétisé un récepteur d'anion tirant avantage de la présence conjointe d'un motif urée et d'une unité *s*-tétrazine en tant que donneur de liaison hydrogène et accepteur d'interactions π -anioniques respectivement (Figure 18).⁸⁹ L'unité tétrazine joue également le rôle de sonde de fluorescence activable/désactivable. Les études par spectrométrie de masse ont souligné les rôles synergiques des liaisons hydrogène et des interactions π -anionique au cours du processus de complexation. Ensuite, la complexation a été évaluée par des titrages RMN, permettant la détermination des constantes d'association suivantes : $K_a(\text{Cl}^-) = 4892$ (et $K_a(\text{Cl}^-) = 1757$ en l'absence de l'unité tétrazine, démontrant bien le bénéfice apporté par les interactions π -anioniques), $K_a(\text{Br}^-) = 375$, $K_a(\text{I}^-) = 70$, $K_a(\text{SCN}^-) = 37$, $K_a(\text{PF}_6^-) < 1$. Un mécanisme d'extinction de fluorescence dépendant de l'anion a également été mis en évidence.

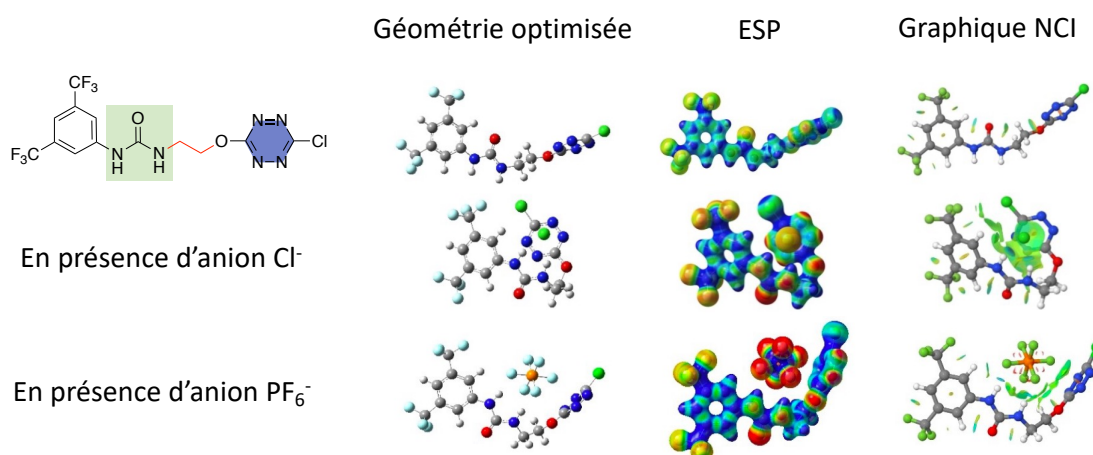


Figure 18. Géométrie optimisée, surface de potentiel électrostatique (ESP) et graphique d'interaction non covalente (NCI) du récepteur libre et des complexes formés en présence du chlorure et de l'hexafluorophosphate.

L'équipe de D.-X. Wang a synthétisé une série de tétracorona[2]arènes[2]tétrazines comportant deux unités *s*-tétrazine face à face (Figure 19).⁹⁰ Une extinction de fluorescence des récepteurs dans l'acétonitrile est observée lors des titrations en présence des anions linéaires N_3^- et SCN^- , tandis que l'intensité des bandes d'émission de **A** à **D** est restée quasiment intacte en présence des anions Cl^- , NO_3^- , BF_4^- , PF_6^- . Bien que les constantes d'association des complexes hôte-invité obtenus ne soient pas très élevées, ces macrocycles présentent une plus forte affinité pour l'azoture que pour le thiocyanate. Enfin, le macrocycle **A** présente de meilleures complexations envers les deux anions linéaires par rapport aux macrocycles **B** à **D**. Ainsi la taille des macrocycles et la topologie des sites de complexation (les unités *s*-tétrazines) sont des critères efficaces de sélectivité dans la reconnaissance de molécules anioniques.

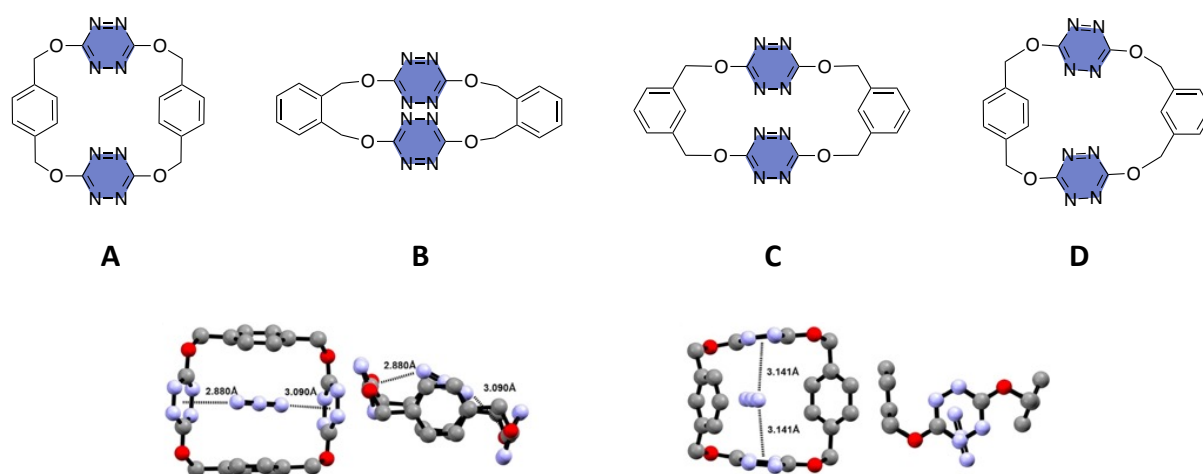


Figure 19. En haut : Structures des tétracorona[2]arènes[2]tétrazines **A**, **B**, **C** et **D** synthétisées par Wang ; en bas : Structures optimisées des complexes π -anioniques $[A(N_3)]$ (à gauche) et $[D(N_3)]$ (à droite) vue de haut et de côté.

Des corona[3]arènes[3]tétrazines ont également été synthétisés par substitution nucléophile aromatique du résorcinol (et ses dérivés) avec la 3,6-dichlorotétrazine en une seule étape (Figure 20, à gauche).⁹¹

Tous les macrocycles résultants ont adopté une conformation 1,3,5-alternés, indépendamment de la nature des substituants du résorcinol. Il a été démontré que les corona[3]arènes[3]tétrazines auto-ajustaient leurs cavités en présence d'anions afin de les complexer avec des constantes d'association variant entre 26 et $2,2 \times 10^3$ en fonction de la nature des anions ($K_a(ClO_4^-)$, $K_a(BF_4^-)$, $K_a(SCN^-) < K_a(I^-) < K_a(Cl^-) < K_a(Br^-) < K_a(NO_3^-)$) (Figure 20, à droite). La reconnaissance sélective de molécules anioniques découle d'un effet synergique entre les interactions π -anioniques s'établissant entre l'anion et les unités *s*-tétrazine ainsi que les liaisons hydrogène $C_{aryl}-H \cdots anion$. En tirant parti de cet effet de synergie, un corona[3]arènes[3]tétrazine incorporant des cyanobenzènes a été synthétisé présentant une sélectivité élevée et une affinité très forte envers les ions nitrates, avec une constante d'association maximale de $2,2 \times 10^5$ déterminée par spectroscopie UV-visible dans l'acétone.

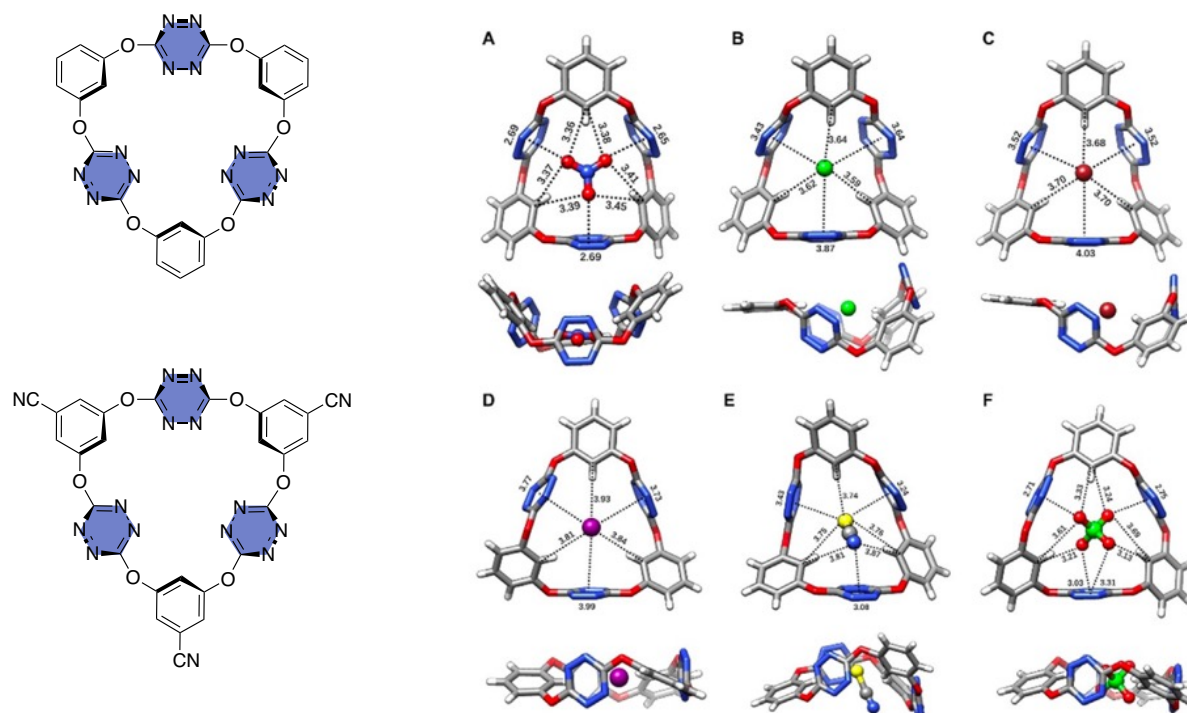


Figure 20. À gauche : Structures des corona[3]arènes[3]tétrazine ; à droite : Structures DRX des complexes avec le nitrate (A), le chlorure (B), le bromure (C), l’iodure (D), le thiocyanate (E) et le perchlorate (F) vues de dessus et de côté. Le contre ion tétrabutylammonium ainsi que les molécules de solvant ont été omis pour plus de clarté. Les distances sont données en angströms.⁹¹

Un autre exemple de récepteur électrodéficient a été proposé par P. Mukhopadhyay et son équipe, constituant l’une des boîtes ioniques les plus électrodéficientes (Figure 21).⁹² Dans cette structure, deux unités électrodéficientes naphthalènediimide (NDI) sont face à face et associées à deux groupements imidazolium, amplifiant la déficience en électrons des NDI. En présence d’anions nitrate, des canaux en forme de tubes infinis sont observés, par une alternance anion-solvant : $\text{NO}_3^- \cdot \text{H}_2\text{O}$, grâce aux liaisons hydrogène, aux interactions ion-ion et π -anioniques. Ainsi, un réseau de conduction des protons est établi.

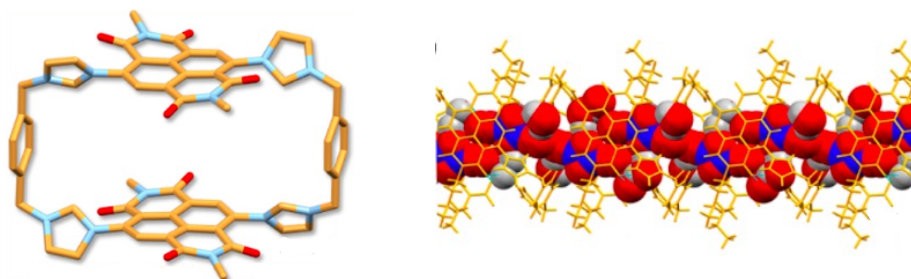


Figure 21. Structure du récepteur d’anion formé par deux NDI de Mukhopadhyay et vue d’un canal formé à l’état cristallin grâce à l’enchaînement $\text{NO}_3^- \cdot \text{H}_2\text{O}$.⁹²

De nombreuses cages moléculaires comportant des unités électrodéficientes sont également décrites dans la littérature, aussi bien des métallacages que des cages organiques ioniques et neutres.^{93–155}

Par exemple, en 2018, D. K. Chand et ses collaborateurs ont synthétisé un métallacage de type Pd₂L₄ à base d'unités NDI électrodéficientes. L'ajout de DMSO ou du mélange MeCN/H₂O conduit à la formation d'un métallo-gel commutable. En effet, en présence de TBABr, le gel passe à l'état de solution et peut être reformé par ajout d'AgNO₃ (Figure 22, a).¹⁵⁶

Sir Fraser Stoddart et son équipe ont conçu une cage hexa-cationique, nommée BlueCage⁶⁺, comportant des unités pyridinium ainsi que des tétrazines électrodéficientes (Figure 22, b).¹²⁹ Ce récepteur permet l'encapsulation de molécules invitées aromatiques planes comme le pyrène par interactions π - π ou bien d'un des contre-ions PF₆⁻ par interactions π -anioniques dans l'acétonitrile.

L'unité électrodéficiente trifluorobenzène est également utilisée pour l'obtention de cage moléculaire, comme le montre l'exemple de Bernd M. Schmidt (Figure 22, c).⁹⁸ Cette cage, à l'état cristallin, se comporte comme un matériau poreux adapté à l'adsorption de gaz tels que le CO₂ ou encore H₂.

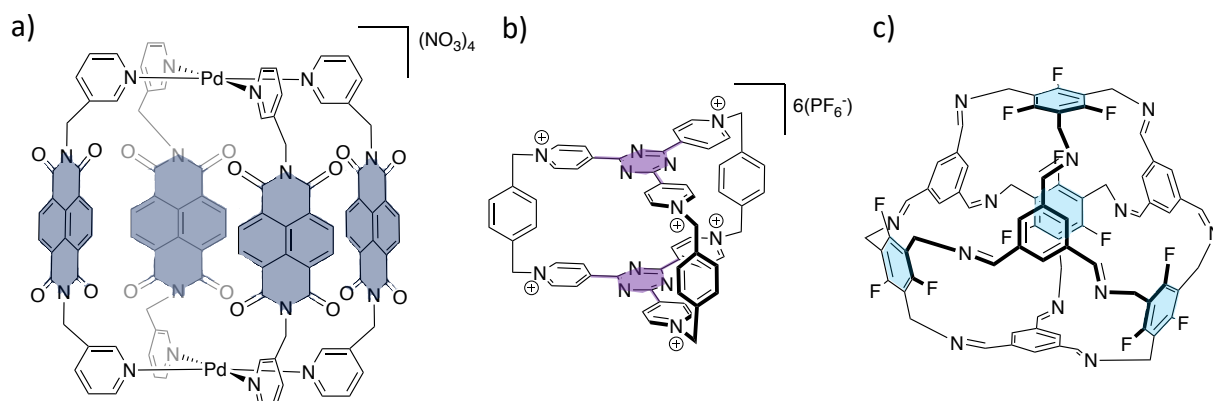


Figure 22. Exemples de cages moléculaires électrodéficientes : a) Métallacage aux unités électrodéficientes NDI synthétisée par Chand ; b) Cage organique hexa-cationique aux unités électrodéficientes triazine synthétisée par Stoddart ; c) Cage organique neutre aux unités électrodéficientes trifluorobenzène synthétisée par Schmidt.

Des exemples de cages moléculaires neutres basées sur l'unité électrodéficiente s-triazine (aussi appelée 2,4,6-trichloro-1,3,5-triazine ou encore chlorure cyanurique) sont également décrites dans la littérature. Par exemple, en 2010, l'équipe de D.-X. Wang a synthétisé une cage électrodéficiente bis(tétraoxacalix[2]arène[2]triazine) (Figure 23, a).¹⁵³ Une titration par calorimétrie isotherme (ITC) a permis de démontrer que la molécule cage formait des complexes d'inclusion avec les anions fluorure, chlorure et bromure en stœchiométrie 1:1 avec des constantes d'association de 361, 146 et 95 respectivement.

A l'état cristallin, chacune des trois fenêtres de la cavité interagit avec un anion et une molécule d'eau. Chaque anion est stabilisé par des interactions π -anioniques avec les unités triazine (ex : $d_{\text{Cl}\cdots\text{triazine}} = 3.342 \text{ \AA}$), également par des liaisons hydrogène avec les unités benzéniques ($d_{\text{Cl}\cdots\text{H-C}} = 3.541 \text{ \AA}$) ainsi qu'avec la molécule d'eau incluse dans la cavité ($d_{\text{Cl}\cdots\text{H-C}} = 3.163 \text{ \AA}$). A son tour la molécule d'eau forme également une liaison hydrogène avec le benzène ($d_{\text{O}\cdots\text{H-C}} = 3.065 \text{ \AA}$) (Figure 23, b). En solution en revanche, les complexes d'inclusion obtenus ne semblent pas être stabilisés par la présence des molécules d'eau au vu de la chute drastique des constantes d'association à la suite de l'ajout d'eau, probablement dû à l'effet solvantant de l'eau sur l'invité chlorure.

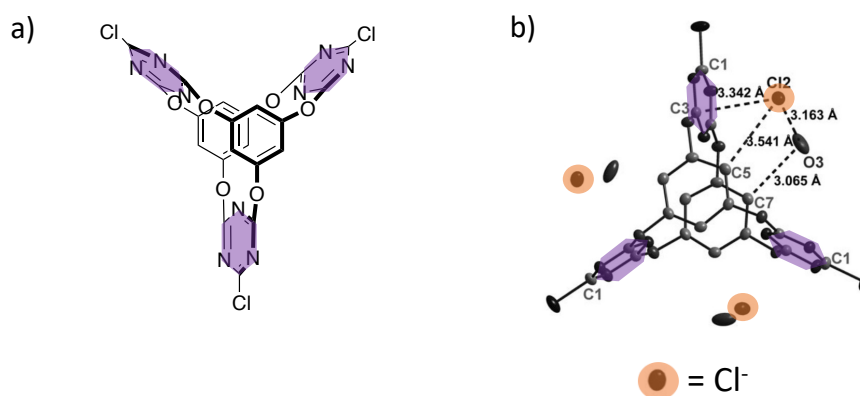


Figure 23. a) Représentation de la cage bis(tétraoxalix[2]arène[2]triazine) ; b) Structure RX obtenue en présence de la cage et TBACl (les cations et les hydrogène ne sont pas représentés).¹⁵³

Les interactions π -anioniques, après avoir été exploitées pour diverses applications telles que la détection, l'assemblage et le transport d'anions ont également été exploitées en catalyse. Le principe repose sur l'utilisation d'une surface π , déficiente en électron, permettant la stabilisation d'intermédiaires de réaction ou d'états de transition anioniques. La première étude a émergé en 2013, par S. Matile et ses collaborateurs qui ont exploité les interactions π -anioniques pour accélérer la réaction d'élimination de Kemp à la surface d'un naphthalènediimide (NDI).⁸⁶ Peu de temps après, ce même groupe a étendu ce concept à la chimie des énolates et à d'autres systèmes réactionnels.⁸⁷ Enfin, très récemment, le groupe de D.-X. Wang a proposé une catalyse π -anionique à la surface d'une cage électrodéficiente.¹²⁰

Pour illustrer le concept, le groupe de S. Matile a donc proposé la réaction d'élimination de Kemp afin de transformer le benzisoxazole en salicylonitrile (Figure 24). L'étape clé de cette réaction est la déprotonation du site C-H de l'isoxazole par une base, conduisant à l'intermédiaire nitrophénolate après passage par un état de transition anionique. L'état de transition et l'intermédiaire réactionnel, tous deux anioniques sont stabilisés par des interactions π -anioniques avec la surface NDI électrodéficiente. Ainsi, une série de dérivés de NDI portant des groupements carboxylate a été synthétisée et leur activité catalytique a été étudiée. Il a été démontré que la formation du produit désiré était nettement plus rapide en

présence des surfaces électrodéficientes NDI que dans les contrôles ne contenant pas la partie NDI ou avec un analogue de pyrène riche en électrons. L'analyse de Michaelis-Menten et les calculs théoriques ont suggéré que la stabilisation de l'état fondamental et de l'état de transition étaient toutes deux en jeux.

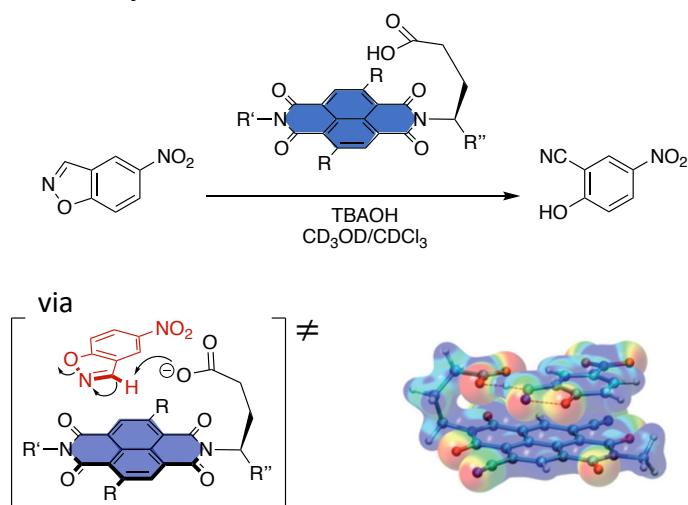


Figure 24. Réaction d'élimination de Kemp catalysée par des NDI à base d'acide carboxylique, et structure de l'état de transition calculé.

Ainsi, une des caractéristiques importantes de la catalyse induite par les interactions π -anioniques, est l'utilisation d'une large surface aromatique électrodéficiente pour accueillir les composants de la réaction. Cela peut constituer un avantage considérable, comparé au mode traditionnel plus directionnel d'un unique site d'activation, de stabilisation de délocalisation de charge à longue distance. En revanche, cette flexibilité soulève généralement un défi pour contrôler la sélectivité. Pour tenter de résoudre ce problème, une stratégie de coopérativité, par exemple en utilisant deux surfaces π ou plus, pour stabiliser un substrat ou un état de transition en utilisant une cage moléculaire à cavité électrodéficiente comme catalyseur, est un concept intéressant.¹⁵⁷

Les récepteurs électrodéficients jouent ainsi un rôle crucial et novateur dans le domaine de la chimie supramoléculaire. Leur capacité unique à interagir avec des molécules anioniques en exploitant des interactions non covalentes telles que les interactions π -anioniques et les liaisons hydrogène par exemple ouvre de nouvelles voies pour la conception de systèmes supramoléculaires fonctionnels. Au cours des dernières années, ces récepteurs ont suscité un intérêt croissant et une multitude d'études théoriques et expérimentales ont vu le jour. Les récepteurs électrodéficients ont démontré leur utilité dans divers domaines, allant de la reconnaissance sélective d'anions à la catalyse et à la conception de matériaux intelligents. Les récepteurs électrodéficients continuent d'être au cœur de la recherche en chimie supramoléculaire et contribuent au développement de technologies avancées pour les défis futurs.

Nous avons pu nous rendre compte de l'efficacité des interactions π -anioniques pour reconnaître et/ou stabiliser un anion en présence d'un système aromatique électrodéficient. Nous avons également pu prendre conscience du bénéfice apporté par l'additivité de ces interactions, en multipliant les cycles aromatiques électrodéficients. Enfin, nous avons vu grâce aux deux dernières cages moléculaires électrodéficientes présentées que l'augmentation de la taille de cavité du récepteur permet de passer de la reconnaissance d'halogénure à la reconnaissance d'anions polyédriques.

Nous nous sommes alors demandé si les récepteurs cryptophanes et hémicryptophanes, développés dans notre groupe de recherche, pourraient être de bons candidats pour la reconnaissance de molécules anioniques en exploitant les interactions π -anioniques.

3) Les molécules comportant une unité cyclotrivéatrylène

a. L'unité cyclotrivéatrylène (CTV)

L'histoire du cyclotrivéatrylène a commencé en 1915 par un article de Mme G. M. Robinson, selon lequel la condensation du véatrole (1,2-diméthoxybenzène) et du formaldéhyde catalysé par un acide, produit avec un excellent rendement un composé qu'elle considère comme étant le 2,3,6,7-tétraméthoxy-9,10-dihydroantracène **1** (Figure 25).¹⁵⁸

Ce n'est qu'entre 1963 et 1965 que la structure correcte du cyclotrivéatrylène **2** (un trimère cyclique) a été établie grâce aux travaux de A. S. Lindsey,¹⁵⁹ H. Erdtman¹⁶⁰ et A. Goldup¹⁶¹ sur la base de détermination de la masse moléculaire, et d'un nouvel examen des données cristallographiques et spectroscopiques.



Figure 25. Structures du 2,3,6,7-tétraméthoxy-9,10-dihydroantracène **1** et du cyclotrivéatrylène **2**.

Le cyclotrivéatrylène, de symétrie C_{3v} , adopte une conformation dite en « couronne ». En conséquence de la rigidité de la structure, les dérivés de CTV convenablement substitués, peuvent être chiraux.¹⁶² Depuis la première observation d'un faible pouvoir rotatoire par A. Luttringhaus et K. C. Peters en 1966,¹⁶³ de nombreux CTV optiquement actifs ont été synthétisés.¹⁶⁴

La géométrie de la conformation dite en « couronne » est connue avec précision grâce à l'obtention de plusieurs structures RX et peut être définie par un angle $\Phi = 47 \pm 2^\circ$ entre le

plan de chaque cycle benzénique et l'axe C_3 , et par la distance $d = 4.79 \text{ \AA}$ entre leurs centres. Les protons pseudo-axiaux des ponts méthylènes (H_a), séparés de seulement 2 \AA des protons pseudo-équatoriaux des ponts méthylènes (H_e), sont plus déblindés de $1,2 \text{ ppm}$ en conséquence de la compression stérique qu'ils subissent (Figure 26).

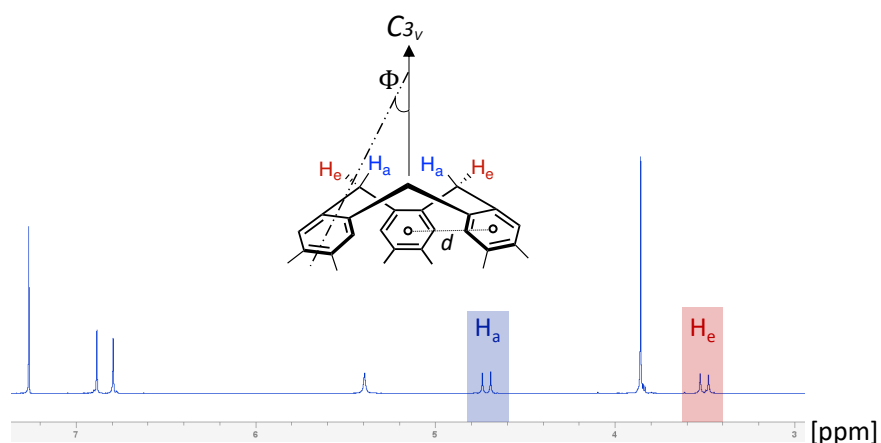


Figure 26. Présentation de la géométrie et du spectre RMN ^1H (200 MHz, 298 K, CDCl_3) d'un cyclotrivératrylène.

La synthèse d'un cyclotrivératrylène s'effectue par triple alkylation de Friedel-Crafts sur trois molécules d'alcool benzylique 3,4-disubstitué ou de 1,2-diméthoxybenzène (vératrole) (Figure 27). Cette réaction peut être catalysée par un acide de Brønsted (acide formique, perchlorique ou sulfurique) mais aussi par un acide de Lewis (triflate de scandium). Le substituant X de l'alcool benzylique doit être suffisamment électrodonneur afin d'activer la substitution électrophile aromatique en *para* du substituant. Le substituant Y sert à empêcher une substitution aromatique électrophile en cette position.

Par abus de langage, quels que soit les substituants X et Y , ces molécules sont appelées des cyclotrivératrylènes (CTV) bien qu'elles ne soient pas toutes issues de la condensation de vératrole.

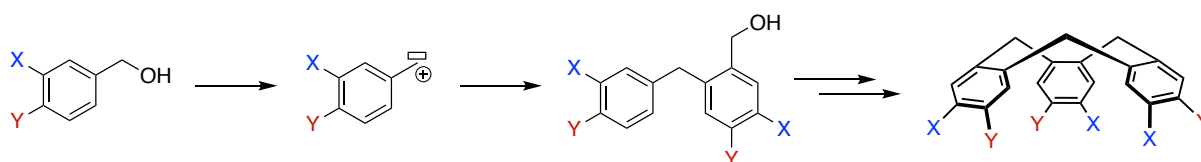


Figure 27. Schéma de synthèse de l'unité cyclotrivératrylène (CTV) catalysée par un acide.

De nombreuses conditions de réactions ont été testées pour l'obtention de CTV, notamment par T. Brotin et J.-P. Dutasta mais à présent la cyclisation des dérivés de l'alcool benzylique dans l'acétonitrile ou dans le dichlorométhane en présence d'une quantité catalytique de triflate de scandium sont les conditions les plus communément utilisées.¹⁶⁵

Outre la conformation en forme de bol des CTV, appelée conformation « couronne », il existe également une conformation en selle dite « saddle ». En effet, les CTV présentent une

interconversion entre deux conformations stables « couronne », qui correspond au phénomène de racémisation dans le cas de CTV chiraux (Figure 28). Le mécanisme d'inversion, proposé par J. Dale,¹⁶⁶ passe par deux conformères intermédiaires flexibles issus du retournement d'un premier puis d'un second cycle aromatique. Les conformations « selles » sont fortement déstabilisées par la gêne stérique entre l'atome d'hydrogène du pont méthylène et le cycle aromatique opposé si bien qu'elles ne sont pratiquement jamais observables dans les CTV à température ambiante.^{165,167}

A. Collet, a étudié les barrières d'inversion du processus de racémisation pour plusieurs dérivés de CTV par polarimétrie.^{164,168} Des enthalpies libres d'activation entre 110 et 115 kJ.mol⁻¹ ont été mesurées pour cette inversion à 298 K dans le chloroforme, correspondant à des temps de demi-réaction de racémisation de l'ordre du mois.

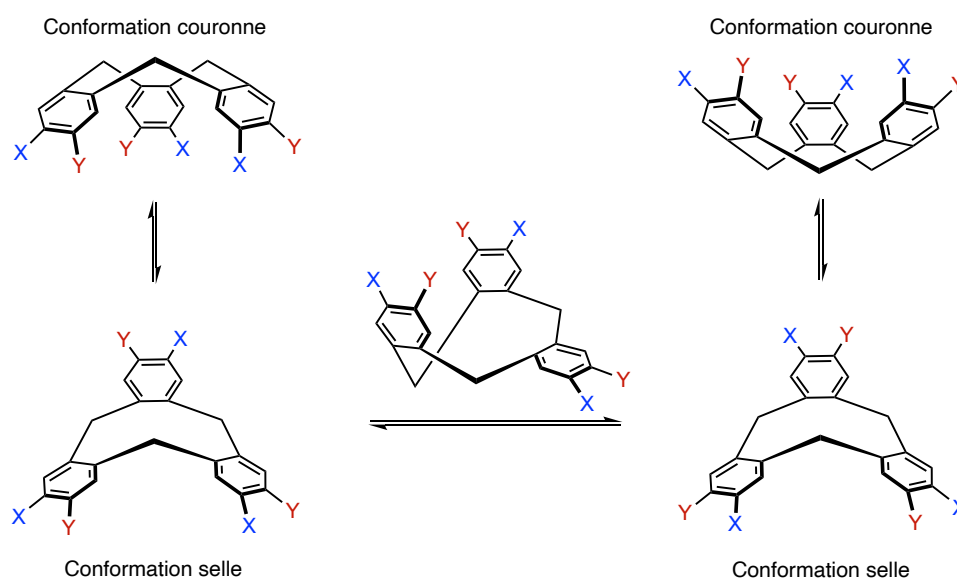


Figure 28. Présentation du mécanisme d'inversion des CTV.

Une large gamme d'application des CTV est recensée dans la littérature telle que la reconnaissance et la détection de molécules invitées,^{142,169-172} la séparation de composés, la formation de gels¹⁷³ ou encore de cristaux liquides.¹⁷⁴ Les cyclotrivératrylènes sont également utilisés comme briques de base pour la synthèse d'assemblages moléculaires¹⁷⁵ (polymères, cubes, caténane...)¹⁷⁶⁻¹⁷⁸ et leurs fonctionnalisations ont permis le développement de deux nouvelles classes de récepteurs à savoir les cryptophanes et les hémicryptophanes que nous allons présenter ci-dessous.

b. Les cryptophanes

La synthèse par A. Collet, au début des années 1980, de molécules originales, appelées cryptophanes, a introduit une nouvelle source d'inspiration pour la conception d'hôtes moléculaires dont le domaine était largement dominé, à cette époque, par les calixarènes et les cavitands. Les travaux pionniers du groupe de A. Collet au Collège de France et, après 1988,

à l'École Normale Supérieure de Lyon, ont porté sur la synthèse de cryptophanes puis sur l'étude de leurs propriétés de complexation avec de petites molécules chargées ou neutres (Figure 29). Parmi les résultats les plus importants publiés à cette époque, nous pouvons citer la complexation du méthane par le cryptophane-A,¹⁷⁹ la reconnaissance de l'acétylcholine par le cryptophane-O,¹⁸⁰ la reconnaissance énantiosélective du CHFClBr par le cryptophane C énantioenrichi¹⁸¹ et la formation du complexe Xe@cryptophane-A.¹⁸²

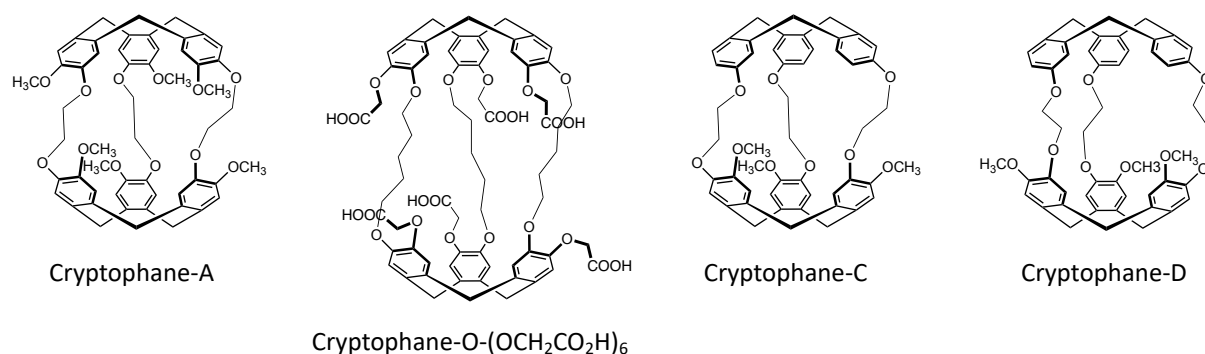


Figure 29. Structures des cryptophanes : -A, -O-(OCH₂CO₂H)₆, -C et -D.

Les cryptophanes se composent ainsi de deux unités cyclotrivrérylène ou de leurs dérivés, maintenues ensemble par trois bras espaceurs, de taille et de nature variable. Ce sont les deux unités cyclotrivrérylène qui dictent la chiralité du cryptophane. En effet, deux CTV identiques en termes de substituants peuvent être de mêmes configurations (*M,M* ou *P,P*) menant à l'obtention d'un cryptophane de configuration *anti*, chiral. Les deux CTV peuvent aussi être de configurations opposées (*M,P*) menant à l'obtention d'un cryptophane *syn*, achiral (Figure 30). Effectivement, dans l'image miroir du cryptophane *syn* les deux structures sont superposables entre elles.

Le cryptophane « *syn* » est celui dont les substituants X sont du même côté par rapport au bras espaceur. Le cryptophane « *anti* » est celui dont les substituants X sont de part et d'autre du bras espaceur.

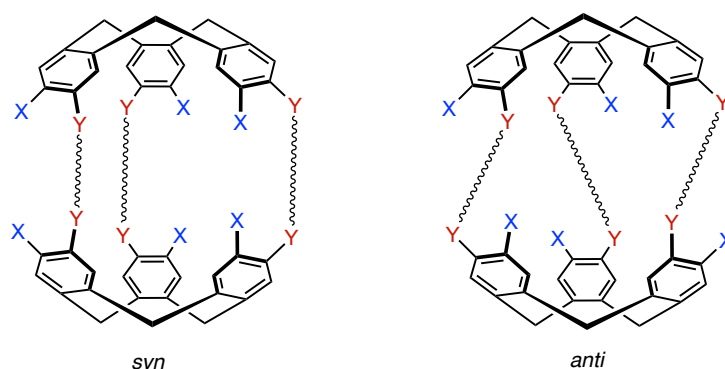


Figure 30. Présentation des configurations *anti* et *syn* que peuvent adopter les cryptophanes.

Outre les différences de configurations, les cryptophanes peuvent également se présenter sous différentes conformations (Figure 31). Le conformère le plus couramment

obtenu est le out-out, aussi appelé crown-crown, correspondant aux deux unités CTV sous forme de couronnes se faisant face. Les conformères in-out et out-saddle, bien que très rarement observés, peuvent exister pour une question de stabilité de la molécule, souvent lorsque les bras espaceurs sont particulièrement flexibles, permettant le retournement d'une unité CTV.¹⁸³

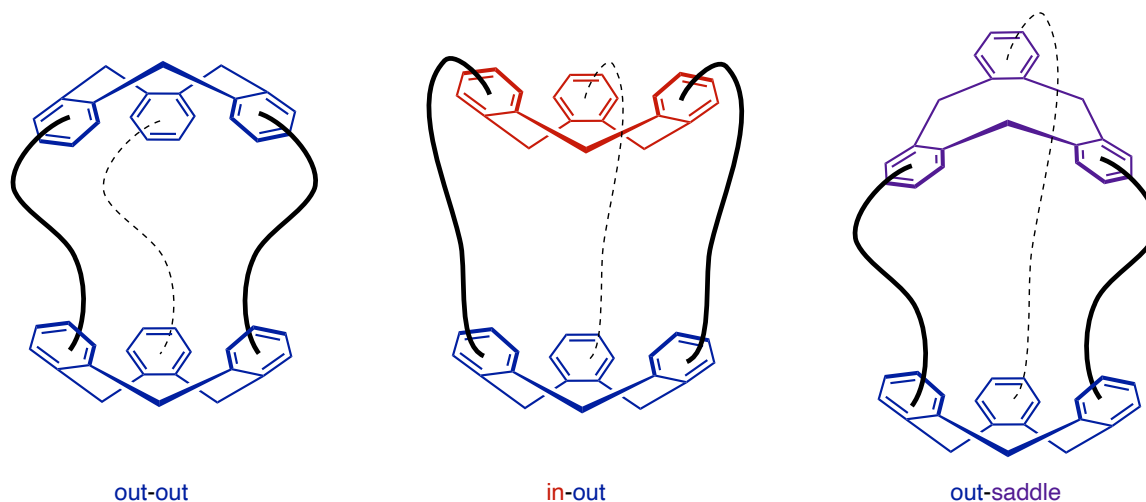


Figure 31. Présentation des conformères de cryptophane out-out, in-out et out-saddle.

Les cryptophanes trouvent ainsi leur rôle dans une variété de domaines de recherche et d'application montrant toute leur polyvalence. Ils peuvent être utilisés comme agents de contraste mais également pour séparer et stocker des gaz rares tels que l'hélium et le xénon, montrant tous leurs potentiels dans le domaine médical et l'industrie.¹⁸⁴ Ils ont été étudiés à des fins de stockage de l'hydrogène, voie très importante pour le stockage de l'énergie.⁴¹ Les propriétés catalytiques des cryptophanes ont également été étudiées ainsi que leurs capacités à reconnaître des molécules cationiques,¹⁸⁵ neutres¹⁸⁶ et anioniques.

En effet, bien que l'unité cyclotrivératrylène soit riche en électrons, rendant les cryptophanes inappropriés pour l'encapsulation d'espèces anioniques, K. T. Holman et ses collaborateurs ont réussi ce défi (Figure 32).¹⁴² La post-modification du cryptophane-E par ajout de six groupements $[\text{Cp}^*\text{Ru}]^+$ a donné naissance au premier cryptophane à la cavité interne électrodéficiente convenant à l'encapsulation d'anions tels que CF_3SO_3^- et SbF_6^- .

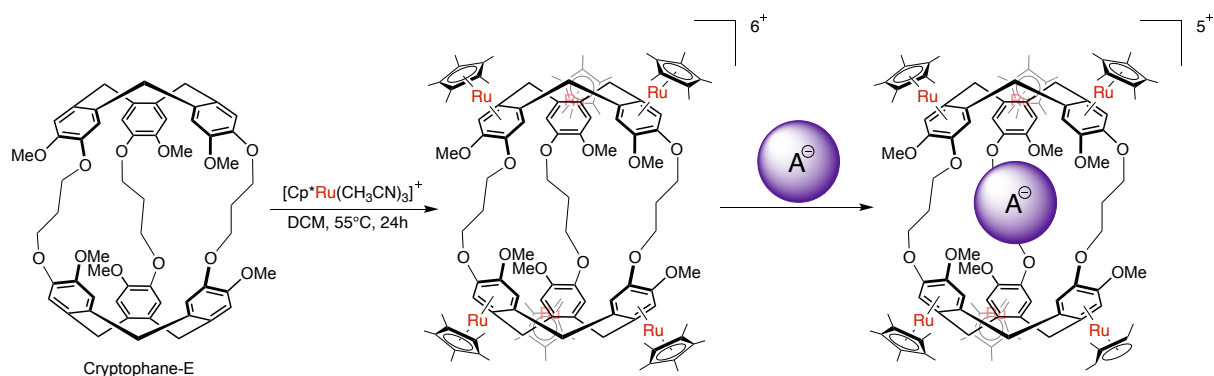


Figure 32. Synthèse du cryptophane-E permétalé électrodéficient et représentation schématique de la formation d'un complexe d'inclusion en présence d'un anion.

Une autre classe de récepteurs comportant également une unité CTV a été développée, présentant un caractère hétéroditopique, à savoir les hémicryptophanes que nous allons présenter ci-après.

c. Les hémicryptophanes

Les hémicryptophanes, famille récente de cages moléculaires, combinent une unité cyclotrivratriylène et une partie basse différente possédant généralement aussi un axe de symétrie C_3 . La synthèse et les propriétés de reconnaissance du premier hémicryptophane ont été décrites en 1982 par A. Collet et J.-M. Lehn (Figure 33). En revanche ce n'est qu'après 2005 que la chimie des hémicryptophanes a fait l'objet d'un intérêt croissant, donnant lieu à un champ de recherche florissant.

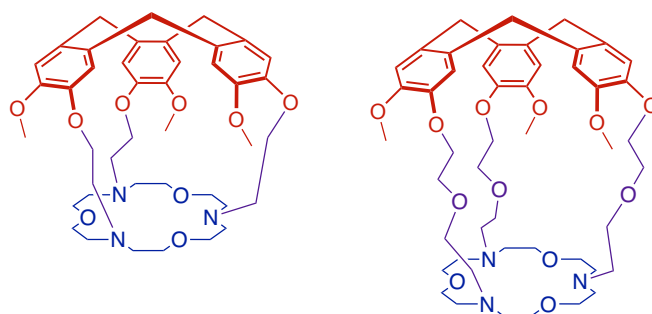


Figure 33. Présentation des deux premiers hémicryptophanes synthétisés par A. Collet et J.-M. Lehn en 1982 (CTV en rouge, bras espaceurs en violet et partie basse éther couronne en bleu).

Grâce à l'unité rigide CTV constituant la partie nord et à la partie sud (ou basse) variable et facilement fonctionnalisable, les hémicryptophanes se révèlent être des composés hôtes hétéroditopiques intrinsèquement chiraux, capables d'encapsuler divers invités, y compris des espèces chargées ou neutres. De nos jours, les deux énantiomères *M* et *P* d'un hémicryptophane peuvent être séparés par HPLC à phase stationnaire chirale en fin de synthèse, sans avoir eu besoin d'introduire des centres stéréogènes.

Les hémicryptophanes covalents peuvent être obtenus par trois voies principales :

La première est une réaction de fermeture de la cage par formation de l'unité cyclotrivératrylène (partie nord) (Figure 34, a). La réaction de cyclisation intramoléculaire des précurseurs vératryliques catalysée par un acide (condensation de Friedel-Crafts), utilisant principalement HCOOH ou Sc(OTf)₃, donne naissance à l'unité CTV qui conduit aux hémicryptophanes souhaités.

La seconde voie est le couplage [1+1] entre la partie nord (comprenant le CTV) et la partie sud (comprenant l'autre unité C₃), qui est efficace dans de nombreux cas et qui convient particulièrement bien à la préparation d'hémicryptophanes énantio-purs (Figure 34, b). De plus, cette stratégie permet la préparation d'une large gamme de molécules ditopiques grâce aux nombreuses parties sud disponibles. Par exemples, des structures sophistiquées telles que les éthers couronnes, les calixarènes et les cyclodextrines ont été combinées avec l'unité CTV pour obtenir des hôtes ditopiques avec d'assez bons rendements. Cette méthode nécessite généralement des conditions de dilution assez élevées pour limiter la formation de polymères.

La troisième méthode consiste à former l'unité C₃ au sud, en dernière étape de synthèse par réaction intramoléculaire à partir de l'unité CTV convenablement fonctionnalisée par trois bras espaceurs (Figure 34, c).¹⁸⁷

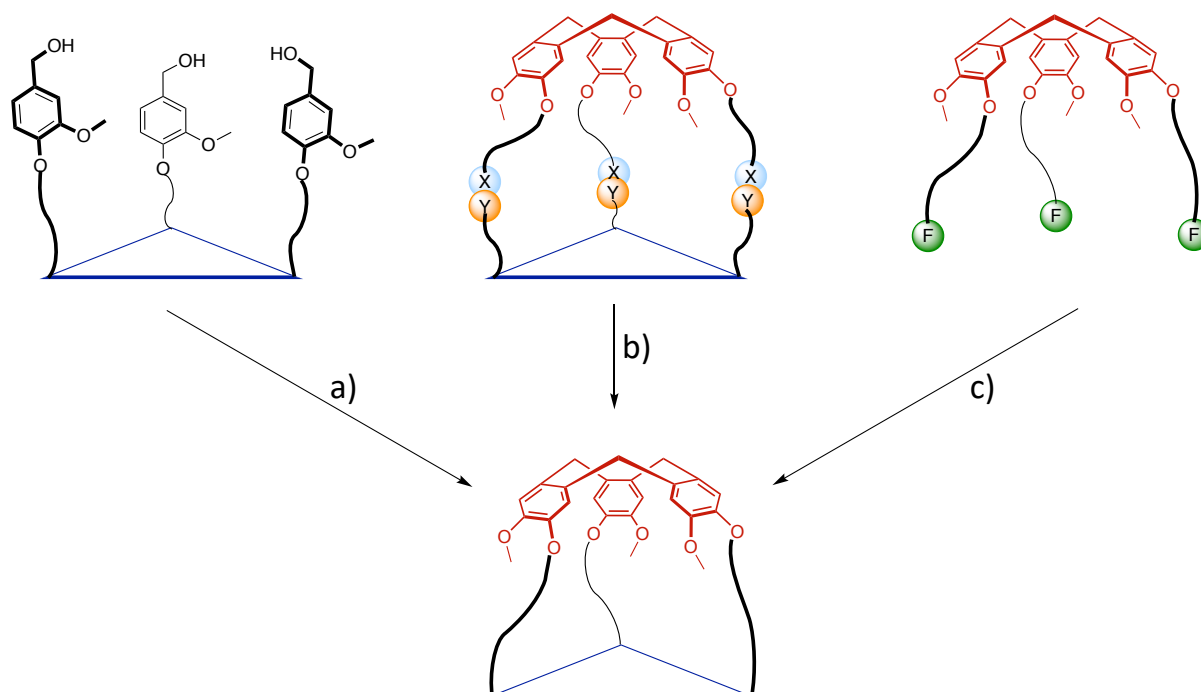


Figure 34. Présentation des trois stratégies de synthèse pour l'obtention d'un hémicryptophane : (a) par formation de l'unité CTV ; (b) par couplage [1+1] entre les parties nord (CTV) et sud ; (c) par réaction de fermeture de la partie sud (X, Y et F sont des groupements fonctionnalisables).

Actuellement, les hémicryptophanes sont principalement utilisés comme récepteurs moléculaires pour des paires d'ions (Figure 35, a),¹⁸⁸ des zwitterions (Figure 35, b),^{189,111} des ammoniums¹⁹⁰ et des fullerènes,¹⁹² mais également pour de la reconnaissance énantiosélective de sucres¹⁹³ ou d'acides aminés¹⁹⁴ par exemple. Ils sont aussi utilisés comme catalyseurs supramoléculaires¹⁹⁵ et comme commutateurs.¹⁹⁶

Par exemple, l'hémicryptophane **3**, combinant un site de reconnaissance d'anion (l'unité tripodale triamide) et un site de reconnaissance de cation (l'unité CTV), est un récepteur efficace de paires d'ions dans le chloroforme deutéré (Figure 35, a). Tout d'abord, les propriétés de complexation de molécules anioniques ont été évaluées par titrages RMN ¹H et ont montré des constantes d'associations dans l'ordre de $K_a(\text{F}^-) > K_a(\text{Cl}^-) > K_a(\text{Br}^-) > K_a(\text{AcO}^-)$ avec des valeurs de constantes comprises entre 120 et 60. La complexation des cations ammonium a ensuite été étudiée et a montré que l'affinité de l'hémicryptophane **3** diminue de Me_4N^+ ($K_a = 380$) à Et_4N^+ ($K_a = 97$) en accord avec l'augmentation de l'encombrement stérique. Enfin la capacité de **3** à accueillir des paires d'ions a été mesurée par titration de molécules anioniques en présence d'un équivalent de Me_4N^+ en évaluant ainsi des constantes d'association apparentes K_a' . L'ordre de $K_a(\text{Cl}^-) > K_a(\text{F}^-) > K_a(\text{AcO}^-) > K_a(\text{Br}^-)$ a cette fois-ci été obtenu avec des valeurs de constantes d'associations apparentes comprises entre 1500 et 190. Ces valeurs bien supérieures aux précédentes, obtenues sans le cation ammonium, soulignent le caractère hétéroditopique du récepteur et la coopérativité du système. Les calculs DFT ont démontré que des liaisons hydrogène entre Cl^- et le triamide et des interactions CH- π entre Me_4N^+ et le CTV ainsi que des interactions électrostatiques au sein de la paire d'ions expliquent cette forte coopérativité positive.

En revanche, les auteurs ont noté que l'hémicryptophane **3** présentait un inconvénient majeur : les trois bras espaceurs sont composés de cycle aromatique riches en électrons, pouvant ainsi induire des répulsions électrostatiques avec l'anion invité. Pour résoudre ce problème, l'hémicryptophane **4** a été synthétisé où les cycles aromatiques ont été remplacés par une partie basse plus déficiente en électron, stabilisant ainsi les complexes hôte-invité en présence de zwitterions grâce à des interactions π -anioniques supplémentaires favorables. L'ajout de trois fonctions amide augmente aussi le nombre de sites donneurs de liaisons hydrogène (Figure 35, b).

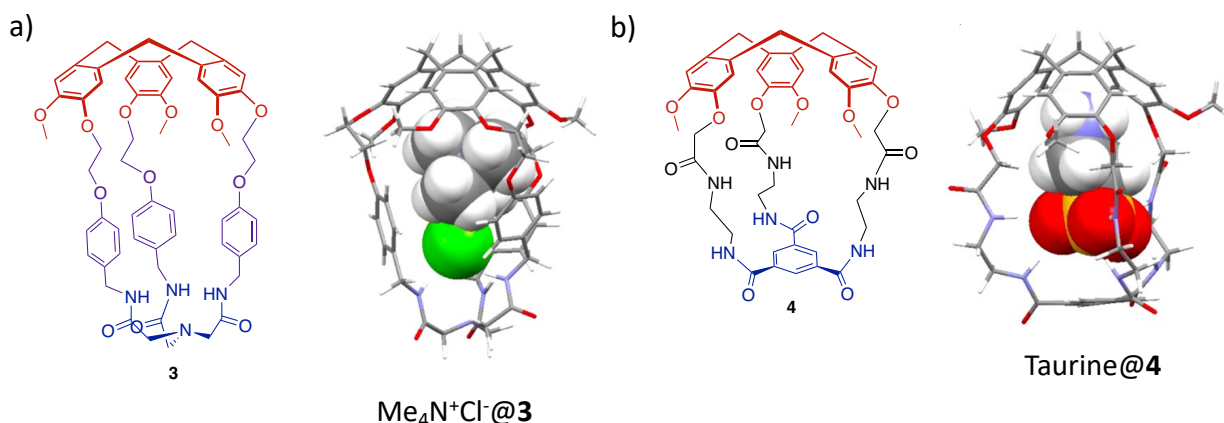


Figure 35. Structure des hémicryptophanes **3** et **4** ainsi que leurs structures optimisées par DFT des complexes d'inclusion a) $\text{Me}_4\text{N}^+\text{Cl}^-@3$ ¹⁸⁸ et b) taurine@4.¹¹¹

L'incorporation d'autres types d'unités encore plus électrodéficientes au sein d'hémicryptophanes a alors été envisagée afin de pouvoir effectuer de la reconnaissance de molécules anioniques uniquement via interactions π -anioniques, ce qui a fondé l'objectif principale de cette thèse.

Comme nous l'avons vu, les hémicryptophanes ne sont pas synthétisés qu'à des fins de reconnaissance moléculaire. En effet, quelques hémicryptophanes sont étudiées pour leurs changements de conformation réversibles et contrôlables, permettant d'envisager des machines et des commutateurs moléculaires.

Par exemple, l'équipe de I. J. Dmochowski a décrit l'hémicryptophane **5** qui constitue un gyroscope moléculaire, dans lequel les unités CTV et tris-benzylamine de l'hémicryptophane servent de stators reliés entre eux par trois phénylènes, qui sont des rotors (Figure 36).¹⁹⁷ Les expériences RMN ^1H réalisées dans la gamme de température 180 - 300 K ont permis de déterminer une barrière énergétique de 9,2 kcal.mol⁻¹ pour la rotation des groupements *p*-phénylène à la température de coalescence (203 K). Pour étudier les fluctuations conformationnelles des rotors et stators, des simulations de dynamique moléculaire ont été effectuées, qui révèlent l'existence d'un faible encombrement stérique entre les *p*-phénylènes voisins, expliquant la barrière énergétique mesurée pour la rotation. En dépit du fait que la rotation corrélée des cycles aromatiques n'a pas été observée et que le contrôle de la direction du mouvement n'a pas été réalisé, cet hémicryptophane inspiré d'un gyroscope constitue une étape importante vers la conception de machines moléculaires à base d'hémicryptophane.

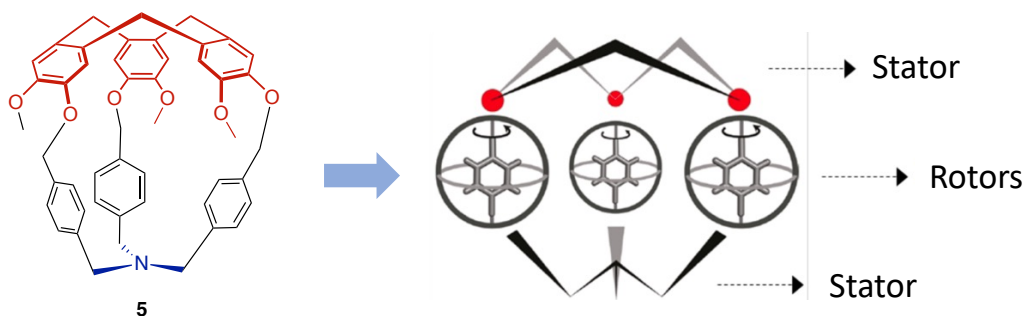


Figure 36. Hémicryptophane **5** inspiré d'un gyroscope possédant deux stators rigides et trois groupements rotatifs.^{187,197}

En 2017, A. Martinez et ses collaborateurs ont démontré qu'un mouvement dynamique peut être induit avec un hémicryptophane d'un état complètement replié à un état étendu par coordination/décoordination d'un ion métallique (Figure 37).¹⁹⁸ En effet, il a été observé par RMN ^1H , que l'hémicryptophane se présente sous une conformation « implosée » en solution (état I) où la fraction triéthanolamine occupe la cavité de la cage. Et que cette cavité effondrée peut se regonfler lors de la fixation d'une unité d'oxydovanadium, rétablissant une forme globulaire bien définie (état II). Lorsque le vanadium est éliminé par un ligand complexant (triéthanolamine), la forme gonflée s'effondre de nouveau pour retrouver l'état implosée initial. Ainsi, par application d'un stimulus externe de coordination/décoordination, un changement de conformation réversible entre la forme implosée et la forme usuelle (gonflée) peut être obtenu, ce qui permet d'imiter le mouvement respiratoire à l'échelle moléculaire et l'obtention d'un commutateur moléculaire. En revanche, l'implosion de la cage ne s'effectuant qu'au niveau de la partie basse et non au niveau de l'unité CTV, la chiralité de l'hémicryptophane reste inchangée tout au long du processus.

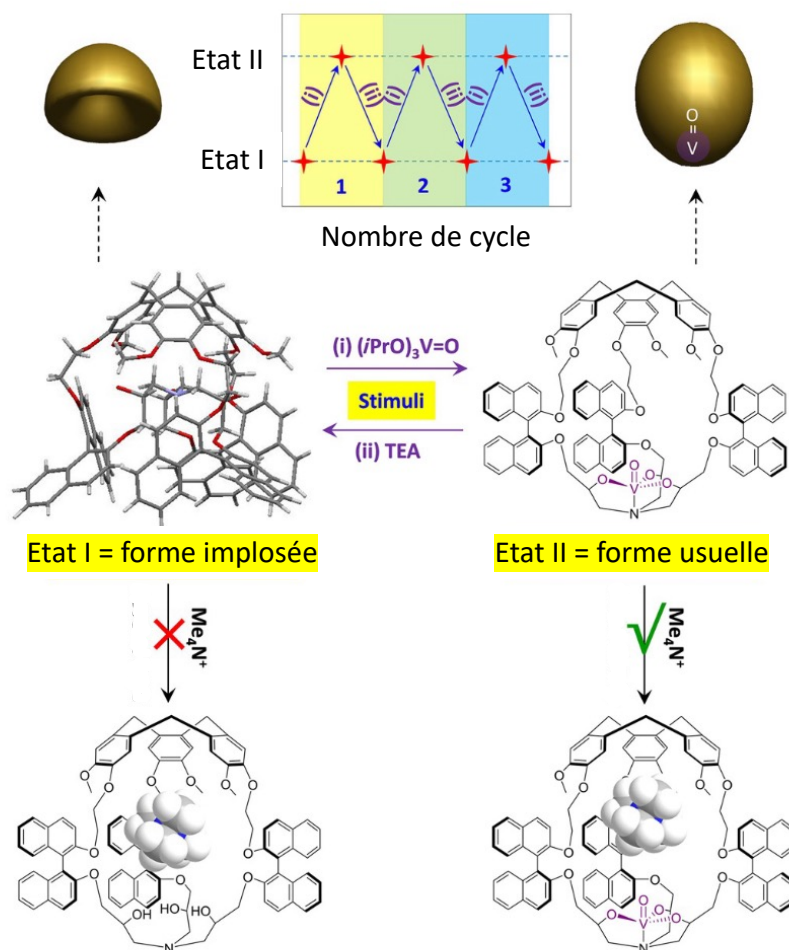


Figure 37. Représentation graphique d'un hémicryptophane passant d'un état bistable à l'autre, soit d'une conformation implorée à une conformation usuelle (gonflée), sous l'effet d'un stimulus externe. Cette commutation est effective pendant au moins trois cycles. Le complexe de vanadium gonflé (état II) est capable d'encapsuler l'invité ammonium, alors que le ligand parent implorée (état I) ne le permet pas¹⁹⁸.

4) Objectifs de la thèse

Cette thèse a marqué le début d'une nouvelle thématique au sein du laboratoire, qui vise à combiner la chimie des cryptophanes et des hémicryptophanes avec la chimie des récepteurs électrodéficients afin d'exploiter les interactions π -anioniques à des fins de reconnaissance en milieu confiné.

Nous avons vu au fil de cette introduction que la reconnaissance de molécules anioniques en chimie supramoléculaire revêt une importante fondamentale. Elle permet non seulement de comprendre les interactions spécifiques entre les anions (invités) et les récepteurs (hôtes), mais aussi de concevoir des systèmes moléculaires capables de reconnaître, et même parfois de manière hautement sélective, des anions dans des environnements complexes. Cette capacité d'encapsulation a des applications significatives dans des domaines variés tels que l'environnement et la biologie par exemple. De plus, elle ouvre la voie à la conception de matériaux fonctionnels et commutables.

Le premier objectif de cette thèse a donc été de synthétiser des cages moléculaires combinant l'unité cyclotrivératrylène et une unité électrodéficente et d'évaluer les propriétés de complexation de ces nouveaux objets envers des molécules chargées en exploitant principalement les interactions π -anioniques. Les résultats de ces travaux sont présentés au chapitre 2 de ce manuscrit.

Nous avons pris connaissance du chemin réactionnel de racémisation des CTV et vu que quelques hémicryptophanes étaient étudiées pour leurs changements de conformation, permettant d'envisager des machines et des commutateurs moléculaires. Le chapitre 3 s'intéresse à ces deux notions.

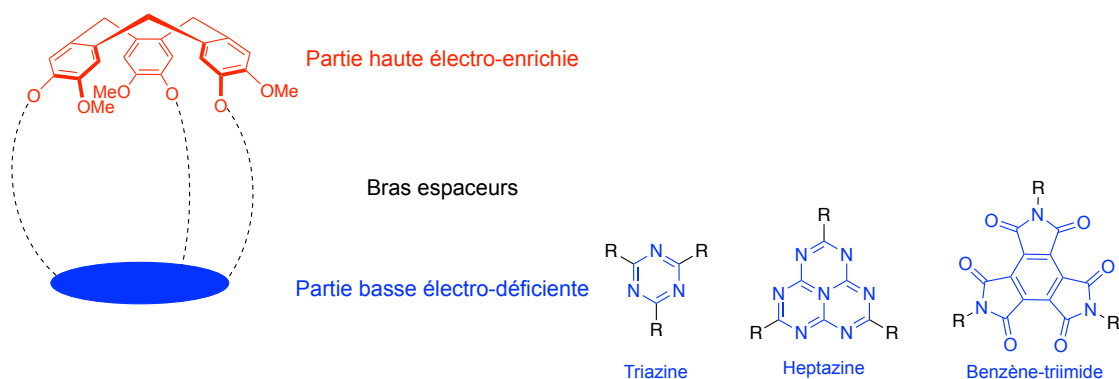
Au cours du chapitre 4, nous avons tenté d'exploiter les interactions donneurs-accepteurs entre des unités riches et déficientes en électron afin d'ouvrir la voie vers de nouvelles molécules mécaniquement entrelacées (MIMs) à base d'hémicryptophanes.

Pour finir, nous nous sommes plus particulièrement intéressés aux unités électrodéficientes *s*-tétrazines pour la conception de nouveaux récepteurs hétérotopiques à base de CTV. La synthèse, les propriétés de reconnaissance et enfin, la post-fonctionnalisation de ces cages moléculaires sont présentées au chapitre 5.

CHAPITRE 2 :

Hémicryptophanes électrodéficients pour la reconnaissance d'ions grâce aux interactions π -anioniques et π -cationiques

L'objectif de ce premier projet de recherche de thèse est d'exploiter les interactions π -anioniques à des fins de reconnaissance de molécules chargées (anions, paires d'ions, zwitterions) en milieu confiné. En nous appuyant sur l'expertise du laboratoire sur les unités CTV, nous avons décidé de synthétiser des hémicryptophanes hétéroditopiques comprenant une partie basse électrodéficente (Figure 38). L'unité CTV étant de symétrie C_3 , nous avons étudié les unités électrodéficientes présentant également un axe de symétrie C_3 , à savoir les unités triazine, heptazine et benzènetriimide, pour des raisons de commodité de synthèse et d'analyse.



1) Premières tentatives de synthèses d'hémicryptophanes hétéroditopiques électrodéficients à base de *s*-triazine et heptazine

a. Introduction : l'unité *s*-triazine

L'unité 1,3,5-triazine, également connue sous le nom de *s*-triazine, est un précieux fragment pour la construction d'assemblages supramoléculaires. Il peut être impliqué dans de nombreux types d'interactions comme les liaisons de coordination, les liaisons hydrogène, les interactions électrostatiques, les transferts de charge et l'empilement aromatique.¹⁹⁹ De façon remarquable, l'unité triazine a l'avantage de pouvoir être impliquée à la fois dans les interactions π -cationique et π -anionique. En effet, elle possède un moment quadrupolaire permanent Q_{zz} de +0,90 B, permettant ainsi une interaction entre un anion et les orbitales σ (δ^+) de la *s*-triazine mais restant très proche de 0 n'empêchant pas pour autant une interaction entre un cation et les orbitales π du cycle aromatique de la triazine (Figure 39).^{199,200}

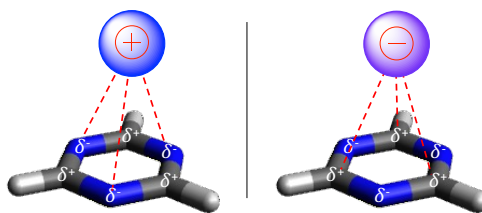


Figure 39. Représentation schématique d'interactions (a) π -cationiques et (b) π -anioniques impliquant l'unité 1,3,5-triazine comme système aromatique.

Chaque atome de chlore de la 2,4,6-trichloro-1,3,5-triazine peut être substitué par un grand nombre de réactifs nucléophiles. La première substitution est exothermique, par conséquent, la température du mélange réactionnel doit être maintenue à 0°C. La seconde substitution peut être effectuée à température ambiante. Enfin, la troisième position n'est fonctionnalisable qu'à reflux du solvant (Figure 40).¹⁹⁹ En effet, plus le nombre de substitutions augmente, plus cela devient difficile, dû à la perte du caractère électrophile de l'unité s-triazine.

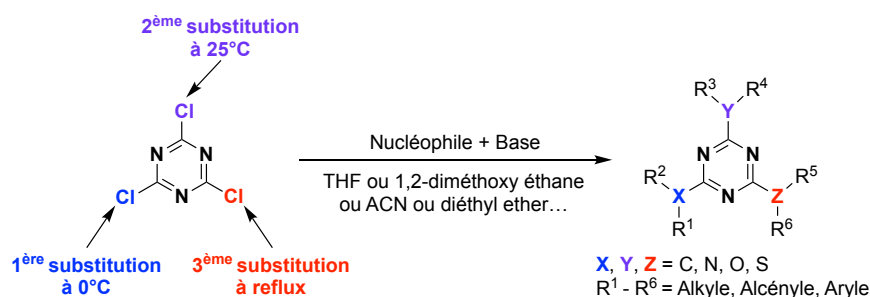
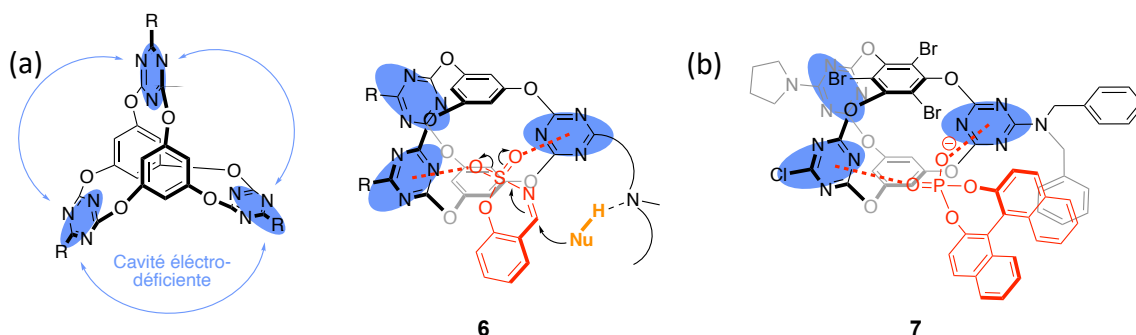


Figure 40. Préparation de dérivés de s-triazine polyfonctionnels.

De nombreux exemples d'assemblages supramoléculaires à base de dérivés de triazines sont présents dans la littérature et notamment dans le domaine de la chimie des matériaux.^{102,104,107,108,116,124,128,130,149,151,154}

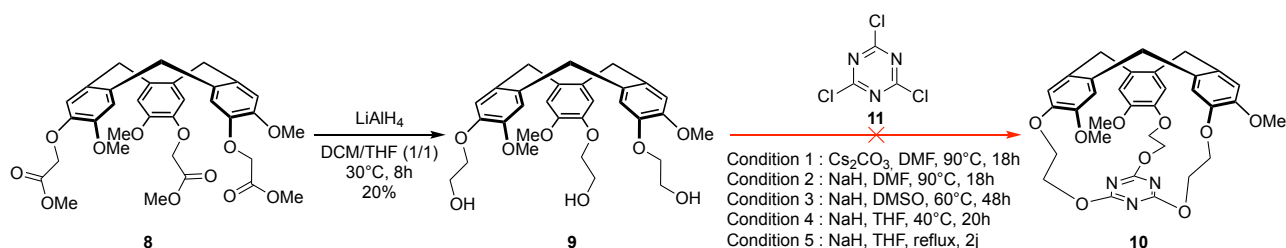
Concernant l'exploitation des interactions π -anioniques, le groupe de Q. -Q. Wang a décrit plusieurs molécules cages chirales à base d'unité s-triazine. Par exemple, la cage **6** (Figure 41, a), permet de catalyser efficacement une réaction de décarbonylation de Mannich via une activation coopérative du substrat sulfamate.¹²⁰ La cage **7** (Figure 41, b) a quant à elle permis de montrer la régio- et l'énantiosélectivité que pouvait adopter les interactions π -anioniques. Dans cet exemple, la cage chirale énantio pure (-)-**7** réalise l'encapsulation énantiosélective d'anions phosphates chiraux (S)-CPA⁻, le tout grâce à la synergie de multiples interactions π -anioniques.¹²⁶



b. Premiers essais de synthèses d'hémicryptophanes-triazines

Avec ces exemples en tête, nous avons effectué les premiers essais de synthèse d'un hémicryptophane comportant une unité s-triazine comme partie basse électrodéficiente.

Dans un premier temps, la synthèse du CTV **9**, présentant trois fonctions alcool, a été réalisée par réduction des trois fonctions ester du CTV **8** par l'hydrure de lithium-aluminium.^{111,201} Cinq conditions de réaction ont ensuite été testées pour tenter d'obtenir l'hémicryptophane **10**, à partir du CTV **9** (Figure 42).



- **Condition n°1** : Le CTV **9** et la 2,4,6-trichloro-1,3,5-triazine **11** ont été mis en présence dans le DMF, le carbonate de césium a été utilisé comme base et le milieu réactionnel a été agité à 90 °C pendant 18 heures sous argon. Malheureusement, aucune réactivité n'a été observée dans ces conditions et le spectre RMN ^1H en fin de réaction était identique à celui du CTV **9** de départ.
- **Condition n°2** : Au vu des résultats précédents, nous avons remplacé le carbonate de césium par l'hydrure de sodium mais cette voie de synthèse ne s'est pas non plus avérée concluante.

- Condition n°3 : Le NaH a été conservé mais le DMF a été remplacé par le DMSO. Cette fois-ci, après 48 heures de réaction, le spectre RMN proton avait drastiquement changé mais nous n'observons plus les signaux les plus caractéristiques du CTV à savoir les protons H_a et H_e des ponts méthyléniques. De plus, la spectrométrie de masse montrait un signal correspondant à un m/z de 245 à la place des 615 Da attendus pour l'hémicryptophane **10**. Ce résultat de spectroscopie de masse correspondant presque à un tiers de la masse attendue et la perte des signaux caractéristiques du CTV semblent indiquer une ouverture du CTV **9**.

Après quelques recherches dans la littérature, nous avons appris que l'utilisation du DMSO était à proscrire en présence de la trichloro-*s*-triazine.^{202,203} En effet, celui-ci peut être activé par la triazine pour former un sel de diméthylalkoxysulfonium (Figure 43). Ensuite, il est envisageable qu'un des noyaux aromatiques du CTV réagisse avec ce sel électrophile par S_EAr , voir Figure 44, puis que le CTV subisse une rétro Friedel-Crafts menant à un composé du type **12**.

Quoi qu'il en soit, l'emploi du DMSO lors de notre dernière étape de S_NAr entre le CTV **9** et l'unité *s*-triazine **11** n'est pas à reproduire.

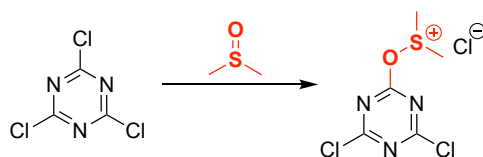


Figure 43. Activation du DMSO par la 2,4,6-trichloro-1,3,5-triazine.

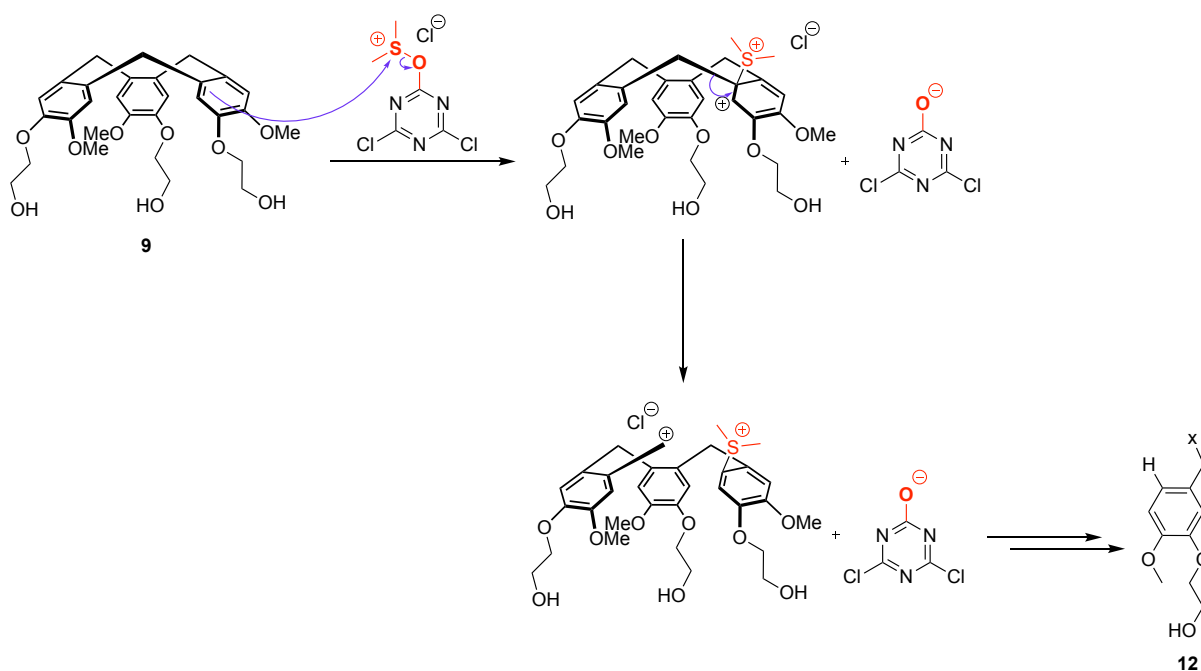


Figure 44. Proposition de mécanisme pour l'ouverture du CTV **9** par le sel de diméthylalkoxysulfonium.

- Condition n°4 et 5 : Le tétrahydrofur a été utilisé en tant que solvant et l'hydrure de sodium a été conservé. Après 20h d'agitation à 40°C, l'analyse par spectrométrie de masse pouvait laisser penser qu'une trace de l'hémicryptophane **10** s'était formée (m/z $[M+CH_3OH+H]^+ = 648,5$ détecté) mais le spectre RMN proton n'était pas convaincant sans doute dû à la trop faible concentration de l'espèce recherchée.

De ce fait, la température de la réaction a été augmentée au reflux du THF mais malheureusement, après deux jours de réaction, seul le CTV de départ **9** a été observé par spectrométrie de masse et RMN 1H .

A cause de l'absence de réactivité du CTV-(OH) $_3$ **9**, le CTV-(NH $_2$) $_3$ **16** présentant trois fonctions amine a été synthétisé (Figure 45). Pour ce faire, le CTV-(Br) $_3$ **14** a été synthétisé en deux étapes, selon une procédure déjà décrite dans la littérature.²⁰⁴ Premièrement, l'alcool vanillique réagit avec du dibromoéthane pour donner le précurseur de cyclisation **13**. Celui-ci est ensuite soumis à une triple alkylation de Friedel-Craft catalysée par du triflate de scandium permettant d'obtenir le CTV-(Br) $_3$ **14**. Ensuite, une réaction de substitution nucléophile avec l'azoture de sodium dans le DMF permet d'obtenir le CTV triazoture **15**. Enfin, les trois fonctions azotures sont réduites par la triphénylphosphine, dans un mélange THF/eau à température ambiante, pour donner le CTV-(NH $_2$) $_3$ **16** désiré.

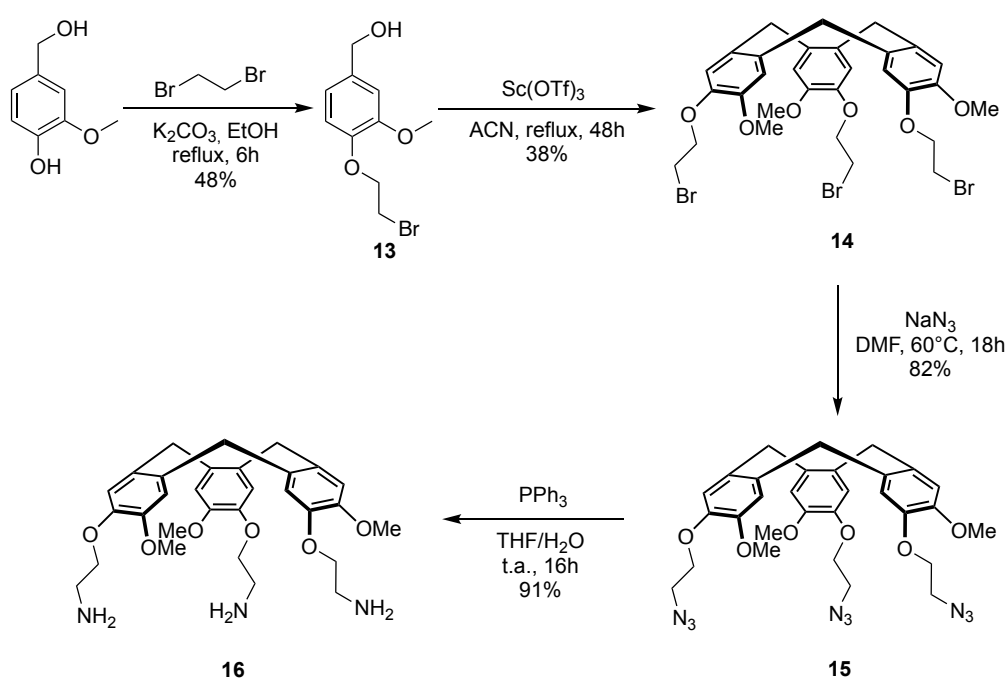


Figure 45. Synthèse du CTV-(NH $_2$) $_3$ **16**.

Pour l'obtention de l'hémicryptophane **17**, le CTV-(NH $_2$) $_3$ **16** et la 2,4,6-trichloro-1,3,5-triazine **11** ont été dissous dans l'acétate d'éthyle en présence de DIPEA à 0°C pendant deux heures puis à température ambiante pendant 20 heures et enfin à 75°C pendant 48 heures

(Figure 46). Malheureusement, que ce soit dans le brut réactionnel ou après purification, aucune trace de l'hémicryptophane désiré **17** n'a été observée.

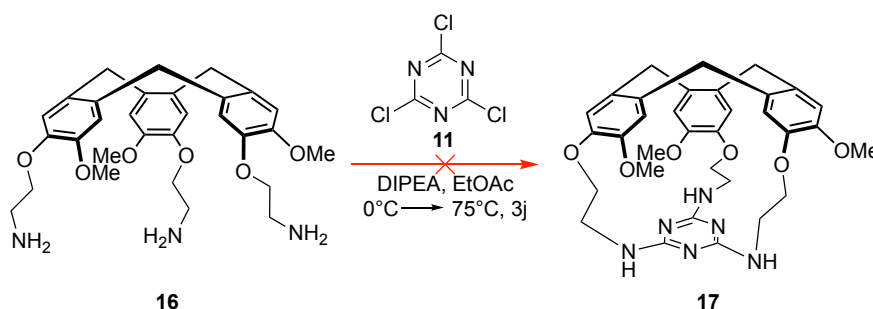


Figure 46. Tentative de synthèse de l'hémicryptophane **17**.

Nous nous sommes alors tournés vers l'unité électrodéficente *s*-heptazine (aussi appelée tris-triazines) en collaboration avec le Professeur Pierre Audebert. Cette plateforme, plus riche en atomes d'azote mais surtout plus large que la *s*-triazine, pourrait être un meilleur candidat pour l'obtention d'un hémicryptophane au regard de la taille de l'unité CTV.

c. Fonctionnalisations d'unités *s*-heptazines

Les molécules *s*-heptazine sont de bons oxydants à l'état excité ce qui en font des candidates prometteuses dans les domaines de l'optoélectronique (l'étude des éléments électroniques, qui émettent de la lumière ou interagissent avec elle), de la photocatalyse (catalyse photorédox efficace et sans métaux), ou pour le développement de réseaux organiques covalents (COFs) et de réseaux métallo-organiques (MOFs) (Figure 47).²⁰⁵

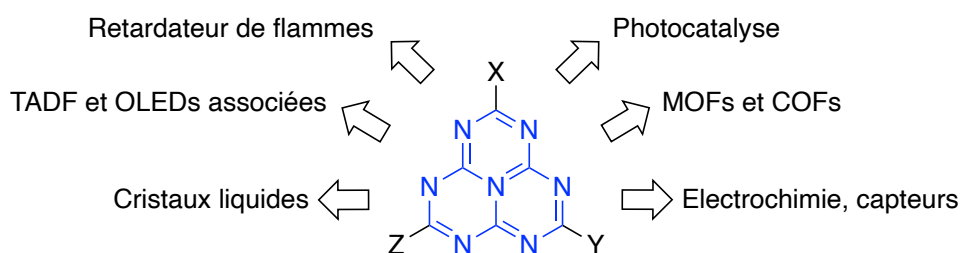


Figure 47. Domaines d'applications prometteurs des heptazine.

En 2019, le groupe de Pierre Audebert a relancé le domaine de la chimie des heptazine en mettant au point une nouvelle voie de synthèse aboutissant à un nouveau précurseur, la tris-(diéthylpyrazolyl-*s*-heptazine) ou **TDPH**. Cette nouvelle synthèse permet d'éviter l'emploi de réactifs très toxiques et d'obtenir un précurseur soluble contrairement au précurseur trichloro-*s*-heptazine utilisé jusqu'à maintenant (Figure 48).^{206,207}

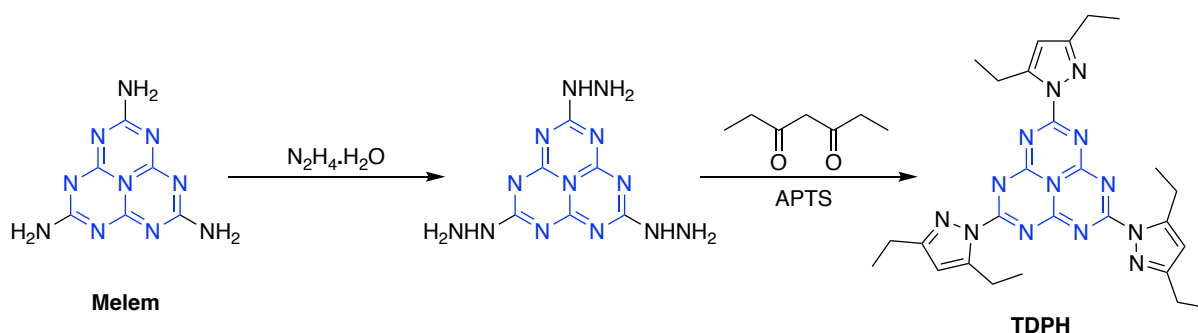


Figure 48. Synthèse du **TDPH** en passant par la tris-(hydrazino)-s-heptazine, obtenue directement à partir du melem.

Ils ont ensuite étudié l'échange des groupes pyrazoles par des nucléophiles tels que des thiols, des amines et des alcools (Figure 49). En présence d'amines cycliques, les heptazine trisubstituées correspondantes sont facilement synthétisables avec de bons rendements après trois heures à 60°C ou à reflux de l'acétonitrile. Concernant les substitutions par des thiols, l'addition d'une base non-nucléophile telle que la 2,4,6-triméthylpyridine (aussi appelée collidine) dans le milieu réactionnel est nécessaire. A reflux dans l'acétonitrile, les réactions sont complètes avec les benzylthiols mais partielles en présence des arylthiols (les différents produits obtenus sont tout de même séparables par chromatographie). Les réactions entre la **TDPH** et les alcools primaires linéaires ont lieu avec des rendements moyens à excellents en présence de 2,4,6-collidine et sans solvant (tous les alcools testés sont des liquides mis en excès, jouant à la fois le rôle de réactif et de solvant). Pour les alcools plus encombrés, la collidine doit être remplacé par la DMAP permettant d'obtenir les heptazine-OR avec des rendements moyens de 40%.

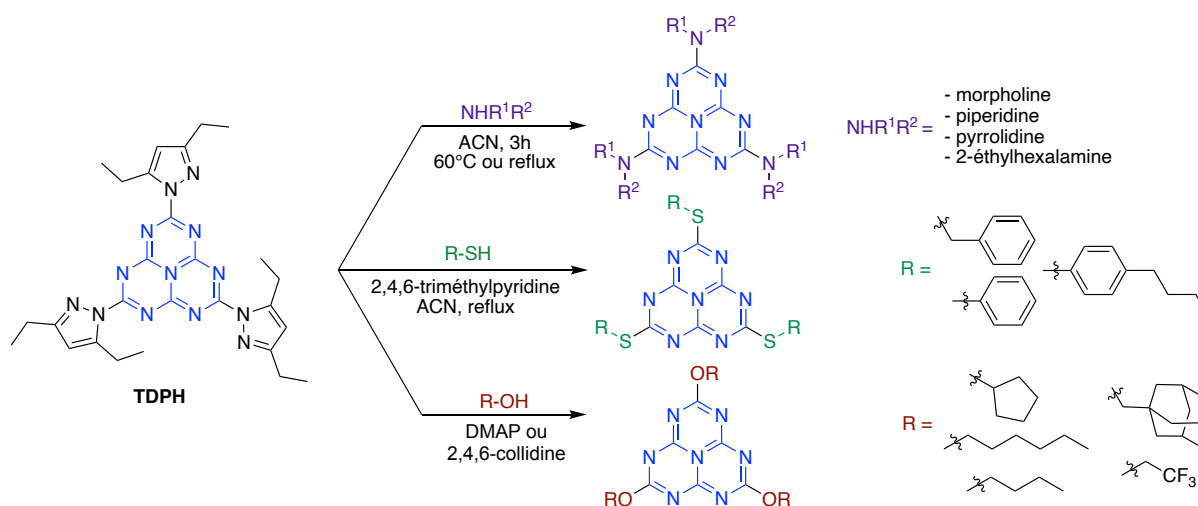


Figure 49. Substitutions du **TDPH** décrit dans la littérature.

Avec l'heptazine **TDPH** en main, nous avons envisagé une première stratégie de synthèse pour l'obtention d'un hémicryptophane comportant l'unité *s*-heptazine en partie basse.

Le CTV **9**, avec ses trois fonctions alcool disponibles, a été identifié comme un candidat idéal pour la synthèse de l'hémicryptophane **18** par stratégie de couplage [1+1] (Figure 50).

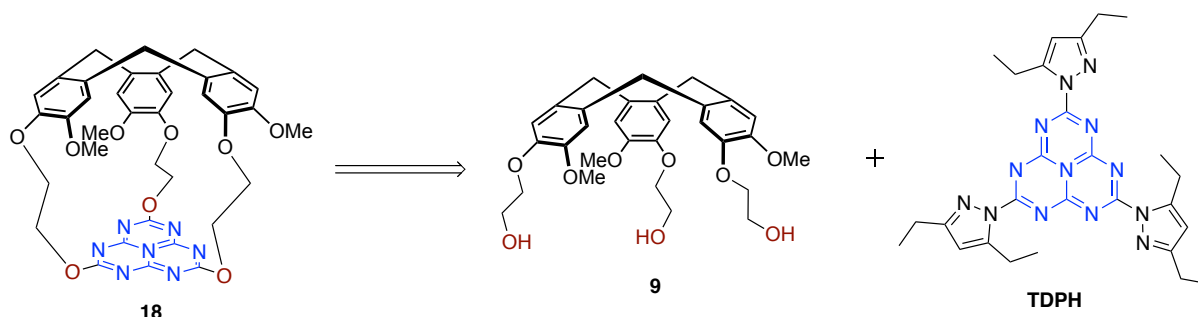


Figure 50. Schéma rétro-synthétique de la stratégie de couplage [1+1] envisagée pour l'obtention de l'hémicryptophane **18**.

Nous nous sommes inspirés des conditions de réaction préalablement décrites pour l'échange des groupements pyrazole par les fonctions alcool du CTV **9**. Cependant, nous avons dû faire face à une première difficulté : toutes ces réactions d'échange utilisent un alcool à l'état liquide, en large excès, servant à la fois de réactif et de solvant. Étant donné que notre CTV **9** est sous forme solide, nous avons d'abord cherché à adapter ces conditions de réaction, en utilisant un alcool solide en léger excès et en introduisant un solvant dans cette réaction.

Ainsi, pour commencer, du **TDPH** a été mis à réagir avec 3,3 équivalents de butanol en présence de 2,4,6-collidine dans le DMF (Figure 51). Malheureusement, après agitation à 90°C pendant 3h30, le produit désiré **19** n'a pas été observé.

Un deuxième test a été effectué dans les mêmes conditions mais sans ajouter la collidine. Dans ce cas, aucune réactivité n'a été observée et le **TDPH** de départ a été entièrement récupéré après purification.

Enfin, un troisième essai a été réalisé en changeant la base par de l'hydrure de sodium mais cette voie de synthèse ne s'est pas non plus avérée concluante, le produit d'échange **19** n'a pas été observé.

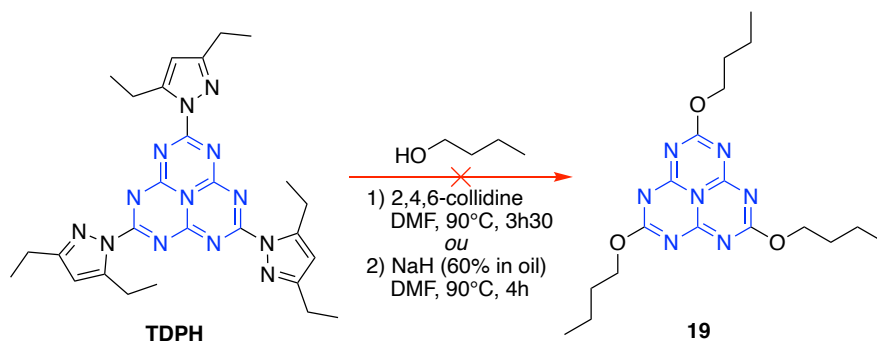


Figure 51. Tentatives de synthèse du dérivé d'heptazine **19**.

Face à ces échecs, nous avons alors reconsidéré l'emploi d'un alcool liquide servant à la fois de réactif et de solvant à la réaction. Pour que l'heptazine soit tout de même fonctionnalisable, dans l'objectif d'y greffer un CTV, l'éthylène glycol a été choisi. Ainsi, le **TDPH** a été solubilisé dans un large excès d'éthylène glycol en présence de collidine mais malheureusement, après 24 heures de réaction à 90°C, l'heptazine ciblée **20** n'a pas été obtenue (Figure 52).

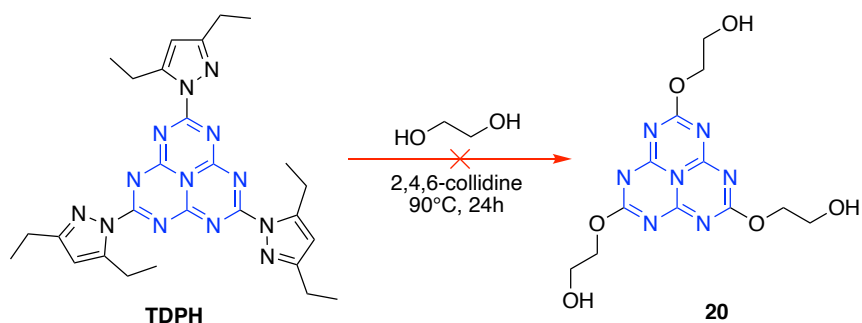


Figure 52. Tentative de synthèse du dérivé d'heptazine **20**.

Pour contrer ce problème, l'éthylène glycol a été remplacé par l'alcool allylique, se présentant à l'état liquide également. Ainsi, le **TDPH** a été solubilisé dans l'alcool et le milieu réactionnel a été agité à 90°C pendant 3 heures. Après purification par colonne de chromatographie, des traces (2 mg) de l'heptazine **21** désirée ont été observées. Le rendement de la réaction a pu être augmenté à un maximum de 9% en laissant la réaction opérer à 90°C pendant 20 heures (Figure 53).

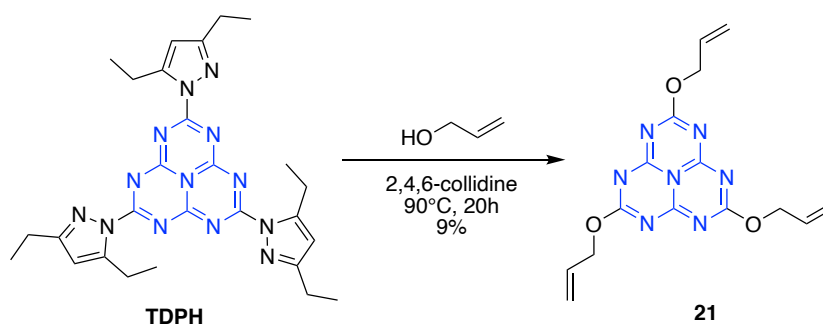


Figure 53. Synthèse du dérivé d'heptazine **21**.

En revanche, étant donné la faible quantité de **TDPH** qu'il nous restait à la fin de ces multiples essais et du rendement de l'étape synthétique menant à l'heptazine fonctionnalisée **21**, nous n'avons pas poursuivi les expériences avec cette unité électrodéficiente. Grâce aux trois groupements allyles disponibles, nous aurions pu envisager la synthèse de l'hémicryptophane **22**, par triple réaction de métathèse en présence du CTV **23** (Figure 54). Cette stratégie de fermeture d'hémicryptophane par métathèse n'a jamais été tentée auparavant. L'inconvénient de cette approche réside dans le nombre de produits potentiellement formés en fin de réaction, ce qui pourrait considérablement réduire le rendement. En effet, la non-stéréosélectivité des doubles liaisons formées pourrait donner lieu à quatre hémicryptophanes : *EEE*, *ZEE*, *ZZE* et *ZZZ*, en plus de produits non désirés tel que des polymères. De plus, il pourrait y avoir une réaction de métathèse intramoléculaire entre deux groupements O-allyle du CTV ou encore une fermeture incomplète de l'hémicryptophane si deux des trois réactions de métathèse se produisaient, par exemple.

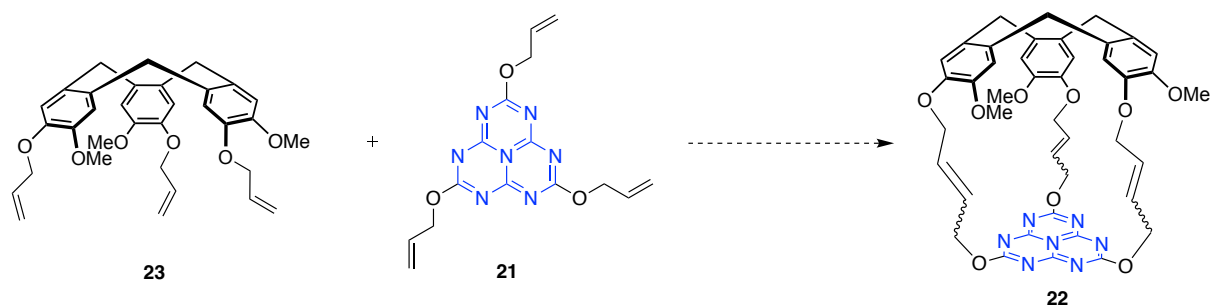


Figure 54. Voie de synthèse possible pour l'obtention de l'hémicryptophane **22** par triple réaction de métathèse.

Face aux multiples difficultés rencontrées avec les unités *s*-triazines et *s*-heptazines pour la formation d'hémicryptophanes hétéroditopiques électrodéficients, nous nous sommes tournés vers l'unité électrodéficiente benzénetriimide (BTI).

2) Synthèses d'hémicryptophanes hétéroditopiques électrodéficients à base de benzènetriimide

a. Introduction : l'unité benzènetriimide

Le benzènetriimide (BTI), aussi appelé mellitic-triimide (MTI) est une unité déficiente en électrons qui possède un axe de symétrie C_3 (Figure 55). Cette unité présente une bonne stabilité, elle peut être facilement fonctionnalisée et possède un moment quadrupolaire permanent relativement élevé ($Q_{zz}= 14,5$ B).

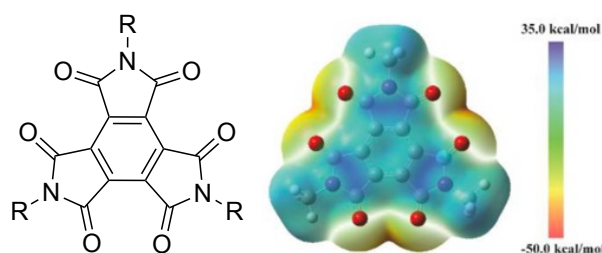
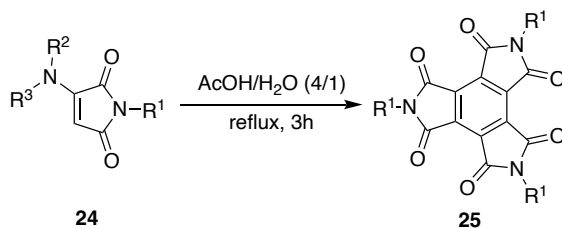


Figure 55. Structure et surface de potentiel électrostatique (ESP) de l'unité benzènetriimide (BTI).²⁰⁸

Cependant, avant 2019, il n'existait qu'un nombre très limité de travaux exploitant le caractère accepteur du benzènetriimide pour la formation d'assemblages supramoléculaires par exemple, sûrement à cause de difficultés synthétiques.

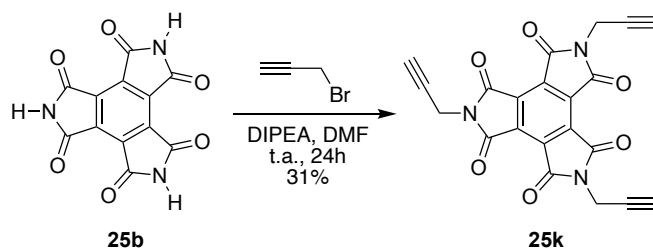
En 2019, une condensation efficace en une seule étape de dérivés de maléimide en présence d'acide acétique et d'eau permettant d'obtenir toute une série de benzènetriimide a été décrite par le groupe de Q.-Q Wang et D.-X. Wang ouvrant la voie à de nouveaux travaux.²⁰⁸ En effet, en utilisant un mélange d'acide acétique et d'eau (4/1) comme solvant, les dérivés de BTI **25a** à **25j** ont été obtenus avec des rendements modérés à bon, suite à une simple précipitation, comme unique étape de purification (Tableau 3).



Entrée	Réactif	R ¹	R ²	R ³	Rendement de 25
1	24a	Bn	H	Bn	25a 66%
2	24b	H	Me	Me	25b 60%
3	24c	Me	H	Me	25c 44%
4	24d	Et	Me	Me	25d 34%
5	24e	<i>i</i> -Pr	Me	Me	25e 37%
6	24f	<i>n</i> -Pr	H	Pr	25f 45%
7	24g		Me	Me	25g 63%
8	24h		Me	Me	25h 57%
9	24i		Me	Me	25i 9%
10	24j		Me	Me	25j 57%
11	24k		Me	Me	25k 0%

 Tableau 3. Synthèse des composés **25a** à **25j**.

En revanche, pour le composé propargyle-BTI **25k**, cette stratégie de trimérisation n'a pas fonctionné mais il est tout de même possible d'accéder à ce composé par post-*N*-fonctionnalisation de **25b** ($R^1 = H$) en présence de bromure de propargyle et de *N,N*-diisopropyléthylamine (DIPEA) (Figure 56).


 Figure 56. Synthèse du composé **25k**.

En exploitant l'axe de symétrie C_3 , la forte électro-déficiéncie ainsi que les trois sites de fonctionnalisations du benzotriimide, la première cage moléculaire composée de benzotriimide (BTI) **28** a été synthétisée en 2019 par le groupe de Q.-Q Wang et D.-X

Wang.¹⁰⁶ Cette cage comporte deux unités BTI face à face reliées par trois bras espaceurs *m*-xylène et a été synthétisée en deux étapes (Figure 57). La mise en présence du benzènetriimide **25b** avec un excès de 1,3-bis(bromométhyl)benzène **26** dans le DMF en utilisant la DIPEA comme base a permis l'obtention du composé **27**. La macrocyclisation entre **27** et **25b** a ensuite été réalisée dans l'acétonitrile en présence de TBAI et de DIPEA menant à la cage-BTI **28** désirée avec un rendement de 35%. La structure a pu être déterminée sans ambiguïté par diffraction des rayons-X, montrant des distances BTI-BTI variant entre 4,7 - 5,3 Å et 5,0 - 6,2 Å en fonction du solvant partiellement inclus dans la cavité (molécule d'acétone et de dichlorométhane respectivement).

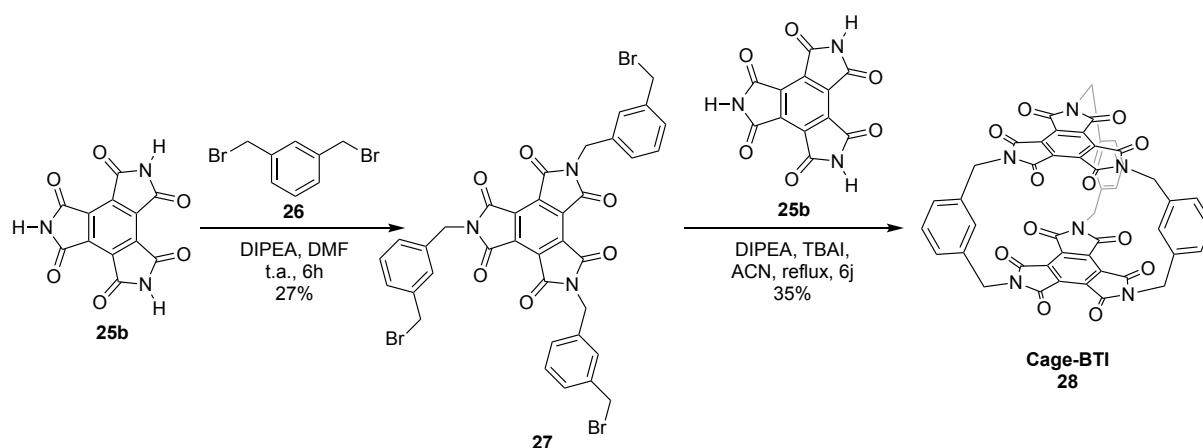


Figure 57. Synthèse de la cage-BTI **28**.¹⁰⁶

Une fois la cage synthétisée, ses propriétés rédox ont été étudiées. La cage-BTI **28** montre six couples redox séquentiels et séparés, correspondant à deux unités BTI bien distinctes, contre seulement trois couples redox pour le contrôle **25a** correspondant à une unité benzènetriimide seule, tri-substituée par des groupements benzyles.

Ensuite, les propriétés de complexation de la cage envers des molécules anioniques ont été étudiées, dont les résultats ont été détaillés au chapitre 1. Alors que très peu de changements ont été observés sur le spectre de la cage-BTI **28** au cours des titrations UV-visible dans le dichlorométhane en présence de Br^- , Cl^- , NO_3^- , BF_4^- ou encore PF_6^- , l'addition de N_3^- , SCN^- et I^- a mené à l'apparition d'une bande de transfert de charge vers 400 - 600 nm. La cage-BTI **28** montre une très forte affinité et sélectivité pour l'azoture ($K_a = 11098 \pm 46$ en complexation 1:1). De façon très intéressante, le contrôle **25a** ne montre qu'une très faible constante d'association envers l'azoture ($K_a < 5$). Cette augmentation drastique de complexation de N_3^- en présence de la cage-BTI peut être due à un effet chélate coopératif entre les deux unités BTI bien organisées. L'interaction entre la cage-BTI et l'azoture a également été étudiée par titration RMN et un échange lent devant l'échelle de temps de la RMN a été observé ce qui est assez inhabituel dans le cas d'interactions π -anioniques. Enfin, une structure cristalline du complexe $[\mathbf{28} \cdot \text{N}_3^-][\text{TBA}^+]$ a été obtenue montrant bien l'azoture au sein de la cage, parallèlement inséré entre les deux unités BTI en formant de fortes interactions π -anioniques avec ceux-ci (Figure 58). De plus, les deux atomes d'azote terminaux

de l'azote montrent de faibles liaisons hydrogènes avec les protons des bras espaceurs *m*-xylènes pointant vers l'intérieur de la cavité de la cage.

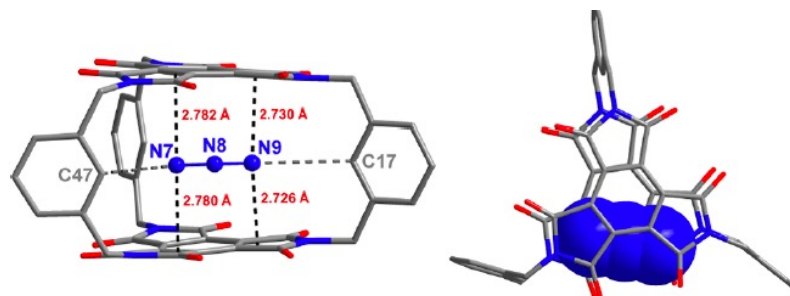


Figure 58. Structure cristalline du complexe $[28 \cdot N_3^-][TBA^+]$.¹⁰⁶

Trois années plus tard, en remplaçant les bras espaceurs *m*-xylène par des 2,7-naphtalène-diméthylène, la même équipe de recherche a pu agrandir la taille de la cavité de la cage en passant de 6,0 à 7,6 Å pour la nouvelle cage-BTI **29** (Figure 59).¹³² Cette taille de cavité bien plus importante a permis la complexation d'anions polyédriques avec de fortes constantes d'associations dans le *N,N*-diméthylacétamide (DMA) (K_a (BF_4^-) = 31613 et K_a (HSO_4^-) = 84623).

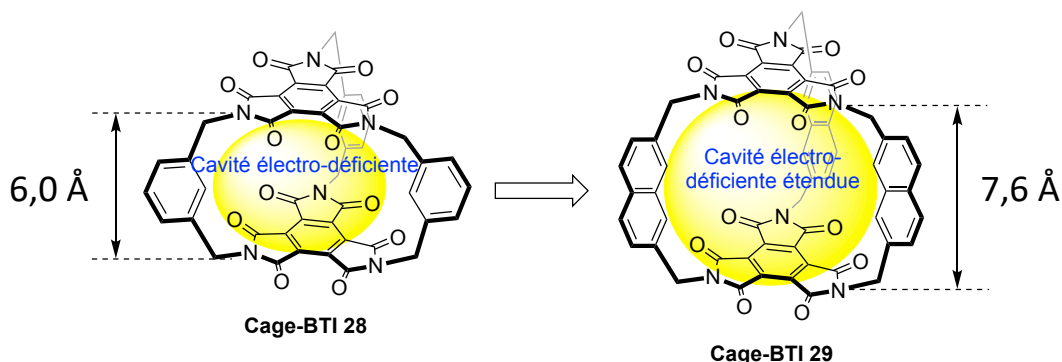


Figure 59. Présentation de la structure de la cage-BTI **29** et comparaison de sa taille de cavité avec la cage **28**.

Premièrement, ils ont observé une très forte influence du solvant utilisé lors des titrations sur le résultat des constantes d'associations. Par exemple, pour N_3^- , SCN^- et I^- dans le DCM et le DMSO les constantes d'association trouvées étaient faibles ($K_a < 10$). Ces mêmes anions ont donné des constantes modérées ($10 < K_a < 100$) dans des solvants de taille moyenne comme le DMF ou encore le trichloroéthylène. Alors que des constantes bien plus élevées ($K_a = 14878$ pour SCN^- , $K_a = 2220$ pour I^- et $K_a = 599$ pour N_3^-) ont été observées en présence de *N,N*-diméthylacétamide. Ensuite une série d'anions a été testée incluant des anions sphériques, linéaires, trigonaux, tétraédriques et octaédriques. La cage **29** montre une plus forte affinité envers les anions polyédriques avec une constante d'association maximale en présence du HSO_4^- ($K_a = 84623$) contre seulement $K_a = 58$ pour le bromure. Pour cette cage, le facteur principal déterminant la force de l'interaction est la complémentarité stérique entre

la cavité de l'hôte et l'anion invité. En effet, les anions de taille inférieure à 1,9 Å ne peuvent pas bénéficier de la coopérativité des deux surfaces benzènetriimides.

Ainsi, nous venons de voir :

- Une voie de synthèse simplifiée pour l'obtention d'unités benzènetriimides facilement fonctionnalisables.
- La synthèse d'une cage électrodéficente présentant deux unités BTI permettant, de façon très sélective, la reconnaissance de l'anion azoture via des interactions π -anioniques et des liaisons hydrogène.
- Que la coopérativité entre les différents sites de reconnaissance au sein d'un même récepteur était importante.
- Qu'en jouant sur la taille des bras espaceurs par exemple, la taille de la cavité d'une cage pouvait être modulée menant à des propriétés de complexation drastiquement différentes.

En tenant compte de ces informations, l'incorporation de l'unité benzènetriimide au sein d'un hémicryptophane a été considérée. Cela permettrait l'obtention d'une molécule cage hétéroditopique avec une partie inférieure électrodéficente. La taille de la cavité ainsi que ses propriétés pourraient être modulées en fonction des bras espaceurs choisis. Ainsi, la reconnaissance de molécules anioniques, via des interactions π -anioniques serait envisageable. De plus, les hémicryptophanes étant composés d'une unité CTV, riche en électrons, dans leur partie haute, une coopérativité entre ces deux sites de reconnaissance pourrait mener à la complexation de paires d'ions ou encore de molécules zwitterioniques uniquement via des interactions π -anioniques et π -cationiques complémentaires.

En revanche, la présence de surfaces aromatiques riche et pauvre en électrons au sein de la même molécule a souvent tendance à former des complexes donneur-accepteur, limitant ainsi leur utilisation en tant que bons récepteurs. Pour limiter cette association non désirée, une bonne préorganisation du récepteur est nécessaire et pour cela, l'emploi de bras espaceurs rigides est à privilégier.

b. Synthèses d'hémicryptophanes à base de benzènetriimide.

En se basant sur les travaux de 2019 du groupe de Q.-Q. Wang et D.-X. Wang détaillés ci-dessus, nous avons pu, à notre tour, synthétiser l'unité benzènetriimide (BTI) **25b** avec un rendement global de 17%. Ensuite, les trois groupements dibromo-*m*-xylène ont été introduits par *N,N*-post-fonctionnalisation du BTI menant au composé **27** avec un rendement de 20% (Figure 60). Ces groupements *m*-xylène peuvent jouer le rôle de bras espaceurs dans la synthèse d'hémicryptophane.

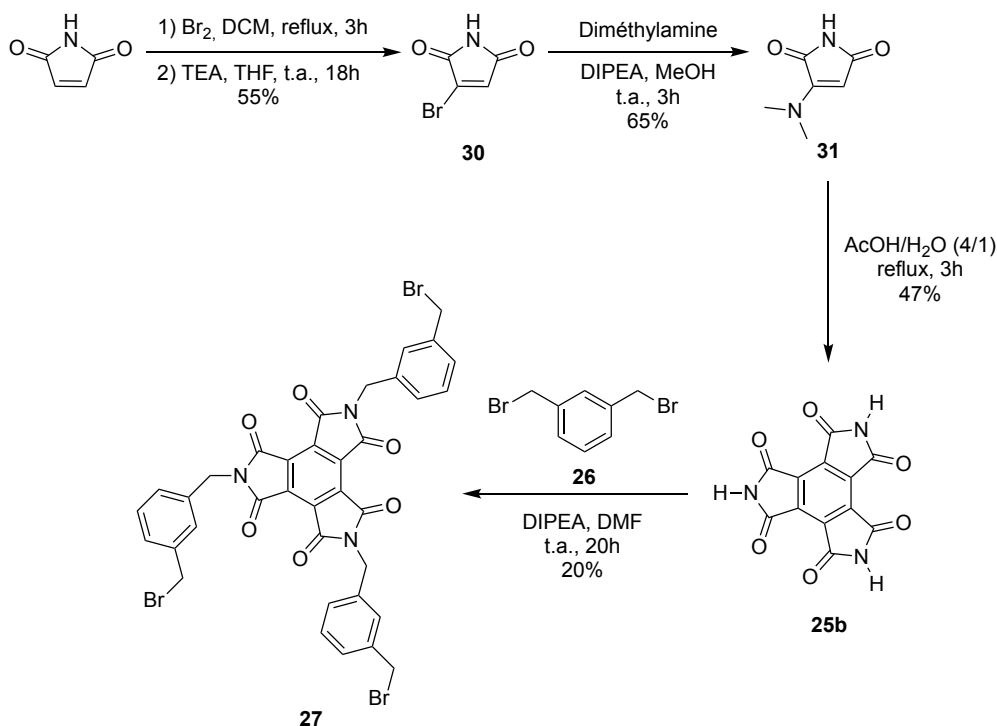


Figure 60. Synthèse du BTI fonctionnalisé **27**.

Comme déjà explicité en introduction de ce manuscrit, il existe trois principales stratégies de synthèse pour l'obtention d'un hémicryptophane :

- Une stratégie de couplage [1+1] entre les parties supérieure et inférieure synthétisées séparément.
- Une méthode « template » plus linéaire où la dernière étape est celle de la formation du CTV par trois réactions de Friedel-Crafts intramoléculaires.
- Une dernière approche consistant à synthétiser en premier l'unité CTV avec trois bras espaceurs fonctionnalisés et de fermer la cage par cyclisation intramoléculaire de la partie basse.

Nous nous sommes tout d'abord intéressés à la méthode « template » pour la synthèse de l'hémicryptophane **33** comportant le BTI fonctionnalisé **27** en sa partie basse (Figure 61). La triple substitution nucléophile sur le dérivé BTI tribromé **27** par l'alcool vanillique à reflux de l'éthanol en présence de carbonate de potassium a abouti à la formation du précurseur **32** avec un rendement de 80% après 6 heures. L'étape suivante consiste en la formation du CTV par cyclisation intramoléculaire. Pour cela, **32** a été agité cinq jours dans l'acide formique à température ambiante mais malheureusement, l'hémicryptophane **33** n'a pas été obtenu. Seule la transformation des alcools en esters a pu être observée par RMN ¹H.

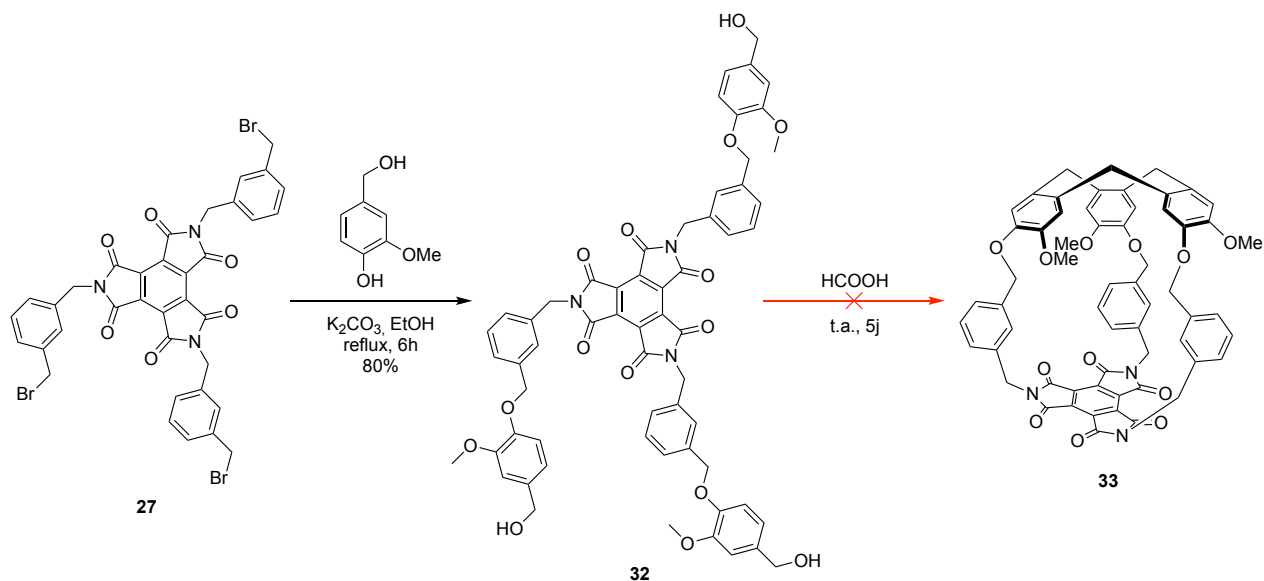


Figure 61. Tentative de synthèse d'un hémicryptophane **33** par la méthode « template ».

Nous avons alors changé de stratégie de synthèse et envisagé de générer le BTI en dernière étape de réaction, par trimérisation intramoléculaire (Figure 62).

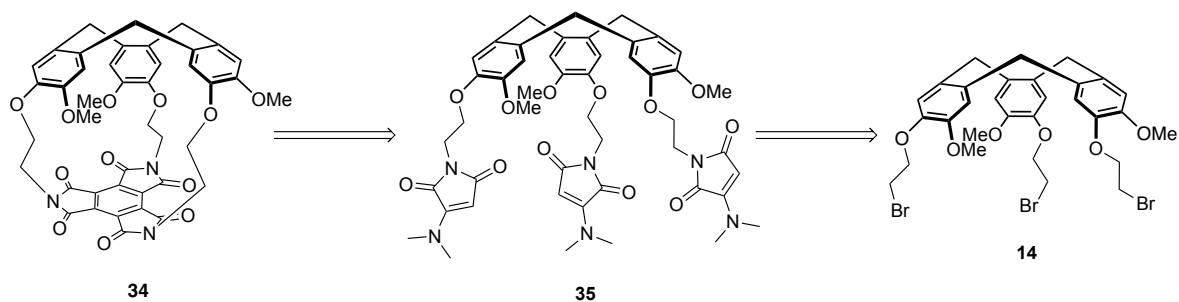


Figure 62. Rétro-synthèse envisagée pour l'obtention de l'hémicryptophane-BTI **34** par cyclisation intramoléculaire de la partie basse.

Ainsi, avec la voie de synthèse du benzène-triimide en tête, nous avons tout d'abord tenté de faire réagir le CTV-(Br)₃ **14** avec le dérivé de maléimide **31** dans l'espoir d'obtenir le CTV **35** (Figure 63). Malheureusement aucune réactivité n'a été observée en présence de DIPEA dans le DMF à 70°C après 2 jours de réaction.

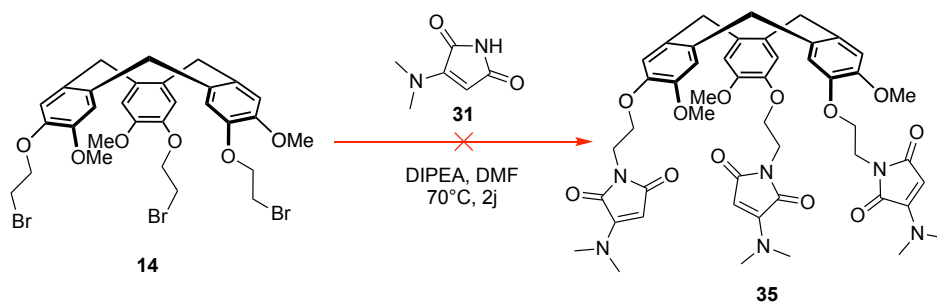


Figure 63. Tentative de synthèse du CTV **35**.

Pour pallier ce problème, nous sommes partis du CTV-(NH₂)₃ **16** et de l'anhydride maléique. Le CTV **16** a donc été mis en présence d'un excès d'anhydride maléique à 120°C dans de l'acide acétique pendant huit heures et a permis l'obtention du CTV désiré **36** avec un rendement de 31% (Figure 64).

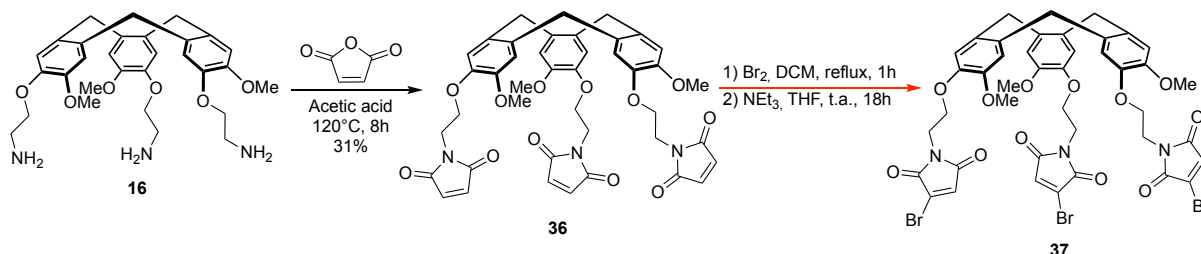


Figure 64. Synthèse du CTV **36** et tentative de synthèse du CTV **37**.

Malheureusement, l'étape suivante consistant en la mono-bromation des trois dérivés de maléimide portés par le CTV **36** n'a pas été un grand succès. En effet, bien que le CTV désiré **37** (composé **D**) ait été observé sur le spectre de masse (Figure 65 composé **C**), celui-ci était accompagné d'un mélange de CTV-maléimide mono (composé **A**) et di-bromé (composé **B**) au niveau des unités maléimide et même tétra-bromé avec une bromation d'un des cycles aromatiques du CTV d'après le spectre RMN ¹H.²⁰⁹

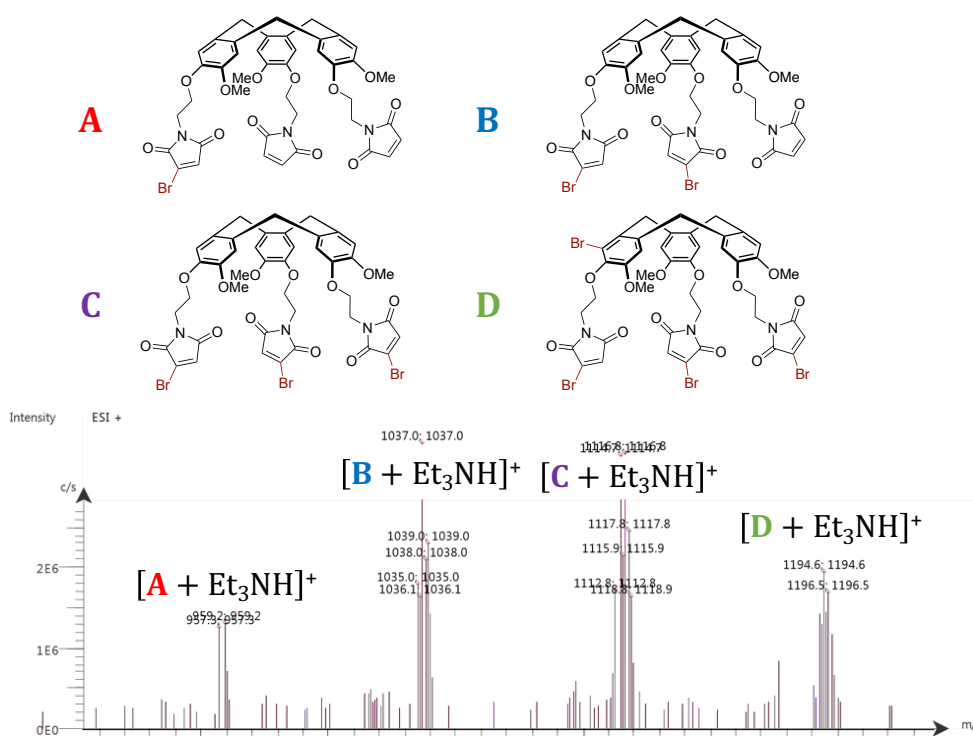


Figure 65. Spectre de masse et structures des composés A, B, C et D.

Nous nous sommes alors munis d'anhydride bromo-maléique, ce qui nous a permis d'obtenir le CTV désiré **37** avec un rendement de 95%, en le faisant réagir avec le CTV-(NH₂)₃ **16** dans l'acide acétique pendant 8h à 120°C (Figure 66). Cette voie de synthèse a ensuite permis l'obtention du CTV **35** en présence de diméthylamine et de DIPEA dans le méthanol après deux jours d'agitation à température ambiante avec un rendement de 72%. En revanche, la dernière étape de trimérisation intramoléculeuse a donné lieu à un précipité insoluble dont l'analyse par MALDI n'a pas révélé la présence de l'hémicryptophane **34** désiré.

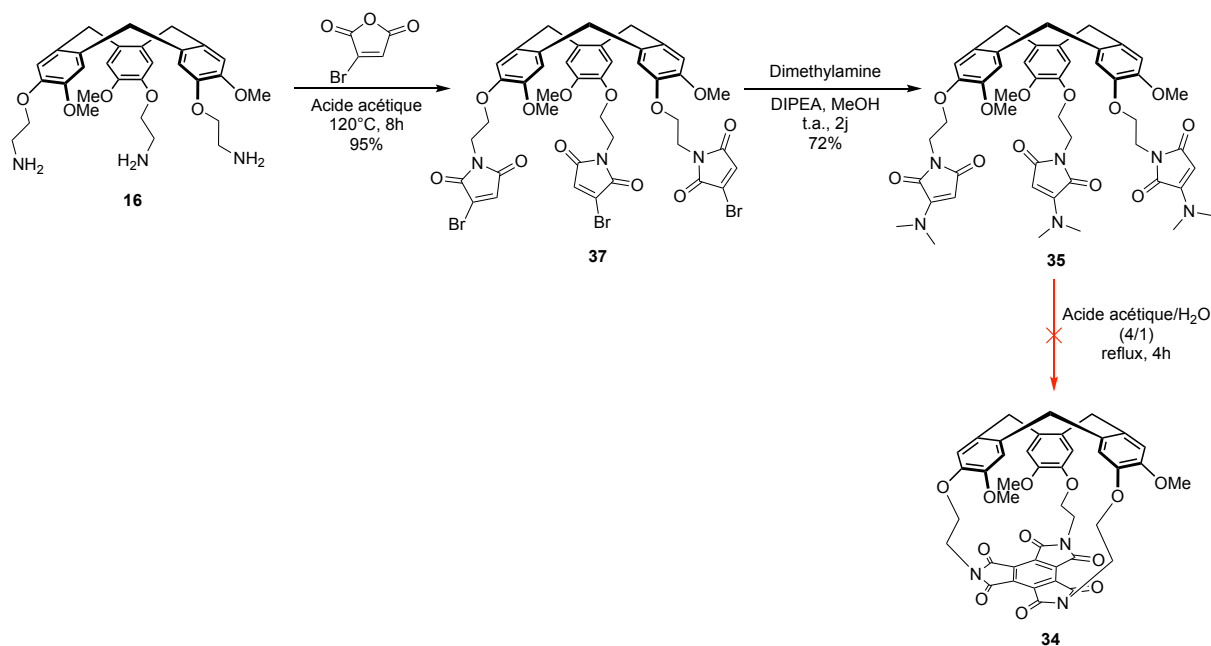


Figure 66. Synthèse du CTV **35** et tentative de synthèse de l'hémicryptophane **34**.

La cause de ces échecs peut être attribuée à un manque de flexibilité au niveau des bras espaceurs, ne permettant pas un bon arrangement spatial entre les trois dérivés de maléimide, nécessaire à cette dernière étape de condensation intramoléculeuse. Le CTV **39**, présentant des bras espaceurs plus longs que le CTV-(NH₂)₃ **16**, mais toujours trois fonctions amines disponibles a alors été synthétisé, à partir du CTV **38**. En appliquant les mêmes conditions de réaction que pour les synthèses des CTV **37** et **35**, nous avons pu obtenir les CTV **40** et **41** avec de très bons rendements. Malheureusement, la formation de l'unité benzénetriimide a une nouvelle fois été un échec et l'hémicryptophane **42** n'a jamais été observé (Figure 67).

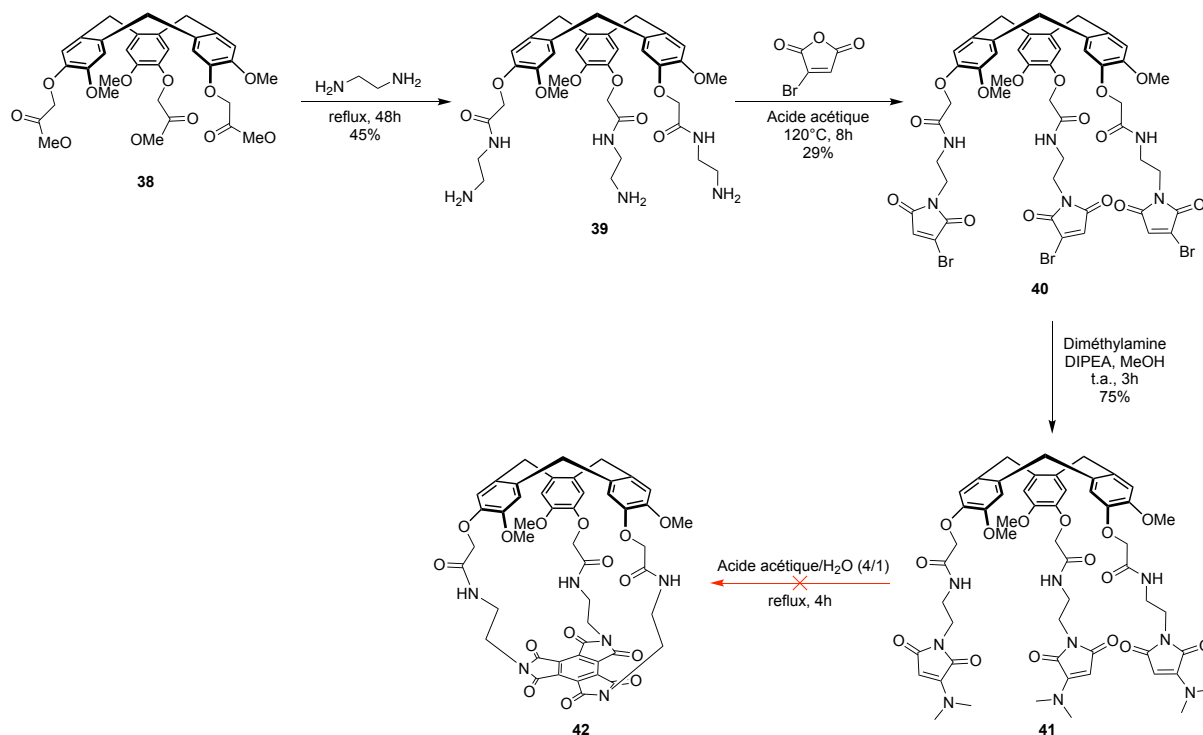


Figure 67. Tentative de synthèse de l'hémicryptophane **42**.

Face à cet échec, la stratégie de couplage [1+1] a été envisagée. Nous avons essayé de coupler le BTI fonctionnalisé **46** avec le CTV-(OH)₃ **47** (dont la synthèse sera décrite au chapitre 5), par réaction de substitution nucléophile (Figure 68). Pour cela, le BTI **25b** a été post-fonctionnalisé en présence de dibromo-*p*-xylène menant au composé cible **46** avec un faible rendement de 7%. Ensuite, celui-ci a été mis à réagir avec le CTV-(OH)₃ **47** dans le DMF en présence de carbonate de césium. Après trois jours d'agitation à 50°C, un massif isotopique à *m/z* 999,3 pouvant correspondre à l'hémicryptophane cible **45** d'intensité très faible avait été observé sur le spectre de masse. Malheureusement aucune trace du composé n'a pu être détectée par RMN ¹H après purification par colonne possiblement dû à la trop faible quantité de produit formé au cours de la réaction.

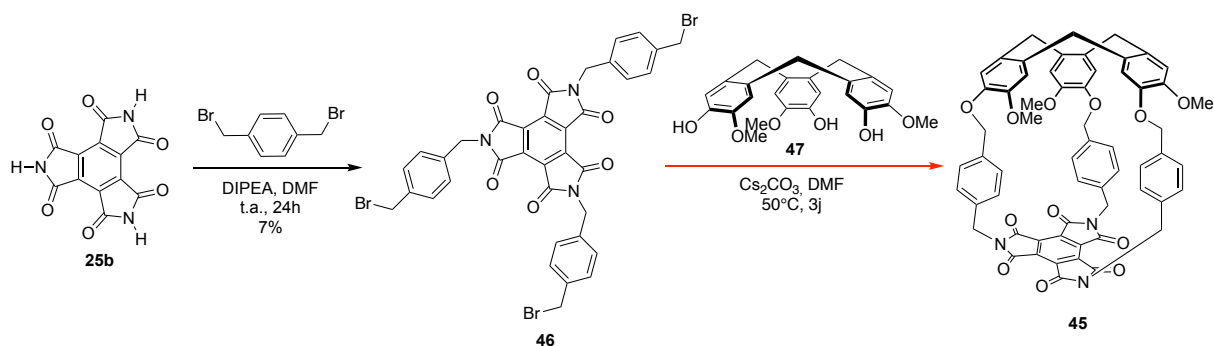


Figure 68. Tentative de synthèse de hémicryptophane **45** par couplage [1+1].

Nous avons alors décidé de synthétiser un CTV présentant trois fonctions bromure et d'exploiter le BTI **25b**. Pour ce faire, le CTV **44** a été synthétisé en deux étapes.²¹⁰ L'alcool vanillique réagit avec un excès de dibromo-*p*-xylène en présence de carbonate de potassium dans l'acétone pour donner le précurseur de cyclisation **43**, puis une triple alkylation de Friedel-Crafts catalysé par le triflate de scandium permet d'obtenir le CTV désiré **44** avec un rendement de 81% (Figure 69).

Ensuite, pour obtenir l'hémicryptophane hétéroditopique électrodéficient **45**, nous avons tout d'abord tenté d'utiliser les mêmes conditions de réaction que le groupe de Q. -Q. Wang lors de l'obtention de leur cage-BTI **28**, à savoir de la DIPEA comme base en présence de TBAI à reflux de l'acétonitrile pendant 6 jours. Malheureusement, le composé **45** n'a pas été observé dans ces conditions.

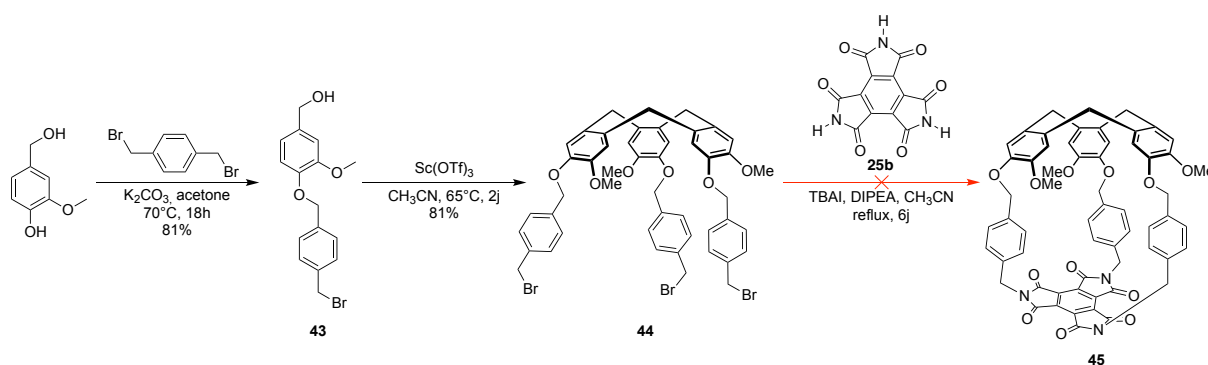


Figure 69. Première tentative de synthèse de l'hémicryptophane **45** par couplage [1+1].

Finalement, nous avons essayé de combiner les conditions de réaction de ces deux dernières tentatives afin de réaliser, avec succès, cette dernière étape de substitution nucléophile et d'obtenir l'hémicryptophane **45**. Ainsi, la mise en présence du CTV fonctionnalisé **44** et du benzotriimidazole **25b** dans le DMF à 60°C pendant trois jours en utilisant la DIPEA comme base a permis l'obtention du nouvel hémicryptophane hétérotopique électrodéficient **45**, avec un rendement de 23% (Figure 70). Celui-ci sera nommé hémicryptophane ou cage *para* dans la suite du manuscrit, du fait de la substitution en *para* des trois bras espaceurs.

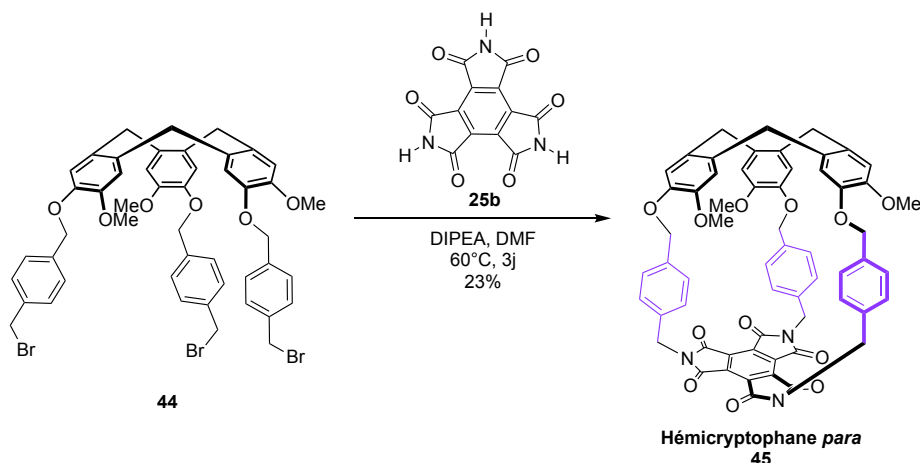


Figure 70. Dernière étape de la synthèse de l'hémicryptophane *para* 45.

Inspiré par ce résultat, nous avons tenté de synthétiser deux autres hémicryptophanes électrodéficients en modulant les bras espaceurs.

Le précurseur xylène di-substitué en position méta a retenu notre attention afin d'obtenir un hémicryptophane avec une taille de cavité inférieure à celle de **45**. Ainsi, nous avons mis à réagir de l'alcool vanillique avec du dibromo-*m*-xylène cette fois-ci, toujours en présence de K_2CO_3 dans l'acétone à 70°C pendant 18 heures. Le précurseur de cyclisation **48** a été obtenu avec un rendement de 58%. Une triple alkylation de Friedel-Crafts catalysée par le triflate de scandium dans l'acétonitrile à 65°C pendant deux jours a mené au CTV **49** avec un rendement de 42%. Finalement, la solubilisation de **49** et **25b** dans le DMF en présence de DIPEA a permis l'obtention de l'hémicryptophane électrodéficient **33**, après trois jours d'agitation à 60°C avec un rendement de 33%. Celui-ci sera nommé cage *méta* par la suite (Figure 71).

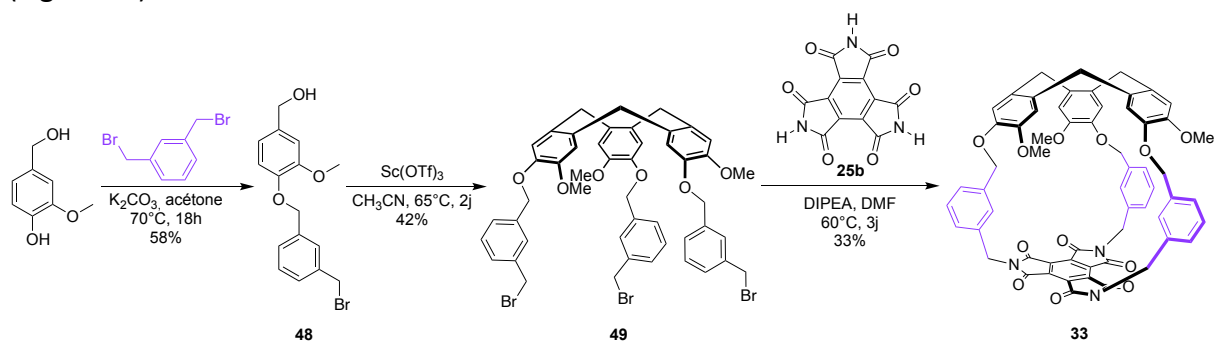


Figure 71. Synthèse de l'hémicryptophane *méta* 33.

Enfin, le précurseur xylène tétra-fluoré a également retenu notre attention afin d'augmenter la surface électrodéficiente de l'hémicryptophane.

Ainsi, de façon identique, en partant de la réaction entre l'alcool vanillique et le tétrafluoro-dibromo-*p*-xylène, le précurseur de cyclisation **51** a été obtenu avec un rendement

de 49%. Ensuite sa cyclisation catalysée par le triflate de scandium a mené au CTV **52**, avec un rendement de 36%. Pour finir, l'hémicryptophane électrodéficient **53** a été synthétisé avec un rendement de 38% par substitution nucléophile entre le CTV **52** et le BTI **25b** dans le DMF en présence de DIPEA (Figure 72). Celui-ci sera nommé cage *para*-fluoré par la suite.

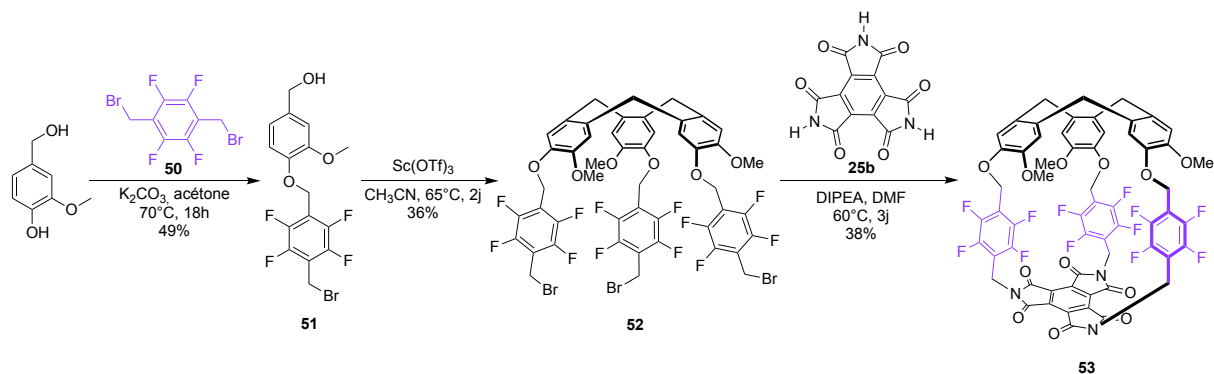


Figure 72. Synthèse de l'hémicryptophane *para*-fluoré **53**.

Nous sommes ensuite passés aux caractérisations de ces trois nouveaux hémicryptophanes présentant une partie électrodéficiente.

3) Caractérisations

a. Spectres RMN

Ces nouveaux récepteurs ont d'abord été caractérisés par leurs spectres RMN ^1H enregistrés dans le CDCl_3 (400 MHz, 298 K) et comparés à leurs précurseurs CTV.

Pour la cage *para* **45**, (Figure 73) on observe les signaux caractéristiques des CTV, avec les deux singulets des protons aromatiques à 6,90 et 6,69 ppm, le singulet des groupements méthoxy à 3,91 ppm et les deux doublets des protons diastéréotopiques H_a/H_e des ponts méthylènes à 4,66 et 3,45 ppm témoignant bien de la symétrie C_3 de la molécule en solution. Concernant les protons des bras espaceurs, on observe les protons aromatiques côté CTV à 7,24 ppm et ceux côté BTI à 7,32 ppm, les protons O-CH_2 donnent deux signaux bien définis à 5,26 et 5,08 ppm et enfin les groupements $\text{CH}_2\text{-N}$ présentent un seul signal à 4,87 ppm.

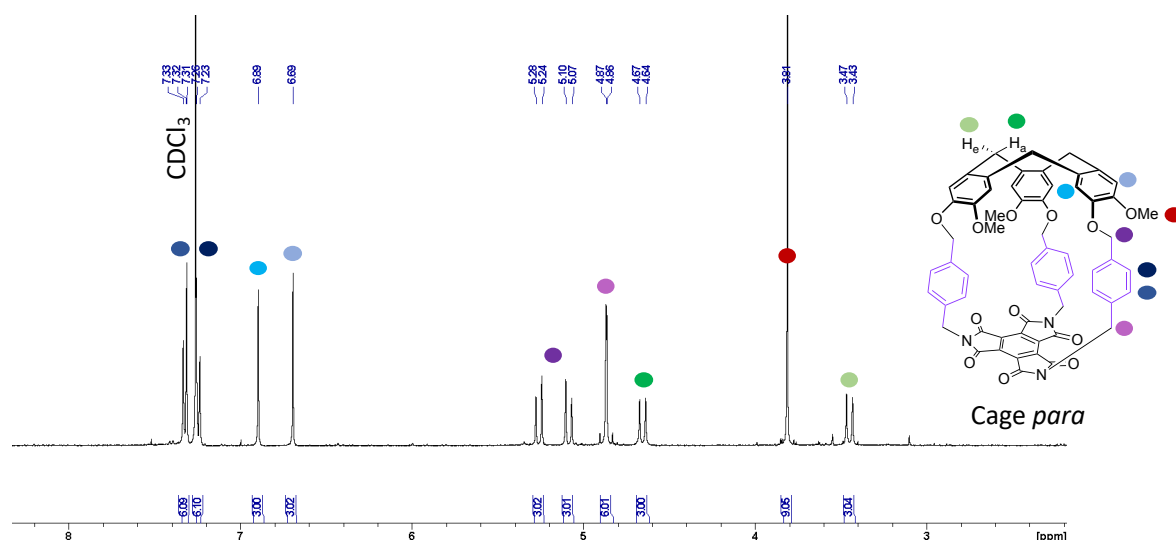


Figure 73. Spectre RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , 298 K) de **45** et attribution des différents signaux.

En comparant le spectre de la cage *para* **45** avec celui de son précurseur, le CTV **44** (Figure 74), on peut observer quelques modifications de déplacements chimiques pour les protons des bras espaceurs principalement. De plus, on observe que les protons aromatiques et ceux des O-CH_2 des bras espaceurs, se présentant sous forme de singulet sur la RMN du CTV précurseur **44**, éclatent chacun en deux doublets distincts lors de l'étape de fermeture de la cage **45**.

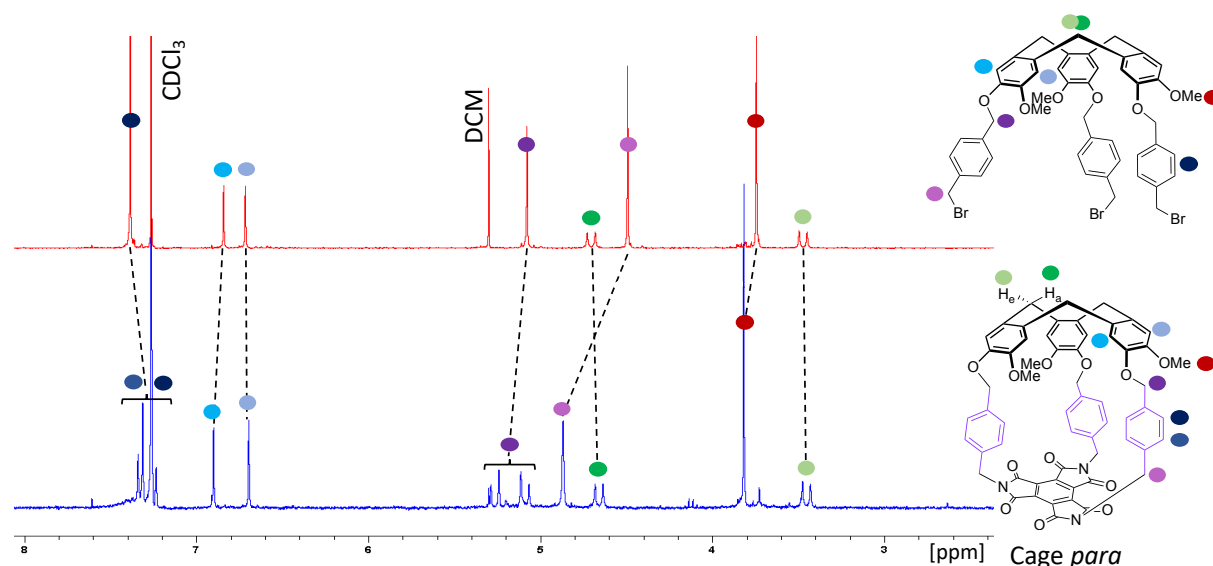


Figure 74. Comparaison des spectres RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) du CTV **44** (en rouge) et de l'hémicryptophane *para* **45** (en bleu).

Ces mêmes analyses ont été effectuées pour la cage *mé*ta **33**, où nous pouvons également observer tous les signaux caractéristiques des CTV et confirmer la symétrie C_3 adoptée par la molécule cage en solution (Figure 75). Les signaux des protons aromatiques

des bras espaceurs et l'ensemble de ceux appartenant aux groupements CH_2 des bras espaceurs (O-CH_2 et $\text{CH}_2\text{-N}$) éclatent lors de l'étape de fermeture de la cage. Nous pouvons ainsi supposer une rigidité supérieure de la cage *méta* comparée à la cage *para*. De plus, au regard de la modification des déplacements chimiques, comparés à ceux du CTV précurseur **49**, les protons aromatiques du CTV subissent des déplacements plus importants lors de l'étape de fermeture comparé à ceux de la cage *para*. Nous pouvons ainsi également supposer une proximité spatiale entre l'unité BTI et le CTV plus importante dans le cas de la cage *méta*.

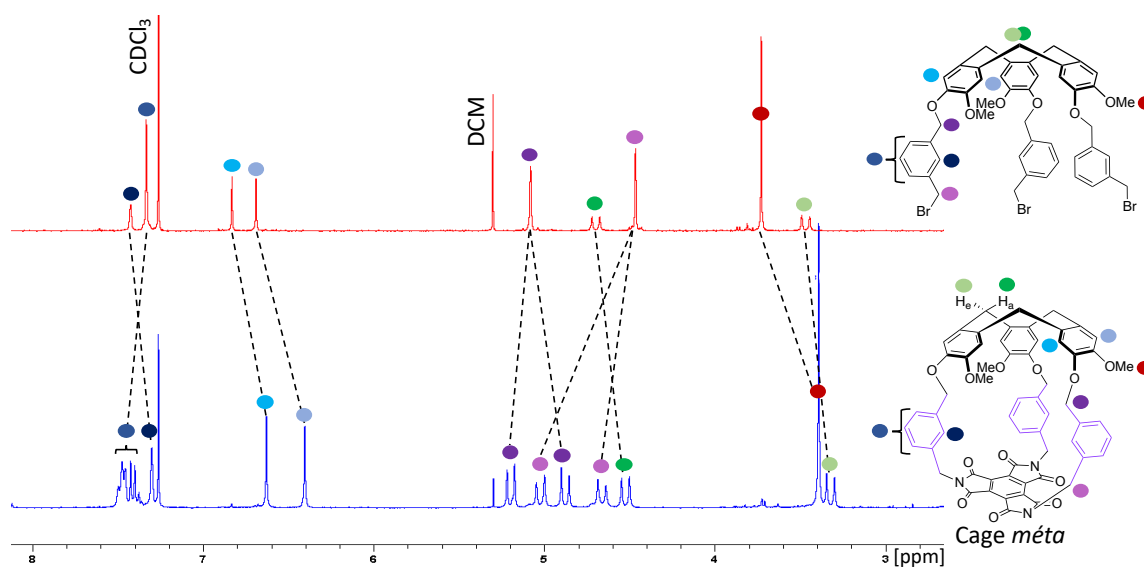


Figure 75. Comparaison des spectres RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) du CTV **49** (en rouge) et de l'hémicryptophane *méta* **33** (en bleu) et attribution des différents signaux.

Concernant la cage *para-fluoré* **53**, le spectre RMN ^1H témoigne également de la symétrie C_3 adoptée par l'hémicryptophane en solution et nous pouvons également observer l'éclatement des signaux des groupements CH_2 des bras espaceurs (Figure 76).

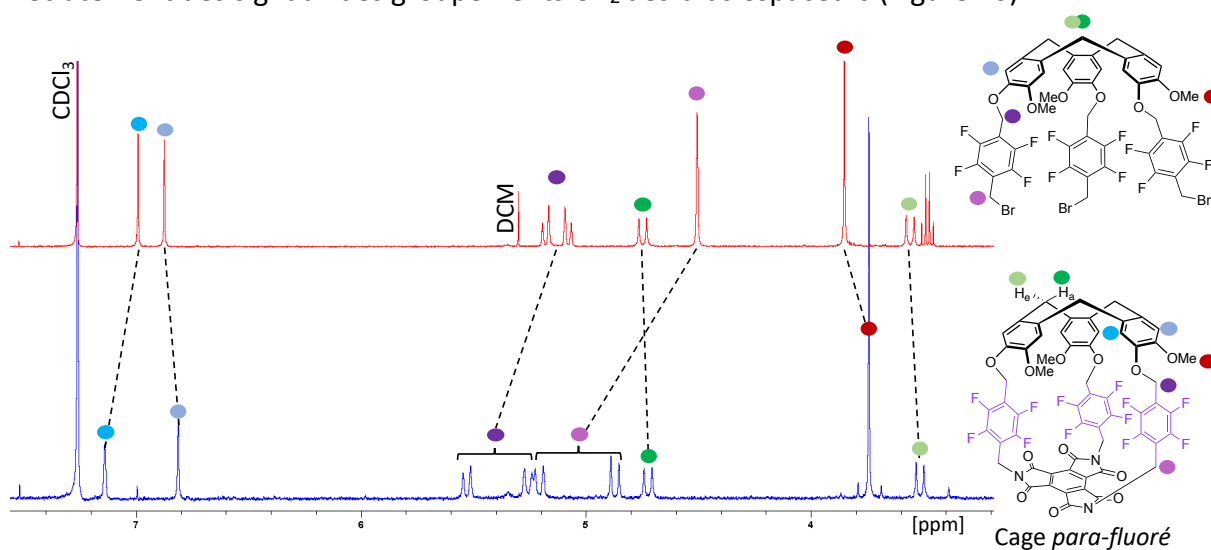


Figure 76. Comparaison des spectres RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) du CTV **52** (en rouge) et de l'hémicryptophane *para-fluoré* **53** (en bleu).

b. Spectres UV-visible et de fluorescence

Les spectres d'absorptions des trois hémicryptophanes *para* **45**, *méta* **33** et *para-fluoré* **53** ont été enregistrés dans le DCM à 50 μ M (Figure 77). On observe un maximum à 287 nm pour la cage *para* avec un coefficient d'absorption molaire de $9,0 \times 10^{-5} \text{ L.mol}^{-1}.\text{cm}^{-1}$, à 282 nm pour la cage *méta* avec un coefficient d'extinction molaire de $4,8 \times 10^{-5} \text{ L.mol}^{-1}.\text{cm}^{-1}$ et à 276 nm pour la cage *para-fluoré* avec un coefficient d'extinction molaire de $3,1 \times 10^{-5} \text{ L.mol}^{-1}.\text{cm}^{-1}$. En comparant les comportements des trois cages, on observe un faible déplacement hypsochrome de 5 nm du maximum en passant de la cage *para* à *méta*, et de 11 nm en passant de la cage *para* à *para-fluoré*.

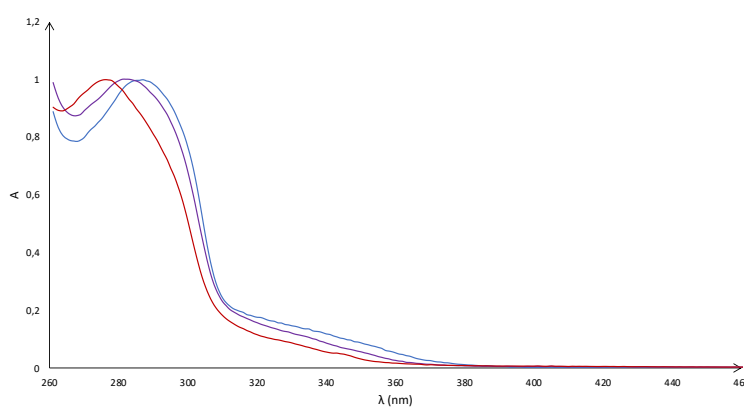


Figure 77. Spectres d'absorptions (DCM, $5 \times 10^{-5} \text{ M}$) normalisés des hémicryptophanes *para* **45** (bleu), *méta* **33** (violet) et *para-fluoré* **53** (rouge).

c. Dédoublément par HPLC chirale et caractérisation des propriétés chiroptiques

Les mélanges racémiques des cages *para* **45**, *méta* **33** et *para-fluoré* **53** ont été analysés par HPLC chirale à la plateforme de chromatographie chirale de notre laboratoire par Nicolas Vanthuylne, Muriel Albalat et Marion Jean. Les chromatogrammes obtenus après injection des cages *méta* et *para-fluoré* sur colonne analytique (Chiralpak ID et IA respectivement) avec une phase mobile éthanol/dichlorométhane (40/60) sont présentés Figure 78 accompagnés des chromatogrammes correspondants au détecteur de dichroïsme circulaire à 254 nm.

Comme attendu du fait de la chiralité de l'unité cyclotrivéatrylène, nous observons deux pics sur chacun des chromatogrammes correspondant aux deux énantiomères de chaque hémicryptophane (*méta* **33** et *para-fluoré* **53**).

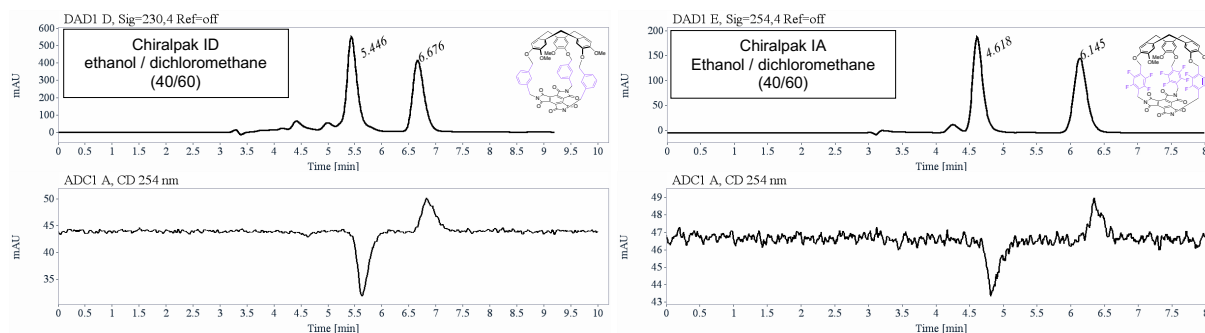


Figure 78. Chromatogrammes d'HPLC chirale analytique des hémicryptophanes **33** (cage *mé*ta, à gauche) et **53** (cage *para-fluoré*, à droite).

Ces mélanges racémiques ont ensuite pu être dédoublés sur colonne préparative :

Pour la cage *mé*ta **33**, 5 injections toutes les 6,8 minutes ont été réalisées permettant de récupérer 5 mg du premier énantiomère élué avec un excès énantiomérique supérieur à 99,5% et 4 mg du second énantiomère élué avec un excès énantiomérique supérieur à 98%. D'après les signes des pouvoirs rotatoires spécifiques, déterminés en sortie de colonne, l'énantiomère dextrogyre est le premier élué ($t_R = 5,44$ min, $[\alpha]_{589nm}^{25} = +9$) et l'énantiomère lévogyre est le second élué ($t_R = 6,64$ min, $[\alpha]_{589nm}^{25} = -9$).

Pour la cage *para-fluoré* **53**, 7 injections toutes les 4,5 minutes ont permis d'obtenir 1,9 mg de l'énantiomère lévogyre, le premier élué ($t_R = 4,62$ min, $[\alpha]_{589nm}^{25} = -154$) et 1,9 mg de l'énantiomère dextrogyre, le second élué ($t_R = 6,14$ min, $[\alpha]_{589nm}^{25} = -150$) avec des excès énantiomériques supérieurs à 99,5% et 97,5% respectivement.

Après séparation, les spectres ECD et UV des hémicryptophanes *mé*ta **33** et *para-fluoré* **53** ont été enregistrés dans l'acétonitrile à 25°C (Figure 79 et Figure 80 respectivement). Le premier énantiomère élué est représenté par la ligne pleine verte et le second élué est représenté par la ligne en pointillés rouge. De façon identique pour les deux hémicryptophanes **33** et **53**, les spectres vert et rouge sont bien miroir l'un de l'autre comme attendu pour deux énantiomères.

Ensuite, une proposition d'attribution de la configuration absolue de chacun des énantiomères peut être faite en se référant aux travaux d'André Collet et Giovanni Gottarelli publiés en 1985.¹⁶² En effet, leur étude sur les cyclotrivératrylènes, a permis de montrer que la configuration absolue d'un dérivé de CTV pouvait être déterminée en analysant les changements de signes des bandes sur le spectre ECD et notamment au niveau de la transition 1L_a (aux alentours de 240 nm) car celle-ci était peu sensible aux substituants portés par le CTV.

Un changement de signe du positif vers le négatif (pour des longueurs d'onde croissante) au niveau de la bande associée à la transition 1L_a est caractéristique de

l'énantiomère (*M*) et inversement, un changement de signe du négatif vers le positif est caractéristique de l'énantiomère (*P*).

Cette étude ayant été menée uniquement sur des dérivés de CTV et avec un nombre restreint de substituants (un groupement méthoxy et une autre fonction O-alkyle), pour déterminer de façon plus rigoureuse la configuration absolue de chaque hémicryptophane nouvellement synthétisé, des calculs théoriques sont nécessaires.

Ainsi, au regard des spectres ECD de la cage *mé*ta **33** (Figure 79) nous pouvons proposer que l'énantiomère dextrogyre, le premier élué (spectre vert), est associé au stéréodescripteur (*M*) et l'énantiomère lévogyre, le second élué (spectre rouge) est relié au stéréodescripteur (*P*).

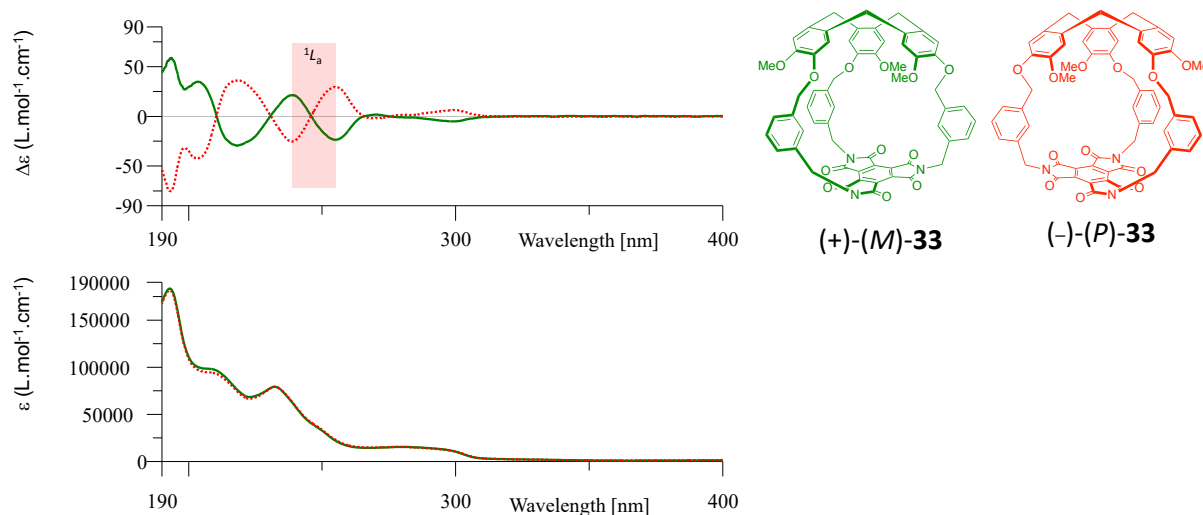


Figure 79. Spectres ECD de (+)-(*M*)-**33** (en vert, $c = 0.096 \text{ mmol.L}^{-1}$, CH_3CN) et (-)-(*P*)-**33** (en rouge, $c = 0.088 \text{ mmol.L}^{-1}$, CH_3CN) et spectres UV correspondants en dessous.

Pour la cage *para*-fluoré **53** (Figure 80), l'énantiomère lévogyre, le premier élué (spectre vert), est associé au stéréodescripteur (*M*) et l'énantiomère dextrogyre, le second élué (spectre rouge) est relié au stéréodescripteur (*P*).

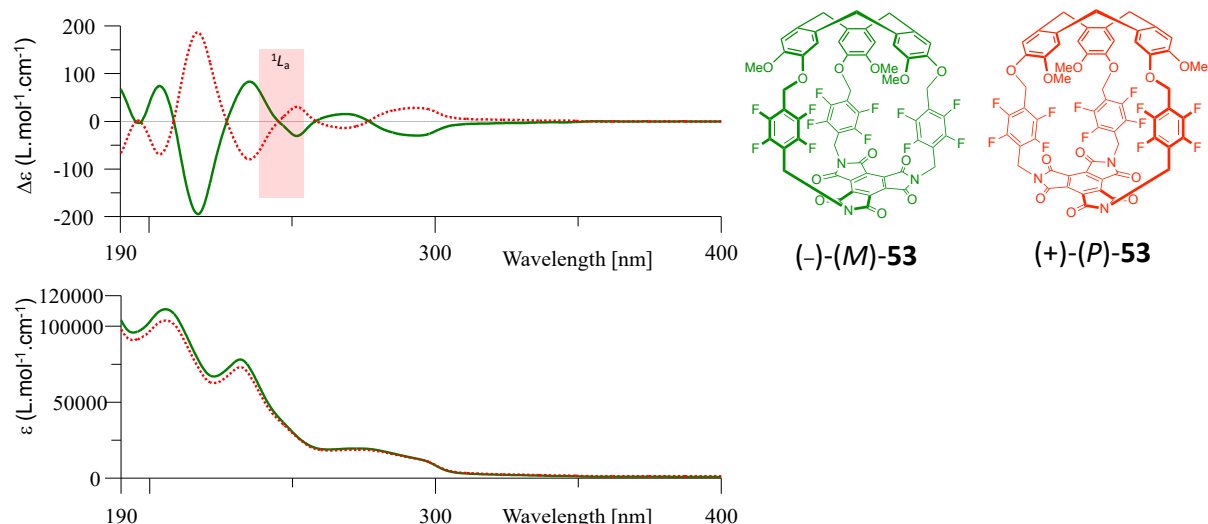


Figure 80. Spectres ECD de (-)-(M)-53 (en vert, $c = 0,140 \text{ mmol.L}^{-1}$, CH_3CN) et (+)-(P)-53 (en rouge, $c = 0,125 \text{ mmol.L}^{-1}$, CH_3CN) et spectres UV correspondant.

Comme évoqué plus haut, le mélange racémique de l'hémicryptophane **45** (cage *para*) a également été analysé par HPLC chirale. Le chromatogramme obtenu après injection d'une solution de la cage *para* sur colonne préparative (Chiralpak IB N-5) avec une phase mobile Heptane/éthanol/dichlorométhane (40/30/30) est présenté Figure 81.

De façon très surprenante, quatre pics (**A1**, **B1**, **A2** et **B2**) sont présents sur ce chromatogramme au lieu des deux attendus et le dédoublement de ce mélange racémique a été un échec sur cette colonne, pourtant préparative.

Le chapitre 3 est consacré à l'exploration de cette observation particulièrement intrigante qui concerne uniquement l'hémicryptophane *para* **45**.

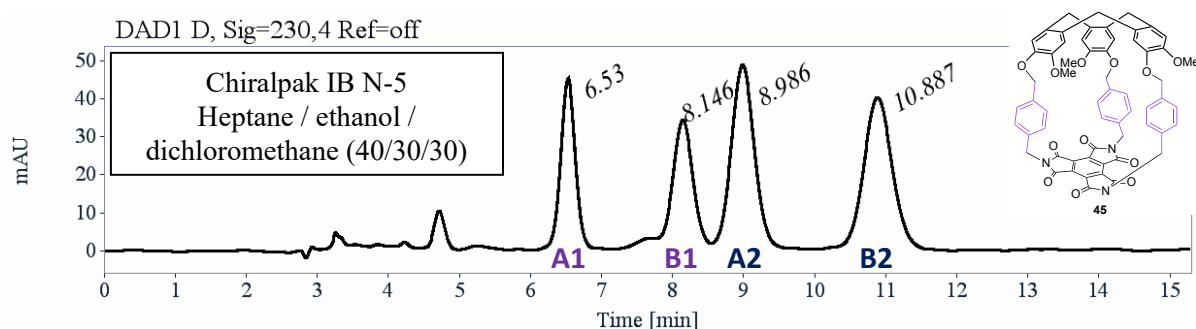


Figure 81. Chromatogramme d'HPLC chirale préparative de l'hémicryptophane **45** (cage *para*).

d. Électrochimie

Une étude par voltampérométrie cyclique des trois hémicryptophanes **45**, **33** et **53** a été réalisée dans le but de pouvoir comparer leur caractère électrodéficient. Celle-ci a été

effectuée dans le DMF, en présence d'hexafluorophosphate de tétrabutylammonium (0,1 M) comme sel de fond, dans une cellule électrochimique composée d'une électrode de travail en platine, d'une contre-électrode en platine et d'une électrode de référence AgNO₃/Ag. Le ferrocène a été utilisé comme référence pour calibrer les potentiels. La Figure 82 présente la première vague de réduction des unités BTI des trois hémicryptophanes. Les cages *para* et *méta* possèdent des valeurs de potentiels de réduction et d'oxydation très similaires, en revanche un léger décalage de potentiel ($\Delta E = 5$ mV) est observé dans le cas de la cage *para-fluoré*. Ainsi, l'hémicryptophane **53** est le plus électrodéficient des trois cages comme attendu du fait de ses bras espaceurs tétra-fluorés.

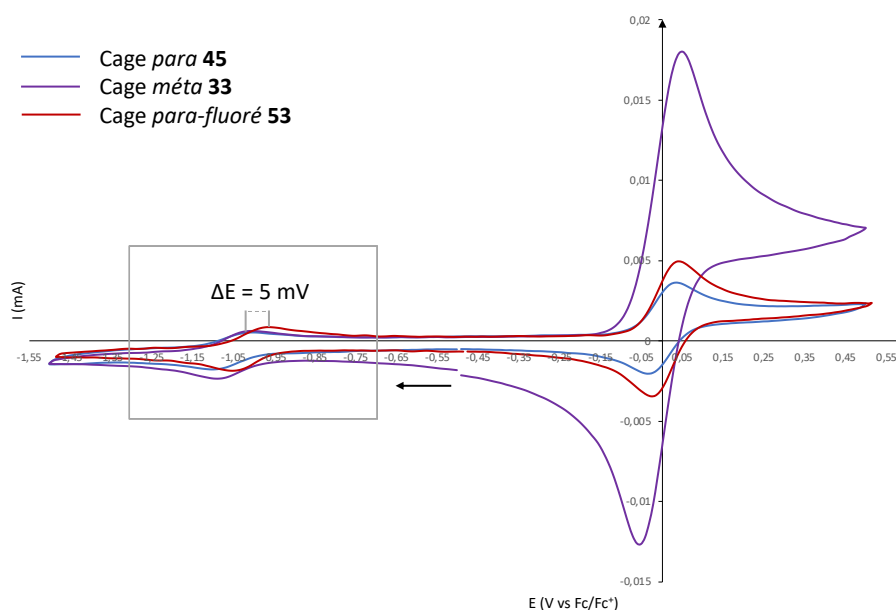


Figure 82. Voltampérométrie cyclique des hémicryptophanes **45**, **33** et **53** (DMF, TBAPF₆, 0,1 M, 100mV/s).

e. Structure DRX

Tout au long de ces travaux de thèse, de multiples tentatives de cristallisation des trois cages ont été effectuées. Finalement, la diffusion lente d'eau dans le DMSO a permis l'obtention de cristaux de la cage *para* de qualité suffisante pour une détermination de structure cristallographique par diffraction des rayons X réalisée par Michel Giorgi (Figure 83). L'hémicryptophane *para* **45** possède un système cristallin monoclinique P2₁/n dans une maille élémentaire de volume 7036,56 Å³ ($a = 13,9158$ Å ; $b = 22,5665$ Å ; $c = 22,4565$ Å ; $\alpha = 90,0^\circ$; $\beta = 93,8^\circ$; $\gamma = 90,0^\circ$). Nous pouvons tout d'abord remarquer que l'unité benzène-triimide n'est pas complètement plane mais très légèrement incurvée et qu'une molécule de solvant (DMSO) s'est invitée au sein de la cavité de la cage. Cette inclusion entraîne une rotation d'un des trois cycles aromatiques des bras espaceurs, pointant à présent vers l'intérieur de la cavité. La distance moyenne entre les CH₂ des ponts méthyléniques du CTV et l'unité BTI est

de 9,39 Å, celle de la fenêtre de la cage entre les deux bras espaceurs n'ayant pas subi de rotation est de 8,02 Å et enfin 8,94 et 7,53 Å séparent les deux autres fenêtres de la cage (Figure 83, a).

Enfin, une interaction π -anionique a été mise en évidence entre l'oxygène du DMSO inclus dans la cavité de la cage et l'unité BTI avec une distance moyenne de 3,09 Å entre le donneur et l'accepteur, inférieure à la somme des rayons des Van der Waals (Figure 83 c, pointillés bleus). L'existence de cette interaction π -anionique est une très bonne preuve de concept pour la suite des travaux concernant l'encapsulation de molécules anioniques au sein de nos hémicryptophanes en exploitant les interactions π -anioniques.

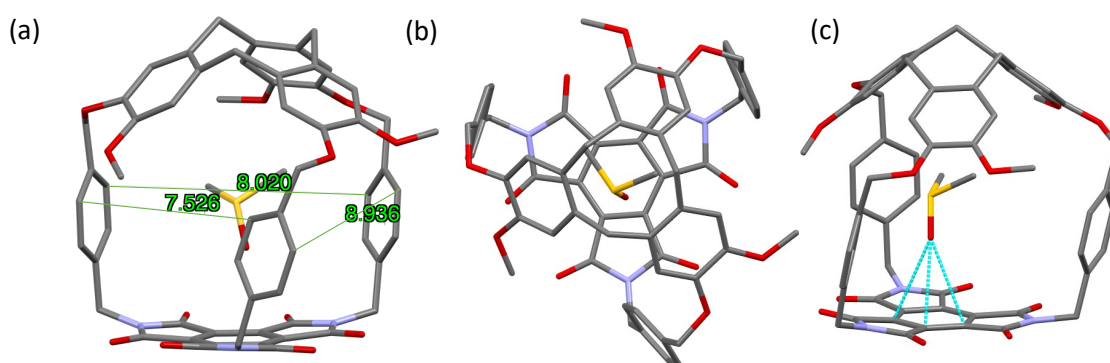


Figure 83. Structure cristallographique de l'hémicryptophane **45** a) en vue de côté, b) en vue du dessus. c) Mise en évidence de l'interaction π -anionique (pointillé bleu) entre une molécule de DMSO et l'unité BTI.

L'analyse de la maille cristallographique met en évidence la présence d'interactions π - π intermoléculaires entre l'unité benzène-triimide électrodéficiente d'un hémicryptophane et le cycle aromatique, riche en électrons, de l'unité CTV de l'hémicryptophane voisin (Figure 84).

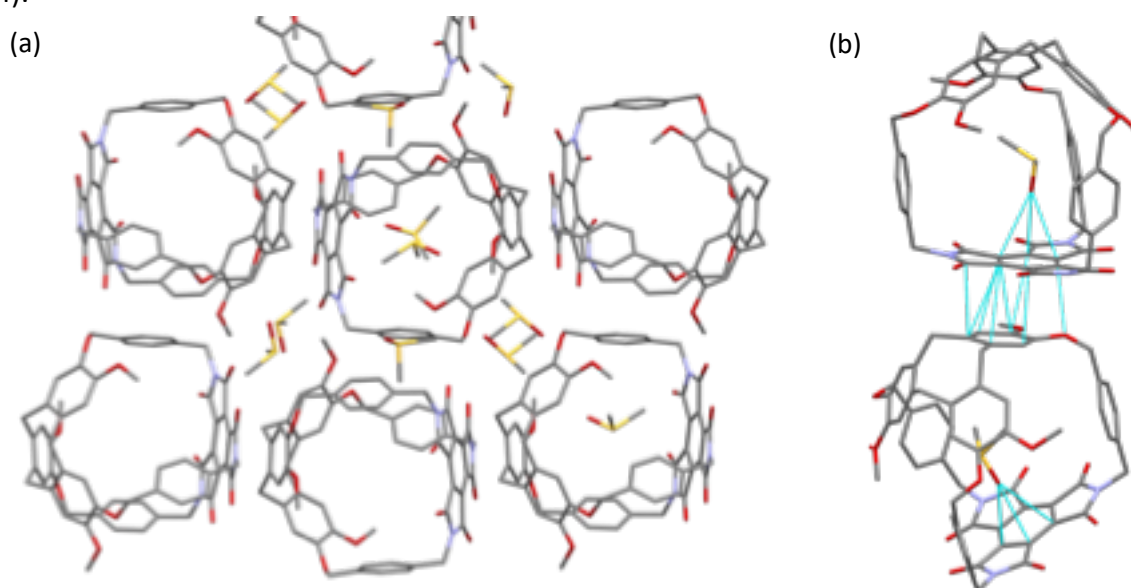


Figure 84. a) Vue de la maille cristallographique de l'hémicryptophane **45**. b) Mise en évidence d'interactions non-covalentes (pointillés bleus) intermoléculaires entre l'unité benzène-tri-imide et le cycle aromatique d'un CTV.

Concernant l'hémicryptophane *mé*ta **33**, seuls des cristaux de qualité insuffisante ont été obtenus. En revanche, nous avons tout de même eu accès à un aperçu de la structure de la cage **33** à l'état solide grâce à une première mesure réalisée par le cristallographe (Figure 85). Cette structure (de très mauvaise qualité) nous permet de confirmer la connectivité de la cage mais ne nous donne aucune autre information sur les distances ou encore sur la molécule de solvant au sein de la cavité qui n'a pas pu être correctement modélisée.

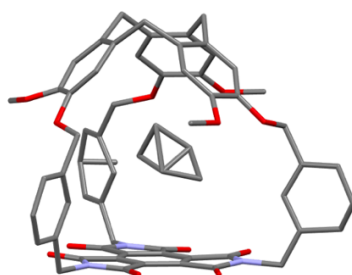


Figure 85. Idée de la structure cristallographique (de très mauvaise qualité) de l'hémicryptophane *mé*ta **33**.

Malheureusement, l'hémicryptophane *para*-fluoré **53** n'a jamais été obtenu à l'état cristallin.

f. Modélisation moléculaire

Les structures des trois hémicryptophanes **45**, **33** et **53** ont été optimisées par DFT par Élise Antonetti (Figure 86). La structure optimisée de la cage *para* est en accord avec la structure cristallographique obtenue en termes de distance entre l'unité BTI et les ponts méthyléniques du CTV et aussi en termes d'orientation des unités xylènes des bras espaceurs sans molécule invitée au sein de la cavité de la cage.

Les distances entre l'unité BTI et les ponts méthyléniques du CTV varient comme suit : cage *mé*ta **33** ($d_{\text{BTI-CTV}} = 6,91 \text{ \AA}$) < cage *para* **45** ($d_{\text{BTI-CTV}} = 9,78 \text{ \AA}$) < cage *para*-fluoré **53** ($d_{\text{BTI-CTV}} = 9,78 \text{ \AA}$).

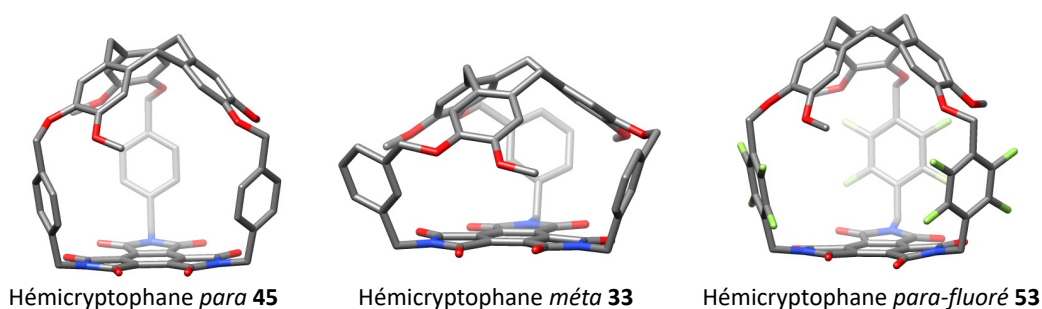


Figure 86. Modélisation des hémicryptophanes **45**, **33** et **53** par DFT (PBE0-D3/def2-TZVP).

Des calculs pour déterminer les volumes des cavités de chacun des trois hémicryptophanes ont également été réalisés (Figure 87). Ainsi, nous pouvons classer les trois cages par volume de cavité : *para fluoré 53* (327 \AA^3) > *para 45* (310 \AA^3) > *méta 33* (167 \AA^3).

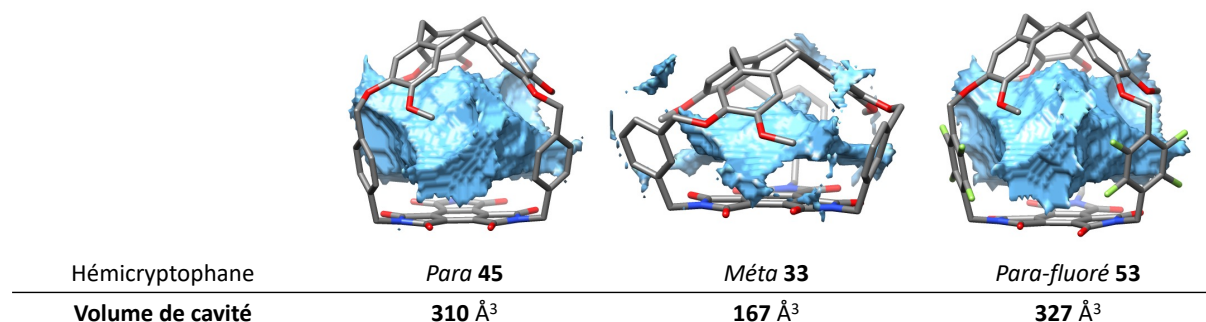


Figure 87. Volume de cavité des hémicryptophanes calculé par DFT (PBE0-D3/def2-TZVP).

Au regard de la modélisation moléculaire, des expériences d'électrochimie et enfin de la structure cristallographique, nous savons que :

- L'hémicryptophane *para-fluoré 53* est le plus électrodéficient des trois et présente également la plus large cavité.
- Les hémicryptophanes *para 45* et *méta 33* possèdent un caractère électrodéficient similaire entre eux.
- L'hémicryptophane *méta 33* possède la plus petite taille de cavité des trois cages.
- L'encapsulation d'une petite molécule (DMSO) est possible au sein de la cavité de la cage *para*, stabilisée par interactions π -anioniques.

Avec ces résultats en tête, des études de reconnaissance de molécules ioniques au sein des cavités des trois hémicryptophanes hétérotopiques ont été réalisées.

4) Études d'encapsulation de molécules anioniques

a. Introduction

La compréhension des rôles joués par les anions en biologie, en chimie et dans l'environnement suscite un intérêt croissant pour développer des récepteurs capables de reconnaître, de se lier et de détecter les anions de manière sélective. En effet, comme nous avons pu le voir en introduction de ce manuscrit, les anions sont omniprésents dans les systèmes biologiques et jouent également un rôle dans les domaines de la médecine et de la catalyse. Aussi, les anions polluants ont été associés à l'eutrophisation des rivières (utilisation excessive d'engrais contenant des phosphates) et à la cancérogénèse (métabolites du nitrate).

La production du pertechnétate TcO_4^- lors du retraitement du combustible nucléaire (et son rejet ultérieur dans les mers et les océans) est également un sujet de préoccupation pour l'environnement.²¹¹

Dans la recherche de récepteurs d'anions présentant une sélectivité et une affinité élevées pour des anions spécifiques, les systèmes bénéficiant d'un niveau élevé de préorganisation et possédant des formes géométriques optimisées pour l'encapsulation des anions, sont attractifs.²¹²

b. Reconnaissance d'anions par les hémicryptophanes para, méta et para-fluoré.

Afin d'évaluer les propriétés de reconnaissance des hémicryptophanes hétéroditopiques *para* **45**, *méta* **33** et *para-fluoré* **53**, la complexation de molécules anioniques a tout d'abord été étudiée (Figure 88). Des expériences de titrage suivies par RMN 1H ont été réalisées dans le $CDCl_3$ à 298 K sur un spectromètre de 500 MHz. Ainsi, le chlorure, le bromure, l'iodure, le triiodure, le nitrate, l'hexafluorophosphate, le perrhénate et le dihydrogénophosphate ont été testés sous forme de sel de tétrabutylammonium et les anions picrate et acétate sous forme de sel de tétraméthylammonium.

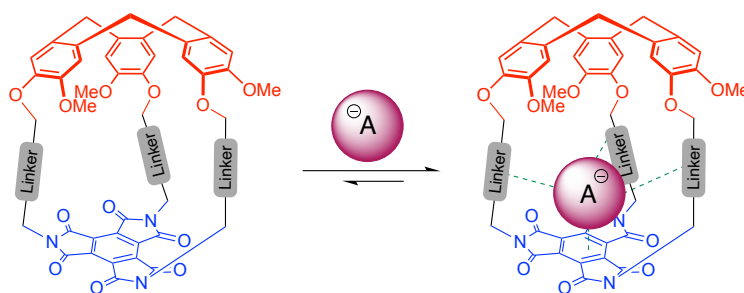
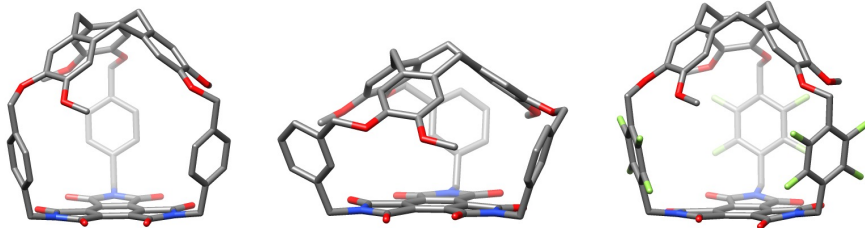


Figure 88. Représentation schématique de la complexation d'anion au sein d'hémicryptophane hétéroditopique (les traits en pointillés verts représentent les interactions π -anioniques susceptibles de se produire entre l'anion et les parties électrodéficientes de l'hôte).

Pour chaque titration, après ajouts progressifs d'une solution de molécules invitées dans le $CDCl_3$ à une solution d'hémicryptophane dans le même solvant, nous avons relevé les modifications de déplacements chimiques, s'il y en avait, de certains signaux correspondant

aux protons des hémicryptophanes. Ensuite, les valeurs des constantes d'association ont été déterminées à l'aide du programme Bindfit (<http://supramolecular.org>).²¹³ Pour la cage *para-fluoré* **53**, nous avons, en plus, enregistré quelques spectres RMN ^{19}F afin de sonder les interactions π -anioniques au niveau des bras espaceurs électrodéficients. Il est à noter qu'un échange rapide devant l'échelle de temps de la RMN a été observé pour l'ensemble de ces expériences.

Les constantes d'association ainsi déterminées sont présentées dans le tableau suivant (Tableau 4) :



Anions	<i>Para</i> 45	<i>Méta</i> 33	<i>Para-fluoré</i> 53
TBACl	20	38	207
TBABr	4	6	21
TBAI	5	6	84
TBAI ₃	<1	4626	416
TBANO ₃	66	10	<1
TBAPF ₆	14	<1	22
TBAREO ₄	21	20	28
TBAH ₂ PO ₄	<1	<1	<1
TMApicrate	<1	<1	<1
TMAacétate	<1	<1	99

Tableau 4. Constantes d'association (K_a) déterminées par titrations RMN ^1H pour la formation de complexes 1:1 entre un anion et les hémicryptophanes **45**, **33** et **53** (CDCl_3 , 298K, 500 MHz, $[\text{C}_{\text{host}}] = 5 \text{ mM}$).

Ainsi nous pouvons remarquer que les anions de géométrie sphérique (Cl^- , Br^- , I^-) sont mieux complexés par la cage *para-fluoré* que par les cages *para* et *méta*, avec une constante d'association maximale de 207 en présence du chlorure. Les superpositions des spectres RMN ^1H et ^{19}F obtenus sont présentées Figure 89, accompagnés de la modélisation du profil de titration en fonction de la concentration de TBACl, obtenue à l'aide du logiciel Bindfit.

La cage *para-fluoré* étant le récepteur le plus électrodéficient de la série, cela prouve que multiplier les sites de complexation électrodéficients et ainsi la présence d'interactions π -anioniques permet une meilleure encapsulation des halogénures grâce à leurs synergies.

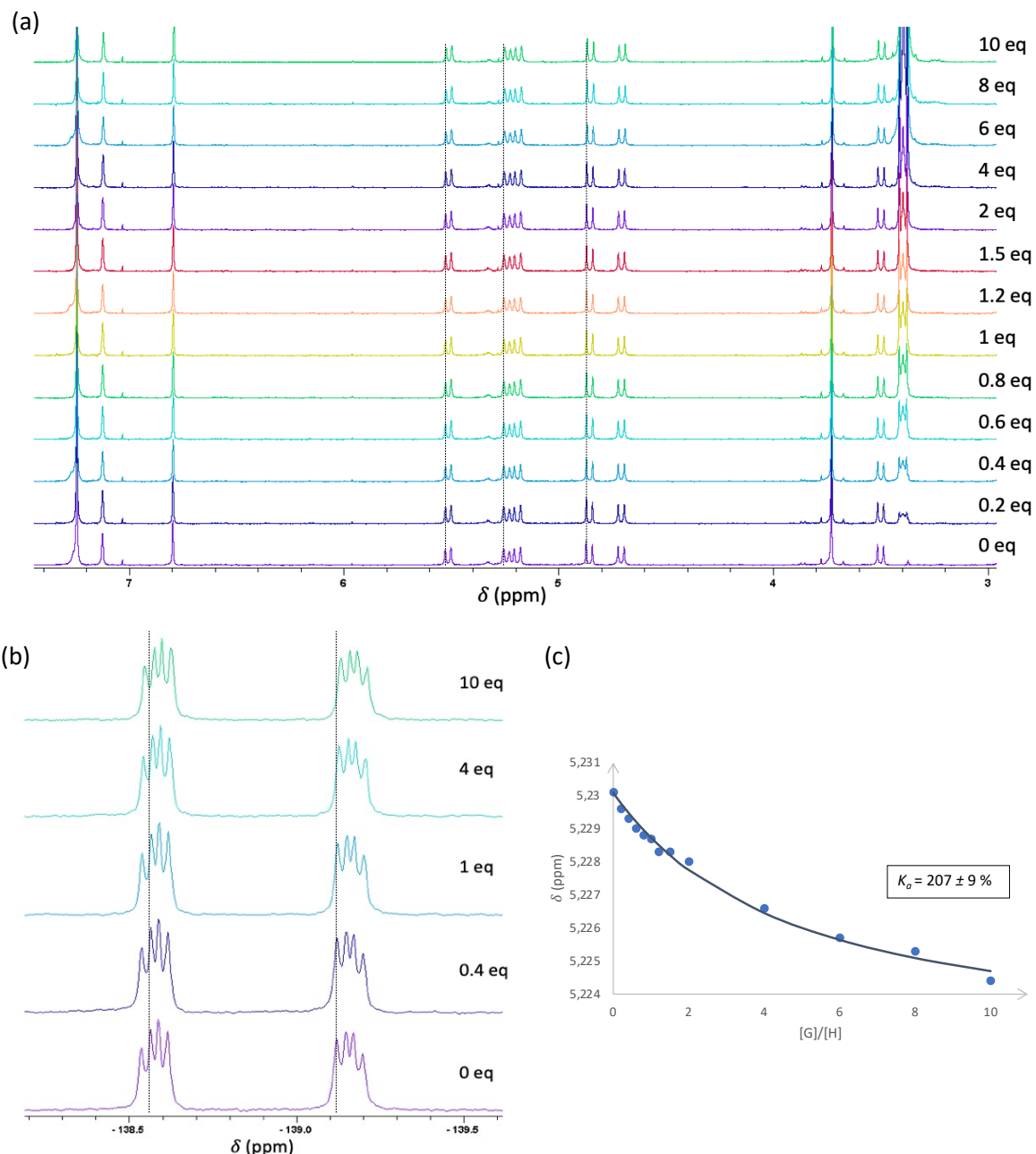


Figure 89. Titration a) RMN ^1H et b) RMN ^{19}F (500 MHz, CDCl_3 , 298 K) de l'hémicryptophane *para*-fluoré **53** ($[\text{C}_{\text{host}}] = 5 \text{ mM}$) par TBACl ; c) Courbe de titrage par RMN ^1H correspondante : Les déplacements chimiques induits δ du proton de l'hôte à 5,23 ppm ont été mesurés et tracés en fonction du ratio [invité]/[hôte]. La courbe a été ajustée avec le programme Bindfit en stœchiométrie 1:1.

Ensuite, nous avons étudié l'anion linéaire triiodure (Tableau 4). En comparant les cages *para* et *para*-fluoré, possédant une taille de cavité similaire, nous pouvons voir que, comme précédemment, l'hémicryptophane le plus électrodéficient, possède une meilleure constante d'association ($K_a = 416$). Plus impressionnant encore, la constante d'association déterminée en présence de la cage *méta* est dix fois plus élevée ($K_a = 4626$, Figure 90). En regardant toutes les constantes d'association obtenues pour cette cage *méta* **33**, nous pouvons voir que ce récepteur démontre une sélectivité particulière pour cet anion triiodure.

Cette sélectivité peut s'expliquer par la structure de l'hôte **33** qui présente une taille de cavité inférieure à celle des récepteurs *para* et *para-fluoré* menant à une bonne complémentarité de taille avec cet anion. En effet, le rapport du volume de Van der Waals du triiodure ($V_{vdW} = 98,984 \text{ \AA}^3$) sur celui de la cavité de l'hôte *méta* est de 59% (contre 32 et 30% pour les cages *para* et *para-fluoré* respectivement), ce qui se rapproche de l'association optimale en terme de complémentarité de taille décrite par J. REBECK en 1998 qui est de $55\% \pm 10\%$.³³

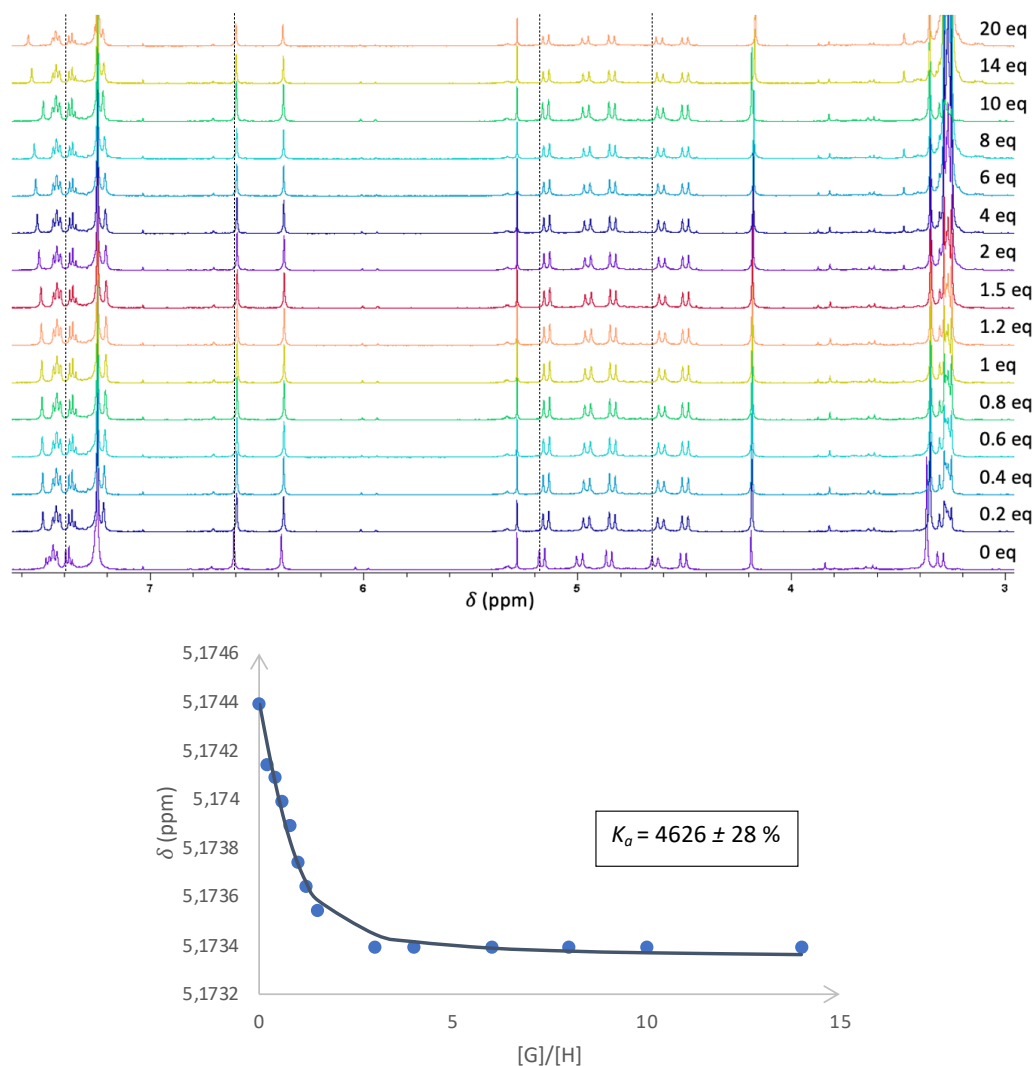


Figure 90. Titration RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3 , 298 K) de l'hémicryptophane *méta* **33** en présence de TBAI_3 (en haut). Courbe de titrage correspondante : Les déplacements chimiques induits δ du proton de l'hôte à 5,17 ppm ont été mesurés et tracés en fonction du ratio [invité]/[hôte]. La courbe a été ajustée avec le programme Bindfit en stœchiométrie 1:1.

Les propriétés de complexation des trois hémicryptophanes envers le nitrate, de géométrie trigonale plane, ont ensuite été étudiées (Tableau 4). Cet anion n'a montré qu'une très faible affinité pour nos trois cages, avec une constante d'association maximale de 66 en présence de l'hémicryptophane *para* (Figure 91). Pourtant, le nitrate est connu pour avoir une bonne affinité avec de nombreux récepteurs électrodéficients.⁷⁸

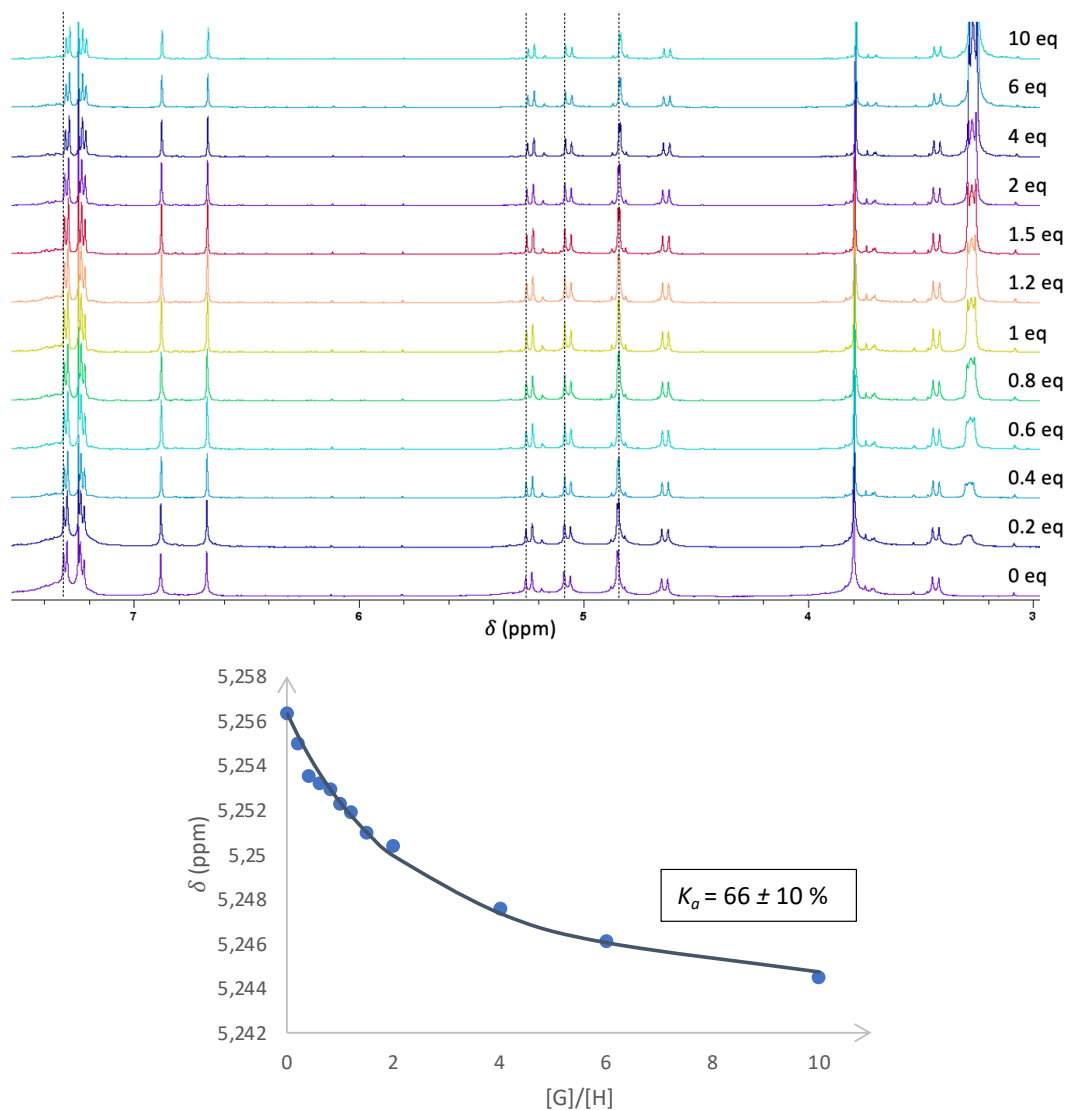


Figure 91. Titration RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3 , 298 K) de l'hémicryptophane *para* 45 en présence de TBANO_3 (en haut). Courbe de titrage correspondante : Les déplacements chimiques induits δ du proton de l'hôte à 5,25 ppm ont été mesurés et tracés en fonction du ratio [invité]/[hôte]. La courbe a été ajustée avec le programme Bindfit en stœchiométrie 1:1.

L'anion hexafluorophosphate ne montre aucune affinité pour la cage *méta* et une affinité très faible pour les cages *para* et *para-fluoré* avec des constantes d'association de 14 et 22 respectivement (Tableau 4).

Nous nous sommes ensuite intéressés au perrhénate ReO_4^- , analogue structural du pertechnétate TcO_4^- . Malheureusement celui-ci ne montre pas d'affinité particulière pour l'une de nos cages avec une constante d'association moyenne de 23 (Tableau 4).

Le dihydrogénophosphate n'est complexé par aucun des trois hémicryptophanes.

Nous avons ensuite regardé le picrate de tétraméthylammonium mais encore une fois, celui n'a montré d'affinité pour aucune de nos trois cages, pouvant s'expliquer par son volume important.

Nous avons par la même occasion pu observer que le cation tétraméthylammonium n'était pas non plus complexé par l'unité CTV des trois hémicryptophanes par interactions π -cationiques ce qui est pourtant souvent le cas pour d'autres hémicryptophanes ou encore cryptophanes.^{214,188,186} Nous pouvons imaginer que la présence de l'unité benzène-triimide électrodéficiente soit responsable de cette observation.

Enfin, nous avons également testé l'acétate qui présente une constante d'association de 99 avec l'hôte le plus électrodéficient mais des constantes inférieures à 1 lorsqu'il est mis en solution avec la cage *para* ou encore *méta* (Tableau 4).

Quelques complexes hôte-invité 1:1 ont été analysés par spectrométrie de masse haute résolution (Tableau 5). Quatre des six complexes testés ont pu être confirmés par mesure de masse exacte [cage *para*-fluoré + I]⁻; [cage *para*-fluoré + Cl]⁻; [cage *para*-fluoré + Br]⁻ et enfin le complexe [cage *para* + NO₃]⁻.

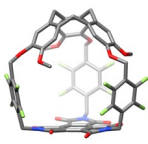
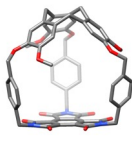
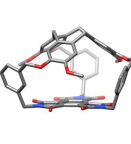

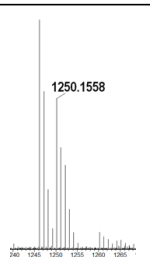
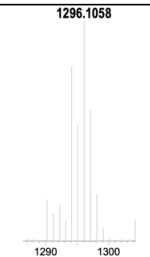

Hémi-cryptophane	 <i>Para-fluoré</i>				 <i>para</i>	 <i>méta</i>
	Iodure	Chlorure	Bromure	acétate	Nitrate	triiodure
Valeur de m/z théorique	1342,0923	1250,1567	1296,1058	1224,2011	1061,2887	1380,0143
Valeurs de m/z expérimentales	1342,0953 1342,0930 1342,0942	1250,1558 1250,1544 1250,1583	1296,1077 1296,1066 1296,1058	Non observé	1061,2902 1061,2885 1061,2893	Non observé
Spectre de masse du complexe d'inclusion				Non observé		Non observé

Tableau 5. Analyses par spectroscopie de masse (HRMS) des complexes d'inclusion [hémicryptophane-anion]⁻.

De multiples tentatives de cristallisation de ces complexes hôte-invité ont été réalisées mais ne se sont pas révélées fructueuses.

Nous avons également voulu étudier les propriétés de complexation des trois hémicryptophanes envers l'anion azoture, dans les mêmes conditions de titration RMN ^1H que précédemment. Les constantes d'association obtenues sont présentées dans le tableau suivant (Tableau 6). Les spectres RMN étaient légèrement déformés dû à un problème de shim sur l'appareil ce qui nous a fait analyser ces résultats avec précaution. De plus, un changement de couleur marqué avait été observé lors de la préparation d'une solution d'hôte (**45**, **33** ou **53**) avec un équivalent d'azoture de tétrabutylammonium. Ainsi, nous nous attendions à observer une forte affinité lors de la formation de ces complexes d'inclusion et non pas des constantes d'association aussi faibles que celles déterminées par RMN ^1H ($K_a = 28$ au maximum).

Hémicryptophane	<i>Para</i> 45	<i>Méta</i> 33	<i>Para-fluoré</i> 53
TBAN ₃	12	<1	28

Tableau 6. Constantes d'association (K_a) déterminées par titrations RMN ^1H pour la formation de complexes 1:1 entre l'azoture et les hémicryptophanes **45**, **33** et **53** (CDCl_3 , 298K, 500 MHz, $[\text{C}_{\text{host}}] = 5 \text{ mM}$).

De ce fait, nous avons décidé de réaliser également ces expériences de titrage par spectroscopie UV-Vis. Les variations d'absorbances des solutions d'hémicryptophanes à 3 mM ont été suivies pour chaque ajout d'une solution d'azoture de tétrabutylammonium dans le DCM à concentration constante. Les spectres obtenus accompagnés du suivi de la variation d'absorbance à une longueur d'onde donnée en fonction du nombre d'équivalent de TBAN₃ présent en solution sont présentés Figure 92, Figure 93 et Figure 94 pour les hémicryptophanes *para* **45**, *méta* **33** et *para-fluoré* **53** respectivement.

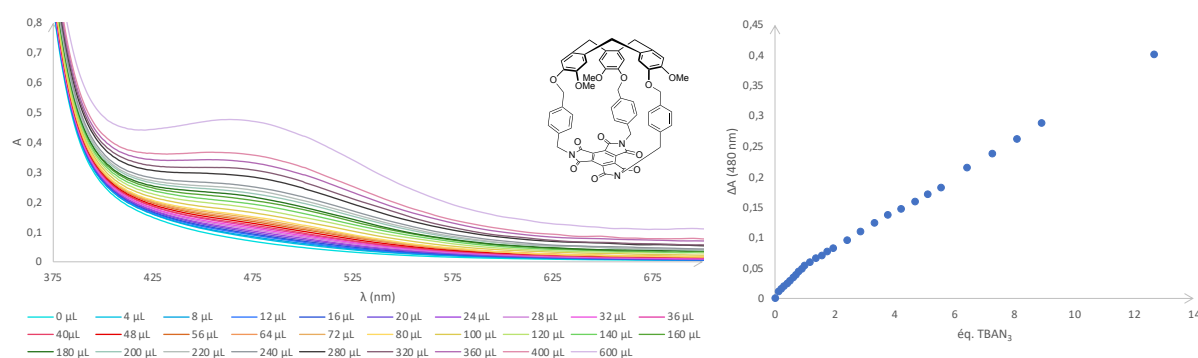


Figure 92. Évolution des spectres d'absorption d'une solution à 3 mM d'hémicryptophane *para* **45** avec l'ajout d'une solution d'azoture de tétraméthylammonium à 0,15 M dans le DCM à 298 K. Suivi de la différence d'absorbance à 480 nm en fonction du nombre d'équivalents de TBAN₃.

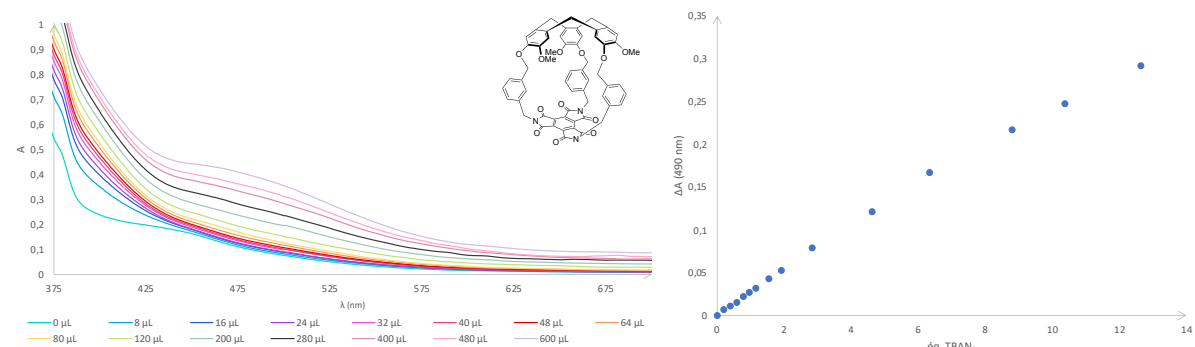


Figure 93. Évolution des spectres d'absorption d'une solution à 3 mM d'hémicryptophane *mé*ta **33** avec l'ajout d'une solution d'azoture de tétraméthylammonium à 0,15 M dans le DCM à 298 K. Suivi de la différence d'absorbance à 490 nm en fonction du nombre d'équivalent de TBAN₃.

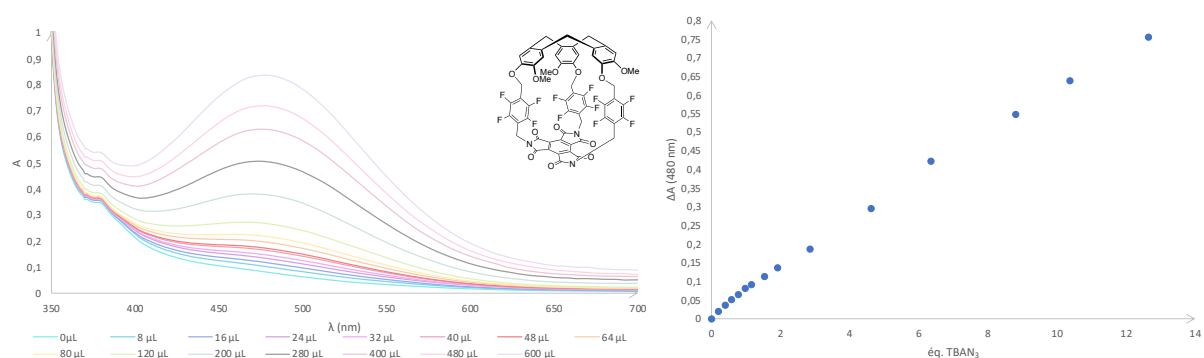


Figure 94. Évolution des spectres d'absorption d'une solution à 3 mM d'hémicryptophane *para*-fluoré **53** avec l'ajout d'une solution d'azoture de tétraméthylammonium à 0,15 M dans le DCM à 298 K. Suivi de la différence d'absorbance à 480 nm en fonction du nombre d'équivalent de TBAN₃.

On observe sur ces spectres UV-Vis l'apparition d'une bande de transfert de charge vers 500 nm au cours de l'ajout de l'azoture, avec une intensité de plus en plus forte dans l'ordre cage *mé*ta < cage *para* < cage *para*-fluoré. Sur les graphiques de suivi de variation d'absorbance en fonction du nombre d'équivalent de TBAN₃, deux phénomènes distincts semblent se produire pour les hémicryptophanes *para* et *para*-fluoré (Figure 92 et Figure 94). En effet, nous pouvons observer deux pentes de droite différentes, l'une entre 0 et 1 équivalent et la seconde entre 1 et 14 équivalents. Nous avons alors émis l'hypothèse que le premier phénomène pourrait correspondre à la complexation d'une molécule d'azoture au sein de la cavité de la cage et qu'ensuite, au-delà de 1 équivalent d'azoture présent en solution, une reconnaissance indifférenciée à l'extérieur de la cage au niveau de l'unité électrodéficiente BTI pouvait se produire.

Pour tenter de confirmer cette hypothèse, nous avons effectué une titration dans les mêmes conditions en remplaçant l'hémicryptophane par un BTI-(Bz)₃ **25a** après l'avoir synthétisé selon un protocole décrit dans la littérature afin de pouvoir s'en servir comme contrôle.²⁰⁸

Effectivement, ne possédant pas de cavité, la reconnaissance de l'anion azoture peut se faire de façon indifférenciée sur l'une des deux faces du BTI.

Les résultats de cette nouvelle titration sont présentés Figure 95, où nous pouvons voir, de façon identique, l'apparition d'une bande de transfert de charge vers 500 nm au cours de l'addition de l'azoture de tétrabutylammonium. Concernant la variation de l'absorbance, nous pouvons observer que dans le cas présent, un seul phénomène semble se produire.

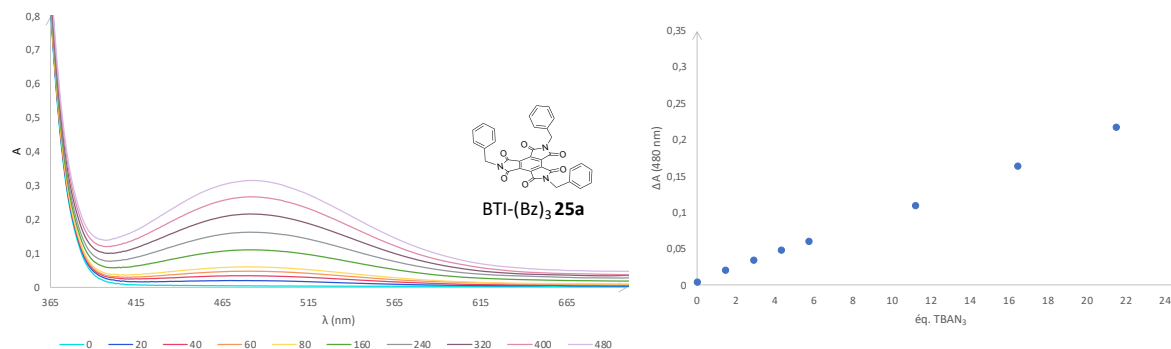


Figure 95. Évolution des spectres d'absorption d'une solution à 3 mM de contrôle BTI-(Bz)₃ **25a** avec l'ajout d'une solution d'azoture de tétraméthylammonium à 0,15 M dans le DCM à 298 K. Suivi de la différence d'absorbance à 480 nm en fonction du nombre d'équivalent de TBAN₃.

Ensuite, une comparaison des pentes des différentes droites obtenues a été réalisée, toujours dans l'objectif de confirmer notre hypothèse sur le mode de reconnaissance : au sein de la cavité de la cage et à l'extérieur de celle-ci dans le cas des hémicryptophanes *para* **45** et *para-fluoré* **53**. Ainsi, pour pouvoir confirmer notre hypothèse, nous voulions observer des pentes de droites pour les cages *para* et *para-fluoré*, identiques à celle du contrôle BTI-(Bz)₃ entre 1 et 14 équivalents. Malheureusement, les droites obtenues ne possèdent pas toutes les mêmes pentes, ce qui nous empêche de conclure sur le type de complexe de transfert de charge formé entre nos hémicryptophanes et l'azoture (Figure 96).

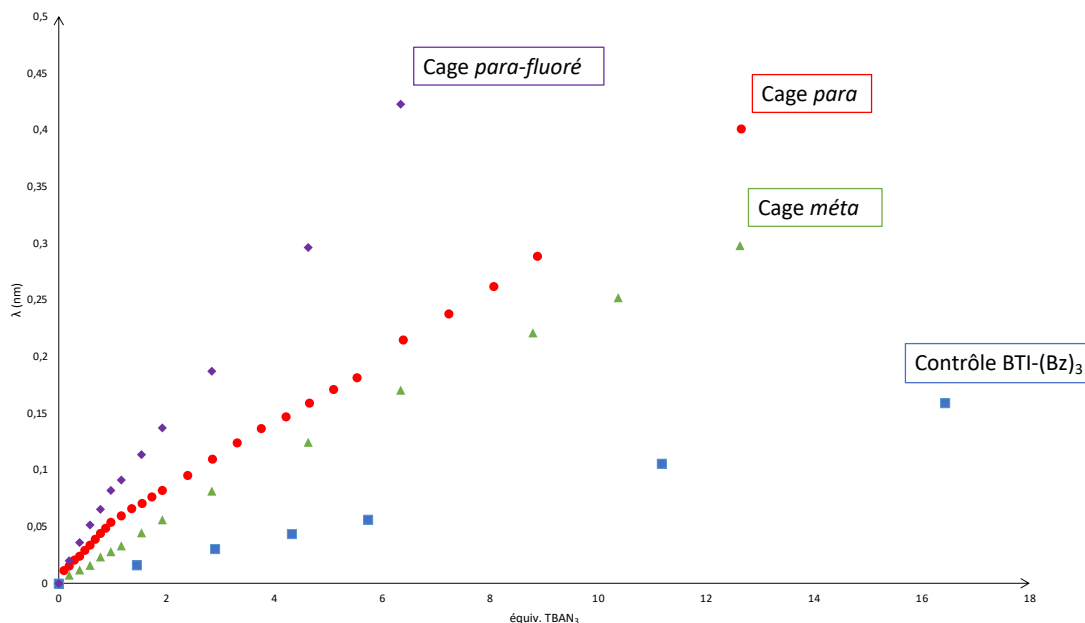


Figure 96. Comparaison des profils de titration obtenus à 480 nm des hémicryptophanes **45**, **33**, **53** et du contrôle **25a**.

En revanche, en analysant la littérature²¹⁵ et notamment l'étude de Wang¹⁰⁶ présentée en introduction, sur l'encapsulation sélective d'un azoture au sein d'une cage comportant deux unités BTI, un transfert d'électron de N_3^- vers notre unité benzènetriimide est envisageable, qui produirait alors les composés radicalaires $BTI^{\bullet-}$ et N_3^{\bullet} .

Après l'étude des propriétés de complexation de molécules anioniques au sein de nos hémicryptophanes en exploitant les interactions π -anioniques, nous nous sommes intéressés à la reconnaissance de molécules zwitterioniques ou encore de paires d'ions. En effet, en exploitant le caractère hétéroditopique de nos récepteurs, les interactions opposées π -anionique et π -cationique devraient pouvoir agir en synergie et ainsi démontrer de plus fortes affinités pour ces molécules invités di-chargés en comparaison avec les molécules anioniques.

5) Études d'encapsulation de molécules zwitterioniques et de paires d'ions

a. Introduction

Les espèces zwitterioniques sont omniprésentes dans les processus biologiques. Par exemple, les acides aminés, qui sont présents dans tous les organismes vivants et qui jouent un rôle fondamental dans les processus biochimiques tels que la transmission de signaux ou la construction de structures cellulaires, sont pour la plupart sous forme zwitterionique au pH biologique. Par conséquent, la complexation de zwitterions par le biais de récepteurs synthétiques attire depuis longtemps l'attention des chimistes mais la tâche est complexe.

Tout d'abord, ces molécules invitées sont des espèces fortement solvatées dans l'eau. De plus, il est nécessaire de concevoir des récepteurs moléculaires possédant de multiples sites de reconnaissance, capables d'entreprendre des interactions bien spécifiques et de nature opposée.²¹⁶

Nous avons alors fait l'hypothèse qu'avec nos hémicryptophanes hétéroditopiques *para* **45**, *méta* **33** et *para-fluoré* **53**, la reconnaissance de molécules zwitterioniques ou encore de paires d'ions uniquement via des interactions π -anionique et π -cationique serait possible. En effet, bénéficiant du caractère électrodonneur de l'unité CTV, et de l'unité BTI électrodéficiente le tout dans un milieu confiné, nous avons des récepteurs de choix pour sonder les effets de ces interactions opposées au sein d'un même récepteur (Figure 97). L'objectif principal est de mettre en évidence la synergie potentielle entre les interactions π -anioniques et π -cationiques.

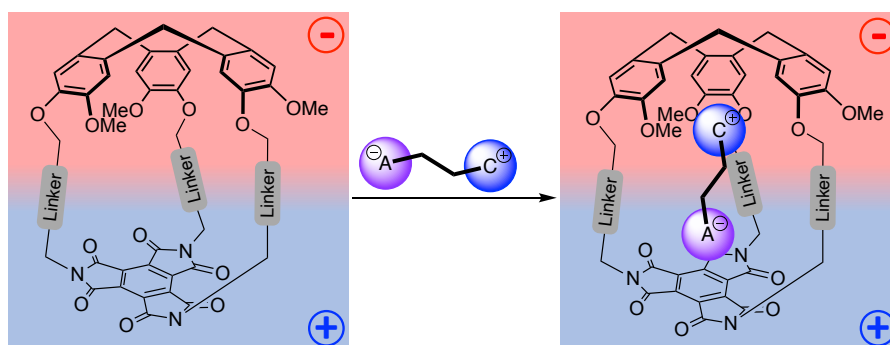


Figure 97. Représentation schématique de la complexation d'une molécule zwitterionique au sein d'un hémicryptophane hétéroditopique présentant une partie haute riche en électrons et une partie basse électrodéficiente.

b. Reconnaissance de zwitterions et de paires d'ions par les hémicryptophanes para, méta et para-fluoré.

Dans un premier temps, une série de titration RMN ^1H avec les hôtes **45**, **33** et **53** en présence des plusieurs zwitterions a été réalisée dans le DMSO avec 10% de D_2O afin d'assurer la solubilité des espèces zwitterioniques. Pour des raisons de solubilité également, l'hôte a été ajouté progressivement à une solution de molécules invitées, moins concentrée.

Malheureusement, d'importants problèmes de reproductibilité des résultats obtenus sont rapidement survenus.

Prenons le cas de la glycine par exemple en présence de la cage *para* **45** :

La première expérience de titration RMN ^1H effectuée dans un mélange DMSO/ D_2O 10%, avait mené à la détermination d'une constante d'association inférieure à 1. De plus, si l'on regarde le tout premier spectre RMN obtenu lors de cette titration, nous pouvons voir un pic fin correspondant au groupement CH_2 de la glycine seule en solution (Figure 98, 1^{ère} expérience).

La deuxième expérience de titration RMN réalisée exactement dans les mêmes conditions, sans changer un seul paramètre, avait mené à l'obtention d'une constante d'association de 1012. De plus, le pic observé sur le premier spectre de cette 2^{ème} expérience, correspondant ainsi également à la glycine est apparu beaucoup plus large (Figure 98, 2^{ème} expérience).

Enfin, lors de la troisième expérience, toujours réalisée dans des conditions identiques, dès la première expérience, deux pics distincts étaient observables sur le spectre correspondant à la glycine seule en solution, l'un fin et le second plus large (Figure 98, 3^{ème} expérience). Il en résulte qu'une constante d'association inférieure à 1 a été déterminée pour le pic fin et une constante de 1631 a été trouvée pour le pic plus large.

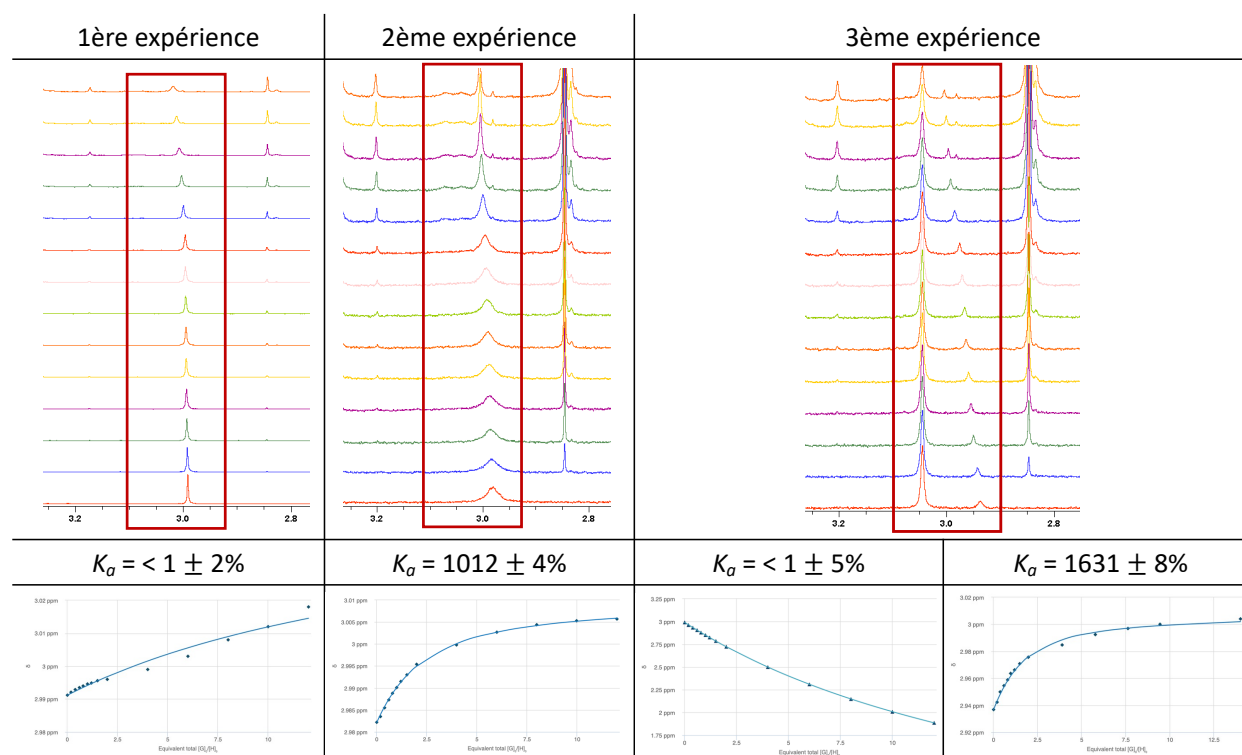


Figure 98. Résumé des trois expériences de titration de la glycine (0,5 mM) par la cage *para* (12 mM) réalisées par RMN ^1H dans un mélange DMSO/ D_2O 10%.

Une hypothèse est que nous observons la glycine sous différents états de protonation et non pas seulement sous sa forme zwitterionique bien qu'avec un mélange DMSO/D₂O nous espérons être un pH proche de 7.²¹⁷ En effet, le passage de la glycine di-chargée à mono-chargée pourrait expliquer cette différence drastique de constante d'association avec nos récepteurs hétéroditopiques (Figure 99).

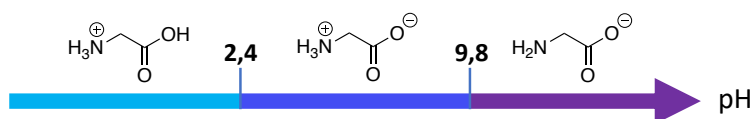


Figure 99. Représentation des différentes formes que peut adopter la glycine en fonction du pH dans l'eau.

Pour confirmer notre hypothèse, nous avons préparé des solutions tamponnées à pH 9,8 et pH 7 dans l'eau deutéré et effectué des titrations RMN ¹H en utilisant 10% de ces solutions dans le DMSO. Les résultats obtenus vont dans le sens de notre hypothèse (Figure 100). A pH basique, avec la glycine sous forme anionique, une constante d'association inférieure à 1 a été obtenue en présence de l'hémicryptophane *para*, en revanche, à pH neutre, avec la forme zwitterionique de la glycine, une constante de 4334 a été déterminée. La forme zwitterionique de la glycine présente plus d'affinité pour nos récepteurs car elle bénéficie, en plus des interactions π -anioniques, d'interactions π -cationiques.

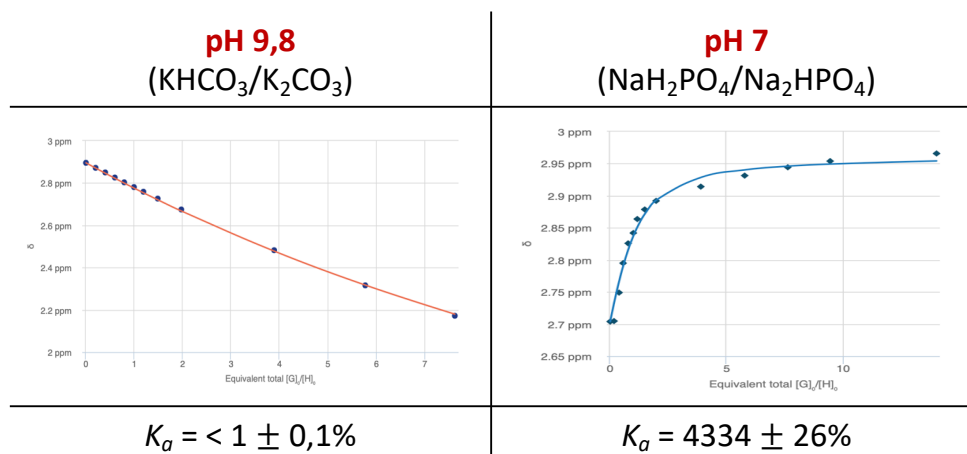


Figure 100. Constantes d'association obtenues lors des titrations RMN ¹H de la glycine par la cage *para* 45 réalisées à pH 9,8 et pH 7.

Ainsi, pour ne plus être confronté à ce problème, toutes les titrations qui ont suivies ont été réalisées en milieu tamponné. Malheureusement, les sels NaH₂PO₄ et Na₂HPO₄, conduisaient à l'obtention de signaux élargis en RMN pour tous les protons, y compris ceux de la cage, ce qui ne facilitait pas la détermination des constantes d'association. Par conséquent, une solution tamponnée à pH 6,5 préparée avec les sels KH₂PO₄/K₂HPO₄ a été utilisée pour toutes les titrations qui ont suivi.

Les zwitterions et paires d'ions testés ainsi que les constantes d'association obtenues en présence des trois hémicryptophanes sont présentés dans le tableau suivant (Tableau 7) :


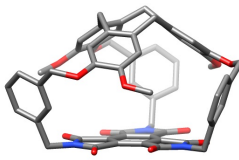
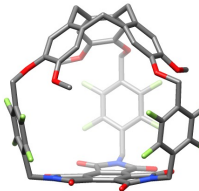
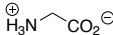
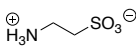
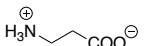
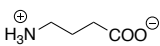
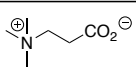
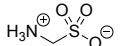
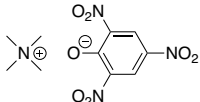
				
		<i>Para</i> 45	<i>Méta</i> 33	<i>Para-fluoré</i> 53
Glycine		241	1979	1746
Taurine		<1	<1	217
β-alanine		2090	2243	1841
GABA		1405	2510	1415
β-alanine bétaine		617	26	<1
$\text{NH}_4\text{CH}_3\text{SO}_3$		<1	75	115
TBACH$_3\text{SO}_3$		<1	181	283
Acide aminomethane sulfonique		Fit failed	<1	<1
TMApicrate		<1	<1	<1

Tableau 7. Constantes d'association (K_a) déterminées par titrations RMN ^1H pour la formation de complexes 1:1 substrat (0,5 mM) : hémicryptophane (12 mM **45**, **33** ou **53**) (DMSO/buffer phosphate 10%, 298K, 500 MHz).

Premièrement, nous avons étudié les propriétés de complexation des trois hémicryptophanes envers la glycine. Les cages *méta* et *para-fluoré* ont montré de fortes constantes d'association ($K_a = 1979$ et 1746 respectivement) comparées à la cage *para*. Ces bonnes affinités peuvent venir des interactions π -anioniques et π -cationiques qui agissent en synergie au sein de la cavité des hémicryptophanes **33** et **53** grâce à une bonne complémentarité stérique entre l'hôte et le récepteur.

Ensuite, la taurine a été étudiée, présentant deux atomes de carbone sur sa chaîne, terminée par les groupements ammonium et sulfonate. La cage *para-fluoré* est le seul hôte montrant une affinité pour ce zwitterion ($K_a = 217$). Ceci peut s'expliquer par le groupement anionique sulfonate, plus encombré que le groupement carboxylate, ayant ainsi besoin d'un site de complexation électrodéficient plus important.

La β -alanine bêtaïne, constituée également de deux atomes de carbone sur sa chaîne et de groupements carboxylates et triméthylammonium, présente cette fois-ci une meilleure affinité pour la cage *para*. Cet hémicryptophane, possédant à la fois une grande taille de cavité et étant majoritairement électro-enrichie, est plus favorable à la reconnaissance du cation triméthylammonium relativement encombré que les hémicryptophanes *méta* et *para-fluoré*.

L'acide aminométhane sulfonique n'a montré aucune affinité pour nos hémicryptophanes, sans doute dû à sa partie anionique trop encombrée pour une bonne complexation avec les cages *para* et *méta*, qui sont trop électro-enrichies, et à sa taille de chaîne carbonée trop courte pour bénéficier de la synergie des interactions π -anioniques (entre le groupement sulfonate et le BTI) et π -cationiques (entre le groupement ammonium et le CTV) au sein de la cavité de la cage *para-fluoré*.

Nous nous sommes ensuite intéressés à la GABA et la β -alanine possédant 3 et 2 atomes de carbone sur leur chaîne respectivement, terminées par les groupements ammonium et carboxylate.

Les expériences de titration de la GABA par les trois hémicryptophanes **45**, **33** et **53** ont mené à l'obtention des constantes d'association suivantes : $K_a = 1405 \pm 23 \%$ pour la cage *para* ; $K_a = 2519 \pm 24 \%$ pour la cage *méta* et $K_a = 1415 \pm 6 \%$ pour la cage *para-fluoré*.

On remarque que pour les cages *para* et *méta*, les erreurs associées aux constantes d'association sont assez élevées. En effet, la modélisation de la courbe de titration n'est pas bonne, pouvant s'expliquer par les points expérimentaux ou encore par le modèle utilisé (Figure 101, (a) et (b) en bleu). De ce fait, d'autres rapports de stœchiométrie ont alors été testés. Rappelons que pour les zwitterions et les paires d'ions, les titrations ont été réalisées par titrage de l'invitée par l'hémicryptophane pour des raisons de solubilité, correspondant ici de ce fait à des rapports [GABA]:[Hémicryptophane].

Si la stœchiométrie 1:2 donnait des résultats aberrants en termes de constantes et de pourcentage d'erreur, la stœchiométrie 2:1 ([GABA]:[Hémicryptophane]) donne un modèle plus en accord avec les points expérimentaux obtenus (Figure 101, (a) et (b) en rouge).

Ainsi, des constantes d'association $K_{a1} = 103 \pm 18 \%$ et $K_{a2} = 7 \times 10^4 \pm 39 \%$ ont été obtenues pour la cage *para* et $K_{a1} = 4 \pm 8 \%$ et $K_{a2} = 1 \times 10^6 \pm 21 \%$ pour la cage *méta*. Cependant, une disparité aussi marquée entre les constantes K_{a1} et K_{a2} semble peu plausible, étant donné que même les systèmes biologiques ne manifestent généralement pas des coefficients de coopérativité supérieurs à 100.

La cage *para-fluoré* quant à elle, donne des constantes d'association, des erreurs associées et une allure de courbe de modélisation acceptable aussi bien dans le cas de stœchiométrie 1:1 ($k_a = 1415 \pm 6 \%$) que 2:1 ($K_{a1} = 1028 \pm 2 \%$ et $K_{a2} = 1392 \pm 15 \%$), Figure 101 (c).

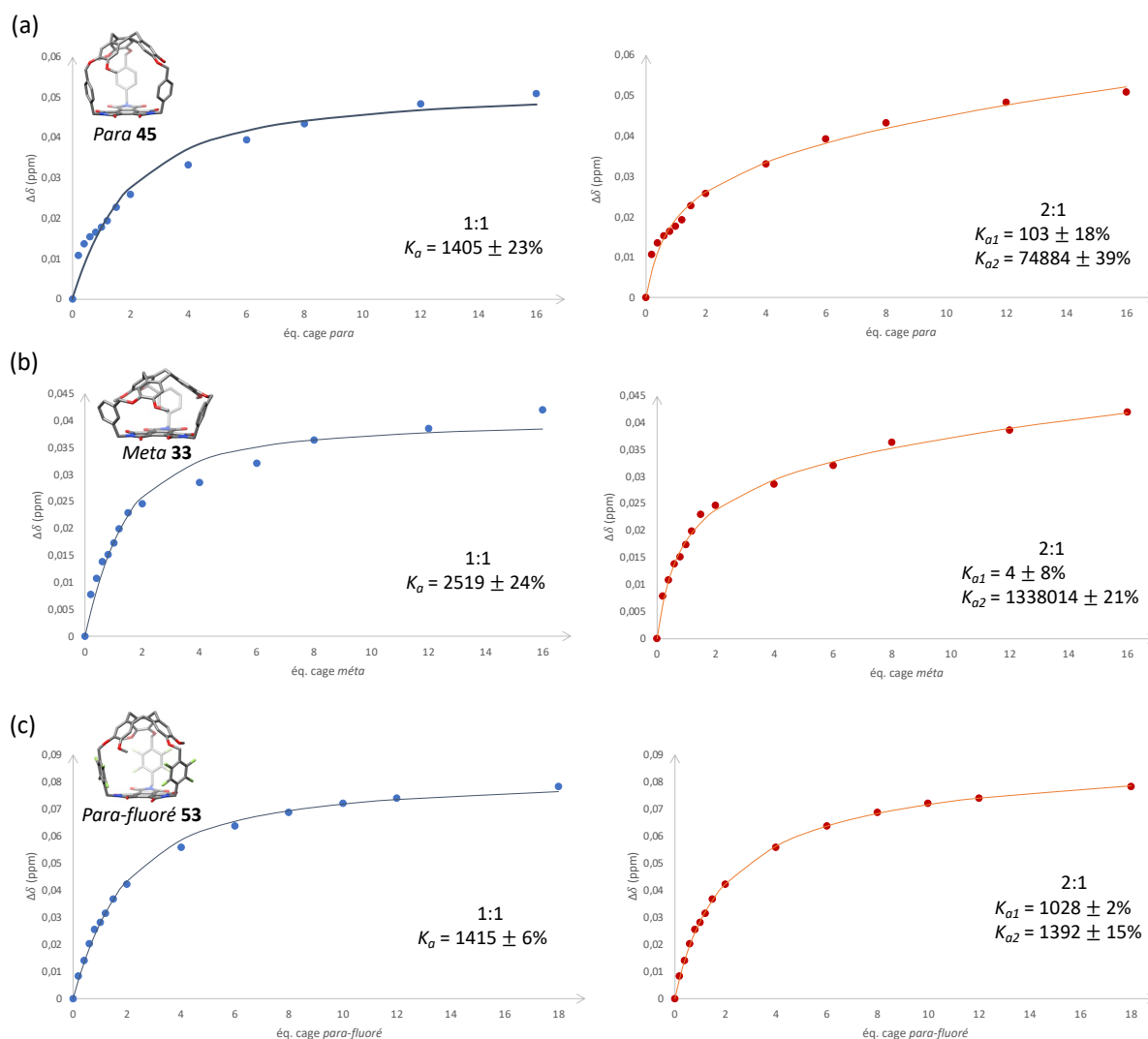


Figure 101. Courbes de titrage par RMN ^1H (DMSO/buffer phosphate in D_2O 10%) de la GABA avec l'hémicryptophane (a) *para* **45** ; (b) *méta* **33** et (c) *para-fluoré* **53**. Les modifications de déplacements chimiques $\Delta\delta$ des protons du zwitterion ont été mesurées et tracées en fonction du nombre d'équivalent de cage (point). Les courbes ont été modélisées avec le programme Bindfit (lignes) avec une stœchiométrie 1:1 à gauche, en bleu ; et 2:1 (GABA: hémicryptophane) à droite, en rouge.

Des observations tout à fait semblables ont été faites lors de la titration de la β -alanine par les hémicryptophanes **45**, **33** et **53**. Une stœchiométrie 2:1 semble correspondre au mieux aux complexes d'inclusion formés entre la β -alanine et les hémicryptophanes *para* et *méta* bien que les erreurs associées aux constantes d'association restent très élevées surtout dans le cas de la cage *para* (Figure 102, (a) et (b)).

Concernant la cage *para-fluoré*, une constante d'association de $1841 \pm 11\%$ est obtenue avec une stœchiométrie 1:1, contre $K_{a1} = 698 \pm 4\%$ et $K_{a2} = 3268 \pm 15\%$ en stœchiométrie 2:1 avec une courbe de modélisation proche des points expérimentaux dans les deux cas (Figure 102, (c)).

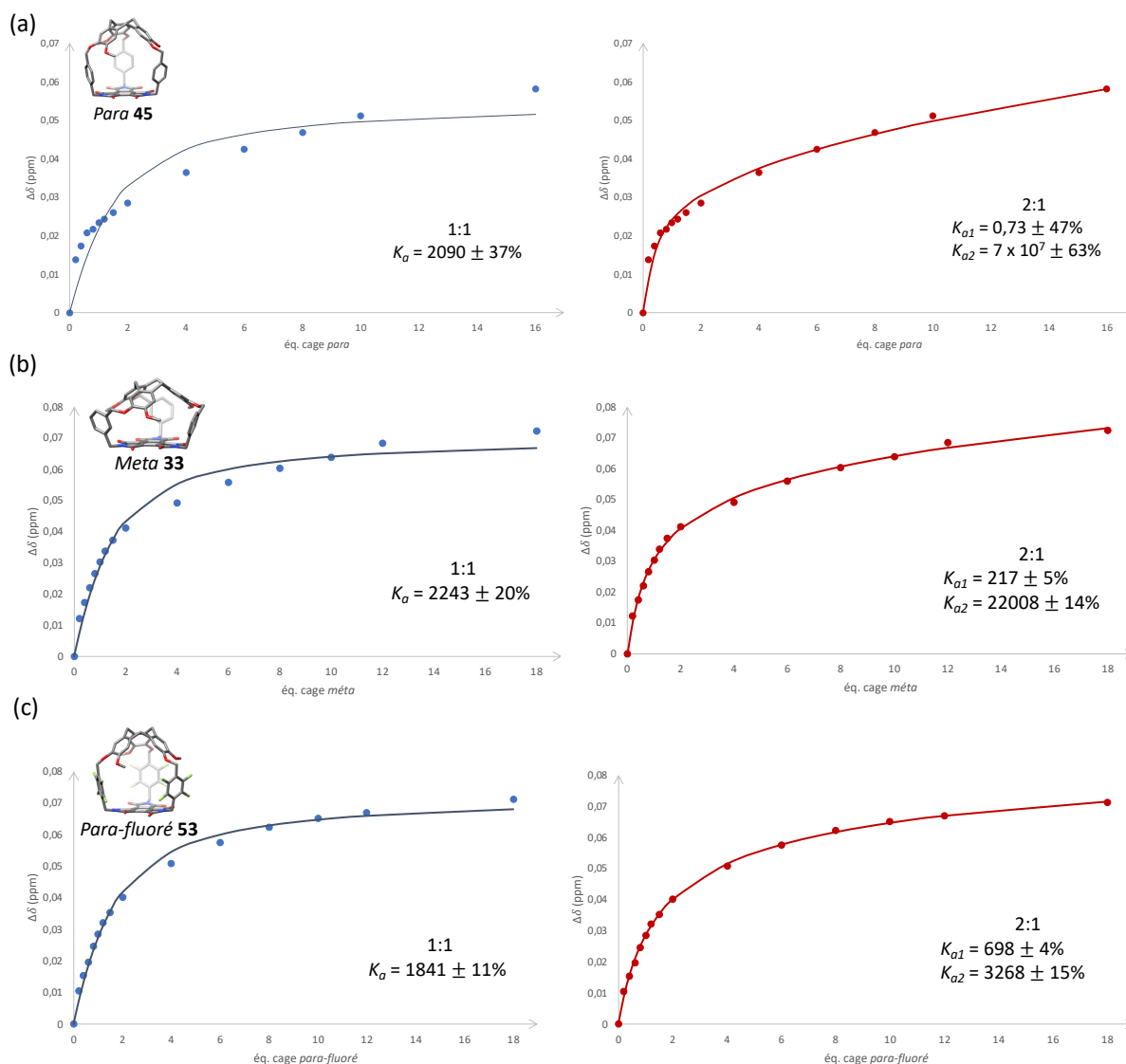


Figure 102. Courbes de titrage par RMN 1H (DMSO/buffer phosphate in D_2O 10%) de la β -alanine avec l'hémicryptophane (a) *para* 45 ; (b) *mé*ta 33 et (c) *para-fluoré* 53. Les modifications de déplacements chimiques $\Delta\delta$ des protons du zwitterion ont été mesurées et tracées en fonction du nombre d'équivalent de cage (point). Les courbes ont été modélisées avec le programme Bindfit (lignes) avec une stœchiométrie 1:1 à gauche, en bleu ; et 2:1 (β -alanine : hémicryptophane) à droite, en rouge.

D'un point de vue encombrement stérique, il semble difficile d'encapsuler deux molécules de GABA ou même de β -alanine au sein de la cavité de la cage *mé*ta par exemple. En effet, une seule molécule de GABA ($V_{vdW} = 128 \text{ \AA}^3$) représente déjà 77% du volume de cavité de la cage *mé*ta. Ainsi nous pouvons proposer une encapsulation seulement partielle de deux molécules de zwitterions au sein de l'hémicryptophane *mé*ta et sûrement *para* comme mode de complexation.

Ensuite, nous nous sommes intéressés à quelques paires d'ions afin d'en apprendre plus sur l'influence des différents cations et anions. Le méthane-sulfonate d'ammonium ne présente aucune affinité pour l'hémicryptophane *para* et une faible affinité pour l'hémicryptophane *mé*ta ($K_a = 75$). En revanche, une meilleure affinité en présence de

l'hémicryptophane *para-fluoré* a été observée ($K_a = 115$) en accord avec les résultats obtenus lors des titrations en présence de la Taurine.

En remplaçant l'ammonium par le tétrabutylammonium en tant que contre ion, une augmentation des constantes d'association a été observée pour les cages *méta* ($K_a = 181$) et *para-fluoré* ($K_a = 283$) uniquement. Ce changement peut s'expliquer par l'encapsulation compétitive entre les deux ions du sulfonate de méthane d'ammonium qui n'a pas lieu en présence du TBACH₃SO₃ car le tétrabutylammonium ne peut pas rentrer dans la cage du fait de son volume.

Enfin, le tétraméthylammonium picrate a été utilisé pour savoir si le TMA pouvait interagir avec l'une des trois cages dans ces conditions de titration. Il en résulte qu'aucune affinité n'a été observé indiquant l'importance de la coopérativité des interactions π -anionique et π -cationique pour qu'une complexation ait lieu au regard du résultat obtenu lors de la titration de la β -alanine bêtaïne par la cage *para* par exemple.

6) Conclusion et perspectives

Dans ce chapitre, trois nouveaux hémicryptophanes hétéroditopiques ont été synthétisés, basés sur une unité CTV électro-enrichie et une unité benzènetriimide électrodéficiente. La modulation des bras espaceurs nous a permis d'étudier l'influence de la taille de la cavité entre les cages *para* et *méta*, mais également l'influence de l'électrodéficiency entre les cages *para* et *para-fluoré* sur les propriétés de complexation de molécules chargées.

Concernant la reconnaissance de molécules anioniques via des interactions π -anioniques, l'hémicryptophane *para-fluoré*, le plus électrodéficient des trois cages, a montré les constantes d'association les plus élevées. Une seule exception a été observée en présence de l'anion linéaire triiodure. En effet, celui-ci a montré une plus forte affinité pour l'hémicryptophane *méta*, présentant une bonne complémentarité de taille.

La synergie des interactions π -anioniques et π -cationiques a ensuite été étudiée en bénéficiant du caractère hétéroditopique des trois hémicryptophanes.

L'hémicryptophane *para*, qui ne montre quasiment aucune affinité envers les anions, permet une reconnaissance des zwitterions β -alanine, β -alanine bêtaïne et GABA en raison de sa taille de cavité adéquate ainsi que de son large site de complexation de molécules cationiques.

L'hémicryptophane *méta*, qui possède une taille de cavité réduite permet une reconnaissance sélective du triiodure, en raison d'une bonne complémentarité stérique. De plus, cette cage *méta* montre une forte affinité pour la Glycine, le plus petit zwitterion testé.

Finalement, l'hémicryptophane *para-fluoré*, qui permet la reconnaissance de nombreux anions, reconnaît également un certain nombre de zwitterions, grâce à son site de complexation électrodéficient plus important.

Entre les hémicryptophanes *para* et *para-fluoré*, la constante d'association est en général plus élevée pour l'hémicryptophane *para* si le zwitterion présente un groupement cationique assez encombré. En revanche, si la partie anionique du zwitterion est la plus conséquente, alors l'hémicryptophane *para-fluoré* présentera une meilleure affinité envers celui-ci.

Ces résultats démontrent qu'en multipliant les surfaces électrodéficientes au sein d'un hôte, il est possible d'obtenir de meilleures affinités envers des molécules anioniques par synergie d'interactions π -anioniques.

Il a également été montré que la reconnaissance de zwitterions uniquement via la complémentarité d'interactions faibles π -anioniques et π -cationiques au sein d'un récepteur hétéroditopique était possible.

Cependant, la stœchiométrie de certains complexes d'inclusion n'a pas encore été élucidée de façon certaine ; l'obtention de structures cristallines de certains complexes d'inclusion serait un réel bénéfice.

La reconnaissance de paires d'ions devrait être poursuivie, accompagnée d'une étude sur la coopérativité de ces systèmes.

La modulation des bras espaceurs pourrait être approfondie pour augmenter la sélectivité et l'affinité des récepteurs pour un zwitterion donné par exemple.

Aussi, d'autres unités électrodéficientes que le benzène-triimide en tant que partie basse pourraient être introduites afin d'étudier la variation des constantes d'association en fonction du moment quadrupolaire permanent ou bien en fonction de la taille de la surface électrodéficiente.

Enfin, les hémicryptophanes *méta* et *para-fluoré* ayant été dédoublés avec succès par HPLC chirale, la reconnaissance énantiosélective de zwitterions tels que des acides aminés pourra être étudiée.

CHAPITRE 3 :

Commutation de chiralité d'un hémicryptophane en fonction du solvant

1) Introduction

La conception de molécules dotées de fonctions dynamiques intrinsèques a permis d'évoluer vers l'obtention de machines moléculaires dont les travaux pionniers des professeurs Jean-Pierre Sauvage, Sir Fraser Stoddart et Ben Feringa ont été récompensés par le prix Nobel de chimie en 2016.

Les commutateurs moléculaires sont définis comme des espèces chimiques possédant au moins deux états thermodynamiquement (méta)stables et capables d'une interconversion réversible entre eux en réponse à des stimuli externes. Ces commutateurs sont généralement activés par la lumière, la température, des réactifs chimiques ou électrochimiques, ou encore par un changement de solvant.²¹⁸

Une caractéristique notable des interrupteurs ou commutateurs moléculaires est que le travail mécanique net produit par leur fonctionnement répétitif est nul. En effet, lorsque l'interconversion entre deux états se produit en sens inverse le long du même chemin réactionnel, le travail effectué dans la transition avant est annulé par le travail effectué au cours de la transition arrière (Figure 103).²¹⁹

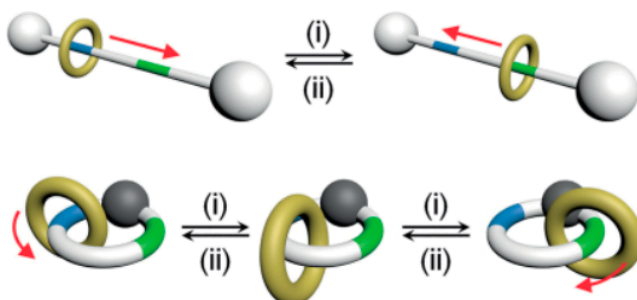


Figure 103. Principe de fonctionnement d'un commutateur moléculaire. Le travail mécanique effectué lors de la transition en avant (i) est annulé par le travail effectué lors de la transition en arrière (ii) (la figure provient de la référence ²¹⁹).

Au cours des dernières décennies, les scientifiques ont accordé beaucoup d'attention à la conception et à la fabrication de divers commutateurs moléculaires fonctionnels, en particulier les commutateurs photo-actifs, tels que les dérivés du dithiénylène, les dérivés de spiropyrane et les dérivés de l'azobenzène, qui jouent un rôle important dans la détection moléculaire, l'autoassemblage moléculaire contrôlable, les systèmes biologiques photo-contrôlés et l'intégration des commutateurs moléculaires dans les circuits électriques à l'état solide. Avec le développement de la chimie supramoléculaire, les molécules mécaniquement entrelacées, en particulier les rotaxanes bistables, sont apparus comme un type important de commutateurs moléculaires.²²⁰

Les exemples de commutateurs au sein de cages moléculaires comportant une unité CTV sont très rares. Un premier exemple a été décrit en introduction de ce manuscrit, il s'agissait d'un hémicryptophane dont la partie basse pouvait rentrer dans la cavité de la cage et ressortir de façon contrôlée et ce, par l'action d'un stimulus externe de coordination/décoordination.

Les cryptophanes et les hémicryptophanes présentant une chiralité induite par l'unité CTV, nous nous sommes alors demandé s'il était possible de commuter leurs conformations à partir d'un stimulus externe.

a. Assemblages supramoléculaires à chiralité commutable

Intéressons-nous plus en détail à la commutation des propriétés de chiralité. Le contrôle précis de la chiralité au niveau moléculaire et macroscopique et dans les assemblages supramoléculaires est indispensable à la structure et aux propriétés de nombreuses molécules naturelles (les sucres, les acides aminés ...) et essentiel au fonctionnement des biosystèmes. Certaines molécules chirales peuvent réagir à des stimuli externes tels que la chaleur,²²¹ la lumière,²²² la pression, le solvant,²²¹ le pH,²²³ le potentiel rédox ou encore à la présence d'agents chimiques menant à l'interconversion entre deux ou plusieurs formes chirales stables de la molécule.

Il existe différents types de chiralité dans les molécules organiques tels que la chiralité ponctuelle lorsque celle-ci se situe au niveau d'un centre stéréogène; la chiralité axiale lorsqu'il y a présence d'un axe stéréogène ; la chiralité hélicoïdale dont l'exemple le plus important dans la nature est la double hélice de l'ADN et enfin la chiralité planaire qui provient de l'arrangement de groupements hors d'un plan, dont font partie les cyclotrivratriylènes.

De nombreux exemples de commutateurs chiraux sont publiés dans la littérature,²²⁴ tel que les alcènes photoréactifs stériquement encombrés du Pr. B. Feringa, présentant une chiralité axiale (Figure 104);²²⁵ ou encore des dérivés de poly(phénylacétylène) en hélice contenant un groupe pendent chiral, comme le résidu d'acide (*R*)- α -méthoxyphénylacétique (MPA), sensible aux ions métalliques (Figure 105).²²⁶

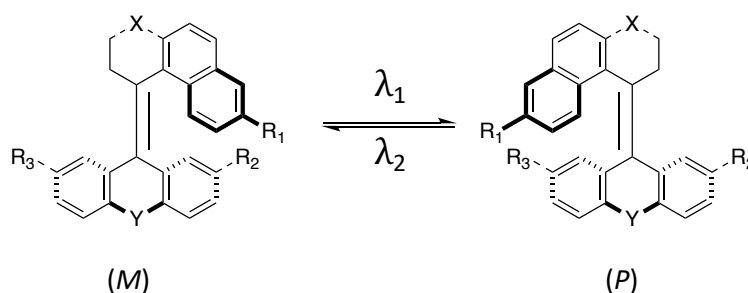


Figure 104. Commutation photo-induite entre les hélices *M* et *P* d'alcènes non-symétriques encombrés.²²⁵

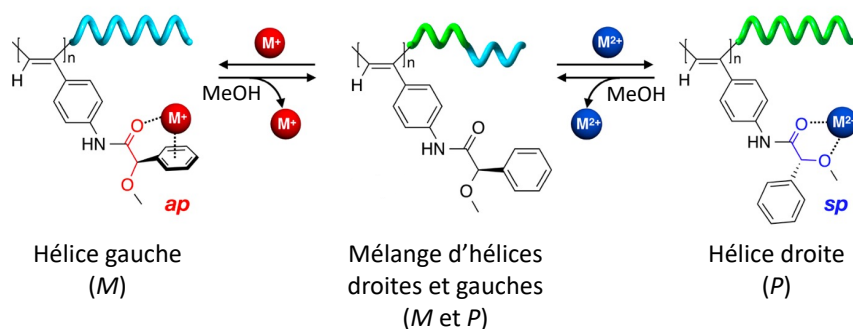


Figure 105. Illustration schématique de la modulation d'une hélice par commutation de conformation des groupements pendants MPA via l'utilisation de cations métalliques en solution (*ap* = *antipériplanaire*, *sp* = *synpériplanaire*) (figure modifiée de la référence ²²⁶).

Parmi les exemples de commutation de chiralité connue dans la littérature, une seule étude a été menée au sein d'un hémicryptophane par le Pr. A. Martinez et le Pr. J.-P. Dutasta (Figure 106).¹⁹⁶ Les complexes d'oxydovanadium(V)-hémicryptophane existent sous forme de mélanges diastéréomériques en raison de l'orientation *M* ou *P* de l'unité cyclotrivrétrylène et des groupes éther chiraux de configuration *S*. La disposition en hélice Δ/Λ de la partie atrane introduit une nouvelle dissymétrie en raison de la structure hélicoïdale restreinte sur le plan de la conformation. Les expériences RMN ¹H ont fourni des données significatives sur le processus d'interconversion Δ/Λ , où les changements alternés de solvant de CDCl₃ à C₆D₆ influencent profondément le sens de l'hélice.

Ce commutateur moléculaire rend ainsi possible le contrôle de la chiralité de la partie atrane de l'hémicryptophane par le choix du solvant.

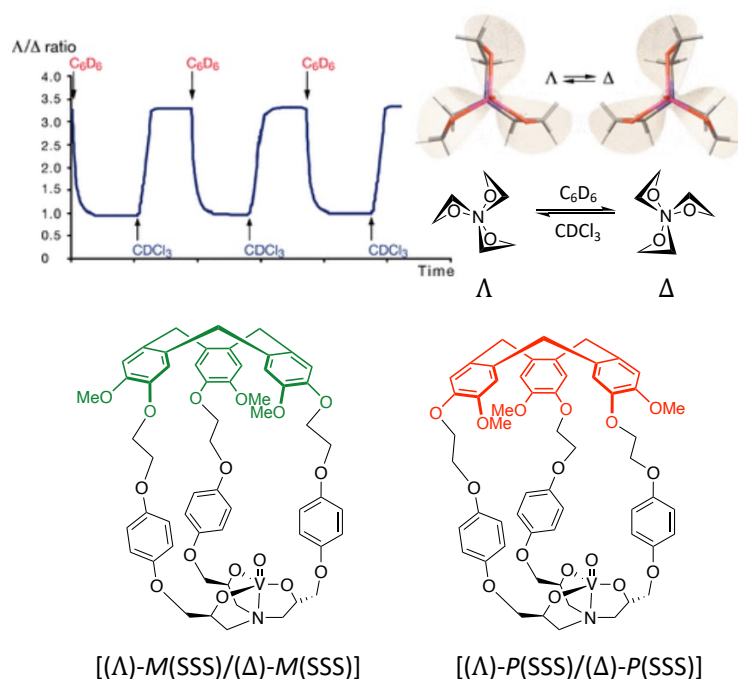


Figure 106. en haut : Ratio Λ/Δ en fonction du temps par dissolution alternée dans CDCl₃ et C₆D₆ et formes Δ et Λ vues du dessous via la liaison N-V de l'atrane (les figures proviennent de la référence ¹⁹⁶); en bas : Structures des diastéréomères [*M*-(*S,S,S*)] et [*P*-(*S,S,S*)] qui existent chacun sous les formes Δ et Λ .

b. Changements conformationnels de cage moléculaire comportant une unité cyclotrivéatrylène

Nous avons vu en introduction de ce manuscrit que les cyclotrivéatrylènes étaient connus pour racémiser en solution, en passant par une conformation « saddle »,¹⁶⁷ tandis que les cryptophanes et les hémicryptophanes ne s'inversaient généralement pas, en raison de leurs structures en cage qui peuvent bloquer l'inversion.

Ainsi, pour l'obtention d'un commutateur chiral, il faudrait arriver à contrôler l'inversion de l'unité CTV.

Dans la littérature, de rares exemples de cryptophanes ont été signalés comme adoptant des conformations non habituelles en solution et à l'état solide en raison, soit d'une grande flexibilité des bras espaceurs ou bien des substituants du CTV (Figure 107).²²⁷

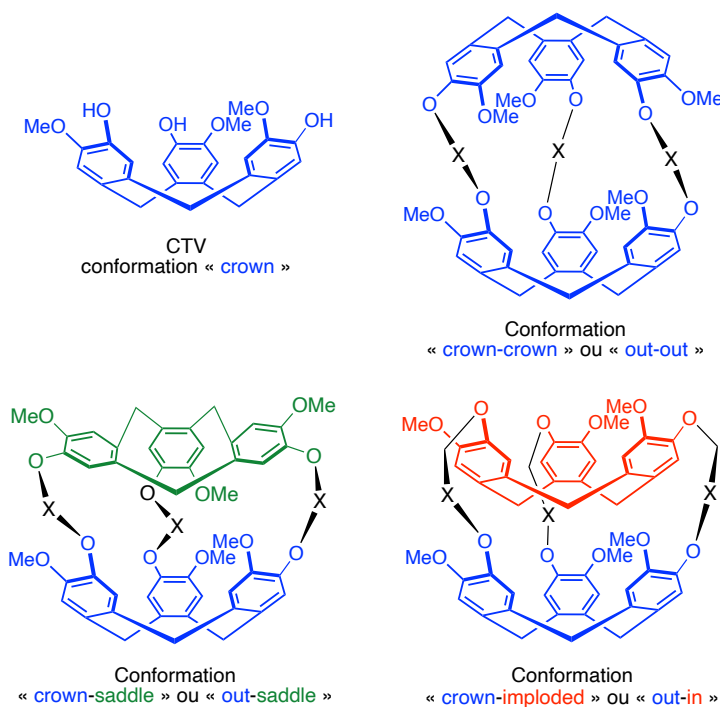


Figure 107. Différentes conformations déjà observées au sein d'un cryptophane.

En 2004, K. T. Holman et ses collaborateurs ont synthétisé un cryptophane chiral, présentant trois bras espaceurs ester-*m*-xylène et une conformation habituelle « crown-crown » de symétrie C_3 en solution dans le chloroforme (Figure 108, a).¹⁸³ La structure monocristalline obtenue (après précipitation dans une solution de THF), confirme la conformation usuelle crown-crown et montre une molécule de THF au centre de la cavité de la cage. Cependant, après analyse par thermogravimétrie à 210°C, éliminant toutes les molécules de solvant de la cavité de la cage, 40% du signal RMN de la conformation usuelle

s'était converti en une autre espèce, présentant une signature spectroscopique différente. Il a été proposé que cette espèce soit la conformation « crown-saddle » du cryptophane, de symétrie C_1 . En effet, deux caractéristiques notables ont été observées par RMN ^1H :

- Les protons H_a/H_e des groupements méthyléniques sont séparés d'une distance de 0,14 ppm entre eux, ne correspondant pas à la différence caractéristique de déplacement chimique de 1,2 ppm, généralement observé pour une conformation usuelle crown-crown.
- Le signal correspondant aux groupements métoxy est élargi et blindé par rapport à la conformation usuelle.

Une structure cristalline de la conformation saddle a été obtenue et confirme bien le retournement d'un seul cycle aromatique sur trois d'une unité CTV (Figure 108, b).

L'inversion de la conformation « crown-saddle » en « crown-crown » dans le CDCl_3 suit une cinétique du premier ordre avec une barrière énergétique de $\Delta G_{298\text{K}}^\ddagger = 99 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$.

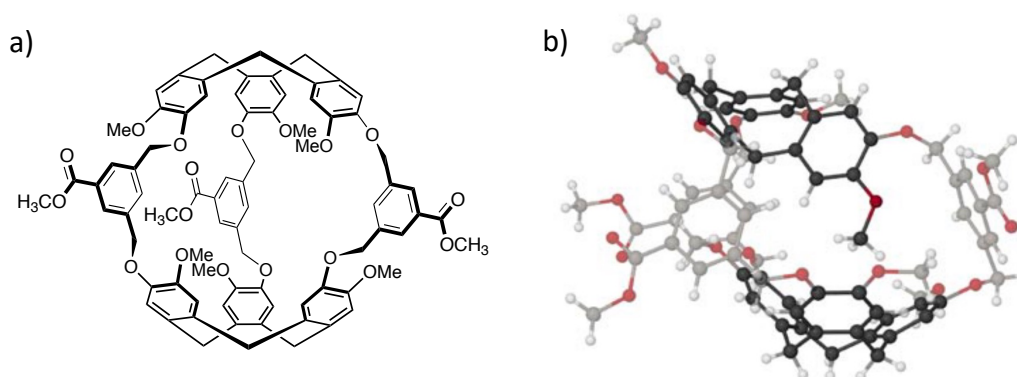


Figure 108. a) Structure du cryptophane *anti* en conformation usuelle « crown-crown » ; b) Structure RX de la conformation « crown-saddle » isolée pour la première fois par K. T. Holman.¹⁸³

Le groupe de I. J. Dmochowski a étudié deux cryptophanes solubles en milieu aqueux à savoir le TAAC (cryptophane-A acide triacétique) et le TTPC (cryptophane-A tris-triazole acide propionique) (Figure 109, a).²²⁸ Des titrations acide-base et des expériences RMN dans D_2O ont montré à quel point la solvation des anions carboxylate pouvait affecter le comportement du cryptophane non polaire. En effet, alors qu'une seule conformation « crown-crown » usuelle a été observée pour le cryptophane TTPC, une conformation « crown-saddle » a été détectée pour le cryptophane TAAC en solution aqueuse. Cela est dû à la faible solvation des trois carboxylates déprotonés à cause de leur trop forte proximité avec le cryptophane ce qui déstabilise la conformation « crown-crown ». Ces mêmes chercheurs ont travaillé sur d'autres dérivés de cryptophane-A à l'état solide et ont dans ce cas réussi à cristalliser la conformation « crown-saddle » (Figure 109, b).²²⁹

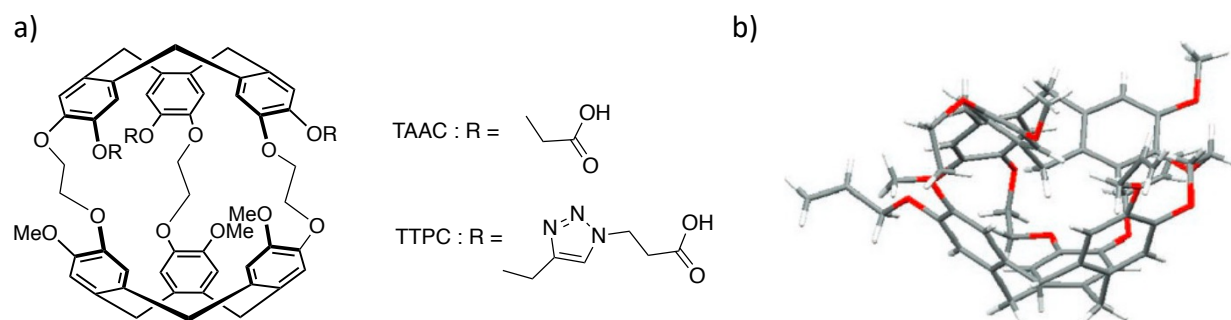


Figure 109. a) Structures des cryptophanes solubles en milieu aqueux TAAC et TTPC ; b) Structure RX d'un dérivé de cryptophane-A présentant une conformation « crown-saddle ». ²²⁹

En 2014, G. Haberhauer, S. Woitschetzki et H. Bandmann se sont intéressés à l'énergie de dispersion dans les systèmes cryptophane-invité souvent négligée jusqu'ici. ²³⁰ Pour cela, ils ont mesuré des constantes d'association entre le cryptophane-E et le chloroforme dans différents solvants. Il en résulte que le cryptophane-E, présentant une cavité complètement vide, est instable. Dès lors que des molécules de solvant sont présentes, certaines sont encapsulées au sein de sa cavité. Lorsque la cavité est vide (absence de solvant, molécules de solvants trop encombrés ou encore à haute température) une conformation « crown-saddle » de symétrie C_1 a été observée. Des calculs par DFT ont montré que les interactions de dispersion intramoléculaire entre les deux unités CTV étaient responsables de l'implosion partielle d'un des CTV du cryptophane-E présentant une cavité vide. Si aucune molécule invitée n'est encapsulée, la conformation la plus stable est le cryptophane partiellement implosée « crown-saddle » (Figure 110).

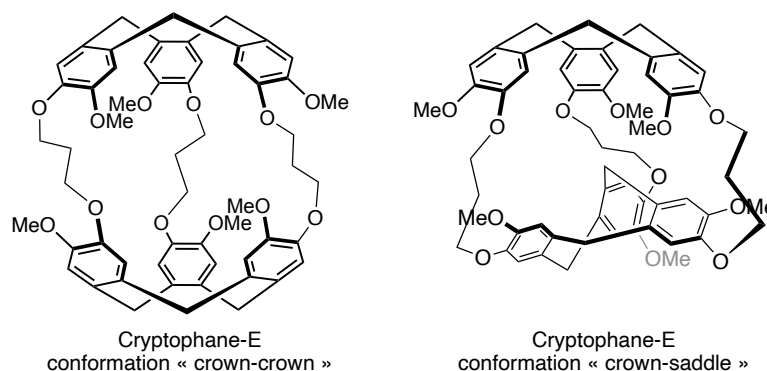


Figure 110. Structures du cryptophane-E présentant une conformation « crown-crown » et « crown-saddle ».

En 2019, le groupe de M. J. Hardie a synthétisé trois nouveaux cryptophanes dont deux d'entre eux, obtenus par réaction de condensation d'imine dans le DMSO, se présentaient pour la première fois, sous la conformation « crown-imploded » en solution et à l'état solide de façon stable permettant une caractérisation complète de ces conformations non usuelles (Figure 111, à gauche). ²³¹

La conformation habituelle « crown-crown » peut être réobtenue après chauffage à reflux dans le DMSO du cryptophane sous conformation « crown-imploded », qui finit néanmoins

par se ré implorer après repos à température ambiante dans le DMSO. Ainsi cet état « crown-crown » n'est stable qu'à reflux du DMSO et les auteurs ont observé que le chauffage répété conduit à une certaine décomposition ce qui rend rapidement ces changements de conformation non réversibles.

Le troisième cryptophane synthétisé présentait des bras espaceurs plus courts et moins flexibles et a mené à l'obtention de la conformation usuelle « crown-crown » uniquement (Figure 111, à droite).

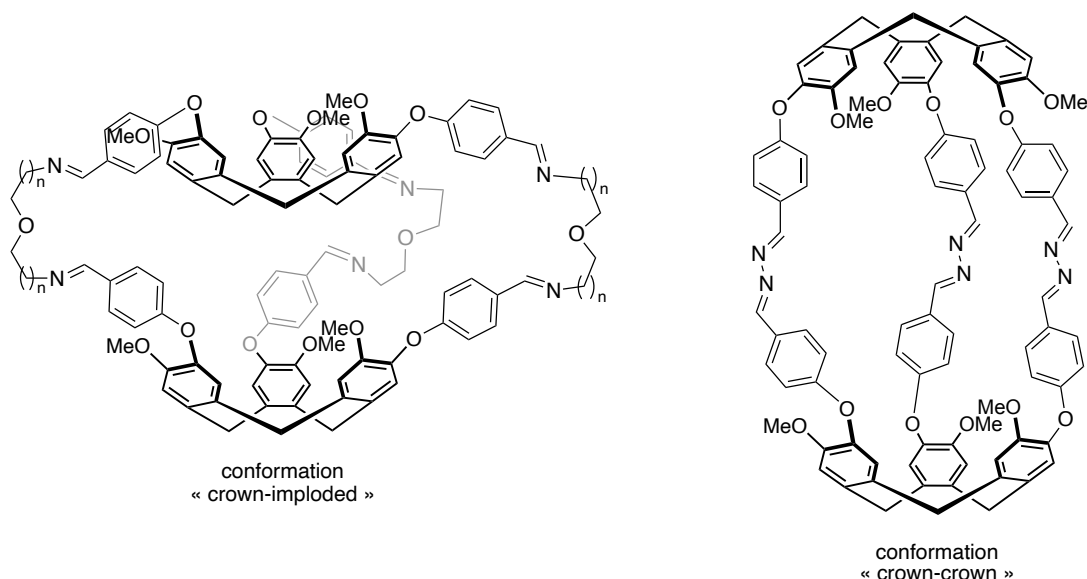


Figure 111. Structures des trois cryptophanes synthétisés par Hardie : (à gauche) $n = 1$ et $n = 2$ présentant une conformation « crown-imploded » ; (à droite) taille des bras espaceurs plus courte menant uniquement à la conformation « crown-crown ».

Ainsi, nous venons de voir les différentes conformations que peut adopter un cryptophane en fonction de la longueur de ses bras espaceurs ou encore de la présence ou non de molécules invitées au sein de sa cavité. L'isolement des stéréoisomères est difficile car ils s'interconvertissent très rapidement vers le conformère le plus stable en fonction des conditions. Concernant le dernier exemple de la Professeure Hardie, seule la moitié des unités chirales présente une inversion de chiralité puisqu'un des deux CTV reste dans la même configuration. De plus, ce système n'est pas vraiment réversible car une décomposition du cryptophane est rapidement observée après chauffage successif de celui-ci permettant de passer de la forme « crown-imploded » à « crown-crown ».

Après analyse de ces différents résultats issus de la littérature, nous avons décidé de travailler avec les hémicryptophanes afin de concevoir un système chiral commutable. En effet, il nous est apparu plus simple de n'avoir qu'une seule unité CTV à contrôler contrairement aux cas des cryptophanes. De plus, nous pouvons envisager que la partie basse de l'hémicryptophane, différente d'un CTV, puisse jouer un rôle dans la commutation.

2) Retour sur l'étude des propriétés de chiralité de l'hémicryptophane *para*

Au cours du chapitre 2, l'étude de la chiralité des trois hémicryptophanes *para* **45**, *méta* **33** et *para-fluoré* **53** a été discutée. Du fait de la chiralité de l'unité CTV, nous nous attendions à observer deux pics sur chacun des chromatogrammes d'HPLC chirale des mélanges racémiques des trois cages. Si les hémicryptophanes *méta* et *para-fluoré* se sont comportés comme prévu, cela n'a pas été le cas de l'hémicryptophane *para*.

En effet, le chromatogramme de la cage *para* issu de l'analyse par HPLC chirale, montrait quatre pics (**A1**, **B1**, **A2** et **B2**) sur la colonne Chiralpak IB-N5 ce qui n'avait jusqu'alors jamais été observé pour un hémicryptophane de symétrie C_3 (Figure 112). Nous pouvons également remarquer sur le chromatogramme correspondant à la détection par polarimétrie que **A1** et **B2** ont un signe positif alors que **B1** et **A2** ont un signe négatif. Nous avons ainsi à faire à deux couples d'énantiomères.

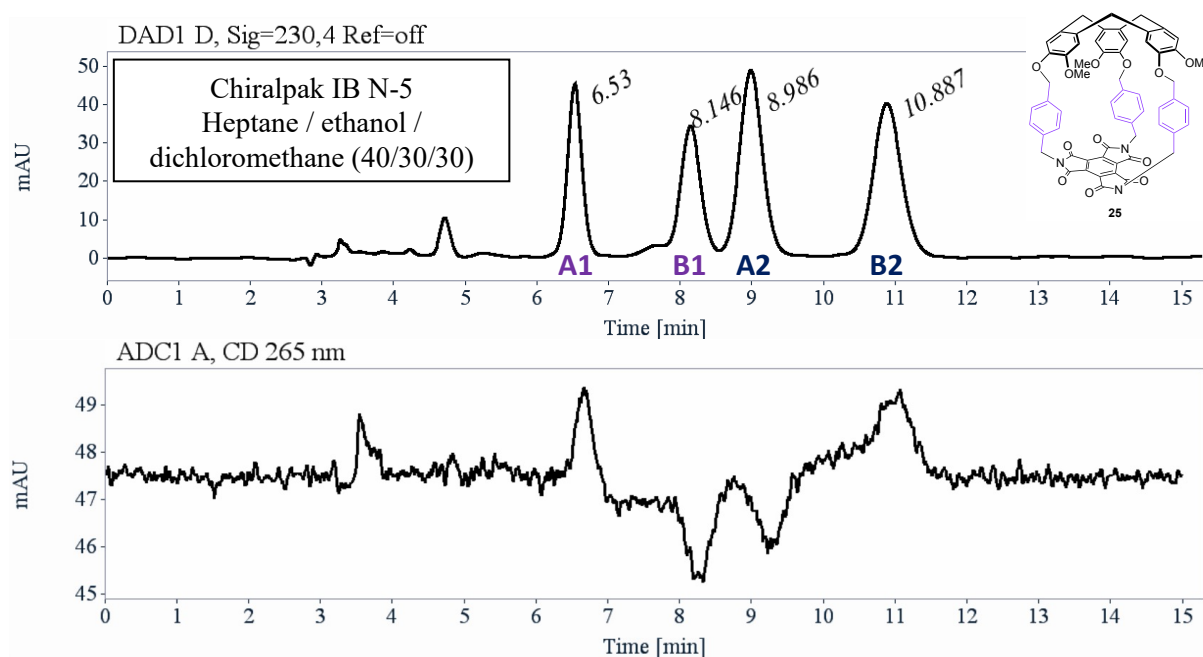


Figure 112. Chromatogrammes du mélange racémique de l'hémicryptophane *para* **45** obtenu par HPLC chirale sur colonne Chiralpak IB-N5 (détection UV-visible en haut et par polarimétrie en bas).

La séparation de ces quatre pics a dans un premier temps été un échec sur cette colonne Chiralpak IB-N5, pourtant préparative. En revanche, trois pics ont pu être séparés par le Dr. Nicolas Vanthuyne, en employant la colonne Chiralpak ID (Figure 113) :

- Le premier pic collecté sur la Chiralpak ID est le composé **A1**, qui est également le premier pic élué sur la Chiralpak IB-N5.

- Le second pic élué est le composé **A2**, qui est le troisième pic élué sur la Chiralpak IB-N5.
- Le troisième pic collecté sur la Chiralpak ID correspond aux composés **B1** et **B2**, qui sont les deuxième et quatrième élués sur la Chiralpak IB-N5.

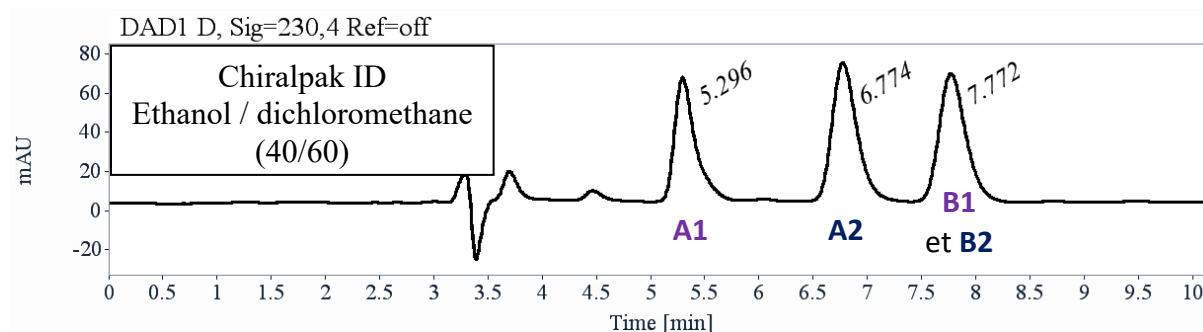


Figure 113. Chromatogramme du mélange racémique de l'hémicryptophane *para* 45 obtenu par HPLC chirale sur colonne Chiralpak ID.

De plus, il a été découvert que **A1** et **A2** étaient en échange l'un avec l'autre. En effet, après avoir collecté **A1** dans la glace et évaporé à froid, cet échantillon a été redissous dans le dichlorométhane et un mélange **A1/A2** : 93/7 a été observé. Cet échange a été suivi par HPLC chirale, pendant deux heures dans le dichlorométhane à 25°C (Tableau 8). Nous pouvons voir qu'au cours du temps le pourcentage du composé **A1** diminue, et ce donc, au profit de l'apparition du composé **A2**.

Temps (min)	% A1	% A2
0.0	93.165	6.835
11.4	91.778	8.222
22.8	90.239	9.761
34.2	88.506	11.494
45.6	87.100	12.900
57.0	85.977	14.023
125.9	78.162	21.838

Tableau 8. Suivi cinétique par HPLC chirale de l'évolution de **A1** et **A2** dans le dichlorométhane à 25°C.

Le composé **A2**, après collection dans la glace et une évaporation à froid, a lui aussi été redissous dans le dichlorométhane et directement analysé par HPLC chirale. Un mélange **A1/A2** : 12/88 a cette fois-ci été observé.

Ces études par HPLC chirale nous indiquent ainsi que nous avons à faire, dans le cas de l'hémicryptophane *para* 45, à deux paires d'énantiomères **A1/B1** et **A2/B2**, ce qui signifie deux conformations différentes, en échange l'une avec l'autre.

Nous avons vu en introduction que les CTV, au cours de leur racémisation, passaient par plusieurs conformations et que celles-ci avaient pu être observées et isolées, dans de rares cas, au sein de cryptophanes.

Nous nous sommes alors demandé si l'unité CTV de notre hémicryptophane *para* **45**, synthétisé au chapitre précédent, pouvait se présenter sous différentes conformations, permettant de trouver une explication à l'apparition de ces multiples pics sur le chromatogramme d'HPLC chirale.

Ainsi, les conformations les plus stables de l'hémicryptophane *para* ont été recherchées par modélisation moléculaire.

3) Modélisation moléculaire

Dans un premier temps, des calculs de DFT ont été réalisés en phase gaz, afin de déterminer les structures présentant des minimums en énergie correspondant aux conformations les plus stables. L'hémicryptophane **45** est rigide et possède peu de degrés de libertés conduisant à des conformations stables. Ainsi, seules deux conformations ont été retenues : celle correspondant à la conformation usuelle d'un hémicryptophane, identique à la conformation observée sur la structure cristallographique, et la seconde présentant l'unité CTV entièrement implosée dans la cage (Figure 114). Ces conformations seront appelées « *out* » et « *in* » dans la suite du manuscrit, en rapport avec la conformation adoptée par le CTV à savoir pointant vers l'extérieur et l'intérieur de la cavité de la cage respectivement. Plus surprenant encore, les calculs ont montré que la conformation *in* est plus stable en phase gaz que la conformation usuelle *out* ($\Delta E = 53,4 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$).

L'implosion d'une unité CTV au sein de la cavité d'un hémicryptophane n'a jamais été publiée dans la littérature ni observée au sein de notre laboratoire. Nous avons en revanche présenté en introduction de ce chapitre les rares cas où cela a été observé au sein de cryptophane.

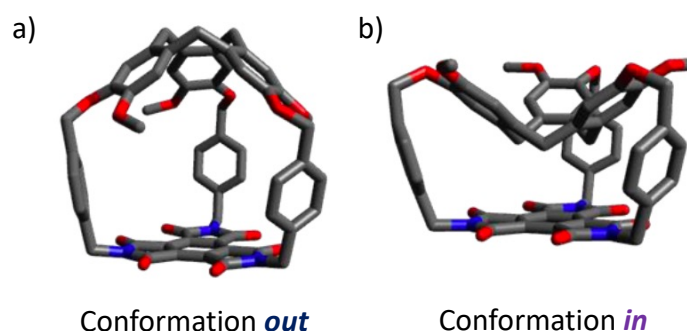


Figure 114. Conformations les plus stables de l'hémicryptophane *para* **45** en phase gaz (PBE0-D3/def2-TZVP).

La modélisation de l'hémicryptophane comportant le CTV sous conformation saddle a également été réalisée pour être sûr que la conformation *in* était bien la plus stable dans notre cas. Il en résulte que les énergies des conformations saddles ont été trouvées entre 31,1 et 53,4 kJ.mol⁻¹ (respectivement de gauche à droite Figure 115) au-dessus du niveau d'énergie de la conformation *in*, confirmant bien la plus grande stabilité de cette dernière en phase gaz.

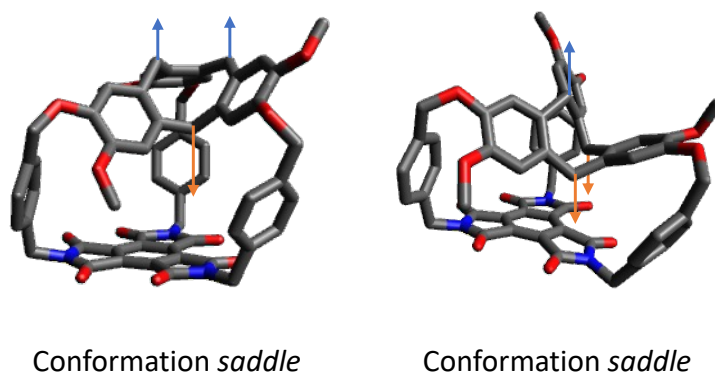


Figure 115. Conformations *saddles* de l'hémicryptophane *para* 45 modélisées en phase gaz (PBE0-D3/def2-TZVP).

Pour vérifier le bénéfice d'avoir une unité riche et une unité pauvre en électron sur cette implosion du CTV dans la cavité de la cage, les potentiels électrostatiques de surface ainsi que les interactions non covalentes pour les deux conformations ont été calculés (Figure 116).

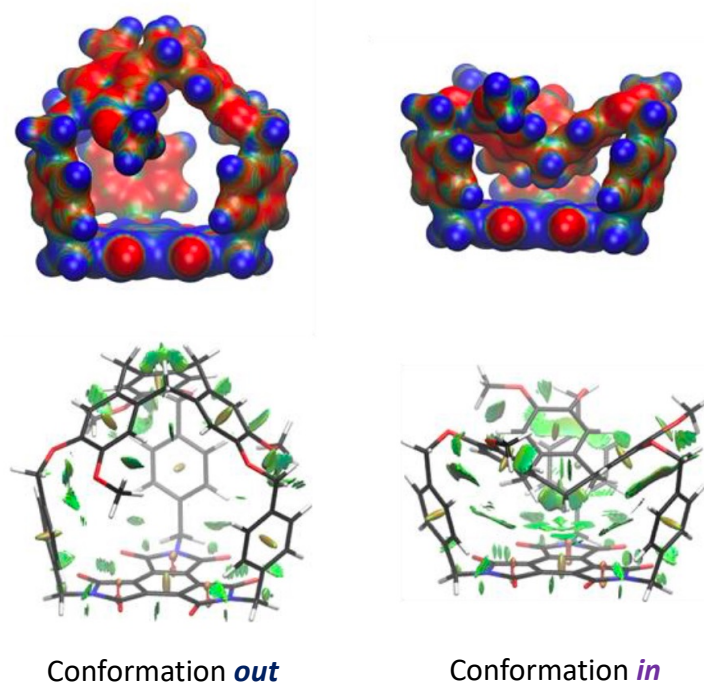


Figure 116. Surfaces électrostatiques (en haut) et mise en évidence d'interactions non covalentes (en bas) des deux conformations les plus stables *out* et *in* de l'hémicryptophane *para* 45.

Il en résulte que l'unité CTV riche en électron est très proche de l'unité BTI électrodéficente dans le cas de la conformation *in* et que des interactions non covalentes s'établissent entre ces deux unités.

4) Mise en évidence d'interactions non covalentes entre une unité CTV et l'unité benzènetriimide

Avec nos hémicryptophanes hétéroditopiques présentant une unité cyclotrivératrylène riche en électron et une partie basse benzènetriimide (BTI) électrodéficente, nous avons voulu confirmer la présence de possibles interactions donneur-accepteur.

Pour cela, nous avons réalisé une titration par spectroscopie UV-visible en présence d'une solution du contrôle BTI **25a** (5 mM) dans le dichlorométhane par ajout progressif de CTV-allyl **23** (dans une solution du contrôle BTI **25a** dans le dichlorométhane afin de maintenir la concentration constante au cours de la titration). La superposition des spectres obtenus est présentée Figure 117. Nous remarquons l'apparition d'une bande de transfert de charge vers 450 nm dont l'absorbance ne fait qu'augmenter avec l'ajout de la solution de CTV. Cette bande de transfert de charge témoigne de la présence d'interactions donneur-accepteur entre l'unité CTV et le BTI.

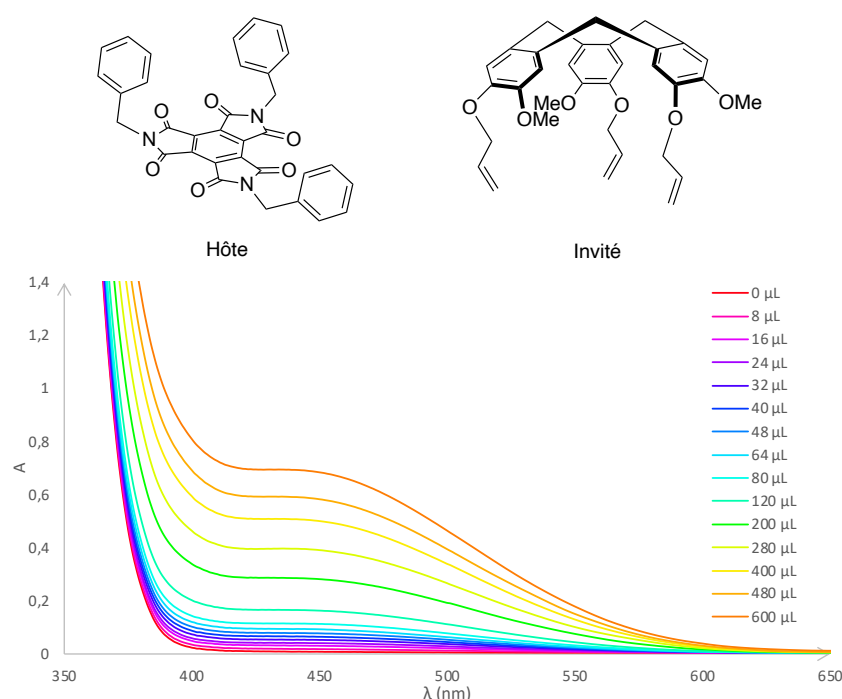


Figure 117. Titration UV-vis du (Bz)₃-BTI **25a** (5 mM) par le CTV-allyl **23** (0,25 M) dans le DCM.

Ces interactions de transfert de charge entre l'unité CTV et l'unité benzène-triimide peuvent expliquer pourquoi l'hémicryptophane est plus stable en phase gaz lorsque ces deux unités sont proches, à savoir dans le cas de la conformation implorée *in* que lorsqu'elles sont le plus éloignées possible dans la conformation usuelle *out*.

La suite du travail a consisté à relier les quatre composés observés sur les chromatogrammes d'HPLC chirale, correspondant à deux paires d'énantiomères, **A1/B1** et **A2/B2**, aux conformations *in* et *out* déterminées à partir de la modélisation moléculaire.

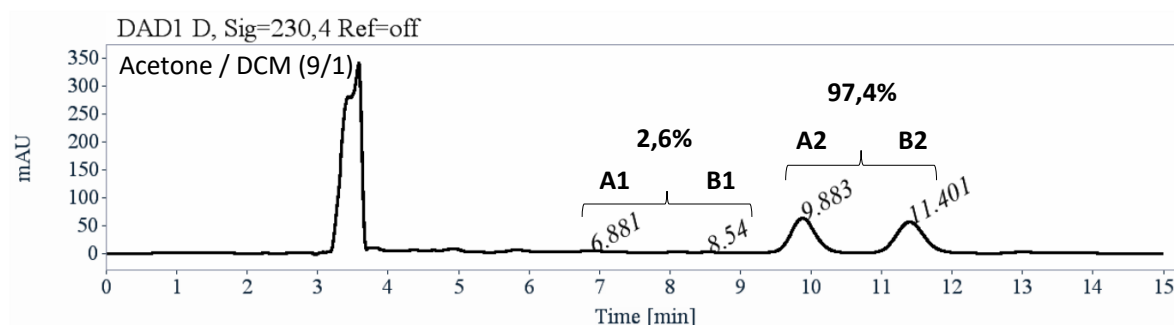
Pour cela nous avons commencé par étudier l'influence de la nature du solvant dans lequel était solubilisé l'hémicryptophane *para* sur le ratio des paires d'énantiomères **A1/B1** et **A2/B2**. L'idée étant d'arriver à obtenir près de 100 % d'une paire d'énantiomère dans un solvant et 100% de l'autre paire dans un second solvant afin de faciliter les caractérisations de chaque conformation.

5) Influence du solvant sur la conformation

a. Rôle de la nature du solvant

Afin d'étudier l'influence du solvant sur cet échange, des solutions de l'hémicryptophane *para* **45** ont été préparées dans différents solvants à une concentration de 4×10^{-4} M. Ces échantillons ont mûri pendant deux jours avant d'être injectés sur une HPLC à phase stationnaire chirale afin d'avoir accès au différents ratio **A1/B1** et **A2/B2**. La colonne qui a été choisie est la Chiralpak IB N-5 et la phase mobile est heptane/éthanol/dichlorométhane (40/30/30) à un débit de 1 mL/min pour chaque échantillon. Pour des raisons pratiques, les solutions sont préparées avec 10% de dichlorométhane pour assurer la solubilité de la cage. Des solvants de différentes natures ont été testés : protique, aprotique, polaire ou apolaire.

Le détail du résultat obtenu pour l'hémicryptophane *para* **45** dissous dans un mélange acétone/DCM (9/1) est présenté Figure 118 à titre d'exemple.



RT (min)	Area %	Compound
6,88	1,97	A1
8,54	0,66	B1
9,88	49,10	A2
11,40	48,27	B2
Sum	100	

Figure 118. Rapport d'HPLC chirale pour l'échantillon dissous dans le mélange acétone/DCM (9/1) analysé sur une colonne Chiralpak IB N-5 dans une phase mobile heptane/éthanol/DCM à un débit de 1 mL/min. En haut : chromatogramme obtenu avec indication des quatre composés ainsi que les ratios **A1/B1** et **A2/B2**. En bas : tableau indiquant les temps de rétention et les aires en pourcentage sous les pics correspondant aux quatre composés **A1**, **B1**, **A2** et **B2**.

Ainsi, dans le mélange acétone/DCM (9/1), le système à l'équilibre présente 2,6 % de la conformation **A1/B1** et 97,4% de la conformation **A2/B2**.

Les résultats obtenus pour chacun des solvants testés sont résumés dans le Tableau 9.

CHAPITRE 3 : Commutation de chiralité d'un hémicryptophane en fonction du solvant

Entrée	Solvants	A1/B1 (%)	A2/B2 (%)
1	Cyclohexane	13,9	86,1
2	Dichlorométhane	34,2	65,8
3	Toluène	12,9	87,1
4	Tétrahydrofurane	3,1	96,9
5	Acétonitrile	5,7	94,3
6	Tétrachloroéthane	4,2	95,8
7	Ether diéthylique	23,6	76,4
8	Acétate d'éthyle	7,4	92,6
9	Acétone	2,6	97,4
10	Ethanol	47,0	53,0
11	Hexane	22,0	78,0
12	Heptane	33,1	66,9
13	Dichloroéthane	7,1	92,3
14	Chloroforme	8,4	91,6
15	Dibromométhane	15,1	84,9
16	Benzène	18,3	81,7
17	Dichlorobenzène	7,7	92,3
18	2-Méthyl-1-butanol	16,2	83,8
19	1-octanol	29,0	71,0
20	1-Hexanol	27,4	72,6
21	1-Butanol	35,5	64,5
22	1-Pentanol	33,4	66,6
23	1-Phényl-1-propanol	53,9	46,1
24	2-Ethoxyéthanol	15,1	84,9
25	2-Méthyl-1-propanol	22,0	78,0
26	<i>tert</i> -Butanol	12,7	87,3
27	2-Butanol	20,5	79,5
28	Alcool benzylique	16,8	83,2
29	Alcool 3-nitrobenzylique	8,4	91,6
30	Alcool 3-méthylbenzylique	26,4	73,6
31	Alcool 3-méthoxybenzylique	19,8	80,2
32	3-phényl-2-propyn-1-ol	12,8	87,2
33	Alcool 4- <i>tert</i> -butylbenzylique	52,9	47,1
34	N-(2-hydroxyéthyl)aniline	10,7	89,3
35	2-Méthyl-5-(propan-2-yl)phénol	83,7	18,3
36	3-Ethylphénol	50,7	49,3
37	2- <i>tert</i> -butylphénol	89,1	10,9
38	2- <i>sec</i> -Butylphénol	76,0	24,0

Tableau 9. Résultats obtenus par HPLC chirale, montrant la proportion des conformations A1/B1 et A2/B2 en fonction de la nature du solvant en présence de 10% de DCM.

La première série de solvants testés était composée de cyclohexane, de dichlorométhane, de toluène, de tétrahydrofurane, d'acétonitrile, de tétrachloroéthane, d'éther diéthylique, d'acétate d'éthyle, d'acétone, d'éthanol, d'hexane et d'heptane (Tableau 9, entrées 1 à 12). Comme nous pouvons l'observer, la conformation correspondant aux énantiomères **A2/B2**, est majoritaire dans la plupart de ces solvants avec un maximum de 97,4% dans l'acétone. En revanche, on remarque que dans les solvants heptane et dichlorométhane (Tableau 9, entrées 12 et 2) nous arrivons à atteindre 33,1 et 34,2 % respectivement de conformation **A1/B1** et jusqu'à 47,0 % dans l'éthanol (Tableau 9, entrée 10).

Au vu du résultat en présence de dichlorométhane, nous avons préparé une deuxième série d'échantillons contenant des solvants halogénés à savoir du dichloroéthane, du chloroforme, du dibromométhane et du dichlorobenzène (Tableau 9, entrées 13 à 17). Malheureusement, comme nous pouvons le voir dans le Tableau 9, ces solvants n'ont pas permis d'augmenter la proportion de la conformation **A1/B1** présente en solution par rapport au dichlorométhane, bien au contraire.

Les essais ont alors été poursuivis en présence de solvants comportant des fonctions alcools, au vu du résultat prometteur précédemment obtenu avec l'éthanol. Ainsi, les solvants du 2-méthyl-1-butanol au 2-butanol (Tableau 9, entrées 18 à 27) ont été testés.

Si les solvants aliphatiques à longues chaînes ne permettent pas d'obtenir une plus grande proportion de conformation **A1/B1** en solution, le solvant 1-phényl-1-propanol (Tableau 9, entrée 23) montre de bien meilleurs résultats, en permettant pour la première fois l'obtention de **A1/B1** de façon légèrement majoritaire (53,9%).

Étant le seul solvant présentant une fonction alcool-benzylique de cette série, une quatrième série de solvant a été testé présentant à la fois des fonctions aromatiques et hydroxy allant de l'alcool benzylique au N-(2-hydroxyéthyl)aniline (Tableau 9, entrées 28 à 34). L'alcool 4-*tert*-butylbenzylique, permet l'obtention de 52,9 % de conformation **A1/B1** en solution. Une dernière série de solvant a alors été testée, présentant des fonctions alcools benzyliques ou phénol encombrés, composée du 2-méthyl-5-(propan-2-yl)phénol, du 3-Ethylphénol, du 2-*tert*-butylphénol ainsi que du 2-*sec*-butylphénol (Tableau 9, entrées 35 à 38). Des proportions de conformation **A1/B1** de 83,7 ; 50,7 ; 89,1 et 76,0% ont respectivement été obtenues. Ainsi, le mélange 2-*tert*-butylphénol/DCM (9/1) (solvant le plus encombré de cette série présentant un groupement phénol à proximité d'un groupement encombrant *tert*-butyle en position *ortho*) permet d'obtenir 89,1 % de conformation **A1/B1** en solution à l'équilibre, qui sera notre maximum.

Nous sommes ainsi capables de contrôler la proportion des différentes conformations **A1/B1** et **A2/B2**, en solutions équilibrées, en fonction de la nature du solvant (Figure 119).

Ainsi, 97,4% de conformation **A2/B2** peut être obtenue dans le mélange acétone/DCM (9/1) contre 89,1 % de conformation **A1/B1** dans le mélange 2-tert-butylphénol/DCM (9/1).

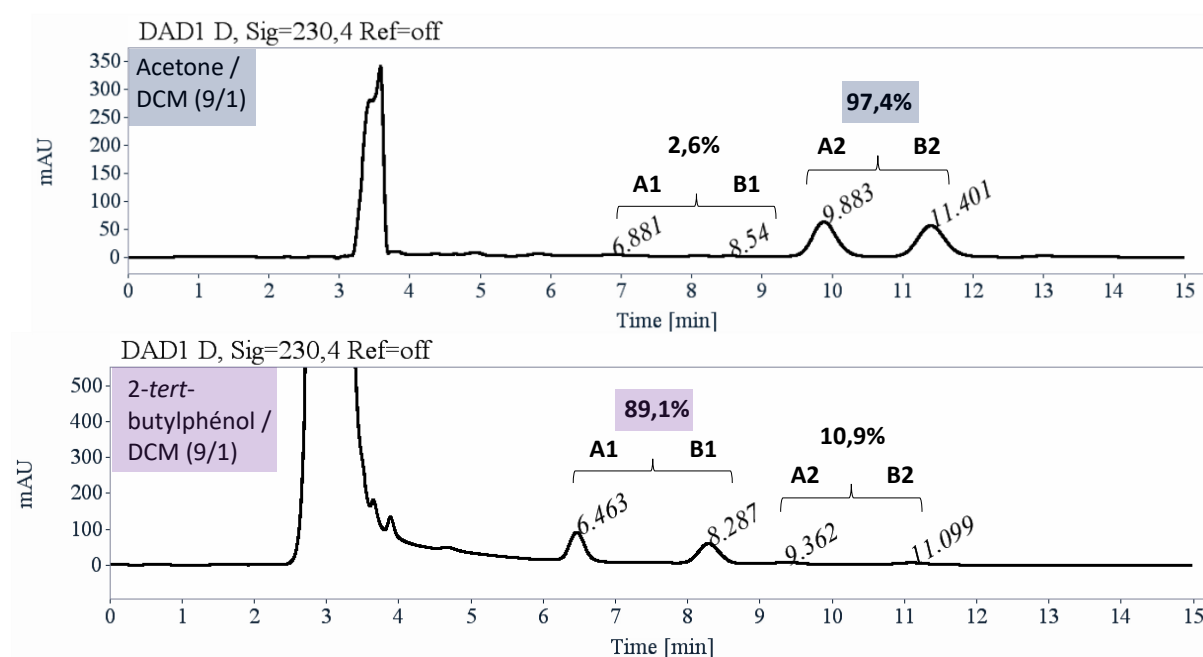


Figure 119. Chromatogrammes d’HPLC chirale obtenus pour l’hémicryptophane *para* équilibré dans le mélange acétone/DCM (9/1) (en haut) et dans le mélange 2-tert-butylphénol/DCM (9/1) (en bas).

b. Rôle de la proportion de dichlorométhane

Nous avons ensuite voulu étudier l’influence du co-solvant dichlorométhane, présent dans chaque solvant testé, sur les différentes conformations. Pour ce faire, huit solutions d’hémicryptophane *para* **45** à une concentration de 4×10^{-4} M ont été préparées avec des ratios dichlorométhane/2-tert-butylphénol de 100/0, 80/20, 50/50, 30/70, 10/90, 5/95, 1/99 et enfin 0/100. Les résultats, déterminés par HPLC chirale, sont présentés Tableau 10.

DCM/2- <i>tert</i> -butylphénol (%)	A1/B1 (%)	A2/B2 (%)
100/0	34,2	65,8
80/20	53,7	46,3
50/50	73,1	26,9
30/70	80,2	19,8
10/90	87,9	12,1
5/95	90,7	9,3
1/99	84,9	15,1
0/100	12,4	87,6

Tableau 10. Variation des conformations **A1/B1** et **A2/B2** en solution dans un mélange DCM/2-*tert*-butylphénol en fonction du ratio des deux solvants (colonne : Chiralpak IB N-5 ; solvant : heptane/éthanol/DCM 40/30/30, 1 mL/min).

Entre les ratios dichlorométhane/2-*tert*-butylphénol 100/0 et 5/95, les résultats obtenus sont cohérents. En effet, plus la quantité de 2-*tert*-butylphénol augmente, plus l'équilibre est déplacé vers la conformation *in* pour atteindre 90,7% lorsque le 2-*tert*-butylphénol est présent à hauteur de 95% dans le mélange de solvant. En revanche, pour le ratio dichlorométhane/2-*tert*-butylphénol 1/99 la proportion de conformation **A1/B1** baisse à 84,9% et plus surprenant encore, lorsque la solution contient uniquement du 2-*tert*-butylphénol, soit le ratio 0/100, cette proportion chute drastiquement à 12,4%.

La proportion de **A1/B1** présente en solution en fonction de la quantité de dichlorométhane introduite ne constitue donc pas une variation linéaire (Figure 120). De plus, le dichlorométhane semble jouer un rôle important dans le changement de conformation de l'hémicryptophane *para* **45**.

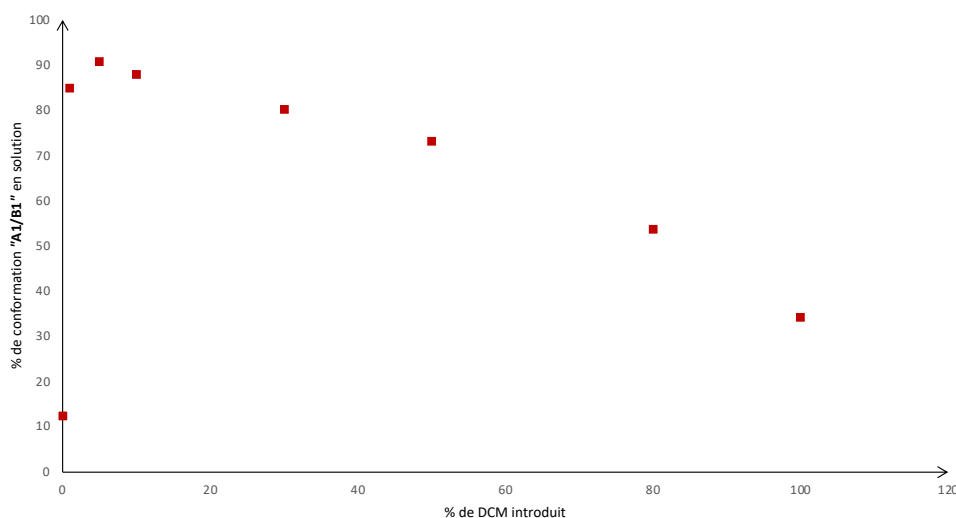


Figure 120. Graphique représentant la variation de la conformation « **A1/B1** » en solution en fonction de la quantité de dichlorométhane ajoutée à la solution du 2-*tert*-butylphénol.

Nous avons également vérifié ce phénomène avec le mélange DCM/2-*sec*-butylphénol. En présence d'un ratio 10/90, la proportion de conformation **A1/B1** présente en solution s'élevait à 76%, cette proportion a drastiquement chuté en l'absence de dichlorométhane puisqu'une proportion de 12,6% a été observée en présence du ratio 0/100 (DCM/2-*sec*-butylphénol).

Nous savons que ce phénomène n'est pas lié à des problèmes d'insolubilité de l'hémicryptophane dans les solutions sans dichlorométhane puisque la somme des aires des quatre pics présents sur les chromatogrammes issus des analyses par HPLC chirale (correspondant aux conformations **A1/B1** et **A2/B2**), reste identique d'un échantillon à l'autre.

6) Caractérisations des différents conformères

a. Analyses par RMN ^1H des composés A1, A2, B1 et B2

Avec quelques milligrammes des deux conformations sous formes énantiopurs, **A1** et **A2**, obtenus après séparation par HPLC chirale, nous avons pu commencer les analyses par RMN ^1H . Ainsi, le composé **A2** a été dissous dans le chloroforme deutéré et directement analysé par RMN ^1H (Figure 121, spectre bleu, $t = 0$ min). On peut observer les mêmes signaux que ceux déjà identifiés lors de l'analyse de l'hémicryptophane *para* **45** en fin de synthèse, à des déplacements chimiques identiques (dont les protons aromatiques du CTV sont marqués en bleu (●; ●)). En plus de ces signaux, d'autres, d'intensité plus faible, sont présents sur le spectre dont ceux entre 5,5 et 6,5 ppm marqués par des croix rouges (✕).

Trente minutes plus tard, ce même tube RMN a été analysé à nouveau par RMN ^1H dans des conditions identiques (Figure 121, spectre rouge). Si les signaux d'intensités élevés, déjà observés précédemment, paraissent inchangés, ce n'est pas le cas pour les signaux de plus faibles intensités. En effet, au regard des signaux marqués d'une croix rouge, leurs intensités semblent avoir diminuées de moitié. Après 225 minutes (Figure 121, spectre vert), les signaux de faibles intensités ont complètement disparu.

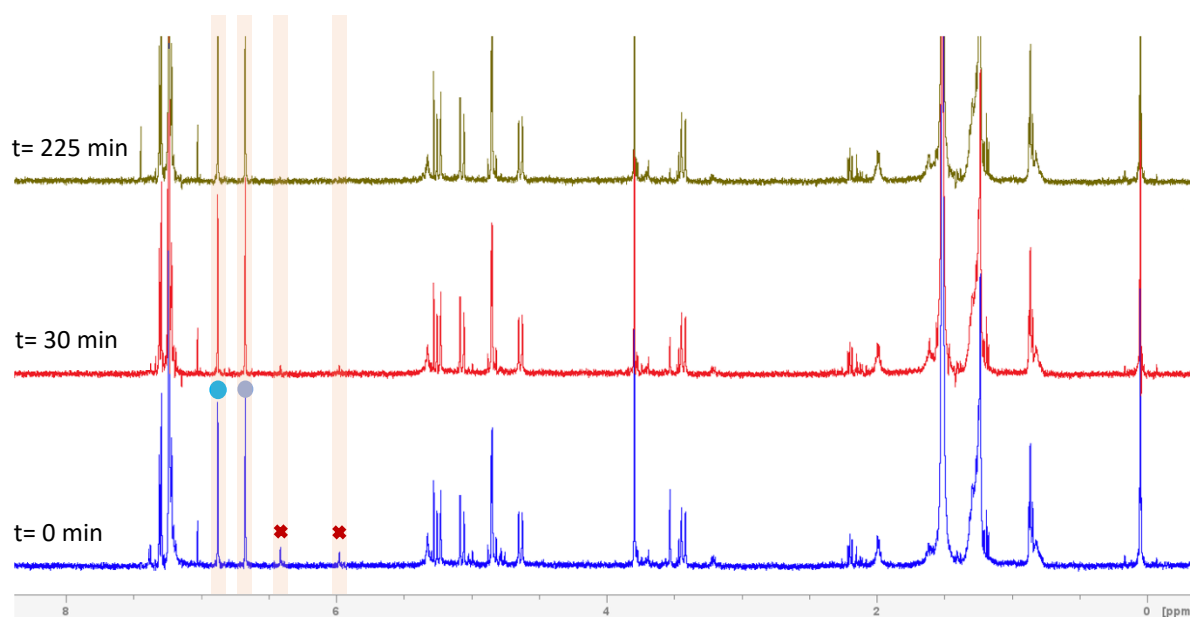


Figure 121. Comparaison des spectres RMN ^1H (CDCl_3 , 298K, 500 MHz) du composé **A2** enregistrés à 0 min après mise en solution (en bleu), à 30 min (en rouge) et à 225 min (en vert). Les marqueurs bleus (●; ●) indiquent les protons aromatiques du CTV, les marqueurs rouges indiquent (✖) la présence de certains pics supplémentaires.

Les mêmes expériences dans des conditions similaires ont été réalisées avec le composé **A1**. Dans ce cas, juste après dissolution de **A1** (Figure 122, spectre bleu, $t=0$ min) on retrouve les signaux correspondant à l'hémicryptophane *para* observés sur le spectre RMN ^1H en fin de synthèse et sur le spectre du composé **A2** ainsi que les signaux supplémentaires marqués d'une croix rouge aux mêmes déplacements chimiques que sur le spectre de **A2**. La différence majeure est que cette fois ci, les signaux marqués d'une croix rouge sont de plus forte intensité que ceux correspondant à la conformation usuelle de l'hémicryptophane représenté en marque ovale pour les protons aromatiques du CTV et pour les protons méthoxy.

Après 30 minutes passés en solution (Figure 122, spectre rouge), la tendance s'inverse. En effet, on peut voir que les signaux correspondant à **A2** redeviennent majoritaires, contrairement aux signaux marqués de croix rouges dont les intensités diminuent. Ce comportement se confirme après 60, 120 et 225 minutes avec une disparition quasiment complète de ces signaux.

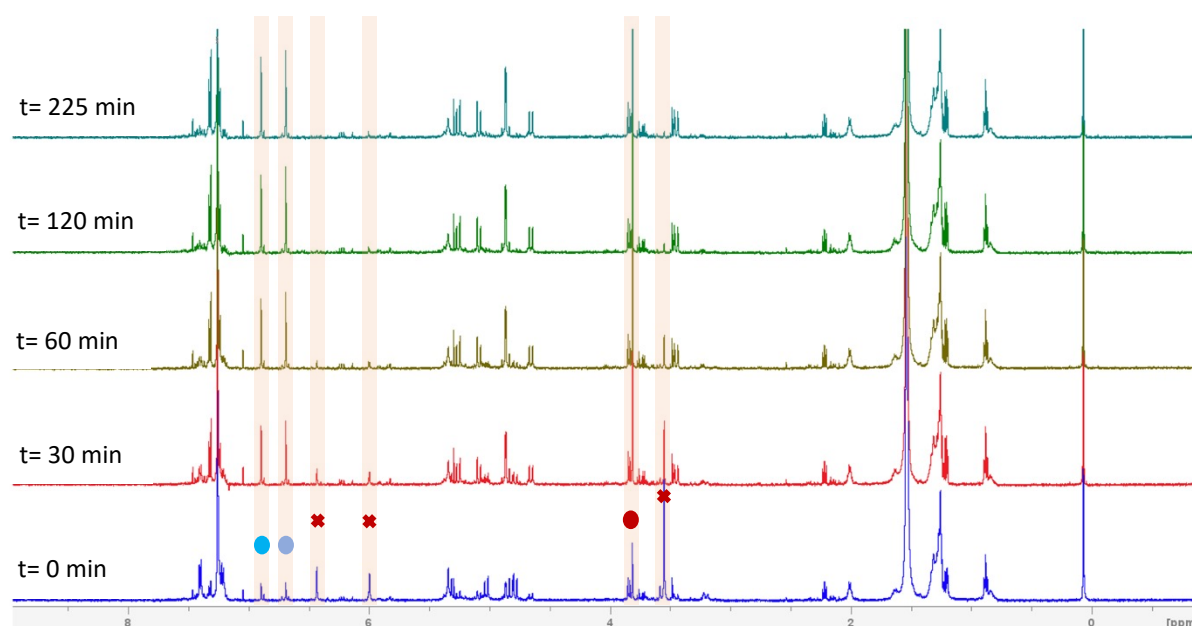


Figure 122. Comparaison des spectres RMN ^1H (CDCl_3 , 298K, 500 MHz) du composé **A1** enregistrés à 0 min après mise en solution (en bleu), à 30 min (en rouge) et à 60, 120 et 225 min (en vert). Les marqueurs ovales (● ; ● ; ●) indiquent les protons aromatiques et OMe du CTV, les marqueurs rouges en croix indiquent (*) la présence de certains pics supplémentaires.

L'analyse par RMN ^1H du mélange des composés **B1** et **B2** donne des résultats tout à fait similaires. En effet, **B1** a exactement la même signature spectrale que son énantiomère **A1** et pareillement pour **B2** avec **A2**.

Ces premières expériences par RMN ^1H indiquent que les énantiomères **A2/B2** correspondent à la conformation usuelle d'un hémicryptophane, à savoir celle observée sur la structure RX de l'hémicryptophane *para* présentée au chapitre précédent.

Ainsi, les énantiomères **A2/B2** semblent correspondre à la conformation *out* (usuelle) modélisée. Ces expériences nous confirment également la présence d'une seconde conformation mais qui ne semble pas stable en solution dans le chloroforme. En effet, la conformation **A1** disparaît rapidement au profit de l'apparition de **A2**.

Au regard des signaux correspondant à la conformation **A1** dont une partie est marquée par des croix rouges sur les précédents spectres RMN ^1H , nous pouvons supposer que cette espèce présente également une symétrie C_3 au vu du nombre de pic présent, notamment dans la partie des protons aromatiques.

Nous pouvons ainsi émettre l'hypothèse que les énantiomères **A1/B1** correspondent à la conformation *in* (implosée) déterminée par modélisation.

Malheureusement, l'équilibre rapide du composé **A1** vers **A2** en solution ne permet pas une caractérisation complète par RMN.

Enfin, afin de savoir si la température jouait un rôle sur l'équilibre **A2/A1**, nous avons réalisé des analyses par RMN ^1H du composé **A2** dans le chloroforme à différentes températures. Aucune apparition de nouveaux signaux n'a été observée entre 223 et 330 Kelvin (Figure 123) dans le chloroforme témoignant que cette gamme de température n'est pas un stimulus externe adéquat pour notre système.

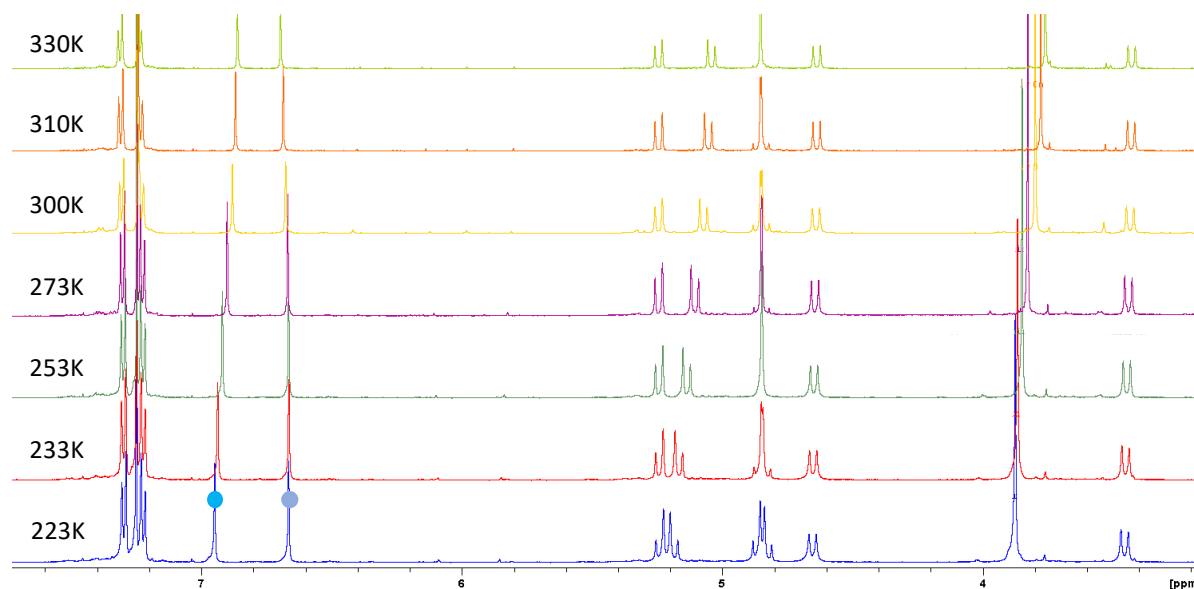


Figure 123. Comparaison des spectres RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) du composé **A2** réalisés à différentes températures (de 223 K en bleu à 330 K en vert).

b. Caractérisations par RMN 1D et 2D des conformations *in* et *out*

Bien que nous ayons désormais la capacité d'obtenir un système présentant une conformation *in* en solution à l'équilibre atteignant 89,1%, cela ne nous permet malheureusement toujours pas de caractériser cette conformation par RMN puisque le 2-*tert*-butylphénol n'est pas disponible sous forme deutéré.

Nous avons finalement réalisé nos expériences RMN dans le dichlorométhane où nous savions que nous observerions un mélange des deux conformations *in* et *out* en proportion 34,2 et 65,8 respectivement. Les spectres obtenus ont été enregistrés après deux jours de maturation de la solution de cage *para* dans le $\text{DCM-}d_2$. Le spectre RMN ^1H est présenté Figure 124. On retrouve bien tous les signaux observés lors de l'analyse précédente des composés **A1** et **A2** dans le chloroforme ainsi que des signaux supplémentaires appartenant à la conformation **A1** qui n'était pas visible auparavant, du fait de leurs intensités trop faibles.

Grâce aux RMN 2D et ^1H de l'hémicryptophane précédemment réalisées dans le chloroforme, l'attribution des signaux correspondant à **A2** a pu être faite sans difficulté. Les douze protons aromatiques des bras espaceurs, noté D et E sur la Figure 124, sont observés dans le CD_2Cl_2 à 7,26 ppm sous forme d'un singulet. Les six protons aromatiques du CTV notés A et B sont observés respectivement à 6,93 et 6,72 ppm sous forme de deux singulets. Les six

protons aliphatiques des bras espaceurs coté CTV, notés C sont observés entre 5,21 et 5,12 ppm et ceux coté BTI, notés F, sont observés entre 4,90 et 4,79 ppm. Les neuf protons des trois groupements méthoxy portés par le CTV, notés G, sont observés à 3,74 ppm sous forme de singulet. Enfin, les trois protons axiaux, notés H_a , des ponts méthyléniques du CTV sortent sous forme de doublet à 4,66 ppm et les trois protons équatoriaux, notés H_e , sortent eux aussi sous forme de doublet mais à 3,45 ppm avec une constante de couplage $^2J_{H_a-H_e}$ de 13,9 Hz.

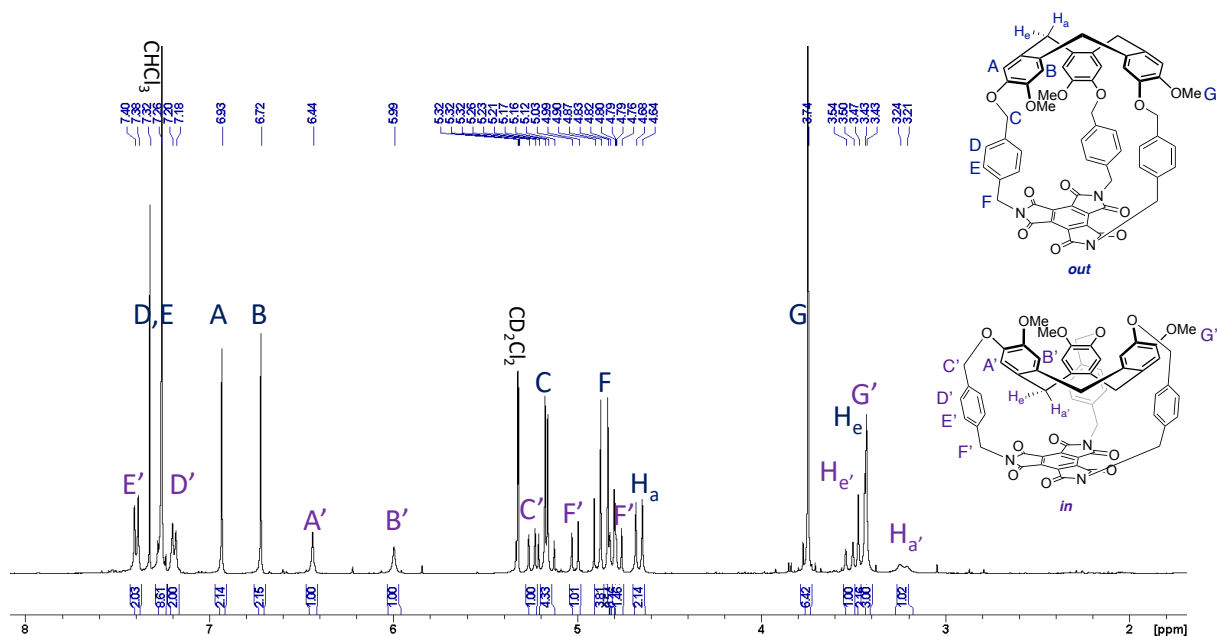


Figure 124. Spectre RMN 1H (400 MHz, 298K) de l'hémicryptophane *para* 45 dans le CD_2Cl_2 présentant un mélange entre la conformation *out* et la conformation supposée *in* en proportion 2/1.

Concernant à présent les signaux correspondant à la conformation que nous supposons *in* d'après les calculs DFT et les premières analyses RMN, leurs attributions ont pu être faite grâce aux RMN 2D, notamment COSY, NOESY et HSQC. Les protons aromatiques des bras espaceurs sortent à 7,39 et 7,19 ppm pour les signaux notés E' et D' respectivement et ne sont plus équivalents dans cette conformation d'après le spectre RMN en comparaison avec la conformation *out*. Les protons aromatiques du CTV notés A' et B' sortent à 6,44 et 5,99 ppm respectivement sous forme de deux singulets, de façon assez similaire aux protons A et B tout en présentant des valeurs de déplacements chimiques plus blindés. Les protons des groupements CH_2 coté CTV des bras espaceurs, notés C', sortent en doublet, présentant une constante de couplage 2J de 13,6 Hz, à 5,24 et 4,81 ppm. Ceux des groupements CH_2 coté BTI des bras espaceurs, notés F', sortent aussi en doublet, présentant une constante de couplage 2J de 13,8 Hz, à 5,01 et 4,76 ppm. Les neuf protons des trois groupements méthoxy portés par le CTV, notés G', sont observés à 3,43 ppm, soit un plus blindé que G, le même signal dans la conformation *out*, sous forme de singulet également.

Finalement, les signaux présentant le plus de différence entre les conformations *out* et *in* sont les protons des ponts méthyléniques du CTV H_a , H_a' et H_e , H_e' . En effet, si pour la conformation *out* les protons H_a , H_e sortait à 4,66 et 3,45 ppm respectivement sous forme de

doublets bien définis, ceci n'est pas tout à fait le cas pour la conformation supposée *in*. Pour cette conformation, les protons équatoriaux H_e' sortent en premier à 3,52 ppm sous forme de doublet. Les protons axiaux sont quant à eux très blindés, sortant à 3,22 ppm, sous forme d'un signal peu intense et large. Cet ordre échangé entre les protons H_a' et H_e' n'a jamais été observé dans le cas d'une conformation usuelle d'un hémicryptophane.

Au regard de la modélisation par DFT des deux formes, il n'est finalement pas étonnant d'observer cette inversion car les protons axiaux (H_a) de la conformation *out* deviennent les protons équatoriaux (H_e') lors de l'implosion du CTV dans la cavité de la cage et inversement. Ainsi, le fait d'observer cet échange sur le spectre RMN 1H est en faveur de l'obtention de la conformation *in* également en solution.

De plus, le fait d'observer un pic large pour les protons H_a' corrèle bien avec l'obtention de la conformation *in* en solution puisque les protons H_a' pointent vers l'intérieur de la cavité et sont très proches de la surface benzènetriimide.

Nous avons réalisé une expérience RMN COSY, à partir d'une solution maturée de l'hémicryptophane *para* **45** dans le CD_2Cl_2 . Le spectre obtenu est présenté Figure 125 et a mis en évidence des couplages scalaires entre les signaux H_a/H_e pour la conformation *out* et entre les signaux E'/D' , C'/C' , F'/F' et H_e'/H_a' pour la conformation *in*.

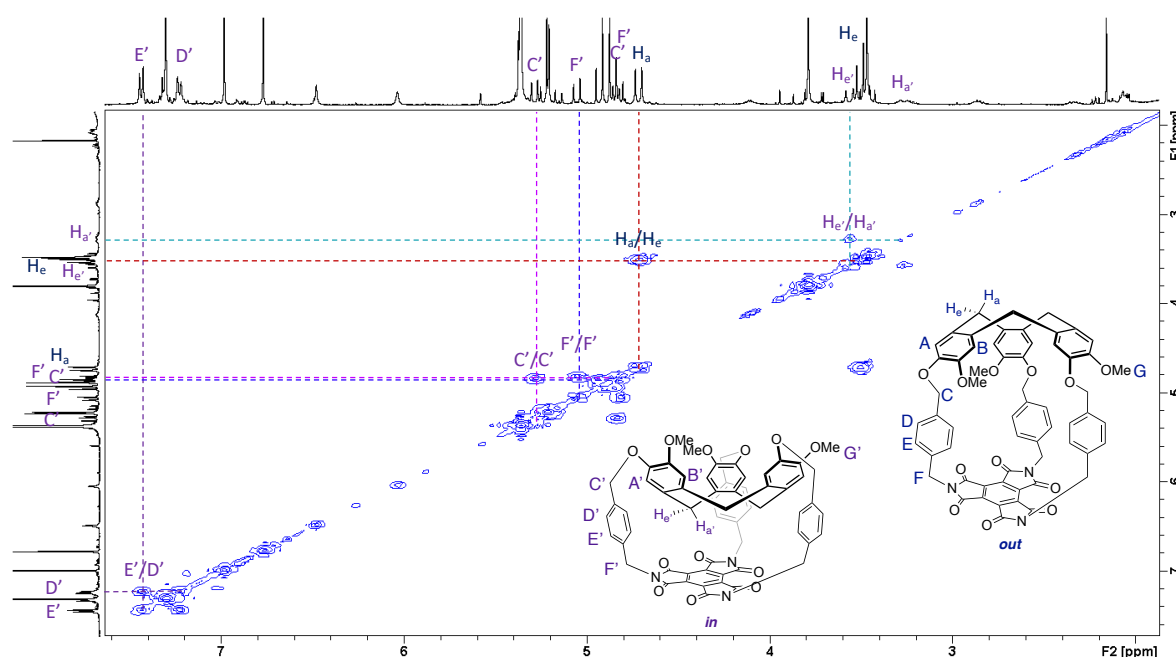


Figure 125. Spectre RMN COSY (CD_2Cl_2 , 400 MHz, 298K) de l'hémicryptophane *para* **45** présentant un mélange entre la conformation *out* et la conformation supposée *in* en proportion 2/1. Les corrélations observées entre les signaux sont mises en valeur par les traits pointillés.

Un spectre RMN NOESY a également été enregistré et est présenté Figure 126. Pour la conformation *out*, les corrélations observées sont marquées de traits en pointillés sur le spectre du haut. Ainsi, des taches de corrélations NOE ont été observées entre les protons aromatiques des bras espaceurs D,E et les protons C, F et G soit les protons aliphatiques des

bras espaceurs ainsi que les groupements méthoxy. Des corrélations entre les protons aromatiques A du CTV et les protons B, C et H_e ont été observés correspondant aux protons aromatiques du CTV, au groupement CH₂ coté CTV des bras espaceurs et aux protons équatoriaux des ponts méthyléniques respectivement. Des corrélations NOE entre les protons aromatiques B du CTV et les protons G et H_e correspondant au groupement OMe et aux protons équatoriaux ont été observés. Enfin une corrélation entre les protons méthyléniques H_a/H_e a également été observée.

Pour la conformation *in* en solution, les corrélations sont indiquées en pointillées sur le spectre du bas de la Figure 126. Les protons aromatiques E' couplent avec les protons aromatiques D' et avec l'ensemble des groupements CH₂ coté BTI des bras espaceurs F'. Les protons aromatiques D' couplent avec C' correspondant aux groupements CH₂ coté CTV des bras espaceurs. Les protons aromatiques A' du CTV couplent avec C' et H_e' les groupements CH₂ coté CTV et les protons équatoriaux des ponts méthyléniques respectivement. Les protons aromatiques B' du CTV couplent avec H_a', les protons axiaux des ponts méthyléniques. Enfin, des corrélations C'/C', F'/F' et H_e'/H_a' ont également été observées.

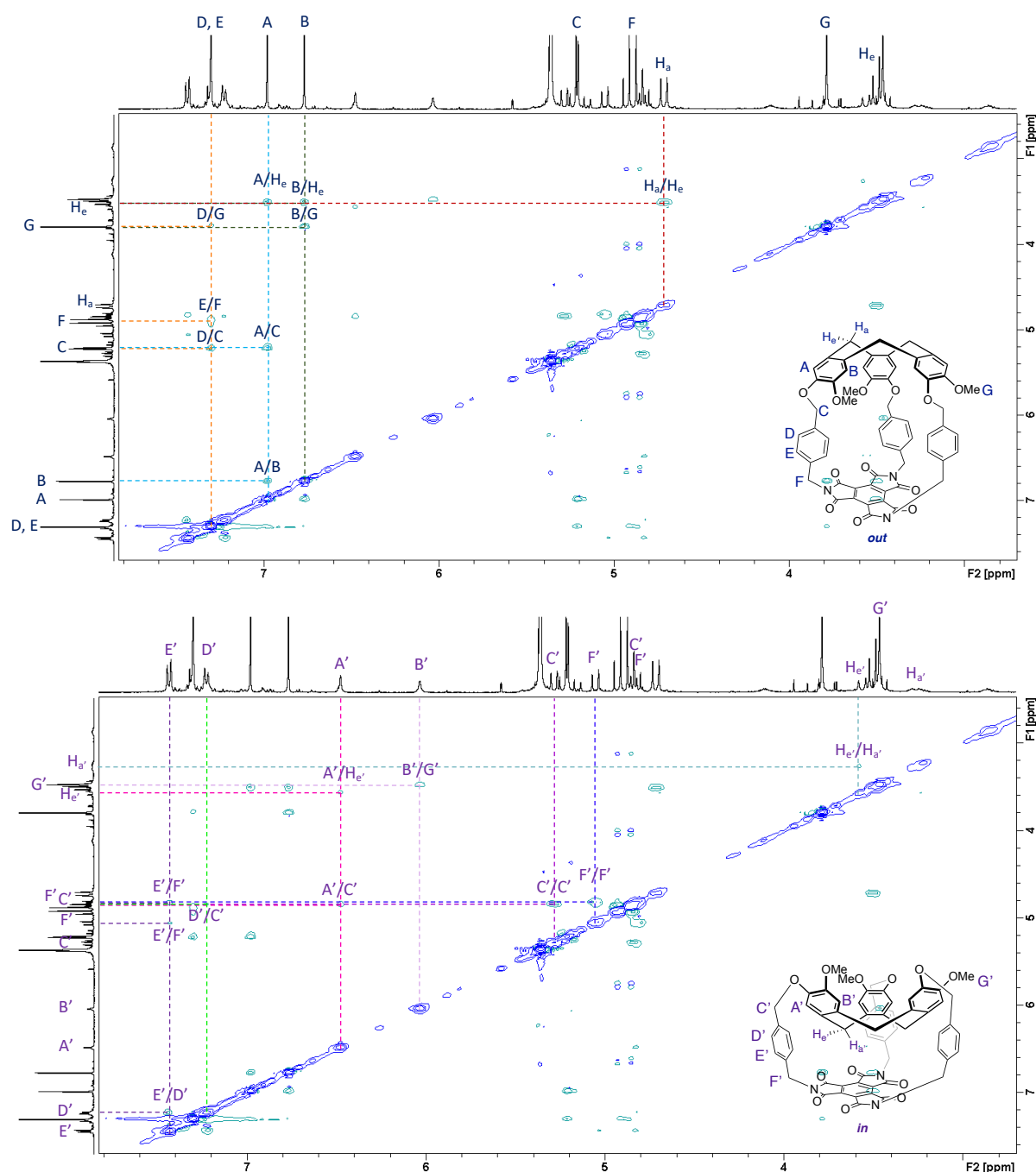


Figure 126. Spectres RMN NOESY (400 MHz, 298K) de l'hémicryptophane *para* 45 dans le CD₂Cl₂ présentant un mélange entre la conformation *out* et la conformation supposée *in* en proportion 2/1 (en haut sont indiquées les corrélations NOE entre les protons correspondant à la conformation *out* et en bas celles de la conformation supposée *in* pour plus de clarté).

Si l'on se concentre sur les différences majeures de couplage NOE observées entre les conformations *out* et *in*, nous pouvons voir que :

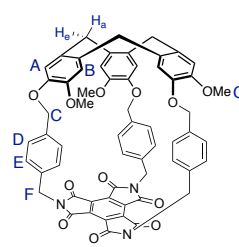
- Les protons aromatiques des bras espaceurs D', E' de la conformation *in* ne couplent pas avec les groupements méthoxy G'. Pourtant les protons D et E de la conformation *out* couplent avec les groupements méthoxy G.

- Les protons B' ne couplent pas avec les protons des ponts méthyléniques dans le cas de la conformation *in* alors que les protons aromatiques B de la conformation *out* couplent avec les protons équatoriaux H_e'.

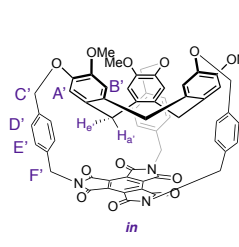
Toutes ces différences sont en faveur de l'obtention de la conformation *in* en solution. Afin d'en être certains, les spectres RMN des conformations *in* et *out* modélisés ont été calculés.

c. Modélisation des spectres RMN ¹H

Pour confirmer que les énantiomères **A1/B1** observés en solution correspondent à la conformation *in* observée en phase gaz par DFT et inversement, les spectres RMN des conformations *in* et *out* ont été modélisés. Pour ce faire, les conformations *in* et *out* ont été optimisées en incluant également les effets du solvants CD₂Cl₂, de façon implicite. Les valeurs des déplacements chimiques expérimentaux sont bien reproduites par les calculs avec une déviation ($\delta_{\text{calc}} - \delta_{\text{exp}}$) de moins de 1 ppm (Tableau 11).



Conformation *out*



Conformation *in*

	Conformation <i>out</i>		Conformation <i>in</i>	
	¹ H NMR δ_{calc}	¹ H NMR δ_{exp}	¹ H NMR δ_{calc}	¹ H NMR δ_{exp}
D,E	8,3	7,26	E'	8,1 / 7,39
			D'	7,8 / 7,19
A	7,5	6,93	A'	6,8 / 6,44
B	7,3	6,72	B'	6,5 / 5,99
C	5,6-6,4	5,21-5,12	C'	5,9 / 5,24
F	5,3-5,5	4,90-4,79	F'	5,4-5,6 / 4,76-5,01
H_a	5,2	4,66	H_a'	2,9 / 3,52
G	4,1	3,74	G'	4,3 / 3,34
H_e	4,0	3,45	H_e'	2,8 / 3,22

Tableau 11. Comparaison des valeurs de déplacements chimiques modélisées (δ_{calc}) et expérimentales (δ_{exp} obtenues dans le CD₂Cl₂) pour les conformations *out* et *in*.

Nous nous sommes surtout focalisés sur le sens (blindage ou déblindage) de la variation des signaux entre les deux conformations. Expérimentalement, les protons aromatiques du CTV sont plus blindés ($\Delta\delta_{A-A'} = 0,49$ ppm) dans le cas de la conformation *in* (A',

B') que **out** (A, B). Cette tendance est également visible sur les spectres modélisés ($\Delta\delta_{A-A'} = 0,7$ ppm). De la même façon, le proton des ponts méthyléniques du CTV (H_a) subissait un fort blindage lors du changement de conformation **out** vers **in** ($\Delta\delta_{H_a-H_a'} = 1,44$ ppm) que l'on retrouve sur le spectre modélisé ($\Delta\delta_{H_a-H_a'} = 2,4$ ppm).

d. Spectres ECD

Pour obtenir plus d'information sur ces différents composés, leurs spectres ECD ont été enregistrés, directement après séparation par HPLC chirale et dans la phase mobile, afin de limiter au maximum l'équilibration entre les différentes conformations qui se produit en solution (Figure 127, en haut). Ces spectres ECD montrent des images miroirs entre les composés **A2** et **B2** ainsi que pour **A1** et **B1** nous confirmant bien la présence de deux paires d'énantiomères. Si l'on compare les spectres ECD de **A1/B1** (conformation **in**) avec ceux de **A2/B2** (conformation **out**) nous pouvons constater une plus forte intensité du signal CD pour la conformation **A2/B2**.

Au niveau de la transition 1L_a , nous pouvons observer par exemple que l'énantiomère **B1** en pointillé rouge à gauche sur la Figure 127 passe d'un signal CD positif vers le négatif entre 240 et 260 nm alors que l'énantiomère **B2** en pointillé rouge à droite, passe d'un signal négatif vers le positif. Des calculs de modélisation sont nécessaires pour déterminer la configuration absolue de chaque énantiomère.

Les spectres d'absorption UV-visible quant à eux sont très similaires que ce soit entre deux énantiomères mais également entre les deux conformations (Figure 127, en bas).

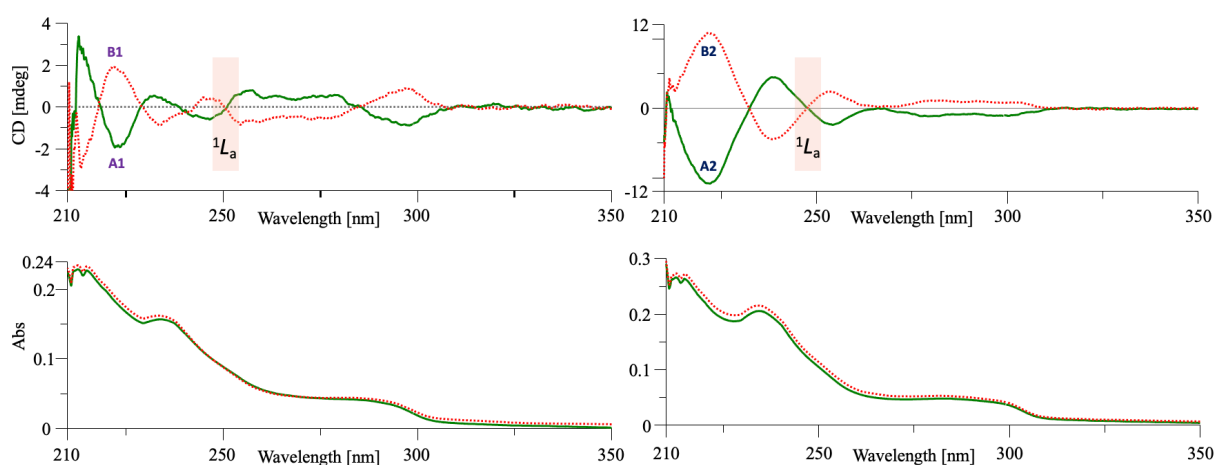


Figure 127. Spectres ECD et UV-visible des énantiomères **A1/B1** à gauche et **A2/B2** à droite enregistrés dans un mélange heptane/éthanol/dichlorométhane : 4/3/3.

Après avoir pris connaissance des différents ratios des conformations obtenus après maturation dans un solvant donnée, nous avons essayé d'augmenter l'intensité des spectres ECD obtenus. Le but étant de pouvoir modéliser des spectres ECD afin de déterminer les stéréodescripteurs *M* ou *P* correspondant à chaque composé **A1**, **A2**, **B1** et **B2**.

Pour commencer, l'hémicryptophane *para* **45** a été de nouveau dédoublé sur colonne préparative d'HPLC chirale (Chiralpak IB-N5) en deux fractions cette fois-ci. La première fraction contient les composés **A1** et **A2** (c'est-à-dire un énantiomère de la conformation *in* et un énantiomère de la conformation *out*) et la seconde fraction contient leurs énantiomères respectifs, à savoir **B1** et **B2**. Comme **A1** et **A2** ont le même signe en ECD, il n'est pas nécessaire de les séparer (il en va de même pour **B1** et **B2**). Une fois séparée, des solutions dans différents solvants ont été préparées et maturées pendant deux jours avant d'enregistrer leurs spectres ECD et UV. Les deux fractions ont tout d'abord été analysés dans le mélange acétonitrile/DCM (9/1). Leurs spectres ECD et UV sont présentés Figure 128, b) et c) et le ratio entre les deux conformations *in* et *out* a été vérifié, valant à l'équilibre dans ce solvant 19,1/80,9 (Figure 128, a). Les spectres obtenus caractérisent donc majoritairement la conformation *out* mais il ne faut pas oublier la présence des 19,1% de conformation *in* qui influence ce résultat.

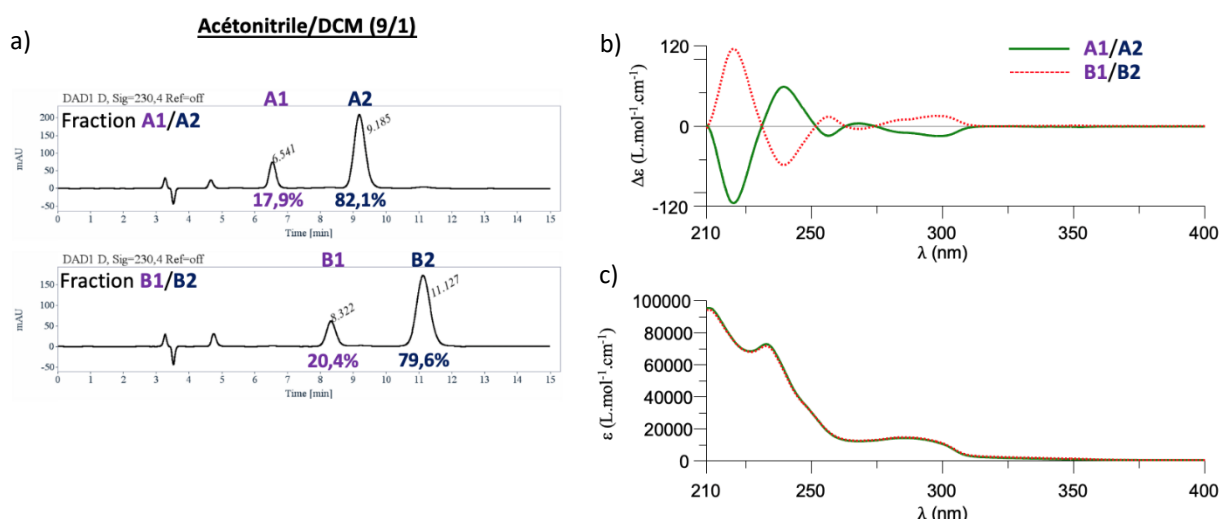


Figure 128. Caractérisation par HPLC chirale des fractions **A1/A2** et **B1/B2** de l'hémicryptophane *para* **45** équilibrées pendant deux jours dans un mélange acétonitrile/DCM (9/1) : a) chromatogrammes obtenus pour les deux fractions permettant de déterminer les ratios entre les deux composés, b) spectres ECD où le signal de la fraction **A1/A2** est présenté en trait plein vert et celui de la fraction **B1/B2** en trait pointillé rouge, c) spectres UV obtenus respectant le même code couleur.

Nous avons également enregistré les spectres ECD et UV des deux conformations dans l'acétonitrile pur. En effet, le fait de ne pas utiliser de dichlorométhane permet de pouvoir enregistrer les spectres à des longueurs d'onde plus basse avant d'être gênés par l'absorption de l'acétonitrile, permettent ainsi d'observer quelques bandes supplémentaires en ECD entre 190 et 210 nm. Les spectres ECD et UV obtenus sont présentés Figure 129, b) et c). Le ratio entre les deux conformations *in* et *out* a également été vérifié au cours de l'analyse s'élevant à 24,1/75,9 (Figure 129, a).

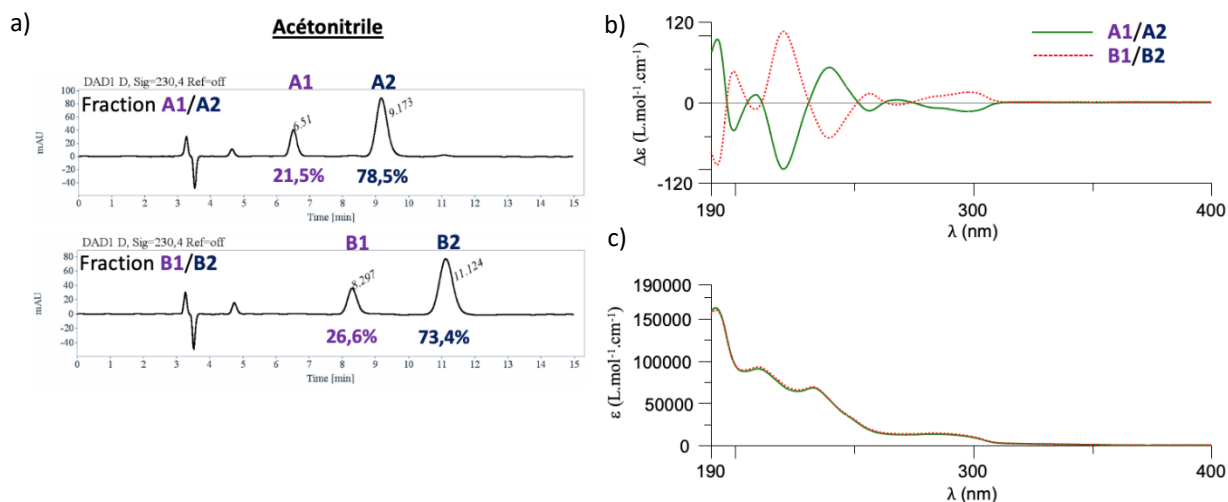


Figure 129. Caractérisation par HPLC chirale des fractions **A1/A2** et **B1/B2** de l'hémicryptophane *para* **45** équilibrées pendant deux jours dans l'acétonitrile : a) chromatogrammes obtenus pour les deux fractions permettant de déterminer les ratios entre les deux composés, b) spectres ECD où le signal de la fraction **A1/A2** est présenté en trait plein vert et celui de la fraction **B1/B2** en trait pointillé rouge, c) spectres UV obtenus respectant le même code couleur.

Les spectres ECD des quatre composés ont ensuite pu être modélisés par le Dr. Paola Nava et Élise Antonetti grâce à des calculs de DFT (CAM-B3LYP-D3/def2-SVP) en se basant sur les quatre bandes principales appartenant à l'unité CTV. Il en résulte que la conformation *out* de stéréodescripteur *P* modélisée correspond bien au spectre ECD expérimental du composé **B2** (Figure 130, b).

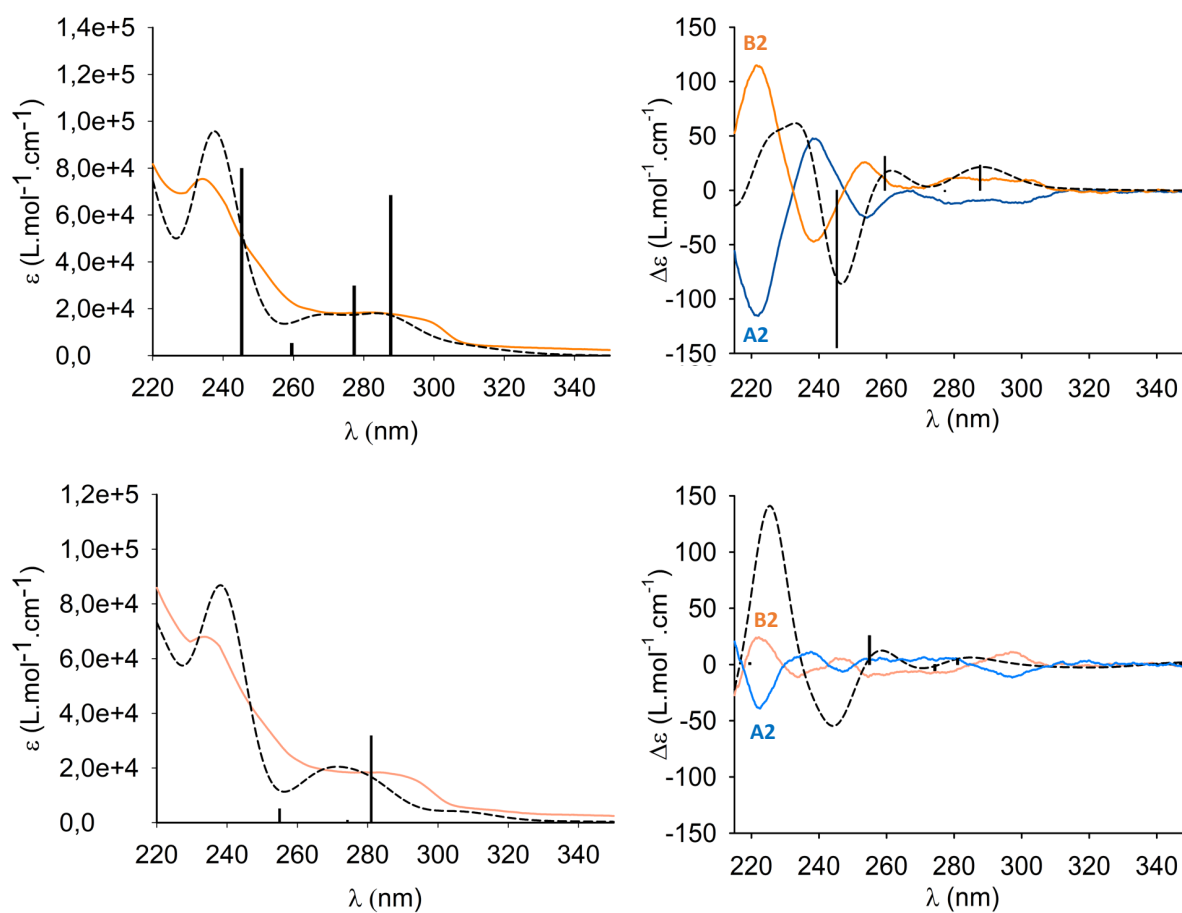


Figure 130. a) Spectres UV de l'hémicryptophane *para* **45** en conformation *out* expérimental (orange) et calculé (pointillés noirs) ; b) Spectres ECD expérimentaux (**A2** en bleu et **B2** en orange) et spectre ECD calculé pour l'énantiomère (*P*) de conformation *out* (pointillés noirs) de l'hémicryptophane *para* **45** ; Spectres UV de l'hémicryptophane *para* **45** en conformation *in* expérimental (orange) et calculé (pointillés noirs) ; Spectres ECD expérimentaux (**A2** en bleu et **B2** en orange) et spectre ECD calculé pour l'énantiomère (*M*) de conformation *in* (pointillés noirs) de l'hémicryptophane *para* **45** (spectres réalisés et calculés dans le mélange de solvant heptane/éthanol/dichlorométhane : 40/30/30).

Ainsi, nous pouvons proposer une configuration absolue pour chaque composé : **A1** correspond à (*P*)-*in*, **A2** correspond à (*M*)-*out*, **B1** correspond à (*M*)-*in* et enfin **B2** correspond à (*P*)-*out*. Ces résultats sont résumés Figure 131.

Nous avons déjà discuté en début de ce chapitre 3 du fait que l'énantiomère **B1** en pointillé rouge à gauche sur le spectre ECD (Figure 131) passe d'un signal CD positif vers le négatif au niveau de la transition 1L_a alors que l'énantiomère **B2** en pointillé rouge à droite, passe d'un signal négatif vers le positif et inversement pour les composés **A1/A2**. Cela signifie que la chiralité de l'hémicryptophane *para* **45** s'inverse lors du changement de conformation. Nous savons à présent que l'énantiomère (*M*) de la conformation *in* devient l'énantiomère (*P*) une fois la conformation changée en *out*. Pareillement, l'énantiomère (*P*) de la conformation *in* devient l'énantiomère (*M*) une fois la conformation devenue *out* confirmant bien que nous sommes en présence d'un switch de chiralité dépendant du solvant.

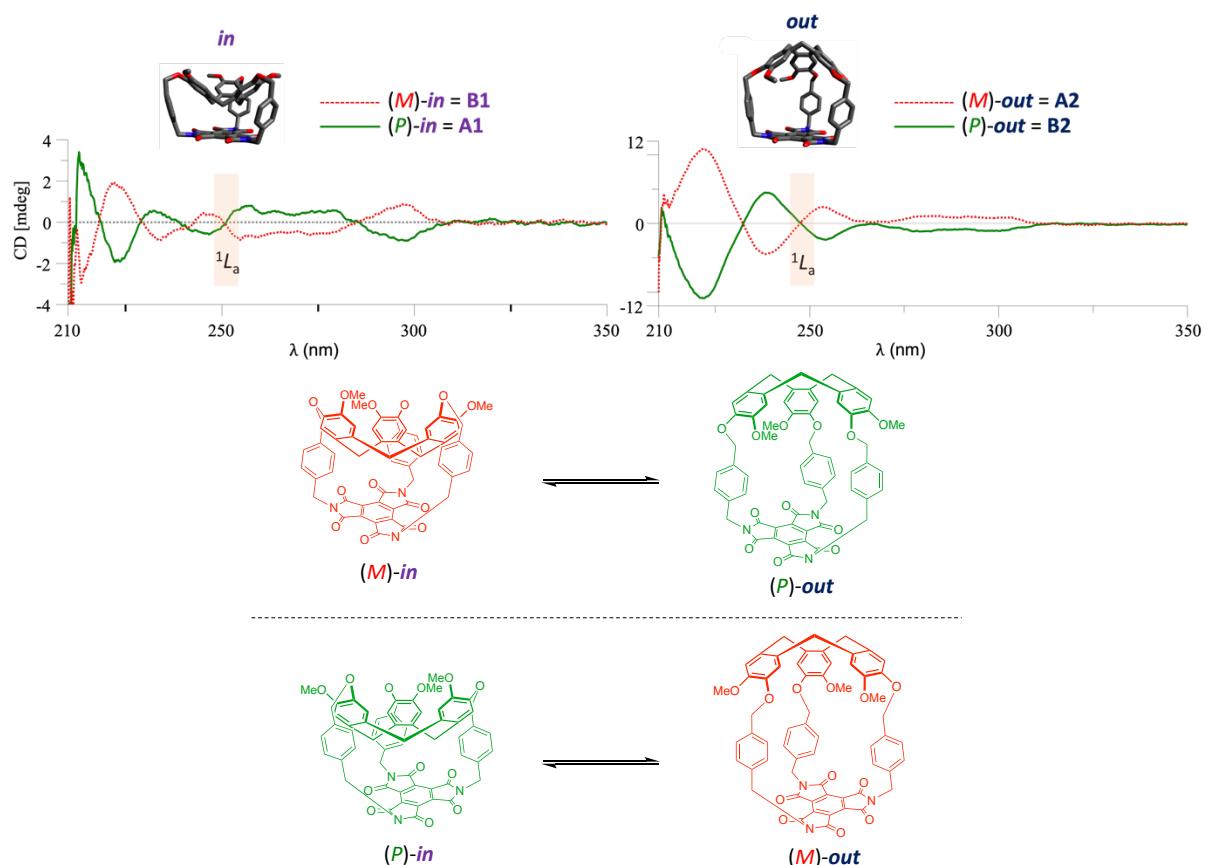


Figure 131. Résultats obtenus concernant la chiralité des deux conformations : *in* (**A1**, **B1**) et *out* (**A2**, **B2**) et mise en évidence de l'équilibre entre les conformations *in* et *out* de l'hémicryptophane.

e. Études cinétiques

Des études cinétiques par HPLC-chirale en présence de l'hémicryptophane *para* **45** ont ensuite été réalisées afin d'avoir accès aux barrières d'inversion du CTV.

Une première cinétique a été effectuée par HPLC chirale dans le dichlorométhane à 25°C en considérant un équilibre thermodynamique **A1/A2** (*in/out*) 35/65. La droite cinétique est cohérente et donne des barrières d'inversion de 99 (**A1** vers **A2**) et 101 (**A2** vers **A1**) kJ.mol⁻¹ (Figure 132).

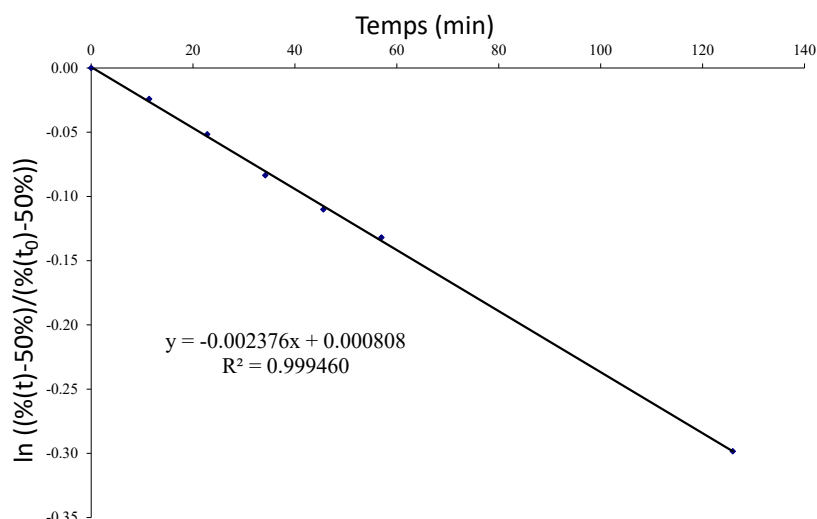


Figure 132. Graphique représentant $\ln \left(\frac{x-0,5}{x_0-0,5} \right)$ en fonction du temps pour la cinétique d'inversion du composé **A1** dans le DCM à 25°C.

Une cinétique par HPLC-chirale en présence de l'hémicryptophane *para* **45** dans le solvant 1-phényl-1-propanol à 25°C, en considérant un équilibre thermodynamique **A1/A2** 46/54 a ensuite été effectuée. Dans ces conditions, une barrière d'inversion de $\Delta G^\ddagger = 97,26$ kJ/mol a été déterminée pour le passage de **A1** vers **A2** et de 97,65 kJ/mol pour le passage de **A2** vers **A1** avec des constantes cinétiques $k_{A1 \rightarrow A2}$ de $5,684 \times 10^{-5} \text{ s}^{-1}$ et $k_{A2 \rightarrow A1}$ de $4,842 \times 10^{-5} \text{ s}^{-1}$ (Figure 133).

Les changements de ratio entre les deux conformations *in* et *out* en fonction du temps sont présentés Figure 134.

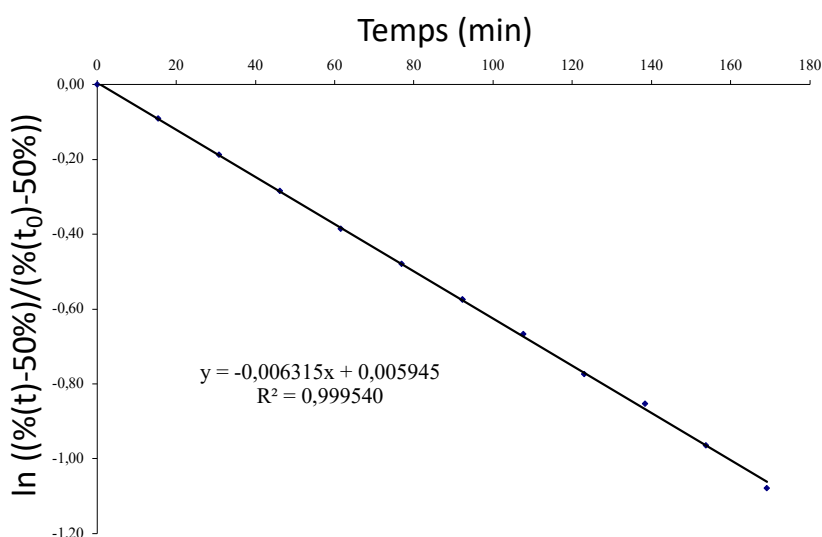


Figure 133. Graphique représentant $\ln \left(\frac{x-0,5}{x_0-0,5} \right)$ en fonction du temps pour la cinétique d'inversion du composé **A1** dans le 1-phényl-1-propanol à 25°C.

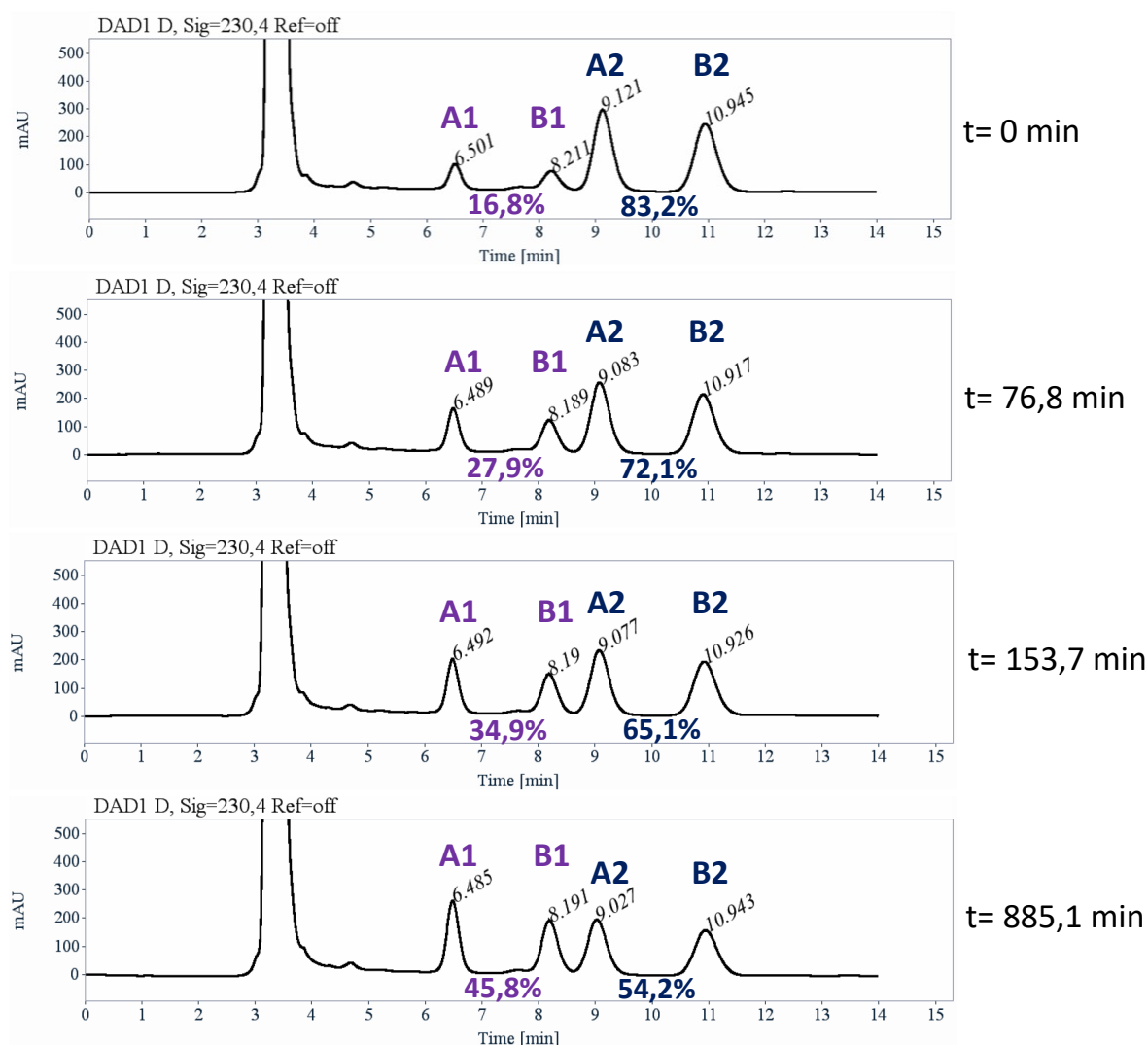


Figure 134. Chromatogrammes du dédoublement racémique de l'hémicryptophane *para* 45 dans un mélange 1-phényl-1-propanol/DCM (9/1) par une phase stationnaire chirale en HPLC en fonction du temps (colonne : Chiralpak IB N-5 ; Solvant : heptane/éthanol/DCM 40/30/30, 1 mL/min).

Enfin, une dernière cinétique a été réalisée, cette fois-ci dans le mélange 2-*tert*-butylphénol/DCM (9/1) à 25°C. Celle-ci nous permet d'observer l'inversion complète du ratio des deux conformations entre la mise en solution ($t = 0$ minutes) et l'équilibre thermodynamique observé au bout de 18 heures (Figure 135). Une barrière d'inversion $\Delta G^\ddagger = 95,2$ kJ/mol a été déterminée pour le passage de **A1** vers **A2** et de 100,2 kJ/mol pour le passage de **A2** vers **A1** avec des constantes cinétiques $k_{A1 \rightarrow A2}$ de $1,32 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$ et $k_{A2 \rightarrow A1}$ de $1,76 \times 10^{-5} \text{ s}^{-1}$ (Figure 136).

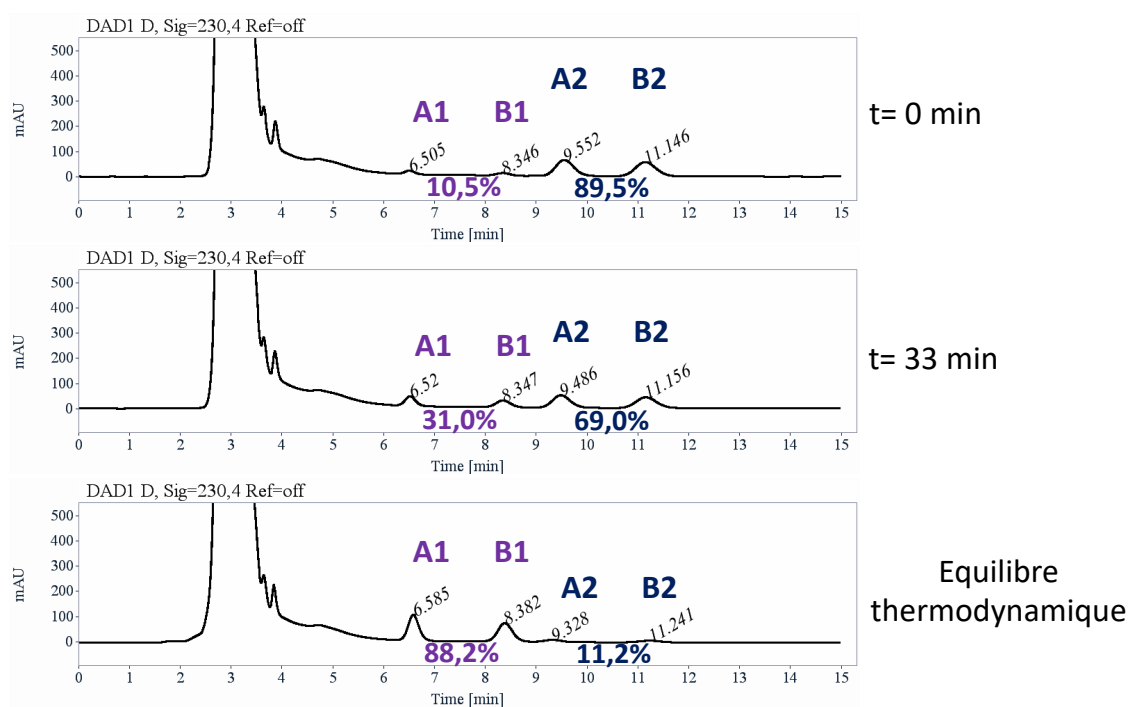


Figure 135. Chromatogrammes de l'hémicryptophane *para* 45 dans un mélange 2-*tert*-butylphénol/DCM (9/1) en fonction du temps (colonne : Chiralpak IB N-5 ; Solvant : heptane/éthanol/DCM 40/30/30, 1 mL/min).

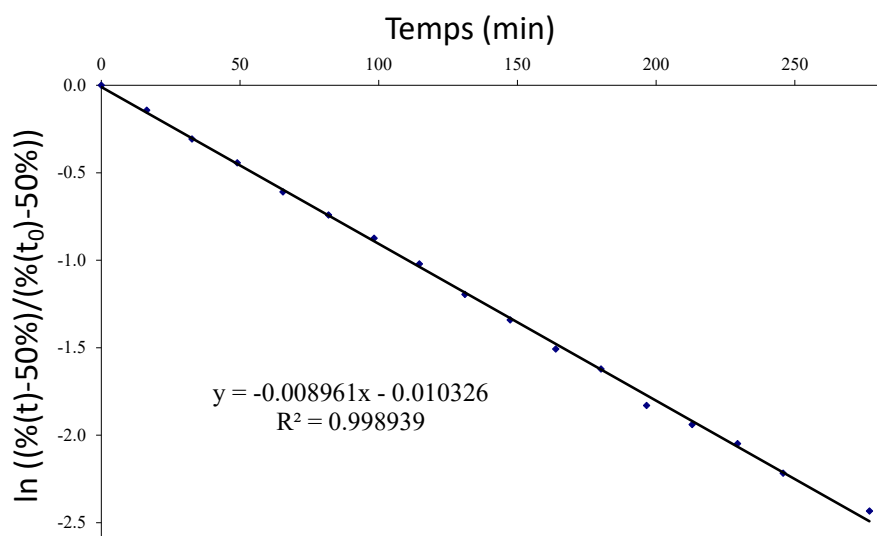


Figure 136. Graphique représentant $\ln \left(\frac{x-0,5}{x_0-0,5} \right)$ en fonction du temps pour la cinétique d'inversion du composé **A1** dans le mélange 2-*tert*-butylphénol/DCM (9/1) à 25°C.

Ainsi, les barrières d'inversion déterminées pour les échanges de conformation *out/in* et *in/out* de l'hémicryptophane *para* sont comprises entre 95 et 101 kJ.mol⁻¹ en fonction du solvant. Des enthalpies libres d'activation entre 110 et 115 kJ.mol⁻¹ sont habituellement mesurées pour l'interconversion des CTV. Nos valeurs correspondent donc à une diminution d'environ 10 kJ.mol⁻¹ de la barrière d'insertion du CTV pouvant provenir d'interactions

supplémentaires entre l'unité CTV et les bras espaceurs ou la partie BTI, dans l'état de transition, telles que la dispersion ou encore des interactions donneur-accepteur.

7) Étude de réversibilité

Face à l'inversion de chiralité observée lors du passage d'une conformation à une autre, nous avons voulu tester la réversibilité de ce système et voir si, sur un même échantillon nous pouvions effectuer plusieurs cycles permettant de passer plusieurs fois d'une conformation à l'autre *out* \rightleftharpoons *in*. Pour ce faire, nous avons décidé de travailler avec les deux mélanges de solvant permettant d'obtenir la plus grande proportion de conformation *out* et *in* en solution, à savoir les mélanges acétone/DCM (9/1) et 2-*tert*-butylphénol/DCM (9/1) respectivement. En effet, 97,4 % de la conformation *out* a été précédemment observée en présence d'acétone et 98,1% de la conformation *in* a été observée en présence du 2-*tert*-butylphénol.

Nous avons ainsi solubilisé un échantillon d'hémicryptophane *para* dans le mélange acétone/DCM, éliminé ces solvants, re solubilisé ce même échantillon dans le mélange 2-*tert*-butylphénol/DCM à la même concentration, éliminé ce mélange de solvant et ainsi de suite, sept fois, en prélevant à chaque étape une petite quantité de solution pour l'analyser par HPLC-chirale, après maturation, et ainsi avoir accès aux ratios *in/out*.

Les chromatogrammes obtenus pour les échantillons 1 à 7 sont présentés Figure 137.

Nous pouvons voir une alternance des conformations *out* et *in* présentes en solution au sein des échantillons 1 à 7 en fonction du solvant. Notre système est donc réversible et peut effectuer au moins sept commutations, soit trois cycles (Figure 138), sans présenter le moindre épuisement ni dégradation.

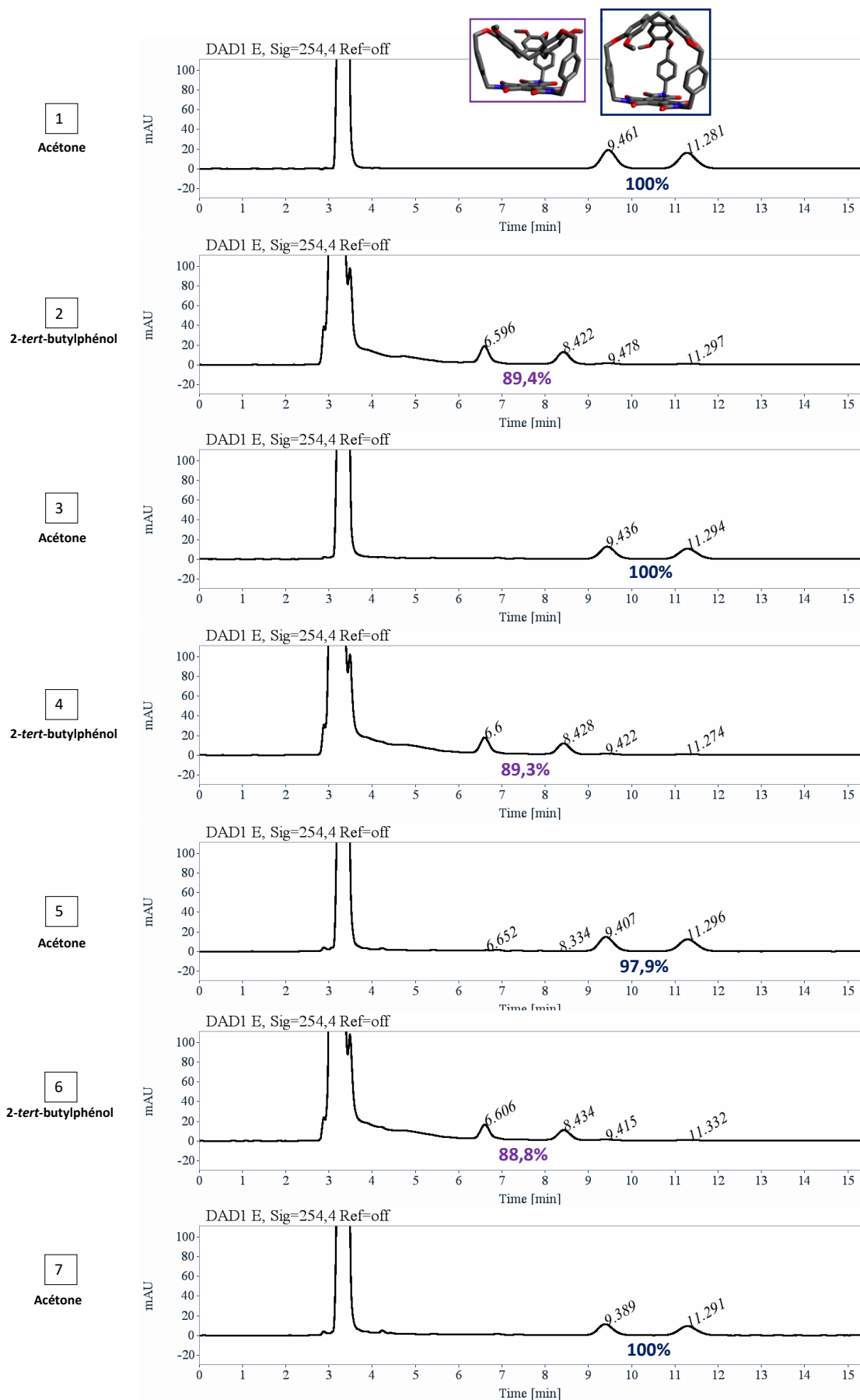


Figure 137. Chromatogrammes d'HPLC chirale des échantillons 1 à 7 réalisés sur colonne Chiralpak IB N-5 avec une phase mobile heptane/éthanol/dichlorométhane (4/3/3).

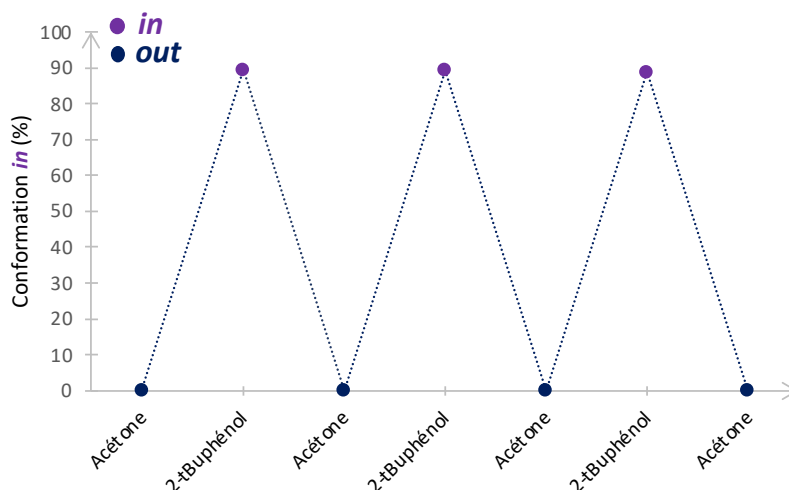


Figure 138. Commutation entre les conformations *out* et *in* par dissolution successive dans l'acétone et le 2-*tert*-butylphénol (le pourcentage de la conformation *in* présente en solution a été déterminé par HPLC chirale).

Nous avons donc réussi à concevoir un commutateur des propriétés de chiralité à partir d'un hémicryptophane hétéroditopique (Figure 139).

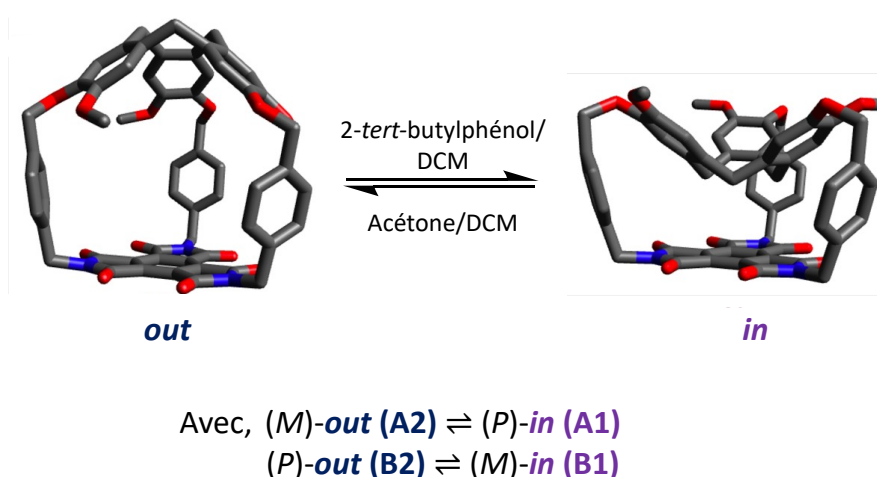


Figure 139. Équilibre entre les conformations *in* et *out* de l'hémicryptophane *para* 45 menant à la commutation de ses propriétés chiroptiques en fonction du solvant.

8) Induction de chiralité

Pour finir, nous avons voulu voir si une induction de chiralité par l'emploi d'un solvant énantiopur était possible avec notre système. Pour cela, nous avons préparé deux solutions d'hémicryptophane *para* à une concentration de 4×10^{-4} M, l'une dans le 1-phényl-1-propanol racémique et la seconde dans le (R)-(+)-1-phényl-1-propanol, énantiopur. Après maturation pendant deux jours, ces solutions ont été analysées par HPLC chirale. Les résultats obtenus sont présentés Figure 140.

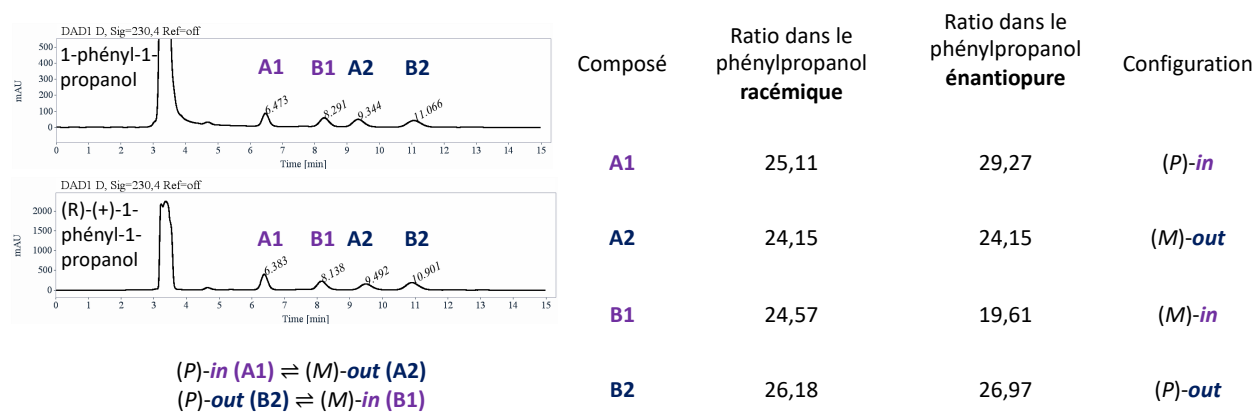


Figure 140. Chromatogrammes des échantillons de cage *para* dans le 1-phényl-1-propanol (en haut) et le (R)-(+)-1-phényl-1-propanol (en bas) et tableau présentant les ratios, de chaque composé, obtenus par HPLC chirale.

Le ratio du composé **A1**, correspondant à la conformation *(P)-in* est plus élevé dans le solvant énantiopur (R)-(+)-1-phényl-1-propanol que dans le solvant racémique. Le ratio du composé **B1**, correspondant à la conformation *(M)-in* est plus faible dans le solvant énantiopur (R)-(+)-1-phényl-1-propanol que dans le solvant racémique. Ces composés étant respectivement en équilibre avec *(M)-out (A2)* et *(P)-out (B2)*, leurs proportions en solution suivent la tendance inverse.

Ainsi, nous observons une induction de chiralité en faveur du stéréodescripteur (*P*) suite à l'introduction du solvant (R)-(+)-1-phényl-1-propanol énantiopur.

9) Conclusion et perspectives

Pour conclure sur le troisième chapitre de ce manuscrit de thèse, nous avons découvert que l'hémicryptophane *para*, comportant une unité cyclotrivératrylène riche en électron et une unité benzènetriimide pauvre en électron pouvait être commuté entre une conformation *in* et une conformation *out* accompagné d'une inversion de chiralité. Ces conformations correspondent à l'unité CTV complètement implorée au sein de la cavité de l'hémicryptophane pour la conformation *in* et à la structure plus usuelle d'un hémicryptophane pour la conformation *out*. La commutation de chiralité s'effectue en fonction du solvant et plus particulièrement en fonction de leur encombrement. La tendance montre que les solvants volumineux, n'ayant pas accès à l'intérieur de la cavité de l'hémicryptophane, favorisent l'obtention de la conformation *in* en solution, comme observé en présence du 2-*tert*-butylphénol. A l'inverse tous les solvants les plus classiques de volume moins important, pouvant interagir avec l'intérieur de la cavité de la cage, favorisent l'obtention de la forme *out*.

Nous avons pu prouver que ce système se comportait bien comme un commutateur de chiralité en explorant sa réversibilité. Il est possible d'effectuer au moins trois cycles

d'inversion de conformation et donc de chiralité par dissolution successive de l'hémicryptophane dans différents solvants sans observer la moindre fatigue du système.

Pour aller plus loin, il serait intéressant de poursuivre la voie de l'induction de chiralité grâce à l'emploi de solvants chiraux qui a tout juste été initié. Cela permettrait ainsi d'avoir un contrôle sur la configuration de chaque conformère de l'hémicryptophane

Enfin, ce premier exemple de commutation de chiralité du cyclotrivératrylène, au sein d'un hémicryptophane, ouvre la voie vers de nouveaux projets. Nous pouvons envisager quelques modifications d'un point de vue synthétique de ce système afin qu'il puisse répondre à d'autres stimuli externes. Par exemple, la présence d'azobenzènes dans les bras espaceurs de l'hémicryptophane *para* pourrait potentiellement permettre un contrôle de l'inversion du CTV par photoisomérisation.

Nous pourrions aussi envisager d'utiliser ce système de commutation au sein de l'hémicryptophane à des fins de relargage de molécules invitées puisque le volume de la cavité de la cage est largement modifié lors du changement de conformation.

CHAPITRE 4 :

Vers la synthèse de Suit[3]ane

1) Introduction

a. MIMs : Molécules mécaniquement entrelacées

Les molécules mécaniquement entrelacées (MIMs) tels que les caténanes, les rotaxanes ou encore les nœuds moléculaires ont attiré l'attention des chimistes supramoléculaires au cours des dernières décennies en raison de leurs propriétés uniques provenant d'architectures inhabituelles. Les applications de ces molécules sont multiples allant de la catalyse, au transport d'ions au travers des membranes lipidiques, aux machines moléculaires mais également aux matériaux gélifiés.²³²⁻²³⁵

Le concept de liaison mécanique est un enchevêtrement de deux ou plusieurs fragments qui ne peuvent être séparés sans rupture ou distorsion des liaisons chimiques de l'un des fragments. Les structures de ce type ont été révélées pour la première fois en 1960 lorsque le Pr. E. Wasserman a synthétisé une molécule composée de deux anneaux imbriqués, qui a été nommée : un caténane.²³⁶⁻²³⁸

Il y a seulement quelques années, un nouveau type de MIM, dépourvu d'anneaux entrelacés ou enfilés sur un axe moléculaire, a été synthétisé : les suitanes. Ils se composent de deux éléments : un « corps » dont les membres dépassent vers l'extérieur et un « costume », une cage moléculaire, dont la taille est dimensionnée de manière appropriée autour de ce « corps », de sorte que la dissociation du « costume » et du « corps » ne puisse se faire spontanément.

Ce type récent d'architecture moléculaire est très rare dans la littérature, sans doute dû au défi synthétique. Dans le cas de suit[n]ane, la valeur de n représente le nombre de membres du « corps » dépassant du « costume » (Figure 141).²³⁹

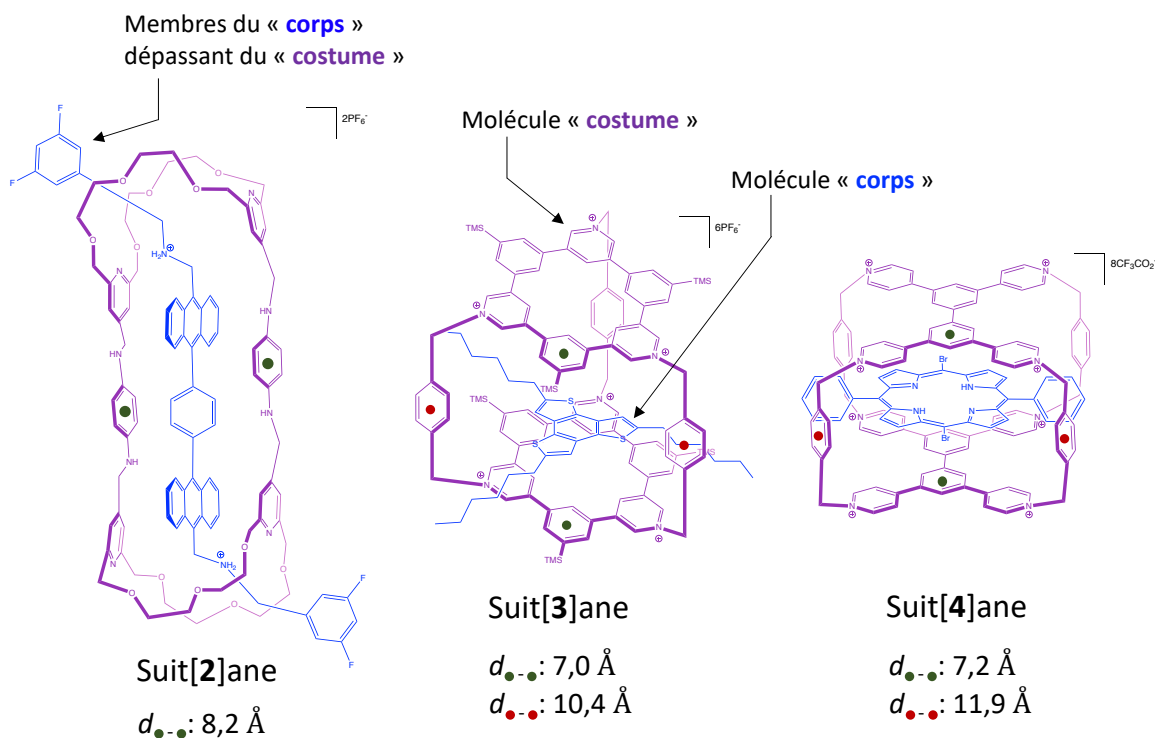


Figure 141. Présentation d'un suit[2]ane,²⁴⁰ d'un suit[3]ane²⁴¹ et d'un suit[4]ane²⁴² dont les « corps » sont représentés en bleu et les « costumes » en violet (les distances entre deux fenêtres ainsi qu'entre le haut et le bas des « costumes » sont indiquées).

b. Stratégies de synthèse

Les suitanes peuvent être synthétisés suivant deux stratégies principales qui ont été inspirées des méthodes de synthèse des rotaxanes.

La première méthode est celle dite par « glissement » (Figure 142) consistant à synthétiser les deux composants (le costume et le corps) séparément puis enfiler le « costume » autour du « corps ». Cette approche nécessite généralement un apport d'énergie externe pour le dépassement de la barrière d'activation induite par l'encombrement du « corps ». Elle fait l'analogie à l'enfilage forcé du macrocycle par le bouchon préexistant dans le cas de la synthèse des rotaxanes.

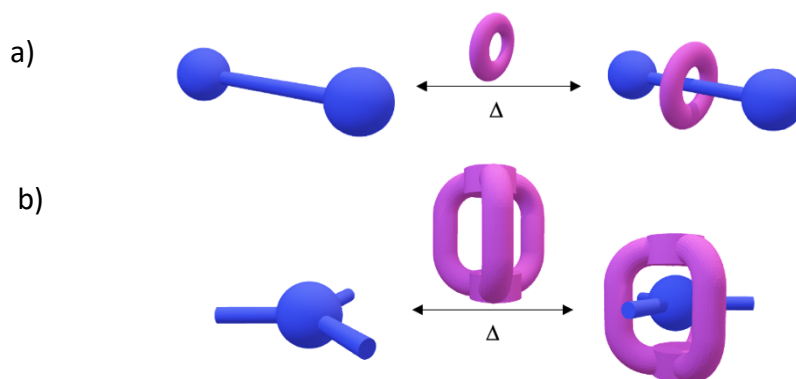


Figure 142. Stratégie de synthèse dite de « glissement » permettant l'obtention a) d'un rotaxane et b) d'un suit[3]ane.

Cette stratégie a été utilisée par le groupe du Pr. Sir Fraser Stoddart lors de la synthèse du Suit[4]ane **54** (Figure 143).²⁴² En effet, la mise en présence de la cage⁸⁺ « costume » et d'une porphyrine tétra-substituée (1,5 équivalents) dans le DMF à 100°C a permis l'obtention du suitane **54** avec un rendement de 20% après 14 jours de réaction.

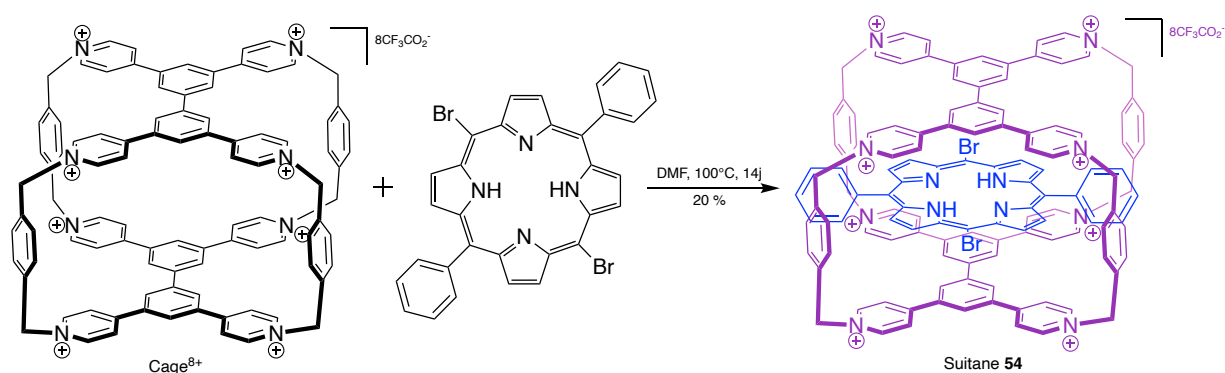


Figure 143. Synthèse du Suit[4]ane. $8CF_3CO_2^-$ **54** par la méthode de « glissement ».

La deuxième approche est la méthode dite « template » (Figure 144) consistant en la synthèse du « costume » autour du « corps » par analogie à la fermeture du macrocycle autour d'un axe utilisant généralement un effet template pour pré-organiser le système avant fermeture dans le cas des rotaxanes.

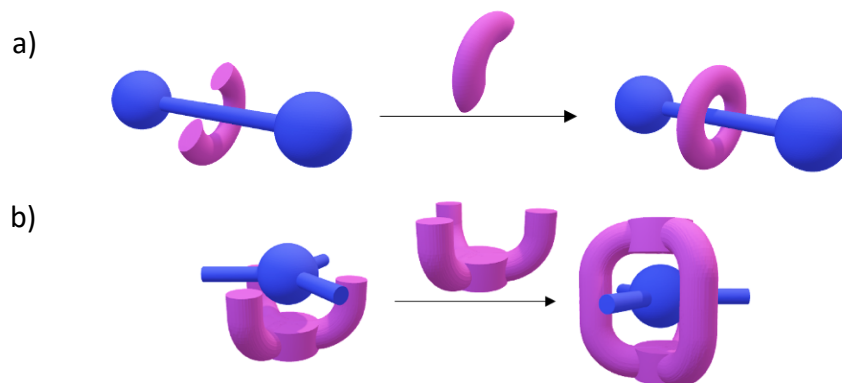


Figure 144. Stratégie de synthèse « template » permettant l'obtention a) d'un rotaxane et b) d'un suit[3]ane.

En 2020, Sir Fraser Stoddart et ses collaborateurs ont synthétisé un suit[3]ane en exploitant, pour la première fois, cette méthode « template ». ²⁴¹ Leur système se compose d'une hexacage⁶⁺ (jouant le rôle du « costume ») comportant deux unités pyridinium face à face déficientes en électron séparées par trois bras espaceurs *p*-xylène avec une cavité adéquate pour accueillir des invités aromatiques polycycliques riches en électrons, stabilisés par des interactions donneur-accepteur.

Ainsi, le traitement du précurseur **56**.3PF₆ avec un équivalent du composé **55** pendant sept jours à température ambiante dans le DMF (3 mM) en présence de dix équivalents de template THBTT (trihexylbenzotrithiophène) et 30 mol% de catalyseur TBAI a permis l'obtention du suit[3]ane.6PF₆ **57** désiré avec un rendement de 13% ainsi que la cage libre avec un rendement de 9% (Figure 145). La structure a été confirmée par cristallographie et aucune décomplexation du suit[3]ane n'a été observée par RMN sous pression à 100 °C dans l'acétonitrile après 7 jours.

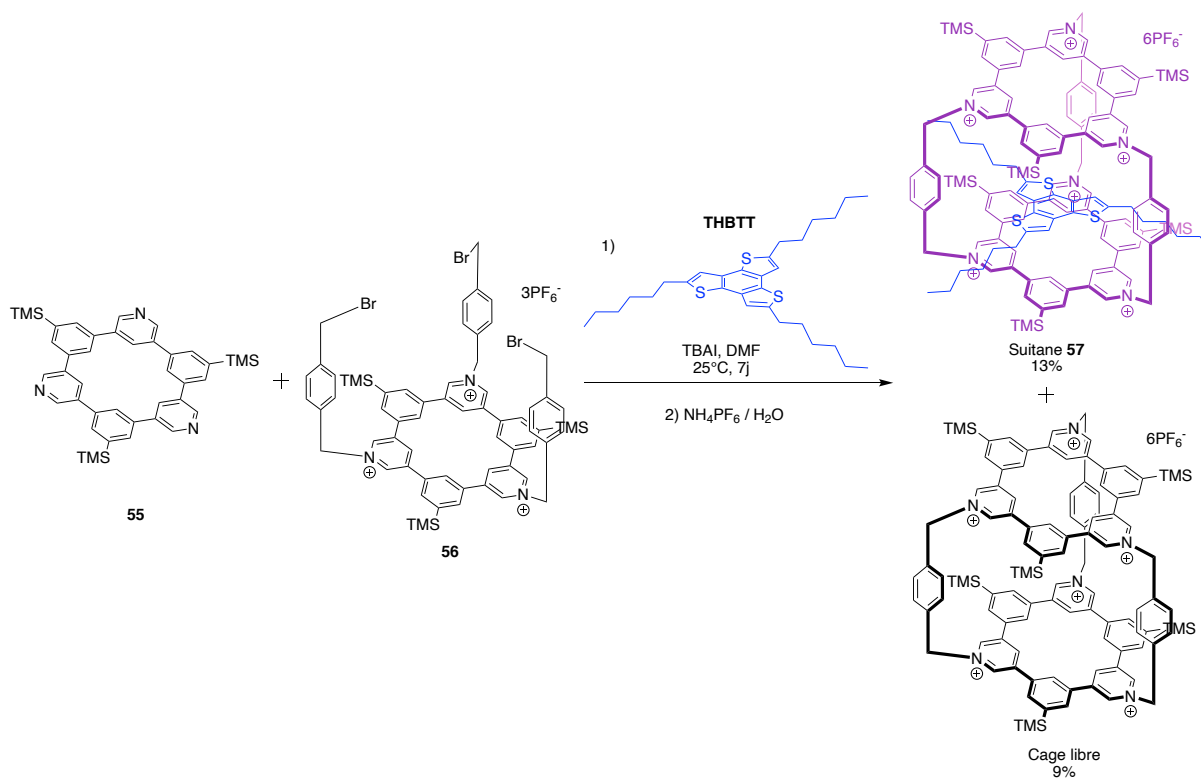


Figure 145. Synthèse du suit[3]ane.6PF₆ **57** par méthode « template ».

2) Design ciblé

Les études présentées en introduction de ce chapitre nous ont permis de prendre conscience de l'importance du choix du « costume » et du « corps », ainsi que de la stratégie de synthèse pour l'obtention d'un suitane :

- Le « costume » doit être suffisamment rigide pour empêcher le « corps » de se libérer en solution.
- un « costume » présentant trois fenêtres est nécessaire pour obtenir un suit[3]ane.
- Des interactions non-covalentes entre le « costume » et le « corps », telles que des interactions donneur-accepteur par exemple, sont nécessaires pour favoriser la formation d'un suitane.

Avec ces conditions à l'esprit, les hémicryptophanes ont émergé comme de bons candidats à l'obtention de suit[3]anes. En effet, ces molécules cages présentent trois ouvertures par lesquelles les membres d'une molécule « corps » pourront dépasser du « costume » (Figure 146).

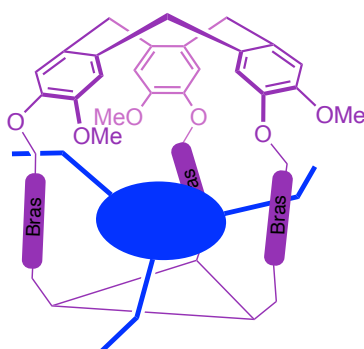


Figure 146. Design ciblé pour l'obtention de suit[3]ane à base d'hémicryptophane (le « corps » est représenté en bleu et le « costume » en violet).

Les hémicryptophanes se distinguaient en tant que premiers « costumes » non symétriques en raison de leurs parties supérieures et inférieures distinctes. En effet, tous les exemples de Suitane décrits en introduction sont basés sur des molécules cages symétriques.

Enfin, l'utilisation des hémicryptophanes en tant que molécule « costume » pourrait également ouvrir la voie à la création des premiers suitanes chiraux.

a. Des hémicryptophanes pour « costumes »

Les hémicryptophanes de symétrie C_3 présentent trois fenêtres de tailles identiques et une cavité de taille variable en fonction des bras espaceurs introduits.

De manière plus précise, les hémicryptophanes hétéroditopiques **45** et **33** présentés aux chapitres 2 et 3, possèdent une partie basse plane électrodéficente et des bras espaceurs rigides *p*-xylène ou encore *m*-xylène et semblent ainsi pouvoir se comporter comme des « costumes » pour l'obtention de suit[3]ane (Figure 147).

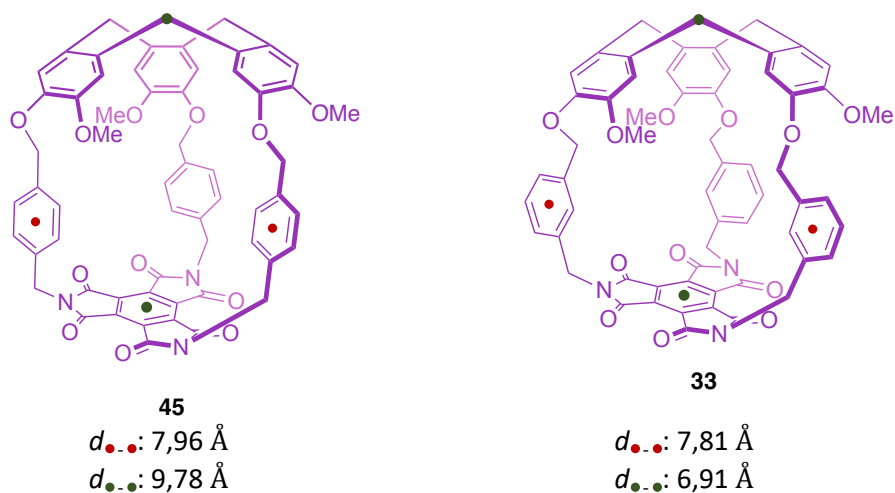


Figure 147. Hémicryptophanes *para* **45** et *méta* **33** envisagés comme « costumes » pour l'obtention de Suit[3]ane (les distances entre deux fenêtres ainsi qu'entre l'unité CTV et l'unité BTI sont indiquées).

b. Les « corps »

Après avoir fait le choix de l'utilisation des hémicryptophanes *para* et *méta* en tant que « costumes », nous avons sélectionné quelques molécules « corps » à tester.

Les molécules « corps » doivent avoir les caractéristiques suivantes :

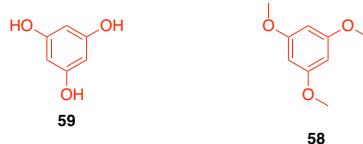
- Un axe de symétrie C_3 .
- Posséder une géométrie plane et être riche en électrons afin d'exploiter les interactions donneur-accepteur entre la partie basse de l'hémicryptophane et le « corps ».
- Ou bien être électrodéficient afin d'exploiter les interactions donneur-accepteur entre la partie haute de l'hémicryptophane et le « corps ».

Les unités benzénetriimides sont connues pour être des candidats idéaux à la formation d'assemblage donneur-accepteur en présence de composés riches en électrons.^{243–245}

Ainsi, les molécules choisies en tant que « corps » pour la synthèse de suit[3]ane sont présentées Figure 148. Le triméthoxybenzène **58** et le phloroglucinol **59** ont été retenus avec lesquels la stratégie de synthèse par glissement pourra être envisagée en raison de leurs tailles restreintes. Le phloroglucinol peut être fonctionnalisé par de longues chaînes alkyles, permettant d'obtenir le composé **60**. Le triazatruxène méthylé **61** a également été envisagé.

L'hexaméthoxytriphénylène (HMT) **62**, composé plan et riche en électrons peut être facilement synthétisé tout comme son analogue comportant 6 chaînes octyles **63**. Enfin, un dernier « corps » a été pensé, cette fois-ci présentant un caractère électrodéficient, le benzène-triimide fonctionnalisé **25a**.

Par méthode de « glissement »



Par méthode « template »

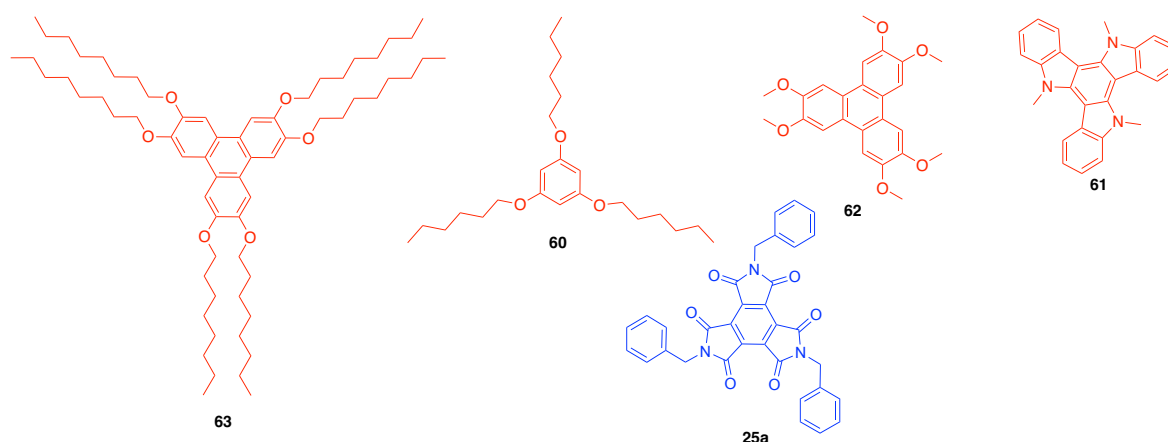


Figure 148. Présentation des différentes molécules « corps » retenues pour synthétiser des suit[3]anes en présence des hémicryptophanes *para* et *méta* (molécules riches en électrons en rouge et électrodéficientes en bleu).

3) Tentatives de synthèse de suit[3]ane par stratégie de « glissement »

Comme explicité en introduction de ce chapitre, la synthèse de suitane par stratégie de glissement a été employée par le groupe du Pr. J. Fraser Stoddart en 2020. Cette stratégie requiert un apport d'énergie externe généralement obtenu en augmentant la température de la réaction, afin de provoquer une rotation des bras espaceurs et permettre ainsi au composé invité de se glisser à l'intérieur de la cavité de la cage. A basse température, la barrière rotationnelle est trop élevée et le « corps » se retrouve alors mécaniquement lié au « costume ».

Ainsi, en se basant sur cette étude, nous avons réalisé les premiers essais de suit[3]ane avec l'hémicryptophane *para* comme « costume ».

a. Unité triméthoxybenzène

L'hémicryptophane *para* **45** a été dissous dans du chloroforme deutéré afin de pouvoir facilement suivre la réaction par RMN. Trois équivalents de triméthoxybenzène **58** ont été introduits et le mélange a été porté à 60°C (Figure 149). Après huit jours d'agitation sans observer de variation de déplacement chimique des protons de la cage ou encore du triméthoxybenzène par RMN ^1H , nous avons décidé de changer les conditions de réaction.

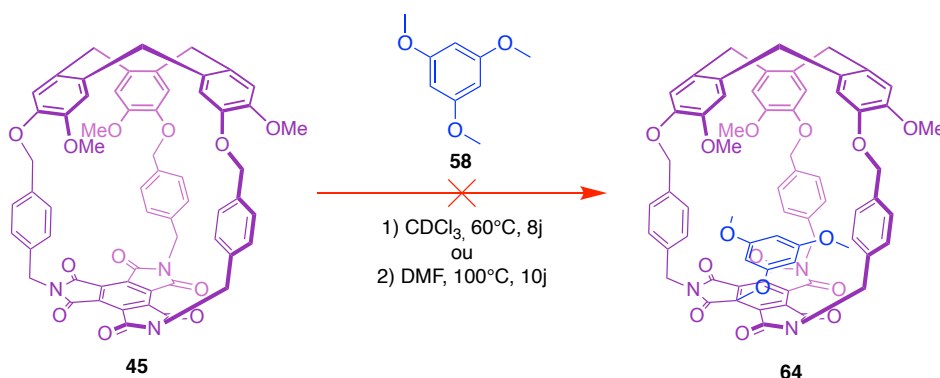


Figure 149. Tentative de synthèse du suit[3]ane **64** à base d'hémicryptophane **45** et de triméthoxybenzène **58**.

Ainsi, pour le second essai, l'hémicryptophane *para* **45** a été dissous dans le DMF, 15 équivalents de triméthoxybenzène ont été introduits et le mélange réactionnel a été agité à 100°C pendant dix jours. Aucune évolution du spectre RMN ^1H n'a été observée, les essais d'obtention de suit[3]ane en présence de triméthoxybenzène ont alors été stoppés.

b. Unité phloroglucinol

Nous nous sommes alors dirigés vers le phloroglucinol **59**, légèrement moins encombré que l'unité triméthoxybenzène, pour augmenter nos chances qu'il pénètre au sein de la cavité de l'hémicryptophane, toujours par stratégie dite de « glissement ». L'idée étant de le post-fonctionnaliser par la suite avec de longues chaînes alkyles afin de le lier mécaniquement à l'hémicryptophane (Figure 150).

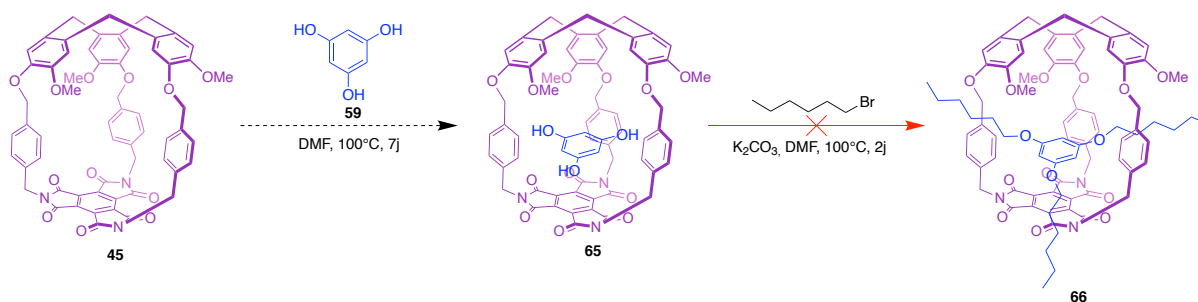


Figure 150. Tentative de synthèse du suit[3]ane **66** par stratégie dite de « glissement » puis par post-fonctionnalisation du phloroglucinol.

Ainsi, l'hémicryptophane *para* **45** a été dissous dans le DMF en présence de dix équivalents de phloroglucinol et le mélange a été agité à 100°C. Après sept jours d'agitation, de faibles variations de déplacements chimiques avaient été observées par RMN ^1H . Sans purification au préalable, cinq équivalents de 1-bromohexane et de K_2CO_3 ont été introduits dans le milieu réactionnel et l'agitation a été poursuivie pendant deux jours supplémentaires à 100°C.

Malheureusement, après purification du système, aucune trace de suit[3]ane **66** n'a été observée, ni par RMN ^1H , ni par spectrométrie de masse (MALDI).

Face à ces échecs, nous nous sommes tournés vers la stratégie de synthèse par effet « template ».

4) Tentatives de synthèse par effet « template »

La stratégie de synthèse par effet « template » consiste à synthétiser le « costume », soit l'hémicryptophane dans notre cas, autour du « corps » (Figure 151). Ce dernier jouant le rôle du template en préorganisant le système. Concernant les conditions de réaction, nous avons choisi de reproduire celles menant à l'obtention de l'hémicryptophane *para* et *méta*, présentées au chapitre 2, tout en augmentant les temps de réaction.

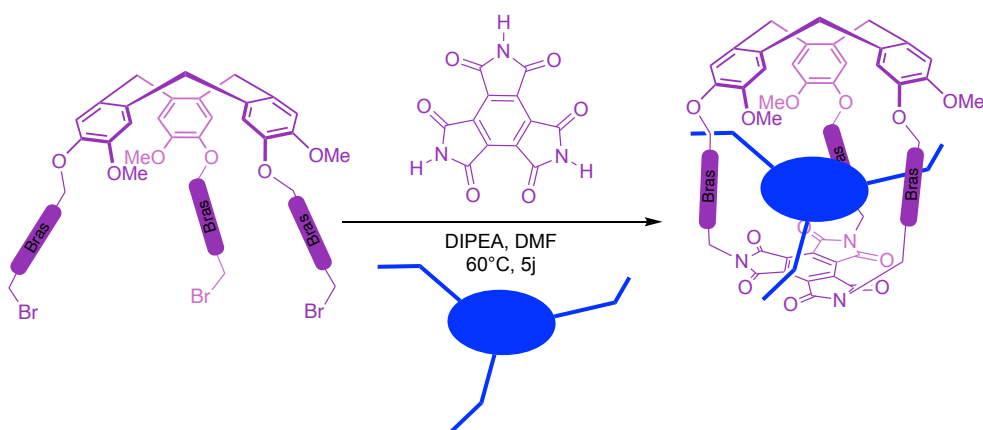


Figure 151. Représentation schématique de la synthèse de suit[3]ane envisagée par effet « template ».

a. Unité phloroglucinol et trihexyloxybenzène

Trois premières expériences, résumées dans le Tableau 12, ont été réalisées en présence des molécules « corps » phloroglucinol **59** et trihexyloxybenzène **60** et des précurseurs d'hémicryptophanes **45** et **33** pour tenter d'obtenir les suit[3]anes **65**, **66** et **67**.

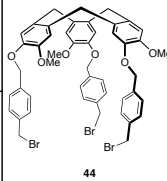

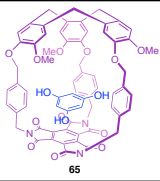
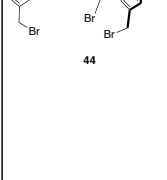
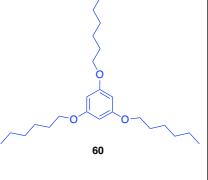
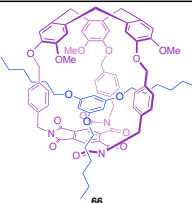
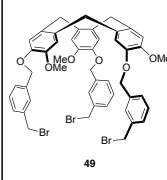
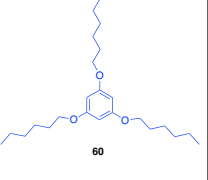
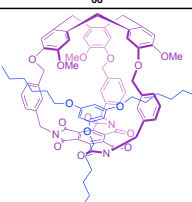
Entrée	Précurseurs	« Corps »	Conditions de réaction	Suit[3]ane désiré	Résultats
1			Phloroglucinol 59 : 5 équiv. DIPEA : 5 équiv. Benzènetriimide 25b : 1 éq. DMF, 60°C, 7 j		Produit désiré observé par MS
2			Trihexyloxybenzène 60 : 5 équiv. DIPEA : 5 équiv. Benzènetriimide 25b : 1 équiv. DMF, 60°C, 4 j		Pas de trace du produit désiré après purification
3			Trihexyloxybenzène 60 : 5 équiv. DIPEA : 5 équiv. Benzènetriimide 25b : 1 équiv. DMF, 60°C, 4 j		Pas de trace du produit désiré après purification

Tableau 12. Conditions de réaction testées pour l'obtention de suit[3]ane composé de l'hémicryptophane *para* **45** et de phloroglucinol (entrée 1), de l'hémicryptophane *para* **45** et de trihexyloxybenzène (entrée 2), ou encore de l'hémicryptophane *méta* **33** et de trihexyloxybenzène (entrée 3).

La première expérience (entrée 1) a consisté en la dissolution du CTV **44** et de cinq équivalents de phloroglucinol **59** dans le DMF en présence de benzènetriimide **25b** et de DIPEA. Le mélange a été agité pendant sept jours à 60°C. L'analyse par spectrométrie de masse en fin de réaction a montré la présence d'un signal à $m/z = 1148,3$ Da ($[M+Na]^+$), correspondant à la masse attendue pour le suit[3]ane **65** désiré. Un second signal a également été détecté à $m/z = 1022,3$ Da ($[M'+Na]^+$) correspondant à l'hémicryptophane *para* **45** seul (Figure 152). Malheureusement, lors des étapes de purification, nous n'avons pas réussi à isoler le complexe désiré **65** qui semblait s'être formé. On peut alors se demander si le phloroglucinol ne peut pas être en échange entre l'intérieur et l'extérieur de la cavité de l'hémicryptophane dans un équilibre hôte-invité.

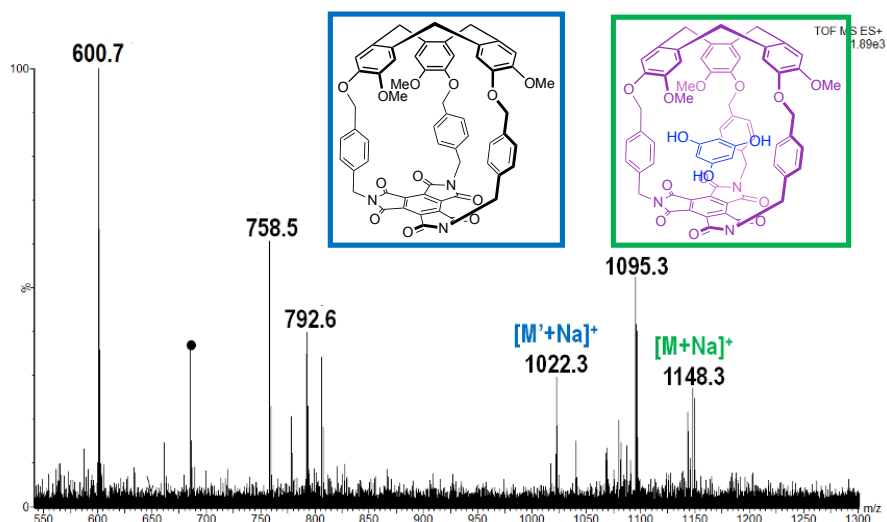


Figure 152. Spectre de masse (ESI+) du brut réactionnel de la première expérience où les composés **65** et **45** ont été détectés sous forme d'adduits sodium.

Pour contrer ce problème, une seconde expérience (entrée 2) a été réalisée dans les mêmes conditions mais en remplaçant le phloroglucinol par le trihexyloxybenzène **60** afin de bloquer les échanges en solution et mener à l'obtention d'un suitane. Malheureusement, aucune trace du produit désiré n'a été observé par spectrométrie de masse avant et après purification (Figure 153, à gauche). A la place, quatre autres produits ont été observés à $m/z = 918,2, 999,3$ (correspondant à l'hémicryptophane seul), $1149,2$, et enfin $1249,4$ Da, tous de masses différentes à celles attendues pour le suitane **66** ($1377,6$ Da).

Une troisième expérience a été réalisée en remplaçant cette fois-ci le CTV fonctionnalisé **44** par **49** afin de former, autour du « corps » trihexyloxybenzène, l'hémicryptophane *mé*ta (entrée 3). Une fois de plus, l'analyse par spectrométrie de masse n'a pas permis de montrer l'obtention du suitane désiré **67** ($1377,6$ Da) et trois autres produits de masse $m/z = 999,3$ (hémicryptophane *mé*ta **33** seul), $1149,2$ et $1987,6$ ont à la place été détectés (Figure 153, à droite).

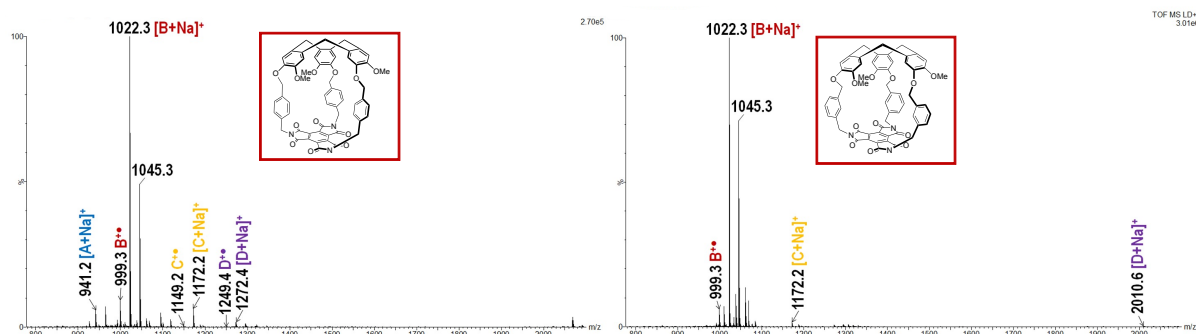


Figure 153. Spectres de masse (ESI+) des bruts réactionnels de la deuxième (à gauche) et troisième (à droite) expérience.

Face à ces échecs, nous avons décidé de changer la géométrie du « corps » en employant à présent l'unité triazatruxène.

b. Unité triazatruxène

La synthèse du suit[3]ane **68** par méthode template a été tentée en présence de triazatruxène (Figure 154). Pour ce faire, le CTV fonctionnalisé **44** a été dissous dans le DMF en présence de benzène-triimide. Ensuite, le triazatruxène **61**, à hauteur de trois équivalents, et la DIPEA ont été ajoutés et le mélange a été agité trois jours à 60°C.

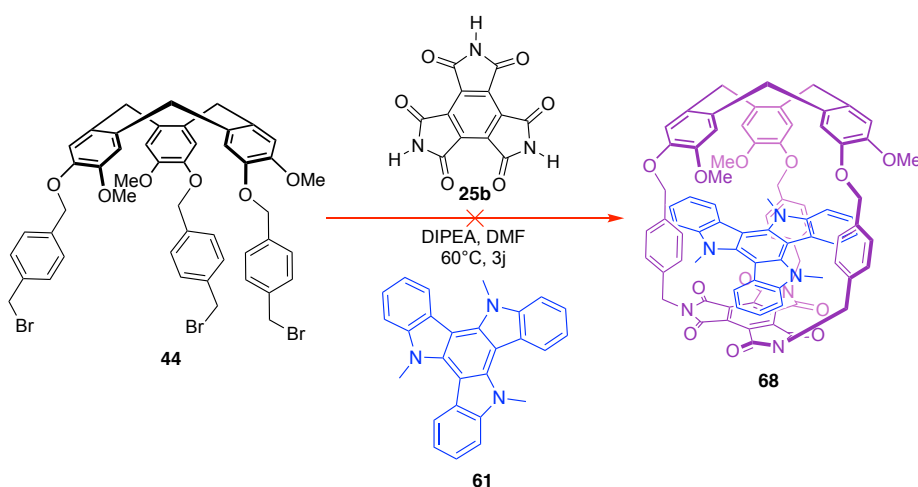


Figure 154. Tentative de synthèse du suit[3]ane **68** composé de l'hémicryptophane *para* et du « corps » triazatruxène **61**.

Malheureusement, aucun composé pouvant correspondre au suitane désiré **68** n'a été observé par spectrométrie de masse ni par RMN ^1H . Seul l'hémicryptophane *para* **45** a pu être détecté.

c. Unité tris-benzilbenzène-triimide fonctionnalisée

Au vu de l'affinité entre le cyclotrivérratrylène et l'unité benzène-triimide discuté au chapitre 3, nous avons décidé de faire un essai, avec une molécule « corps » déficiente en électron cette fois-ci, à savoir le tris-benzylbenzène-triimide **25a**.

Ainsi, le CTV fonctionnalisé **44** a été mis à réagir avec le benzène-triimide **25b** et trois équivalents de molécule « corps » **25a** en présence de DIPEA dans le DMF (Figure 155). Malheureusement, après 5 jours de réaction à 60°C, aucune trace du suitane **69** n'a été observée. Les produits détectés par RMN ^1H et spectroscopie de masse ont été l'hémicryptophane *para* seul ainsi que le tris-benzilbenzène-triimide **25a**.

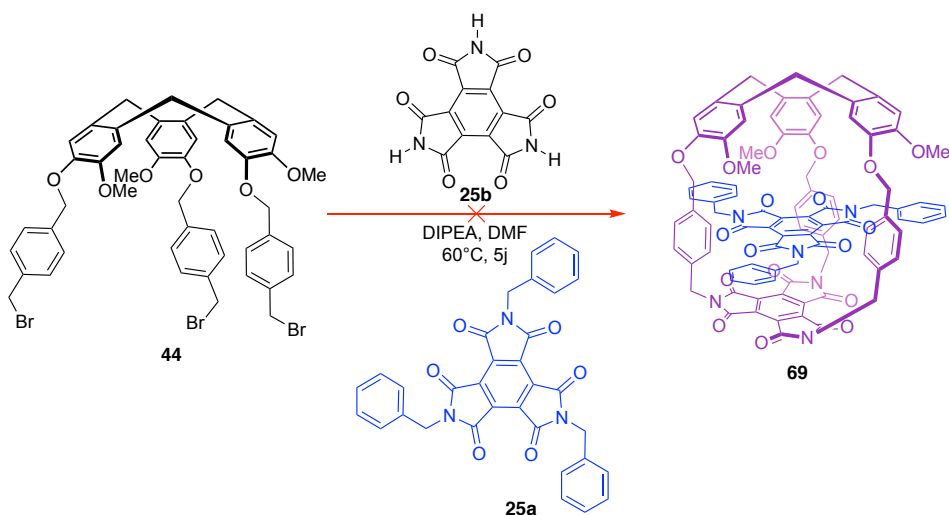


Figure 155. Tentative de synthèse du suit[3]ane **69** composé de l'hémicryptophane *para* et du tris-benzylbenzène triimide **25a**.

Devant cette difficulté, les essais avec des molécules « corps » électrodéficientes n'ont pas été poursuivis.

d. Unité hexaméthoxytriphénylène

Nous nous sommes alors tournés vers l'unité hexaméthoxytriphénylène **62** riche en électrons. Celle-ci est obtenue par cyclotrimérisation du vétratole **70** (1,2-diméthoxybenzène), en présence de chlorure de fer(III) dans un mélange de dichlorométhane et d'acide sulfurique concentré. Une agitation à température ambiante pendant 2h30 a permis l'obtention du composé **62** désiré avec un rendement de 10%. (Figure 156).²⁴⁶

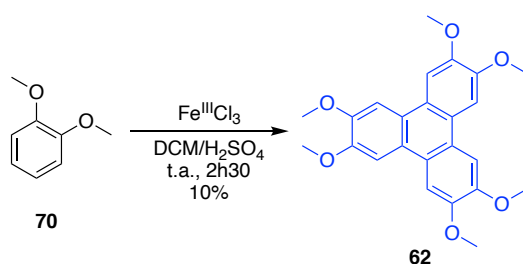


Figure 156. Synthèse de l'unité hexaméthoxytriphénylène **62**.

Dans l'objectif de synthétiser le suit[3]ane **71**, le CTV fonctionnalisé **44** a été dissous dans le DMF en présence du benzène triimide **25b** et de cinq équivalents de base DIPEA. Quatre équivalents d'hexaméthoxytriphénylène **62** ont ensuite été ajoutés et le mélange a été agité à 60°C pendant deux jours (Figure 157). Après purification par chromatographie sur silice, quatre fractions ont été récoltées et analysées par RMN ^1H . La première fraction correspondait à l'unité hexaméthoxytriphénylène **62** libre, la seconde fraction correspondait à l'hémicryptophane *para* **45** seul et les deux dernières fractions semblaient uniquement correspondre à des polymères.

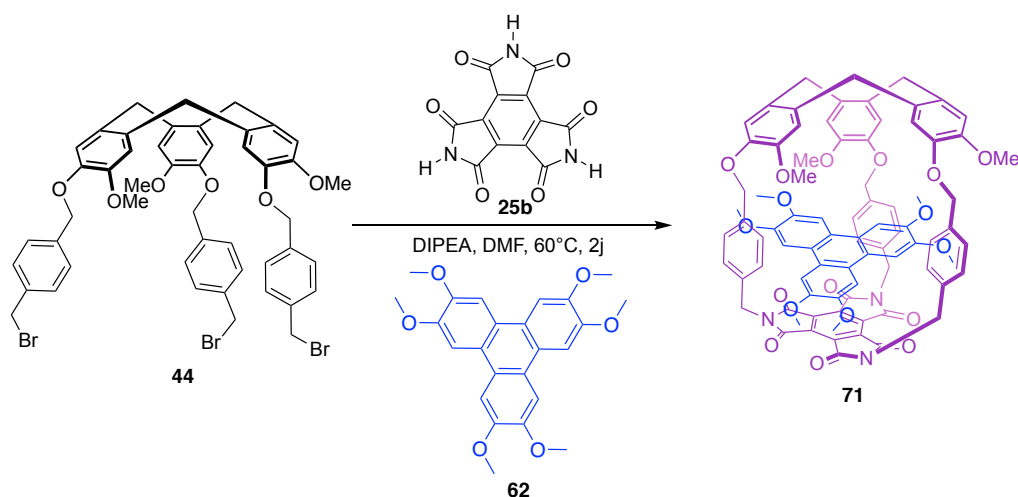


Figure 157. Synthèse du suit[3]ane **71** composé de l'hémicryptophane *para* et de l'hexaméthoxytriphénylène.

Ainsi, aucune trace du suitane **71** désiré n'avait été observée après cette première analyse par RMN ^1H . En revanche, quelques tubes violets en sortie de colonne à la fin de la fraction n°2 et non orange comme la couleur correspondant à l'hémicryptophane *para*, nous ont interpellé et poussé à poursuivre les analyses sur cette seconde fraction. En solution très concentrée, une seconde tache ($R_f = 0,29$ en solvant chloroforme/acétone 10%), violette, apparaissait en CCM juste en dessous de la tache correspondant à l'hémicryptophane *para* ($R_f = 0,37$). Ces deux composés ont alors été séparés sur plaque préparative de silice puis analysés par RMN ^1H (Figure 158, a et b).

Concernant la première fraction, correspondant à la tache orange, son spectre RMN ^1H est identique à celui déjà obtenu pour l'hémicryptophane *para* **45** (spectre bleu, Figure 158, a). Le second composé correspondant à la tache violette, présente sur son spectre RMN ^1H (en rouge, Figure 158, b) tous les signaux attendus pour l'hémicryptophane *para*, avec des déplacements chimiques légèrement plus blindés en particulier pour les protons aromatiques des bras espaceurs ainsi que pour les groupements $-\text{CH}_2$ des bras espaceurs côtés benzène-triimide. De plus, deux signaux supplémentaires sont visibles à 7,67 et 4,17 ppm pouvant correspondre aux deux signaux de l'unité hexaméthoxytriphénylène au regard de la comparaison avec le spectre vert de la Figure 158 correspondant à cette unité, seule en solution.

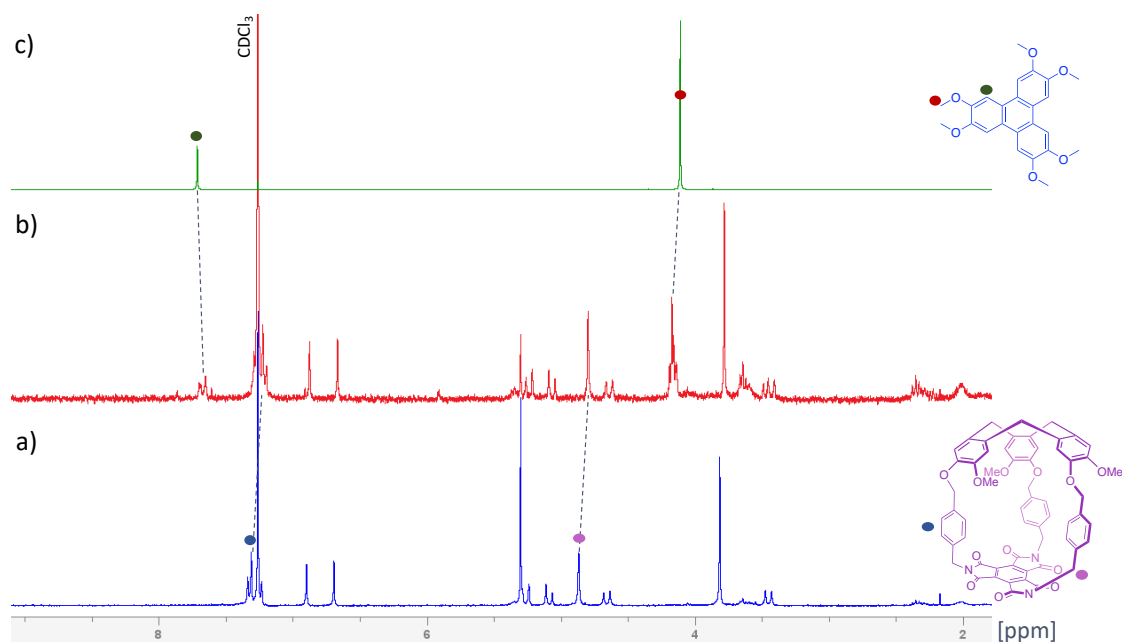


Figure 158. Comparaison des spectres RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz, 298K) de a) première tâche (orange) issu de la plaque préparative correspondant à l'hémicryptophane *para* **45**, b) seconde tâche (violette) issue de la plaque préparative et c) unité hexaméthoxytriphénylène **62**.

Ce second composé a également été analysé par spectrométrie de masse, où la masse attendue pour le suitane **71** de 1407,5 Da a été détectée, sous forme d'adduits sodium et ammonium, accompagnés de deux autres composés non identifiés de masse 1357,7 (composé A) et 1393,5 Da (composé B) (Figure 159).

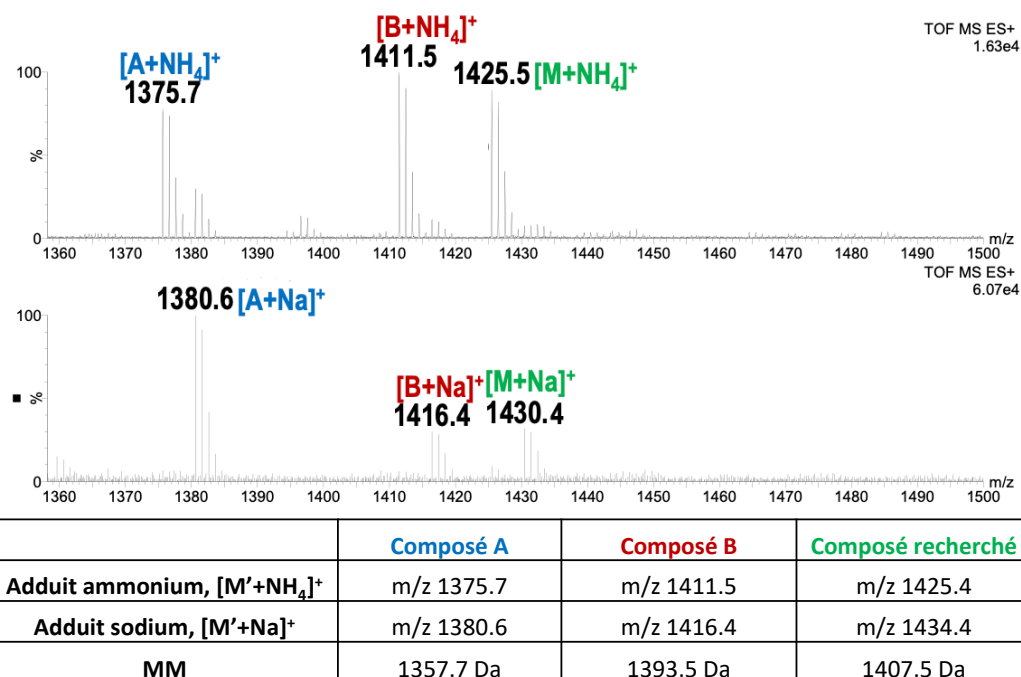


Figure 159. Spectres de masse (ESI+), de la seconde fraction de la plaque préparative (tache violette), en solution dans le méthanol à 3 mM d'acétate d'ammonium (en haut) et dans le méthanol à 0,1 mM de chlorure de sodium (en bas).

Ces observations sont donc en faveur de l'obtention du suit[3]ane **71** désiré. En revanche, seul 0,5 mg de produit ont été obtenus, soit un rendement de 0,7%, ne nous ayant pas permis de poursuivre les analyses sur ce même échantillon.

Nous avons alors essayé d'autres conditions de réaction afin d'améliorer ce rendement :

- Augmenter ou diminuer le nombre d'équivalents de molécules « corps » introduites n'a pas eu d'impact sur le rendement.
- Diminuer la température de la réaction tout en augmentant le temps d'agitation n'a pas permis l'obtention de suitane ni même la formation de l'hémicryptophane seul.

De ce fait, la synthèse du potentiel suitane a été reproduite dans les mêmes conditions que précédemment mais en partant de quantités de réactifs plus importantes. Le spectre RMN ^1H obtenu après purifications, réalisées à l'identique, est présenté Figure 160 (b), en rouge. Nous pouvons remarquer que ce spectre RMN n'est pas totalement identique au précédent, surtout en termes de multiplicité des signaux correspondant à l'unité hexaméthoxytriphénylène. En revanche, les variations de déplacements chimiques des signaux de la molécule « corps » mais aussi de ceux appartenant au « costume » hémicryptophane sont identiques à ceux observés lors de la première synthèse. De plus, la masse attendue pour le suitane **71** désiré a une nouvelle fois été détectée par spectrométrie de masse.

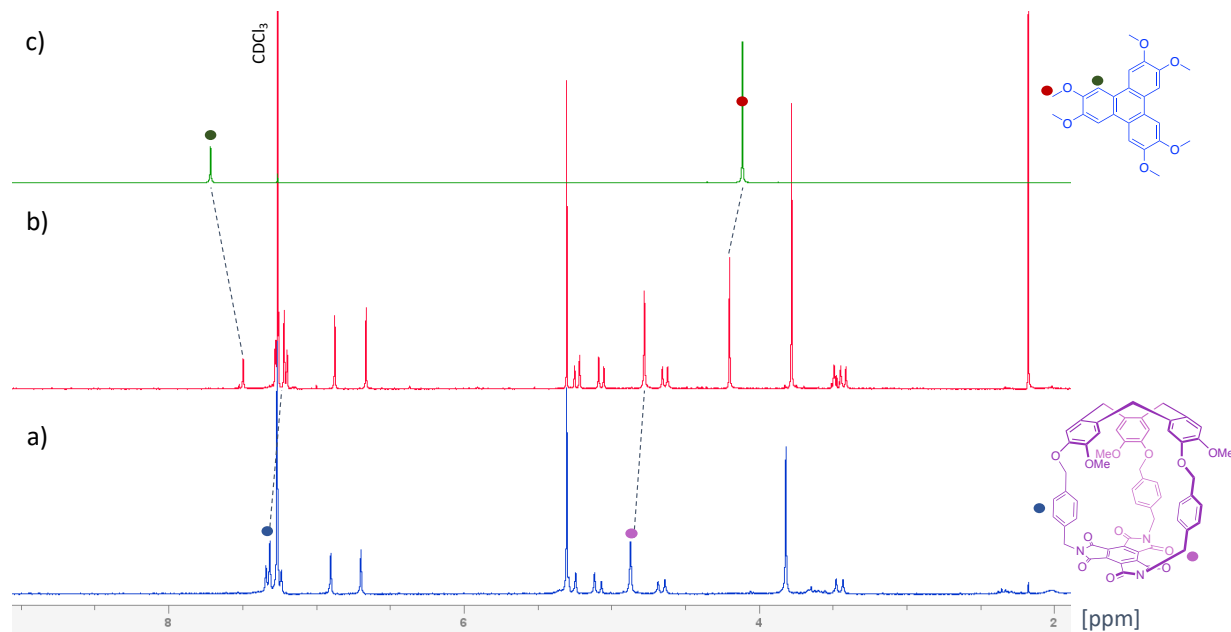


Figure 160. Comparaison des spectres RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz, 298K) de a) première tâche (orange) issue de la plaque préparative correspondant à l'hémicryptophane *para* **45**, b) seconde tâche (violette) issue de la plaque préparative et c) unité hexaméthoxytriphénylène **62**.

Bien que légèrement différentes, ces observations peuvent être, une nouvelle fois, interprétées comme étant en faveur de l'obtention du suit[3]ane.

Cependant, nous pouvons également nous demander si l'unité hexaméthoxytriphénylène (HMT) **62** est bloquée à l'intérieur de la cavité de l'hémicryptophane ou si elle n'est pas, soit à l'extérieur de la cavité, sous le benzène-triimide, soit partiellement insérée dans la cavité de l'hémicryptophane (Figure 161).

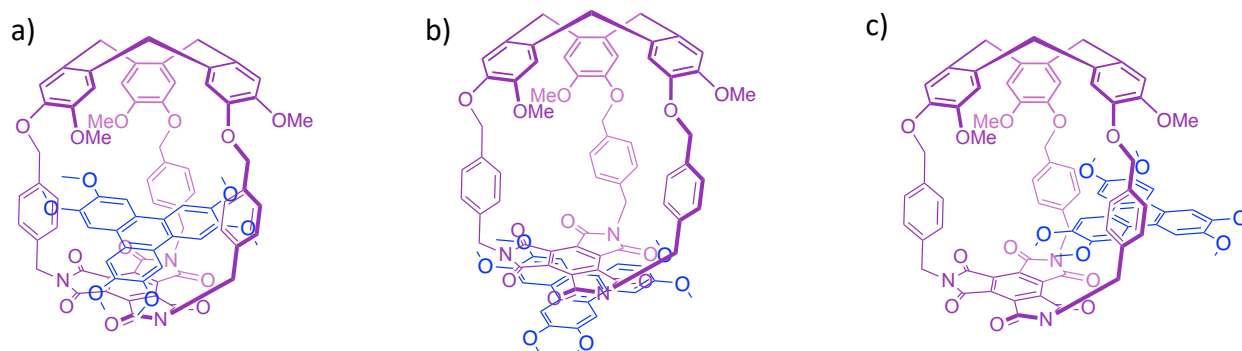


Figure 161. Les différents arrangements possibles du complexe hémicryptophane *para* : hexaméthoxytriphénylène en stœchiométrie 1:1 ; a) Suit[3]ane avec l'unité HMT mécaniquement liée à l'hémicryptophane ; b) Complexe hémicryptophane : HMT ou le HMT est positionné à l'extérieur de la cavité ; c) Complexe hémicryptophane : HMT ou le HMT est partiellement inséré dans la cavité.

Nous avons alors réalisé une série d'expériences, par RMN et par spectroscopie UV-visible, pour déterminer la stabilité de l'assemblage formé.

Premièrement, une expérience NOESY a été réalisée dans le chloroforme sur l'échantillon du potentiel suitane mais celle-ci n'a malheureusement pas montré de corrélation NOE entre l'hémicryptophane et l'unité hexaméthoxytriphénylène.

Ensuite, une titration par RMN ^1H a été réalisée entre l'hémicryptophane *para* **45** et l'unité hexaméthoxytriphénylène **62** dans le chloroforme (Figure 162). Au cours de l'ajout progressif de la molécule « corps » **62**, tous les signaux appartenant à l'hémicryptophane et à l'unité ajoutée voient leurs déplacements chimiques modifiés. Les signaux les plus affectés sont les protons aromatiques de la molécule invitée **62** ainsi que les protons aromatiques et groupements $-\text{CH}_2$ de la partie basse des bras espaceurs de l'hémicryptophane **45**.

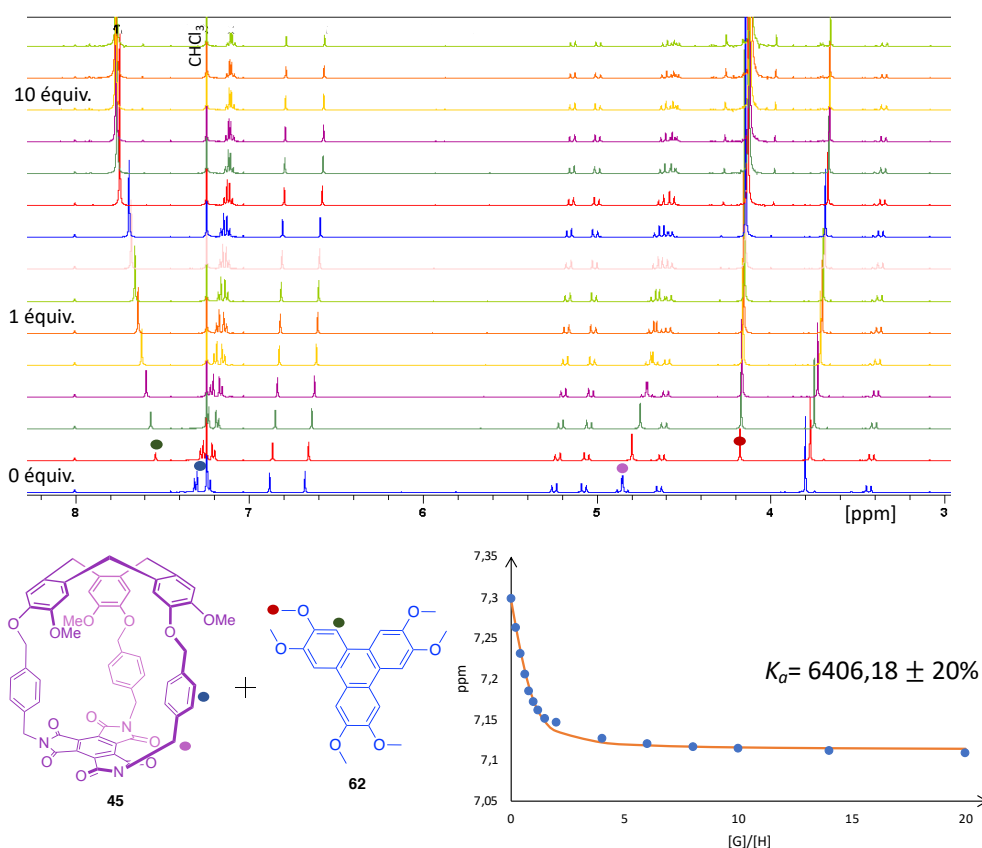


Figure 162. Titration RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz, 298K) de l'hémicryptophane *para* **45** (1 mM) par l'unité hexaméthoxytriphénylène **62** et profil de titration correspondant obtenu grâce au logiciel Bindfit en stœchiométrie 1:1.

Si l'on compare le spectre correspondant à un équivalent de molécule « corps » ajouté au cours de la titration avec le spectre obtenu précédemment pouvant correspondre au suitane **71**, nous pouvons remarquer que les valeurs de déplacement chimique ne correspondent pas tout à fait (Figure 163). Par exemple les protons aromatiques des bras espaceurs sont plus blindés dans le cas de la titration (molécule « corps » à l'extérieur de la cavité), que dans le cas du potentiel suitane. Les protons aromatiques de l'unité HMT **62** sont quant à eux plus déblindés dans le cas du mélange 1:1, cage (**45**) : HMT (**62**), que dans le cas du potentiel suitane **71**.

L'obtention d'un spectre RMN ^1H différent de celui obtenu dans le cas d'un complexe où le HMT **62** est supposé être à l'extérieur de la cavité de l'hémicryptophane, est en faveur de l'obtention du suitane **71**.

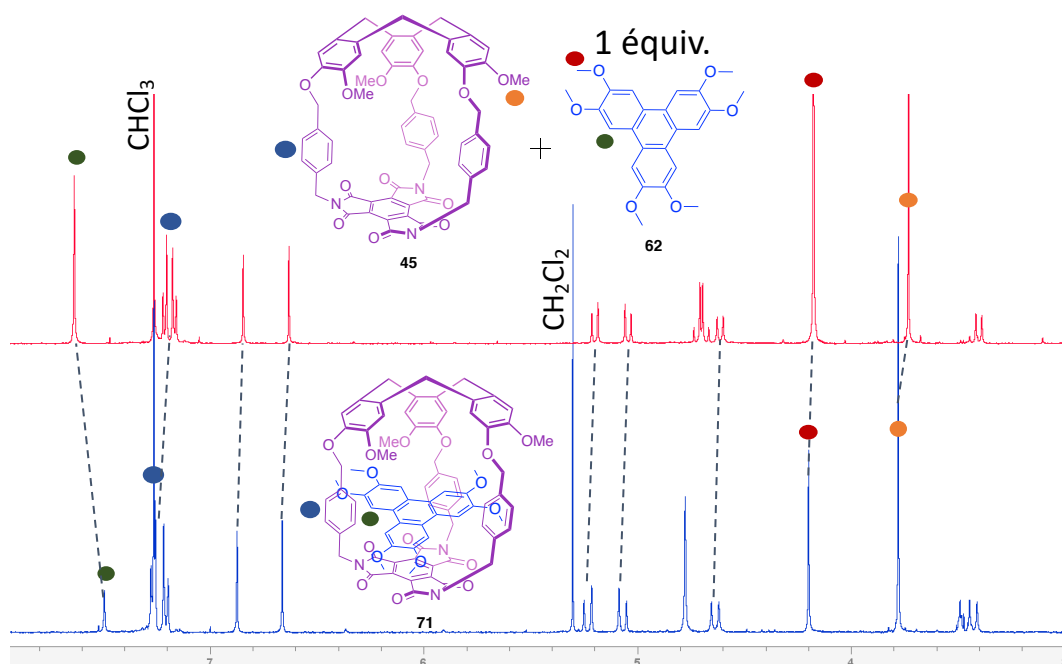


Figure 163. Comparaison des spectres RMN ^1H (CDCl_3 , 298 K, 400 MHz) obtenus lors de l'ajout de 1 équivalent de HMT **62** à une solution d'hémicryptophane *para* et lors de la synthèse du potentiel suit[3]ane **71**.

Une expérience RMN DOSY sur l'échantillon correspondant au potentiel suitane a été enregistrée dans le chloroforme (Figure 164). Celle-ci a révélé un unique coefficient de diffusion, valant $1,47 \times 10^{-11} \text{ m}^2 \cdot \text{s}^{-1}$, aussi bien pour les signaux appartenant à l'hémicryptophane que pour les signaux appartenant à l'unité hexaméthoxytriphénylène. Cette expérience est donc en faveur de l'obtention d'un unique complexe, le suitane désiré **71**.

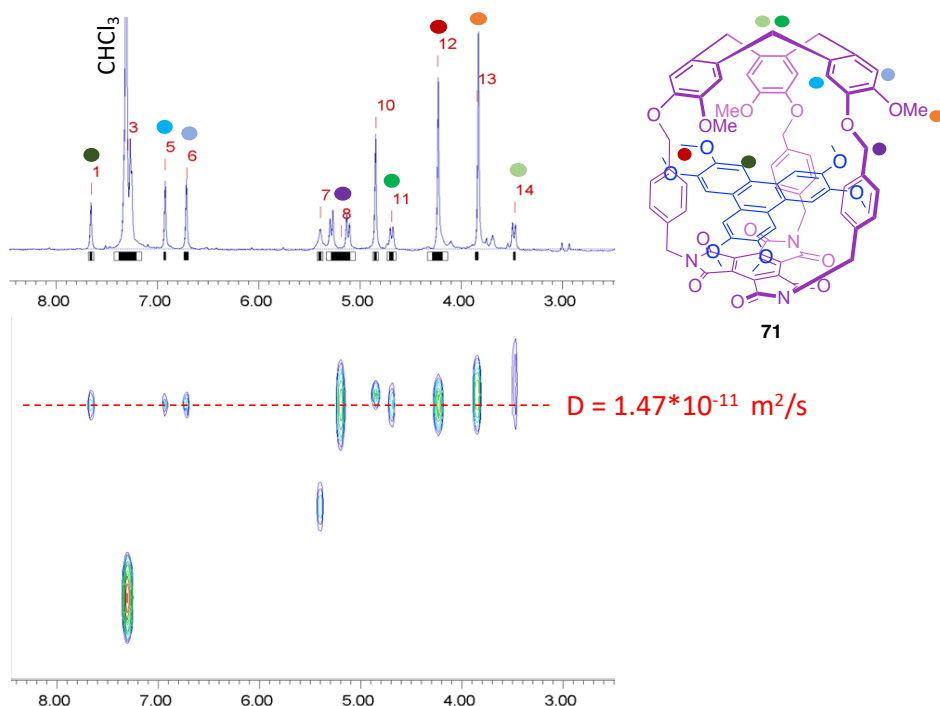


Figure 164. Spectre RMN DOSY (CDCl_3 , 500 MHz, 298K) du potentiel suitane **71**.

Enfin, une autre façon de pouvoir sonder si l'unité hexaméthoxytriphénylène est retenue à l'intérieure de la cavité ou si elle exerce des interactions donneur-accepteur uniquement avec l'extérieur de la cage, est la dilution. En effet, plus un assemblage supramoléculaire est dilué dans un milieu, plus l'équilibre d'un système non entrelacé va être déplacé, contrairement au caractère permanent de la liaison mécanique.

Ainsi, nous avons enregistré deux nouveaux spectres RMN ^1H du potentiel suitane **71**. L'un à une concentration de 1,19 mM et le second cinq fois plus dilué (0,24 mM). La comparaison entre les deux spectres RMN obtenus, ainsi qu'avec l'unité hexaméthoxytriphénylène **62** seule est présentée Figure 165.

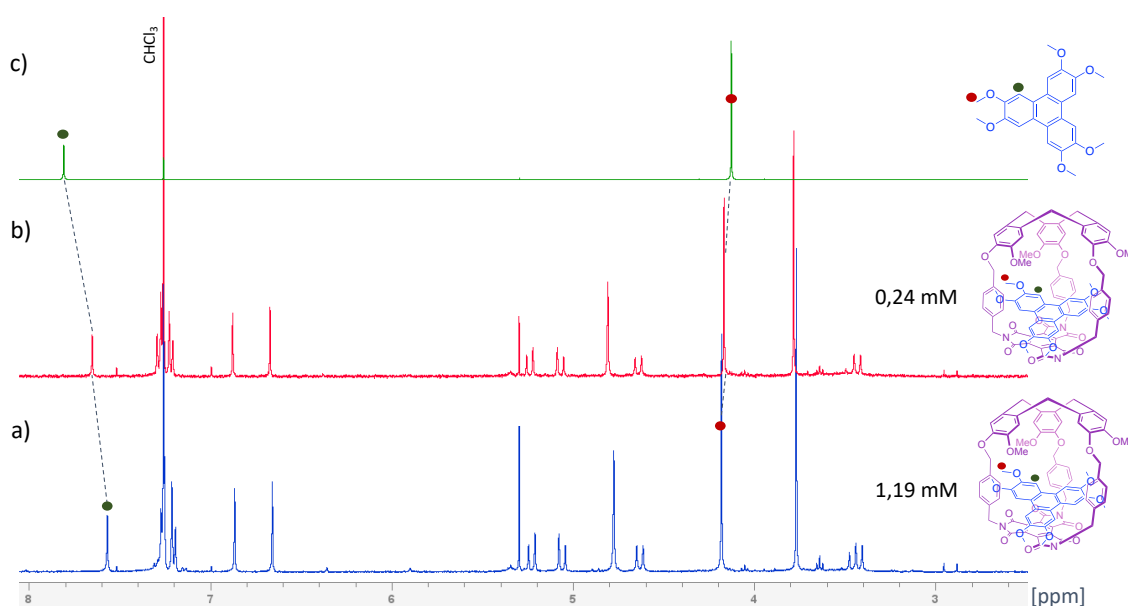


Figure 165. Comparaison entre les spectres RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz, 298K) a) du potentiel suitane **71** à 1,19 mM, b) du potentiel suitane **71** à 0,24 mM et c) de l'unité hexaméthoxytriphénylène **62** libre en solution.

Nous pouvons observer une légère variation des déplacements chimiques lors de la dilution du système (en comparant les spectres a) en bleu et b) en rouge). En revanche, ces variations sont assez faibles et pourraient aussi être liées aux interactions cage - cage qui sont couramment observées en solution concentrée d'hémicryptophane.

Nous avons alors également fait varier ce paramètre de dilution par spectroscopie UV-visible. Les complexes hémicryptophane : HMT possèdent une bande caractéristique de transfert de charge vers 500 nm qui n'est pas présente sur les spectres UV-visible de l'hémicryptophane **45** ou de l'unité HMT **62** seul en solution.

Nous nous sommes alors intéressés aux coefficients d'extinction molaire du potentiel suit[3]ane **71** et du complexe équimolaire hémicryptophane (**45**) : HMT (**62**) en fonction de la concentration.

Il en résulte qu'au cours de la dilution, les coefficients d'extinction molaire du système, ne varient pas pour le potentiel suitane **71**, (à gauche, Figure 166).

A l'inverse, pour le mélange équimolaire hémicryptophane : hexaméthoxytriphénylène (à droite, Figure 166), les mêmes facteurs de dilution exercent une influence marquée sur le coefficient d'extinction molaire.

Cette différence de comportement entre les deux systèmes étudiés est donc grandement en faveur de l'obtention du suitane désiré **71**.

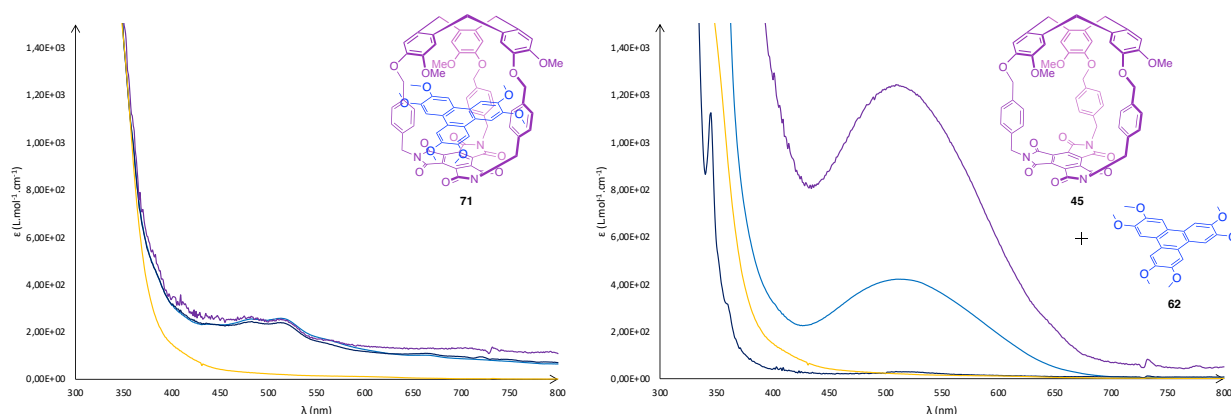


Figure 166. Spectres UV-visible (DCM, 298K) du potentiel suitane **71** à gauche et d'un mélange hémicryptophane : hexaméthoxytriphénylène (1:1) à droite à des concentrations de $3,55 \times 10^{-4}$ M (bleu claire), $1,42 \times 10^{-4}$ M (bleu foncé) et $2,84 \times 10^{-5}$ M (violet) ainsi que le spectre de l'hémicryptophane *para* **45** seul à 4×10^{-4} M (en jaune à droite et à gauche) pour comparaison.

Nous n'avons malheureusement pas réussi à obtenir des cristaux de tailles suffisantes pour une analyse par diffraction des rayons X, ce qui nous aurait permis de connaître l'état réel du système à l'état cristallin.

Enfin, une dernière tentative d'obtention de suitane a été réalisée en fonctionnalisant l'unité hexaméthoxytriphénylène **62** par de longues chaînes octyles afin d'augmenter l'encombrement stérique de la molécule corps et s'assurer que celle-ci ne puisse se dissocier, de façon spontanée, du « costume » si la complexation a lieu.

e. Unité hexaoctoxytriphénylène

L'unité hexaoctoxytriphénylène **63**, présentant six longues chaînes octyles, a été obtenue en deux étapes en partant du benzène-1,2-diol (Figure 167).

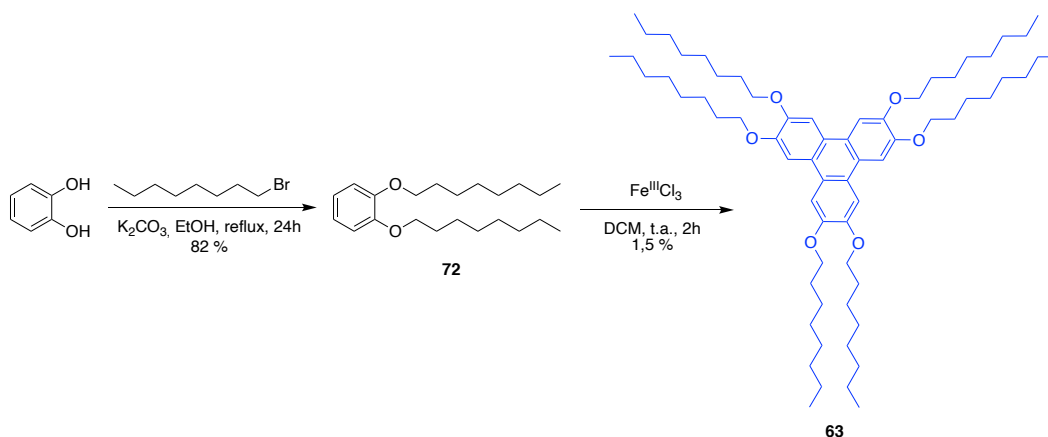


Figure 167. Synthèse de la molécule « corps » hexaoctoxytriphénylène **63**.

Le CTV fonctionnalisé **44** a été dissous dans le DMF en présence de benzènetriimide **25b**, de DIPEA et de 1,5 équivalents d'unité hexaoctoxytriphénylène **63** (Figure 168). Le mélange a été agité à 60°C pendant 3 jours.

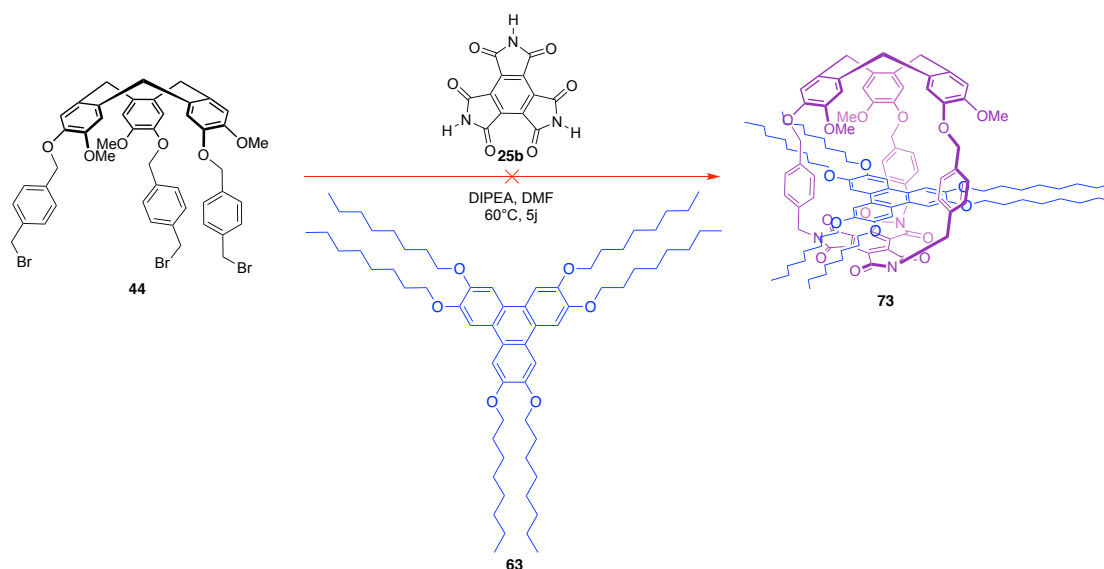


Figure 168. Tentative de synthèse du suit[3]ane **73** composé de l'hémicryptophane *para* et de l'hexaoctoxytriphénylène **63**.

Malheureusement, après purification, seul l'hémicryptophane *para* **45** (999,3 Da) et l'unité hexaméthoxytriphénylène **63** (996,8 Da) ont pu être détectés par spectrométrie de masse sans aucune trace du suitane **73** désiré.

5) Conclusion et perspectives

Nous avons effectué au cours de ce chapitre de nombreuses tentatives d'obtention de suit[3]ane, en utilisant pour la première fois, un hémicryptophane en tant que molécule « costume ».

Deux stratégies de synthèse ont été employées, à savoir la méthode dite de « glissement » et la méthode « template », conformément à ce qui a été utilisé dans les rares exemples de la littérature pour la synthèse de suitanes.

Plusieurs molécules « corps » ont été envisagées, présentant toutes un axe de symétrie C_3 , au regard de la symétrie des hémicryptophanes utilisés, et une géométrie plutôt plane. En ce qui concerne leurs propriétés électroniques, des molécules principalement riches en électrons ont été sélectionnées, afin de permettre l'établissement d'interactions donneur-accepteur avec l'unité benzène-triimide, déficiente en électrons et composant la partie basse des hémicryptophanes utilisés.

Le résultat le plus prometteur a été obtenu en utilisant l'hémicryptophane *para* en combinaison avec l'unité hexaméthoxytriphénylène. En effet, de nombreuses expériences réalisées par RMN ^1H , par UV-visible et par spectrométrie de masse sont en faveur de la formation d'un suit[3]ane.

Quelques expériences supplémentaires de RMN 1D et 2D sur le potentiel suitane, ainsi que sur un complexe équimolaire d'hémicryptophane et d'hexaméthoxytriphénylène à des fins de comparaison, sont à réaliser pour parvenir à conclure, de façon plus rigoureuse, sur la formation du suitane. L'obtention d'une structure cristallographique serait également un atout considérable.

Une fois le suit[3]ane obtenu de manière certaine, avec étude complète de sa stabilité à haute température, ses propriétés de luminescence et de transfert de charge devront être correctement étudiées.

Cette molécule mécaniquement entrelacée, représenterait à la fois le premier suit[3]ane dissymétrique et le premier suit[3]ane chiral.

Ensuite, l'utilisation de molécules « corps » chirales pourra être envisagée pour obtenir des matériaux organiques purement chiraux, permettant de combiner chiralité et propriétés de luminescence, ce qui pourra avoir un impact significatif dans de nombreux domaines de l'électronique moléculaire, par exemple.

CHAPITRE 5 :

**Récepteurs tri-tétrazines : autoassemblage,
reconnaissance, désassemblage et post-
fonctionnalisation.**

1) Introduction

a. Unités *s*-tétrazines

Les unités *s*-tétrazines (aussi appelées 1,2,4,5-tétrazines) sont des hétérocycles aromatiques à six membres contenant quatre atomes d'azote. Elles sont utilisées pour la conception de molécules organiques d'importance biologique. Plusieurs de leurs dérivés ont été identifiés comme pouvant être multifonctionnels, adaptables ou commutables et sont utilisés comme antifongiques, anticancéreux, antiviraux, antitumoraux, cardiotoniques, anti-VIH, analgésiques ou encore anti-protazoaires.²⁴⁷

Les dérivés de *s*-tétrazine sont connus depuis les premiers travaux du Pr. Adolf Pinner, il y a plus d'un siècle. Il a proposé à l'origine de traiter les imidates avec un excès d'hydrazine pour produire la dihydro-1,2,4,5-tétrazine qui, après oxydation, permet d'obtenir la *s*-tétrazine aromatique. Les imidates étant obtenus par alcoolyse des nitriles correspondants, la procédure la plus répandue pour la synthèse des *s*-tétrazines est devenue le traitement des nitriles avec de l'hydrazine et un catalyseur (généralement un acide de Brønsted ou de Lewis ou du soufre élémentaire), dans un alcool comme solvant, pour donner la dihydrotétrazine intermédiaire, qui est ensuite aromatisée par un traitement avec un oxydant (Figure 169).²⁴⁸

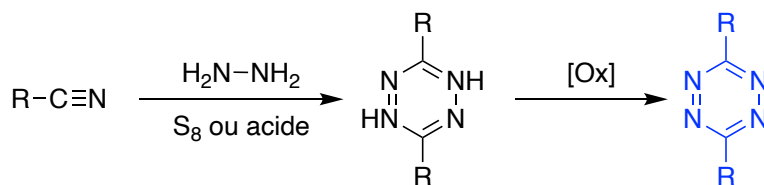


Figure 169. Synthèse classique de Pinner pour l'obtention de *s*-tétrazine di-substituée.

Les unités *s*-tétrazine ont suscité un intérêt général dans la communauté scientifique en raison de leurs propriétés particulières et de leur grand potentiel dans diverses applications. Trois caractéristiques structurales sont fondamentales pour décrire les propriétés les plus importantes des dérivés de la *s*-tétrazine :

- Une orbitale LUMO π^* d'énergie relativement faible, spatialement restreinte sur le cycle de la *s*-tétrazine. Les transitions électroniques $n \rightarrow \pi^*$ (LUMO) à une longueur d'onde proche de 530 nm, avec de faibles absorptivités molaires, sont responsables de la couleur caractéristique (rouge-rose-violet) des dérivés de la *s*-tétrazine (Figure 170).²⁴⁹

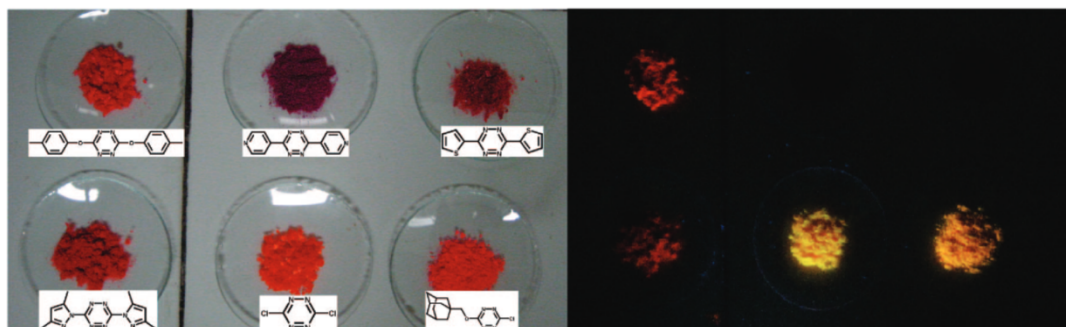


Figure 170. A gauche : Photographie de quelques unités *s*-tétrazines fonctionnalisées. A droite : mêmes échantillons irradiés à 354 nm montrant l'importance de la nature des substituents de la *s*-tétrazine sur ces propriétés de fluorescence (figure copiée de la référence ²⁵⁰).

- Un caractère électrodéficient marqué (dû à l'incorporation de quatre atomes d'azote dans le cycle aromatique à 6 membres de la *s*-tétrazine), comme le montrent clairement les calculs du potentiel électrostatique.²⁵¹
- Une valeur positive du moment quadrupolaire ($Q_{zz} = +2,5$ B) et une valeur relativement élevée de la polarisabilité perpendiculaire au plan du cycle. Ces deux caractéristiques sont regroupées parce qu'elles sont directement responsables des interactions non covalentes favorables π -anioniques impliquant les *s*-tétrazines comme le montre le nombre important de structures cristallines publiées dans la littérature.²⁴⁸

Ce fluorophore aromatique déficient en électron est utilisé dans les matériaux conjugués pour les cellules solaires organiques et comme chromophore dans les systèmes donneur-accepteur fluorescents et commutables. Enfin, comme la plupart des hétérocycles contenant de l'azote, les dérivés de *s*-tétrazine ont suscité l'intérêt de la chimie de coordination. Alors que les atomes d'azote de la tétrazine peuvent en principe agir eux-mêmes comme ligands, la fixation de groupes de coordination en position 3 et 6 permet d'obtenir des ligands, qui peuvent être soit chélateurs (avec la participation des atomes d'azote de la tétrazine), soit ditopiques (le cycle de la tétrazine jouant le rôle d'un pont aromatique).²⁵²

Le dérivé 3,6-dichloro-*s*-tétrazine **74** permet la synthèse de nombreux assemblages par réaction de substitution nucléophile aromatique.^{91,117,253-256} La présence des deux atomes de chlore électroattracteurs exacerbe l'électro-déficiency du noyau tétrazine, augmentant ainsi sa réactivité vis-à-vis des substitutions nucléophiles aromatiques. En revanche, cette unité est assez sensible à l'hydrolyse et des dégradations sont souvent observées, diminuant les rendements de réaction.

Par exemple, des tétrahomocorona[2]arène[2]tétrazines **75** ont été synthétisés à partir de ce dérivé 3,6-dichloro-*s*-tétrazine **74** et des *o*-, *m*- et *p*-bis(hydroxyméthyl)benzènes par S_NAr . Les macrocycles formés ont des cavités rectangulaires pouvant sélectivement

complexer l'azoture et le thiocyanate par complémentarité de taille et stabilisation par interactions π – anioniques (Figure 171).⁹⁰

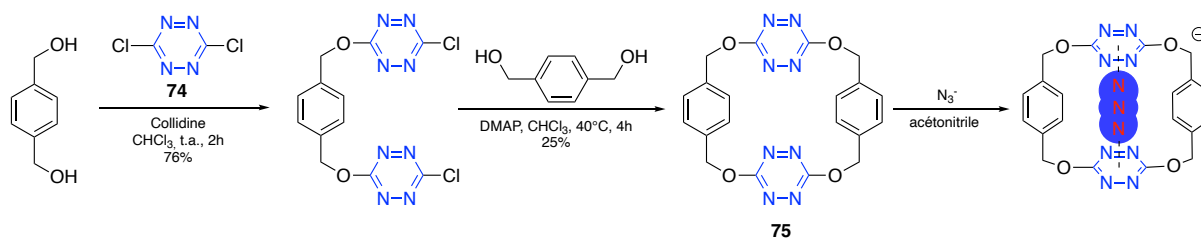


Figure 171. Synthèse du tétrahomocorona[2]arène[2]tétrazines **75** et complexe formé avec l'azoture.

b. Les unités s-tétrazines au service de la chimie bioorthogonale

Le prix Nobel de 2022 en chimie a été conjointement décerné à Barry Sharpless et Morten Meldal pour leurs contributions majeures à la création de la « chimie click ». Ce prestigieux prix a également été attribué à Carolyn Bertozzi, qui a étendu l'impact de la chimie click en développant des réactions bioorthogonales. Ces avancées ont ouvert la voie à des traitements anticancéreux plus ciblés et ont trouvé de nombreuses autres applications essentielles.

La chimie bioorthogonale permet aux chercheurs de manipuler des molécules bioactives dans des systèmes vivants. Ces réactions sont hautement sélectives et biocompatibles. Elles sont couramment utilisées en chimie biologique pour marquer spécifiquement des biomolécules, effectuer des réactions sélectives *in vivo*, ou pour d'autres applications biochimiques.^{257–261}

La chimie bioorthogonale des unités s-tétrazines est devenue un outil puissant pour l'imagerie, la détection, et le diagnostic, comme en témoigne le nombre croissant d'exemples publiés dans la littérature. La popularité de la chimie bioorthogonale à base de tétrazine est probablement due à une cinétique extrêmement rapide et réglable, à l'existence de sondes fluorogènes et à la sélectivité élevée de la réaction.^{262,263,264}

Les réactions bioorthogonales à base de tétrazine font référence à des réactions de Diels-Alder à demande inverse d'électron, principalement entre la 1,2,4,5-tétrazine et divers diénophiles. La cinétique rapide de ces réactions garantit un marquage efficace, même aux faibles concentrations généralement observées *in vivo*.²⁶⁵

Au cours des quinze dernières années, la chimie bioorthogonale des tétrazines a été appliquée à divers domaines de la biologie chimique.²⁶⁶ R. Weissleder et ses collaborateurs ont mis en œuvre cette chimie pour diverses études de marquage et d'imagerie biologiques.²⁶⁵ D'autres groupes pionniers ont mis au point des sondes métaboliques pour diverses biomolécules.^{267–270} L'équipe de J. M. Fox a repoussé les limites de la réactivité du

diénoophile *trans*-cyclooctène (TCO), tout en maintenant sa stabilité *in vivo*.²⁷¹ Le potentiel de formation de biomatériaux et de décoration de nanoparticules a également été démontré.^{160,161} En 2018, R. Rossin et son équipe ont montré que la réaction d'une tétrazine avec un TCO lié à un anticorps-médicament conjugué (ADC) lié à un récepteur pouvait conduire à la libération intracellulaire du médicament tout en épargnant les tissus sains environnants (Figure 172).²⁷⁴

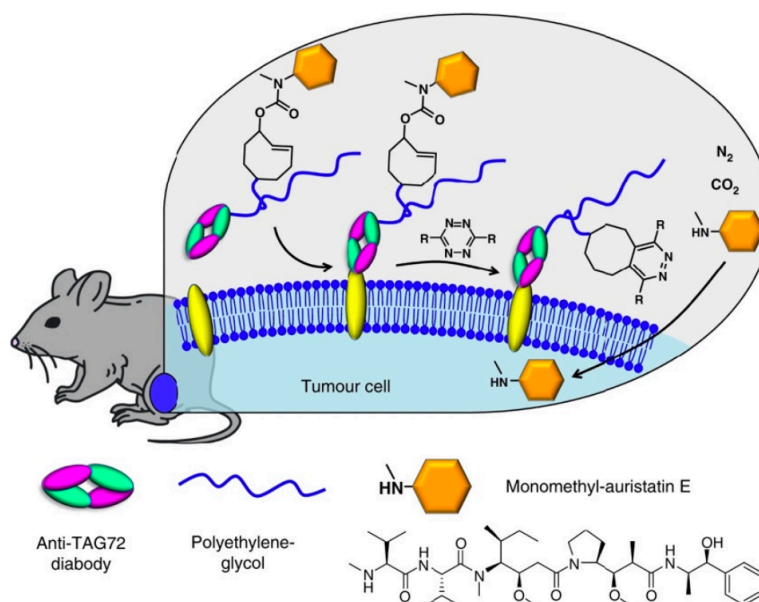


Figure 172. Libération contrôlée de médicaments à l'aide de la chimie « click-to-release » *in vivo* : libération sur la tumeur d'un médicament perméable aux cellules (monométhyl-auristatine E) à partir d'un ADC (antibody-drug conjugate) lié au *trans*-cyclooctène après l'administration de l'activateur contenant la tétrazine (La figure provient de la référence ²⁷⁴).

Ainsi, le *trans*-cyclooctène, le cyclooctène, le cyclopropène, le cyclobutène ou encore le norbornène font partie des diénoophiles les plus utilisés en raison de leur contrainte stérique (configuration de l'alcène E, tension de cycle) augmentant leur réactivité. En effet, la tension de cycle du diénoophile semble avoir la plus grande influence sur sa réactivité et les diénoophiles les plus réactifs et les plus fréquemment utilisés sont basés sur les *trans*-cyclooctène (TCO), le cycle à huit atomes de carbone étant forcé dans une conformation en demi-chaîne très tendue.

La diminution de l'écart énergétique entre l'orbitale moléculaire la plus haute occupée (HOMO) du diénoophile et l'orbitale la plus basse vacante (LUMO) du diène (tétrazine) permet d'augmenter la cinétique et la régiosélectivité de la réaction d'IEDDA. Afin d'abaisser l'énergie des orbitales LUMO des diènes, des groupements électroattracteurs (EWG) sont ajoutés aux tétrazines pour les appauvrir en électron tandis que des groupements électrodonneurs (EDG) sont ajoutés aux diénoophiles pour augmenter l'énergie de leurs orbitales HOMO en les enrichissant en électron (Figure 173).²⁶⁶

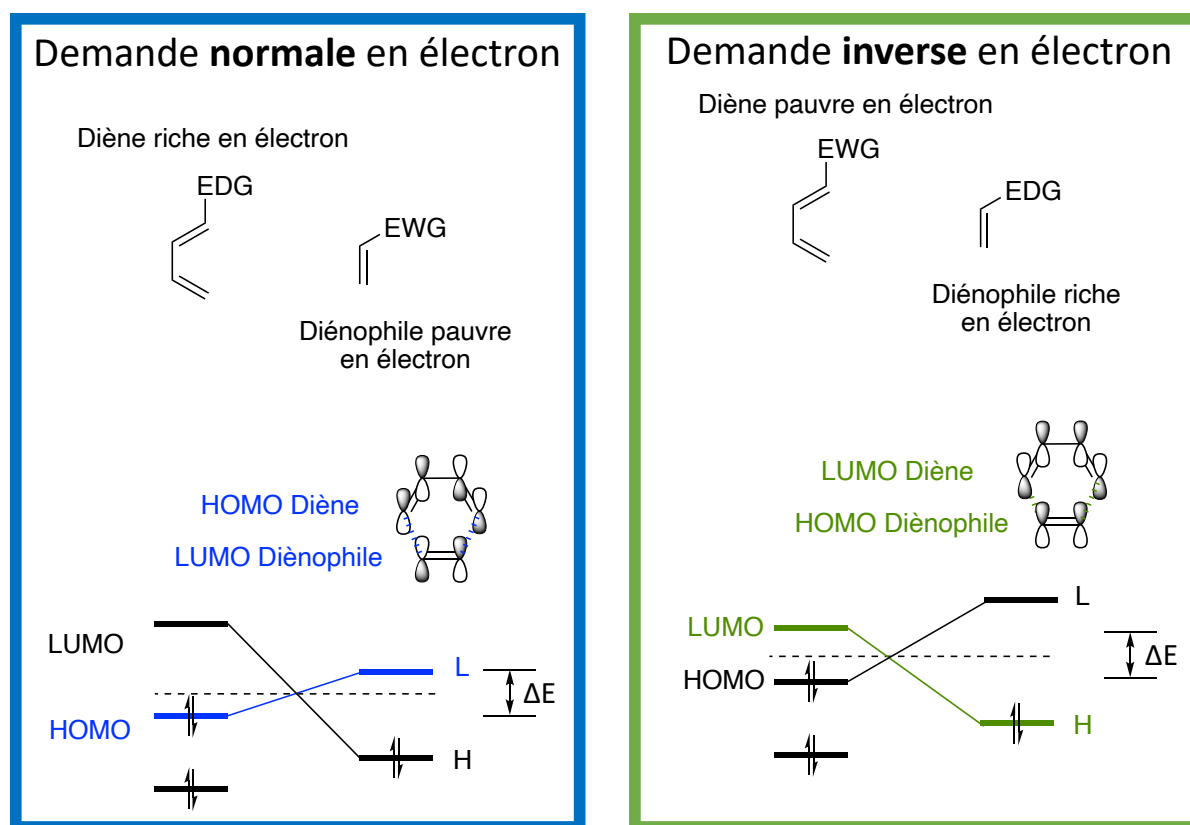
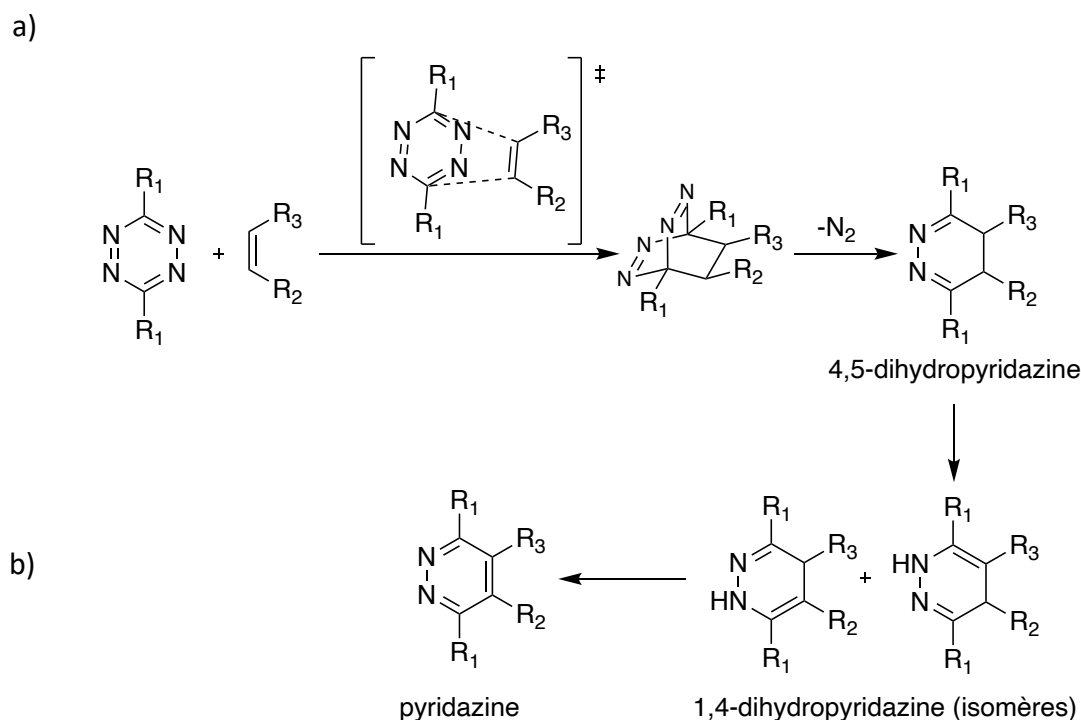


Figure 173. Mécanisme de la réaction d'IEDDA. a) représentation schématique de la réaction d'IEDDA entre une unité *s*-tétrazine et un diénoophile. b) Orbitales moléculaires frontières d'une réaction de Diels-Alder à demande normale et à demande inverse en électron. (EDG = Electron-Donating Group = électrodonneur, EWG = Electron-Withdrawing Group = électroattracteur).

c. Désassemblage et post-fonctionnalisation de cages tétrazines

En 2021, le groupe du Dr. Romen Carrillo a mené une étude sur la possible réversibilité de la réaction de S_NAr subit par la 3,6-dichloro-1,2,4,5-tétrazine **74**. Après avoir prouvé le caractère dynamique des substitutions nucléophiles aromatiques des tétrazines, en présence de phénols et de thiols, ils ont pu obtenir une cage [4+6] fluorescente **76**, en une seule étape avec un rendement de 43%, en combinant les unités phloroglucinol et dichloro-tétrazine (Figure 174).¹¹⁷

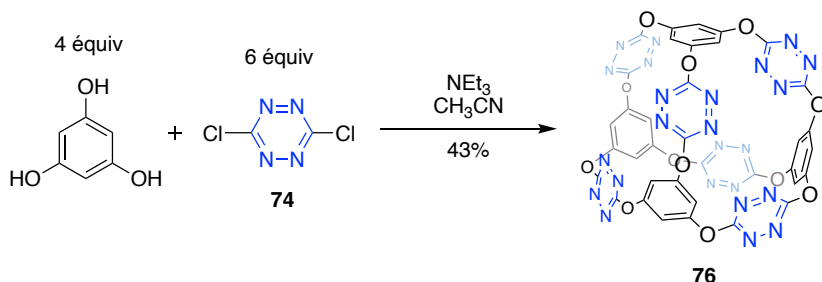


Figure 174. Synthèse de la cage **76** par S_NAr présentée par Carrillo.

Bien que la cage **76** ne présente pas d'affinité pour les anions, elle reste très intéressante car elle est capable de répondre à un stimulus chimique tel que la présence de thiol. En effet, en présence de dodécane-thiol et de triéthylamine, la cage se désassemble rapidement (moins de 30 minutes d'après le suivi RMN) en phloroglucinol et thiol-tétrazine-thiol accompagnée d'une perte de fluorescence (Figure 175, flèche du haut).

En revanche, après post-fonctionnalisation de la cage **76** par IEDDA, la cage de diazine **77** qui en résulte ne réagit plus en présence des thiols.

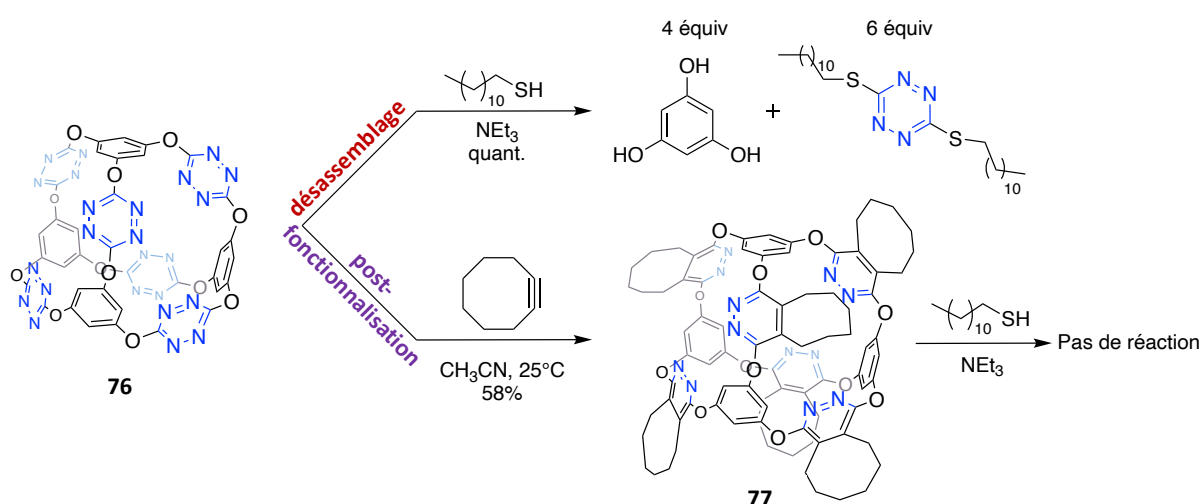


Figure 175. Cage **76** désassemblée par du thiol en présence de triéthylamine (flèche du haut) et post-stabilisation de la cage par IEDDA (flèche du bas).

En raison des nombreuses possibilités offertes par les unités *s*-tétrazines, nous avons décidé de les insérer au sein de cryptophanes ou d'hémicryptophanes.

2) Tentative de synthèse de cages tétrazines

Les unités 3,6-dichloro-*s*-tétrazines présentant deux fonctions chlorure substituables en *para* l'une de l'autre, nous ont semblé être des bras espaceurs idéaux pour l'obtention de cryptophane ou d'hémicryptophane présentant une partie CTV riche en électron et des bras espaceurs électrodéficients (Figure 176).

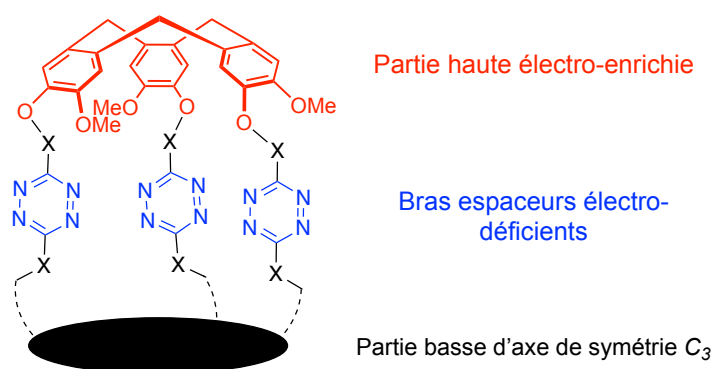


Figure 176. Design des molécules cages envisagées présentant trois bras espaceurs électrodéficients à base de *s*-tétrazine.

Avant de nous lancer dans la synthèse de molécules cages, nous avons commencé par étudier la réactivité des unités 3,6-dichlorotétrazine, en effectuant des substitutions nucléophiles aromatiques en présence de briques moléculaires simples.

a. Premières tentatives de mono- et di-substitutions des unités 3,6-dichlorotétrazines pour l'obtention de molécules cages

Les premiers essais de mono-substitution de l'unité 3,6-dichlorotétrazine **74** ont été réalisés en présence de bromoéthanol, de 4-hydroxybenzyl alcool ou encore de 1,3-benzène-diméthanol. Concernant les conditions de réaction, la 2,4,6-collidine (aussi appelée 2,4,6-triméthylpyridine) ou la DIPEA ont été utilisées comme base, du chloroforme ou du dichlorométhane ont été employés en tant que solvant et enfin, les milieux réactionnels ont été maintenus à température ambiante entre un et trois jours suivant les réactions, en se basant sur les conditions classiques de substitution des *s*-tétrazines décrites dans la littérature (Figure 177).⁹¹

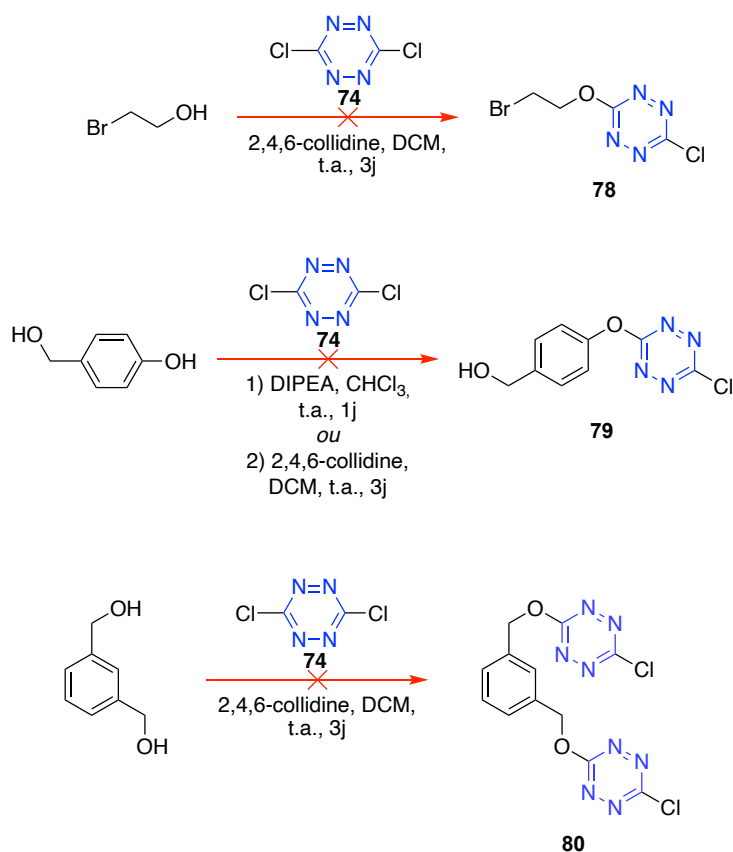


Figure 177. Tentatives de synthèses des unités **78**, **79** et **80** par S_NAr de la 3,6-dichlorotétrazine **74**.

Malheureusement, aucun des produits désirés **78**, **79** ou **80** n'ont été obtenus dans ces conditions de réaction. En effet, les RMN 1H et spectre de masse n'ont pas permis de confirmer l'obtention de ces composés, ni même de leurs analogues *di*-substitués.

Ensuite, nous avons testé la réactivité des *s*-tétrazines en présence de phénols en utilisant la 2,4,6-collidine ou encore la triéthylamine comme base, le dichlorométhane ou l'acétonitrile comme solvant et une agitation à température ambiante (Figure 178, a et b). De cette façon, les produits attendus **81** et **82** ont été obtenus avec des rendements de 53% en partant de l'alcool vanillique (a) et 19% en partant du 4-hydroxybenzaldéhyde (b).

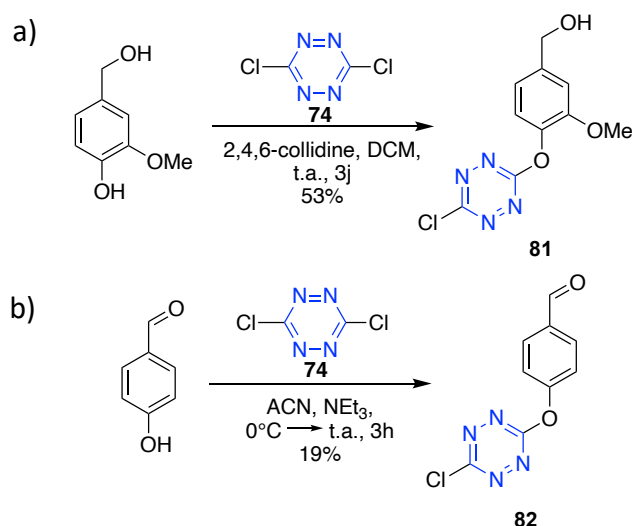


Figure 178. Synthèses des unités a) **81** et b) **82** par S_NAr de la 3,6-dichlorotétrazine **74**.

Ces deux premières séries de réaction (Figure 177 et Figure 178) semblent indiquer que les phénols sont les plus prometteurs pour l'obtention de tétrazines fonctionnalisées par S_NAr .

Nous nous sommes alors de nouveau concentrés sur des nucléophiles présentant des fonctions phénol, pour la synthèse de bras espaceurs symétriques, via *di*-substitutions de l'unité dichloro-*s*-tétrazine. Ainsi, sous conditions inertes, la dissolution dans l'acétonitrile de 1 équivalent de dichloro-*s*-tétrazine **74** et de 2,2 équivalents de 4-hydroxybenzaldéhyde **83** en présence de triéthylamine, a mené à l'obtention du produit désiré **84** avec un rendement de 69% après quatre heures d'agitation à température ambiante (Figure 179).

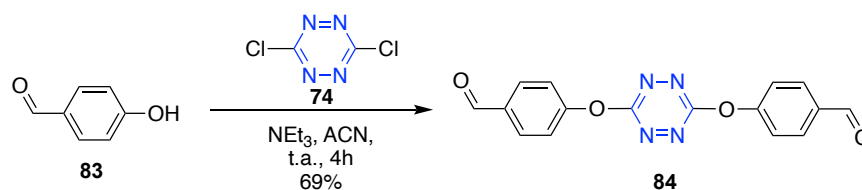


Figure 179. Synthèse du composé *di*-(hydroxybenzaldéhyde)-*s*-tétrazine **84**.

Des bras espaceurs dissymétriques ont également pu être obtenus, tel que le composé **85** (Figure 180), en dissolvant du 4-hydroxybenzaldéhyde **83** (1,1 équiv.) et du 4-bromophénol **84** (1,1 équiv.) dans l'acétonitrile en présence de dichloro-*s*-tétrazine **74** (1 équiv.) et de triéthylamine (2,2 équiv.). Nous n'avons en revanche pas poursuivi cette stratégie car les rendements des produits dissymétriques sont très faibles (2,7% pour le produit **85**) et les purifications par colonne sont difficiles.

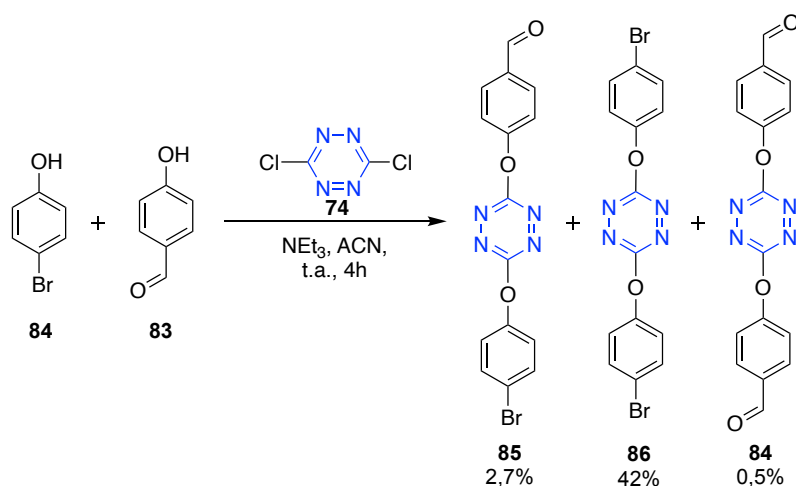


Figure 180. Synthèse des composés **84**, **85** et **86** par S_NAr de la dichloro-*s*-tétrazine **74** en présence des nucléophiles 4-hydroxybenzaldéhyde **83** et 4-bromophénol **84**.

A partir du *di*-(hydroxybenzaldéhyde)-*s*-tétrazine **84**, la synthèse du cryptophane **89** a été tentée par formation d'imine entre le CTV **88** présentant trois fonctions amines primaires disponibles et les fonctions aldéhydes des bras espaceurs **84** (Figure 182).

Dans un premier temps, le CTV-NH₂ **88**, a été synthétisé avec un rendement de 73%, à partir du CTV **87** via déprotection des groupements amines, en présence de peroxyde de sodium dans l'éthylène glycol (Figure 181).²⁷⁵

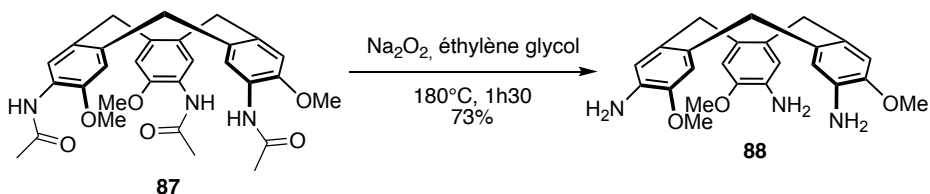


Figure 181. Synthèse du CTV-NH₂ **88** à partir du CTV **87**.

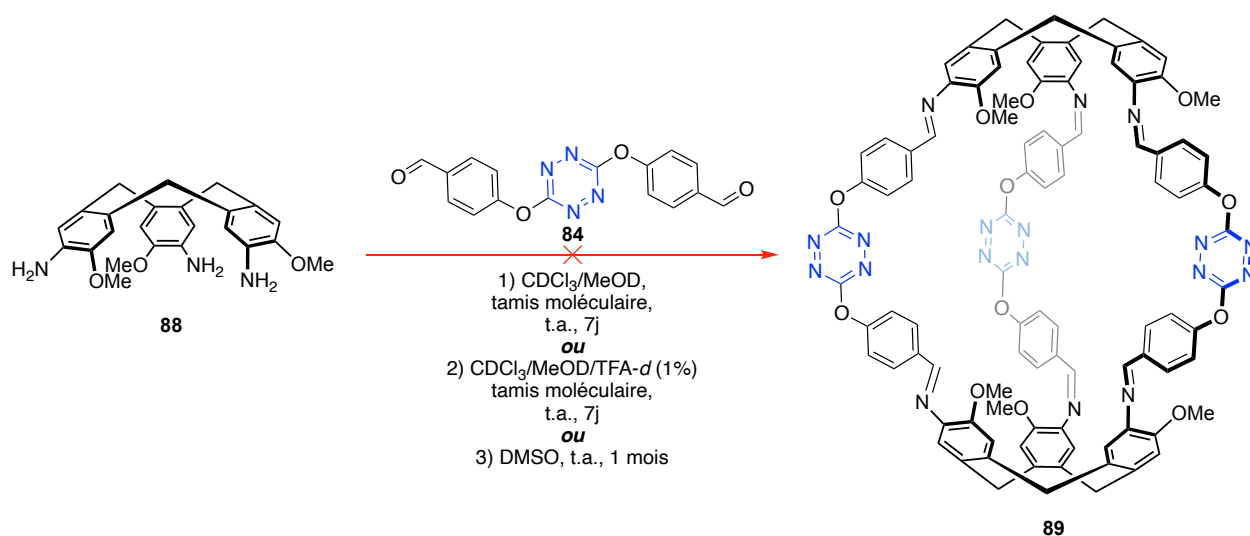


Figure 182. Tentatives de synthèses du cryptophane **89** par réactions de condensation.

Deux premiers essais ont été réalisés en solvant deutéré ($\text{CDCl}_3/\text{MeOD}$), avec ou sans TFA-*d* (conditions 1 et 2, Figure 182) afin de pouvoir facilement suivre l'évolution des réactions par RMN. Malheureusement, même après 7 jours de réaction, le cryptophane désiré **89** n'a pas été observé, bien qu'une réaction se soit tout de même produite au vu de l'apparition d'un nouveau jeu de signaux en RMN ^1H ainsi que d'un second signal correspondant à un aldéhyde à 9,47 ppm (Figure 183).

Après 40 heures de réaction, le signal correspondant aux protons des deux groupements aldéhydes du composé **84** (9,73 ppm « * ») était encore présent. Les spectres RMN ne semblant plus évoluer, 0,5 équivalents de CTV- NH_2 **88** ont été rajoutés après 5 jours de réaction. Ceci a de nouveau mené à l'apparition d'un nouveau jeu de signaux, sans pour autant permettre l'observation du cryptophane désiré **89**.

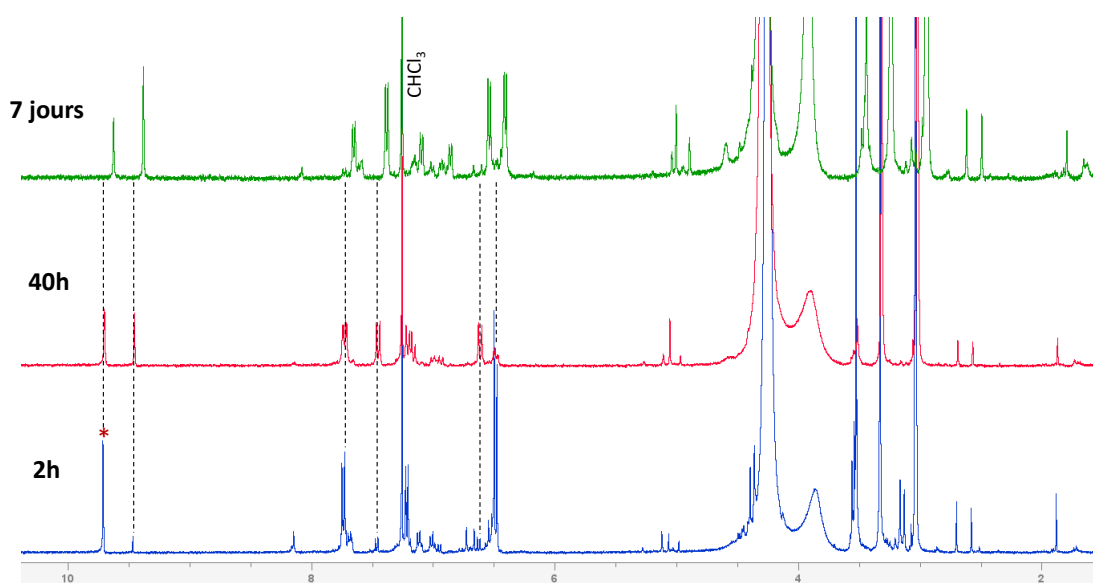


Figure 183. Superposition des spectres RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , 298K) obtenus après 2 heures, 40 heures et 7 jours de réaction lors de la tentative de synthèse du cryptophane **89**.

Un troisième essai a été réalisé (condition 3, Figure 182), en remplaçant le mélange de solvant par du DMSO. La réaction a également été suivie par RMN ^1H . Le signal correspondant aux aldéhydes du composé **84** était encore présent après un mois de réaction, accompagné de deux autres signaux (10,0 et 9,80 ppm) pouvant correspondre à deux autres groupements aldéhydes, non équivalents entre eux. Une nouvelle série de signaux était également visible dans la partie aromatique et aliphatique du spectre RMN ^1H . Le cryptophane désiré **89** n'a tout de même pas été détecté.

Face à ces échecs, nous avons envisagé d'augmenter la taille de la cavité du cryptophane en échangeant le CTV- NH_2 **88** par **90** (Figure 184).

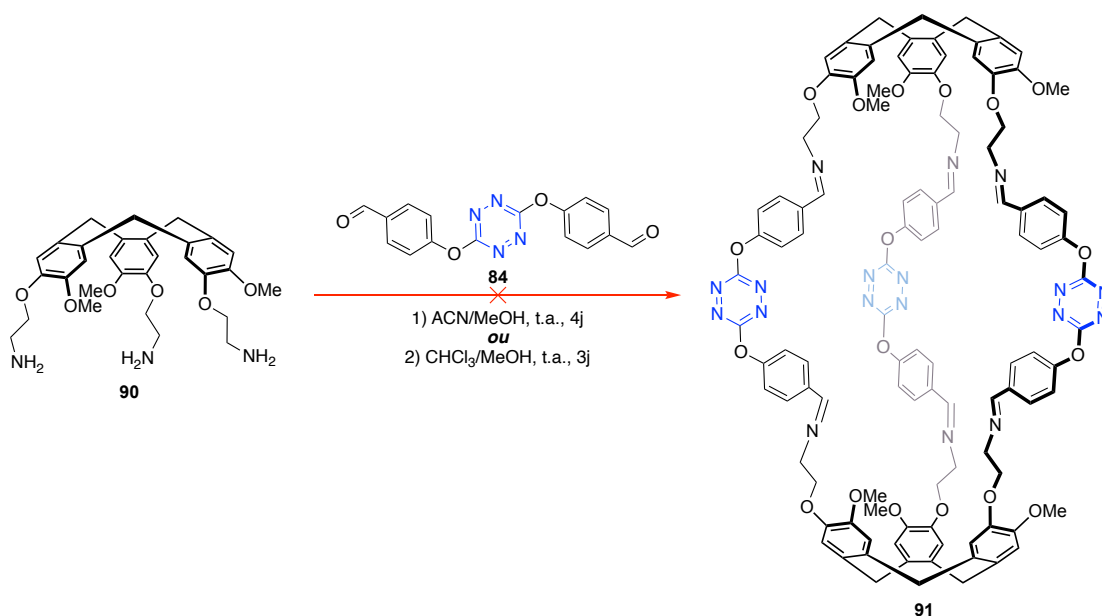


Figure 184. Tentative de synthèse du cryptophane **91** par réaction de condensation entre le CTV-NH₂ **90** et le dérivé de *s*-tétrazine **84**.

Malheureusement, après quatre (condition n°1) et trois jours (condition n°2) d'agitation à température ambiante, dans le mélange de solvant ACN/MeOH ou CHCl₃/MeOH respectivement, le produit désiré **91** n'a pas été observé.

Un dernier essai a été effectué en présence de ce composé *di*-(hydroxybenzaldéhyde) *s*-tétrazine **84** pour l'obtention d'un hémicryptophane cette fois-ci en remplaçant le CTV-NH₂ de la partie basse par le tris(aminométhyl)benzène **92** préalablement synthétisé à partir du tri(bromométhyl)benzène. Encore une fois, aucune trace de la molécule cage **93** n'a été observée, ni par spectrométrie de masse, ni par RMN ¹H bien que là encore le CTV-NH₂ **90** semblait avoir réagi (Figure 185).

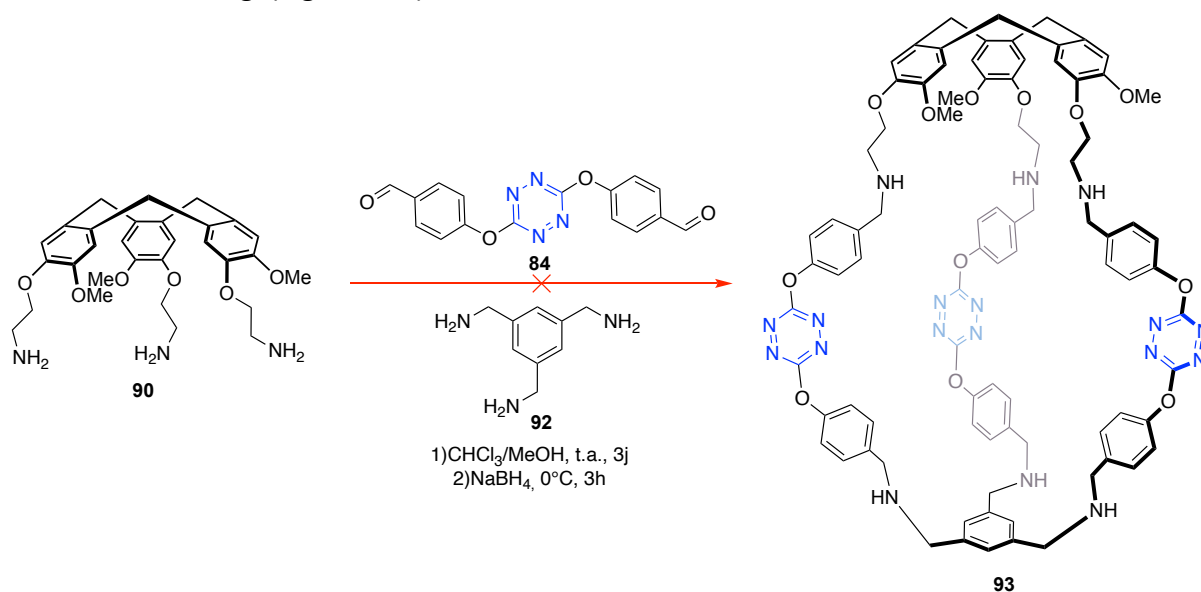


Figure 185. Tentative de synthèse de l'hémicryptophane **93**.

Face aux difficultés rencontrées pour l'obtention de molécules cages aux bras espaceurs électrodéficients *s*-tétrazines, nous sommes repartis du précurseur **81** dans l'objectif de synthétiser le CTV-(tétrazine)₃ **94** (Figure 186). Pour cela, une triple alkylation de Friedel-Crafts catalysée par le triflate de Scandium ou par l'acide formique a été réalisée dans les conditions classiques de formation des CTV. Malheureusement, aucune réactivité du composé **94** n'a été observée en fin de réaction, quelles que soient les conditions employées.

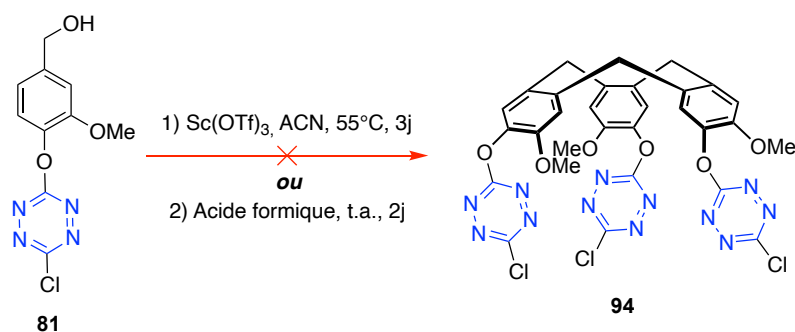


Figure 186. Tentative de synthèse du CTV-(tétrazine)₃ **94**.

Nous avons alors décidé de synthétiser le CTV-(OH)₃ **47** en s'inspirant des conditions de réaction décrites en 1984 par André Collet et Giovanni Gottarelli, tout en remplaçant la solution d'acide perchlorique par le triflate de scandium pour catalyser la triple alkylation de Friedel-Crafts (Figure 187).¹⁶⁴ Ainsi, la réaction entre l'alcool vanillique et le bromure d'allyle en présence de carbonate de potassium à reflux de l'acétone a mené à l'obtention du précurseur de CTV **95** avec un rendement de 76%. La triple alkylation de Friedel-Craft a ensuite eu lieu menant au CTV fonctionnalisé **23** avec un rendement de 39%. Enfin, une dernière étape de déprotection des fonctions alcools a été réalisée, catalysée par le palladium, permettant d'obtenir le CTV désiré **47** avec un rendement de 51%.

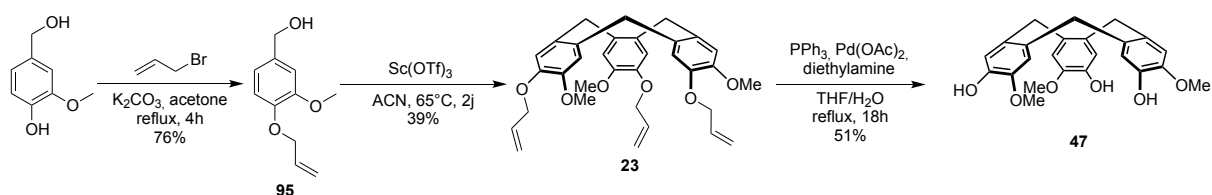


Figure 187. Synthèse du CTV **47**.

Ainsi, en partant de ce CTV-(OH)₃ **47** déjà cyclisé et de trois équivalents de dichloro-*s*-tétrazine **74** en présence de 2,4,6-collidine dans le dichlorométhane à 30°C, le CTV-(tétrazine)₃ **94** désiré a été obtenu après huit heures d'agitation avec un rendement de 45% (Figure 188).

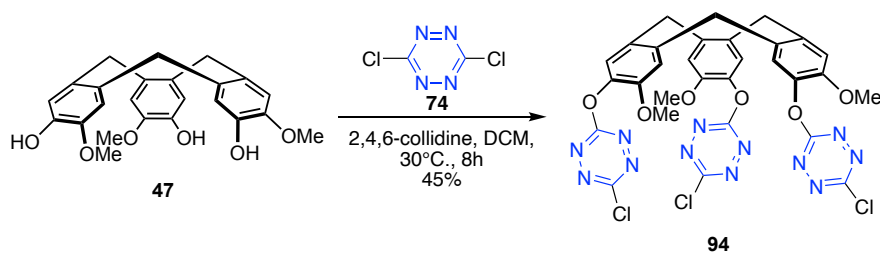


Figure 188. Synthèse du CTV-(tétrazine)₃ **94**.

Avec ce CTV-(tétrazine)₃ **94** en main, nous avons dans un premier temps essayé de rallonger les bras espaceurs en le faisant réagir avec le 4-hydroxybenzyl alcool ou encore le bromoéthanol mais les CTV fonctionnalisés **96** et **97** n'ont pas été obtenus (Figure 189).

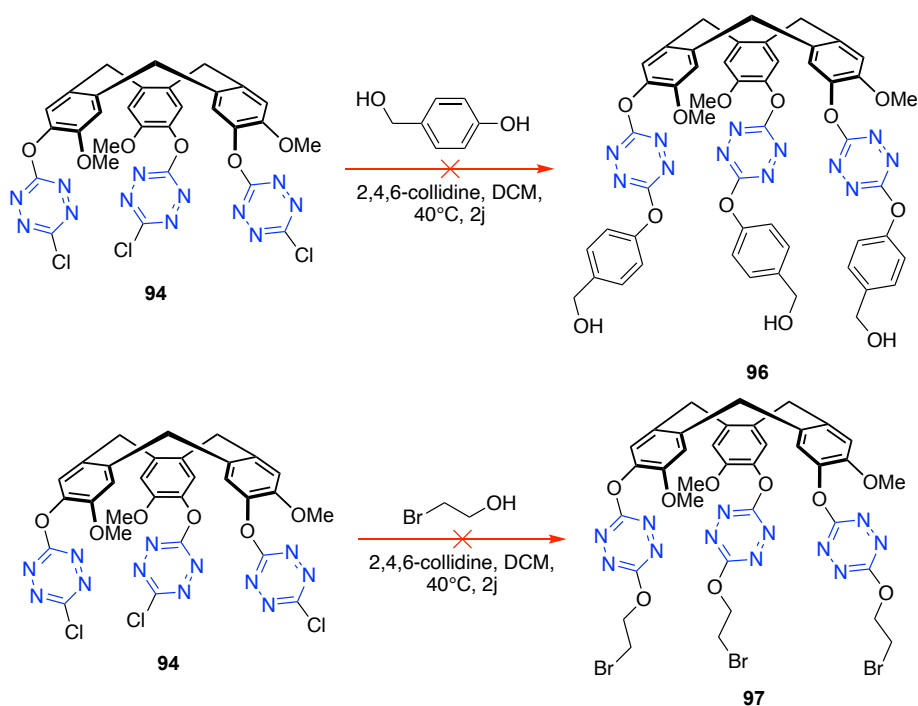


Figure 189. Tentatives de synthèse des CTV fonctionnalisés **96** et **97**.

Par la suite, nous avons exploré l'utilisation des tripodes triéthanolamine, tris(aminoéthyl)amine et le phloroglucinol pour l'obtention plus direct d'hémicryptophanes (Figure 190, a, b et c). Malheureusement, toutes ces tentatives se sont soldées par des échecs, même en présence de phénol. En effet, dans le cas de la triéthanolamine et du phloroglucinol (réactions a et c), aucune réactivité n'a été observée. Quant à la tris(aminoéthyl)amine, elle a conduit à la formation du CTV-(OH)₃ **47**, mis en évidence par RMN ¹H et spectrométrie de masse, indiquant ainsi une dégradation du CTV-(tétrazine)₃ **94**.

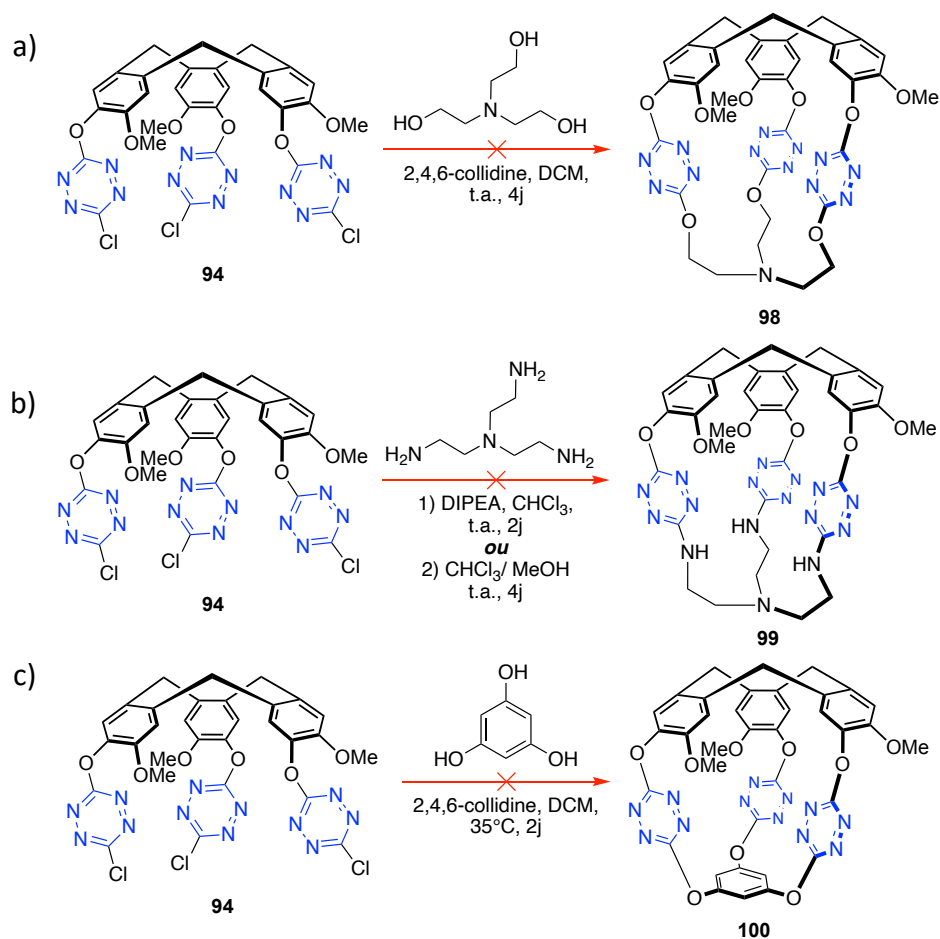


Figure 190. Tentatives de synthèse des hémicryptophanes a) 98, b) 99 et c) 100.

Jusqu'à présent, de multiples échecs ont été rencontrés mais les synthèses des composés **84**, **82** et **81** ont tout de même été un succès, ainsi que du CTV-(tétrazine)₃ **94** (Figure 191). Ces résultats nous ont poussé à poursuivre nos efforts pour l'obtention d'un cryptophane-tétrazine tel que **101** (Figure 192).

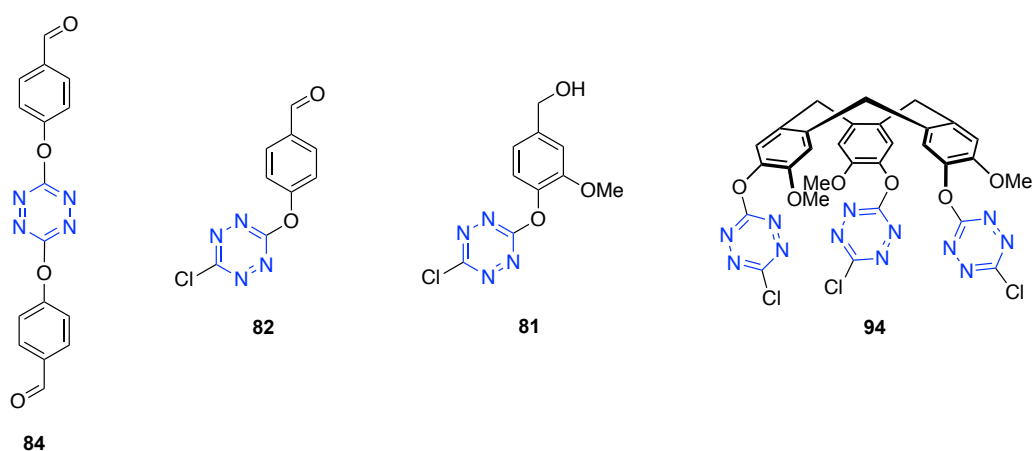


Figure 191. Composés **84**, **82**, **81** et CTV-(tétrazine)₃ **94** obtenus par S_NAr entre la dichloro-s-tétrazine **74** et un dérivé de phénol.

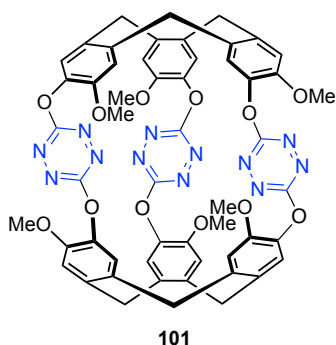


Figure 192. Cryptophane-tétrazine cible **101**.

b. Synthèse du cryptophane-s-tétrazine

Dans le but de synthétiser le cryptophane-tétrazine **101**, le CTV-(OH)₃ **47** a été mis à réagir avec 3,5 équivalents du dérivé de tétrazine **81**, en présence de 2,4,6-collidine dans un mélange d'acétonitrile et de chloroforme chauffé à 40°C pendant quatre jours (Figure 193). Après purification par colonne, le CTV fonctionnalisé **102** a été isolé avec un rendement de 45%.

Ensuite, la cyclisation intramoléculaire du composé **102** pour obtenir le cryptophane désiré **101** a été tentée par méthode template dans l'acide formique, mais malheureusement, après deux jours de réaction, aucune cyclisation n'a été observée. Seule la transformation des trois fonctions alcools du composé **102** en esters semblait s'être produite d'après la RMN ¹H.

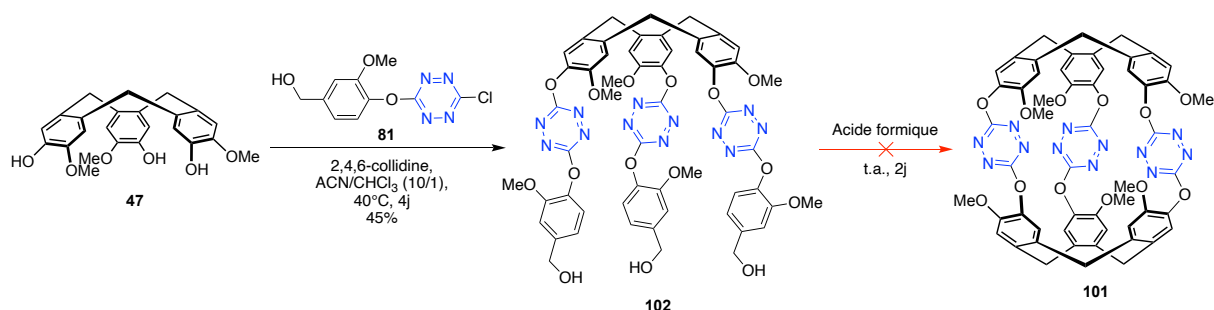


Figure 193. Synthèse du CTV fonctionnalisé **102** et tentative d'obtention du cryptophane-tétrazine **101** par cyclisation intramoléculaire.

Nous sommes alors repartis du CTV-(tétrazine)₃ **94** que nous avons mis à réagir avec un équivalent de CTV-(OH)₃ **47** en présence de 2,4,6-collidine dans le chloroforme (Figure 194). Après quatre jours d'agitation à température ambiante puis purification, le cryptophane-tétrazine **101** n'a pas été observé.

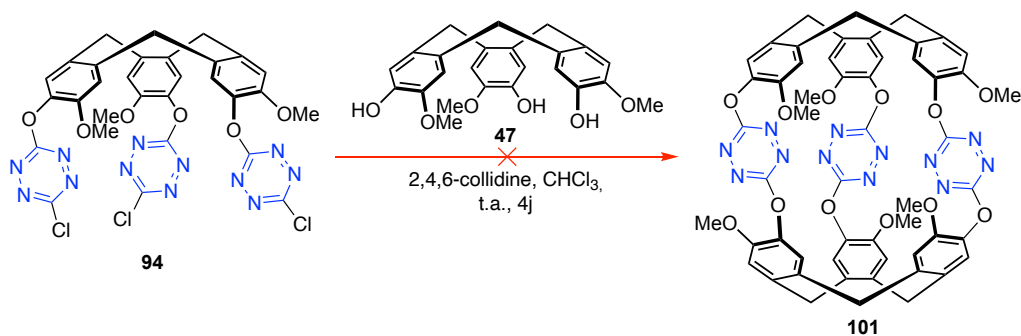


Figure 194. Tentative de synthèse du cryptophane-tétrazine **101** à partir du CTV-(tétrazine)₃ **94**.

En effet, le spectre RMN ¹H (Figure 195, à gauche) présentait de multiples séries de signaux correspondant à un mélange de produits comme en témoigne le nombre élevé de signaux dans la partie aromatique, les multiples signaux correspondant aux groupements méthoxy et H_a/H_e ou encore la présence de groupements -OH. L'analyse par spectrométrie de masse a confirmé la présence d'un mélange de produits et des masses correspondant aux CTV A, B et C (**94**) ont été détectées (Figure 195, à droite).

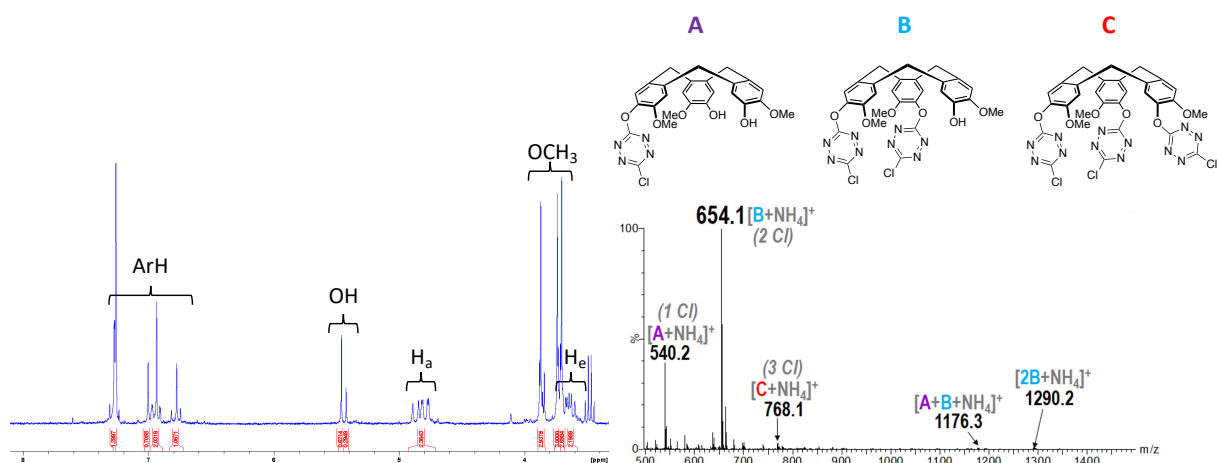


Figure 195. Spectre RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 298K) et spectre de masse ESI(+) du mélange de composés issu de la réaction entre le CTV-(tétrazine)₃ **94** et le CTV-OH **47**.

N'étant pas la première fois que nous observions une dégradation du réactif de départ par perte des unités *s*-tétrazine, cela confirme la nature dynamique de la réaction de substitution nucléophile aromatique entre les phénols et les unités *s*-tétrazine substituées par des phénols.¹¹⁷

Nous avons alors tenté la synthèse du cryptophane-*s*-tétrazine **101** par autoassemblage, comme décrit par le groupe de Romén Carrillo.

Après optimisation de la réaction, 2 équivalents du CTV-(OH)₃ **47** et 3 équivalents de dichloro-*s*-tétrazine **74** ont été dissous dans de l'acétonitrile anhydre sous Argon, puis la

triéthylamine a été lentement ajoutée (Figure 196). Au cours de la réaction, un changement de couleur progressif du milieu réactionnel de l'orange vers le rouge foncé a été observé.

Après 3h30 d'agitation à température ambiante et purification par colonne de silice, le cryptophane-s-tétrazine **101** désiré a été obtenu, avec un rendement de 15% et observé par spectroscopie de masse sous forme d'adduit ammonium, $[M+NH_4]^+$, détecté à m/z 1068,3 en mode positif et sous forme d'adduit acétate, $[M+CH_3COO]^-$, détecté à m/z 1109,3 (Figure 197).

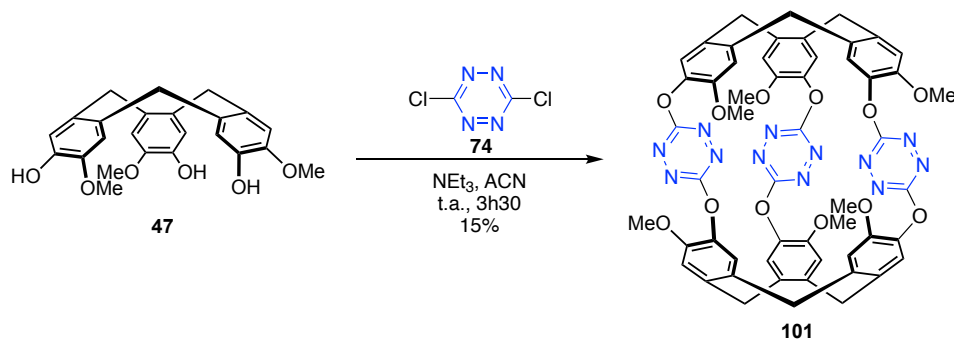


Figure 196. Synthèse du cryptophane-tétrazine **101** par S_NAr entre la dichloro-s-tétrazine **74** et le CTV-(OH)₃ **47**.

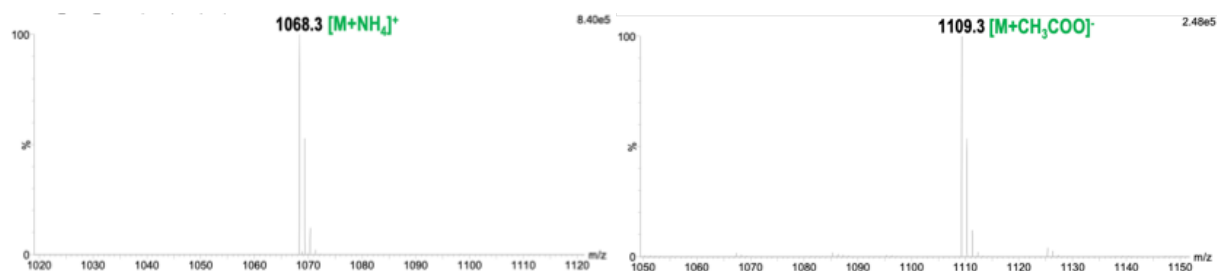


Figure 197. Spectres de masse en mode électrospray positif (à gauche) et négatif (à droite) du cryptophane-s-tétrazine **101**.

La partie suivante se consacre ainsi à la caractérisation de ce nouveau cryptophane aux bras espaceurs tétrazines électrodéficients.

3) Caractérisations

a. Spectres RMN

Les spectres RMN 1H et ^{13}C du CTV-(tétrazine)₃ **94** et du cryptophane-s-tétrazine **101** ont été enregistrés dans le chloroforme-*d* (Figure 198, Figure 199, Figure 200 et Figure 201).

Pour le CTV-(tétrazine)₃ **94**, on observe sur le spectre RMN 1H (Figure 198), les deux signaux correspondant aux six protons aromatiques de la partie CTV à 7,31 et 6,97 ppm (signalés en bleu), les deux doublets caractéristiques des ponts méthyléniques du CTV à 4,87 et 3,73 ppm avec une constante de couplage de 14 Hz (en gris) et enfin le singulet, aussi à 3,73 ppm, appartenant aux neuf protons des groupements méthoxy (en violet).

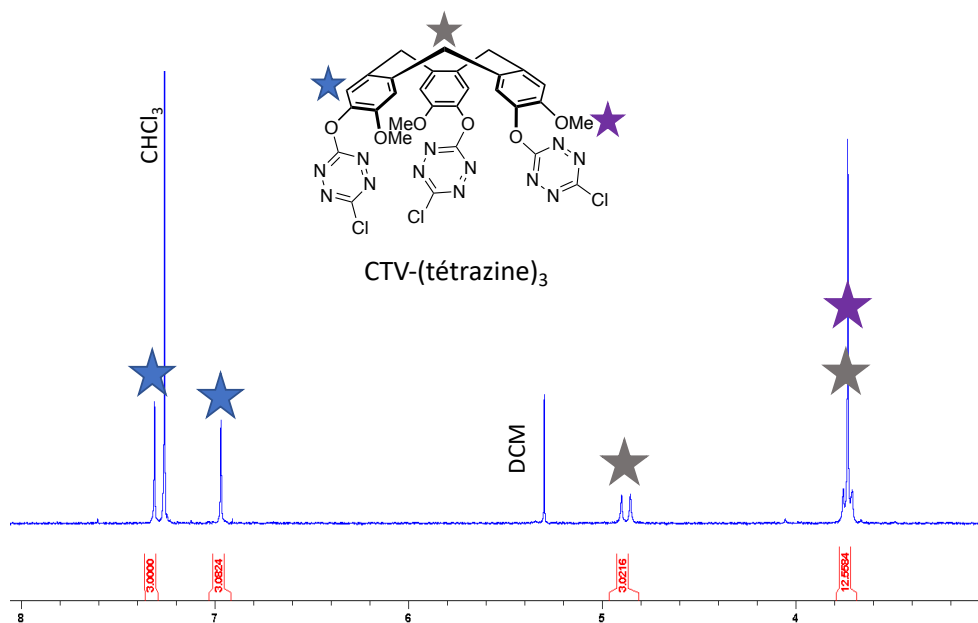


Figure 198. Spectre RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , 298K) du CTV-(tétrazine) $_3$ **94**.

Concernant la RMN ^{13}C (Figure 199), mis à part les signaux correspondant aux carbones de la partie CTV, on peut remarquer la présence de deux signaux à 167,1 et 165,2 ppm (en rouge), caractéristiques des carbones de la tétrazine, non équivalents entre eux, du fait des liaisons C-O, côté CTV et C-Cl de l'autre.

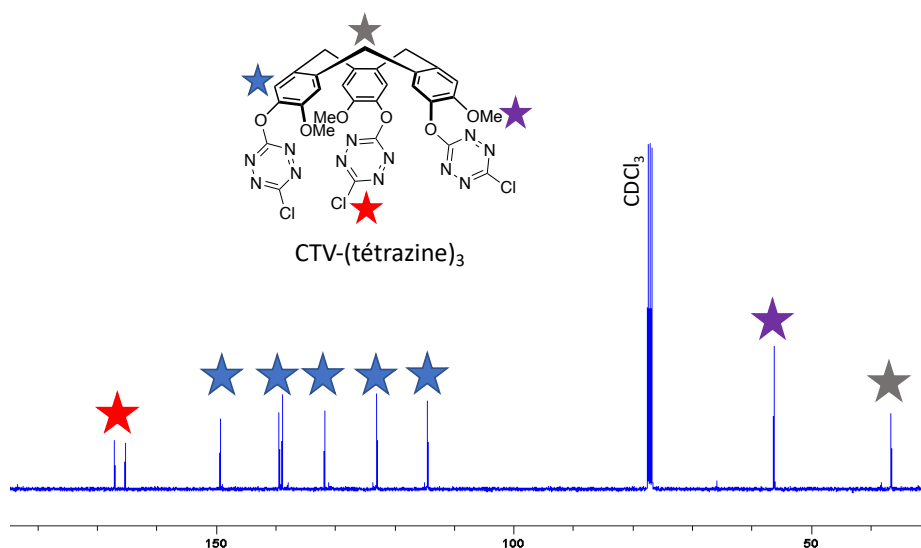


Figure 199. Spectre RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , 298K) du CTV-(tétrazine) $_3$ **94**.

L'analyse par RMN ^1H du cryptophane-s-tétrazine **101** a montré deux signaux à 6,99 et 6,73 ppm pour les protons aromatiques du CTV, les deux doublets des protons H_a/H_e à 4,70 et 3,54 ppm et enfin le signal des méthoxy à 3,53 ppm (Figure 200).

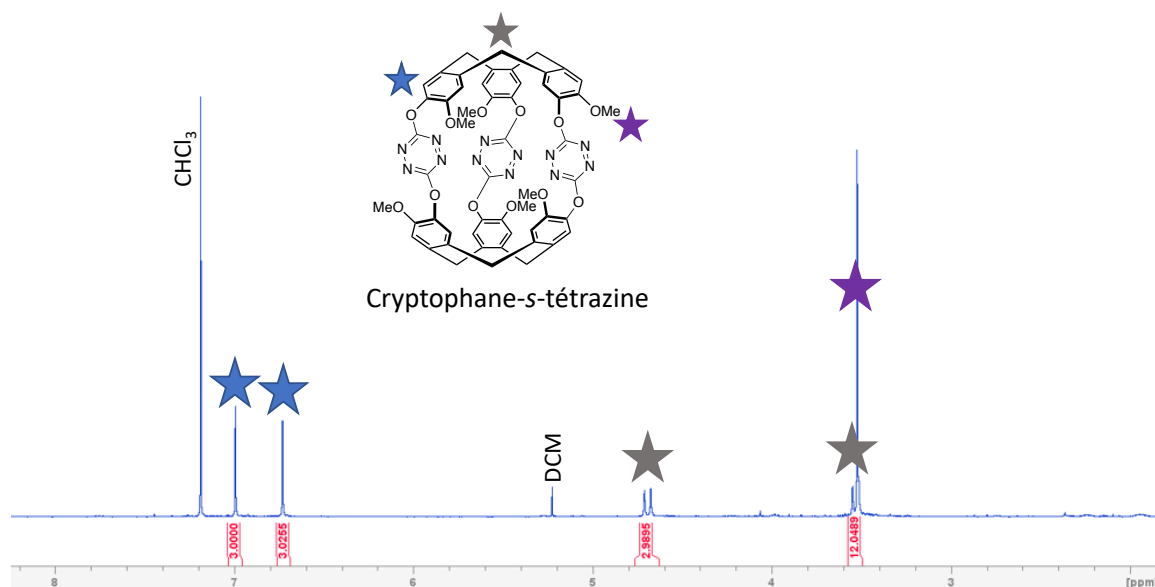


Figure 200. Spectre RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , 298K) du cryptophane-s-tétrazine **101**.

Sur le spectre RMN ^{13}C , la seule différence notable par rapport au spectre du CTV-(tétrazine) $_3$ **94** est l'unique signal à 166,4 ppm qui correspond aux carbones des tétrazines du cryptophane **101**, maintenant équivalents entre eux (Figure 201).

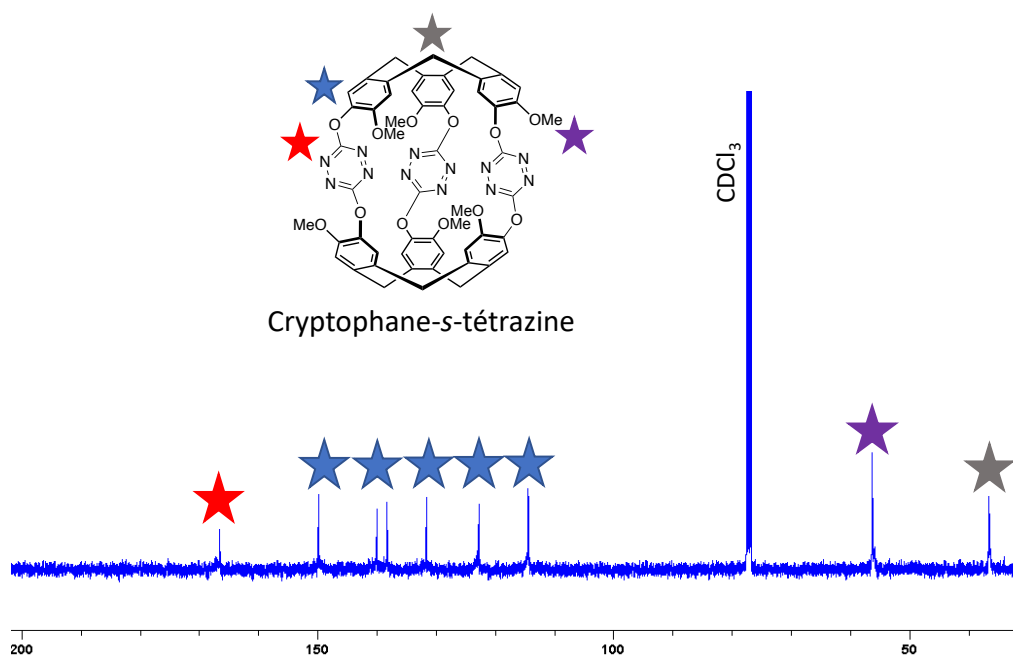


Figure 201. Spectre RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , 298K) du cryptophane-s-tétrazine **101**.

b. Spectres UV-visible

Les spectres d'absorption UV-visible des composés **94** et **101** ont été enregistrés dans le dichlorométhane à une concentration de 10^{-4} et 10^{-5} mol.L⁻¹ respectivement (Figure 202). Il est connu dans la littérature que la position de la bande d'absorption correspondant à la transition $n - \pi^*$ n'est quasiment pas affectée par la nature des substituants de la *s*-tétrazine en plus de ne pas être solvatochromique et est généralement observé entre 510 et 530 nm.

En revanche, la bande d'absorption correspondant à la transition $\pi - \pi^*$ qui se situe dans la région de l'UV, plus intense, voit sa position fortement dépendre de la nature des substituants de la *s*-tétrazine et plus particulièrement de leurs caractères électrodonneurs ou électroattracteurs.²⁷⁶

La comparaison du spectre du CTV-(tétrazine)₃ **94** (en violet) avec celui du cryptophane-*s*-tétrazine **101** (en bleu) semble confirmer ces affirmations. En effet, la bande correspondant à la transition $n - \pi^*$ se situe à la même position sur les deux spectres, à savoir entre 500 et 550 nm contrairement à la transition $\pi - \pi^*$, se situant dans la même région que la bande d'absorption du CTV, qui diffère légèrement entre les deux spectres.

Les spectres UV-visible de ces deux composés n'ayant pas été enregistrés aux mêmes concentrations, il faut nous intéresser aux coefficients d'extinction molaire pour pouvoir comparer l'intensité relative des bandes d'absorption (Figure 202). Au niveau de la bande correspondant à la transition $n - \pi^*$, le coefficient d'extinction molaire du cryptophane-*s*-tétrazine **101** est de 287098 L.mol⁻¹.cm⁻¹ (à 526 nm). En comparaison, le coefficient d'absorption molaire du CTV-(tétrazine)₃ **94**, à longueur d'onde identique, est moins élevé et vaut 68600 L.mol⁻¹.cm⁻¹.

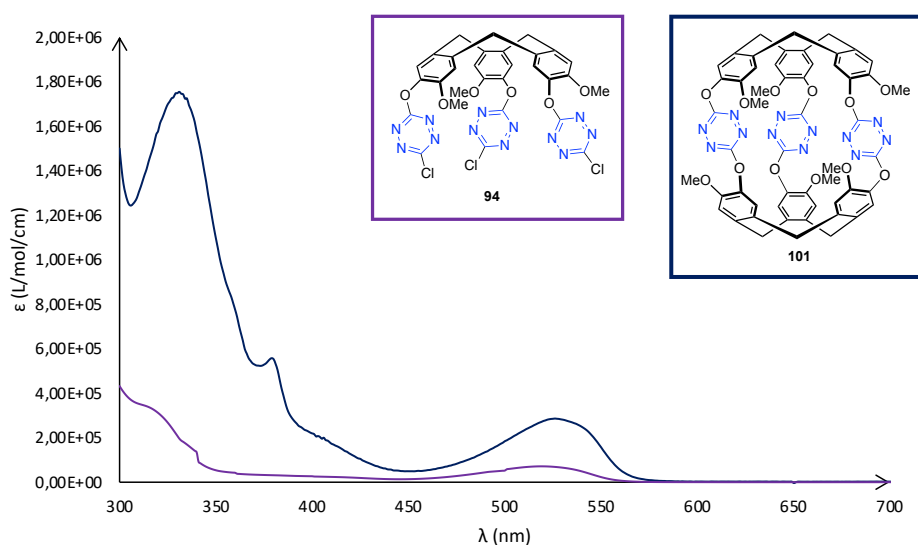


Figure 202. Spectres UV-visibles (DCM, 298K) du CTV-(tétrazine)₃ **94** (en violet) et du cryptophane-*s*-tétrazine **101** (en bleu) à des concentrations respectives de 1×10^{-4} M et 1×10^{-5} M.

c. Diastéréométrie

La stéréochimie des cryptophanes a été discutée en introduction de ce manuscrit de thèse et notamment l'existence des différents diastéréomères (*Syn* et *Anti*)

Pour rappel, les cryptophanes *anti* sont composés de deux CTV de configurations identiques (*M, M* ou *P, P*), leur image miroir donne alors l'autre configuration aux CTV, ils sont donc chiraux. En revanche, les cryptophanes de configuration *syn* dont les CTV sont constitués des mêmes groupements sont achiraux car ils possèdent un plan de symétrie. En effet, si le CTV du haut est *M* et celui du bas est *P*, l'image miroir donnera le CTV *P* en haut et *M* en bas, ce qui est superposable à la première image (Figure 203).

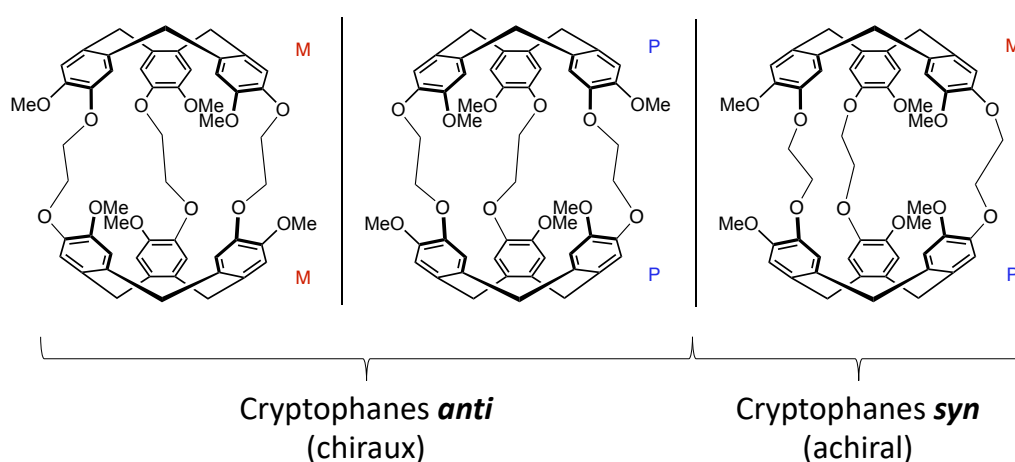


Figure 203. Rappel sur les configurations *ANTI* et/ou *SYN* que peuvent adopter les cryptophanes.

Pour les cryptophanes *anti*, les deux énantiomères (*M, M* et *P, P*) n'ayant pas les mêmes interactions avec la phase stationnaire d'une colonne chirale, apparaissent sous forme de deux pics sur un chromatogramme d'HPLC chirale une fois les bonnes conditions de séparation trouvées, et leur dédoublement est alors possible.

Pour les cryptophanes de configuration *syn*, un seul pic est visible sur les chromatogrammes.

Un échantillon de cryptophane-*s*-tétrazine **101** a alors été analysé par HPLC chirale pour déterminer la composition diastéréomérique du produit obtenu. Notons également que dans aucune autre fraction de la colonne de chromatographie de purification initiale le cryptophane n'a pu être détecté. La RMN ne montrant qu'un seul jeu de signaux, seul le produit *syn* ou *anti* a été formé.

Avec une phase mobile composée d'éthanol et de dichlorométhane en proportion 50/50 sur colonne (*S,S*)-Whelk-O1, le chromatogramme suivant a été obtenu (Figure 204) :

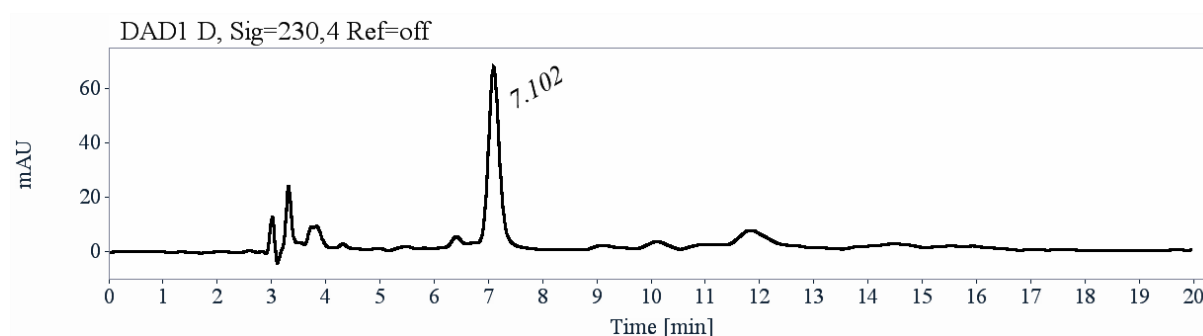


Figure 204. Chromatogramme d'HPLC chirale obtenu pour le composé cryptophane-s-tétrazine **101** (colonne (S,S)-Whelk-O1 ; phase mobile : éthanol/DCM (50/50), 1mL/min ; 230nm).

L'échantillon solubilisé dans le mélange éthanol/DCM (1/3) est ensuite passé sur colonne préparative (S,S)-Whelk-O1 (10 x 250 nm). Après 20 injections de 200 microlitres toutes les 8 minutes, le pic principal ($t_R = 7,1$ min) a pu être collecté et les composés intermédiaires éliminés (Figure 205).

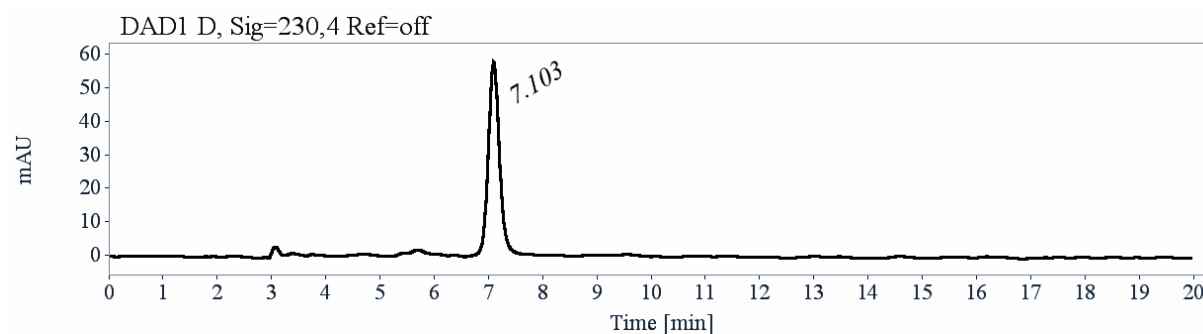


Figure 205. Chromatogramme d'HPLC chirale obtenu après séparation sur colonne préparative du cryptophane-s-tétrazine **101**.

Un seul pic principal a ainsi été observé après analyse par HPLC chirale. De ce fait, au moins deux possibilités étaient envisageables :

- Soit, nous n'avons pas réussi à trouver les bonnes conditions de séparation sur colonne chirale.
- Soit, seul le cryptophane de configuration *syn* se forme au cours de cette réaction.

Dans un premier temps, d'autres conditions de séparation sur colonne chirale ont été testées en faisant varier la nature de la colonne, la phase mobile ou encore la température mais aucune de ces conditions n'a mené à l'obtention de deux pics.

Dans un second temps, la synthèse du cryptophane-s-tétrazine **101** a été reproduite en partant du CTV-OH **47** énantiopur cette fois-ci. De cette façon, l'obtention du cryptophane *syn* (*M,P*), achiral n'est pas favorisée. Seul le cryptophane (*P,P*) peut être obtenu si l'on utilise comme réactifs les CTV-(OH)₃ énantiopurs de configuration (*P*) et sans laisser le CTV racémiser. Il en résulte que, dans des conditions de réaction strictement identiques à celles employées

pour l'obtention du cryptophane-*s*-tétrazine présentées précédemment, en échangeant seulement le CTV-OH racémique par le (*P*)-CTV-OH énantiopur, la formation du cryptophane *anti* (*P,P*) n'a pas été observé après 3h30 d'agitation à température ambiante, ni même après prolongation du temps de réaction (Figure 206). En effet, sur le spectre RMN ^1H du brut réactionnel (spectre rouge, Figure 207), aucun signal ne correspondait au cryptophane-*s*-tétrazine (en vert). En revanche, le composé majoritairement formé au cours de cette réaction a pu être identifié et correspond au CTV-(tétrazine) $_3$ (en violet, Figure 207).

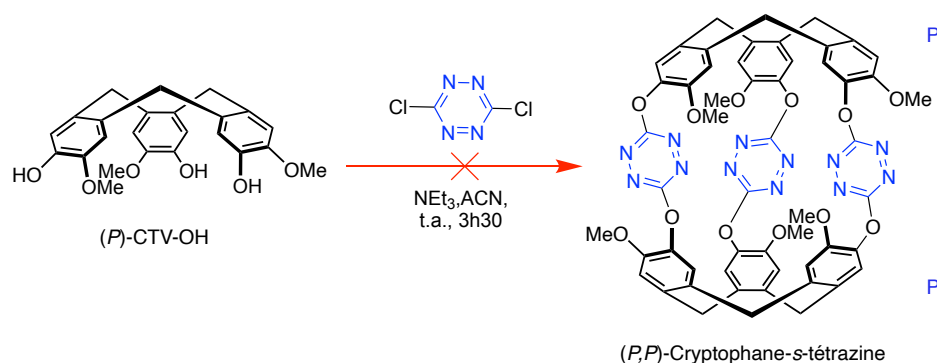


Figure 206. Tentative de synthèse du cryptophane **101** *anti* (*P,P*) à partir du CTV-OH **47** énantiopur (*P*).

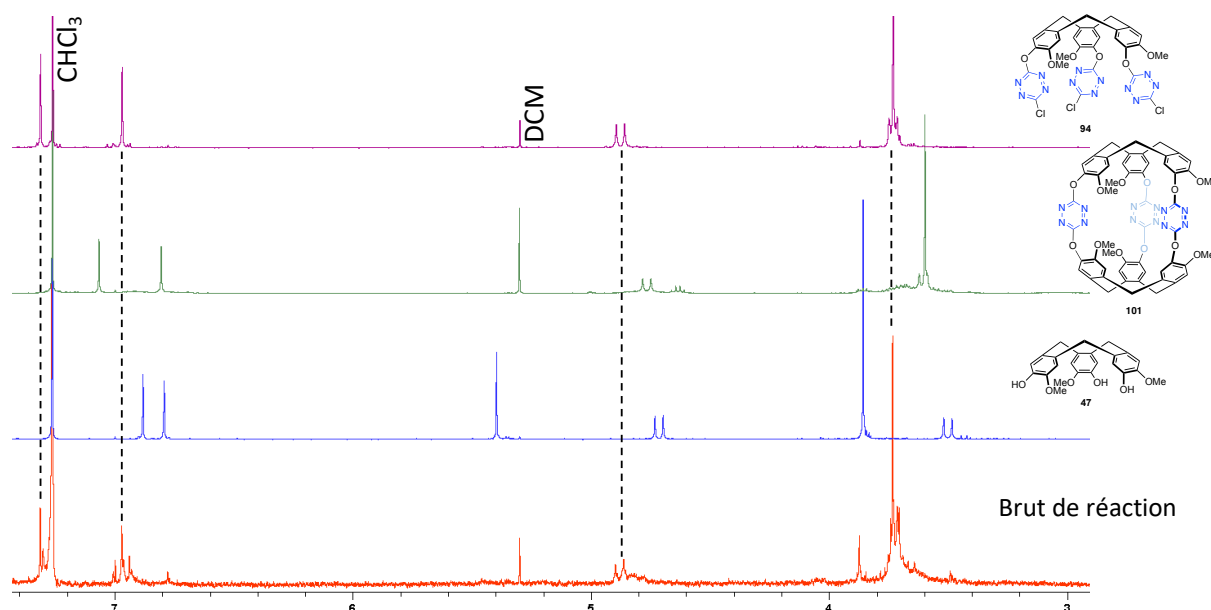


Figure 207. Comparaison des spectres RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , 298K) du brut réactionnel obtenu (en rouge) avec les spectres du CTV-OH **47** (en bleu), du cryptophane-*s*-tétrazine **101** (en vert) et du CTV-(tétrazine) $_3$ **94** (en violet).

Ainsi, seul le cryptophane-*s*-tétrazine **101** *syn* se forme au cours de la réaction de substitution nucléophile aromatique de la dichloro-*s*-tétrazine **74** et du CTV-OH **47** racémique (Figure 208).

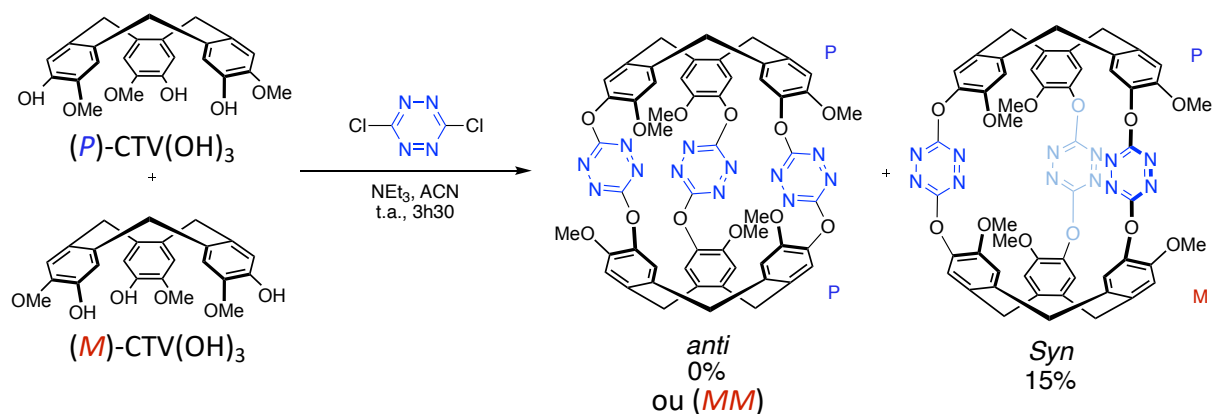


Figure 208. Synthèse du cryptophane-s-tétrazine **101** *syn* par S_NAr.

d. Modélisation

Les cryptophanes-s-tétrazines *anti* et *syn* ont été modélisés par Élise Antonetti, par DFT (PBE0-D3/def2-TZVP) pour en apprendre plus sur leurs stabilités.

Une différence d'énergie de $\Delta E_{Anti-Syn} = 35 \text{ kJ.mol}^{-1}$ a été déterminée, montrant que le cryptophane de configuration *syn* est plus stable en énergie que sa configuration *anti* pouvant être dû à une contrainte stérique trop importante dans le cas de l'*anti* (Figure 209). Les calculs sont donc en accord avec l'expérience et apportent une preuve supplémentaire à l'obtention du cryptophane de configuration *syn* seulement.

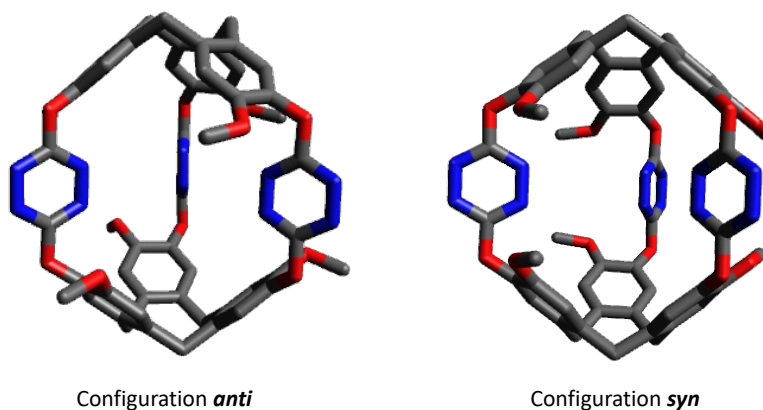


Figure 209. Structures modélisées des cryptophanes-s-tétrazines **101** *anti* et *syn* (PBE0-D3/def2-TZVP).

Le volume de Van der Waals de la cavité du cryptophane-s-tétrazine **101** a également été calculé et 270 Å³ ont été trouvés (Figure 210). Cette large cavité s'annonce prometteuse pour la reconnaissance de molécules invitées.

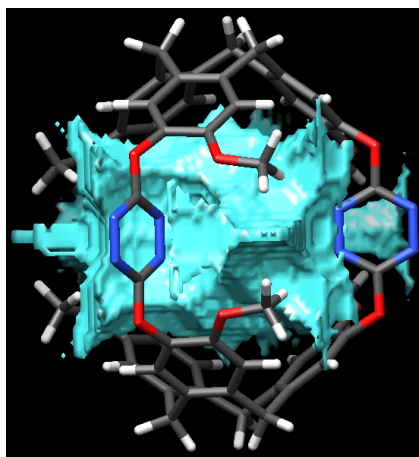


Figure 210. Calcul du volume de Van der Waals de la cavité du cryptophane-s-tétrazine **101**.

e. *Structure DRX*

Finalement, l'évaporation lente d'une solution concentrée de cryptophane-s-tétrazine dissous dans l'acétonitrile à 5°C a permis l'obtention de cristaux sous forme de fines aiguilles roses de qualité suffisante pour une analyse par diffraction des rayons X réalisée par Michel Giorgi (Figure 211). Le cryptophane-s-tétrazine **101** possède un système cristallin hexagonal $P6_3/m$ dans une maille élémentaire de volume $3648,56 \text{ \AA}^3$ ($a = 14,165 \text{ \AA}$; $b = 14,165 \text{ \AA}$; $c = 20,997 \text{ \AA}$; $\alpha = 90,0^\circ$; $\beta = 90,0^\circ$; $\gamma = 120,0^\circ$).

La structure cristallographique confirme une fois de plus l'obtention unique de la configuration *syn* du cryptophane-s-tétrazine. La distance moyenne entre les CH_2 des ponts méthyléniques du CTV du haut et de celui du bas est de $11,330 \text{ \AA}$. Nous pouvons remarquer (Figure 211, a) que les longueurs des liaisons C-N au sein d'une même unité s-tétrazine diffèrent. En effet, $1,437 \text{ \AA}$ sont mesurés pour les liaisons C-N pointant vers l'intérieur de la cavité du cryptophane contre $1,200 \text{ \AA}$ pour les liaisons C-N pointant vers l'extérieur.

L'analyse de la maille cristallographique met en évidence la présence de canaux hexagonaux, maintenus ensemble par des liaisons hydrogènes intermoléculaires entre l'azote d'une unité s-tétrazine d'un cryptophane et l'hydrogène d'un groupement méthoxy du cryptophane voisin (Figure 211, b et c).

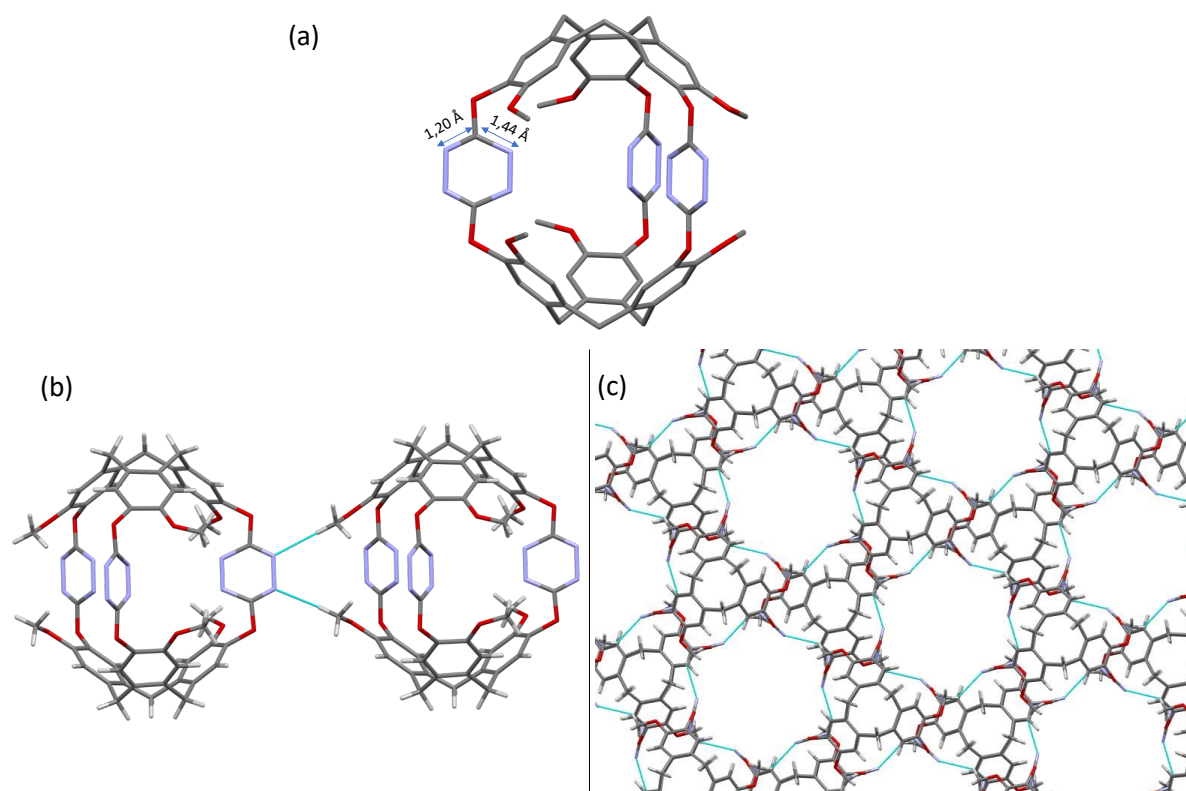


Figure 211. Structure cristallographique du cryptophane-s-tétrazine **101** a) vu de côté, b) Mise en évidence d'interactions hydrogène intermoléculaires (traits bleus) au sein de la maille cristallographique qui s'établissent entre l'azote d'une unité s-tétrazine d'un cryptophane et l'hydrogène d'un groupement -OMe du cryptophane voisin et c) vu du côté de la maille cristallographique.

4) Optimisation des conditions de réaction

Afin d'essayer d'augmenter le rendement de la réaction permettant l'obtention du cryptophane-s-tétrazine (15%) et après plusieurs tentatives de variation du temps de réaction, de la température et de la concentration, l'ajout d'un template anionique, sous forme de sel de tétrabutylammonium (TBA), a été étudié. En effet, des interactions π -anioniques sont attendues entre les unités tétrazines et le template.

Ainsi, plusieurs synthèses du cryptophane-s-tétrazine ont été reconduites en présence d'un sel de tétrabutylammonium TBAX, à hauteur de dix équivalents, où **X** fait référence à l'iodure, au nitrate, à l'hexafluorophosphate, au fluorure ou encore au bromure (Figure 212). Après simple extraction du milieu réactionnel, les spectres RMN ^1H des bruts de réaction ainsi obtenus ont été comparés au spectre RMN connu du cryptophane-s-tétrazine **101** purifié (Figure 213).

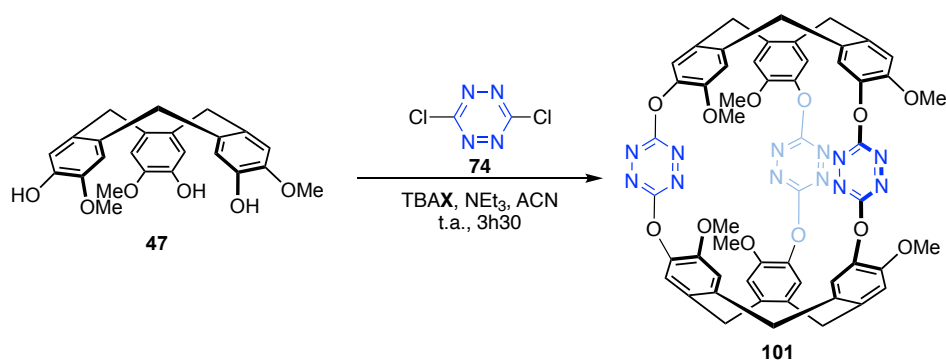


Figure 212. Synthèse du cryptophane-*s*-tétrazine **101** en présence d'un template (TBAX).

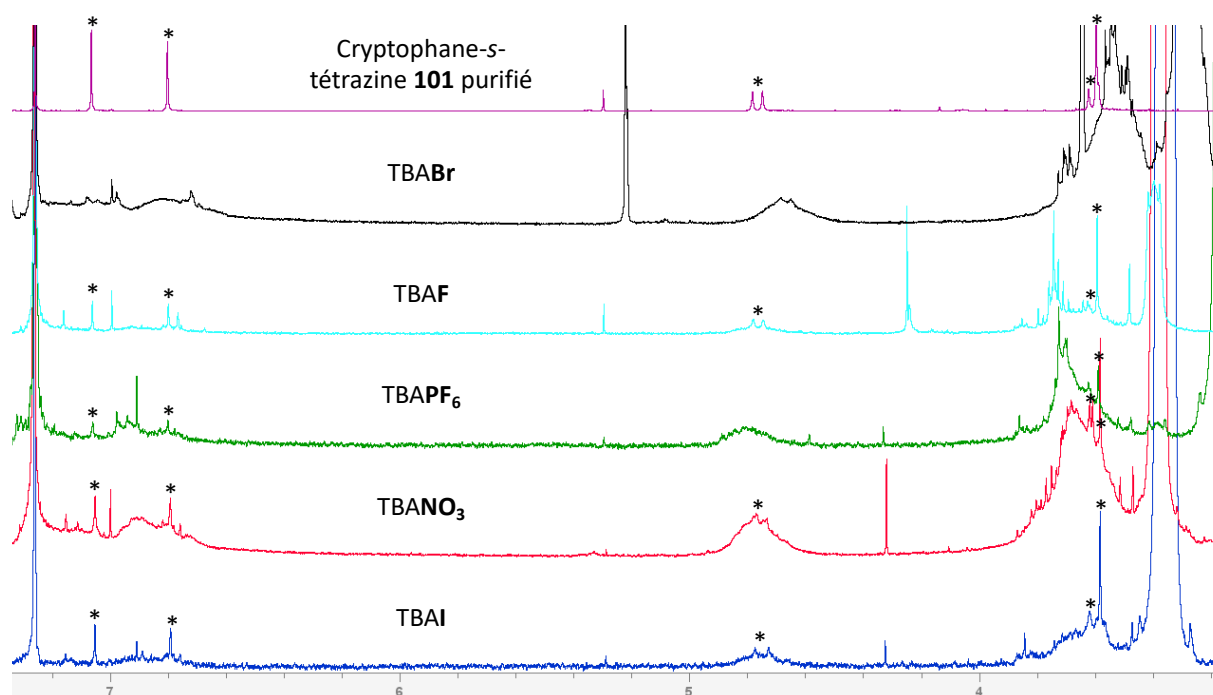


Figure 213. Comparaison des spectres RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 298K) des bruts réactionnels de la synthèse du cryptophane-*s*-tétrazine **101** en présence de TBAI (en bleu), de TBANO₃ (en rouge), de TBAPF₆ (en vert), de TBAF (en violet), TBABr (en noir) et en l'absence de template (en rose) avec le spectre de **101** (en marron) obtenu après purification. Les signaux correspondant au cryptophane **101**, sont marqués (*).

Ainsi, mis à part en présence de TBABr (spectre noir) où une majorité de produits formés semblent être des polymères, le cryptophane-*s*-tétrazine **101** se forme en présence de chacun des templates utilisés. En effet, les signaux caractéristiques du cryptophane, (marqués en *) sont présents sur chacun des spectres des bruts réactionnels. Bien que nous ne puissions pas déterminer de conversion sans étalon interne, il apparaît que l'iodure et le fluorure semblent être les meilleurs templates pour cette réaction, menant à une quantité moins importante de polymère qu'en présence de nitrate ou encore d'hexafluorophosphate.

En revanche, l'emploi de l'un ou l'autre de ces templates n'a pas mené à l'obtention d'un meilleur rendement pour cette réaction.

5) Nouveaux essais d'obtention de cryptophane-s-tétrazine

La synthèse de nouveaux cryptophanes a ensuite été tentée. L'idée était d'obtenir une librairie de cryptophanes, en conservant la substitution nucléophile aromatique de la dichloro-s-tétrazine mais en faisant varier la nature du CTV utilisé. Pour cela, le CTV-NH₂ **88**, le CTV-SH **105** et le CTV-OH (sans groupement -OMe) **107** ont été choisis.

La synthèse du CTV-SH **105** a été réalisée à partir du CTV-OH **47** comme décrit dans la littérature (Figure 214).²⁷⁷ Les phénols du CTV-(OH)₃, après déprotonation par le DABCO, réagissent avec le chlorure de thiocarbamoyle pour former le *O*-arylthiocarbamate **103**. Celui-ci est ensuite porté à 255°C, permettant de former, par un réarrangement de Newman-Kwart, le *S*-arylthiocarbamate **104**. Finalement, le CTV-SH **105** est obtenu avec un rendement global de 67% sous forme de poudre blanche, par hydrolyse de **104**.

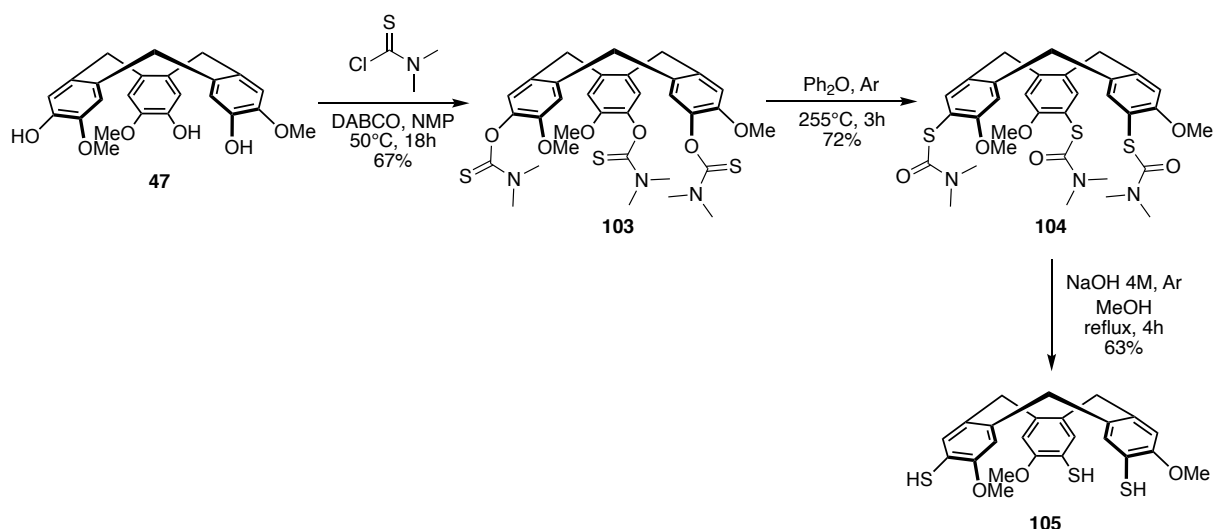


Figure 214. Synthèse du CTV-SH **105**.

Le CTV(-OH,-H) **107**, sans groupement méthoxy, a été obtenu à partir du 3-méthoxybenzyl alcool (Figure 215).²⁷⁸ Ne possédant pas un cycle aromatique suffisamment riche en électrons, l'utilisation des catalyseurs classiques pour la triple alkylation de Friedel Craft, tels que le triflate de Scandium ou encore l'acide formique ne permettent pas la cyclisation. A la place, l'emploi du pentoxyde de phosphore est nécessaire pour l'obtention du CTV-OMe-H **106**. Finalement le CTV-OH-H **107** désiré est obtenu par déprotection des groupements -OMe en -OH réalisée en présence de BBr₃.

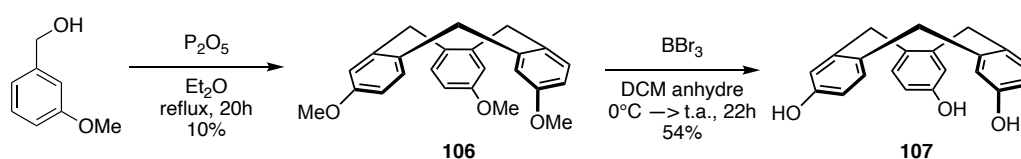


Figure 215. Synthèse du CTV-OH-H **107** (sans groupement -OMe).

L'intérêt de synthétiser le cryptophane-*s*-tétrazine avec ce CTV-OH-H **107** contrairement au CTV-OH-OMe **47** utilisé jusqu'à présent, est la possibilité d'obtenir à la fois la configuration *syn* et *anti*, en diminuant la gêne stérique, et donc un cryptophane-*s*-tétrazine chiral.

En effet, si les calculs théoriques réalisés précédemment avaient montré une différence d'énergie de 35 kJ.mol⁻¹ entre les deux configurations en présence des CTV-OH-OMe, seule une différence de 0,4 kJ.mol⁻¹ (toujours en faveur de l'*anti*) a été calculée pour les structures de cryptophanes-*s*-tétrazines modélisées avec des unités CTV-OH-H.

Malheureusement, les multiples tentatives d'obtention des cryptophanes-*s*-tétrazines **108**, **109** et **110** à partir du CTV-NH₂ **88**, du CTV-SH **105** ou encore du CTV-OH-H **107** ont toutes échouées (Figure 216).

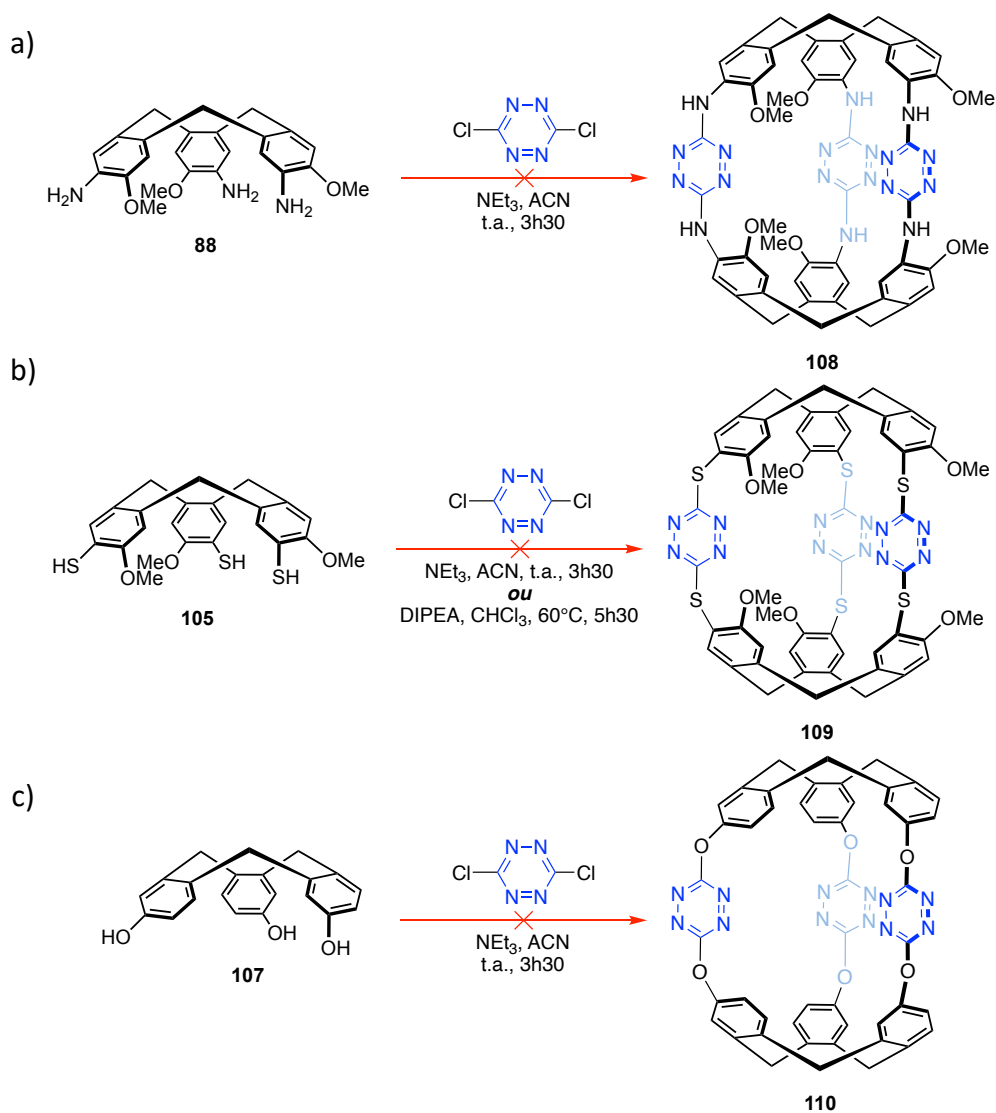


Figure 216. Tentatives de synthèse des cryptophane-*s*-tétrazine a) **108**, b) **109** et c) **110** à partir des CTV-NH₂, -SH et -OH-H par S_NAr.

Pour la première réaction, en présence du CTV-NH₂ **88**, aucune réactivité n'a été observée. Le suivi de la réaction par RMN ¹H, même après un temps de réaction prolongée par rapport aux conditions classiques, n'a montré aucune évolution et correspondait donc toujours à celui du CTV-NH₂.

En présence du CTV-SH **105**, les conditions classiques de réaction n'avaient mené qu'à l'obtention de polymère d'après le spectre RMN. D'autres conditions ont alors été essayées à savoir l'utilisation de la DIPEA comme base à la place de la triéthylamine et une agitation à 60°C pendant 5h30. En plus de la formation de polymères, le spectre RMN montrait l'apparition de multiples séries de signaux, n'appartenant pas aux signaux du réactif CTV-SH. Quatre fractions ont pu être séparées sur colonne de chromatographie, toutes analysées par RMN ¹H et spectrométrie de masse. Aucun ion susceptible de correspondre au cryptophane-s-tétrazine **109** recherché ($m/z = 1146,2$ Da) n'a été détecté sur les spectres de masse des quatre fractions, après ionisation MALDI. La fraction 1 présentait deux massifs isotopiques à $m/z = 676,4$ et $807,5$ Da, ne correspondant ni aux réactifs de la réaction ni au produit attendu. La fraction 2 montrait un pic à $m/z = 1097,3$ Da. Cette valeur est assez proche de celle attendue ($m/z = 1146,2$ Da) mais le composé n'a pas été identifié pour autant. Le cryptophane-s-tétrazine qui présenterait deux bras espaceurs tétrazines au lieu de trois aurait une valeur de $m/z = 1068,2$ Da seulement.

Aucune ionisation n'a été observée pour les fractions 3 et 4.

Pour finir, en présence du CTV-OH-H **107** (Figure 216, c) le changement de couleur du milieu réactionnel de l'orange vers le rose avait bien été observé comme en présence du CTV-OH-OMe **47**. Malheureusement, uniquement des polymères ont été observés par RMN ¹H, même après un temps de réaction prolongé à 7 jours. Les spectres RMN de chaque fraction après purification n'étaient pas convaincants non plus. Par spectrométrie de masse, aucun massif isotopique à $m/z = 870,2$ Da n'a été détecté, en revanche une multitude d'autres composés ont été observés de masse mono-isotopique respective de 760,6 ; 780,6 ; 808,6 ; 822,6 et 836,7 Da.

Face à ces multiples échecs, les tentatives d'obtention de nouveau cryptophane-s-tétrazine par changement de la nature du CTV ont été mises de côté.

En revanche, dans l'idée d'utiliser le cryptophane-s-tétrazine **101** comme récepteur hétérotritique pour la reconnaissance d'anion, la perspective d'obtenir un second cryptophane-s-tétrazine, entièrement électrodéficient, à des fins de comparaison est apparue.

Pour ce faire, nous nous sommes inspirés des travaux de K. Travis Holman publiés en 2005, présentant la ruthénation des six faces arènes externes d'un cryptophane rendant la

cavité entièrement π -acide, et chargée positivement, capable d'encapsuler des molécules anioniques.¹⁴²

Ainsi, sous conditions inertes, le cryptophane-s-tétrazine **101** a été dissous dans du dichlorométhane puis six équivalents d'hexafluorophosphate de pentaméthylcyclopentadiényl-tris(acétonitrile)ruthénium(II) ont été introduits. Le milieu réactionnel a été porté à 55°C pendant 24h avant d'être filtré (Figure 217). Malheureusement, les analyses par RMN du précipité et du filtrat n'ont pas été concluantes du fait de la solubilité très partielle des produits obtenus aussi bien dans les solvants organiques qu'aqueux.

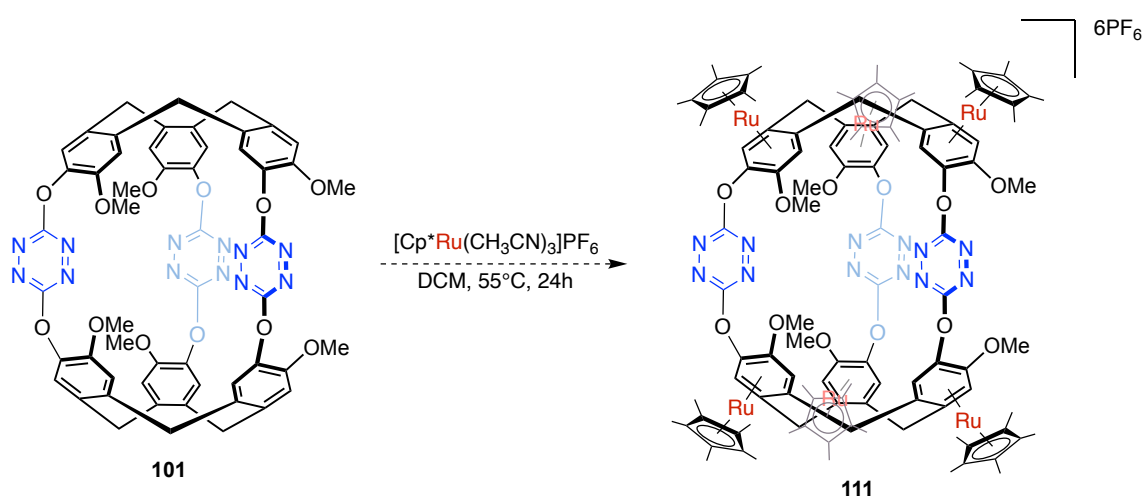


Figure 217. Tentative de synthèse du cryptophane-s-tétrazine hexa-ruthénié **111**.

L'analyse par spectrométrie de masse des composés obtenus montrait, dans les deux cas, un massif isotopique d'intensité plus importante à $m/z = 371,1$. La masse exacte du cryptophane-s-tétrazine hexa-ruthénié **111** étant de 2468,40, nous attendions un m/z ($z=6$) de 411,4 ne correspondant ainsi pas au massif observé sur le spectre de masse.

Nous nous sommes alors concentrés sur le cryptophane-s-tétrazine **101** hétéro-tritopique pour la suite des travaux et plus particulièrement sur l'étude de ses propriétés de reconnaissance de molécules ioniques.

6) Reconnaissance d'ions

a. Molécules invitées anioniques

Afin d'évaluer les propriétés de reconnaissance de nos récepteurs, nous nous sommes d'abord intéressés à la complexation de molécules invitées anioniques, sous forme de sel de tétrabutylammonium, en présence du CTV-(tétrazine)₃ **94** (Figure 218). En effet, ce récepteur

présentant trois unités *s*-tétrazine électrodéficientes, la reconnaissance d'anion via interactions π -anioniques est espérée.

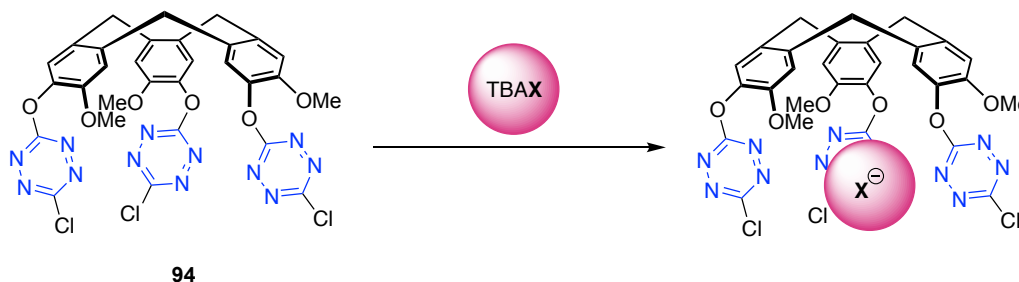

94

Figure 218. Représentation schématique de la complexation d'un anion X^- au sein du récepteur CTV-(tétrazine)₃ **94**.

Dans un premier temps, les expériences de titrage ont été réalisées par spectroscopie de fluorescence dans un mélange de solvant dichlorométhane/cyclohexane. Ainsi, l'évolution de l'intensité de fluorescence du récepteur CTV-(tétrazine)₃ **94** à 0,05 mM au cours de l'ajout progressif d'une solution de sel de tétrabutylammonium (TBABr, TBACl et TBAI) a été suivie (Figure 219).

Nous pouvons remarquer que l'ajout de bromure (spectre a) n'a que peu d'influence sur l'intensité de fluorescence du récepteur **94**. L'ajout progressif de chlorure à la solution de CTV-(tétrazine)₃ **94** engendre une augmentation modérée de l'intensité de fluorescence (spectre b). En revanche, en présence d'iodure (spectre c), une augmentation importante de cette intensité, jusqu'à un facteur 3, aux alentours de 570 nm est observée.

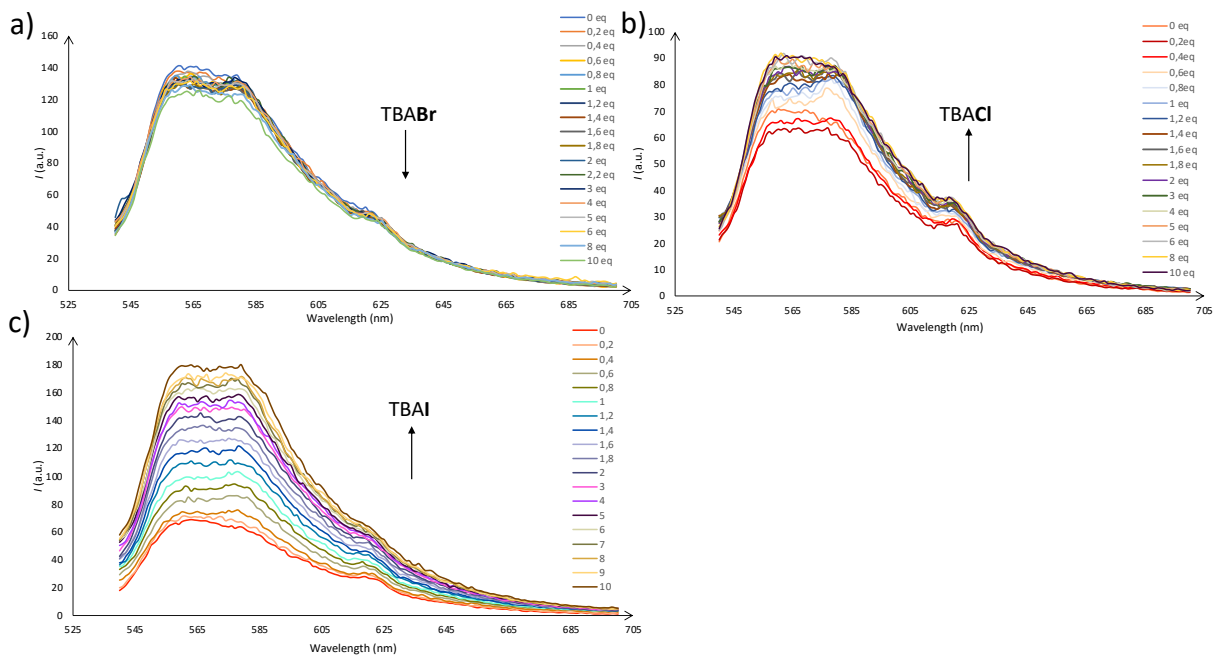


Figure 219. Évolution des spectres de fluorescence (excitation à 525 nm) d'une solution à 0,05 mM du récepteur CTV-(tétrazine)₃ **94** avec l'ajout progressif d'une solution a) de bromure de tétrabutylammonium, b) de chlorure de tétrabutylammonium et c) d'iodure de tétrabutylammonium dans un mélange DCM/cyclohexane à 298 K.

La formation du complexe entre le CTV-(tétrazine)₃ **94** et l'iodure a également été étudiée par spectroscopie d'absorption UV-visible (Figure 220). Ainsi, une solution de CTV-(tétrazine)₃ **94** dans le dichlorométhane ($C = 10^{-4}$ M) a été titrée par addition progressive d'une solution d'iodure de tétrabutylammonium à concentration constante. On observe une faible augmentation de l'absorbance du récepteur **94**. La modélisation de cette évolution à 500 nm en fonction du nombre d'équivalents de TBAI introduit a mené à la détermination, par le logiciel Bindfit, d'une constante d'association de $1,2 \times 10^4$ selon une stœchiométrie 1:1.

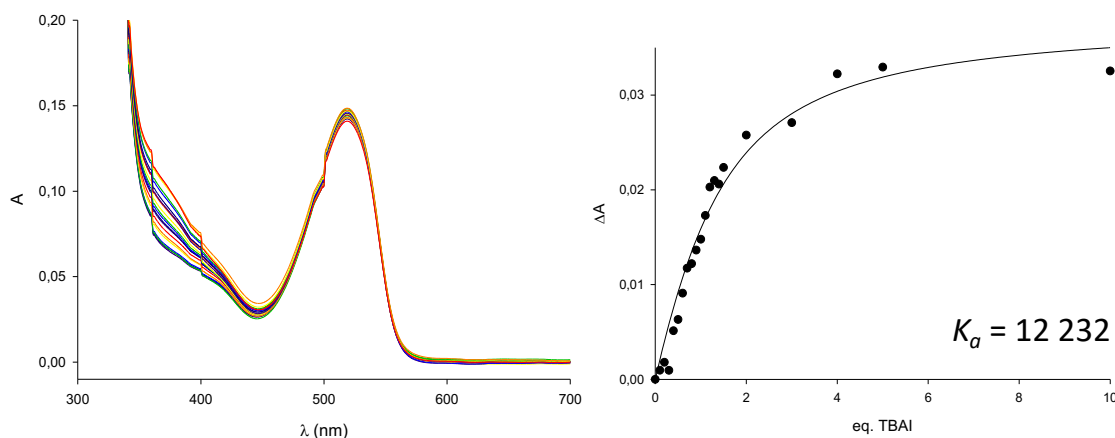


Figure 220. Spectres d'absorption UV-visible obtenus lors de la titration du CTV-(tétrazine)₃ **94** (10^{-4} M ; DCM) par l'iodure de tétrabutylammonium (DCM) et profil de titration correspondant à 500 nm.

Nous nous sommes ensuite intéressés à l'étude des propriétés de reconnaissance du cryptophane-*s*-tétrazine **101**. Nous avons commencé par la reconnaissance d'anions afin, une nouvelle fois, de sonder la présence d'interactions π -anionique entre les unités *s*-tétrazine et l'invité (Figure 221).

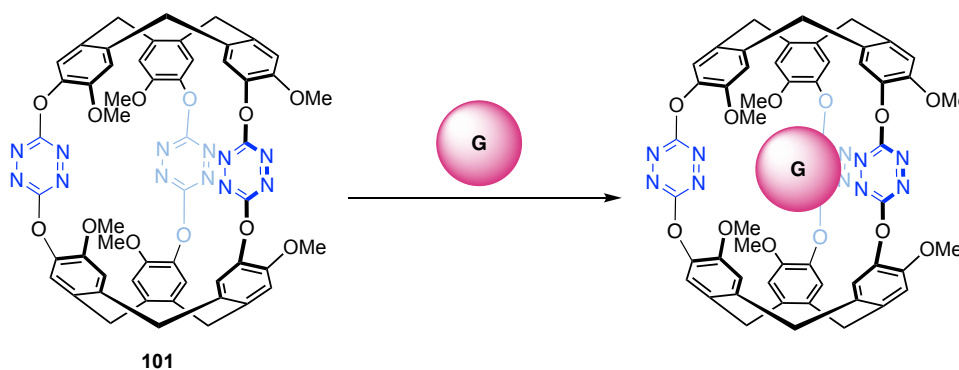


Figure 221. Représentation schématique de la formation d'un complexe d'inclusion entre le récepteur cryptophane-*s*-tétrazine **101** et une molécule invitée appelée « G » (en référence à Guest).

Cette étude a commencé par le suivi de l'intensité de fluorescence du récepteur cryptophane-*s*-tétrazine **101** au cours de l'ajout progressif d'une solution d'iodure de

tétrabutylammonium (Figure 222). L'expérience de titrage par spectroscopie de fluorescence a été réalisée dans le dichlorométhane à une concentration en hôte de 10^{-4} M.

Il en résulte qu'une variation de l'intensité de fluorescence quasiment nulle a été observée au cours de cette titration.

Cette même titration entre l'hôte cryptophane-*s*-tétrazine **101** et l'iodure de tétrabutylammonium a également été réalisée par spectroscopie UV-Visible (Figure 222). Au cours de celle-ci, une augmentation de l'absorbance de l'hôte est observée, plus prononcée pour la bande d'absorption à 285 nm. Le profil de titration correspondant à 285 nm est présenté en insert de la Figure 222. La modélisation de cette évolution a permis de déterminer une constante d'association de $K_a = 885 \pm 5\%$ pour une stœchiométrie 1:1. L'évolution de cette titration a également été modélisée à 330 nm. Des résultats très similaires en termes d'allure de courbe et de valeur de constante d'association ont été obtenus.

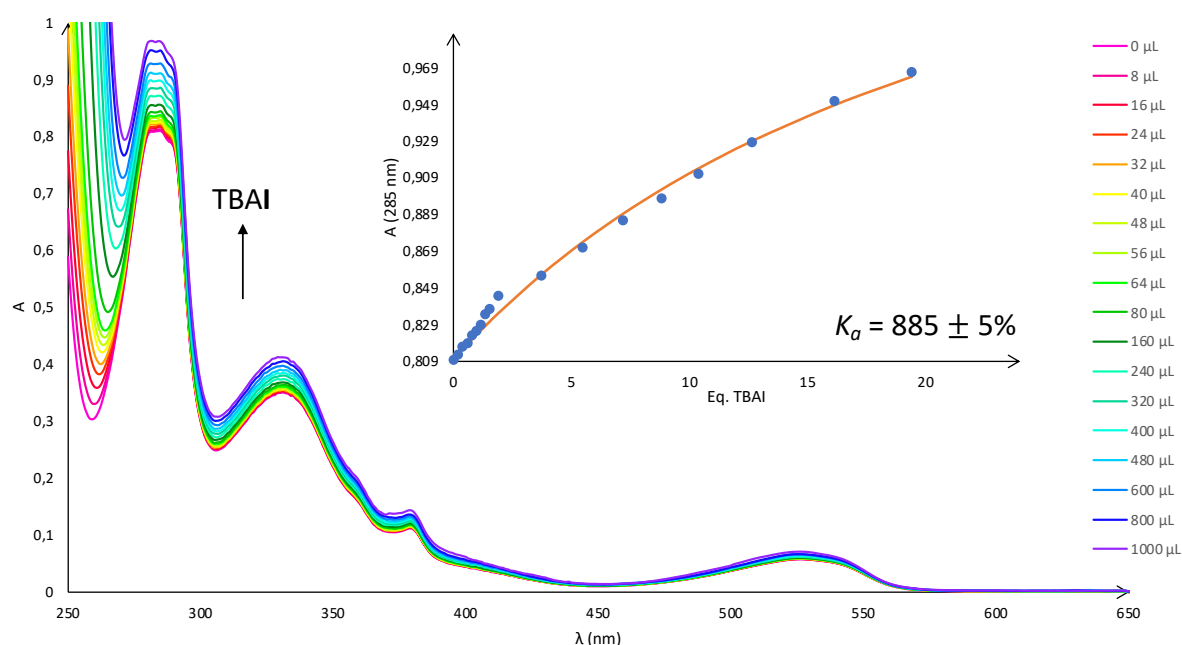


Figure 222. Spectres UV-visible obtenus lors de la titration du cryptophane-*s*-tétrazine **101** (5×10^{-5} M ; DCM) par l'iodure de tétrabutylammonium ($2,5 \times 10^{-3}$ M ; DCM). En insert : profil de titration correspondant à 285 nm (courbe de modélisation en orange réalisée par le logiciel Bindfit).

En comparaison avec le modèle ouvert (le CTV-(tétrazine)₃ **94**), l'affinité du cryptophane-tétrazine **101** envers l'iodure est moins importante. Les unités *s*-tétrazines ne pouvant pas s'organiser librement autour de l'anion dans le cas du système fermé, cela peut être la cause de cette observation.

Une seconde titration par spectroscopie UV-Visible a été réalisée, toujours en présence de l'hôte cryptophane-*s*-tétrazine **101** (5×10^{-5} M) dans le dichlorométhane, mais par ajout progressif de fluorure de tétrabutylammonium cette fois-ci (Figure 223). Par comparaison à la titration précédente, la variation de l'absorbance induite par l'ajout de la molécule invitée est

moindre. La modélisation du profil de titration obtenu à 285 nm donne une constante d'association de $K_a = 15\,341 \pm 20\%$ pour une stœchiométrie 1:1.

Cette constante d'association, obtenue en présence de fluorure, est supérieure à celle obtenue en présence d'iodure pour des conditions expérimentales (concentration, solvant...) identiques mais le pourcentage d'erreur est lui aussi beaucoup plus important. L'évolution de cette titration a également été modélisée à 330 nm, menant à l'obtention de résultats similaires.

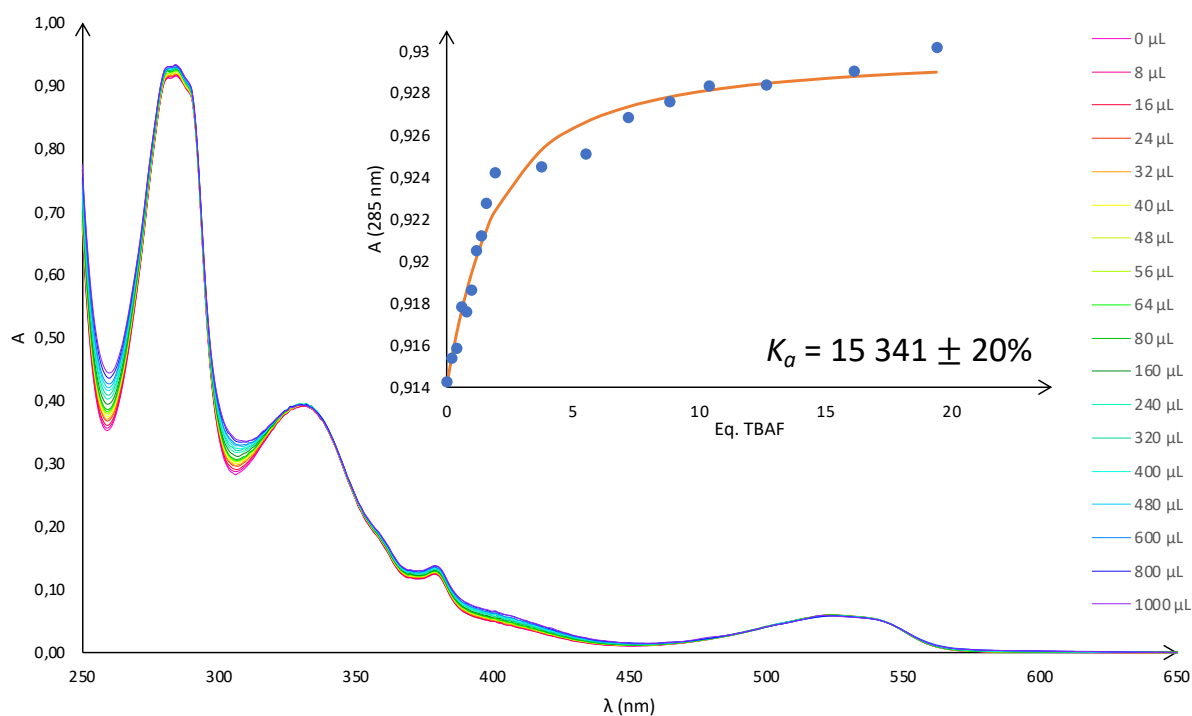


Figure 223. Spectres UV-visible obtenus lors de la titration du cryptophane-*s*-tétrazine **101** (5×10^{-5} M ; DCM) par le fluorure de tétrabutylammonium ($2,5 \times 10^{-3}$ M ; DCM).

Ensuite, un criblage a été effectué en préparant plusieurs échantillons comprenant le cryptophane-*s*-tétrazine et 1 équivalent de molécule invitée. L'idée étant d'observer à l'œil nu la formation d'un complexe hôte-invité.

Les molécules invitées sont : TBANO_3 ; TBAH_2PO_4 ; TBABr ; TBACl ; TBAPF_6 ; TBAN_3 ; TMA acétate.

Le seul échantillon ayant présenté un changement de couleur (légère variation de la teinte rose de la solution) a été celui comprenant l'acétate de tétraméthylammonium (Figure 224).

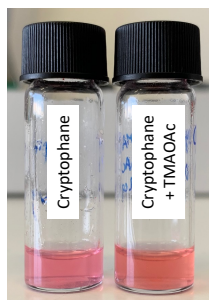


Figure 224. Photo des solutions de cryptophane-s-tétrazine **101** dans le dichlorométhane avec et sans ajout d'acétate de tétraméthylammonium.

Nous avons alors voulu en savoir plus sur le complexe formé entre le cryptophane-s-tétrazine et l'anion acétate.

Ainsi, une titration UV-visible a été réalisée en présence de l'hôte cryptophane-s-tétrazine **101** ($C = 5 \times 10^{-5}$ M) dans le dichlorométhane par ajout progressif d'acétate de tétraméthylammonium ($C = 2,5 \times 10^{-5}$ M) dans une solution à 5×10^{-5} M de cryptophane dans le dichlorométhane (Figure 225). On observe une variation de l'absorbance du cryptophane-s-tétrazine au cours de la titration avec une augmentation de celle-ci entre 250-270 nm ; 292-313 nm ; 355-484 nm ; 546-800 nm et une diminution de l'absorbance au cours des ajouts de la solution de TMA acétate entre : 270-292 nm ; 313-355 nm ; 484-546 nm accompagnée de la présence de quatre points isobestiques à 292, 269, 313 et 547 nm.

La modélisation de cette titration à 380 nm en fonction du nombre d'équivalent de TMA acétate introduit, par le logiciel Bindfit, donne une constante d'association de $K_a = 6234 \pm 10\%$ pour une stœchiométrie 1:1.

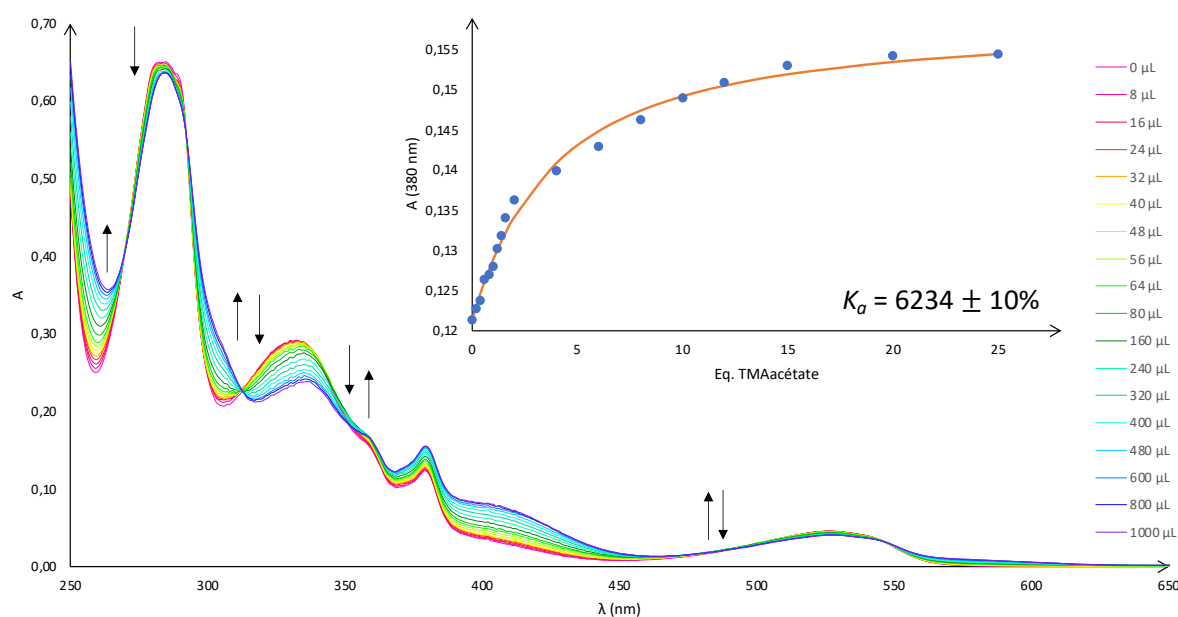


Figure 225. Spectres UV-visible obtenus lors de la titration du cryptophane-s-tétrazine **101** (5×10^{-5} M ; DCM) par l'acétate de tétraméthylammonium ($2,5 \times 10^{-3}$ M ; DCM). Profil de titration obtenu à 380 nm en insert avec les données expérimentales en points bleus et modélisation en courbe orange).

Assez surpris de ce résultat concernant l'encapsulation de l'anion acétate au sein du cryptophane-*s*-tétrazine **101**, nous avons reproduit la titration en présence d'acétate de tétrabutylammonium cette fois-ci, toujours dans le dichlorométhane. Il en résulte qu'un résultat assez différent a été obtenu, avec une variation de l'absorbance quasiment nulle dans ce cas. La piste de l'encapsulation du cation tétraméthylammonium dans le cas de la titration en présence de TMA acétate plutôt que celle de l'encapsulation de l'anion acétate a alors été suivie.

b. Molécules invitées cationiques

La reconnaissance du cation tétraméthylammonium (TMA⁺) au sein de la cavité en forme de bol de l'unité cyclotrivratriylène, via interactions CH- π et π -cationique, est connue dans la littérature.¹⁸⁸ De plus, les unités *s*-tétrazines sont connues pour la reconnaissance de cations métalliques.²⁷⁹

Avec le cryptophane-*s*-tétrazine **101** comme récepteur, de volume de cavité de 270 Å³, une molécule de TMA (de volume égal à 97,8 Å³) correspond à un coefficient de packing de 45%, prometteur en termes de complémentarité stérique, pour une bonne encapsulation de celui-ci au sein de la cavité du récepteur **101**.

A la suite de la titration par UV-visible, nous avons également procédé à une titration par spectroscopie RMN. Ainsi, une solution du cryptophane-*s*-tétrazine à 1 mM a été préparée dans l'acétonitrile deutéré et des ajouts progressifs d'une solution de TMA acétate à 24 mM dans le même solvant deutéré ont été effectuées. La superposition des spectres RMN ¹H obtenus est présentée Figure 226, comprenant également des zooms en insert, pour chaque signal correspondant à un proton caractéristique du cryptophane **101**. On observe l'apparition d'un nouveau jeu de signaux au cours de la titration, pour tous les signaux appartenant au cryptophane, correspondant donc à un échange lent devant le temps caractéristique de la RMN. La constante d'association moyenne qui a été calculée est de $K_a = 2065$ dans le CD₃CN (et de $K_a = 4646$ dans le C₂D₂Cl₄).

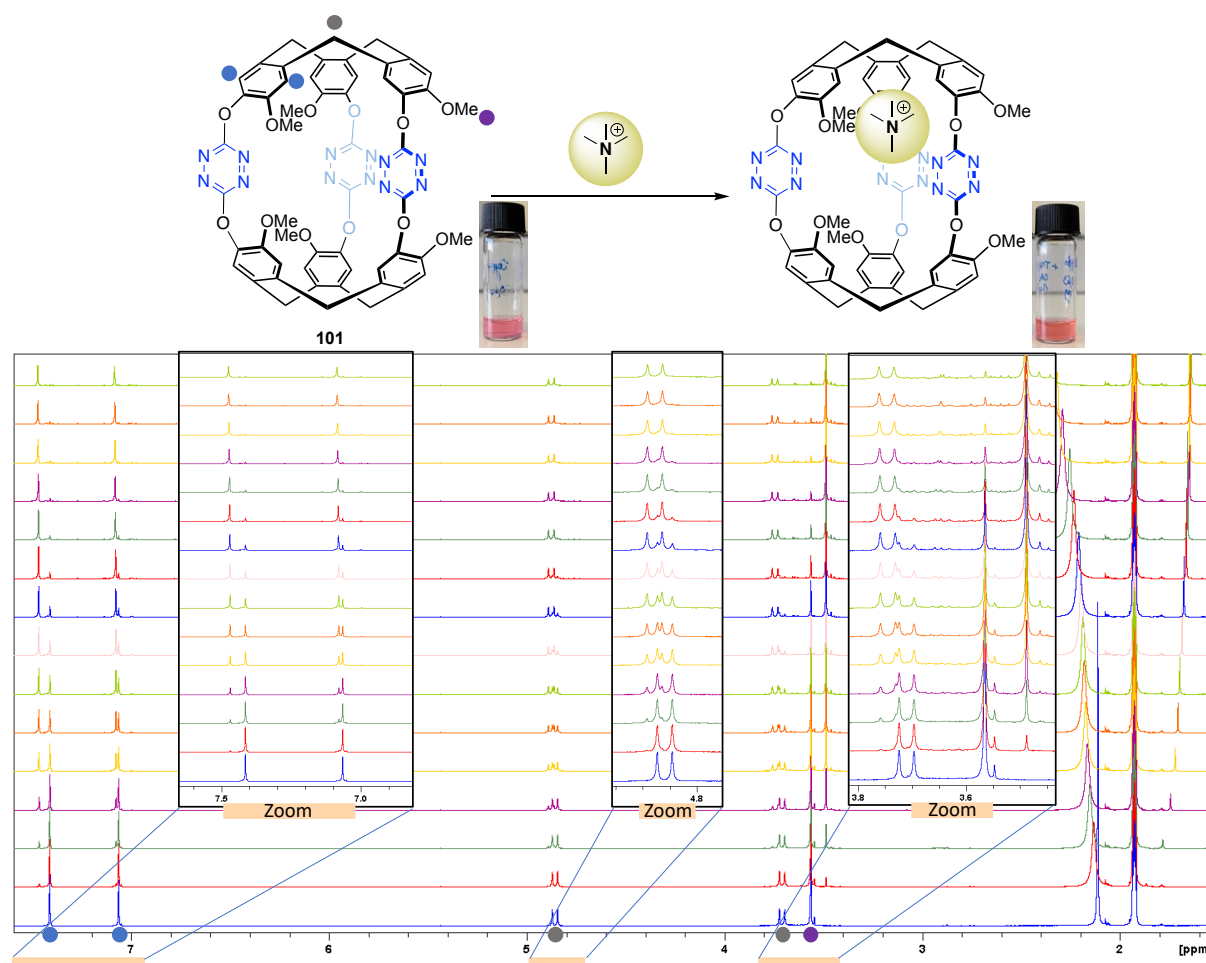


Figure 226. Spectres RMN ^1H (500 MHz, CD_3CN , 298K) obtenus lors de la titration du cryptophane-s-tétrazine **101** (1 mM) par le TMA acétate (24 mM) et zooms en encadrés noirs.

A la suite de ce résultat, nous avons testé l'encapsulation d'autres ions ammoniums au sein de la cavité du récepteur **101**. Par exemple, une titration RMN ^1H en présence de picrate de choline a été effectuée dans un mélange de solvant $\text{CD}_3\text{CN}/\text{D}_2\text{O}$ (9/1) pour des raisons de solubilité (Figure 227). Malheureusement, aucune variation de déplacement chimique n'a été observée au cours de cette titration et une constante d'association de $K_a < 1$ a été déterminée.

D'autres sels de picrate présentant un ammonium ont été testés tels que le Me_2NH_2^+ ou le Me_3NH^+ mais de façon identique, aucune complexation au sein de la cavité du cryptophane-s-tétrazine **101** n'a été enregistrée que ce soit dans le mélange de solvant $\text{CD}_3\text{CN}/\text{D}_2\text{O}$ (9/1) ou purement dans l'acétonitrile deutéré. Il en va de même pour l'hexafluorophosphate d'ammonium NH_4PF_6 .

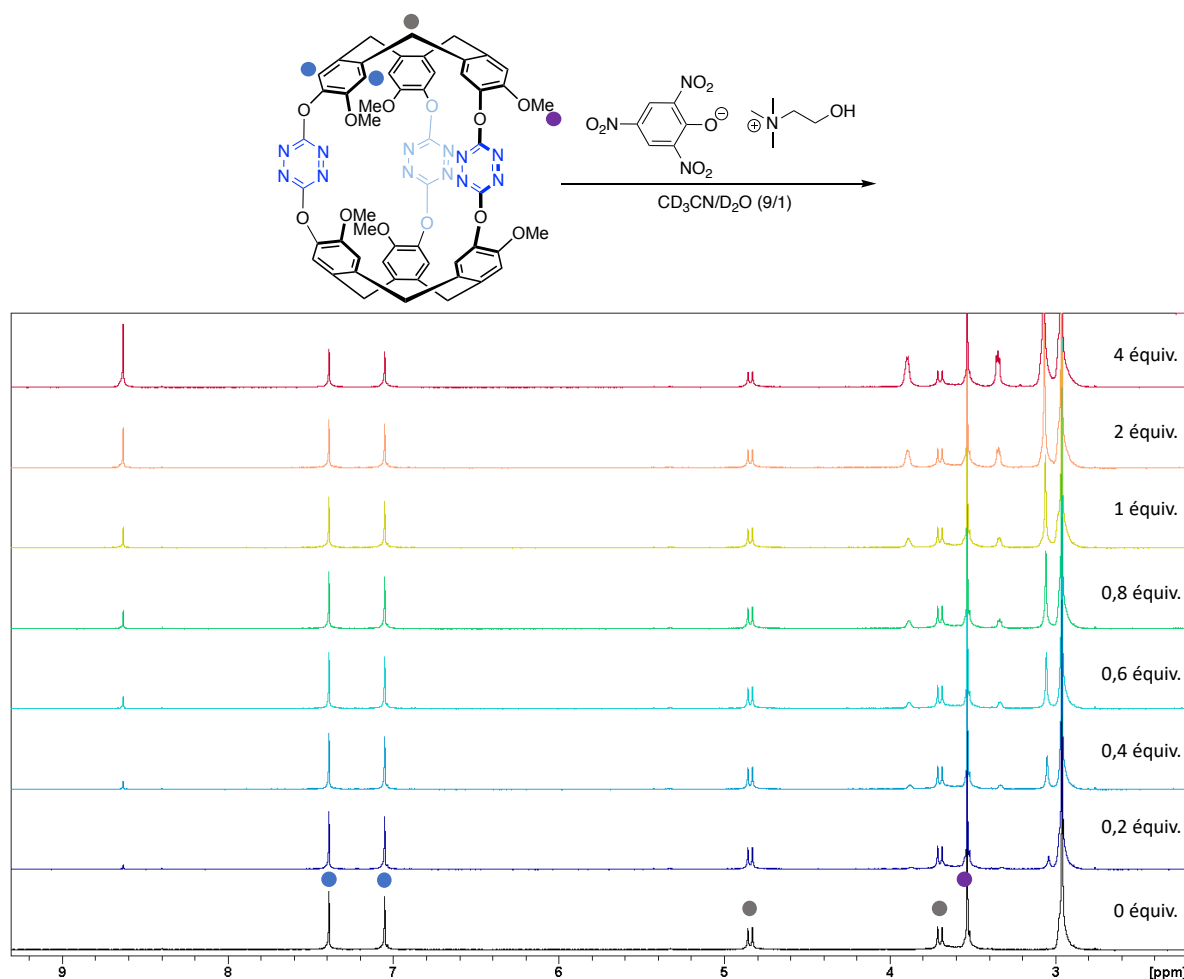


Figure 227. Spectres RMN ^1H (500 MHz, $\text{CD}_3\text{CN}/\text{D}_2\text{O}$, 298K) obtenus lors de la titration du cryptophane-*s*-tétrazine **101** (1 mM) par le picrate de choline (24 mM).

Pour résumer, nous avons vu que le cryptophane-*s*-tétrazine **101** hétérotritique, était capable de reconnaître quelques invités anioniques, comme l'iode par exemple, mais permettait surtout une reconnaissance sélective du cation tétraméthylammonium. Nous avons alors décidé de poursuivre cette étude par la complexation de quelques paires d'ions.

c. Reconnaissance de paires d'ions

Dans cette étude, nous avons sondé la complexation de paires d'ions au sein de la cavité du cryptophane **101** (Figure 228). Une reconnaissance du cation de la paire d'ions via des interactions π -cationiques est attendue par l'unité CTV et une reconnaissance de l'anion via des interactions π -anioniques est recherchée par les unités électrodéficientes *s*-tétrazines.

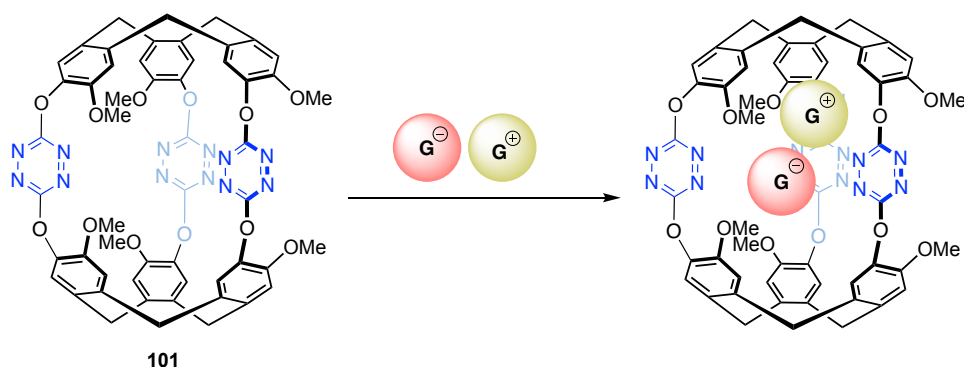


Figure 228. Représentation schématique de l'encapsulation d'une paire d'ions au sein du cryptophane-s-tétrazine **101**.

Nous avons commencé par l'étude de la paire d'ions **TMA⁺Cl⁻**, par spectroscopie RMN dans un premier temps.

Dans un premier temps, nous avons évalué l'affinité du récepteur pour l'anion chlorure. Ainsi, une titration rapide du cryptophane-s-tétrazine **101** ($C = 0,79$ mM) par le TBACl a été réalisée (Figure 229). Aucune variation de déplacement chimique n'a été enregistrée au cours des ajouts progressifs de 0,5 puis 1 puis 10 équivalents de chlorure de tétrabutylammonium à la solution de l'hôte **101**. Une constante d'association nulle ($K_a < 1$) a été déterminée.

Nous savons alors que le chlorure ne présente pas d'affinité particulière envers la cavité du cryptophane dans l'acétonitrile.

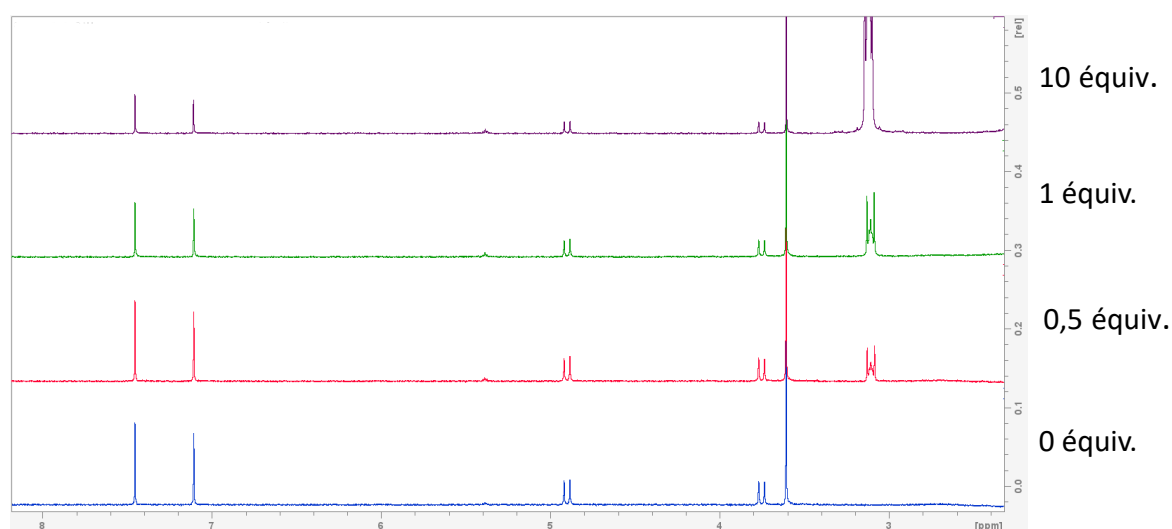


Figure 229. Spectres RMN ^1H (500 MHz, CD_3CN , 298K) obtenus lors de la titration du cryptophane-s-tétrazine **101** (0,79 mM) par le TBACl.

Ensuite, une seconde titration rapide du cryptophane-s-tétrazine **101** ($C = 0,79$ mM) en présence d'un équivalent de **TMA** acétate, par le TBACl a été réalisée (Figure 230). Il s'agit une nouvelle fois de sonder la complexation du chlorure au sein de la cavité du cryptophane **101**, cette fois-ci en présence d'une molécule de **TMA** au sein de la cavité.

Nous observons, dès le premier spectre (0 équiv.) la présence de deux jeux de signaux, correspondant au cryptophane **101** seul et au complexe **[101.TMA]**acétate, toujours en échange lent devant le temps caractéristique de la RMN. Puis, au cours des ajouts progressifs de la solution de TBACl nous observons une variation de déplacement chimique, uniquement pour les signaux correspondant au complexe **[101.TMA]**acétate. Une constante d'association de $K_a = 52 \pm 1\%$ a été déterminée grâce au logiciel Bindfit.

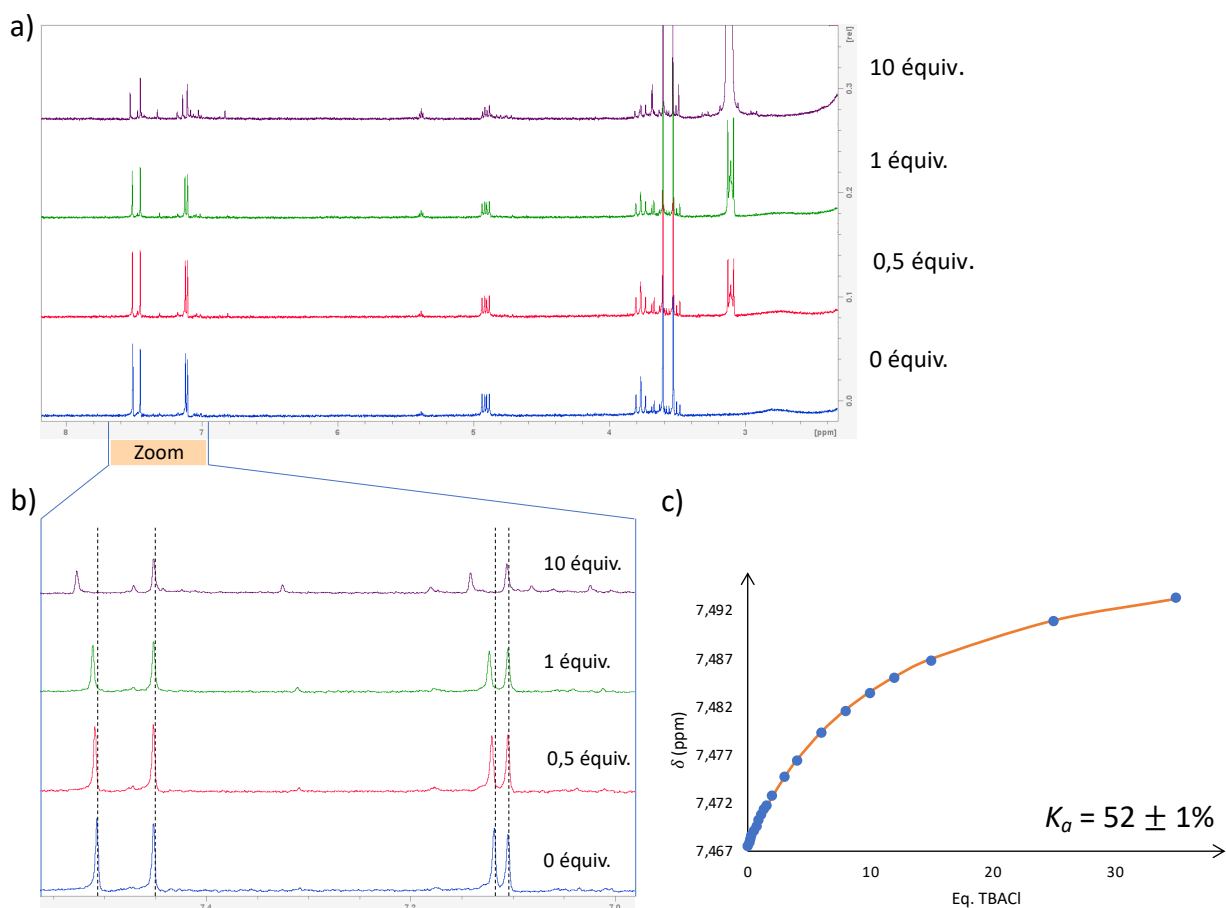


Figure 230. a) spectres RMN ^1H (500 MHz, CD_3CN , 298K) obtenus lors de la titration du cryptophane-s-tétrazine **101** (0,79 mM) en présence de 1 équivalent de **TMA** acétate par le TBACl. Un zoom de la partie aromatique est présenté (b) ainsi que le profil de titration correspondant, modélisé (courbe orange) par le logiciel Bindfit (c).

Cette constante d'association non nulle témoigne du fait que la présence du cation **TMA** au sein de la cavité du cryptophane-s-tétrazine **101**, permet et est nécessaire à l'encapsulation de l'anion chlorure.

Enfin, une dernière titration par RMN ^1H du cryptophane-s-tétrazine **101** a été effectuée, cette fois-ci directement par le **TMACl** (Figure 231). Comme précédemment, nous observons l'apparition d'un nouveau jeu de signaux, dû à l'encapsulation progressive du cation TMA^+ en échange lent, accompagnée d'une variation de déplacement chimique, uniquement pour les signaux correspondant au complexe $[\mathbf{101.TMA}]^+$. En effet, les signaux correspondant à la cage libre ne sont encore une fois pas affectés par la présence du chlorure.

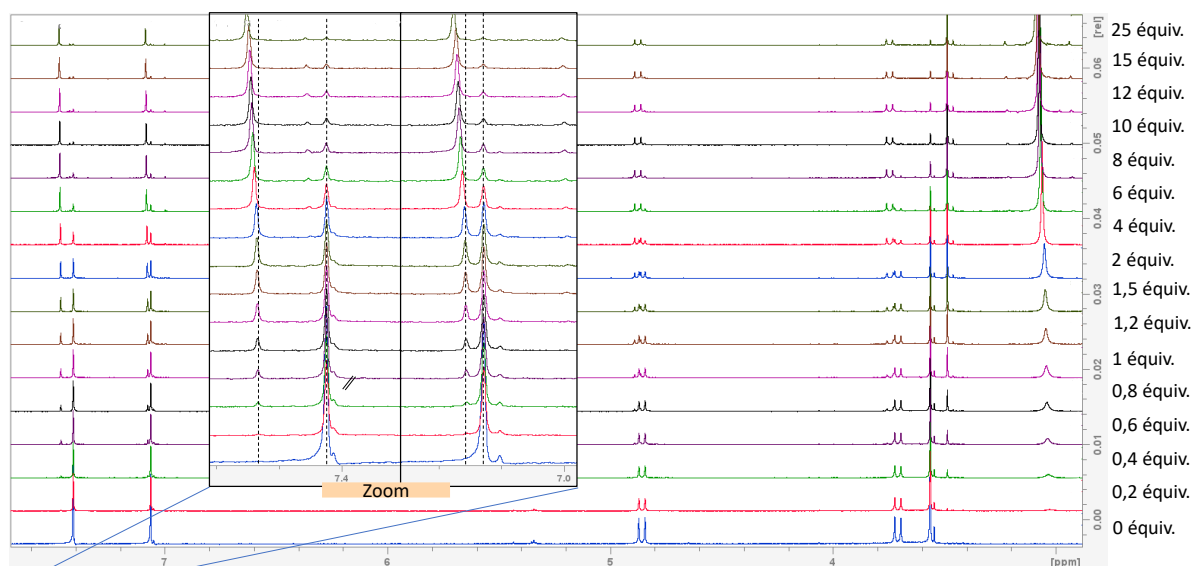


Figure 231. Spectres RMN ^1H (500 MHz, CD_3CN , 298K) obtenus lors de la titration du cryptophane-s-tétrazine **101** (0,79 mM) par le **TMAcI**. Un zoom de la partie aromatique est présenté en insert.

Ainsi, la complexation de la paire d'ions TMA^+Cl^- au sein du cryptophane hétérotritique **101** est possible.

De la même façon, les complexations des paires d'ions TMA^+I^- , et TMA^+Br^- au sein de la cavité du cryptophane-s-tétrazine ont été étudiées.

Des titrations du cryptophane-s-tétrazine **101** ($C = 0,79$ mM) par le **TBAI** et le **TBABr** ont été réalisées (Figure 232 et Figure 233, en haut). Aucune variation de déplacement chimique n'a été enregistrée au cours des ajouts progressifs de 0,5, 1, 4 puis 10 équivalents d'iodure ou de bromure de tétrabutylammonium à la solution de l'hôte **101** dans l'acétonitrile. Une constante d'association inférieure à 1 a été déterminée dans les deux cas.

Ensuite, les titrations du cryptophane-s-tétrazine **101** ($C = 0,79$ mM) en présence d'un équivalent de **TMA** acétate, par le **TBAI** et le **TBABr** ont été réalisées (Figure 232 et Figure 233, en bas).

Pour chacune des titrations, nous observons dès le premier spectre (0 équiv.) la présence de deux jeux de signaux, correspondant au cryptophane **101** seul et au complexe $[\text{101.TMA}]$ acétate, toujours en échange lent devant le temps caractéristique de la RMN. Puis, au cours des ajouts progressifs des solutions de **TBAI** ou encore de **TBABr** (0 à 35 équiv.) nous observons une variation de déplacement chimique des signaux correspondant au complexe $[\text{101.TMA}]$ acétate uniquement. Des constantes d'association de $K_a = 47 \pm 1\%$ et $K_a = 66 \pm 1\%$ en présence d'iodure et de bromure respectivement, ont été déterminées grâce au logiciel Bindfit.

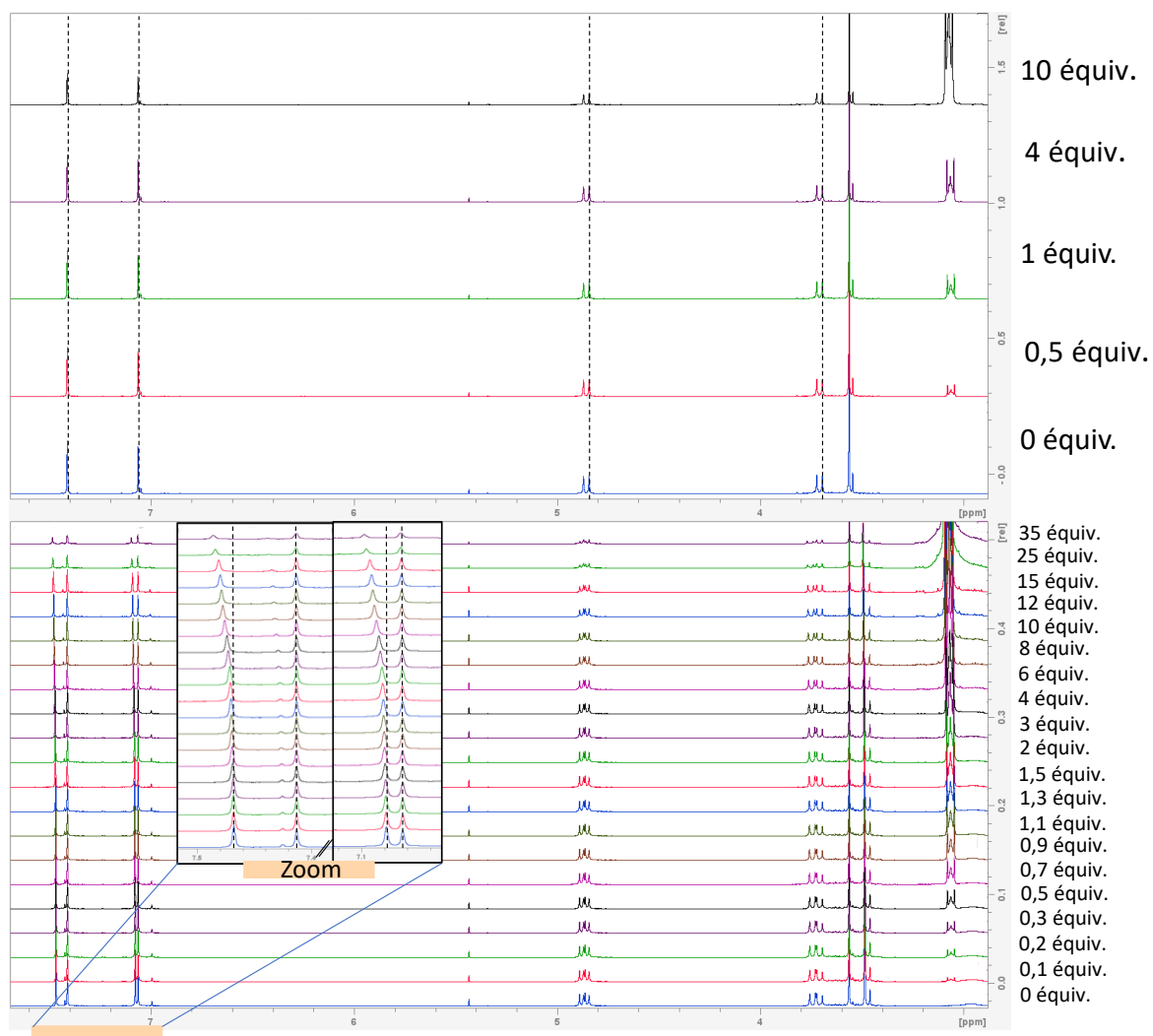


Figure 232. Spectres RMN ^1H (500 MHz, CD_3CN , 298K) obtenus (en haut) lors de la titration du cryptophane-s-tétrazine **101** (0,79 mM) par le TBAI ; (en bas) lors de la titration du cryptophane-s-tétrazine **101** (0,79 mM), en présence d'un équivalent de TMA acétate, par le TBAI.

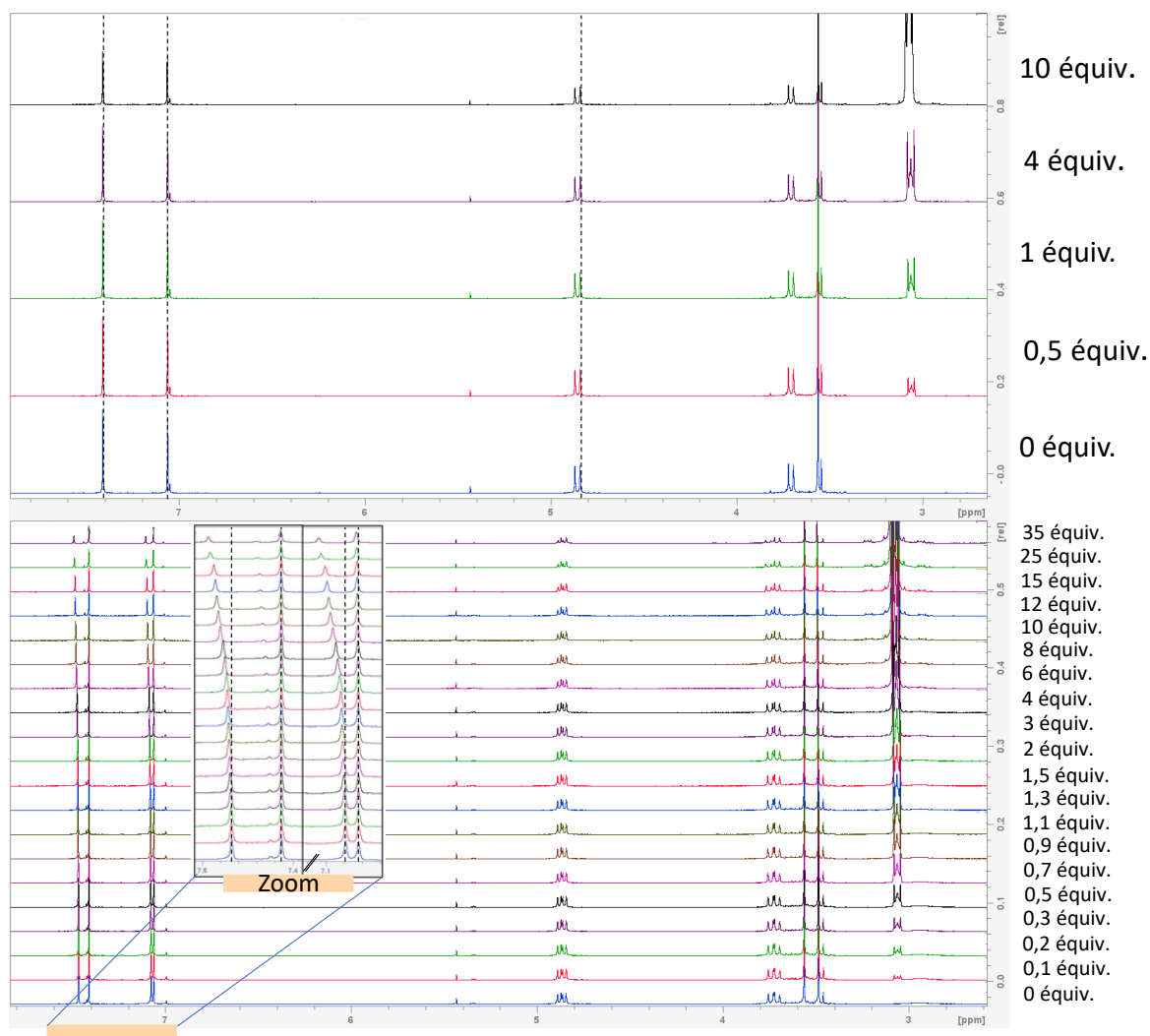


Figure 233. Spectres RMN ^1H (500 MHz, CD_3CN , 298K) obtenus (en haut) lors de la titration du cryptophane-s-tétrazine **101** (0,79 mM) par le TBABr ; (en bas) lors de la titration du cryptophane-s-tétrazine **101** (0,79 mM), en présence d'un équivalent de TMA acétate, par le TBABr.

Nous avons ainsi prouvé que la complexation des paires d'ions TMA^+I^- et TMA^+Br^- au sein du cryptophane hétérotritique **101** était possible.

Les propriétés de reconnaissance du cryptophane-s-tétrazine **101** ont été une dernière fois sondées en présence de Bétaïne, un zwitterion présent dans le corps humain, composé d'une partie cationique ammonium et d'une partie anionique carboxylate (Figure 234).

Malheureusement, aucune variation de déplacement chimique n'a été relevée au cours de la titration par spectroscopie RMN ^1H de **101** par la Bétaïne dans un mélange de solvant acétonitrile/ H_2O (9/1), menant à l'obtention d'une constante d'association de $K_a < 1$.

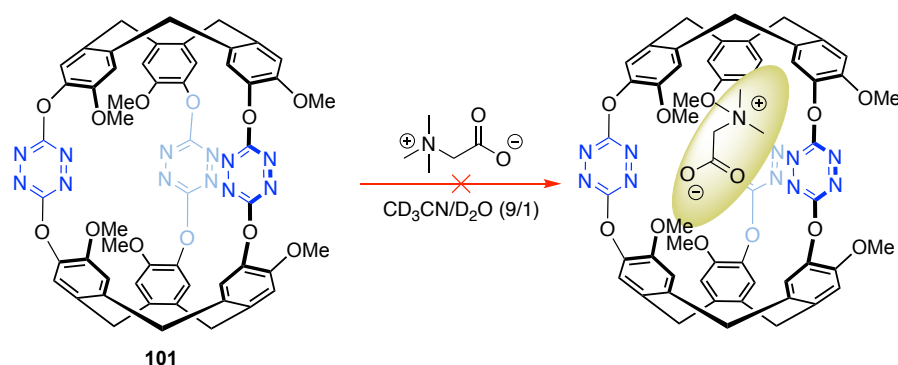


Figure 234. Tentative de complexation du zwitterion Bétaïne au sein du cryptophane-s-tétrazine **101** par titration RMN ^1H dans le $\text{CD}_3\text{CN}/\text{D}_2\text{O}$ (9/1).

La reconnaissance sélective du cation tétraméthylammonium par le cryptophane-tétrazine a ainsi été mise en évidence. De plus, l'encapsulation des paires d'ions TMACl, TMAI et TMABr a pu être observée grâce à la synergie des interactions π -anioniques, π -cationiques et coulombiennes.

Afin de pouvoir relarguer les molécules invitées, nous sommes ensuite passés à l'étude du désassemblage du cryptophane-s-tétrazine **101**.

7) Désassemblage et relargage de molécule invitée

Le désassemblage du cryptophane-s-tétrazine a été essayé en présence de thiol et d'une base, par substitution nucléophile aromatique des unités s-tétrazines.

Après avoir ajouté un équivalent d'acétate de tétraméthylammonium à une solution de cryptophane-s-tétrazine **101** dans l'acétonitrile deutéré et vérifié que le complexe $[\mathbf{101.TMA}]^+$ s'était bien formé par RMN ^1H , dix équivalents de 1-hexanethiol et de triéthylamine ont été introduits (Figure 235).

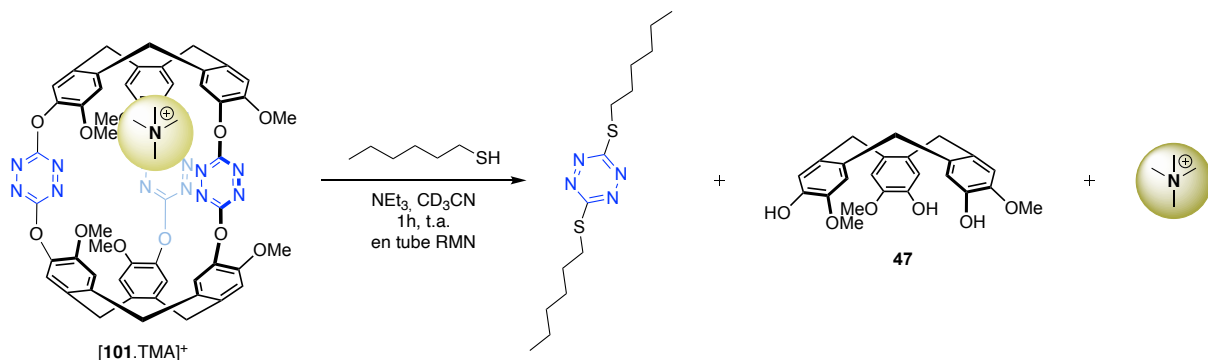


Figure 235. Désassemblage du cryptophane-s-tétrazine **101** par ajout d'hexanethiol et relargage du tétraméthylammonium.

Après une heure d'agitation à température ambiante, un nouveau spectre RMN a été enregistré (Figure 236, spectre vert).

En comparant les spectres RMN ^1H rouge et vert, nous observons un changement drastique de l'allure des spectres après l'heure d'agitation de la solution du complexe $[\mathbf{101.TMA}]^+$ en présence d'hexanethiol et de triéthylamine. En effet, plus aucun signal appartenant au complexe $[\mathbf{101.TMA}]^+$ (spectre rouge) ni même au cryptophane $\mathbf{101}$ libre (spectre bleu) n'a été détecté sur le brut réactionnel.

Cette expérience démontre la possibilité de désassembler le cryptophane-s-tétrazine $\mathbf{100}$ en présence d'alcane thiol et d'une base. Différentes longueurs de chaînes d'alcane-thiol (éthanethiol ; hexanethiol) ont été testées ainsi que différentes bases telle que la triéthylamine ou encore le carbonate de potassium et ont toutes menées au désassemblage du cryptophane $\mathbf{101}$.

Pour finir, en comparant le spectre après désassemblage (en vert, Figure 236) avec celui du $\text{CTV}(\text{OH})_3$ $\mathbf{47}$ (en violet), nous pouvons avancer que le cryptophane $\mathbf{101}$ se décompose en $\text{CTV}(\text{OH})_3$ $\mathbf{47}$. En effet, tous les signaux caractéristiques du $\text{CTV}(\text{OH})_3$ sont présents sur le spectre du brut réactionnel après ajout du thiol et de la base.

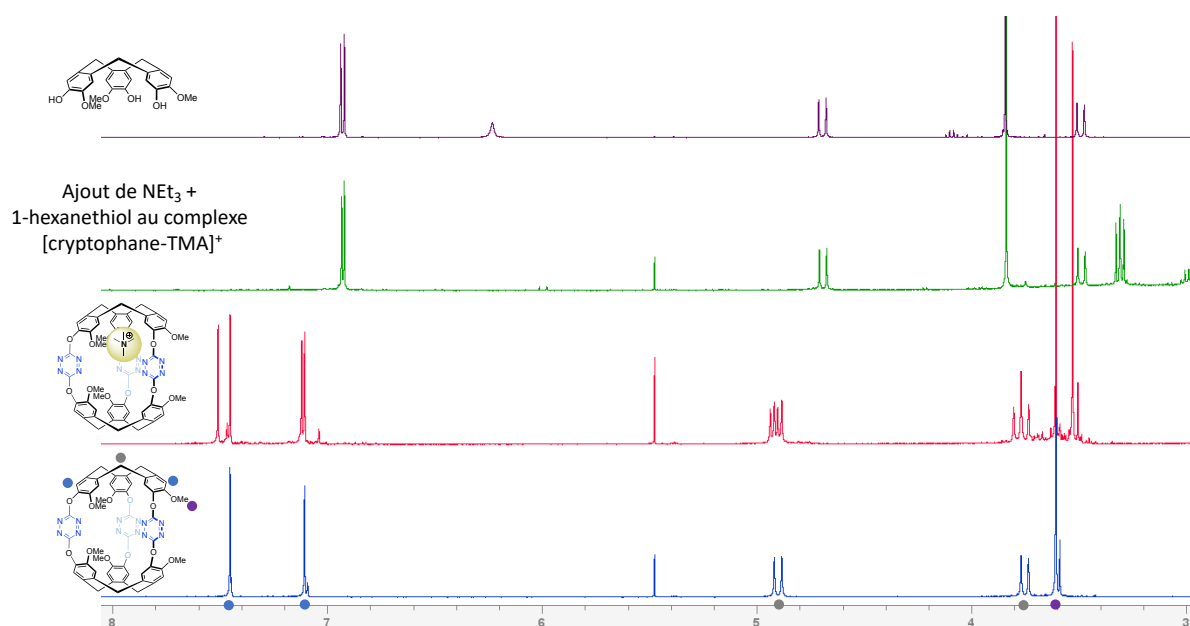


Figure 236. Superposition des spectres RMN ^1H (400 MHz, CD_3CN , 298K): du cryptophane-s-tétrazine $\mathbf{101}$ (en bleu), du complexe $[\mathbf{101.TMA}]^+$ (en rouge), du mélange obtenu après 1 heure d'agitation de la solution de $[\mathbf{101.TMA}]^+$ en présence de 1-hexanethiol et de triéthylamine (en vert) et du CTV $\mathbf{47}$ pour comparaison (en violet).

Concernant à présent le relargage du cation TMA⁺, si l'on compare le spectre RMN ¹H du complexe [101.TMA]⁺ avec celui du brut réactionnel (Figure 237, spectres rouge et vert respectivement), nous pouvons observer une large variation de déplacement chimique du signal correspondant au TMA⁺. Ensuite, si l'on compare le spectre du brut réactionnel (en vert) avec celui de l'acétate de tétraméthylammonium seul en solution d'acétonitrile deutéré (en violet), nous pouvons voir que les valeurs des déplacements chimiques de ces deux signaux sont très proches entre elles. Nous pouvons alors proposer que le cation tétraméthylammonium est bien relargué au cours du désassemblage du cryptophane-s-tétrazine **101**.

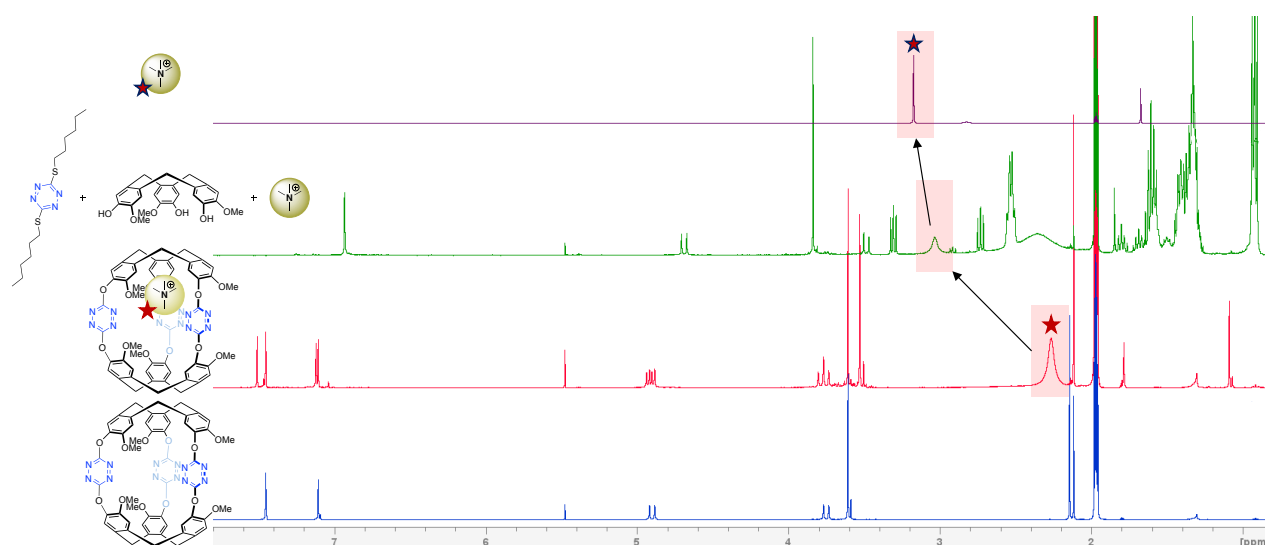


Figure 237. Superposition des spectres RMN ¹H (400 MHz, CD₃CN, 298K): du cryptophane-s-tétrazine **101** (en bleu), du complexe [101.TMA]⁺ (en rouge), du mélange obtenu après 1 heure d'agitation de la solution de [101.TMA]⁺ en présence de 1-hexanethiol et de triéthylamine (en vert) et de l'acétate de tétraméthylammonium seul en solution pour comparaison (en violet).

Le désassemblage du cryptophane-tétrazine en présence de thiol, accompagné du relargage de la molécule invitée, a ainsi été prouvé. Pour aller plus loin, nous voulions savoir s'il était également possible, à l'inverse, de bloquer la réactivité du cryptophane-s-tétrazine **101** envers les thiols afin de le rendre plus robuste de façon à empêcher son désassemblage et également le relargage des molécules invitées.

8) Post-fonctionnalisation du cryptophane

La post-fonctionnalisation des unités s-tétrazines du cryptophane **101** a été tentée par réaction de cycloaddition [4+2] de Diels-Alder à demande inverse (IEDDA). Deux diénophiles riches en électrons ont été testés, à savoir le 2-norbornène, et le BCN-OH (bicyclo[6,1,0]non-4-yn-9-ylméthanol) (Figure 238).

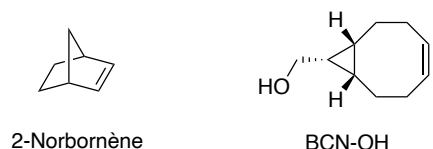


Figure 238. Diénophiles testés pour la réaction de IEDDA en présence du cryptophane-s-tétrazine **101**.

Pour commencer, le cryptophane-s-tétrazine **101** a été dissous dans un mélange d'acétonitrile et de dichlorométhane anhydre en proportion 8:2. Cinq équivalents de 2-norbornène ont été introduits et le mélange a été agité à température ambiante pendant quinze jours (Figure 239). Un suivi de réaction journalier a été effectué par spectroscopie RMN ^1H mais aucune variation entre les différents spectres enregistrés n'a été observée. La spectroscopie de masse n'a pas non plus détecté le produit post-fonctionnalisé désiré **112**.

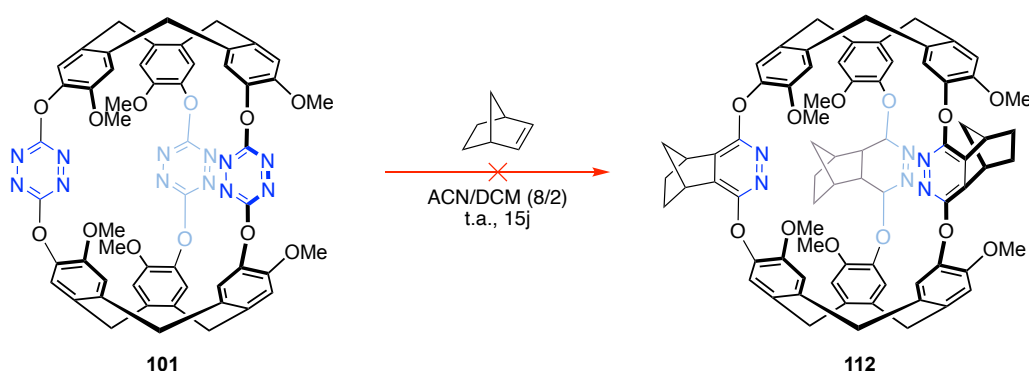


Figure 239. Tentative de post-fonctionnalisation du cryptophane-s-tétrazine **101** par IEDDA en présence du 2-norbornène.

Le diénophile norbornène a alors été mis de côté, au profit du BCN-OH, un dérivé de cyclooctyne, plus réactif.

Le cryptophane-s-tétrazine **101** a été dissous dans l'acétonitrile anhydre et cinq équivalents du diénophile BCN-OH ont été introduit. Le mélange a été agité à température ambiante (Figure 240). Après quatre jours de réaction, un changement de couleur du rouge vers le rose pâle a été observé et le milieu réactionnel a été analysé par spectroscopie RMN.

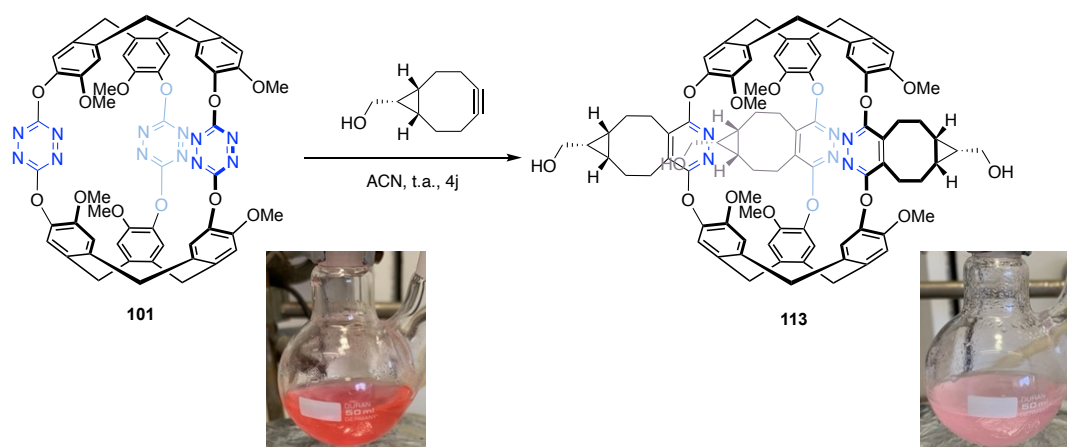


Figure 240. Post-fonctionnalisation du cryptophane-s-tétrazine **101** par IEDDA en présence du BCN-OH.

La comparaison du spectre RMN ^1H du brut réactionnel enregistré après quatre jours d'agitation à température ambiante (en bleu) avec celui du cryptophane **101** (en rouge) est présentée Figure 241. Nous pouvons observer une disparition complète des signaux appartenant au cryptophane indiquant qu'une réaction a bien eu lieu.

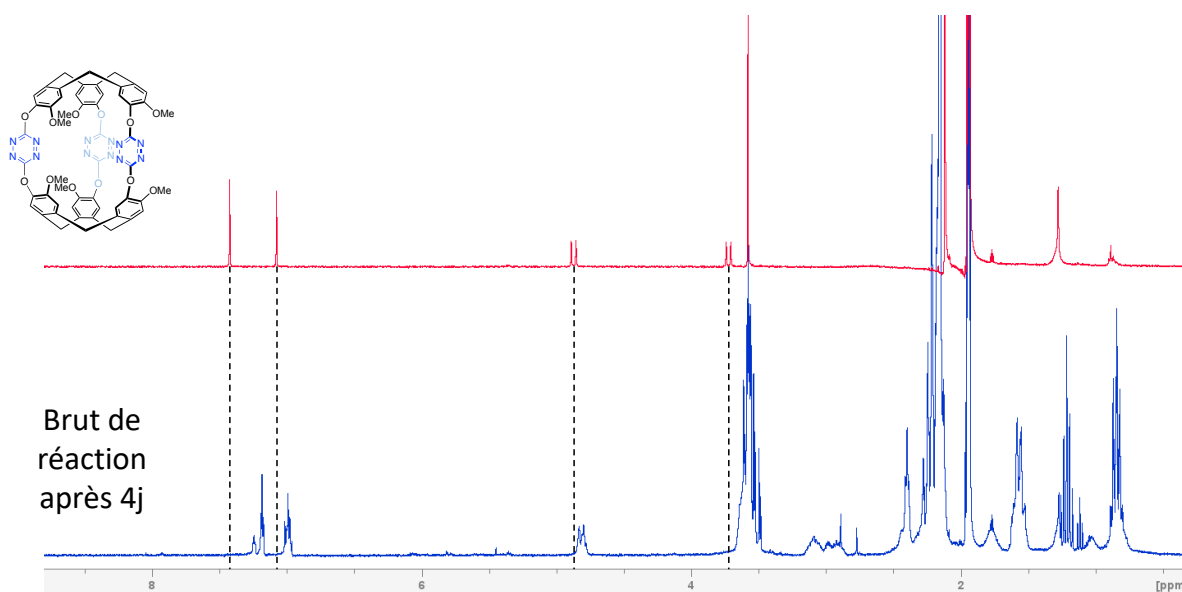


Figure 241. Comparaison des spectres RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , 298K) du brut réactionnel après 4 jours de réaction (en bleu) avec celui du cryptophane-s-tétrazine **101** (en rouge).

Le brut réactionnel a été purifié par colonne de chromatographie mais cela ne s'est pas révélé être très efficace. Finalement, une purification par précipitation dans l'acétonitrile a permis l'obtention d'un précipité blanc, analysé par RMN dans le chloroforme deutéré (Figure 242, spectre rouge) et le filtrat, analysé par RMN dans l'acétonitrile deutéré (Figure 242, spectre bleu).

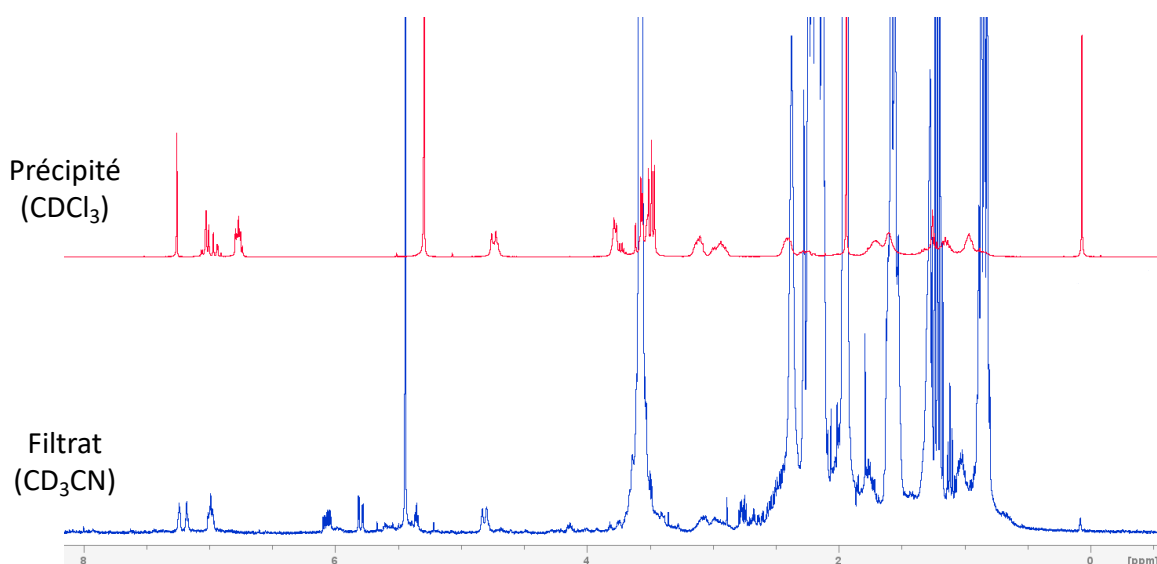


Figure 242. Superposition des spectres RMN ^1H (400 MHz, 298K) du filtrat (en bleu, CD_3CN) avec celui du précipité (en rouge, CDCl_3).

Ces deux composés ont également été analysés par spectrométrie de masse haute résolution (Figure 243), où le cryptophane post-fonctionnalisé **113** désiré a été détecté à la fois dans le filtrat et dans le précipité sous forme d'adduit ammonium $[\mathbf{113}+\text{NH}_4]^+$ avec une erreur inférieure à 2 ppm ($m/z = 1439,5883$ pour le filtrat et $1439,5890$ pour le précipité).

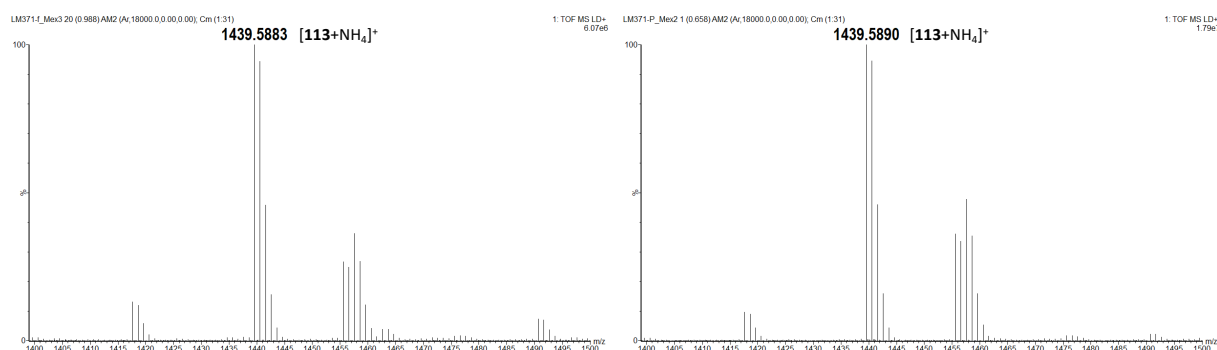


Figure 243. Spectres de masse haute résolution en mode MALDI positif de l'échantillon correspondant au filtrat (à gauche) et de celui correspondant au précipité (à droite) calibrés pour la mesure de masse exacte. L'ion ciblé est détecté à m/z 1439,5883 et 1439,5890 respectivement.

La post-fonctionnalisation de cryptophane-*s*-tétrazine **113** par IEDDA en présence de BCN-OH a donc été un succès, bien que la purification du composé **113** reste complexe et n'a pas encore été entièrement réalisée à ce jour.

À la vue du changement de couleur observé au cours de la réaction d'IEDDA entre le cryptophane-*s*-tétrazine et le diénophile BCN-OH, un suivi cinétique de cette réaction d'IEDDA entre le cryptophane-*s*-tétrazine et le BCN-OH par spectroscopie UV-visible a été réalisé (Figure 244).

Ainsi, 2 millilitres d'une solution de cryptophane **101** à une concentration de 1 mM dans l'acétonitrile anhydre ont été préparés. Un premier spectre UV-visible a été enregistré (spectre bleu clair « cryptophane-s-tétrazine » Figure 244) présentant une bande de transfert de charge avec un maximum à 521 nm et une absorbance de 1,47.

Ensuite, neuf équivalents de BCN-OH ont été directement introduits dans la cuvette et un spectre UV-visible a immédiatement été enregistré (spectre « 0 min », Figure 244). La bande de transfert de charge observée à 521 nm possède à présent une absorbance de 1,30. Quatre nouveaux spectres UV-visible ont ensuite été enregistrés après 20 minutes, 40 minutes, 17 heures et 48 heures. Les bandes de transfert de charge ont été respectivement observées à 522, 523, 524 et 524 nm avec une diminution progressive de l'absorbance (1,00 ; 0,86 ; 0,23 et 0,18 respectivement).

L'absorbance de la solution a diminué d'un facteur 8 au cours de ce suivi cinétique, réalisé sur une période de 48 heures, partant du rouge vers une solution quasiment incolore, témoignant bien de la modification des unités s-tétrazines accompagnant les réactions d'IEDDA. Un spectre RMN ^1H ainsi qu'une analyse par HRMS en fin de suivi cinétique ont été réalisés confirmant que nous observons bien le cryptophane-s-tétrazine post fonctionnalisé **113** en fin de suivi.

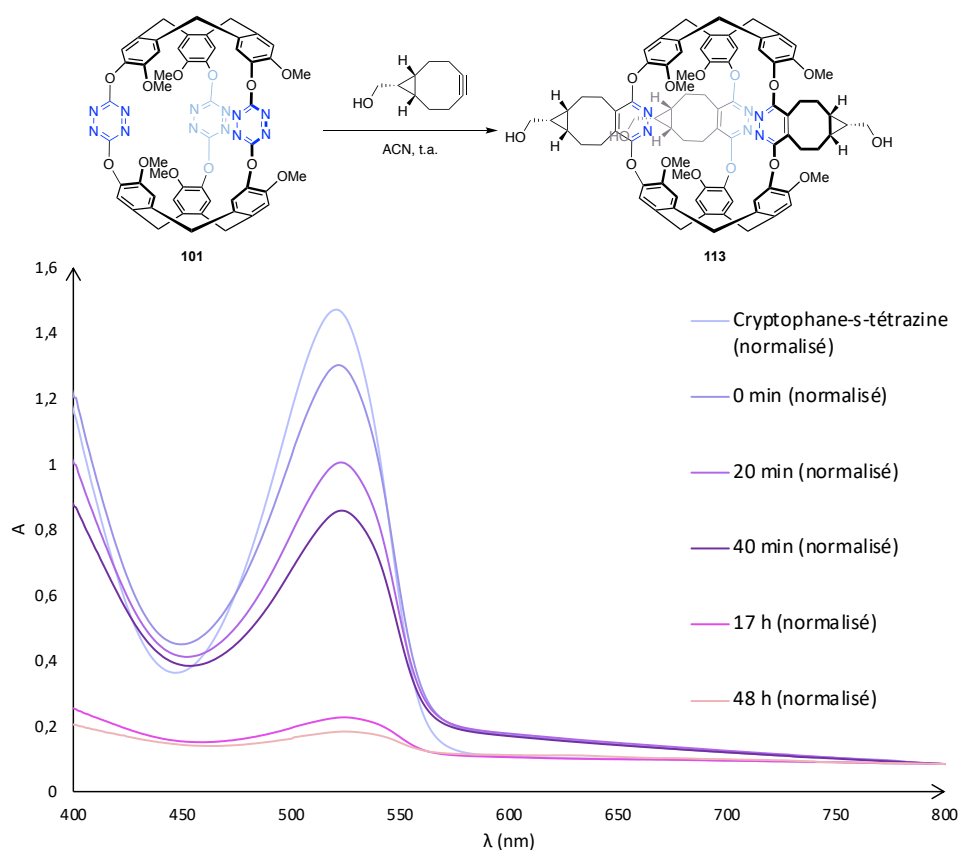


Figure 244. Suivi cinétique par UV-vis (ACN, 298K) de la réaction d'IEDDA entre le cryptophane-s-tétrazine **101** (1 mM) et le BCN-OH (9 mM).

Maintenant que la post-fonctionnalisation du cryptophane par IEDDA est maîtrisée, nous voulions voir si cette post-fonctionnalisation permettait bien de stabiliser le cryptophane afin qu'il ne se désassemble plus en présence de thiols et ainsi pouvoir bloquer le relargage des molécules invitées.

Malheureusement, cette idée n'a pas pu être exploitée jusqu'au bout puisque la première étape a échoué. Effectivement, la post-fonctionnalisation du cryptophane en présence du tétraméthylammonium, soit du complexe $[101.TMA]^+$ par IEDDA n'a jamais été observée (Figure 245).

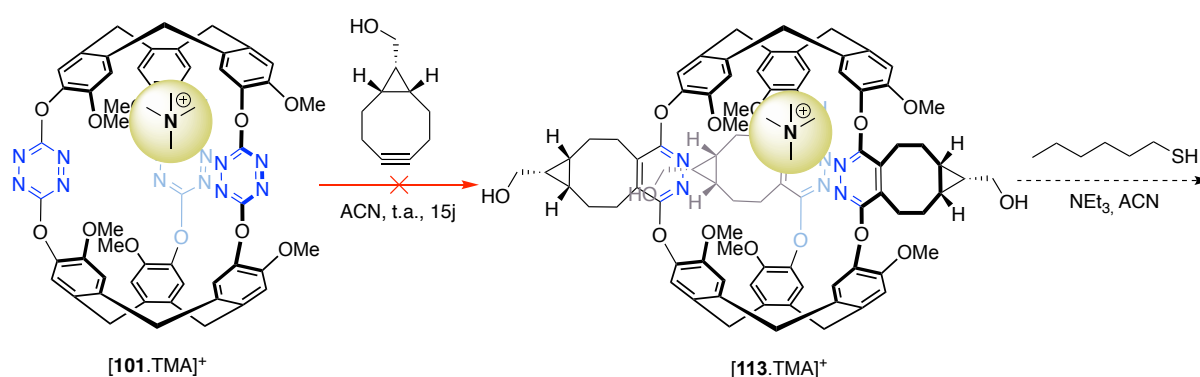


Figure 245. Tentative de post-fonctionnalisation du complexe $[\text{cryptophane-s-tétrazine.TMA}]^+$ en présence du BCN-OH par IEDDA.

En parallèle de ce projet, nous avons également souhaité synthétiser des cryptophanes basés sur les unités *s*-triazines, qui sont également électrodéficientes. L'avantage des unités *s*-triazines par rapport aux unités *s*-tétrazines est qu'elles possèdent trois groupements chlorures fonctionnalisables au lieu de deux. Ainsi, après l'obtention d'un cryptophane aux bras espaceurs triazine, une fonction chlorure, par unité électrodéficiente, reste disponible. L'ajout d'un nouveau groupement fonctionnel devient alors envisageable, élargissant ainsi les possibilités d'applications potentielles de ces systèmes.

9) Tentatives de synthèses de cryptophanes-triazines

a. Introduction

En 2022, le groupe de Wei Zhang a publié de nouveaux travaux concernant la formation de COFs (« Covalent Organic Framework ») basées sur les *s*-triazines, démontrant également la substitution nucléophile aromatique dynamique de cette unité.²⁸⁰ Ils ont commencé par étudier la réversibilité de la réaction d'échange de cyanurate en faisant réagir la 2,4,6-triphénoxy-1,3,5-triazine avec trois équivalents de *p*-crésol en présence de triazabicyclodécène dans le dioxane à 120°C pendant deux jours (Figure 246,a). Les résultats

obtenus ont montré que les trois liaisons C-O attachées à la *s*-triazine étaient complètement réversibles.

Ils ont ensuite pu exploiter cette réaction de S_NAr réversible pour synthétiser, avec succès, un COF à base de triazine (Figure 246,b).

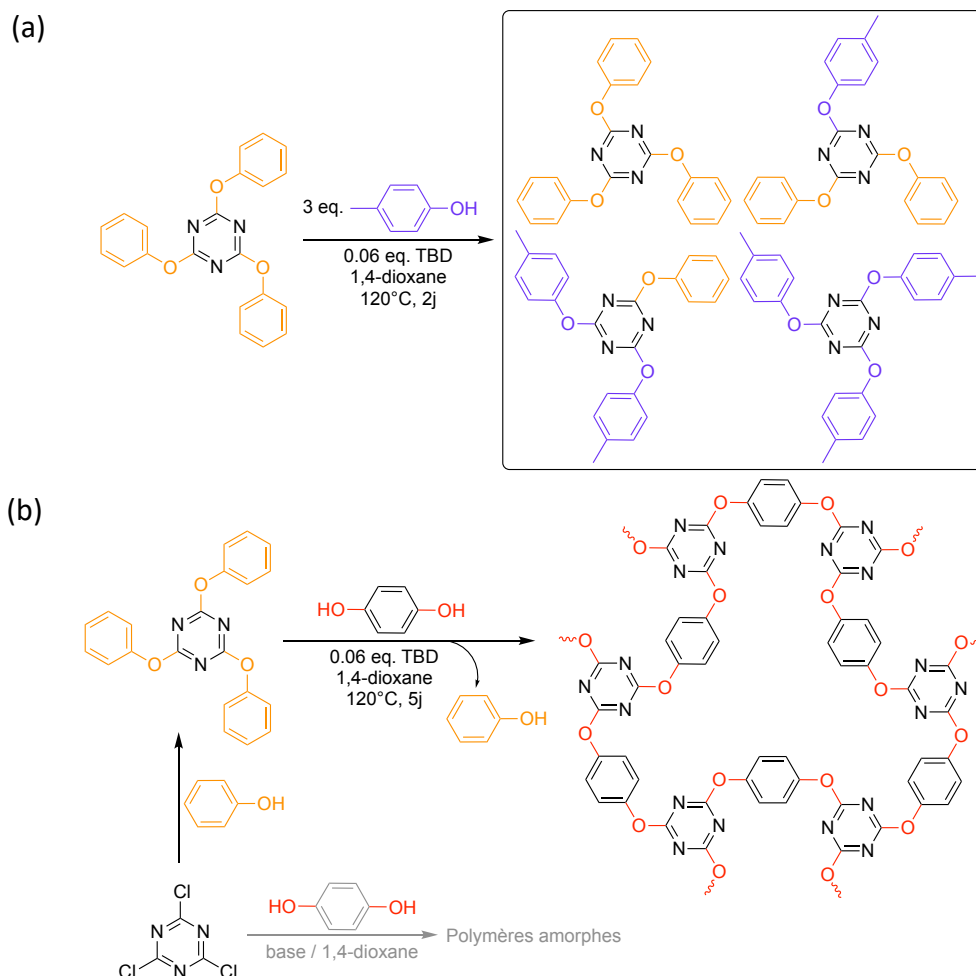


Figure 246. Réactions de S_NAr dynamique étudiées par le groupe de W. Zhang.

b. Tentatives de synthèses de cryptophanes-triazines

Dans le but de synthétiser un cryptophane présentant trois bras électrodéficient *s*-triazines, de premiers essais ont été réalisés par autoassemblage entre le CTV-(OH)₃ et l'unité *s*-triazine.

Dans un premier temps, la réaction entre le CTV **47** et la trichloro-triazine a été réalisée en présence de triéthylamine à reflux du 1,4-dioxane (Figure 247). Après douze jours de réaction, le réactif CTV **47** n'était plus visible par CCM, mais le cryptophane désiré **114** (*m/z* 1149,2) n'a pas été observé par spectroscopie de masse. A la place, un composé de masse *m/z* 894,3 a été détecté mais n'a pas pu être identifié.

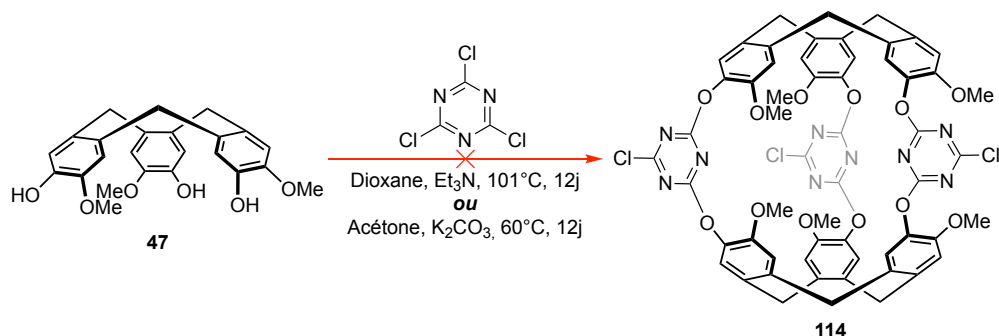


Figure 247. Tentative de synthèse du cryptophane **114**.

Cette même réaction a été une nouvelle fois tentée en présence de K_2CO_3 , à $60^\circ C$ dans l'acétone. Pareillement, après 12 jours, le CTV-OH **47** n'était plus visible par CCM. Cette fois ci, deux composés de m/z 582,1 et 669,1 ont été détectés après analyse par MALDI mais toujours aucune trace du cryptophane cible **114**.

Antérieurement aux travaux de Wei Zhang, nous avons également cherché à étudier la réversibilité des liaisons C-O de la triazine afin d'obtenir de nouveaux outils pour la construction de cages moléculaires.

Pour cela, nous avons décidé d'introduire des groupements chromogènes *p*-nitrophénol sur l'unité *s*-triazine permettant un suivi par spectroscopie UV-Visible de la substitution des groupements phénols. Le dérivé de *s*-triazine **115** a été synthétisé avec un rendement de 62% par réaction du 2,4,6-trichloro-1,3,5-triazine et du *p*-nitrophénol, en présence de NaOH dans un mélange acétone/ H_2O après agitation une nuit à reflux (Figure 248).²⁸¹

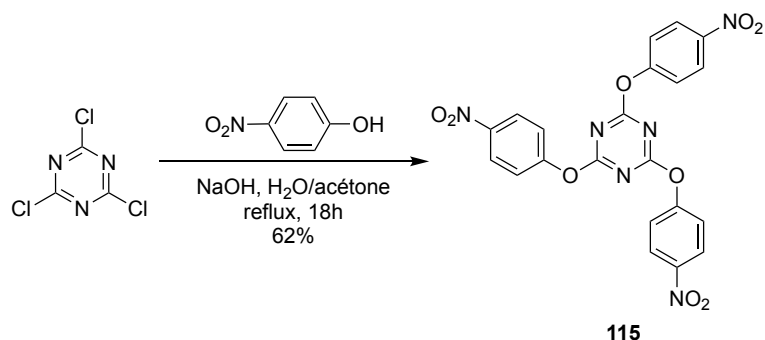


Figure 248. Synthèse du dérivé de *s*-triazine **115**.

Ensuite, la réaction d'échange du composé **115** en présence de trois équivalents de phénols dans l'acétonitrile en employant la triéthylamine comme base a été réalisée (Figure 249).

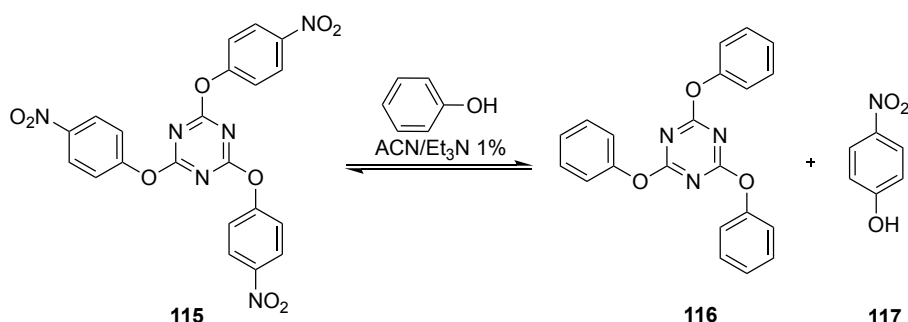


Figure 249. Réaction de S_NAr dynamique suivie cinétiquement entre le dérivé de *s*-triazine **115** et le phénol.

La concentration en *p*-nitrophénol **117**, libéré au cours de la réaction, a été suivie par spectroscopie UV-visible au cours du temps (Figure 250). Au préalable, une courbe de calibration du *p*-nitrophénol **117** a été réalisée afin de pouvoir déterminer la concentration de *p*-nitrophénol libéré dans le milieu réactionnel à partir de l'absorbance mesurée (voir annexe).

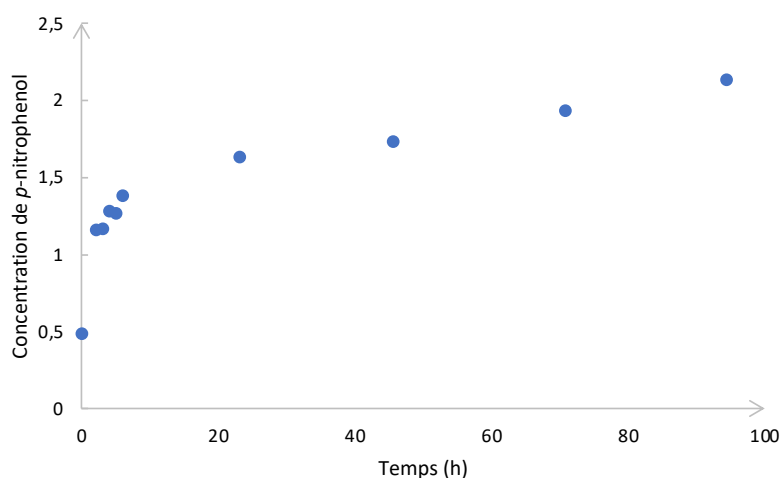


Figure 250. Évolution de la concentration en *p*-nitrophénol (mmol.L⁻¹) lors de la réaction du dérivé **115** en présence de phénol et de triéthylamine (ACN, 10⁻⁵ M).

Le suivi de concentration du *p*-nitrophénol libéré au cours du temps dans le milieu réactionnel, montre bien une augmentation de la concentration du *p*-nitrophénol **117**, indiquant que la réaction de S_NAr a bien lieu dans notre expérience. En revanche, nous pouvons voir qu'après 90 heures de réaction à température ambiante à une concentration de 10⁻⁵ M dans l'acétonitrile, seule une concentration de *p*-nitrophénol libérée de 2 x 10⁻³ mol.L⁻¹ est obtenue. Cela signifie qu'uniquement deux réactions d'échanges sur trois se sont produites.

La réaction de S_NAr dynamique a donc bien lieu, cependant la réaction est incomplète à température ambiante. Les travaux de W. Zhang nous ont alors conduits à tester la formation du cryptophane à plus haute température. Nous avons alors tenté de synthétiser le cryptophane **118** en partant cette fois-ci du dérivé de *s*-triazine **115**, en présence de NEt_3 à reflux du 1,4-dioxane pendant quatre jours (Figure 251). Malheureusement, aucun ion correspondant au composé **118** attendu n'a été observé par MALDI malgré la libération de *p*-nitrophénol au cours de la réaction visible par RMN 1H .

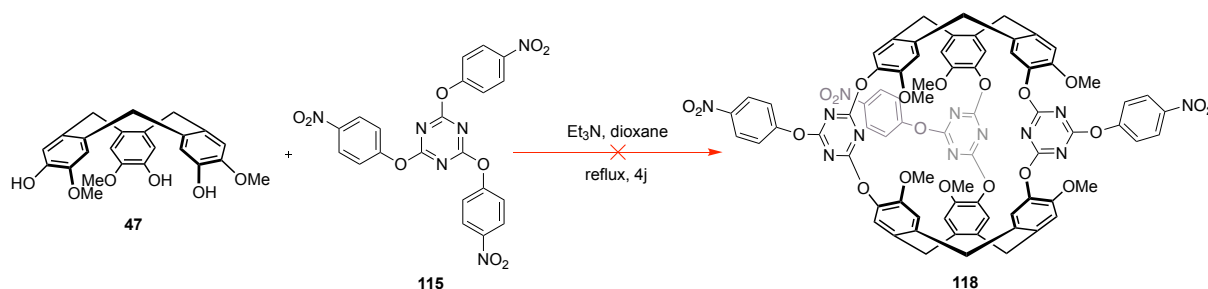


Figure 251. Tentative de synthèse de l'hémicryptophane **118**.

Face à ces nouvelles difficultés, le résorcinol a été utilisé à la place du CTV **47** afin de modifier la structure de l'assemblage final. Ainsi, le dérivé de *s*-triazine **115** dissout dans l'acétonitrile sous argon en présence de triéthylamine a été lentement ajouté à une solution de résorcinol également dans l'acétonitrile (Figure 252,a). Le mélange a été agité deux jours à température ambiante suivi de quatre jours à reflux. Malheureusement, si le résorcinol semblait avoir été complètement consommé par la réaction d'après la CCM et que du *p*-nitrophénol semblait également avoir été libéré d'après la CCM et le spectre RMN 1H , l'analyse par spectrométrie de masse n'a pas confirmé la présence de la cage cible **119**.

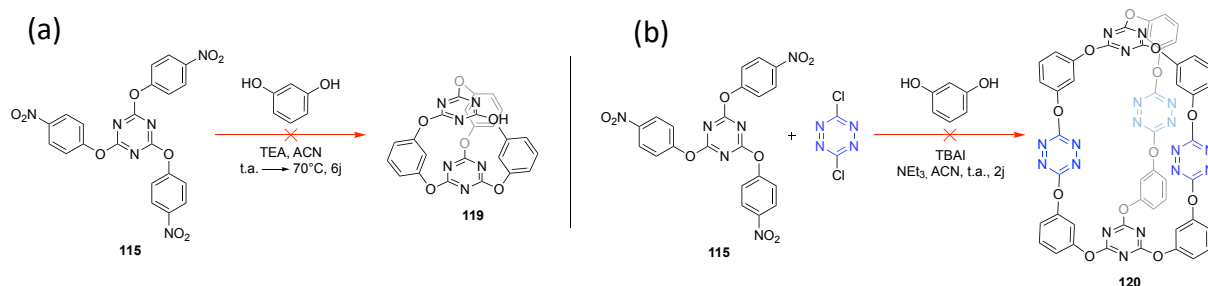


Figure 252. Tentatives de synthèses des cage **119** (a) et **120** (b).

Un tout dernier essai a été effectué avec cette unité électrodéficiente *s*-triazine, où nous avons cherché à augmenter la taille finale de la cavité de la cage afin de réduire les contraintes stériques. Pour cela, la 1,4-dichloro-tétrazine a été employée en tant que bras espaceurs entre les deux unités triazine-(résorcinol) $_3$ (Figure 252,b). Malheureusement, après deux jours d'agitation à température ambiante dans l'acétonitrile, en présence de triéthylamine et de TBAI pour jouer le rôle de template, la cage **120** n'a pas été observée.

10) Conclusion et perspectives

Ce cinquième chapitre de thèse avait pour objectif la synthèse de molécules cages possédant des bras espaceurs électrodéficients, afin d'obtenir des récepteurs (hémicryptophane ou cryptophane) hétérotritopiques.

En exploitant le caractère dynamique des réactions de substitution nucléophile aromatique en présence des unités 3,6-dichloro-*s*-tétrazine, le premier cryptophane-*s*-tétrazine a été obtenu, accompagné de son modèle ouvert, le CTV-(tétrazine)₃.

La réussite de cette synthèse est survenue après de nombreux échecs, nous ayant permis de nous familiariser avec la réactivité des unités *s*-tétrazines. Il en résulte principalement que les composés possédant des fonctions phénols sont de meilleurs nucléophiles dans les réactions de S_NAr en présence des dichloro-tétrazines.

Le caractère dynamique de cette réaction est un atout considérable pour l'obtention de nouveaux composés à base d'unités *s*-tétrazines mais est aussi responsable de dégradation des composés obtenus par réactions d'échanges indésirables qui peuvent se produire.

L'étude de la stéréochimie du cryptophane-*s*-tétrazine a permis de démontrer que seul le cryptophane de configuration *syn* se formait au cours de la réaction, soit un récepteur achiral.

Les essais de modification de la nature de l'unité cyclotrivéatrylène afin d'accéder aux configurations chirales, *anti*, ont tous échoué.

Les propriétés de reconnaissance du cryptophane-*s*-tétrazine envers des molécules chargées ont été sondées. Il en résulte que le cryptophane est capable de reconnaître quelques anions tels que l'iodure ou le fluorure et le cation tétraméthylammonium (TMA⁺). Les paires d'ions TMA⁺Cl⁻, TMA⁺I⁻ et TMA⁺Br⁻ ont également montré une affinité pour le cryptophane-*s*-tétrazine, en bénéficiant du caractère hétérotritopique de celui-ci. Une synergie entre les interactions π -anioniques, π -cationiques et coulombiennes a été observée lors de l'encapsulation de l'anion au sein de la cavité du cryptophanes-tétrazine en présence de tétraméthylammonium. En effet, la constante d'association obtenue en présence du cation TMA⁺ est bien supérieure à celle déterminée lors de la complexation de l'anion seul dans la cavité du cryptophane. En revanche, le phénomène inverse se produit pour le tétraméthylammonium.

Le désassemblage du cryptophane par réaction d'échange en présence de thiol et d'une base est possible, permettant également de relarguer la molécule invitée. La post-fonctionnalisation de celui-ci par réaction de cycloaddition [4+2] de rétro-Diels-Alder a également été un succès bien que la purification reste à être améliorée. En revanche, la réaction d'IEDDA en présence du complexe [cryptophane.TMA]⁺ a été un échec et de ce fait,

la post-stabilisation du cryptophane afin d'empêcher le relargage des molécules invitées en présence de thiols, n'a pas pu être prouvée.

Les récepteurs moléculaires capables de reconnaître de manière sélective une molécule invitée, puis de la relarguer sous l'action d'un stimulus externe présente des applications potentielles variées telles que la délivrance ciblée de médicaments, la dépollution de l'environnement ou encore la détection.

Une structure cristallographique du cryptophane-s-tétrazine a été obtenue, mettant en évidence la présence de canaux hexagonaux dans la maille cristalline. Une des grandes perspectives de ce chapitre serait d'étudier l'absorption de molécules invitées aux seins de ces canaux.

Conclusion générale et perspectives

L'objectif de cette thèse était de concevoir de nouveaux récepteurs cryptophanes ou hémicryptophanes électrodéficients dans le but d'explorer leurs capacités de reconnaissance vis-à-vis de molécules anioniques, exclusivement au travers d'interactions π -anioniques.

Trois nouveaux hémicryptophanes de symétrie C_3 ont été synthétisés, combinant une unité cyclotrivératrylène riche en électrons et une unité benzènetriimide électrodéficiente, spécifiquement conçues pour servir de sites de complexation.

Chacun d'entre eux présente des caractéristiques distinctes, résultant de la modulation de leurs bras espaceurs, ce qui nous a permis d'explorer l'impact de la taille de cavité ou de l'électro-déficiency de celle-ci sur les interactions π -anioniques.

L'hémicryptophane le plus électrodéficient possédant, en plus de l'unité benzènetriimide, des bras espaceurs fluorés électrodéficients, s'est révélé être le plus efficace des trois récepteurs pour la reconnaissance de la plupart des anions testés. En revanche, l'hémicryptophane possédant un volume de cavité moins important s'est révélé être particulièrement sélectif pour l'anion triiodure, de géométrie linéaire, grâce à une bonne complémentarité en taille.

La synergie des interactions π -anioniques et π -cationiques a ensuite été étudiée en bénéficiant du caractère hétéroditopique des trois hémicryptophanes et a mené à la reconnaissance de quelques zwitterions.

Ces résultats démontrent ainsi la possibilité d'utiliser les faibles interactions π -anioniques pour la reconnaissance efficace d'anions grâce à la synergie de plusieurs surfaces aromatiques déficientes en électrons.

Par la suite, la reconnaissance de zwitterions et de paires d'ions pourra être poursuivie, accompagnées d'une étude sur le type de coopérativité au sein de ces récepteurs hétéroditopiques. De plus, les mélanges racémiques de chacun des hémicryptophanes ayant été dédoublés par HPLC chirale, la reconnaissance énantiosélective de zwitterions et notamment d'acides aminés pourra être effectuée.

Par ailleurs, avec l'émergence des interactions π -anioniques dans le domaine de la catalyse, il est envisageable d'effectuer des réactions catalytiques confinées au sein de la cavité électrodéficiente des hémicryptophanes, dans le but de stabiliser des états de transition et/ou des intermédiaires réactionnels anioniques.

Les changements conformationnels des hémicryptophanes nous ont également intéressés. L'étude des propriétés chiroptiques de l'hémicryptophane *para* nous a permis de concevoir un système moléculaire dont l'unité CTV peut être réversiblement commutée entre une conformation « *in* » et « *out* » accompagnée d'une inversion de chiralité. Ces conformations correspondent à l'unité CTV complètement implosée au sein de la cavité de l'hémicryptophane pour la conformation « *in* » et à la structure plus usuelle d'un hémicryptophane pour la conformation « *out* ». La conformation « *in* » est plus difficile à observer, car les solvants ordinaires de différentes polarités n'ont pas d'effet sur l'équilibre

configurationnel. Cependant, en criblant des solvants moins habituels tels que le 2-t-butylphénol par HPLC en phase chirale stationnaire, nous avons réussi à conduire l'équilibre vers la conformation « *in* ». Il est possible d'effectuer au moins trois cycles d'inversion de conformation $in \rightleftharpoons out$ et donc de chiralité par dissolution successive de l'hémicryptophane dans différents solvants. Ceci démontre que le choix des solvants n'est pas innocent dans les cages moléculaires et que les solvants volumineux peuvent être utilisés pour imploser des cages, en désolvant la cavité.

L'exploitation de ces variations de conformation, modifiant drastiquement le volume de cavité de l'hémicryptophane, à des fins de relargage de molécules invitées pourra être envisagée. De plus, ce premier exemple de commutation des propriétés chiroptiques d'un hémicryptophane ouvre la voie vers de nouvelles applications pour ces récepteurs. De nouveaux commutateurs pourraient voir le jour en modifiant légèrement la structure de l'hémicryptophane permettant de contrôler sa chiralité par d'autres stimuli externes tels que la lumière par exemple.

La conception de suitanes, molécules mécaniquement entrelacées (MIMs), à partir d'hémicryptophanes a été initiée en exploitant les interactions donneurs-accepteurs entre des unités riches et déficientes en électrons. En effet, les hémicryptophane de symétrie C_3 , présentant trois ouvertures par lesquelles les membres d'une molécule « corps » peuvent dépasser, ont émergé comme de bons candidats à l'obtention de suit[3]anes. La stratégie de synthèse par méthode « template », s'est révélée être plus prometteuse en présence de molécules « costumes » hémicryptophanes que la méthode dite de « glissement » qui représentent les deux seules méthodes de synthèse utilisées pour la conception de suitanes dans les rares exemples de la littérature.

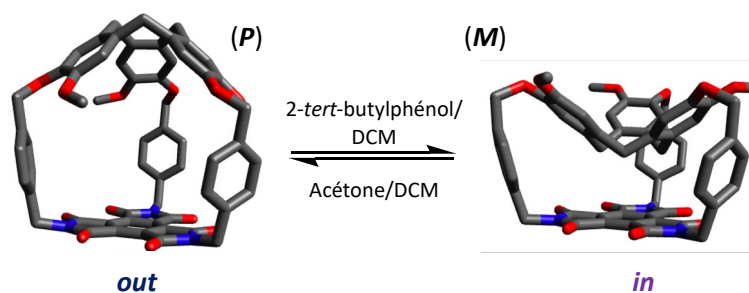
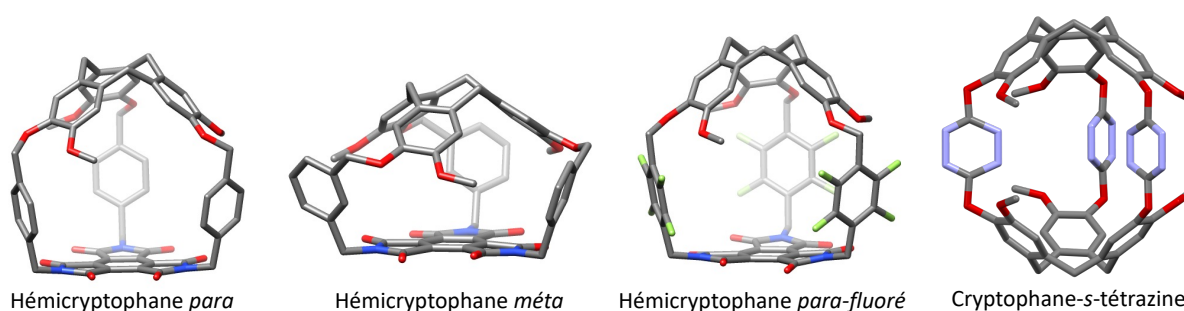
Les hémicryptophanes se distinguent en tant que premiers « costumes » non symétriques en raison de leurs parties supérieures et inférieures distinctes mais aussi en tant que premières molécules « costumes » chirales. Ce projet pourrait être poursuivi en utilisant d'autres molécules « corps » notamment chirales, ouvrant ainsi la voie à un système entièrement chiral permettant d'espérer un transfert de chiralité par exemple.

Enfin, les réactions de substitutions nucléophiles aromatiques dynamiques des unités *s*-tétrazine ont été utilisées pour la conception d'un cryptophane aux trois bras espaceurs électrodéficients, accompagné de son modèle ouvert, le CTV-(tétrazine)₃. Ce cryptophane-*s*-tétrazine est capable de reconnaître sélectivement le cation tétraméthylammonium. De plus, grâce à la synergie des interactions π -anioniques, π -cationiques et coulombiennes, la reconnaissance de quelques paires d'ions a pu être effectuée, tandis que les anions seuls, ne montrent pas d'affinité particulière par la cavité du cryptophane-*s*-tétrazine.

Après le succès du relargage des molécules invitées présentes dans la cavité du cryptophane, par désassemblage de celui-ci, nous nous sommes intéressés à la réaction de Diels-Alder à demande inverse d'électron sur les unités *s*-tétrazine. Il en résulte que la post-fonctionnalisation du cryptophane en lui-même par réaction de cycloaddition [4+2] de rétro-Diels-Alder a été réussie, bien que des améliorations soient nécessaires dans le processus de purification. Cependant, il convient de noter que cette cycloaddition, lorsqu'elle a été réalisée en présence du complexe [cryptophane.TMA]⁺, ne s'est pas avérée fructueuse, nous empêchant de conclure sur la stabilisation du cryptophane par post-fonctionnalisation.

Les récepteurs moléculaires capables de reconnaître sélectivement une molécule invitée et la libérer en réponse à un stimulus externe ouvrent la voie à diverses applications potentielles, notamment la délivrance ciblée de médicaments, la dépollution de l'environnement ou encore la détection.

Principales architectures obtenues au cours de cette thèse



Partie expérimentale

1) General procedures

Starting materials and solvents are of commercial grade and were used without further purification.

Column chromatography was carried out with Merck 60 A (0.040–0.063 mm) silica gel.

TLC was performed with Merck silica gel 60 F254 plates.

¹H and ¹³C NMR spectra were recorded on a Bruker Avance III HD 300 MHz, 400 MHz and 500 MHz spectrometers. Chemical shifts are reported in ppm on the δ scale relative to residual solvent as the internal references. Coupling constants (*J*) are reported in hertz (Hz). Multiplicities are described with the following standard abbreviations: s= singlet, d= doublet, t= triplet, m= multiplet, br= broad.

High-resolution mass spectra (HRMS) were performed on a SYNAPT G2 HDMS (Waters) mass spectrometer equipped with atmospheric pressure ionization source (API) pneumatically assisted. Spectra were obtained with TOF analysis. Measurements were realized with two internal standards.

Chiroptical characterizations and **chiral HPLC separations** were done by Nicolas Vanthuyne, Muriel Albalat and Marion Jean. Chiral separations were performed on Agilent 1260 Infinity unit (pump G1311B, autosampler G1329B, DAD G1315D). Optical rotations were measured on a 241 Perkin-Elmer polarimeter with a mercury lamp (578, 546, 436 and 365 nm), a sodium lamp (589 nm) and a double-jacketed 10 cm cell at 25°C. ECD and UV spectra of enantiopure compounds were measured on a JASCO J-815 spectrometer equipped with a JASCO Peltier cell holder PTC-423. A CD quartz cell of 1 mm of optical pathlength was used.

Infrared spectra were recorded on a Bruker TENSOR 27 Fourier Transform infrared spectrometer equipped with a single reflection diamond Attenuated Total Reflexion accessory (Bruker A222).

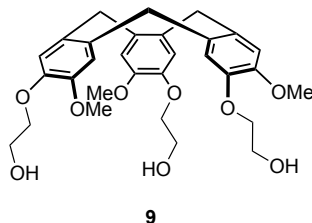
Absorption spectra were recorded on a JASCO V-730 spectrophotometer.

Melting points were measured on Büchi Melting Point B-540.

Quantum calculations for geometry optimization and for ECD simulation were performed using restricted Density Functional Theory (DFT) in collaboration with Elise Antonetti and Dr. Paola Nava.

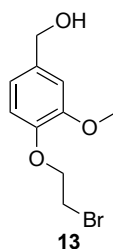
2) Synthesis

CTV (-OMe, -OCH₂CH₂OH) **9**.



CTV **8** (2.02 g, 3.23 mmol) was added to a suspension of LiAlH₄ (1.01 g, 26.6 mmol) in a 1:1 anhydrous mixture of DCM and THF (100 mL) under inert atmosphere. The mixture was stirred at 30°C for 8 h. 1M HCl solution (60 mL) was slowly added under ice bath. Layers were separated and the aqueous layer was extracted with a 4/1 mixture of CH₂Cl₂/MeOH (4 x 25 mL). Organic layers were combined, washed with 1M HCl solution (2 x 25 mL), dried over MgSO₄ and filtered. The organic solvent was removed under reduced pressure to afford **9** as a white solid (350 mg, 20 %). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): 7.06 (s, 3H), 7.04 (s, 3H), 4.80 (t, ³*J* = 5.5 Hz, 3H), 4.68 (d, ²*J*_{H-H} = 13.2 Hz, 3H), 4.01 - 3.94 (m, 3H), 3.93 - 3.86 (m, 3H), 3.70 (s, 9H), 3.68 - 3.62 (m, 6H), 3.48 (d, ²*J*_{H-H} = 13.2 Hz, 3H). The NMR spectra matched the reported literature data.²⁸²

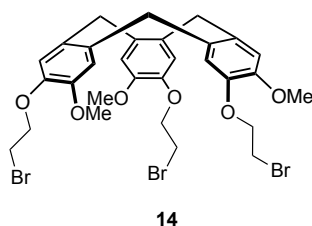
[4-(2-Bromoethoxy)-3-methoxyphenyl]methanol **13**.



Vanillyl alcohol (45.0 g, 292 mmol) was dissolved in absolute ethanol (500 mL). K₂CO₃ (45.0 g, 331 mmol) and dibromoethane (100 mL, 1.16 mol) were then added under stirring and the mixture was refluxed for 6 h. Solvent was evaporated under reduced pressure, then water (300 mL) and ethyl acetate (300 mL) were added to the crude product. The solution was stirred at r.t. overnight, filtered and the aqueous phase was extracted with ethyl acetate (2 x 150 mL). The combined organic layers were washed with 10% aqueous NaOH (2 x 100 mL) followed by brine (100 mL) and dried over MgSO₄. Organic solvent was removed and the crude product

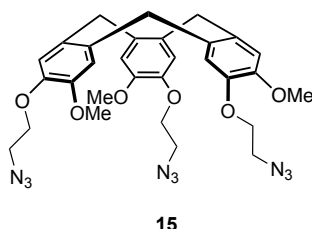
was dissolved in warmed (40°C) diisopropyl ether (200 mL). The solution was cooled and complete precipitation was observed. The white solid corresponding to **13** was collected by filtration (36.8 g, 48%). $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 6.95 (s, 1H), 6.90 - 6.85 (m, 2H), 4.62 (d, $^3J = 5.7$ Hz, 2H), 4.32 (t, $^3J = 6.7$ Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.65 (t, $^3J = 6.7$ Hz, 2H), 1.65 (s, 1H). $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): 149.7, 146.4, 135.3, 119.1, 114.4, 111.1, 70.2, 64.7, 55.9, 29.2. The NMR spectra matched the reported literature data²⁸³

CTV (-OMe, -OCH₂CH₂Br) **14**.



In a dry 500 mL round-bottom flask, compound **13** (9.61 g, 36.8 mmol) was dissolved in anhydrous acetonitrile (200 mL). $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ (510 mg, 1.04 mmol) was added and the reaction mixture was refluxed for 48 h. Solvent was evaporated and the resulting crude mixture was purified by silica gel column chromatography using CH_2Cl_2 as eluent to afford **14** as a white solid (3.40 g, 38%). R_f (SiO_2 , CH_2Cl_2): 0.33. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 6.92 (s, 3H), 6.84 (s, 3H), 4.74 (d, $^2J_{\text{H-H}} = 13.7$ Hz, 3H), 4.31 - 4.26 (m, 6H), 3.84 (s, 9H), 3.60 - 3.52 (m, 9H). $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): 148.8, 146.4, 134.2, 131.7, 117.6, 114.2, 70.8, 56.8, 36.4, 29.1. The NMR spectra matched the reported literature data.²⁰⁴

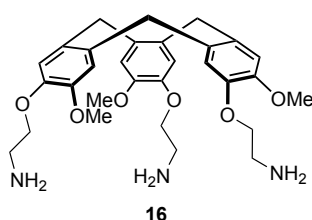
CTV (-OMe, -OCH₂CH₂N₃) **15**.



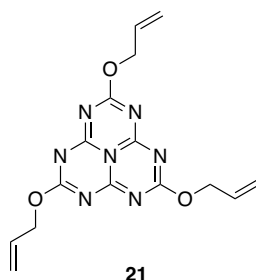
In a dry 100 mL round-bottom flask, compound **14** (1.00 g, 1.37 mmol) was dissolved in DMF (40 mL). Sodium azide (0.89 g, 13.7 mmol) was added portion-wise and the mixture was stirred at 60°C overnight. Solvent was partially removed under reduced pressure and the resulting crude mixture was diluted with CH_2Cl_2 (50 mL). Water was added (50 mL) and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (30 mL). The organic layers were

combined, washed with water (3 x 30 mL), dried over MgSO₄. A yellowish oil was obtained after removing the solvent under reduced pressure. Diethyl ether (70 mL) was added and the mixture was stored at 4°C for about 3 h to give a white solid which was filtered and washed with Et₂O to yield **15** (690 mg, 82%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 6.92 (s, 3H), 6.84 (s, 3H), 4.74 (d, ²J_{H-H} = 13.8 Hz, 3H), 4.24 (t, ³J = 6.6 Hz, 6H), 3.84 (s, 9H), 3.59 - 3.52 (m, 9H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): 149.2, 146.5, 133.9, 131.9, 118.1, 114.2, 69.1, 56.1, 50.3, 36.4. The NMR spectra matched the reported literature data.¹⁹³

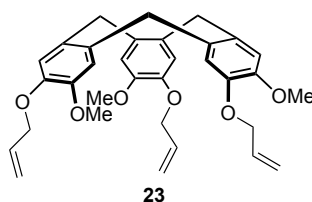
CTV (-OMe, -OCH₂CH₂NH₂) 16.



Compound **15** (690 mg, 1.12 mmol) was dissolved in a mixture of THF (21 mL) and water (0.7 mL). Triphenylphosphine (5.28 g, 20.2 mmol) was slowly added at 0°C and the reaction mixture was stirred for 16 h at room temperature. Solvent was removed under reduced pressure, diethyl ether (75 mL) was added to the resulting solid and the mixture was stirred at room temperature for 24 h. The precipitate was filtered off to yield **16** as a white powder (547 mg, 91%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 6.87 (s, 3H), 6.82 (s, 3H), 4.75 (d, ²J_{H-H} = 13.7 Hz, 3H), 4.06 - 3.92 (m, 6H), 3.82 (s, 9H), 3.53 (d, ²J_{H-H} = 13.7 Hz, 3H), 3.05 (t, ³J = 5.2 Hz, 6H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): 148.5, 146.9, 132.6, 131.9, 116.1, 113.8, 72.0, 56.2, 41.6, 36.5.¹⁹³

Tris(allyl)heptazine 21.

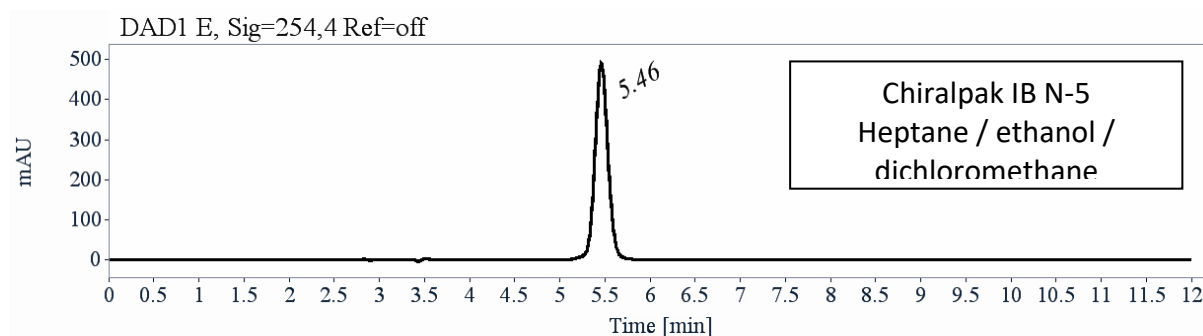
In a Schlenk tube, a suspension of tris-(diethylpyrazolyl-*s*-heptazine) **TDPH** (150 mg, 2.28 mmol) in allyl alcohol (2.5 mL, excess) and 2,4,6-collidine (104 mg, 0.857 mmol) was heated at 90°C for 3 hours. The reaction was quenched by HCl 1M (2 mL). Aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (3 x 10 mL). Organic layers were combined, dried over MgSO₄ and evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by silica gel column chromatography (P. E./EtOAc: 100/0 to 25/75) to yield **21** as a colorless oil (9 mg, 9%). *R_f* (SiO₂, P. E./EtOAc: 50/50): 0.39. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 6.07 – 5.93 (m, 3H), 5.47 – 5.38 (m, 3H), 5.34 – 5.27 (m, 3H), 4.96 (dt, *J* = 5.6; 1.4 Hz, 6H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): 157.9, 152.9, 150.5, 103.2, 29.6, 20.6. **ADVIION-MS**: [M+ACN+Na]⁺ 405.9.

CTV (-OMe, -Oallyl) 23.

In a dry round-bottom flask, compound **95** (2.00 g, 10.0 mmol) was dissolved in anhydrous acetonitrile (50 mL). Sc(OTf)₃ (200 mg, 0.40 mmol) was added and the reaction was refluxed for 2 days. Solvent was removed under reduced pressure and the crude product was purified by silica gel column chromatography (CH₂Cl₂, 100%) to yield **23** as a white powder (700 mg, 39%). *R_f* (SiO₂, CH₂Cl₂): 0.44. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 6.85 (s, 3H), 6.80 (s, 3H), 6.13 - 5.99 (m, 3H), 5.42 - 5.21 (m, 6H), 4.74 (d, ²*J*_{H-H} = 13.7 Hz, 3H), 4.61 - 4.56 (m, 6H), 3.83 (s, 9H), 3.51 (d, ²*J*_{H-H} = 13.7 Hz, 3H). The NMR spectra matched the reported literature data.²⁸⁴

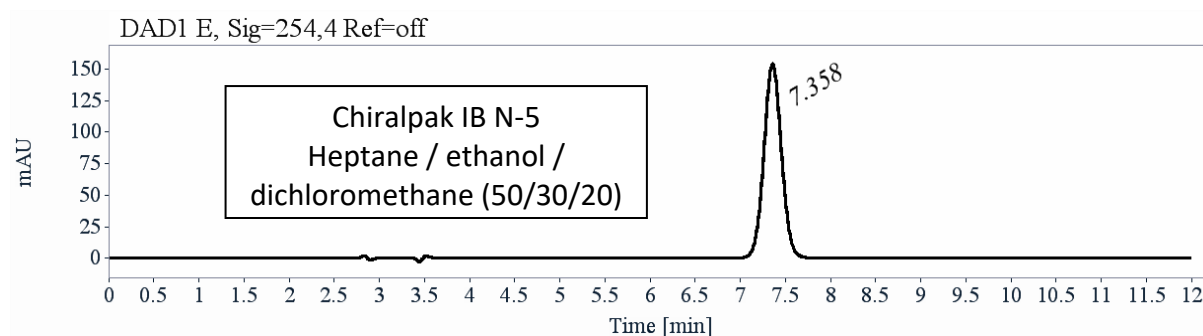
Preparative separation for compound **23**:

- Sample preparation: About 1.4 g of compound **23** are dissolved in 7 mL of a mixture of dichloromethane/hexane (85/15).
- Chromatographic conditions: Chiralpak IB N-5 (250 x 10 mm), hexane / ethanol / dichloromethane (50/30/20) as mobile phase, flow-rate = 5 mL/min, UV detection at 254 nm.
- Injections (stacked): 55 times 150 μ L, every 10 minutes.
- First fraction: 417 mg of the first eluted enantiomer with ee > 99.5 %

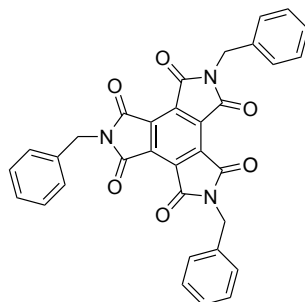


RT [min]	Area	Area%
5.46	4963	100.00
Sum	4963	100.00

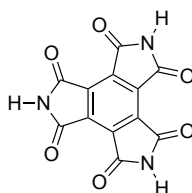
- Second fraction: 243 mg of the second eluted enantiomer with ee > 99.5 %



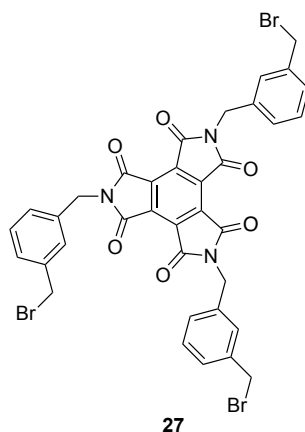
RT [min]	Area	Area%
7.36	2092	100.00
Sum	2092	100.00

Tris(benzyl)bromide 25a.**25a**

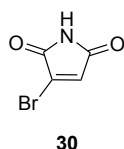
To a solution of benzenetriimide **25b** (150 mg, 0.526 mmol) and benzylbromide (468 mg, 2.735 mmol) in DMF (5 mL) was added DIPEA (353 mg, 2.735 mmol). The resulting mixture was stirred at room temperature for 20 hours. Water was added (30 mL), aqueous phase was extracted with CH₂Cl₂ (3 x 30 mL). The combined organic phase was dried over Na₂SO₄ and evaporated. The crude product was purified by silica gel column chromatography (P.E./EtOAc: 80/20 to 50/50, gradient) to give **25a** as a yellow powder (165 mg, 57%). *R_f* (SiO₂, P. E./EtOAc: 50/50): 0.40. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.49 – 7.46 (m, 6H), 7.32 – 7.27 (m, 9H), 4.93 (s, 6H). The NMR spectra matched the reported literature data.²⁰⁸

Benzenetriimide 25b.**25b**

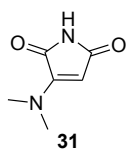
Dimethylamino-maleimide **31** (0.14 g, 1.0 mmol) was dissolved in a mixture of acetic acid and water (6 mL, 4/1, v/v) and the mixture was heated at reflux for 3 hours. The reaction mixture was cooled at room temperature to allow precipitation of the desired compound. The precipitate was collected by filtration and washed with acetic acid and acetonitrile to afford benzenetriimide **25b** (0.13 g, 47%) as a yellow powder. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): 12.06 (br, 3H). The NMR spectra matched the reported literature data.¹⁰⁶

Tris(bromo-*m*-xylene)benzenetriimide **27.**

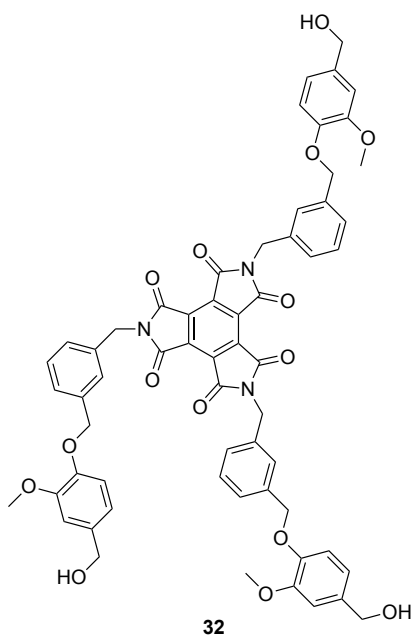
In a 50 mL round-bottom flask, benzenetriimide **25b** (125 mg, 0.439 mmol) and 1,3-bis(bromomethyl)benzene (347 mg, 1.32 mmol) were dissolved in DMF (15 mL). DIPEA (204 mg, 1.58 mmol) was added and the mixture was stirred at room temperature for 20 hours. Water was added (100 mL), the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (3 x 50 mL) and the combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtrated and concentrated. Purification was performed by silica gel column chromatography (CH₂Cl₂/Acetone: 95/5). Pure **27** was obtained as a white solid (73 mg, 20%). *R_f* (SiO₂, CH₂Cl₂): 0.27. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.40 (s, 3H), 7.35 – 7.26 (m, 9H), 4.68 (s, 6H), 4.49 (s, 6H). The NMR spectra matched the reported literature data.¹⁰⁶

Bromo-maleimide **30.**

To a solution of maleimide (1.0 g, 10 mmol) in CH₂Cl₂ (20 mL) at 0°C was added Br₂ (0.66 mL, 13 mmol) dropwise. The reaction mixture was stirred at reflux for 1 hour. Solvent was removed under vacuum. Next, THF (20 mL) was added to the residue. Then, triethylamine (1.40 mL, 10 mmol) was added dropwise to the solution at 0°C. The reaction mixture was stirred for 16 h at room temperature. The solution was filtrated, and the filtrate was concentrated under vacuum. The crude was purified by a silica gel column chromatography using a gradient (P.E./ethyl acetate: 100/0 to 80/20) to afford **30** (0.98 g, 55%) as a white solid. *R_f* (SiO₂, P.E./ethyl acetate: 90/10): 0.42. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.63 (br, 1H), 6.89 (s, 1H). The NMR spectra matched the reported literature data.²⁰⁸

Dimethylamino-maleimide 31.

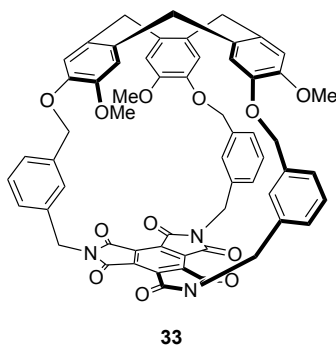
To a solution of **30** (0.55 g, 3.13 mmol) and DIPEA (1.09 mL, 6.25 mmol) in MeOH (40 mL) was added dimethylamine (40% aqueous solution, 0.79 mL, 6.25 mmol) at room temperature. The reaction was stirred for 3 hours. Solvents were removed under vacuum. The crude was purified by a silica gel column chromatography (P.E./ethyl acetate: 1/1) to afford **31** (0.29 g, 65%) as a yellow solid. R_f (SiO₂, P.E./ethyl acetate: 50/50): 0.50. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.24 (br, 1H), 4.79 (s, 1H), 3.18 (br, 6H). The NMR spectra matched the reported literature data.²⁰⁸

Tris(vanillylalcohol-*m*-xylene)benzenetriimide 32.

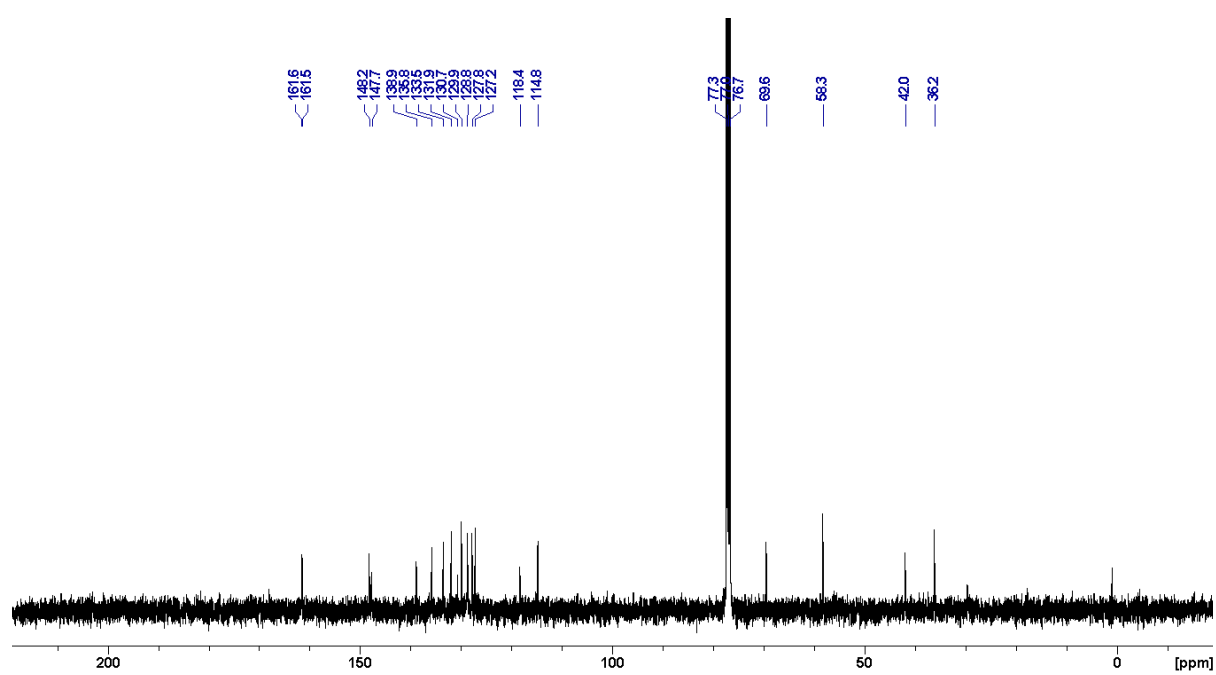
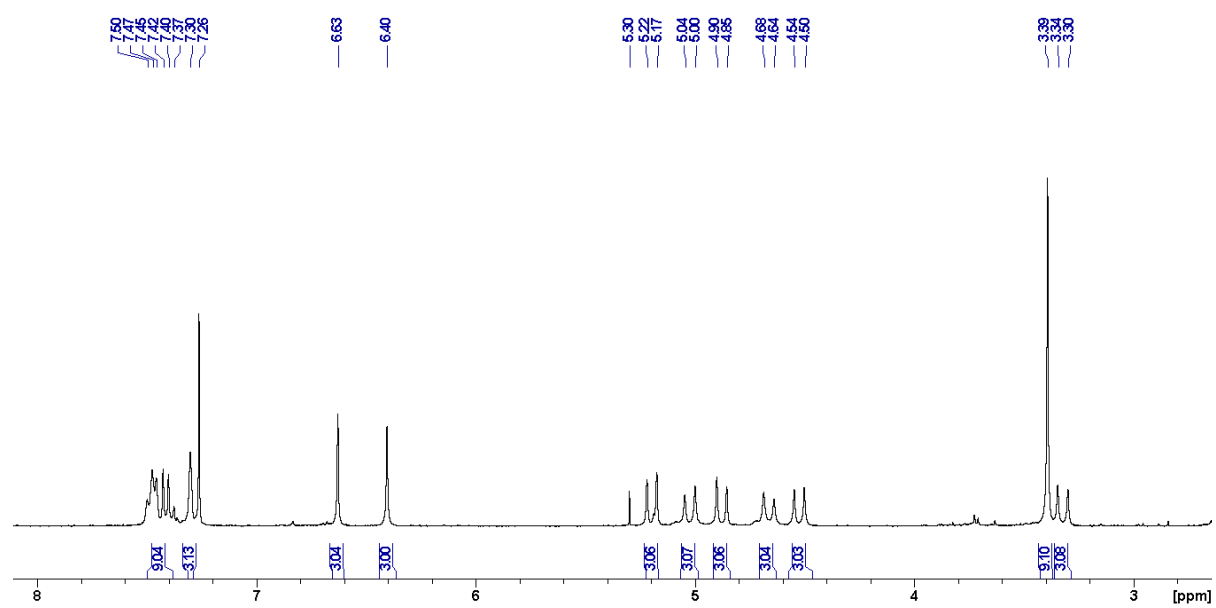
To a suspension of **27** (20 mg, 0.02 mmol) in EtOH (2 mL), was added Vanillyl alcohol (11 mg, 0.07 mmol) and potassium carbonate (11 mg, 0.08 mmol). The reaction mixture was refluxed for 6 hours. Solvent was removed under reduced pressure, water (2 mL) and EtOAc (2 mL) were added and the solution was stirred at room temperature overnight. Aqueous layer was extracted with EtOAc (2 x 20 mL). The combined organic layers were washed with 10% aqueous NaOH solution (1 x 30 mL), brine (1 x 20 mL) and dried over MgSO₄. The crude product was purified by silica gel column (SiO₂, CH₂Cl₂/EtOAc: 70/30 gradient) afforded **32** as a white solid (21 mg, 80%). R_f (SiO₂, CH₂Cl₂/EtOAc: 70/30): 0.19. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.45 (br,

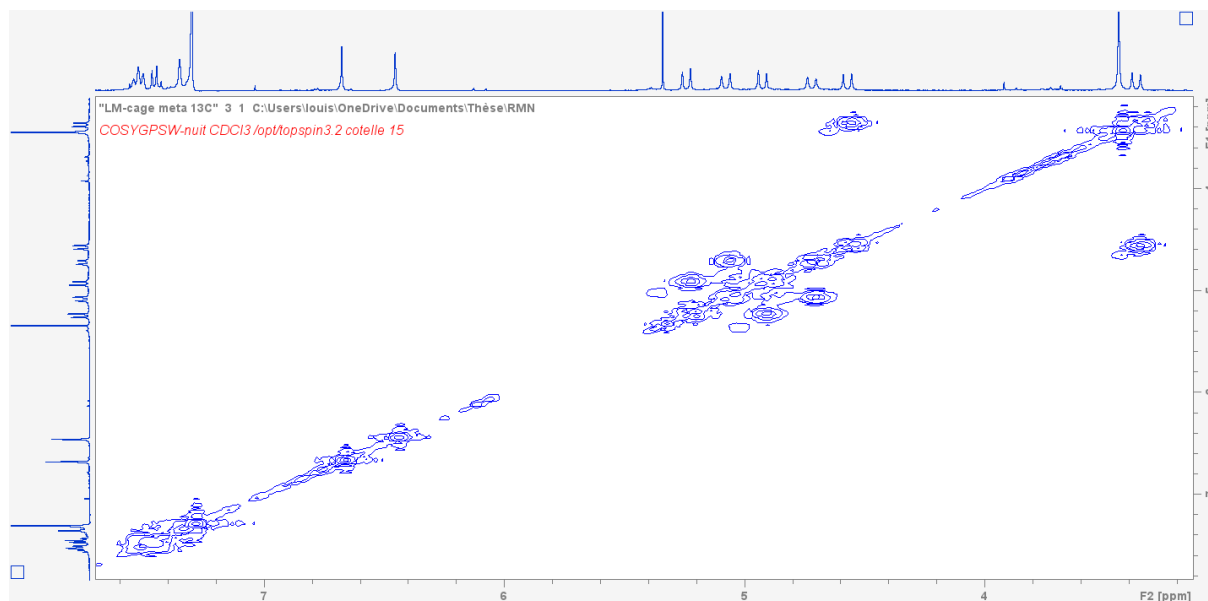
3H), 7.38 – 7.30 (m, 9H), 6.96 (br, 3H), 6.88 – 6.80 (m, 6H), 5.16 (s, 6H), 4.71 (d, $^3J = 5.7$ Hz, 6H), 4.66 (d, $^3J = 5.6$ Hz, 6H), 3.91 (s, 9H). $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): 149.9, 147.6, 138.1, 137.9, 128.8, 126.6, 126.5, 125.8, 119.4, 114.1, 111.0, 105.6, 65.3, 56.0, 33.3, 30.9. **ADVION-MS**: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 1054.0

***meta*-hemicryptophane 33.**



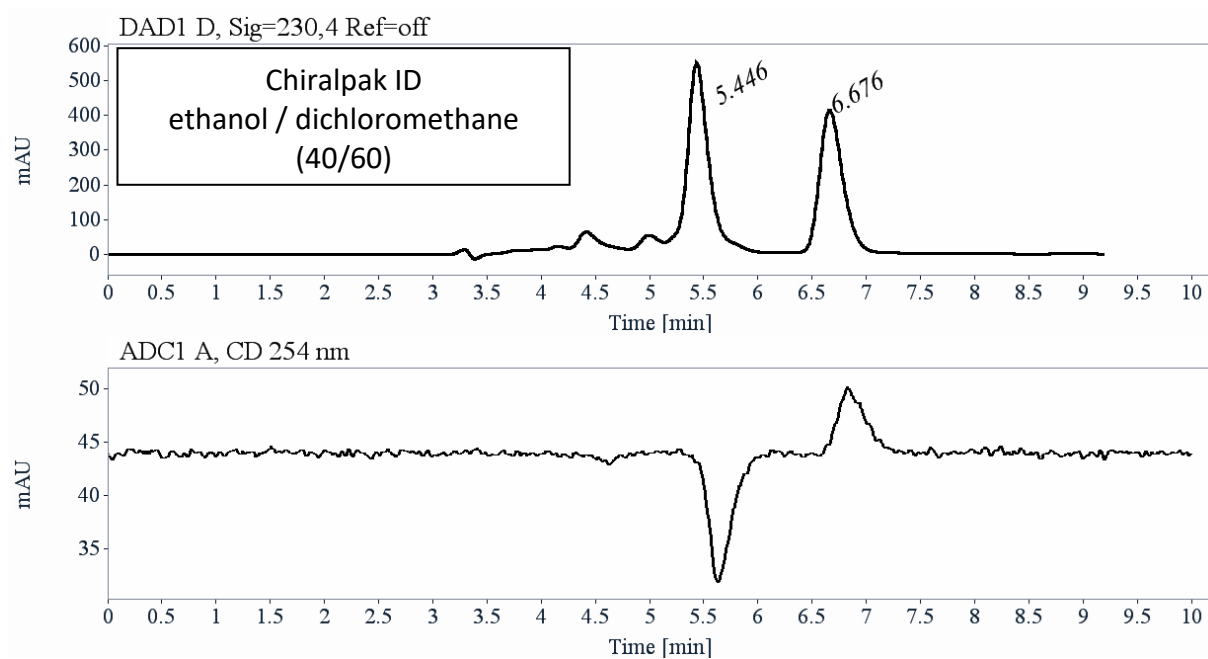
To a solution of CTV **49** (0.495 g, 0.511 mmol, 1 eq) and benzenetriimide **25b** (0.146 g, 0.511 mmol, 1 eq) in DMF (123 mL) was added DIPEA (1.33 mL, 2.556 mmol, 5 eq). The resulting mixture was stirred at 60°C for 3 days. The crude material was purified by silica gel column chromatography (CHCl_3 /acetone: 80/20) to give **33** as an orange powder (0.170 g, 33%). **Mp**: > 250 °C ; **IR** (neat): 2928 (w) C-H vibrations in methoxy functional group, 1778 (w), 1732 (m) C=O vibrations in imide functional group, 1607 (w), 1508 (m), 1443 (w), 1377 (m), 1338 (w), 1261 (m), 1216 (w), 1187 (w), 1137 (m), 1084 (w), 1022 (w). **R_f** (SiO_2 , CH_2Cl_2 /acetone: 90/10): 0.26. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 7.50 - 7.37 (m, 9H), 7.30 (s, 3H), 6.63 (s, 3H), 6.40 (s, 3H), 5.20 (d, $^2J_{\text{H-H}} = 13.4$, 3H), 5.02 (d, $^2J_{\text{H-H}} = 14.1$, 3H), 4.88 (d, $^2J_{\text{H-H}} = 13.4$ Hz, 3H), 4.66 (d, $^2J_{\text{H-H}} = 14.1$ Hz, 3H), 4.52 (d, $^2J_{\text{H-H}} = 13.9$ Hz, 3H), 3.39 (s, 9H), 3.32 (d, $^2J_{\text{H-H}} = 13.9$ Hz, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): 161.6, 161.5, 148.2, 147.7, 138.9, 135.8, 133.5, 131.9, 130.7, 129.9, 128.8, 127.8, 118.4, 114.8, 69.6, 58.3, 42.0, 36.2. **HRMS** (ESI-TOF) m/z calc for $\text{C}_{60}\text{H}_{45}\text{N}_3\text{O}_{12}\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 1022.2895, found 1022.2896.





Analytical chiral HPLC separation for *meta*-hemicryptophane **33:**

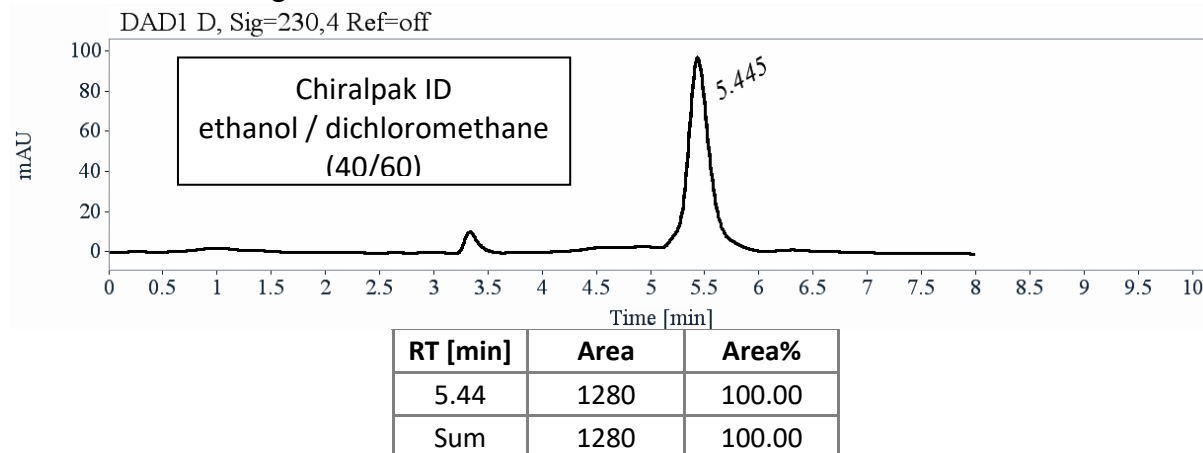
- The sample is dissolved in dichloromethane, injected on the chiral column, and detected with an UV detector at 230 nm and a circular dichroism detector at 254 nm. The flow-rate is 1 mL/min.



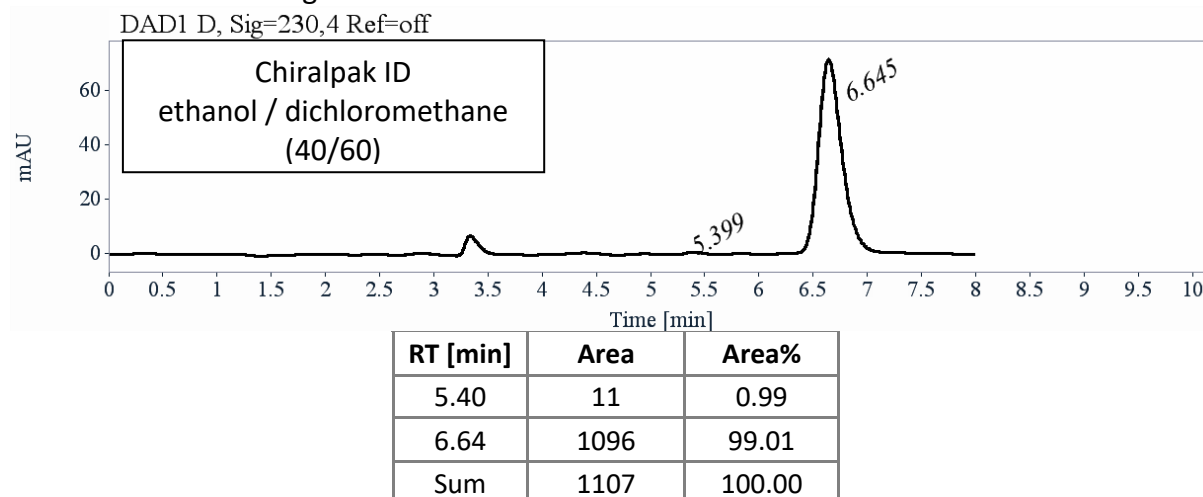
RT [min]	Area	Area%	Capacity Factor	Enantioselectivity	Resolution (USP)
5.45	6844	52.65	0.85		
6.68	6155	47.35	1.26	1.49	3.43
Sum	12999	100.00			

Preparative separation *meta*-hemicryptophane **33**:

- Sample preparation: About 12 mg of compound **33** are dissolved in 2 mL of a mixture dichloromethane / ethanol (75/25).
- Chromatographic conditions: Chiralpak ID (250 x 10 mm), ethanol / dichloromethane (40/60) as mobile phase, flow-rate = 5 mL/min, UV detection at 310 nm.
- Injections (stacked): 5 times 400 μ L, every 6.8 minutes.
- First fraction: 5 mg of the first eluted enantiomer with ee > 99.5 %



- Second fraction: 4 mg of the second eluted enantiomer with ee > 98 %

Optical rotations

Optical rotations were measured on a Jasco P-2000 polarimeter with a halogen lamp (589, 578 and 546 nm), in a 10 cm cell, thermostated at 25°C with a Peltier controlled cell holder.

λ (nm)	<i>meta</i> -hemicryptophane 33 first eluted on Chiralpak ID $[\alpha]_{\lambda}^{25}$ (CH ₂ Cl ₂ , c = 0.25)	<i>meta</i> -hemicryptophane 33 second eluted on Chiralpak ID $[\alpha]_{\lambda}^{25}$ (CH ₂ Cl ₂ , c = 0.23)
589	+ 9	- 9
578	+ 9	- 9
546	+ 10	- 10

Electronic Circular Dichroism

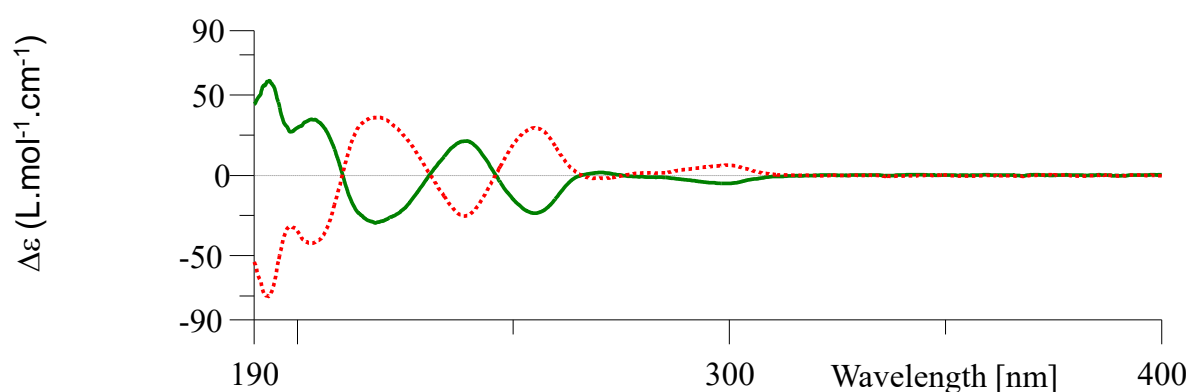
ECD and UV spectra were measured on a JASCO J-815 spectrometer equipped with a JASCO Peltier cell holder PTC-423 to maintain the temperature at $25.0 \pm 0.2^\circ\text{C}$. A CD quartz cell of 1 mm of optical pathlength was used. The CD spectrometer was purged with nitrogen before recording each spectrum, which was baseline subtracted.

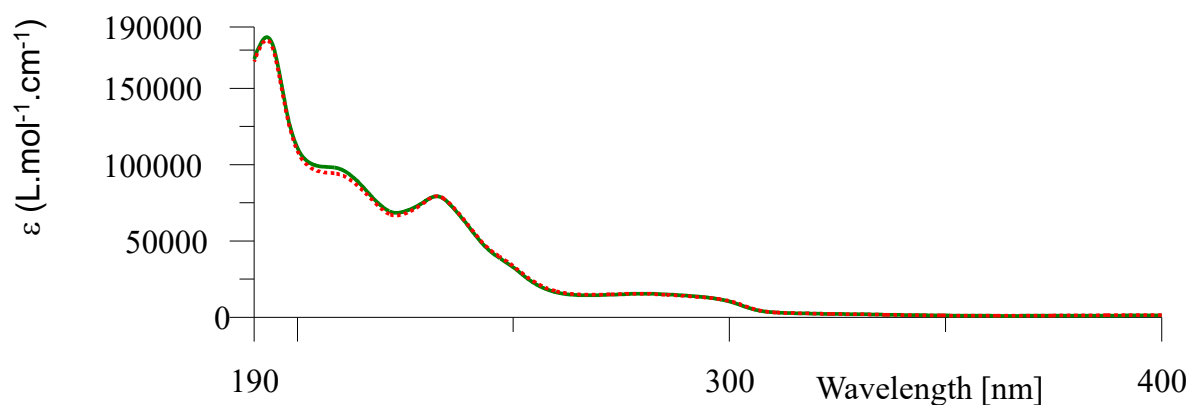
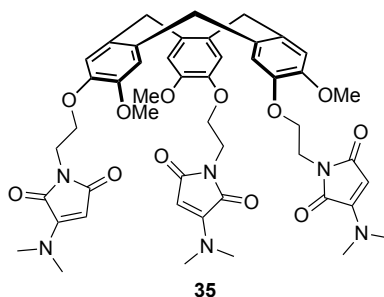
The baseline was always measured for the same solvent and in the same cell as the samples.

The spectra are presented without smoothing and further data processing.

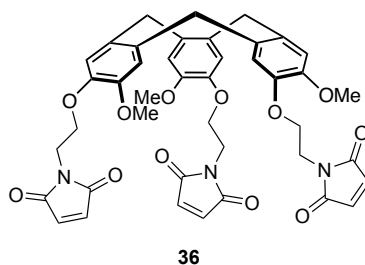
- first eluted enantiomer: green solid line, concentration = $0.096 \text{ mmol.L}^{-1}$ in acetonitrile.
- second eluted enantiomer: red dotted line, concentration = $0.088 \text{ mmol.L}^{-1}$ in acetonitrile.

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

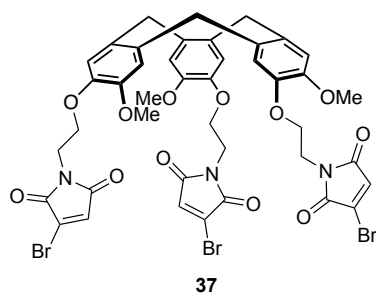


**CTV (-OMe, -OCH₂CH₂dimethylaminemaleimide) 35.**

To a solution of CTV **37** (153 mg, 0.151 mmol) and DIPEA (117 mg, 0.908 mmol) in MeOH (10 mL), was added dimethylamine (41 mg, 0.908 mmol). The resulting mixture was stirred 2 days at room temperature. Solvent was evaporated under vacuum. Water was added, (10 mL) the aqueous layer was extracted with EtOAc (3 x 10 mL). Organic layer was washed with water (2 x 10 mL), dried over MgSO₄ and evaporated under vacuum to yield **35** as a yellow solid (98 mg, 72%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): 7.11 (s, 3H), 7.06 (s, 3H), 4.96 (s, 3H), 4.68 (d, ²J_{H-H} = 13.6 Hz, 3H), 4.00 (t, ³J = 5.9 Hz, 6H), 3.71 - 3.64 (m, 15H), 3.47 (d, ²J_{H-H} = 13.6 Hz, 3H), 3.11 (br, 18H). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): 170.6, 167.2, 151.2, 148.5, 146.6, 133.7, 116.9, 115.1, 88.8, 66.3, 60.1, 56.5, 37.4, 21.5, 14.7. **ADVION-MS**: [M+Na]⁺ 930.2.

CTV (-OMe, -OCH₂CH₂maleimide) 36.

In a 10 mL round-bottom flask, maleic anhydride (109 mg, 1.12 mmol) was dissolved in acetic acid (2 mL). CTV-NH₂ **16** (100 mg, 0.186 mmol) was added and the reaction mixture was refluxed for 18 hours. The mixture was then allowed to reach at room temperature and transferred in a 250 mL beaker. 10% aqueous NaHCO₃ solution was slowly added until effervescence stop. The aqueous layer was extracted with EtOAc (3 x 10 mL). Organic layer was washed with 1M HCl solution (2 x 10 mL) and brine (1 x 10 mL), dried over MgSO₄ and evaporated under vacuum to yield **36** as a yellow solid (45 mg, 31%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): 7.08 (s, 3H), 7.04 (s, 3H), 7.02 (s, 6H), 4.68 (d, ²J_{H-H} = 13.6 Hz, 3H), 4.06 - 3.99 (m, 6H), 3.77 - 3.70 (m, 6H), 3.66 (s, 9H), 3.47 (d, ²J_{H-H} = 13.6 Hz, 3H). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): 172.5, 148.5, 146.6, 135.1, 133.6, 132.5, 116.9, 113.8, 66.3, 56.5, 37.3. **ADVION-MS**: [M+Na]⁺ 800.9.

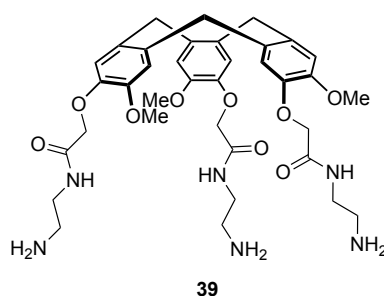
CTV (-OMe, -OCH₂CH₂bromomaleimide) 37.

In a 10 mL round-bottom flask, CTV-NH₂ **16** (60 mg, 1.12 mmol) was dissolved in acetic acid (2 mL). Bromomaleic anhydride (118 mg, 0.670 mmol) was added and the reaction mixture was refluxed for 8 hours. The mixture was then allowed to reach at room temperature and transferred in a 250 mL beaker. 10% aqueous NaHCO₃ solution was slowly added until effervescence stop. The aqueous layer was extracted with EtOAc (3 x 10 mL). Organic layer was washed with 1M HCl solution (2 x 10 mL) and brine (1 x 10 mL), dried over MgSO₄ and evaporated under vacuum to yield **37** as a yellow solid (108 mg, 95%). ¹H NMR (400 MHz,

DMSO- d_6): 7.47 (s, 3H), 7.08 (s, 3H), 7.04 (s, 3H), 4.68 (d, $^2J_{\text{H-H}} = 13.6$ Hz, 3H), 4.04 - 3.98 (m, 6H), 3.81 - 3.75 (m, 6H), 3.66 (s, 9H), 3.47 (d, $^2J_{\text{H-H}} = 13.6$ Hz, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, DMSO- d_6): 173.3, 169.2, 148.3, 146.3, 133.8, 132.9, 132.4, 130.9, 130.3, 66.3, 56.5, 55.0, 37.4.

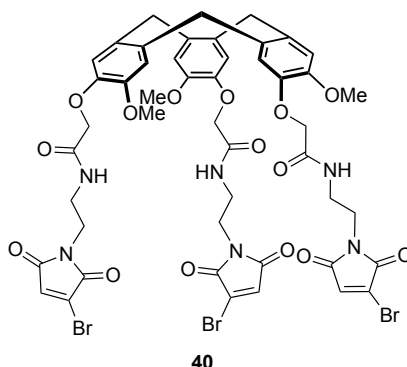
ADVION-MS: $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 1037.0.

CTV (-OMe, -OCH₂CONHCH₂CH₂NH₂) 39.



A suspension of CTV **38** (1.22 g, 1.95 mmol) in ethylenediamine (75 mL) was stirred at reflux for 48 hours. The solution was cooled to room temperature, poured in water (250 mL) and stored at 4°C overnight. The resulting precipitate was filtered, washed with water and dried under vacuum to give **39** as a white solid (623 mg, 45%). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl₃): 7.67 (br, 3H), 6.85 (s, 3H), 6.76 (s, 3H), 4.74 (d, $^2J_{\text{H-H}} = 13.6$ Hz, 3H), 4.61 (d, $^2J = 15.5$ Hz, 3H), 4.48 (d, $^2J = 15.5$ Hz, 3H), 3.97 (s, 9H), 3.53 (d, $^2J_{\text{H-H}} = 13.6$ Hz, 3H), 3.47 - 3.35 (m, 3H), 3.13 - 2.98 (m, 3H), 2.47 - 2.34 (m, 3H), 2.28 - 2.13 (m, 3H). The NMR spectra matched the reported literature data.²⁸⁵

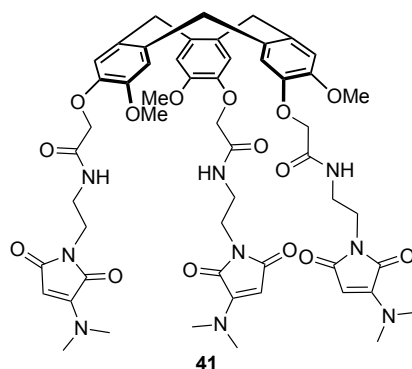
CTV (-OMe, -OCH₂CONHCH₂CH₂bromomaleimide) 40.



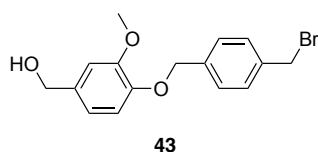
In a 15 mL round-bottom flask, CTV **39** (100 mg, 0.141 mmol) was dissolved in acetic acid (5 mL). Bromomaleic anhydride (149 mg, 0.846 mmol) was added and the reaction mixture was refluxed for 8 hours. The mixture was then allowed to reach room temperature and transferred in a 250 mL beaker. 10% aqueous NaHCO₃ solution was slowly added until

effervescence stop. The aqueous layer was extracted with EtOAc (3 x 10 mL). Organic layer was washed with 1M HCl solution (2 x 10 mL) and brine (1 x 10 mL), dried over MgSO₄ and evaporated under vacuum to yield **40** (48 mg, 29%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): 7.44 (s, 3H), 7.03 (s, br, 6H), 6.72 (s, 3H), 4.70 (d, ²J_{H-H} = 13.6 Hz, 3H), 4.30 (s, 6H), 3.77 (s, 9H), 3.53 (d, ²J_{H-H} = 13.6 Hz, 3H), 3.50 - 3.42 (m, 12H). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): 174.4, 165.6, 148.5, 146.6, 133.9, 133.6, 133.4, 132.5, 116.9, 115.1, 66.3, 60.1, 56.5, 37.4, 21.5, 21.2. **ADVION-MS:** [M+Na]⁺ 1207.5 (ESI+).

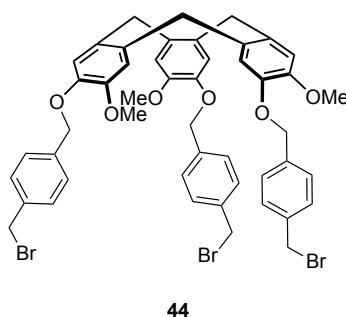
CTV (-OMe, -OCH₂CONHCH₂CH₂dimethylaminemaleimide) 41.



To a solution of CTV **40** (43 mg, 0.036 mmol) and DIPEA (28 mg, 0.218 mmol) in MeOH (5 mL), was added dimethylamine (20 mg, 0.218 mmol). The resulting mixture was stirred 20 hours at room temperature. Solvent was evaporated under vacuum. Water was added (10 mL) and the aqueous layer was extracted with EtOAc (3 x 10 mL). Organic layer was washed with water (2 x 10 mL), dried over MgSO₄ and evaporated under vacuum to yield **41** as a yellow solid (29 mg, 75%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): 7.06 (s, 3H), 7.03 (s, 3H), 6.84 (s, 3H), 4.92 (s, 3H), 4.70 (d, ²J_{H-H} = 13.6 Hz, 3H), 4.32 (s, 6H), 3.76 (s, 9H), 3.50 (d, ²J_{H-H} = 13.6 Hz, 3H), 3.46 - 3.39 (m, 12H), 2.18 - 2.12 (m, 18H). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): 170.6, 167.2, 151.2, 148.5, 146.6, 133.7, 132.6, 116.9, 115.1, 88.8, 66.3, 60.1, 56.5, 37.4, 21.5, 21.3, 14.7. **ADVION-MS:** [M+Na]⁺ 1101.1 (ESI+).

[4-((4-(bromomethyl)benzyl)oxy)-3-methoxyphenyl]methanol 43.

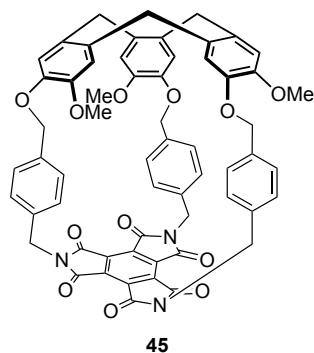
A mixture of vanillyl alcohol (0.770 g, 4.998 mmol), dibromo-*p*-xylene (1.98 g, 7.501 mmol) and K_2CO_3 (0.692 g, 5.007 mmol) were dissolved in acetone (20 mL) and heated at 70°C for 18 hours with stirring. After solvent evaporation, the crude product was dissolved in CH_2Cl_2 and washed with water. The aqueous layer was extracted three times with CH_2Cl_2 (3 x 100 mL). The combined organic layer was washed with 1 M NaOH (150 mL), dried over $MgSO_4$, filtrated and evaporated under reduced pressure. The crude material was purified by silica gel column chromatography (SiO_2 : CH_2Cl_2 /acetone: 90/10) to give **43** as a white powder (1.37 g, 81%). R_f (SiO_2 , CH_2Cl_2 /acetone: 90/10): 0.49. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7.42 - 7.38 (m, 4H), 6.96 (s, 1H), 6.84 - 6.81 (m, 2H), 5.14 (s, 2H), 4.62 (m, 2H), 4.49 (s, 2H), 3.90 (s, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): 149.9, 147.6, 137.6, 137.4, 134.4, 129.3, 127.7, 119.4, 114.2, 111.1, 70.8, 65.3, 56.0, 33.2. The NMR spectra matched the reported literature data.¹⁹⁷

CTV (-OMe, -O-*p*-bromoxylene) 44.

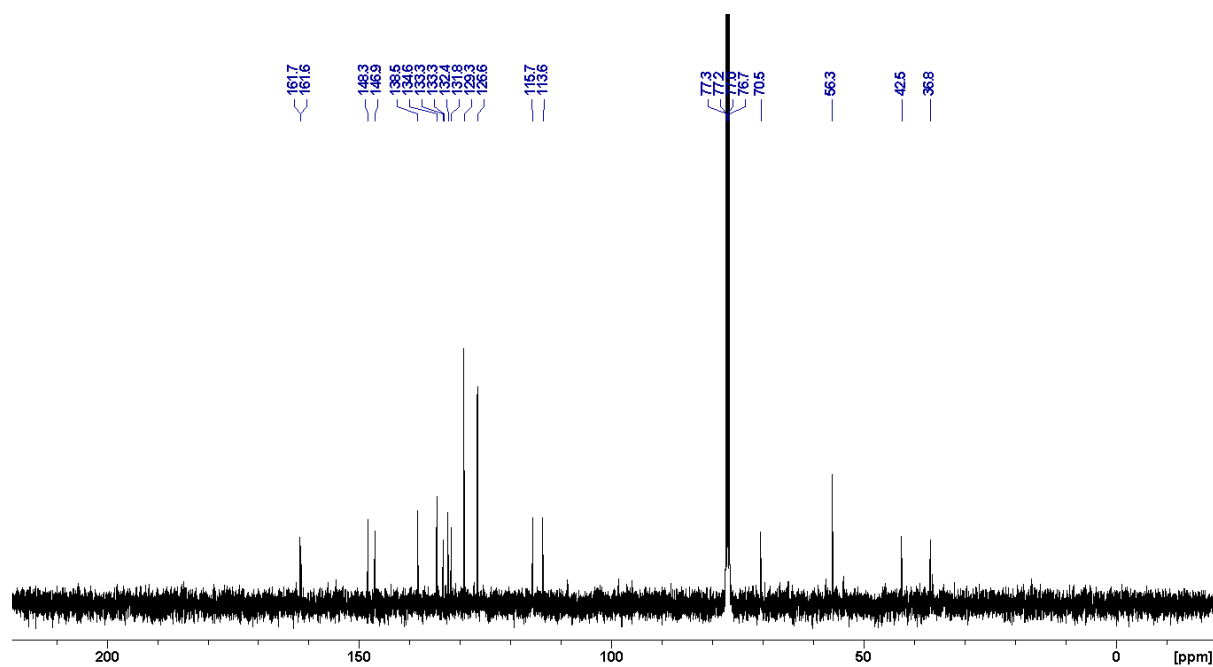
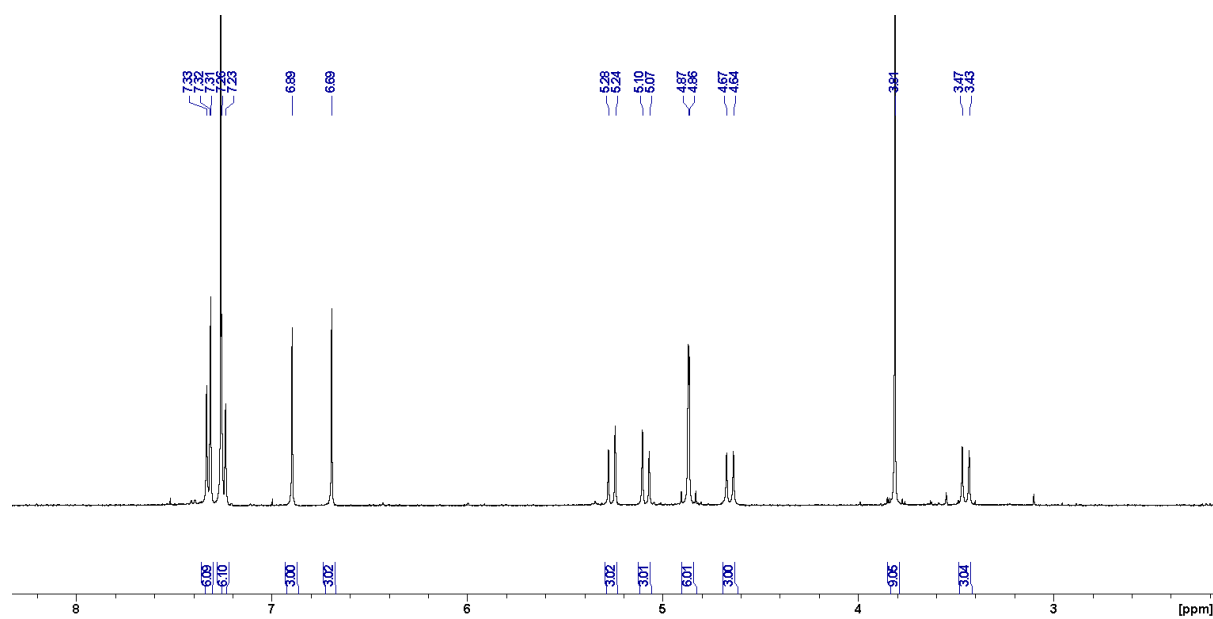
A mixture of **43** (1.19 g, 3.529 mmol) and $Sc(OTf)_3$ (0.017 g, 0.035 mmol) was dissolved in acetonitrile (21 mL) and heated at 65°C for 48 h with stirring. After solvent evaporation, water was added (75 mL) and the residue was extracted twice with CH_2Cl_2 (100 mL). The combined organic phase were washed three times with saturated NaCl solution (100 mL). The organic layer was dried over anhydrous $MgSO_4$, filtered and evaporated under reduced pressure. The crude material was purified by silica gel column chromatography (CH_2Cl_2) to give **44** as a white powder (0.913 g, 81%). R_f (SiO_2 , CH_2Cl_2): 0.52. 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 7.38 (s, 12H), 6.84 (s, 3H), 6.71 (s, 3H), 5.08 (s, 6H), 4.70 (d, $^2J_{H-H} = 13.8$ Hz, 3H), 4.49 (s, 6H), 3.74 (s, 9H), 3.45 (d,

$^2J_{\text{H-H}} = 13.8$ Hz, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): 148.6, 147.1, 137.9, 137.4, 132.9, 131.9, 129.3, 127.6, 116.4, 114.0, 71.3, 56.3, 36.5, 33.3. The NMR spectra matched the reported literature data.¹⁹⁷

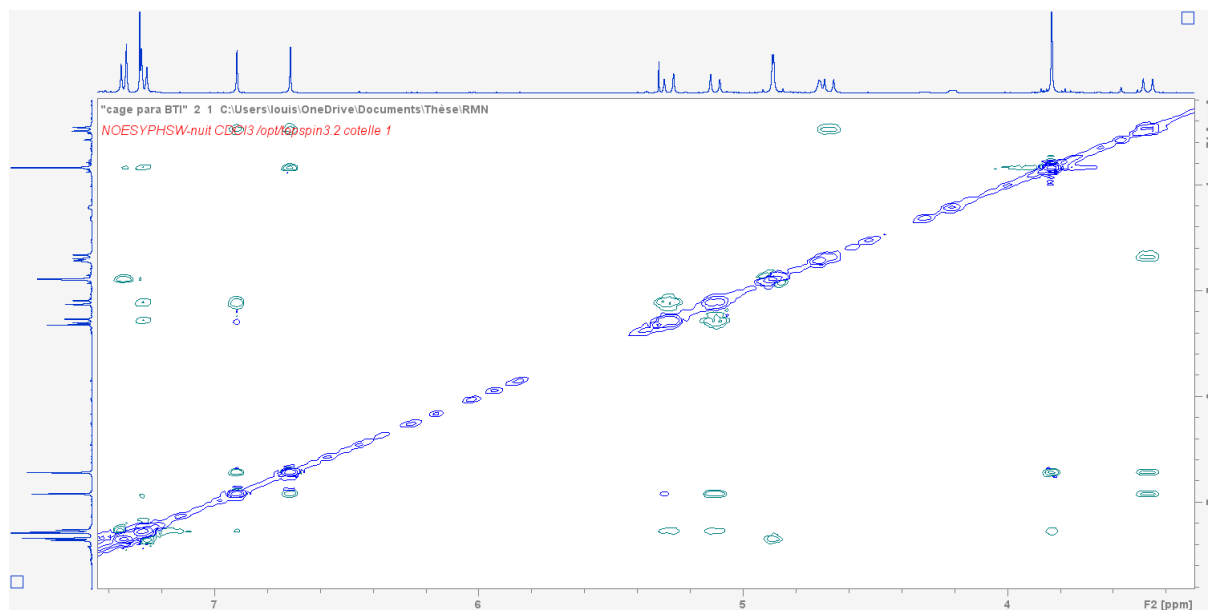
para-hemicryptophane **45**.



To a solution of **44** (0.430 g, 0.449 mmol) and benzenetriimide **25b** (0.128 g, 0.449 mmol) in DMF (100 mL), was added DIPEA (1.09 mL, 2.245 mmol). The resulting mixture was stirred at 60°C for three days. Solvent was evaporated. The crude material was purified by silica gel column chromatography (CHCl_3 /acetone (80/20)) to give **45** as an orange powder (0.102 g, 23%). R_f (SiO_2 , CHCl_3 /acetone: 95/5): 0.53. Mp : > 250 °C ; IR (neat): 2931 (w) C-H vibrations in methoxy functional group, 1775 (m), 1729 (s) C=O vibrations in imide functional group, 1671 (m), 1637 (w), 1605 (w), 1507 (m), 1477 (w), 1433 (m), 1374 (m), 1331 (m), 1263 (m), 1215 (m), 1187 (w), 1136 (m), 1085 (m), 1019 (m). $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 7.32 (d, $^3J = 8.3$ Hz, 6H), 7.24 (d, $^3J = 8.3$ Hz, 6H), 6.90 (s, 3H), 6.69 (s, 3H), 5.26 (d, $^2J_{\text{H-H}} = 14.0$, 3H), 5.08 (d, $^2J_{\text{H-H}} = 14.0$, 3H), 4.87 (m, 6H), 4.66 (d, $^2J_{\text{H-H}} = 13.9$ Hz, 3H), 3.81 (s, 9H), 3.45 (d, $^2J_{\text{H-H}} = 13.9$ Hz, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): 161.7, 161.6, 148.3, 146.9, 138.5, 134.7, 133.3, 132.4, 131.8, 129.3, 126.6, 115.7, 113.6, 70.5, 56.7, 42.5, 36.8. HRMS (ESI-TOF) m/z calc for $\text{C}_{60}\text{H}_{45}\text{N}_3\text{O}_{12}\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}$)⁺ 1022.2895, found 1022.2897.

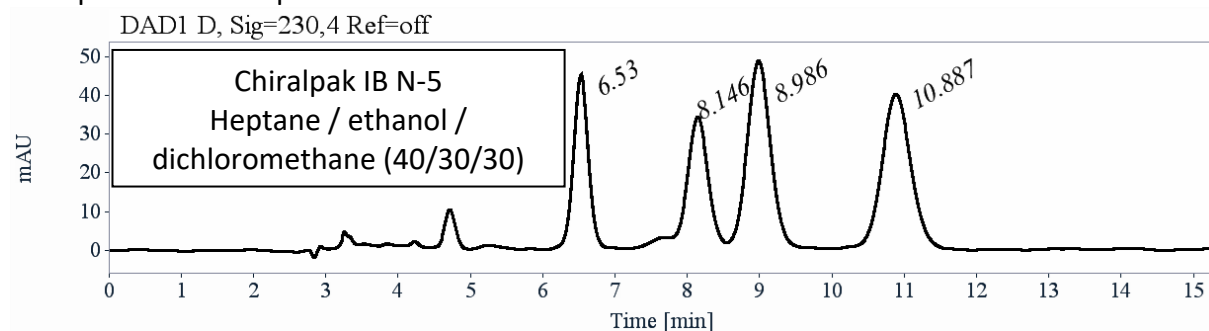


Experimental section



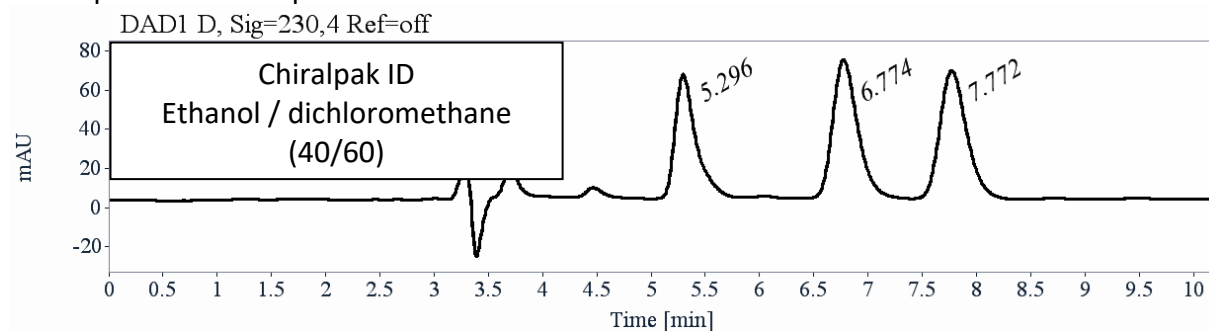
Chiral HPLC separation for *para*-hemicryptophane **45**:

Four peaks on Chiralpak ID:



RT [min]	Area	Area%	Capacity Factor	Fraction
6.53	658	18.29	1.21	A1
8.15	691	19.19	1.76	B1
8.99	1114	30.93	2.05	A2
10.89	1137	31.58	2.69	B2
Sum	3600	100.00		

Three peaks on Chiralpak ID:



RT [min]	Area	Area%	Capacity Factor	Fraction
5.30	869	27.41	0.80	A1
6.77	1157	36.48	1.30	A2
7.77	1146	36.12	1.63	B1 et B2
Sum	3172	100.00		

para-hemicryptophane **A1**, first eluted on Chiralpak ID, 2.2 mg

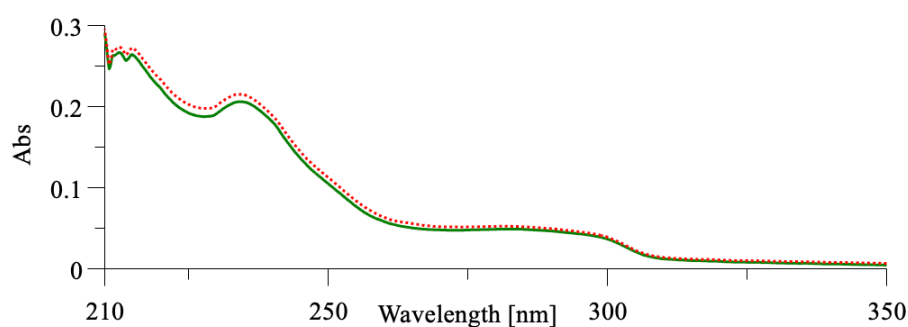
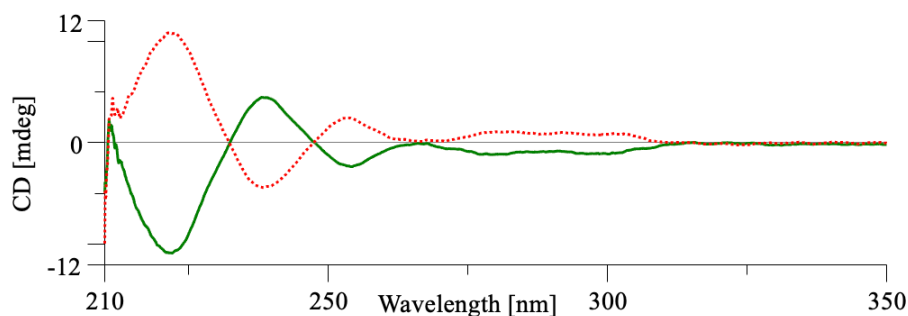
para-hemicryptophane **A2**, second eluted on Chiralpak ID, 2.2 mg

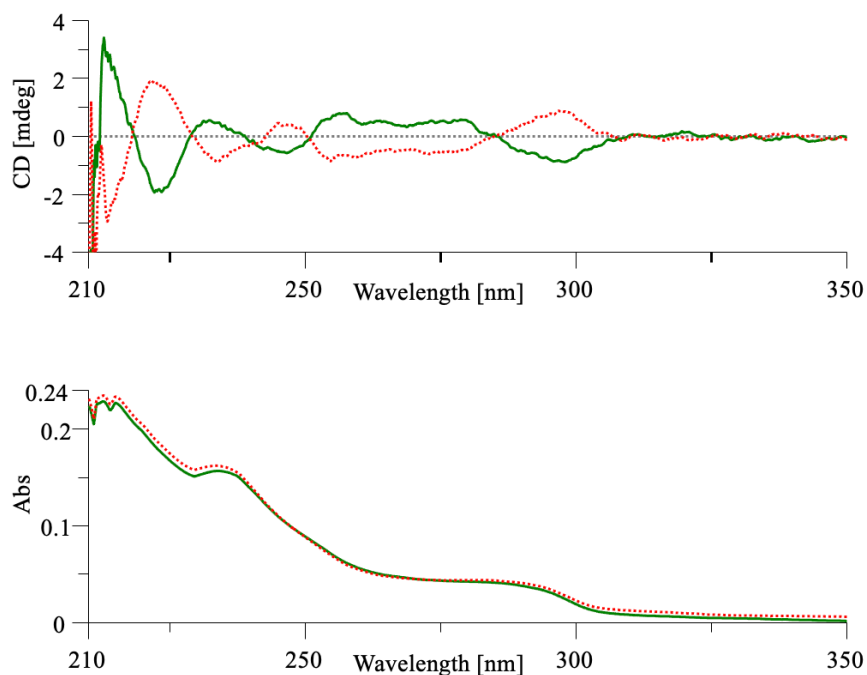
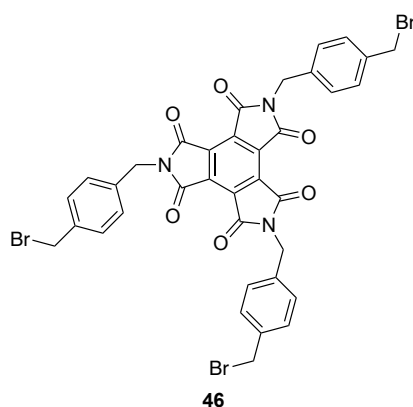
para-hemicryptophane **B1** and **B2**, third eluted on Chiralpak ID, 2.9 mg

When *para*-hemicryptophane is solubilized in a 5/3/2 dichloromethane/ethanol/heptane mixture, only B1 and B2 are obtained. A highly concentrated solution is injected onto an analytical column and the top of the B1 peak is collected directly in the ECD cell (200 microliters of solution in a cell with a 1 mm optical path). The ECD spectrum is measured. Inject again, collect the top B2 peak in the ECD cell and record the spectrum.

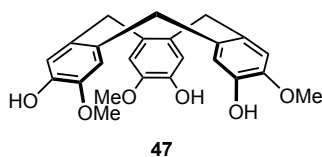
After one night in solution in a 5/3/2 dichloromethane/ethanol/heptane mixture, peaks A1 and A2 appear (25-30%), so they can be collected and the ECD spectra recorded in the same way.

- **A2/B2** ECD and UV-vis spectra:

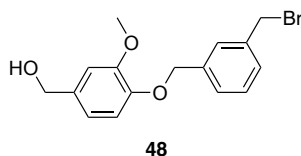


- **A1/B1** ECD and UV-vis spectra:**Tris(bromo-*p*-xylene)benzenetriimide 46.**

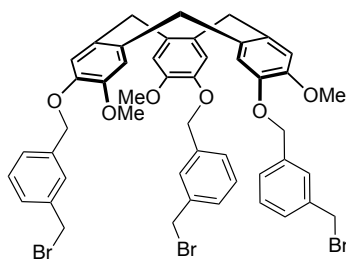
To a solution of benzenetriimide **25b** (104 mg, 0.366 mmol) and 1,4-bis(bromomethyl)benzene (579 mg, 2.20 mmol) dissolved in DMF (4 mL), was added DIPEA (340 mg, 2.63 mmol). The mixture was stirred at room temperature for 24 hours. Water was added (75 mL), the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (3 x 50 mL) and the combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtrated and evaporated under vacuum. The residue was chromatographed on a silica gel column (CH₂Cl₂/Acetone: 90/10) to give pure **46** as a white solid (20 mg, 7%). *R_f* (SiO₂, CH₂Cl₂/acetone): 0.66. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.46 (d, ³J = 8.1 Hz, 6H), 7.32 (d, ³J = 8.1 Hz, 6H), 4.92 (s, 6H), 4.42 (s, 6H). **ADVION-MS**: [M+Na]⁺ 856.2 (ESI+).

CTV (-OMe, -OH) 47.

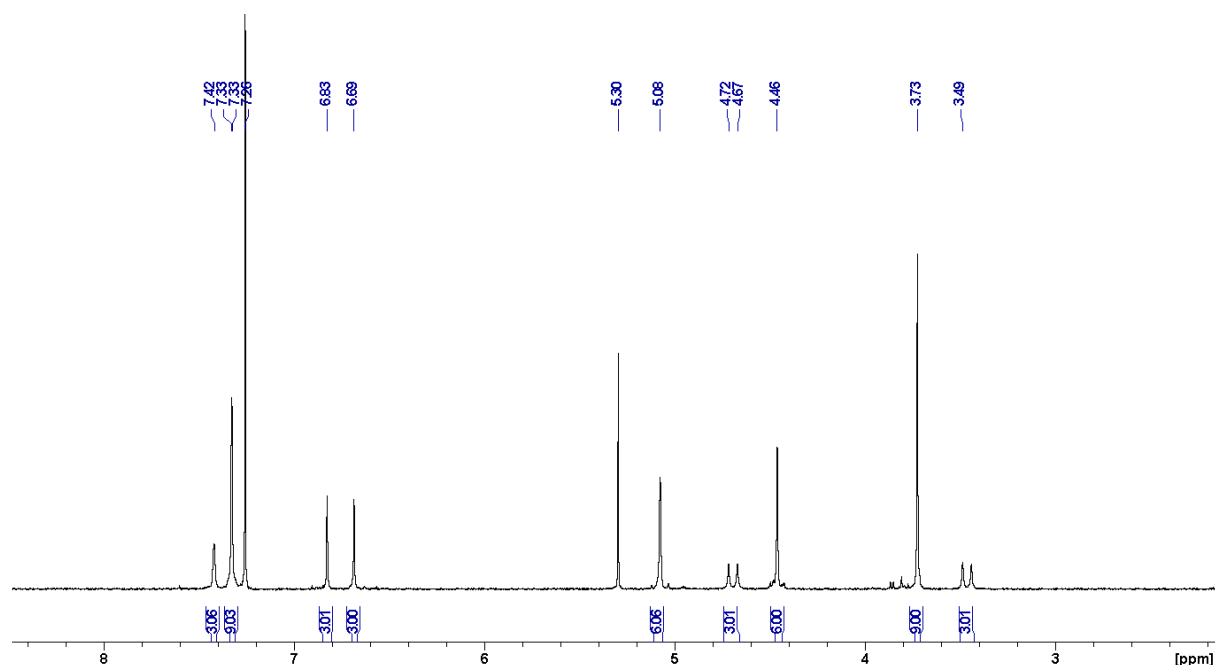
CTV **23** (1.04 g, 1.97 mmol), Pd(OAc)₂ (53.0 mg, 0.08 mmol), PPh₃ (67.0 mg, 0.26 mmol) and diethylamine (5,6 mL) were added in a 250 mL round bottom flask in a mixture of THF (34 mL) and H₂O (7 mL). The mixture was stirred at 75°C for 24 hours. The brown solution was cooled to room temperature. THF was removed under reduced pressure, EtOAc (80 mL) and H₂O (80 mL) were added. The dark precipitate was filtered off and layers were separated. Aqueous layer was extracted with EtOAc (2 x 50 mL). Organic layers were combined, washed with water and brine until neutral and dried over Na₂SO₄ before being concentrated under vacuum. The solution was poured into 200 mL of hexane. The resulting solid was filtered and dried under vacuum to give **47** as a white solid (596 mg, 74%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 6.88 (s, 3H), 6.79 (s, 3H), 5.39 (s, 3H), 4.71 (d, ²J_{H-H} = 13.7 Hz, 3H), 3.85 (s, 9H), 3.50 (d, ²J_{H-H} = 13.7 Hz, 3H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): 145.3, 144.2, 132.5, 131.2, 115.4, 112.3, 56.1, 36.3. The NMR spectra matched the reported literature data.²⁸⁴

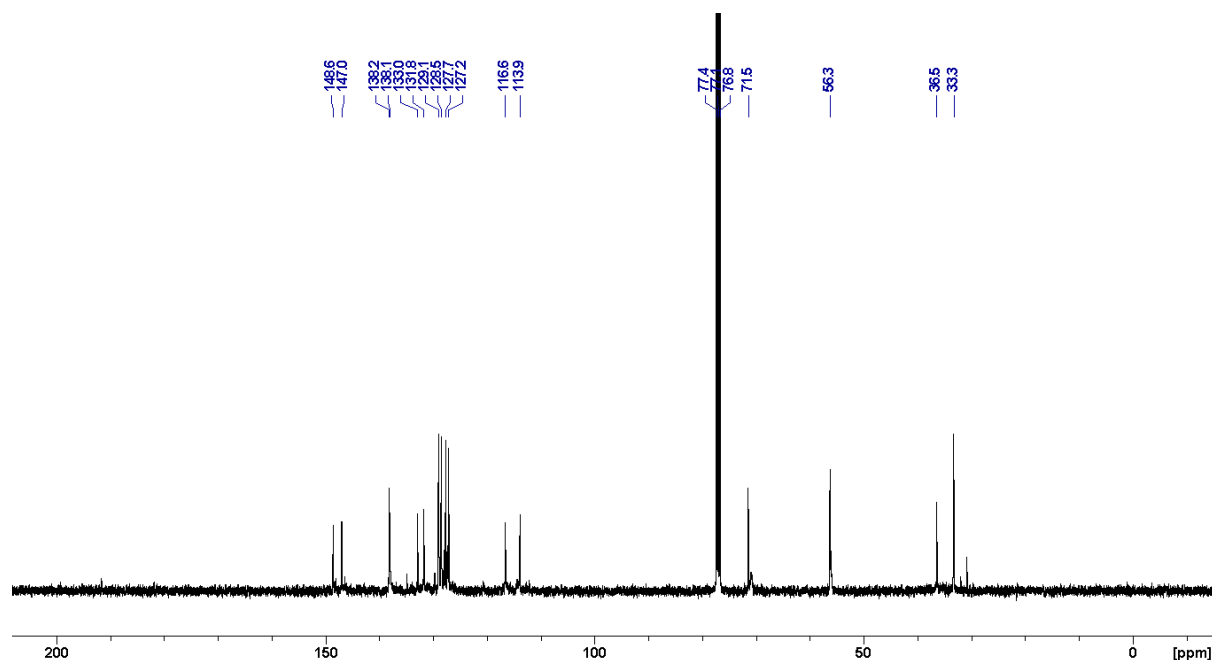
[4-((3-(bromomethyl)benzyl)oxy)-3-methoxyphenyl]methanol 48.

A mixture of vanillyl alcohol (0.385 g, 2.499 mmol, 1 eq), dibromo-*m*-xylene (0.990 g, 3.755 mmol, 1.5 eq) and K₂CO₃ (0.346 g, 2.499 mmol, 1 eq) dissolved in acetone (10 mL) was heated at 70°C overnight with stirring. After solvent evaporation the crude product was dissolved in CH₂Cl₂ and washed with water. The aqueous layer was extracted three times with CH₂Cl₂ (3 x 100 mL). The combined organic layer was washed with 1 M NaOH (150 mL), dried over MgSO₄, filtrated, and evaporated under reduced pressure. The crude material was purified by silica gel column chromatography (SiO₂: CH₂Cl₂/acetone; 90/10) to give **48** as a white powder (0.485 g, 58 %). *R*_f (SiO₂, CH₂Cl₂): 0.37. ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*): 7.47 (s, 1H, b), 7.36 - 7.34 (m, 3H), 6.96 (m, 1H), 6.85 - 6.84 (m, 2H), 5.13 (s, 2H), 4.62 (m, 2H), 4.50 (s, 2H), 3.91 (s, 3H). ¹³C NMR (100 MHz, Chloroform: 149.9, 147.6, 138.1, 137.9, 134.6, 129.0, 128.6, 127.9, 127.4, 119.4, 114.4, 111.1, 70.9, 65.2, 56.0, 30.9. **ADVION-MS**: [M+Na]⁺ 359.03 (ESI+).

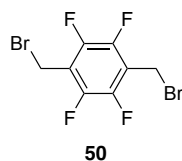
CTV (-OMe, -O-*m*-bromoxylene) **49**.**49**

A mixture of **48** (0.485 g, 1.438 mmol, 1 eq) and Sc(OTf)₃ (0.007 g, 0.014 mmol, 0.01 eq) dissolved in acetonitrile (8.6 mL) was heated at 65°C for two days with stirring. After solvent evaporation the resulting residue was extracted twice with CH₂Cl₂ (100 mL) and washed three times with saturated NaCl (100 mL). The organic layer was dried over anhydrous MgSO₄, filtered, and evaporated under reduced pressure. The crude material was purified by silica gel column chromatography (CH₂Cl₂) to give **49** as a white powder (0.199 g, 42%). *R_f* (SiO₂, CH₂Cl₂): 0.58. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.42 (s, 3H), 7.34 - 7.33 (m, 9H), 6.83 (s, 3H), 6.69 (s, 3H), 5.08 (s, 6H), 4.70 (d, ²J_{H-H} = 13.8 Hz, 3H), 4.46 (s, 6H), 3.73 (s, 9H), 3.47 (d, ²J_{H-H} = 13.8 Hz, 3H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 148.6, 147.0, 138.2, 138.1, 132.9, 131.8, 129.1, 128.5, 127.7, 127.2, 116.6, 113.9, 71.5, 56.3, 36.5, 33.4.

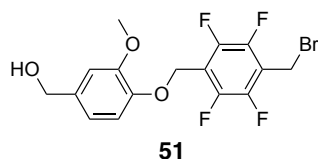




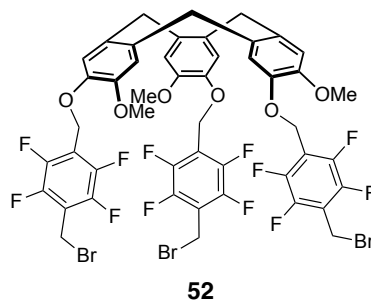
***p*-tetrafluorodibromoxylene 50.**



Under inert conditions, *p*-tetrafluorobenzenedimethanol (1.714 g, 8.16 mmol, 1 eq) was dissolved in DCM (46 mL). After cooling the mixture under ice bath, PBr_3 (6.627 g, 24.48 mmol, 3 eq) was added dropwise. The mixture was stirred at room temperature for 20 hours. 20 mL of distilled water was slowly added. Aqueous layer was extracted with 20 mL of DCM (2 times). The combined organic layers were washed with saturated NaCl (2 x 20 mL), dried over MgSO_4 and concentrated under vacuum. The product was purified by silica gel chromatography column (P.E./EtOAc: 90/10) to give **50** as a white powder (1.65 g, 61%). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 4,50 (m, 4H). ^{19}F CPD NMR (300 MHz, CDCl_3): -142.4 (m, 4F). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): 145.8, 129.5, 117.6, 16.2.

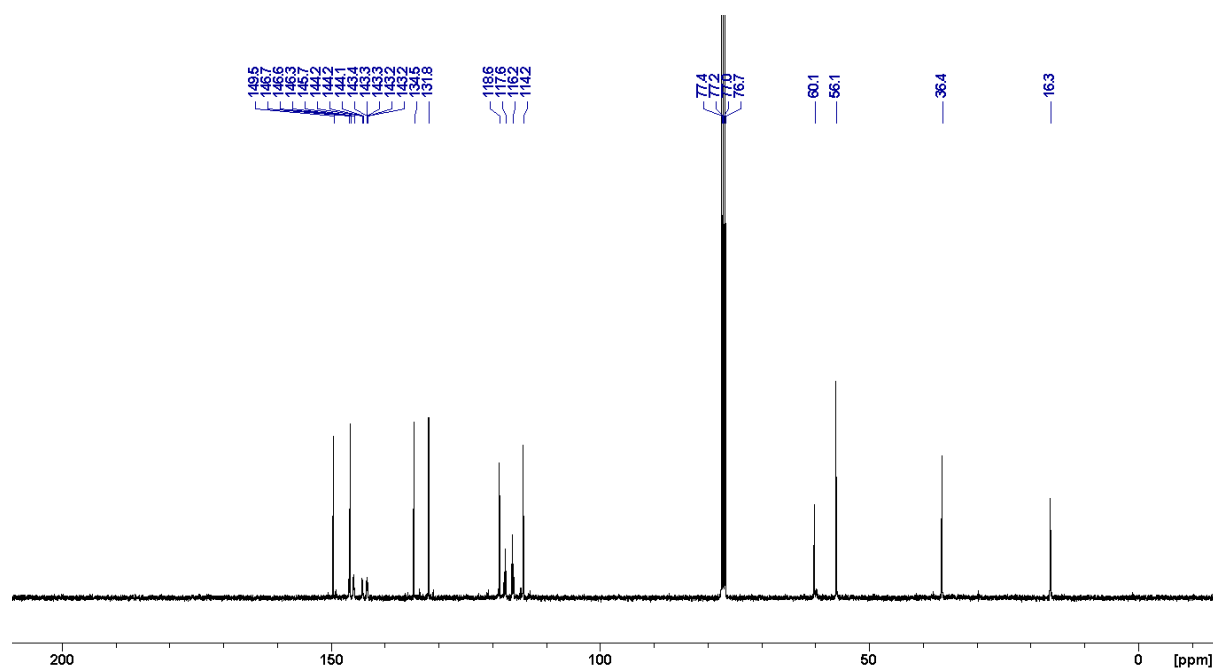
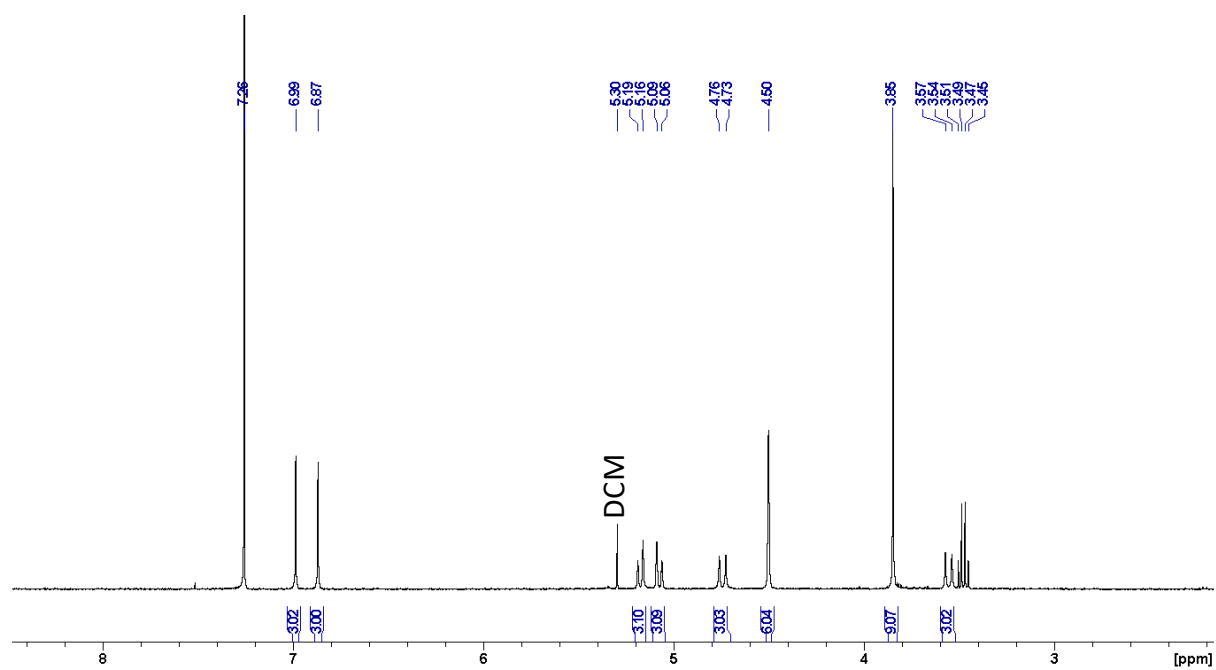
[4-((4-(bromomethyl)tetrafluorobenzyl)oxy)-3-methoxyphenyl]methanol 51.

A mixture of vanillyl alcohol (0.585 g, 3.797 mmol, 1 eq), *p*-tetrafluorodibromoxylene **50** (1.648 g, 4.936 mmol, 1.3 eq) and K₂CO₃ (0.525 g, 3.797 mmol, 1 eq) dissolved in acetone (78 mL) was heated at 70°C overnight with stirring. After solvent evaporation the crude product was dissolved in CH₂Cl₂ and washed with water. The aqueous layer was extracted three times with CH₂Cl₂ (3 x 20 mL). The combined organic layer was washed with 1 M NaOH (3 x 30 mL), dried over MgSO₄, filtrated, and evaporated under reduced pressure. The crude material was purified by silica gel column chromatography (SiO₂: CH₂Cl₂/EtOAc: 80/20) to give **51** as a white powder (0.751 g, 49 %). *R_f* (SiO₂, CH₂Cl₂/EtOAc: 80/20): 0.50. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 6.99 - 6.95 (m, 2H), 6.89 - 6.86 (m, 1H), 5.19 - 5.18 (m, 2H), 4.64 (s, 2H), 4.52 - 4.51 (m, 2H), 3.86 (s, 3H). ¹⁹F CPD NMR (300 MHz, CDCl₃): -142.1 - -142.2 (m, 2F), -142.9 - -143.0 (m, 2F). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): 150.6, 146.9, 146.1, 145.2, 135.9, 119.3, 117.3, 116.1, 111.3, 65.1, 59.61, 55.9, 16.3.

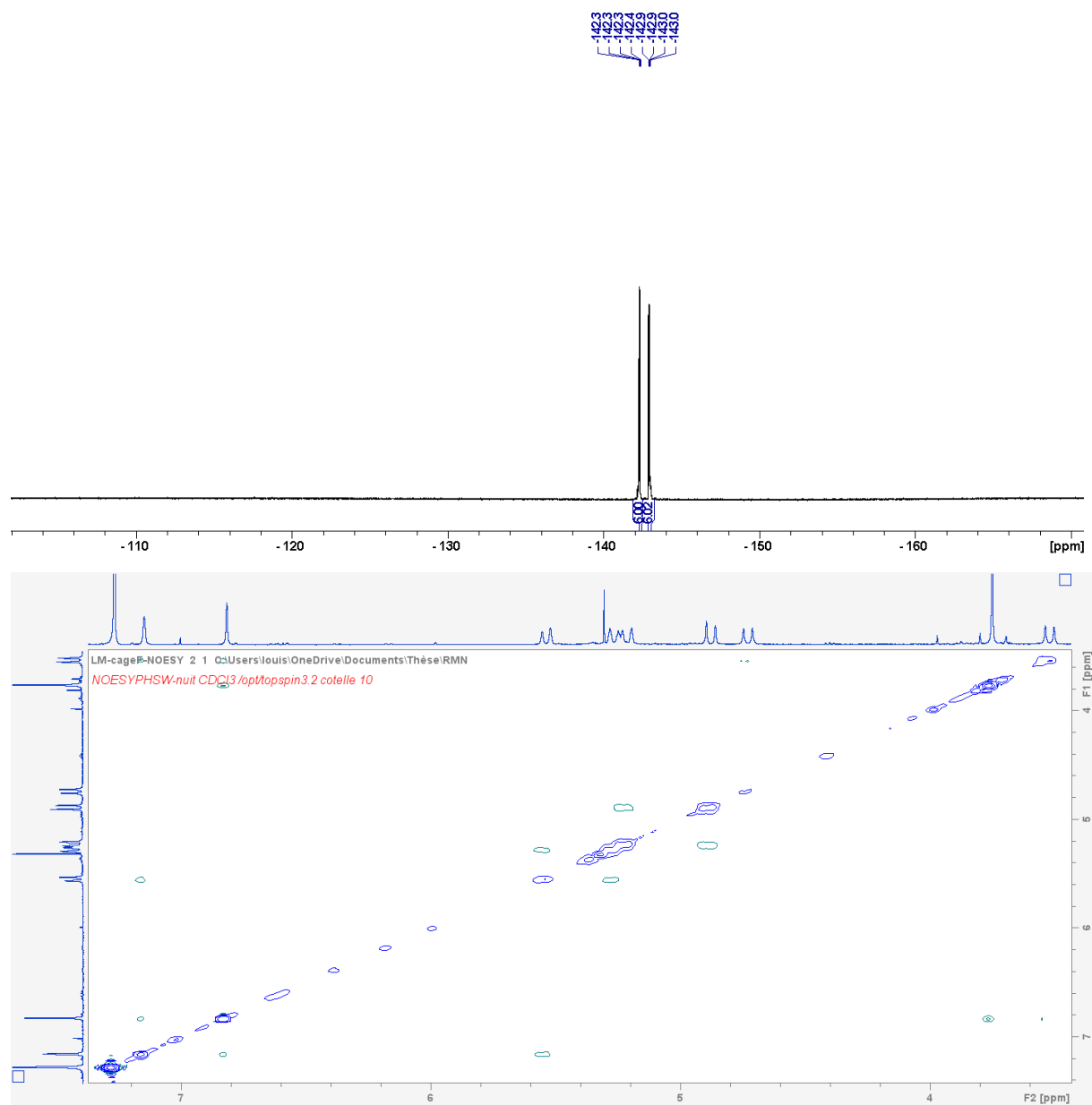
CTV (-OMe, -O-*p*-bromo-tetrafluoroxylene) 52.

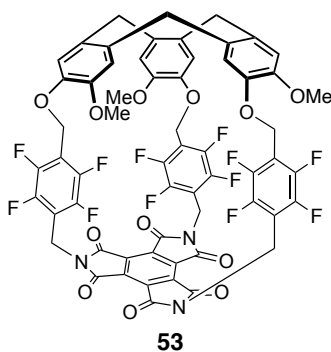
A mixture of **51** (0.678 g, 1.670 mmol, 1 eq) and Sc(OTf)₃ (0.009 g, 0.017 mmol, 0.01 eq) dissolved in acetonitrile (12 mL) was heated at 65°C for 2 days under stirring. After solvent evaporation the crude material was purified by silica gel column chromatography (CH₂Cl₂) to give **52** as a white powder (0.231 g, 36%). *R_f* (SiO₂, CH₂Cl₂): 0.40. **Mp**: 102 °C ; **IR** (neat): 2937 (w), 1608 (w), 1492 (m), 1446 (w), 1399 (w), 1373 (w), 1295 (m), 1217 (m), 1184 (w), 1143 (w), 1117 (w), 1087 (m), 1048 (m), 1025 (w). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 6.99 (s, 3H), 6.87 (s, 3H), 5.18 (d, ²J_{H-H} = 11.0, 3H), 5.08 (d, ²J_{H-H} = 11.0, 3H), 4.75 (d, ²J_{H-H} = 13.8 Hz, 3H), 4.50 (s, 6H), 3.85 (s, 9H), 3.56 (d, ²J_{H-H} = 13.8 Hz, 3H). ¹⁹F CPD NMR (300 MHz, CDCl₃): -142.3 - -142.4 (m, 6F), -

142.9 – 143.0 (m, 6F). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): 149.5, 146.6, 146.3, 145.7, 144.1, 143.2, 134.5, 131.8, 118.6, 117.6, 60.1, 56.1, 36.4, 16.3. **ADVION-MS**: $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 1194.95 (ESI+).



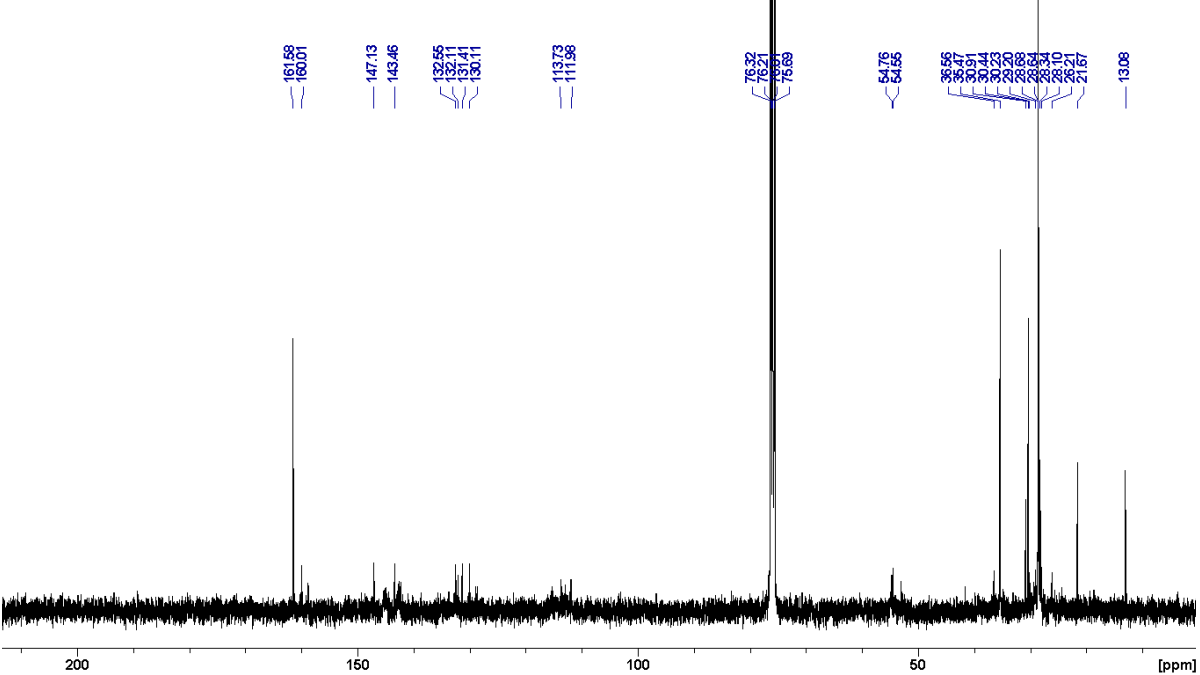
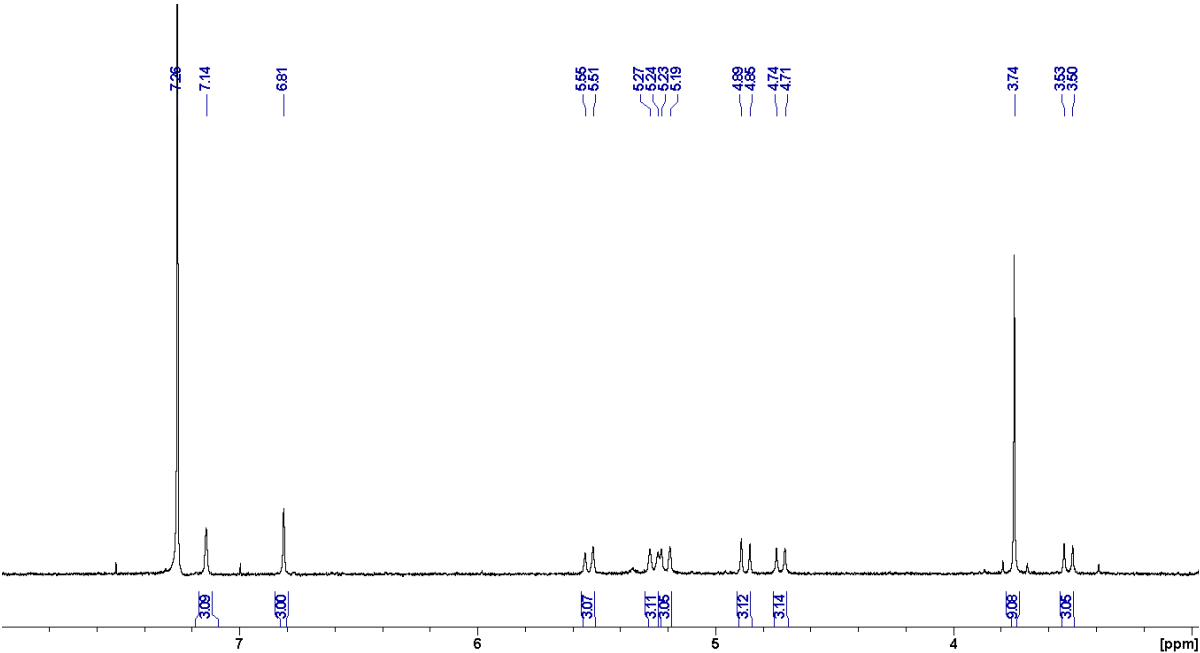
Experimental section

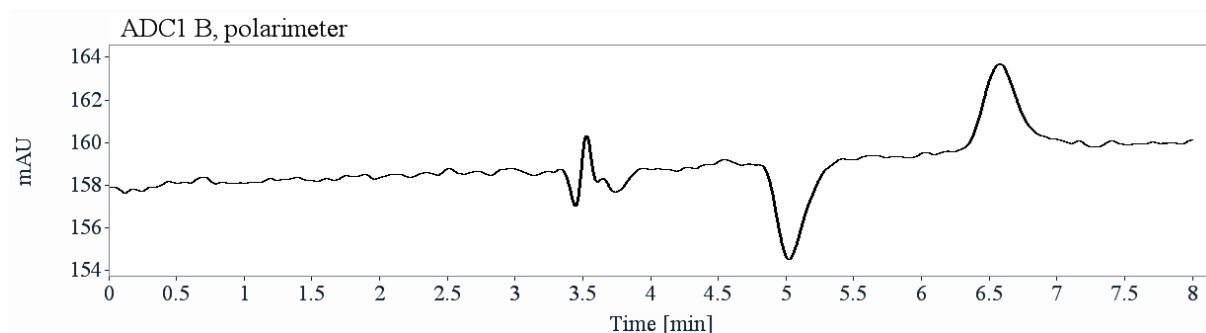


***para*-fluorinated hemicryptophane 53.**

To a solution of **52** (0.210 g, 0.179 mmol, 1 eq) and benzenetriimide **25b** (0.051 g, 0.179 mmol, 1 eq) in DMF (50 mL) was added DIPEA (0.44 mL, 0.895 mmol, 5 eq). The resulting mixture was stirred at 60°C for three days. Solvent was evaporated, 50 mL of DCM and water were added. Aqueous layer was extracted with DCM (3 x 20 mL) and organic layer was washed with water (2 x 20 mL), dried over MgSO₄ and evaporated. The crude material was purified by silica gel column chromatography (CHCl₃/acetone: 100/0 to 90/10) to give **53** as an orange powder (0.082 g, 38%). *R_f* (SiO₂, CH₂Cl₂/acetone: 90/10): 0.44. *Mp*: > 250 °C; *IR* (neat): 2925 (w) C-H vibrations in methoxy functional group, 1786 (w), 1742 (m) C=O vibrations in imide functional group, 1669 (w), 1492 (m), 1377 (m), 1337 (m), 1286 (m), 1213 (w), 1145 (w), 1083 (w), 1052 (w), 998 (w), 951 (w), 866 (w), 763 (w), 730 (w), 631 (w). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.14 (s, 3H), 6.81 (s, 3H), 5.53 (d, ²J_{H-H} = 13.4, 3H), 5.26 (d, ²J_{H-H} = 13.4, 3H), 5.21 (d, ²J_{H-H} = 14.4, 3H), 4.87 (d, ²J_{H-H} = 14.4 Hz, 3H), 4.72 (d, ²J_{H-H} = 13.9 Hz, 3H), 3.74 (s, 9H), 3.52 (d, ²J_{H-H} = 13.9 Hz, 3H). ¹⁹F CPD NMR (300 MHz, CDCl₃): -138.5 – -138.6 (m, 6F), -139.1 – -139.2 (m, 6F). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): 161.7, 160.0, 147.1, 143.5, 132.6, 132.1, 131.4, 130.1, 113.7, 111.9, 54.6, 30.4, 28.6, 21.7, 13.8. *HRMS* (ESI-TOF) *m/z* calc for C₆₀H₃₇F₁₂N₄O₁₂ (M+NH₄)⁺ 1233.2211, found 1233.2212.

Experimental section

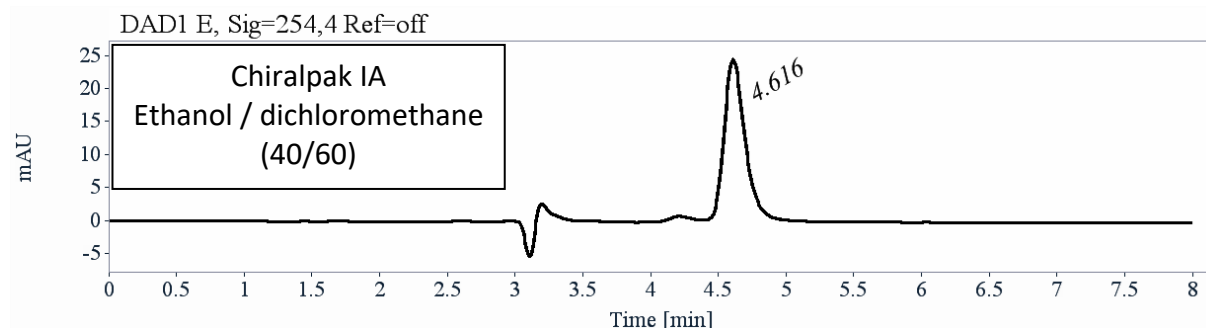




RT [min]	Area	Area%	Capacity Factor	Enantioselectivity	Resolution (USP)
4.62	2106	50.37	0.57		
6.14	2075	49.63	1.08	1.91	4.82
Sum	4181	100.00			

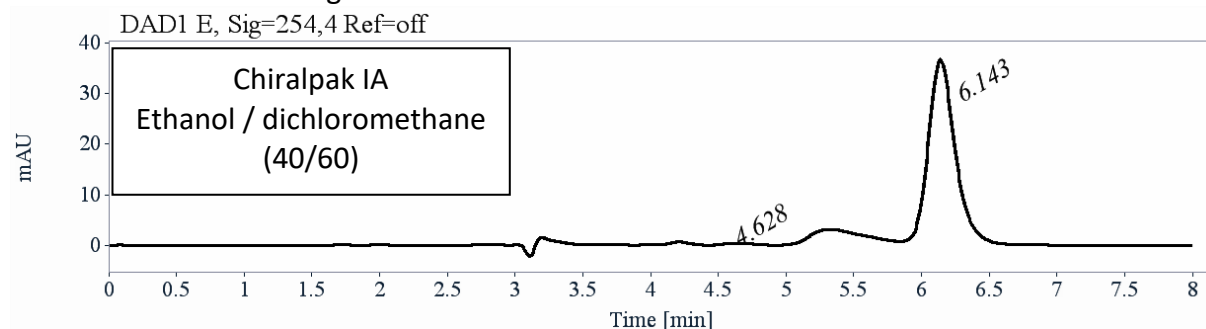
Preparative separation for *para*-fluorinated hemicryptophane **53:**

- Sample preparation: About 5 mg of compound **53** are dissolved in 2 mL of a mixture dichloromethane / ethanol (60/40).
- Chromatographic conditions: Chiralpak IA (250 x 10 mm), ethanol / dichloromethane (40/60) as mobile phase, flow-rate = 5 mL/min, UV detection at 254 nm.
- Injections (stacked): 7 times 300 μ L, every 4.5 minutes.
- First fraction: 1.9 mg of the first eluted enantiomer with ee > 99.5 %



RT [min]	Area	Area%
4.62	271	100.00
Sum	271	100.00

- Second fraction: 1.9 mg of the second eluted enantiomer with ee > 97.5 %



RT [min]	Area	Area%
4.63	6	1.12
6.14	521	98.88
Sum	527	100.00

Optical rotations:

Optical rotations were measured on a Jasco P-2000 polarimeter with a halogen lamp (589, 578, 546, 436 and 405 nm), in a 10 cm cell, thermostated at 25°C with a Peltier controlled cell holder.

λ (nm)	<i>para</i> -fluorinated hemicryptophane 53 first eluted on Chiralpak IA $[\alpha]_{\lambda}^{25}$ (CH ₂ Cl ₂ , c = 0.13)	<i>para</i> -fluorinated hemicryptophane 53 second eluted on Chiralpak IA $[\alpha]_{\lambda}^{25}$ (CH ₂ Cl ₂ , c = 0.13)
589	- 154	+ 150
578	- 161	+ 156
546	- 190	+ 184
436	- 380	+ 370
405	- 525	+ 510

Electronic Circular Dichroism:

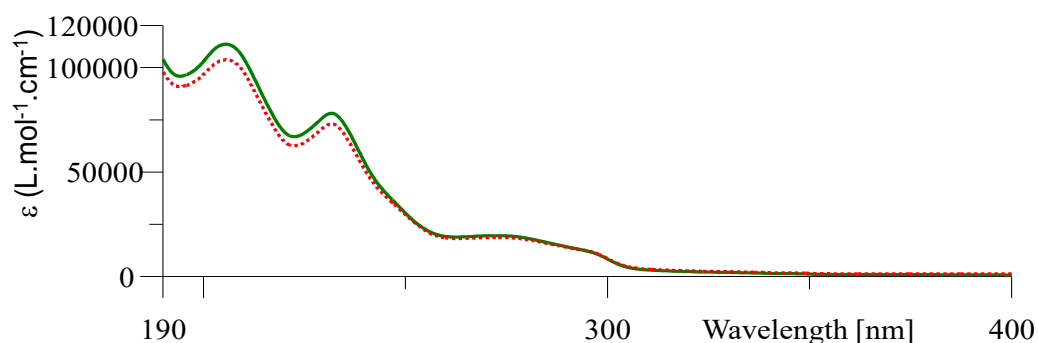
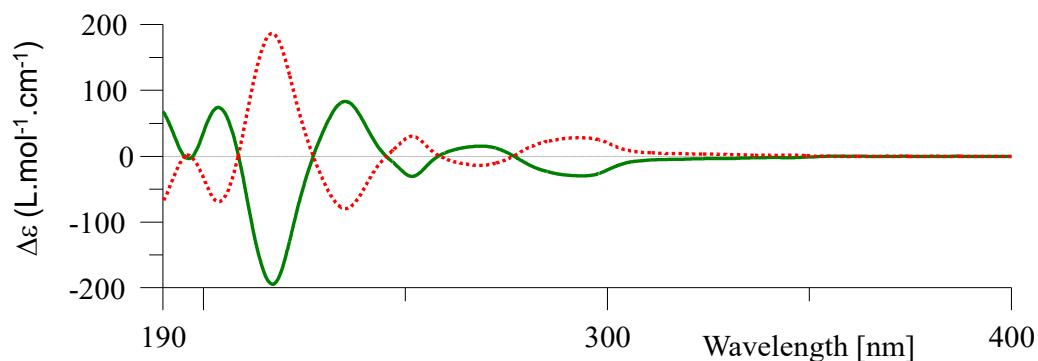
ECD and UV spectra were measured on a JASCO J-815 spectrometer equipped with a JASCO Peltier cell holder PTC-423 to maintain the temperature at 25.0 ± 0.2°C. A CD quartz cell of 1 mm of optical pathlength was used. The CD spectrometer was purged with nitrogen before recording each spectrum, which was baseline subtracted.

The baseline was always measured for the same solvent and in the same cell as the samples.

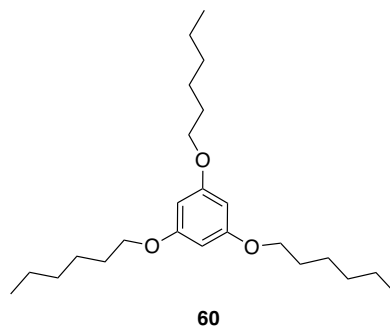
The spectra are presented without smoothing and further data processing.

- first eluted enantiomer: green solid line, concentration = 0.140 mmol.L⁻¹ in acetonitrile.
- second eluted enantiomer: red dotted line, concentration = 0.125 mmol.L⁻¹ in acetonitrile.

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

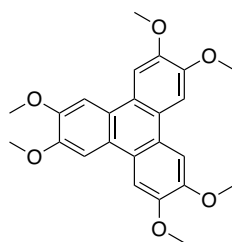


1,3,5-tri(hexyloxy)benzene **60**.

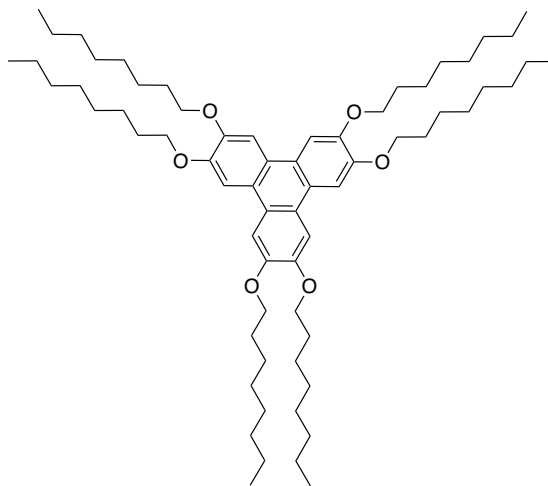


Under inert condition, K_2CO_3 (2.74 g, 19.82 mmol) was added to a solution of phloroglucinol **59** (0.50 g, 3.97 mmol) in anhydrous DMF (8.5 mL). The reaction mixture was stirred at 70 °C for 1 hour before adding 1-bromohexane (3.27 g, 19.82 mmol). The reaction mixture was stirred at 100 °C for 2 days. The mixture was cooled to room temperature and then poured in water (20 mL). Aqueous layer was extracted with EtOAc (5 x 50 mL). The combined organic layers were dried over MgSO_4 , concentrated in vacuo and subjected to a silica gel column ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{cyclohexane}$: 25/75) afforded **60** as a colorless oil (754 mg, 50%). R_f (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{cyclohexane}$: 10/90): 0.28. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 6.07 (s, 3H), 3.91 (t, $^3J = 6.6$ Hz, 6H), 1.80 – 1.72 (m, 6H), 1.50 – 1.41 (m, 6H), 1.38 – 1.31 (m, 12H), 0.92 (t, $^3J = 6.8$ Hz, 9H).

The NMR spectra matched the reported literature data.²⁸⁶

Hexamethoxytriphenylene 62.**62**

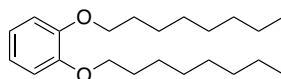
To a well stirred suspension of FeCl₃ (20.25 g, 124.8 mmol) in dichloromethane (100 mL) and concentrated sulfuric acid (0.4 g) was added dropwise a solution of veratrole (5.75 g, 41.6 mmol) in dichloromethane (25 mL). The reaction mixture was stirred for a further 2.5 hours at room temperature and then filtered. Methanol was carefully added to the dark-green solid and copious washings were performed. The precipitate was dried under reduced pressure and subjected to a silica gel chromatography column (solid deposit, CHCl₃) to give **62** (1.69 g, 10%). *R_f* (SiO₂, CHCl₃): 0.49. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.83 (s, 6H), 4.13 (s, 18H). The NMR spectra matched the reported literature data.²⁴⁶

Hexa(di(octyloxy))triphenylene 63.**63**

To a well stirred suspension of FeCl₃ (5.84 g, 36.0 mmol) in dichloromethane (30 mL) and concentrated sulfuric acid (0.11 g) was added drop-wide a solution of 1,2-di(octyloxy)benzene **72** (4.18 g, 12.0 mmol) in dichloromethane (10 mL). The reaction mixture was stirred for a further 1.5 hours at room temperature. Methanol (100 mL) was carefully added, the reaction mixture was filtered, the dark-green precipitate and washing with methanol. The filtrate was evaporated under vacuum and the residue was subjected to a silica gel chromatography

column (CH₂Cl₂/petroleum ether: 50/50) to give **63** as a colorless oil (1.69 g, 1.5%). *R_f* (SiO₂, CH₂Cl₂/P.E.: 50/50): 0.54. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.84 (s, 6H), 4.23 (t, ³J = 6.5 Hz, 12H), 1.99 – 1.89 (m, 12H), 1.62 – 1.29 (m, 60H), 0.93 – 0.87 (m, 18H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): 148.6, 128.1, 116.6, 71.5, 56.3, 36.5, 33.3.

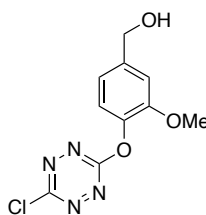
1,2-di(octyloxy)benzene **72**.



72

To a solution of catechol (2.75 g, 25 mmol) and K₂CO₃ (13.8 g, 99 mmol) in ethanol (250 mL) under inert condition, was added 1-bromooctane (18.35 g, 95 mmol). The reaction mixture was stirred under reflux for 24 hours and filtered with copious washings of ethanol. The filtrate was evaporated under reduce pressure. The residue was subjected to a silica gel column chromatography, eluting with CH₂Cl₂/P.E. (1/2) to give **72** as a colorless oil (6.86 g, 82%). *R_f* (SiO₂, CH₂Cl₂/P. E.: 33/67): 0.67. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 6.89 (s, 4H), 4.00 (t, ³J = 6.7 Hz, 4H), 3.41 (t, ³J = 6.7 Hz, 4H), 1.91 – 1.77 (m, 8H), 1.53 – 1.26 (m, 12H), 0.94 – 0.86 (m, 6H). The NMR spectra matched the reported literature data.²⁸⁷

[4-((4-(chloro-*s*-tetrazine)oxy)-3-methoxyphenyl)methanol **81**.

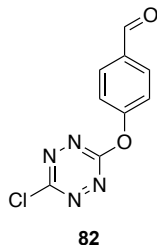


81

Under inert atmosphere, vanillyl alcohol (64 mg, 0.417 mmol) and 1,4-dichlorotetrazine (63 mg, 0.417 mmol) were dissolved in CH₂Cl₂ (10 mL). Then, 2,4,6-collidine (51 mg, 0.417 mmol) was slowly added and the reaction mixture was stirred at room temperature for 3 days. Organic layer was washed with water (3 x 25 mL) and 0.1M HCl (1 x 10 mL), dried on MgSO₄, and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography (SiO₂, CH₂Cl₂/acetone: 100/0 to 90/10, gradient), afforded **81** as a pink solid (59 mg, 53%). *R_f* (SiO₂, CH₂Cl₂/acetone: 90/10): 0.56. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): 7.30 (d, ³J

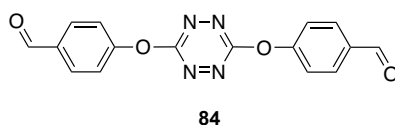
= 8.9 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.01 (d, $^3J = 8.9$ Hz, 1H), 5.31 (br, 1H), 4.55 (s, 2H), 3.75 (s, 3H). **ESI-MS**: $[M+H]^+$ 269.1 and $[M+NH_4]^+$ 286.1.

[4-(4-(chloro-*s*-tetrazine)oxy)]-benzaldehyde **82.**

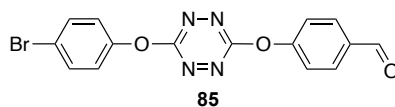


To a solution of 3,6-dichlorotetrazine (50 mg, 0.331 mmol) in anhydrous acetonitrile (2 mL) at 0°C, was added dropwise a solution of 4-hydroxybenzaldehyde (38 mg, 0.331 mmol) and triethylamine (33 mg, 0.331 mmol) in anhydrous acetonitrile (2 mL). The reaction mixture was warmed up to room and stirred for 3 hours. 1M HCl was added to quench the reaction, followed by brine. Aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (3 x 25 mL). Organic layer was dried over Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH: 100/0 to 95/5, gradient), afforded **82** as a pink solid (10 mg, 19%). (*R_f* (SiO₂, CH₂Cl₂): 0.56. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃): 10.06 (s, 1H), 8.05 (d, $^3J = 8.7$ Hz, 2H), 7.47 (d, $^3J = 8.7$ Hz, 2H). **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃): 188.6, 165.4, 164.0, 154.1, 133.1, 130.0, 119.7. **ADVION-MS**: $[M+Na]^+$ 259.0

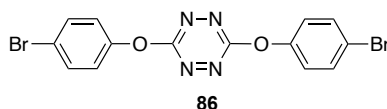
di-(hydroxybenzaldehyde)-*s*-tetrazine **84.**



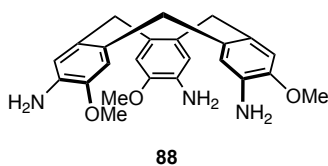
Under inert condition, 1,4-dichlorotetrazine **74** (200 mg, 1.325 mmol) and 4-hydroxybenzaldehyde **83** (327 mg, 2.676 mmol) were dissolved in anhydrous acetonitrile (13 mL). Then, triethylamine (271 mL, 2.676 mmol) was added and the mixture was stirred at room temperature for 3 hours. Solvent was evaporated and the residue was purified by a silica gel column chromatography using CH₂Cl₂/acetone: 100/0 to 90/10 as eluent affording **84** as a pink solid (295 mg, 69%). *R_f* (SiO₂, CH₂Cl₂/acetone: 95/5): 0.88. **¹H NMR** (400 MHz, CD₃CN): 10.05 (s, 2H), 8.08 (d, $^3J = 8.7$ Hz, 4H), 7.55 (d, $^3J = 8.7$ Hz, 4H). **¹³C NMR** (100 MHz, CD₃CN): 192.1, 168.1, 157.9, 135.5, 132.5, 122.3. **ESI-MS** $[M+Na]^+$ 354.06

s-tetrazine-((1-bromobenzyloxy)-(4-oxybenzaldehyde)) 85.

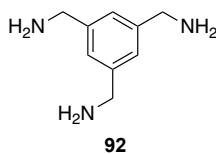
Under inert condition, 1,4-dichlorotetrazine (150 mg, 0.994 mmol), 4-hydroxy-benzaldehyde (133 mg, 1.093 mmol) and 4-bromophenol (189 mg, 1.093 mmol) were dissolved in anhydrous acetonitrile (12 mL). Then, triethylamine (221 mL, 2.186 mmol) was added and the mixture was stirred at room temperature for 4 hours. Solvent was evaporated and the residue was purified by a silica gel column chromatography using $\text{CHCl}_3/\text{P.E.}$ (50/50 to 100/0 gradient) as eluent affording **85** (10 mg, 2.7%) as pink solid. R_f (SiO_2 , CHCl_3): 0.67. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3CN): 10.02 (s, 1H), 8.05 (d, $^3J = 8.7$ Hz, 2H), 7.67 (d, $^3J = 8.9$ Hz, 2H), 7.51 (d, $^3J = 8.7$ Hz, 2H), 7.27 (d, $^3J = 8.9$ Hz, 2H). **ESI-MS** $[\text{M}+\text{H}]^+$ 373.0, $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 395.0 and $[\text{M}+\text{Cl}]^- = 409.0$.

4,4'-(1,4-s-tetrazinebis(oxy))di(bromobenzyl) 86.

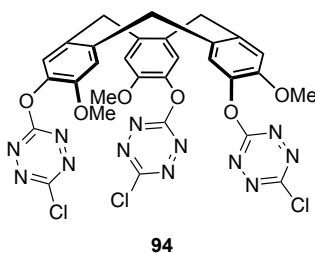
Under inert condition, 1,4-dichlorotetrazine (150 mg, 0.994 mmol), 4-hydroxy-benzaldehyde (133 mg, 1.093 mmol) and 4-bromophenol (189 mg, 1.093 mmol) were dissolved in anhydrous acetonitrile (12 mL). Then, triethylamine (221 mL, 2.186 mmol) was added and the mixture was stirred at room temperature for 4 hours. Solvent was evaporated and the residue was purified by a silica gel column chromatography using $\text{CHCl}_3/\text{P.E.}$ (50/50 to 100/0 gradient) as eluent affording **86** (178 mg, 42%) as pink solid. R_f (SiO_2 , CHCl_3): 0.86. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3CN): 7.66 (d, $^3J = 9.5$ Hz, 4H), 7.26 (d, $^3J = 9.5$ Hz, 4H). **ESI-MS** $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 446.9 and $[\text{M}+\text{Cl}]^- = 458.9$.

CTV (-OMe, -NH₂) 88.

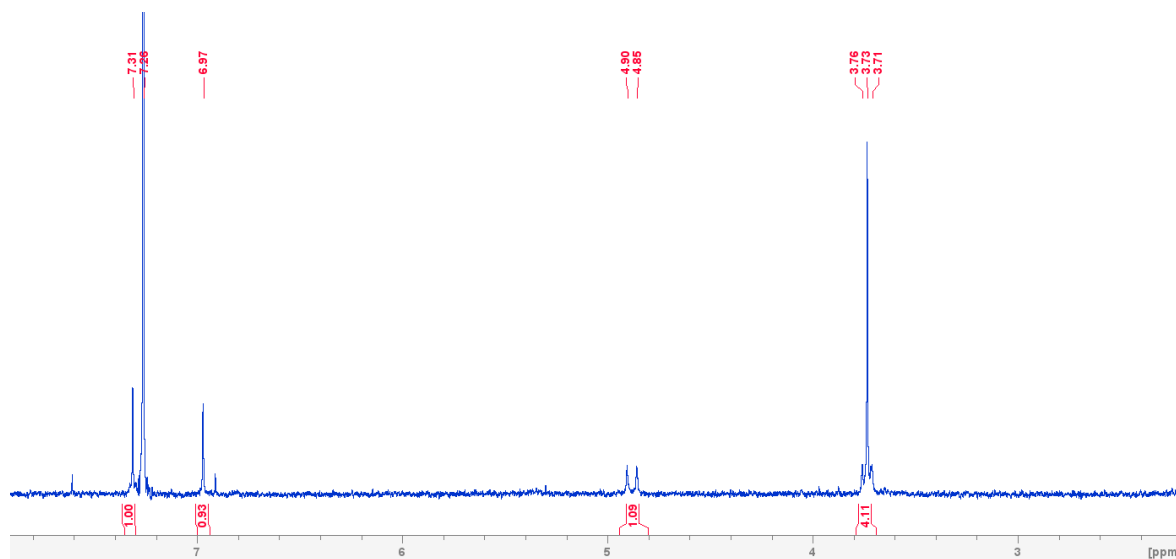
The CTV-triacetamide **87** (100 mg) was dissolved in ethylene glycol (6 mL) and sodium peroxide was added (90 mg). The solution was heated at 180°C for 2 hours. Water (10 mL) was added and the brown precipitate was filtrated, washing with diethyl ether and then dissolved in dichloromethane. The crude product was concentrated in vacuum and subjected to a silica gel column using ethyl acetate as eluant to give the desired product **88** (55 mg, 73%) as a beige solid. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 6.73 (s, 3H), 6.70 (s, 3H), 4.69 (d, ²J_{H-H} = 13.7 Hz, 3H), 3.84 (s, 9H), 3.62 (br, 6H), 3.45 (d, ²J_{H-H} = 13.7 Hz, 3H). The NMR spectra matched the reported literature data.²⁷⁵

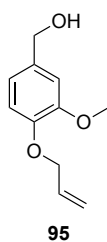
Tris(aminomethyl)benzene 92.

Tri(azidemethyl)benzene (206 mg, 0.847 mmol) was dissolved in a mixture of THF and water (16 mL and 0.5 mL respectively). Triphenylphosphine (4 g, 15.0 mmol) was slowly added at 0°C. The mixture was stirred at room temperature for 16 hours. Solvents were removed under vacuum, diethyl ether (70 mL) was added to the resulting residue and the mixture was stirred for 18 hours. The precipitate was filtered and then dried on vacuo to give **92** (131 mg, 94%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): 7.12 (s, 3H), 3.68 (s, 6H), 1.81 (br, 6H). The NMR spectra matched the reported literature data.²⁸⁸

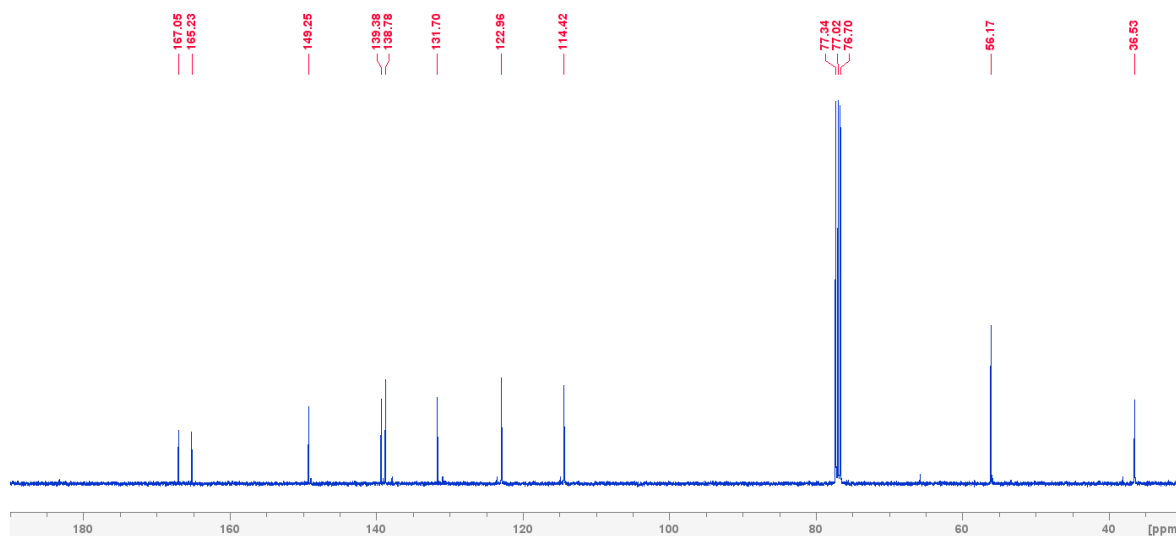
CTV (-OMe; -O-chloro-s-tetrazine) **94**.

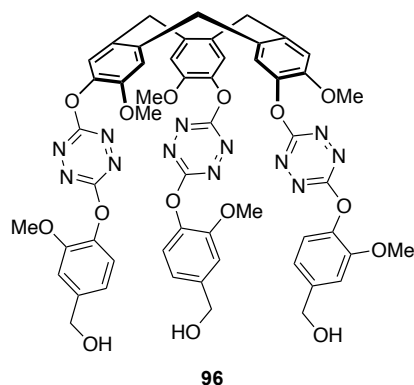
Under inert condition, CTV (-OMe, -OH) **47** (100 mg, 0.245 mmol) and 3,6-dichlorotetrazine **74** (170 mg, 1.126 mmol) were dissolved in CH₂Cl₂ (10 mL). Then, 2,4,6-collidine (178 mg, 1.468 mmol) was slowly added and the reaction mixture was stirred at room temperature for 3 days. Organic layer was washed by water (3 x 25 mL) and 0.1M HCl (1 x 10 mL), dried on MgSO₄, and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography (SiO₂, CH₂Cl₂), afforded **94** as a pink solid (83 mg, 45%). *R_f* (SiO₂, CH₂Cl₂): 0.53. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.32 (s, 3H), 6.97 (s, 3H), 4.88 (d, ²J = 14.1 Hz, 3H), 3.74 (d, ²J = 14.1 Hz, 3H), 3.73 (s, 9H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): 167.1, 165.2, 149.3, 139.4, 139.8, 131.7, 123.0, 114.4, 56.2, 36.5. ADVION-MS: [M+H]⁺ 768.4.



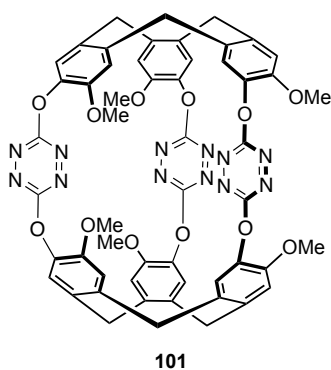
[4-(Allyloxy)-3-methoxyphenyl]methanol 95.

To a stirred solution of vanillyl alcohol (10.00 g, 65.0 mmol) in acetone (15 mL), was added allyl bromide (9.44 g, 78.0 mmol) and K_2CO_3 (8.97 g, 65.0 mmol). The solution was stirred at reflux for 4 hours. Solvent was partially removed under reduced pressure and water (100 mL) was added to the residue. The crude product was extracted by $CHCl_3$ (3 x 50 mL), dried over $MgSO_4$ and filtered. Solvent was removed under reduced pressure to give compound **95** as a yellow oil which was recrystallized from 50 mL of diisopropyl ether to give a white solid (9.63 g, 76%). 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 6.94 (s, 1H), 6.86 (m, 2H), 6.08 (ddt, $J = 17.2$; 10.7; 5.4 Hz, 1H), 5.40 (dd, $J = 17.2$; 1.3 Hz, 1H), 5.28 (dd, $J = 10.7$; 1.2 Hz, 1H), 4.63 - 4.59 (m, 4H), 3.89 (s, 3H). The NMR spectra matched the reported literature data.²⁸⁴



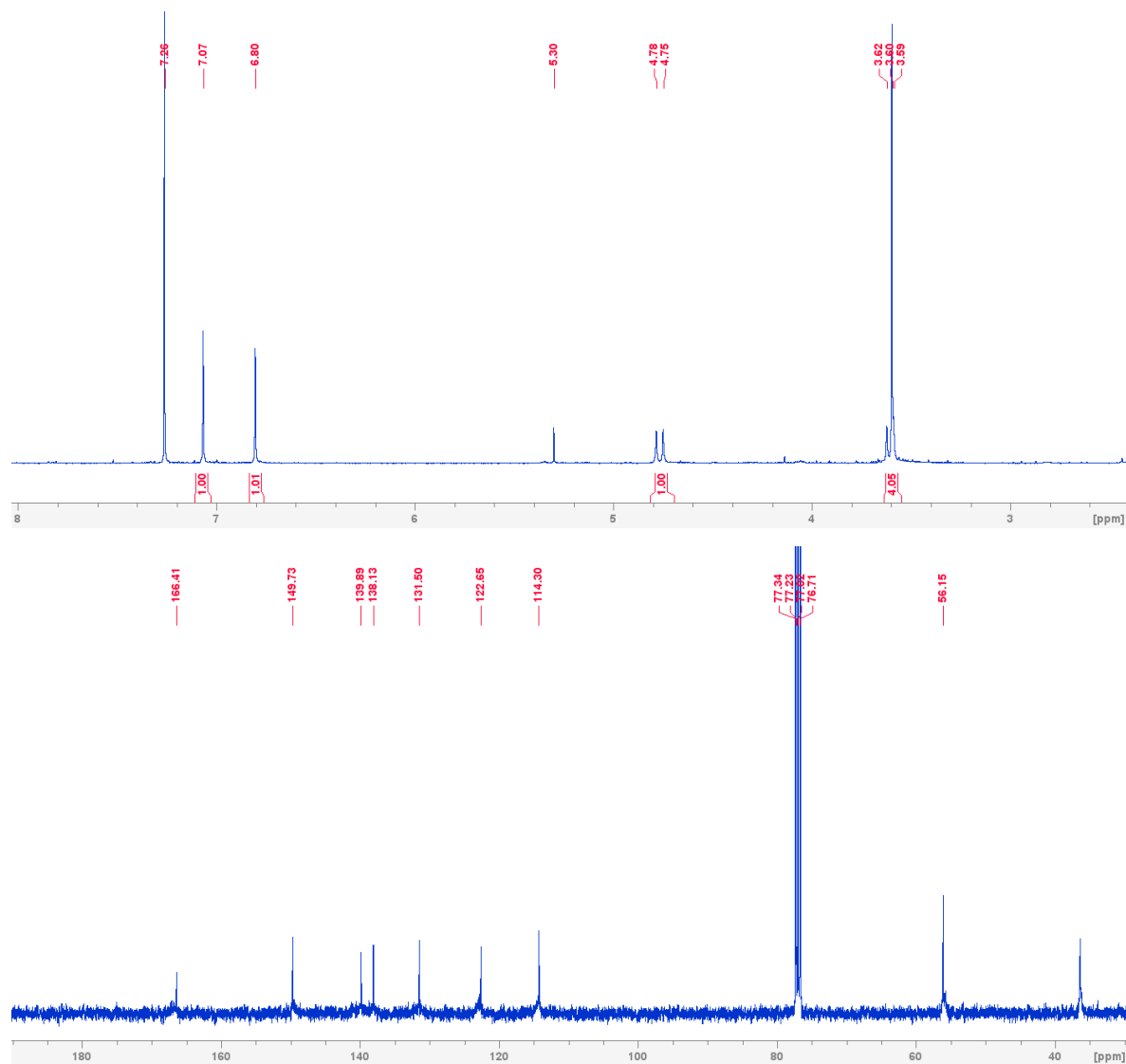
CTV (-OMe; -O-s-tetrazine-vanillyl alcohol) 96.

CTV (-OMe, -OH) **47** (177 mg, 0.434 mmol) and compound **81** (467 mg, 1.738 mmol) were dissolved in a mixture of anhydrous acetonitrile and chloroform (50 mL and 5 mL respectively). 10 minutes later, 2,4,6-collidine (211 mg, 1.738 mmol) was added dropwise and the mixture was stirred at 40°C for 3 days. Organic layer was washed with 0.1M HCl (1 x 10 mL) and water (3 x 25 mL), dried on MgSO₄, and evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography (SiO₂, cyclohexane/EtOAc: 100/0 to 30/70), afforded **96** as a red solid (215 mg, 45%). *R_f* (SiO₂, cyclohexane/EtOAc): 0.32. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.28 – 7.23 (m, 9H), 7.08 – 7.05 (m, 3H), 6.80 (s, 3H), 4.76 (d, ²J = 13.6 Hz, 3H), 4.72 (s, 6H), 3.91 (s, 9H), 3.75 (s, 9H), 3.55 (d, ²J = 13.6 Hz, 3H). **ESI-MS**: [M+NH₄]⁺ 1122.4.

Cryptophane-s-tetrazine 101.

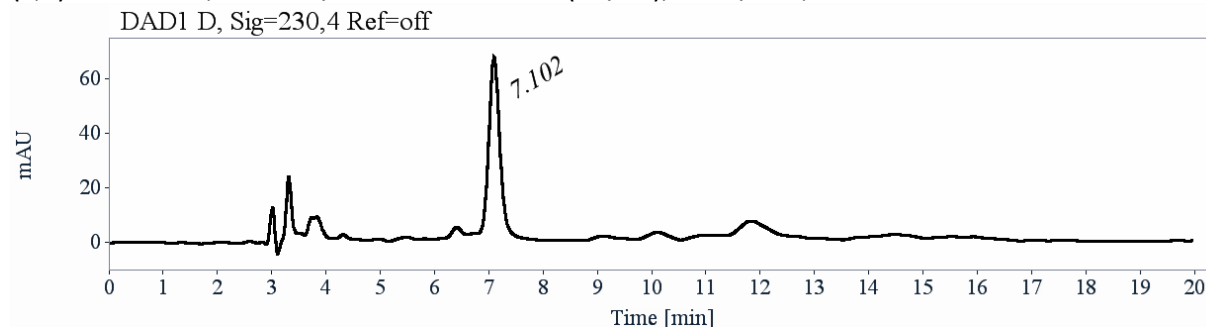
Under inert condition, CTV (-OMe, -OH) **47** (50 mg, 0.122 mmol) and 3,6-dichlorotetrazine **74** (27 mg, 0.184 mmol) were dissolved in anhydrous acetonitrile (27 mL). 10 minutes later, triethylamine (56 mg, 0.551 mmol) was added and the resulting mixture was stirred at room temperature for 4 hours. Saturated aqueous NH₄Cl solution (5 mL) was added to quench the reaction. Aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (2 x 10 mL) and the combined organic layers were dried over MgSO₄ and evaporated under reduce pressure. The crude product was then

purified by silica gel chromatography column using CH_2Cl_2 100 % and then CH_2Cl_2 /acetone: 90/10 as eluant, to afford **101** as a pink solid (19.6 mg, 15%). R_f (SiO_2 , CH_2Cl_2 /acetone: 97/3): 0.35. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 7.07 (s, 6H), 6.80 (s, 6H), 4.77 (d, $^2J = 13.8$ Hz, 6H), 3.61 (d, $^2J = 13.8$ Hz, 6H), 3.60 (s, 18H). $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): 166.4, 149.7, 139.9, 138.1, 131.5, 122.7, 114.3, 56.2, 36.4. **ESI-MS**: $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ 1068.3 and $[\text{M}+\text{CH}_3\text{COO}]^-$ 1109.3.



Analytical chiral HPLC separation for cryptophane-s-tetrazine **101**:

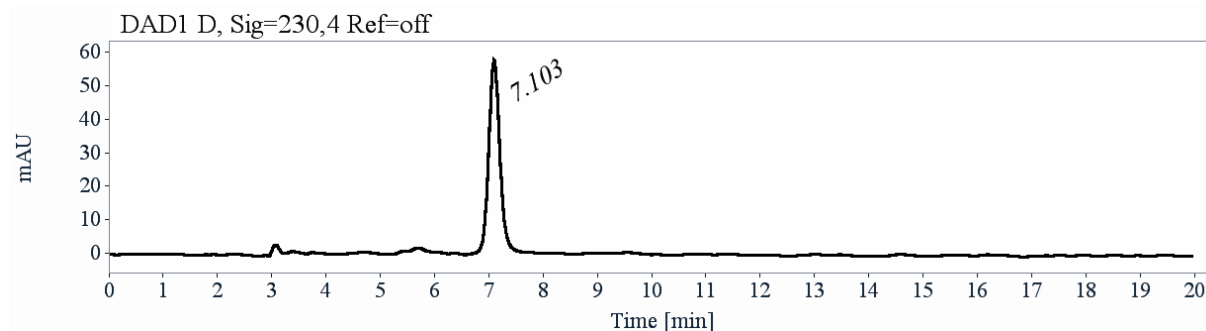
(S,S)-Whelk-O1, ethanol/dichloromethane (50/50), 1 mL/min, 230 nm

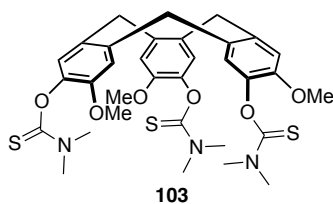


Preparative separation for cryptophane-s-tetrazine **101**:

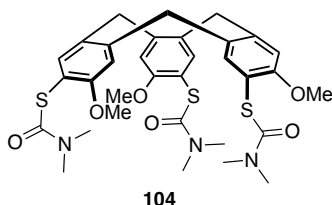
- Sample preparation: About 20 mg of compound **101** are dissolved in 4 mL of a mixture ethanol / dichloromethane (1/3).
- Chromatographic conditions: (S,S)-Whelk-O1 (10 x 250 mm), ethanol / dichloromethane (1/3) as mobile phase, flow-rate = 5 mL/min.
- Injections (stacked): 20 times 200 μ L, every 8 minutes.

Purified cryptophane **101**:

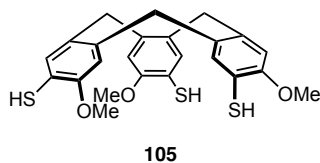


CTV (-OMe, -OCSNMe₂) 103.

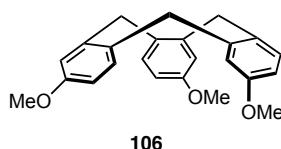
Under inert condition, CTV (-OMe, -OH) **47** (300 mg, 0.734 mmol) was dissolved in anhydrous NMP (5 mL). DABCO (494 mg, 4.407 mmol) was added and the reaction was heated at 50°C for 30 minutes. Then, a solution of dimethylthiocarbamoyl chloride (545 mg, 4.407 mmol) in anhydrous NMP (2 mL) was added dropwise and the reaction mixture was stirred 18 hours at 50°C. Water (200 mL) was added to the reaction mixture. The precipitate was filtered, washed with water and triturated in MeOH. A small amount of CH₂Cl₂ was added to dissolve the precipitate and it was recrystallized by the addition of hexane. The pure material was collected by filtration and dried *in vacuo* to yield **103** as a white solid (331 mg, 67%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.04 (s, 3H), 6.89 (s, 3H), 4.77 (d, ²J_{H-H} = 13.6 Hz, 3H), 3.79 (s, 9H), 3.66 (d, ²J_{H-H} = 13.6 Hz, 3H), 3.45 (s, 9H), 3.30 (s, 9H). The NMR spectra matched the reported literature data.²⁷⁷

CTV (-OMe, -SCONMe₂) 104.

Under inert condition, CTV **103** (300 mg, 0.448 mmol) was dissolved in diphenyl ether (25 mL). The yellow mixture was stirred at 255°C for 4.5 hours. The temperature was allowed to rise to room temperature and then the mixture was poured onto hexane (150 mL). The yellow precipitate was collected by filtration and washed with hot hexane, and triturated in MeOH/Et₂O (1/5, 10 mL). The resulting precipitate was dissolved in a small amount of CH₂Cl₂ and recrystallized by the addition of hexane. The pure material was collected by filtration and dried *in vacuo* to yield **104** as a white solid (215 mg, 72%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.06 (s, 3H), 6.90 (s, 3H), 4.73 (d, ²J_{H-H} = 13.6 Hz, 3H), 3.85 (s, 9H), 3.68 (d, ²J_{H-H} = 13.6 Hz, 3H), 3.12 (br, 18H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): 166.4, 158.6, 142.8, 139.4, 131.3, 115.1, 113.1, 56.3, 36.2, 36.0. The NMR spectra matched the reported literature data.²⁷⁷

CTV (-OMe, -SH) 105.

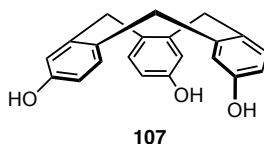
To a degassed solution of CTV **104** (197 mg, 0.294 mmol) in MeOH (12.5 mL), were added NaOH pellets (1.72 g, 43 mmol) in one portion. The reaction was heated under reflux for 4 hours. The temperature was allowed to rise to room temperature and then the mixture was poured onto 2M HCl (50 mL). Aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (3 x 75 mL). Organic layer was washed with water (2 x 100 mL), brine (2 x 100 mL), dried over MgSO₄ and evaporated under reduced pressure. The resulting precipitate was dissolved in a small amount of CH₂Cl₂ and recrystallized by the addition of hexane. The pure material was collected by filtration and dried in vacuo to yield **105** as a white solid (84 mg, 63%). The product was stored under argon in the freezer. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.20 (s, 3H), 6.77 (s, 3H), 4.66 (d, ²J_{H-H} = 13.6 Hz, 3H), 3.87 (s, 9H), 3.71 (s, 3H), 3.50 (d, ²J_{H-H} = 13.6 Hz, 3H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): 153.9, 138.0, 131.8, 130.7, 118.7, 112.2, 56.1, 36.7. HRMS (ESI-TOF) *m/z* calc for C₂₄H₂₄O₃S₃ (M+NH₄)⁺ 474.1226, found 474.1223. The NMR spectra matched the reported literature data.²⁷⁷

CTV (-OMe, -H) 106.

In a dry two-necked round-bottom flask, were introduced P₂O₅ (30 g, 108 mmol) and dry Et₂O (85 mL). The reaction mixture was heated at reflux. With an extra funnel, a solution of 3-methoxybenzyl alcohol (10 g, 72.4 mmol) in Et₂O (105 mL) was added dropwise over 2 hours under stirring. The reaction was then performed overnight under reflux without stirring. Solvent was stripped out by decantation and the solid was washed and sonicated with CH₂Cl₂ (3 x 40 mL). The chlorinated layers were combined and evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by silica gel column chromatography using CH₂Cl₂/hexane (2/3) as eluant. The resulting yellow solid was dissolved in a small amount of CH₂Cl₂ and recrystallized by the addition of a mixture of pentane/Et₂O (7/3). The pure material was collected by filtration and dried in vacuo to give **106** as a white solid (909 mg, 10%). *R_f* (SiO₂,

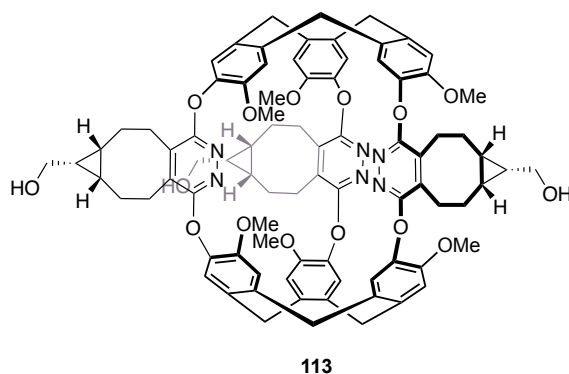
CH₂Cl₂/hexane: 2/3): 0.49. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.28 (d, ³J = 8.4 Hz, 3H), 6.88 (d, J = 2.3 Hz, 3H), 6.65 (dd, J = 8.4, 2.3 Hz, 3H), 4.76 (d, ²J_{H-H} = 13.6 Hz, 3H), 3.74 (s, 9H), 3.65 (d, ²J_{H-H} = 13.6 Hz, 3H). The NMR spectra matched the reported literature data.²⁷⁸

CTV (-OH, -H) 107.



To a suspension of CTV **106** (281 mg, 0.779 mmol) in dry CH₂Cl₂ (6 mL) was added dropwise a solution of boron tribromide (12 mL, 1M in CH₂Cl₂) at 0°C. The mixture was stirred at room temperature for 24 hours. The mixture was poured into cold water (50 mL). The precipitate was filtrated, washed with hot water (100 mL) and dried under vacuo. The resulting white solid was poured into acetonitrile (7 mL) and sonicated. The precipitate was filtered, washed with Et₂O (10 mL) and dried to give **x** as a white powder (82.11 mg, 54%). ¹H NMR (400 MHz, acetone-*d*₆): 7.21 (d, ³J = 8.2 Hz, 3H), 6.87 (d, J = 2.6 Hz, 3H), 6.55 (dd, J = 8.2, 2.6 Hz, 3H), 4.78 (d, ²J_{H-H} = 13.4 Hz, 3H), 3.55 (d, ²J_{H-H} = 13.4 Hz, 3H). The NMR spectra matched the reported literature data.²⁷⁸

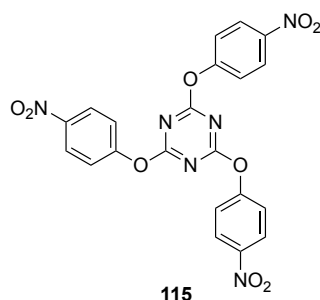
Post-functionalized cryptophane-s-tetrazine 113.



In a dry round bottom flask, cryptophane-*s*-tetrazine **101** (19 mg, 0.018 mmol) was dissolved in anhydrous acetonitrile (18 mL, [C] = 1mM) followed by the addition of BCN-OH ((1*R*,8*S*,9*s*)-Bicyclo[6.1.0]non-4-yn-9-ylmethanol) (24 mg, 0.163 mmol). The mixture was stirred at room temperature for 7 days. Solvent was evaporated and the crude product was purified firstly by a silica gel column chromatography using CH₂Cl₂ 100 % to CH₂Cl₂/MeOH: 90/10 as eluent and then by preparative layer plates (SiO₂). *R_f* (SiO₂, CH₂Cl₂): 0.53. ¹H NMR (400 MHz, CD₃CN): 7.23

– 7.19 (m, 6H), 7.05 – 6.99 (m, 6H), 4.88 – 4.80 (m, 6H), 3.68 – 3.51 (m), 3.20 – 2.88, (m), 2.30 – 2.14 (m). Purifications and characterizations of **113** are still in progress. HRMS (ESI-TOF) m/z calc for $C_{84}H_{84}N_6O_{15}$ $[M+Na]^+$ 1439.5887, found 1439.5922.

Tris(nitrophenol)triazine 115.



To a stirred solution of cyanuric chloride (1.51 g, 8.19 mmol) in acetone (100 mL), a solution of *p*-nitrophenol **117** (3.53 g, 25.4 mmol) and sodium hydroxide (1.02 g, 25.4 mmol) in a mixture of water (100 mL) and acetone (20 mL) was slowly added under ice bath. The mixture was refluxed overnight. The product was collected by filtration and washed with H_2O (3 x 20 mL) and MeOH (3 x 20 mL) before being dried under vacuum to yield **115** as a white powder (2.5 g, 62%). 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8.33 – 8.28 (m, 6H), 7.37 – 7.32 (m, 6H). ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): 173.1, 155.5, 145.9, 125.5, 122.4.

Annexes

1) Titration experiments

a. ^1H NMR titration of anions with *para*, *meta* and *para*-fluorinated hemicryptophane

A solution of *para*, *meta* (5 mM in CDCl_3 , 600 μL) or *para*-fluorinated (1 mM in CDCl_3 , 600 μL) hemicryptophane host was titrated in NMR tubes with aliquots of a concentrated solution (0,1 M in the same solvent) of guests. The shifts δ of the host's protons signals were measured after each addition and plotted as a function of the guest/host ratio ($[\text{G}]/[\text{H}]$). Association constant K_a was obtained by nonlinear least-squares fitting of these plots using bindfit program from Thordarson's group.²¹³

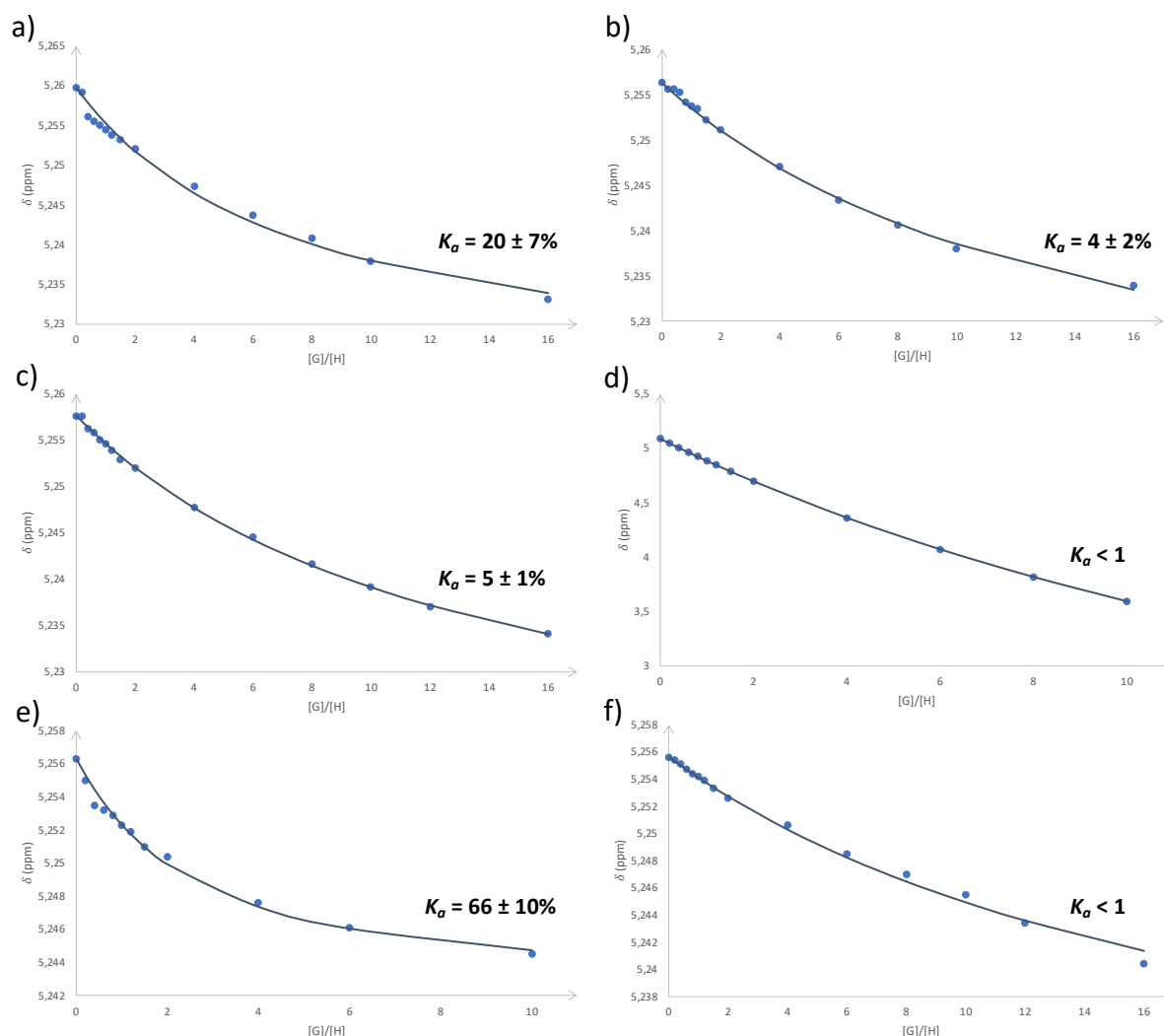


Figure S1. a) Titration curve of host **45** with TBACl; b) Titration curve of host **45** with TBABr; c) Titration curve of host **45** with TBAI; d) Titration curve of host **45** with TBAI₃; e) Titration curve of host **45** with TBANO₃ and f) Titration curve of host **45** with TMAOAc. The chemical induced shifts δ of host's proton at 5.25 ppm (●) was measured and plotted as a function of the ratio $[\text{G}]/[\text{H}]$ (dots). Curve was fitted with the bindfit program (line) assuming a 1:1 stoichiometry.

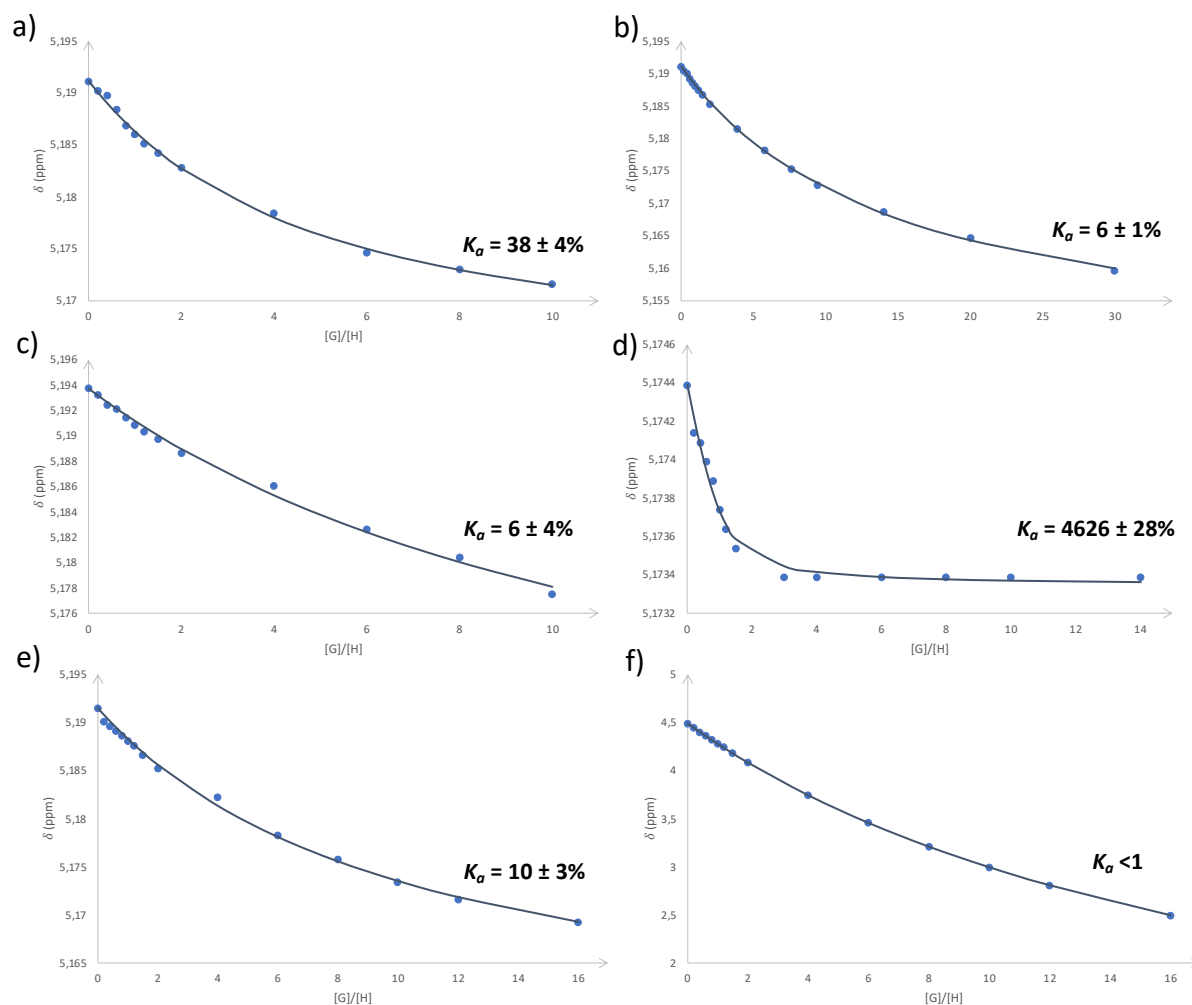


Figure S2. a) Titration curve of host **33** with TBACl; b) Titration curve of host **33** with TBABr; c) Titration curve of host **33** with TBAI; d) Titration curve of host **33** with TBAI₃; e) Titration curve of host **33** with TBANO₃ and f) Titration curve of host **33** with TMAOAc. The chemical induced shifts δ of host's proton at 5.25 ppm (●) was measured and plotted as a function of the ratio $[G]/[H]$ (dots). Curve was fitted with the bindfit program (line) assuming a 1:1 stoichiometry.

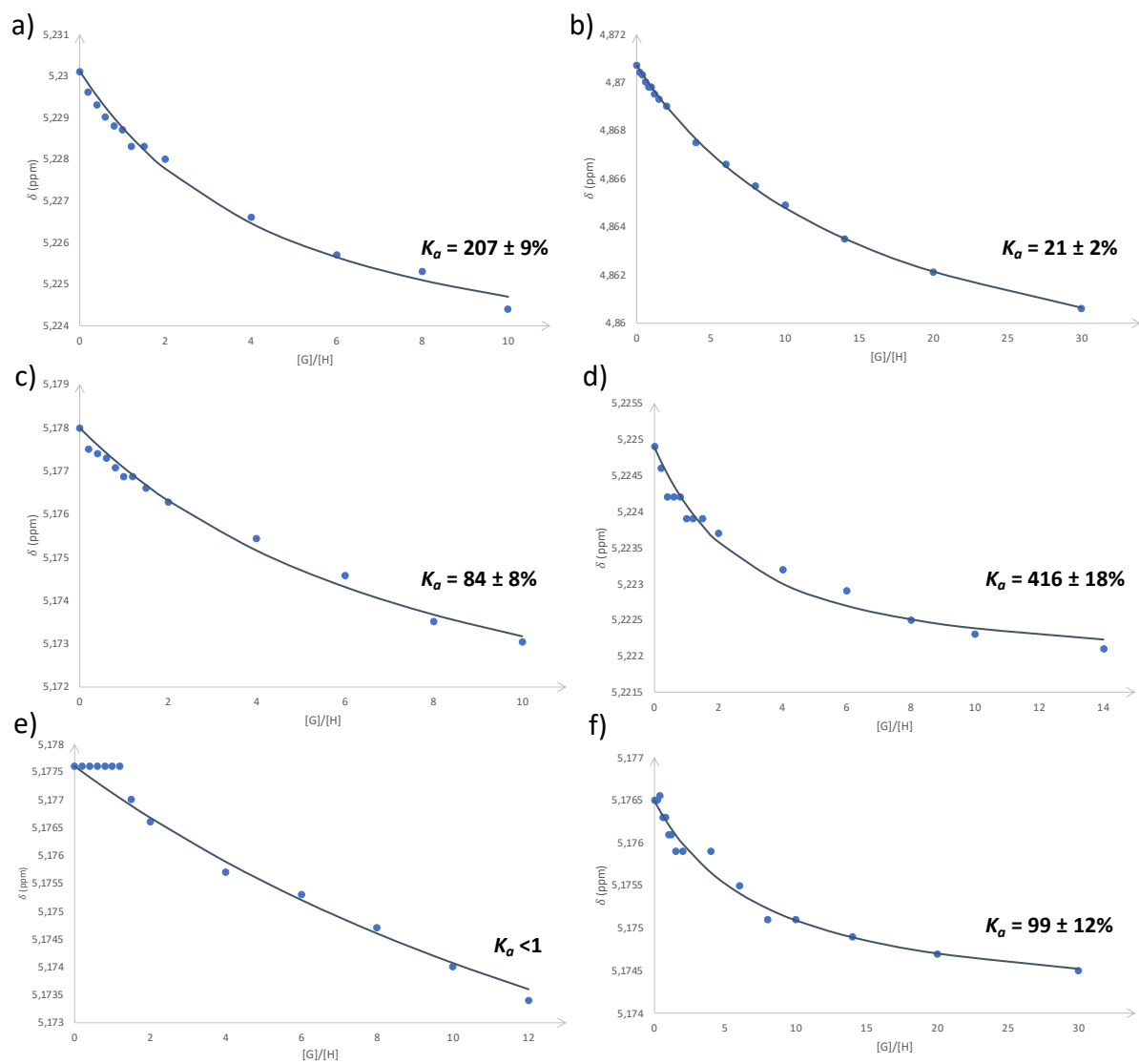


Figure S3. a) Titration curve of host **53** with TBACl; b) Titration curve of host **53** with TBABr; c) Titration curve of host **53** with TBAI; d) Titration curve of host **53** with TBAI₃; e) Titration curve of host **53** with TBANO₃ and f) Titration curve of host **53** with TMAOAc. The chemical induced shifts δ of host's proton at 5.17 ppm (●) was measured and plotted as a function of the ratio $[G]/[H]$ (dots). Curve was fitted with the bindfit program (line) assuming a 1:1 stoichiometry.

b. ^1H NMR titration of anions with para, meta and para-fluorinated hemicryptophane host

A solution of guest (0.5 mM in a mixture DMSO- d_6 /phosphate buffer 90/10, 600 μL) was titrated in NMR tubes with aliquots of a concentrated solution (12 mM in the same solvent) of host **45**, **33** or **53**. The shifts δ of the guest's protons signals were measured after each addition and plotted as a function of the host/guest ratio ($[\text{H}]/[\text{G}]$). Association constant K_a was obtained by nonlinear least-squares fitting of these plots using bindfit program from Thordarson's group.

Phosphate buffer preparation: Potassium phosphate buffer at pH 6.5 was prepared directly by mixing 0.0912 g of KH_2PO_4 and 0.117 g of K_2HPO_4 in 20 mL of deuterated water.

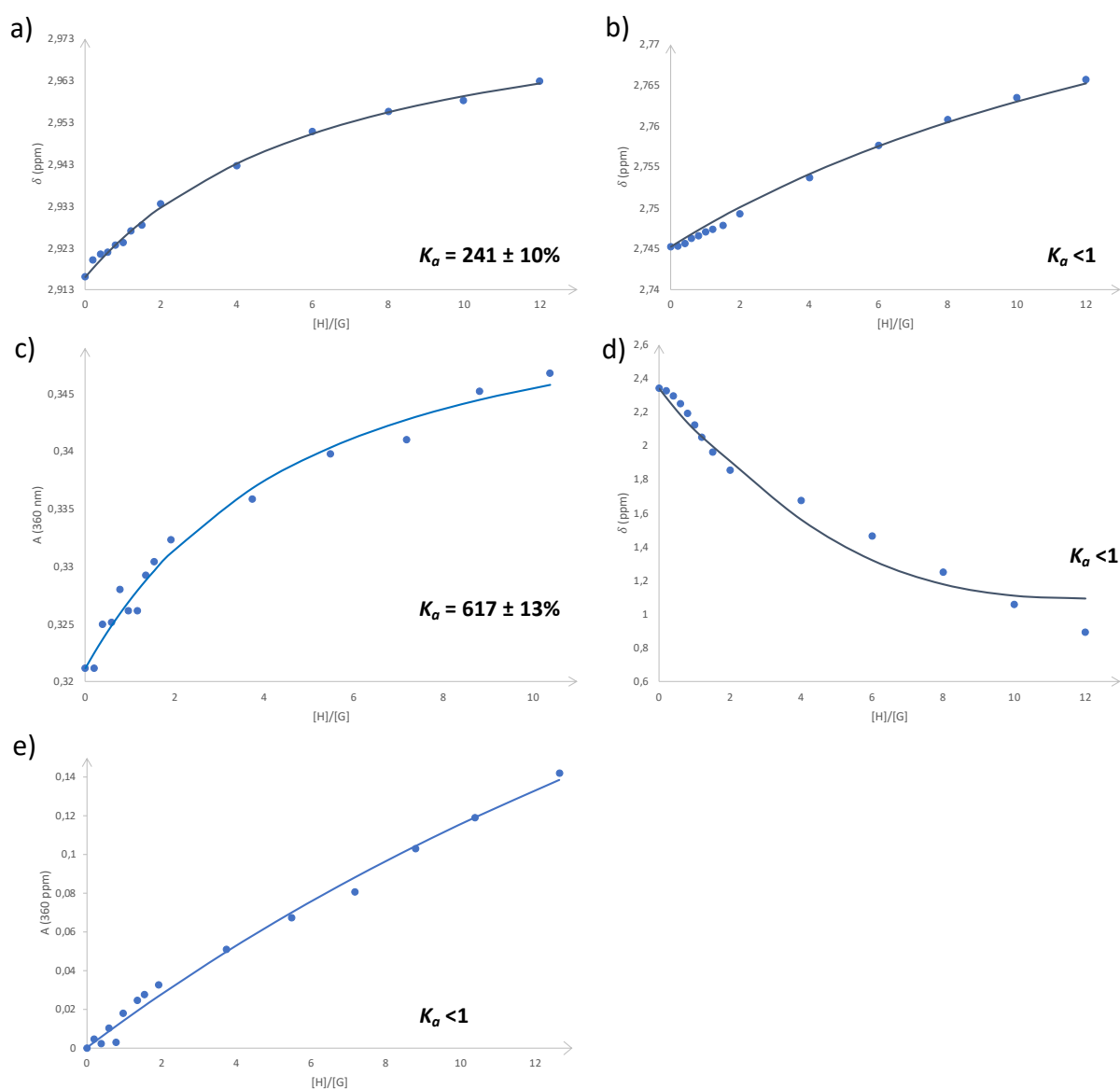


Figure S4. a) Titration curve of glycine with receptor **45**; b) Titration curve of taurine with receptor **45**; c) Titration curve of β -alanine betaine with receptor **45**; d) Titration curve of $\text{NH}_4\text{CH}_3\text{SO}_3$ with receptor **45** and e) Titration curve of $\text{TBACH}_3\text{SO}_3$ with receptor **45**. Curve was fitted with the bindfit program (line) assuming a 1:1 stoichiometry.

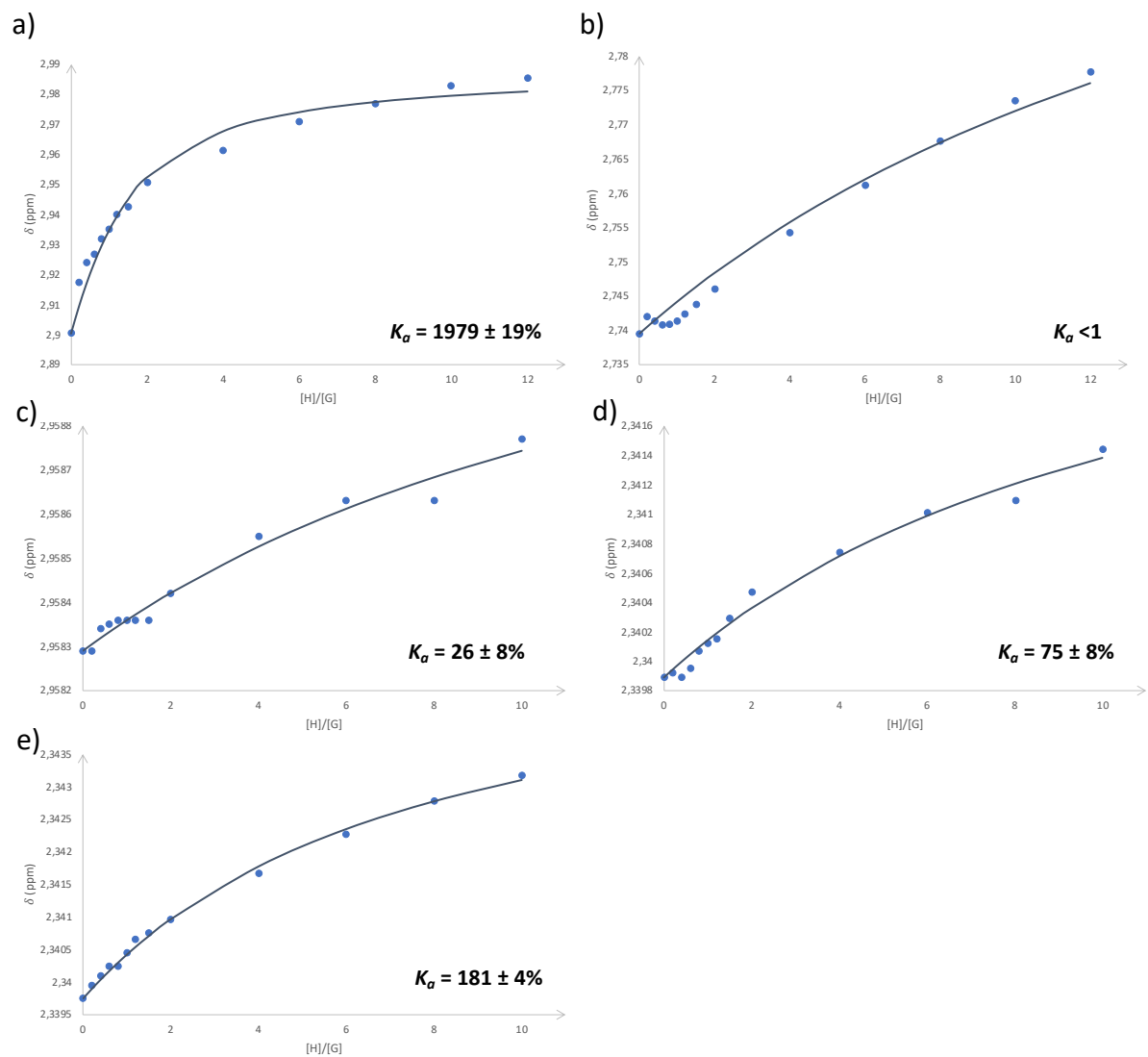


Figure S5. a) Titration curve of glycine with receptor **33**; b) Titration curve of taurine with receptor **33**; c) Titration curve of β -alanine betaine with receptor **33**; d) Titration curve of $NH_4CH_3SO_3$ with receptor **33** and e) Titration curve of $TBACH_3SO_3$ with receptor **33**. Curve was fitted with the bindfit program (line) assuming a 1:1 stoichiometry.

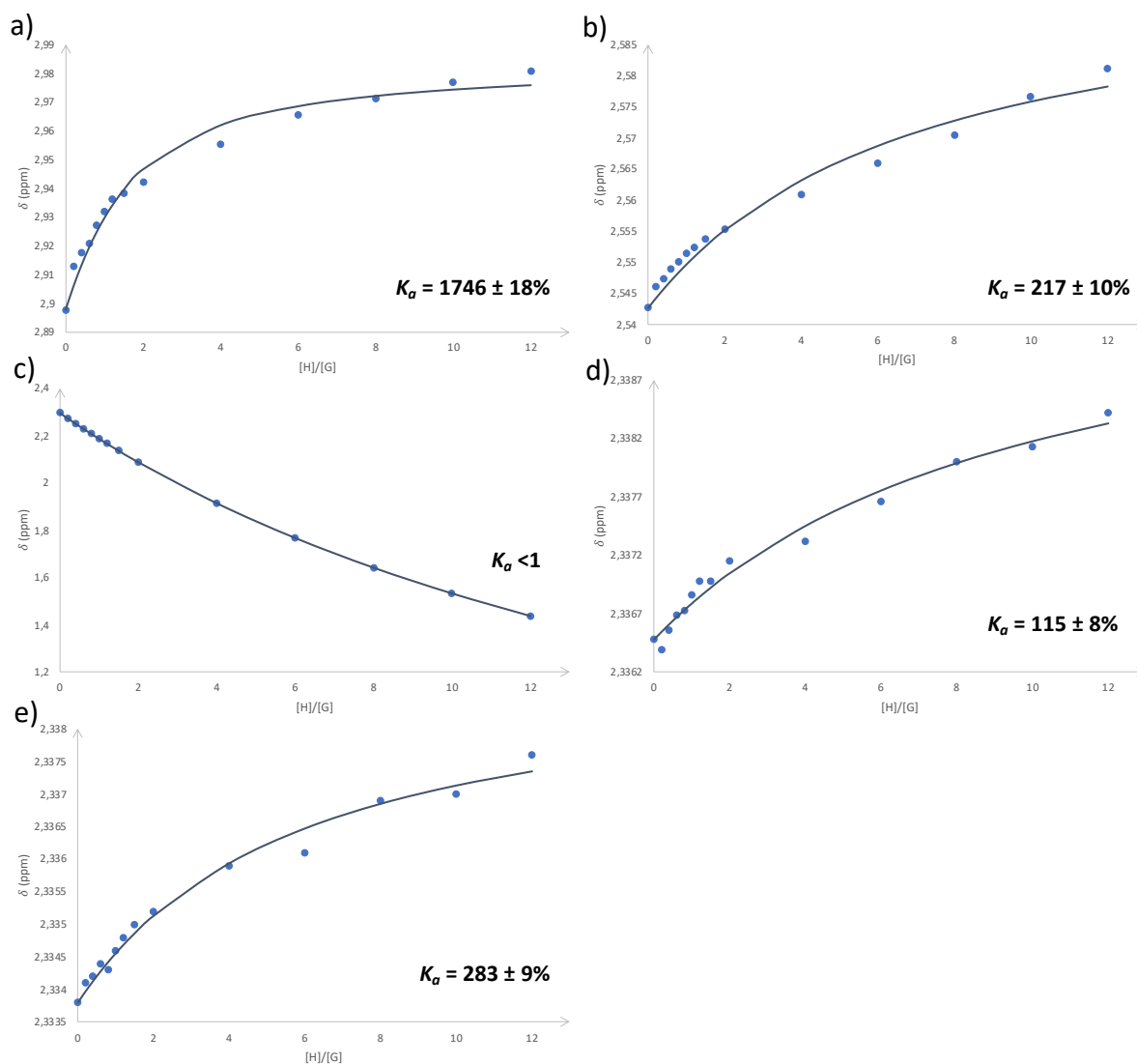
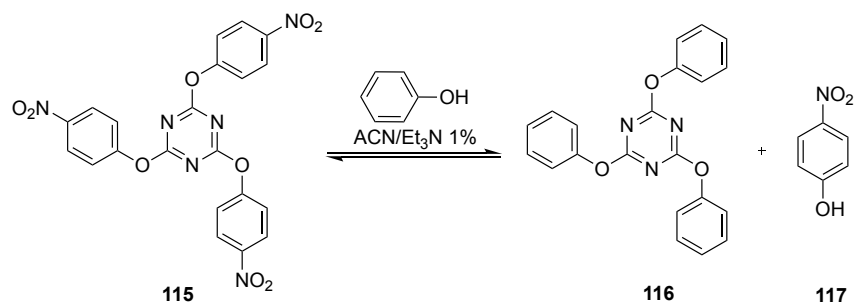


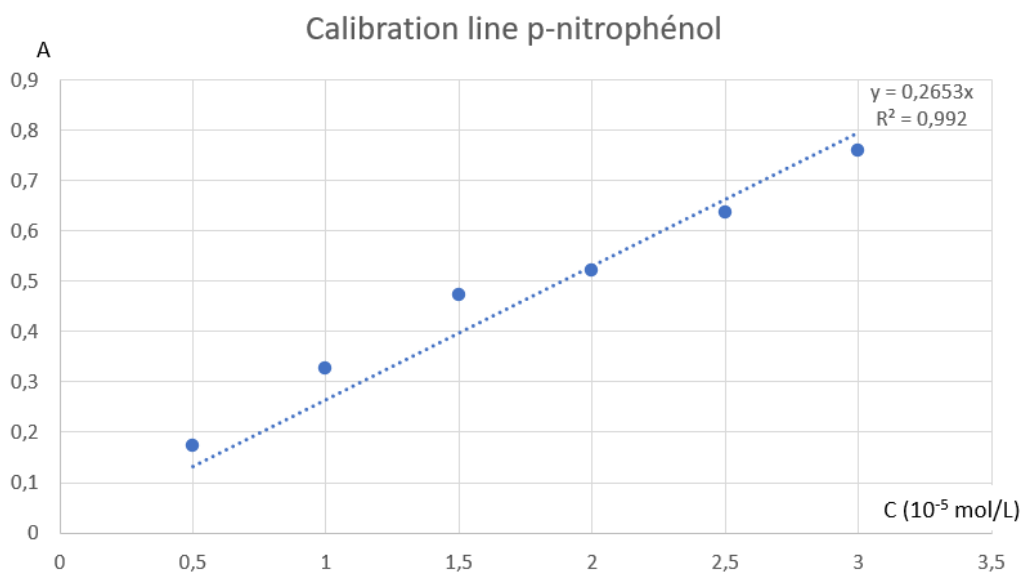
Figure S6. a) Titration curve of glycine with receptor **53**; b) Titration curve of taurine with receptor **53**; c) Titration curve of β -alanine betaine with receptor **53**; d) Titration curve of $NH_4CH_3SO_3$ with receptor **53** and e) Titration curve of $TBACH_3SO_3$ with receptor **53**. Curve was fitted with the bindfit program (line) assuming a 1:1 stoichiometry.

2) *p*-nitrophenol calibration line

To follow the kinetics of this reaction:



a calibration curve for *p*-nitrophenol **117** was prepared. Two stock solutions were prepared: a solution of acetonitrile with 1% by volume triethylamine, which will be the solvent for the entire study, and a 10^{-2} mol.L⁻¹ solution of *p*-nitrophenol. Six solutions were then prepared from the stock solution. Each of these solutions was then diluted 100-fold in 1% MeCN/TEA solvent to obtain concentrations of the order of 10^{-5} mol.L⁻¹. For this purpose, 20 μ L of solution and 2980 μ L of solvent are introduced into the cell for each measurement. The calibration curve obtained by measuring the absorbance of each solution at 400 nm is shown below.



3) Crystallographic data

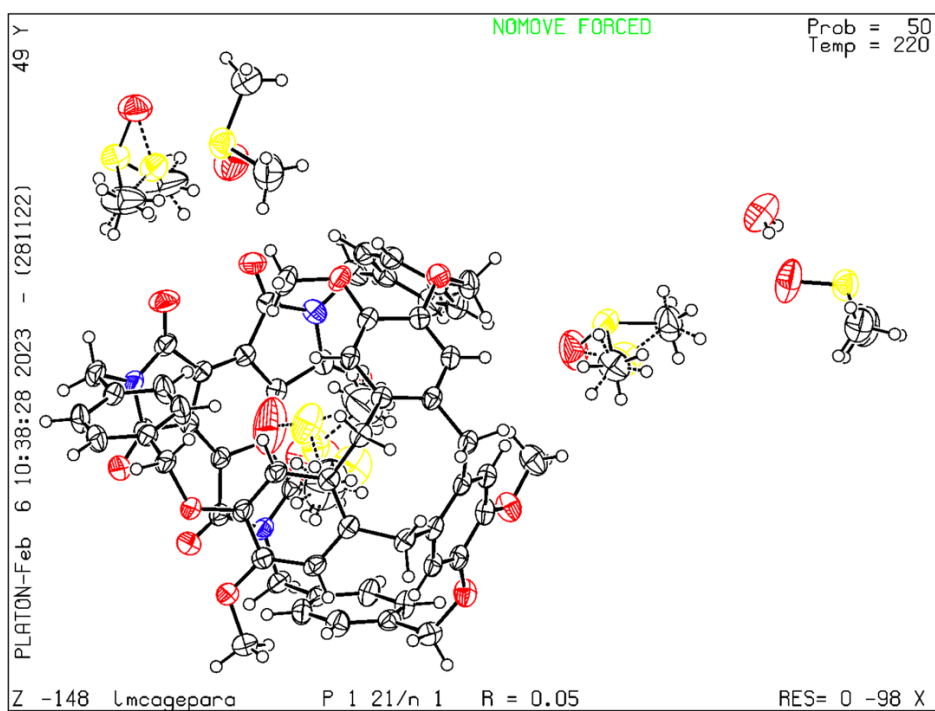
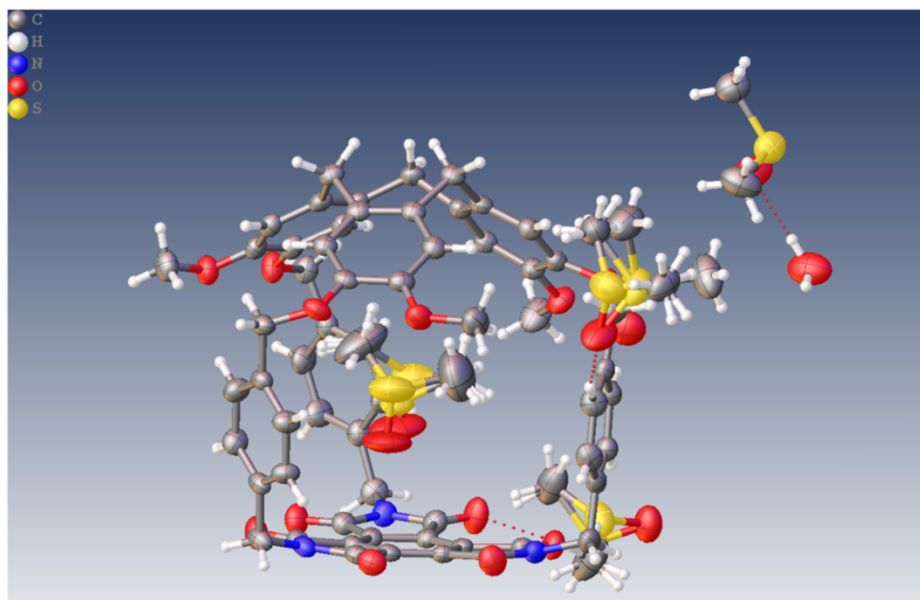
a. *para*-hemicryptophane 45

Table S1. Crystal data and structure refinement for *para*-hemicryptophane **45**

Identification code	lmcagepara
Empirical formula	C ₇₀ H ₇₇ N ₃ O ₁₈ S ₅
Formula weight	1408.64
Temperature/K	220.00(10)
Crystal system	monoclinic
Space group	P2 ₁ /n
a/Å	13.91584(12)
b/Å	22.5665(2)
c/Å	22.4565(2)
α/°	90
β/°	93.7985(8)
γ/°	90
Volume/Å³	7036.57(11)
Z	4
ρ_{calc}/g/cm³	1.330
μ/mm⁻¹	2.114
F(000)	2968.0
Crystal size/mm³	0.26 × 0.18 × 0.12
Radiation	Cu Kα (λ = 1.54184)
2θ range for data collection/°	5.558 to 151.788
Index ranges	-17 ≤ h ≤ 17, -28 ≤ k ≤ 27, -28 ≤ l ≤ 23
Reflections collected	52507
Independent reflections	14510 [R _{int} = 0.0233, R _{sigma} = 0.0204]
Data/restraints/parameters	14510/0/913
Goodness-of-fit on F²	1.024
Final R indexes [I ≥ 2σ (I)]	R ₁ = 0.0520, wR ₂ = 0.1429
Final R indexes [all data]	R ₁ = 0.0579, wR ₂ = 0.1486
Largest diff. peak/hole / e Å⁻³	0.89/-0.51

Table S2. Fractional Atomic Coordinates (×10⁴) and Equivalent Isotropic Displacement Parameters (Å²×10³) for *para*-hemicryptophane **45**. U_{eq} is defined as 1/3 of the trace of the orthogonalised U_{ij} tensor.

Atom	x	y	z	U(eq)
S1	1961.5(6)	4873.6(4)	5428.9(3)	65.1(2)
S1A	1352(7)	5052(4)	5135(5)	86(2)
O7	1534(2)	4407.9(9)	5015.5(11)	94.6(8)
C61	2259(2)	5469.5(15)	4967.9(13)	67.1(7)
C62	997(3)	5215.5(15)	5765.9(15)	78.4(9)
S2	537.8(5)	7092.8(3)	7001.4(3)	61.74(17)
O8	1089.7(19)	6585.0(11)	6756.6(13)	93.8(8)
C63	-669(2)	7010.2(16)	6715.9(19)	82.2(10)
C64	829(2)	7731.3(14)	6595.0(15)	69.7(7)

S3	9808.8(5)	2570.3(3)	5157.9(3)	59.09(16)
O9	8840.1(16)	2310.1(12)	5059.9(12)	86.8(7)
C65	9681(3)	3346.6(16)	5050.7(18)	90.4(11)
C66	10099(3)	2596.3(19)	5936.8(16)	97.5(13)
S8	3749(3)	2804.3(13)	2657.6(17)	61.7(8)
C69	3752(6)	3177(3)	3332(3)	167(3)
C70	4098(5)	3419(2)	2251(3)	150(2)
S6	4496.6(16)	2927.8(8)	2815.8(12)	80.7(6)
O12	4320(5)	2341.3(17)	2638(3)	135(2)
S7	3190(2)	3144.7(12)	2621.8(15)	102.4(8)
O13	3097(10)	2525(3)	2557(5)	165(5)
O1	1392.6(11)	1619.1(8)	3778.7(7)	50.9(4)
O2	776.4(10)	1729.1(7)	2448.7(7)	43.9(3)
O3	2982.8(12)	1380.0(8)	1078.0(6)	50.5(4)
O4	4979.5(11)	958.8(8)	1463.4(7)	48.7(4)
O5	5876.0(11)	818.1(9)	3442.3(7)	58.7(5)
O6	4395.8(11)	936.1(7)	4357.4(6)	47.4(3)
O36	5158.4(10)	3980.5(7)	4980.3(6)	40.3(3)
O45	7146.7(10)	3409.3(7)	1170.6(6)	43.6(3)
O61	1369.8(10)	4644.0(6)	1864.4(7)	43.2(3)
O76	5721.9(10)	3772.0(7)	488.4(6)	41.9(3)
O78	1365.7(11)	4595.8(7)	3004.0(7)	47.9(4)
O80	6428.8(11)	3340.9(7)	4422.8(7)	44.8(3)
N1	2854.6(12)	1304.0(8)	4206.6(7)	37.8(3)
N2	1735.4(11)	1607.3(7)	1659.7(7)	34.3(3)
N3	5642.4(11)	868.1(8)	2423.5(7)	37.5(3)
C1	2193.1(13)	1427.4(9)	3733.5(9)	36.1(4)
C2	2697.6(12)	1286.1(7)	3181.2(8)	30.1(3)
C3	2434.1(12)	1358.1(7)	2582.4(8)	29.8(3)
C4	1533.1(13)	1587.8(8)	2258.0(9)	33.0(4)
C5	2651.5(14)	1405.5(8)	1556.9(8)	34.1(4)
C6	3102.2(13)	1242.0(7)	2158.6(8)	29.8(3)
C7	4021.9(13)	1060.5(7)	2334.4(8)	30.1(3)
C8	4893.2(14)	960.6(8)	1993.4(9)	35.3(4)
C9	5349.6(14)	873.8(9)	3001.7(9)	37.8(4)
C10	4289.0(12)	991.7(7)	2942.7(8)	30.1(3)
C11	3631.5(13)	1096.8(7)	3360.5(8)	30.4(3)
C12	3725.4(14)	1090.4(8)	4027.3(8)	34.8(4)
C13	2733.3(16)	1501.6(10)	4821.8(9)	43.9(5)
C14	3102.6(14)	2128.9(10)	4895.6(8)	38.7(4)
C15	2478.1(15)	2608.1(11)	4847.1(10)	47.0(5)
C16	2818.9(15)	3183.7(11)	4897.2(10)	45.8(5)
C17	3804.4(14)	3290.7(9)	4989.4(8)	35.8(4)
C18	4434.0(14)	2812.9(9)	5024.3(9)	37.3(4)
C19	4088.3(14)	2236.7(9)	4983.3(9)	38.5(4)
C20	4162.5(15)	3915.7(10)	5090.4(10)	44.3(5)
C21	1088.6(15)	1868.8(8)	1188.1(9)	39.4(4)
C22	1163.5(13)	2537.5(8)	1192.6(8)	33.4(4)
C23	525.3(14)	2868.1(9)	1506.5(10)	39.9(4)
C24	589.3(15)	3481.3(9)	1524.5(10)	40.9(4)

Annexes

C25	1300.3(13)	3773.1(8)	1233.8(8)	33.5(4)
C26	1943.7(15)	3443.4(10)	925.1(10)	43.4(4)
C27	1872.6(16)	2827.2(10)	900.9(10)	43.3(4)
C28	1340.5(16)	4441.5(9)	1255.1(9)	41.8(4)
C29	6647.4(14)	835.3(10)	2281.5(10)	42.7(4)
C30	7021.9(13)	1437.8(9)	2108.6(9)	37.6(4)
C31	7624.0(16)	1491.4(10)	1646.1(10)	48.0(5)
C32	7942.7(16)	2041.2(10)	1472.8(10)	45.8(5)
C33	7663.8(13)	2555.1(9)	1751.3(8)	35.7(4)
C34	7077.6(17)	2498.8(10)	2224.0(10)	47.9(5)
C35	6762.3(18)	1951.0(11)	2400.4(10)	49.8(5)
C36	7946.7(13)	3151.2(10)	1517.6(9)	39.0(4)
C37	6586.7(13)	3830.8(8)	1417.2(8)	33.7(4)
C38	6736.0(12)	4079.5(8)	1976.8(8)	33.5(4)
C39	6160.3(12)	4544.0(8)	2170.9(8)	30.9(3)
C40	5413.7(12)	4759.7(8)	1785.4(8)	31.9(4)
C41	5246.1(13)	4495.0(9)	1222.1(8)	34.5(4)
C42	5816.0(13)	4039.9(8)	1034.5(8)	33.2(4)
C43	5040.6(18)	4016.1(12)	55.9(10)	51.6(5)
C44	6448.2(12)	4808.2(8)	2778.4(9)	33.5(4)
C45	5982.7(12)	4557.9(8)	3321.2(8)	30.4(3)
C46	6378.6(12)	4045.5(8)	3591.6(8)	32.8(4)
C47	6062.5(13)	3829.0(8)	4124.6(8)	33.2(4)
C48	5362.4(13)	4148.2(8)	4411.7(8)	32.4(4)
C49	4962.0(13)	4647.0(8)	4138.1(8)	33.2(4)
C50	5237.6(12)	4848.0(7)	3588.7(8)	31.3(4)
C51	7046(2)	2963.7(12)	4115.7(13)	64.5(7)
C52	4683.5(13)	5363.7(8)	3299.1(9)	34.8(4)
C53	3858.4(13)	5148.2(7)	2874.6(9)	32.4(4)
C54	3014.7(14)	4965.1(8)	3131.2(9)	35.9(4)
C55	2216.7(14)	4772.3(8)	2787.8(9)	36.7(4)
C56	2239.4(13)	4767.3(8)	2161.6(9)	34.6(4)
C57	3079.8(13)	4925.9(8)	1907.9(9)	33.9(4)
C58	3899.9(13)	5116.2(7)	2257.9(9)	32.8(4)
C59	1334.7(19)	4569.6(13)	3636.0(11)	57.6(6)
C60	4784.1(14)	5285.6(8)	1932.9(9)	35.7(4)
O10	8015.6(14)	146.1(11)	5294.3(9)	70.9(5)
C67	6353(2)	183(2)	4697.0(19)	106.2(16)
C68	7920(2)	621(2)	4229.2(16)	91.6(12)
S4	7596.8(6)	17.7(4)	4695.4(3)	58.84(19)
S5	7238(4)	418(2)	4779(2)	68.2(12)
O11	777.3(18)	5538.3(11)	7415.7(15)	90.4(7)

Table 3. Anisotropic Displacement Parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for *para*-hemicryptophane **45**. The Anisotropic displacement factor exponent takes the form: $-2\pi^2[h^2a^*2U_{11}+2hka^*b^*U_{12}+\dots]$.

Atom	U_{11}	U_{22}	U_{33}	U_{23}	U_{13}	U_{12}
S1	74.6(5)	66.0(4)	55.8(4)	12.2(3)	11.3(3)	29.5(4)
S1A	79(5)	78(5)	98(6)	-8(5)	-11(5)	-9(4)
O7	152(2)	46.2(11)	89.4(16)	-5.5(10)	37.8(16)	11.8(13)
C61	63.7(16)	75.9(18)	62.3(16)	-2.6(14)	9.3(13)	-11.1(14)
C62	99(2)	67.2(18)	73.3(19)	4.9(15)	40.6(18)	9.4(17)
S2	54.3(3)	65.3(4)	67.4(4)	0.2(3)	17.0(3)	10.1(3)
O8	90.1(16)	66.5(13)	132(2)	16.5(13)	58.4(15)	27.3(12)
C63	61.2(17)	68.1(19)	117(3)	-24.6(18)	3.0(17)	-0.1(14)
C64	65.5(17)	62.1(16)	83(2)	2.0(14)	16.1(14)	7.1(13)
S3	49.0(3)	64.5(4)	64.6(4)	-4.6(3)	9.5(3)	7.4(3)
O9	59.6(12)	95.2(17)	104.8(18)	-2.7(14)	0.1(12)	-0.2(11)
C65	113(3)	69(2)	93(2)	4.3(18)	37(2)	13.2(19)
C66	124(3)	94(3)	72(2)	-11.3(18)	-20(2)	46(2)
S8	77(2)	29.7(14)	79(2)	-3.6(13)	13.1(17)	-4.8(16)
C69	216(8)	189(7)	95(4)	-34(4)	5(4)	-3(6)
C70	178(6)	94(3)	188(6)	59(4)	76(5)	10(3)
S6	74.3(13)	37.8(8)	130.2(19)	-3.5(9)	7.7(12)	-4.3(8)
O12	162(5)	35.1(19)	217(7)	-4(3)	74(5)	-4(2)
S7	91.3(17)	68.2(14)	147(2)	-2.1(14)	1.0(16)	-30.1(14)
O13	256(13)	62(4)	172(9)	4(5)	-20(9)	-82(7)
O1	34.3(7)	67.7(10)	51.8(9)	-7.6(7)	10.4(6)	4.1(7)
O2	30.6(7)	45.0(8)	55.8(9)	-2.9(7)	0.8(6)	6.6(6)
O3	52.2(9)	62.9(10)	36.0(7)	-3.4(7)	0.0(6)	14.0(7)
O4	48.2(8)	60.3(9)	38.4(7)	-3.4(7)	8.0(6)	14.7(7)
O5	36.2(8)	93.6(14)	45.5(8)	13.4(9)	-4.0(6)	14.2(8)
O6	46.1(8)	57.8(9)	37.6(7)	8.2(6)	-1.5(6)	4.6(7)
O36	37.9(7)	44.5(8)	39.0(7)	2.7(6)	6.9(6)	2.0(6)
O45	40.6(7)	54.7(9)	35.6(7)	0.0(6)	3.1(6)	21.2(6)
O61	36.1(7)	38.9(7)	54.0(8)	-14.5(6)	-0.2(6)	-4.1(6)
O76	38.2(7)	51.0(8)	36.1(7)	-0.7(6)	-0.1(5)	11.9(6)
O78	38.7(7)	54.7(9)	51.4(8)	-8.1(7)	11.6(6)	-9.0(6)
O80	45.5(8)	39.6(7)	50.3(8)	10.0(6)	10.9(6)	15.0(6)
N1	35.9(8)	42.2(9)	36.0(8)	-1.3(7)	7.5(6)	-7.2(7)
N2	34.8(8)	27.0(7)	39.7(8)	-3.5(6)	-7.0(6)	4.7(6)
N3	30.9(8)	39.6(8)	42.1(8)	2.4(7)	4.5(6)	9.6(6)
C1	32.1(9)	34.8(9)	42.0(10)	-3.5(7)	7.4(7)	-7.0(7)
C2	27.9(8)	24.1(8)	38.6(9)	-1.2(7)	4.0(7)	-3.6(6)
C3	27.8(8)	22.0(7)	39.1(9)	-3.5(6)	-0.3(7)	-1.4(6)
C4	30.4(8)	24.4(8)	43.5(10)	-4.4(7)	-2.4(7)	0.3(6)
C5	37.6(9)	26.6(8)	37.4(9)	-4.3(7)	-3.3(7)	3.6(7)
C6	31.7(8)	22.1(7)	35.2(9)	-2.8(6)	-0.7(7)	0.6(6)
C7	32.2(8)	23.8(7)	34.3(9)	-1.7(6)	2.1(7)	2.8(6)
C8	34.6(9)	31.1(9)	40.1(10)	-2.2(7)	3.4(7)	7.0(7)
C9	31.6(9)	38.9(10)	42.8(10)	5.3(8)	1.7(8)	7.3(7)
C10	29.3(8)	23.9(7)	36.7(9)	1.9(6)	0.3(7)	1.7(6)
C11	31.5(8)	23.9(8)	35.6(9)	2.1(6)	1.2(7)	-3.3(6)

Annexes

C12	36.3(9)	31.8(9)	36.7(9)	2.3(7)	3.9(7)	-5.6(7)
C13	45.8(11)	52.4(12)	34.8(9)	-1.1(9)	11.7(8)	-11.3(9)
C14	37.8(10)	49.5(11)	29.6(9)	-2.3(8)	7.8(7)	-5.1(8)
C15	28.8(9)	63.3(14)	49.7(12)	-6.7(10)	8.1(8)	0.2(9)
C16	34.7(10)	53.7(12)	49.6(11)	-2.8(10)	7.2(8)	9.1(9)
C17	36.3(9)	42.5(10)	29.4(8)	1.1(7)	8.7(7)	2.8(8)
C18	31.5(9)	43.9(10)	36.3(9)	-0.8(8)	0.9(7)	0.5(8)
C19	35.8(9)	42.9(10)	36.6(9)	0.3(8)	1.6(7)	2.2(8)
C20	43.0(11)	41.6(11)	50.5(11)	-1.8(9)	19.7(9)	4.1(8)
C21	41.4(10)	29.4(9)	45.2(10)	-4.6(8)	-14.3(8)	5.6(7)
C22	33.3(9)	29.1(8)	36.3(9)	-3.2(7)	-8.1(7)	4.6(7)
C23	32.0(9)	31.7(9)	56.6(12)	-0.9(8)	7.8(8)	-0.4(7)
C24	37.4(10)	32.1(9)	54.0(12)	-6.0(8)	9.9(8)	2.9(8)
C25	33.7(9)	30.7(9)	35.2(9)	-1.2(7)	-5.2(7)	-1.1(7)
C26	40.7(10)	42.3(11)	48.5(11)	3.8(9)	11.9(9)	-0.2(8)
C27	45.1(11)	40.8(10)	44.9(11)	-2.0(8)	10.4(9)	11.1(9)
C28	47.3(11)	31.0(9)	45.6(11)	-0.6(8)	-7.3(8)	-4.4(8)
C29	30.9(9)	45.7(11)	52.2(11)	0.7(9)	7.8(8)	13.1(8)
C30	28.3(8)	45.5(10)	39.0(9)	-1.4(8)	3.0(7)	10.1(8)
C31	46.5(11)	48.3(12)	51.0(12)	-9.3(9)	17.3(9)	11.0(9)
C32	43.4(11)	53.6(12)	42.4(10)	-4.3(9)	17.7(9)	8.2(9)
C33	25.6(8)	47.9(11)	33.7(9)	-1.2(8)	1.5(7)	9.2(7)
C34	54.4(12)	45.6(11)	46.3(11)	-7.1(9)	21.9(10)	7.6(10)
C35	55.5(13)	51.0(12)	45.7(11)	-3.5(9)	24.2(10)	5.9(10)
C36	28.0(8)	48.4(11)	41.0(10)	3.3(8)	5.0(7)	12.5(8)
C37	28.3(8)	36.8(9)	36.8(9)	5.1(7)	8.1(7)	6.5(7)
C38	26.1(8)	38.1(9)	36.6(9)	5.7(7)	3.3(7)	3.5(7)
C39	24.4(7)	31.5(8)	37.3(9)	4.8(7)	5.7(6)	-2.6(6)
C40	26.7(8)	29.5(8)	40.3(9)	6.2(7)	7.0(7)	0.4(6)
C41	27.3(8)	38.7(9)	37.4(9)	8.1(7)	2.7(7)	3.5(7)
C42	28.1(8)	38.4(9)	33.7(9)	4.9(7)	5.4(7)	1.0(7)
C43	51.4(12)	60.1(14)	41.9(11)	-1.0(10)	-8.0(9)	15.8(11)
C44	25.8(8)	31.3(8)	43.4(10)	1.0(7)	2.2(7)	-3.1(6)
C45	25.5(8)	29.2(8)	36.0(9)	-3.4(7)	-1.1(6)	-2.0(6)
C46	26.3(8)	32.2(9)	40.2(9)	-3.6(7)	3.1(7)	3.0(7)
C47	29.6(8)	29.2(8)	40.8(9)	-0.4(7)	0.8(7)	3.0(7)
C48	29.0(8)	32.4(9)	36.0(9)	-3.5(7)	2.7(7)	-1.6(7)
C49	28.6(8)	31.4(8)	39.6(9)	-7.2(7)	2.5(7)	3.0(7)
C50	27.9(8)	24.9(8)	40.7(9)	-4.4(7)	-1.0(7)	-0.2(6)
C51	72.2(17)	53.6(14)	69.7(16)	13.9(12)	20.0(13)	35.4(13)
C52	34.4(9)	25.8(8)	43.8(10)	-3.9(7)	0.3(7)	4.2(7)
C53	31.8(8)	22.0(7)	43.1(10)	-2.1(7)	0.9(7)	6.7(6)
C54	36.4(9)	30.3(9)	41.1(10)	-3.5(7)	4.2(8)	6.0(7)
C55	34.1(9)	27.9(8)	48.8(11)	-5.3(7)	8.3(8)	1.3(7)
C56	34.0(9)	22.3(8)	47.1(10)	-6.8(7)	0.7(8)	2.2(6)
C57	34.8(9)	25.0(8)	41.8(9)	-3.2(7)	3.0(7)	6.0(7)
C58	31.4(8)	22.0(7)	45.1(10)	1.2(7)	4.0(7)	6.0(6)
C59	51.0(13)	71.6(16)	52.0(13)	-9.1(12)	17.1(10)	-9.2(12)
C60	33.8(9)	28.1(8)	45.3(10)	5.7(7)	3.0(7)	4.5(7)
O10	55.7(10)	99.2(16)	56.7(11)	7.0(10)	-5.3(8)	5.8(10)

C67	55.5(17)	160(4)	101(3)	69(3)	-16.4(17)	-15(2)
C68	56.8(17)	143(4)	73(2)	35(2)	-7.6(14)	-16.3(19)
S4	54.6(4)	66.4(5)	54.6(4)	-1.3(3)	-3.7(3)	7.5(4)
S5	71(3)	69(3)	63(3)	-8(2)	-11(2)	22(2)
O11	69.9(14)	65.4(14)	133(2)	3.0(14)	-11.4(14)	8.9(11)

Table S4. Bond Lengths for *para*-hemicryptophane **45**.

Atom	Atom	Length/Å	Atom	Atom	Length/Å
S1	O7	1.499(3)	C10	C11	1.374(3)
S1	C61	1.763(3)	C11	C12	1.495(3)
S1	C62	1.761(3)	C13	C14	1.511(3)
S1A	O7	1.503(10)	C14	C15	1.387(3)
S1A	C61	1.638(10)	C14	C19	1.394(3)
S1A	C62	1.575(11)	C15	C16	1.385(3)
S2	O8	1.504(2)	C16	C17	1.394(3)
S2	C63	1.767(3)	C17	C18	1.388(3)
S2	C64	1.767(3)	C17	C20	1.508(3)
S3	O9	1.473(2)	C18	C19	1.387(3)
S3	C65	1.776(4)	C21	C22	1.513(3)
S3	C66	1.770(3)	C22	C23	1.387(3)
S8	C69	1.732(6)	C22	C27	1.384(3)
S8	C70	1.748(6)	C23	C24	1.387(3)
C69	S6	1.701(7)	C24	C25	1.387(3)
C69	S7	1.730(7)	C25	C26	1.385(3)
C70	S6	1.747(6)	C25	C28	1.510(3)
C70	S7	1.677(6)	C26	C27	1.395(3)
S6	O12	1.399(5)	C29	C30	1.516(3)
S7	O13	1.411(7)	C30	C31	1.382(3)
O1	C1	1.206(2)	C30	C35	1.390(3)
O2	C4	1.206(2)	C31	C32	1.382(3)
O3	C5	1.199(2)	C32	C33	1.385(3)
O4	C8	1.204(2)	C33	C34	1.387(3)
O5	C9	1.198(3)	C33	C36	1.506(3)
O6	C12	1.204(2)	C34	C35	1.379(3)
O36	C20	1.431(2)	C37	C38	1.379(3)
O36	C48	1.379(2)	C37	C42	1.410(3)
O45	C36	1.439(2)	C38	C39	1.406(3)
O45	C37	1.370(2)	C39	C40	1.395(2)
O61	C28	1.441(3)	C39	C44	1.518(3)
O61	C56	1.371(2)	C40	C41	1.404(3)
O76	C42	1.366(2)	C40	C60	1.525(2)
O76	C43	1.423(2)	C41	C42	1.380(3)
O78	C55	1.369(2)	C44	C45	1.526(3)

O78	C59	1.424(3)	C45	C46	1.402(3)
O80	C47	1.370(2)	C45	C50	1.395(2)
O80	C51	1.420(3)	C46	C47	1.391(3)
N1	C1	1.387(3)	C47	C48	1.403(3)
N1	C12	1.388(3)	C48	C49	1.382(3)
N1	C13	1.472(3)	C49	C50	1.392(3)
N2	C4	1.391(3)	C50	C52	1.518(2)
N2	C5	1.387(2)	C52	C53	1.523(3)
N2	C21	1.467(2)	C53	C54	1.404(3)
N3	C8	1.389(2)	C53	C58	1.392(3)
N3	C9	1.386(3)	C54	C55	1.380(3)
N3	C29	1.457(2)	C55	C56	1.409(3)
C1	C2	1.499(3)	C56	C57	1.381(3)
C2	C3	1.380(3)	C57	C58	1.409(3)
C2	C11	1.402(2)	C58	C60	1.520(3)
C3	C4	1.500(2)	O10	S4	1.459(2)
C3	C6	1.398(3)	O10	S5	1.650(5)
C5	C6	1.498(2)	C67	S4	1.771(4)
C6	C7	1.377(2)	C67	S5	1.342(7)
C7	C8	1.493(3)	C68	S4	1.792(4)
C7	C10	1.400(2)	C68	S5	1.670(7)
C9	C10	1.497(2)			

Table S5. Bond Angles for *para*-hemicryptophane.

Atom	Atom	Atom	Angle/°	Atom	Atom	Atom	Angle/°
O7	S1	C61	105.68(14)	C19	C18	C17	120.62(18)
O7	S1	C62	106.92(18)	C18	C19	C14	120.44(19)
C62	S1	C61	97.68(15)	O36	C20	C17	112.55(16)
O7	S1A	C61	112.0(7)	N2	C21	C22	110.95(15)
O7	S1A	C62	117.0(7)	C23	C22	C21	119.58(18)
C62	S1A	C61	111.3(6)	C27	C22	C21	121.26(18)
O8	S2	C63	106.44(17)	C27	C22	C23	119.14(18)
O8	S2	C64	107.02(14)	C24	C23	C22	120.61(19)
C64	S2	C63	98.24(18)	C23	C24	C25	120.42(18)
O9	S3	C65	106.86(19)	C24	C25	C28	119.04(18)
O9	S3	C66	107.9(2)	C26	C25	C24	119.04(18)
C66	S3	C65	96.63(19)	C26	C25	C28	121.92(19)
C69	S8	C70	95.0(4)	C25	C26	C27	120.57(19)
C69	S6	C70	96.1(3)	C22	C27	C26	120.22(19)
O12	S6	C69	113.8(4)	O61	C28	C25	110.21(16)
O12	S6	C70	110.6(4)	N3	C29	C30	111.22(16)
C70	S7	C69	97.7(4)	C31	C30	C29	120.46(19)
O13	S7	C69	99.8(5)	C31	C30	C35	118.1(2)

O13	S7	C70	112.4(6)	C35	C30	C29	121.46(18)
C48	O36	C20	116.67(15)	C32	C31	C30	120.8(2)
C37	O45	C36	120.17(15)	C31	C32	C33	121.31(19)
C56	O61	C28	119.67(16)	C32	C33	C34	117.7(2)
C42	O76	C43	117.49(16)	C32	C33	C36	120.20(18)
C55	O78	C59	116.72(17)	C34	C33	C36	121.96(18)
C47	O80	C51	117.52(17)	C35	C34	C33	121.1(2)
C1	N1	C12	113.28(16)	C34	C35	C30	120.93(19)
C1	N1	C13	123.12(17)	O45	C36	C33	109.86(16)
C12	N1	C13	122.28(17)	O45	C37	C38	126.55(16)
C4	N2	C21	123.77(16)	O45	C37	C42	114.59(17)
C5	N2	C4	113.40(15)	C38	C37	C42	118.78(17)
C5	N2	C21	122.57(17)	C37	C38	C39	122.09(17)
C8	N3	C29	122.86(17)	C38	C39	C44	116.71(16)
C9	N3	C8	113.34(16)	C40	C39	C38	118.94(17)
C9	N3	C29	123.47(17)	C40	C39	C44	124.18(16)
O1	C1	N1	125.28(18)	C39	C40	C41	118.88(17)
O1	C1	C2	129.19(19)	C39	C40	C60	123.50(17)
N1	C1	C2	105.52(16)	C41	C40	C60	117.59(16)
C3	C2	C1	132.25(17)	C42	C41	C40	121.79(17)
C3	C2	C11	119.82(16)	O76	C42	C37	115.01(16)
C11	C2	C1	107.66(16)	O76	C42	C41	125.49(17)
C2	C3	C4	132.34(17)	C41	C42	C37	119.48(17)
C2	C3	C6	119.70(16)	C39	C44	C45	118.15(14)
C6	C3	C4	107.83(16)	C46	C45	C44	118.41(16)
O2	C4	N2	124.88(17)	C50	C45	C44	122.48(16)
O2	C4	C3	129.83(18)	C50	C45	C46	118.85(17)
N2	C4	C3	105.29(15)	C47	C46	C45	121.67(16)
O3	C5	N2	125.25(18)	O80	C47	C46	125.07(16)
O3	C5	C6	129.36(18)	O80	C47	C48	115.83(17)
N2	C5	C6	105.38(16)	C46	C47	C48	118.95(17)
C3	C6	C5	108.07(15)	O36	C48	C47	118.44(16)
C7	C6	C3	120.53(16)	O36	C48	C49	122.25(16)
C7	C6	C5	131.14(17)	C49	C48	C47	119.08(17)
C6	C7	C8	131.98(17)	C48	C49	C50	122.20(16)
C6	C7	C10	119.63(16)	C45	C50	C52	123.10(17)
C10	C7	C8	108.15(15)	C49	C50	C45	119.00(16)
O4	C8	N3	124.56(18)	C49	C50	C52	117.87(16)
O4	C8	C7	130.16(18)	C50	C52	C53	111.33(14)
N3	C8	C7	105.28(15)	C54	C53	C52	116.97(17)
O5	C9	N3	124.82(18)	C58	C53	C52	124.07(17)
O5	C9	C10	129.58(19)	C58	C53	C54	118.95(17)
N3	C9	C10	105.54(16)	C55	C54	C53	121.83(19)
C7	C10	C9	107.61(16)	O78	C55	C54	125.23(19)
C11	C10	C7	120.08(16)	O78	C55	C56	115.40(17)
C11	C10	C9	131.88(17)	C54	C55	C56	119.34(18)

C2	C11	C12	107.97(16)	O61	C56	C55	114.20(17)
C10	C11	C2	120.22(16)	O61	C56	C57	126.57(18)
C10	C11	C12	131.65(17)	C57	C56	C55	119.02(17)
O6	C12	N1	125.26(18)	C56	C57	C58	121.69(18)
O6	C12	C11	129.24(18)	C53	C58	C57	119.04(17)
N1	C12	C11	105.50(16)	C53	C58	C60	123.56(17)
N1	C13	C14	109.11(16)	C57	C58	C60	117.39(17)
C15	C14	C13	120.99(19)	C58	C60	C40	113.81(15)
C15	C14	C19	118.7(2)	O10	S4	C67	106.69(18)
C19	C14	C13	120.21(19)	O10	S4	C68	106.70(16)
C16	C15	C14	121.03(19)	C67	S4	C68	97.14(17)
C15	C16	C17	120.2(2)	O10	S5	C68	104.0(3)
C16	C17	C20	119.74(18)	C67	S5	O10	120.2(4)
C18	C17	C16	119.00(19)	C67	S5	C68	124.7(4)
C18	C17	C20	121.13(18)				

Table S6. Torsion Angles for *para*-hemicryptophane.

A	B	C	D	Angle/°	A	B	C	D	Angle/°
O1	C1	C2	C3	3.9(3)	C20	C17	C18	C19	174.25(18)
O1	C1	C2	C11	177.7(2)	C21	N2	C4	O2	7.4(3)
O3	C5	C6	C3	179.2(2)	C21	N2	C4	C3	-172.91(15)
O3	C5	C6	C7	5.1(3)	C21	N2	C5	O3	-5.9(3)
O5	C9	C10	C7	175.9(2)	C21	N2	C5	C6	173.63(15)
O5	C9	C10	C11	3.6(4)	C21	C22	C23	C24	179.02(19)
O36	C48	C49	C50	173.68(16)	C21	C22	C27	C26	-178.22(19)
O45	C37	C38	C39	174.88(18)	C22	C23	C24	C25	-0.7(3)
O45	C37	C42	O76	2.8(2)	C23	C22	C27	C26	0.2(3)
O45	C37	C42	C41	-175.47(17)	C23	C24	C25	C26	0.1(3)
O61	C56	C57	C58	171.74(16)	C23	C24	C25	C28	179.13(19)
O78	C55	C56	O61	6.4(2)	C24	C25	C26	C27	0.7(3)
O78	C55	C56	C57	-178.47(16)	C24	C25	C28	O61	53.5(2)
O80	C47	C48	O36	5.2(2)	C25	C26	C27	C22	-0.8(3)
O80	C47	C48	C49	179.84(16)	C26	C25	C28	O61	-127.5(2)
N1	C1	C2	C3	-174.77(18)	C27	C22	C23	C24	0.6(3)
N1	C1	C2	C11	-0.93(19)	C28	O61	C56	C55	-160.42(16)
N1	C13	C14	C15	97.4(2)	C28	O61	C56	C57	24.9(3)
N1	C13	C14	C19	-79.3(2)	C28	C25	C26	C27	-178.33(19)
N2	C5	C6	C3	-0.29(19)	C29	N3	C8	O4	8.4(3)
N2	C5	C6	C7	-174.37(17)	C29	N3	C8	C7	-171.18(17)
N2	C21	C22	C23	-93.9(2)	C29	N3	C9	O5	-4.6(3)
N2	C21	C22	C27	84.5(2)	C29	N3	C9	C10	172.66(17)
N3	C9	C10	C7	-1.2(2)	C29	C30	C31	C32	177.8(2)
N3	C9	C10	C11	-173.44(18)	C29	C30	C35	C34	-177.5(2)

N3	C29	C30	C31	-140.0(2)	C30	C31	C32	C33	-0.6(4)
N3	C29	C30	C35	39.0(3)	C31	C30	C35	C34	1.5(4)
C1	N1	C12	O6	-177.58(19)	C31	C32	C33	C34	2.0(3)
C1	N1	C12	C11	2.3(2)	C31	C32	C33	C36	-174.4(2)
C1	N1	C13	C14	-84.2(2)	C32	C33	C34	C35	-1.7(3)
C1	C2	C3	C4	-2.1(3)	C32	C33	C36	O45	100.9(2)
C1	C2	C3	C6	173.15(17)	C33	C34	C35	C30	-0.1(4)
C1	C2	C11	C10	-173.73(16)	C34	C33	C36	O45	-75.4(2)
C1	C2	C11	C12	2.27(19)	C35	C30	C31	C32	-1.2(3)
C2	C3	C4	O2	-6.1(3)	C36	O45	C37	C38	4.5(3)
C2	C3	C4	N2	174.22(18)	C36	O45	C37	C42	-178.86(17)
C2	C3	C6	C5	-175.25(15)	C36	C33	C34	C35	174.6(2)
C2	C3	C6	C7	-0.4(2)	C37	O45	C36	C33	99.9(2)
C2	C11	C12	O6	177.1(2)	C37	C38	C39	C40	0.1(3)
C2	C11	C12	N1	-2.78(19)	C37	C38	C39	C44	-175.54(17)
C3	C2	C11	C10	1.0(2)	C38	C37	C42	O76	179.72(17)
C3	C2	C11	C12	177.01(15)	C38	C37	C42	C41	1.5(3)
C3	C6	C7	C8	-173.59(18)	C38	C39	C40	C41	1.7(2)
C3	C6	C7	C10	0.0(3)	C38	C39	C40	C60	-176.12(16)
C4	N2	C5	O3	179.78(19)	C38	C39	C44	C45	-92.9(2)
C4	N2	C5	C6	-0.7(2)	C39	C40	C41	C42	-1.9(3)
C4	N2	C21	C22	78.5(2)	C39	C40	C60	C58	-88.9(2)
C4	C3	C6	C5	1.08(18)	C39	C44	C45	C46	83.6(2)
C4	C3	C6	C7	175.90(15)	C39	C44	C45	C50	-102.3(2)
C5	N2	C4	O2	-178.35(18)	C40	C39	C44	C45	91.7(2)
C5	N2	C4	C3	1.34(19)	C40	C41	C42	O76	-177.78(17)
C5	N2	C21	C22	-95.3(2)	C40	C41	C42	C37	0.3(3)
C5	C6	C7	C8	-0.1(3)	C41	C40	C60	C58	93.3(2)
C5	C6	C7	C10	173.46(17)	C42	C37	C38	C39	-1.7(3)
C6	C3	C4	O2	178.21(19)	C43	O76	C42	C37	-171.90(19)
C6	C3	C4	N2	-1.47(18)	C43	O76	C42	C41	6.2(3)
C6	C7	C8	O4	-8.4(4)	C44	C39	C40	C41	176.93(16)
C6	C7	C8	N3	171.12(18)	C44	C39	C40	C60	-0.9(3)
C6	C7	C10	C9	-172.43(16)	C44	C45	C46	C47	172.82(16)
C6	C7	C10	C11	0.9(3)	C44	C45	C50	C49	-169.15(16)
C7	C10	C11	C2	-1.4(3)	C44	C45	C50	C52	13.0(3)
C7	C10	C11	C12	-176.35(17)	C45	C46	C47	O80	-178.32(17)
C8	N3	C9	O5	-178.1(2)	C45	C46	C47	C48	-3.1(3)
C8	N3	C9	C10	-0.8(2)	C45	C50	C52	C53	85.1(2)
C8	N3	C29	C30	71.1(2)	C46	C45	C50	C49	4.9(2)
C8	C7	C10	C9	2.57(19)	C46	C45	C50	C52	-172.92(16)
C8	C7	C10	C11	175.93(16)	C46	C47	C48	O36	-170.44(16)
C9	N3	C8	O4	-178.1(2)	C46	C47	C48	C49	4.2(3)
C9	N3	C8	C7	2.4(2)	C47	C48	C49	C50	-0.7(3)
C9	N3	C29	C30	-101.8(2)	C48	O36	C20	C17	92.2(2)
C9	C10	C11	C2	170.05(18)	C48	C49	C50	C45	-3.9(3)

C9	C10	C11	C12	-4.9(3)	C48	C49	C50	C52	174.06(16)
C10	C7	C8	O4	177.5(2)	C49	C50	C52	C53	-92.8(2)
C10	C7	C8	N3	-3.0(2)	C50	C45	C46	C47	-1.5(3)
C10	C11	C12	O6	-7.6(3)	C50	C52	C53	C54	79.5(2)
C10	C11	C12	N1	172.60(18)	C50	C52	C53	C58	-99.6(2)
C11	C2	C3	C4	-175.34(17)	C51	O80	C47	C46	-12.5(3)
C11	C2	C3	C6	-0.1(2)	C51	O80	C47	C48	172.2(2)
C12	N1	C1	O1	-179.64(19)	C52	C53	C54	C55	178.76(16)
C12	N1	C1	C2	-0.9(2)	C52	C53	C58	C57	-178.13(15)
C12	N1	C13	C14	81.7(2)	C52	C53	C58	C60	0.9(3)
C13	N1	C1	O1	-12.5(3)	C53	C54	C55	O78	-178.96(17)
C13	N1	C1	C2	166.19(16)	C53	C54	C55	C56	-1.1(3)
C13	N1	C12	O6	15.2(3)	C53	C58	C60	C40	97.2(2)
C13	N1	C12	C11	-164.96(17)	C54	C53	C58	C57	2.8(2)
C13	C14	C15	C16	-178.09(19)	C54	C53	C58	C60	-178.22(16)
C13	C14	C19	C18	177.08(18)	C54	C55	C56	O61	-171.71(16)
C14	C15	C16	C17	0.9(3)	C54	C55	C56	C57	3.4(3)
C15	C14	C19	C18	0.4(3)	C55	C56	C57	C58	-2.7(3)
C15	C16	C17	C18	0.6(3)	C56	O61	C28	C25	95.4(2)
C15	C16	C17	C20	-175.3(2)	C56	C57	C58	C53	-0.4(3)
C16	C17	C18	C19	-1.6(3)	C56	C57	C58	C60	-179.46(16)
C16	C17	C20	O36	-160.49(18)	C57	C58	C60	C40	-83.8(2)
C17	C18	C19	C14	1.1(3)	C58	C53	C54	C55	-2.1(3)
C18	C17	C20	O36	23.7(3)	C59	O78	C55	C54	-4.9(3)
C19	C14	C15	C16	-1.4(3)	C59	O78	C55	C56	177.15(19)
C20	O36	C48	C47	-131.75(18)	C60	C40	C41	C42	176.06(17)
C20	O36	C48	C49	53.8(2)					

Table S7. Hydrogen Atom Coordinates ($\text{\AA}\times 10^4$) and Isotropic Displacement Parameters ($\text{\AA}^2\times 10^3$) for *para*-hemicytrophane.

Atom	x	y	z	U(eq)
H61A	2848.34	5378.07	4778.59	101
H61B	2352.64	5825.15	5207.42	101
H61C	1741.42	5533.25	4664	101
H61D	2835.72	5346.57	5202.14	101
H61E	2118.72	5880.05	5056.09	101
H61F	2361.14	5429.17	4546.63	101
H62A	520.46	5346.28	5459.45	118
H62B	1234.96	5554.17	5997.43	118
H62C	706.13	4934.28	6026.49	118
H62D	501.72	4938.51	5868.62	118
H62E	736.94	5614.31	5755.01	118
H62F	1535.36	5194.24	6062.8	118
H63A	-685.03	6952.65	6287.34	123

H63B	-1030.61	7363.44	6803.7	123
H63C	-952.78	6669.32	6900.1	123
H64A	1487.81	7847.23	6705.08	105
H64B	397.32	8051.77	6685.74	105
H64C	760.46	7645.55	6171.04	105
H65A	9476.62	3426.41	4637.11	136
H65B	10293.1	3539.75	5149.9	136
H65C	9202.03	3497.74	5306.7	136
H66A	9576.63	2783.29	6132.37	146
H66B	10685.19	2823.23	6016.34	146
H66C	10193.13	2196.69	6088.73	146
H69G	3670.82	3598.14	3258.39	250
H69H	4359.58	3108.42	3558.66	250
H69I	3227.65	3033.1	3556.49	250
H69C	3089.7	3155.88	3169.07	250
H69A	3912.27	3584.46	3433.87	250
H69B	3829.45	2932.71	3687.32	250
H69D	4329.81	2935.49	3348.06	250
H69E	3317.88	3029.25	3618.24	250
H69F	3923.17	3584.27	3427.68	250
H70H	4000.13	3336.1	1827.32	226
H70I	4773.5	3502.56	2349.88	226
H70G	3714.35	3759.75	2349.51	226
H70B	4435.48	3339.69	1894.98	226
H70C	4225.92	3822.81	2381.4	226
H70A	3411.36	3367.4	2162.41	226
H70D	4253.44	3815.15	2394.74	226
H70E	3906.87	3434.74	1827.8	226
H70F	4658.69	3166	2315.3	226
H13A	3092	1239.38	5104.5	53
H13B	2051.05	1485.95	4904.54	53
H15	1813.18	2541.09	4779.1	56
H16	2384.8	3503.19	4868.93	55
H18	5100.82	2880.41	5076.23	45
H19	4521.46	1916.94	5014.76	46
H20A	3779.27	4184.5	4826.9	53
H20B	4069.07	4030.87	5503.32	53
H21A	423.54	1751.83	1247.64	47
H21B	1255.63	1717.56	799.14	47
H23	45.17	2674.72	1708.81	48
H24	148.07	3700.49	1734.98	49
H26	2432.48	3636.48	730.22	52
H27	2307.69	2607.97	685.77	52
H28A	1914.73	4580.54	1066.8	50
H28B	772.69	4606.19	1032.31	50
H29A	6709.21	557.02	1951.24	51
H29B	7037.01	685.38	2628.71	51
H31	7819.2	1149.9	1447.15	58
H32	8356.78	2066.92	1159.65	55
H34	6892.21	2839.86	2427.62	58

Annexes

H35	6366.08	1924.09	2722.45	60
H36A	8142.46	3412.9	1852.11	47
H36B	8494.79	3106	1268.92	47
H38	7238.59	3933.8	2236.58	40
H41	4731.82	4631.5	965.81	41
H43A	5061.98	3798.09	-315.26	77
H43B	5195.29	4428.79	-11.36	77
H43C	4399.89	3987.78	199.42	77
H44A	6309.24	5233.75	2758.91	40
H44B	7147.41	4765.44	2848.19	40
H46	6870.2	3843.2	3408.16	39
H49	4487.61	4857.56	4329.36	40
H51A	6706.8	2818.66	3753.36	97
H51B	7241.08	2631.12	4369.34	97
H51C	7611.48	3183.55	4014.52	97
H52A	5121.77	5607.59	3078.44	42
H52B	4425.9	5611.36	3609.69	42
H54	2992.79	4974.08	3548.57	43
H57	3105.28	4906.27	1491.09	41
H59A	722.23	4405.11	3736.68	86
H59B	1406.51	4965.58	3801.01	86
H59C	1854.29	4320.25	3800.78	86
H60A	5172.01	5565.47	2180.76	43
H60B	4574.65	5488.94	1561.1	43
H67A	6071.29	-40.96	5010.52	159
H67B	6035.69	77.1	4314.09	159
H67C	6269.58	603.46	4767.37	159
H67D	6382.05	-176.83	4462.7	159
H67E	5926.27	465.15	4487.94	159
H67F	6109.91	91.05	5081.41	159
H68A	7713.42	991.34	4398.59	137
H68B	7607.79	570.99	3833.15	137
H68C	8612.74	626.36	4203.54	137
H68D	7923.59	1049.46	4197.83	137
H68E	7659.44	451.56	3855.52	137
H68F	8572.36	479.18	4315.07	137
H11A	897.18	5853.63	7218.71	136
H11B	159.64	5512.86	7392.78	136

Table S8. Atomic Occupancy for *para*-hemicryptophane.

Atom	Occupancy	Atom	Occupancy	Atom	Occupancy
S1	0.9	S1A	0.1	H61A	0.9
H61B	0.9	H61C	0.9	H61D	0.1
H61E	0.1	H61F	0.1	H62A	0.9
H62B	0.9	H62C	0.9	H62D	0.1
H62E	0.1	H62F	0.1	S8	0.2
H69G	0.2	H69H	0.2	H69I	0.2
H69C	0.4	H69A	0.4	H69B	0.4
H69D	0.4	H69E	0.4	H69F	0.4
H70H	0.2	H70I	0.2	H70G	0.2
H70B	0.4	H70C	0.4	H70A	0.4
H70D	0.4	H70E	0.4	H70F	0.4
S6	0.4	O12	0.6	S7	0.4
O13	0.4	H67A	0.85	H67B	0.85
H67C	0.85	H67D	0.15	H67E	0.15
H67F	0.15	H68A	0.85	H68B	0.85
H68C	0.85	H68D	0.15	H68E	0.15
H68F	0.15	S4	0.85	S5	0.15

Crystal structure determination of *para*-hemicryptophane 45

Crystal Data for $C_{70}H_{77}N_3O_{18}S_5$ ($M = 1408.64$ g/mol): monoclinic, space group $P2_1/n$ (no. 14), $a = 13.91584(12)$ Å, $b = 22.5665(2)$ Å, $c = 22.4565(2)$ Å, $\beta = 93.7985(8)^\circ$, $V = 7036.57(11)$ Å³, $Z = 4$, $T = 220.00(10)$ K, $\mu(\text{Cu K}\alpha) = 2.114$ mm⁻¹, $D_{\text{calc}} = 1.330$ g/cm³, 52507 reflections measured ($5.558^\circ \leq 2\theta \leq 151.788^\circ$), 14510 unique ($R_{\text{int}} = 0.0233$, $R_{\text{sigma}} = 0.0204$) which were used in all calculations. The final R_1 was 0.0520 ($I > 2\sigma(I)$) and wR_2 was 0.1486 (all data).

Table S9. Crystal data and structure refinement for cryptophane-s-tetrazine **101**.

Identification code	Im2x
Empirical formula	C ₉ H ₇ N ₂ O ₂
Formula weight	175.17
Temperature/K	180.00(10)
Crystal system	hexagonal
Space group	P6 ₃ /m
a/Å	14.165(2)
b/Å	14.165(2)
c/Å	20.997(3)
α/°	90
β/°	90
γ/°	120
Volume/Å³	3648.3(13)
Z	12
ρ_{calc}/g/cm³	0.957
μ/mm⁻¹	0.581
F(000)	1092.0
Crystal size/mm³	0.24 × 0.08 × 0.06
Radiation	Cu Kα (λ = 1.54184)
2θ range for data collection/°	8.348 to 151.546
Index ranges	-16 ≤ h ≤ 16, -17 ≤ k ≤ 12, -25 ≤ l ≤ 22
Reflections collected	8709
Independent reflections	2521 [R _{int} = 0.0481, R _{sigma} = 0.0507]
Data/restraints/parameters	2521/12/120
Goodness-of-fit on F²	1.016
Final R indexes [I ≥ 2σ (I)]	R ₁ = 0.1751, wR ₂ = 0.2949
Final R indexes [all data]	R ₁ = 0.2209, wR ₂ = 0.3118
Largest diff. peak/hole / e Å⁻³	0.33/-0.42

Table S10. Fractional Atomic Coordinates ($\times 10^4$) and Equivalent Isotropic Displacement Parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for cryptophane-*s*-tetrazine **101**. U_{eq} is defined as 1/3 of the trace of the orthogonalised U_{ij} tensor.

Atom	x	y	z	U(eq)
O1	3527(6)	10242(5)	3753(3)	109(2)
O2	5630(6)	10580(6)	3683(3)	129(2)
N1	3490(6)	10917(5)	2863(4)	122(3)
N2	3624(8)	9303(6)	2839(3)	129(3)
C1	4788(11)	7604(9)	5198(4)	141(5)
C2	4349(10)	8261(9)	4823(5)	108(3)
C3	3279(10)	8054(9)	4857(4)	105(3)
C4	3054(8)	8656(7)	4487(5)	106(3)
C5	3838(10)	9502(10)	4078(5)	120(3)
C6	4891(10)	9695(10)	4064(6)	124(4)
C7	5108(9)	9073(10)	4427(5)	112(3)
C8	6568(8)	10695(10)	3527(6)	154(5)
C9	3560(8)	10196(6)	3118(4)	94(3)

Table S11. Anisotropic Displacement Parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for cryptophane-*s*-tetrazine. The Anisotropic displacement factor exponent takes the form: $-2\pi^2[h^2a^*U_{11}+2hka^*b^*U_{12}+\dots]$.

Atom	U ₁₁	U ₂₂	U ₃₃	U ₂₃	U ₁₃	U ₁₂
O1	145(5)	99(4)	92(4)	-2(3)	5(4)	67(4)
O2	132(6)	105(5)	126(5)	4(4)	35(5)	42(4)
N1	117(6)	68(4)	177(9)	-10(4)	7(5)	43(4)
N2	205(9)	114(6)	84(5)	10(4)	16(5)	92(6)
C1	213(13)	121(8)	63(5)	-27(6)	-45(7)	64(8)
C2	132(8)	112(7)	84(6)	-9(5)	-8(5)	63(6)
C3	143(9)	111(7)	82(6)	-8(5)	-7(6)	80(7)
C4	114(7)	79(6)	128(8)	-25(6)	5(6)	50(6)
C5	141(7)	128(7)	84(6)	-18(5)	8(6)	62(6)
C6	111(8)	143(10)	116(8)	-8(7)	25(7)	63(8)
C7	127(7)	140(8)	95(6)	-13(5)	-7(5)	88(6)
C8	98(8)	179(12)	200(13)	2(10)	38(8)	81(8)
C9	149(8)	66(5)	94(6)	1(4)	4(6)	75(5)

Table S12. Bond Lengths for cryptophane-s-tetrazine.

Atom	Atom	Length/Å	Atom	Atom	Length/Å
O1	C5	1.490(13)	C1	C2	1.566(13)
O1	C9	1.336(9)	C1	C3 ²	1.433(13)
O2	C6	1.412(12)	C2	C3	1.393(14)
O2	C8	1.296(10)	C2	C7	1.391(13)
N1	N1 ¹	1.526(16)	C3	C4	1.306(12)
N1	C9	1.201(9)	C4	C5	1.440(13)
N2	N2 ¹	1.422(14)	C5	C6	1.376(14)
N2	C9	1.438(10)	C6	C7	1.312(14)

¹+X,+Y,1/2-Z; ²+Y-X,1-X,+Z**Table S13.** Bond Angles for cryptophane-s-tetrazine.

Atom	Atom	Atom	Angle/°	Atom	Atom	Atom	Angle/°
C9	O1	C5	113.1(7)	C3	C4	C5	124.0(11)
C8	O2	C6	120.8(10)	C4	C5	O1	118.8(10)
C9	N1	N1 ¹	116.5(6)	C6	C5	O1	121.5(11)
N2 ¹	N2	C9	114.1(4)	C6	C5	C4	119.1(12)
C3 ²	C1	C2	115.6(7)	C5	C6	O2	116.0(12)
C3	C2	C1	124.3(11)	C7	C6	O2	127.4(12)
C7	C2	C1	114.8(11)	C7	C6	C5	116.6(12)
C7	C2	C3	120.9(10)	C6	C7	C2	124.0(11)
C2	C3	C1 ³	126.6(10)	O1	C9	N2	118.0(7)
C4	C3	C1 ³	117.7(11)	N1	C9	O1	112.5(8)
C4	C3	C2	115.3(11)	N1	C9	N2	129.4(9)

¹+X,+Y,1/2-Z; ²+Y-X,1-X,+Z; ³1-Y,1+X-Y,+Z**Table S14.** Torsion Angles for cryptophane-s-tetrazine.

A	B	C	D	Angle/°	A	B	C	D	Angle/°
O1	C5	C6	O2	-4.9(15)	C3	C2	C7	C6	0.1(16)
O1	C5	C6	C7	172.1(8)	C3	C4	C5	O1	-171.0(8)
O2	C6	C7	C2	175.5(9)	C3	C4	C5	C6	0.7(15)
N1 ¹	N1	C9	O1	-178.4(6)	C4	C5	C6	O2	-176.3(8)
N1 ¹	N1	C9	N2	-1.4(14)	C4	C5	C6	C7	0.7(16)
N2 ¹	N2	C9	O1	178.3(6)	C5	O1	C9	N1	-168.2(9)
N2 ¹	N2	C9	N1	1.3(13)	C5	O1	C9	N2	14.3(13)
C1	C2	C3	C1 ²	-4.2(16)	C5	C6	C7	C2	-1.1(17)
C1	C2	C3	C4	-177.0(8)	C7	C2	C3	C1 ²	173.9(9)
C1	C2	C7	C6	178.5(9)	C7	C2	C3	C4	1.2(15)

C1²	C3	C4	C5	-175.0(8)	C8	O2	C6	C5	-165.4(11)
C2	C3	C4	C5	-1.6(14)	C8	O2	C6	C7	18.1(17)
C3³	C1	C2	C3	94.6(13)	C9	O1	C5	C4	-119.4(9)
C3³	C1	C2	C7	-83.7(12)	C9	O1	C5	C6	69.2(12)

¹+X,+Y,1/2-Z; ²1-Y,1+X-Y,+Z; ³+Y-X,1-X,+Z

Table S15. Hydrogen Atom Coordinates ($\text{\AA}\times 10^4$) and Isotropic Displacement Parameters ($\text{\AA}^2\times 10^3$) for cryptophane-s-tetrazine.

Atom	x	y	z	U(eq)
H1A	5547.54	8115.59	5330.2	169
H1B	4348.11	7308.48	5589.6	169
H4	2328.58	8528.71	4487.66	128
H7	5826.84	9184.45	4418.55	134
H8A	6459.37	10116.27	3229.38	231
H8B	6936.91	10647.4	3910.69	231
H8C	7015.52	11406.48	3325	231

Table S16. Solvent masks information for cryptophane-s-tetrazine.

Number	X	Y	Z	Volume	Electron count	Content
1	-0.261	-0.524	-0.312	1444.3	549.0	?
2	0.333	0.667	0.750	102.4	42.3	?
3	0.667	0.333	0.250	102.4	42.2	?

Crystal structure determination of cryptophane-s-tetrazine 101

Crystal Data for $\text{C}_9\text{H}_7\text{N}_2\text{O}_2$ ($M=175.17$ g/mol): hexagonal, space group $P6_3/m$ (no. 176), $a = 14.165(2)$ \AA , $c = 20.997(3)$ \AA , $V = 3648.3(13)$ \AA^3 , $Z = 12$, $T = 180.00(10)$ K, $\mu(\text{Cu K}\alpha) = 0.581$ mm^{-1} , $D_{\text{calc}} = 0.957$ g/cm^3 , 8709 reflections measured ($8.348^\circ \leq 2\theta \leq 151.546^\circ$), 2521 unique ($R_{\text{int}} = 0.0481$, $R_{\text{sigma}} = 0.0507$) which were used in all calculations. The final R_1 was 0.1751 ($I > 2\sigma(I)$) and wR_2 was 0.3118 (all data).

REFERENCES

- (1) Lehn, J.-M. *Science* **1993**, *260* (5115), 1762–1763.
- (2) Fischer, E. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1894**, *27* (3), 2985–2993.
- (3) Ehrlich, D. P. *Proceedings of the Royal Society of London* **1900**, *66*, 424–448.
- (4) Lehn, J.-M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, *27* (1), 89–112.
- (5) In *Supramolecular Chemistry*; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: Weinheim, FRG, 2006; pp 1–9.
- (6) Bhalla, V. *Reson* **2018**, *23* (3), 277–290.
- (7) Steed, J. W.; Atwood, J. L. *Supramolecular Chemistry*, 2nd edition.; Wiley, 2013.
- (8) Jeffrey, G. A. *An Introduction to Hydrogen Bonding*; Topics in physical chemistry; Oxford University Press: New York, 1997.
- (9) Breugst, M.; Von Der Heiden, D.; Schmauck, J. *Synthesis* **2017**, *49* (15), 3224–3236.
- (10) Halgren, T. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114* (20), 7827–7843.
- (11) Hunter, C. A.; Lawson, K. R.; Perkins, J.; Urch, C. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **2001**, No. 5, 651–669.
- (12) Ma, J. C.; Dougherty, D. A. *Chem. Rev.* **1997**, *97* (5), 1303–1324.
- (13) Schottel, B. L.; Chifotides, H. T.; Dunbar, K. R. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37* (1), 68–83.
- (14) Mooibroek, T. J.; Gamez, P.; Reedijk, J. *CrystEngComm* **2008**, *10* (11), 1501.
- (15) Liu, L.; Guo, Q.-X. .
- (16) Schönbeck, C.; Li, H.; Han, B.-H.; Laursen, B. W. *J. Phys. Chem. B* **2015**, *119* (22), 6711–6720.
- (17) Biedermann, F.; Nau, W. M.; Schneider, H.-J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53* (42), 11158–11171.
- (18) Watfa, N.; Melgar, D.; Haouas, M.; Taulelle, F.; Hijazi, A.; Naoufal, D.; Avalos, J. B.; Floquet, S.; Bo, C.; Cadot, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137* (17), 5845–5851.
- (19) Persch, E.; Dumele, O.; Diederich, F. *Angew Chem Int Ed* **2015**, *54* (11), 3290–3327.
- (20) Tanoue, T.; Nishida, E. *Cellular Signalling* **2003**, *15* (5), 455–462.
- (21) Sundberg, E. J.; Mariuzza, R. A. In *Advances in Protein Chemistry*; Elsevier, 2002; Vol. 61, pp 119–160.
- (22) Mati, I. K.; Cockroft, S. L. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39* (11), 4195.
- (23) Černý, J.; Hobza, P. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2007**, *9* (39), 5291.
- (24) Liu, R.; Zuo, R.; Hudalla, G. A. *Advanced Drug Delivery Reviews* **2021**, *170*, 238–260.
- (25) Ariga, K.; Ito, H.; Hill, J. P.; Tsukube, H. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41* (17), 5800.
- (26) In *Host–Guest Chemistry*; De Gruyter, 2020; pp 31–60.
- (27) In *Host–Guest Chemistry*; De Gruyter, 2020; pp 241–260.
- (28) Stella, L.; Capodilupo, A. L.; Bietti, M. *Chem. Commun.* **2008**, No. 39, 4744.
- (29) In *Host–Guest Chemistry*; De Gruyter, 2020; pp 61–112.
- (30) De Namor, A. F. D. *Pure and Applied Chemistry* **1993**, *65* (2), 193–202.
- (31) Biedermann, F.; Schneider, H.-J. *Chem. Rev.* **2016**, *116* (9), 5216–5300.
- (32) Schneider, H.-J.; Yatsimirsky, A. K. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37* (2), 263–277.
- (33) Mecozzi, S.; Rebek, Jr., J. *Chem. Eur. J.* **1998**, *4* (6), 1016–1022.
- (34) In *Host–Guest Chemistry*; De Gruyter, 2020; pp 231–240.
- (35) In *Host–Guest Chemistry*; De Gruyter, 2020; pp 151–176.
- (36) In *Host–Guest Chemistry*; De Gruyter, 2020; pp 177–208.
- (37) Pedersen, C. J. .
- (38) Lehn, J. M. *Acc. Chem. Res.* **1978**, *11* (2), 49–57.
- (39) Rebek Jr., J. *Chem. Commun.* **2000**, No. 8, 637–643.
- (40) Cram, D. J.; Karbach, Stefan.; Kim, Y. Hwan.; Baczynskyj, Lubomir.; Marti, Kurt.; Sampson, R. M.; Kallemeyn, G. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110* (8), 2554–2560.
- (41) Brotin, T.; Dutasta, J.-P. *Chem. Rev.* **2009**, *109* (1), 88–130.

- (42) Chichak, K. S.; Cantrill, S. J.; Pease, A. R.; Chiu, S.-H.; Cave, G. W. V.; Atwood, J. L.; Stoddart, J. F. *Science* **2004**, *304* (5675), 1308–1312.
- (43) Inokuma, Y.; Arai, T.; Fujita, M. *Nature Chem* **2010**, *2* (9), 780–783.
- (44) Urban, S.; Brkljača, R.; Hoshino, M.; Lee, S.; Fujita, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55* (8), 2678–2682.
- (45) Lawniczak, A. E.; Zbierska, J.; Nowak, B.; Achtenberg, K.; Grzeskowiak, A.; Kanas, K. *Environ Monit Assess* **2016**, *188* (3), 172.
- (46) Isiuku, B. O.; Enyoh, C. E. *Environmental Advances* **2020**, *2*, 100018.
- (47) Sessler, J. L.; Gale, P. A.; Cho, W.-S. *Anion Receptor Chemistry*; Monographs in supramolecular chemistry; Royal Society of Chemistry: Cambridge, UK, 2006.
- (48) Xu, H.; StraÈter, N.; SchroÈder, W.; Ludwig, K.; Saenger, W. **2003**.
- (49) Verschueren, K. H. G.; Seljée, F.; Rozeboom, H. J.; Kalk, K. H.; Dijkstra, B. W. *Nature* **1993**, *363* (6431), 693–698.
- (50) In *Anion Receptor Chemistry*; Rowan, S. J., Aida, T., Rowan, A. E., Stoddart, J. F., Eds.; The Royal Society of Chemistry, 2006; pp 1–26.
- (51) Shriver, D. F.; Biallas, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89* (5), 1078–1081.
- (52) Park, C. H.; Simmons, H. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90* (9), 2431–2432.
- (53) Graf, E.; Lehn, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98* (20), 6403–6405.
- (54) Schmidchen, F. P. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1977**, *16* (10), 720–721.
- (55) Gale, P. A.; Sessler, J. L.; Král, V.; Lynch, V. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118* (21), 5140–5141.
- (56) Kavallieratos, K.; De Gala, S. R.; Austin, D. J.; Crabtree, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119* (9), 2325–2326.
- (57) Liu, Y.; Zhao, W.; Chen, C.-H.; Flood, A. H. **2019**.
- (58) McNaughton, D. A.; Fares, M.; Picci, G.; Gale, P. A.; Caltagirone, C. *Coordination Chemistry Reviews* **2021**, *427*, 213573.
- (59) Tay, H. M.; Beer, P. *Org. Biomol. Chem.* **2021**, *19* (21), 4652–4677.
- (60) Davis, J. T.; Gale, P. A.; Quesada, R. *Chem. Soc. Rev.* **2020**, *49* (16), 6056–6086.
- (61) Chen, L.; Berry, S. N.; Wu, X.; Howe, E. N. W.; Gale, P. A. *Chem* **2020**, *6* (1), 61–141.
- (62) Macreadie, L. K.; Gilchrist, A. M.; McNaughton, D. A.; Ryder, W. G.; Fares, M.; Gale, P. A. *Chem* **2022**, *8* (1), 46–118.
- (63) Molina, P.; Zapata, F.; Caballero, A. *Chem. Rev.* **2017**, *117* (15), 9907–9972.
- (64) Evans, N. H.; Beer, P. D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53* (44), 11716–11754.
- (65) Yang, J.; Dong, C.-C.; Chen, X.-L.; Sun, X.; Wei, J.-Y.; Xiang, J.-F.; Sessler, J. L.; Gong, H.-Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141* (11), 4597–4612.
- (66) Wu, X.; Small, J. R.; Cataldo, A.; Withecombe, A. M.; Turner, P.; Gale, P. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58* (42), 15142–15147.
- (67) Hasenknopf, B.; Lehn, J.-M.; Kneisel, B. O.; Baum, G.; Fenske, D. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35* (16), 1838–1840.
- (68) Hasenknopf, B.; Lehn, J.-M.; Boumediene, N.; Dupont-Gervais, A.; Van Dorsselaer, A.; Kneisel, B.; Fenske, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119* (45), 10956–10962.
- (69) Zapata, F.; González, L.; Caballero, A.; Bastida, A.; Bautista, D.; Molina, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140* (6), 2041–2045.
- (70) Alkorta, I.; Rozas, I.; Elguero, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124* (29), 8593–8598.
- (71) Quiñonero, D.; Garau, C.; Rotger, C.; Frontera, A.; Ballester, P.; Costa, A.; Deyà, P. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41* (18), 3389–3392.
- (72) Mascal, M.; Armstrong, A.; Bartberger, M. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124* (22), 6274–6276.
- (73) Frontera, A.; Gamez, P.; Mascal, M.; Mooibroek, T. J.; Reedijk, J. *Angew. Chem. Int.*

- Ed.* **2011**, 50 (41), 9564–9583.
- (74) Berryman, O. B.; Sather, A. C.; Hay, B. P.; Meisner, J. S.; Johnson, D. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130 (33), 10895–10897.
- (75) Gil-Ramírez, G.; Escudero-Adán, E. C.; Benet-Buchholz, J.; Ballester, P. *Angew. Chem.* **2008**, 120 (22), 4182–4186.
- (76) Garau, C.; Frontera, A.; Quiñonero, D.; Ballester, P.; Costa, A.; Deyà, P. M. *J. Phys. Chem. A* **2004**, 108 (43), 9423–9427.
- (77) Sakai, N.; Mareda, J.; Vauthey, E.; Matile, S. *Chem. Commun.* **2010**, 46 (24), 4225.
- (78) Dawson, R. E.; Hennig, A.; Weimann, D. P.; Emery, D.; Ravikumar, V.; Montenegro, J.; Takeuchi, T.; Gabutti, S.; Mayor, M.; Mareda, J.; Schalley, C. A.; Matile, S. *Nature Chem* **2010**, 2 (7), 533–538.
- (79) Garau, C.; Quiñonero, D.; Frontera, A.; Ballester, P.; Costa, A.; Deyà, P. M. *J. Phys. Chem. A* **2005**, 109 (41), 9341–9345.
- (80) Guha, S.; Saha, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132 (50), 17674–17677.
- (81) Quiñonero, D.; Frontera, A.; Deyà, P. M. In *Anion Coordination Chemistry*; Bowman-James, K., Bianchi, A., García-España, E., Eds.; Wiley, 2011; pp 321–361.
- (82) Rosokha, Y. S.; Lindeman, S. V.; Rosokha, S. V.; Kochi, J. K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43 (35), 4650–4652.
- (83) He, Q.; Ao, Y.-F.; Huang, Z.-T.; Wang, D.-X. *Angew. Chem.* **2015**, 127 (40), 11951–11956.
- (84) Tuo, D.-H.; Liu, W.; Wang, X.-Y.; Wang, X.-D.; Ao, Y.-F.; Wang, Q.-Q.; Li, Z.-Y.; Wang, D.-X. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, 141 (2), 1118–1125.
- (85) Bauzá, A.; Frontera, A. In *Non-covalent Interactions in the Synthesis and Design of New Compounds*; Maharramov, A. M., Mahmudov, K. T., Kopylovich, M. N., Pombeiro, A. J. L., Eds.; John Wiley & Sons, Inc: Hoboken, NJ, 2016; pp 199–212.
- (86) Zhao, Y.; Domoto, Y.; Orentas, E.; Beuchat, C.; Emery, D.; Mareda, J.; Sakai, N.; Matile, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52 (38), 9940–9943.
- (87) Zhao, Y.; Cotellet, Y.; Liu, L.; López-Andarias, J.; Bornhof, A.-B.; Akamatsu, M.; Sakai, N.; Matile, S. *Acc. Chem. Res.* **2018**, 51 (9), 2255–2263.
- (88) Zhao, Y.; Li, Y.; Qin, Z.; Jiang, R.; Liu, H.; Li, Y. *Dalton Trans.* **2012**, 41 (43), 13338.
- (89) Plais, R.; Gouarin, G.; Gaucher, A.; Haldys, V.; Brosseau, A.; Clavier, G.; Salpin, J.; Prim, D. *ChemPhysChem* **2020**, 21 (12), 1249–1257.
- (90) Liu, H.; Zhang, Q.; Wang, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, 57 (22), 6536–6540.
- (91) Zhuang, S.; Cheng, Y.; Zhang, Q.; Tong, S.; Wang, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, 59 (52), 23716–23723.
- (92) Shukla, J.; Illathvalappil, R.; Kumar, S.; Chorol, S.; Pandikassala, A.; Kurungot, S.; Mukhopadhyay, P. *Org. Lett.* **2022**, 24 (16), 3038–3042.
- (93) Mohan, A.; Sankararaman, S. *Isr. J. Chem.* **2012**, 52 (1–2), 92–104.
- (94) Qiu, G.; Diao, D.; Chaussy, L.; Michaud-Chevallier, S.; Simaan, A. J.; Nava, P.; Martinez, A.; Colombari, C. *Dalton Trans.* **2022**, 51 (28), 10702–10706.
- (95) Fiehn, T.; Goddard, R.; Seidel, R. W.; Kubik, S. *Chemistry - A European Journal* **2010**, 16 (24), 7241–7255.
- (96) Zhang, C.; Wang, H.; Zhong, J.; Lei, Y.; Du, R.; Zhang, Y.; Shen, L.; Jiao, T.; Zhu, Y.; Zhu, H.; Li, H.; Li, H. *Sci. Adv.* **2019**, 5 (11), eaax6707.
- (97) Zhang, L.; Jia, Y.; Meng, F.; Sun, L.; Cheng, F.; Shi, Z.; Jiang, R.; Song, X. *Journal of Alloys and Compounds* **2022**, 923, 166488.
- (98) Kunde, T.; Nieland, E.; Schröder, H. V.; Schalley, C. A.; Schmidt, B. M. *Chem. Commun.* **2020**, 56 (35), 4761–4764.
- (99) Lar, C.; Woiczehowski-Pop, A.; Bende, A.; Grosu, I. G.; Miklášová, N.; Bogdan, E.;

- Hädade, N. D.; Terec, A.; Grosu, I. *Beilstein J. Org. Chem.* **2018**, *14*, 1370–1377.
- (100) Fang, S.; Li, E.; Zhu, D.; Wu, G.; Zhang, Q.; Lin, C.; Huang, F.; Li, H. *Chem. Commun.* **2021**, *57* (49), 6074–6077.
- (101) Zanetti-Polzi, L.; Djemili, R.; Durot, S.; Heitz, V.; Daidone, I.; Ventura, B. *Chem. Eur. J.* **2020**, *26* (72), 17514–17524.
- (102) Li, Z.; Li, C.; Li, P.; Zuo, Y.; Liu, X.; Xu, S.; Zou, L.; Zhuang, Q.; Gao, S.; Liu, X.; Zhang, S. *ChemPlusChem* **2020**, *85* (5), 906–909.
- (103) Zheng, X.; Shuai, Z.; Wang, D. *J. Phys. Chem. A* **2013**, *117* (18), 3844–3851.
- (104) Wang, X.-Y.; Zhu, J.; Wang, Q.-Q.; Ao, Y.-F.; Wang, D.-X. *Inorg. Chem.* **2019**, *58* (9), 5980–5987.
- (105) Charistos, N. D.; Jin, P.; Muñoz-Castro, A. *Int J Quantum Chem* **2019**, *119* (13), e25919.
- (106) Tuo, D.-H.; Ao, Y.-F.; Wang, Q.-Q.; Wang, D.-X. *Org. Lett.* **2019**, *21* (17), 7158–7162.
- (107) Ma, J.-X.; Li, J.; Chen, Y.-F.; Ning, R.; Ao, Y.-F.; Liu, J.-M.; Sun, J.; Wang, D.-X.; Wang, Q.-Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141* (9), 3843–3848.
- (108) Lewis, T. N.; Tonnelé, C.; Shuler, W. G.; Kasun, Z. A.; Sato, H.; Berges, A. J.; Rodriguez, J. R.; Krische, M. J.; Casanova, D.; Bardeen, C. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143* (44), 18548–18558.
- (109) Cook, J. **2019**.
- (110) Peng, L.; Mo, F.; Zhang, Q. *J. Org. Chem.* **2015**, *80* (2), 1221–1228.
- (111) Perraud, O.; Robert, V.; Gornitzka, H.; Martinez, A.; Dutasta, J.-P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51* (2), 504–508.
- (112) Pop, F.; Socaci, C.; Terec, A.; Condamine, E.; Varga, R. A.; Raț, C. I.; Roncali, J.; Grosu, I. *Tetrahedron* **2012**, *68* (41), 8581–8588.
- (113) Crișan, C. V.; Terec, A.; Hädade, N. D.; Grosu, I. *Tetrahedron* **2015**, *71* (38), 6888–6893.
- (114) Icli, B.; Sheepwash, E.; Riis-Johannessen, T.; Schenk, K.; Filinchuk, Y.; Scopelliti, R.; Severin, K. *Chem. Sci.* **2011**, *2* (9), 1719.
- (115) Chakraborty, D.; Modak, R.; Howlader, P.; Mukherjee, P. S. *Chem. Commun.* **2021**, *57* (33), 3995–3998.
- (116) Hu, K.; Feng, S.; Wu, M.; Wang, S.; Zhao, W.; Jiang, Q.; Yu, A.; Zhang, S. *Talanta* **2014**, *130*, 63–70.
- (117) Santos, T.; Rivero, D. S.; Pérez-Pérez, Y.; Martín-Encinas, E.; Pasán, J.; Daranas, A. H.; Carrillo, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *60* (34), 18783–18791.
- (118) Šolomek, T.; Powers-Riggs, N. E.; Wu, Y.-L.; Young, R. M.; Krzyaniak, M. D.; Horwitz, N. E.; Wasielewski, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139* (9), 3348–3351.
- (119) Shear, T. A.; Mayhugh, J. T.; Zocchi, L. J.; Demachkie, I. S.; Trubenstein, H. J.; Zakharov, L. N.; Johnson, D. W. *European J Organic Chem* **2022**, 2022 (26).
- (120) Luo, N.; Ao, Y.; Wang, D.; Wang, Q. *Angew Chem Int Ed* **2021**, *60* (38), 20650–20655.
- (121) Frank, M.; Peraus, K.; Staab, H. A. *Journal of Molecular Modeling* **1996**, *2* (9), 383–385.
- (122) Chen, Y.; Jiahui, W.; Xu, H.; Qianqian, L.; Jing, J. *Journal of Saudi Chemical Society* **2018**, *22* (5), 628–635.
- (123) Mascal, M.; Yakovlev, I.; Nikitin, E. B.; Fettingner, J. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46* (46), 8782–8784.
- (124) Jiao, T.; Cai, K.; Liu, Z.; Wu, G.; Shen, L.; Cheng, C.; Feng, Y.; Stern, C. L.; Stoddart, J. F.; Li, H. *Chem. Sci.* **2019**, *10* (19), 5114–5123.
- (125) Duan, H.; Li, Y.; Li, Q.; Wang, P.; Liu, X.; Cheng, L.; Yu, Y.; Cao, L. *Angew. Chem.*

- Int. Ed.* **2020**, *59* (25), 10101–10110.
- (126) Zhou, H.; Ao, Y.-F.; Wang, D.-X.; Wang, Q.-Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, *144* (37), 16767–16772.
- (127) Aster, A.; Rumble, C.; Bornhof, A.-B.; Huang, H.-H.; Sakai, N.; Šolomek, T.; Matile, S.; Vauthey, E. *Chem. Sci.* **2021**, *12* (13), 4908–4915.
- (128) Luo, J.; Zhu, J.; Tuo, D.; Yuan, Q.; Wang, L.; Wang, X.; Ao, Y.; Wang, Q.; Wang, D. *Chem. Eur. J.* **2019**, *25* (58), 13275–13279.
- (129) Hafezi, N.; Holcroft, J. M.; Hartlieb, K. J.; Dale, E. J.; Vermeulen, N. A.; Stern, C. L.; Sarjeant, A. A.; Stoddart, J. F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, n/a-n/a.
- (130) Wang, Q.-Q.; Luo, N.; Wang, X.-D.; Ao, Y.-F.; Chen, Y.-F.; Liu, J.-M.; Su, C.-Y.; Wang, D.-X.; Wang, M.-X. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139* (2), 635–638.
- (131) Ling, Q.-H.; Zhu, J.-L.; Qin, Y.; Xu, L. *Mater. Chem. Front.* **2020**, *4* (11), 3176–3189.
- (132) Tuo, D.-H.; Ao, Y.-F.; Wang, Q.-Q.; Wang, D.-X. *CCS Chem* **2022**, *4* (8), 2806–2815.
- (133) Wang, X.; Peng, P.; Xuan, W.; Wang, Y.; Zhuang, Y.; Tian, Z.; Cao, X. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16* (1), 34–37.
- (134) Steinmetz, V. **2009**.
- (135) Zuo, C.-S.; Quan, J.-M.; Wu, Y.-D. *Org. Lett.* **2007**, *9* (21), 4219–4222.
- (136) Feng, X.; Liao, P.; Jiang, J.; Shi, J.; Ke, Z.; Zhang, J. *ChemPhotoChem* **2019**, *3* (10), 1014–1019.
- (137) Sánchez-Resa, D.; Daidone, I.; Djemili, R.; Adrouche, S.; Durot, S.; Heitz, V.; Zanetti-Polzi, L.; Ventura, B. *J. Phys. Chem. B* **2022**, *126* (18), 3450–3459.
- (138) Filbeck, E.; Widera, A.; Kaifer, E.; Himmel, H. *Chem. Eur. J.* **2021**, *27* (63), 15737–15750.
- (139) Kovtonyuk, V. N.; Gatilov, Y. V.; Salnikov, G. E.; Amosov, E. V. *Journal of Fluorine Chemistry* **2019**, *222–223*, 59–67.
- (140) Huang, H.-H.; Song, K. S.; Prescimone, A.; Aster, A.; Cohen, G.; Mannancherry, R.; Vauthey, E.; Coskun, A.; Šolomek, T. *Chem. Sci.* **2021**, *12* (14), 5275–5285.
- (141) Djemili, R.; Kocher, L.; Durot, S.; Peuroren, A.; Rissanen, K.; Heitz, V. *Chem. Eur. J.* **2018**, chem.201805498.
- (142) Fairchild, R. M.; Holman, K. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127* (47), 16364–16365.
- (143) Guo, J.-B.; Jiang, Y.; Chen, C.-F. *Org. Lett.* **2010**, *12* (24), 5764–5767.
- (144) Kunde, T.; Pausch, T.; Schmidt, B. M. *Chem. Eur. J.* **2021**, *27* (33), 8457–8460.
- (145) Naseer, M. M.; Wang, D.-X.; Zhao, L.; Huang, Z.-T.; Wang, M.-X. *J. Org. Chem.* **2011**, *76* (6), 1804–1813.
- (146) Yu, C.; Long, H.; Jin, Y.; Zhang, W. *Org. Lett.* **2016**, *18* (12), 2946–2949.
- (147) Morales-Sanfrutos, J.; Ortega-Muñoz, M.; Lopez-Jaramillo, J.; Hernandez-Mateo, F.; Santoyo-Gonzalez, F. *J. Org. Chem.* **2008**, *73* (19), 7772–7774.
- (148) Chakraborty, S.; Tai, D.-F. *Tetrahedron Letters* **2014**, *55* (14), 2274–2276.
- (149) Crișan, C. V.; Soran, A.; Bende, A.; Hädade, N. D.; Terec, A.; Grosu, I. *Molecules* **2020**, *25* (17), 3789.
- (150) Ding, H.; Yang, Y.; Li, B.; Pan, F.; Zhu, G.; Zeller, M.; Yuan, D.; Wang, C. *Chem. Commun.* **2015**, *51* (10), 1976–1979.
- (151) Zhang, H.; Ao, Y.-F.; Wang, D.-X.; Wang, Q.-Q. *J. Org. Chem.* **2022**, *87* (5), 3491–3497.
- (152) Gilday, L. C.; White, N. G.; Beer, P. D. *Dalton Trans.* **2012**, *41* (23), 7092.
- (153) Wang, D.-X.; Wang, Q.-Q.; Han, Y.; Wang, Y.; Huang, Z.-T.; Wang, M.-X. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16* (44), 13053–13057.
- (154) Feng, H.-T.; Zheng, X.; Gu, X.; Chen, M.; Lam, J. W. Y.; Huang, X.; Tang, B. Z. *Chem. Mater.* **2018**, *30* (4), 1285–1290.
- (155) Luo, N.; Ao, Y.; Wang, D.; Wang, Q. *Chem. Asian J.* **2021**, *16* (22), 3599–3603.

- (156) Ganta, S.; Chand, D. K. *Inorg. Chem.* **2018**, *57* (7), 3634–3645.
- (157) Luo, N.; Ao, Y.; Wang, D.; Wang, Q. *Chemistry A European J* **2022**, *28* (3), e202103303.
- (158) Robinson, G. M. *J. Chem. Soc., Trans.* **1915**, *107* (0), 267–276.
- (159) Lindsey, A. S. *J. Chem. Soc.* **1965**, 1685.
- (160) Erdtman, H.; Haglid, F.; Ryhage, R. *Acta. Chem. Scand* **1964**, *18* (18), 1249–1254.
- (161) Goldup, A.; Morrison, A. B.; Smith, G. W. *J. Chem. Soc.* **1965**, 3864 (3864).
- (162) Canceill, J.; Collet, A.; Gabard, J.; Gottarelli, G.; Spada, G. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107* (5), 1299–1308.
- (163) Luttringhaus, A.; Peters, K. C. *Angew. Chem.* **1966**, *78* (603).
- (164) Canceill, J.; Collet, A.; Gottarelli, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106* (20), 5997–6003.
- (165) Collet, A. *Tetrahedron* **1987**, *43* (24), 5725–5759.
- (166) Dale, J. In *Topics in Stereochemistry*; Allinger, N. L., Eliel, E. L., Eds.; Wiley, 1976; Vol. 9, pp 199–270.
- (167) Götz, S.; Schneider, A.; Lützen, A. *Beilstein J. Org. Chem.* **2019**, *15*, 1339–1346.
- (168) Collet, A.; Gottarelli, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103* (1), 204–205.
- (169) Patel, N.; Modi, K.; Bhatt, K.; Mohan, B.; Parikh, J.; Liska, A.; Ludvik, J.; Patel, C.; Jain, V. K.; Mishra, D. *Journal of Molecular Structure* **2023**, *1273*, 134330.
- (170) Abrahams, B. F.; FitzGerald, N. J.; Hudson, T. A.; Robson, R.; Waters, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48* (17), 3129–3132.
- (171) Zhang, S.; Echegoyen, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127* (6), 2006–2011.
- (172) Moriuchi-Kawakami, T.; Mizuno, Y.; Inoue, T.; Matsubara, S.; Moriuchi, T. *Analyst* **2019**, *144* (4), 1140–1146.
- (173) Bardelang, D.; Camerel, F.; Ziessel, R.; Schmutz, M.; Hannon, M. J. *J. Mater. Chem.* **2008**, *18* (4), 489–494.
- (174) Lunkwitz, R.; Tschierske, C.; Diele, S. *J. Mater. Chem.* **1997**, *7* (10), 2001–2011.
- (175) Hardie, M. J. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39* (2), 516–527.
- (176) Snelgrove, M. P.; Hardie, M. J. *CrystEngComm* **2021**, *23* (23), 4087–4102.
- (177) Fowler, J. M.; Thorp-Greenwood, F. L.; Warriner, S. L.; Willans, C. E.; Hardie, M. J. *Chem. Commun.* **2016**, *52* (56), 8699–8702.
- (178) Westcott, A.; Fisher, J.; Harding, L. P.; Rizkallah, P.; Hardie, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130* (10), 2950–2951.
- (179) Garel, L.; Dutasta, J.-P.; Collet, A. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32* (8), 1169–1171.
- (180) Garel, L.; Lozach, B.; Dutasta, J. P.; Collet, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115* (24), 11652–11653.
- (181) Crassous, J.; Marrone, T. J.; Briggs, J. M.; McCammon, J. A.; Collet, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119* (119), 3818–3823.
- (182) Bartik, K.; Luhmer, M.; Dutasta, J.-P.; Collet, A.; Reisse, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120* (4), 784–791.
- (183) Mough, S. T.; Goeltz, J. C.; Holman, K. T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43* (42), 5631–5635.
- (184) Riggle, B. A.; Wang, Y.; Dmochowski, I. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137* (16), 5542–5548.
- (185) Bouchet, A.; Brotin, T.; Cavagnat, D.; Buffeteau, T. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16* (15), 4507–4518.
- (186) Garcia, C.; Humilière, D.; Riva, N.; Collet, A.; Dutasta, J.-P. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1* (12), 2207–2216.
- (187) Zhang, D.; Martinez, A.; Dutasta, J.-P. *Chem. Rev.* **2017**, *117* (6), 4900–4942.
- (188) Perraud, O.; Robert, V.; Martinez, A.; Dutasta, J.-P. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17* (15),

- 4177–4182.
- (189) Perraud, O.; Robert, V.; Martinez, A.; Dutasta, J.-P. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17* (48), 13405–13408.
- (190) Canceill, J.; Collet, A.; Gabard, J.; Kotzyba-Hibert, F.; Lehn, J.-M. *Helv. Chim. Acta* **1982**, *65* (6), 1894–1897.
- (191) Schmitt, A.; Chatelet, B.; Padula, D.; Di Bari, L.; Dutasta, J.-P.; Martinez, A. *New J. Chem.* **2015**, *39* (3), 1749–1753.
- (192) Wang, L.; Wang, G.-T.; Zhao, X.; Jiang, X.-K.; Li, Z.-T. *J. Org. Chem.* **2011**, *76* (9), 3531–3535.
- (193) Long, A.; Perraud, O.; Albalat, M.; Robert, V.; Dutasta, J.-P.; Martinez, A. *J. Org. Chem.* **2018**, *83* (12), 6301–6306.
- (194) Cochrane, J. R.; Schmitt, A.; Wille, U.; Hutton, C. A. *Chem. Commun.* **2013**, *49* (76), 8504.
- (195) Perraud, O.; Sorokin, A. B.; Dutasta, J.-P.; Martinez, A. *Chem. Commun.* **2013**, *49* (13), 1288.
- (196) Martinez, A.; Guy, L.; Dutasta, J.-P. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132* (47), 16733–16734.
- (197) Khan, N. S.; Perez-Aguilar, J. M.; Kaufmann, T.; Hill, P. A.; Taratula, O.; Lee, O.-S.; Carroll, P. J.; Saven, J. G.; Dmochowski, I. J. *J. Org. Chem.* **2011**, *76* (5), 1418–1424.
- (198) Zhang, D.; Cochrane, J. R.; Di Pietro, S.; Guy, L.; Gornitzka, H.; Dutasta, J.-P.; Martinez, A. *Chem. Eur. J.* **2017**, *23* (27), 6495–6498.
- (199) Mooibroek, T. J.; Gamez, P. *Inorganica Chimica Acta* **2007**, *360* (1), 381–404.
- (200) Garau, C.; Quiñonero, D.; Frontera, A.; Ballester, P.; Costa, A.; Deyà, P. M. *Org. Lett.* **2003**, *5* (13), 2227–2229.
- (201) Vériot, G.; Dutasta, J.-P.; Matouzenko, G.; Collet, A. *Tetrahedron* **1995**, *51* (2), 389–400.
- (202) De Luca, L.; Giacomelli, G.; Porcheddu, A. *J. Org. Chem.* **2001**, *66* (23), 7907–7909.
- (203) Gao, F.; Zhai, H.; Jin, M.; Chu, G.; Duan, H.; Li, C. *Synthesis* **2011**, *2011* (22), 3635–3638.
- (204) Chatelet, B.; Payet, E.; Perraud, O.; Dimitrov-Raytchev, P.; Chapellet, L.-L.; Dufaud, V.; Martinez, A.; Dutasta, J.-P. *Org. Lett.* **2011**, *13* (14), 3706–3709.
- (205) Audebert, P.; Kroke, E.; Posern, C.; Lee, S.-H. *Chem. Rev.* **2021**, *121* (4), 2515–2544.
- (206) Galmiche, L.; Allain, C.; Le, T.; Guillot, R.; Audebert, P. *Chem. Sci.* **2019**, *10* (21), 5513–5518.
- (207) Le, T.; Galmiche, L.; Masson, G.; Allain, C.; Audebert, P. *Chem. Commun.* **2020**, *56* (73), 10742–10745.
- (208) Tuo, D.; He, Q.; Wang, Q.; Ao, Y.; Wang, D. *Chin. J. Chem.* **2019**, *37* (7), 684–688.
- (209) Milanole, G.; Gao, B.; Mari, E.; Berthault, P.; Pieters, G.; Rousseau, B. *Eur J Org Chem* **2017**, *2017* (47), 7091–7100.
- (210) Taratula, O.; Hill, P. A.; Bai, Y.; Khan, N. S.; Dmochowski, I. J. *Org. Lett.* **2011**, *13* (6), 1414–1417.
- (211) Beer, P. D.; Gale, P. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40* (3), 486–516.
- (212) Oh, J. H.; Kim, J. H.; Kim, D. S.; Han, H. J.; Lynch, V. M.; Sessler, J. L.; Kim, S. K. *Org. Lett.* **2019**, *21* (11), 4336–4339.
- (213) Brynn Hibbert, D.; Thordarson, P. *Chem. Commun.* **2016**, *52* (87), 12792–12805.
- (214) Zhang, D.; Chatelet, B.; Serrano, E.; Perraud, O.; Dutasta, J.-P.; Robert, V.; Martinez, A. *ChemPhysChem* **2015**, *16* (14), 2931–2935.
- (215) Saha, S. *Acc. Chem. Res.* **2018**, *51* (9), 2225–2236.
- (216) Alfonso, I.; Solà, J. *Chem. Asian J.* **2020**, *15* (7), 986–994.
- (217) Bhattacharyya, M. M.; Sengupta, M. *Zeitschrift für Physikalische Chemie* **1982**, *133* (1), 79–91.

- (218) Dattler, D.; Fuks, G.; Heiser, J.; Moulin, E.; Perrot, A.; Yao, X.; Giuseppone, N. *Chem. Rev.* **2020**, *120* (1), 310–433.
- (219) Jeong, M.; Park, J.; Kwon, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, *2020* (47), 7254–7283.
- (220) Li, H.; Qu, D.-H. *Sci. China Chem.* **2015**, *58* (6), 916–921.
- (221) Duan, P.; Li, Y.; Li, L.; Deng, J.; Liu, M. *J. Phys. Chem. B* **2011**, *115* (13), 3322–3329.
- (222) Wang, J.; Feringa, B. L. *Science* **2011**, *331* (6023), 1429–1432.
- (223) Liang, H.; Hua, B.; Xu, F.; Gan, L.-S.; Shao, L.; Huang, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142* (46), 19772–19778.
- (224) Sahoo, D.; Benny, R.; Ks, N. K.; De, S. *ChemPlusChem* **2022**, *87* (2).
- (225) Feringa, B. L.; Jager, W. F.; De Lange, B.; Meijer, E. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113* (14), 5468–5470.
- (226) Hirose, D.; Isobe, A.; Quiñoá, E.; Freire, F.; Maeda, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141* (21), 8592–8598.
- (227) Huber, G.; Brotin, T.; Dubois, L.; Desvaux, H.; Dutasta, J.-P.; Berthault, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128* (18), 6239–6246.
- (228) Hill, P. A.; Wei, Q.; Troxler, T.; Dmochowski, I. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131* (8), 3069–3077.
- (229) Taratula, O.; Hill, P. A.; Khan, N. S.; Carroll, P. J.; Dmochowski, I. J. *Nat Commun* **2010**, *1* (1), 148.
- (230) Haberhauer, G.; Woitschetzki, S.; Bandmann, H. *Nat Commun* **2014**, *5* (1), 3542.
- (231) Thorp-Greenwood, F. L.; Howard, M. J.; Kuhn, L. T.; Hardie, M. J. *Chem. Eur. J.* **2019**, *25* (14), 3536–3540.
- (232) Sluysmans, D.; Stoddart, J. F. *Trends in Chemistry* **2019**, *1* (2), 185–197.
- (233) David, A. H. G.; Stoddart, J. F. *Israel Journal of Chemistry* **2021**, *61* (9–10), 608–621.
- (234) Riebe, J.; Niemeyer, J. *Eur J Org Chem* **2021**, *2021* (37), 5106–5116.
- (235) Stoddart, J. F. *Angew Chem Int Ed* **2017**, *56* (37), 11094–11125.
- (236) Stoddart, J. F. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38* (6), 1802.
- (237) Zhu, K.; Baggi, G.; Vukotic, V. N.; Loeb, S. J. *Chem. Sci.* **2017**, *8* (5), 3898–3904.
- (238) Stasyuk, A. J.; Stasyuk, O. A.; Solà, M.; Voityuk, A. A. *J. Mater. Chem. C* **2021**, *9* (30), 9436–9445.
- (239) Xu, H.; Lin, M.-D.; Yuan, J.; Zhou, B.; Mu, Y.; Huo, Y.; Zhu, K. *Chem. Commun.* **2021**, *57* (26), 3239–3242.
- (240) Williams, A. R.; Northrop, B. H.; Chang, T.; Stoddart, J. F.; White, A. J. P.; Williams, D. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45* (40), 6665–6669.
- (241) Chen, X.-Y.; Shen, D.; Cai, K.; Jiao, Y.; Wu, H.; Song, B.; Zhang, L.; Tan, Y.; Wang, Y.; Feng, Y.; Stern, C. L.; Stoddart, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142* (47), 20152–20160.
- (242) Liu, W.; Stern, C. L.; Stoddart, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142* (23), 10273–10278.
- (243) Mamada, M.; Minami, T.; Katagiri, H.; Omiya, T.; Tokito, S. *Chem. Commun.* **2017**, *53* (63), 8834–8837.
- (244) Leight, K. R.; Esarey, B. E.; Murray, A. E.; Reczek, J. J. *Chem. Mater.* **2012**, *24* (17), 3318–3328.
- (245) Park, L. Y.; Hamilton, D. G.; McGehee, E. A.; McMenimen, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125* (35), 10586–10590.
- (246) Kim, J.-K.; Thébault, F.; Heo, M.-Y.; Kim, D.-S.; Hansson, Ö.; Ahn, J.-H.; Johansson, P.; Öhrström, L.; Matic, A.; Jacobsson, P. *Electrochemistry Communications* **2012**, *21*, 50–53.
- (247) Mondal, J.; Sivaramakrishna, A. *Top Curr Chem (Z)* **2022**, *380* (5), 34.
- (248) Savastano, M.; García-Gallarín, C.; López De La Torre, M. D.; Bazzicalupi, C.; Bianchi, A.; Melguizo, M. *Coordination Chemistry Reviews* **2019**, *397*, 112–137.

- (249) Lu, J.; Wu, P.; Geng, Y.; Wang, J. *RSC Adv.* **2018**, *8* (58), 33459–33463.
- (250) Clavier, G.; Audebert, P. *Chem. Rev.* **2010**, *110* (6), 3299–3314.
- (251) Garau, C.; Quiñero, D.; Frontera, A.; Costa, A.; Ballester, P.; Deyà, P. M. *Chemical Physics Letters* **2003**, *370* (1–2), 7–13.
- (252) Oleh, S.; Alexandre, A.; Narcis, A. *Dalton Trans.* **2020**, *49* (10), 5759–5777.
- (253) Plais, R.; Gouarin, G.; Bournier, A.; Zayene, O.; Mussard, V.; Bourdreux, F.; Marrot, J.; Brosseau, A.; Gaucher, A.; Clavier, G.; Salpin, J.; Prim, D. *ChemPhysChem* **2023**, *24* (2).
- (254) Oliveira De Miranda, L.; Maillot, B.; Bosmi, M.; Galmiche, L.; Audibert, J.-F.; Decorse, P.; Brasiliense, V.; Bertheliet, L.; Bonnamour, I.; Darbost, U.; Miomandre, F. *J. Phys. Chem. C* **2023**, *127* (7), 3660–3670.
- (255) Rivero, D. S.; Paiva-Feener, R. E.; Santos, T.; Martín-Encinas, E.; Carrillo, R. *Macromolecules* **2021**, *54* (22), 10428–10434.
- (256) Koçak, R.; Daştan, A. *Beilstein J. Org. Chem.* **2021**, *17*, 719–729.
- (257) Scinto, S. L.; Bilodeau, D. A.; Hincapie, R.; Lee, W.; Nguyen, S. S.; Xu, M.; Am Ende, C. W.; Finn, M. G.; Lang, K.; Lin, Q.; Pezacki, J. P.; Prescher, J. A.; Robillard, M. S.; Fox, J. M. *Nat Rev Methods Primers* **2021**, *1* (1), 30.
- (258) Patterson, D. M.; Nazarova, L. A.; Prescher, J. A. *ACS Chem. Biol.* **2014**, *9* (3), 592–605.
- (259) Patterson, D. M.; Prescher, J. A. *Current Opinion in Chemical Biology* **2015**, *28*, 141–149.
- (260) Bird, R. E.; Lemmel, S. A.; Yu, X.; Zhou, Q. A. *Bioconjugate Chem.* **2021**, *32* (12), 2457–2479.
- (261) Devaraj, N. K. *ACS Cent. Sci.* **2018**, *4* (8), 952–959.
- (262) Karaki, F.; Kiguchi, T.; Itoh, K.; Sato, N.; Konishi, K.; Fujii, H. *Tetrahedron* **2021**, *97*, 132411.
- (263) Keinänen, O.; Brennan, J. M.; Membreno, R.; Fung, K.; Gangangari, K.; Dayts, E. J.; Williams, C. J.; Zeglis, B. M. *Mol. Pharmaceutics* **2019**, *16* (10), 4416–4421.
- (264) Kannaka, K.; Sano, K.; Munekane, M.; Yamasaki, T.; Hagimori, M.; Mukai, T. *Mol. Pharmaceutics* **2022**, *19* (5), 1400–1409.
- (265) Devaraj, N. K.; Weissleder, R. *Acc. Chem. Res.* **2011**, *44* (9), 816–827.
- (266) Oliveira, B. L.; Guo, Z.; Bernardes, G. J. L. *Chem. Soc. Rev.* **2017**, *46* (16), 4895–4950.
- (267) Patterson, D. M.; Nazarova, L. A.; Xie, B.; Kamber, D. N.; Prescher, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134* (45), 18638–18643.
- (268) Rieder, U.; Luedtke, N. W. *Angew. Chem.* **2014**, *126* (35), 9322–9326.
- (269) Erdmann, R. S.; Takakura, H.; Thompson, A. D.; Rivera-Molina, F.; Allgeyer, E. S.; Bewersdorf, J.; Toomre, D.; Schepartz, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53* (38), 10242–10246.
- (270) Agarwal, P.; Beahm, B. J.; Shieh, P.; Bertozzi, C. R. *Angew Chem Int Ed* **2015**, *54* (39), 11504–11510.
- (271) Selvaraj, R.; Fox, J. M. *Current Opinion in Chemical Biology* **2013**, *17* (5), 753–760.
- (272) Haun, J. B.; Devaraj, N. K.; Hilderbrand, S. A.; Lee, H.; Weissleder, R. *Nature Nanotech* **2010**, *5* (9), 660–665.
- (273) Li, Y.; Miomandre, F.; Clavier, G.; Galmiche, L.; Alain-Rizzo, V.; Audebert, P. *ChemElectroChem* **2017**, *4* (2), 430–435.
- (274) Rossin, R.; Versteegen, R. M.; Wu, J.; Khasanov, A.; Wessels, H. J.; Steenbergen, E. J.; Ten Hoeve, W.; Janssen, H. M.; Van Onzen, A. H. A. M.; Hudson, P. J.; Robillard, M. S. *Nat Commun* **2018**, *9* (1), 1484.
- (275) Garcia, C.; Malthe, J.; Collet, A. *Bulletin de la société chimique de France* **1993**, *130* (1), 93–95.

- (276) Audebert, P.; Miomandre, F.; Clavier, G.; Vernières, M.-C.; Badré, S.; Méallet-Renault, R. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11* (19), 5667–5673.
- (277) Little, M. A.; Donkin, J.; Fisher, J.; Halcrow, M. A.; Loder, J.; Hardie, M. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51* (3), 764–766.
- (278) Della-Negra, O.; Cirillo, Y.; Brotin, T.; Dutasta, J.-P.; Saaidi, P.-L.; Chatelet, B.; Martinez, A. *Chem. Commun.* **2022**, *58* (20), 3330–3333.
- (279) Mboyi, C. D.; Amamou, O.; Fleurat-Lessard, P.; Roger, J.; Cattey, H.; Devillers, C. H.; Meyer, M.; Boubaker, T.; Hierso, J.-C. *Molecules* **2021**, *26* (9), 2705.
- (280) Lei, Z.; Wayment, L. J.; Cahn, J. R.; Chen, H.; Huang, S.; Wang, X.; Jin, Y.; Sharma, S.; Zhang, W. *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, *144* (39), 17737–17742.
- (281) Ferguson, A.; Squire, M. A.; Siretanu, D.; Mitcov, D.; Mathonière, C.; Clérac, R.; Kruger, P. E. *Chem. Commun.* **2013**, *49* (16), 1597.
- (282) Vériot, G.; Dutasta, J.-P.; Matouzenko, G.; Collet, A. *Tetrahedron* **1995**, *51* (2), 389–400.
- (283) Brotin, T.; Devic, T.; Lesage, A.; Emsley, L.; Collet, A. *Chem. Eur. J.* **2001**, *7* (7), 1561–1573.
- (284) Canceill, J.; Gabard, J.; Collet, A. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1983**, 122–123 (122–123).
- (285) Long, A.; Perraud, O.; Jeanneau, E.; Aronica, C.; Dutasta, J.-P.; Martinez, A. *Beilstein J. Org. Chem.* **2018**, *14*, 1885–1889.
- (286) Zhang, Z.; Li, Y.; Song, B.; Zhang, Y.; Jiang, X.; Wang, M.; Tumbleson, R.; Liu, C.; Wang, P.; Hao, X.-Q.; Rojas, T.; Ngo, A. T.; Sessler, J. L.; Newkome, G. R.; Hla, S. W.; Li, X. *Nat. Chem.* **2020**, *12* (5), 468–474.
- (287) Zhang, Q.; Peng, H.; Zhang, G.; Lu, Q.; Chang, J.; Dong, Y.; Shi, X.; Wei, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136* (13), 5057–5064.
- (288) Lauer, J. C.; Zhang, W.; Rominger, F.; Schröder, R. R.; Mastalerz, M. *Chemistry A European J* **2018**, *24* (8), 1816–1820.

RÉSUMÉ : Les anions sont omniprésents dans notre environnement. Les chlorures sont présents en grande quantité dans les océans, le nitrate et le sulfate sont présents dans les pluies acides et les carbonates sont des constituants clés des matériaux biominéralisés. Les anions anthropiques : le pertechnétate, le phosphate et les nitrates provenant de l'agriculture constituent des risques de pollution majeurs. Les anions jouent aussi un rôle essentiel dans les processus biologiques, participant à la formation de complexe enzyme-substrat et aux interactions entre les protéines, l'ARN et l'ADN. En somme, la reconnaissance, le transport et la transformation des anions sont cruciaux dans de nombreuses opérations biochimiques et environnementales. L'importance de la reconnaissance d'anions en biologie met en évidence la nécessité et le potentiel de la chimie des récepteurs d'anions synthétiques.

Les travaux effectués au cours de cette thèse reposent sur la synthèse de nouveaux récepteurs hémicryptophanes hétéroditopiques, combinant l'unité cyclotrivratriylène, riche en électrons à une unité benzènetriimide électrodéficente. L'objectif étant d'exploiter les interactions π -anioniques pour la reconnaissance de molécules anioniques ainsi que leur synergie avec les interactions π -cationiques dans le cas de la reconnaissance de molécules dichargées (paires d'ions, zwitterions) en milieu confiné. La présence d'interactions non covalentes entre la partie supérieure et inférieure d'un hémicryptophane a également mené à la conception d'un système commutable, en fonction du solvant, entre une forme usuelle et implodée du récepteur, accompagné d'une inversion de chiralité. La conception de Suit[3]ane, molécule mécaniquement entrelacée, a été initiée par l'emploi d'hémicryptophane C_3 en tant que premier « costume » chiral et dissymétrique. Enfin, nous avons réalisé l'autoassemblage d'un cryptophane-*s*-tétrazine, la complexation d'ions au sein de sa cavité, leur relargage, ainsi que la post-fonctionnalisation de celui-ci par IEDDA.

MOTS-CLÉS : Chimie supramoléculaire – Reconnaissance moléculaire – Commutateur – Hémicryptophanes – Cryptophanes – Chiralité.

ABSTRACT: Anions are ubiquitous in our environment. Chloride are present in large quantities in the oceans, nitrate and sulfate are present in acid rain, and carbonates are key constituents of bio-mineralized materials. Anthropogenic anions: pertechnetate, phosphate and nitrates from agriculture are major pollution risks. Anions also play an essential role in biological processes, participating in the formation of enzyme-substrate complexes and in interactions between proteins, RNA and DNA. In short, anion recognition, transport and processing are crucial to many biochemical and environmental operations. The importance of anion recognition in biology highlights the necessity and potential of synthetic anion receptors. The work carried out in this thesis is based on the synthesis of new heteroditopic hemicryptophane receptors, combining the electron-rich cyclotrivratriylene unit with an electrodefficient benzenetriimide unit. The aim is to exploit anion- π interactions for the recognition of anionic molecules, and their synergy with π -cationic interactions for the recognition of di-charged molecules (ion pairs, zwitterions) in confined environments. The presence of non covalent interactions between the upper and lower part of a hemicryptophane also led to the design of a solvent dependent molecular switch between a usual and imploded form of the receptor, alongside chirality inversion. The design of Suit[3]ane, a mechanically interlocked molecule, was initiated by the use of C_3 hemicryptophane as the first chiral and asymmetric "suit". Finally, we carried out the self-assembly of a cryptophane-*s*-tetrazine, the complexation of ions within its cavity, their release, as well as its post-functionalization by IEDDA.

KEYWORDS: Supramolecular chemistry – Molecular recognition – Molecular switch – Hemicryptophanes – Cryptophanes – Chirality.

