

Faculté des sciences

Design de cavitands d'oligoamides aromatiques basés sur des diazatriptycènes pour la purification de fullerènes

Auteur : Geoffrey Vandendeyck

Promoteur : Michael Singleton

Lecteurs : Benjamin Elias, Yann Garcia, Raphaël Robiette

Année académique 2019-2020

Master en sciences chimiques – Finalité spécialisée

Design de cavitands d'oligoamides aromatiques basés sur des diazatriptycènes pour la purification de fullerènes

Remerciements

Tout d'abord, j'adresse mes remerciements au **Pr. Michael Singleton** de l'Université Catholique de Louvain. C'était un honneur d'apprendre auprès d'un grand esprit comme le sien durant cette année. Le partage de son expertise lors des réunions hebdomadaires fut très enrichissant et m'a permis de développer mon esprit de recherche. Je souhaite le remercier également pour tous les événements qui ont parsemé l'année et que nous avons pu partager avec l'équipe (Thanksgiving, le symposium de Blankenberge, etc.). Enfin, un grand merci pour son aide lors de la rédaction de ce rapport. Ses remarques constructives m'ont permis d'améliorer mes compétences de rédaction et mes connaissances dans le domaine de la synthèse organique et de la chimie supramoléculaire.

Je tiens à remercier vivement mon encadrant durant ce mémoire, **François Kerff**. Sa patience et son sérieux m'ont permis de développer mes connaissances dans la recherche en laboratoire.

Je remercie également toute l'équipe du laboratoire de Singleton (**Jérôme, Maëlle, Jérémie, Jiajun, Cuilian, Xiao, Yazhou**) pour leur accueil dans cette équipe de recherche. Chacun d'entre eux a pu m'aider lorsque j'en avais besoin et leur expérience a été plus qu'instructive. Je n'oublie pas également de remercier **Micha** qui a été présent que peu de temps.

Sans oublier mes amis de l'université **Jonathan, Romain, Elyes** et plus particulièrement **Corentin** qui réalisait son mémoire dans l'équipe de Singleton à mes côtés. Nos discussions de tout et de rien et les soutiens mutuels ont permis d'évacuer beaucoup de pression accumulée au cours de l'année et de se motiver et parfois même de trouver des idées nouvelles pour notre projet.

Je remercie également **Gabriella** et **Alain** qui ont mis à disposition les RMN et les ont entretenues, et **Laurent** et **Raoult** qui ont réalisés les analyses par spectrométrie de masse.

Finalement, je tiens à remercier ma famille avec qui j'ai passé de longues semaines confinées à cause du Coronavirus et qui m'a encouragé durant toute l'écriture de ce mémoire.

Résumé

Les fullerènes sont des formes allotropiques du carbone qui ont trouvé de multiples applications. Leur synthèse, bien qu'établie, conduit à un mélange de particules de différentes tailles. Bien que la chromatographie soit une option pour purifier le mélange, la séparation de fullerène de taille similaire reste difficile. Pour cette raison, les molécules hôtes capables de se lier sélectivement à un type de fullerène présentent un intérêt pour la purification de ceux-ci. Un certain nombre de systèmes ont trouvé une application dans ce domaine, notamment pour la liaison du C₆₀. Néanmoins, le développement d'hôtes qui pourraient être facilement adaptés pour cibler différents fullerènes reste un défi. Cela est dû en grande partie à deux facteurs : 1) La polarité similaire de la plupart des fullerènes signifie que la sélectivité ne repose généralement que sur une bonne complémentarité avec la taille et la forme de l'hôte ; et 2) Les protocoles de synthèse pour la plupart des hôtes ne permettent pas de diversifier facilement la taille et la forme du site de liaison.

Ce projet vise à développer une approche synthétique efficace et modulaire pour les cavitands aromatiques liant les fullerènes en utilisant des oligoamides aromatiques à conformation contrôlée et, par la modification des monomères utilisés, montrer que la taille et la forme du cavitand peuvent être facilement ajustées pour permettre le ciblage de différents fullerènes. Pour cela, une série de nouveaux monomères de diacides, de diamines et d'acides aminés 1,5-diazatriptycène a d'abord été synthétisée à partir des précurseurs correspondants du 1,9-diazaanthracène par la réaction de Diels-Alder avec le benzyne. Les unités triptycènes sont importantes pour orienter la face des unités aromatiques vers la cavité du récepteur. Cependant, la chiralité ou prochiralité des monomères du triptycène pose des problèmes pour les procédures de synthèse par étapes. Néanmoins, les résultats préliminaires suggèrent que les mélanges de monomères triptycène et anthracène peuvent facilement être couplés ensemble en une seule étape pour générer des structures macrocycliques.

Abstract

Fullerenes are allotropes of carbon that have found use in multiple applications. Their synthesis, while established, leads to a mixture of different sized particles. While chromatography can be an option for purifying the mixture, separation of similar sized fullerenes remains difficult. For this reason, host molecules capable of selectively binding to one type of fullerene are of interest for purifying mixtures of fullerenes. A number of supramolecular systems have found use for this application, notably for the binding of C₆₀. Nevertheless, the development of hosts that could be easily fine-tuned to target different fullerenes remains a challenge. This is largely due to two factors: 1) The similar polarity of most fullerenes means selectivity typically relies only on good complementarity with the size and shape of the host; and 2) The synthetic protocols for most hosts do not allow for facile diversification of the size and shape of the binding site.

This project seeks to develop an efficient and modular synthetic approach for fullerene binding aromatic cavitands using conformationally controlled aromatic oligoamides and, through modification of the monomers used, show that the size and shape of the cavitand can be easily tuned to allow the targeting of different fullerenes. For this, a series of novel 1,5-diazatriptycene diacid, diamine, and amino acid monomers were first synthesized starting from the corresponding 1,9-diazaanthracene precursors via Diels-Alder reaction with benzyne. The triptycene units are important for orienting the face of the aromatic units towards the cavity of the receptor. However, their chirality or prochirality of the triptycene monomers poses problems for stepwise synthetic procedures. Nevertheless, preliminary results suggest that mixtures of the triptycene and anthracene monomers can readily be coupled together in one step to generate macrocyclic structures.

Table des matières

Remerciements	iii
Résumé	v
Abstract	vi
Liste des abréviations	viii
1. Introduction	1
1.1 Les fullerènes.....	1
1.2 La reconnaissance moléculaire	5
1.2.1 La préorganisation.....	8
1.2.2 Interaction hôte/invité avec une molécule chargée	12
1.2.3 Interaction hôte/invité avec une molécule neutre polaire.....	14
1.2.4 Interaction hôte/invité avec une molécule neutre apolaire.....	16
1.3 Systèmes pour les fullerènes.....	19
2. Objectifs	33
3. Résultats et discussions	35
3.1 Design du nouveau macrocycle	35
3.1.1 Synthèse des monomères.....	35
3.1.2 Synthèse des macrocycles cavitands	51
4. Conclusion.....	58
5. Perspectives	59
6. Partie expérimentale	61
7. Bibliographie	71

Liste des abréviations

(k)cal	(kilo)calorie (unité d'énergie)
(m)L	(milli)litre (unité de volume)
(m)mol	(milli)mole (unité de quantité de matière)
°C	Degrés Celsius (unité de température)
Å	Angström (unité de mesure : 10^{-10} m)
ADN	Acide Désoxyribonucléique
Boc	<i>Tert</i> -butoxycarbone
Dbp	Dibenzylidèneacétone
DCM	Dichlorométhane
DIAD	Diisopropyl azodicarboxylate
DMAD	Éthyne dicarboxylate de diméthyle
DPPA	Azoture de diphénylphosphoryle
DRX	Analyse par diffraction des rayons-X
éq	Équivalent
h	Heure (unité de temps)
HATU	Hexafluorophosphate azabenzotriazole tetraméthyl uronium
HBTU	Hexafluorophosphate benzotriazole tetraméthyl uronium
HRMS	Spectrométrie de masse à haute résolution
<i>i</i> -BuOH	<i>Iso</i> -butanol
MeOH	Méthanol
MHz	Mégahertz (unité de fréquence)
NBS	N-bromosuccinimide
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -butyllithium
pH	Potentiel hydrogène
PPh ₃	Triphénylphosphine
PyBOP	Benzotriazol-1-yl- oxytripyrrolidinophosphonium hexafluorophosphate
RMN ¹³ C	Résonance Magnétique Nucléaire du carbone 13
RMN ¹⁹ F	Résonance Magnétique Nucléaire du fluor 19

RMN ¹ H	Résonance Magnétique Nucléaire du proton
rt	Température ambiante
<i>t</i> -BuOH	<i>Tert</i> -butanol
THF	Tétrahydrofurane

1. Introduction

L'innovation dans les systèmes de reconnaissance moléculaire reste un domaine de recherche très actif. C'est notamment un défi de différencier des molécules similaires. La conception de systèmes capables de différencier de telles molécules sont un centre d'intérêt pour la création de nouveaux senseurs ou nouvelles méthodes de purification. Un exemple qui fonctionnerait bien avec le système faisant l'objet de ce mémoire serait la purification des fullerènes qui reste difficile à ce jour.

La synthèse d'un nouveau système d'encapsulation est un défi au même titre que son objectif final, la purification sélective d'un fullerène. En effet, il faut parvenir à concevoir une macromolécule hôte possédant une complémentarité parfaite pour un seul fullerène tout en étant simple à synthétiser. De plus, il faut que la synthèse en elle-même soit efficace et donne de bon rendement. Il est également préférable que l'hôte soit facilement modifiable afin de pouvoir étendre ses capacités d'encapsulations à une gamme de fullerènes et pas seulement un seul d'entre eux.

1.1 Les fullerènes

Les fullerènes sont des molécules qui font partie des formes allotropiques du carbone (Figure 1). L'allotropie est la faculté qu'ont certains corps simples d'exister sous plusieurs formes cristallines ou moléculaires. C'est un équivalent du polymorphisme qui est retrouvé pour les corps composés. Le carbone possède plusieurs formes allotropiques dont certaines sont naturelles comme le diamant ou le graphite. Puisque les différentes formes allotropiques ont des structures cristallines ou moléculaires différentes, elles ont donc des propriétés différentes. Par exemple, le diamant est composé d'un réseau cristallin cubique face centré constitué de carbone hybridé sp^3 ce qui lui confère une résistance mécanique élevée. Tandis que le graphite est constitué de feuillets hexagonaux non compact constitué de carbone hybridé sp^2 ce qui lui confère la propriété d'être friable grâce aux feuillets qui glissent les uns sur les autres. Parmi toutes les formes connues, beaucoup d'entre elles sont synthétiques et c'est de cette famille-là que les fullerènes font partie¹.

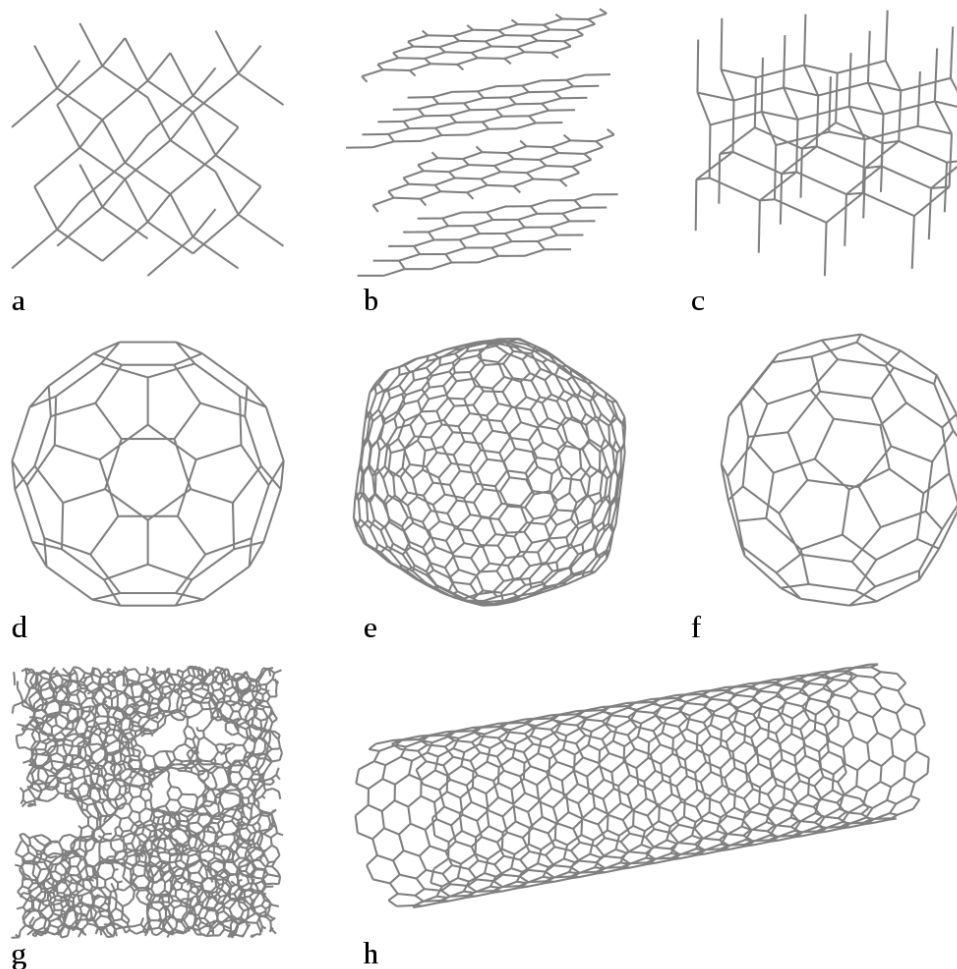


Figure 1 : Différentes formes allotropiques du carbone ; **a**, diamant, **b**, graphite, **c**, lonsdaléite, **d**, C_{60} , **e**, C_{540} , **f**, C_{70} , **g**, carbone amorphe, **h**, nanotube

Les fullerènes sont donc des molécules synthétiques ayant la forme d'un ballon. Il existe différents fullerènes ayant des tailles et un nombre de carbones qui les constituent différents (Figure 2). Le plus connu de ces fullerènes est le C_{60} également connu sous le nom de « buckminsterfullerène ». Il s'agit du premier fullerène isolé d'où sa notoriété. La géométrie des fullerènes reste la même dans l'ensemble, mais certains d'entre eux présentent des propriétés intéressantes telles que la chiralité. Ces fullerènes sont le C_{76} , C_{78} , C_{80} , C_{84} et encore d'autres. Cette chiralité ne provient pas d'un centre stéréogénique, mais de la symétrie D_2 . Il s'agit de chiralité axiale où les propriétés chirales viennent d'une torsion dans la structure 3D de la molécule (Figure 3)^{2,3,4,5}.

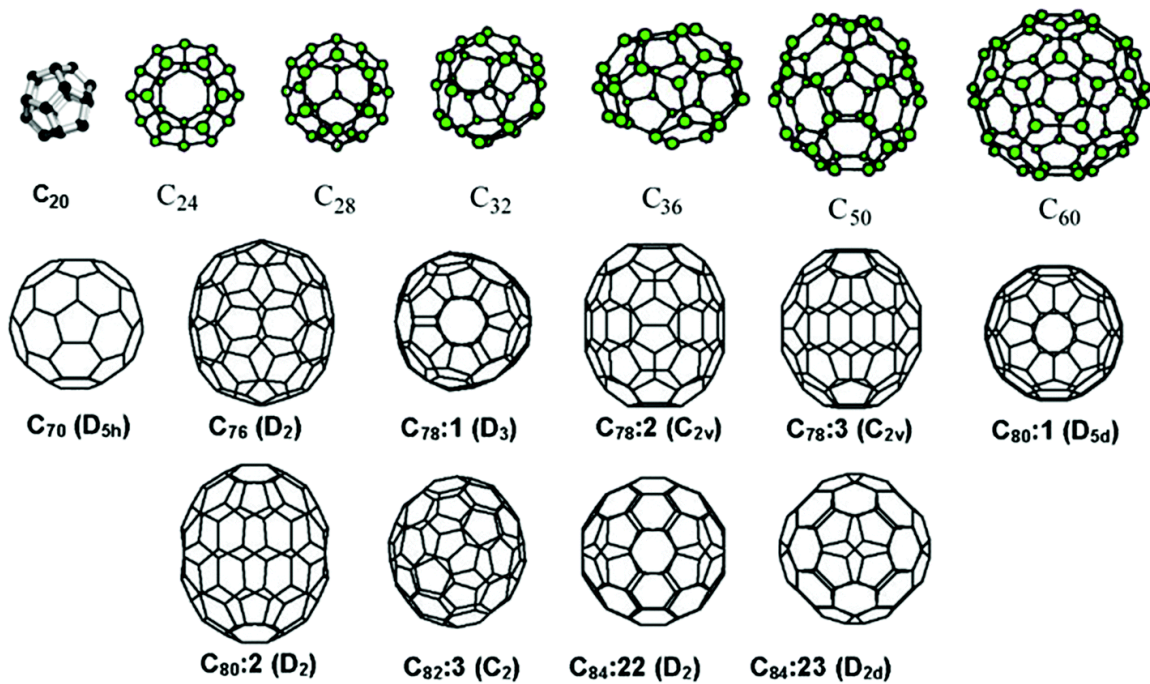


Figure 2 : Structure de différents fullerènes

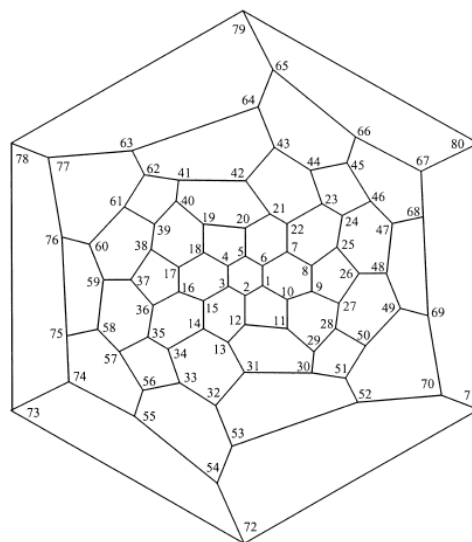


Figure 3 : Diagramme de Schlegel pour l'énantiomère $\tau(-)$ du fullerène C_{80} de symétrie D_2

Les fullerènes ont déjà diverses applications dans différents domaines. Ils peuvent servir d'agent de contraste dans le domaine médical, de molécule de stockage pour des gaz ou de méthode de purification pour ceux-ci, de filtre pour la purification de l'eau, de catalyseur, d'additif dans les polymères, dans les batteries ou panneau solaire, ... De par la présence de toutes ces applications, cela signifie que plusieurs recherches sur les fullerènes ont été menées, aussi bien sur leurs propriétés que sur des méthodes de synthèse simples et efficaces. La méthode de synthèse la plus connue est celle de la vaporisation de graphite par un laser sous un flux de gaz inerte chauffée (Figure 4). Un morceau de graphite est placé dans un tube chauffé

dans un four dans lequel passe un flux de gaz inerte. Le graphite est bombardé par un laser qui va le vaporiser dans le tube. Le fullerène ainsi synthétisé est récupéré par déposition et cristallisation sur un réfrigérant qui se trouve plus loin dans le tube. Le réfrigérant sert également de collecteur pour le produit. Cette méthode de synthèse est également la même pour la synthèse des nanotubes de carbone^{6,7}.

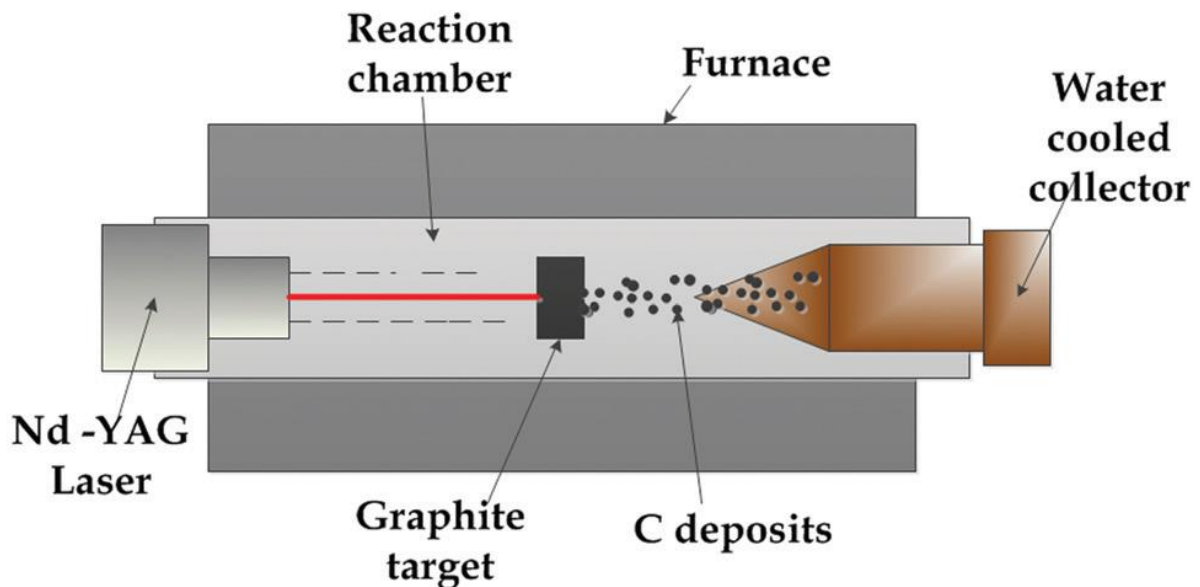


Figure 4 : Schéma du réacteur pour la synthèse des fullerènes

Pour les nouvelles molécules apparaissant sur le marché avec de nouvelles applications, il est souvent préférable de les avoir pures. En effet, les impuretés présentes pourraient interférer avec une substance dans la matrice utilisée pour l'application, un panneau solaire par exemple, ou tout simplement pour des raisons légales. Or, la synthèse des fullerènes se fait sous la forme d'un mélange de plusieurs fullerènes de tailles différentes. Il existe des méthodes de synthèse permettant d'avoir un produit enrichi en C₆₀ par exemple, mais celui-ci contiendra toujours une fraction d'autres fullerènes (Figure 5)^{8,9,10}.

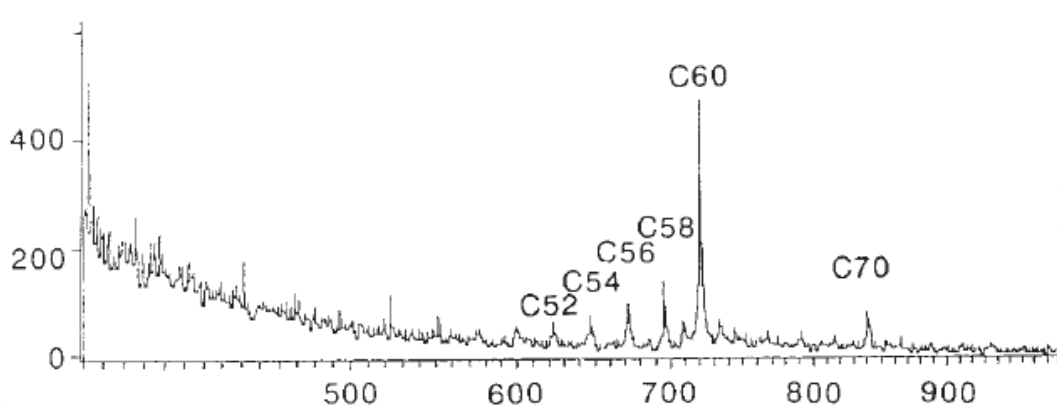


Figure 5 : Spectre de masse d'une synthèse de fullerène enrichi en C₆₀

Il existe déjà des méthodes de purification basées sur des méthodes chromatographiques. Mais, à cause d'une trop grande similarité dans la structure, la purification reste compliquée. C'est pour cela que de nouvelles méthodes de purification basées sur la chimie supramoléculaire et la reconnaissance moléculaire ont vu le jour. Ces nouvelles méthodes se basent sur l'utilisation de cavitand ou cryptand pour l'encapsulation sélective d'un fullerène en solution. Ces nouvelles méthodes de purification tendent à la rendre plus simple, car le cavitand va discriminer les différents fullerènes en solution en se basant sur leur taille par rapport à la taille de la cavité de l'hôte. Une représentation schématique de la manière dont ce genre de systèmes fonctionnent est présentée sur la Figure 6¹¹.

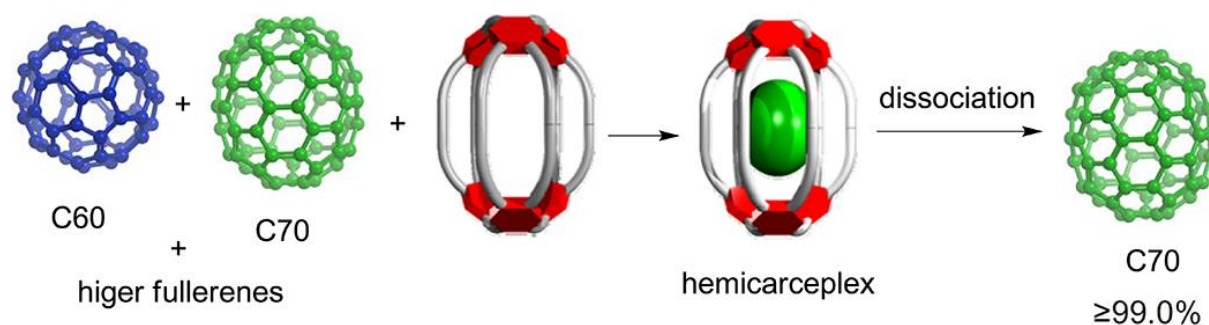


Figure 6 : Encapsulation schématique d'un fullerène C₇₀ par un hémicarcecérand

Sur ce schéma, le système hôte va sélectivement interagir avec un seul fullerène pour former un complexe. La formation de ce complexe sera le plus souvent provoqué par des effets solvophobes. En jouant sur la solubilité des fullerènes en solution en présence d'un hôte, il est donc possible de favoriser ou défavoriser la formation d'un complexe hôte/invité. Cet effet peut également être utilisé pour la dissociation du complexe. Mais les fullerènes sont des molécules neutres et apolaires. Cette propriété va compliquer la purification par reconnaissance moléculaire. Afin de parvenir à discriminer un fullerène par rapport à un autre, il est important que l'hôte soit correctement conçu afin d'avoir une taille et une forme complémentaire au fullerène d'intérêt. Mais si l'objectif est également de purifier plusieurs fullerènes avec un même système, il faut que celui-ci soit facilement modifiable en plus d'être parfaitement complémentaire avec la molécule à purifier¹².

1.2 La reconnaissance moléculaire

Par définition, la reconnaissance moléculaire est l'interaction spécifique qui existe entre deux ou plusieurs molécules grâce à des interactions non-covalentes complémentaires. Ce processus est essentiel dans les systèmes biologiques où il est à la base de beaucoup de processus vitaux. Pour illustrer cela, considérons un composé A et un composé B qui sont solvatés. Si les

interactions possibles entre A et B sont plus favorables que l'interaction qu'ils ont avec le solvant, la formation d'un complexe AB devient favorable. Malgré cela, pour que le complexe se forme de manière favorable, il faut que les interactions non-covalentes entre A et B soient complémentaires de manière que A n'interagisse pas avec A et B avec B (Figure 7). Dans ce cas-ci, il s'agit d'un système simple où A et B s'associe au travers d'interactions faibles. Mais, dans des systèmes plus complexes, les interactions non-covalentes impliquées dans ce processus peuvent être multiples et conduire à une liaison forte et hautement sélective grâce à la coopérativité. La coopérativité, dans ce cas-ci, désigne la mise en commun de plusieurs interactions conduisant à une liaison non-covalente plus forte qu'un homologue capable de faire seulement une seule de ces interactions. Un bon exemple de ce genre de système est la reconnaissance d'un substrat par une enzyme^{13, 14, 15}.

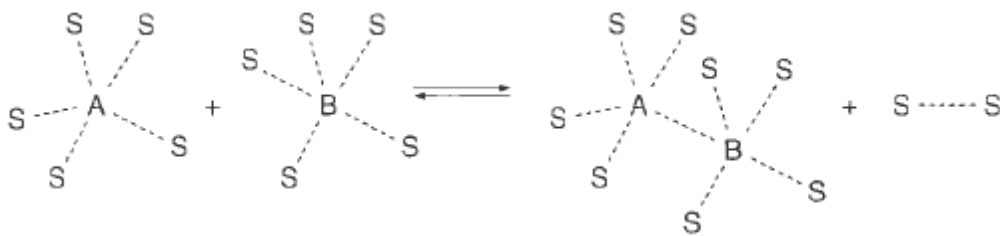


Figure 7 : Association de A et B par le processus de reconnaissance moléculaire

La reconnaissance moléculaire est un mécanisme important au sein des systèmes biologiques. Une très grande partie de ces réactions se fait grâce à des enzymes qui catalysent et forment sélectivement un produit nécessaire au bon fonctionnement de l'organisme. Les enzymes ont besoin de reconnaître leur substrat de manière sélective sans pour autant s'y lier de manière irréversible. Ce tri, exécuté par l'enzyme, va se faire grâce à la complémentarité. La complémentarité est un concept démontrant que si un hôte a la structure complémentaire à la molécule invitée, celui-ci aura une interaction favorable avec lui. Dans les faits, l'enzyme va reconnaître un substrat grâce à sa taille, sa forme et les interactions qu'elle peut faire avec son substrat (Figure 8). Parmi ces conditions, le positionnement des fonctions aura aussi une très grande importance. Cela fait partie des interactions que l'enzyme est capable de faire avec son substrat. Plus il y en aura, plus stable sera le complexe formé. En biologie, ce principe est également appelé « le principe de clé et serrure »^{13, 16, 17}.

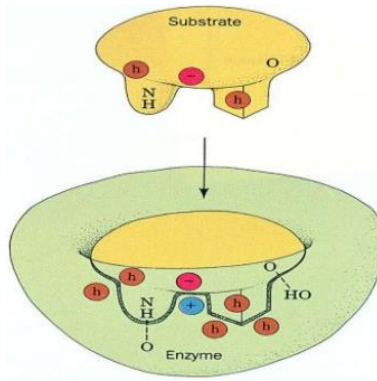


Figure 8 : Reconnaissance d'un substrat par sa géométrie et ses fonctions

Au sein de la reconnaissance moléculaire la coopérativité joue également un rôle important. L'ADN est la molécule qui illustre le mieux ce concept. La molécule d'ADN se présente sous la forme d'un double brin contenant 3 milliards de paires de bases pour l'humain. Grâce à la longueur de la molécule, les interactions s'additionnent formant une molécule très stable. Plus il y a d'interactions, plus celles-ci seront fortes. Cela signifie qu'un trimère de paires de bases est plus stable qu'un dimère et ainsi de suite. Mais la complémentarité est également présente au sein de cette molécule. Celle-ci va dicter comment vont s'arranger les bases azotées entre elles. La guanine avec la cytosine formant 3 ponts-H et l'adénine avec la thymine formant 2 ponts-H (Figure 9)¹⁸.

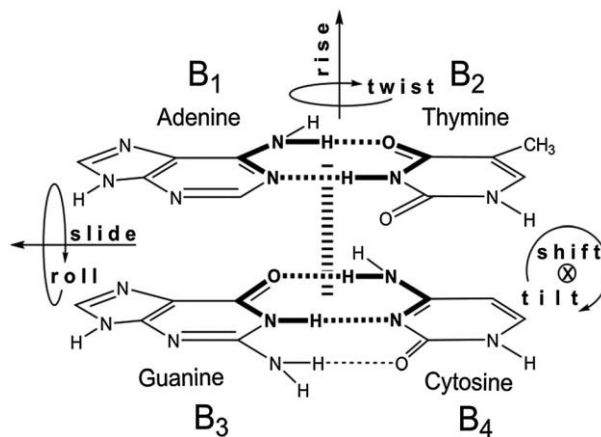


Figure 9 : Arrangement des bases de l'ADN entre elles

Il est possible d'appliquer les mêmes principes pour des systèmes synthétiques. C'est là que la reconnaissance moléculaire devient importante, car elle va pouvoir être utilisée hors du contexte biologique afin de pouvoir créer des systèmes offrant de nouvelles possibilités. Par exemple, il existe une myriade de systèmes différents pouvant interagir avec des fullerènes. L'un d'entre eux est basé sur une « pince » moléculaire (ou « tweezer » en anglais) qui va venir « pincer » le fullerène en solution, un C₆₀ dans ce cas-ci (Figure 10). Afin d'avoir le complexe le plus

stable possible, le système va dimériser pour obtenir un complexe contenant deux hôtes pour un invité. Grâce à cela, le C_{60} sera enfermé dans une cavité qui lui sera complémentaire permettant également d'augmenter la coopérativité des différentes interactions présentes dans ce système. Il s'agit du même principe démontré avec l'ADN ; plus il y a d'interactions, plus le système sera stable¹⁹.

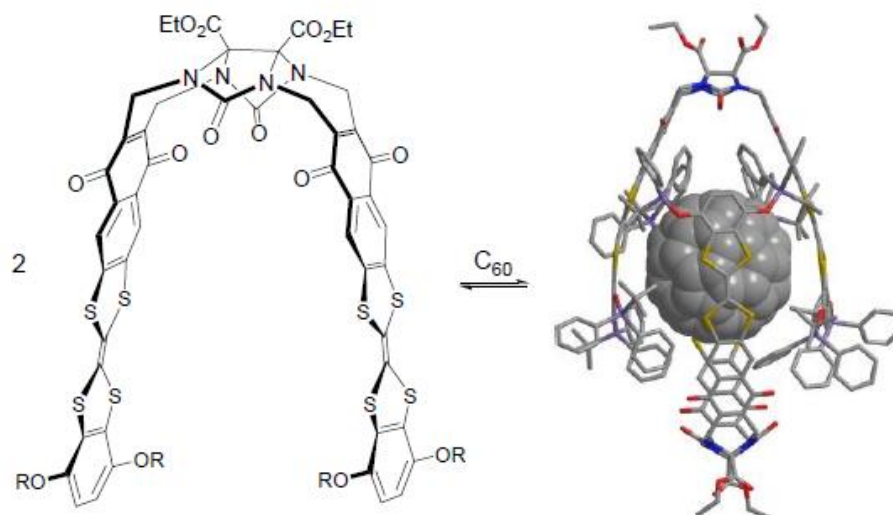


Figure 10 : Structure de la pince moléculaire utilisée comme hôte (gauche) et structure du complexe formé avec un fullerène C_{60} (à droite)

Les exemples présentés ci-dessus ont pour point commun l'utilisation de la reconnaissance moléculaire. Autant les systèmes biologiques que le synthétique utilise la complémentarité et la coopérativité pour former un système stable. Dans le cas de l'enzyme, celle-ci est complémentaire au substrat qui entre tandis que dans le cas du fullerène, l'hôte a été conçu afin d'avoir une forme complémentaire. Cela démontre que, dans le cas des systèmes synthétiques, l'hôte sera conçu en fonction de l'invité. La conception d'un hôte par rapport à un invité met en avant un concept important pour l'hôte : La préorganisation.

1.2.1 La préorganisation

La préorganisation est un concept présentant la possibilité d'avoir une molécule ayant déjà une certaine conformation une fois synthétisée. Ce concept va pouvoir être utilisé pour la synthèse ou la fonction de nombreux systèmes utilisant la reconnaissance moléculaire. En reprenant les exemples ci-dessus, l'enzyme présente les fonctions au bon endroit pour l'entrée du substrat dans la cavité enzymatique ; l'enzyme est préorganisée pour correspondre à son substrat. Il en est de même pour la pince moléculaire, celle-ci possède une conformation qui va permettre l'interaction avec le fullerène. Pour illustrer cela, la synthèse des macrocycles peut être utilisée, et plus précisément, la synthèse des éthers couronne.

Les éthers couronne sont des molécules faisant partie de la famille des macrocycles (Figure 11). Les macrocycles sont, par définition, des macromolécules cycliques ou une partie macromoléculaire cyclique d'une molécule bien plus grande. Ce type de structures est grandement utilisé en chimie hôte/invité pour les avantages qu'elles peuvent apporter²⁰.

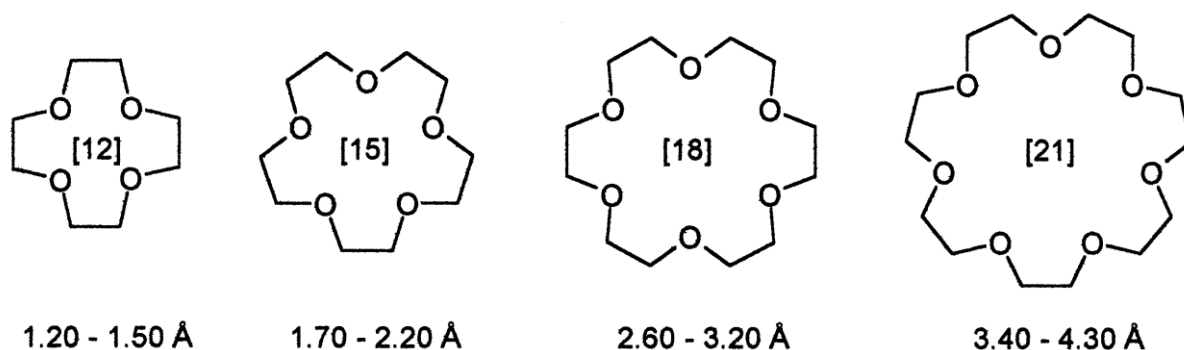


Figure 11 : Structure de différents éthers couronne avec leur diamètre interne

Lors de la synthèse d'un éther couronne, deux réactions sont possibles en fonction des réactifs utilisés : une macrocyclisation si le K_2CO_3 est utilisé comme base ou une polymérisation si c'est une base organique comme la Et_3N qui est utilisée. Avec le K_2CO_3 , le polyéther va interagir avec le potassium en le chélatant. Cela aura pour effet d'enrouler la molécule autour de l'ion permettant une meilleure proximité des deux extrémités du réactif. Mais si la Et_3N est utilisée, la molécule n'aura aucun moyen de rapprocher ses deux extrémités et va polymériser (Figure 12)²¹. La compétition entre ces deux réactions vient d'un facteur entropique. Dans le cas du K_2CO_3 , la molécule va utiliser l'ion potassium comme modèle pour le macrocycle afin de former une structure préorganisée ayant la forme d'un macrocycle incomplet. Dans le cas de la Et_3N , ce genre d'interactions ne sont pas possibles et le fait que la molécule se replie sur elle-même est défavorisé entropiquement. En effet, la molécule va perdre des degrés de liberté en se repliant de manière spontanée. C'est pour cela que ce type de réaction se fait plus facilement en utilisant un modèle afin de limiter le coût entropique et favoriser la macrocyclisation.

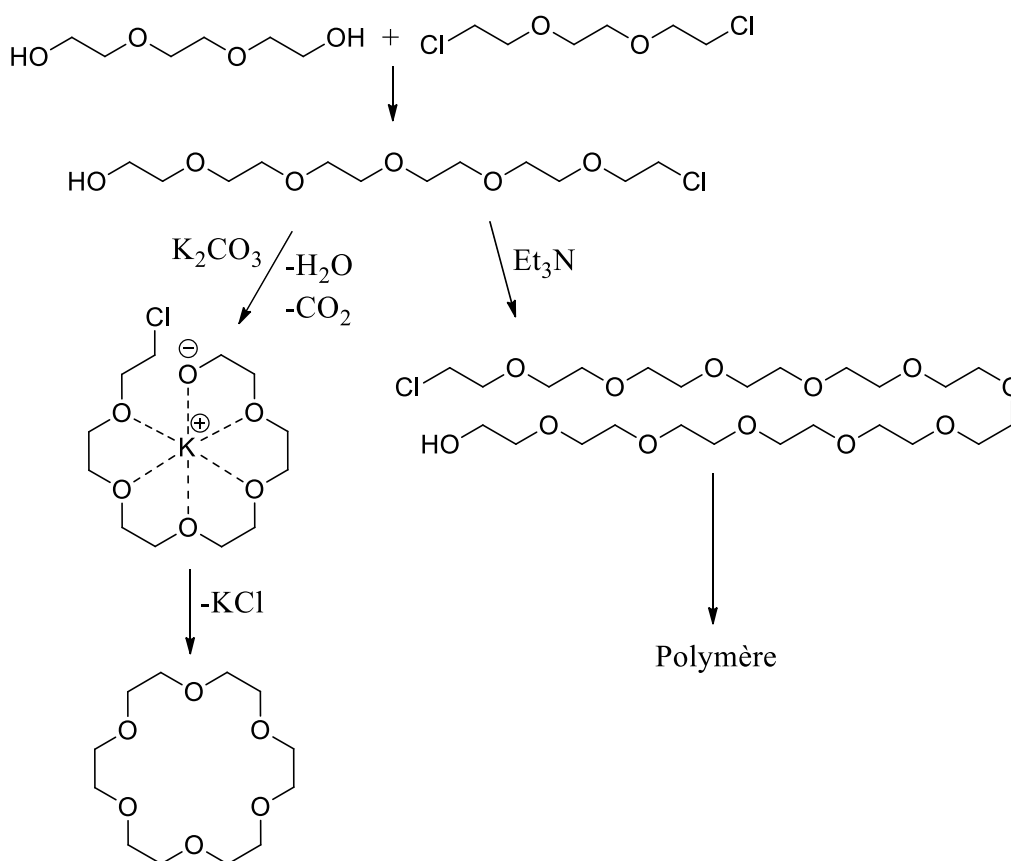


Figure 12 : Schéma de synthèse du 18-crown-6, en utilisant du K_2CO_3 ou de la Et_3N

L'intérêt de former ce genre de molécule est l'avantage qui est apporté lors de la chimie hôte/invité. Lors de la formation d'un complexe avec un métal, celle-ci sera plus favorisée pour une molécule cyclique que son homologue linéaire. C'est le cas avec les éthers couronne, un ion métallique tel que le potassium va plus facilement former un complexe avec le macrocycle (Figure 13). Cet effet est dû au fait que la molécule est préorganisée et il ne faudra pas un grand coût entropique pour que tous les oxygènes de l'éther couronne interagissent avec l'ion. Tandis que son homologue linéaire doit d'abord se replier entièrement autour de l'ion ce qui a pour effet de diminuer le nombre de degrés de liberté et aura donc un plus grand coût entropique (Figure 13)²².

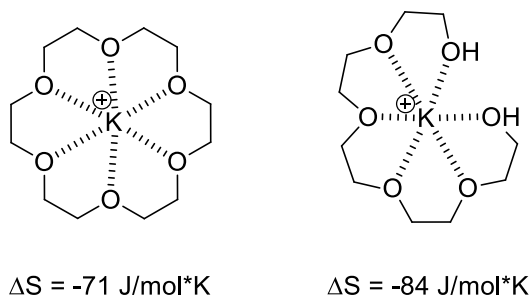


Figure 13 : Comparaison du coût entropique entre la complexation de l'ion potassium dans un éther couronne (gauche) et dans un pentaglyme (droite)

Ce que cet exemple démontre, c'est qu'une structure préorganisée aura tendance à former un complexe plus facilement qu'une molécule linéaire dû au coût entropique dans le cas d'un complexe hôte/invité. En étendant cet exemple aux fullerènes, cela signifie qu'un système macrocyclique formera plus facilement un complexe.

Mais les macrocycles sont limités à la complexation de petites molécules ou d'ions à cause de leur cavité qui est, en général, bidimensionnelle. Or, pour avoir une encapsulation de plus grandes molécules telles que des fullerènes, il faut un système possédant une cavité plus grande et donc une structure tridimensionnelle. C'est le cas des cavitands qui sont des molécules possédant une large cavité pouvant accueillir une grande molécule invitée. Dans cette gamme de molécules, on peut retrouver les résorcinarènes, les cucurbituriles, les cyclodextrines ou les calixarènes qui ne représentent qu'une partie des molécules du genre (Figure 14)²³.

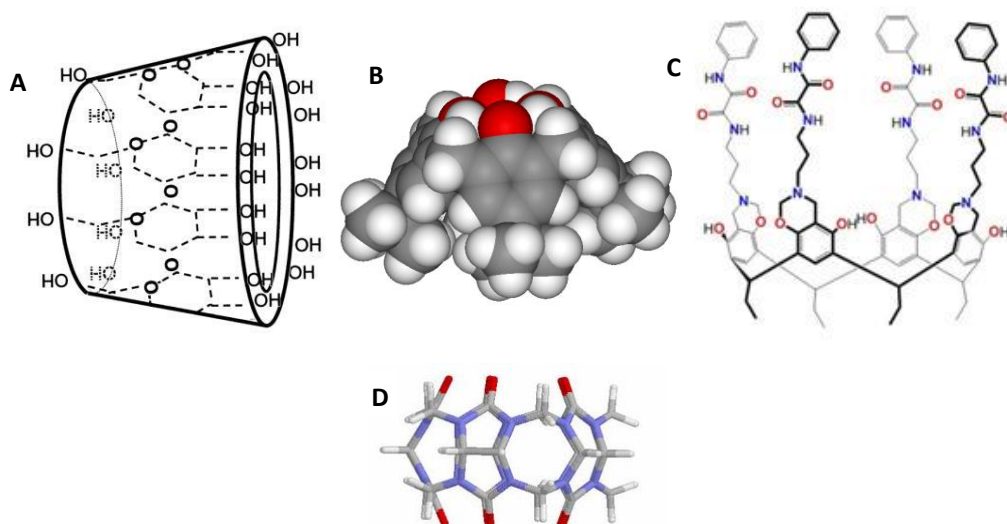


Figure 14 : A, γ -cyclodextrine, B, calix[4]arène, C, resorcinarène, D, cucurbit[5]uril

En d'autres termes, la conception de l'hôte sera très importante pour sa capacité de liaison avec un fullerène. Autant au niveau de la complémentarité que de la coopérativité, il faut une structure correctement organisée afin d'offrir un système présentant des propriétés optimales. Pour ce faire, l'hôte sera conçu afin d'utiliser les interactions non-covalentes qui seront complémentaires avec la nature de la molécule invitée permettant une liaison optimale. Ces interactions constituent les forces directrices de la reconnaissance moléculaire et peuvent être classées en trois catégories : la liaison à une molécule chargée, à une molécule neutre polaire et à une molécule neutre apolaire.

1.2.2 Interaction hôte/invité avec une molécule chargée

L'interaction entre un hôte et une molécule chargée prend généralement place avec des sels ou des ions. Dans ce type de système, l'interaction non-covalente majoritaire est le plus souvent la formation d'une paire d'ions. Mais il existe également des interactions entre un ion et un dipôle ou des ponts-H. Ces deux interactions vont grandement diriger la reconnaissance moléculaire dans ce type de système.

La formation d'une paire ion se traduit par la formation d'une liaison ionique pouvant dépasser les 100 kcal/mol. Tandis que la formation d'une interaction entre un dipôle et un ion est souvent de plus faible énergie, mais suffisamment forte pour avoir une influence non-négligeable sur la chimie hôte/invitée. Mais ces deux interactions sont dépendantes du solvant utilisé et plus précisément de sa constante diélectrique. En effet, plus le solvant sera polaire, plus ces interactions seront faibles dans le cadre de la formation d'un complexe hôte/invité^{13, 24, 25}.

Les ponts hydrogènes sont une autre interaction non-covalente également très présente dans la formation de complexe hôte/invité. Cette interaction prend généralement part dans les molécules polaires riches en électrons pouvant donner ou accepter un pont-H. Le pont hydrogène dépend également de la polarité du solvant. La force de liaison est généralement comprise entre 0 et 15 kcal/mol, mais peut aussi aller jusqu'à 40 kcal/mol pour les plus forts^{13, 26, 27, 28}.

Il existe des systèmes pouvant former des complexes avec des anions en utilisant les ponts-H et des interactions ion dipôle. C'est le cas des calixarènes capables d'encapsuler des anions de différentes tailles, dépendant du design de l'hôte. Il est donc normal d'utiliser ce type de système comme récepteur d'anion. Mais ce n'est pas le seul système capable de reconnaître des anions. Il existe également des systèmes basés sur des cyanostars. Un cyanostar est un macrocycle comme le calixarène, mais celui-ci se présente comme une structure bidimensionnelle tandis que le calixarène présente une structure tridimensionnelle. Un exemple de l'utilisation des cyanostar est la complexation de bisulfate en solution. Puisque l'anion est plus grand que le cyanostar, ceux-ci vont s'empiler autour du bisulfate afin de donner une structure complexe entourant entièrement l'anion (Figure 15).

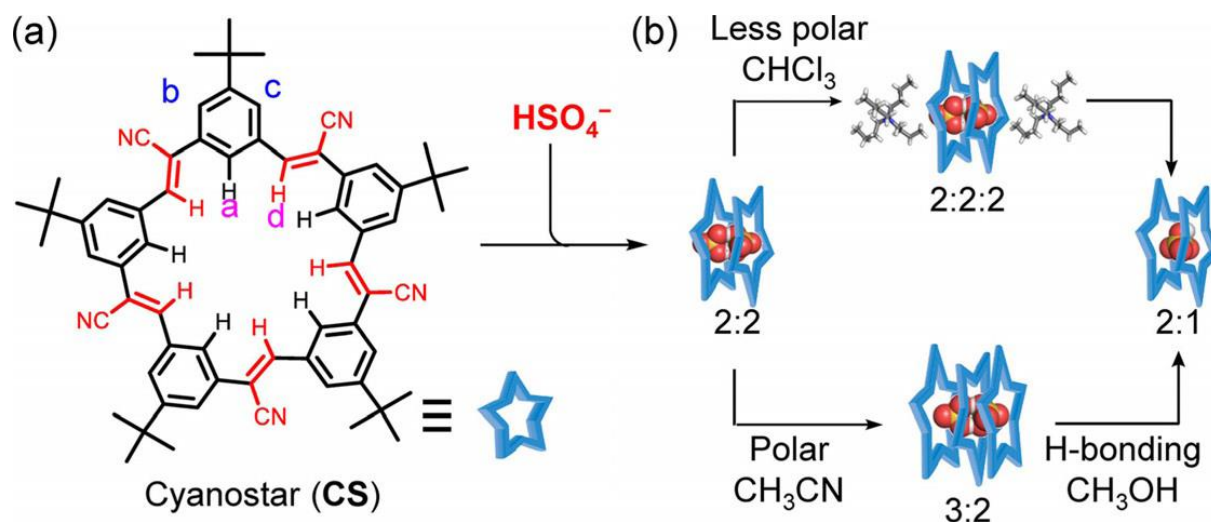
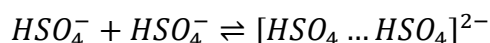


Figure 15 : Schéma de formation des différents complexes possibles en solution pour la complexation de bisulfate

La formation des complexes ci-dessus, nécessite l'utilisation de deux anions sulfate. On pourrait penser que ceux-ci vont se repousser à cause de leur charge négative, mais le sulfate utilisé dans ce cas-ci est de l'hydrogénosulfate. La présence de cet hydrogène sur le sulfate va permettre la formation d'un dimère de sulfate utilisant des ponts-H pour exister.



Ce dimère de sulfate va donc être encapsulé dans un empilement de cyanostars. Cet empilement est possible grâce à des interactions dipolaires spécifiques connues sous le nom d'interaction π . Cette interaction sera décrite dans les sections suivantes. Mais il reste une dernière interaction qui est utilisée pour tous les systèmes existants et qui va généralement favoriser la formation d'un complexe, il s'agit de l'effet solvophile. Le cas le plus connu de cet effet est l'effet hydrophobe, car la majorité des molécules organiques sont non-miscibles avec l'eau. Mais dans ce cas-ci, l'hydrogénosulfate est un sel soluble dans l'eau, donc pour favoriser la formation

d'un complexe, il faut trouver un solvant dans lequel il sera insoluble. Un solvant apolaire peut répondre à cette demande et favoriser la formation du complexe voulu (Figure 16)²⁹.

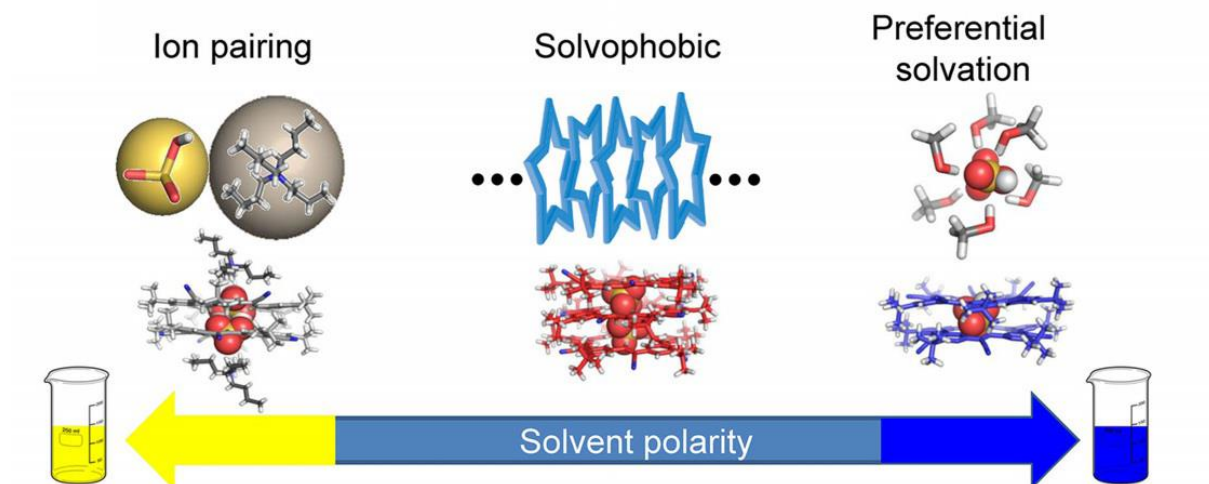


Figure 16 : Effet de la polarité du solvant sur la formation d'un complexe cyanostar/bisulfate

Le système présenté ci-dessus utilise l'interaction ion-dipôle, les ponts hydrogènes, l'empilement π et l'effet solvophile. Il en existe d'autres capables d'utiliser toutes ces interactions^{30, 31, 32}. L'utilisation de ces interactions facilite grandement la conception d'un hôte complémentaire grâce aux nombres importants d'interactions possibles. En effet, ces interactions se mettent facilement en place et sont d'une force considérable comparée aux interactions dipôle-dipôle qui seront décrites dans la section suivante. Mais les molécules organiques complexes dont on a l'habitude en chimie de synthèse sont rarement des molécules chargées et donc ces interactions sont surtout utilisées pour les petits ions ou les sels. Les molécules neutres polaires présentent donc moins d'interactions possibles et rendent la création de systèmes d'encapsulation plus complexe. Bien que les molécules neutres ne puissent pas utiliser les interactions propres aux ions, elles peuvent néanmoins utiliser des interactions dipolaires à condition que la molécule porte des fonctions polaires.

1.2.3 Interaction hôte/invité avec une molécule neutre polaire

Dans le cas des molécules neutres polaires, les interactions utilisées lors de la formation d'un complexe hôte/invité seront essentiellement des interactions dipolaires. Dans cette gamme de molécules, on va principalement retrouver des molécules organiques portant des fonctions contenant des hétéroatomes tels que des carbonyles ou des amines voire même contenant un système π . Les interactions dipolaires seront donc majoritaires, mais les autres interactions telles que l'effet solvophile et la complémentarité sont toujours présentes. En effet, la

complémentarité servira encore pour la sélectivité tandis que l'effet solvophobe servira à nouveau à la formation du complexe hôte/invité.

Un exemple de ce genre de systèmes est l'encapsulation de certaines fonctions polaires principalement basés sur des systèmes π telles que des doubles ou des triples liaisons. Une étude a été menée sur des macrocycles dont la cavité est inorganique pour l'encapsulation de molécule portant des systèmes π . L'interaction se fait entre des fonctions amines présentes dans la cavité et le système π entrant dans le macrocycle (Figure 17)³³.

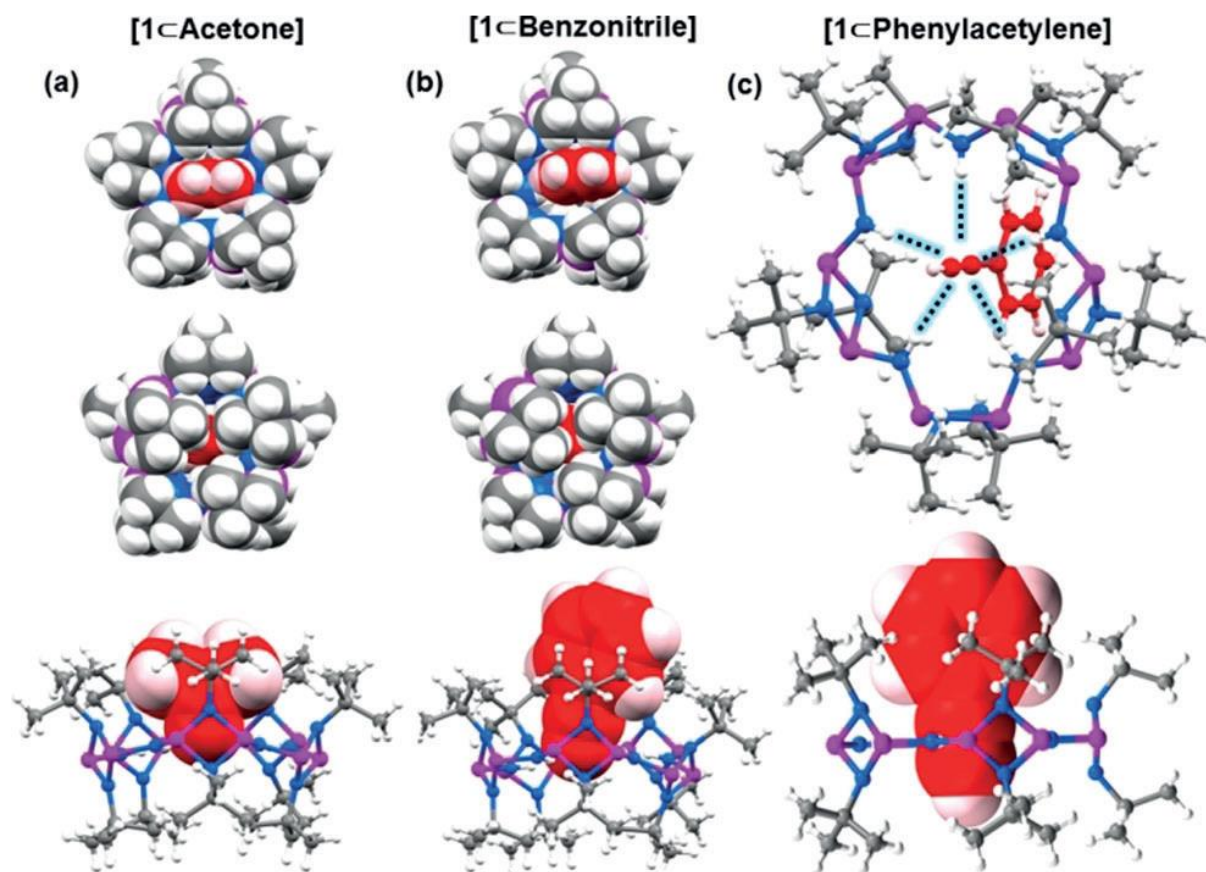


Figure 17 : Encapsulation, **A**, d'une molécule d'acétone, **B**, d'une molécule de benzonitrile, **C**, d'une molécule de phénylacétylène

Les molécules présentées ci-dessus interagissent grâce à leur système π ou leur dipôle avec les amines du macrocycle. Dans le cas de l'acétone et du benzonitrile, il est également possible de trouver des ponts-H entre l'hétéroatome des fonction cétone ou nitrile de l'invité et les amines, tandis que le phénylacétylène ne peut pas faire de telles interactions. Cela montre que ce complexe hôte/invité peut faire à la fois des interactions avec des systèmes π , des interactions dipolaires et des ponts hydrogènes lui permettant d'avoir une gamme de molécules invitées plus grande.

Le système présenté dans cette section utilise des interactions dipolaires pour trier ou encapsuler une molécule invitée. Le principe de complémentarité a été moins développé dans ce cas-ci, car il s'agit d'un système créé pour encapsuler une famille de molécules et non pas une molécule unique. Mais ce système garde néanmoins l'avantage de porter des fonctions polaires lui permettant ces interactions comme de nombreux autres systèmes^{34,35}. Mais toutes les molécules organiques ne sont pas polaires et c'est de cette famille que fait partie les fullerènes.

1.2.4 Interaction hôte/invité avec une molécule neutre apolaire

Dans le cas de molécules neutres et apolaires, il n'existe quasiment aucune fonction par laquelle il est possible de créer une interaction entre un hôte et un invité. Le système précédent était capable de créer des complexes stables grâce à des interactions propres aux molécules polaires. Grâce à ces interactions, il était possible de rendre les systèmes sélectifs en concevant un hôte pour une molécule cible en plus de la complémentarité. Avec une molécule apolaire, le seul moyen de rendre un système sélectif est basé entièrement sur la complémentarité, l'effet solvophobe, les forces de dispersion et, dans une moindre mesure, des interactions π . L'effet solvophobe va jouer un rôle très important dans ces systèmes, car il va permettre de forcer une molécule apolaire à entrer dans un hôte apolaire également. L'effet solvophobe sera d'ailleurs favorable à la formation d'un complexe grâce un gain d'entropie. En effet, la cavité de l'hôte solvaté contient des molécules de solvant. Par l'introduction d'un invité, une certaine quantité de molécules de solvant vont quitter la cavité augmentant ainsi le désordre en solution (Figure 18)^{13, 36, 37}.

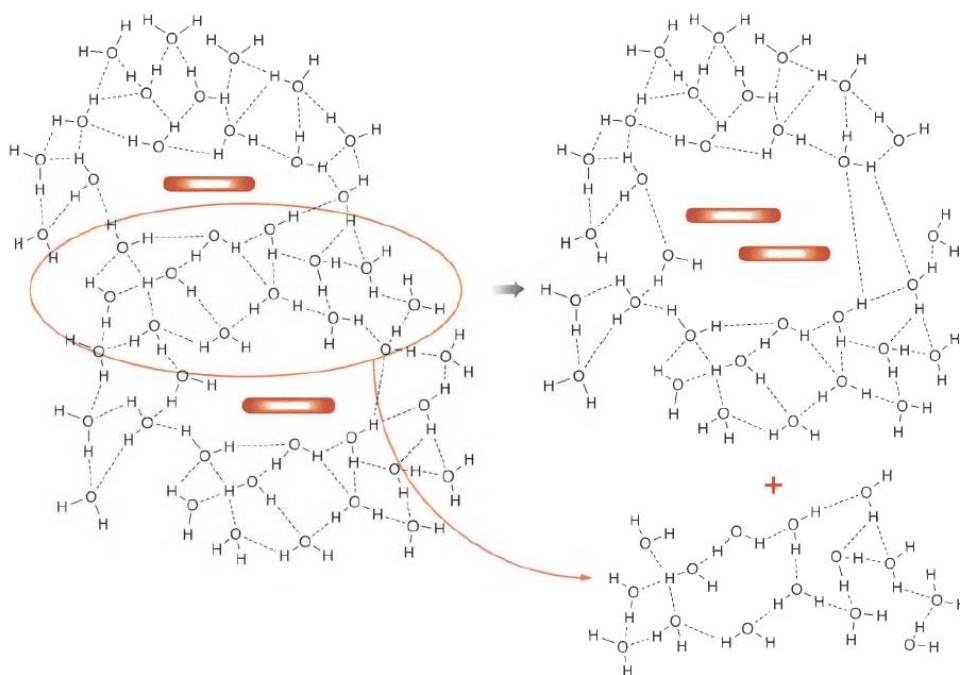


Figure 18 : Libération de molécules de solvant par la formation d'un agrégat de molécules apolaires

L'autre interaction non-covalente possible pour certains invités apolaires est une interaction propre aux aromatiques. Il s'agit de l'interaction π où un système contenant une double ou triple liaison ou un aromatique va interagir par le biais d'un dipôle voire d'un quadrupôle. Dans ce cas-ci, les systèmes ne possèdent pas de double ou triple liaison et doivent donc interagir avec des aromatiques s'ils en possèdent. Dans cette interaction, les C sp^2 sont plus électronégatifs que C sp^3 et vont donc pouvoir créer un dipôle au sein de la liaison. Le cas le plus connu de cette interaction est l'empilement π (ou « π -stacking » en anglais) qui est retrouvé dans les aromatiques par le biais d'un quadrupôle. Ce quadrupôle est créé par les différents dipôles présents dans la molécule (Figure 19)^{13, 38, 39, 40}.

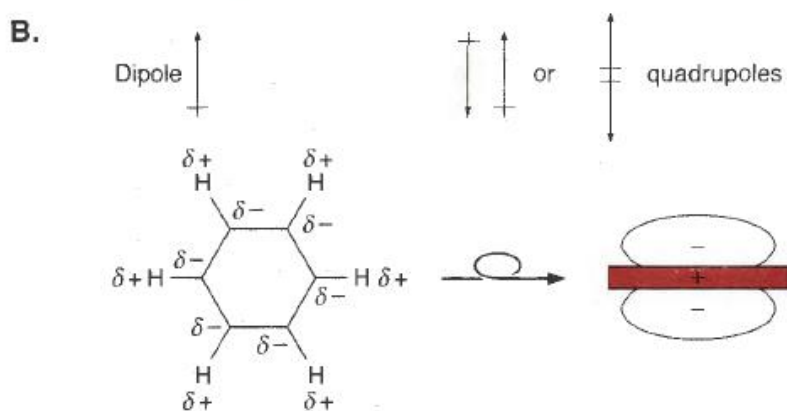


Figure 19 : Relation entre dipôle et quadrupôle avec un exemple sur le benzène

Dans le cas de molécules neutres et apolaires, la complémentarité servira de facteur décisif pour la sélectivité d'un système. Mais cela posera également des problèmes conséquents, car cela signifie que le système doit correspondre à la molécule cible. C'est pour cela qu'il est difficile de concevoir ce genre de système, car, si deux molécules ont quasiment la même structure, la sélectivité sera plus difficile à contrôler.

Mais si la sélectivité n'est pas l'objet de l'étude, le système doit juste avoir la taille de la gamme de molécules qui doivent être encapsulées. C'est le cas d'une recherche faite sur un hôte capable de former une cavité en dimérisant. Dans cette étude, l'équipe de recherche a démontré que leur hôte est capable d'encapsuler une molécule de méthane qui est totalement apolaire ainsi que d'autres molécules telles que du chloroforme. L'étude a montré que l'encapsulation la plus favorisée est celle du méthane. Cela signifie que le cavité formé lors de la dimérisation autour du méthane présente une cavité qui convient parfaitement en taille à la molécule de méthane. L'hôte en lui-même est une molécule polaire présentant des monomères glycolurile capables de dimériser grâce à la formation de pont-H (Figure 20)⁴¹.

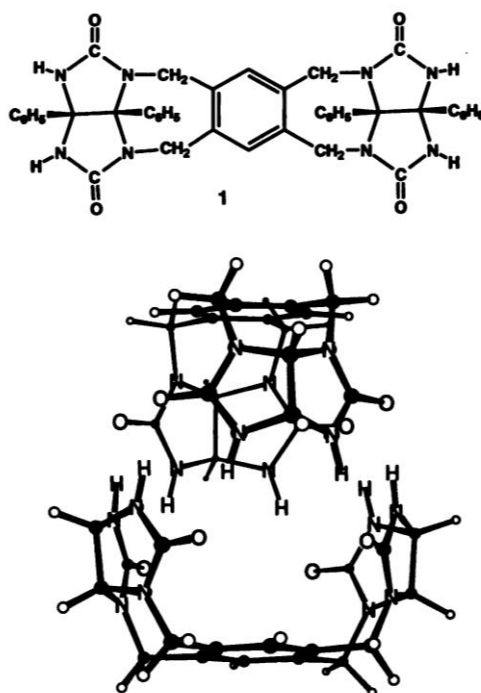


Figure 20 : Structure d'un monomère et structure du dimère

La complémentarité de l'hôte est mise en avant grâce aux résultats qui ont été récupérés. En effet, si le but n'était pas d'avoir un hôte sélectif, celui-ci montre quand même une préférence d'encapsulation pour une molécule qui lui correspond. Dû au manque de polarité dans la molécule, la liaison de celle-ci avec l'hôte est quasi inexistante et doit donc utiliser d'autres

moyens pour former un complexe hôte/invité. Mais d'autres systèmes peuvent tirer avantages de la présence d'aromatique sur l'invité pour former un complexe. C'est le cas d'un système utilisé pour l'encapsulation d'un fullerène dans un cavitand formé à partir d'un nanotube de carbone. Le nanotube utilisé dans cette étude est une molécule apolaire au même titre que le fullerène ce qui signifie que le système n'aura aucune difficulté à se former en présence d'un solvant polaire par effet solvophile (Figure 21)⁴².

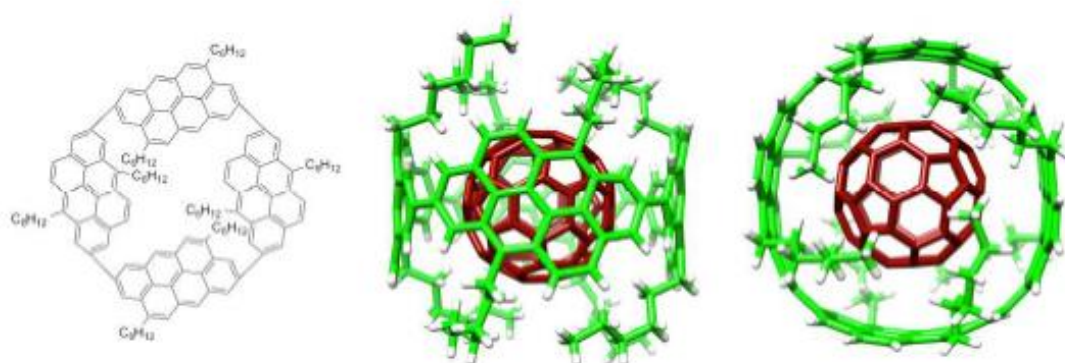


Figure 21 : Structure du cavitand et structure du complexe fullerène/nanotube

Dans ce système, la complémentarité et une interaction π entre les aromatiques de l'hôte et ceux du fullerène permettent aux deux molécules de former un complexe stable en plus de l'effet solvophile utilisé pour sa formation. Le fullerène étant neutre et apolaire, celui-ci ne peut faire que des forces de dispersions ou des interactions π avec son hôte. De plus, les fullerènes sont des macromolécules ayant une structure quasi similaire ce qui rend la conception d'un hôte plus difficile. En effet, l'hôte doit être plus grand qu'un fullerène en plus d'être parfaitement complémentaire avec un seul d'entre eux afin d'assurer la sélectivité lors de la formation d'un complexe hôte/invité. Plusieurs systèmes existent déjà pour l'encapsulation des fullerènes, mais ceux-ci présentent certains inconvénients qui seront discutés ci-dessous.

1.3 Systèmes pour les fullerènes

La recherche pour la création de systèmes capable d'encapsuler des fullerènes est un domaine actif. Dû aux applications de ces derniers, il est évident qu'une méthode de purification efficace soit mise au point. Pour cette raison, de nombreux systèmes capables d'interagir avec des fullerènes existent. Mais ceux-ci ne sont pas absolus dans leur domaine et présentent donc des avantages et inconvénients qui vont limiter leur application avec les fullerènes.

Parmi les systèmes existants, nombre d'entre eux sont des cavitands. Mais d'autres systèmes tels que des carcérands, des hémicarcarands, des pinces moléculaires et bien d'autres peuvent être employés pour interagir avec des fullerènes (Figure 22). La condition principale que doit

remplir tous ces systèmes est d'avoir une taille suffisamment grande pour accueillir cette famille de macromolécules⁴³.

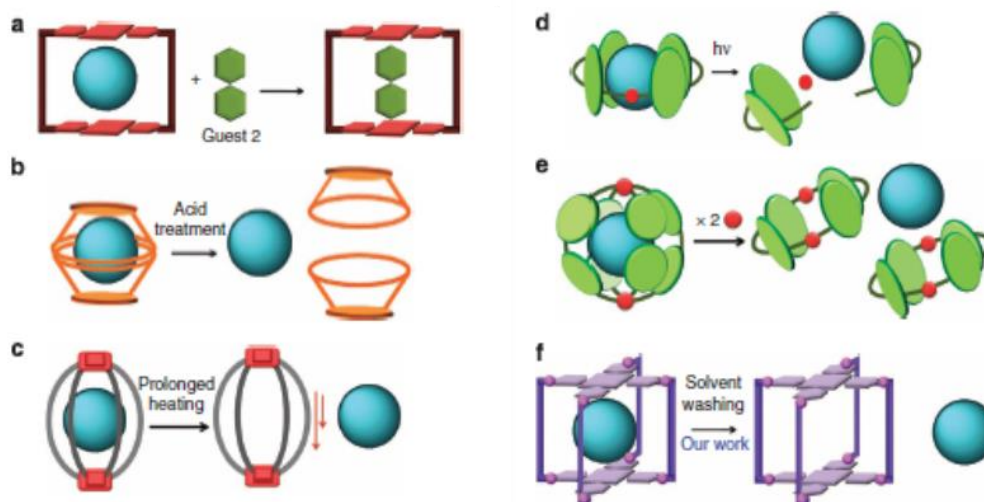
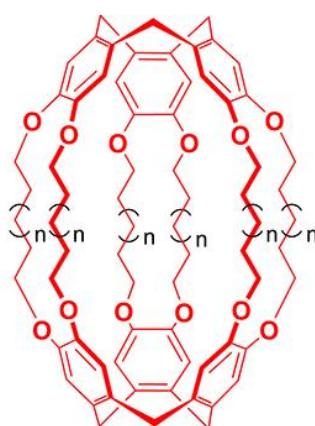


Figure 22 : Schéma de système interagissant avec des fullerènes montrant la dissociation du complexe, **A**, échange avec une nouvelle molécule invitée, **B**, changement du pH, **C**, augmentation de la température, **D**, utilisation de rayonnement lumineux, **E**, réaction du cavitand avec une autre molécule, **F**, extraction de l'invité avec un solvant

Les hémicarcérands sont des systèmes capables d'encapsuler des molécules afin de former un complexe également appelé hémicarcéplexe. Le schéma présenté sur la Figure 6 montre un hémicarcérand composé de cyclotrivéatrylène. Ce macrocycle a déjà été utilisé pour l'encapsulation de fullerène comme le C₇₀. La molécule qui est utilisée dans ce cas-ci contient deux unités de cyclotrivéatrylène reliées entre elles par des connecteurs (Figure 23)¹¹.



host 1 n = 8

host 2 n = 6

Figure 23 : Structure de l'hôte hémicarcérand composé de cyclotrivéatrylènes

Ce système va encapsuler un fullerène C₇₀ principalement grâce à la complémentarité. Son affinité avec ce fullerène s'explique par la différence de structure qui existe entre le fullerène

C₆₀ et C₇₀. Le C₆₀ est sphérique tandis que le C₇₀ est ovoïde ce qui lui permettra de remplir au mieux la cavité de l'hôte. Mais dans cette étude, la capacité de purification de ce système a été testée sur un mélange commercial des fullerènes C₆₀ et C₇₀. De plus, afin de récupérer le fullerène C₇₀, il est nécessaire de procéder à une purification supplémentaire sur une colonne de silice flash augmentant ainsi le nombre d'étapes pour la purification.

Au niveau de la synthèse de ce système, celle-ci comporte 6 étapes (Figure 24). Dans l'ensemble, la synthèse est facile à mettre en place. Mais le système final aura une taille fixe. En effet, les cyclotrivratriylènes vont limiter la largeur de la cavité ce qui aura pour conséquence une application limitée dans l'encapsulation de fullerènes. Bien que la taille des connecteurs puisse être changée afin de créer une cavité sphérique, celle-ci pourra accueillir uniquement des fullerènes de petite taille¹¹.

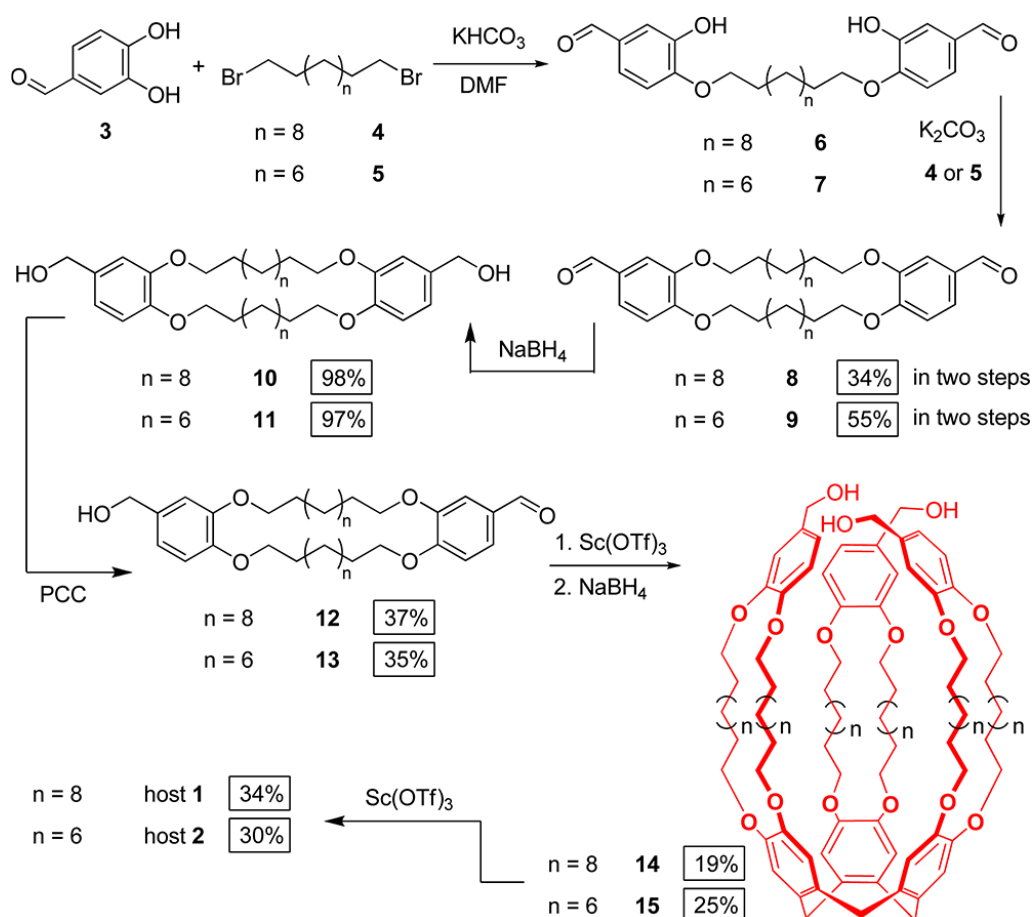


Figure 24 : Synthèse de l'hémicarcérand composé de cyclotrivratriylènes

Il existe néanmoins un tétramère d'alcool de vératryle possédant un macrocycle central plus large (Figure 25). Mais celui-ci est difficile à synthétiser, car le cyclotrivratriylène se forme préférentiellement⁴⁴.

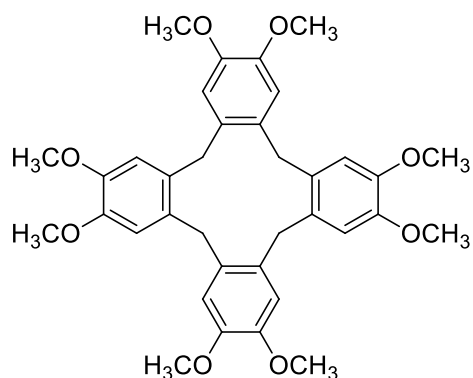


Figure 25 : Structure du cyclotétravéatrylène

L'hémicarcérande présentée ci-dessus a l'avantage de pouvoir modifier sa longueur, bien que ce qui est intéressant serait également une modification de la largeur. Mais tous les systèmes n'ont pas cette facilité de modification. Par exemple, la cyclodextrine possède une cavité hydrophobe capable de contenir un médicament pour son application principale, le drug delivery. Mais la cavité de la γ -cyclodextrine est suffisamment grande pour accueillir un fullerène C_{60} . Le système ainsi formé sera un dimère de cyclodextrine autour d'une molécule de fullerène (Figure 26)⁴⁵.

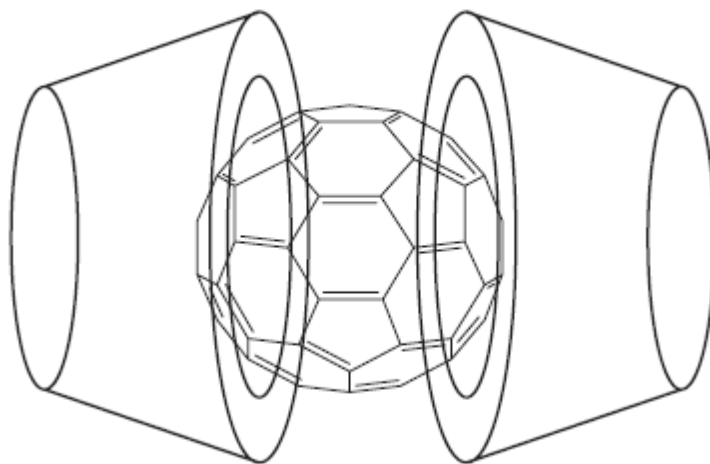


Figure 26 : Schéma d'encapsulation d'un fullerène C_{60} par deux γ -cyclodextrines

Dans cet exemple, la cyclodextrine encapsule le fullerène C_{60} grâce à des effets hydrophobes. En effet, sa cavité étant hydrophobe, celle-ci pourra accepter une molécule hydrophobe également à condition qu'elle soit suffisamment grande pour la cavité de la cyclodextrine. Cela signifie que la cyclodextrine n'a aucune interaction avec le fullerène C_{60} à part les forces de dispersion. La cyclodextrine ne peut donc compter que sur sa forme et les effets hydrophobes pour assurer la meilleure complémentarité possible avec un fullerène et ce dans le but de montrer de la sélectivité.

La synthèse de la cyclodextrine se fait par catalyse enzymatique. La cyclodextrine est un oligomère cyclique composé de glucopyranose. Celui-ci est synthétisé à partir d'amidon qui est d'abord clivé en maltose, glucose et dextrine. La dextrine est un mélange d'oligomère linéaire qui, après catalyse enzymatique, peut cycliser pour former la cyclodextrine (Figure 27)^{46,47}.

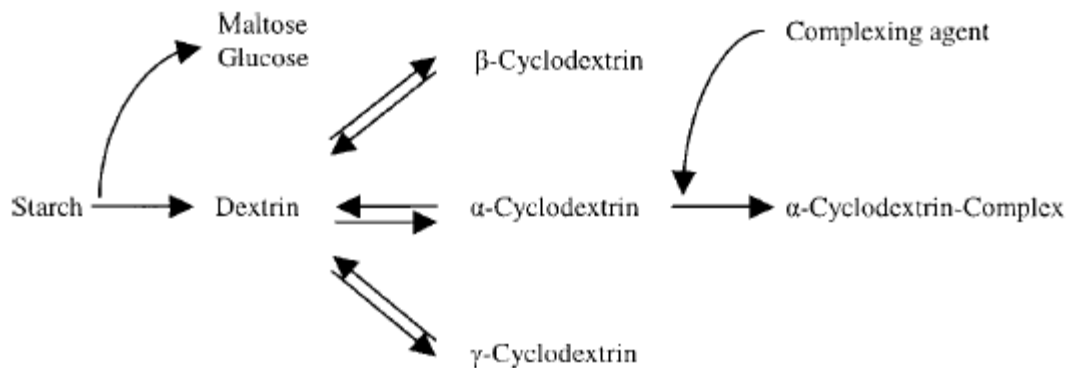


Figure 27 : Diagramme de synthèse des cyclodextrines à partir d'amidon (starch)

L'avantage de cette synthèse est qu'elle faite par catalyse enzymatique ce qui assure l'obtention du produit voulu sans difficultés particulières. Mais cet avantage est également un inconvénient, car cela limite les possibilités de modification des cyclodextrines au niveau de leur taille. Il est possible de la synthétiser de toutes pièces par la voie de la synthèse totale, mais celle-ci prend plusieurs étapes de protections et déprotections pour la construction monomère par monomère de la molécule. De plus, les monomères sont des énantiomères qui peuvent conduire à des problèmes de régioisomérisation durant la synthèse⁴⁸.

En d'autres termes, la cyclodextrine a une application très limitée dans l'encapsulation des fullerènes à cause de sa difficulté de modification. De plus, les interactions avec la molécule se résument à une bonne complémentarité et un effet hydrophobe. Le même problème est également rencontré dans l'exemple présenté sur la Figure 21. Dans ce cas-ci, l'hôte est capable de faire des interactions π avec le fullerène, ce qui donne un avantage par rapport à la cyclodextrine ou à l'hémicarcérand. Néanmoins, la synthèse de ce système est très semblable à celle des fullerènes et il est donc difficile de contrôler la taille de la cavité de cet hôte. Les capacités de modifications sont donc également limitées⁴².

Mais il existe des systèmes ayant l'avantage de présenter une cavité pouvant être facilement modifiée. C'est le cas des pinces moléculaires qui présentent une cavité flexible pouvant s'adapter à la taille de l'invité. Dans cette gamme de molécules hôtes, les systèmes en forme de pince capable d'encapsuler un fullerène sont un exemple. Mais ce système doit être complémentaire à l'invité pour permettre la formation d'un complexe stable. En effet, si l'invité

est trop grand, l'hôte ne pourra pas correctement englober l'invité limitant ainsi les interactions qui sont déjà peu présentes. La pince en elle-même peut avoir des tailles diverses permettant une encapsulation de type « nesting » jusqu'à une encapsulation totale de la molécule dans l'hôte (Figure 49)⁴⁹.

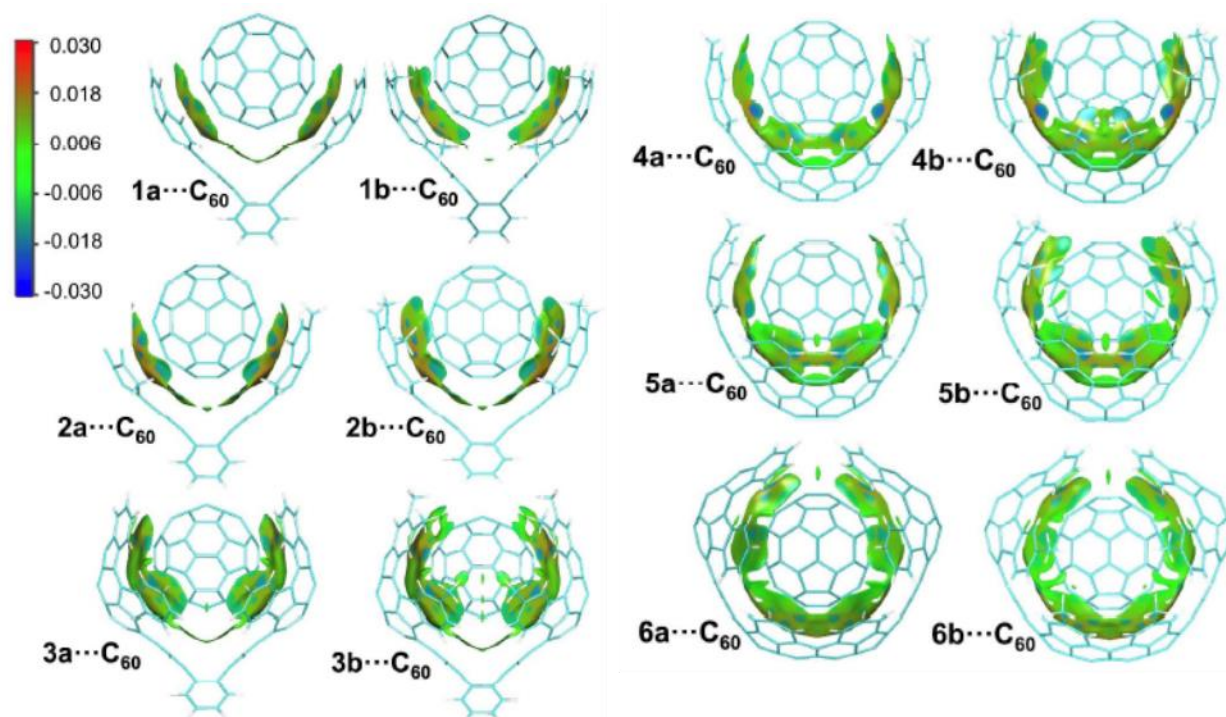


Figure 28 : Vue de face du NCIPlot de différent « Tweezers », en bleu forte interaction attractive, en vert force de Van der Waals, en rouge un fort recouvrement non-liant

La manière dont l'hôte interagit avec le fullerène est d'une part, par le recouvrement de la molécule grâce aux aromatiques et d'autre part, la complémentarité du système. Le désavantage de ce système est la forme de sa cavité. Comme pour la cyclodextrine, celle-ci sera le plus souvent sphérique, or tous les fullerènes ne sont pas sphériques. Dans le cas du deuxième exemple de pince moléculaire, le système forme un dimère pour totalement recouvrir le fullerène. Grâce à cela, le complexe formé est stable et rejoint de nombreux autres exemples tels que la cyclodextrine dont les hôtes dimérisent autour d'un invité.

La synthèse de ces systèmes peut être différente en fonction de la forme de l'hôte souhaité. Tout d'abord, la synthèse commence par l'obtention du dérivé de corannulène nécessaire pour la création de l'hôte. Celle-ci peut se réaliser en 3 étapes dans lesquelles se trouvent une bromation et une réaction de Diels-Alder (Figure 29A). Ensuite, la synthèse de l'hôte se fait également en 3 étapes en utilisant le dérivé de corannulène synthétisé précédemment (Figure

29B). Les étapes sont à nouveau simples à mettre à place, mais les réactifs utilisés sont coûteux limitant ainsi leur utilisation^{50, 51, 52, 53}.

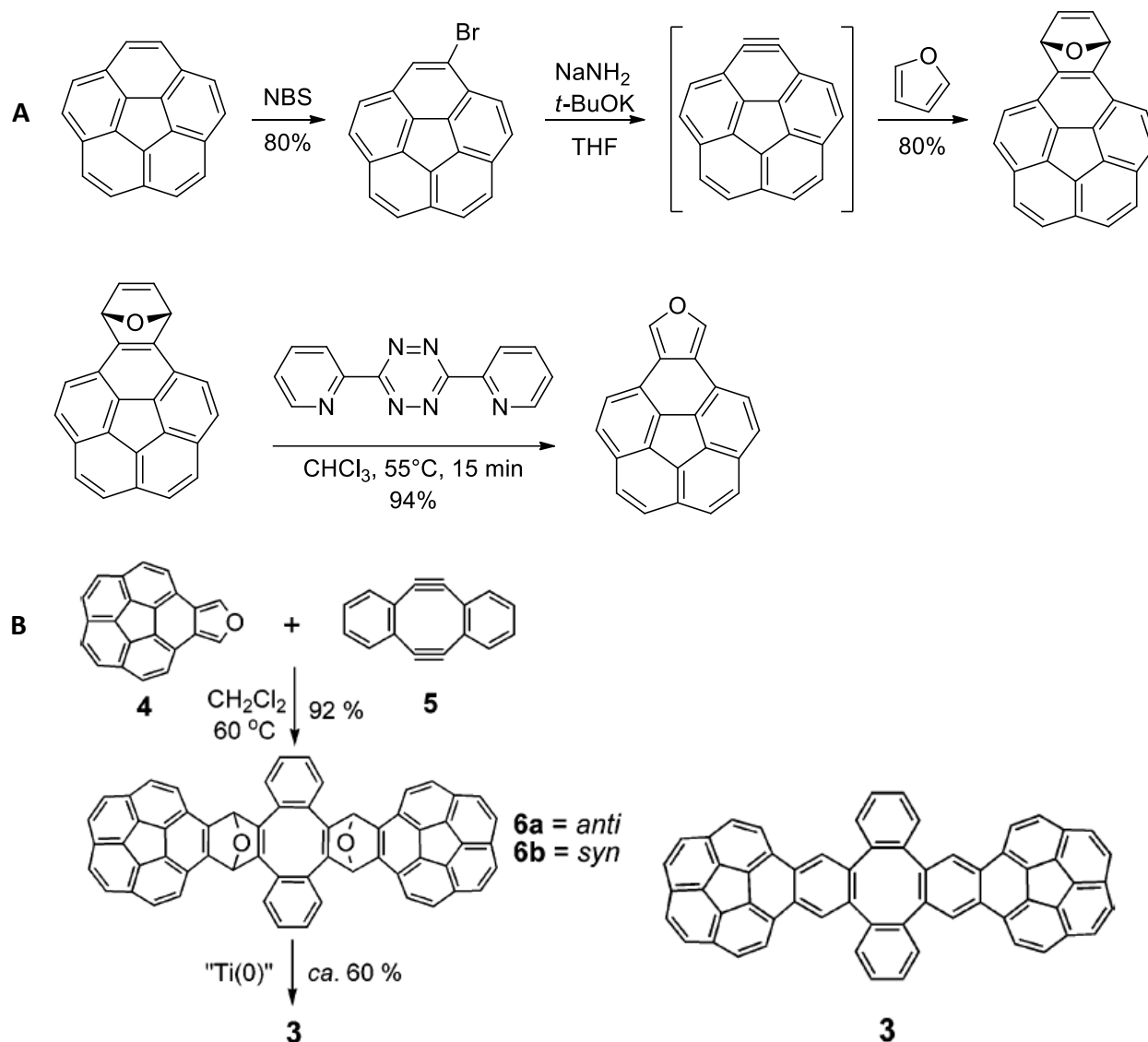


Figure 29 : **A**, synthèse du dérivé de corannulène, **B**, synthèse de la pince moléculaire correspondante

Lors de la synthèse de système aussi complexe qu'un hôte pouvant accueillir un fullerène, il n'est pas rare de devoir utiliser des réactifs coûteux qui vont constituer un frein à la synthèse. Ce problème se retrouve également dans le cas de l'exemple de la Figure 10. Cette synthèse se fait en 5 étapes de manière convergente afin de limiter les pertes de produits (Figure 30). La synthèse comporte une étape utilisant un dérivé de tétrathiafulvalène. Ce réactif présente le désavantage d'être également coûteux limitant donc les essais possibles pour cette synthèse¹⁹.

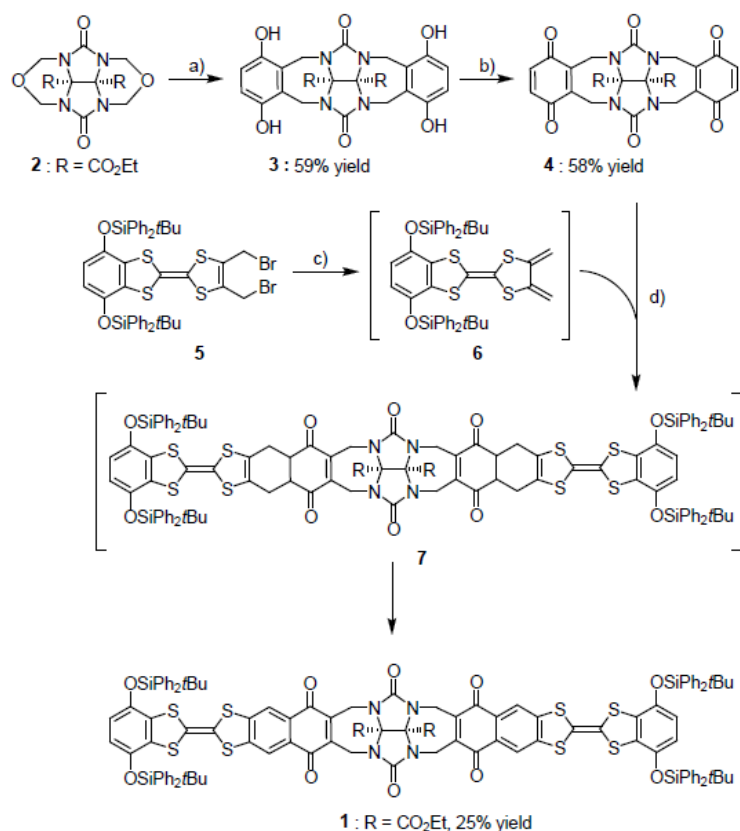


Figure 30 : Conditions de réaction : a) Hydroquinone, TsOH, 1,2-dichloroéthane, reflux, 24h; b) DDQ, DMF, rt, 2h; c) KI, 18-C-6, THF, rt; d) THF, rt, 24h.

La synthèse de ces deux systèmes ne présente pas de difficulté particulière. En revanche, elles présentent un problème de disponibilité des réactifs dû au coût élevé de ceux-ci. Malheureusement, la synthèse a été établie de cette manière et il est donc difficile de remplacer certaines de ces étapes. À cause de cela, la production d'hôte est limitée.

À l'inverse, certains systèmes présentent l'avantage d'une synthèse facile et peu coûteuse comme pour la cyclodextrine. C'est le cas des systèmes basés sur des calixarènes utilisés pour l'encapsulation des fullerènes. Grâce à la présence des aromatiques dans l'hôte, une interaction entre le calix et un fullerène C_{60} devient possible. Dans ce cas-ci, il s'agira de « nesting », car le système n'est pas assez large pour accueillir un fullerène C_{60} en son centre (Figure 31A et B). C'est pour cela que des interactions entre fullerènes seront possibles en solution qui aboutira à la formation d'un dimère de complexe hôte/invité (Figure 31C). L'interaction entre le calix et le C_{60} se fait également grâce à la forme de la cavité de l'hôte qui est sphérique ce qui assure la complémentarité avec l'invité. Il est possible d'utiliser des calix de plus grande taille pour l'encapsulation des fullerènes. Par exemple, le calix[8]arène est capable d'encapsuler entièrement un fullerène C_{60} . Mais le désavantage de cette encapsulation est le rapport 1:1 entre l'hôte et l'invité ce qui limite les interactions possible dans le complexe⁵⁴.

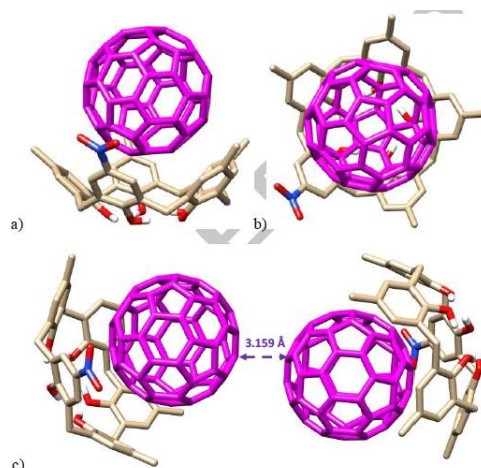


Figure 31 : A et B, complexe hôte/invité entre le calixarène et le fullerène C₆₀, C, dimère de complexes par interaction entre les fullerènes

La synthèse des calixarènes est relativement simple, celle-ci peut se faire en un minimum d'étapes sans nécessité des monomères coûteux (Figure 32). Mais ces monomères sont difficilement modifiables et nécessiteront parfois d'avoir recours à des précurseurs qui risquent d'être coûteux. De plus, la cavité du système est difficilement modifiable, celle-ci aura le plus souvent une structure sphérique⁵⁵.

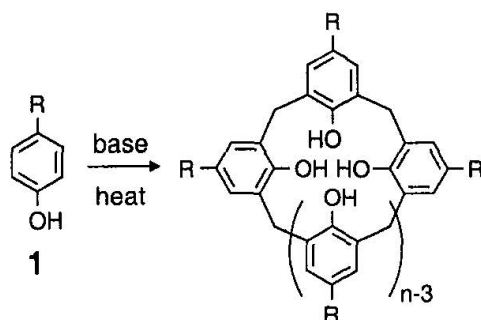


Figure 32 : Synthèse des calixarènes

Les systèmes présentés ci-dessus utilisent tous des hôtes totalement organiques. Mais il existe également des systèmes utilisant l'organométallique pour interagir avec des fullerènes. C'est le cas d'une autre pince moléculaire qui utilise des porphyrines contenant du zinc pour interagir avec des fullerènes. Le problème de ce genre de système c'est qu'ils ont une structure bidimensionnelle et donc ne pourront pas encapsuler la molécule. C'est pour cela que le système en question sera sous la forme d'une pince moléculaire utilisant les porphyrines comme unité pour l'interaction avec les fullerènes (Figure 33)⁵⁶.

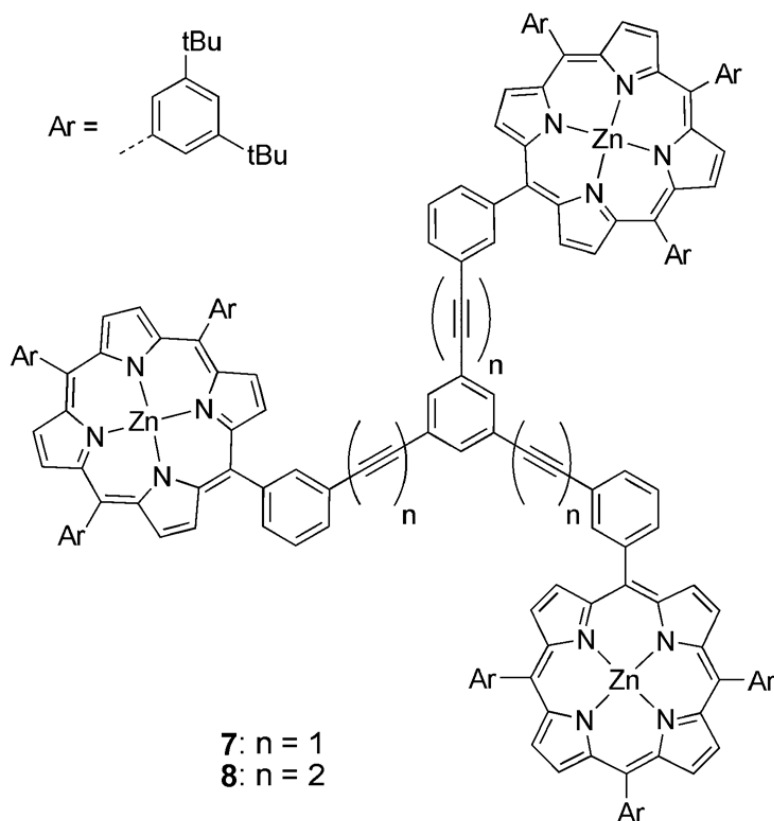


Figure 33 : Structure de la pince à porphyrine

Lors de l'encapsulation d'un fullerène, deux porphyrines de la même molécule hôte vont interagir avec l'invité. Tandis que la troisième unité sera mise en commun avec une autre molécule hôte pour aboutir à un complexe capable d'encapsuler 4 fullerènes avec 2 hôtes (Figure 34). Mais ce genre de système sera peu sélectif : tout d'abord, à cause des porphyrines qui sont bidimensionnelles empêchant ainsi une bonne complémentarité avec un fullerène ; et ensuite, à cause de la manière dont les fullerènes sont encapsulés. Ceux-ci sont empilés sur une porphyrine au lieu d'être enfermés dans une cavité⁵⁶.

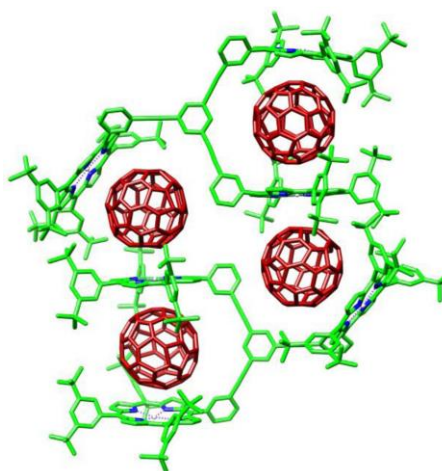


Figure 34 : Encapsulation de 4 fullerènes avec 2 hôtes

La synthèse de ce système nécessite de synthétiser les porphyrines afin de leur donner un point d'ancrage pour un futur couplage (Figure 35). Le couplage en question nécessite un catalyseur au palladium. Bien que le nombre d'étapes soit restreint, la synthèse comporte des difficultés au niveau du contrôle. Par exemple, si une porphyrine se forme sans point d'ancrage, celle-ci ne pourra pas être utilisée lors d'un couplage et sera donc perdue^{57, 58}.

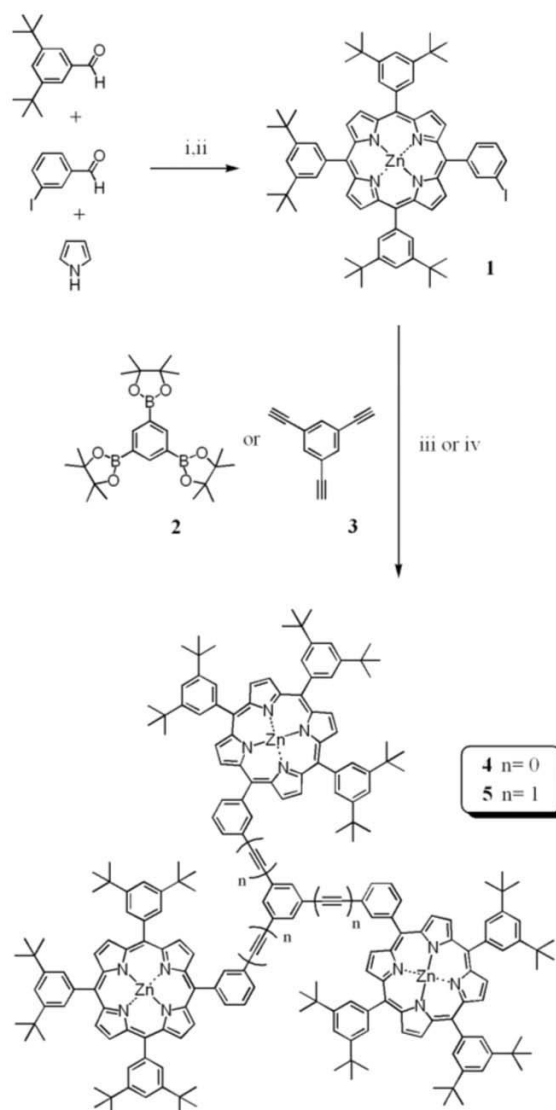


Figure 35 : Conditions de réaction : (i) acide propionique, 6 h, reflux. (ii) $Zn(OAc)_2 \cdot 2H_2O$, $CHCl_3/MeOH$, 16%. (iii) pour la synthèse de 4 ($n = 0$): $Pd(PPh_3)_4$, Na_2CO_3 , toluène/ $EtOH/H_2O$ (10:4:3), 4 jours, $80^\circ C$, 80% (iv) pour la synthèse de 5 ($n = 1$): $Pd_2(dba)_3$, $AsPh_3$, CH_2Cl_2/Et_3N (2:1), 3 jours, $25^\circ C$, 91%.

Parmi tous les systèmes présentés jusqu'à présent qui ont la capacité d'encapsuler des fullerènes, ils présentent tous des avantages, mais surtout des inconvénients. Dans la plupart des cas, l'inconvénient majeur réside dans la difficulté de modification du système pour le rendre compatible avec un autre fullerène que le C_{60} . Mais dans d'autres cas, il s'agit simplement du coût trop élevé des réactifs qui rend une possible application à plus grande échelle très compliquée.

C'est pour cela qu'un nouveau système a été conçu pouvant être construit monomère par monomère laissant l'opportunité de modifier la taille de la cavité afin d'accueillir des fullerènes de tailles différentes. De plus, les monomères utilisés pour cette synthèse sont synthétisés depuis des réactifs simples pouvant être modifiés eux aussi afin d'apporter des nouvelles caractéristiques au système comme de la chiralité par exemple. En apportant une telle caractéristique, il serait envisageable de séparer les énantiomères des fullerènes chiraux par exemple. Afin de parvenir à un tel système, il faut introduire une autre classe de molécules hôtes : les oligoamides aromatiques (Figure 36)^{59, 60}.

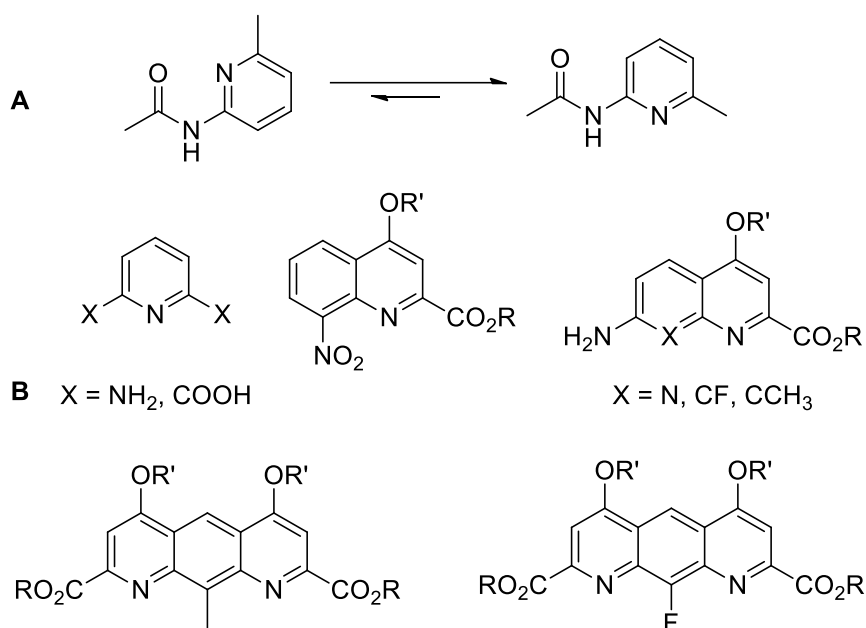


Figure 36 : **A**, équilibre conformationnel entre *syn* et *anti* d'une amide aromatique, **B**, quelques exemples de monomère pour la construction d'un oligoamide aromatique

Les monomères présentés ci-dessus sont couramment utilisés pour la construction de foldamères basé sur les oligoamides aromatiques. Un foldamère est une molécule synthétique pouvant adopter une structure secondaire telle qu'une hélice à la manière des protéines. Les oligoamides aromatiques font partie de cette famille de molécules capables d'adopter une structure secondaire grâce aux interactions intramoléculaires. Les oligoamides aromatiques contiennent des fonctions hétérocycliques aromatiques capables d'interagir avec la liaison amide qui les lie. Grâce à cette interaction, la macromolécule synthétisée aura une conformation préférentielle qui dépendra de la taille de la macromolécule et de la nature des monomères (Figure 37)^{59, 61}.

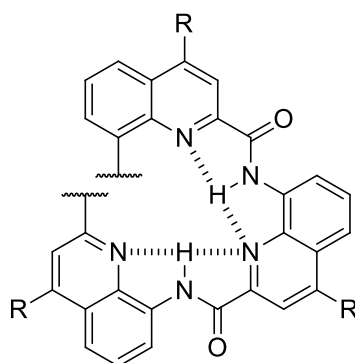


Figure 37 : Hélice supramoléculaire montrant les ponts hydrogène intramoléculaires responsables de la conformation

Sur l'exemple montré ci-dessus, lors de l'enroulement de l'hélice, des interactions π surviennent également entre les quinoléines. Mais les hélices ne sont pas les seules structures à utiliser les interactions non-covalentes pour leur conformation. C'est également le cas des macrocycles qui ont besoin d'une structure préorganisée lors de leur synthèse comme l'éther couronne et il est également possible d'en faire à partir d'oligoamide aromatique. Mais, la synthèse étant très similaire à celle des hélices, celle-ci se fera également en compétition avec la polymérisation pour former une hélice plutôt qu'un macrocycle. Pour éviter cela, il faut jouer sur les concentrations en réactifs dans la solution. Pour favoriser la formation d'un polymère, il faut une concentration élevée en réactifs et inversement pour la formation d'un macrocycle.

Le macrocycle qui sera synthétisé dans ce mémoire devra donc tenir compte de tous les concepts de la reconnaissance moléculaire et des effets de concentration pour la synthèse. Il devra également posséder une taille suffisante et présenter une cavité permettant une encapsulation ainsi qu'une facilité de modification de cette dernière. Pour ce faire, le macrocycle sera constitué d'oligoamide aromatique basé sur des anthracènes afin d'avoir une taille suffisante et de pouvoir bénéficier des avantages apportés par la présence des liens amides sur la préorganisation (Figure 38)⁵⁹.

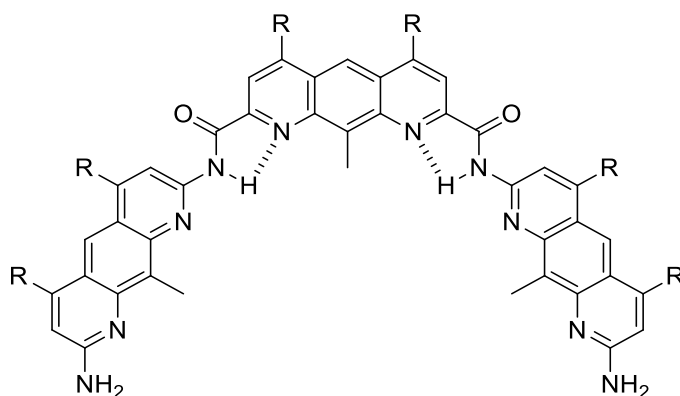


Figure 38 : Oligoamide aromatique créant des ponts-H favorisant une structure cyclique

Mais le macrocycle doit présenter une cavité pour l'encapsulation. La formation d'un macrocycle à partir de monomères anthracéniques conduira soit à la formation d'une structure bidimensionnelle, soit une hélice supramoléculaire s'il y a polymérisation (Figure 39)⁶⁰.

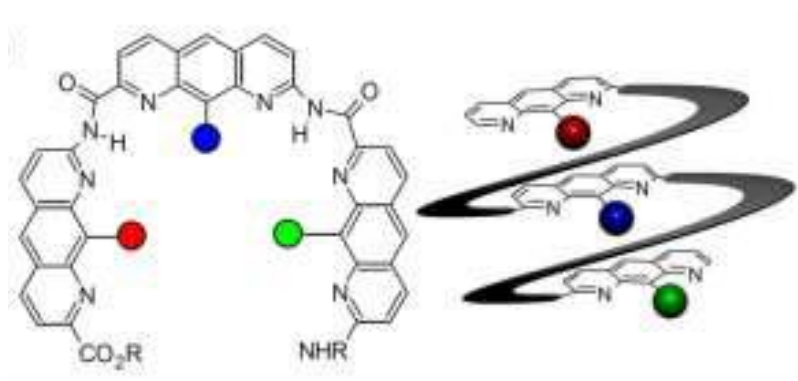


Figure 39 : Polymère d'oligoamide aromatique formant une hélice

Pour éviter cela, les monomères anthracéniques seront transformés en triptycènes. Le triptycène est un polycycle aromatique non conjugué présentant un angle de flexion en son centre dû aux deux C sp³ qui se trouve dans le cycle central. Cette molécule est formée par réaction de Diels-Alder d'un benzyne sur un anthracène (Figure 40). L'avantage d'utiliser des monomères triptycéniques plutôt que des anthracènes sera que les noyaux aromatiques seront vers l'intérieur de la cavité permettant d'offrir un panel d'interaction pour le fullerène qui y entrera.

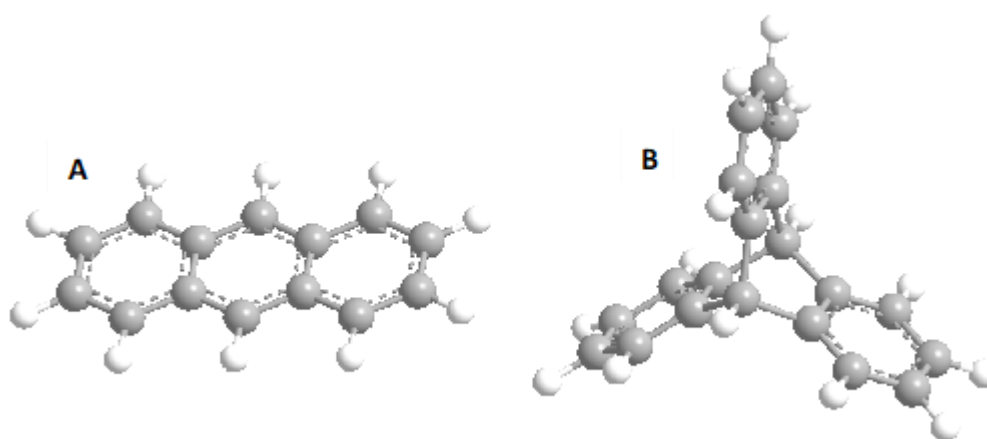


Figure 40 : A, Structure 3D de l'anthracène, B, structure 3D du triptycène

Grâce à ces monomères, la synthèse d'un cavitand devient possible. Celui-ci aura l'avantage d'être facilement modifiable afin de pouvoir s'adapter au fullerène à encapsuler lui permettant une plus large gamme d'invités possibles. Sa synthèse sera également plus simple grâce à la présence des liens amides qui sont faciles à synthétiser.

2. Objectifs

L'objectif principal de ce mémoire est de synthétiser un macrocycle cavitand à partir d'oligoamides aromatiques basés sur des triptycènes pour l'encapsulation sélective du fullerène C_{60} . Pour ce faire, les monomères anthracéniques seront synthétisés puis transformés en triptycènes et couplé ensemble pour former le macrocycle cavitand **CVT**. Mais à cause des problèmes liés à la synthèse qui seront développés ci-dessous, un autre macrocycle cavitand sera synthétisé à partir de deux triptycènes et deux anthracènes pour former un macrocycle **MC** ayant une cavité plus allongée (Figure 41).

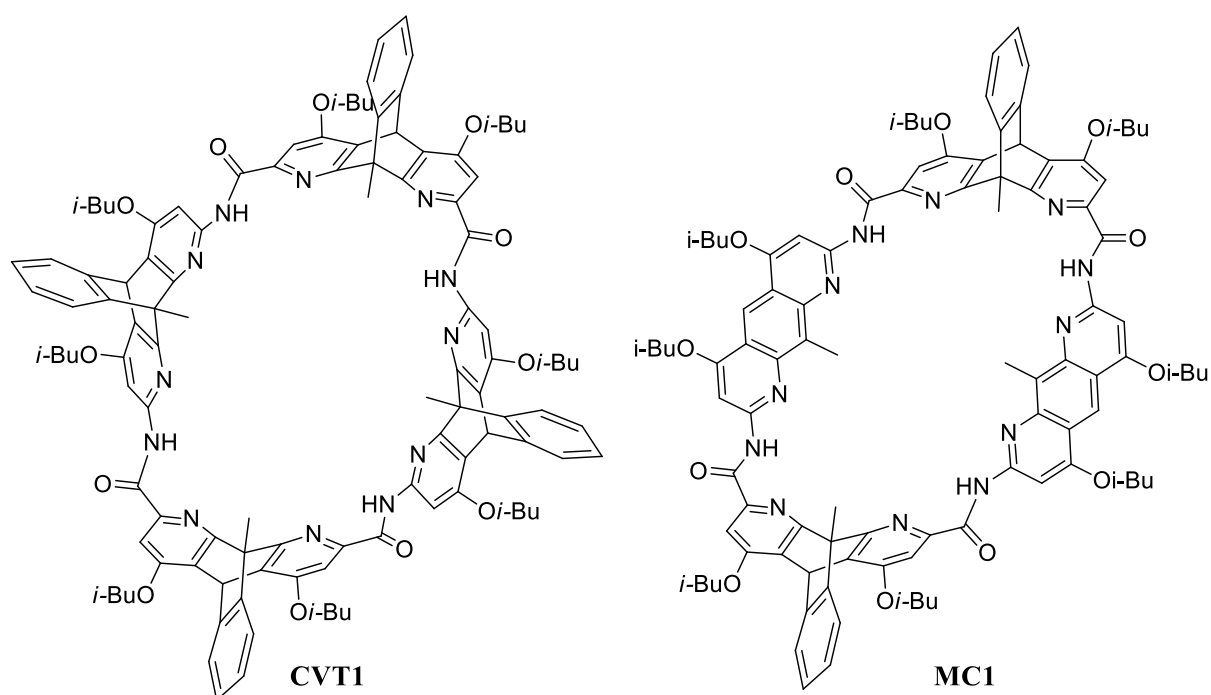


Figure 41 : Structure cavitand **CVT1** possédant 4 unités triptycéniques et du macrocycle **MC1**

Ces deux systèmes pourront ensuite être comparés pour la purification des fullerènes C_{60} et C_{70} . Les fullerènes C_{60} et C_{70} ont une légère différence de structure comme mentionné dans l'introduction (Figure 42). C'est pour cela que le macrocycle **CVT** conviendrait pour le fullerène C_{60} , car sa cavité est de forme sphérique. Tandis que le macrocycle **MC** conviendrait pour le fullerène C_{70} grâce à sa cavité plus allongée la rendant ovoïde. Cette différence de structure interne pourrait aboutir à l'observation d'une sélectivité⁶².

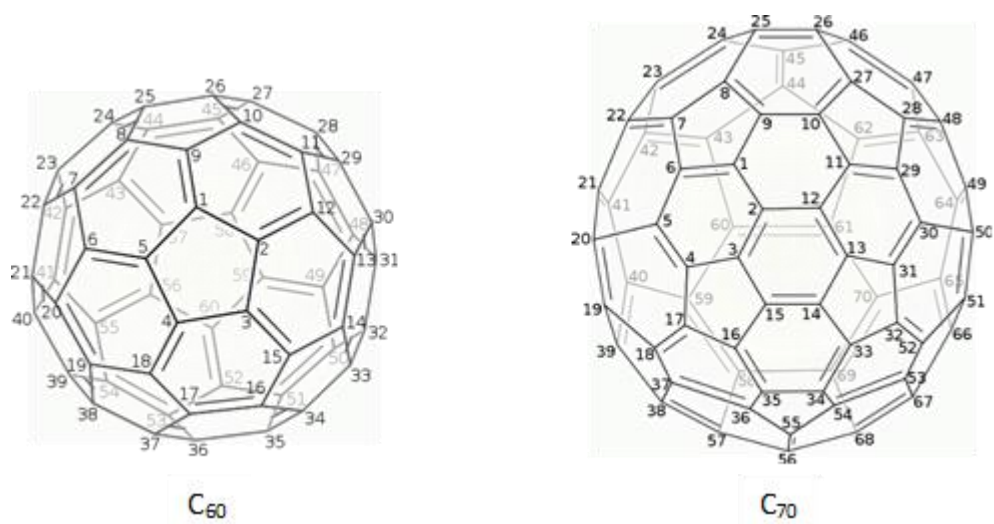


Figure 42 : Structure du fullerène C_{60} (forme de sphère) et du fullerène C_{70} (forme ovoïde)

Dès que **CVT** et **MC** seront synthétisés, ceux-ci seront soumis à des tests d'encapsulation avec les fullerènes C_{60} et C_{70} afin de tester leur affinité avec ces fullerènes et de voir si une sélectivité peut être observée pour un fullerène par rapport à un autre (Figure 43).

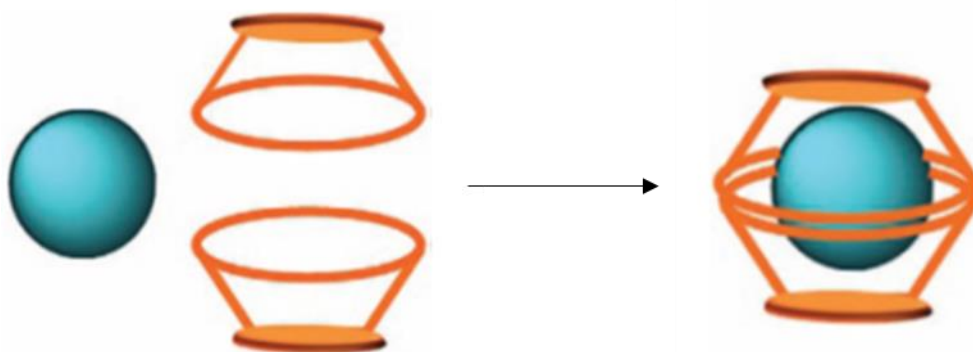


Figure 43 : Type d'encapsulation attendue pour les fullerènes au sein du cavitand

3. Résultats et discussions

La formation du macrocycle cavitand **CVT** se fait en deux temps : un premier temps où les monomères sont synthétisés et un second temps où les monomères sont couplés entre eux pour former le macrocycle cavitand. Lors de toutes ces réactions, aussi bien la formation des monomères que du macrocycle cavitand, la chiralité jouera un rôle très important. Le plus souvent, elle posera des problèmes lors des synthèses qui conduiront à des produits non-voulus. C'est principalement cet aspect-là qui sera discuté dans cette section.

3.1 Design du nouveau macrocycle

3.1.1 Synthèse des monomères

La synthèse des monomères commence avec une addition de Michael de deux équivalents du diméthyl acétylènedicarboxylate (DMAD) **1** sur le 2,6-diaminotoluène **2** pour former l'adduit **3** dans le méthanol (Figure 44).

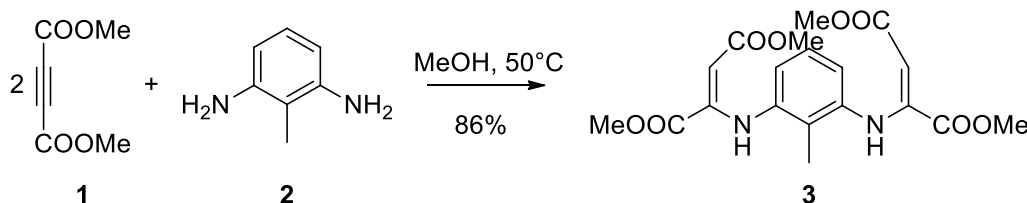


Figure 44 : Addition de Michael

L'adduit **3** est ensuite dissous dans du diphenyléther puis est chauffé à 260°C afin de procéder à une réaction d'électrocyclisation. La molécule formée, **4**, est un anthracène contenant deux pyridones. À ce stade de la synthèse, les noyaux aromatiques sont déjà formés (Figure 45).

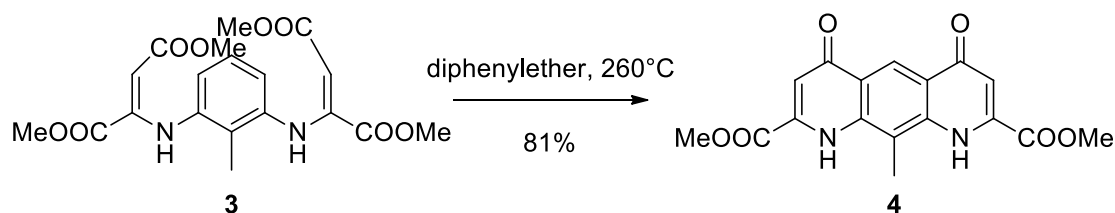


Figure 45 : Réaction d'électrocyclisation thermique

L'anthracène **4** présente des problèmes de solubilité dans les solvants communément utilisés au laboratoire. C'est pour cela que **4** est ensuite transformé en anthracène diester **A1** par une réaction de Mitsunobu. Cette réaction aura pour but de placer des groupes *i*-butoxy sur les oxygènes des pyridones afin de corriger les problèmes de solubilité et aussi favoriser la cristallisation du produit **A1** (Figure 46). Le produit qui découle de cette réaction est le

monomère principal qui sera utilisé pour la formation des autres monomères utilisés dans la synthèse du macrocycle cavitand.

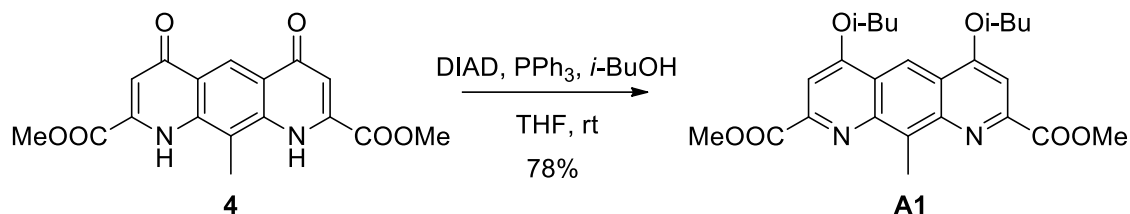


Figure 46 : Réaction de Mitsunobu

Au terme de la réaction de Mitsunobu, l'apparition du produit a pu être mise en avant par RMN¹H grâce à l'apparition de pics à 4,15 ; 2,38 et 1,22 ppm qui correspondent aux protons des groupements *iso*-butoxy.

Afin d'assurer un stock en monomères, environ 20 g de **A1** ont été produits. Les synthèses des prochains monomères démarrent toute avec **A1** dans leur première étape.

La synthèse de l'anthracène diamine protégé **A3** débute avec une réaction entre **A1** et au minimum deux équivalents d'hydrazine monohydraté (Figure 47). Cette réaction va former un intermédiaire acyle hydrazine **5** qui sera immédiatement réengagé dans une nouvelle réaction.

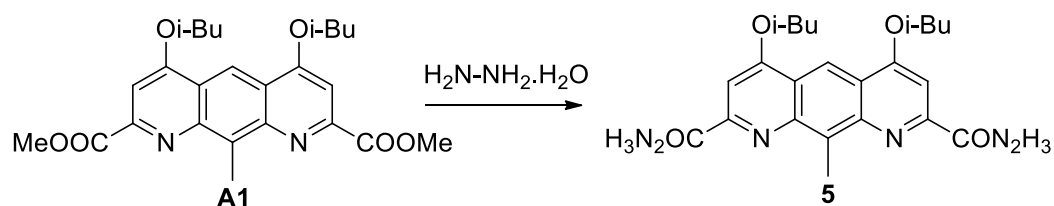


Figure 47 : Formation de l'acyle hydrazine à partir de **A1**

Le suivi de la réaction par RMN¹H à démontrer l'apparition du produit grâce à la disparition du pic à 4,11 ppm qui correspond aux groupements ester de **A1** (Figure 48).

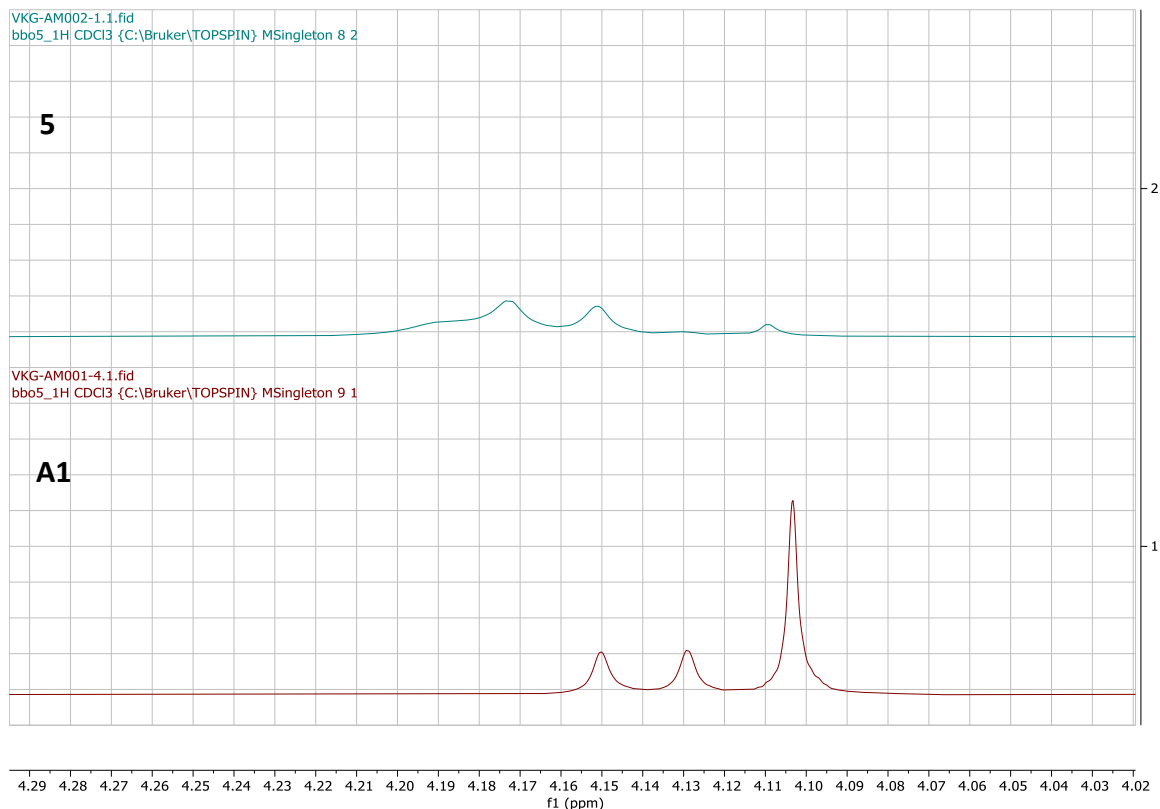


Figure 48 : Spectre brut RMN¹H comparatif pour le suivi de la réaction de transformation de **A1** en **5**

L'intermédiaire **5** est donc réengagé dans une réaction avec du tétrafluoroborate de nitrosyle afin de former un intermédiaire acyle azoture **6** qui sera, lui aussi, immédiatement réengagé dans une nouvelle réaction (Figure 49).

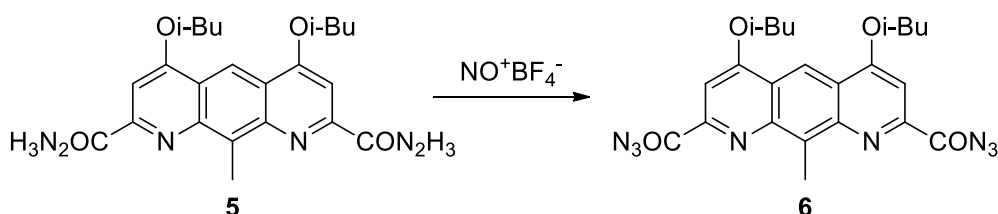


Figure 49 : Formation de l'acyle azoture

Le mécanisme de cette réaction se passe en deux temps : un premier similaire à celui de la formation des sels de diazonium, où le NH₂ terminal de l'acyle hydrazine va réagir avec NO⁺. Puis, un deuxième temps où un réarrangement des paires libres va avoir lieu suivi d'une perte d'un proton (Figure 50).

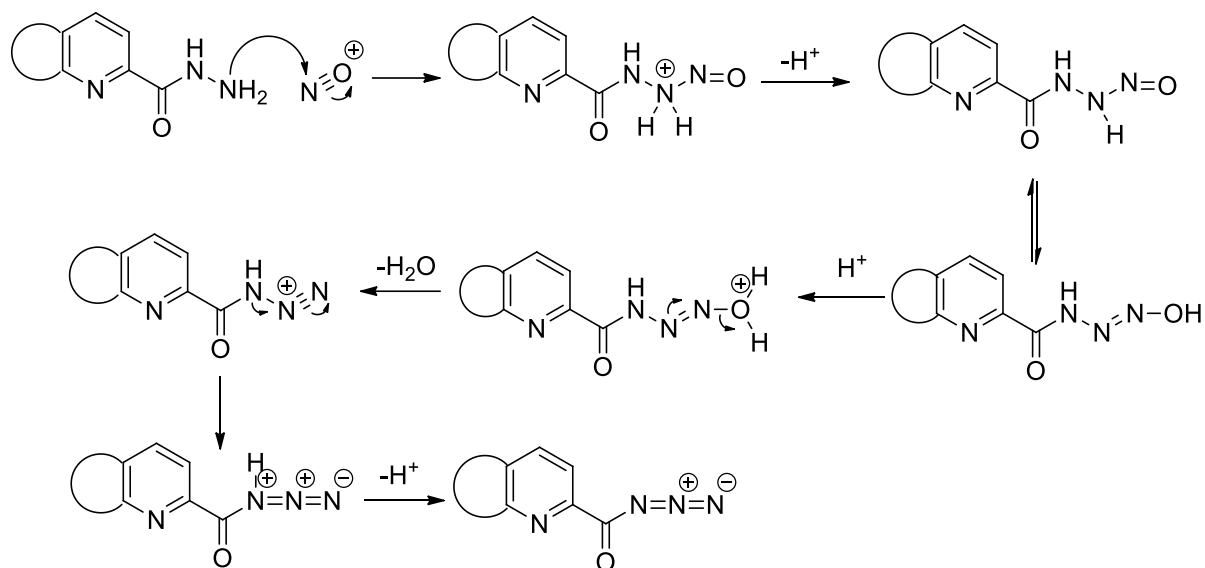


Figure 50 : Mécanisme de formation de l'acyle azoture **6**

Le suivi par RMN de cette réaction s'est fait grâce à la disparition des pics correspondant aux protons présents sur la fonction hydrazine. Les pics en question apparaissent 7,48 et 9,30 ppm. Le pic se trouvant à 7,78 ppm n'a pas pu être utilisé comme preuve, car le pic correspondant aux deux protons aromatiques présents sur les noyaux pyridines apparaît à ce déplacement chimique. Néanmoins, le pic à 9,30 ppm montre clairement que la réaction a eu lieu, car celui-ci disparaît du spectre du produit **6** (Figure 51).

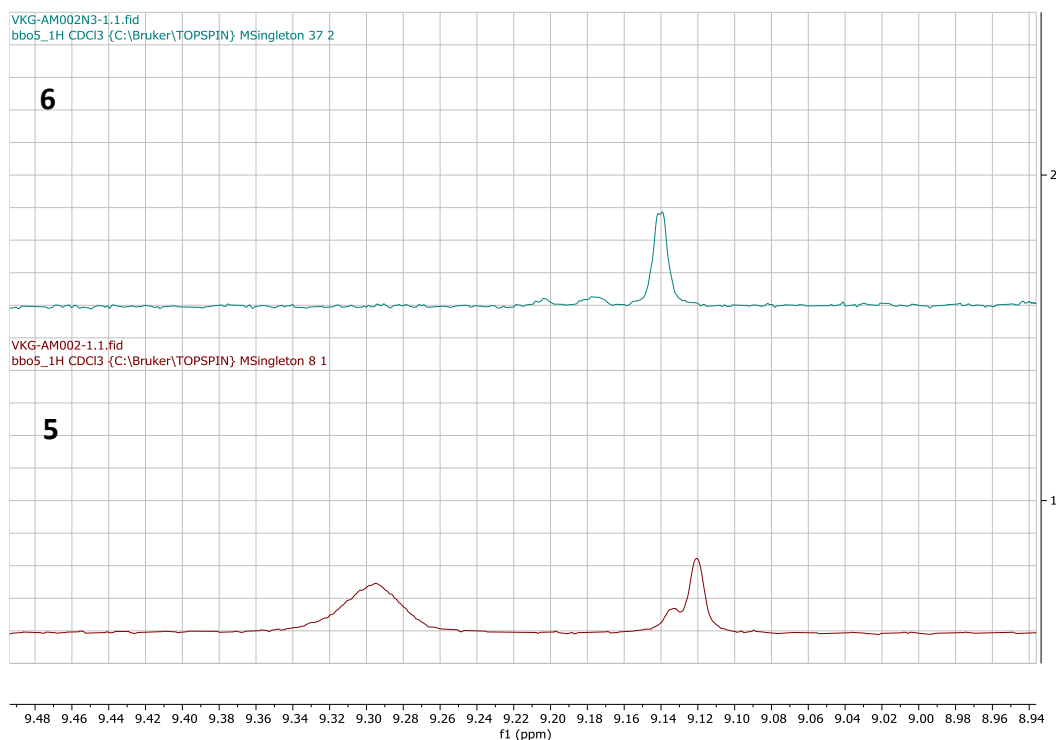


Figure 51 : Spectre brut RMN¹H comparatif démontrant la disparition d'un pic correspondant à l'hydrazine

À cause de la sensibilité de l'azoture d'acyle **6**, celui-ci est directement engagé dans une dernière réaction. Cette réaction se fait avec du *t*-butanol dans le toluène à reflux afin de transformer **6** par un réarrangement de Curtius pour produire l'anthracène diamine protégé **A3** (Figure 52). Le *t*-butanol présent dans la réaction va juste servir à créer les groupements Boc qui sont présents sur **A3**.

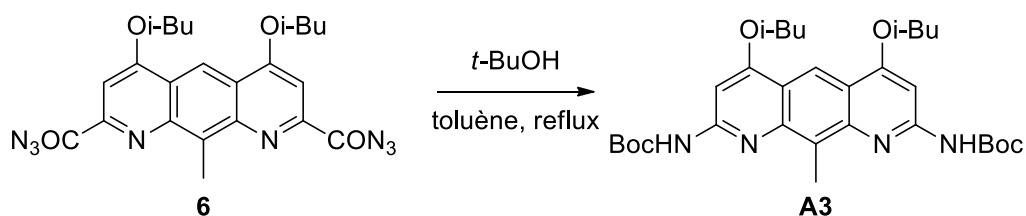


Figure 52 : Formation de **A3** par réarrangement de Curtius

Le suivi RMN¹H de cette réaction est plus simple que la précédente, car l'insertion des groupements Boc conduit à l'apparition d'un singulet à 1,54 ppm intégrant pour 18 protons correspondant aux protons des Boc (Figure 53).

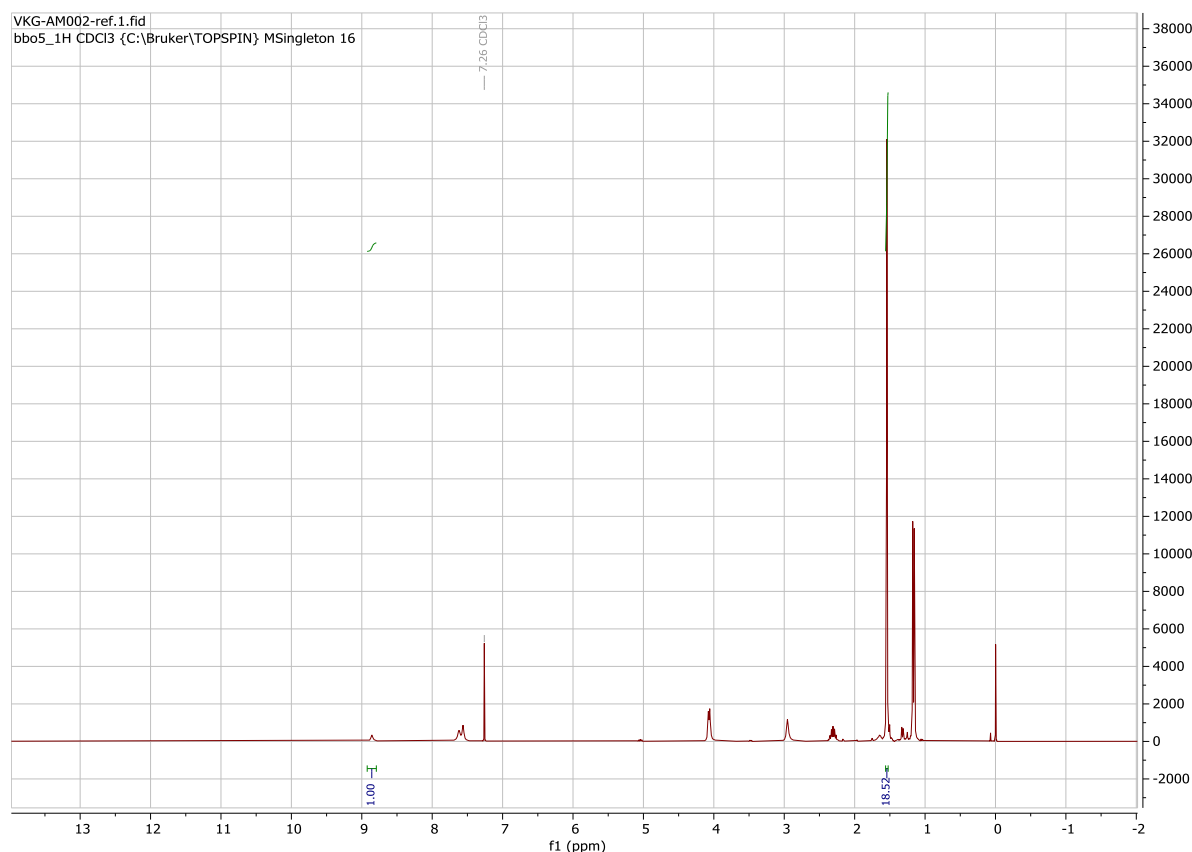


Figure 53 : Spectre RMN¹H de **A3**

Le rendement global de cette synthèse est de 16%. Ce faible rendement est principalement dû à la méthode de purification utilisée. Le produit a été purifié par cristallisation lente, c'est-à-dire que le produit a été dissous dans du dichlorométhane puis, le méthanol, le contre solvant,

a été ajouté très lentement afin de former deux phases distinctes qui se sont progressivement homogénéisées. La pureté est importante dans ce cas-ci, car les impuretés pourraient poser des problèmes lors des réactions de couplage des monomères. Donc, lors de cette synthèse de **A3**, la dernière étape, le réarrangement de Curtius, produit un certain taux d'impureté à cause de la possible formation d'un intermédiaire nitrène pouvant aboutir à une réaction d'insertion C-H à la position 3 (Figure 54). Cette réaction pose également des problèmes lors de la formation de l'anthracène **A2** qui sera décrite ci-dessous⁶³.

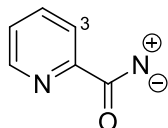


Figure 54 : Intermédiaire nitrène pouvant être produit lors du réarrangement de Curtius. Cet intermédiaire est hautement réactif

Le dernier monomère de type anthracène est **A2**, l'anthracène acide-aminé. Sa synthèse commence également à partir de **A1** en ayant comme première étape une mono-saponification du monomère dans un mélange de solvants THF/méthanol en présence d'un équivalent d'hydroxyde de sodium (figure 55). Cette réaction va former l'acide mono-déprotégé **7** qui sera récupéré par filtration.

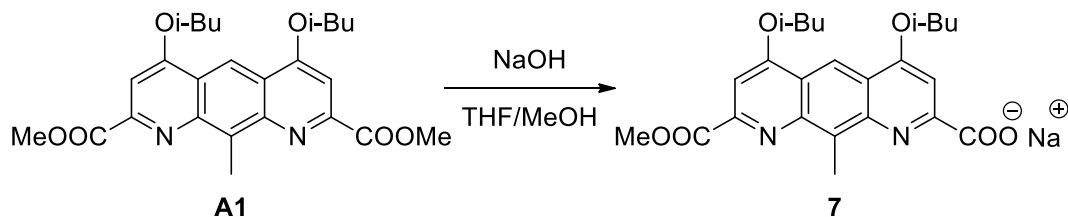


Figure 55 : Mono-déprotection de **A1**

La production du sel **7** lors de la réaction rend le suivi RMN¹H compliqué. En effet, pour chaque analyse il faut reprotoner la molécule **7** en **7-COOH** pour rendre la molécule soluble dans le CDCl₃. Le pic à 7,50 ppm sur le spectre de **A1** se dédouble dû à la perte de symétrie dans la molécule servant ainsi à démontrer que le produit a été obtenu (Figure 56).

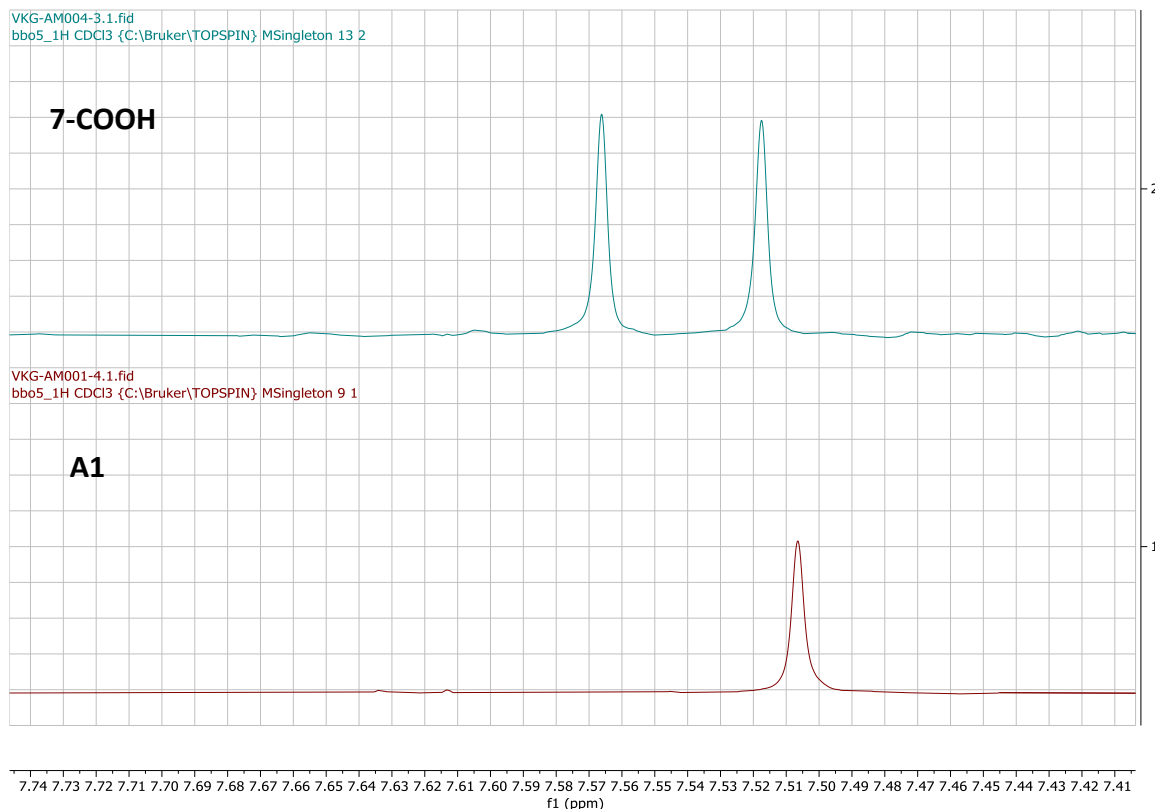


Figure 56 : Spectre brut RMN¹H comparatif démontrant le dédoublement du pic d'aromatique de **A1**

L'intermédiaire **7** est d'abord reprotoné et est ensuite engagé dans une réaction de chloration avec du chlorure d'oxalyle (Figure 57). Le produit chloré **8** sera immédiatement utilisé dans la réaction suivante.

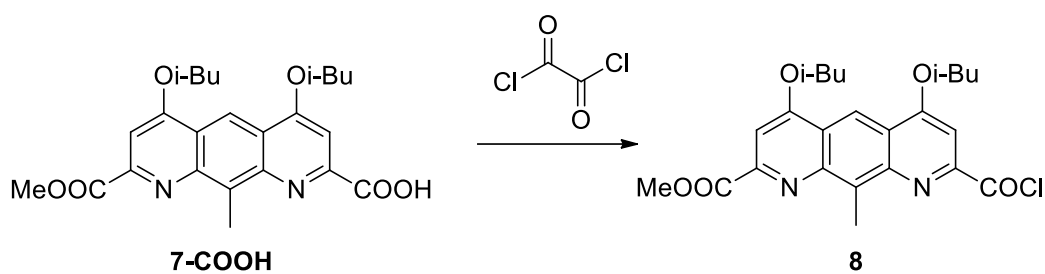


Figure 57 : Réaction de chloration de **7-COOH**

Le suivi de cette réaction se base sur le même principe que pour la transformation de **A1** en **7**. Une différence dans les pics aromatiques est recherchée, car le substituant a changé au cours de la réaction. Dans cette réaction, un shift conséquent est observé. Un pic à 7,50 ppm passe à 7,35 ppm démontrant qu'il y a bien eu une transformation (Figure 58).

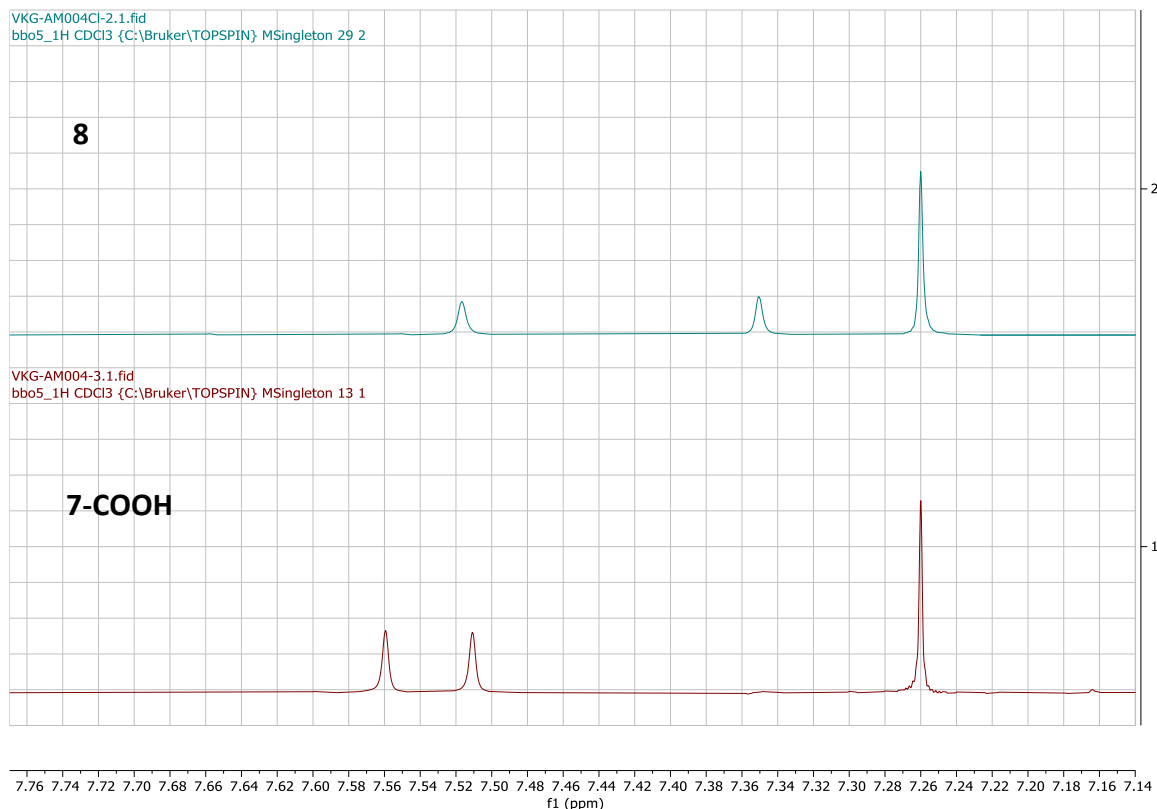


Figure 58 : Spectre brut RMN¹H comparatif démontrant la formation de **8**

L'intermédiaire **8** étant sensible, celui-ci est directement mis en réaction avec de l'azoture de triméthylsilyle afin de former le mono-acyle azoture **9** (Figure 59).

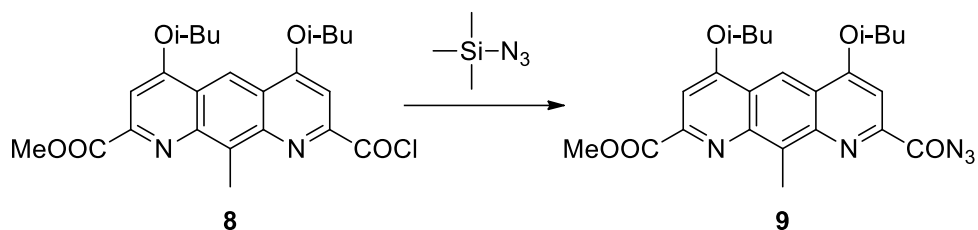


Figure 59 : Réaction d'addition/élimination pour la formation de l'intermédiaire **9**

À nouveau, le spectre RMN¹H comparatif de cette réaction met en avant un shift de pic dans la zone des aromatiques. La molécule change à nouveau de substituant et donc cela a un effet sur les protons aromatiques du noyau pyridine sur lequel il se trouve.

Une fois l'intermédiaire acyle azoture **9** produit, celui-ci est mis en présence de *t*-butanol dans le toluène à reflux pour un réarrangement de Curtius comme pour l'intermédiaire **6** (Figure 60). Le produit de cette réaction est l'antracène acide-aminé **A2**. À la fin de cette réaction, tous les monomères anthracènes sont synthétisés.

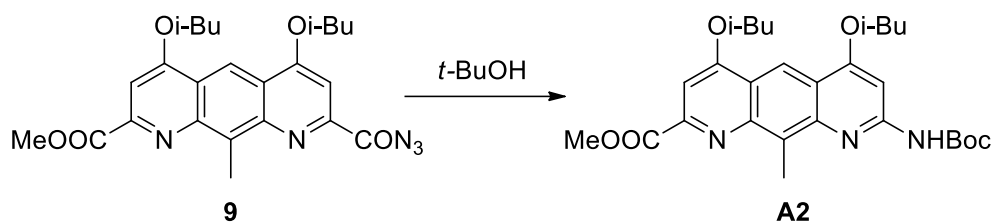


Figure 60 : Réarrangement de Curtius conduisant à la formation de **A2**

Le rendement global de cette réaction est de 30% dû, une nouvelle fois, à la méthode de purification. Le produit a été purifié par cristallisation lente exactement comme **A3**. Cette méthode de purification a permis d'obtenir un produit plus pur que les essais précédemment réalisés au laboratoire. Sur le spectre RMN¹H du produit, on pouvait voir des pics d'impuretés qui apparaissaient entre 10 et 11 ppm et un peu partout ailleurs (Figure 61).

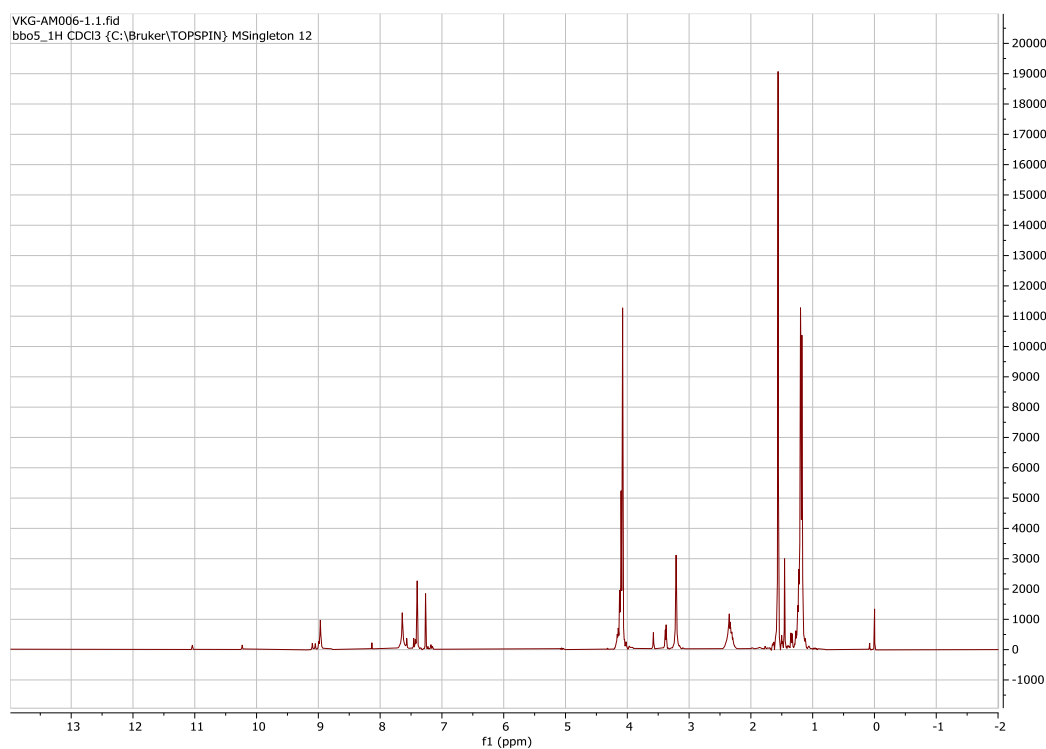


Figure 61 : Spectre RMN¹H de **A2** contenant les impuretés

Mais grâce à une cristallisation plus lente, ces impuretés ont pu être évitées dans le produit final (Figure 62).

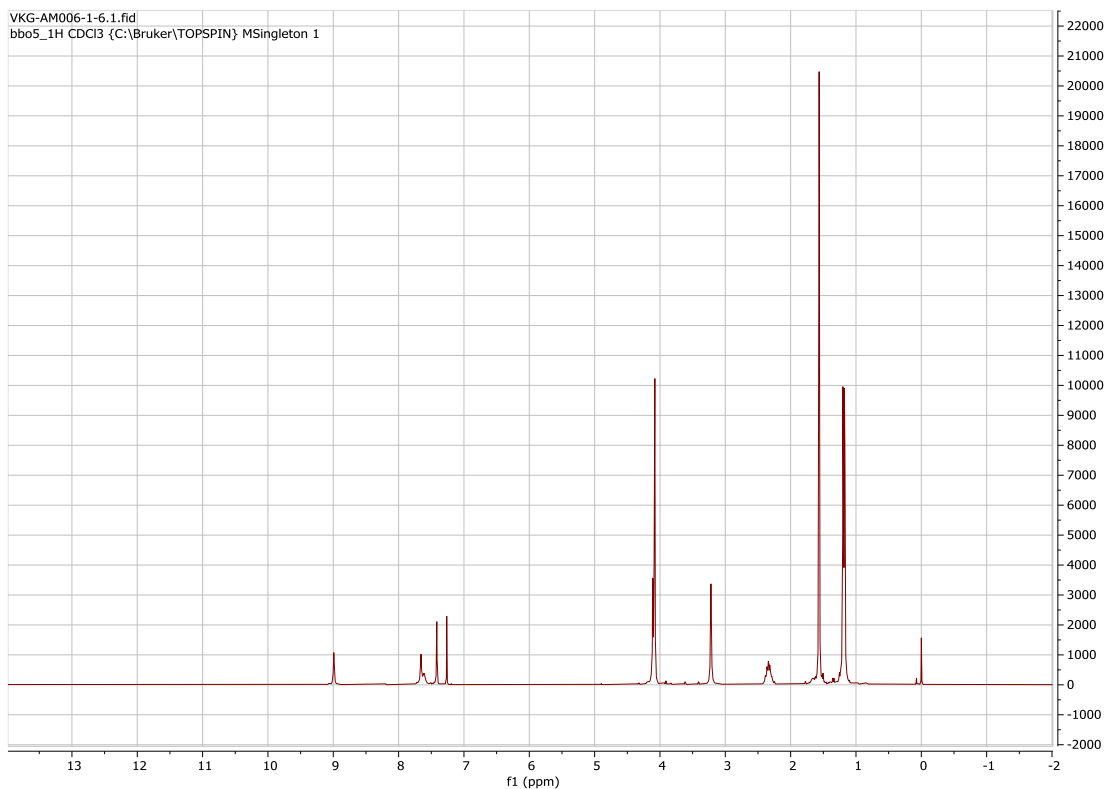


Figure 62 : Spectre RMN¹H de **A2** après une cristallisation lente

Lors de la synthèse de **A2**, d'autres problèmes sont apparus. Lors de la réaction de chloration, des problèmes de solubilité commençait à survenir posant des problèmes pour les étapes suivantes. Ces problèmes de solubilités pourraient venir d'une protonation des noyaux pyridine de la molécule (Figure 63), mais cela pourrait également venir de l'agent chlorant qui n'est plus assez frais ou de la dimérisation de l'anthracène à cause de la lumière.

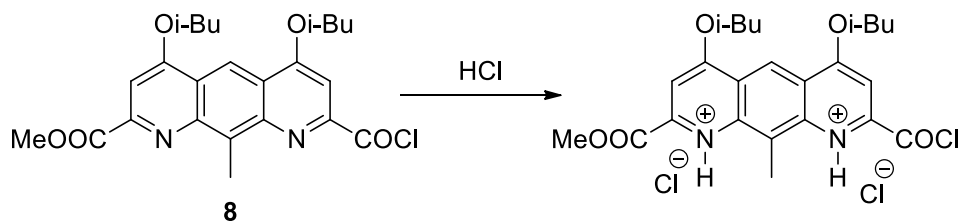


Figure 63 : Protonation des noyaux pyridine par réaction acide/base avec HCl

Afin d'éviter ce problème, une autre voie de synthèse a été testée pour la formation de l'intermédiaire **9**. Cette nouvelle voie de synthèse utilise de l'azoture de diphenylphosphine (DPPA) qui permet d'ajouter un azoture directement sur un acide carboxylique (Figure 64)⁶⁴.

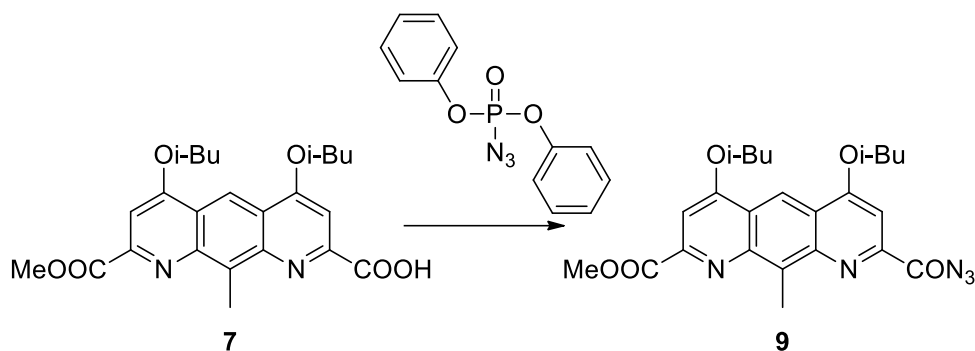


Figure 64 : Formation de l'acyle azoture **9** avec le DPPA et **7**

Le suivi RMN¹H de la réaction au DPPA se concentre également sur le shift des pics dans la zone des aromatiques. Mais, en comparaison avec l'intermédiaire **9** formé avec le TMSN₃, une légère différence dans les shifts qui pourrait être due à l'agent utilisé pour placer l'azoture est observé. Mais ces deux pics sont séparés par le nombre de ppm autant dans le cas du DPPA que dans celui du TMSN₃ (Figure 65). Le DPPA contient également des aromatiques qui vont apparaître dans la zone d'intérêt pour la comparaison entre réactif/produit, mais sera suffisamment éloignée pour permettre la distinction de ceux-ci par rapport aux pics d'intérêt.

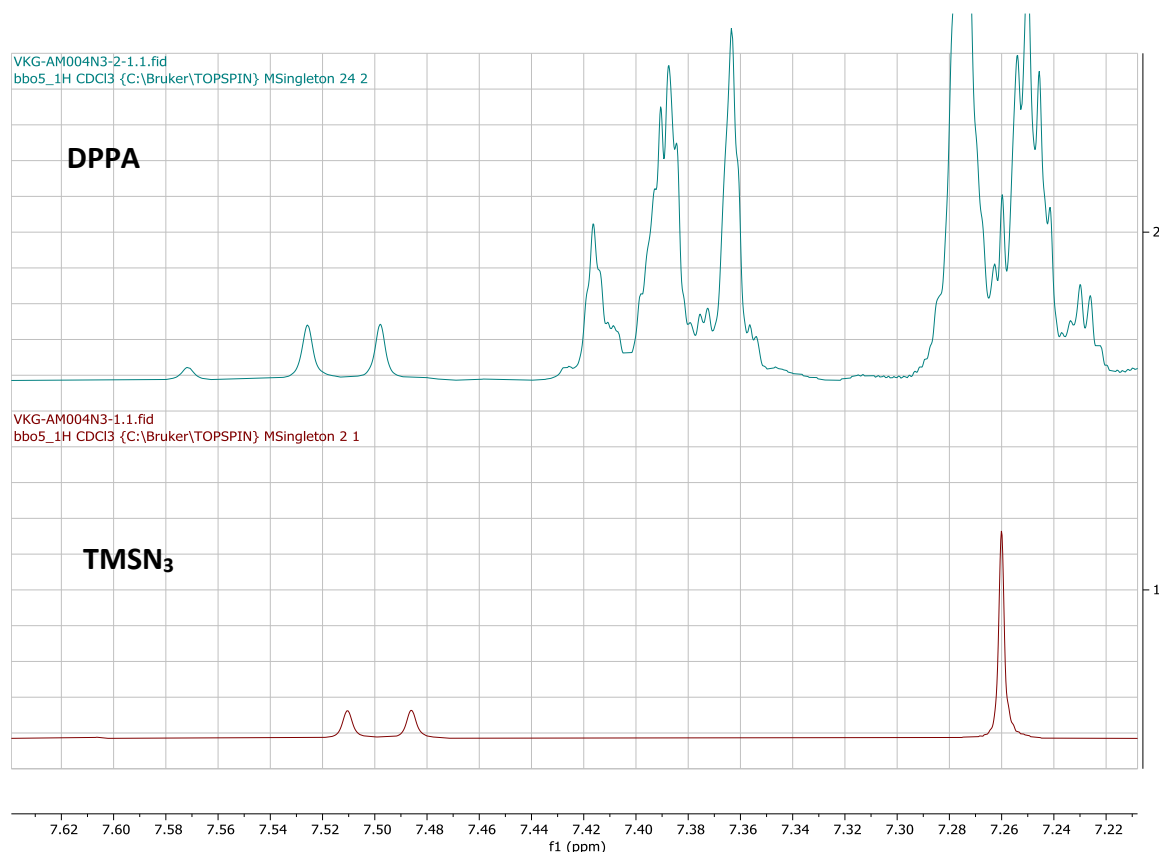


Figure 65 : Spectre brut RMN¹H comparatif entre **9** produit avec TMSN₃ et DPPA

Le DPPA est un réactif qui est encore très utilisé pour la formation de fonction acyle azoture. Le DPPA va servir d'activateur lors de la réaction tout en apportant la fonction azoture au système. Tout d'abord, il y a l'activation de la fonction acide par la phosphine, qui se fait ensuite attaquer par l'azoture qui a été libéré lors de l'addition de l'acide sur la phosphine (Figure 66)⁶⁴.

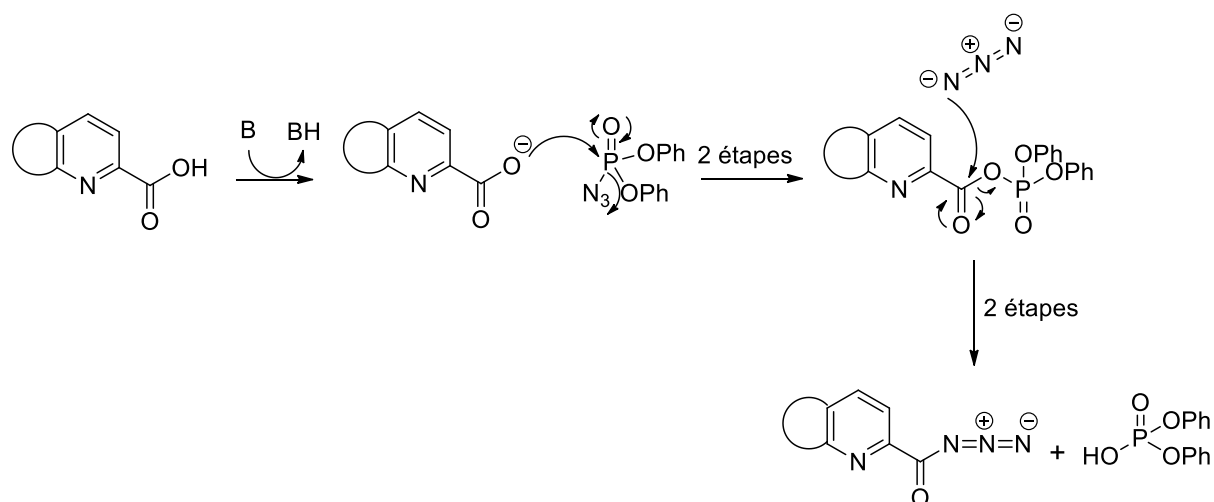


Figure 66 : Mécanisme supposé d'addition d'azote par le DPPA

Grâce à l'utilisation du DPPA pour la formation de **9**, les problèmes de solubilité ont pu être évités. Mais le rendement global de la synthèse avec le DPPA est de 16%. Le produit **A2** obtenu montre un léger reste de diphényl phosphate. Cela peut se voir sur la RMN¹H du produit ; on peut remarquer plus de pics dans la zone des aromatiques correspondant aux deux groupes phényle du sous-produit (Figure 67). Ce n'est pas le seul produit dans lequel un sous-produit phosphoré est difficile à extraire. Dans la réaction de Mitsunobu, le produit est extrait grâce à des lavages répétés des cristaux obtenus tout en perdant une partie de ceux-ci dus au lavage en question.

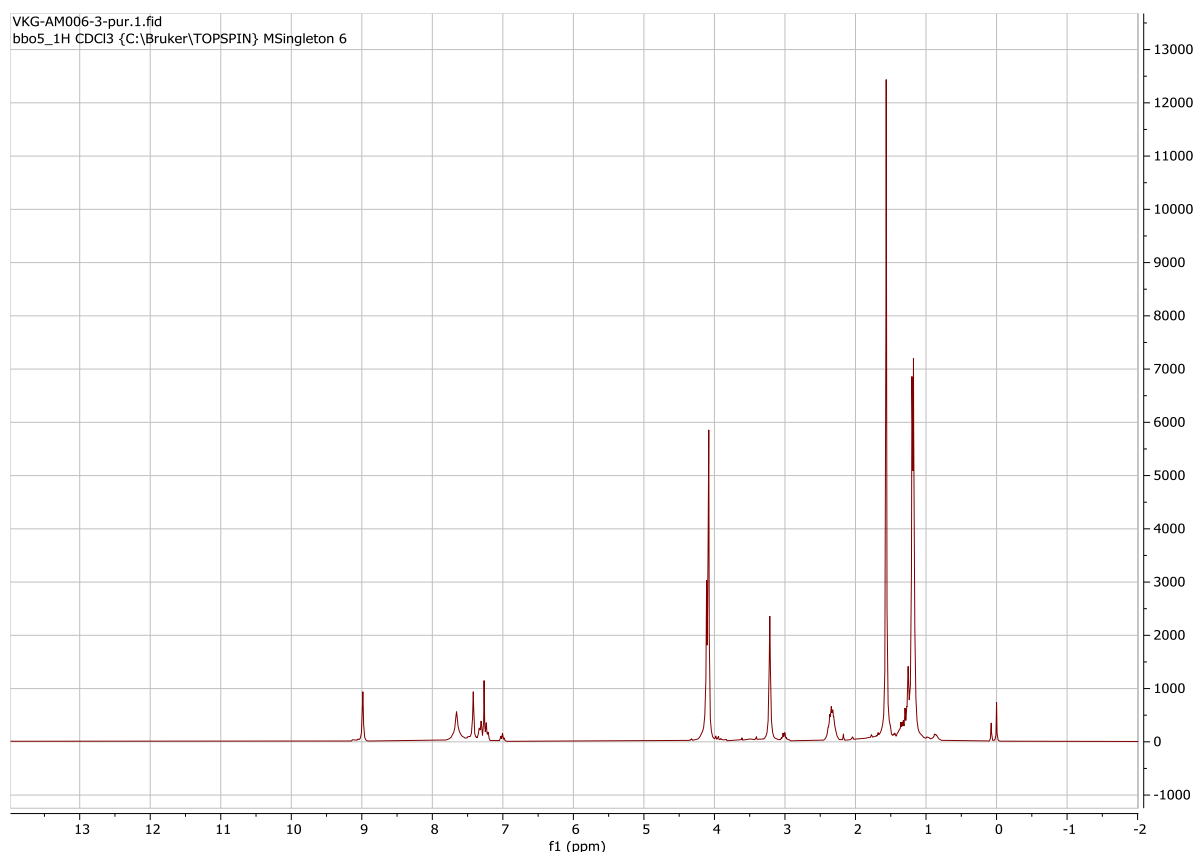


Figure 67 : Spectre RMN¹H du produit **A2** synthétisé avec le DPPA

Une fois que tous les anthracènes sont synthétisés, la synthèse des triptycènes peut commencer. En effet, les triptycènes sont formés à partir des anthracènes grâce à une réaction de Diels-Alder avec du benzyne (Figure 68). La réaction des différents triptycènes est donc commune ainsi que les conditions et la méthode de purification, qui est une cristallisation dans un mélange dichlorométhane/n-hexane⁶⁵.

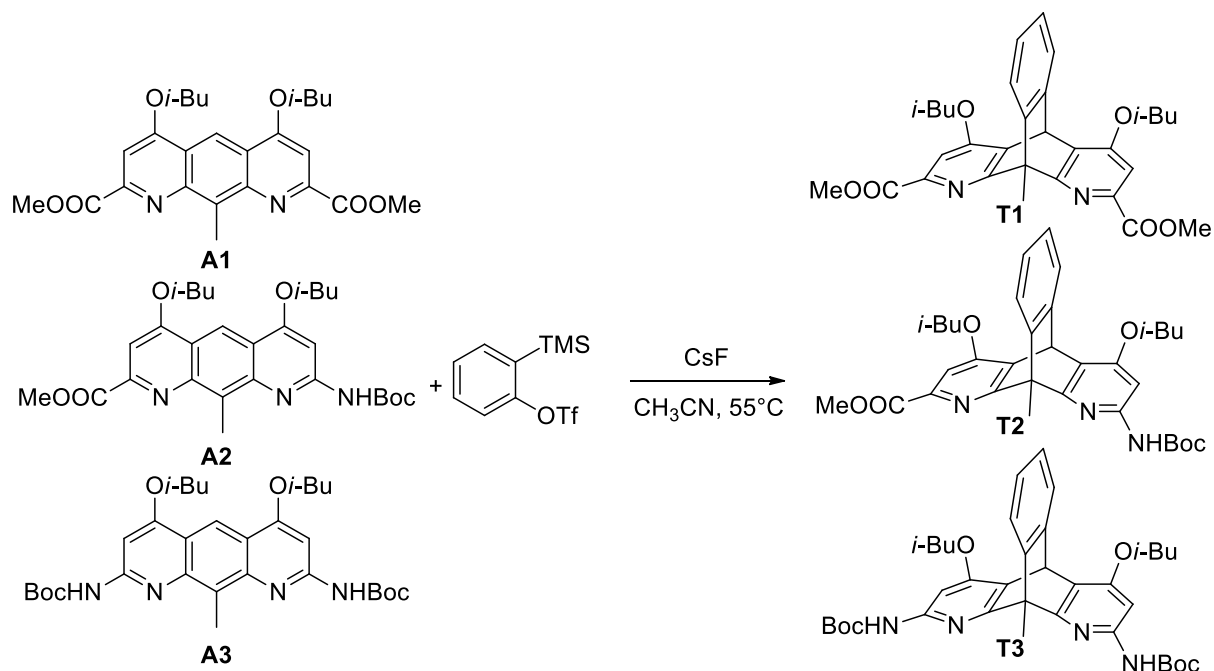


Figure 68 : Réaction de Diels-Alder pour la formation des différents triptycènes

La confirmation de la synthèse du triptycène est obtenue par RMN¹H, par le shift du pic à 9 ppm correspondant au proton se trouvant sur le noyau aromatique central. Le pic shift de 9 ppm à 6 ppm ce qui permet une identification rapide de fonctionnement de la réaction (Figure 69). On peut également remarquer sur le spectre l'apparition de nouveau pic dans la région des aromatiques provenant du nouvel aromatique qui a été ajouté à la molécule.

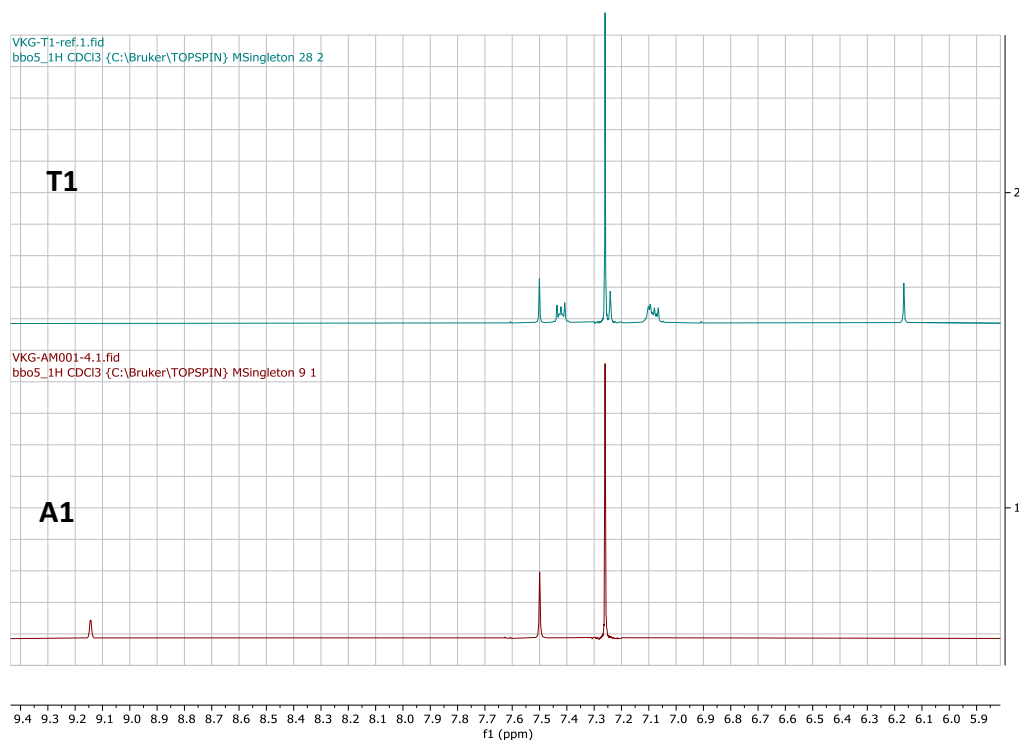


Figure 69 : Spectre RMN¹H comparatif entre l'anthracène pur **A1** et le triptycène pur **T1**

Le benzyne utilisé dans la réaction est produit *in-situ* grâce à un précurseur, le 2-(trimethylsilyl)phenyl trifluoromethanesulfonate. En présence de fluorure de césium, le groupe TMS va quitter la molécule ce qui va également conduire au départ du triflate formant ainsi le benzyne (Figure 70).

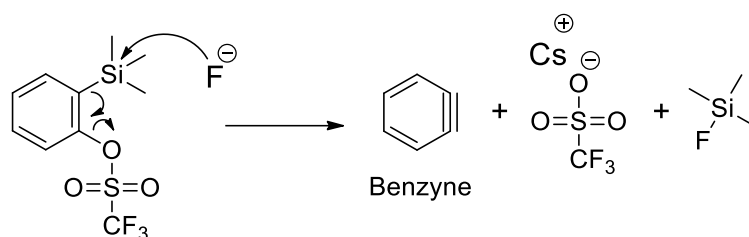


Figure 70 : Mécanisme de formation du benzyne grâce au fluorure de césium

Lors de la synthèse des triptycènes, des problèmes dus à la chiralité commencent à survenir. En effet, les monomères **T1** et **T3** sont prochiraux et vont donc former un dimère chiral lors d'une première réaction de couplage. Tandis que le monomère **T2** est chiral et est produit sous la forme de deux énantiomères (Figure 71A). Ces deux énantiomères vont créer des problèmes lors de la synthèse du macrocycle. En démarrant d'un mélange racémique, on va former d'une part des molécules correctement préorganisées pour la synthèse d'un macrocycle, et d'autre part des molécules linéaires qui vont polymériser (Figure 71B).

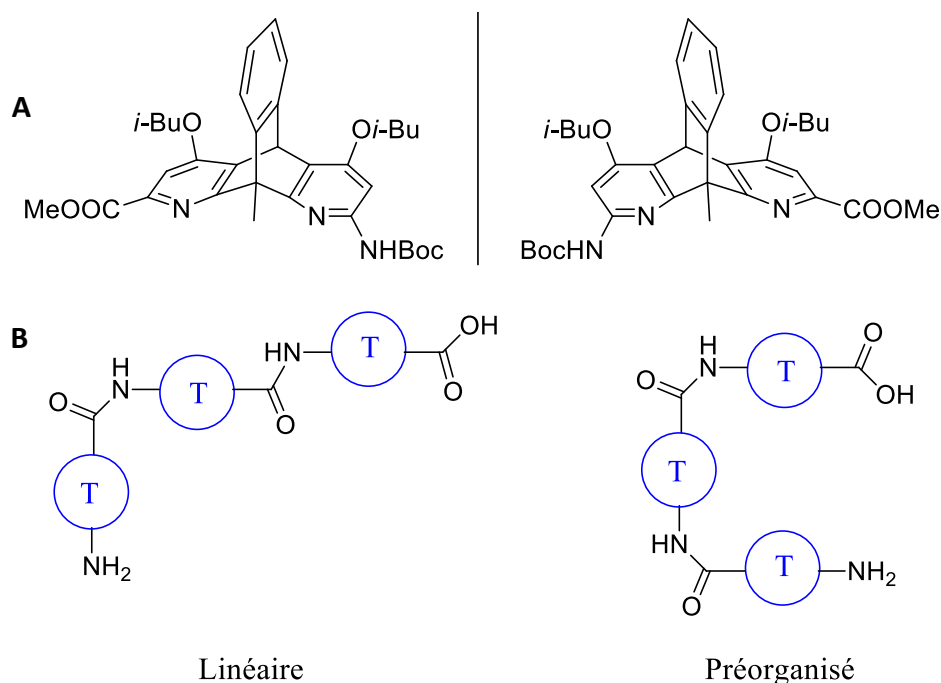


Figure 71 : A, énantiomères de **T2**, B, structure attendue lors de la formation d'un macrocycle à partir d'un mélange racémique

Dans le cas du monomère **T2**, celui-ci doit d'abord être soumis à la séparation de ses 2 énantiomères en utilisant une copule chirale avant d'être utilisé pour une macrocyclisation. Le mélange racémique de **T2** est mis en réaction de couplage avec une copule d'Evans, une oxazolidinone, afin de produire deux diastéréoisomères pouvant être séparés sur une colonne de silice flash. Pour ce faire, le monomère **T2** est d'abord activé en transformant sa fonction ester en chlorure d'acyle. Afin d'éviter les problèmes liés à la libération d'acide chlorhydrique lors d'une chloration classique avec du chlorure d'oxalyle, une chloration neutre du type Appel a été employée (Figure 72). Nous pensons qu'avec la libération d'HCl, le groupement Boc quitterait la molécule à cause d'une attaque acide déprotégeant ainsi la fonction amine qui peut polymériser avec le chlorure d'acyle formé⁶⁶.

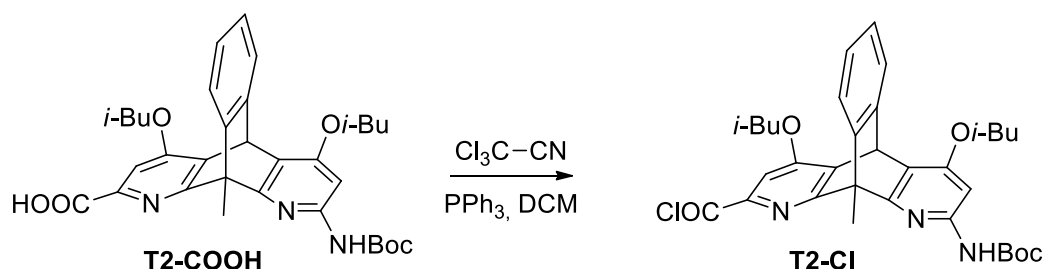


Figure 72 : Réaction de chloration neutre du monomère **T2** déprotégé

Une fois le chlorure d'acyle **T2-Cl** formé, il est engagé dans une réaction avec une copule d'Evans afin de former un mélange de diastéréoisomères. La copule est d'abord mis en présence de *n*-BuLi afin de former l'amidure correspondant pour permettre une réaction plus facile par la suite (Figure 73)⁶⁷.

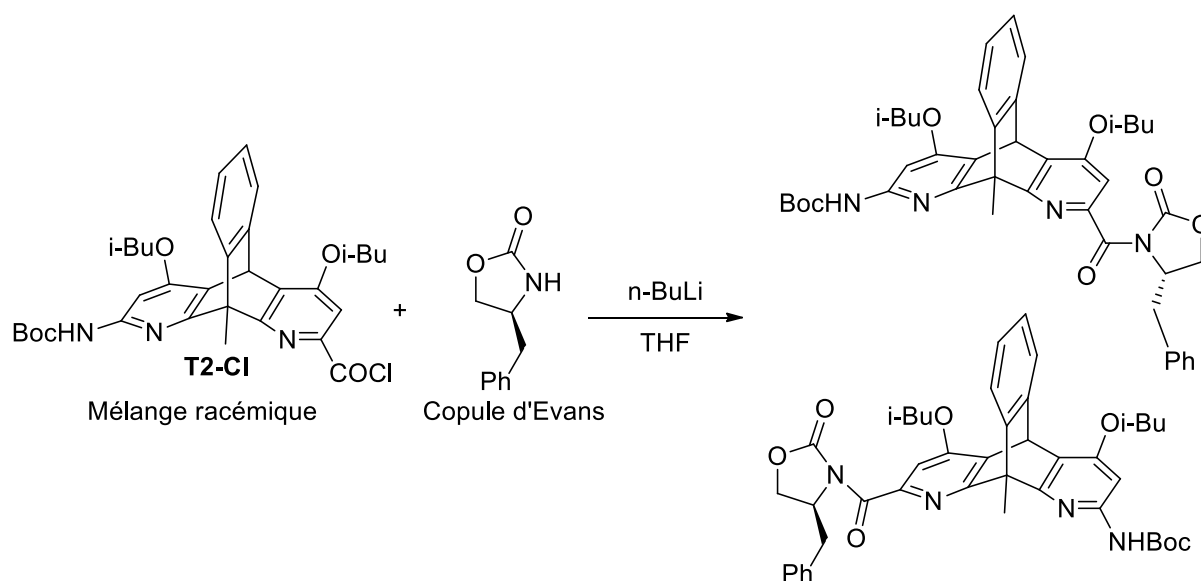


Figure 73 : Réaction de couplage de **T2-Cl** avec la copule d'Evans afin de former un mélange de diastéréoisomère

Lors du suivi de la réaction par ccm avec un éluant 95/5 en DCM/MeOH, deux spots très proches l'un de l'autre sont apparus. Cela pourrait être les deux diastéréoisomères attendus pour cette réaction, mais cela ne pourra être confirmé que par des analyses plus poussées que la RMN¹H. Néanmoins, une séparation sur colonne de silice flash a été effectuée afin de démontrer s'il était possible de séparer ces deux diastéréoisomères hypothétiques. Après purification sur la colonne, les suivis ccm n'ont montré qu'un seul spot, mais les analyses RMN¹H montrent qu'il reste encore de la triphénylphosphine dans le produit qui provient de la réaction de chloration. Bien que le produit ne soit pas pur et que nous n'ayons aucune certitude qu'il s'agisse du bon produit, une analyse en HPLC chirale en utilisant un énantiomère comme référence pourrait confirmer ou infirmer cette possible méthode de séparation des énantiomères de **T2**.

Grâce à toutes ces réactions, les monomères sont prêts pour les réactions de couplage. Ces réactions auront pour but de former des dimères, trimères et enfin, tétramères qui constitueront les macrocycles cavitands.

3.1.2 Synthèse des macrocycles cavitands

Une fois tous les monomères formés, les réactions de couplage peuvent débuter dans le but de former des macrocycles cavitands. Ces réactions se font grâce à un agent de couplage. Dans ce cas-ci, nous utilisons du PyBOP, mais il existe d'autres agents de couplage tel que l'HATU ou le HBTU (Figure 74).

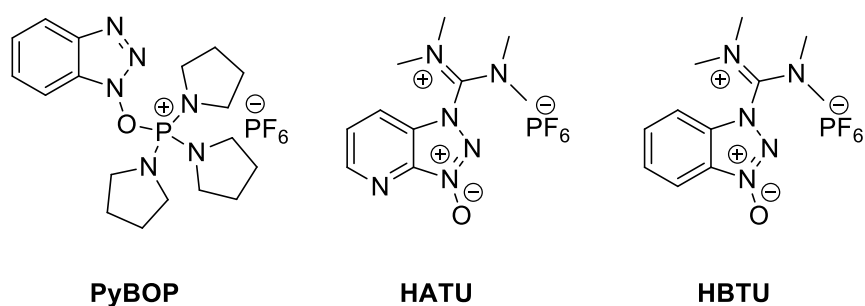


Figure 74 : Agents de couplage

Ces différents agents de couplage fonctionnent de la même manière. Ils vont activer la fonction acide carboxylique pour favoriser la réaction l'amine (Figure 75)⁶⁷. Il serait possible de faire la réaction sans agent de couplage. Pour cela, il faudrait également activer la fonction acide carboxylique, mais en la transformant en chlorure d'acyle. Le risque qu'il pourrait y avoir en utilisant un chlorure d'acyle serait que la fonction est trop réactive et conduirait à la formation de nombreux sous-produit tel qu'un polymère. En revanche, cette méthode d'activation pourrait

avoir sa place dans la formation du macrocyle monomère par monomère en formant d'abord un dimère puis un trimère, ...

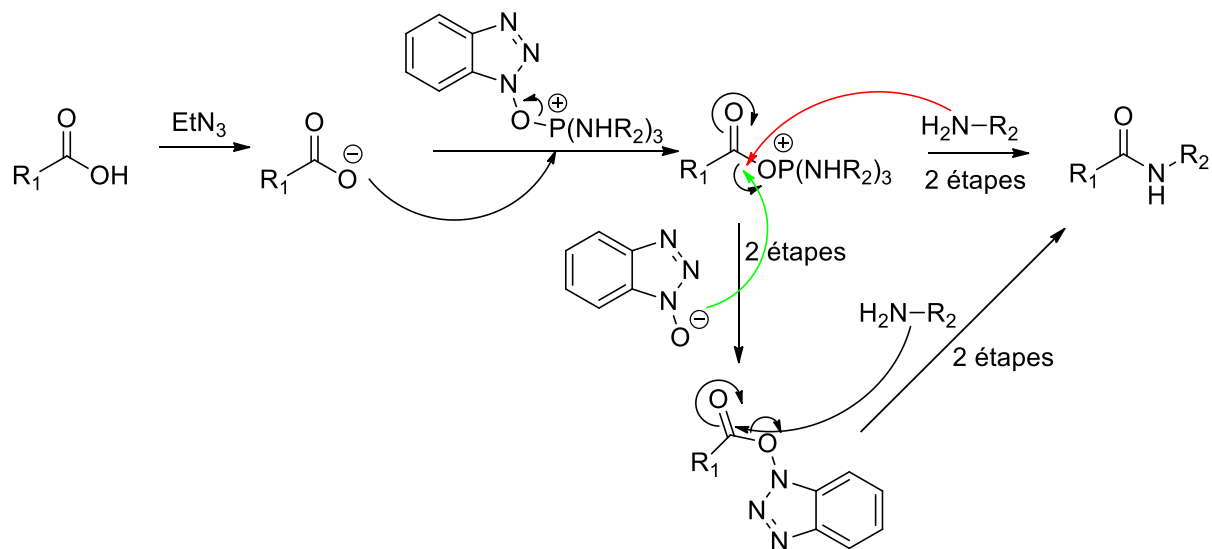


Figure 75 : Mécanisme de la réaction de couplage avec PyBOP comme agent de couplage

Il est possible d'utiliser différentes méthodes pour former le macrocyle cavitant. Soit, en faisant réagir 4 triptycènes ensemble pour former **CVT** (figure 76). Pour **CVT1**, deux triptycènes diamines avec deux diacides, et pour **CVT2**, quatre triptycènes acides-aminés.

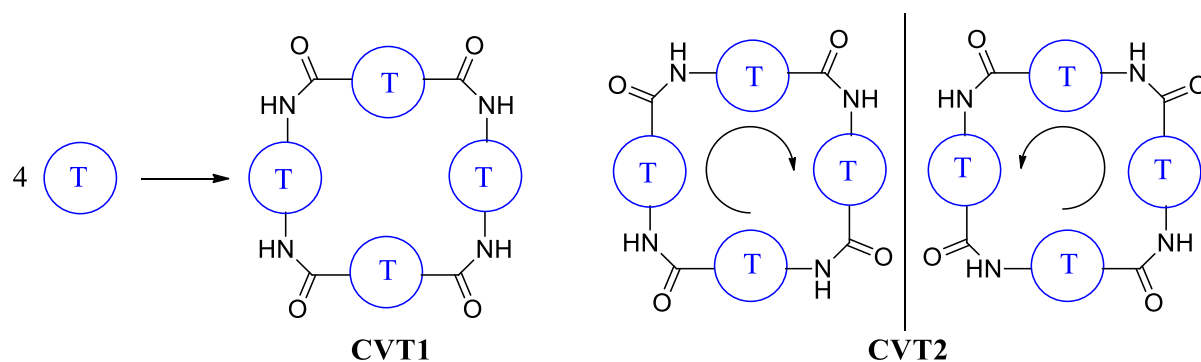


Figure 76 : Synthèse de **CVT** en utilisant 4 triptycènes

Soit en faisant d'abord réagir 2 triptycènes avec 2 anthracènes pour former un macrocyle intermédiaire **MC** sur lequel les tests d'encapsulation pourront aussi être faits (Figure 77).

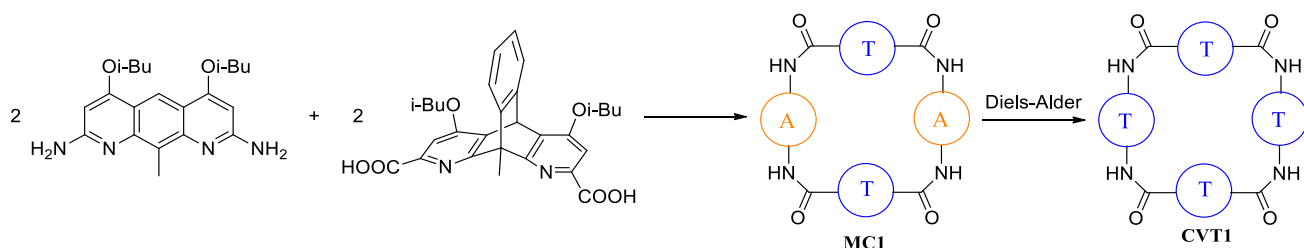


Figure 77 : Synthèse de **MC1** suivi d'une réaction de Diels-Alder pour le transformer en **CVT1**

Mais à cause de la chiralité des triptycènes, les macrocycles triptycéniques **CVT1** et **CVT2** n'ont pas été synthétisés directement. Cette synthèse aurait produit beaucoup de diastéréoisomères difficiles à séparer. Par exemple, lors de la formation d'un dimère de triptycènes prochiraux, on va former deux diastéréoisomères. Théoriquement, ceux-ci sont séparables par des méthodes classiques de purification. Mais, dans ce cas-ci, les deux diastéréoisomères ont des structures tellement proches qu'il est quasiment impossible de les séparer par chromatographie (Figure 78). Cela montre que même si la réaction est faite étape par étape, la chiralité va poser un problème et il faut donc trouver un autre moyen de procéder.

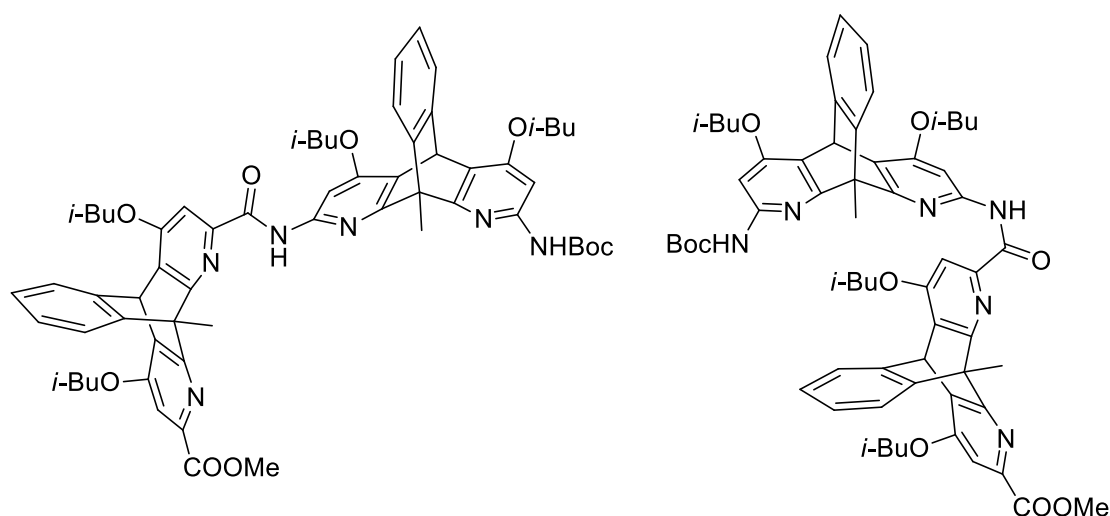


Figure 78 : Diastéréoisomères du dimère **T1-T3**

Pour la formation du macrocycle en lui-même, plusieurs méthodes de synthèse sont possibles. Soit, en contrôlant chacune des étapes et en couplant les monomères les uns après les autres. Soit, en laissant les monomères se coupler entre eux sans contrôle afin de vérifier si les facteurs influençant la préorganisation au sein des monomères donnent le résultat attendu. Les deux méthodes ont déjà été essayées. La première méthode conduit aux problèmes liés à la chiralité citée ci-dessus. La deuxième a donné le produit attendu en utilisant la méthode de synthèse présentée sur la Figure 77 pour donner le macrocycle **MC1** contenant 2 anthracènes **A3** et 2 triptycènes **T1** (Figure 79).

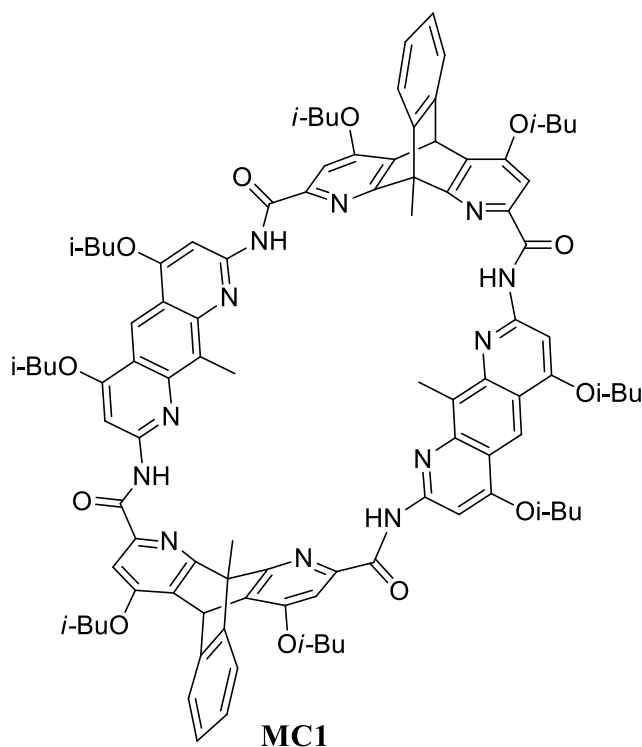


Figure 79 : Structure du macrocycle **MC1**

La synthèse de **MC1** a été exécuté par Michael Singleton qui a essayé des conditions expérimentales qui ont abouties à la synthèse du produit voulu. Le spectre RMN¹H démontre bien que le macrocycle contient un rapport 1:1 en anthracènes et triptycènes lorsqu'on intègre les pics obtenus. Le pic se trouvant à 11,08 ppm correspond aux liens amides formés lors de la réaction. Les pics se trouvant à 8,94 et 6,43 ppm correspondent respectivement aux protons du noyau central des 2 anthracènes et des 2 triptycènes. En normalisant le pic à 11,08 à 4 protons, on obtient bien un rapport 4 pour 2 par rapport aux protons des anthracènes et des triptycènes. La symétrie démontre également qu'il ne s'agit pas d'un dimère et implique donc qu'il y a un cycle ayant un rapport 1:1 en anthracènes et triptycènes (Figure 80). Mais, pour être sûr que **MC1** s'est correctement formé, il faut avoir recours à des analyses en DRX et MS afin d'avoir d'une part la structure cristalline du produit, et d'autre part la masse de celui-ci. Mais, pour cela, il faut d'abord faire cristalliser le produit dans les meilleures conditions possibles afin d'avoir assez de cristaux pour une analyse. Si les tests sur la cristallisation se montrent efficaces, celle-ci pourrait devenir la méthode de purification de **MC1** et ainsi éviter le passage sur une colonne de chromatographie.

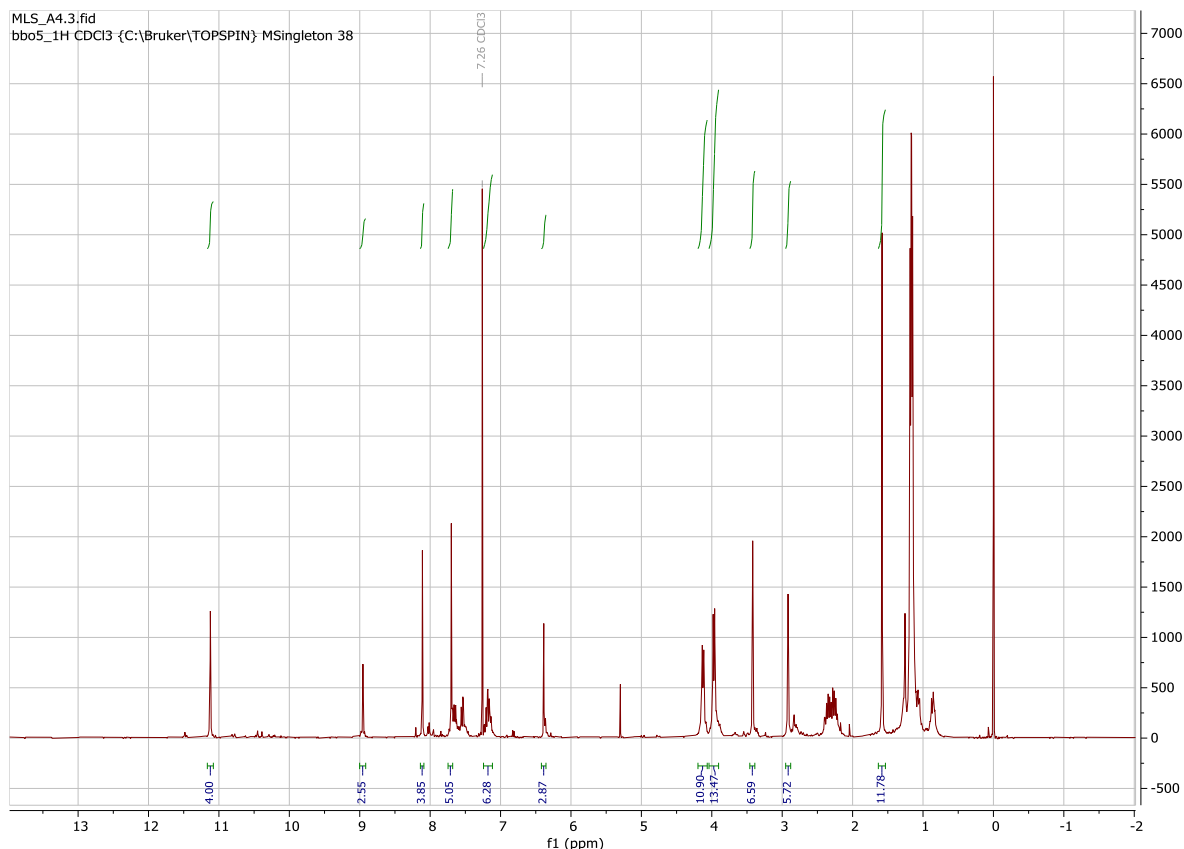


Figure 80 : Spectre RMN¹H de MC1

Lors de la synthèse de **MC1**, il est théoriquement possible de former deux régioisomères. On peut soit avoir les triptycènes dans le même plan, régioisomère cis, soit dans des plans différents, régioisomère trans (Figure 81).

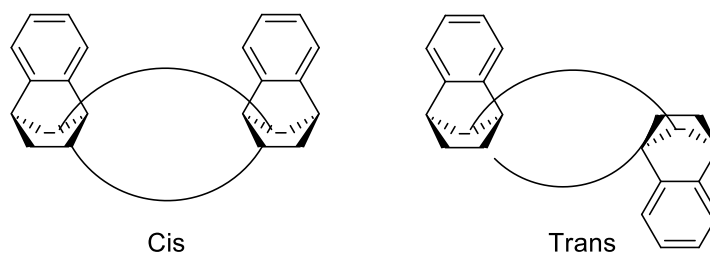


Figure 81 : Vu de côté de **MC1** des régioisomères cis et trans

En pratique, le régioisomère trans ne devrait pas être observé, car la préorganisation au sein des monomères devrait intervenir et empêcher la formation de cet isomère. Lors de la synthèse, pendant la réaction de couplage, les monomères forment déjà deux ponts-H au niveau de l'état de transition, si les monomères se placent correctement. Si un des monomères venait à se coupler dans le mauvais sens, en plus de ne former qu'un seul pont-H, celui-ci devrait d'abord effectuer une rotation autour d'une liaison sigma pour refermer le cycle. De plus, un monomère venant se fixer dans le mauvais sens favoriserait une polymérisation plutôt qu'une

macrocyclisation, ce qui constitue une autre explication de pourquoi il serait impossible d'observer l'isomère trans (Figure 82). Un autre moyen qui pourrait être utilisé pour contrôler cette réaction est l'utilisation d'un modèle externe comme pour les éthers couronnes. Si l'encapsulation sur les fullerènes fonctionne, ceux-ci pourraient être utilisés pour faciliter la macrocyclisation.

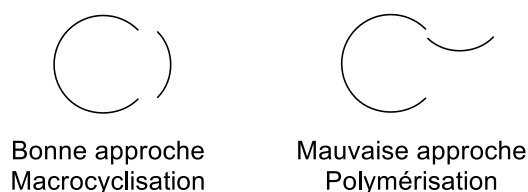


Figure 82 : Formation d'un « isomère cis » (gauche), formation d'un « isomère trans » (droite)

Suite à la synthèse de **MC1**, un deuxième macrocycle a été synthétisé contenant 2 anthracènes **A1** et 2 triptycènes **T3** en utilisant les mêmes conditions de synthèse que pour **MC1**. Mais en essayant de reprendre les conditions utilisées par Michael Singleton, la réaction s'est révélée être plus compliquée que prévu. En effet, les premiers essais n'ont montré aucun signe de formation d'un macrocycle quelconque. Une des hypothèses serait que la pureté des réactifs n'était pas assez élevée conduisant à des interférences lors de la macrocyclisation. Une autre hypothèse vient des conditions en elle-même ; soit la solution n'était pas assez concentrée, soit elle l'était trop. Cela fait partie des difficultés la macrocyclisation, car même si des interactions aident à la préorganisation des molécules, la réaction est toujours en compétition avec la polymérisation. Il s'agit donc de définir des conditions très précises pour avoir une concentration optimale pour la macrocyclisation.

Le point sur la pureté, cité ci-dessus, est également très important, car si la macrocyclisation se produit avec un réactif impur, on ne pourra pas savoir si la réaction a eu lieu grâce aux conditions et aux réactifs ou si elle a été aidée par la présence d'une impureté. C'est également le cas si la réaction ne fonctionne pas. Les monomères peuvent être bien purifiés, ce qui nous donne des rendements assez faibles, mais nous privilégions la qualité du produit. L'étape pouvant amener des impuretés est celle de la déprotection. Dans le cas de la protection à l'ester, celui-ci est retiré en milieu basique avec du KOH afin de former un sel insoluble qui sera facilement récupéré et lavé. La déprotection du groupement Boc se fait quant à elle, en milieu acide avec du TFA. C'est avec cette déprotection-là qu'on pense générer des impuretés dans le produit. L'avantage du TFA est qu'on peut suivre son extraction du produit par RMN¹⁹F. En ayant des monomères parfaitement purs, on peut les mettre ensemble en réaction afin de les coupler.

La dernière étape de synthèse pour ces macrocycles est la réaction de Diels-Alder avec le benzyne. Cette réaction n'a pas encore été faite car les macrocycles doivent d'abord être caractérisés par DRX et MS pour s'assurer d'avoir formé les bons produits. Les conditions de la Diels-Alder qui sera faite sur les macrocycles **MC** seront très semblables aux conditions utilisées pour la synthèse des triptycènes. Mais, dans ce cas-ci, on risque d'avoir la formation d'un mélange de produit, car la Diels-Alder peut également donner des régioisomères cis et trans sans contrôle préalable sur celle-ci (Figure 83).

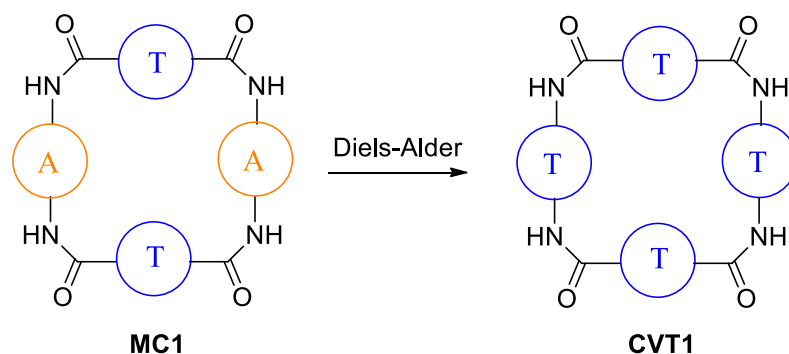


Figure 83 : Réaction de transformation de **MC1** en **CVT1** par réaction de Diels-Alder

La formation des différents macrocycles présente des difficultés. D'une part due aux conditions pour favoriser la macrocyclisation plutôt que la polymérisation. Et d'autre part, dû aux problèmes liés à la chiralité. La synthèse des différents macrocycles devra encore être soumise à des améliorations afin de pouvoir les synthétiser dans les meilleures conditions avec un minimum de pertes de réactif.

4. Conclusion

Le but principal était de synthétiser un système cavitand capable d'encapsuler des fullerènes. Concrètement, les fullerènes en question sont le C₆₀ et le C₇₀ afin de démontrer une possible sélectivité. La synthèse de ce système s'est faite en commençant par la synthèse des monomères qui ont été utilisés dans ce projet. La synthèse des monomères est correctement établie. Celle-ci peut se réaliser facilement et permet d'obtenir des produits purs avec des rendements corrects. D'une part, la synthèse des anthracènes se réalise sans problème majeur, sauf ceux liés directement à la réaction telle que le réarrangement de Curtius qui crée des sous-produits indésirables. Ou d'autres problèmes principalement liés à la solubilité de certains intermédiaires de réaction, notamment l'intermédiaire **4**. D'autre part, la synthèse des triptycènes pose des problèmes pour la synthèse des macrocycles dus aux énantiomères. La stratégie de séparation de ces énantiomères est bonne voie, mais nécessite plus de tests afin d'avoir une séparation efficace.

La synthèse des macrocycles nécessite encore des améliorations ainsi que des analyses plus approfondies sur les structures synthétisées. Les résultats préliminaires montrent la possibilité de réaliser le macrocycle en une seule réaction en partant des monomères totalement déprotégés. Néanmoins, la synthèse des macrocycles est soumise aux problèmes de la chiralité apportés par les monomères triptycènes. La chiralité ou prochiralité de ces monomères reste un problème à résoudre. De plus, les effets de concentration lors de la synthèse ont une influence sur celle-ci. Il faut une solution d'une concentration qui ne soit ni trop élevée, ni trop faible pour favoriser la formation du macrocycle. Ces différents problèmes sont encore sujets à des optimisations.

La partie synthèse organique montre des résultats préliminaires positifs en ce qui concerne l'obtention des structures voulues. Malgré toutes les optimisations qui restent à faire, celle-ci est en bonne voie pour produire des systèmes qui pourront être utilisés pour des tests sur l'encapsulation de fullerènes C₆₀ ou C₇₀.

5. Perspectives

Les perspectives pour ce projet sont multiples. Tout d'abord, il faut trouver un moyen d'optimiser la synthèse des macrocycles afin d'en avoir une quantité raisonnable pour des caractérisations. Il faudra, sur la quantité synthétisée, trouver des conditions optimales de cristallisation permettant d'une part la possibilité des analyses en DRX et en MS. Et d'autre part, permettre la mise au point d'une méthode de purification plus simple que la colonne de chromatographie. Un autre point sur la synthèse serait d'essayer la réaction de Diels-Alder sur le macrocycle afin de tester la faisabilité de la réaction et la sélectivité de celle-ci. Une autre optimisation par rapport à la Diels-Alder, serait d'essayer d'utiliser une copule chirale pour la synthèse de **T2** afin de rendre la réaction stéréosélective. Une méthode proposée consisterait à utiliser une hélice chirale qui viendrait bloquer une des faces de l'anthracène pendant la réaction (Figure 84).

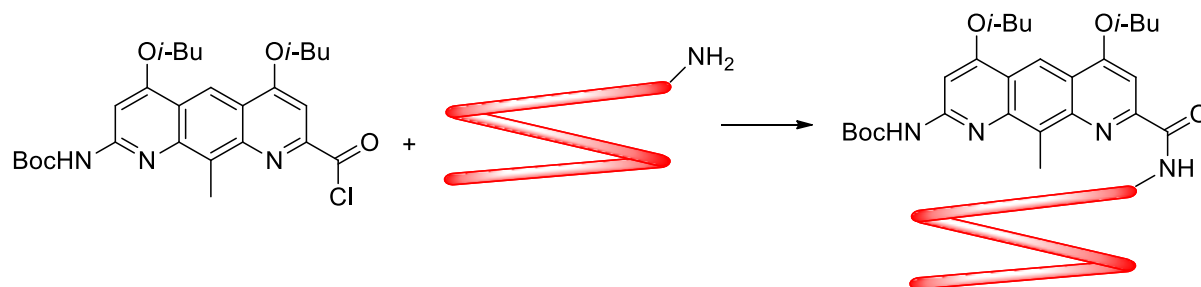


Figure 84 : Couplage entre **A2-Cl** et une hélice de quinoléine énantiopure

En parallèle, il faudra procéder au découplage de **T2** de son auxiliaire chiral afin de pouvoir l'analyser. Si l'analyse est concluante, la synthèse d'un nouveau macrocycle pourra être menée.

Ensuite, avec une quantité raisonnable de macrocycle d'isomérisation cis, des tests du type hôte/invité devront être menés. Ces tests se feront principalement sur les fullerènes C₆₀ et C₇₀. Durant ces tests, il faudra produire des structures cristallines analysables en DRX pour confirmer ou infirmer l'hypothèse de départ, ces systèmes pourront purifier un fullerène par encapsulation grâce à deux sous-unités de macrocycles.

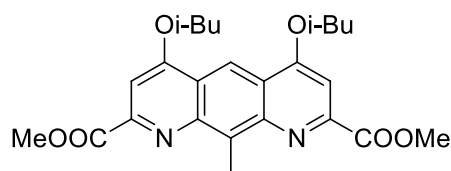
Enfin, si les tests d'encapsulation sont concluants, des tests sur la sélectivité seront menés sur un mélange de fullerènes afin de voir si le macrocycle a une préférence pour une structure plutôt qu'une autre. Grâce à tous ces tests, si ceux-ci donnent les résultats escomptés, le macrocycle pourra être soumis à un nouveau design afin de le tester dans de nouvelles conditions ou pour une toute autre application que la purification.

6. Partie expérimentale

Tous les réactifs ont été achetés chez Acros, Sigma-Aldrich, Fluorochem ou TCI et ont été utilisés sans purification préalable. Lorsque cela était nécessaire, des solvants secs ont été utilisés et obtenus par distillation sur des agents de séchage : du CaH₂ (DCM), benzophénone/sodium (THF) ou stocké sur du tamis moléculaire 4 Å (CH₃CN). Les colonnes de chromatographie pour la purification des produits ont été réalisées avec du silica gel Si60 de Merck (taille de particule 40-63 µm). Les composés **A1-3** ont été préparés selon la procédure établie du groupe de recherche Singleton. Les composés **T1-3** ainsi que la synthèse au DPPA ont été préparés selon une méthode trouvée dans la littérature^{68, 69}.

Les spectres de résonance magnétique nucléaire ¹H et ¹³C ont été relevés sur une Bruker Avance II 300 MHz (¹H 300 MHz et ¹³C 75 MHz) de l'institut de la matière condensée et des nanosciences (IMCN) à l'Université Catholique de Louvain (UCL). Le standard interne utilisé est le tétraméthylsilane (δ = 0 ppm) ou le chloroforme deutéré (δ = 7,26 ppm). Les solvants deutérés ont été achetés chez Eurisotop. Les analyses de spectrométrie de masse à haute résolution ont été enregistrées par le service de spectrométrie de masse de la plateforme ASM de l'IMCN.

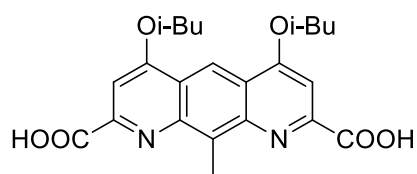
A1 :



Dans un ballon de 500 mL sec muni d'un agitateur magnétique, **A001** (21,347 g, 62,40 mmol, 1 éq) est introduit ainsi que de la triphénylphosphine (37,617 g, 143,53 mmol, 2,3 éq) et de l'isobutanol anhydre (14 mL, 143,53 mmol, 2,3 éq). Les réactifs sont dissous dans 250 mL de THF anhydre et la solution est refroidie au bain de glace. Du DIAD (29,006 g, 143,53 mmol, 2,3 éq) est ajouté au ballon et la solution est laissée sous agitation à 0°C pendant 30 minutes. Le bain de glace est ensuite retiré et la réaction est laissée sous agitation pendant 24h. Le solvant est ensuite évaporé sous pression réduite à l'évaporateur rotatif. Le produit est ensuite recristallisé dans un mélange méthanol/dichlorométhane (1:1). Les cristaux sont filtrés sur un fritté puis lavés avec du méthanol froid. Le solide est séché sous pression réduite pour donner **A1**, un solide jaune (22,075 g, 78%). Les données spectrales correspondent aux données reportées précédemment.

RMN¹H (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm) 9,15 (1H, s), 7,51 (2H, s), 4,15 (4H, d, *J*_{HH} = 6,4), 4,11 (6H, s), 3,50 (3H, s), 2,38 (2H, m), 1,22 (12H, d, *J*_{HH} = 6,8 Hz).

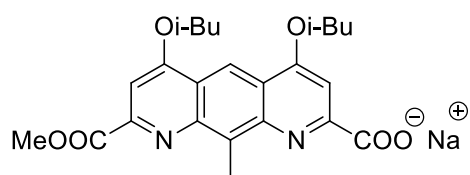
A1-COOH :



Dans un ballon de 25 mL muni d'un agitateur magnétique, **A1** (0,05 g, 0,11 mmol, 1 éq) est dissout dans 5 mL de dichlorométhane. Ajouter de l'hydroxyde de potassium (0,025 g, 0,44 mmol, 4 éq) dissous dans 5 mL de méthanol et la solution est laissée sous agitation pendant 24h à température ambiante. La solution est ensuite acidifiée jusqu'à un pH d'environ 4 avec une solution aqueuse d'acide citrique 10% et le solvant est évaporé sous pression réduite à l'évaporateur rotatif. Ensuite, 100 mL d'eau distillée sont ajoutés au précipité et le solide est récupéré sur un fritté et lavé avec de l'eau distillée. Le solide est ensuite séché sous pression réduite pour donner **A1-COOH** (0,040 g, 85 %). Les données spectrales correspondent aux données reportées précédemment.

RMN¹H (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm) 9,15 (1H, s), 7,51 (2H, s), 4,15 (4H, d, $J_{HH} = 6,4$), 3,50 (3H, s), 2,38 (2H, m), 1,22 (12H, d, $J_{HH} = 6,8$ Hz).

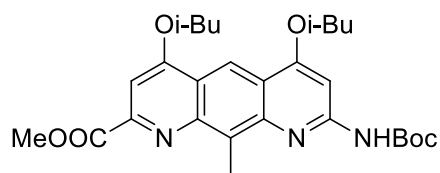
7:



Dans un ballon de 500 mL muni d'un agitateur mécanique, **A1** (6 g, 13,21 mmol, 1 éq) est dissout dans 450 mL d'un mélange de solvant THF/méthanol (75:25 v/v). Du NaOH (0,608 g, 15,19 mmol, 1,15 éq) préalablement broyé est ajouté à la solution et laissé sous agitation pendant 24h. Le précipité formé est filtré et lavé avec du méthanol froid. Le solide est séché sous pression réduite pour donner **A002**, un solide jaune (4,946 g, 80%). Les données spectrales correspondent aux données reportées précédemment.

RMN¹H (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm) 8,56 (1H, dd, $J_{HH} = 1,3, 6,2$ Hz), 8,22 (1H, dd, $J_{HH} = 1,3$ Hz, 6,5 Hz), 7,74 (2H, m), 4,15 (2H, d, $J_{HH} = 6,2$ Hz), 2,33 (1H, m), 1,16 (6H, m).

A2 (TMSN₃) :

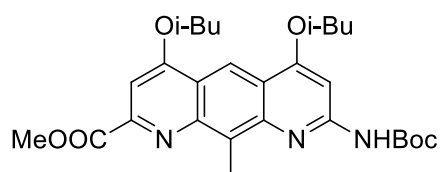


Dans un ballon de 100 mL sec muni d'un agitateur magnétique, **A002** (4,946 g, 10,69 mmol, 1 éq), préalablement reprotoneur grâce à un work-up acide, est dissout dans 25 mL de dichlorométhane anhydre. La solution est refroidie au bain de glace puis du chlorure d'oxalyle (6,5 mL, 74,86 mmol, 7 éq) est ajouté doucement grâce à une seringue. La solution est laissée sous agitation pendant 4h à température ambiante. Le solvant est ensuite évaporé sous pression réduite à l'évaporateur

rotatif et le solide est séché sous pression réduite. Le solide est ensuite redissous dans 25 mL de dichlorométhane anhydre et du TMSN₃ (4,4 mL, 32,08 mmol, 3 éq) est ajouté à la solution et celle-ci est laissée sous agitation toute la nuit. Le solvant est ensuite évaporé sous pression réduite à l'évaporateur rotatif puis 25 mL de toluène et 25 mL de *t*-butanol, tous deux anhydre, sont ajoutés au ballon. La solution est laissée sous agitation à reflux toute la nuit. Le solvant est ensuite évaporé sous pression réduite à l'évaporateur rotatif et le produit est recristallisé dans un mélange dichlorométhane/méthanol (2:1). Les cristaux sont filtrés sur un fritté et lavés avec du méthanol froid. Le solide est séché sous pression réduite pour donner **A2**, un solide jaune (1,647 g, 30%). Les données spectrales correspondent aux données reportées précédemment.

RMN¹H (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm) 9,03 (1H, s), 7,69 (1H, s), 7,60 (1H, s), 7,44 (1H, s), 4,12 (4H, d, $J_{HH} = 6,4$ Hz), 4,10 (3H, s), 3,25 (3H, m), 2,36 (2H, m), 1,59 (9H, s), 1,21 (6H, d, $J_{HH} = 6,8$ Hz), 1,2 (6H, d, $J_{HH} = 6,4$ Hz).

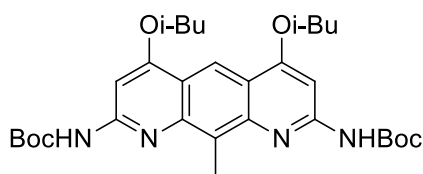
A2 (DPPA)⁶⁴ :



Dans un ballon de 250 mL sec muni d'un agitateur magnétique, **A002** (0,998 g, 2,27 mmol, 1 éq), préalablement reprotoner grâce à un work-up acide, est dissout dans 90 mL de dichlorométhane anhydre. Du DPPA (1,5 mL, 6,80 mmol, 3 éq) est ensuite ajouté ainsi que de la triéthylamine et la solution est laissée sous agitation toute la nuit. Le solvant est ensuite évaporé sous pression réduite à l'évaporateur rotatif et le brut est redissous dans 10 mL de toluène anhydre. Ensuite, 10 mL de *t*-butanol anhydre sont ajoutés au ballon et la solution est laissée sous agitation à reflux toute la nuit. Le solvant est ensuite évaporé sous pression réduite à l'évaporateur rotatif et le produit est recristallisé dans un mélange dichlorométhane/méthanol (2:1). Les cristaux sont filtrés sur un fritté et lavés avec du méthanol froid. Le solide est séché sous pression réduite pour donner **A2**, un solide jaune (0,167 g, 16%).

RMN¹H (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm) 9,03 (1H, s), 7,69 (1H, s), 7,60 (1H, s), 7,44 (1H, s), 4,12 (4H, d, $J_{HH} = 6,4$ Hz), 4,10 (3H, s), 3,25 (3H, m), 2,36 (2H, m), 1,59 (9H, s), 1,21 (6H, d, $J_{HH} = 6,8$ Hz), 1,2 (6H, d, $J_{HH} = 6,4$ Hz).

A3 :



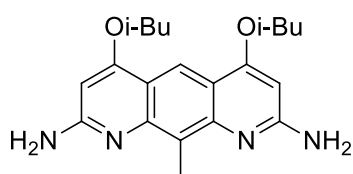
Dans un ballon de 250 mL muni d'un agitateur magnétique, **A1** (5 g, 11,01 mmol, 1 éq) est dissout dans un mélange éthanol/THF (2:3). De l'hydrazine monohydraté (11 mL, 220,16 mmol, 20 éq) est ensuite ajoutée et la solution est laissée sous agitation à 50°C pendant 24h. Le solvant est ensuite évaporé sous pression réduite à l'évaporateur rotatif. Le brut est redissous dans du dichlorométhane et lavé avec de l'eau puis du brine. La phase organique est séchée sur Na₂SO₄ et le solvant est ensuite évaporé sous pression réduite à l'évaporateur rotatif. Le solide est séché sous pression réduite puis redissous dans 100 mL de dichlorométhane. Du nitrosyl de tétrafluoroborate (7,71 g, 66,23 mmol, 6 éq) est ajouté au ballon et la solution est laissée sous agitation toute la nuit. Le solvant est ensuite évaporé sous pression réduite à l'évaporateur rotatif et le brut est lavé avec une solution de NaHCO₃ saturé. La phase organique est séchée sur Na₂SO₄ et le solvant est ensuite évaporé sous pression réduite à l'évaporateur rotatif. Le solide est ensuite redissous dans 25 mL de toluène anhydre puis 25 mL de *t*-butanol sont ajouté au ballon. La solution est laissée sous agitation à reflux toute la nuit. Le solvant est ensuite évaporé sous pression réduite à l'évaporateur rotatif et le produit est recristallisé dans un mélange dichlorométhane/méthanol (2:1). Les cristaux sont filtrés sur un fritté et lavé avec du méthanol froid. Le solide est séché sous pression réduite pour donner **A3** (0,990 g, 16%). Les données spectrales correspondent aux données reportées précédemment.

RMN¹H (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm) 8,87 (1H, s), 7,63 (1H, s), 7,57 (1H, s), 4,08 (4H, d, J_{HH} = 6,3 Hz), 2,96 (3H, s), 2,32 (2H, m), 1,55 (18H, s), 1,17 (12H, d, J_{HH} = 6,8 Hz).

RMN¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 165,7; 162,7; 151,3; 148,3; 140,0; 126,2; 125,9; 125,0; 123,2; 102,2; 75,6; 53,2; 28,1; 19,1.

HRMS: calculé 569,33336; mesuré 569,33352.

A3-NH₂ :



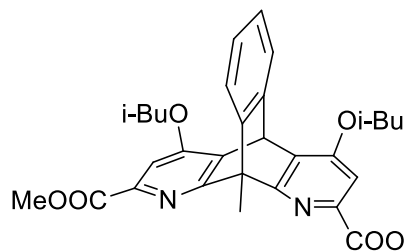
Dans un ballon de 10 mL muni d'un agitateur magnétique, **A3** (0,05 g, 0,09 mmol, 1 éq) est dissout dans 5 mL de dichlorométhane. De l'acide trifluoroacétique (0,1 mL, 1,31 mmol, 15 éq) est ensuite ajouté et la solution est laissée sous agitation pendant une nuit à température ambiante. Le solvant est ensuite évaporé sous pression réduite à l'évaporateur rotatif et le brut est redissous dans du dichlorométhane et lavé 3 fois avec une solution de NaHCO₃ saturé. La phase organique est séchée sur Na₂SO₄ et le solvant

est ensuite évaporé sous pression réduite à l'évaporateur rotatif. Le solide est ensuite séché sous pression réduite pour donner **A3-NH₂** (0,022 g, 68%).

RMN¹H (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm) 8,87 (1H, s), 7,63 (1H, s), 7,57 (1H, s), 4,08 (4H, d, J_{HH} = 6,3 Hz), 2,96 (3H, s), 2,32 (2H, m), 1,17 (12H, d, J_{HH} = 6,8 Hz).

Due à un manque de produit, la RMN¹³C n'a pas pu être réalisée.

T1 :



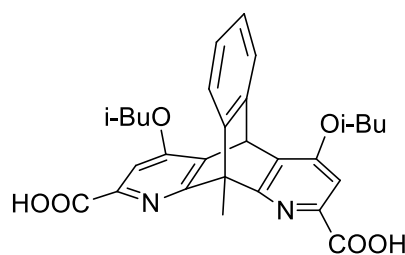
Dans un ballon de 250 mL sec muni d'un agitateur magnétique, **A1** (3 g, 6,60 mmol, 1 éq) ainsi que du fluorure de césium (2,408 g, 15,85 mmol, 2,4 éq) sont dissouts dans 80 mL d'acétonitrile anhydre. Du 2-(Trimethylsilyl)phenyl trifluoromethanesulfonate (4 mL, 15,85 mmol, 2,4 éq) dissous dans 80 mL d'acétonitrile anhydre est ensuite ajouté goutte à goutte grâce à une amoule d'addition. La solution est laissée sous agitation à 55°C toute la nuit. Le solvant est ensuite évaporé sous pression réduite à l'évaporateur rotatif et le brut est redissous dans du dichlorométhane et lavé 3 fois à l'eau. La phase organique est séchée sur Na₂SO₄ et le solvant est ensuite évaporé sous pression réduite à l'évaporateur rotatif. Le produit est recristallisé dans un mélange n-hexane/dichlorométhane (1:1). Les cristaux sont filtrés sur un fritté et laver avec du n-hexane froid. Le solide est séché sous pression réduite pour donner **T1**, un solide blanc.

RMN¹H (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm) 7,52 (1H, m), 7,45 (2H, s), 7,08 (2H, m), 6,29 (1H, s), 3,94 (6H, s), 3,88 (4H, d, J_{HH} = 6,5 Hz), 2,58 (3H, s), 2,20 (2H, m), 1,13 (12H, d, J_{HH} = 6,7 Hz).

RMN¹³C (75 MHz, CDCl₃), δ (ppm) 168,57; 166,10; 159,38; 146,30; 145,25; 143,38; 129,54; 125,71; 125,65; 123,81; 123,08; 107,41; 74,65; 56,00; 52,76; 37,59; 28,24; 19,14; 19,09; 10,84.

HRMS: calculé 531,24896; mesuré 531,24910.

T1-COOH :



Dans un ballon de 25 mL muni d'un agitateur magnétique, **T1** (0,05 g, 0,09 mmol, 1 éq) est dissout dans 5 mL de dichlorométhane. De l'hydroxyde de potassium (0,021 g, 0,38 mmol, 4 éq) dissous dans 5 mL de méthanol est ensuite ajouté et la solution est laissée sous agitation pendant 24h à

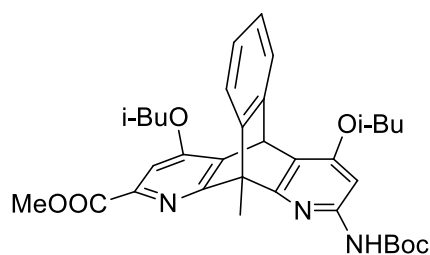
température ambiante. La solution est ensuite acidifiée jusqu'à un pH d'environ 4 avec une solution aqueuse d'acide citrique 10% et le solvant est évaporé sous pression réduite à l'évaporateur rotatif. Ensuite, 100 mL d'eau distillée sont ajoutés au précipité et le solide est récupéré sur un fritté et lavé avec de l'eau distillée. Le solide est ensuite séché sous pression réduite pour donner **T1-COOH** (0,041 g, 87%).

RMN¹H (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm) 7,52 (1H, m), 7,45 (2H, s), 7,08 (2H, m), 6,29 (1H, s), 3,88 (4H, d, $J_{HH} = 6,5$ Hz), 2,58 (3H, s), 2,20 (2H, m), 1,13 (12H, d, $J_{HH} = 6,7$ Hz).

RMN¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 166,84; 164,09; 160,80; 144,98; 143,53; 143,04; 130,79; 126,39; 126,17; 124,32; 122,82; 105,85; 75,23; 54,84; 37,73; 28,14; 19,05; 19,00; 10,62.

HRMS: calculé 503,21766; mesuré 503,21774.

T2 :



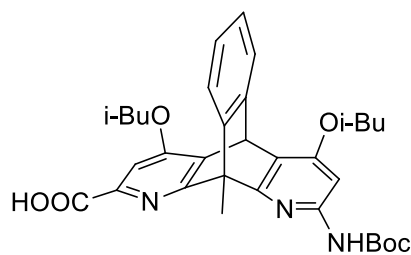
Dans un ballon de 250 mL sec muni d'un agitateur magnétique, **A2** (2 g, 3,91 mmol, 1 éq) ainsi que du fluorure de césium (1,4251 g, 9,38 mmol, 2,4 éq) sont dissout dans 50 mL d'acétonitrile anhydre. Du 2-(Trimethylsilyl)phenyl trifluoromethanesulfonate (2,3 mL, 9,38 mmol, 2,4 éq) dissous dans 50 mL d'acétonitrile anhydre est ensuite ajouté goutte à goutte grâce à une amoulette d'addition. La solution est laissée sous agitation à 55°C toute la nuit. Le solvant est ensuite évaporé sous pression réduite à l'évaporateur rotatif et le brut est redissous dans du dichlorométhane et lavé 3 fois à l'eau. La phase organique est séchée sur Na₂SO₄ et le solvant est ensuite évaporé sous pression réduite à l'évaporateur rotatif. Le produit est recristallisé dans un mélange n-hexane/dichlorométhane (1:1). Les cristaux sont filtrés sur un fritté et lavés avec du n-hexane froid. Le solide est séché sous pression réduite pour donner **T2**.

RMN¹H (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm) 7,51 (1H, s), 7,43 (2H, m), 7,25 (1H, s), 7,09 (2H, m), 6,18 (1H, s), 3,90 (2H, dd, $J_{HH} = 6,5, 1,1$ Hz), 3,85 (2H, d, $J_{HH} = 6,4$ Hz), 2,32 (3H, s), 2,19 (2H, m), 1,49 (9H, s), 1,11 (12H, dd, $J_{HH} = 6,7, 4,0$ Hz).

RMN¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 168,96; 166,40; 166,18; 160,71; 158,95; 152,42; 149,54; 146,70; 144,76; 144,66; 130,93; 125,47; 125,20; 123,43; 122,59; 121,59; 107,52; 92,67; 80,63; 74,58; 74,21; 55,43; 52,74; 37,26; 28,35; 28,26; 19,24; 19,18; 19,14; 19,09; 10,83.

HRMS: calculé 588,30681; mesuré 588,30690.

T2-COOH :



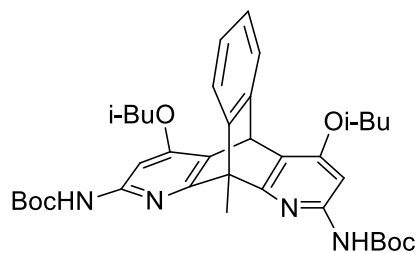
Dans un ballon de 100 mL muni d'un agitateur magnétique, **T2** (0,5 g, 0,85 mmol, 1 éq) est dissout dans 30 mL de THF. De l'hydroxyde de sodium (0,037 g, 0,91 mmol, 1,1 éq) dissous dans 10 mL de méthanol est ensuite ajouté goutte à goutte et la solution est laissée sous agitation toute la nuit à température ambiante. Une solution d'acide citrique 10% est ensuite ajoutée pour acidifier le milieu et la solution est laissée sous agitation pendant 30 minutes. Le solvant est ensuite évaporé sous pression réduite à l'évaporateur rotatif et le produit est extrait avec du dichlorométhane. La phase organique est lavée avec de l'eau distillée puis du brine et est ensuite séchée sur Na₂SO₄. Le solvant est ensuite évaporé sous pression réduite à l'évaporateur rotatif et le produit est séché sous pression réduite pour donner **T2-COOH** (0,403 g, 83%)

RMN¹H (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm) 7,51 (1H, s), 7,43 (2H, m), 7,25 (1H, s), 7,09 (2H, m), 6,18 (1H, s), 3,90 (2H, dd, $J_{HH} = 6,5, 1,1$ Hz), 3,85 (2H, d, $J_{HH} = 6,4$ Hz), 2,19 (2H, m), 1,49 (9H, s), 1,11 (12H, dd, $J_{HH} = 6,7, 4,0$ Hz).

RMN¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 167,83; 165,72; 164,44; 160,93; 160,16; 152,37; 149,82; 146,00; 144,55; 142,69; 132,36; 125,83; 125,46; 123,70; 122,44; 121,44; 105,58; 92,88; 80,78; 75,02; 74,31; 67,08; 54,85; 37,35; 28,32; 28,24; 28,15; 19,16; 19,06; 19,01; 10,68.

HRMS: calculé 574,29116; mesuré 574,29145.

T3 :



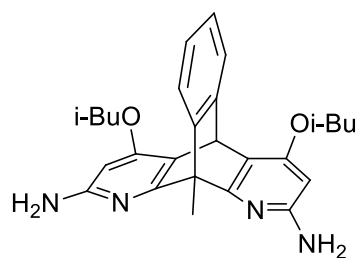
Dans un ballon de 100 mL sec muni d'un agitateur magnétique, **A3** (1 g, 1,74 mmol, 1 éq) ainsi que du fluorure de césium (0,6347 g, 4,18 mmol, 2,4 éq) sont dissout dans 25 mL d'acétonitrile anhydre. Du 2-(Trimethylsilyl)phenyl trifluoromethanesulfonate (1 mL, 4,18 mmol, 2,4 éq) dissous dans 25 mL d'acétonitrile anhydre est ensuite ajouté goutte à goutte grâce à une amoulette d'addition. La solution est laissée sous agitation à 55°C toute la nuit. Le solvant est ensuite évaporé sous pression réduite à l'évaporateur rotatif et le brut est redissous dans du dichlorométhane et lavé 3 fois à l'eau. La phase organique est séchée sur Na₂SO₄ et le solvant est ensuite évaporé sous pression réduite à l'évaporateur rotatif. Le produit est recristallisé dans un mélange n-hexane/dichlorométhane (1:1). Les cristaux sont filtrés sur un fritté et lavés avec du n-hexane froid. Le solide est séché sous pression réduite pour donner **T3**.

RMN¹H (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm) 7,36 (2H, m), 7,19 (2H, s), 7,12 (2H, s), 7,01 (2H, m), 6,03 (1H, s), 3,82 (4H, d, $J_{HH} = 6,4$ Hz), 2,17 (3H, s), 2,16 (2H, m), 1,46 (18H, s), 1,08 (12H, d, $J_{HH} = 6,7$ Hz).

RMN¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 166,84; 160,50; 152,58; 149,22; 147,20; 146,26; 125,39; 124,88; 123,16; 122,20; 92,77; 80,64; 74,28; 54,99; 37,04; 28,49; 28,40; 19,39; 19,33; 10,97.

HRMS: calculé 645,36466; mesuré 645,36464.

T3-NH₂ :

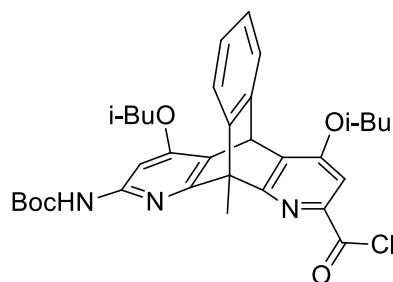


Dans un ballon de 10 mL muni d'un agitateur magnétique, **T3** (0,05 g, 0,08 mmol, 1 éq) est dissous dans 5 mL de dichlorométhane. De l'acide trifluoroacétique (0,1 mL, 1,31 mmol, 15 éq) est ensuite ajouté et la solution est laissée sous agitation pendant une nuit à température ambiante. Le solvant est ensuite évaporé sous pression réduite à l'évaporateur rotatif et le brut est redissous dans du dichlorométhane et lavé 3 fois avec une solution de NaHCO₃ saturé. La phase organique est séchée sur Na₂SO₄ et le solvant est ensuite évaporé sous pression réduite à l'évaporateur rotatif. Le solide est ensuite séché sous pression réduite pour donner **T3-NH₂** (0,031 g, 90%).

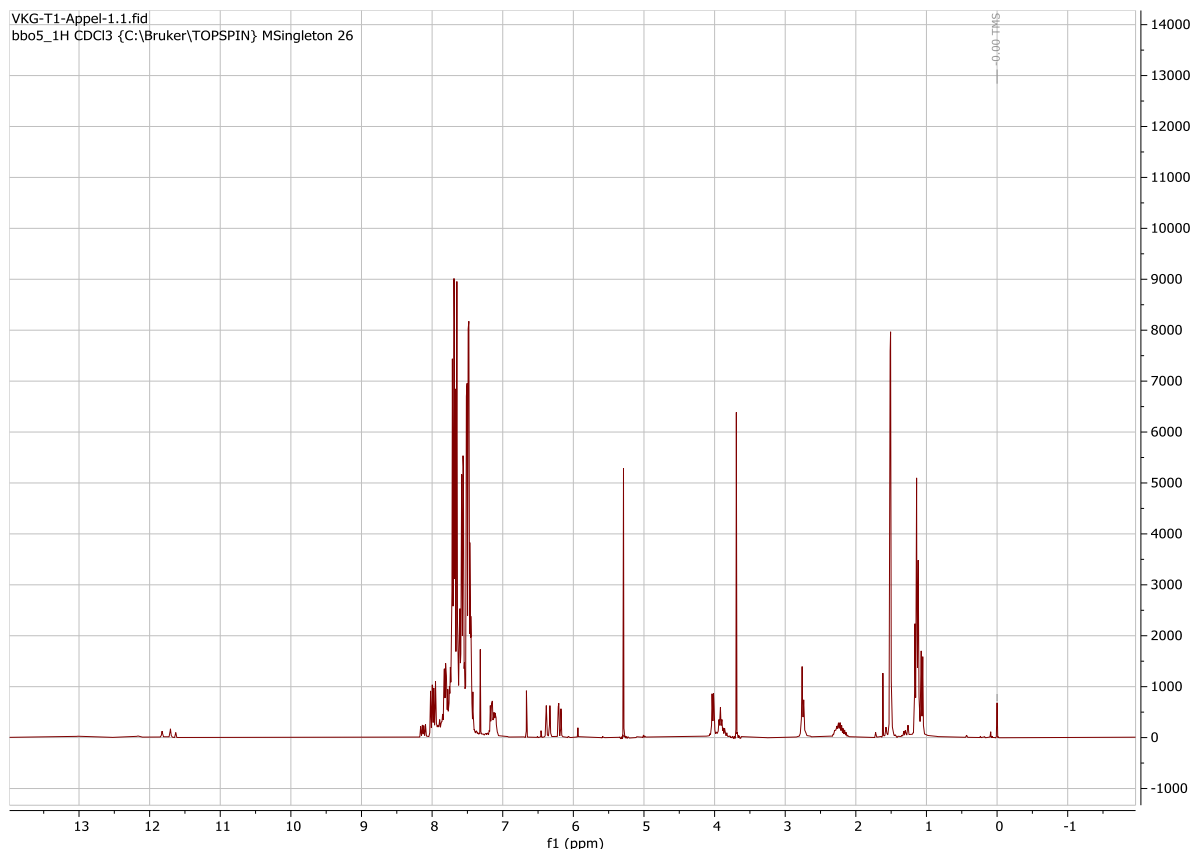
RMN¹H (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm) 7,36 (2H, m), 7,19 (2H, s), 7,12 (2H, s), 7,01 (2H, m), 6,03 (1H, s), 3,82 (4H, d, $J_{HH} = 6,4$ Hz), 2,17 (3H, s), 2,16 (2H, m), 1,08 (12H, d, $J_{HH} = 6,7$ Hz).

Due à un manque de produit, la RMN¹³C n'a pas pu être réalisée.

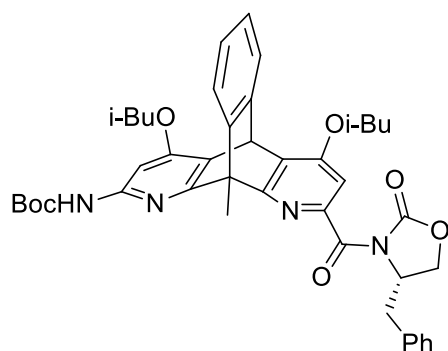
T2-Cl⁶⁶ :



Dans un ballon de 25 mL sec muni d'un agitateur magnétique et d'un septum, **T2-COOH** (0,23 g, 0,40 mmol, 1 éq) et de la triphényl phosphine (0,4115 g, 1,60 mmol, 4 éq) sont dissout dans 15 mL de DCM anhydre. Du trichloroacétonitrile (0,2 mL, 2 mmol, 5 éq) est ensuite ajouté et la solution est laissée sous agitation à température ambiante pendant 24h. Le solvant est ensuite évaporé sous pression réduite à l'évaporateur rotatif et le brut est directement utilisé pour la réaction suivante. Le spectre RMN¹H est brut, car le produit n'a pas été purifié avant l'étape suivante.



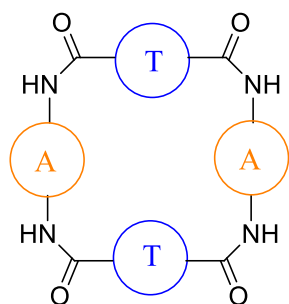
T2-copule⁶⁷ :



Dans un ballon de 100 mL sec muni d'un agitateur magnétique et d'un septum, l'oxazolidinone (0,2374 g, 1,29 mmol, 1 éq) est introduite et dissout dans 50 mL de THF anhydre. Le ballon est refroidi au bain acétone/carboglance, puis du n-BuLi (1 mL, 10,4 mmol, 8 éq) est ajouté au ballon. La solution est laissée sous agitation à -78°C pendant 1h. Ensuite, **T2-Cl** est ajouté à

la solution et le bain de refroidissement est retiré. La solution est laissée sous agitation à température ambiante pendant 24h. Le produit est ensuite extrait avec du dichlorométhane et la phase organique est d'abord lavée avec une solution de NaOH 1M puis avec de la saumure. La phase organique est séchée sur Na_2SO_4 puis le solvant est évaporé sous pression réduite à l'évaporateur rotatif. Le produit est purifié sur une colonne de silice flash avec un éluant dichlorométhane/ méthanol 95:5 pour donner

RMN¹H (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm) 6,17 (1H, s), 4,47 (t, $J_{\text{HH}} = 8,1$ Hz, 1H), 4,19 – 4,12 (2H, m), 3,84 (2H, d, $J_{\text{HH}} = 6,5$ Hz), 2,90 – 2,84 (2H, m), 2,32 (3H, s), 2,23 – 2,10 (2H, m), 1,26 (18H, s), 1,12 – 1,08 (12H, m).

MC1 :

Dans un ballon de 5 mL sec muni d'un agitateur magnétique, **T1** (0,025 g, 0,05 mmol, 2 éq) et **A3** (0,018 g, 0,05 mmol, 2 éq) sont dissout dans 3 mL de dichlorométhane anhydre. De la triéthylamine et du PyBOP (0,065 g, 0,12 mmol, 5 éq) sont ensuite ajoutés au ballon et la solution est laissée sous agitation toute la nuit à température ambiante. Le solvant est ensuite évaporé sous pression réduite à

l'évaporateur rotatif et le brut est lavé avec une solution de NaHCO₃ saturé. La phase organique est séchée sur Na₂SO₄ et le solvant est ensuite évaporé sous pression réduite à l'évaporateur rotatif. Le produit est purifié sur une colonne de silice flash avec un éluant dichlorométhane/méthanol 99,5:0,5.

RMN¹H (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm) 11,07 (4H, s), 8,96 (2H, s), 8,10 (4H, s), 7,71 (4H, s), 7,22 – 7,16 (8H, m), 6,44 (2H, s), 4,14 (8H, d, $J_{HH} = 6,2$ Hz), 4,01 (8H, d, $J_{HH} = 6,4$ Hz), 3,38 (6H, s), 2,90 (6H, s), 2,12 (48H, s).

7. Bibliographie

1. Karthik, P. S.; Himaja, A. L.; Singh, S. P. *Carbon Lett.* **2014**, 15 (4), 219–237.
2. Gopakumar, D. A.; Pai, A. R.; Pasquini, D.; Shao-Yuan, L.; Abdul Khalil, H. P. S.; Thomas, S. *Carbon letters*, **2014**, 15 (4), 219-237.
3. Ju-Nam, Y.; Lead, J. R. *Sci. Total Environ.* **2008**, 400 (1–3), 396–414.
4. Darwish, A. D. *Annu. Reports Prog. Chem. - Sect. A* **2008**, 104, 360–378.
5. McKamey, C. G.; DeVan, J. H.; Tortorelli, P. F.; Sikka, V. K. *J. Mater. Res* **1991**, 6 (8), 1779.
6. Rassat, A.; László, I.; Fowler, P. W. *Chem. - A Eur. J.* **2003**, 9 (3), 644–651.
7. Khan, W.; Sharma, R.; Saini, P. *Carbon Nanotub. - Curr. Prog. their Polym. Compos.* **2016**, 1–46.
8. Gao, Z.; Zhao, K. *Adv. Syst. Sci. Appl.* **2010**, 10 (3), 531–537.
9. Bilodeau, J. F.; Alexakis, T.; Meunier, J. L.; Tzantrizos, P. G. *J. Phys. D. Appl. Phys.* **1997**, 30 (17), 2403–2410.
10. Krätschmer, W.; Lamb, L. D.; Fostiropoulos, K.; Huffman, D. R. *Nature* **1990**, 347 (6291), 354–358.
11. Keypour, H.; Noroozi, M.; Rashidi, A. J. *Nanostructure Chem.* **2013**, 3 (1), 1–9.
12. Li, M.; Huang, C.; Lai, C.; Chiu, Org. *Letters* **2012**, 14 (24), 6146-6149.
13. Challa, R.; Ahuja, A.; Ali, J.; Khar, R. K. *AAPS PharmSciTech* **2005**, 6 (2).
14. Eric V. Anslyn and Dennis A. Dougherty. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, 45: 1019-1020.
15. Karthik, P. S.; Himaja, A. L.; Singh, S. P. *Carbon Lett.* **2014**, 15 (4), 219–237.
16. Ju-Nam, Y.; Lead, J. R. *Sci. Total Environ.* **2008**, 400 (1–3), 396–414.
17. Arieh Ben-Naim, *Curr. Opin. Solid State Mater. Sci.* **2010**, 14 (2), 28–34.
18. Robin, T.; Reuveni, S.; Urbakh, M. *Nat. Commun.* **2018**, 9 (1), 1–9.
19. Cotelle, Y.; Hardouin-Lerouge, M.; Lemasson, E.; Morille, Y.; Canevet, D.; Legoupy, S.; Hudhomme, P. *Chem. Commun.* **2020**, 56 (20), 3077–3080.
20. Steed, J. W. *Coord. Chem. Rev.* 2001, 215 (1), 171–221.
21. Terashima, T., Kawabe, M., Miyabara, Y. et al. *Nat Commun*, **2013**, 4, 2321.
22. Huheey J.E.; Keiter E.A; Keiter R.L. *Inorganic Chemistry*; **1993**; 4th Ed.
23. Mohapatra, S.; Sapra, O.; Paroha, S.; Dubey, R. D. **2018**, 271–293.
24. Hermann, J.; DiStasio, R. A.; Tkatchenko, A. *Chem. Rev.* **2017**, 117 (6), 4714–4758.
25. Umeyama, H., and Morokuma, K. *J. Am. Chem. Soc.*, **1977**, 99, 1316-1332.
26. Legon, A. C. *Ace. Chem. Res.*, **1987**, 20,39-46.

27. Emsley, J. *Chem. Soc. Rev.*, **1980**, 9, 91.
28. Martinez, C. R.; Iverson, B. L. *Chem. Sci.* **2012**, 3 (7), 2191–2201.
29. Fatila, E. M.; Twum, E. B.; Karty, J. A.; Flood, A. H. *Chem. Eur. J.* **2017**, 23 (44), 10652–10662.
30. Paquin, F.; Rivnay, J.; Salleo, A.; Stingelin, N.; Silva, C. J. *Mater. Chem. C* **2015**, 3, 10715–10722.
31. Steed, J. W. *Coord. Chem. Rev.* **2001**, 215 (1), 171–221.
32. Patel, U.; Abbas, M. A.; McMillen, C. D.; Brumaghim, J. L. *Dalt. Trans.* **2018**, 47 (35), 12066–12070.
33. Plajer, A. J.; Rizzuto, F. J.; Niu, H. C.; Lee, S.; Goodman, J. M.; Wright, D. S. *Angew. Chemie.* **2019**, 58 (31), 10655–10659.
34. Bertani, F.; Riboni, N.; Bianchi, F.; Brancatelli, G.; Sterner, E. S.; Pinalli, R.; Geremia, S.; Swager, T. M.; Dalcanale, E. *Chem. Eur. J.* **2016**, 22 (10), 3312–3319.
35. Wyman, I. W.; MacArtney, D. H. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, 6 (10), 1796–1801.
36. Blokzijl, W., and Engberts, J. B. F. N. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1993**, 32, 1545–1579.
37. Huerta, E.; Metselaar, G. A.; Fragoso, A.; Santos, E.; Bo, C.; De Mendoza, J. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2007**, 46 (1–2), 202–205.
38. Ma, J. C.; Dougherty, D. A. *Chem. Rev.* **1997**, 97 (5), 1303–1324.
39. Pearson, R. G. *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, 94, 828
40. Jonsson, A. L.; Roberts, M. A. J.; Kiappes, J. L.; Scott, K. A. *Essays Biochem.* **2017**, 61 (4), 401–427.
41. Branda, N.; Wyler, R.; Rebek, J. *Science* **1994**, 263 (5151), 1267–1268.
42. Pérez E.M.; Martín N. *Chem. Soc. Rev.* **2015**, 44, 6425–6433
43. García-Simón, C.; Garcia-Borràs, M.; Gómez, L.; Parella, T.; Osuna, S.; Juanhuix, J.; Imaz, I.; MasPOCH, D.; Costas, M.; Ribas, X. *Nat. Commun.* **2014**, 5 (May), 2–10.
44. Collet, A. *Tetrahedron* **1987**, 43 (24), 5725–5759.
45. Davis F.; Higson S. *Macrocycles*, **2011**, 1st Ed
46. Szejtli, J. *Chem. Rev.* **1998**, 98 (5), 1743–1753.
47. Biwer, A.; Antranikian, G.; Heinzle, E. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **2002**, 59 (6), 609–617.
48. Ogawa, T.; Takahashi, Y. *Carbohydr. Res.* **1985**, 138
49. Josa, D.; Rodríguez-Otero, J.; Cabaleiro-Lago, E. M. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2015**, 17 (20), 13206–13214.

50. Sygula, A.; Fronczek, F. R.; Sygula, R.; Rabideau, P. W.; Olmstead, M. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129 (13), 3842–3843.
51. Sygula, A.; Sygula, R.; Rabideau, P. W. *Org. Lett.* 2005, 7 (22), 4999–5001.
52. Sygula, A.; Sygula, R.; Rabideau, P. W. *Org. Lett.* 2006, 8 (25), 5909–5911.
53. George, S. R. D.; Frith, T. D. H.; Thomas, D. S.; Harper, J. B. *Org. Biomol. Chem.* 2015, 13 (34), 9035–9041.
54. Flídrová, K.; Liška, A.; Ludvík, J.; Eigner, V.; Lhoták, P. *Tetrahedron Lett.* **2015**, 56 (12), 1535–1538.
55. Gutsche, C. D. *Calixarenes 2001* **2006**, 1–25.
56. Martín, N.; Pérez, E. M. *Pure Appl. Chem.* **2010**, 82 (3), 523–533.
57. Tong, L. H.; Pascu, S. I.; Jarrosson, T.; Sanders, J. K. M. *Chem. Commun.* **2006**, 4 (10), 1085–1087.
58. Tong, L. H.; Wietor, J. L.; Clegg, W.; Raithby, P. R.; Pascu, S. I.; Sanders, J. K. M. *Chem. - A Eur. J.* **2008**, 14 (10), 3035–3044.
59. Huc, I. *European J. Org. Chem.* **2004**, No. 1, 17–29.
60. M.L. Singleton, N. Castellucci, S. Massip, B. Kauffmann, Y. Ferrand, et al. *J. of Org. Chem.*, **2014**, 79 (5), 2115–2122.
61. Corvaglia, V.; Carbajo, D.; Prabhakaran, P.; Ziach, K.; Mandal, P. K.; Santos, V. Dos; Legeay, C.; Vogel, R.; Parissi, V.; Pourquier, P.; Huc, I. *Nucleic Acids Res.* **2019**, 47 (11), 5511–5521.
62. Thu, H. Y.; Yu, W. Y.; Che, C. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128 (28), 9048–9049.
63. Tho Nguyen, M.; Fitzpatrick, N. J. *Polyhedron* **1988**, 7 (3), 223–227.
64. Ghosh, A. K.; Brindisi, M.; Sarkar, A. *ChemMedChem* **2018**, 13 (22), 2351–2373.
65. Jiang, Y.; Chen, C. F. *European J. Org. Chem.* **2011**, No. 32, 6377–6403.
66. Vágó, I.; Greiner, I. A. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43 (34), 6039–6041.
67. Al-Warhi, T. I.; Al-Hazimi, H. M. A.; El-Faham, A. J. *Saudi Chem. Soc.* **2012**, 16 (2), 97–116.
68. Cremlyn, R. J. W. *Aust. J. Chem.* **1973**, 26 (7), 1591–1593.
69. Zhao, L.; Li, Z.; Wirth, T. *Chem. Lett.* **2010**, 39 (7), 65

UNIVERSITÉ CATHOLIQUE DE LOUVAIN
Faculté des sciences

Place des sciences, 2 bte L6.06.01, 1348 Louvain-la-Neuve, Belgique | www.uclouvain.be/sc