

# THESE

Présentée à

## L'UNIVERSITE BORDEAUX 1

ECOLE DOCTORALE DES SCIENCES CHIMIQUES

**Par Cécile GIVELET**

POUR OBTENIR LE GRADE DE

**DOCTEUR**

**Spécialité : CHIMIE ORGANIQUE**

### **Conception, synthèse et études de récepteurs artificiels à plateforme polyaromatique pour la reconnaissance d'espèces d'intérêt biologique**

Soutenue le 12 Décembre 2008

Après avis de :

**Mme Françoise Arnaud-Neu**, *Directrice de Recherche CNRS, Strasbourg 1*  
**M. Jean-Pierre Dutasta**, *Directeur de Recherche à l'ENS de Lyon*

**Rapporteur**  
**Rapporteur**

Devant la commission d'examen formée de :

MM :

**M. Eric Fouquet**, *Professeur à l'Université Bordeaux 1*  
**Mme Françoise Arnaud-Neu**, *Directrice de Recherche CNRS, Strasbourg 1*  
**M. Jean-Pierre Dutasta**, *Directeur de Recherche à l'ENS de Lyon*  
**M. Laurent Trembleau**, *Maître de Conférences à l'université d'Aberdeen, Ecosse*  
**M. J- B Verlhac**, *Professeur de l'Université de Bordeaux 1*  
**Mlle Brigitte Bibal**, *Maître de Conférences à l'Université Bordeaux 1*

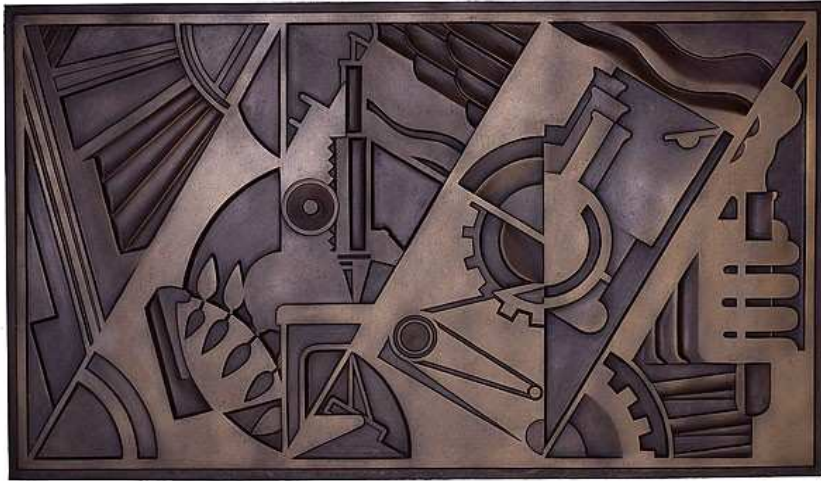
**Président**  
**Rapporteur**  
**Rapporteur**  
**Examineur**  
**Directeur**  
**Directeur**



*À mon Père tant aimé*

*Merci maman*





Peace through  
chemistry,

Roy Lichtenstein

*Un auto-assemblage naturel crée par des Trichoptéra :*

*Phrygane*





C'est la persévérance, l'obsession et la curiosité  
qui m'ont conduit à mes idées.....*Albert Einstein*





# R emerciements

Le présent mémoire est l'aboutissement de trois années de Doctorat qui se sont déroulées au sein de l'Institut des Sciences Moléculaires (ISM) dans le groupe Nanostructures Organiques (NéO) de l'Université Bordeaux 1 (UMR CNRS 5255).

Je souhaite donc remercier chaleureusement Monsieur *Philippe Garrigues*, le Directeur de l'ISM, ainsi que le Professeur *Jean-Luc Pozzo* (Directeur du groupe NéO jusqu'à mai 2008) et Jean-Marc Vincent, Chargé de recherche qui a repris la direction aujourd'hui ; pour m'avoir accueillie au sein du laboratoire où j'ai pu mener à bien cette thèse dans d'excellentes conditions.

Je souhaite partager ce travail avec *Brigitte Bibal*, maître de conférences, qui m'a encadrée avec compétence, disponibilité et efficacité pendant ces trois années de thèse. Je lui suis particulièrement reconnaissante pour toutes nos discussions et son enthousiasme à toutes épreuves. Elle a toujours su m'aiguiller judicieusement tout en me laissant une grande autonomie à la paillasse. Je la remercie également pour m'avoir donné l'opportunité de faire de l'enseignement en Chimie Organique et Chimie Analytique au sein de l'École Nationale Supérieure de Chimie et Physique de Bordeaux et de m'avoir permis de faire de nombreux congrès dont deux internationaux. Tu es patiente, rigoureuse et très bonne conseillère, alors merci pour tout.

Merci également à *Jean Baptiste Verlhac*, Vice Président de l'Université Bordeaux 1, co-directeur de thèse, sans qui ne n'aurait pu réaliser cette thèse.



Pour l'honneur qu'il m'a fait en acceptant de présider cette thèse, j'adresse ma gratitude à Monsieur *Eric Fouquet*, Professeur à l'Université de Bordeaux 1. Je suis ravie que ce soit la personne qui m'a fait apprécier la chimie organique en travaux dirigés qui préside aujourd'hui mon jury de thèse.

Je tiens également à remercier Madame *Françoise Arnaud-Neu*, Directeur de Recherche à l'université Louis Pasteur de Strasbourg, et Monsieur *Jean-Pierre Dutasta*, Directeur de Recherche à l'École Normale Supérieure de Lyon, pour avoir accepté de juger mon travail. Encore merci à l'ensemble des membres du jury pour le soin avec lequel ils ont examiné ce manuscrit et pour la pertinence de leurs remarques et commentaires.

Je souhaite maintenant dire un très grand merci à tous les membres permanents du groupe NéO : *Dominique Lastécouères*, pour son dynamisme ; *Dario Bassani* pour ces discussions et sa connaissance ; *André Del-Guerzo* pour sa bonne humeur permanente et les apéros partagés, *Jean Marc Vincent et Jean-Luc Pozzo*, pour leur humour décalé, et *Nathan MacClenaghan*. Merci pour tous vos bons conseils, votre écoute, votre disponibilité et votre joie de vivre. Vous avez su maintenir pendant ces trois années de doctorat une ambiance dynamique et agréable au sein du groupe. Bravo et merci pour les midis saucissonnades et beaujolais.

Je voudrais faire un clin d'œil tout particulier à *Jean-Pierre Desvergnès* pour sa gentillesse et sa disponibilité, ses bons conseils autant d'un point de vue scientifique qu'humain. Merci énormément de m'avoir soutenue tout au long de ces trois ans. Merci pour votre joie de vivre et votre candeur. A très bientôt.

Merci également à Monsieur Bois-Laurent, pour nos discussions, et sa passion pour la Chimie si communicative.

Je ne peux pas oublier tous les techniciens sans qui l'ISM ne tournerait sûrement pas aussi bien : *Pascal Godard, Marie-Hélène Lescure, Murielle Berlande, Guillaume Raffy, Colette Belin, Thierry Bataille, Fabrice Forlini, Damien Jardel* et tous ceux que j'oublie. Merci pour votre joie de vivre et votre patience.

Je suis ravie également d'avoir rencontré lors de mes années d'enseignements à l'ENSCPB, *Sandra Pinet, Anne Thienpont et Isabelle Gosse*. Ce fut sincèrement un grand plaisir de travailler avec vous. Merci à vous trois d'avoir partagé vos connaissances et vos expériences qui me seront sans aucun doute bénéfiques pour la suite de ma carrière professionnelle.

Je tiens à adresser ma reconnaissance à *Bernard Tinant* qui a réalisé les structures cristallographiques par diffraction des rayons X au laboratoire de Chimie Physique et de Crystallographie à l'université catholique de Louvain-la-Neuve en Belgique. Son efficacité et sa disponibilité ont été exceptionnelles.

Je remercie du fond du cœur Mesdames *Véronique Hubscher-Bruder* et *Françoise Arnaud-Neu*, pour leur disponibilité et leur efficacité dans la réalisation des expériences de Micro-calorimétrie.

Merci également de l'aide et du soutien de *Clarisse Maechling* et *Nassera Tounsi*, de l'université Louis Pasteur de Strasbourg, pour les expériences de Microcalorimétrie que j'ai effectuées dans leur laboratoire.

Je tiens également à dire un grand merci à *Thierry Buffeteau* qui a réalisé les analyses par spectrométrie Infra-rouge avec un grand professionnalisme, une réelle efficacité et une grande gentillesse. Tu nous as bien aidés à élucider nos complexes.

Merci également à *Nathalie Geneste-Marchand* pour le temps consacré aux expériences de dynamique moléculaire.

Un grand merci maintenant à *Jean Claude Lartigue* pour sa disponibilité et sa patience à toutes épreuves avec moi. Sans vous la RMN ne serait pas la même.

Mes pensées se tournent enfin vers tous mes amis étudiant (e)s, thésard(e)s et post-docs de l'institut qui ont su me soutenir et me supporter pendant mes trois années:

*Martine Cantuel* et *Sylvain Koeller*, devenus de très bons amis ; merci pour vos bons conseils et pour toutes nos soirées barbecue, belote, bonnes bouffes, restos, qu'on a pas fini de faire j'espère

*Aurélie Lavie-Cambot*, pour ta pointe de folie et tous les bons apéros malgré beaucoup de hauts et de bas, je ne t'oublierai pas;

*Chu-Chen-Che*, mon petit thésard taïwanais préféré et protégé, ta façon d'être et ta philosophie de penser sont pour moi un exemple, prends soin de toi Chouchou, et à bientôt à Taïwan;

*Guillaume Sevez* avec ses blagues à la seconde ainsi que tous les anciens : *David Carteau* pour toutes nos soirées, *Henri Huang*, *Mounir El Bakkari* et *Ray*;

*Emile Vaïque* et *Marie-laurence Dumartin* du NSYSA ; avec qui il a toujours fait bon de discuter Chimie et autres (et surtout autres, n'est ce pas ?)

*Elodie Boisselier*, pour son soutien, son écoute, sa disponibilité, son calme ; tu es un vrai rayon de soleil.

*Svetlana Poix* pour sa spontanéité, nos traits de caractères qui se croisent souvent et toutes nos discussions.

Et enfin à tous ceux que j'ai aimé côtoyer tout les jours : *Claire, Abdou, Jullietta, Daniel, Nicolas Candelon* et tout les gailurons du groupe Synthèse : *Géraldine Rousseau, Julie Dunet, Redwan Benazzia, Damien James, Sandy Fabre et Eric Amigues*. Merci vraiment à vous tous pour votre patience (lors de ma monopolisation de la RMN), votre bonne humeur et votre gentillesse. Ce fut un grand plaisir pour moi de pouvoir vous côtoyer et travailler à vos cotés. Alors merci beaucoup et excellente continuation à chacun. Nos routes se recroiseront un jour, je l'espère de tout cœur.

Je voudrais adresser une pensée particulière à madame *Christiane André-Barrès*, Chargée de Recherche à l'Université Paul Sabatier de Toulouse, ancienne directrice de stage de Master 2, qui m'a toujours suivi. Tes conseils m'ont toujours été très précieux ; alors merci pour ton écoute et ta présence dans les moments compliqués. Tu es un modèle pour moi.

Un grand coup de chapeau à monsieur *Alexandre Olive*, pour avoir toujours été là et pour m'avoir soutenue et encouragée. Il a ainsi contribué de façon non négligeable à la réalisation de cette thèse en me conseillant et en me supportant tout au long de ces trois ans. Et pour cela, il en faut du courage. Merci pour ta patience et toutes nos réflexions...

Pour finir je voudrais dédier cette thèse à ma Mère sans qui je n'en serai pas arrivé là, et à mon Père sans qui je suis là. Votre éducation et ton soutien, maman, ont fait ce que je suis aujourd'hui et je vous en suis profondément reconnaissante. Tu m'as toujours laissé faire mes propres choix sans poser de questions. Voici donc, après presque trente ans, ce dont à quoi tu as contribué. Sois en fière. Merci pour tout et surtout pour ce que tu es.....









# Glossaire



Dans un souci d'allègement du texte et des schémas, diverses abréviations ont été utilisées.

**Abbréviations et symboles :**

Abs	Absorption
ACh	Acétylcholine
Ch	Choline
$\varepsilon$	Coefficient d'extinction molaire
K	Constante d'association
CTV	Cyclotrivéatrylène
$\tau$	Durée de vie
Em	Emission
$\Delta G$	Enthalpie libre de réaction
TA	Température ambiante
$\lambda_{\text{ém}}$	Longueur d'onde d'émission
$\lambda_{\text{ex}}$	Longueur d'onde d'excitation
MeO	Méthoxyle
Me	Méthyle
$\Phi_F$	Rendement quantique de fluorescence
$\Delta\delta$	Variation de déplacement chimique
$\Delta H$	Variation d'Enthalpie
$\Delta G$	Variation d'Entropie

**Solvants et réactifs :**

CH <sub>3</sub> CN	Acétonitrile
PIDA	Bis-(acétate) iodobenzène
PIFA	Bis-(trifluoroacétate) iodobenzène
K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	Carbonate de calcium
Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	Carbonate de césium
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	Dichlorométhane
DMF	Diméthylformamide
DMSO	Diméthylsulfoxyde
Ph <sub>2</sub> P <sup>-</sup> Li <sup>+</sup>	Diphénylphosphanide de lithium
NaH	Hydruure de sodium
KI	Iodure de potassium
BBr <sub>3</sub>	Tribromoborane
BF <sub>3</sub>	Trifluoroborane

MeOH	Méthanol
Pyr	Pyridine
THF	Tétrahydrofurane
FeCl <sub>3</sub>	Trichlorure de Fer (III)
Et <sub>3</sub> N	Triéthylamine

**Techniques :**

IR	Infra-rouge
R.f	Rapport frontal
RMN	Résonance magnétique nucléaire
SMBR	Spectrométrie de masse basse résolution
SMHR	Spectrométrie de masse haute résolution
UV-Visible	Ultraviolet-Visible
HPLC	Chromatographie Liquide à Haute Pression

**Mesures :**

Å	Angstrom
°C	Degré Celsius
K	Degré Kelvin
éq	Equivalent
g	Gramme
Hz	Hertz
h	Heure
Kcal	Kilocalorie
L	Litre
MHz	Mégahertz
μM	Micro-molaire
mL	Millilitre
mM	Milli-molaire
mmol	Millimole
M	Molaire
mol	Mole
nm	Nanomètre
ppm	Partie par million
u. a.	Unité arbitraire
V	Volume

# Sommaire

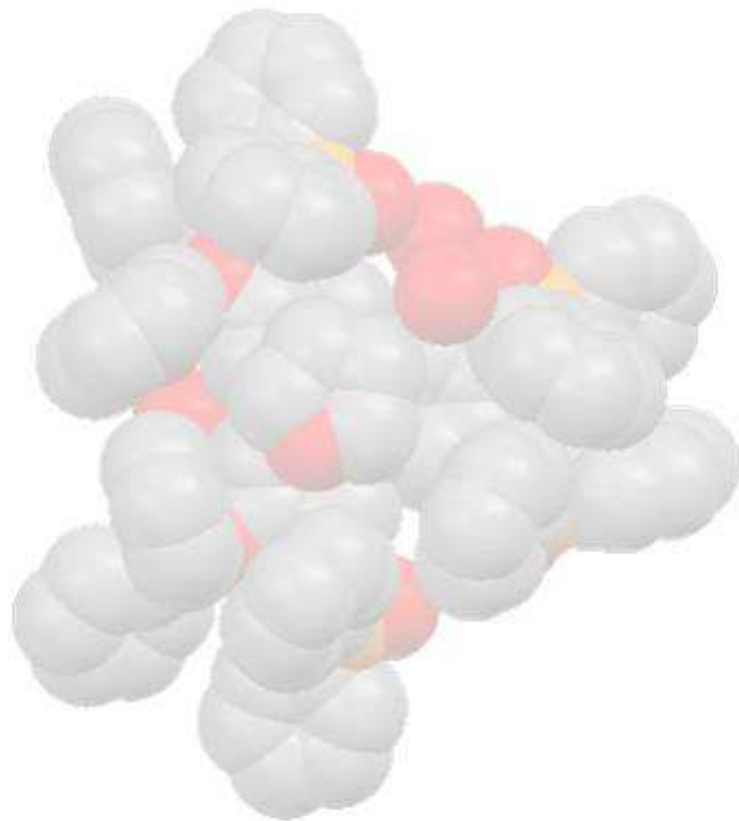


REMERCIEMENTS .....	9
GLOSSAIRE .....	15
SOMMAIRE .....	21
INTRODUCTION GENERALE .....	25
<b>CHAPITRE 1 : DE LA CHIMIE MOLECULAIRE A LA RECONNAISSANCE MOLECULAIRE .....</b>	<b>29</b>
1.1. DE LA CHIMIE MOLECULAIRE A LA CHIMIE SUPRAMOLECULAIRE .....	30
1.1.1 <i>La chimie au-delà de la molécule : la chimie supramoléculaire</i> .....	30
1.1.2 <i>La reconnaissance moléculaire</i> .....	32
1.1.2.1 Le principe .....	32
1.1.2.1 Les critères de reconnaissance .....	33
1.1.3 <i>Les interactions supramoléculaires</i> .....	37
1.2. DISCOPUS : UN NOUVEAU CONCEPT DE RECEPTEURS MOLECULAIRES .....	41
1.2.1 <i>Des récepteurs supramoléculaires au discopus</i> .....	41
1.2.1.1 Les différentes classes de récepteurs .....	41
1.2.1.2 Méthodes de préparation des récepteurs .....	44
1.2.1.3 Le concept des discopus .....	46
1.2.2 <i>Le triphénylène structure centrale des récepteurs moléculaires : les discopus</i> .....	47
1.2.2.1 Généralités sur le motif triphénylène en chimie supramoléculaire .....	47
1.2.2.2 Récepteurs à base triphénylène .....	52
<b>CHAPITRE 2 : DISCOPUS : UNE NOUVELLE CLASSE DE RECEPTEURS .....</b>	<b>59</b>
2.1.1 <i>Etudes préalables</i> .....	61
2.1.2 <i>Synthèse</i> .....	64
2.1.2.1 La trimérisation oxydante .....	64
2.1.2.2 La synthèse des discopus .....	67
2.1.3 <i>Etudes des structures aux rayons-X</i> .....	70
2.1.3.1 Discopus 1a @ THF .....	70
2.1.3.2 Discopus <b>1b</b> .....	74
2.1.3.3 Discopus <b>2</b> .....	76
2.1.4 <i>Conclusion</i> .....	78
2.2 PROPRIETES ET ETUDES DES DISCOPUS EN SOLUTION .....	79
2.2.1 <i>Tests de reconnaissance</i> .....	79
2.2.1.1 La famille des discopus <b>1</b> .....	79
2.2.1.2 Le discopus <b>2</b> .....	81
2.2.1.3 Conclusion .....	85
2.2.2 <i>Etudes approfondies des discopus 1 vis-à-vis des dérivés catéchol</i> .....	85
2.2.2.1 Exploration des liaisons Hydrogène .....	85
2.2.2.2 Détermination des constantes d'association des complexes .....	91
2.2.2.3 Structures des complexes .....	99
2.3 CONCLUSION .....	102
<b>CHAPITRE 3 : LES DISCOPUS HYDROSOLUBLES .....</b>	<b>109</b>

3.1 ETUDE D'UN RECEPTEUR CONCAVE POUR LES AMMONIUMS BIOLOGIQUES .....	111
3.1.1 Avant-propos.....	111
3.1.2 Etude de complexation du CTV Phosphonate 13.....	114
3.1.2.1 Synthèse .....	114
3.1.2.2 Propriétés de reconnaissance du CTV 13.....	116
3.2 ETUDES DE COMPLEXATION DES DISCOPUS 3A-B .....	119
3.2.1 Synthèse .....	119
3.2.2 Propriétés de reconnaissance du discopus 3b .....	120
3.2.2.1 Les catécholamines .....	123
3.2.2.2 Les Acides-aminés .....	125
3.2.2.3 L'Acétylcholine.....	126
3.2.2.4 Conclusion.....	127
3.2 MISE EN EVIDENCE DE LA SELECTIVITE DU DISCOPUS 3B POUR L'ACÉTYLCHOLINE .....	127
3.2.1 Introduction bibliographique.....	127
3.2.2 Titrages par RMN et Micro-calorimétrie .....	129
3.2.2.1 Résultats et Discussion .....	130
3.2.2.2 Etude des interactions mises en jeu .....	133
3.2.3 Conclusion .....	138
3.3 PARTIE EXPERIMENTALE.....	139
<b>CHAPITRE 4: VERS LES DISCOBOX.....</b>	<b>145</b>
4.1 OBJECTIF DISCOBOX .....	147
4.1.1 Introduction bibliographique.....	147
4.1.1.1 Les capsules .....	147
4.1.1.2 Les cages .....	149
4.1.2 Stratégies de synthèse des cages .....	151
4.1.3 Les discobox .....	152
4.1.3.1 Présentation des objectifs .....	152
4.1.3.2 Stratégies de Synthèse.....	155
4.2 SYNTHESSES DES DISCOBOX .....	156
4.2.1 Synthèse par voie directe.....	156
4.2.1.1 La stratégie synthétique .....	156
4.2.1.2 Synthèse et discussion .....	158
4.2.2 Synthèse par voie séquentielle.....	162
4.2.2.1 Préparation de la plateforme (P0) par déprotection sélective .....	163
4.2.2.2 Préparation de la plateforme (P0) par monosubstitution des noyaux catéchols .....	165
4.2.2.3 Synthèses et discussion .....	168
4.3 CONCLUSION ET PERSPECTIVES .....	170
4.4 PARTIE EXPERIMENTALE.....	172
<b>CONCLUSION GENERALE ET PERSPECTIVES.....</b>	<b>181</b>
<b>ANNEXES.....</b>	<b>185</b>



# *Introduction générale*

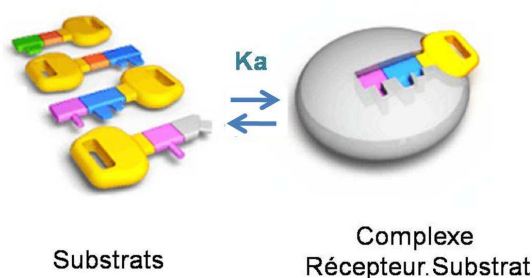




Le terme de *chimie supramoléculaire* fut introduit par J. M. Lehn en 1978.<sup>1</sup> Ce nouveau développement de la chimie traite de la formation d'entités complexes résultant de l'association d'au moins deux espèces chimiques liées entre elles par des forces intermoléculaires. Ces supermolécules résultent d'une association spontanée d'atomes, d'ions ou de molécules par l'intermédiaire de *liaisons non covalentes* (liaisons Hydrogène, interactions  $\pi$ , interactions ioniques, interactions de Van der Waals...).

Ces interactions participent à de nombreux processus biologiques (repliement des protéines, structure en double hélice de l'ADN, ...) et de manière générale à la *reconnaissance moléculaire*. Cette dernière repose sur une complémentarité de taille et d'orientation des zones d'interaction mises en jeu.

Les systèmes biologiques sont une source d'inspiration pour les chimistes lorsqu'ils conçoivent des architectures supramoléculaires (détection d'espèces en solution, compréhension des auto-assemblages biologiques, systèmes nanotechnologiques, ...). La reconnaissance spécifique d'un récepteur pour son substrat est évaluée par la sélectivité et la constante d'association  $K_{\text{ass}}$  (**Figure 1**).



**Figure 1** : Reconnaissance spécifique, par complémentarité de forme et de fonctions, d'un substrat par son récepteur

Dans les dernières décennies, de nombreux récepteurs artificiels ont été développés pour la reconnaissance de molécules neutres et/ou d'ions. Afin de permettre une meilleure sélectivité, ces structures sont pré-organisées, souvent concaves afin de reconnaître des cibles convexes par interactions faibles ou de les encapsuler. Ces architectures nécessitent des voies de synthèse élaborées et d'après la littérature peu de récepteurs *non concaves* et *non préorganisés* ont été étudiés.

<sup>1</sup> J.-M. Lehn *Supramolecular Chemistry-Concepts and Perspectives* 1995, éd VCH. J. L. Atwood, J. W. Steed « *Supramolecular Chemistry* » John Wiley and Sons, Chichester, UK, **2000**.

Cette thèse a eu pour but d'élaborer de nouveaux récepteurs supramoléculaires *non pré-organisés*, et de les étudier pour la reconnaissance d'espèces d'intérêt biologique. Un cœur central triphénylène a été choisi dans la préparation de ces nouvelles entités supramoléculaires : **Les discopus**. Des groupements fonctionnels ont été introduits en périphérie de ce cœur polyaromatique pour permettre la reconnaissance.

Est-il possible d'avoir une reconnaissance sélective avec un système non préorganisé ? La participation du cœur polyaromatique et la multivalence de sa périphérie fonctionnelle peuvent-elles suffire à cette sélectivité ?

Après un rappel sur les différents paramètres à prendre en compte en reconnaissance supramoléculaire, le concept des discopus sera exposé ainsi que les différentes familles de ces nouveaux récepteurs.

Une première famille de *discopus* fait ensuite l'objet d'études de propriétés de reconnaissance en milieu organique vis-à-vis de cibles aromatiques donneuses de liaisons Hydrogène. Une reconnaissance par interactions  $\pi$  et/ou liaisons hydrogène est attendue.

Puis nous nous sommes intéressés aux propriétés de complexation en milieu aqueux, d'une famille de *discopus* hydrosolubles vis-à-vis d'ammoniums biologiques (dont certains neurotransmetteurs).

Pour finir, nous exposerons les perspectives envisagées dans le domaine de reconnaissance moléculaire avec les *discobox*. Les différentes voies de préparation de ces cages à base triphénylène seront abordées.

Les résultats intéressants obtenus sur cette nouvelle classe de récepteurs : les *discopus*, seront repris en conclusion générale afin de définir les perspectives envisagées sur ce sujet.

# C

## hapitre 1:

# De la Chimie moléculaire à la reconnaissance moléculaire

Le domaine de la chimie supramoléculaire s'étend au delà de la chimie moléculaire. Il utilise les interactions faibles entre deux ou plusieurs entités chimiques formant ainsi une supermolécule. Les interactions intermoléculaires (liaisons hydrogène, interactions  $\pi$  et ioniques...) participent à de nombreux processus biologiques et plus particulièrement à la reconnaissance moléculaire. Celle-ci repose sur le principe de « clé-serrure » entre le récepteur moléculaire et sa cible, par complémentarité de forme et de fonctions entre les deux partenaires. Ces systèmes biologiques ont fourni une source d'inspiration pour les chimistes qui ont conçu et synthétisé des architectures supramoléculaires capables d'applications pratiques (détection d'espèces, compréhension des auto-assemblages biologiques, ...).

Dans les dernières décennies, de nombreux récepteurs artificiels ont été développés pour la reconnaissance de molécules neutres et/ou d'ions. Afin de permettre une meilleure sélectivité, ces structures, souvent concaves, sont pré-organisées, ce qui nécessite des voies de synthèse élaborées. D'après la littérature, Il existe peu de récepteurs non préorganisés de structure plane qui aient été étudiés.

Un cœur central triphénylène a été choisi dans la préparation de nouveaux récepteurs supramoléculaires: **les discopus**. La substitution de ce motif polyaromatique par des groupements fonctionnalisés choisis (phosphinates, silylés et carboxylates), offre à la chimie supramoléculaire un nouveau concept de récepteurs multivalents, peu préorganisés et d'accès synthétique efficace.

## *1.1. De la chimie moléculaire à la chimie supramoléculaire*

### *1.1.1 La chimie au-delà de la molécule : la chimie supramoléculaire*

Apparue dans les années 1960, la chimie supramoléculaire est un domaine de la chimie se situant à l'interface de la physique, de la biologie et de la biochimie. Elle est définie comme étant la préparation et l'étude de systèmes supramoléculaires capables de fixer fortement et sélectivement une ou plusieurs molécules. Les édifices supramoléculaires qui en résultent sont appelés des supermolécules. Ces assemblages sont formés uniquement par liaisons non-covalentes entre les espèces (liaisons ioniques, liaisons Hydrogène, interactions- $\pi$  et les forces de Van der Waals). La chimie supramoléculaire, art des d'assemblages maintenus par des interactions intermoléculaires réversible, est un domaine multidisciplinaire qui utilise à la fois :

- *La chimie organique et inorganique* pour la synthèse de petites molécules qui forme la supermolécule,
- *La chimie-physique* pour l'étude des propriétés au sein des édifices supramoléculaires,
- *La modélisation moléculaire* pour comprendre ou prévoir le comportement des complexes.

Jean- Marie Lehn est l'un des premiers à avoir introduit en 1978 le concept et le terme de chimie supramoléculaire.<sup>2</sup> Il reçoit en 1987 le Prix Nobel de chimie avec les Américains Charles J. Pedersen et Donald J. Cram pour leurs travaux sur l'élaboration et l'utilisation de molécules tridimensionnelles creuses. Ces molécules, des *cryptands*, des *éthers-couronnes* ou des *sphérands*, sont capables d'englober spécifiquement des ions métalliques et des molécules plus complexes.

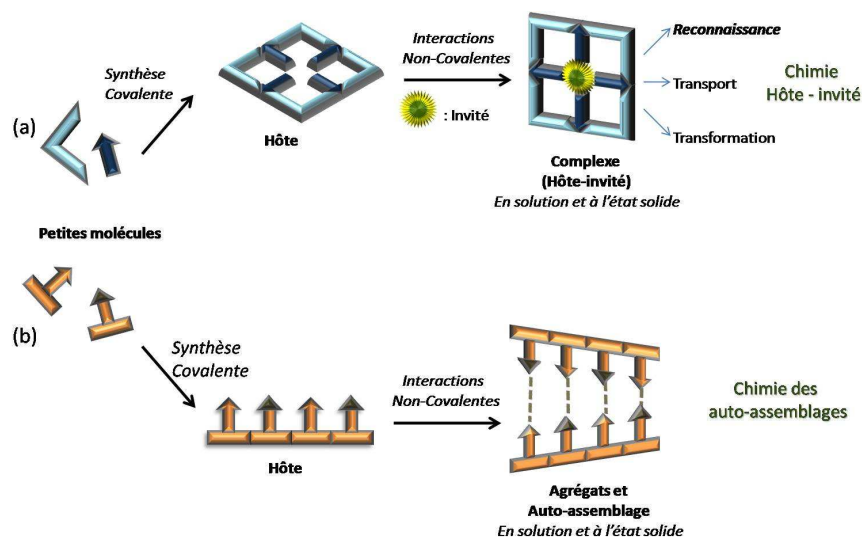
La chimie supramoléculaire peut être structurée en deux catégories selon la taille et la forme des auto-assemblages (**Schéma 1.1**):<sup>3</sup>

---

<sup>2</sup> J.-M. Lehn *Pure Appl. Chem.* **1978**, *50*, 871.

<sup>3</sup> J. W. Steed, D. R. Turner, K. J. Wallace « *Core Concepts in Supramolecular Chemistry and Nanochemistry* » John Wiley and Sons, Ltd, Chichester, UK, **2007**.

- ✓ La chimie « Hôte – invité » qui s'intéresse à l'étude des molécules hôtes, capables d'encapsuler des molécules invitées par des liaisons non-covalentes.
- ✓ L'auto-assemblage qui consiste en l'association non-covalente, spontanée et réversible, de deux ou plusieurs entités pour former des agrégats ou assemblages plurimoléculaires utilisés dans des dispositifs moléculaires ou supramoléculaires.



**Schéma 1.1** : Représentation conceptuelle des deux grands axes de la chimie supramoléculaire par des blocs de construction moléculaires, (les flèches représentent les sites d'interactions): a) la chimie de la reconnaissance « hôte – invité », b) les auto-assemblages supramoléculaires.

Les fonctions fondamentales du complexe, ou supermolécule, sont la *reconnaissance moléculaire*, le *transport* et la *transformation*. En effet, la supermolécule peut permettre la détection de molécules organiques ou biologiques.<sup>4</sup> Le transport d'ions alcalins peut se faire *via* des supermolécules (*p-terbutylcalix[n]arènes*) à travers une membrane liquide épaisse, par extraction liquide-liquide.<sup>5</sup> La réaction de Diels-Alder peut aussi être accélérée par encapsulation des réactifs dans la cavité d'une structure de plus grande taille qui les rapproche et les oriente de manière à favoriser et accélérer la réaction.<sup>6</sup>

*Le sujet de recherche qui sera exposé ici se situe dans le domaine de la reconnaissance moléculaire entre un hôte et son invité.*

<sup>4</sup> S.W. Oh, J. D. Moon, H. J. Lim, S. Y. Park, T. Kim, J. Park, M. H. Han, M. Snyder, E. Y. Choi, *FASEB J.* **2005**, 35, 1372.

<sup>5</sup> a) M. Baaden, M. Burgard, C. Boehme G. Wipff. *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **2001**, 3, 1317 ; b) V. Alexander, *Chem. Rev.*, **1995**, 95, 273.

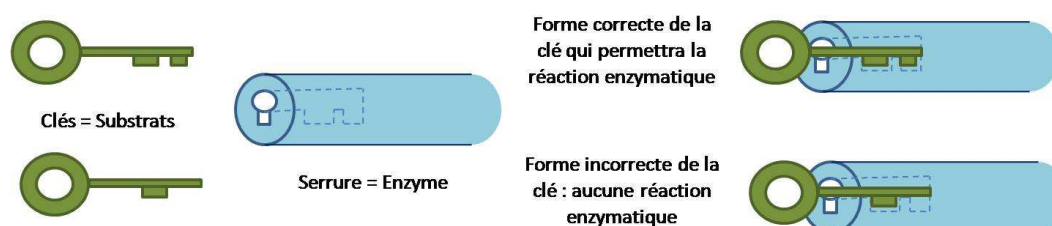
<sup>6</sup> a) J. Kang, J. Rebek, *Nature* **1997**, 385, 50; b) J. Kang, G. Hilmersson, J. Santamaria, J. Rebek, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 3650; c) M. Yoshizawa, M. Tamura, M. Fujita, *Science* **2006**, 312, 251.

## 1.1.2 La reconnaissance moléculaire

### 1.1.2.1 Le principe

La reconnaissance moléculaire est un processus d'association sélective par complémentarité entre un substrat (invité) et un récepteur moléculaire donné (hôte). Elle met en jeu des interactions intermoléculaires faibles présentes dans de nombreux processus biologiques hautement spécifiques : les interactions enzyme-substrat ou hormone-récepteur, les interactions en double hélice de l'ADN (acide désoxyribonucléique) et tous les aspects de la communication cellulaire : la lecture intermoléculaire du code génétique, l'induction d'un signal par des neurotransmetteurs.

Emil Fischer développe le concept « clé-serrure » en 1894, à partir des travaux réalisés sur les interactions enzyme-substrat où l'enzyme est décrit comme une serrure et le substrat en tant que clé (**schéma 1.2**)<sup>7</sup>. Ainsi le substrat potentiel (invité) a une affinité de taille et de forme pour le site de liaison de l'enzyme (hôte). L'interaction est alors spécifique.



**Schéma 1.2** : Principe clé-serrure de Fischer

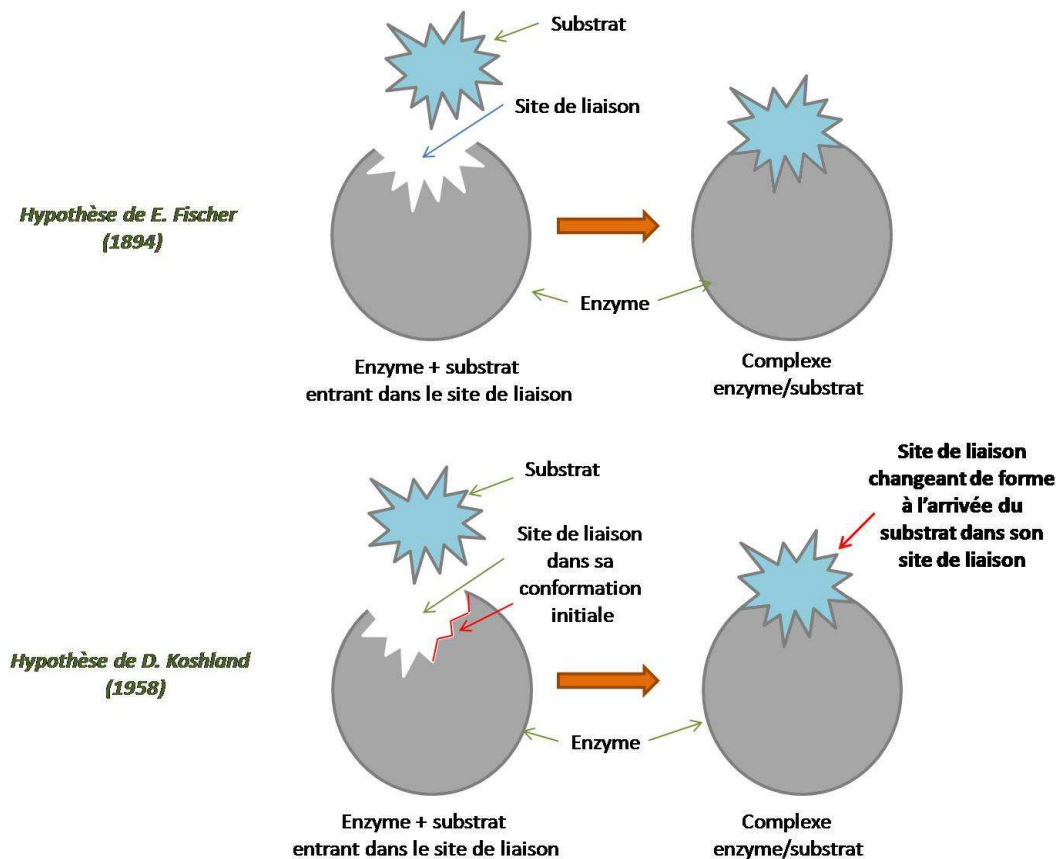
Des facteurs de complémentarité de forme et de fonctions entre l'hôte et l'invité sont donc indispensables à la reconnaissance. Chaque espèce possède des sites capables d'accepter et d'interagir avec l'autre molécule par l'intermédiaire des interactions non-covalentes. Ainsi le site d'interaction de l'hôte doit être approprié à celui de l'invité mis en jeu (fonctions chimiques et agencement 3D). La conception de nombreux récepteurs préorganisés est basée sur ce principe afin d'optimiser la reconnaissance et la sélectivité.

Cependant, la représentation « rigide » faite par de Fischer des systèmes biologiques est simplifiée. En effet, les enzymes sont hautement flexibles et plusieurs conformations sont en équilibre en solution. Pour remédier à cette limitation du modèle

<sup>7</sup> E. Fischer *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1894**, 27, 2985. J. –P. Behr (Ed.), « *The Lock and Key Principle : The State of the Art 100 Years On* », John Wiley and Sons, Ltd, Chichester, UK, **1995**.



initial, Daniel Koshland, en 1958, postule que le mécanisme de fixation d'un substrat par une enzyme est plus un processus interactif. L'association enzyme-substrat est permise seulement après une modification de la conformation de l'enzyme induite par l'entrée partielle du substrat. La structure tridimensionnelle active de l'enzyme, c'est-à-dire sa forme active, n'existe donc qu'en présence du substrat (**Schéma 1.3**).



**Schéma 1.3** : Comparaison des principes de Fischer et de Koshland lors de la reconnaissance enzyme-substrat

Il est beaucoup plus difficile en chimie supramoléculaire de prédire ce genre de comportement pour des récepteurs artificiels. Ce sont le plus souvent des récepteurs préorganisés reposant sur le concept de Fischer qui sont étudiés. Mais le point de vue de Koshland montre qu'un degré de liberté supérieur n'empêche pas la reconnaissance. Nous utiliserons ainsi ce concept pour préparer des récepteurs moléculaires peu préorganisés, flexibles et multivalents afin d'étudier leurs propriétés de reconnaissance et leur sélectivité.

### 1.1.2.1 Les critères de reconnaissance

Deux principaux critères sont essentiels pour évaluer la reconnaissance entre deux espèces : la *sélectivité* et la *constante d'association*. Plusieurs principes doivent être mis en œuvre pour que cette sélectivité et cette constante soient optimales :

Pour la sélectivité, il faut tenir compte de :

- ✚ La **préorganisation** :<sup>8</sup> un hôte est dit préorganisé lorsqu'il présente une série de sites d'interactions agencés selon une géométrie figée. Ceci permet d'éviter tout changement conformationnel de l'hôte lors de la complexation avec l'invité et de minimiser la perte d'énergie pour obtenir un complexe plus stable. Les hôtes préorganisés ont une structure rigide et présentent souvent une cavité déjà adaptée à la cible. Leur spécificité n'est pas toujours celle escomptée et leur synthèse est comprend souvent plusieurs étapes.
- ✚ La **complémentarité** entre deux entités joue un rôle important dans les systèmes biologiques et supramoléculaires. L'hôte et l'invité doivent présenter des sites de liaisons complémentaires pour former la supermolécule. Par exemple, les cations durs des métaux alcalins sont plus fortement liés à des atomes d'oxygène durs (d'un éther couronne) qu'à des atomes d'azote, moins électronégatifs (contenus dans des azamacrocycles).
- ✚ La **coopérativité**<sup>9</sup> de plusieurs interactions faibles peut rendre l'association plus forte entre deux espèces. L'espèce hôte qui comporte de multiples sites d'interactions, formera un complexe « hôte-invité » plus stable qu'un système similaire comportant des sites séparés agissant indépendamment les uns des autres.
- ✚ La **sélectivité thermodynamique** est un facteur important pour la conception géométrique de système hôte-substrat. Le récepteur (hôte) doit avoir une structure qui lui permet de discriminer une espèce E<sub>1</sub> (avec une constante d'association K<sub>ass</sub> E1) par rapport à une cible désirée E<sub>2</sub> (avec une constante d'association K<sub>ass</sub> E2) (Equation 1.1).

$$\text{Sélectivité} = \frac{K_{ass} E1}{K_{ass} E2} \quad \text{Equation 1.1}$$

---

<sup>8</sup> D. J. Cram *Angew, Chem. Int. Ed. Engl.*, **1986**, 25, 1039.

<sup>9</sup> B. Perlmutter-Hayman *Acc. Chem. Res.* **1986**, 19, 90.

- ✚ La **sélectivité cinétique** est un principe différent de la sélectivité thermodynamique. Il est pris en compte pour les processus de catalyse supramoléculaire (ou enzymatique). Ce phénomène n'est pas abordé dans ce manuscrit.

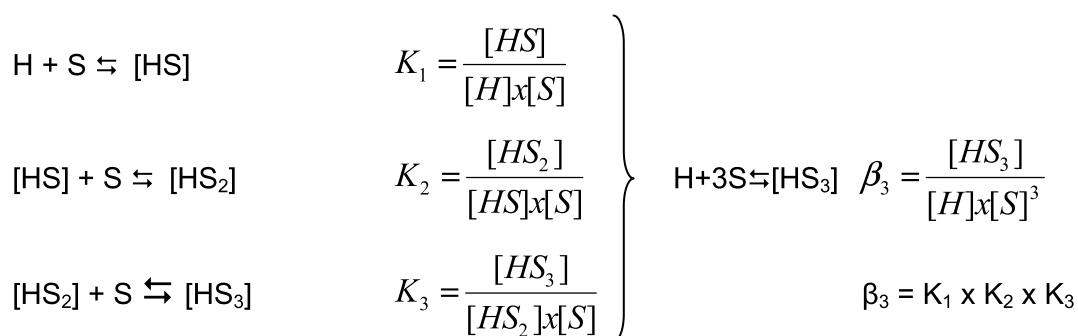
L'affinité de l'hôte pour l'invité repose sur un équilibre chimique défini par :

- ✚ la **constante d'association**  $K_{\text{ass}}$ . Considérons, par exemple, l'équilibre 1.2 d'un système simple correspondant à la formation d'un complexe de stœchiométrie 1 : 1 entre une molécule hôte et une molécule invité.<sup>10</sup> Plus la constante  $K_{\text{ass}}$  (Equation 1.3) est élevée plus le complexe est stable et l'association forte.



$$K_{\text{ass}} = \frac{[\text{hôte} - \text{substrat}]}{[\text{hôte}] \times [\text{substrat}]} = \frac{[HS]}{[H] \times [S]} \quad (M^{-1}) \quad \text{Equation 1.3}$$

Cependant, le modèle simple 1 : 1 n'est pas systématiquement observé et des cas plus complexes de stœchiométrie m : n se rencontrent fréquemment. m molécules hôte peuvent se lier à n molécules invitées et des équilibres multiples décrivent alors le système. Une constante d'association est associée à chaque équilibre et une constante d'association globale, notée  $\beta$ , peut être définie (**Schéma 1.5**).

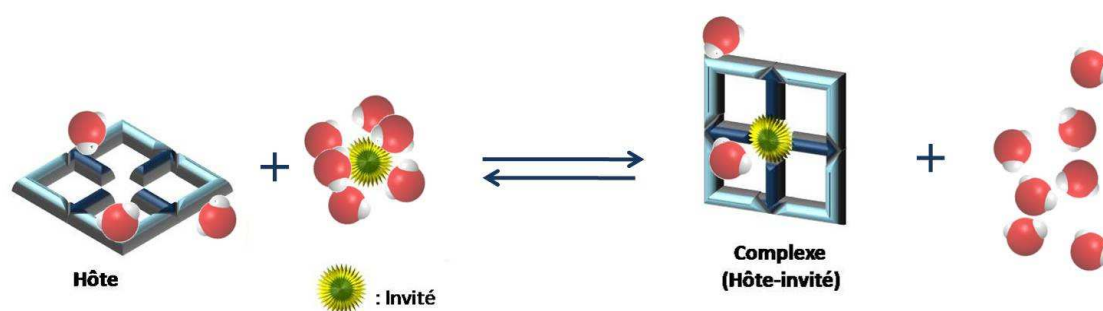


**Schéma 1.5** : Détermination étape par étape de la constante d'association globale d'un complexe 1 : 3 hôte-invité

Au sein de ces systèmes hôte et invité, des interactions compétitives peuvent influencer le phénomène de reconnaissance entre ces deux espèces. En effet, les

<sup>10</sup> K. A. Connors « *Binding Constants : Measurement of Molecular Complex Stability* », John Wiley and Sons, Ltd, Chichester, UK, **1987**.

molécules de solvants, bien plus nombreuses que celles d'hôte et d'invité, peuvent avoir un effet prononcé sur la dynamique de l'association « Hôte.Invité ». Il s'agit des **effets de solvants** dont fait parti l'**effet hydrophobe (Schéma 1.4)**.<sup>11</sup> En solution, l'hôte et l'invité sont solvatés par des molécules de solvants. Lorsque la complexation « Hôte.Invité » prend place, beaucoup de ces interactions « hôte.solvant » et « invité.solvant » disparaissent engendrant des variations enthalpiques ( $\Delta H^\circ$ ). La libération des molécules de solvants crée également du désordre qui génère des variations entropiques ( $\Delta S^\circ$ ). Le schéma 1.6 représente ce phénomène de désolvatation.



**Schéma 1.4** : Équilibre d'association Hôte.Invité montrant le phénomène de désolvatation, nécessaire à la complexation. Le complexe final est toujours solvaté mais il y a globalement plus de molécules de solvant libres ce qui augmente l'entropie du système (stabilisation du complexe)

L'énergie libre de formation du complexe ( $\Delta G^\circ$ ) est dépendante de ces deux variables (**Equation 1.4**) mais est également fonction de la constante d'association  $K_{\text{ass}}$  (**Equation 1.5**) avec R, la constante des gaz ( $8,314 \text{ kJ.mol}^{-1}$ ) et T, la température (en Kelvin).

$$\Delta G^\circ = \Delta H^\circ - T \Delta S^\circ \quad \text{Equation 1.4}$$

$$\Delta G^\circ = -RT \ln K_{\text{ass}} \quad \text{Equation 1.5}$$

La disparition des interactions entre le solvant et les entités hôte, invité et l'association de ces deux espèces engendre une diminution d'enthalpie ( $\Delta H^\circ < 0$ ) ce qui abaisse l'énergie libre du système  $\Delta G^\circ$ . Il y a perturbation dans l'organisation du solvant (un vide à la place de deux) entraînant un gain d'entropie ( $\Delta S^\circ > 0$ ). Ce phénomène abaisse

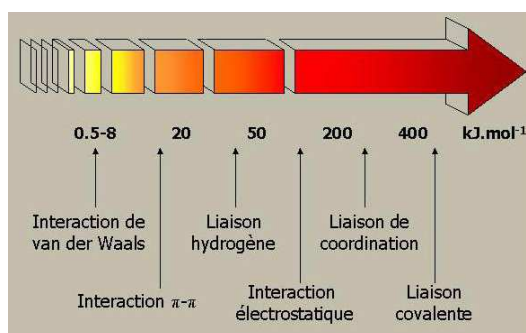
<sup>11</sup> a) D. B. Smithrud, E. M. Sanford, I. Chao, S. B. Ferguson, D. R. Carcanague, J. D. Evanseck, K. N. Houk, F. Diederich *Pure Appl. Chem.* **1990**, 62, 222. b) C. Reichardt, *Solvents and solvent effects in organic chemistry 2<sup>nd</sup> Ed.*, VCH, Weinheim, **1990**.

l'énergie libre du système favorisant le processus de complexation. Ainsi, toutes diminutions d'enthalpie et augmentation d'entropie sont favorables à la reconnaissance.

Tous les paramètres ci-dessus doivent être optimisés afin de favoriser la reconnaissance. A présent, la nature des différentes interactions intermoléculaires peuvent rentrer en jeu au cours du phénomène de complexation.

### 1.1.3 Les interactions supramoléculaires

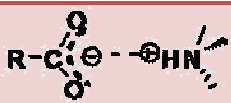
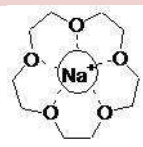
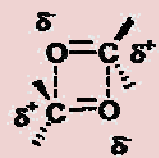
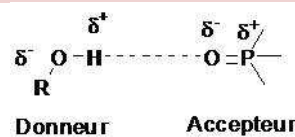

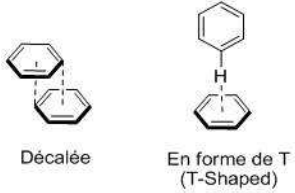
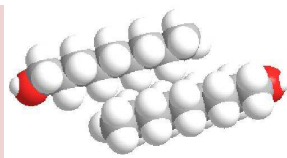
Les interactions intermoléculaires régissent tous les phénomènes d'auto-assemblage et de complexation de la chimie supramoléculaire.<sup>12</sup> Elles sont non covalentes et de faible énergie (entre 5 et 300 kJ.mol<sup>-1</sup>) comparées aux liaisons covalentes (comprises entre 150 et 450 kJ.mol<sup>-1</sup>) (**Schéma 1.5**).



**Schéma 1.5** : Echelle d'énergie des différentes interactions possibles entre entités chimiques

Cependant, la coopérativité de plusieurs interactions permet de conduire à la formation d'une supermolécule stable. L'énergie de ces liaisons varie de 2 kJ.mol<sup>-1</sup> pour des forces de dispersion à 300 kJ.mol<sup>-1</sup> pour des interactions ioniques. Les principales sont rassemblées dans le Tableau 1.1.<sup>3</sup> Les liaisons de coordinations (métal-ligand) ne sont pas décrites car leur force peut pratiquement correspondre à celle d'une liaison covalente.

<sup>12</sup> J.-M. Lehn, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1988**, 27, 89.

Types d'interactions	Forces de liaison (kJ.mol <sup>-1</sup> )	Exemples	Schémas
Ion-ion	200-300	Ammonium-carboxylate <sup>13</sup>	
Ion-dipôle	50-200	Sodium-éther couronne	
Dipôle-dipôle	5-50	Acétone	
Liaison hydrogène	4-120	Entre une fonction alcool et un groupe phosphinate <sup>14</sup>	
π-cation	5-80	Potassium-benzène	
π-π	0-50	2 cycles aromatiques	
Van der Waals	< 5 kJ.mol <sup>-1</sup> Dépend de la surface de contact	Entre chaînes alkyles	

**Tableau 1.1** : les différents types d'interactions supramoléculaires (mis à part effet hydrophobe).

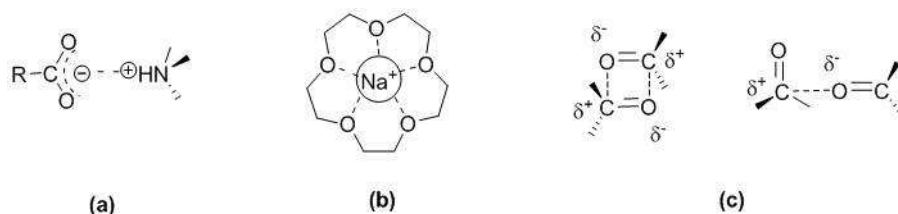
Les **interactions ioniques ou dipolaires**<sup>15</sup> regroupent les interactions *ion-ion* qui sont les plus fortes, les interactions *ion-dipôle* et *dipôle-dipôle* (**Schéma 1.6**). Ces interactions sont régies par des forces d'attraction coulombiennes entre les charges opposées. Alors que les interactions ion-ion sont non-directionnelles et peuvent

<sup>13</sup> E. Boisselier, C. Ornelas, I. Pianet, J. Ruiz Aranzaes, D. Astruc *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 5577.

<sup>14</sup> C. Givélet, B. Tinant, L. Van Meervelt, T. Buffeteau, N. Marchand-Geneste, B. Bibal *J. Org. Chem.* **2008**, *74*, 652-659.

<sup>15</sup> E. V. Anslyn, D. A. Dougherty « *Modern Physical Organic Chemistry* » University Science Book, Sausalito, CA, USA, **2006**, pp. 162.

stabiliser de nombreuses paires appariées, les interactions ion-dipôle et dipôle-dipôle sont directionnelles et présentent une complémentarité de charge. Ce sont les forces électrostatiques qui gouvernent ces interactions.



**Schéma 1.6** : exemples d'interactions électrostatiques : (a) interaction ion-ion entre un ammonium et un carboxylate ; (b) interaction ion-dipôle entre le sodium et l'éther [15] couronne-5 ; (c) interactions dipôle-dipôle dans l'acétone.

Les **liaisons Hydrogène**<sup>16</sup> sont un cas particulier des interactions *dipôle-dipôle* qui s'établissent entre un atome donneur (atome électronégatif portant un atome d'Hydrogène tels les amines, alcools et thiols) et un atome accepteur (un hétéroatome tels qu'azote, un oxygène, ou un fluor) de liaison hydrogène. Ces liaisons sont directionnelles et leur force dépend de la distance entre les deux atomes (Tableau 1.2).

Interaction/propriétés	forte	modérée	faible
<b>D-H...A</b>		Principalement électrostatique	Electrostatique
<b>Energie de liaison (kJ.mol<sup>-1</sup>)</b>	60–120	16–60	<12
<b>Distances (Å)</b>			
H...A :	1,2–1,5	1,5–2,2	2,2–3,2
D...H :	2,2–2,5	2,5–3,2	3,2–4,0
<b>Angles (°C)</b>	175–180	130–180	90–150
<b>Exemples</b>	Complexe HF, H <sub>5</sub> O <sub>2</sub> <sup>+</sup>	Acides, Alcools, ADN/ARN	C-H...A ; D-H...π

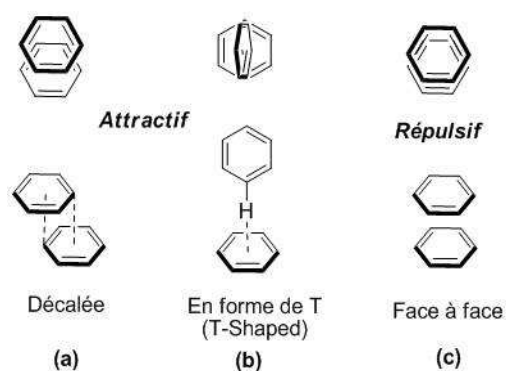
**Tableau 1.2** : Propriétés des liaisons Hydrogènes.

Les **interactions π** sont des interactions entre molécules possédant des électrons π. A peine plus fortes que les interactions de van der Waals, elles sont de l'ordre de 10 kJ/mol. Un modèle, pour décrire la nature des interactions π–π, a été développé par Hunter & col.<sup>17</sup> Il est basé sur la distribution de charges dans les systèmes π. Il

<sup>16</sup> Desiraju, G. R.; Steiner, T. In « *The weak Hydrogen bond in structural chemistry and biology* », Oxford University Press, Inc. New York, **1999**.

<sup>17</sup> a) C. A. Hunter, J. K. M. Sanders *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 5525 ; b) C. A. Hunter, K. R. Lawson, J. Perkins, C. J. Urch *J. Chem. Soc., Perkin Trans 2*, **2001**, 651 ; c) M. O. Sinnokrot, C. D. Scherrill *J. Am. Chem.*

considère séparément le squelette  $\sigma$  de la molécule (ensemble de liaisons globalement  $\delta^+$ ) et le nuage électronique  $\pi$  (globalement  $\delta^-$ ). Ces interactions sont alors la somme des interactions électrostatiques entre les systèmes  $\sigma$  et  $\pi$  de deux noyaux aromatiques. Trois types d'interactions sont observables: le recouvrement parallèle décalé, les interactions en T et le recouvrement parallèle face à face. Les deux premiers sont attractifs par interactions  $\sigma$ - $\pi$  alors que le troisième est répulsif. En effet, il ne permet pas d'interactions  $\sigma$ - $\pi$ , seule une interaction  $\pi$ - $\pi$  répulsive est possible, il est donc rarement observé (**Schéma 1.7**).



**Schéma 1.7:** Modèles d'interactions  $\pi$ - $\pi$  de Hunter et Sanders, décalée (a), en forme de T (b) et face à face (c).<sup>17</sup>

Les interactions de Van der Waals<sup>18</sup> englobent trois types distincts de forces: les interactions entre deux dipôles permanents (*forces de Keesom*), les interactions entre un dipôle permanent et un dipôle induit (*forces de Debye*) et les forces de dispersion (*forces de London*). Ce sont des forces faibles (<8kJ/mol) et globalement non directionnelles.

Les principes et interactions exposés dans cette partie sont les concepts basiques de base la chimie supramoléculaire. L'union de ces phénomènes est employée pour l'élaboration de systèmes supramoléculaires plus ou moins complexes.

L'utilisation de ces systèmes supramoléculaires est très variée. Certains sont employés pour piéger des molécules au cœur de structures cristallines, alors que d'autres utilisent les interactions non covalentes réversibles pour former des auto-assemblages de molécules, qui aident à la compréhension des systèmes biologiques. Puis vient le domaine

Soc. **2004**, 126, 7690. d) F. G. Klärner, B. Kahlert, *Acc. Chem. Rev.* **2003**, 36, 919 ; e) J. C. Ma, D. A. Dougherty, *Chem. Rev.*, **1997**, 97, 1303.

<sup>18</sup> H. -J. Schneider, « Van der Waals forces » in *Encyclopedia of Supramolecular Chemistry*, Vol. 2, J. W. Steed, J. L. Atwood (Eds), Marcel Dekker, New York, NY, USA, **2004**, 1550.



de la médiation et de la détection d'espèces en solution, dans lequel nous nous plaçons, qui utilise la chimie « Hôte-Invité » avec l'élaboration de récepteurs supramoléculaires.

## *1.2. Discopus : un nouveau concept de récepteurs moléculaires*

### *1.2.1 Des récepteurs supramoléculaires au discopus*

La conception des récepteurs supramoléculaires nécessite de connaître la nature de la molécule cible. Ce processus repose sur la complémentarité de taille, de forme, de propriétés chimiques (charge, fonctions, acidité, dureté, ...) entre le récepteur et la cible. D'autres facteurs doivent cependant être considérés tels que le milieu, où prennent place les interactions. D'autres molécules présentes peuvent être compétitives de la cible ce qui nécessite une forte sélectivité du récepteur.

De nombreux récepteurs supramoléculaires ont été développés au cours des dernières décennies en utilisant ces principes. Ces systèmes bien adaptés sont utilisés comme détecteurs, pour la distribution de médicaments (« drug delivery »), en imagerie, pour la modélisation biologique ou en cosmétique thérapeutique.<sup>4</sup>

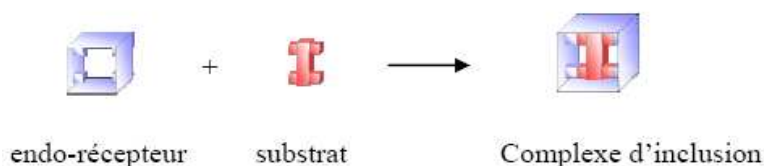
*Un nouveau concept de récepteurs moléculaires, les discopus, apporte à ce vaste domaine une originalité.*

#### *1.2.1.1 Les différentes classes de récepteurs*

Les principales molécules hôtes ou récepteurs moléculaires sont des structures macrocycles dont les sites d'interactions sont agencés autour d'un système aromatique rigide. Ces sites d'interactions sont positionnés de façon à former une surface concave capable d'englober des substrats convexes. Ces hôtes appelés *endo-récepteurs* sont analogues aux sites actifs des enzymes qui fixent un petit substrat à l'intérieur de leur grande cavité. (**Schéma 1.8**). Ainsi, en présence d'un substrat adéquat, la formation d'un complexe récepteur-substrat discret grâce à une reconnaissance moléculaire plus ou moins spécifique sera observée. Ces complexes discrets, encore appelés complexes d'inclusion<sup>19</sup>,

<sup>19</sup> A. Y. Robin, M. Meuwly, K. M. Fromm, H. Goessmann, G. Bernardelli, *CrystEngComm.*, **2004**, 6, 336.

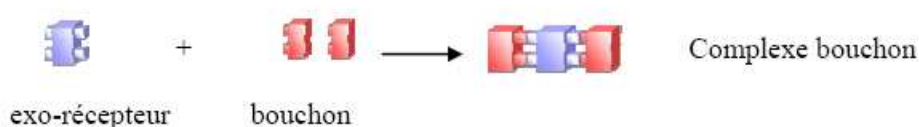
peuvent être organiques ou métallo-organiques, selon que le substrat soit organique chargé ou neutre, ou métallique.



**Schéma 1.8** : Représentation d'un complexe d'inclusion formé par l'association d'un endo-récepteur et du substrat complémentaire.

Depuis l'observation de tels phénomènes, une multitude de récepteurs, aux formes diverses, ont été conçus. On peut notamment citer les éthers couronnes, les cavitands<sup>20</sup>, ou encore les molécules cages<sup>21</sup> ainsi que les cryptands.<sup>22</sup> Par exemple, les éthers-couronnes développés par Pedersen<sup>23</sup>, ont montré des propriétés de complexation sélective des cations alcalins. La formation de tels complexes a permis de mettre en évidence la dissolution de sels inorganiques tels que  $\text{KMnO}_4$  dans des milieux organiques comme le benzène par transfert de phase solide-liquide.

En opposition à ceux-ci, il existe les *exo-récepteurs* qui présentent des sites d'interactions orientés de façon divergente. Suivant le type de substrat auquel il sera associé, il peut former deux types d'édifices auto-assemblés. Si le substrat, selon le nombre de ses sites d'interactions, ne permet pas l'itération du processus d'autoassemblage, il formera une entité appelée complexe bouchon (**Schéma 1.9**).<sup>24</sup>



**Schéma 1.9** : Représentation d'un complexe bouchon discret

<sup>20</sup> a) D. M. Rudkevich, G. Hilmersson, J. Rebek Jr., *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, 119, 9911 ; b) E. Roman, C. Peinador, S. Mendoza, A. E. Kaifer, *J. Org. Chem.*, **1999**, 64, 2577 ; c) A. R. Far, D. M. Rudkevich, T. Haino, J. Rebek Jr., *Org. Lett.*, **2000**, 2, 3465.

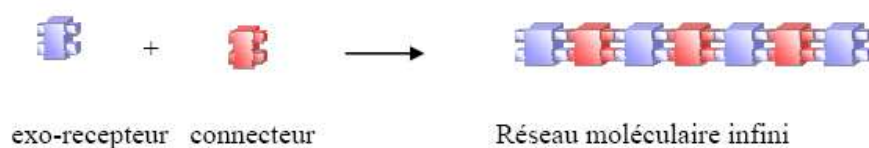
<sup>21</sup> L. R. Mac Gilliway, J. L. Atwood, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1999**, 38, 1018.

<sup>22</sup> B. Dietrich, J. M. Lehn, J. P. Sauvage, *Tetrahedron Lett.*, **1969**, 34, 2889.

<sup>23</sup> C. J. Pedersen, *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, 89, 7017.

<sup>24</sup> Thèse de David Pocić **2005**, *TECTONIQUE MOLECULAIRE: INFLUENCE DE LA NATURE DU TECTON - FLEXIBILITE, FONCTIONNALITE, DU METAL ET DE SON CONTRE-ION SUR LA TOPOLOGIE DES RESEAUX*.

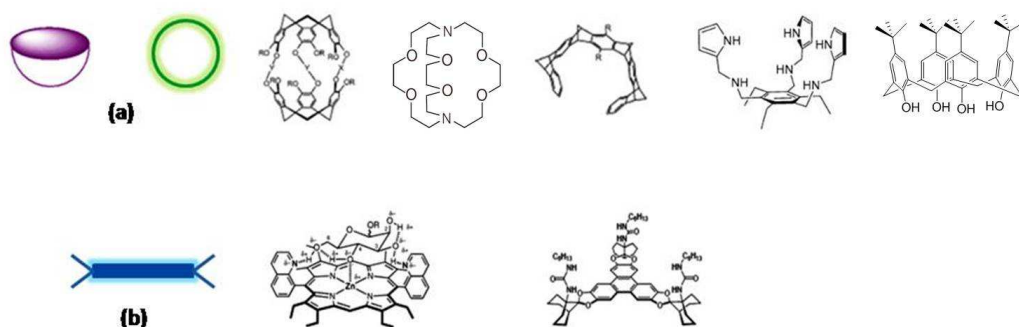
A contrario si le substrat ou connecteur possède au moins deux sites d'interactions dirigés de façon divergente, il permettra l'itération du processus d'assemblage et conduira ainsi à la formation d'entités infinies ou à des oligomères (**Schéma 1.10**).



**Schéma 1.10** : Représentation d'un réseau 1D

Parmi ces deux grandes classes de récepteurs supramoléculaires, nous nous intéresserons aux endo-récepteurs qui peuvent être regroupés dans deux catégories selon la nature de leur architecture centrale concave (**a**), ou plane (**b**) (**Schéma 1.11**). Les macrocycles, macrocycles, les récepteurs containers et les cages mais aussi les cavitands, les cryptophanes, les pinces et les clips peuvent être réunis au sein de la classe (**a**), alors que, la classe (**b**) regroupe des récepteurs à base plan (**Schéma 1.11**).

Hormis les récepteurs à base porphyrines (triphénylène, peu d'exemples d'hôtes à base large et  $\pi$ -étendue, sont décrits dans la littérature.<sup>25</sup>



**Schéma 1.11** : Schémas des différentes classes et exemples de récepteurs supramoléculaires. De gauche à droite : en haut : une cage, un cryptand, une pince, un tripode, un calix[4]arène ; en bas : récepteur à base porphyrine, triphénylène.

Les structures élaborées de ces différents récepteurs nécessitent des voies de synthèses fastidieuses et leurs propriétés de complexation ne sont pas toujours celles escomptées.

<sup>25</sup> H. Ogoshi, T. Mizutani, T. Hayashi, Y. Kuroda, in *The Porphyrin Handbook Vol 6*, **2000**, pp 279, C. Siering, S. Grimme, R. Siegfried, S. R. Waldvogel *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 1877.

*1.2.1.2 Méthodes de préparation des récepteurs*

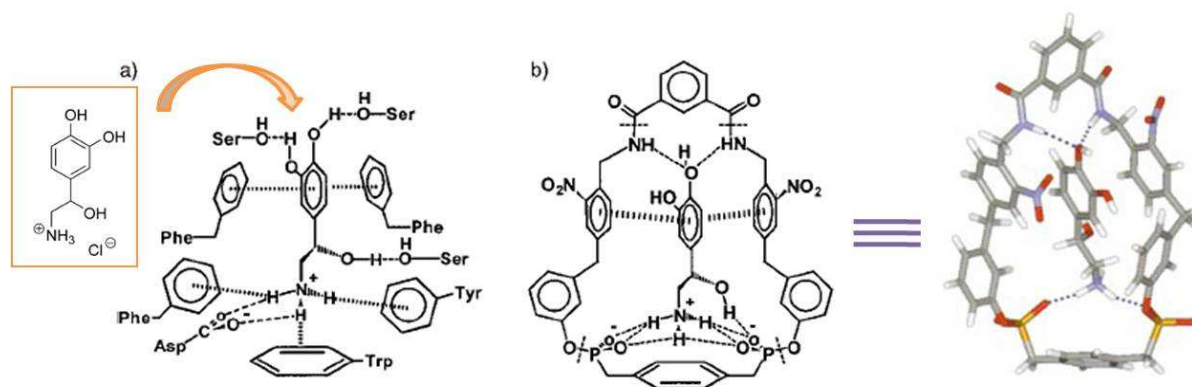
La construction de nano-architectures en chimie supramoléculaire préconise deux types d'approche synthétique:

- ❖ « Top-Down » : (descendante). Elle consiste à réduire et plus précisément à miniaturiser le récepteur naturel d'une cible donnée en éliminant les parties non utiles à la reconnaissance. Des calculs de modélisation moléculaire sont utilisés pour mettre en évidence la complémentarité de forme et de fonctions entre les deux espèces et optimiser la spécificité du récepteur face à cette cible.
  
- ❖ « Bottom-up » : (ascendante), consiste à construire brique par brique le récepteur, jusqu'à une structure complètement maîtrisée. C'est un peu comme une maison construite brique (moléculaire) par brique portant intrinsèquement au niveau moléculaire une ou plusieurs informations structurales nécessaires à leur future auto-organisation autour de la cible donnée.

Le cyclophane de Schrader (**Schéma 1.12b**)<sup>26</sup> est conçu selon la méthode Top-down en s'inspirant de la conformation du récepteur naturel noradrénergique  $\beta$  (**Schéma 1.12a**). Des calculs de modélisation moléculaire réalisés par simulations Monte-Carlo, avec un champ de force AMBER (**Schéma 1.12b**) montrent les interactions pouvant être mises en jeu par **b** avec la cible noradrénaline (*Interactions  $\pi$ - $\pi$ ,  $\pi$ -CH, liaisons hydrogènes, ion-ion*). Mais les études de complexation ne révèlent que de faibles constantes d'association ( $\sim 150 \text{ M}^{-1}$  déterminé par RMN dans un mélange MeOD/ D<sub>2</sub>O : 1/1). D'autres cyclophanes, de structures similaires, ont donc été développés afin d'optimiser les propriétés de reconnaissance. Mais à l'heure actuelle, aucune sélectivité pour la noradrénaline vis-à-vis des autres catécholamines n'a été vraiment démontrée.

---

<sup>26</sup> M. Herm, O. Molt, T. Schrader *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3148.



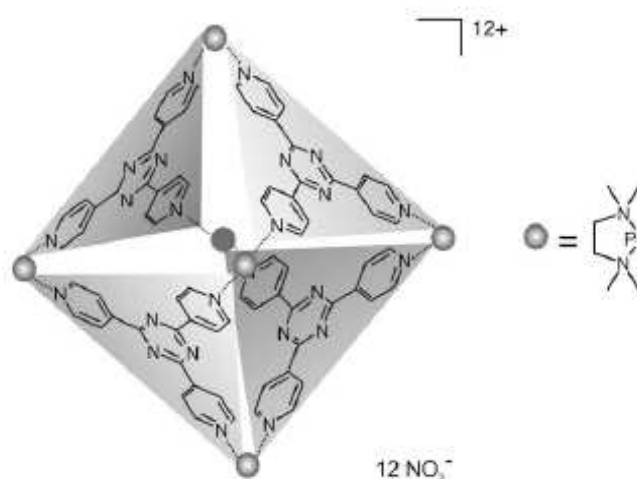
**Schéma 1.12:** Représentations schématiques du type d'interactions non covalentes entre la noradrénaline et le récepteur adrénergique  $\beta$  a), et le récepteur biomimétique biphosphaté de Schrader avec sa modélisation moléculaire à droite b).<sup>26</sup>

L'approche Top-down n'est pas une méthode aisée pour la réalisation de récepteurs hautement sélectifs d'une cible donnée. Le biomimétisme de récepteurs artificiels ne permet pas de reproduire la dynamique et la spécificité des systèmes biologiques. De plus les calculs de modélisation ou de dynamique moléculaire sur lesquels les chercheurs s'appuient souvent, ne permettent pas de prendre en compte tous les paramètres de la reconnaissance (les effets et la composition du solvant, les différentes interactions).

Le mode Bottom-up est donc plus souvent utilisé pour élaborer de nouveaux récepteurs moléculaires. Le groupe de Fujita a ainsi préparé plusieurs cages nanométriques hydrosolubles (**Schéma 1.13**)<sup>27</sup> à l'aide de liaisons de coordination via des complexes métalliques. La cage présentée ci-dessous possède une large cavité hydrophobe propice à la reconnaissance de larges molécules voire d'agrégats moléculaires. Cette cage est capable d'encapsuler sélectivement le tripeptide Ac-Trp-Trp-Ala-NH<sub>2</sub>, dans l'eau avec une constante d'association de 10<sup>6</sup> M<sup>-1</sup>, alors que pour le peptide Ac-Trp-His-Ala-NH<sub>2</sub>, aucune association n'est observée.<sup>28</sup>

<sup>27</sup> a) M. Fujita, M. Tominaga, A. Hori, B. Therrien, *Acc. Chem. Res.* **2005**, 38, 369 ; b) M. Yoshizawa, J. Nakagawa, K. Kumazawa, M. Nagao, M. Kawano, T. Ozeki, M. Fujita, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 1844; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 1810.

<sup>28</sup> S. Tashiro, M. Tominaga, M. Kawano, B. Therrien, T. Ozeki, M. Fujita, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 4546.



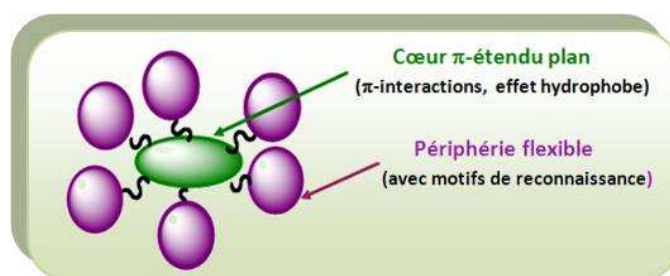
**Schéma 1.13** : Cage mise au point par Fujita. Approche Bottom-up.<sup>27</sup>

La méthode « Descendante » ne permet pas toujours un contrôle suffisant des caractéristiques dimensionnelles et structurales. La méthode « Ascendante » quand à elle permet d'appréhender la relation structure-propriétés en vue d'une application en reconnaissance moléculaire. Nous avons donc préféré le mode Bottom-up au mode Top-down pour la conception de nouveaux récepteurs moléculaires : *les discopus*, d'autant que ces molécules possèdent de nombreux degrés de liberté et sont difficilement modélisables.

### 1.2.1.3 Le concept des *discopus*

Comparée aux récepteurs à base plane (*paragraphe 1.2.1.1*), la classe **a** regroupe le plus grand nombre de récepteurs élaborés et étudiés pour la reconnaissance moléculaire.

Nous nous sommes intéressés à des récepteurs à base polyaromatique entourée de plusieurs substituants fonctionnalisés, agencés de façon peu préorganisée, pour la reconnaissance moléculaire : **Les *discopus*** (**Schéma 1.14**).



**Schéma 1.14** : Schéma représentatif d'un *discopus*

Le plan polyaromatique discoïdal (**Disc**) permettrait la reconnaissance par interactions- $\pi$  et/ou effet hydrophobe. Il offre la possibilité de propriétés photo-physiques et permet surtout d'organiser autour de lui une périphérie flexible de plusieurs substituants.

Ces substituants (**opus**) portent des groupements de reconnaissance moléculaire et permettent une éventuelle coopérativité.

L'objectif est d'évaluer le potentiel de reconnaissance de ces *discopus* et leur sélectivité. Les substituants pourront-ils agir en coopérativité entre eux et avec le cœur aromatique ? Une sélectivité pour une cible donnée peut elle être observée avec ce genre de système peu préorganisé ? La préorganisation est-elle donc indispensable ?

Le motif *triphénylène* a été choisi pour ses propriétés structurales et optiques intéressantes. De plus, dans la littérature, il n'existe que très peu d'exemples de récepteurs à base triphénylène.

Il est donc décrit, dans la suite de ce chapitre, l'intérêt du motif triphénylène en chimie supramoléculaire. Les différents exemples de récepteurs à base triphénylène seront également exposés afin de mettre en valeur l'originalité des *discopus*. Pour finir, les différentes familles de *discopus* à étudier seront présentées.

## 1.2.2 *Le triphénylène structure centrale des récepteurs moléculaires : les discopus*

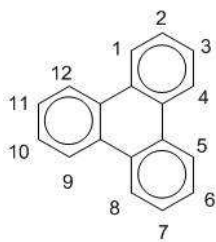
### 1.2.2.1 *Généralités sur le motif triphénylène en chimie supramoléculaire*

Le triphénylène (**Schéma 1.15**) est un triphénylène cyclique, dont le nom a été pour la première fois utilisé par Schultz<sup>29</sup> lorsqu'il voulut séparer les produits de pyrolyse du benzène.<sup>30</sup> Le triphénylène fut ensuite isolé en tant que sous-produits de type hydrocarbure de la préparation de diphénylène à partir de bromobenzène et de sodium.<sup>31</sup>

<sup>29</sup> H. Schmidt, G. Schultz *Ann.* **1880** 203, 118.

<sup>30</sup> M. Berthelot *Ann.* **1867** 142, 257.

<sup>31</sup> G. Schultz *Ann.* **1924** 174, 230.



**Schéma 1.15** : Structure et numérotation du triphénylène représentée selon Clar.

La *configuration électronique* du triphénylène est représentée selon le modèle de Clar<sup>32</sup> comme étant la plus stable. Clar prédit que les formes les plus stables d'hydrocarbures polycycliques aromatiques, contiennent uniquement des cycles à six carbones composés de six électrons  $\pi$  ou sans électron  $\pi$ . Ainsi le triphénylène est représenté avec trois noyaux aromatiques en périphérie où les électrons ont la plus grande probabilité de présence (**Schéma 1.15**). Sa numérotation selon la nomenclature IUPAC est indiquée ci-dessus.<sup>33b</sup>

Les triphénylènes sont substitués en position 2, 3, 6, 7, 10, 11 par des dérivés alkoxy. La taille du plan polyaromatique nu est de l'ordre de 9 Å et est supérieure au nanomètre pour celui d'un hexasubstitué (par des alcoyles par exemple ou la distance est prise d'oxygène à oxygène).<sup>34</sup>

La première *synthèse* de triphénylène fut réalisée par Mannich en 1904 à partir de la cyclohexanone en deux étapes mais avec seulement 8 % de rendement. Depuis de nombreuses voies de synthèses donnent accès à ce motif polyaromatique, mais deux principales peuvent être citées pour la préparation de triphénylènes hexasubstitués : <sup>23</sup>

- La voie des bi- ou triphényls (**Schéma 1.16**) qui fait intervenir une cyclisation oxydante à l'aide de Chlorure de Fer (III) ( $\text{FeCl}_3$ ), de Chlorure de molybdène ( $\text{MoCl}_5$ ), de Chlorure d'oxyde de vanadium ( $\text{VOCl}_3$ ), ...<sup>35</sup>

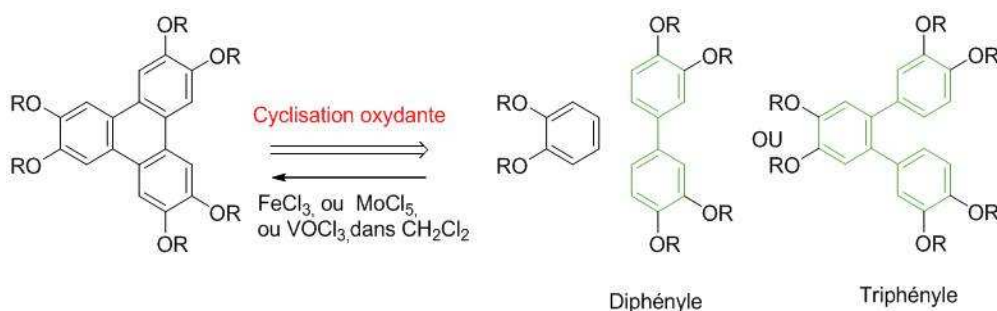
<sup>32</sup> a) E. Clar *Aromatische Kohlenwasserstoffe-Polycyclische Systeme*, 1st ed., Springer-Verlag : Berlin, Göttingen, Heidelberg, **1952** ; b) E. Clar *The Aromatic Sextet*, 1st ed., Wiley : London, **1972**.

<sup>33</sup> a) C. M. Buess, D. Lawson *Chem. Rev.* **1960**, 60, 313 ; b) D. Perez, E. Guiltan *Chem. Soc. Rev.* **2004**, 33, 274.

<sup>34</sup> S. R. Waldvogel, A. R. Wartini, P. H. Rasmussen, J. Rebek Jr *Tet. Lett.* **1999**, 40, 3515.

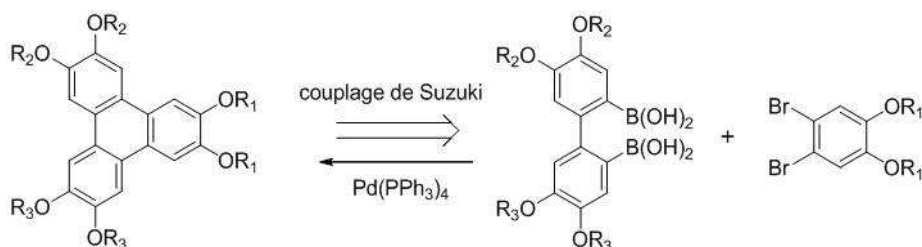
<sup>35</sup> S. Kumar, *Liq. Crystals* **2004**, 31, 1037.





**Schéma 1.16 :** Voies de préparation du motif triphénylène via des di- ou triphényles

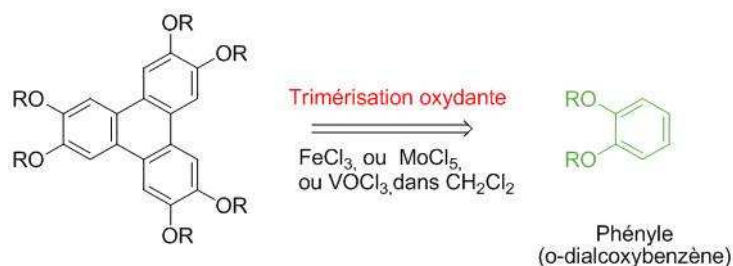
La voie des diphényles peut également utiliser des réactions de couplages au palladium de type Suzuki qui emploie du tétradiphénylphosphine de palladium (Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>) en tant que catalyseur (**Schéma 1.17**).<sup>23b</sup>



**Schéma 1.17 :** Préparation du motif triphénylène via des diphényles selon un couplage de Suzuki

Les réactifs diphényles et triphényles formés permettent d'accéder à des triphénylènes asymétriques. Cependant, ces voies ne fournissent que des rendements modérés et sont souvent compliquées par la formation de régioisomères.

- La voie des phényles nécessite l'utilisation d'un réactif dérivé *o*-dialcoxybenzène afin de réaliser une trimérisation oxydante à l'aide des mêmes oxydants décrits ci-dessus (**Schéma 1.18**).

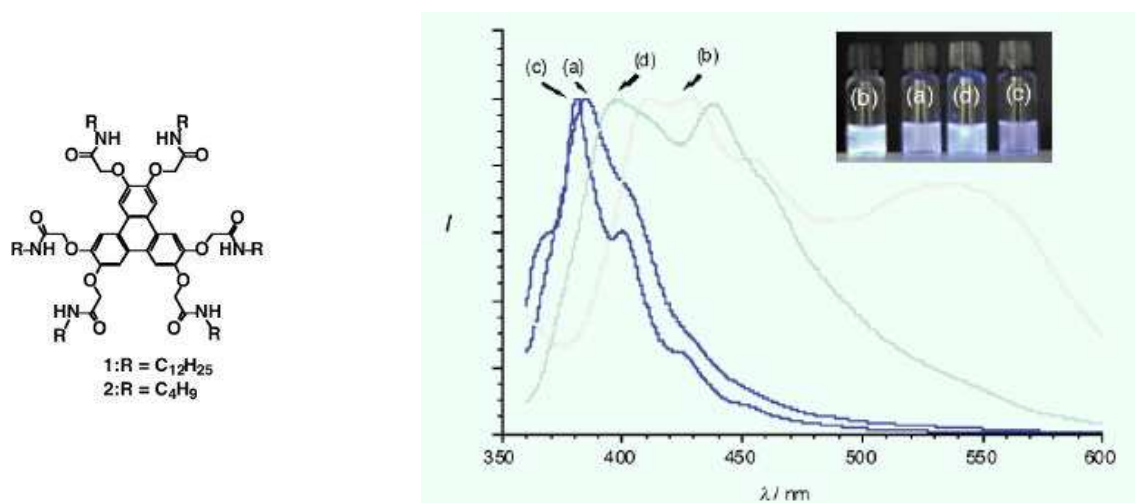


**Schéma 1.18 :** Voie de préparation du motif triphénylène via des *o*-dialcoxyphényles

L'efficacité de cette voie de synthèse dépend de l'oxydant employé (30-90 %). Mais elle reste la plus efficace et la plus rapide des voies d'obtention de triphénylènes hexasubstitués par des groupements identiques.

D'autres voies de synthèse, telles que la voie électrochimique<sup>36</sup> et celles utilisant des arynes,<sup>37</sup> ne sont pas décrites ici car, bien plus longues et fastidieuses, elles ne présentent pas d'intérêt dans l'élaboration des discopus.

La structure du triphénylène hexasubstitué et ses propriétés physiques (Emission de Fluorescence, absorption UV-Visible) (**Figure 1.1**) ont menés les chercheurs à s'y intéresser de plus près.<sup>38</sup>



**Figure 1.1 :** Spectres de fluorescence de **1** ( $5 \times 10^{-5}$  M) dans le chloroforme (a), dans le cyclohexane (b) ; spectre de fluorescence de **2** ( $5 \times 10^{-5}$  M) dans le chloroforme (c), gel de **2** ( $5 \times 10^{-5}$  M) dans le cyclohexane (d).  $\lambda_{ex} = 350$  nm. En photo :  $\lambda_{ex} = 365$  nm.

Les propriétés d'auto-assemblage des dérivés 2, 3, 6, 7, 10, 11-hexaalcoxytriphénylènes ont été exploitées dans le domaine des cristaux liquides.<sup>35</sup> Les cœurs triphénylènes ont tendance à s'auto-assembler par interactions  $\pi$ - $\pi$  et les chaînes carbonées par interactions de van der Waals.<sup>39</sup> La **Figure 1.2** montre l'influence de cette

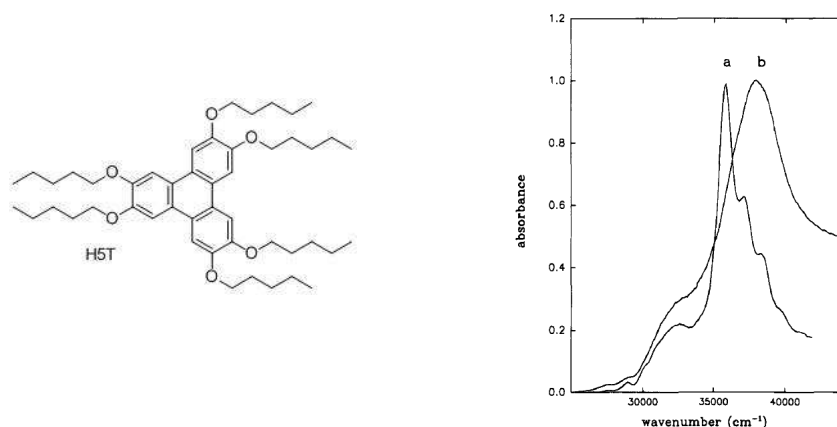
<sup>36</sup> a) K. Bechgaard and V. D. Parker, *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, 94, 4749; b) V. Le Berre, L. Angely, N. Simonet-Gueguen and J. Simonet, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1987**, 984; c) V. Le Berre, J. Simonet and P. Batail, *J. Electroanal. Chem.*, **1984**, 169, 325; d) J. Chapuzet and J. Simonet, *Tetrahedron*, **1991**, 47, 791.

<sup>37</sup> a) C. Romero, D. Pene, D. Perez, E. Guitian *Chem. Eur. J.* **2006**, 12, 5677, b) Z. Liu, X. Zhang, R. C. Larock *J. Am. Soc. Chem.* **2005**, 127, 15716 ; c) H. Yoshida, J. Ikadai, M. Shudo, J. Ohshita, A. Kunai *J. Am. Soc. Chem.* **2003**, 125, 6638. d) H. Yoshida, E. Shirakawa, Y. Honda, T. Hiyama *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 3247.

<sup>38</sup> M. Ikeda, M. Takeuchi, S. Shinkai, *Chem. Commun.* **2003**, 1354.

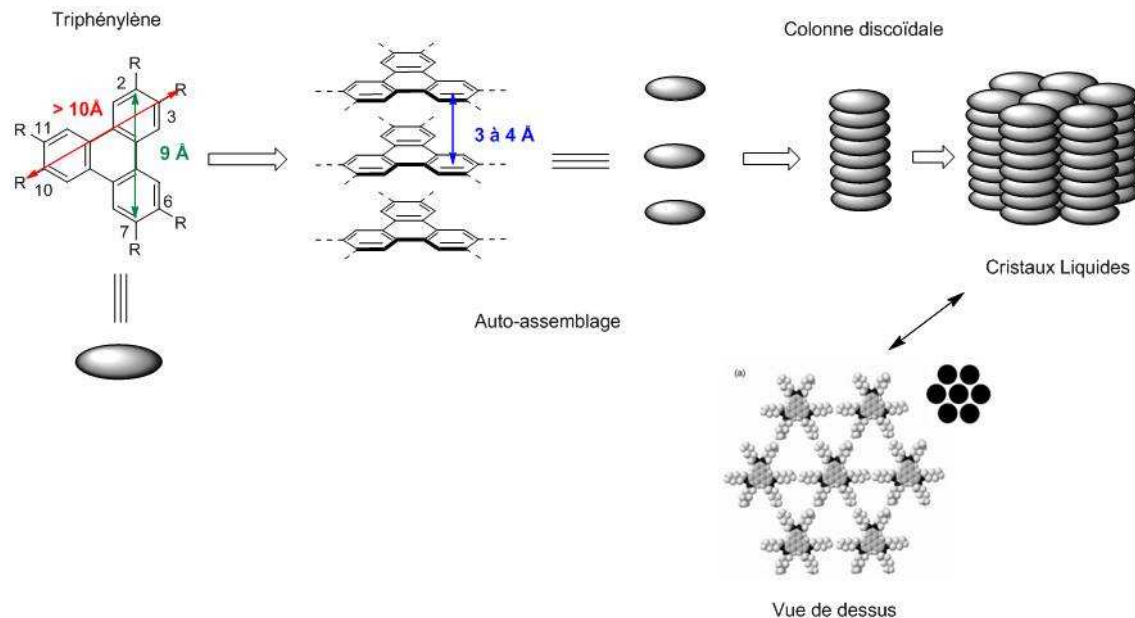
<sup>39</sup> P. J. Collings, M. Hird *Introduction to Liquids Crystals*, 1<sup>ère</sup> éd., Taylor and Francis : London, **1997**.

autoagrégation sur les propriétés physiques du composé triphénylène H5T (hexapentyloxytriphénylène). Le maximum d'absorption (a), du composé non agrégé, (b) est déplacé vers le bleu de  $2000\text{ cm}^{-1}$  lorsque l'autoagrégation a lieu.<sup>40</sup>



**Figure 1.2 :** Spectres d'absorption du H5T en solution dans le Dichlorométhane (a) et en crystal liquide à  $75^{\circ}\text{C}$ .<sup>40</sup>

Ils forment ainsi des systèmes colonnaires, dont la faible distance entre chaque cœur (3 à 4 Å) permet une migration de charge unidirectionnelle. Celle-ci peut varier selon la nature des substituants portés par le triphénylène et selon sa symétrie (**Schéma 1.19**).<sup>41</sup> Les triphénylènes peuvent ainsi présenter des propriétés de migration d'énergie.<sup>42</sup>



**Schéma 1.19:** Auto-assemblage de cristaux liquides de triphénylène hexasubstitués.

<sup>40</sup> D. Markovitsi, A. Germain, P. Millie, P. Lecuyert, L. K. Gallos, P. Argyrakis, H. Bengss H. Ringsdorf *J. Phys. Chem.*, **1995**, 99,1005.

<sup>41</sup> a) D. Adam, P. Schuhmacher, J. Simmerer, L. Haüssling, K. Siemensmeyer, K. H. Etbach, H. Ringsdorf, D. Haarer *Nature*, **1994**, 371, 141 ; b) Y. Maeda, D. S. S. Chandrasekhar, S. Kumar, *Liq. Cryst.* **2001**, 28, 1679.

<sup>42</sup> a) N. Boden, R. J. Bushby, J. Clements, *J. Chem. Phys.* **1993**, 98, 5920 ; b) D. Adam, F. Closs, T. Frey, D. Funhoff, D. Haarer, H. Ringsdorf, P. Schuhmacher *Phys. Rev. Lett.* **1993**, 70, 457.

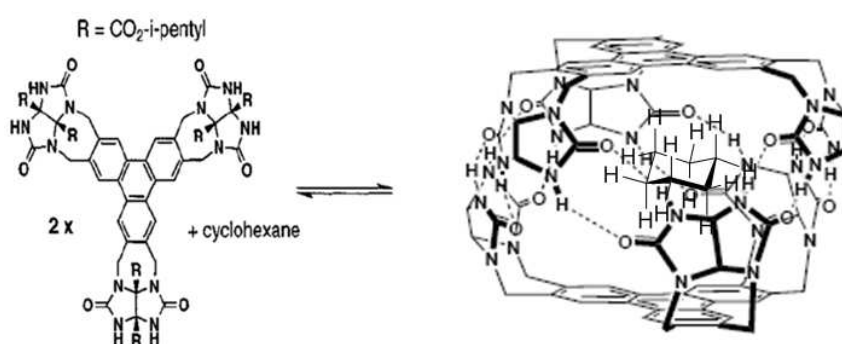
Après son utilisation du triphénylène dans ces assemblages moléculaires, le triphénylène a été employé dans un autre domaine de la chimie supramoléculaire : les récepteurs moléculaires.

### 1.2.2.2 Récepteurs à base triphénylène

Le premier à se pencher sur les propriétés de reconnaissance du triphénylène est le groupe de Rebek, en 1997, avec la préparation d'une capsule moléculaire. Puis Rebek collabore en 1999 avec Waldvogel sur la synthèse d'un récepteur à base triphénylène pour la reconnaissance de la caféine. Enfin, c'est en 2000 que le groupe de Stoddart réalise des ascenseurs moléculaires à base triphénylène.

#### 1.2.2.2.1 Capsule auto-assemblée par liaisons hydrogène

Les capsules sont des auto-assemblages réversibles de deux ou plusieurs sous unités qui se lient par des interactions intermoléculaires faibles. En milieu aqueux, elles ont la capacité d'encapsuler des molécules organique simples, le plus souvent par effet hydrophobe.<sup>43</sup> Ces assemblages sont réversibles à une échelle de temps comprise entre plusieurs heures et la milliseconde. Sherman a ainsi montré en 1995 que la rotation d'une molécule de pyrazine enfermée dans une capsule asymétrique est contrainte à ralentir, à l'échelle de temps de la RMN.<sup>44</sup>



**Figure 1.3 :** Encapsulation du cyclohexane par deux triphénylènes hexasubstitués par des groupes glycoluriles.<sup>45</sup>

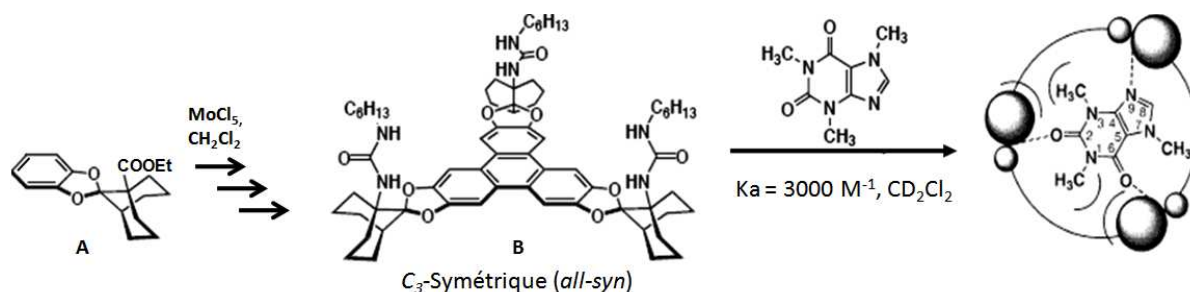
<sup>43</sup> G. V. Oshovsky, D. N. Reinhoudt, W. Verboom *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 2366.

<sup>44</sup> R. G. Chapman, J. C. Sherman *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 9081.

Dans la continuité de la conception des « softballs »,<sup>45</sup> Rebek réalise en 1997 la capsule présentée Figure 1.3. Celle-ci est formée par de simples liaisons hydrogènes entre les substituants glycoluriles portés par deux unités triphénylènes. L'objectif est d'étudier l'inversion de cycle « bateau-chaise » de la molécule de cyclohexane dans un milieu contraint qui est celui de la capsule (**Figure 1.3**). Rebek montre ainsi la capacité du système  $\pi$  du triphénylène à interagir, par interactions  $\pi$ -CH, avec les hydrogènes axiaux du cyclohexane, dans le dichlorométhane.<sup>46</sup> La molécule de cyclohexane est encapsulée préférentiellement sous sa forme chaise (état fondamental). Cette complexation semble être régie par des forces de Van der Waals favorables, qui à basse température (< à 241K) stabilisent cet état fondamental, diminuant ainsi l'énergie d'activation du passage à l'état intermédiaire demi-chaise (cyclohexane pratiquement plan). L'interconversion du cycle cyclohexane est ainsi ralentie.

#### 1.2.2.2 Récepteur de la caféine

Dans les années 2000, Rebek et Waldvogel utilisent le triphénylène comme base pour la réalisation d'un récepteur supramoléculaire tripodal préorganisé et rigide. Ils montrent que celui-ci permet une remarquable discrimination faciale de la caféine (**Figure 1.4**).<sup>47</sup>



**Figure 1.4:** Récepteur à base triphénylène de la caféine.<sup>47</sup>

Au début des années 2000, le récepteur **B** est isolé après plusieurs d'étapes, à partir du dérivé acétal **A**. La construction du cœur triphénylène reposait sur une réaction clé de trimérisation oxydante. Les auteurs ont utilisés dans un premier temps du pentachlorure de molybdène ( $\text{MoCl}_5$ ) comme oxydant mais les rendements trop faibles en **B** (18%) les font

<sup>45</sup> a) J. Kang, J. Rebek, Jr., *Nature* **1996**, 382, 239 ; b) S. Mecozzi, J. Rebek, Jr., *Chem. Eur. J.* **1998**, 4, 1016.

<sup>46</sup> M. Nishio, Y. Umezawa, M. Hirota, Y. Takeuchi *Tetrahedron* **1995**, 51, 8665.

<sup>47</sup> C. Siering, S. Grimme, R. Siegfried, S. R. Waldvogel *Chem. Eur. J.* **2005**, 11, 1877.

choisir une autre alternative en 2005: l'électrolyse galvanostatique (23%).<sup>48</sup> Mais cette trimérisation électrochimique n'est pas applicable à tout dérivé *o*-dialcoxybenzène. En effet, cette procédure ne peut se faire que sur des composés rigides tels qu'A, car la précipitation des isomères sur les électrodes permet d'éviter la suroxydation bien connue des triphénylènes hexasubstitués tel que l'hexaméthoxytriphénylène.<sup>49</sup>

Ce récepteur **B** montre un fort potentiel de reconnaissance moléculaire. En effet, la sélectivité du récepteur **B** pour la caféine s'explique par une complémentarité de forme et de fonctions. Des interactions  $\pi$ - $\pi$  se forment entre le cœur triphénylène riche en électrons et la caféine, pauvre en électrons. Des liaisons Hydrogène prennent également place entre les groupements accepteurs de la caféine et les NH des bras urée du récepteur.<sup>50</sup>

Dans la continuité, différents substituants sont introduits à la place des chaînes hexyles sur les urées. Le but est de créer une discrimination faciale par gêne stérique entre ces substituants et les groupements méthyles périphériques de la caféine. C'est ainsi le groupement 2-*ter*butyl-4-méthylcyclohexyle qui fournit les meilleurs résultats de sélectivité faciale. Les études faites par dichroïsme circulaire montrent un net changement de signe du signal prouvant la complexation préférentielle d'une des faces de la caféine.

Dernièrement, Waldvogel et son groupe ont réalisé l'extraction liquide-liquide de dérivés xanthines radiomarqués à l'aide du récepteur **B** dans un mélange Eau-toluène avec de bonnes affinités (comprises entre 58 et 31000 M<sup>-1</sup>).<sup>50</sup>

### 1.2.2.2.3 *Ascenseurs moléculaires*

Stoddart tente de prouver qu'il est possible de contrôler un assemblage multivalent.<sup>51</sup> En construisant la machine moléculaire ci-dessous, il utilise le concept de multivalence avec deux unités triplement branchées (**Figure 1.5**):

- Un sel de tris-bipyridinium hexafluorophosphate **1**
- un tris-éther couronne tritopique à base triphénylène **2**

<sup>48</sup> a) M. C. Schopolh, A. Faust, D. Mirk, R. Frohlich, O. Kataeva, S. R. Waldvogel *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 2987 ; b) S. R. Waldvogel, D. Mirk *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 4769.

<sup>49</sup> a) V. Le Berre, L. Angely, N. Simonet-Gueguen, J. Simonet *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1987**, 984-986 ; b) J.-M. Chapuzet, N. Simonet-Gueguen, I. Taillepiéd, J. Simonet *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 7405 ; b) J.-M. Chapuzet, J. Simonet *Tetrahedron* **1991**, 47, 791.

<sup>50</sup> M. Bomkamp, C. Siering, K. Landrock, H. Stephan, R. Frohlich, R. Siegfried, S. R. Waldvogel *Chem. Eur. J.* **2007**, 11, 3724

<sup>51</sup> a) M. C. T. Fyfe, J. N. Lowe, J. F. Stoddart, D. J. Williams, *Org. Lett.* **2000**, 2, 1221; b) J. D. Badjic, S. J. Cantrill, J. F. Stoddart, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 2288.c) M. Mammen, S.-K. Choi, G. M. Whitesides, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 2754; d) J. E. Gestwicki, C. W. Cairo, L. E. Strong, K. A. Oetjen, L. L. Kiessling *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 14922; e) P. I. Kitov, D. R. Bundle, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125,16271-16284. f) G. Ercolani, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 16097.

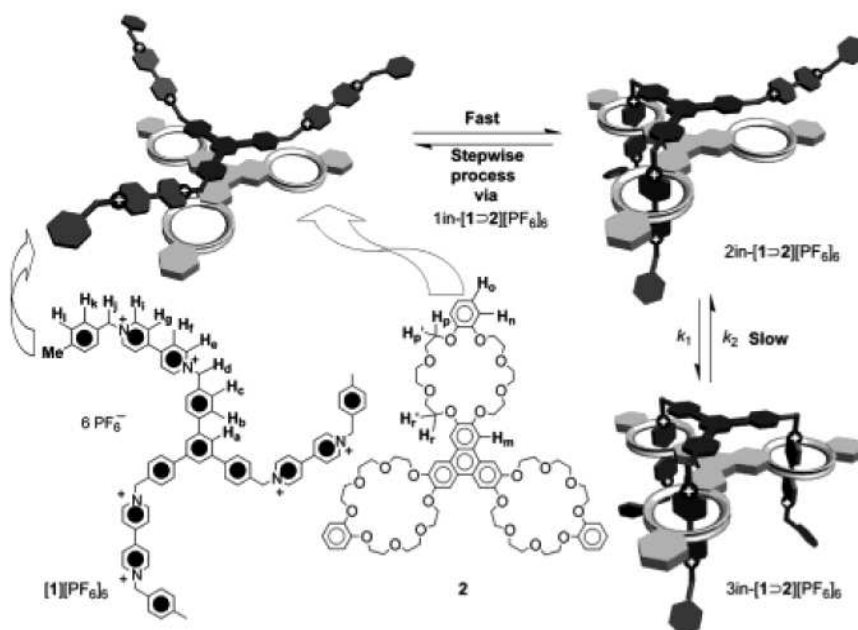


Figure 1.5 : Ascenseur moléculaire de Stoddart <sup>51</sup>

Cet auto-assemblage se fait selon deux étapes, une première est contrôlée cinétiquement et une seconde thermodynamiquement. La complexation se fait par des interactions  $\pi$ - $\pi$  entre les cycles catéchols de **2** et les unités trisbipyridium de **1**. Le cœur triphénylène de **2** met en jeu des interactions  $\pi$ - $\pi$  avec le cœur benzénoïde de **1**. Des interactions [C-H $\cdots$ O] apparaissent entre les oxygènes des éthers glycols et les protons en alpha du bipyridinium. Des études complémentaires ont montré que l'assemblage-désassemblage de ce système supramoléculaire pouvait être contrôlé de façon réversible et quantitative par ajout de base et d'acide dans l'acétonitrile.

Dans la description de ces trois récepteurs supramoléculaires, il est facile de voir le rôle primordial que joue le motif triphénylène au niveau de la reconnaissance. Il est le cœur de ces structures élaborées, rigides.

Dans la capsule de Rebek, il se sert du triphénylène pour faire des interactions  $\pi$ -CH avec la molécule de cyclohexane qu'il encapsule. Cependant, cette capsule à base triphénylène reste le seul exemple à avoir été décrit dans la littérature.

Grâce au triphénylène, le récepteur de Waldvogel peut reconnaître la caféine sélective par  $\pi$ -stacking et liaisons Hydrogène via les substituants qu'il porte. Cependant, sa faible variabilité de substituants périphériques ne permet pas la reconnaissance d'autres espèces et sa solubilité reste limitée aux solvants organiques.

L'ascenseur moléculaire de Stoddart utilise le triphénylène comme support pour agencer les trois éthers couronnes. Ce dispositif supramoléculaire reste un exemple rare de système supramoléculaire basé sur des interactions coopératives qui peut se faire et se défaire par voie chimique.

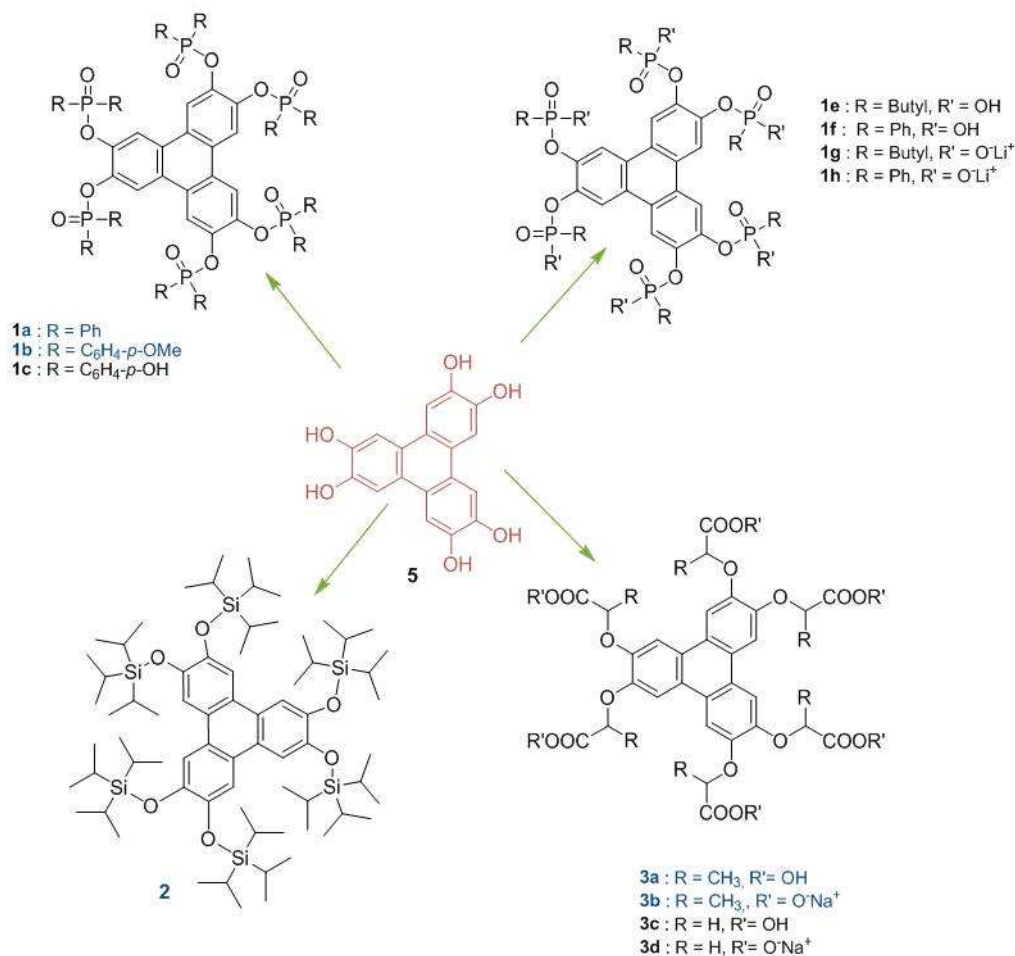
Cependant ces récepteurs à base triphénylène révèlent un tendon d'Achille : leur préparation. En effet, de nombreuses étapes de synthèse sont nécessaires à la construction de ces récepteurs, et les rendements ne sont pas toujours satisfaisants.

Ces différentes propriétés d'interactions et cette possibilité d'agencement qu'offre le motif triphénylène dans ces trois exemples de récepteurs tripodaux, nous a conduit à préparer un nouveau concept de récepteurs : les *discopus*. Nous proposons d'utiliser le triphénylène pour agencer six substituants en périphérie. Ces récepteurs vont permettre de travailler sur la coopérativité et la sélectivité, en modulant les interactions  $\pi$  et/ou effet hydrophobe avec le cœur polyaromatique et les interactions faibles en périphérie. Différentes familles ont été envisagées afin de moduler ces interactions faibles.

### *1.2.2.3 Les différentes familles de discopus*

Les familles de *discopus* varient selon les différents substituants périphériques (**Schéma 1.20**). Pour les *discopus 1* ce sont des substituants phosphinates qui ont été choisis, des groupements silylés pour les *discopus 2*, et des groupements carboxylates pour les *discopus 3*.





**Schéma 1.20** : Les Différentes familles de discopus.

Le choix des différents substituants a été fait pour différentes raisons:

✓ La nature de leur fonction chimique :

- Le groupement silylé, électrodonneur, permet d'enrichir électroniquement le noyau triphénylène pour la reconnaissance de cibles électro-déficientes.

**Objectif** : possibilité d'interactions  $\pi$ - $\pi$  sous contrôle électrostatique en milieu organique

- le groupement phosphinate est un bien connu comme accepteur de liaisons hydrogène et reconnaissance d'ammoniums.<sup>52</sup> Il permet également, avec son moment dipolaire, une meilleure solubilité dans les solvants polaires,

<sup>52</sup> a) Corbridge, D. E. C. *Phosphorus, an outline of its chemistry, biochemistry and technology 4th Ed.*; Elsevier: Amsterdam, **1990**; Chap. 14.1. b) Kaplan, L. J.; Weisman, G. R.; Cram, D. J. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 2226. c)

**Objectif** : possibilité Liaisons Hydrogène + interactions  $\pi$

- le groupement carboxylate permet des interactions ioniques et une solubilité du récepteur dans l'eau.

**Objectif** : possibilité d'interactions ioniques + effet hydrophobe

✓ La facilité d'introduction sur la plateforme triphénylène.

- Leur encombrement stérique est plus ou moins importants afin d'éviter l'autoagrégation du cœur triphénylène, propriété bien connue pour l'obtention de cristaux liquides ou de gels

Au cours de ce manuscrit, les propriétés des *discopus* **1a-b** et **2** seront étudiées dans le chapitre 2. Ils ont été confrontés, dans le chloroforme, à des cibles aromatiques offrant la possibilité de liaisons Hydrogène, afin de comprendre leur mode de reconnaissance en milieu organique.

Le couple de *discopus* **2a-b** a, dans le chapitre 3, été évalué en milieu tamponné vis à vis de cibles d'intérêt biologique, afin de mettre en évidence un éventuel effet hydrophobe lors de la reconnaissance.

Le chapitre 4 regroupe pour finir les travaux et les perspectives réalisés concernant la synthèse de cages à base triphénylène : les *discobox*.

# C *h*apitre 2:

## Discopus : une nouvelle classe de récepteurs

Les discopus sont des architectures peu préorganisées conçues pour une reconnaissance multivalente. Leur cœur discoïdal polyaromatique (Disc) peut interagir par interactions  $\pi$ - $\pi$  et sa périphérie de substituants fonctionnalisés (opus) permet d'une part d'éviter l'auto-agrégation du cœur triphénylène et d'autre part d'intervenir lors de la reconnaissance.

Dans ce chapitre, sont présentées la synthèse et les études réalisées sur les discopus phosphorylés **1a-b** et le discopus silylé **2**. Leurs structures cristallographiques ont été dans un premier temps étudiées, par diffraction des rayons X à partir de monocristaux, afin de connaître les interactions inter- et intra- moléculaires mises en jeu à l'état solide.

Puis, des études en milieu organique ont été menées par Résonance Magnétique Nucléaire (RMN) pour évaluer les propriétés de reconnaissance de ces discopus vis-à-vis de composés aromatiques et de donneurs de liaisons hydrogène.

Des résultats obtenus pour les discopus **1a-b** ont été complétés par des études de Micro-calorimétrie, dynamique moléculaire et Infra-rouge.

*Discopus : une nouvelle classe de récepteurs*

## 2.1 Synthèse et exploration des interactions à l'état solide

### 2.1.1 *Etudes préalables*

Les *discopus* phosphorylés **1a-b** et le *discopus* silylé **2** ont été conçus pour évaluer la participation du cœur polyaromatique à la reconnaissance moléculaire du récepteur. La plateforme triphénylène est-elle une simple architecture rassemblant des motifs de reconnaissance (comme les porphyrines...)<sup>53</sup> ou sa structure polyaromatique permet-elle également des interactions  $\pi$  ?

Cette problématique a été abordée dans les solvants organiques et non en milieu aqueux afin de ne pas tenir compte des effets hydrophobes dans le phénomène de reconnaissance.

Un autre volet d'étude concerne le rôle de la densité électronique de la structure discoïdale du *discopus* **2**. J. Sander et C. Hunter ont montré que les interactions  $\pi$ - $\pi$  étaient gouvernées par les forces électrostatiques et les forces de dispersion.<sup>54</sup> En disposant de récepteurs ayant des densités électroniques différentes, nous pourrions étudier les variations d'interactions  $\pi$ - $\pi$ . La modélisation moléculaire par calculs semi-empiriques fournit un outil pour estimer les répartitions électroniques de composés organiques: les surfaces de potentiel électrostatique (EPS). Cette stratégie a déjà été utilisée avec succès pour étudier la reconnaissance entre récepteurs clips et composés aromatiques de densité électronique différente (**Figure 2.1**).

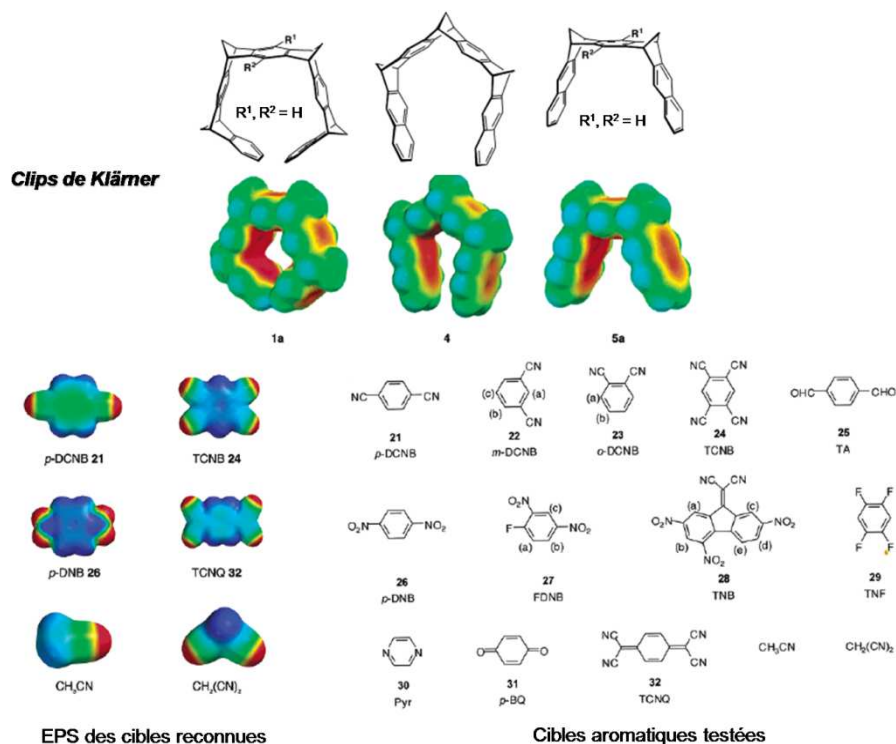
Les clips de Klärner, **1a**, **4** et **5a**, sont composés de structures polyaromatiques dont les EPS mettent en évidence leur caractère riche en électrons (**Figure 2.1**).<sup>55</sup> Ces récepteurs ne reconnaissent que des cibles aliphatiques ou aromatiques électro-déficientes. Les interactions mises en jeu sont alors régies par des forces électrostatiques.

---

<sup>53</sup> I. Higler, P. Timmermann, W. Verboom, D. N Reinhoudt, *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 2689.

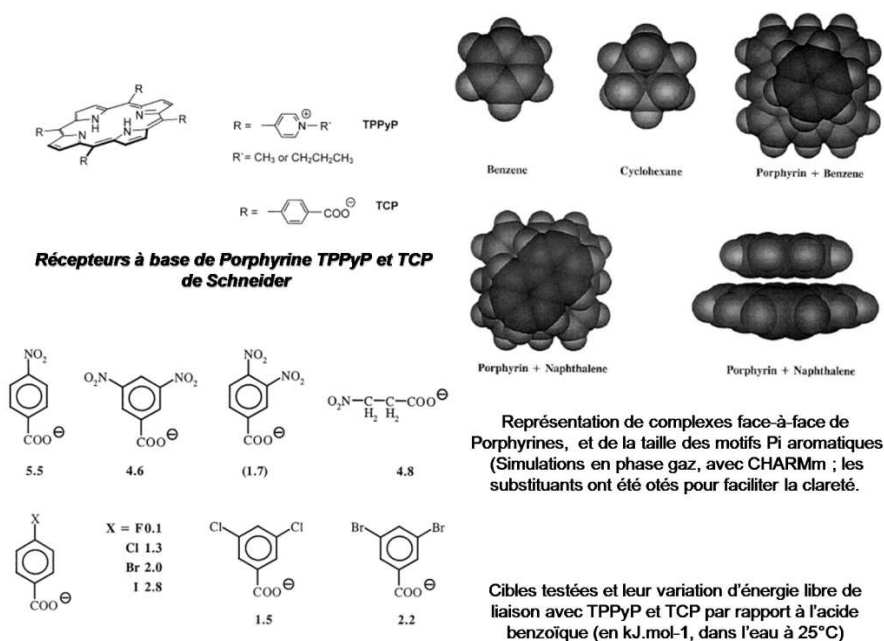
<sup>54</sup> a) C. A. Hunter, J. K. M. Sanders *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 5525 ; b) C. A. Hunter, K. R. Lawson, J. Perkins, C. J. Urch *J. Chem. Soc., Perkin Trans 2*, **2001**, 651.

<sup>55</sup> c) F. G. Klärner, B. Kahlert, *Acc. Chem. Rev.* **2003**, *36*, 919.



**Figure 2.1** : EPS des Clips de Klärner et de leurs cibles (Elles sont calculées à partir d'AM1 et leur code couleur varie de  $-25$  à  $+25$  Kcal.mol<sup>-1</sup>) (a).<sup>55</sup>

D'autres récepteurs, tels que ceux de Schneider, à base de Porphyrine, sont sous contrôle de forces de dispersion (**Figure 2.2**).<sup>56</sup>



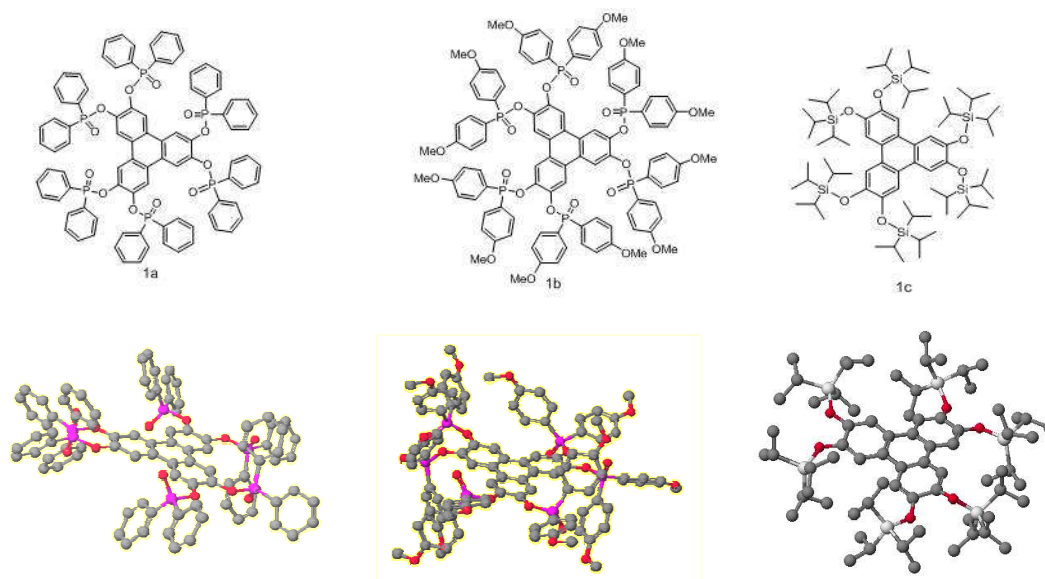
**Figure 2.2** : Récepteurs de Schneider contrôlés par des forces de dispersion.<sup>56</sup>

<sup>56</sup> H. -J. Schneider, « Van der Waals forces » in Encyclopedia of Supramolecular Chemistry, Vol. 2 ; H. -J. Schneider, L. Tianjun, M. Sirish, V. Malinovski, *Tetrahedron*, **2002**, 58, 779.

Plusieurs dérivés de l'acide benzoïque (**Figure 2.2**) sont étudiés afin de mettre en évidence le rôle de la taille du substrat dans la complexation avec le récepteur à porphyrines. Plus l'encombrement est important plus l'énergie libre augmente. Les forces de dispersion diminuent entraînant une association substrat-récepteur plus faible. La représentation de complexes simples ci dessus, permet de mieux rendre compte de ce que peut avoir comme influence cet encombrement.<sup>56</sup>

L'intérêt de ces deux familles de *discopus* repose sur la différence de répartition électronique, du cœur triphénylène, générée par la nature des bras en périphérie. En effet le *discopus 2* présente un cœur triphénylène électroniquement riche grâce à l'effet électrodonneur des substituants silylés, alors que les *discopus 1a-b* ont des bras phosphorylés électroattracteurs qui confèrent au cœur un caractère électroniquement déficient.

Des calculs de mécanique moléculaire de type MM2 ont été effectués afin de minimiser l'énergie de la molécule dans sa configuration la plus stable (**Figure 2.3**). Cette minimisation de géométrie permet de nous renseigner sur le positionnement des substituants. Les groupements phosphinates se positionnent de façon alternée les uns par rapport aux autres autour du cœur aromatique. Dans chacun des cas, ils forment ainsi une couronne autour du plan triphénylène. Une complexation préférentielle, par interactions  $\pi-\pi$ , d'espèces électroniquement déficientes pour le *discopus 2* et d'espèces électroniquement riches pour les *discopus 1* peut donc être envisagée si la reconnaissance se fait sous contrôle électrostatique.



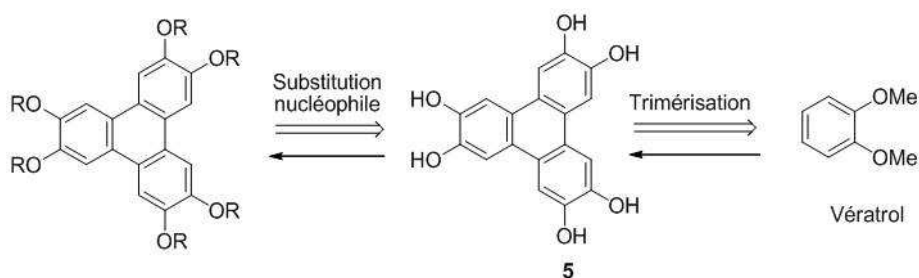
**Figure 2.3:** Structures moléculaires et géométries minimisées (calculs MM2), des *discopus 1a-b* et **2**

Cette différence de propriétés électroniques entre les deux familles de discopus va permettre d'évaluer plusieurs espèces aromatiques invitées et de tenter ainsi de mettre en évidence des interactions  $\pi$ - $\pi$  vis-à-vis des récepteurs **1-2**.

## 2.1.2 Synthèse

### 2.1.2.1 La trimérisation oxydante

L'étape clé de la synthèse de nos récepteurs consiste en la préparation de la plateforme hexahydroxylée **5** (**Schéma 2.1**). C'est sur celle-ci que seront fixés les différents motifs de reconnaissance souhaités. Cette plateforme est synthétisée, à partir du vétratole, selon une réaction clé: la *trimérisation oxydante*. Cette réaction de trimérisation correspond à trois couplages aromatiques oxydants de type « réaction de Scholl ». <sup>57</sup> Deux mécanismes peuvent être proposés: le premier fait intervenir des *radicaux-cations* comme intermédiaires réactionnels et le second, des *aréniums* (**Schéma 2.2**) ; mais selon la littérature, quand les substituants sont des groupements alkoxyles, alors le mécanisme se fait via les radicaux-cations. <sup>58</sup>

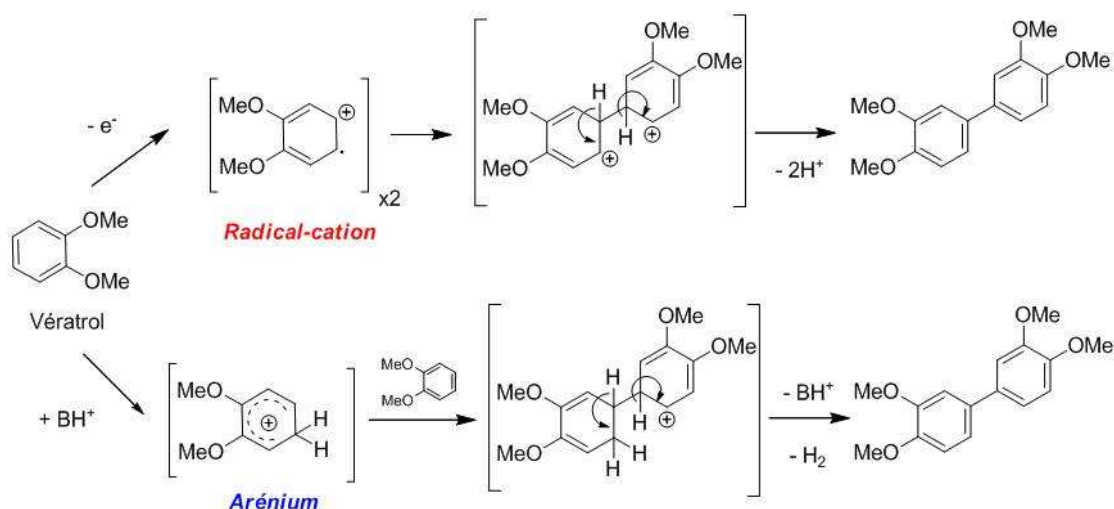


**Schéma 2.1:** Rétrosynthèse de la plateforme de base hexahydroxylée (**5**)

<sup>57</sup> (a) R. Scholl, J. Mansfeld *Ber. Dtsch. Chem. Ger.* **1910**, 43, 1734. (b) R. Scholl, C. Seer (**1912**). "Abspaltung aromatisch gebundenen Wasserstoffs und Verknüpfung aromatischer Kerne durch Aluminiumchlorid". *Justus Liebig's Annalen der Chemie* **394** (2): 111–177. (c) B. T. King, C. R. Roberston, P. Rempala, C. L. Hilton, J. D. Korinek and L. Gortari, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 2279. (d) P. Rempala, J. Kroulik, B. T. King, *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 5067.

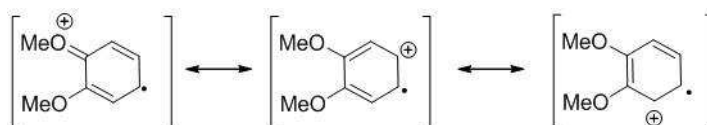
<sup>58</sup> P. Rempala, J. Kroulik, B. T. King, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 15002-15003. (b) Kovacic, M. B. Jones, *Chem. Rev.* **1987**, 87, 357. (f) F. Toda, K. Tanaka, S. Iwata, *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 3007. (d) P. T. King, F. O'Malley, *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 2803.





**Schéma 2.2:** Les deux types de mécanismes proposés pour la réaction de trimérisation oxydante

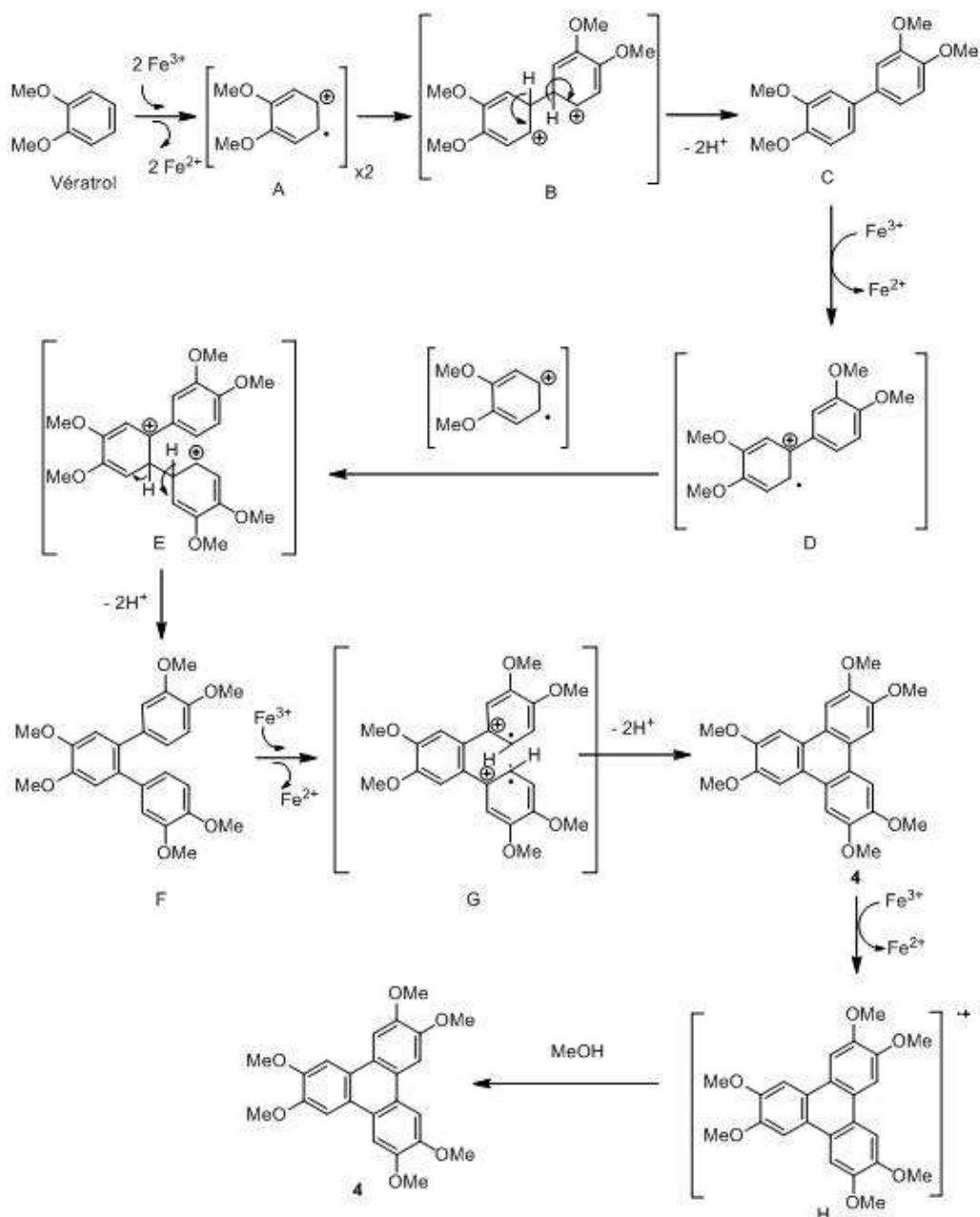
Dans le premier cas (*radical-cation*), une réaction d'oxydoréduction prend place entre le vétratrol, avec un potentiel d'ionisation de 1,05 eV, et le chlorure de Fer (III) ( $E_{\text{Fe}^{2+}/\text{Fe}^{3+}} = 0,77$  eV).<sup>59</sup> Les intermédiaires cationiques formés sont stabilisés par résonance (**Schéma 2.3**) mais aussi grâce au caractère électrodonneur des substituants méthoxyles du vétratrol. Ces groupements activent habituellement l'attaque de l'électrophile en positions *ortho* et en *para*, mais dû à l'encombrement stérique du groupement vicinal, l'électrophile viendra se positionner préférentiellement en position *para*. La régiosélectivité est donc optimisée et les rendements s'en trouvent augmentés.. Cette trimérisation s'applique donc efficacement aux dérivés *o*-dialcoxybenzéniques qui fournissent de meilleurs rendements.<sup>60</sup>



**Schéma 2.3:** Formes limites du radical-cation Vétratrol

<sup>59</sup> K. Bechgaard and V. D. Parker, *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, 94, 4749; V. Le Berre, L. Angely, N. Simonet-Gueguen and J. Simonet, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1987**, 984; V. Le Berre, J. Simonet and P. Batail, *J. Electroanal. Chem.*, **1984**, 169, 325; J. Chapuzet and J. Simonet, *Tetrahedron*, **1991**, 47, 791.

<sup>60</sup> S. Kumar, *Liq. Crystals* **2004**, 31, 1037.



**Schéma 2.4:** Mécanisme de la réaction de trimérisation oxydante via des radicaux-cations

Le vératrol réagit avec  $\text{FeCl}_3$  pour donner l'espèce radical-cation intermédiaire **A** qui réagit avec une autre molécule **A** pour fournir l'espèce **B** (Schéma 2.4). Après élimination de deux protons pour l'aromatisation, le diaryle **C** est obtenu. Le cycle d'oxydation continue jusqu'au triphénylène hexaméthoxylé **4**. Cependant, l'oxydation ne s'arrête pas là. En effet, la plateforme **4** se retrouve oxydée sous forme de radical-cation **H** à la fin du cycle car le  $\text{FeCl}_3$  est introduit en excès (3 équivalents). Ce n'est qu'après traitement au méthanol, source de protons, que le composé **4** est isolé.

Dans le deuxième cas (*arénium*), le mécanisme est celui de la réaction d'alkylation de Friedel-Craft, soit une substitution aromatique électrophile (**Schéma 2.4**). Elle repose sur une catalyse acide qui fournit l'intermédiaire arénium. La position *para* d'une autre molécule de véatrole, activée par les groupements méthoxyles, attaque l'arénium en position *para* également, où le carbocation y est stabilisé (**Schéma 2.2**). Un nouveau carbocation est formé et fourni le dérivé diaryle après aromatisation. Ce diaryle attaquera ensuite un autre arénium pour former au final le triphényle correspond. Après ré-aromatisation le catalyseur acide est régénéré et le noyau triphénylène isolé.<sup>58</sup>

En ce qui nous concerne, le mécanisme réactionnel de formation du triphénylène reposerait donc sur l'intervention de radical-cation car nous n'utilisons pas de catalyseur acide.

### 2.1.2.2 La synthèse des discopus

Le premier oxydant utilisé pour cette trimérisation fut le chloranil<sup>61</sup> dans les années 60. Désormais, le chlorure de fer (III) est le plus fréquemment utilisé, dû à son faible coût et sa facilité d'utilisation. Cependant, il n'est pas tolérant vis-à-vis de toutes les fonctions chimiques. C'est pourquoi nous préparons d'abord la plateforme **5** pour ensuite la fonctionnaliser, au lieu de trimériser un benzène fonctionnalisé.

D'autres oxydants plus chimiotolérants, tels que le Chlorure de molybdène ( $\text{MoCl}_5$ )<sup>62</sup> et le PIFA (phényliodine (III) bis(trifluoroacétate))<sup>63</sup> peuvent être employés. Néanmoins ils restent plus contraignants d'utilisation.  $\text{MoCl}_5$  est extrêmement sensible à l'air et nécessite l'emploi d'une boîte à gants et l'utilisation du PIFA se fait avec du  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  qui nécessitent la mise au point d'un ratio entre les deux réactifs.

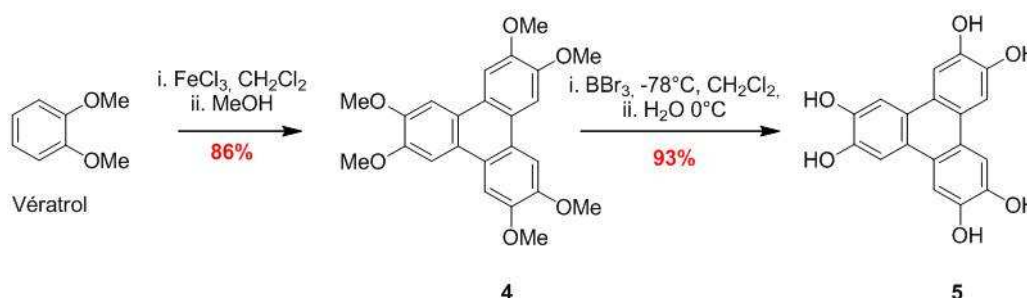
Le chlorure de fer (III) est donc le meilleur candidat pour jouer le rôle d'oxydant lors de cette trimérisation oxydante.

<sup>61</sup> a) I. M. Matheson, O. C. Musgrave and C. J. Webster, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*, **1965**, 278; b) O. C. Musgrave and C. J. Webster, *J. Am. Chem. Soc.*, **1971**, 139; c) M. Piatelli, E. Fattorusso, R. A. Nicolaus and S. Magno, *Tetrahedron*, **1965**, 21, 3229; d) C. Destrade, M. C. Mondon and J. Malthete, *J. Phys. Colloq.*, **1979**, 40, C3; e) O. C. Musgrave, *Chem.Rev.*, **1969**, 69, 499.

<sup>62</sup> a) S. Kumar and M. Manickam, *Chem Commun*, **1997**, 1615. b) S. Kumar and S. K. Varshney, *Synthesis*, **2001**, 305. c) S. Kumar, S. K. Varshney, M. Manickam, D. S. Shankar Rao, S. KrishnaPrasad, *J. Mater. Chem.*, **2000**, 10, 2483. d) P. Rempala, J. Kroulik, B. T.King, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 15002.

<sup>63</sup> a) H. Tohma, H. Morioka, S. Takizawa, M. Arisawa, Y. Kita *Tetrahedron*, **2001**, 57, 345 ; b) Y. Kita, H. Tohma, K. Hatanaka, T. Takada, S. Fujita, S. Mitoh, H. Sakurai, S. Oka *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 3684 ; c) H. Hamamoto, G. Anilkumar, H. Tohma, Y. Kita *Chem. Eur. J.* **2002**, 8, 23, 5377 ; d) H. Hamamoto, G. Anilkumar, H. Tohma, Y. Kita *Chem. Comm.* **2002**, 450 ; e) I. Moreno, I. Tellitu, J. Etayo, R. Sanmartin, E. Dominguez *Tetrahedron*, **2001**, 57, 5403-5411 ; f) F. Churruca, R. Sanmartin, I. Tellitu, E. Dominguez *Eur. J. Org. Chem.*, **2005**, 57, 2481; g) T. Wirth *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 3656.

Dans les années 90, Bushby<sup>64</sup> améliore les conditions réactionnelles en utilisant FeCl<sub>3</sub> dans le dichlorométhane à température ambiante pendant 15 heures (**Schéma 2.5**). Un traitement du milieu réactionnel au méthanol suivi d'une filtration, permet ainsi d'isoler la plateforme hexaméthoxylée **4** avec un rendement de 86 %. Une déméthylation à l'aide de tribromoborane, à -78°C, dans le dichlorométhane, fournit le composé **5** avec un rendement de l'ordre de 93 %, après traitement à l'eau et filtration.<sup>65</sup> Habituellement, de l'acide sulfurique en faible concentration (0, 3 %) <sup>64a</sup> est ajouté pour amorcer la réaction, mais dans notre cas, son utilisation n'a révélé aucune différence, il n'a donc pas été employé.



**Schéma 2.5:** Synthèse de la plateforme de base hexahydroxylée (**5**)

Après une purification par séchage *in vacuo*, la plateforme **5** est mise en réaction dans le THF avec de la triéthylamine en présence du dérivé chloré correspondant : chlorure de diphénylphosphinate<sup>66</sup> (**6**) pour les *discopus* **1a-b** et chlorure de triisopropylsilane (**7**), pour le *discopus* **2** (**Schéma 2.6**). Ces substituants ont été choisis pour leur facilité d'introduction sur la plateforme mais surtout pour leur taille imposante permettant un couronnement du cœur triphénylène. Le substituant triisopropylsilyle est le seul parmi les autres dérivés silylés usuels (triméthylsilane, triéthylsilane, triphénylsilane) à avoir permis d'isoler un *discopus*, le *discopus* **2**. Pour les autres, une coupure des fonctions silylées est observé après colonne chromatographique.

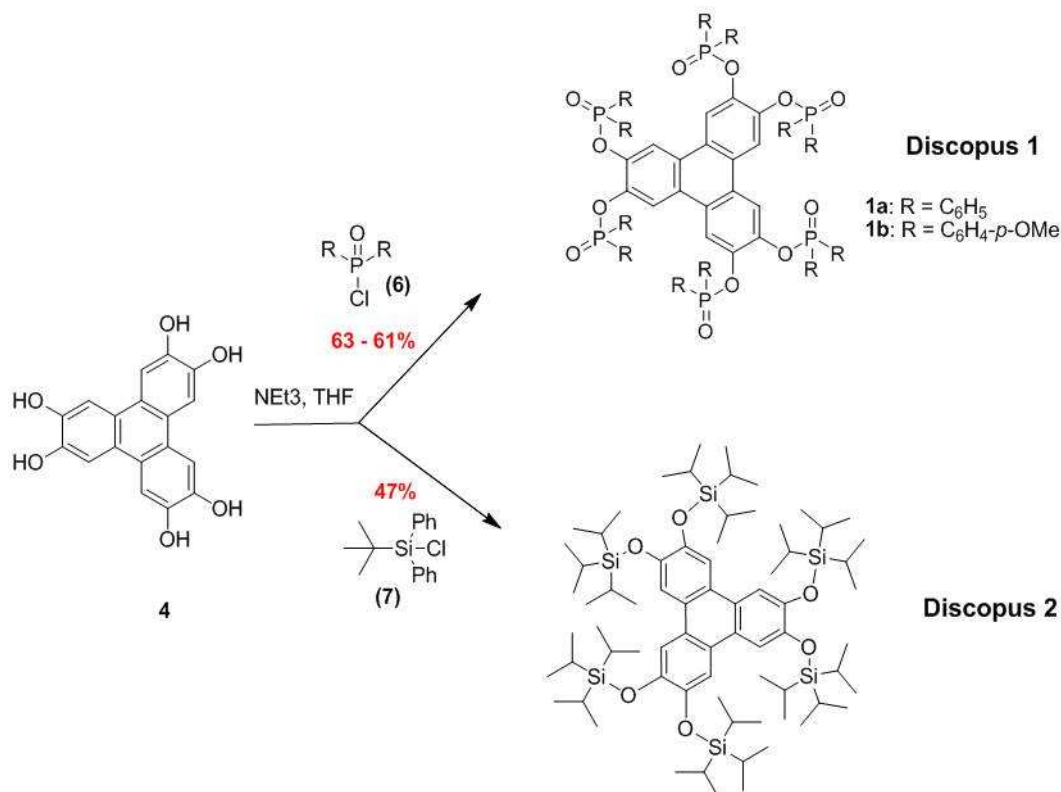
Le composé **2** est purifié sur colonne chromatographique alors que les *discopus* **1** sont purifiés par précipitation dans l'acétate d'éthyle. Les récepteurs **1** et **2** sont obtenus

<sup>64</sup> a) N. Boden, R. C. Borner, R. J. Bushby, A. N. Cammidge and M. V. Jesudson, *Liq. Crist.* **1993**, *15*, 851. b) N. Boden, J. Bushby, and A. N. Cammidge *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1994**, 465. c) N. Boden, R. J. Bushby, A. N. Cammidge and G. Heddock, *Synthesis*, **1995**, 31. d) N. Boden, R. J. Bushby, Q. Liu and O. R. Lozman, *J. Mater. Chem.* **2001**, *11*, 1612.

<sup>65</sup> b) D. R. Beattie, P. Hindmarsh, J. W. Goodby, S. D. Haslam, R. M. Richardson, *J. Mater. Chem.* **1992**, *2*, 1261.

<sup>66</sup> a) M. J. P. Harger, S. Westlake, *Tetrahedron* **1982**, *38*, 1511; b) D. L. J. Clive, S. Kang, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 6083.

grâce à une synthèse efficace, réalisée en trois étapes, avec des rendements globaux de l'ordre de 50 %.



**Schéma 2.6** : Synthèse des discopus 1 et 2

Cette voie modulable permet d'accéder à des structures supramoléculaires hexasubstituées de manière efficace en terme de cout et de temps. Ceci est rarement le cas dans l'élaboration de récepteurs supramoléculaires dont la recherche de sélectivité entraîne souvent une grande conception structurale.<sup>67</sup> Par exemple, les récepteurs rigides à base triphénylène, cités dans le chapitre 1, sont synthétisés après sept étapes en moyenne et avec des rendements globaux compris entre 8 et 23%.<sup>68</sup>

Cette voie de synthèse rapide et efficace a donc permis d'obtenir en quantité requise nos *discopus* afin d'étudier leurs propriétés.

<sup>67</sup> *Comprehensive Supramolecular Chemistry* (eds.: J.-M. Lehn *et al.*), Elsevier, **1996**, 1-11.

<sup>68</sup> Récepteurs rigides à base triphénylène: a) B. M. O'Leary, R. M. Grotzfeld, J. Jr Rebek, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 11701; b) S. R. Waldvogel, A. R. Wartini, P. H. Rasmussen, J. Jr Rebek, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3515; c) S. R. Waldvogel, R. Fröhlich, C. A. Schalley, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2472; d) M. C. Schopohl, C. Siering, O. Kataeva, S. R. Waldvogel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 2620; e) M. Bomkamp, C. Siering, K. Landrock, H. Stephan, R. Fröhlich, S. R. Waldvogel *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 3724; f) M. C. T. Fyfe, J. N. Lowe, J. F. Stoddart, D. J. Williams, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1221; g) J. D. Badjic, S. J. Cantrill, J. F. Stoddart, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 2288.

### 2.1.3 *Etudes des structures aux rayons-X*

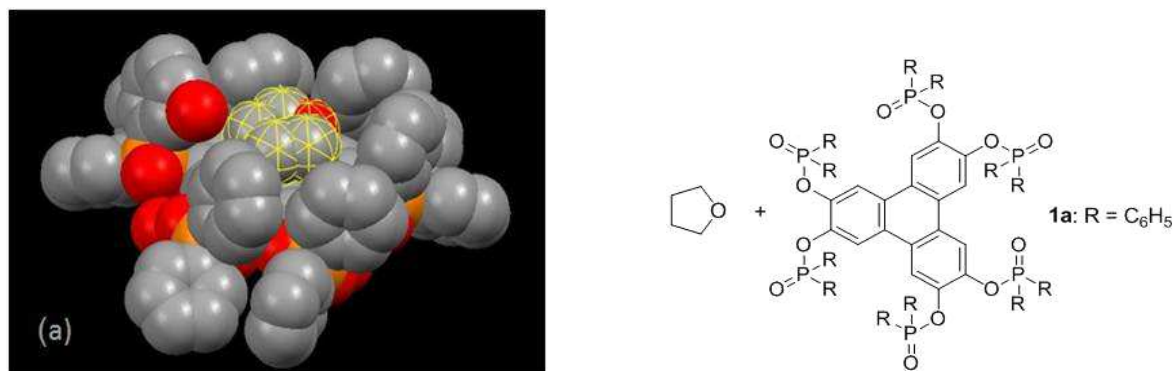
Les analyses des structures aux rayons-X ont été réalisées à l'université Louvain-la-Neuve, en Belgique, avec la collaboration du Professeur Bernard Tinant du laboratoire de Cristallographie.

La diffraction des rayons-X par des monocristaux permet d'obtenir des informations sur l'organisation tridimensionnelle des molécules à l'état solide. La nature et la taille du composé organique peuvent être déterminées. Les longueurs de liaisons, les angles dièdres, les distances inter-atomiques peuvent également être mesurées. Le logiciel utilisé pour ces représentations est le logiciel Mercury 1.4.2.<sup>69</sup>

En raison de la rotation des substituants ou du désordre, les affinements des structures cristallographiques des *discopus* **1a** et **2** convergent difficilement. Malgré de nombreux essais la marge d'erreurs sur le positionnement des atomes reste d'environ 20 %. Les distances mesurées ne peuvent donc pas être aussi précises que pour le *discopus* **1b** mais restent cependant exploitables.

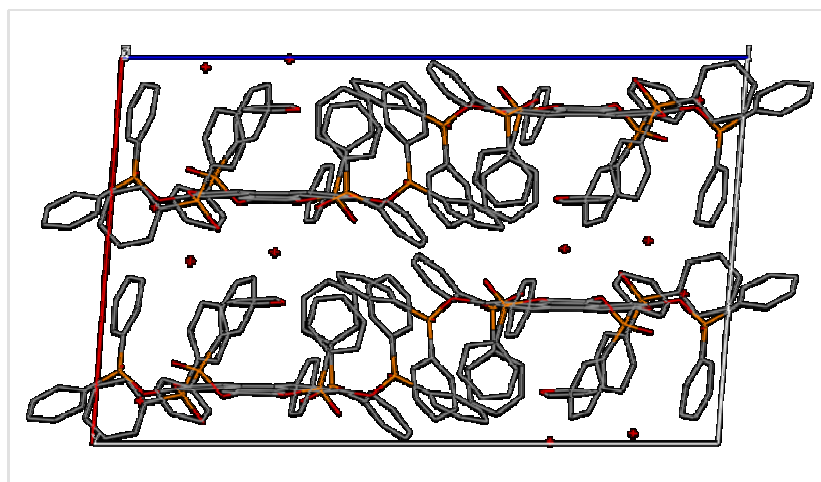
#### 2.1.3.1 *Discopus 1a @ THF*

Le *discopus* **1a** (**Figure 2.4**) a été cristallisé par évaporation lente d'un mélange dichlorométhane : THF. La stoechiométrie observée dans cette maille cristalline monoclinique (**Image 2.1**) est **1a**•THF•3H<sub>2</sub>O (**Image 2.2**).



**Figure 2.4** : Structure moléculaire et cristalline du *discopus* **1a** avec le THF

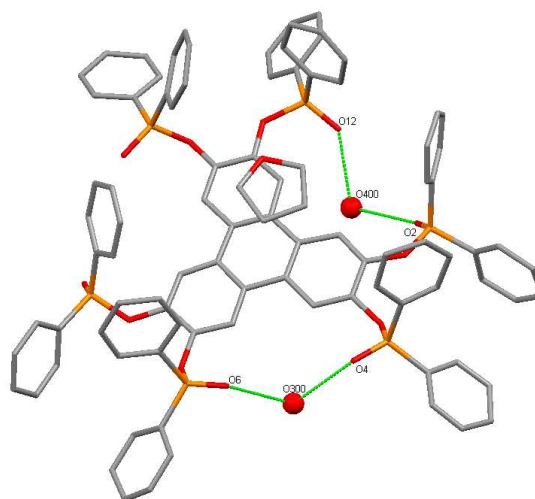
<sup>69</sup> Logiciel Mercury version 1.4.2, [www.ccdc.cam.ac.uk](http://www.ccdc.cam.ac.uk), site de la Cambridge Crystallographic Data Center.



**Image 2.1:** Maille monoclinique de groupe d'espace P21/a

La position des groupements phosphinates est régie par les liaisons Hydrogène. Chacune met en jeu deux fonctions (P=O) phosphinates et une molécule d'eau représentée par un trait sur l'**image 2.2**. La longueur de chaque liaison Hydrogène a été calculée entre l'atome d'oxygène accepteur (A) et l'atome d'oxygène du donneur (D-H) (**Tableau 2.1**). Leurs distances  $P=O \cdots OH_2 \cdots O=P$  ( $d(D \cdots A)$ ) varient entre 2,76 et 2,85 Å. Ces liaisons Hydrogène fortes<sup>70</sup> sont classiques pour des dérivés d'oxydes de phosphine<sup>71</sup> mais après une recherche bibliographique il semblerait que cela soit le premier exemple de liaison coopérative avec l'eau.

<i>D-H</i>	<i>P=A</i>	<i>d(D<sup>⋯</sup>A)</i>
O30-H	P2=O4	2.76
O30-H	P3=O6	2.78
O40-H	P1=O2	2.77
O40-H	P6=O12	2.85



**Table 2.1:** Longueurs des liaisons Hydrogènes ( $D-H \cdots A$ ); distance ( $d$ , Å) et **Image 2.2:** Liaisons Hydrogènes (traits verts) entre le discopus **1a** et deux molécules d'eau, la troisième molécule d'eau a été enlevée pour plus de clarté.

<sup>70</sup> G. R. Desiraju, T. Steiner, *The weak Hydrogen bond in structural chemistry and biology*, Oxford University Press, Inc. New York, **1999**.

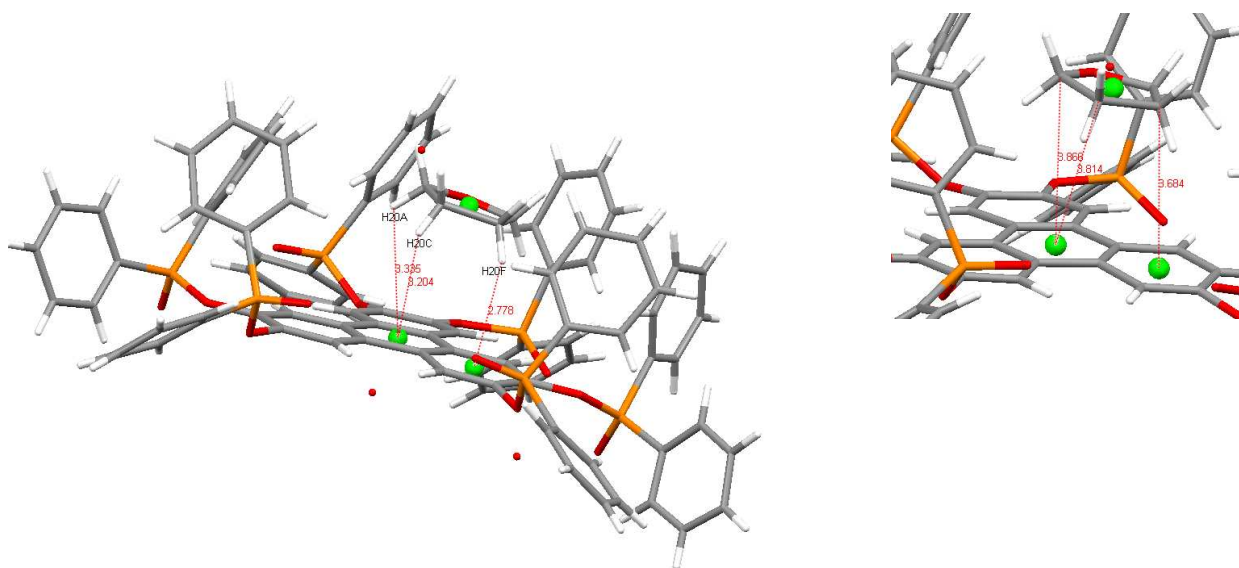
<sup>71</sup> B. M. Kariuki, K. D. M. Harris, D. Philp, J. M. A. Robinson, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12679

Ce complexe discopus **1a-THF** permet de mettre en évidence une proximité  $\pi$ -CH entre les fonctions CH du THF et le coeur aromatique du triphénylène (**Image 2.3**). Les distances mesurées entre les centroïdes aromatiques et les atomes d'Hydrogène (ou de Carbone) des liaisons CH du THF sont réunies dans le **Tableau 2.2**. Elles ont comprises entre 2,77 et 3,39 Å pour ( $C-H\cdots\pi$ ) et entre 3,68 Å et 3,86 Å pour ( $\underline{C}-H\cdots\pi$ ).

C-H	Centroïde $\pi$	$d(C-H\cdots\pi)$	$d(\underline{C}-H\cdots\pi)$
C202-H20A	C1 (centre du triphénylène)	3,39	3,86
C203-H20C	C1 (centre du triphénylène)	3,20	3,81
C205-H20F	C2 (second du triphénylène)	2,77	3,68

**Table 2.2:** Longueurs des distances  $\pi$ -CH : distance ( $d$ , Å)

Au sein même d'une protéine, des interactions  $\pi$ -CH peuvent être mesurées entre résidus d'acides aminés. Elles sont alors comprises entre 3,7 et 3,8 Å et sont considérées comme des interactions fortes.<sup>72</sup> Ainsi, les distances courtes, mesurées ci-dessus entre le *discopus 1a* et le THF, peuvent être considérées comme des interactions  $\pi$ -CH.



**Image 2.3:** Longueurs des distances  $\pi$ -CH entre le coeur triphénylène et la molécule de THF.

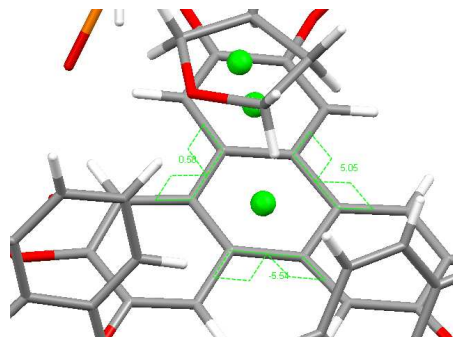
Distances  $CH\cdots\pi$  (à gauche);  $\underline{C}H\cdots\pi$  (à droite en haut)

<sup>72</sup> M. Nishio, M. Hirota, Y. Umezawa, *The CH/ $\pi$  Interaction. Evidence, Nature and Consequences*, Wiley-VCH, New-York, **1998**; b) H. Takahashi, S. Tsuboyama, Y. Umezawa, K. Honda, M. Nishio, *Tetrahedron* **2000**, 56, 6185; c) H. Takemura, T. Iwanaga, T. Shinmyozu, *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 6687; d) M. Brandl, M. S. Weiss, A. Jabs, J. Sühnel, R. Hilgenfeld, *J. Mol. Biol.* **2001**, 307, 357.

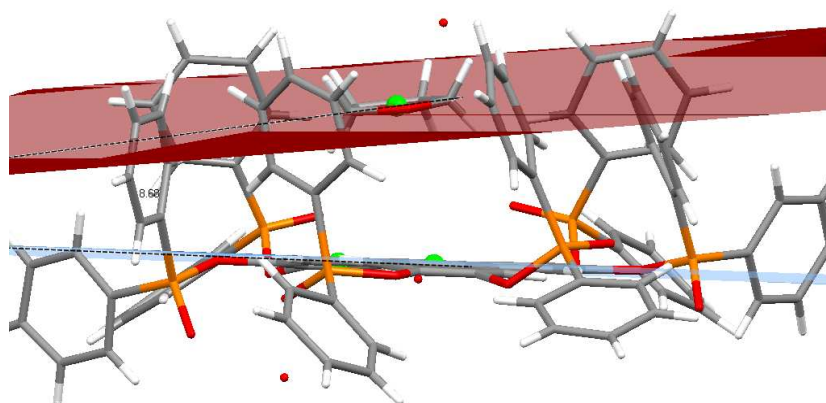


Un angle de torsion d'environ 5° du plan contenant le triphénylène montre que le cœur n'est que très légèrement distordu et qu'il garde son caractère planaire (**Image 2.4**). Ce phénomène qui se retrouve au sein d'autres structures RX de dérivés triphénylène hexasubstitués<sup>73</sup> est dû à l'encombrement stérique apporté par les substituants phosphinates.

**Image 2.4:** Mesures d'angles de torsion du cœur du triphénylène



La molécule de THF se situe par ailleurs dans un plan pseudo-parallèle au cœur. Une légère déviation d'angle de 11,5° environ, est mesurée entre les deux plans (**Image 2.5**) et montre l'optimisation du positionnement du THF vis à vis du cœur triphénylène.



**Image 2.5:** Mesures d'angles dièdres entre le plan du triphénylène et le plan de la molécule de THF

Dans le cristal, les *discopus* sont positionnés dans des plans parallèles (distants d'environ 8 Å) et leurs cœurs sont distants de 10 à 13 Å (distances C1-C1 (13,42 Å), C4-C4 (10,06 Å), C9-C9 (9,99 Å)). En comparaison avec les structures cristallines de triphénylènes hexasubstitués non autoagrégés<sup>74</sup> de la banque de données structurale de Cambridge

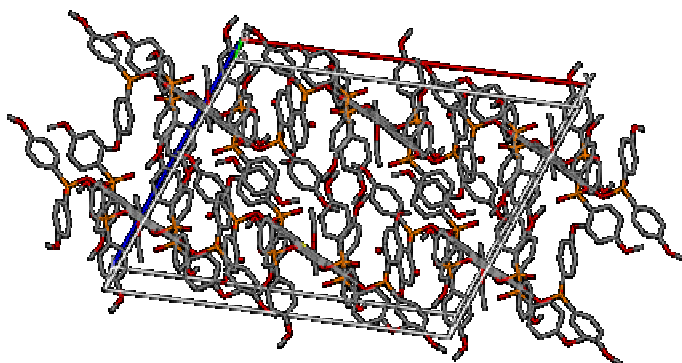
<sup>73</sup> a) S. R. Waldvogel, A. R. Wartini, P. H. Rasmussen, J. Jr Rebek, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 3515 ; b) G. Rindorf, T. Bjornholm, K. Bechgaard, *Acta. Cryst.* **1989**, C45, 267.

<sup>74</sup> a) N. Boden, R. J. Bushby, M. V. Jesudason, B. Sheldrick, *Chem. Commun.* **1988**, 1342; b) R. J. Bushby, N. Boden, C. A. Kilner, O. R. Lozman, Z. Lu, Q. Liu, M. A. Thornton-Pett *J. Mater. Chem.* **2003**, 13, 470.

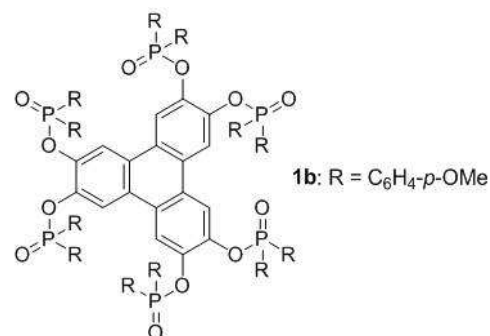
(Cambridge Structural Database)<sup>75</sup>, les distances intermoléculaires des cœurs varient de 15,91 à 17,73 Å. Les distances inter-*discopus* sont légèrement plus courtes dus à l'originalité des substituants et des courtes distances  $\pi$ -CH.

### 2.1.3.2 *Discopus 1b*

Le *discopus 1b* (**Schéma 2.7**) a été cristallisé par évaporation lente d'un mélange éther diéthylique : Pentane. La stoechiométrie observée dans cette maille cristalline monoclinique (**Image 2.6**) est  $1b \cdot Et_2O \cdot 2H_2O$ .



**Image 2.6:** Maille monoclinique de groupe d'espace C2/c (ci-dessus)



**Schéma 2.7:** Structure moléculaire du *discopus 1b*

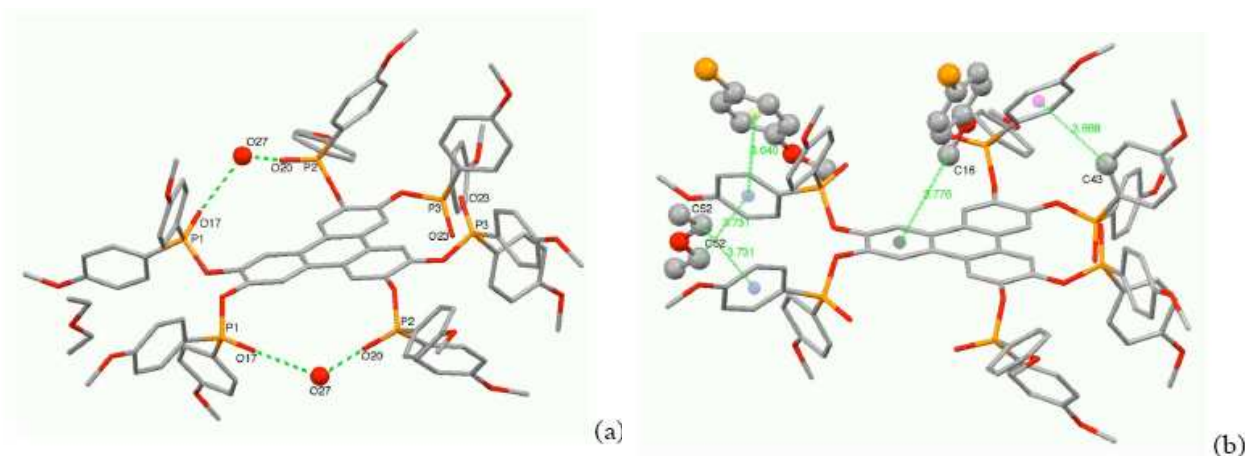
Contrairement au cristal  $1a@THF$ , une déviation de 0,021 Å du plan contenant les dix-huit carbones du triphénylène montre que les substituants phosphinates ne distordent pas le cœur polyaromatique. Le positionnement des six substituants diarylphosphinates est principalement régi par les liaisons hydrogène (**Image 2.7a**) et une proximité  $\pi$ -CH (**Image 2.7b**).

En effet, deux molécules d'eau interagissent de façon coopérative avec les groupements phosphinates du récepteur (**Image 2.7a**). Chaque molécule d'eau est prise en pince par deux fonctions P=O des phosphinates. Les distances  $P=O \cdots OH_2 \cdots O=P$  sont comprises entre 2,78 et 2,81 Å et les distances  $P=O \cdots HOH$  varient entre 1,75 et 1,78 Å (**Tableau 2.3**). Ces interactions représentent donc de fortes liaisons Hydrogène, classiques pour des dérivés d'oxydes de phosphine, tel qu'il a été montré précédemment pour le *discopus 1a*.<sup>17</sup>

<sup>75</sup> The Cambridge Crystallographic Data Center, 12 Union road, Cambridge, CB2 1EZ, UK.

<i>D-H</i>	<i>P=A</i>	<i>d(D-H)</i>	<i>D(H<sup>⋯</sup>A)</i>	<i>&lt;DHA&gt;</i>	<i>d(D<sup>⋯</sup>A)</i>
O27-H27A	P2=O20	1.07(2)	1.75	178.6	2.811
O27-H27B	P1=O17	0.99(2)	1.79	172.4	2.781

**Tableau 2.3** : Mesures des liaisons Hydrogènes (*D-H<sup>⋯</sup>A*) et *d(D<sup>⋯</sup>A)*; distance (*d*, Å)



**Image 2.7** : Structure cristalline  $1b \cdot Et_2O \cdot 2H_2O$  montrant : les liaisons Hydrogène formées (a) les interactions  $\pi$ -CH et  $\pi$ - $\pi$  intra- et intermoléculaire (b)

Dans le cristal, les *discopus* sont positionnés dans des plans parallèles (distants d'environ 10 Å) et leurs cœurs sont distants de 13,5 Å (distances C5-C5 (13,57 Å), C4-C4 (13,01 Å), C7-C7 (14,57 Å)). Dans la littérature, pour des triphénylènes hexasubstitués sans auto-agrégation du cœur, cette distance varie de 15,91 à 17,73 Å.

Cette différence s'explique par les contacts  $\pi$ - $\pi$  et  $\pi$ -CH inter et intramoléculaires. En effet, deux interactions  $\pi$  classiques sont observées entre les groupements méthoxyles: une interaction  $\pi$ -CH de type décalé, de 3,67 Å entre le carbone C43 du méthoxyle et le centroïde C31-C36, et une interaction  $\pi$ - $\pi$  de 3,64 Å entre les centroïdes C17-C22 et C31-C36 (**Image 2.7b**). De plus, des proches contacts  $\pi$ -CH de 3,73 Å peuvent être observés entre la molécule d'éther (C52) et les deux diarylphosphinates qui la pincent (centroïde C17-C22).

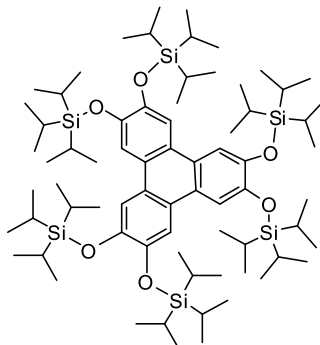
Ces multiples contacts  $\pi$ -CH contribuent à combler le vide des surfaces  $\pi$ - $\pi$  mais ne peuvent être interprétés comme des interactions  $\pi$ -CH qui conduirait à l'auto-assemblage du

cristal. Dans la littérature les interactions  $\pi$ -CH impliquant des triphénylènes sont rares. Bushby et ses collaborateurs ont rapporté un cristal de triphénylène hepta-substitué montrant un recouvrement  $\pi$  partiel ( $C_{ar}-C_{ar} = 3,72-3,79 \text{ \AA}$ ) et des contacts  $\pi$ -CH ( $CH-C_{ar} = 3,38-3,89 \text{ \AA}$ ).<sup>21</sup>

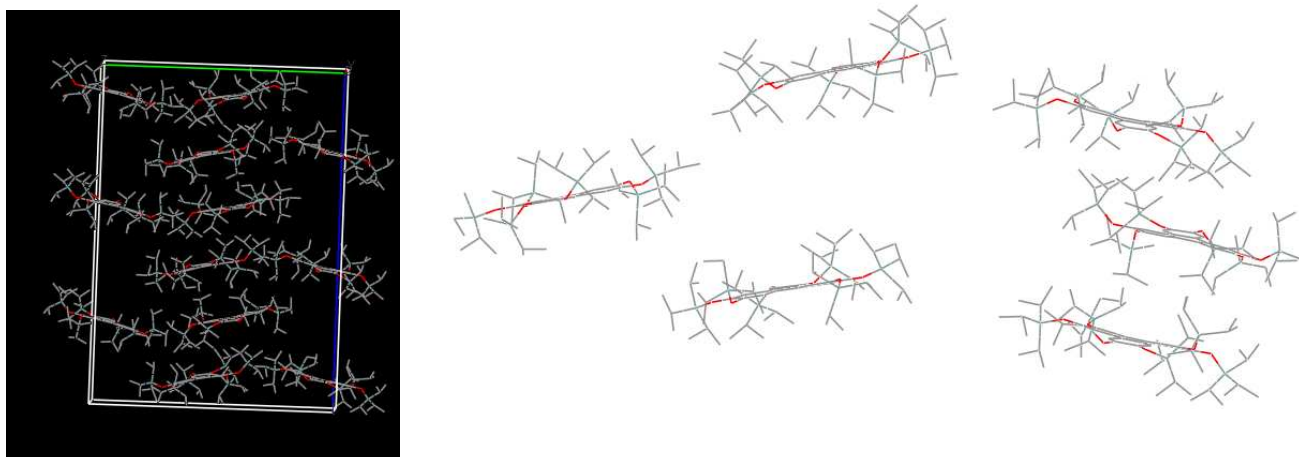
### 2.1.3.3 *Discopus 2*



Le discopus **2** (**Schéma 2.8**) a été cristallisé par évaporation lente d'un mélange Dichlorométhane : Ether de pétrole. Les cristaux, en forme de bâtonnets d'un diamètre de l'ordre de quelques millimètres (comme le montre la photo ci contre), se sont formés dans le ballon. La stoechiométrie observée dans cette maille cristalline monoclinique (**Image 2.8**) est de trois molécules de *discopus 2*.



**Schéma 2.8** : Structure moléculaire du *discopus 2*

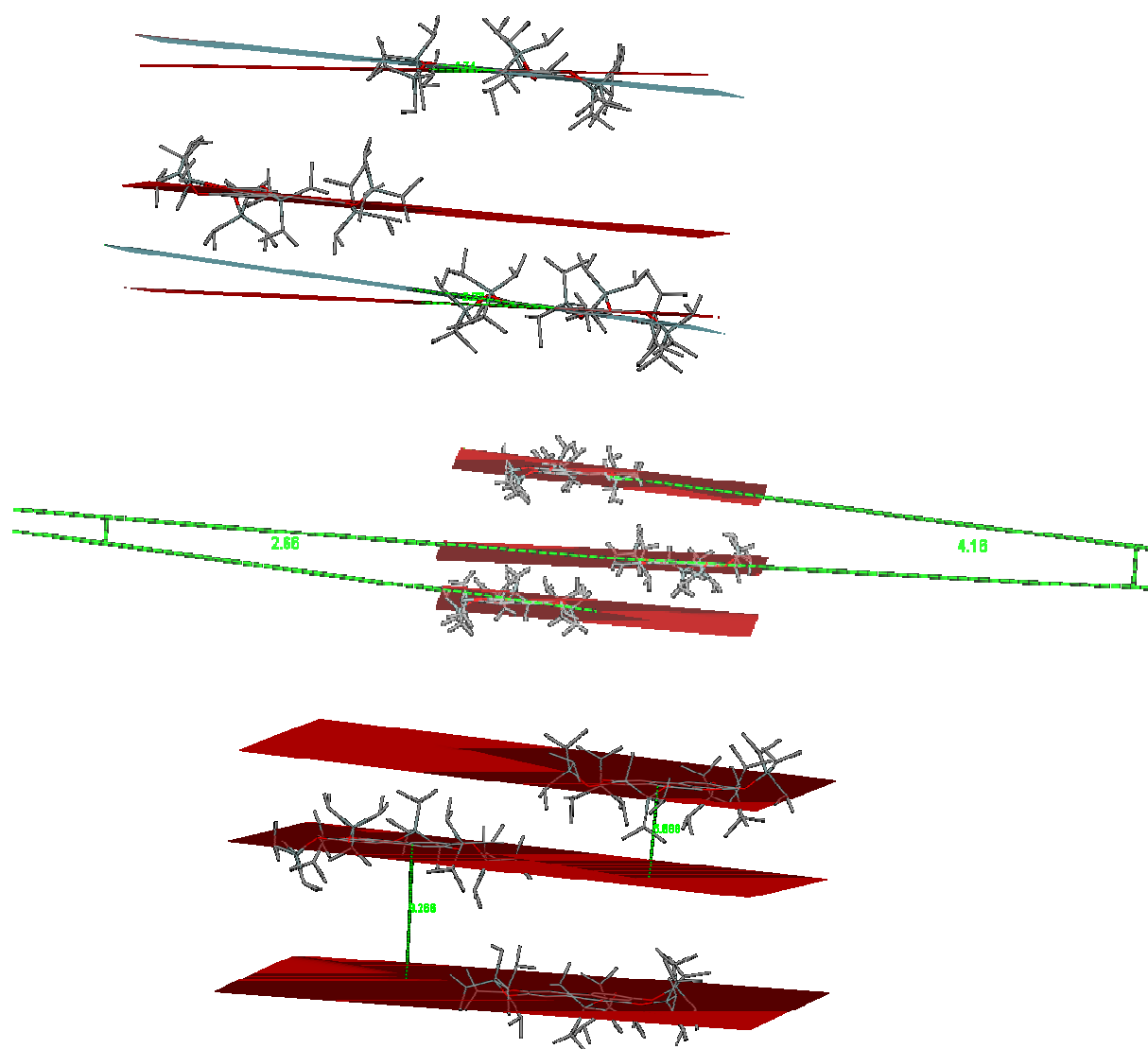


**Image 2.8** : Maille monoclinique du *discopus 2* : une vue avec (à gauche) et deux vues sans Packing (à droite)

Le pourcentage de résolution de cette structure cristalline est de 20 %, ce qui ne nous permet pas d'être précis sur la position des atomes. Les hydrogènes et certains méthyles des groupements isopropyles n'ont pu être localisés. Il semblerait que la rotation de ces groupements rende leur positionnement difficile.

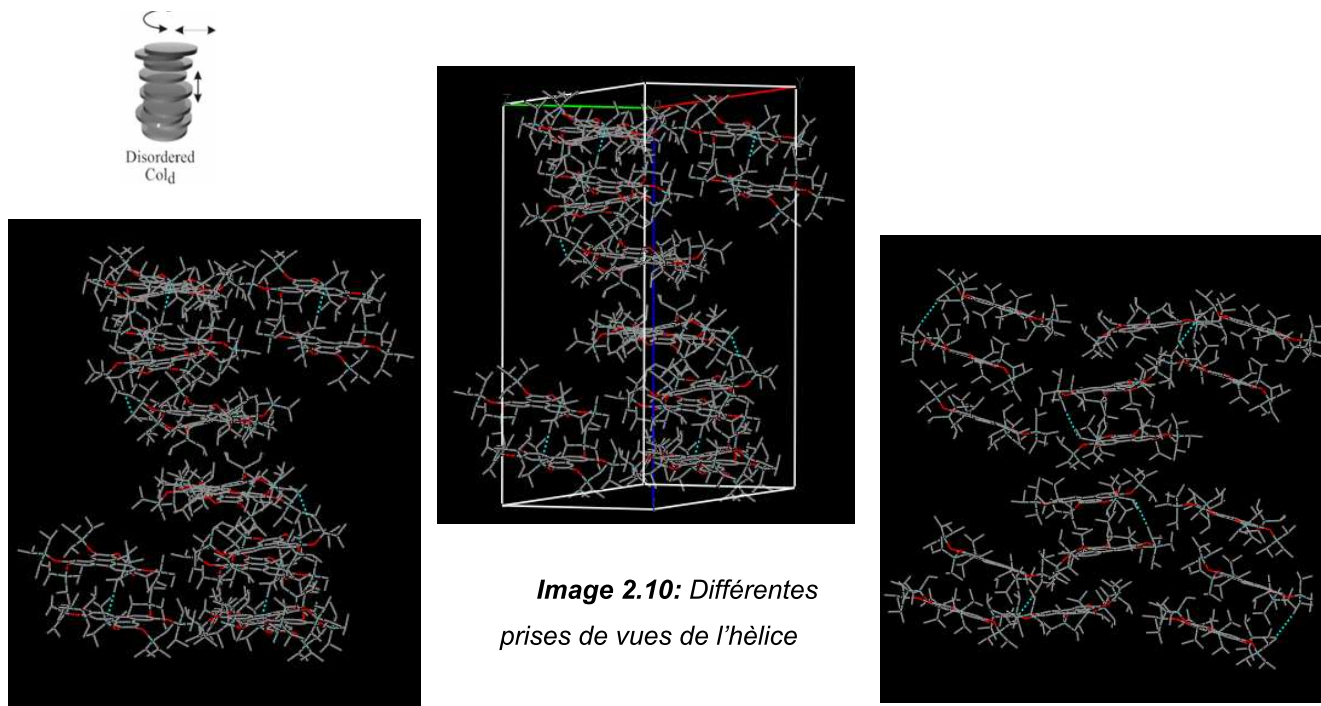
Une légère torsion d'environ  $5^\circ$ , tel que pour le discopus **1a**, peut être observée et peut s'expliquer par l'encombrement apporté par les groupements isopropyles. Cette valeur est vraiment faible et permet de considérer le cœur triphénylène comme plan.

Les plans contenant chacun des *discopus* de la maille sont pratiquement parallèles. Les deux plans supérieurs forment un angle d'environ  $4^\circ$ , et les deux inférieurs forment un angle de  $3^\circ$ . Ils sont distants respectivement de 8 et 7 Å (**Image 2.9**).



**Image 2.9:** en haut : Mesures des angles de torsion du triphénylène (a) ; au milieu : Mesures des angles entre les plans de la triade (b) et en bas : Longueur de la distance qui sépare les plans deux à deux (c).

Un élément intéressant peut être mis en évidence au sein de cette structure cristalline : l'organisation en forme d'hélice des triades (**Images 2.10**). L'hélice semble s'enrouler autour de l'axe bleu et deux autres viendraient s'enrouler autour d'elle mais en sens inverse. Ce type d'organisation se retrouve au sein de cristaux liquides triphénylènes hexasubstitués de type Col<sub>d</sub> désordonné (**Schéma** en haut à gauche de l'**image 2.10**).



### *2.1.4 Conclusion*

A l'état solide, les discopus **1a-b** se montrent être des récepteurs interagissant par liaisons hydrogène coopératives entre une molécule d'eau et deux groupements phosphinates. Des proches contacts  $\pi$ -CH ont également été mis en évidence entre le cœur triphénylène et les CH de la molécule de THF pour **1a**, et avec les méthoxyles d'un autre discopus pour **1b**.

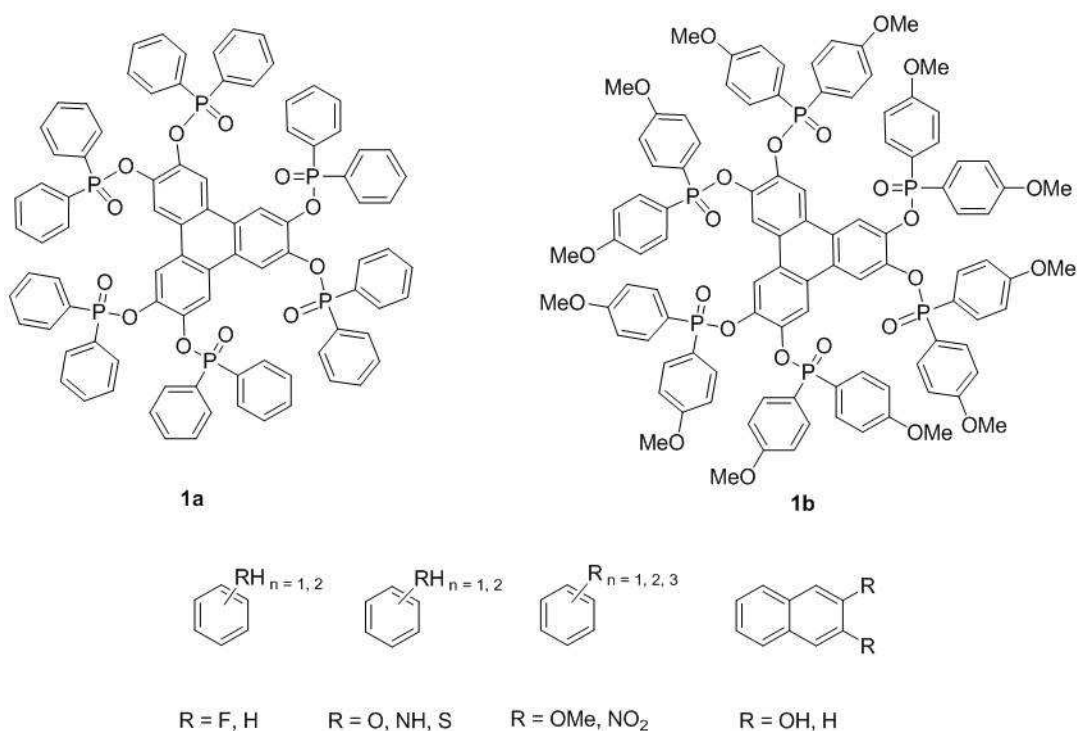
Le discopus **2** montre un cœur riche en électrons (relativement encombré par les substituants isopropyles) permettant d'envisager des interactions  $\pi$  qui n'ont pu être mises en évidence à l'état solide.

*Des premiers tests de reconnaissance de ces discopus ont été effectués dans le chloroforme face à une grande diversité de cibles afin de mettre en évidence les propriétés de ces récepteurs à l'état liquide. Les propriétés intéressantes découvertes pour le discopus **1b** seront exploitées et expliquées.*

## 2.2 Propriétés et études des discopus en solution

### 2.2.1 Tests de reconnaissance

#### 2.2.1.1 La famille des discopus 1

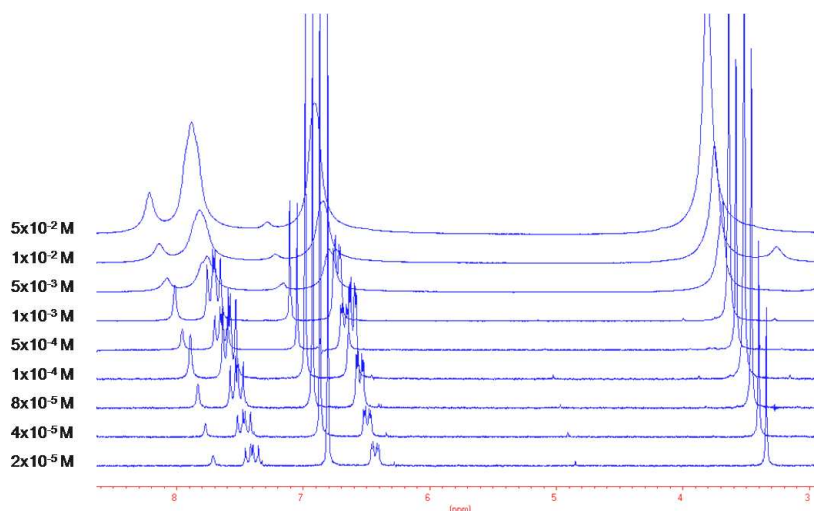
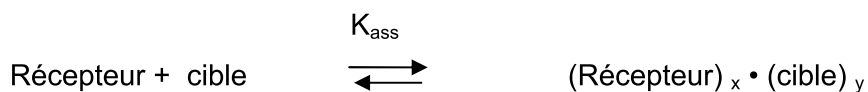


**Schéma 2.9** : Famille des discopus 1 (**1a** et **1b**) et des cibles testées

Les premières études ont été réalisées par suivi RMN du proton et du phosphore. Ces expériences ont été menées dans le chloroforme afin de ne pas tenir compte des effets hydrophobes dans le phénomène de reconnaissance. Les *discopus* **1a-b** ont été testés vis-à-vis d'un large panel de cibles aromatiques, suffisamment solubles dans le chloroforme (**Schéma 2.9**). Le choix de celles-ci a été réalisé en fonction de leur densité électronique variée et de leur habilité à faire des liaisons hydrogène.

Des expériences de dilution, à partir d'une solution à 50 mM de *discopus* **1a-b**, ont montré que ces récepteurs avaient la capacité de s'auto-agréger entre 3 et 5 mM (*élargissement des signaux*) (**Image 2.11**). Tous les dosages ont donc été réalisés à partir d'une solution de récepteur à 1 mM. Un volume constant de cette solution a ensuite été mis

en présence de quantités croissantes de cible (soit 0,2 mM à 25 mM répartis dans 15 tubes RMN) afin de déplacer l'équilibre thermodynamique suivant :



**Image 2.11** : Etude d'auto-agrégation, par RMN  $^1\text{H}$ , du discopus **1b**

Les complexes formés induisent généralement une modification des spectres RMN des espèces en jeu. Ainsi, les composés 1, 3, 5-trinitrobenzène, hexafluorobenzène, appauvris en électrons, et les aromatiques non substitués (Benzène, Naphtalène) ne montrent aucun changement spectral. Aucune interaction  $\pi$ - $\pi$  ne semble prendre place.

Contrairement aux molécules clips à base polyaromatique de la littérature,<sup>76</sup> (paragraphe 2.1.1), les *discopus* **1a-b** n'interagissent pas avec les cibles aromatiques par complémentarité électronique et de taille.

En revanche face à des cibles donneuses de liaisons hydrogènes, le comportement des *discopus* **1a-b** est différent. En effet, une sélectivité apparaît pour les dérivés 1, 3 dihydroxybenzène, motif résorcinol, et les dérivés 1, 2 dihydroxybenzène, motif catéchol (Catéchol **X1**, 2, 3 dihydroxynaphtalène **X2** et *tert*-butylcatéchol **X3**) (**Schéma 2.10**). Cependant, il ne montre aucune affinité pour les dérivés phénol (*Phénol*, *2-méthoxyphénol*, *1, 2 diméthoxybenzène*, *1, 3, 5 triméthoxybenzène*), les dérivés aniline (*aniline*, *1, 2-diaminobenzène*, *1, 3-diaminobenzène*) ou les dérivés de benzénethiol (*thiobenzène*, *1, 2-thiobenzène*).

<sup>76</sup> a) Zimmerman, S. C.; Van Zyl, C. M.; Hamilton, G. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 1373 ; b) Klärner, F.-G.; Kahlert, B. *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 919 ; c) Branchi, B.; Balzani, V.; Ceroni, P.; Campaña Kuchenbrandt, M.; Klärner, F.-G.; Bläser, D.; Boese, R. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 5839.



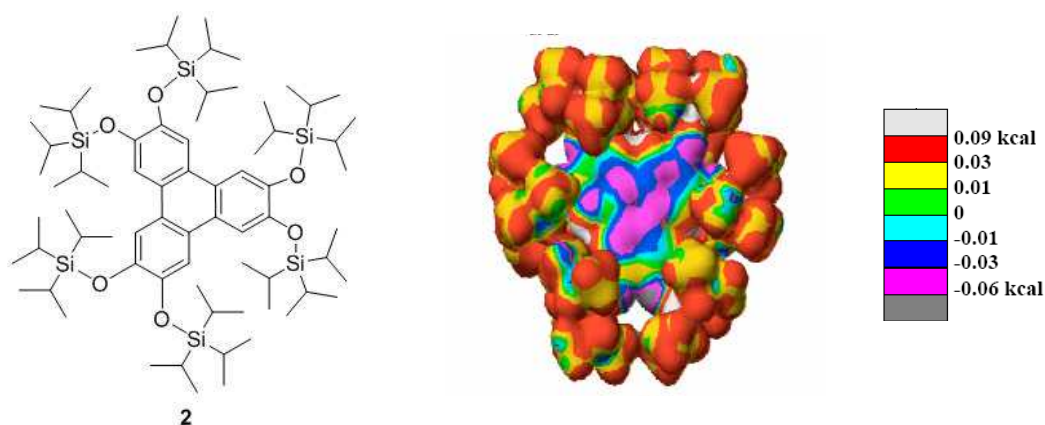


**Schéma 2.10** : Cibles reconnues par *discopus 1a-b*

Ces résultats préliminaires laissent suggérer qu'une ou plusieurs liaisons hydrogène pourraient exister entre les *discopus 1a-b* et les dérivés catéchol.

Des études de complexation approfondies sont nécessaires (stœchiométrie des complexes, constantes d'association) et seront abordées au Paragraphe 2.2.2 afin de comprendre et d'élucider la structure de ces complexes.

### 2.2.1.2 Le *discopus 2*

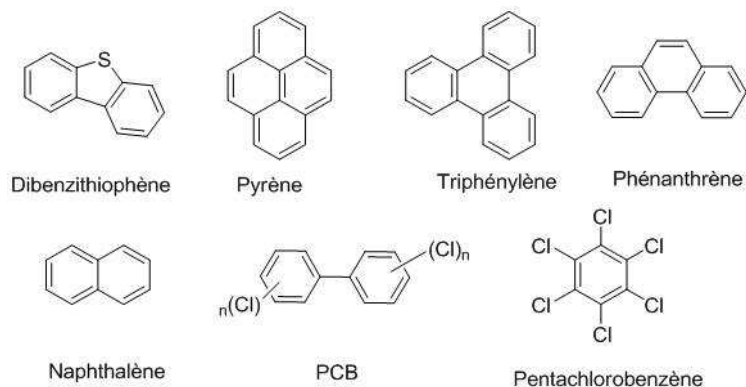


**Figure 2.5** : Structure et surface de potentiel électrostatique du *discopus 2*

Avec son cœur aromatique riche en électrons (**Figure 2.5**), le *discopus 2* pourrait reconnaître des cibles aromatiques pauvres en électrons par interactions  $\pi$ , sous contrôle électrostatique, comme le propose le modèle C.Hunter et J.K.M. Sanders.<sup>1</sup>

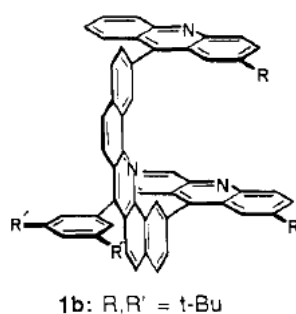
De nombreux polluants de l'eau possèdent des structures aromatiques qui sont plus ou moins appauvries en électrons. Les HAP (Hydrocarbures Aromatiques Polycycliques) et les PCB (PolyChloroBiphényles) sont des composés hydrophobes ayant respectivement une

activité cancérigène et mutagène vis-à-vis de la faune et de la flore,<sup>77</sup> et tératogène<sup>78</sup>. Ces HAP et PCB (**Figure 2.6**) sont reconnus pour s'adsorber très fortement sur les particules et sont présents le plus souvent à l'état de traces. Il est essentiel pour les étudier de développer des méthodes d'extraction, de purification et d'analyse fiables.<sup>79</sup>



**Figure 2.6** : Structures de HAP et PCB

Dans la littérature, de nombreux récepteurs artificiels ont déjà été employés dans le cadre de la dépollution des eaux. Les molécules clips de Zimmerman, <sup>76a</sup> composées de surfaces polyaromatiques (**Figure 2.7**), ont ainsi été fixées à une phase stationnaire de colonne HPLC pour séparer des composés aromatiques par différence de densité électronique.



**Figure 2.7** : Structures des récepteurs clips de Zimmerman<sup>76a</sup>

Cependant, Klärner démontre l'importance de la géométrie du récepteur, vis-à-vis de ces cibles, pour l'optimisation des interactions lors de la reconnaissance.<sup>80</sup>

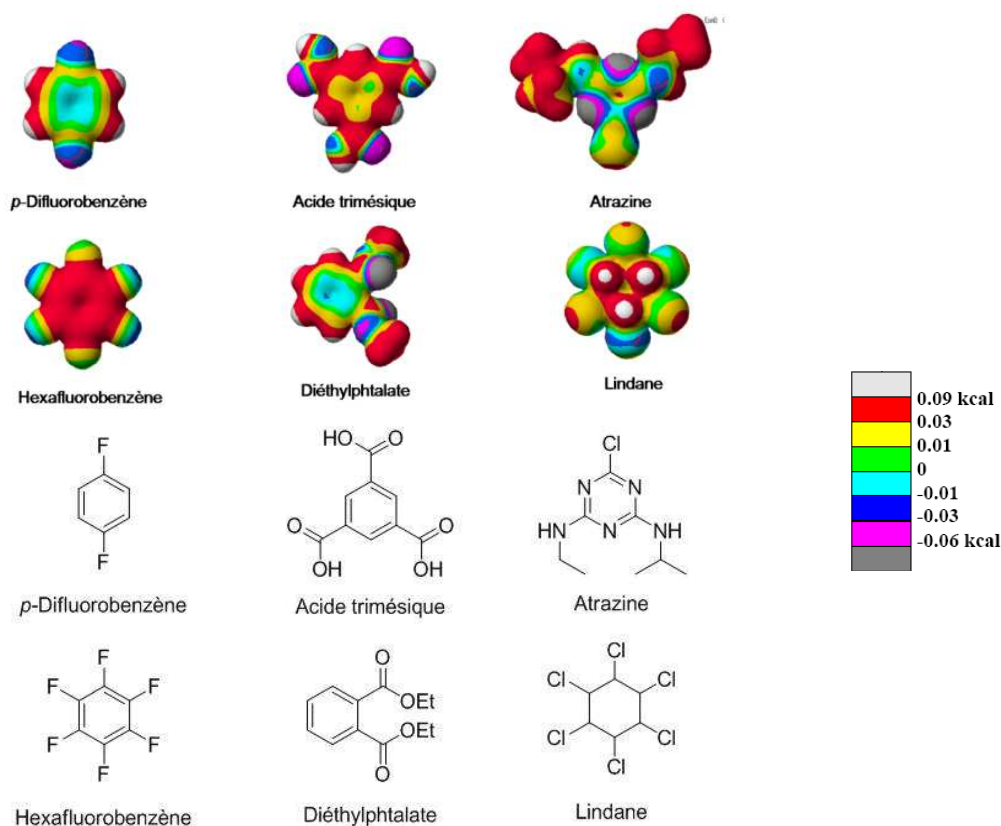
<sup>77</sup> S. Belkin, M. Stieber, A. Tiehm, F.H. Frimmel, A. Abeliovich, S. Ulitzur, P. Werner *Environ. Tox. Water Quality* **1994**, 9, 303.

<sup>78</sup> a) E.M. Silberhorn, H.P. Glauert et L.W. Robertson *The Critical Reviews in Toxicology* **1990**, 20, 439 ; b) L.W. Robertson, E.M. Silberhorn, H.P. Glauert, M. Schwartz, A. Buchmann *Environ. Toxicol. Chem.* **1991**, 10, 715. c) L.E. Beebe, S.D. Fox, H.J. Issaq et L.M. Anderson *Environ. Toxicol. Chem.* **1991**, 10, 757.

<sup>79</sup> R. K. Boyd *Rapid Commun. Mass Spectrom.* **1993**, 7, 257-271.

<sup>80</sup> F. G. Klärner et Al., *Chem. Eur. J.* **1999**, 5, 1700.

Les cibles testées pour les études de reconnaissance du *discopus 2* ont donc été choisies d'une part en fonction de leur densité électro-déficiente mais aussi de leur taille. En effet, les études de la structure RX et des surfaces de potentiel électrostatique montrent que le *discopus 2* dispose d'une surface aromatique d'un diamètre d'environ 9 Å. Mais les groupements isopropyles encombrant le cœur triphénylène donc seuls des molécules de type benzénique pourraient éventuellement y accéder (**Figure 2.5**).



**Figure 2.8 :** Structure et Surfaces de potentiel électrostatique de certains polluants de l'eau appauvris en électrons testés vis-à-vis de du *discopus 2*.

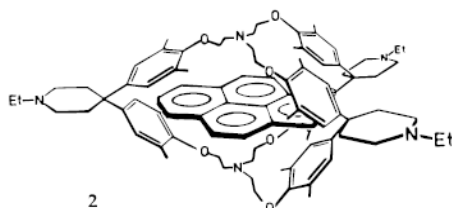
Ce récepteur, uniquement soluble dans les solvants chlorés, nous a conduits à étudier ses propriétés de reconnaissance dans le chloroforme. Il a ainsi été mis en présence de nombreuses cibles aromatiques, dans leur limite de solubilité : celles testées sur les *discopus 1*, ainsi que d'autres dérivés aromatiques (**Figure 2.8**).

Des titrages par suivi RMN des protons des cibles et suivi RMN du silicium du récepteur, ont été réalisés dans le chloroforme. Une étude d'auto-agrégation de ce récepteur a permis de montrer qu'il ne s'agrégeait pas à des concentrations situées au dessous de 50 mM. Les dosages ont donc été réalisés à une concentration de 2 mM.

Malgré le potentiel que lui confère son cœur riche en électrons, aucune variation spectrale, aucun déplacement chimique de signal (proton ou silicium) n'a été observé. Deux

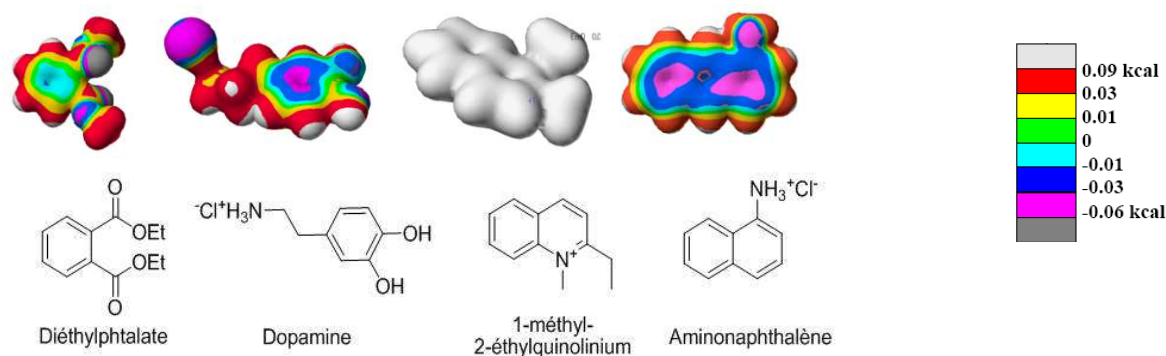
possibilités s'offre à nous : Ce *discopus* ne montre aucune affinité pour les cibles testées ou les constantes d'association sont trop faibles pour être détectées par RMN. Une autre technique doit donc être envisagée.

Diederich arrive à complexer le pyrène dans le chloroforme, à l'aide de son cyclophane (**Figure 2.9**), avec une constante d'association de  $43 \text{ M}^{-1}$  alors que lorsqu'il se place dans l'eau, elle augmente à  $6 \times 10^6 \text{ M}^{-1}$ .<sup>81</sup> Il met en évidence l'importance de l'effet hydrophobe lors de la complexation de composés aromatiques.



**Figure 2.9 :** Cyclophane **2** de Diederich complexant le pyrène.<sup>81</sup>

Une technique d'extraction Liquide / Liquide<sup>82</sup> a donc été employée pour que le *discopus 2* reconnaisse des cibles aromatiques hydrosolubles par interactions  $\pi$  et par effet hydrophobe (**Figure 2.10**). Une solution de récepteur à 2 mM dans le chloroforme est mise en présence d'une solution aqueuse de cible à 25mM de même volume. Une vive agitation est préconisée afin de favoriser au maximum les contacts « récepteur-cibles ».



**Figure 2.10 :** Structures et surfaces de potentiel électrostatique des cibles aromatiques hydrosolubles testées face au *discopus 2* par la technique d'extraction Liquide / Liquide.

Mais aucune cible n'est reconnue par le *discopus 2* ce qui semble confirmer les résultats obtenus par suivi RMN du proton et du silicium. Il semblerait que l'accessibilité au cœur triphénylène soit réduite par les substituants isopropyles trop encombrants comme le

<sup>81</sup> D. Mordasini Denti, Van Gunsteren, F. Diederich, *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, *118*, 6044.

<sup>82</sup> Roza Allabashi et Al. *Water Research*. **2007**, *41*, 476. M. Bomkamp, C. Siering, K. Landrock, H. Stephan, R. Frolich, S. R. Waldvogel *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 3724.

montre la modélisation. La distance « cœur–cible » doit être suffisante pour permettre une quelconque interaction et ces groupements doivent gêner l'approche de la cible.

D'autres récepteurs avec un cœur riche en électrons sont en cours de conception afin de poursuivre ce projet d'intérêt scientifique et environnemental.

### 2.2.1.3 Conclusion

Le *discopus* **1b** montre une sélectivité pour les dérivés catéchol. Ces propriétés doivent être à présent quantifiées. Des calculs de constantes d'association et de stœchiométrie des complexes ont donc été entrepris en s'appuyant sur les techniques de RMN et de Micro-calorimétrie. Puis des études adaptées de dynamique moléculaire et de spectroscopie Infra-rouge ont été réalisées afin de mettre en évidence la structure des complexes.

## 2.2.2 Etudes approfondies des *discopus* 1 vis-à-vis des dérivés catéchol

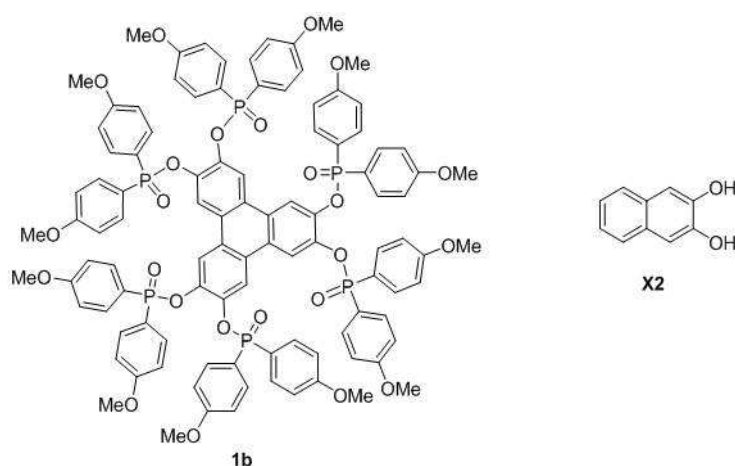
### 2.2.2.1 Exploration des liaisons Hydrogène

#### 2.2.2.1.1 Effets de solvants

Les études préliminaires suggèrent une sélectivité des *discopus* **1a-b** pour les dérivés catéchols, par la présence éventuelle de liaisons hydrogènes. Cependant, cette faible interaction n'a pas été observée pour les dérivés phénol, aniline, ou thiobenzène.

En effet, la force d'une liaison Hydrogène est tributaire de la coopérativité donneur-accepteur ainsi que de l'acidité du donneur selon l'ordre OH > NH > SH.<sup>83</sup> Elle est également fonction de la polarité du solvant et pourrait être nulle en présence de solvants compétiteurs. Pour des raisons de meilleure solubilité dans une large gamme de solvants, les propriétés d'association du *discopus* **1b** ont été évaluées vis-à-vis de la cible **X2** (Figure 2.11) dans différents solvants organiques selon le même protocole de dosage (Tableau 2.4).

<sup>83</sup> a) M. H. Abraham, P. L. Grellier, D. V. Prior, P. P. Duce, J. J. Morris, P. J. Taylor, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. II* **1989**, 699; b) M. H. Abraham, P. P. Duce, D. V. Prior, D. G. Barratt, J. J. Morris, P. J. Taylor, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. II* **1989**, 1355; c) M. H. Abraham, *Chem. Soc. Rev.* **1993**, 22, 73.



**Figure 2.11** : Structure du discopus **1b** testé dans différents solvants vis-à-vis de **X2**

Entrée	Solvant	$K_1; K_2 (M^{-1})$	$-\Delta G_1^\circ; -\Delta G_2^\circ [a]$	$E_T(30)^{[84]}$
1	THF	0; 0	0; 0	37.4
2	$CHCl_3$	1863; 98	4,46; 2,71	39.1
3	$CH_2Cl_2$	1083; 92	4,14; 2,68	40.7
4	$CH_3COCH_3$	0; 0	0; 0	42.2
5	DMSO	0; 0	0; 0	45
6	$CH_3CN$	69; 27	2,50; 1,95	45.6

[a] en kcal.M<sup>-1</sup>. Incertitudes estimées à 10%.

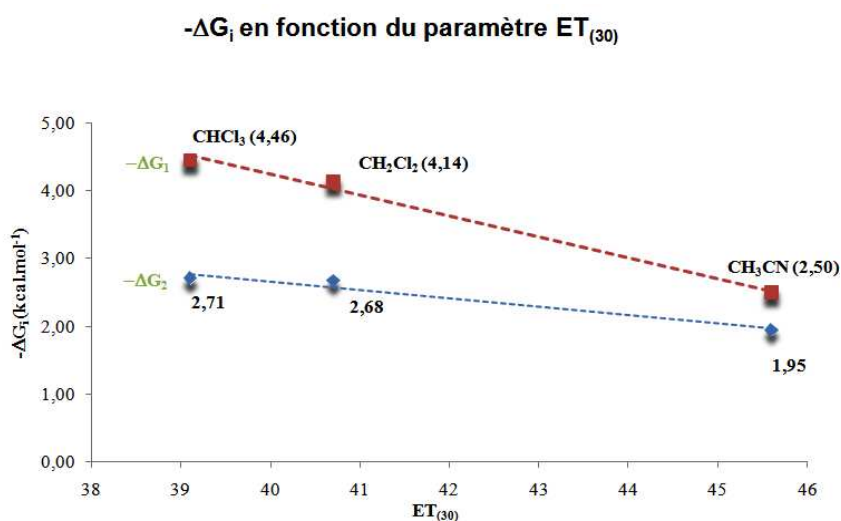
**Tableau 2.4**: Constantes d'association du discopus **1b** avec la cible **X2** dans différents solvants à 295 K par RMN <sup>1</sup>H<sup>[a]</sup>

En bons accepteurs de liaisons hydrogène, les solvants tels que le DMSO, l'acétone et le THF n'ont pas permis la complexation de **X2** par le *discopus*. Par contre, en se plaçant dans les solvants non compétiteurs ( $CHCl_3$ ,  $CH_2Cl_2$  et acétonitrile), l'association entre **1b** et **X2** peut être observée par d'importants changements en RMN, mettant en évidence l'éventuelle formation de liaisons hydrogène lors de la complexation.

Dans ces solvants non compétiteurs ( $CH_2Cl_2$ ,  $CHCl_3$  et Acétonitrile) l'enthalpie libre de formation des complexes ( $-\Delta G_1^\circ$ ;  $-\Delta G_2^\circ$ ) diminue avec la polarité des solvants caractérisée par le paramètre  $E_T(30)$  de Dimroth-Reichardt.<sup>84</sup> Cette tendance linéaire (**Figure 2.12**) révèle la dominance de forces électrostatiques dans les interactions entre **1b**

<sup>84</sup> C. Reichardt, *Solvents and solvent effects in organic chemistry 2<sup>nd</sup> Ed.*, VCH, Weinheim, 1990.

et **X2**, tel que le prédisent les modèles classiques d'interactions  $\pi$ - $\pi$  et de liaisons hydrogène.<sup>85</sup>



**Figure 2.12 :** Graphe de l'enthalpie libre de formation en fonction du paramètre  $ET_{(30)}$

Pour mettre en évidence cette formation de liaisons hydrogène, nous avons examiné l'association des récepteurs **1a-b** avec la cible catéchol **X1** (moins de liaisons CH que **X2**), par spectroscopie Infra-rouge.

#### 2.2.2.1.2 *Études par Infra-rouge*

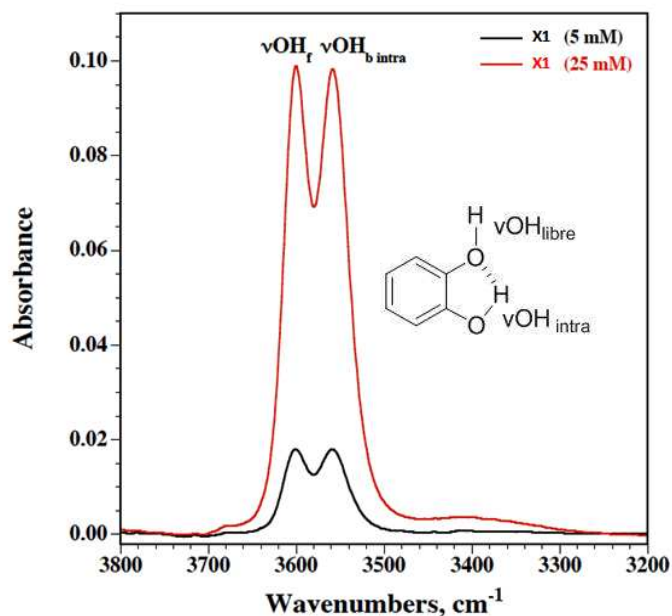
Cette technique est sensible aux liaisons Hydrogène mettant en jeu des groupements P=O (ou C=O) et des motifs phénols. Les bandes vibrationnelles d'élongation du P=O des phosphinates de **1b**, ainsi que celles des fonctions OH du catéchol **X1**, sont influencées par la formation de liaisons hydrogènes. Il est bien connu que la forme et la position de ces bandes peuvent ainsi fournir des informations détaillées sur la nature des liaisons hydrogène dans le complexe.<sup>86</sup>

Une étude préliminaire du catéchol seul, a permis l'attribution des différentes bandes d'élongation de ses fonctions OH (**Figure 2.13**). Les spectres de deux solutions de catéchol

<sup>85</sup> a) C. A. Hunter, J. K. M. Sanders, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 5525; b) D. B. Smithrud, F. Diederich, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 339; c) M. S. Cubberley, B. L. Iverson, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 7560.

<sup>86</sup> a) R. P. Sijbesma, A. P. M. Kentgens, E. T. G. Lutz, J. H. Van der Maas, R. J. M. Nolte, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 8999; b) J. N. H. Reek, A. H. Priem, H. Engelkamp, A. E. Rowan, J. A. A. W. Elemans, R. J. M. Nolte, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 9956; c) A. M. Modro, T. A. Modro, *Can. J. Chem.* **1999**, *77*, 890.

de concentration différentes (5 mM et 25 mM) ont été enregistrés. Il apparaît deux bandes principales à 3600 et 3558  $\text{cm}^{-1}$  (3611 et 3558  $\text{cm}^{-1}$  dans la littérature).<sup>87</sup> Elles correspondent respectivement à la bande d'élongation vibrationnelle des liaisons OH libres ( $\nu\text{OH}_f$ ) et des liaisons OH intramoléculaires.<sup>88</sup>



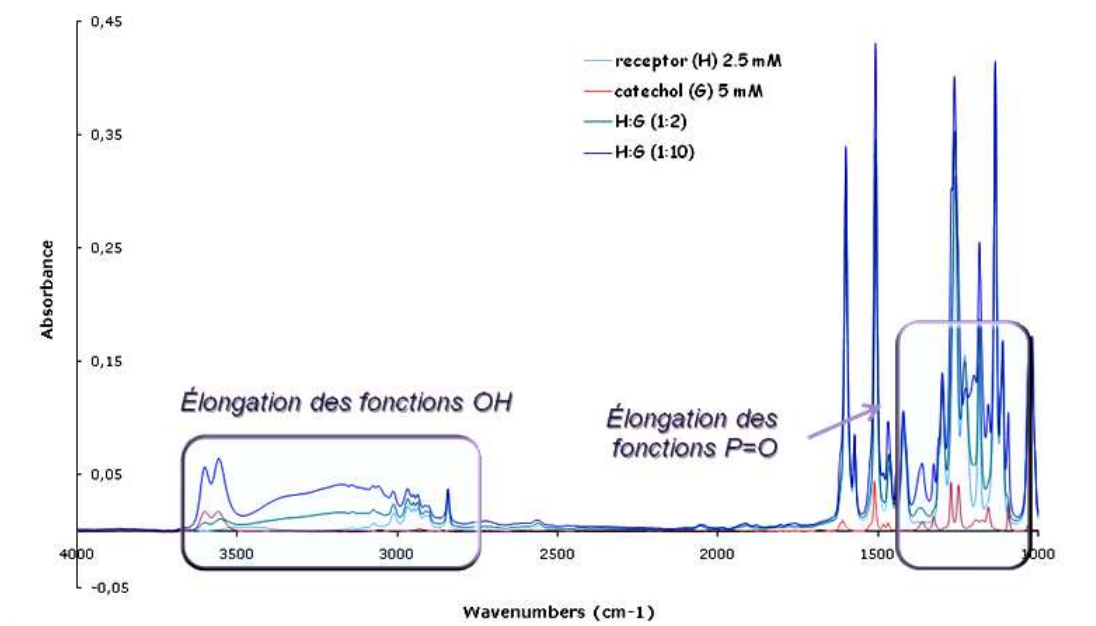
**Figure 2.13** : Spectres Infrarouge du catéchol seul (**X1**) (5 mM et 25 mM dans  $\text{CDCl}_3$ ) dans la région des 3200-3800  $\text{cm}^{-1}$ .

Les spectres Infra-rouge des récepteurs **1a-b** et du catéchol X1, ainsi que du mélange **1** : **X1** (en ratio 1 :2 et 1 :10), ont été enregistrés entre 1000 et 4000  $\text{cm}^{-1}$  dans du chloroforme deutéré. Les résultats des deux récepteurs étant similaires, ce sont les études réalisées sur le *discopus* **1b** qui sont présentées (**Figure 2.14**).

<sup>87</sup> J. N. Spencer, R. A. Heckman, R.S. Harner, S. L. Shoop, K. S. Robertson, *J. Phys. Chem.* **1973**, 77, 3103.

<sup>88</sup> H.G. Kjaergaard, D.L. Howard, D.P. Schofield, T.W. Robinson, S. Ishiuchi, M. Fujii, *J. Phys. Chem. A* **2002**, 106, 258.



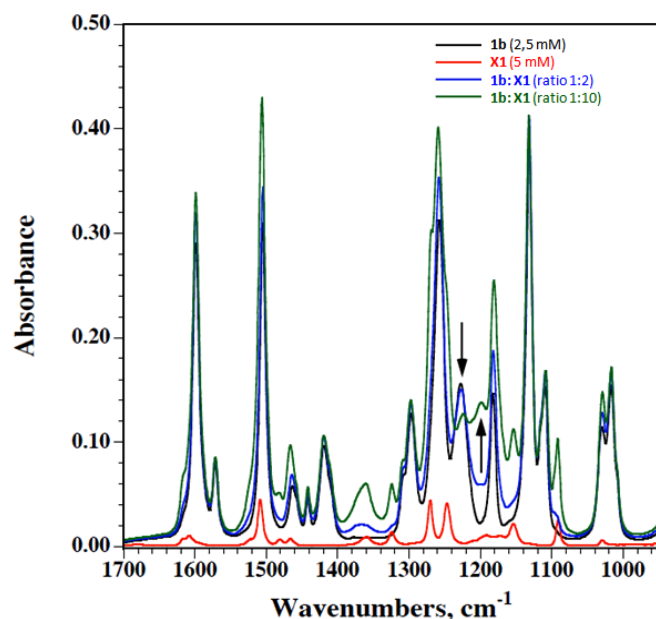


**Figure 2.14** : Spectres Infrarouges du récepteur **1b**, du catéchol **X1** et du mélange (récepteur : catéchol) en ratios 1 :2 et 1 :10.

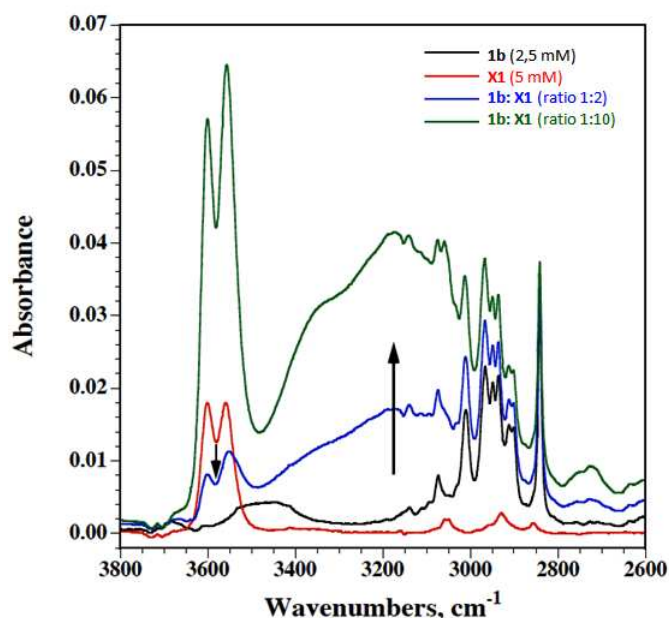
Nous nous sommes focalisés sur les régions comprises entre 950-1700  $\text{cm}^{-1}$  (**Figure 2.15a**) et entre 2600-3800  $\text{cm}^{-1}$  (**Figure 2.15b**), correspondant respectivement aux régions d'élongation des fonctions P=O et des fonctions OH.

Le spectre du discopus **1b** présente essentiellement des bandes d'élongations vibrationnelles de ces fonctions CH aromatiques et aliphatiques. Dans la région 2600-3800  $\text{cm}^{-1}$ , le spectre IR du mélange (**1b** : **X1**) en ration (1 : 2) ne correspond pas à la simple addition des spectres de **1b** (à 2,5 mM) et de **X1** (à 5 mM). Une diminution significative des bandes d'élongation  $\nu\text{OH}_{\text{libre}}$  et  $\nu\text{OH}_{\text{intra}}$  fait preuve d'interactions entre ces deux molécules. L'apparition d'une nouvelle bande large autour de 3200  $\text{cm}^{-1}$  vient confirmer cette interaction intermoléculaire, entre **X1** et **1b**, qui peut être considérée comme des liaisons hydrogène, telles qu'elles sont observés pour les phénols.<sup>89</sup> L'intensité de cette large bande est pratiquement doublée entre les spectres du mélange (**1b** : **X1**) en ratio 1 :2 et 1 :10. Cette faible variation laisse envisager une constante d'association faible entre les deux composés.

<sup>89</sup> A. Novak in *Structure and Bonding*, (Ed.Dunitz, J. D. et al), Springer-Verlag, New York, **1974**, pp 177.



**Figure 2.15 :** Spectres IR dans  $\text{CDCl}_3$  du discopus **1b** et du Catéchol **X1** ainsi que du complexe (**1b** : **X1**) en ratio 1 : 2 et 1 : 10. Région des  $\text{P}=\text{O}$  entre  $950\text{-}1700\text{ cm}^{-1}$  (en haut) et région des  $\text{OH}$  entre  $2600\text{-}3800\text{ cm}^{-1}$  (à droite).



Dans la région  $950\text{-}1700\text{ cm}^{-1}$ , les différences sont moins visibles et les spectres du mélange (**1b** : **X1**), en ratio 1 : 2 et 1 : 10, sont pratiquement additionnels. Cependant une variation notable est observée dans la région d'élongation vibrationnelle des fonctions  $\text{P}=\text{O}$ , autour de  $1190\text{-}1240\text{ cm}^{-1}$ .<sup>90</sup> En effet, quand la concentration en catéchol **X1** augmente, la bande à  $1228\text{ cm}^{-1}$  des  $\text{P}=\text{O}_{\text{libre}}$  diminue alors que celle à  $1198\text{ cm}^{-1}$  augmente. Cette bande à  $1198\text{ cm}^{-1}$ , non observée sur le spectre IR de **1b**, peut alors être considérée comme étant la bande d'élongation des fonctions  $\text{P}=\text{O}_{\text{inter}}$ .

<sup>90</sup> G. Socrates, *Infrared Characteristic Group Frequencies*, Wiley Interscience Publication, New York, 1980

Ces variations spectrales entre bandes d'élongation  $P=O_{\text{libre}}$  ( $1228\text{ cm}^{-1}$ ) et  $P=O_{\text{inter}}$  ( $1198\text{ cm}^{-1}$ ) sont souvent observées dans des complexes mettant en jeu des liaisons hydrogène entre des phénols et des groupements phosphorylés.<sup>30</sup> Ces études prouvent ainsi que le catéchol forme inévitablement des liaisons hydrogène avec les groupements accepteurs,  $P=O$ , du discopus. Cependant d'autres accepteurs peuvent être aussi impliqués dans ces faibles associations.

### 2.2.2.2 Détermination des constantes d'association des complexes

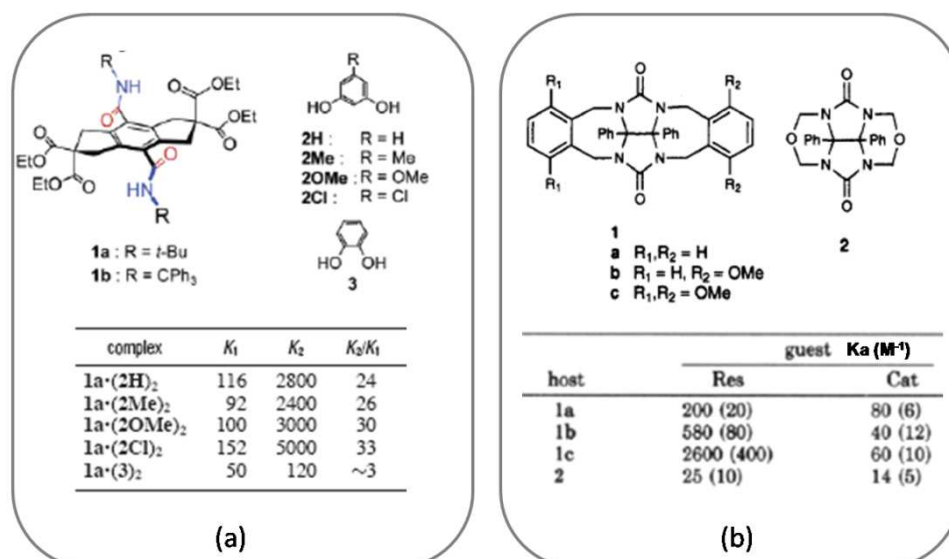
La quête de sélectivité est l'un des principaux problèmes dans le développement de nouveaux récepteurs moléculaires. Les études préliminaires (paragraphe 2.2.2.1) ont dévoilé une affinité, dans le chloroforme, des *discopus* polyphosphorés pour les dérivés dihydroxybenzènes. Des études de solvants et de spectroscopie Infra-rouge viennent de prouver l'existence d'une ou plusieurs liaisons Hydrogène au sein de ces complexes.

Il existe peu d'exemples de récepteurs qui reconnaissent les dérivés catéchol dans le chloroforme. Les principaux sont les récepteurs incurvés de Nolte et Tsuji qui complexent le catéchol, le résorcinol et le dihydroxynaphthalène via des liaisons hydrogènes coopératives (**Figure 2.16**).<sup>91,92</sup> Cette reconnaissance repose principalement sur des groupements carbonyles (ester, amide, urée) comme accepteurs de liaisons hydrogène.

---

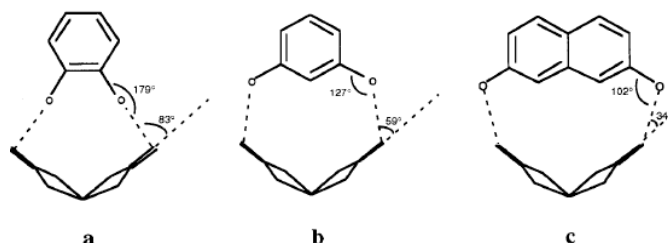
<sup>91</sup> Récepteurs à catéchol et à dihydroxynaphthalène dans le chloroforme: a) R. P. Sijbesma, R. J. M. Nolte, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 3122; b) R. P. Sijbesma,; A. P. M. Kentgens, R. J. M. Nolte, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 3199; c) R. P. Sijbesma, A. P. M. Kentgens, E. T. G. Lutz, J. H. Van der Maas, R. J. M. Nolte, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 8999; d) H. Kawai, R. Katoono, K. Nishimura, S. Matsuda, K. Fujiwara, T. Tsuji, T. Suzuki, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5034; e) Y.L. Cho, H. Uh, S.-Y. Chang, H.-Y. Chang, M.-G. Choi, I. Shin, K.-S. Jeong, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 1258.

<sup>92</sup> Reconnaissance de résorcinol et phénols en solvants organiques: a) B. A. Murray, G. S. Whelan, *Pure & Appl. Chem.* **1996**, *68*, 1561; b) J. N. H. Reek, A. H. Priem, H. Engelkamp, A. E. Rowan, J. A. A. W. Elemans, R. J. M. Nolte, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 9956.



**Figure 2.16** : Récepteurs à catéchol et résorcinol de Tsuji (a) et Nolte (b)

Ces récepteurs présentent une meilleure affinité pour les dérivés résorcinol ( $K_{ass}$  comprises entre 25 et 5000  $M^{-1}$ ) par rapport au catéchol (comprises entre 14 et 120  $M^{-1}$ ) dans le chloroforme (**Figure 2.16**). Cette sélectivité est expliquée par l'orientation des fonctions OH des cibles.<sup>28c</sup> La directionnalité et l'angle des liaisons hydrogènes formées entre le récepteur et la cible sont optimaux pour les résorcinols. La formation de la liaison hydrogène avec le catéchol semble plus contrainte avec un angle de liaison proche de 180° (**Schéma 2.11**).



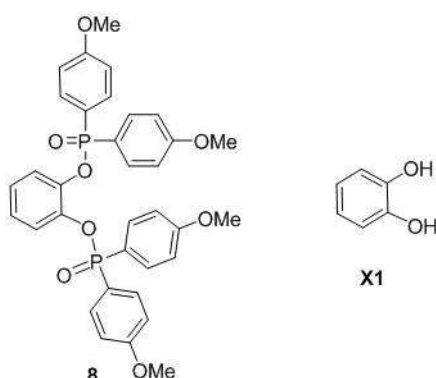
**Schéma 2.11** : Géométrie des liaisons Hydrogène des complexes formés entre le motif glycoluril des récepteurs de Nolte et Tsuji et le catéchol (a), le résorcinol (b) et le 2,7 dihydroxynaphthalène (c)

#### 2.2.2.2.1 Titrages par RMN<sup>1</sup>H et <sup>31</sup>P

Avant de quantifier les propriétés de reconnaissance de nos discopus **1**, le modèle réduit 1, 2 di-(bis-(*p*-méthoxy(phényl))phosphinate) **8** (**Figure 2.17**) a été synthétisé selon la même procédure utilisée pour le discopus **1b**.

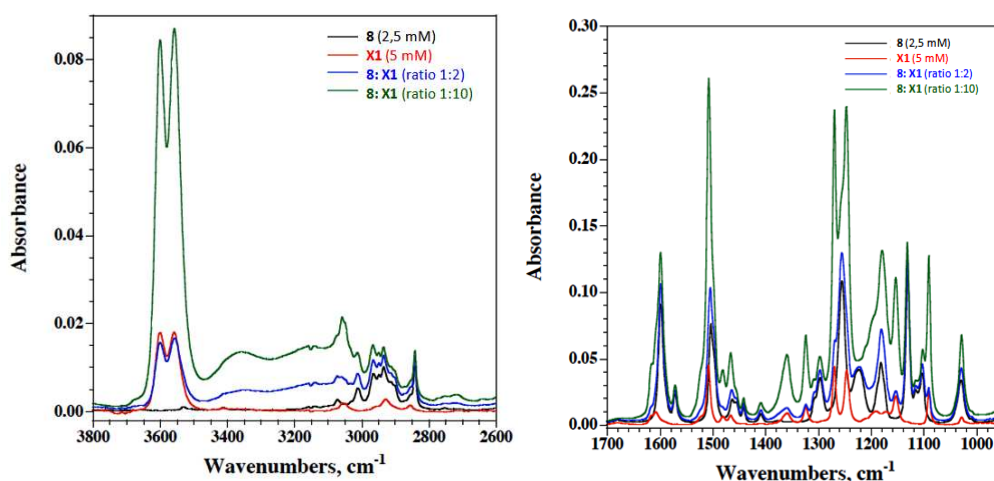
L'objectif est de prouver l'efficacité du cœur triphénylène en quantifiant la reconnaissance due au motif diphosphinate **8** et en la comparant à celle du récepteur

polyaromatique **1b**. La multivalence du discopus permettra t-elle une meilleure reconnaissance que le modèle **8** ?



**Figure 2.17** : Structures moléculaires et titrage par suivi du phosphore du Modèle **8** et du catéchol **X1**

Des études de spectrométrie Infra-rouge ont été menées entre le modèle **8** et **X1**, et prouvent la formation de liaisons hydrogène entre les OH du catéchol et les P=O de **8**. En effet, une diminution de la bande d'élongation des  $\nu\text{OH}_{\text{libre}}$  est observée à  $3600\text{ cm}^{-1}$  alors que celle des  $\nu\text{OH}_{\text{inter}}$  augmente à  $3200\text{ cm}^{-1}$ . Mais, les variations des bandes des fonctions P=O sont moins significatives que pour **1a-b** (**Figure 2.18**), à cause des recouvrements de bandes. Néanmoins, les dosages effectués à la fois par suivi RMN  $^1\text{H}$  et  $^{31}\text{P}$  démontrent que le modèle **8** forme un complexe de type 1:1 avec le catéchol (**Tableau 2.5**). Par conséquent, la sensibilité du phosphore par RMN  $^{31}\text{P}$ , et la participation des fonctions OH du catéchol à l'interaction démontre qu'ils contribuent tous les deux à la complexation. Des liaisons hydrogène semblent donc s'effectuer avec les P=O de **8** et les OH de **X1**.



**Figure 2.18** : Spectres IR dans  $\text{CDCl}_3$  du Modèle **8** et du Catéchol (noté **4a** ici) ainsi que du complexe (**1b** : **X1** (**4a**)) en ratio 1 : 2 et 1 : 10. (a) Région des P=O entre  $950\text{-}1700\text{ cm}^{-1}$  (à gauche) et (b) Région des OH entre  $2600\text{-}3800\text{ cm}^{-1}$  (à droite).

Les propriétés complexantes des récepteurs **1a-b** vis à vis des cibles **X1**, **X2**, **X3** ont été quantifiées par dosages RMN  $^1\text{H}$  et  $^{31}\text{P}$ , dans le chloroforme.<sup>93</sup> La variation des déplacements chimiques des protons du récepteur étant trop peu significative, ce sont les signaux des protons des cibles, et du phosphore du récepteur qui ont été suivis.

Le logiciel HypNMR2006<sup>94</sup> a été utilisé pour la détermination ces constantes d'association entre les *discopus* **1a-b**, le modèle **8** et les cibles **X1**, **X2** et **X3** (**Tableau 2.5**).

	<i>Discopus 1b</i> <sup>[a]</sup>		<i>Discopus 1a</i> <sup>[a]</sup>		<i>Modèle 8</i> <sup>[a]</sup>
<i>Cibles</i>	$K_1; K_2 (M^{-1})$ <sup>[b, d]</sup>	$K_2 (M^{-1})$ <sup>[c, d]</sup>	$K_1 K_2 (M^{-1})$ <sup>[b, d]</sup>	$K_2 (M^{-1})$ <sup>[c, d]</sup>	$K_1 (M^{-1})$ <sup>[b, c, d]</sup>
<b>X1</b>	2837; 85	84	1407; 70	109	90
<b>X2</b>	1863; 98	114	1441; 30	51	n. d
<b>X3</b>	144; 65	65	n. d	n. d	n. d

[a] Les expériences ont été répétées deux fois et  $\pm 15\%$  d'erreurs sont estimées. [b] Mesures faites par suivi  $^1\text{H}$  NMR des protons de la cible. [c] Mesures faites par suivi RMN  $^{31}\text{P}$  du récepteur. [d]  $K_1 = \beta_1$  et  $K_2 = \beta_2 - \beta_1$

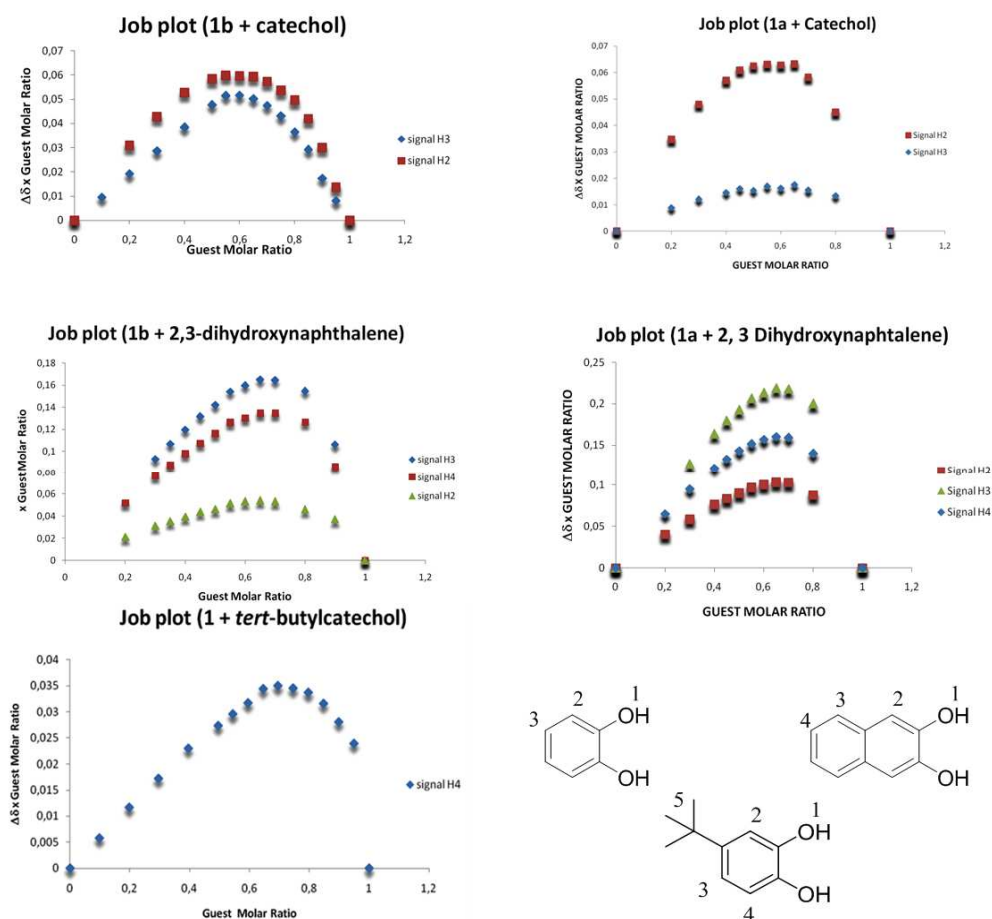
**Tableau 2.5 :** Constantes d'association des *discopus 1* face aux cibles **X1-3** dans le chloroforme à 298K déterminées par suivi RMN.

Les *discopus 1a* et **1b** reconnaissent tous les deux les catéchols **X1-3** selon une stœchiométrie 1 :2. Des études par courbes de Job<sup>95</sup> ont permis de déterminer cette stœchiométrie. Ces courbes consistent à tracer le produit du ratio molaire de la cible par la variation de déplacement chimique du signal suivi, en fonction du même ratio molaire. La stœchiométrie du complexe est alors déterminée au maximum de la courbe. Les courbes de Job réalisées sur les *discopus 1a-b* vis-à-vis des cibles **X1**, **X2** et **X3** montrent un maximum à 0,66 mettant en évidence un une stœchiométrie de type 1 :2 (une récepteur pour deux molécules cibles) (**Figure 2.19**).

<sup>93</sup> Les titrages RMN ont été réalisés entre le *Discopus 1b* et le résorcinol. Les titrages par RMN  $^1\text{H}$  ont montré un complexe de type (1:2) dont les constantes d'association sont :  $K_1 = 687 M^{-1}$  and  $K_2 = 100 M^{-1}$ . Les valeurs trouvées par titrages par RMN  $^{31}\text{P}$  n'ont pu confirmer le modèle de complexe (1:2) ni même (1:1) avec assez de confiance. Dans le cas du résorcinol, le nombre de groupes phosphinates impliqués dans la reconnaissance est plus complexe que pour les complexes **1a-b:X1-3**.

<sup>94</sup> HypNMR2006, un programme commercial de Protonic Software. Frassinetti, C.; Ghetti, S.; Gans, P.; Sabatini, A.; Moruzzi, M. S.; Vacca, A. *Anal. Biochem.* **1995**, 231, 374.

<sup>95</sup> A. Job, *Ann. Chim. (Paris)* **1928**, 9,113.



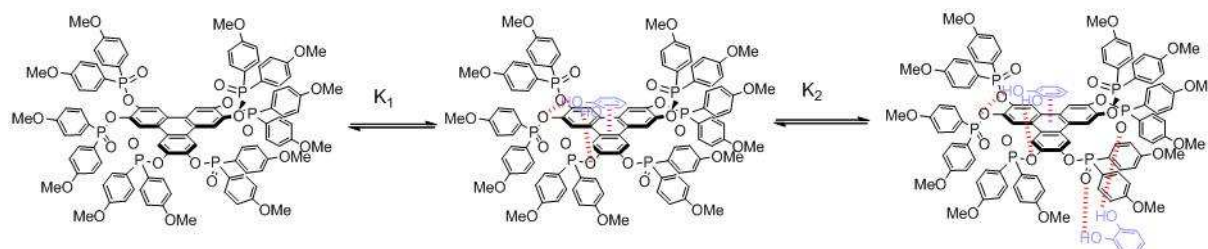
**Figure 2.19 :** Courbes de Job réalisés sur les discopuses **1** face aux cibles **X1-3**.

Les discopuses **1a-b** complexent la cible **X1**, en ratio 1 :2 avec des constantes  $K_1$  et  $K_2$  de respectivement 1407 et  $70 \text{ M}^{-1}$  pour **1a** et 2834 et  $85 \text{ M}^{-1}$  pour **1b**. Le premier complexe formé entre le catéchol et les discopuses est fort ( $K_1$  élevée) alors que le second complexe est plus faible ( $K_2$  faible), tel que pour le modèle **8**. Les titrages par suivi RMN montrent que le noyau  $^{31}\text{P}$  n'est sensible qu'à cette seconde association (complexe 1 :1, confirmant la valeur de  $K_2$ ). Ainsi, la formation du second complexe implique uniquement les groupes phosphinates des *discopuses*, probablement dans des liaisons hydrogène avec ces bons accepteurs. Les *discopuses* **1a-b** seraient alors des récepteurs ditopiques du catéchol (deux sites de liaisons indépendants). Comparé à **1a**, le récepteur **1b** montre une meilleure reconnaissance pour le catéchol qui peut s'expliquer par la présence des groupements méthoxyles. En effet ces derniers sont de potentiels accepteurs de liaisons hydrogène.

La cible **X2** est également reconnue par les récepteurs **1a-b**, avec une stœchiométrie 1 :2 comme pour **X1**. Ici aussi, **1b** complexe plus fortement **X2** que **1a**. Le dérivé catéchol **X2** est associé avec la même force au *discopus* **1a** que le catéchol **X1** ( $K_1^{\text{X2}} = 1441 \text{ M}^{-1}$ , et

$K_2^{X2} = 30 \text{ M}^{-1}$ ). Cependant la cible **X2** est moins bien reconnue par **1b** que **X1** ( $K_1^{X2} = 1863 \text{ M}^{-1}$ ,  $K_2^{X2} = 97 \text{ M}^{-1}$ ), mais le récepteur **1b** reste le meilleur des deux.

Afin d'expliquer cette forte première constante d'association  $K_1$  comparée à  $K_2$ , nous suggérons le modèle d'interaction suivant (**Schéma 2.12**) :



**Schéma 2.12** : Modèle d'interactions proposé lors de la reconnaissance entre le récepteur **1b** et la cible **X1**.

Des liaisons hydrogène pourraient être impliquées entre les oxygènes localisés en périphérie du cœur triphénylène qui bénéficieraient d'interactions  $\pi$ - $\pi$  supplémentaires entre le large cœur du récepteur et le noyau catéchol.

D'autres dérivés catéchol, tels que le 3, 4 dihydroxybenzonnitrile, l'acide 3, 4 dihydroxybenzoïque et le 3, 4 dihydroxybenzaldéhyde ont été testés afin de confirmer l'hypothèse de complexation avancée. Mais leur faible solubilité dans le chloroforme n'a pas permis d'évaluer des constantes d'association.

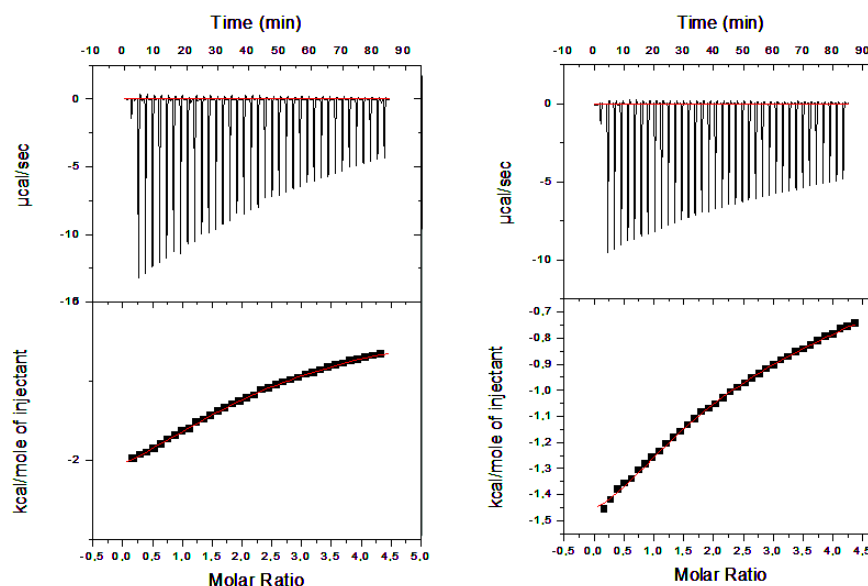
#### 2.2.2.2.2 Titrages par Micro-calorimétrie

Des expériences de Microcalorimétrie sont conduites dans les mêmes conditions que celle de la RMN (concentration en récepteur de 1mM dans le chloroforme à 295 K) entre le discopus **1b** et les dérivés catéchol **X1** et **X2**. Ces études confirment la stœchiométrie de type 1 : 2 des complexes ainsi que le caractère ditopique des discopus **1a-b** (**Figure 2.20**). Cette technique a permis également de nous renseigner sur les contributions entropique,  $\Delta S_i^\circ$ , et enthalpique,  $\Delta H_i^\circ$  ( $i = 1, 2$ ), à la fonction des complexes (**Tableau 2.6**).



Cibles	$K_1; K_2 (M^{-1})^{[a]}$	$K_1; K_2 (M^{-1})^{[a]}$	$\Delta G_1^\circ; \Delta G_2^\circ^{[b]}$	$\Delta H_1^\circ; T \Delta S_1^\circ^{[b]}$	$\Delta H_2^\circ; T \Delta S_2^\circ^{[b]}$
	RMN	ITC			
X1	2837; 85	2949; 73	- 4,64; - 2,43	- 2,28; 2,36	- 24,85; -22,42
X2	1863; 98	1887; 189	- 4,31; - 3,16	- 3,72; 0,59	- 11,72; -8,56

**Table 2.6** : Constantes d'association et valeurs thermodynamiques des complexes **1b:X** dans le Chloroforme à 295 K par suivi RMN  $^1H$  et par ITC ; [a] Erreurs sur les valeurs de  $K_{ass}$  estimées à  $\pm 15$  %. [b] Erreurs sur les valeurs de  $K_{ass}$  estimées à  $\pm 3$  %. Mesures en  $kcal.mol^{-1}$



**Figure 2.20** : Courbes des Titrages par Micro-calorimétrie réalisés dans le Chloroforme à 295 K entre **1b** et **X1** (à gauche) et **1b** et **X2** (à droite)

Pour les deux complexes **1b : X1-2**, il apparaît que les variations d'enthalpie sont négatives dans chacun des cas et que la variation d'entropie est positive dans la première étape ( $T \Delta S_1^\circ$ ) et négative dans la seconde ( $T \Delta S_2^\circ$ ). Or tout système tend vers un équilibre qui est atteint quand l'enthalpie libre du système passe par un minimum ( $\Delta G < 0$ ). Plus la valeur de cette enthalpie libre est basse plus le système est stable. La contribution des paramètres dont elle dépend ( $\Delta H_i^\circ; T \Delta S_i^\circ$ ) joue donc un rôle sur la stabilité du système

(Equation 2.1). Tout  $\Delta H_i^\circ$  négatif et  $\Delta S_i^\circ$  positif favorisera et stabilisera le système en abaissant la valeur de  $\Delta G^\circ$  (**Schéma 2.13**).<sup>96</sup>

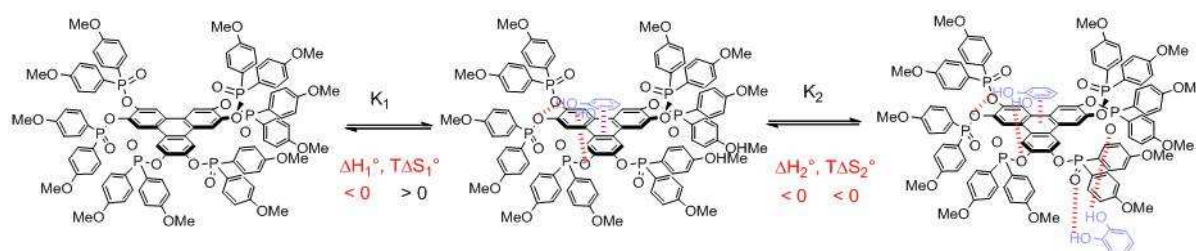
$$\Delta G_i^\circ < 0$$

$$\Delta G_i^\circ = \Delta H_i^\circ - T \Delta S_i^\circ$$

Equation 2.1

Donc :

$$\Delta H_i^\circ - T \Delta S_i^\circ < 0$$



**Schéma 2.13** : Modèle d'interactions et contributions énergétiques lors des deux étapes de formation du complexe **1b** : **X1** (1 :2)

La contribution enthalpique  $\Delta H_1^\circ$ , et entropique  $\Delta S_1^\circ$ , sont favorables à la formation du complexe et sont du même ordre de grandeur. Lors de la deuxième étape du complexe,  $\Delta H_2^\circ$ , et  $\Delta S_2^\circ$  sont du même ordre de grandeur, mais contrairement à la contribution entropique, la contribution enthalpique est favorable au complexe..

La cible *tert*-butylcatéchol **X3** est dosée vis-à-vis du *discopus* **1b** afin d'évaluer les effets d'encombrement stérique sur la complexation et la disponibilité des fonctions OH. A partir des titrages RMN, **X3** forme un complexe 1 :2 avec **1b** comme pour les composés **X1-2**. Mais les constantes d'association sont plus faibles que celles calculées pour **X1-2** avec le même récepteur (**Tableau 2.5**). La constante  $K_1$  chute à  $144 \text{ M}^{-1}$  alors que  $K_2$  n'est que faiblement diminuée ( $K_2 = 65 \text{ M}^{-1}$ ). L'encombrement stérique du *tert*butyle perturbe donc la première étape de la complexation alors que la deuxième ( $\text{P}=\text{O} \cdots \text{H}-\text{OAr}$ ) n'est affectée qu'en raison des effets électroniques. Ces observations sont donc en accord avec l'hypothèse proposée précédemment : la formation du premier complexe (1 :1) semble basé sur des liaisons hydrogène assistées d'interactions  $\pi-\pi$ .

Mais la détermination de la nature du complexe 1 :2 formé n'est pas évidente à prouver. En effet, des titrages par Absorption UV-Visible et par Emission de Fluorescence n'ont montré aucune modification spectrale. Des analyses par RMN 2D (NOESY ou ROESY) n'ont révélé aucune tâche de corrélation entre les protons du récepteur et ceux de

<sup>96</sup> Paul Arnaud ; *Cours de chimie physique*, Dunod (1990).

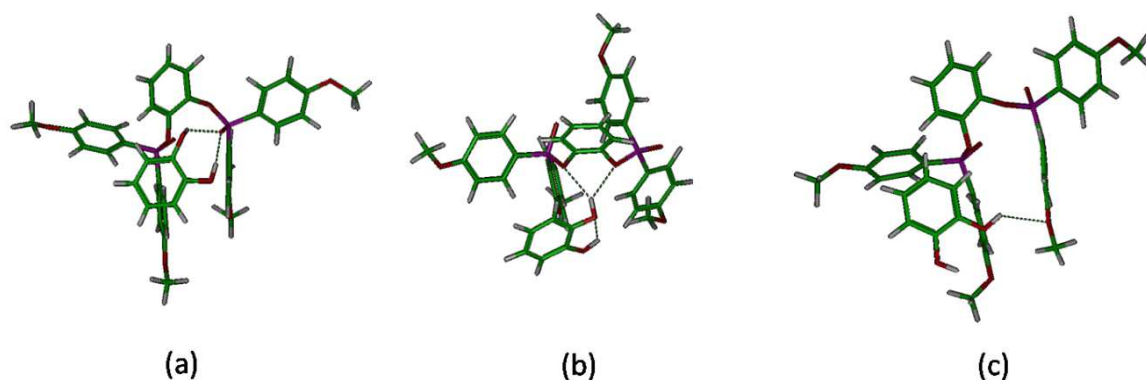
la cible. Aucun cristal de complexe n'a pu être isolé afin d'être analysé par diffraction des rayons X. L'échec des calculs *ab-initio* a permis d'envisager des calculs de simulation par dynamique moléculaire.

### 2.2.2.3 Structures des complexes

Une étude de modélisation moléculaire a été effectuée sur les structures en trois dimensions du modèle **8** avec deux molécules de catéchol X1 (**8 :2X1**) et du discopus **1b** avec la même cible (**1b :2X1**) afin d'observer les principales interactions moléculaires mises en jeu. L'optimisation de la géométrie de chaque complexe a été suivie de simulations de dynamique moléculaire (DM).

Cette méthode consiste à simuler par le calcul informatique l'évolution d'un système de particules au cours du temps. Ce sont des équations différentielles de la vitesse qui sont utilisées dans un champ de forces CVFF (Consistance Valence Force Field) de mécanique moléculaire.

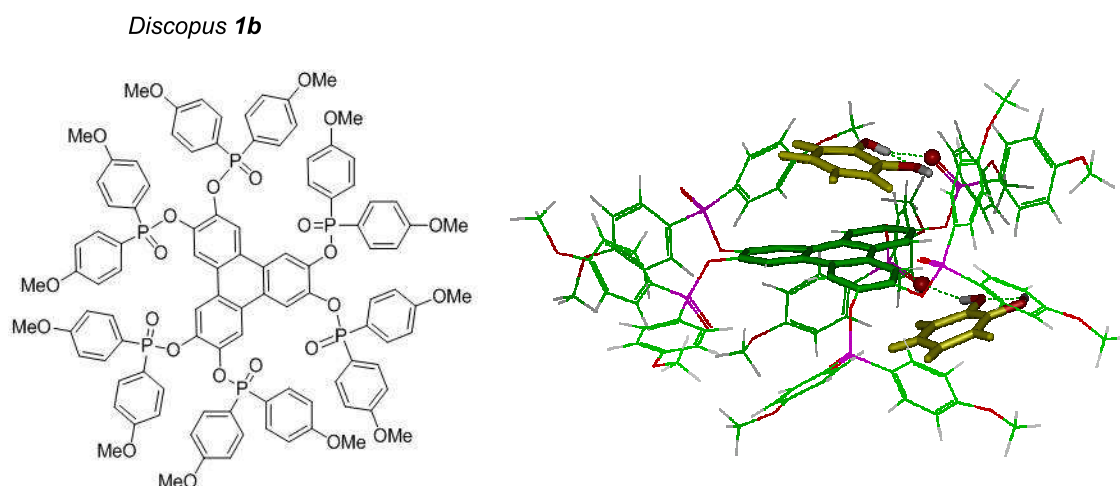
Durant ces simulations, la molécule de catéchol vient interagir avec le modèle **8** par plusieurs types de liaisons hydrogène. Les accepteurs de ces liaisons Hydrogène sont principalement les groupements phosphinates P=O, et les oxygène en périphérie du noyau triphénylène. Les oxygènes des groupements méthoxyles ne viendraient que faiblement y participer. Ces interactions faibles peuvent être nombreuses au sein du complexe **8 : X1** et des clichés de la simulation permettent de les mettre en évidence (**Figure 2.21**). Cependant, aucune proximité entre le noyau catéchol et le cœur benzénique ne laisserait penser à d'éventuelles  $\pi$ - $\pi$  interactions. Ce qui expliquerait la faible constante d'association ( $K_1 = 90M^{-1}$ ).



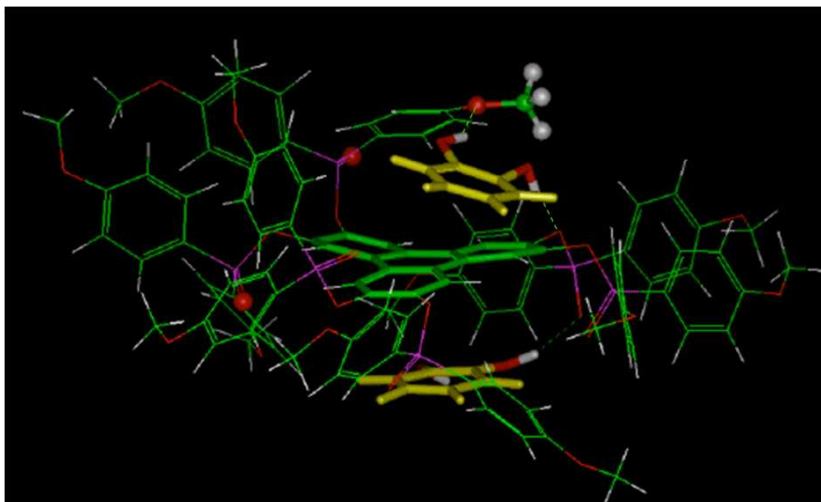
**Figure 2.21** : Clichés de simulations de dynamique moléculaire réalisée sur le complexe **9 :X1** (1 :1) montrant les différentes liaisons hydrogène entre : les groupements P=O (a), les oxygène périphérique (b) et les groupements méthoxyles (c)

Concernant les simulations de dynamique moléculaire réalisées sur le discopus **1b** en présence de deux molécules de catéchol **X1**, deux sites d'interaction indépendants sont mis en évidence. Une molécule de X1 reste au dessus du cœur triphénylène sûrement en raison d'interactions  $\pi$ - $\pi$  avec le noyau catéchol. La distance entre les cœurs aromatiques est de 3,57 Å (**Figure 2.21**). La molécule de catéchol semble impliquée dans plusieurs liaisons hydrogène avec trois atomes d'oxygène différents (P=O, OMe, Oxygène périphérique Otriph) (**Figure 2.23**). L'autre faisant intervenir les fonctions P=O des phosphinates par liaisons Hydrogène intermoléculaires avec les fonctions OH de **X1**.

En effet, au cours de la simulation une molécule de catéchol reste au dessus du cœur triphénylène par  $\pi$ - $\pi$  stacking (distance de l'ordre de 3, 5 Å) et par une liaison hydrogène intermoléculaire avec l'un des groupements phosphinates de 1b. La deuxième molécule de catéchol quant à elle bouge fréquemment entre deux groupements 1, 2 di-(bis-(méthoxy) phényl) phosphinates en établissant des liaisons hydrogène intermoléculaires. Ces interactions additionnelles entre le catéchol et les groupes méthoxyles de **1b** expliquent qu'expérimentalement, le récepteur **1b** soit meilleur que **1a**, qui n'a pas ce type de groupements.



**Figure 2.22** : Cliché des simulations de dynamique moléculaire réalisées sur le discopus **1b** (structure à gauche) vis-à-vis de la cible **X1** montrant les interaction  $\pi$ - $\pi$  avec le cœur triphénylène et les liaisons Hydrogène avec les groupes P=O.



**Figure 2.23** : Cliché des simulations de dynamique moléculaire du complexe **1b :2X1** mettant en évidence les liaisons Hydrogènes avec un groupement méthoxyle et les Oxygènes périphériques.

Ces expériences de dynamique moléculaire ont aussi montré que la seconde molécule **X1** était en mouvement autour du cœur triphénylène. Elle fait des liaisons Hydrogène avec les groupements P=O mais aussi avec les Oxygènes périphériques. Ces interactions intermoléculaires sont maintenues lors de la dynamique bien que les P=O impliqués soient différents. De plus, il est observé que les liaisons Hydrogène intramoléculaires s'établissent fréquemment entre les fonctions du catéchol **X1**.

Ces résultats obtenus sur le complexe **1b :X1** (1 :2) corroborent le modèle d'interaction proposé précédemment, prouvant que le discopus fait des liaisons Hydrogène multiples avec **X1** au niveau de deux sites distincts. Un catéchol fait des liaisons Hydrogène en périphérie du discopus alors que l'autre est localisé au dessus du cœur triphénylène grâce à des liaisons Hydrogène et des interactions  $\pi$ . Cependant, ces expériences prédisent que les deux molécules de catéchol interagissent avec les groupements P=O, ce qui est en contradiction avec l'expérience. En effet, les titrages RMN du  $^{31}\text{P}$  prouvent que seulement une molécule de catéchol est complexée par les phosphinates. La comparaison des complexes du modèle **8** et des *discopus* **1a-b** avec le catéchol (**Figure 2.13**) montre l'intérêt du cœur triphénylène pour la reconnaissance.

## 2.3 Conclusion

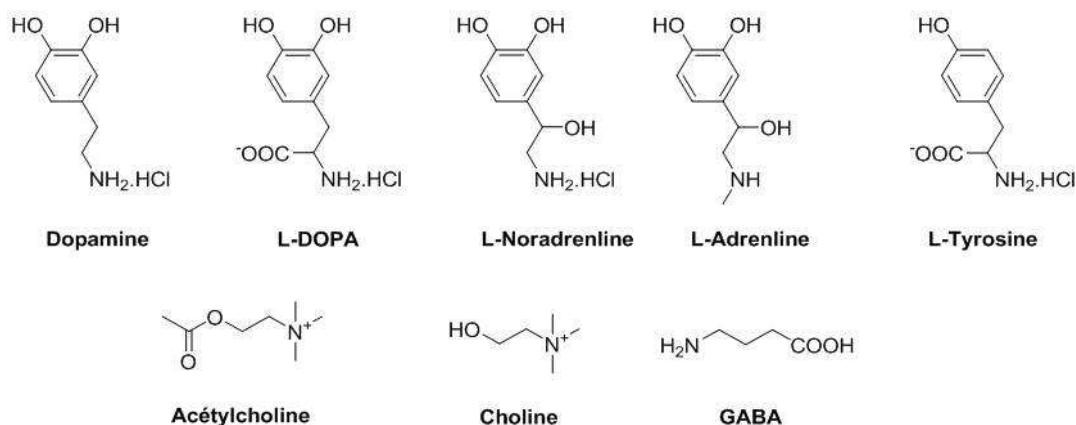
Nous avons présenté dans ce chapitre la préparation efficace et rapide d'une nouvelle classe de récepteurs supramoléculaires que sont les *discopus* **1a-b** et **2** (rendements globaux de 50 %). L'analyse des rayons X du *discopus* **2** a révélé qu'à l'état solide, les groupements isopropyles étaient en constante rotation autour du cœur triphénylène, gênant la bonne résolution des structures RX. Les études de complexation, non concluantes, laissent penser que ces groupements encombrant trop le noyau triphénylène pour lui permettre une quelconque interaction. Cependant, de nouveaux *discopus*, enrichis en électrons, sont en cours d'élaboration afin de poursuivre ces études de dépollution des eaux.

Concernant les *discopus* **1a-b**, l'analyse des structures cristallines, a montré que leur conformation, à l'état solide, était gouvernée par deux types d'interactions : des liaisons hydrogène entre les groupements P=O et deux molécules d'eau, ainsi que par de proches contacts  $\pi$ -CH intermoléculaires. Leurs propriétés complexantes ont été quantifiées par titrages RMN et Micro-calorimétrie. Dans le Chloroforme, ces récepteurs non peu organisés interagissent sélectivement avec les dérivés catéchol selon une stœchiométrie 1 :2. Les *discopus* **1a-b** sont des récepteurs ditopiques, ils permettent des liaisons Hydrogène distinctes :

- Les unes interagissent avec des groupements accepteurs classiques, les phosphinates (Spectroscopie Infra-rouge)
- Les autres sont assistées par des interactions  $\pi$  entre le triphénylène et le noyau catéchol (DM simulations).

Cette reconnaissance sélective des *discopus* **1a-b** vis-à-vis de dérivés catéchol reste très prometteuse. Son cœur triphénylène  $\pi$ -étendu semble être un atout majeur pour la reconnaissance comparé à un modèle simple benzénique.

Afin d'améliorer leurs propriétés de reconnaissance en les confrontant aux effets hydrophobes, de nouveaux récepteurs, des *discopus hydrosolubles*, ont été envisagés. Le motif catéchol est présent dans la structure d'espèces d'intérêt biologique. En effet, les *catécholamines*, médiateurs de l'influx nerveux, sont des espèces chimiques constituées d'un squelette dihydroxyphényléthylamine (**Schéma 2.14**).

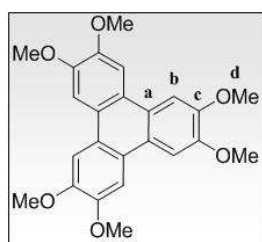


**Schéma 2.14** : Catécholamines et autres neurotransmetteurs

Tous ces ammoniums sont des hormones ou des neurotransmetteurs essentiels au bon fonctionnement de notre organisme. Ils se situent dans la fente pré-synaptique des neurones et ont pour effets de stimuler ou inhiber le potentiel d'action du neurone suivant. Ainsi, un flux irrégulier de leur concentration, peut entraîner des dérèglements importants, telles les maladies dégénératives comme Parkinson, Alzheimer ou Huntington. Un meilleur contrôle ou suivi de leur concentration au niveau des synapses permettrait le diagnostic de ces maladies. Pour cela, de nombreux récepteurs artificiels ont déjà été développés mais malheureusement sans grand résultat. L'élaboration de *discopus* hydrosolubles dont traite le chapitre suivant a donc paru appropriée pour remédier à cela.<sup>98</sup>

## 2.4 Partie expérimentale

2,3,6,7,10,11-hexaméthoxytriphénylène 4 : ( $C_{24}H_{24}O_6$ ; MM = 408,44 g.mol<sup>-1</sup>)



A une suspension de chlorure de Fer (III) (32,44 g, 200 mmol) dans du dichlorométhane sec (150 mL) à température ambiante est additionnée, goutte à goutte, une solution de vétratole (8,44 mL, 66 mmol), dans du dichlorométhane sec (50 mL). L'agitation est maintenue pendant la nuit à température ambiante puis refroidi à 0°C. Du méthanol (65 mL) est ajouté et l'agitation maintenue pendant 30 minutes à 0°C. Après retour à température ambiante, le milieu est filtré sur fritté N<sup>3</sup>, lavé au méthanol (6 x 15 mL) puis séché sous pression réduite à 40°C pendant une nuit. Le composé **4** pur est isolé sous forme de solide gris sans purification. (12,520 g, 86 %).

**p. F.** : supérieur à 265°C

**IR (KBr)**:  $\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>) = 2956 ( $\nu_{\text{CHar}}$ ), 2851 ( $\nu_{\text{CH}}$ ), 1619, 1520 ( $\nu_{\text{C=C}}$ ), 1465, 1419 ( $\nu_{\text{CH}}$ ), 1207, 1158, 1048 ( $\nu_{\text{C-O}}$ ).

**UV/Vis** ( $\text{CHCl}_3$ ,  $1,3 \times 10^{-5} \text{ M}$ ):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\epsilon$ ) = 280 (3932), 247 (43707), 240 nm ( $40098 \text{ mol}^{-1} \cdot \text{L} \cdot \text{cm}^{-1}$ ).

**RMN  $^1\text{H}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298 K):  $\delta$  (ppm) = 4,11 (s, 18H,  $\text{H}_d$ ), 7,73 (s, 6H,  $\text{H}_b$ ).

**RMN  $^{13}\text{C}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298 K):  $\delta$  (ppm) = 56,08 ( $\text{C}_d$ ), 104,34 ( $\text{C}_b$ ), 123,21 ( $\text{C}_a$ ), 148,79 ( $\text{C}_c$ ).

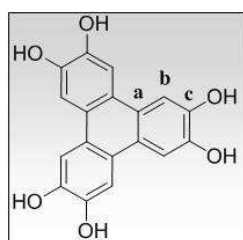
**SMBR** (ESI, positive):  $m/z$  (%): (100) 431,1467 [ $\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$ .

**SMHR** (ESI, positive):  $m/z$  (%): Pour [ $\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$

Calculée: 431,1465;

Trouvée: 431,1467.

2,3,6,7,10,11-hexahydroxyltriphénylène 5: ( $\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{O}_6$ ; MM = 324, 28  $\text{g} \cdot \text{mol}^{-1}$ )



A une suspension de 2,3,6,7,10,11-hexaméthoxyl-triphénylène **4** (5g, 12, 2 mmol) dans du dichlorométhane sec (100 mL) placé à  $-78^\circ\text{C}$ , est additionné, à l'aide d'une ampoule à brome, le tribromoborane en solution à 1M dans du dichlorométhane (95 mL, 95 mmol). Après l'ajout, l'agitation est maintenue pendant 20 minutes à  $-78^\circ\text{C}$ , puis à température ambiante pendant une nuit.

Le milieu réactionnel est ajouté lentement à un mélange eau/glacé (200 mL) et l'agitation est maintenue 2 heures. Le milieu est filtré sur fritté N $^{\circ}$ 3, lavé à l'eau (10 mL), au méthanol (6 x 10 mL) puis à l'éther (6 x 10 mL). Le solide est ensuite séché sous pression réduite à  $40^\circ\text{C}$  pendant une nuit.

Le composé **5** est isolé sous forme de solide vert (3,563g, 90 %).

**p. F.** : supérieur à  $265^\circ\text{C}$

**IR** (KBr):  $\nu_{\text{max}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 2977 ( $\nu_{\text{CHar}}$ ), 2857 ( $\nu_{\text{CH}}$ ), 1626, 1543 ( $\nu_{\text{C=C}}$ ), 1458, 1409, 1353 ( $\nu_{\text{CH}}$ ), 1227, 1159, 1047 ( $\nu_{\text{C-O}}$ ).

**UV/Vis** ( $\text{CHCl}_3$ ,  $1,3 \times 10^{-5} \text{ M}$ ):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\epsilon$ ) = 280 (3932), 247 (43707), 240 nm ( $40098 \text{ mol}^{-1} \cdot \text{L} \cdot \text{cm}^{-1}$ ).

**RMN  $^1\text{H}$**  (300 MHz,  $d_4\text{-MeOD}$ , 298 K):  $\delta$  (ppm) = 7,74 (s, 6H,  $\text{H}_b$ ).

**RMN  $^{13}\text{C}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298 K):  $\delta$  (ppm) = 108,86 ( $\text{C}_b$ ), 124,27 ( $\text{C}_a$ ), 146,23 ( $\text{C}_c$ ).

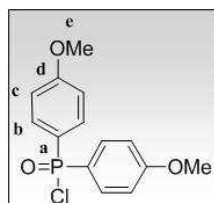
**SMBR** (ESI, positive):  $m/z$  (%): (100) 347,0527 [ $\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$ .

**SMHR** (ESI, positive):  $m/z$  (%): Pour [ $\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$

Calculée : 347,0526 ;

Trouvée : 347,0527.

Chlorure d'acide Bis-(*p*-méthoxyphényl)phosphorique 6:<sup>97</sup> ( $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{ClO}_3\text{P}$ ; MM = 296, 04  $\text{g} \cdot \text{mol}^{-1}$ )



A une suspension d'acide bis-(4-méthoxyphényl) phosphorique commercial (5 g, 18 mmol) dans du dichlorométhane sec (100 mL) à  $0^\circ\text{C}$ , est additionné goutte à goutte le chlorure d'oxalyle (9 mL, 45 mmol). Le milieu réactionnel est laissé sous agitation à  $0^\circ\text{C}$  pendant 20 minutes puis à température ambiante durant la nuit. Le liquide obtenu est alors concentré sous pression réduite. Du dichlorométhane

<sup>97</sup> a) M. J. P. Harger, S. Westlake, *Tetrahedron* **1982**, 38, 1511; b) D. L. J. Clive, S. Kang, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 6083.



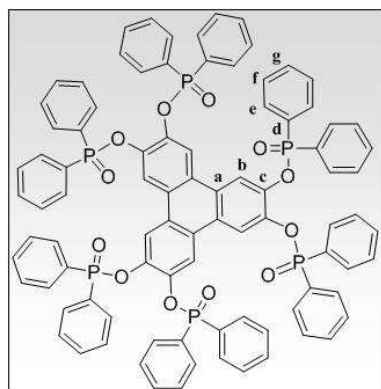
sec (100 mL) est additionné puis évaporé *in vacuo* (l'expérience est répétée 3 fois) afin d'éliminer l'excès de chlorure d'oxalyle. Le composé **6** est isolé quantitativement sous forme de liquide jaunâtre.

**RMN  $^1\text{H}$**  (300, 13 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 295 K):  $\delta$  (ppm) = 3,83 (s, 6H,  $\text{H}_e$ ), 6,98 (dd, 4H,  $^3J_{\text{HH}} = 8,7$  Hz,  $^4J_{\text{PH}} = 3,4$  Hz,  $\text{H}_c$ ), 7,76 ppm (dd, 4H,  $^3J_{\text{HH}} = 8,7$  Hz,  $^3J_{\text{PH}} = 12,3$  Hz,  $\text{H}_b$ ).

**RMN  $^{13}\text{C}$**  (75,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 295 K):  $\delta$  (ppm) = 55,48 ( $\text{C}_e$ ), 114,23 (d,  $^3J_{\text{PC}} = 15,9$  Hz,  $\text{C}_c$ ), 124,62 (d,  $^1J_{\text{PC}} = 131,2$  Hz,  $\text{C}_a$ ), 133,03 (d,  $^2J_{\text{PC}} = 13,2$  Hz,  $\text{C}_b$ ), 163,27 ppm (d,  $^4J_{\text{PC}} = 3,3$  Hz,  $\text{C}_d$ ).

**RMN  $^{31}\text{P}$**  (120 MHz;  $\text{CDCl}_3$ , 295 K):  $\delta$  (ppm) = 45,61 ppm (s).

2,3,6,7,10,11-hexa-(bis(phényl)phosphinate)triphénylène 1a: ( $\text{C}_{90}\text{H}_{66}\text{O}_{12}\text{P}_6$ ; MM = 1524,30 g.mol $^{-1}$ )



A une solution de 2,3,6,7,10,11--hexahydroxytriphénylène **5** (0,649 g, 2 mmol) et de triéthylamine (5, 6 mL, 40 mmol) dans du THF (100 mL) à 0°C, est additionné goutte à goutte l'acide diphenylphosphonique (7, 5 mL, 40 mmol). Le milieu réactionnel est laissé sous agitation à reflux pendant deux jours. De l'eau distillée (200 mL) ainsi que du dichlorométhane (100 mL) sont ajoutés. Après décantation, la phase aqueuse est extraite à l'aide de dichlorométhane (2  $\times$  200 mL). Les phases organiques rassemblées sont lavées à l'eau distillée (2  $\times$  400 mL), à la

saumure (2  $\times$  300 mL), pour être séchées sur sulfate de magnésium, puis filtrées and concentrées *in vacuo*. La mousse beige obtenue est dissoute dans du dichlorométhane (100 mL) afin que l'anhydride phosphorylaté formé précipite. Après plusieurs lavages au dichlorométhane, le filtrat est concentré *in vacuo* (l'expérience est répétée trois fois). Le concentré est purifié sur colonne chromatographique de gel de silice (85 /15 : Dichlorométhane/Tétrahydrofurane) et le composé **1a** est isolé sous forme de solide blanc (1, 921 g, 63 %).

$R_f = 0,24$  (Dichlorométhane/ Tétrahydrofurane: 85 /15)

**p. F.** : 160°C.

**IR (KBr)**:  $\nu_{\text{max}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3004 ( $\nu_{\text{CHaro}}$ ), 2856 ( $\nu_{\text{CH}}$ ), 1593, 1503 ( $\nu_{\text{C=C}}$ ), 1465, 1419 ( $\nu_{\text{CH}}$ ), 1210, 1126, 1002 ( $\nu_{\text{C-O}}$ ).

**UV/Vis** ( $\text{CHCl}_3$ ,  $5 \times 10^{-6}$  M):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\epsilon$ ) = 319 (9360), 299 (24650), 274 (119794), 266 (89255 mol $^{-1}$ .L.cm $^{-1}$ ).

**RMN  $^1\text{H}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 295 K):  $\delta$  (ppm) = 7,33 (m, 36H,  $\text{H}_f$  &  $\text{H}_g$ ), 7,48 - 7,94 (dd, 24H,  $^3J_{\text{HH}} = 8,3$  Hz,  $^3J_{\text{PH}} = 12,5$  Hz,  $\text{H}_e$ ), 8,12 (s, 6H,  $\text{H}_b$ ).

**RMN  $^{13}\text{C}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 295 K):  $\delta$  (ppm) = 116,03 ( $\text{C}_b$ ), 125,90 ( $\text{C}_a$ ), 128,69 (d,  $^3J_{\text{PC}} = 13,6$  Hz,  $\text{C}_f$ ), 130,30 (d,  $^1J_{\text{PC}} = 137$  Hz,  $\text{C}_d$ ), 132,02 (d,  $^2J_{\text{PC}} = 10,6$  Hz,  $\text{C}_e$ ), 132, 62 ( $\text{C}_g$ ), 141,80 (d,  $^2J_{\text{PC}} = 6,04$  Hz,  $\text{C}_c$ ).

**RMN  $^{31}\text{P}$**  (120 MHz;  $\text{CDCl}_3$ , 295 K):  $\delta$  (ppm) = 32,53 (s).

**SMBR** (LSIMS, positive):  $m/z$  (%): 1525 (35)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; 1547 (100)  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .

**SMHR** (LSIMS, positive):  $m/z$  (%): Pour  $[\text{M}+\text{Na}]^+$

Calculée : 1547,282722;

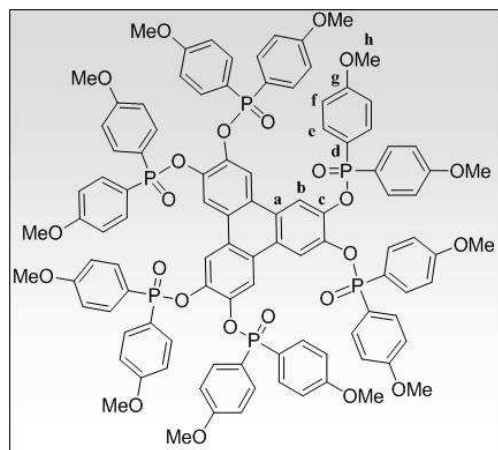
Trouvée : 1547,287760.

**Analyses élémentaires (%):** Pour  $C_{90}H_{66}O_{12}P_6 \cdot 2H_2O$

Calculée : C 69,23, H 4,52;

Trouvée : C 69,49, H 4,53.

2,3,6,7,10,11- hexa-(bis-(4'-méthoxyphényl) phosphinate) triphénylène 1b: ( $C_{102}H_{86}O_{24}P_6$ ; MM: 1885,43  $g \cdot mol^{-1}$ )



A une solution de 2,3,6,7,10,11--hexahydroxytriphénylène **5** (0,649 g, 2 mmol) et de triéthylamine (2,8 mL, 20 mmol) dans du THF sec (100 mL) à 0°C, est additionné goutte à goutte une solution du composé **7** (5,340 g, 18 mmol) dans du THF sec (10 mL). Le milieu réactionnel est laissé sous agitation à reflux pendant deux jours. De l'eau distillée (200 mL) ainsi que du dichlorométhane (100 mL) sont ajoutés. Après décantation, la phase aqueuse est extraite à l'aide de dichlorométhane (2 × 200 mL). Les phases organiques

rassemblées sont lavées à l'eau distillée (2 × 400 mL), à la saumure (2 × 300 mL), pour être séchées sur sulfate de magnésium, puis filtrées and concentrées *in vacuo*. La mousse beige obtenue est dissoute avec de l'acétate d'éthyle (200 mL). Après précipitation, le solide en suspension est filtré puis séché sous pression réduite. Le Composé **1b** est alors isolé sous forme de solide blanc (2,305 g, 61 %).

$R_f = 0,23$  (Dichlorométhane/ Tétrahydrofurane: 8/2).

**p. F. :** 156°C

**IR (KBr):**  $\nu_{max}$  ( $cm^{-1}$ ) = 2972 ( $\nu_{CH_{ar}}$ ), 2836 ( $\nu_{CH}$ ), 1589, 1513 ( $\nu_{C=C}$ ), 1465, 1418 ( $\nu_{CH}$ ), 1255, 1137, 1013 ( $\nu_{C-O}$ ).

**UV/Vis** ( $CHCl_3$ ,  $5 \times 10^{-6}$  M):  $\lambda_{max}$  ( $\epsilon$ ) = 319 (9360), 299 (24278), 274 (136653), 264 (124812), 249 nm (154089  $mol^{-1} \cdot L \cdot cm^{-1}$ ).

**RMN  $^1H$**  (300MHz,  $CDCl_3$ , 295 K):  $\delta$  (ppm) = 3,79 (s, 36H,  $H_h$ ), 6,89 (dd, 24H,  $^3J_{HH} = 8,7$  Hz,  $^4J_{PH} = 2,7$  Hz,  $H_f$ ), 7,87 (dd, 24H,  $^3J_{HH} = 8,3$  Hz,  $^3J_{PH} = 12,3$  Hz,  $H_e$ ), 8,06 (s, 6H,  $H_b$ ).

**RMN  $^{13}C$**  (75MHz,  $CDCl_3$ , 295 K):  $\delta$  (ppm) = 55,22 ( $C_h$ ), 114,17 (d,  $^3J_{PC} = 14,8$  Hz,  $C_f$ ), 115,97 ( $C_b$ ), 121,86 (d,  $^1J_{PC} = 145,7$  Hz,  $C_d$ ), 125,83 ( $C_a$ ), 133,88 (d,  $^2J_{PC} = 12,1$  Hz,  $C_e$ ), 141,80 ( $C_c$ ), 162,74 (d,  $^4J_{PC} = 3,02$  Hz,  $C_g$ ).

**RMN  $^{31}P$**  (120 MHz;  $CDCl_3$ , 295 K):  $\delta$  (ppm) = 33,28 (s).

**SMBR** (LSIMS, positive):  $m/z$  (%): 1885 (60)  $[M+H]^+$ , 1908 (100)  $[M+Na]^+$ .

**SMHR** (LSIMS, positive):  $m/z$  (%): Pour  $[M+H]^+$

Calculée : 1885,438065;

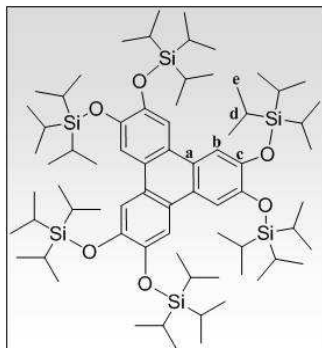
Trouvée : 1885,432610.

**Analyses élémentaires (%):** Pour  $C_{102}H_{90}O_{24}P_6 \cdot CH_2Cl_2$ :

Calculée : C 62,78, H 4,71, P 9,44;

Trouvée : C 62,86, H 4,82, P 9,80.

2,3,6,7,10,11-hexa (triisopropylsilyloxy) triphénylène 2 : (C<sub>72</sub>H<sub>132</sub>O<sub>6</sub>Si<sub>6</sub>; MM = 1262,33 g.mol<sup>-1</sup>)



A une solution de 2,3,6,7,10,11--hexahydroxytriphénylène **5** (0,649 g, 2 mmol) et de triéthylamine (2,8 mL, 20 mmol) dans du DMF anhydre (25 mL), est additionné goutte à goutte le chlorure de triisopropylsilane (3 mL, 14 mmol). Le milieu réactionnel est laissé sous agitation à température ambiante pendant la nuit. De l'eau distillée (20 mL) ainsi que de l'éther diéthylique (20 mL) sont ajoutés. Après décantation, la phase aqueuse est extraite à l'aide d'éther diéthylique (2 × 50 mL). Les phases organiques rassemblées sont lavées à l'eau distillée (2 × 100 mL), à la saumure (2 × 100 mL), pour être séchées sur sulfate de magnésium, puis filtrées and concentrées *in vacuo*. La mousse marron obtenue est purifiée sur colonne chromatographique de silice (Eluant : Dichlorométhane/ Ether de pétrole : 5/95). Le Composé **2** est alors isolé sous forme de solide blanc (1,207 g, 47 %).

R<sub>f</sub> = 0,27 (Dichlorométhane/ Ether de pétrole : 5/95).

p. F. : supérieur à 265°C.

IR (KBr):  $\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>) = 2949 (ν<sub>CH<sub>aro</sub></sub>), 2868 (ν<sub>CH</sub>), 1607, 1505 (ν<sub>C=C</sub>), 1464, 1423, 1390 (ν<sub>CH</sub>), 1183, 1072 (ν<sub>C-O</sub>), 1017 (ν<sub>Si-O</sub>), 825 (ν<sub>Si-C</sub>).

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 295 K): δ (ppm) = 1,18 (d, 108H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7,5 Hz, H<sub>e</sub>), 1,44 (sp, 18H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7,2 Hz, H<sub>d</sub>), 7,70 (s, 6H, H<sub>b</sub>).

RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 295 K): δ (ppm) = 13,77 (C<sub>d</sub>), 18,09 (C<sub>e</sub>), 112,19 (C<sub>b</sub>), 123,33 (C<sub>a</sub>), 146,71 (C<sub>c</sub>).

RMN <sup>29</sup>Si (60 MHz; CDCl<sub>3</sub>, 295 K): δ (ppm) = 15,45 (s).

SMBR (LSIMS, positive): m/z (%): 1261 (100) [M+H]<sup>+</sup>.

SMHR (LSIMS, positive): m/z (%): Pour [M+H]<sup>+</sup>

Calculée: 1261,876045;

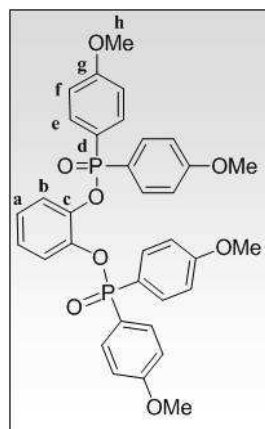
Trouvée: 1261,871789.

**Analyses élémentaires (%)** : Pour C<sub>90</sub>H<sub>66</sub>O<sub>24</sub>P<sub>6</sub>

Calculée : C 68,51, H 10,68, Si 13,35;

Trouvée : C 68,25, H 10,54, Si 13,96.

1, 2 di(bis(g-methoxyphenyl)phosphinate)benzene 8: (C<sub>34</sub>H<sub>32</sub>O<sub>8</sub>P<sub>2</sub>; MM = 630, 56 g.mol<sup>-1</sup>)



La même procédure de synthèse que pour le *discopus* **1b** est utilisée à partir d'une solution de catéchol (220,2 mg, 2 mmol) et de triéthylamine (840  $\mu$ L, 6, 2 mmol) dans du THF sec (40 mL) et d'une solution de réactif **7** (1, 828 g, 6, 2 mmol) dans du THF sec (3 mL). Le produit brut obtenu a été purifié sur colonne chromatographique de gel de silice (éluant: Acétate d'éthyle/Ether de pétrole, 9/1) et le composé **8** a été isolé sous forme de solide blanc (756 mg, 60 %).

**R<sub>f</sub>** = 0,25 (Acétate d'éthyle/ Ether de pétrole: 9/1).

**p. F.** : 72°C

**IR (KBr):**  $\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>) = 2932 ( $\nu_{\text{CHaro}}$ ), 2839 ( $\nu_{\text{CH}}$ ), 1597, 1502 ( $\nu_{\text{C=C}}$ ), 1454, 1409 ( $\nu_{\text{CH}}$ ), 1230, 1130, 1025 ( $\nu_{\text{C-O}}$ ).

**UV/Vis (CHCl<sub>3</sub>, 1,3  $\times 10^{-5}$  M):**  $\lambda_{\max}$  ( $\epsilon$ ) = 280 (3932), 247 (43707), 240 nm (40098 mol<sup>-1</sup>.L.cm<sup>-1</sup>).

**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 295 K):**  $\delta$  (ppm) = 3,81 (s, 12H, H<sub>h</sub>), 6,87 (dd, 10H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8,9 Hz, <sup>4</sup>J<sub>PH</sub> = 2,8 Hz, H<sub>f</sub> and H<sub>a</sub>), 7,32 (m, 2H, H<sub>b</sub>), 7,78 (dd, 8H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8,7 Hz, <sup>3</sup>J<sub>PH</sub> = 12,1 Hz, H<sub>e</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (62 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 295 K):**  $\delta$  (ppm) = 55,33 (C<sub>h</sub>), 114,12 (d, <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> = 14,3 Hz, C<sub>f</sub>), 121,61 (d, <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> = 3,8 Hz, C<sub>b</sub>), 122,37 (d, <sup>1</sup>J<sub>PC</sub> = 145,9 Hz, C<sub>d</sub>), 124,71 (C<sub>a</sub>), 133,78 (d, <sup>2</sup>J<sub>PC</sub> = 12,4 Hz, C<sub>e</sub>), 141,07 (d, <sup>2</sup>J<sub>PC</sub> = 7,6 Hz, C<sub>c</sub>), 162,76 (d, <sup>4</sup>J<sub>PC</sub> = 2,9 Hz, C<sub>g</sub>).

**RMN <sup>31</sup>P (120 MHz; CDCl<sub>3</sub>, 295 K):**  $\delta$  (ppm) = 32,76 (s).

**SMBR (MALDI):**  $m/z$  (%): 631 (90) [M+H]<sup>+</sup>, 653 (10) [M+Na]<sup>+</sup>.

**SMHR (MALDI):**  $m/z$  (%): Pour [M+Na]<sup>+</sup>

Calculée : 653,14784;

Trouvée : 653,14647.

**Analyses élémentaires (%):** Pour C<sub>34</sub>H<sub>32</sub>NaO<sub>8</sub>P<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O

Calculée : C 62,96, H 5,28 P 9,55;

Trouvée : C 63,21, H 5,34, P 9,50.

# C

## hapitre 3:

# Les discopus hydrosolubles

Les discopus **1a-b** peu préorganisés, ont permis la reconnaissance sélective de dérivés catéchol vis à vis de composés aromatiques dans le chloroforme.

Les Catécholamines (Dopamine, Adrénaline, Noradrénaline) sont des Mono-amines d'intérêt biologique, composées d'un noyau catéchol et d'une chaîne latérale éthylammonium. Elles appartiennent à la famille des neurotransmetteurs tels que certains Acides aminés (Aspartate, Glutamate, Glycine, Tyrosine, L-DOPA) et l'Acétylcholine, qui sont des médiateurs jouant des rôles cruciaux dans notre organisme.

Une nouvelle famille de discopus hydrosolubles, récepteurs **3a-b**, a été préparée afin d'étudier leurs propriétés de reconnaissance, par suivi RMN  $^1\text{H}$  dans l'eau, vis-à-vis de ces cibles biologiques.

Une sélectivité du récepteur **3b** pour l'Acétylcholine vis-à-vis de la Choline nous a conduits à compléter les analyses RMN et à le comparer à un récepteur concave préparé au laboratoire. Des études de Micro-calorimétrie et de spectrométrie Infra-rouge ont été réalisées afin de comprendre le mode d'interaction de ce discopus.

*Les discopus hydrosolubles*

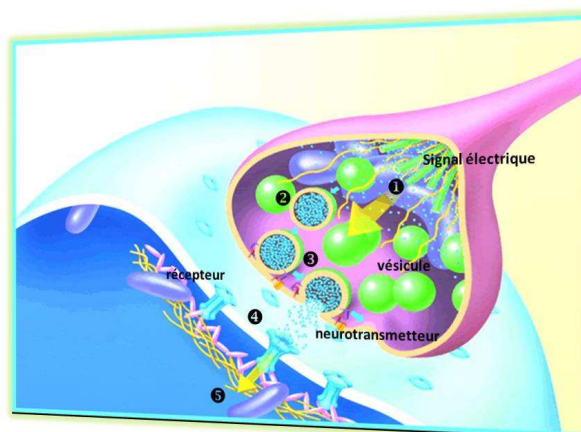
## 3.1 Etude d'un récepteur concave pour les ammoniums biologiques

## 3.1.1 Avant-propos

Dans le corps humain, les neurotransmetteurs jouent un rôle important au niveau du système nerveux central. Ils interviennent dans la transmission du signal de transduction entre les neurones, relayant l'influx nerveux d'un neurone à l'autre.<sup>98</sup>

**Schéma 3.1 :** Schéma de fonctionnement d'une synapse

Après une stimulation électrique (❶), les vésicules qui stockent les neurotransmetteurs (❷) vont fusionner avec la membrane pré-synaptique et les libérer à l'extrémité du neurone dans la fente synaptique (Exocytose) (❸). Ces neurotransmetteurs vont ensuite se fixer sur un récepteur de la membrane du neurone post-synaptique (❹) entraînant ainsi la transmission de l'influx nerveux (❺). L'information électrique est ainsi transformée en message chimique (Schéma 3.1).



Les neurotransmetteurs peuvent être regroupés en plusieurs catégories (Figure 3.1):

- ❖ Les *acides-aminés*, l'Aspartate, la Glycine, et le Glutamate
- ❖ Les *monoamines*: la **Sérotonine**, l'**Acétylcholine**, le **GABA** et les **Catécholamines** (Dopamine, Ephédrine ou Adrénaline, Noréphédrine)



**Figure 3.1 :** Structures moléculaires générale et exacte des diverses catégories de neurotransmetteurs

Les **acides aminés** jouant le rôle de neurotransmetteurs sont le Glutamate, l'Aspartate et la Glycine (Figure 3.2). Ils sont localisés principalement dans le système

<sup>98</sup> D. J. Selkoe *Science*, **2002**, 298, 789.

nerveux central (cerveau et moelle épinière). Ce sont des neuromodulateurs qui peuvent être inhibiteurs du système nerveux encéphalique, telle la Glycine au niveau de la moelle épinière ; d'autres comme l'Aspartate et le Glutamate sont excitateurs dans le cerveau. Le Glutamate est soupçonné de jouer un rôle dans les fonctions cérébrales d'apprentissage et de mémorisation. Il est impliqué dans les crises d'épilepsie et la maladie d'Alzheimer lorsque sa concentration dans le cerveau devient trop importante. La reconnaissance de ces espèces zwitterioniques reste difficile à réaliser à l'aide de récepteurs artificiels.<sup>99</sup>

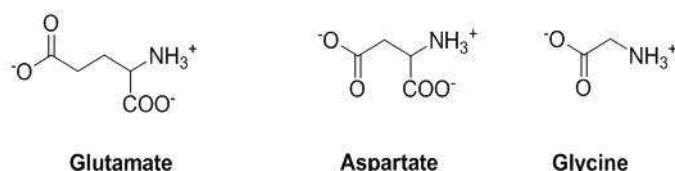


Figure 3.2 : Structures moléculaires des acides aminés neuromodulateurs

Les **catécholamines** sont caractérisées par leur squelette phényléthylamine qui peut porter des fonctions hydroxyles (**Figure 3.3**). Une concentration trop élevée de catécholamines dans le sang peut mener à une rupture du cœur et à la mort.<sup>100</sup> Un dysfonctionnement, au niveau des neurones, dans la réponse à la dopamine peut générer la maladie de Parkinson.<sup>101</sup> La structure et le mécanisme d'action de leurs récepteurs adrénergiques naturels ne sont pas encore bien élucidés. De nombreux groupes de recherche se sont ainsi intéressés à la conception de récepteurs artificiels pour les catécholamines mais très peu d'entre eux reconnaissent sélectivement ces catécholamines en milieu aqueux.<sup>102</sup>

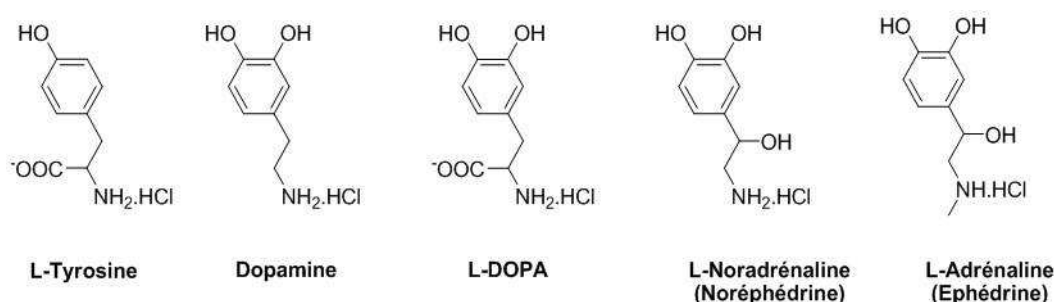


Figure 3.3 : Exemples de catécholamines et de ses précurseurs

<sup>99</sup> B. Escuder, A. E. Rowan, M. C. Feiters, R. J. Nolte *Tetrahedron* **2004**, 60, 291.

<sup>100</sup> E. L. Bravo, R. C. Tarzi, N. *Engl. J. Med.* **1979**, 301, 682.

<sup>101</sup> J. A. Gingrich, M. G. Caron, *Annu. Rev. Neurosci.* **1993**, 16, 299.

<sup>102</sup> Récepteurs artificiels à catécholamines hydrosolubles : a) M. Herm, and T. Schrader *Chem. Eur. J.* **2000**, 6, 47-53 ; b) O. Molt, D. Rubeling, T. Schrader *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 12086 ; c) M. Herm, D. Rubeling, T. G. Schafer, T. Schrader *Chem. Eur. J.* **2004**, 10, 4225; d) O. Molt, T. Schrader *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 5509; e) M. Maue, T. Schrader *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 2265; f) A. Coskun, U. Akkaya *Org. Lett.* **2004**, 6, 3107.



Parmi ces mono-amines, le **GABA** (acide gamma aminobutyrique) est le principal neuromodulateur inhibiteur du système nerveux encéphalique. La **Sérotonine**, issue de l'acide aminé tryptophane, appartient également à cette catégorie des mono-amines. Elle est impliquée dans la régulation de nombreuses fonctions telles que la douleur, l'anxiété, ou le cycle veille-sommeil.

Dans le système nerveux central, l'**Acétylcholine** (ACh) joue un rôle principal dans de nombreuses pathologies neuronales (mémorisation, perception sensorielle, contraction musculaire) et cérébrales (maladies de Parkinson et d'Alzheimer). Ce médiateur est libéré au niveau des synapses des neurones dits « Cholinergiques » du système nerveux périphérique afin de permettre la transmission du flux nerveux. L'Acétylcholine estérase est une enzyme essentielle à la transmission de ce flux, qui est à la base des fonctions cognitives affectées lors du développement de la maladie d'Alzheimer. Cette enzyme entraîne la dégradation de l'Acétylcholine en Choline interrompant ainsi la transmission de l'influx nerveux. La reconnaissance sélective de l'Acétylcholine vis-à-vis de la Choline, par des récepteurs artificiels est donc devenue un défi pour bon nombre de chercheurs. Des sondes moléculaires, solubles dans les solvants polaires et l'eau, ont été mises au point pour suivre la concentration l'ACh mais la sélectivité est loin d'être évidente.<sup>103</sup>

Dans le cadre d'une collaboration avec Isabelle Gosse et Marie-Laurence Dumartin du groupe de recherche NSySA (Institut des sciences moléculaires, UMR 5255) une sonde fluorescente à Acétylcholine (le cyclotrivrétrylène phosphonate **13**) avait été préparée au laboratoire. Nous avons voulu comparer ce récepteur concave, à cavité lipophile, aux *discopus* **3a-b** non préorganisés et multivalents.

*La synthèse et les études de reconnaissance, dans l'eau et en milieu physiologique, de ce récepteur vis-à-vis de l'Acétylcholine et la choline sont présentées.*

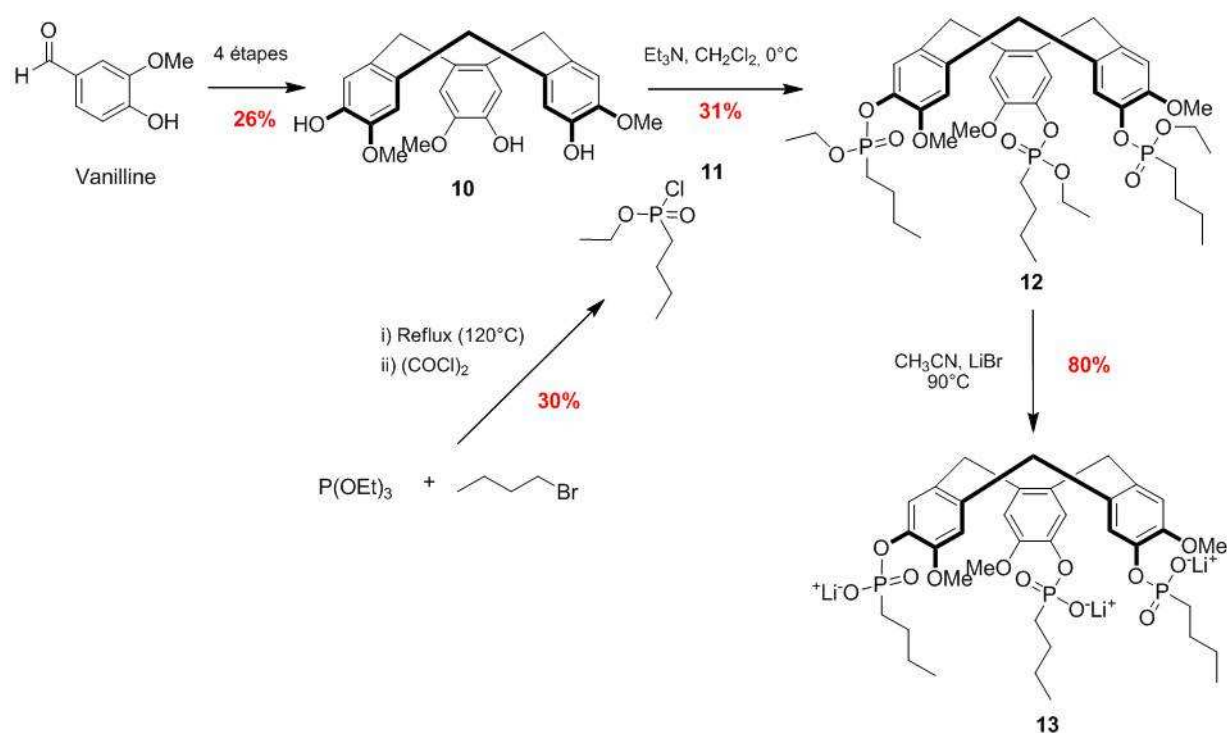
---

<sup>103</sup> a) M. Inouye, K. Hashimoto, K. Isagawa, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 5517; K. N. Koh, K. Araki, A. Ikeda, H. Otsuka, S. Shinkai, *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, *118*, 755; b) Y.J. Zhang, W. X. Ko, J. Xu, *Chin. J. Chem.*, **2002**, *20*, 322; c) T. Jin, *J. Inclusion Phenom. Macrocyclic Chem.*, **2003**, *45*, 195; d) T. Jin, F. Fujii, H. Sakata, M. Tamura, M. Kinjo, *Chem. Commun.*, **2005**, 4,300; e) S.-D. Tan, W.-H. Chen, A. Satake, B. Wang, Z.-L. Xu, Y. Kobuke, *Org. Biomol. Chem.*, **2004**, *2*, 2714.

### 3.1.2 Etude de complexation du CTV Phosphonate 13

#### 3.1.2.1 Synthèse

La synthèse du récepteur **13** s'effectue en huit étapes (**Schéma 3.2**). La formation du cyclotrivéatrylène **10** est déjà décrite par Collet dans la littérature et est obtenu en quatre étapes à partir de la vanilline avec 26 % de rendement.<sup>104</sup>



**Schéma 3.2** : Voie de synthèse du composé cyclotrivéatrylène **13** à partir de la vanilline

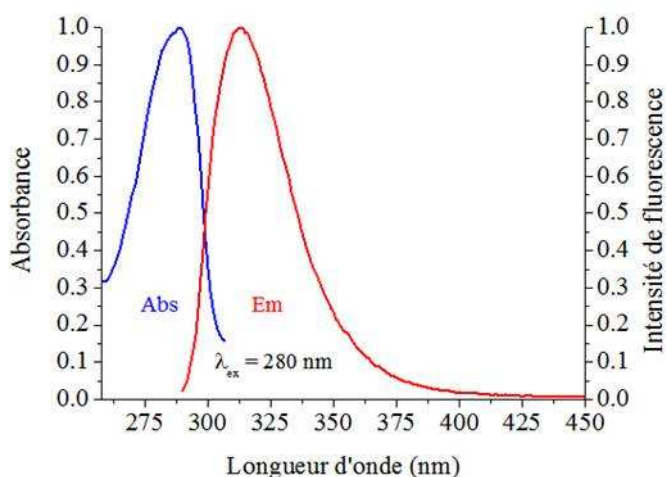
Ce composé **10** est mis en réaction avec le *n*-butylphosphochloridoate d'éthyle **11**, qui aura été préalablement préparé via une chloration du produit de la réaction d'Arbuzov, entre la triéthylphosphite et le bromobutyle.<sup>105</sup> Le cyclotrivéatrylène phosphorylé **12** est

<sup>104</sup> a) J. Canceill, A. Collet, G. Gottarelli, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 5997. b) C. Bougault, M. Bardet, J. Laugier, J. Jordanov, J. P. Dutasta, A. Collet, *Supramol. Chem.* **1994**, *4*, 139. c) I. Gosse, J. P. Dutasta, M. Perrin, A. Thozet, *New J. Chem* **1999**, *23*, 545.

<sup>105</sup> Gobec, I. Plantan, J. Mravljak, R. A. Wilson, G. S. Besra, D. Kikelj, *Bio. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 3559. G. M. Kosolapoff, *J. Am. Chem. Soc.* **1945**, *67*, 1180.

ensuite desalkylé à l'aide de bromure de Lithium pour fournir le récepteur **13** avec un rendement global de 6 %.<sup>106</sup>

Les analyses structurales classiques, spectres d'absorbance UV-visible et d'émission de fluorescence (**Figure 3.4**) ont été effectuées sur composé **13** et ont montré son potentiel de fluorescence.



**Figure 3.4** : Spectres d'absorption et d'émission de fluorescence du CTV 13 dans l'eau à  $10^{-5}$  M

Le maximum d'absorption se trouve à 289 nm et celui d'émission de fluorescence à 314 nm. Le rendement quantique de ce composé a également été déterminé : il est de 0,14.

Les propriétés de reconnaissance du cyclotrivératrylène **13**, vis-à-vis de l'Acétylcholine et de la choline ont donc été évaluées, dans l'eau, par titrages RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{31}\text{P}$  et par émission de fluorescence.<sup>107</sup>

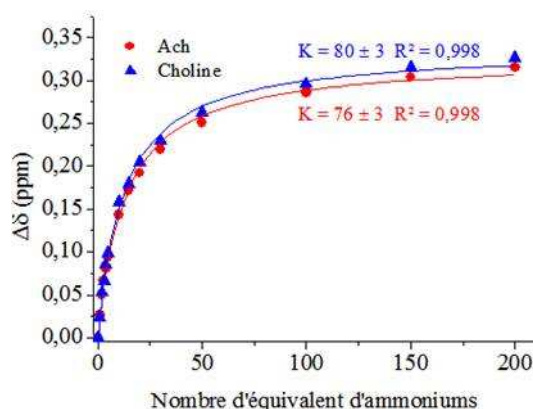
<sup>106</sup> E. Breuer, M. Safadi, M. Chorev, D. Gibson, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 6147. M. Herm, T. Schrader, *Chem. Eur. J.* **2000**, 6, 47.

<sup>107</sup> Thèse de M. -L Dumartin, *Elaboration de sondes fluorescentes pour la détection de l'Acétylcholine*.

### 3.1.2.2 Propriétés de reconnaissance du CTV 13

Des titrages RMN  $^1\text{H}$  (**Figure 3.5**) et  $^{31}\text{P}$  ont donc été réalisés entre la sonde **13** (0,01 M) et l'Acétylcholine (0 à 0,2M), mais aussi face à la Choline. En effet, cette dernière est générée dans la fente synaptique après action de l'enzyme Acétylcholinestérase. Un suivi sélectif est donc essentiel.

Les déplacements chimiques des protons du récepteur et de la cible, ont été soumis à une régression non linéaire des moindres carrés selon un modèle de complexation de type 1 :1. La complexation de l'ACh n'engendre pas de modification significative du signal du phosphore. Des constantes d'association, de  $76 \text{ M}^{-1}$  pour l'ACh et de  $80 \text{ M}^{-1}$  pour la choline, ont été déterminées. Aucune sélectivité de la sonde **13** vis-à-vis de l'ACh est donc observée.

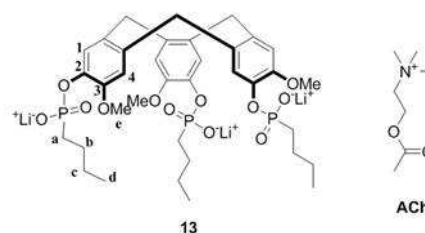


**Figure 3.5** : Etude de complexation dans l'eau du CTV **13** vis-à-vis de la Ch et de l'ACh par RMN  $^1\text{H}$ .

Les spectres RMN  $^1\text{H}$  ont montrés que les signaux au niveau de l'ammonium de l'ACh ( $\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$  et  $\text{CH}_2\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$ ) subissaient de faibles variations ( $\Delta\delta = 0,05 \text{ ppm}$ ). Une interaction ionique ou type  $\pi$ -cation semble donc être mise en jeu dans la complexation.

Les variations de déplacements chimiques des protons de la sonde ont été examinées afin d'élucider la nature de l'association entre les deux protagonistes (**Tableau 3.1**).

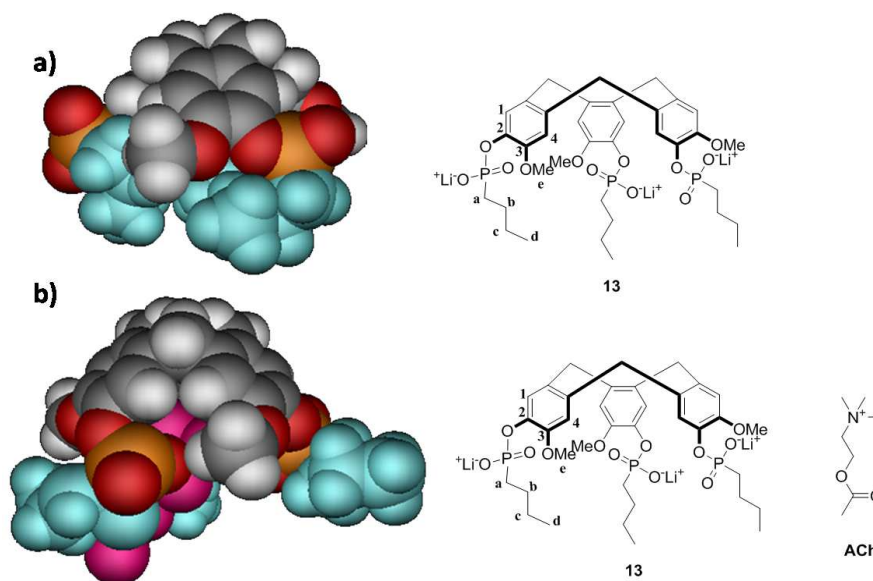
Sonde 13	H1	H4	OCH3	Ha	Hb	Hc	Hd
$\Delta\delta$ (ppm)	0	0,05	0	0,11	0,16	0,22	0,31



**Tableau 3.1** : Maximum de variations de déplacements chimiques des protons, dans  $\text{D}_2\text{O}$ , de la sonde **13** et sa structure chimique

Les signaux les plus affectés sont ceux des protons  $H_{a-d}$  de la sonde **13** qui varient de 0,11 à 0,31 ppm (**Tableau 3.1**). Les protons du méthyle terminal de la chaîne *n*-butyle sont ceux qui subissent le plus de variations. Cette chaîne semble donc impliquée dans le phénomène de complexation.

Des calculs de mécanique moléculaire pour optimiser la géométrie du complexe **13** : **ACh** et de la sonde **13** elle-même, ont été réalisés afin de comprendre le type d'interactions mises en jeu.<sup>108</sup>



**Figure 3.6** : Modèles moléculaires de la sonde (a) et du complexe **13** : **ACh** (b). Les chaînes butyles sont représentées en bleu et l'Acétylcholine (**ACh**) en rose.<sup>109</sup>

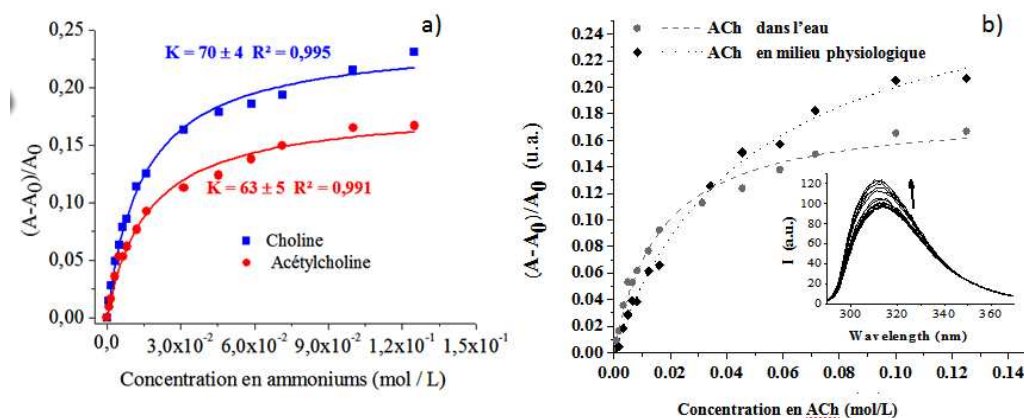
La conformation la plus stable de la sonde **13** (**Figure 3.6a**) montre un repliement des chaînes butyles vers l'intérieur de la cavité lipophile, sûrement par effet hydrophobe. Lors de la complexation avec l'ACh (rose), ces mêmes chaînes changent de conformation et se déplacent vers l'extérieur de la cavité (**Figure 3.6b**). La cible semble se positionner proche d'un groupement phosphinate sur un côté de la cavité, probablement par interaction ionique avec le phosphinate et/ou interaction hydrophobe avec la cavité.

Le déplacement observé pour les groupements *n*-butylphosphinates de **13** expliquerait donc les variations de déplacements chimiques observées pour les signaux de leurs protons.

Ces changements conformationnels peuvent engendrer des variations de propriétés physiques du récepteur. Des titrages par émission de fluorescence ont donc été réalisés,

<sup>108</sup> HyperChem™, release 8.0, hypercube, Inc. (2002) waterloo, Ontario N21 3X2, Canada

dans l'eau, sur la sonde **13** vis-à-vis de et l'ACh (**Figure 3.7a**). Un titrage de **13** vis-à-vis de la Choline a également été effectué afin de mettre en évidence une éventuelle sélectivité. Les résultats trouvés en RMN sont donc confirmés et des constantes d'association de  $70 \text{ M}^{-1}$  et de  $63 \text{ M}^{-1}$  ont été trouvées respectivement pour l'ACh et la Ch.



**Figure 3.7** : Courbes de titrages par émission de fluorescence de la formation des complexes **13** : ACh (rouge) et **13** : Ch (en bleu) dans l'eau (a) et du complexes **13** :ACh dans l'eau et en milieu physiologique (b)

En vue d'applications in-vivo, un titrage en milieu physiologique du complexe **13** :ACh a été réalisé (**Figure 3.7b**) et a montré que la sonde **13** reconnaît toujours l'ACh mais avec une constante d'association plus faible ( $K_{\text{ass}} = 23 \text{ M}^{-1}$ ). Néanmoins, une augmentation de 20 % de l'intensité de fluorescence est observée, ce qui permet d'envisager un suivi direct de l'Acétylcholine et de sa concentration en temps réel.<sup>109</sup>

Par conséquent le récepteur concave à base cyclotrivératrylène **13** est la première sonde fluorescente à Acétylcholine. Le changement de position des chaînes butyle de la sonde semble jouer un rôle lors du phénomène de reconnaissance. La complexation semblerait donc s'effectuer par effet hydrophobe et/ou interaction  $\pi$ -cation, entre l'ammonium et la cavité aromatique du CTV. Le manque de sélectivité entre l'ACh et la Ch devra cependant être amélioré par d'éventuelles modifications structurales du récepteur afin d'obtenir une meilleure complémentarité de forme avec l'ACh.

En nous intéressant à ce mode de reconnaissance, nous avons préparé une nouvelle famille de discopus hydrosolubles composés de groupements carboxylates en périphérie du

<sup>109</sup> M. -L. Dumartin, C. Givélet, P. Meyrand, B. Bibal, I. Gosse, *Tetrahedron. Lett.*, **2008**, *manuscript soumis*.

triphénylène. L'objectif avec ces récepteurs non concaves et amphiphiles, est de reconnaître des ammoniums d'intérêt biologique par interactions ionique grâce à la périphérie et par interactions  $\pi$ -cation et/ ou effet hydrophobe à l'aide du cœur polyaromatique du triphénylène.

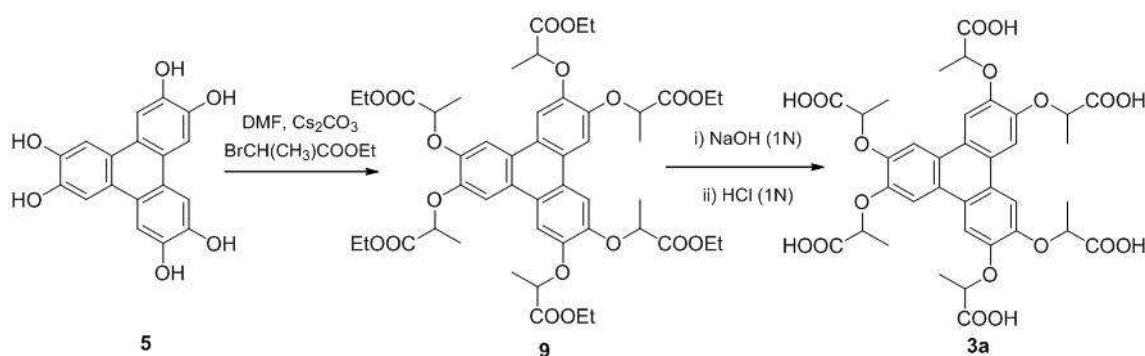
### 3.2 *Études de complexation des discopus 3a-b*

Notre stratégie s'appuie sur la conception d'un récepteur polycyclique hydrosoluble, qui ne soit pas un cavitand afin d'éviter des interactions  $\pi$ -cation. Les récepteurs **3a-b** amphiphiles ont ainsi été conçus pour combiner une structure  $\pi$ - étendue, pour promouvoir la reconnaissance par effet hydrophobe, et polyvalent avec des substituants anioniques pour favoriser des interactions ioniques.

Nous rapportons ici la synthèse et les premières études de propriétés de reconnaissance de ces nouveaux discopus **3a-b**, dans l'eau tamponnée à un pH de 7.1.

#### 3.2.1 *Synthèse*

La synthèse des discopus **3a-b** a été réalisée en deux étapes (**Schéma 3.3**). Le composé 2,3,6,7,10,11--hexahydroxytriphénylène **5** est mis en réaction avec ( $\pm$ ) 2-méthyl bromopropionate en présence de carbonate de césium dans le DMF.<sup>110</sup> Le composé brut hexa-ester **9** est ensuite hydrolysé avec un excès d'hydroxyde de sodium. Un ajout d'acide chlorhydrique permet de faire précipiter le composé **3a** qui est recueilli sous la forme hexa-acide avec 58 % de rendement global.

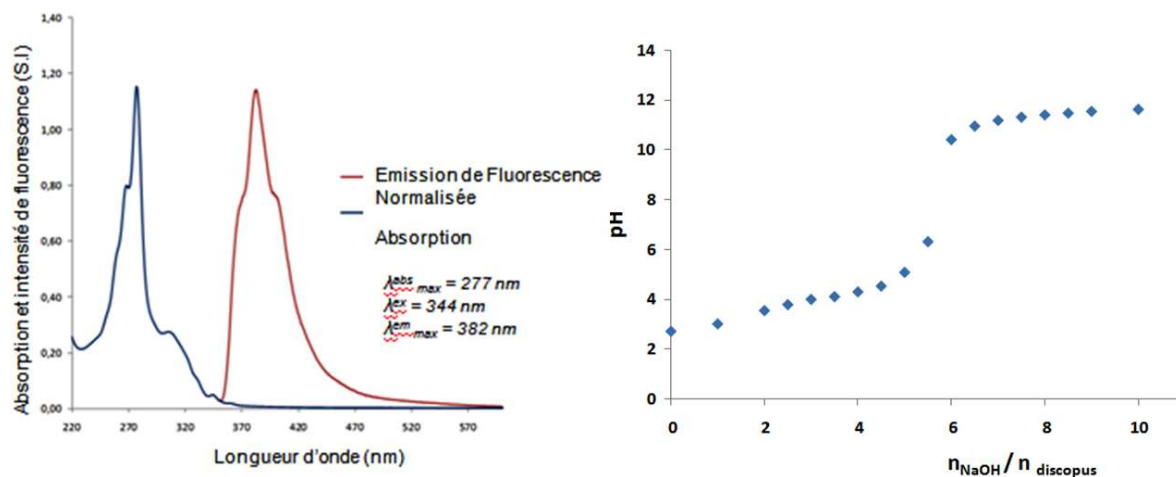


**Schéma 3.3** : Synthèse du discopus **3a**

<sup>110</sup> F. C. Krebs, N. C. Schiodt, W. Batsberg, K. Bechgaard, *Synthesis*, **1997**, 1285.

Un dosage acido-basique du composé **3a** par de la soude (0,1N) a permis de déterminer un pKa de 4,35 pour les six fonctions carboxyliques (**Figure 3.8**). Très soluble dans l'eau tamponnée (pH 7,1), le composé **3b** est sous forme hexacarboxylatée, avec un spectre RMN  $^1\text{H}$  typique des spectres triphénylènes hexasubstitués.<sup>111</sup>

Le spectre d'absorption UV-Visible du composé **3a** présente un maximum à 277 nm, et celui d'émission de fluorescence ( $\lambda_{\text{ex}} = 344 \text{ nm}$ ) montre un maximum à 382 nm, ce qui est semblable au comportement des hexa-(n-alcoxy)-triphénylène en solvant polaire.<sup>112</sup>



**Figure 3.8** : Spectres d'absorption UV-Visible et d'émission de fluorescence (à droite) et dosage acido-basique du discopus **3a** par de la soude

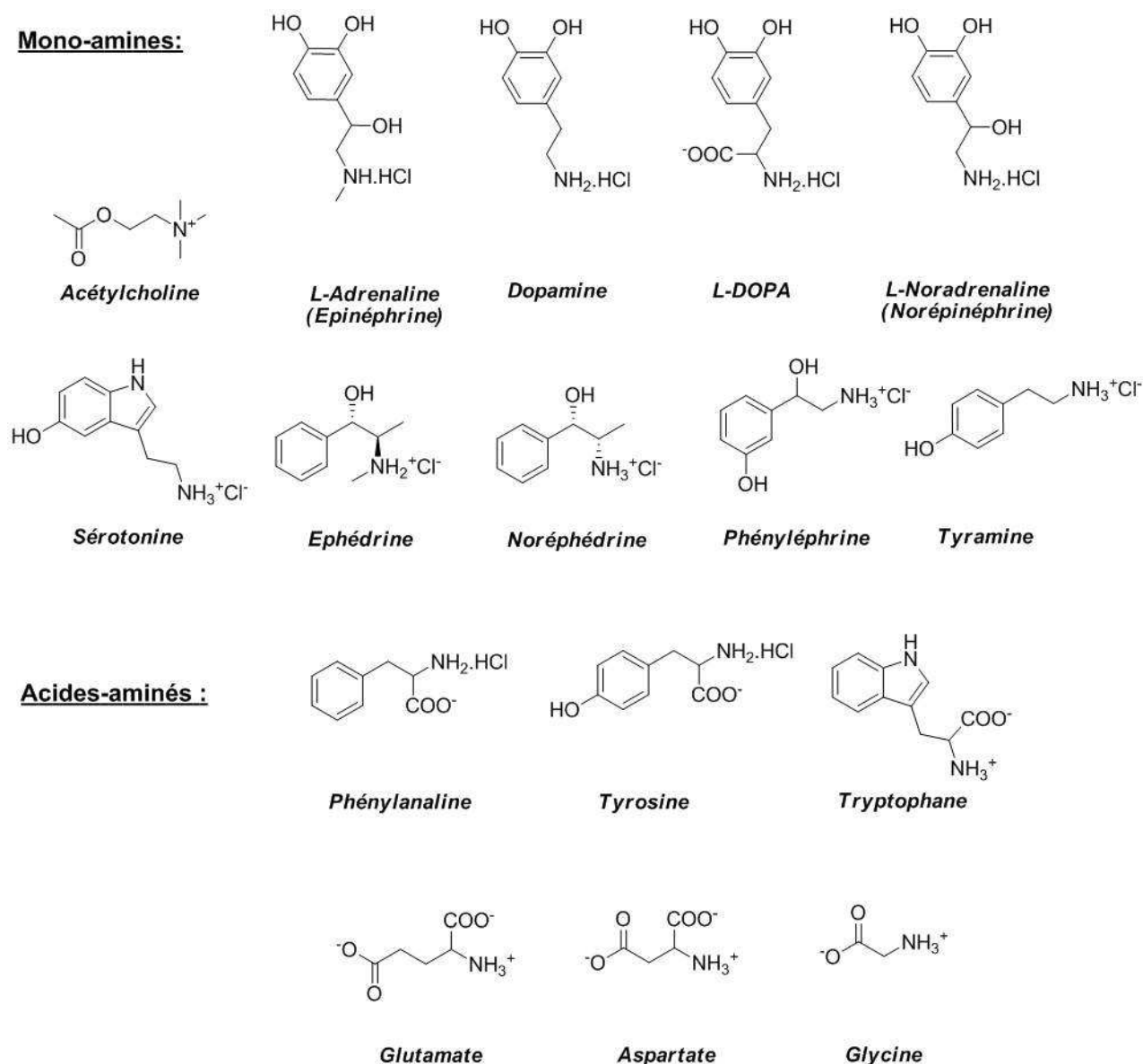
### 3.2.2 Propriétés de reconnaissance du discopus **3b**

Les premières études ont été réalisées par suivi RMN du Proton dans l'eau tamponnée à pH 7,1 (100 mM de phosphate de sodium  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ ). Le *discopus* **3b** a été testé vis-à-vis d'acides aminés et d'une grande variété de mono-amines, dont les catécholamines et des mono-amines aliphatiques (acétylcholine et sérotonine) (**Schéma 3.4**).

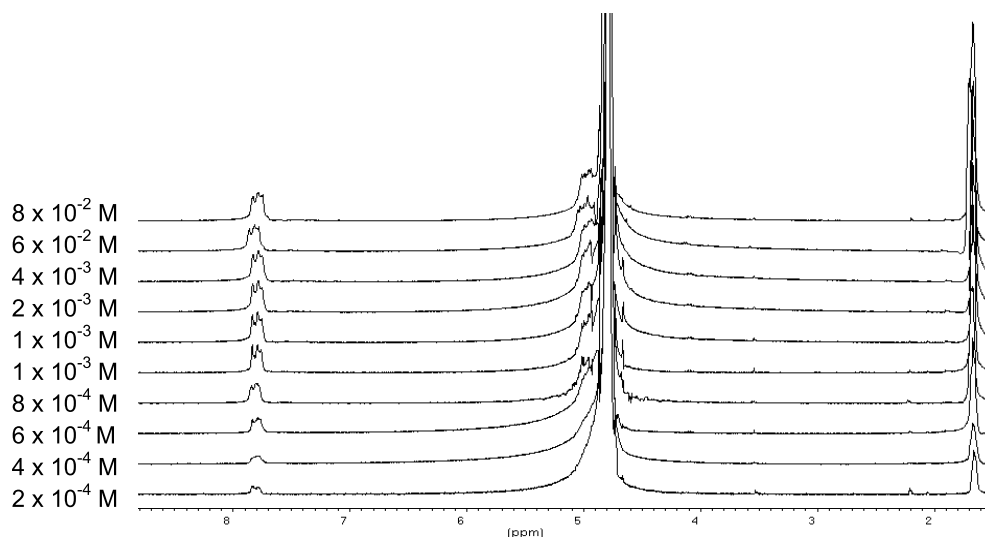
<sup>111</sup> N. Boden, R. C. Borner, R. J. Bushby, A. N. Cammidge and M. V. Jesudason, *Liq. Cryst.*, **1993**, 15, 851-858; D. Perez and E. Guitián, *Chem. Soc. Rev.*, **2004**, 33, 274.

<sup>112</sup> R. E. Hughes, S. P. Hart, D. A. Smith, B. Movaghar, R. J. Bushby and N. Boden, *J. Phys. Chem. B*, **2002**, 106, 6638.



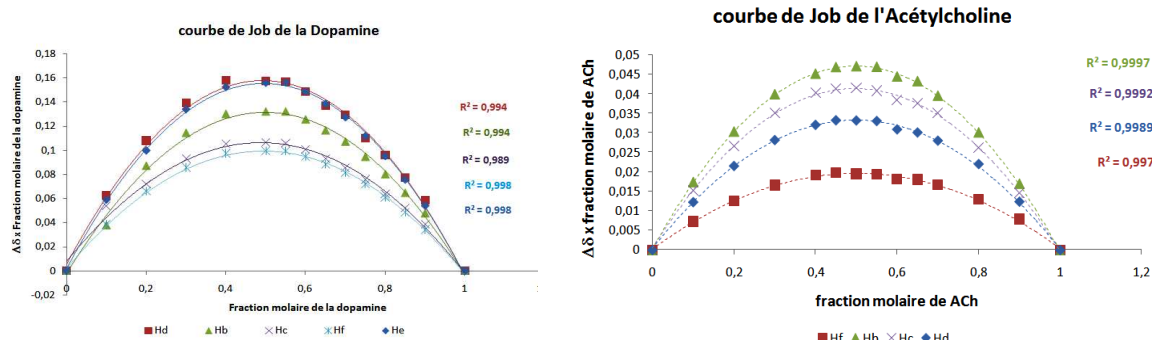
**Mono-amines:****Schéma 3.4 :** Cibles testées par RMN  $^1H$  vis-à-vis du discopus 3b

Des expériences de dilution réalisées sur le *discopus 3b* ont montré que le récepteur ne s'autoagrège pas entre 0,5 et 8 mM (**Image 3.1**). De plus, des ajouts croissants de NaCl (0-100 mM) à une solution de *discopus 3b* (2 mM) ont montré qu'aucun effet de sel n'était détecté sur chacun des protagonistes. L'emploi de phosphate de sodium ( $Na_2HPO_4$ ), pour se placer à pH 7,1 ne viendra donc pas perturber les études de complexation.



**Image 3.1** : Spectres RMN  $^1\text{H}$  du discopus **3a** dans l'eau tamponnée à différentes concentrations (100 mM de  $\text{Na}_2\text{PO}_4$ )

Des courbes de Job<sup>113</sup> (**Figure 3.9**) ont été réalisées par suivi RMN  $^1\text{H}$  entre le discopus **3b** et deux des principales cibles : la Dopamine (structure phényléthylamine similaire à la majorité des catécholamines) et l'Acétylcholine. La forme parabolique des courbes obtenues montre que les complexes formés, entre **3b** et les mono-amines, sont de stœchiométrie 1 :1.



**Figure 3.9** : Courbes de Job du discopus **3a** avec l'Acétylcholine (à gauche) et avec une des catécholamines, la Dopamine (à droite). Chaque courbe montre un maximum à 0,5 mettant en évidence la stœchiométrie 1 :1 du complexe. La valeur de  $R^2$  prouve la qualité des résultats en se rapprochant de 1.

Des dosages RMN, par suivi des protons des cibles, ont été effectués dans l'eau tamponnée entre le discopus **3b** (1mM) et les neurotransmetteurs d'intérêt. Les constantes

<sup>113</sup> A. Job, *Ann. Chim. (Paris)* **1928**, 9,113.

d'association des complexes formés ont été calculées à l'aide du logiciel HypNMR 2006 (**Tableau 3.2**).<sup>114</sup>

Molécules invitées <sup>a</sup>	$K_{\text{ass}} (\text{M}^{-1})^{\text{b}}$	$\Delta\delta_{\text{max}} (\text{ppm})$
Epinéphrine	203	0,17
Norépinéphrine	186	0,19
Dopamine	193	0,62
Sérotonine	201	0,81
Acétylcholine	94	0,11

(a) L'incertitude sur les valeurs  $K_{\text{ass}}$  est estimée à 10 %. (b) tous les neurotransmetteurs sont sous la forme de chlorures

**Tableau 3.2** : Constantes d'association  $K_a$  des complexes formés avec **3b** et les mono-amines d'intérêt, par titrages RMN du proton, à 25°C, dans l'eau tamponnée (100 mM de  $\text{Na}_2\text{PO}_4$ )

### 3.2.2.1 Les catécholamines

Les catécholamines, dopamine, épinéphrine et norépinéphrine présentent des constantes d'association avec le récepteur **3b** de l'ordre de  $200 \text{ M}^{-1}$ . Mais aucune sélectivité n'est relevée entre ces neurotransmetteurs. Cependant l'Acétylcholine, mono-amine aliphatique, montre une constante d'association plus faible ( $94 \text{ M}^{-1}$ ) qui suggère que le noyau catéchol des catécholamines joue un rôle dans la complexation, tel que pour les discopus **1a-b**. Nous supposons que la reconnaissance se fait par interactions ionique et/ou effet hydrophobe, voire par interactions  $\pi$ - $\pi$  avec le noyau aromatique.

Pour comprendre le mode de complexation de ce *discopus*, le catéchol et deux ammoniums simples (tétraméthylammonium et propylammonium) ont été testés vis-à-vis de **3b**. Mais aucune variation spectrale n'a été observée par RMN  $^1\text{H}$ . Le catéchol et un ammonium seuls ne peuvent pas être reconnus par le récepteur **3b**. L'association de ces deux motifs dans la structure des catécholamines, est donc nécessaire à la complexation.

D'autres types de catécholamines ont donc été testés (**Schéma 3.5**) en fonction de la substitution de leurs motifs aromatique et ammonium (**Tableau 3.3**) afin de comprendre comment s'effectue la complexation.

<sup>114</sup> HypNMR2006, un programme commercial de Protonic Software. C. Frassinetti, S. Ghetti, P. Gans, A. Sabatini, M. S. Moruzzi, A. Vacca, *Anal. Biochem.* **1995**, 231, 374.

Molécules invitées <sup>a</sup>	K <sub>a</sub> (M <sup>-1</sup> ) <sup>b</sup>	Δδ <sub>max</sub> (ppm)
Ephédrine	334	0,11
Phényléphrine	270	0,19
Tyramine	237	0,32
Noréphédrine	237	0,05
Epinéphrine	203	0,17
Sérotonine	201	0,81

(a) L'incertitude sur les valeurs K<sub>ass</sub> est estimée à 10 %. (b) tous les neurotransmetteurs sont sous la forme de chlorures

**Tableau 3.3** : Constantes d'associations K<sub>ass</sub> des complexes formés entre **3b** et les différentes cibles, par titrages RMN du proton, à 25°C, dans l'eau tamponnée (100 mM de Na<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>)

Mais les constantes d'association de ces complexes sont similaires à celles trouvées pour les catécholamines d'intérêt. Elles varient entre 201 et 337M<sup>-1</sup>, sachant que l'incertitude sur les valeurs est de 10 %. Il est difficile de pouvoir obtenir une sélectivité marquée vis-à-vis de ces composés structuralement similaires. La substitution du motif aromatique et la classe de l'ammonium ne semblent donc pas influencer la reconnaissance. Il s'agirait donc plus ici d'interactions hydrophobes, ou de désolvatation, plutôt que d'interactions π-π ou d'interactions π-cation.

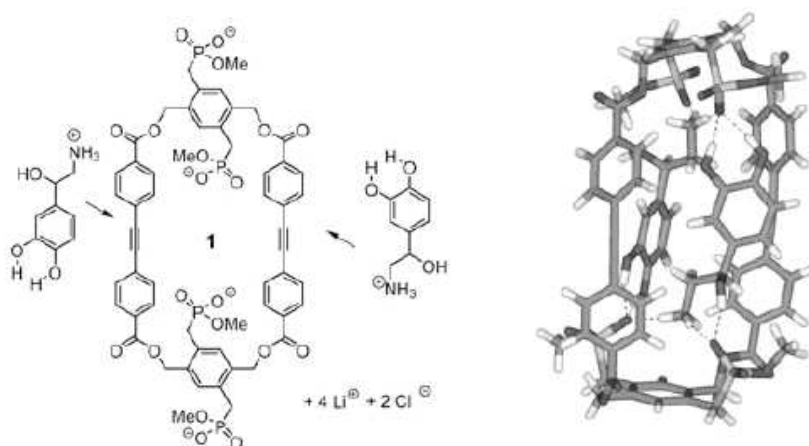
Un dosage par UV-Visible de la dopamine par le récepteur **3b**, a été réalisé afin de mettre en évidence une éventuelle interaction π-cation. Mais aucune bande de transfert de charge n'a été observée.<sup>115</sup> Cependant, les interactions mise en jeu sont faibles et ne permettent peut être pas une variation significative du spectre UV.

Nous supposons donc que la complexation entre le récepteur **3b** et les catécholamines s'effectue par interactions ioniques, entre l'ammonium et les carboxylates, associée à un effet hydrophobe entre le triphénylène et l'aromatique de la catécholamine.

Ce mode reconnaissance se retrouve dans la littérature, avec Schrader qui montre que même par reconnaissance biomimétique à l'aide d'un cyclophane élaboré, il est difficile d'être sélectif vis-à-vis d'une catécholamine donnée.<sup>4c</sup> Il parvient néanmoins à reconnaître dans l'eau, ces dérivés en stœchiométrie 1 :2 à l'aide du récepteur ci-dessous (**Figure 3.7**). Des complexes de stœchiométrie 1 :1 sont seulement observés pour la phényléthylamine et la tyrosine. Les constantes d'associations K<sub>1</sub> (pour la complexation de la première molécule) et K<sub>2</sub> (pour la complexation de la seconde molécule) sont similaires et comprises

<sup>115</sup> A. R. Bernardo, J. F. Stoddart, A. E. Kaifer, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 10624.

entre  $130 \text{ M}^{-1}$  pour la tyrosine et  $4290 \text{ M}^{-1}$  pour le propanolol. La reconnaissance semble se faire par interactions électrostatiques (paire d'ions entre groupements phosphinates et fonction OH du noyau catéchol) et effet hydrophobe (**Figure 3.10 droite**). En effet, quand du sel NaCl (10 mM) est ajouté, la constante d'association d'avec l'alprénolol chute de 7100 à  $2600 \text{ M}^{-1}$ . L'effet hydrophobe joue donc un rôle considérable dans la reconnaissance. Cependant, l'efficacité de ce genre de récepteur en milieu physiologique verrait nettement diminuer ses affinités pour ces neurotransmetteurs.



**Figure 3.10** : Cyclophane bisphosphonaté de Schrader (à gauche) et Dynamique moléculaire du complexe formé par le cyclophane et deux molécules d'adrénaline (à droite).<sup>102</sup>

### 3.2.2.2 Les Acides-aminés

Les titrages réalisés sur le discopus **3b** ne montrent aucun changement spectral en présence d'acides-aminés. Le récepteur ne semble avoir aucune affinité pour ces formes zwitterioniques. Nolte et son équipe réussissent avec leur récepteur chiral à base glycorulyles (**Figure 3.11**), à faire de la discrimination faciale d'énantiomères (D et L) d'acides-aminés ( $56\,000 \text{ M}^{-1}$  pour **D-12** et  $17\,000 \text{ M}^{-1}$  pour **L-12**). Cependant, ils reconnaissent également d'autres catécholamines et ne sont donc pas sélectifs d'une espèce à l'autre ( $12\,000 \text{ M}^{-1}$  pour **D-11** et  $12\,800 \text{ M}^{-1}$  pour **10**).<sup>99</sup>

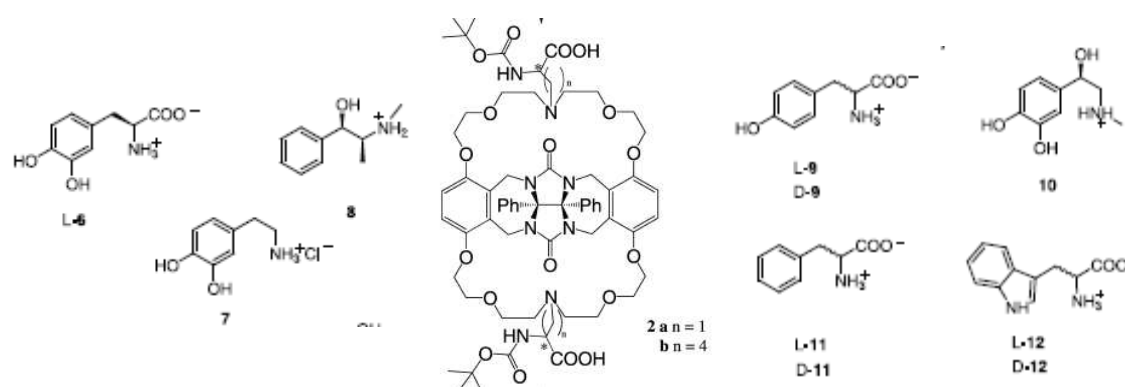


Figure 3.11 : Récepteur à base glycouryles **2b** face à ses cibles catécholamines et acides-aminés.<sup>99</sup>

### 3.2.2.3 L'Acétylcholine

La constante d'association trouvée pour l'Acétylcholine n'est pas très élevée ( $94 \text{ M}^{-1}$ ) et montre que les interactions entre le récepteur et la cible sont faibles. Cependant, les titrages de la Choline (Ch), analogue structural non estérifié de l'ACh, ne montrent aucune variation sur les spectres RMN  $^1\text{H}$ . Le *discopus* **3b** montre donc une sélectivité de l'ACh par rapport à la Ch. La fonction ester semble intervenir dans la complexation.

Tel que pour les catécholamines, le mode de reconnaissance du récepteur **3b** semble se faire par interactions ioniques entre les carboxylates et l'ammonium, et effet hydrophobe avec la surface  $\pi$ -étendue du triphénylène. Cependant, la mise en jeu d'éventuelles interactions  $\pi$ -cation devra également être étudiée lors d'études approfondies sur la sélectivité de **3b** par rapport à l'ACh.

Les études de reconnaissance réalisées sur le CTV phosphonate **13**, organisé et rigide, nous prouvent qu'avec un récepteur multivalent non préorganisé il est possible de faire de la complexation sélective. la cavité du récepteur **13** est plus propice aux interactions  $\pi$ -cation avec les ammoniums alors que le *discopus* **3b** interagirait par interactions ioniques.

Malgré une interaction modérée, ce cas de sélectivité observée pour l'Acétylcholine vis-à-vis de la Choline en milieu tamponné, est rare et reste le premier exemple connu dans la littérature.<sup>116</sup>. Des études complémentaires détaillées seront exposées par la suite.

<sup>116</sup> Givélet. C et al. *Chem. Commun.* **2008**, soumis.

### 3.2.2.4 Conclusion

En résumé, les premières études de complexation du *discopus 3b* montrent que même sans préorganisation il est possible de reconnaître sélectivement, dans l'eau, l'acétylcholine vis-à-vis de la choline mais aussi des catécholamines. Ces résultats sont similaires à ceux trouvés dans la littérature pour des récepteurs de structures plus élaborées. Des interactions de type hydrophobe et ioniques, semblent être en jeu lors de la complexation de ces espèces. Des expériences de dynamique moléculaire tenteront par la suite de confirmer ce modèle d'interactions et de mettre en évidence si d'éventuelles interactions  $\pi$ -cation interviennent.

*Des études approfondies sur la complexation d'ACh ont été réalisées pour corroborer le modèle d'interaction proposé. Des titrages RMN complémentaires et des titrages par Micro-calorimétrie ont été effectués en collaboration avec Véronique Hubscher-Bruder de l'université de Strasbourg, afin de confirmer les résultats obtenus RMN  $^1H$ . Des études par Infra-rouge seront faites pour comprendre le type d'interactions mises en jeu.*

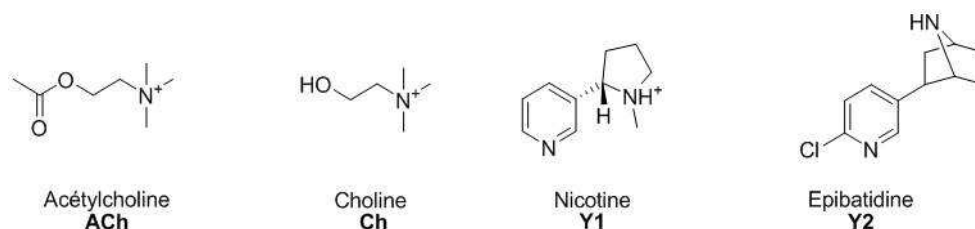
## 3.2 Mise en évidence de la sélectivité du *discopus 3b* pour l'Acétylcholine

### 3.2.1 Introduction bibliographique

L'acétylcholine (ACh) est le tout premier neurotransmetteur à avoir été découvert, la choline est à la fois son précurseur et son métabolite. Il intervient au niveau des jonctions neuromusculaires et dans tout le système nerveux central. Dans celui-ci, les neurones cholinergiques sont impliqués dans de nombreuses fonctions comme l'apprentissage, la mémoire, l'attention ou encore le sommeil. Un déficit en acétylcholine dans le cerveau est responsable, de certaines pathologies telle que certains symptômes de la maladie d'Alzheimer (troubles mnésiques et déficit cognitif). Le rôle de l'acétylcholine reste à ce jour peu compris. Par conséquent, il est primordial de pouvoir suivre la présence et la diffusion de cette molécule dans l'espace synaptique lors de la communication nerveuse afin de mieux comprendre et prévenir des maladies qu'elle engendre.<sup>98</sup>

La reconnaissance de l'Acétylcholine dans des conditions biomimétiques, c'est-à-dire à pH neutre et en présence de sels, est essentielle. La sélectivité d'un récepteur artificiel vis-à-vis de l'ACh par rapport à la choline reste un enjeu majeur.<sup>1</sup>

Parmi les récepteurs artificiels à ACh de la littérature, peu d'entre eux sont soumis à une étude complète de compétitivité avec les autres agonistes de l'ACh : telle la nicotine **Y1** et l'épibatidine **Y2** (**Schéma 3.5**).<sup>117</sup> La détection de Choline (Ch), est notamment souvent peu abordée lors des études de complexation.



**Schéma 3.5:** La Choline, l'Acétylcholine et ses compétiteurs

Pour complexer l'ACh, la stratégie des récepteurs moléculaires s'appuie sur des interactions  $\pi$ -cation, qui est une manière biomimétique classique de complexer des ammoniums dans l'eau.<sup>118</sup> En outre, les constantes d'association sont élevées (entre  $10^{+2}$  et  $10^{+5} \text{ M}^{-1}$ ) car la fonction tétra(alkyl)ammonium est encapsulée par le récepteur.<sup>119</sup> Ainsi l'ACh et les ammoniums similaires tels que la Ch, sont reconnus avec la même affinité.

Les interactions ioniques peuvent être également considérées comme une force motrice dans l'association d'ammonium et de récepteurs anioniques.

Dougherty montre ainsi que ces cyclophanes interagissent avec des ammoniums tétrasubstitués, tels que l'ACh, par l'intermédiaire d'interactions  $\pi$ -cation (**Figure 3.9**). Aucune interaction ionique n'est observée entre les fonctions carboxylates et des cations aussi larges.<sup>120</sup> Il prouve de façon plus générale, par des calculs théoriques et expérimentaux, que les interactions  $\pi$ -cation sont bien plus stabilisantes (5,5 kcal/mol) que les interactions ioniques (2,2 kcal/mol) dans l'eau.<sup>121</sup>

<sup>117</sup> S. M. Biro, E. C. Ullrich, F. Hof, L. Trembleau, J. J. Rebek, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 2870; A. L. Cashin, E. J. Petersson, H. A. Lester and D. A. Dougherty, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 350.

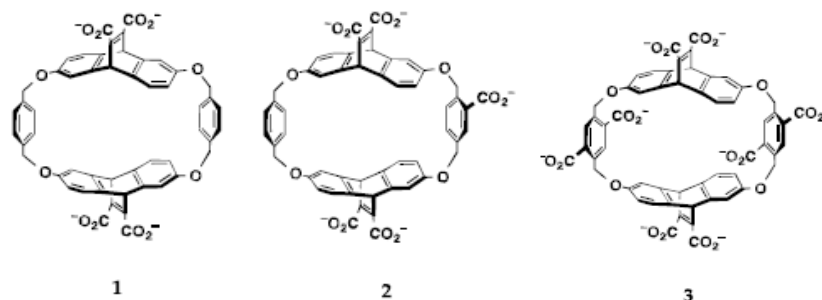
<sup>118</sup> a) J. C. Ma, D. A. Dougherty, *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 1303; b) D. L. Beene, G. S. Brandt, W. G. Zhong, N. M. Zacharias, H. A. Lester, and D. A. Dougherty, *Biochemistry* **2002**, *41*, 10262; c) J. D. Schmitt, G. V. Sharples and W. S. Caldwell, *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 3066.

<sup>119</sup> Récepteurs artificiels d'ACh en milieu aqueux: D. A. Dougherty, *Science*, **1990**, *250*, 1558; L. Gareil, B. Lozach, J.-P. Dutasta and A. Collet, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 11652; J.-M. Lehn, R. Meric, J.-P. Vigneron, M. Cesario, J. Guilhem, C. Pascard, Z. Asfari and J. Vicens, *Supramol. Chem.*, **1995**, *11*, 97; D. A. Dougherty, *Science*, **1996**, *271*, 163; F. Hof, L. Trembleau, E. C. Ullrich, J. J. Rebek, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2003**, *42*, 3150.

<sup>120</sup> S. M. Ngola, P. C. Kearney, S. Mecozzi, K. Russell and D. A. Dougherty, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 1192.

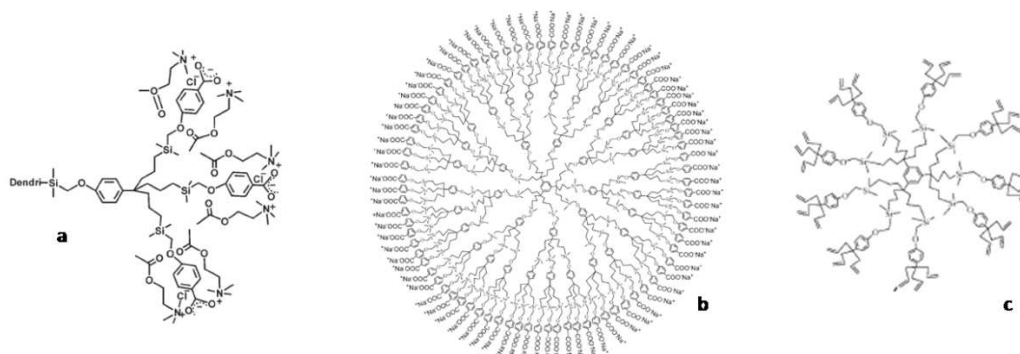
<sup>121</sup> J. P. Gallivan and D. A. Dougherty, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 870.





**Figure 3.12 :** Cyclophanes de Dougherty capables de reconnaître des ammoniums quaternaires par interactions  $\pi$ -cation.<sup>118</sup>

Récemment, le groupe du professeur Astruc a montré que le dendrimère **b** pouvait encapsuler l'ACh par le biais de d'interaction ionique et effet hydrophobe (**Figure 3.13a**).<sup>122</sup> Des complexes de stœchiométrie 1:2 ont été mis en évidence, avec des constantes d'associations qui augmentent avec la génération du dendrimère. Pour la génération (c)  $K_1$  est de 50 M<sup>-1</sup> et  $K_2$  de 1 M<sup>-1</sup> alors que pour la génération 3 (b)  $K_1$  est de 77 et  $K_2$  de 12 M<sup>-1</sup>.



**Figures 3.13:** Dendrimère 10 composé de 293 carboxylates (b) reconnaissant l'acétylcholine dans l'eau par interactions ioniques (a) et par encapsulation à l'intérieur du dendrimère.<sup>122</sup>

### 3.2.2 Titrages par RMN et Micro-calorimétrie

Dans notre quête de sélectivité de l'ACh par rapport à Ch, dans l'eau tamponnée, nous prévoyons de bénéficier de la plus grande hydrophobie de l'ACh, et donc d'une potentielle désolvatation spécifique par le récepteur. La complexation des agonistes, nicotine Y1 et épibatidine Y2, ainsi que d'autres neurotransmetteurs aliphatiques seront également présentés.

<sup>122</sup> C. Ornelas, E. Boisselier, V. Martinez, I. Pianet, J. Ruiz Aranzaes and D. Astruc, *Chem. Commun.* **2007**, 5093; E. Boisselier, C. Ornelas, I. Pianet, J. Ruiz Aranzaes and D. Astruc, *Chem. Eur. J.* **2008**, 14, 5577.

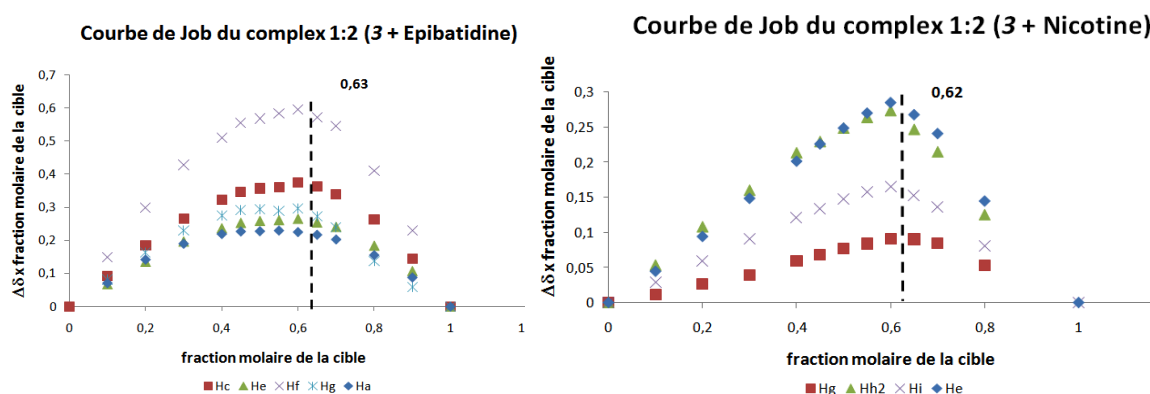
### 3.2.2.1 Résultats et Discussion

Plusieurs cibles ont été testées pour tenter de comprendre les interactions mises en jeu lors de la complexation du récepteur **3b** et de l'ACh. Les titrages par RMN du proton ont été effectués sur le récepteur **3b** en présence d'Acétylcholine, des agonistes **Y1-2** et de la Choline, dans l'eau tamponnée à pH 7,1 (**Schéma 3.5**).<sup>123</sup> Le **tableau 3.4** regroupe ces données expérimentales.

Cibles <sup>a</sup>	K <sub>1</sub> , K <sub>2</sub> (M <sup>-1</sup> ) <sup>a</sup>	Stœchiométrie de complexe hôte : invité
ACh	94	1 : 1
Nicotine	700 ; 124	1 : 2
Epibatidine	1044 ; 165	1 : 2
Ch	<1	-

**Tableau 3.4** : Constantes d'association déterminées par titrages RMN <sup>1</sup>H, entre **3b** et les chlorures d'ammoniums ci-dessus, (incertitude estimée à 10 %).

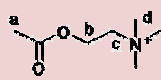
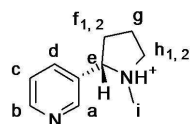
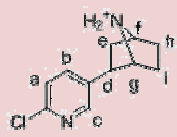
Contrairement à l'Acétylcholine, des courbes de Job montrent que les agonistes **Y1** et **Y2** forment des complexes de stœchiométrie 1 :2 avec **3b** en présentant un maximum de 0,62 pour **Y1** et de 0,63 pour **Y2** (**Figure 3.14**). L'écart avec la valeur théorique, qui est de 0,67, correspond à la marge d'erreurs expérimentales estimée à 10 %.



**Figure 3.14** : Courbes de Job des agonistes **Y1-2**, avec le discopus **3b** (incertitude estimée à 10 %.)

L'observation des variations de déplacement chimique des différents protons portés par les cibles (**Tableau 3.5**) permet de nous renseigner sur la nature du complexe.

<sup>123</sup> Des titrages par Absorption UV-Visible et par émission de fluorescence n'ont pas été sensibles à la complexation avec l'ACh.

Cibles	Structures et Constantes d'association	Protons suivis	$\Delta\delta_{\text{Max}}$
Acétylcholine	 $K_{\text{ass}} = 94 \text{ M}^{-1}$	$H_a$	-0,04
		$H_b$	d.s
		$H_c$	-0,12
		$H_d$	-0,18
		$H_{a, b, c, d}$	n.d
Nicotine Y1	 $K_1 = 701 \text{ M}^{-1}, K_2 = 124 \text{ M}^{-1}$	$H_e$	0,50
		$H_f$	0,01 <sup>c</sup>
		$H_g$	0,11
		$H_{h1}$	0,33
		$H_{h2}$	0,21
		$H_i$	0,29
		$H_{a, b, c, d}$	n.d
Epibatidine Y2	 $K_1 = 1044 \text{ M}^{-1}, K_2 = 166 \text{ M}^{-1}$	$H_a$	-0,46
		$H_b$	d.s
		$H_c$	-0,73
		$H_d$	-0,44
		$H_e$	-1,21
		$H_f$	-1,17
		$H_g$	-0,61

**Tableau 3.5 :** Variations de déplacement chimique des signaux suivi lors des titrages par RMN  $^1\text{H}$ , pour chacune des cibles. (d.s) difficile à suivre ; (n.d) pas de déplacement observé.

Les variations observées varient en fonction de la position des protons sur la molécule. En effet, les protons en alpha de l'azote ( $H_c$  et  $d$  pour ACh,  $H_e$  et  $h$  pour **Y1**, et  $H_f$  et  $g$  pour **Y2**) sont ceux qui subissent le maximum de variations (entre 0,18 et 1,17 ppm). Il est donc envisageable que la reconnaissance s'établisse au niveau de l'ammonium. Plus cette variation augmente plus les constantes d'association  $K_{\text{ass}}$  sont élevées (0,18 ppm pour  $K_{\text{ass}}(\text{ACh}) = 94 \text{ M}^{-1}$  et 1,17 ppm pour  $K_1(\text{Y2}) = 1044 \text{ M}^{-1}$ ).

L'acétylcholine, ammonium quaternaire, a une faible constante d'association comparée à la nicotine **Y1**, ammonium tertiaire ( $K_1 = 701 \text{ M}^{-1}$ ) et à l'épibatidine **Y2**, ammonium secondaire ( $K_1 = 1044 \text{ M}^{-1}$ ). Cependant, les cyclophanes de Dougherty présentés figure 3.9 reconnaissent par interaction  $\pi$ -cation, des ammoniums quaternaires plus que primaire ou secondaire. Ces derniers ont plus tendance à être reconnus par interactions ioniques car leur charge est moins diffuse.<sup>25</sup> Les interactions avec l'ammonium et le récepteur semblent donc se faire par interactions ioniques avec un ou plusieurs des carboxylates de **3b**.

Le groupement pyridine de la Nicotine ne subit aucune variation et ne semble donc pas intervenir lors de la reconnaissance. Dans ce cas, aucun effet hydrophobe ne semble

être mis en jeu et la complexation semble se faire par interactions ioniques avec l'ammonium tertiaire. Concernant l'Epibatidine, tous les protons sont affectés, ce qui laisse penser que la l'association avec **3b** fait intervenir une combinaison de plusieurs interactions. Ces différences s'observent également pour les récepteurs cholinergiques naturels. Ces derniers utilisent également différents moyens de reconnaissance pour l'ACh ( $\pi$ -cation), la nicotine (liaisons hydrogène) et epibatidine (liaisons hydrogène).<sup>124</sup>

Nous avons ainsi montré que le récepteur **3b** avait plusieurs modes de reconnaissance selon les ammoniums complexés.

Des titrages par Micro-calorimétrie ont confirmé la formation du complexe **3b**:ACh avec une constante de  $41 \text{ M}^{-1}$ , un peu plus faible que celle trouvée par RMN (**Tableau 3.6**). La sensibilité de la technique pour ce type de complexe n'est sûrement pas la même. La RMN permet d'observer spécifiquement la formation du complexe par un suivi des signaux du récepteur ou de la cible, alors que la micro-calorimétrie tient compte des variations de chaleur au sein du système entier.

	Paramètres	ACh
	$K_{\text{ass}}$	$41 \pm 5$
	$-\Delta G^\circ / \text{kCal mol}^{-1}$	$2,2 \pm 0,2$
<b>Discopus 3b</b>	$\Delta H^\circ / \text{kCal mol}^{-1}$	$-6,7 \pm 2$
	$T\Delta S^\circ / \text{kCal mol}^{-1}$	$-4,5 \pm 2$
	$\Delta S^\circ / \text{Cal K}^{-1} \text{mol}^{-1}$	$-15 \pm 2$

**Tableau 3.6** : Données thermodynamiques de complexation de l'acétylcholine par le Discopus **3b** dans l'eau tamponnée à 25°C.

La contribution enthalpique,  $\Delta H^\circ$ , est importante et favorable à la formation du complexe, contrairement à la contribution entropique défavorable. Ce phénomène est contraire au cas classique d'effet hydrophobe, cependant il peut être observé pour certains cavitand.<sup>117</sup>

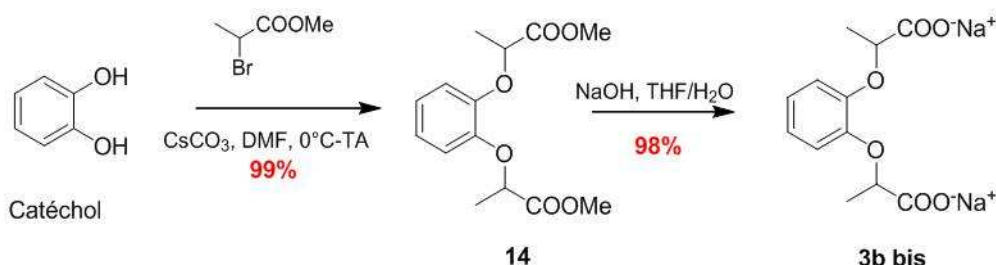
Par conséquent la complexation est due à une contribution enthalpique favorable.

<sup>124</sup> Récepteurs naturels de l'ACh: M. Seydou, G. Grégoire, J. Liquier, J. Lemaire, J.-P. Schermann and C. Desfrançois, *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, *130*, 4187; J. Grandl, E. Sakr, F. Kotzyba-Hibert, F. Krieger, S. Bertrand, D. Bertrand, H. Vogel, M. Goeldner and R. Hovius, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, *46*, 3505; A. L. Cashin, J. E. Petersson, H. A. Lester and D. A. Dougherty, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 350.

3.2.2.2 *Étude des interactions mises en jeu*3.2.2.2.1 *Études RMN complémentaires*

La sélectivité du discopus **3b** pour l'Acétylcholine vis-à-vis de la Choline est assez remarquable. Une étude détaillée, par RMN du proton et spectroscopie Infra-rouge, a été réalisée afin d'élucider l'association **3a**: **ACh**.

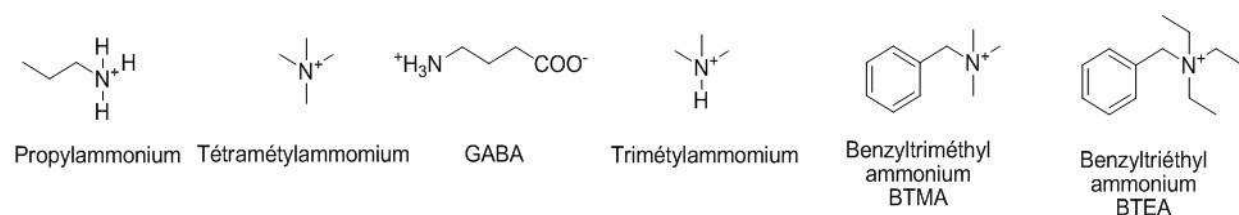
Dans un premier temps, un récepteur modèle du discopus **3b** avec un noyau benzène et deux carboxylates, **3b bis**, a permis une étude comparative avec **3b**. Il a été synthétisé en utilisant le même protocole que pour **3b** (**Schéma 3.6**) mais en partant du catéchol.



**Schéma 3.6** : Synthèse et structure du récepteur miniature **3b bis**.

Les expériences de RMN  $^1\text{H}$  et de Micro-calorimétrie n'ont montré aucune interaction entre le récepteur **3b bis** et ACh. Il semblerait donc que sans le cœur triphénylène aucune complexation n'est observée. La participation du noyau polyaromatique triphénylène est donc nécessaire de la complexation, et intervient probablement par effet hydrophobe. Cependant, le nombre de carboxylates peut jouer également un rôle dans la formation du complexe.

Dans un deuxième temps, nous nous sommes donc plus précisément intéressés au rôle de l'ammonium lors de la complexation. Des tests d'affinité ont été réalisés entre le discopus **3b** et plusieurs alkylammoniums (**Figure 3.15**). Le choix des structures des dérivés benzylammonium s'est fait pour confirmer la présence d'un éventuel effet hydrophobe.



**Figure 3.15:** Structures des alkylammoniums testés vis-à-vis du discopus **3b** en milieu tamponné, par suivi RMN  $^1\text{H}$ .

Aucune complexation n'a été observée entre le récepteur et le chlorure de tétraméthylammonium, le chlorure de triméthylammonium ou le chlorure de n-propylammonium. De plus, les dérivés BTEA (benzyltriéthylammonium) et BTMA (benzyltriméthylammonium) présentent des affinités pour le discopus **3b** (Tableau 3.7). L'interaction ionique ne peut donc pas se produire en tant qu'interaction unique et le groupement benzène de BTEA et BTMA joue un rôle dans la reconnaissance avec **3b**. Une interaction hydrophobe ou  $\pi$ - $\pi$ , est donc mise en jeu entre le noyau triphénylène et le noyau benzène, et semble coopérer avec l'interaction ionique.

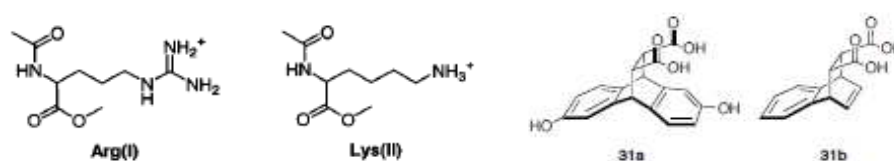
Cibles <sup>a</sup>	$K_{\text{ass}}$ ( $\text{M}^{-1}$ ) <sup>a</sup>	Protons suivis	$\Delta\delta_{\text{max}}$
<b>BTEA</b> 	352	H <sub>a</sub>	-0,21
		H <sub>b</sub>	-0,12
		H <sub>c</sub>	-0,53
		H <sub>d</sub>	-0,92
		H <sub>e</sub>	-0,45
		H <sub>f</sub>	-0,32
<b>BTMA</b> 	277	H <sub>a</sub>	-0,23
		H <sub>b</sub>	-0,16
		H <sub>c</sub>	-0,39
		H <sub>d</sub>	-0,50
		H <sub>e</sub>	-0,45
<b>Propylammonium</b>	< 1	-	
<b>Tétraméthylammonium</b>	< 1	-	
<b>Triméthylammonium</b>	< 1	-	
<b>GABA</b> 	< 1	-	

**Tableau 3.7 :** Constantes d'association déterminées par titrages RMN  $^1\text{H}$  des cibles ammoniums aliphatique (a) incertude sur les résultats estimée à 10 %.

Cependant, nous avons montré précédemment pour les catécholamines que la variation ou l'absence de substitution sur le noyau benzène n'influçait pas la reconnaissance. Il s'agit donc plus ici d'interactions hydrophobes, ou de désolvatation, plutôt que d'interactions  $\pi$ - $\pi$ .

En résumé, les deux fonctions, ammonium et benzène des BTEA et BTMA, sont indispensables à la reconnaissance et doivent agir en coopérativité.

L'équipe de Smithrud utilise le récepteur **31a** pour améliorer la complexation d'ammonium par une combinaison d'interactions ioniques ou  $\pi$ -cation et d'effet hydrophobe. Dans l'eau tamponnée, les dérivés lysine et arginine (**Figure 3.16**) sont complexés par le clip aromatique dicarboxylé **31a**, via des liaisons ioniques avec les carboxylates et un effet hydrophobe grâce aux aromatiques ( $K_{\text{ass}} = 5\text{-}12 \text{ M}^{-1}$ , pH 7,5, phosphate de sodium 50 mM).<sup>125</sup>



**Figure 3.16** : Récepteurs **31a** et **31b** testés pour comparer leur reconnaissance par interactions ioniques et effet hydrophobe de l'arginine (**Arg(I)**) et de la Lysine (**Lys(II)**).<sup>126</sup>

Lorsqu'un des noyaux aromatiques manque à la structure du récepteur (**31b**), ou est remplacé par des groupements alkyles, alors la désolvatation de la cible est trop énergique pour permettre la formation des interactions ioniques. En effet, une importante désolvatation est un facteur défavorable à la formation d'interactions ioniques.

Or, au sein de certaines protéines, à l'intérieur d'un cœur hydrophobe, des interactions ioniques peuvent avoir lieu et être stabilisées par désolvatation énergétiquement favorable de la paire ionique.<sup>126</sup>

Ainsi le discopus **3b**, avec sa surface plan  $\pi$ -étendu, semble favoriser la désolvatation pour stabiliser la formation des interactions ioniques. Néanmoins, des fonctions trop polaires, telle que la fonction carboxylate du GABA, nécessite une désolvatation trop importante pour pouvoir stabiliser les interactions ioniques, et n'interagit pas avec **3b**.

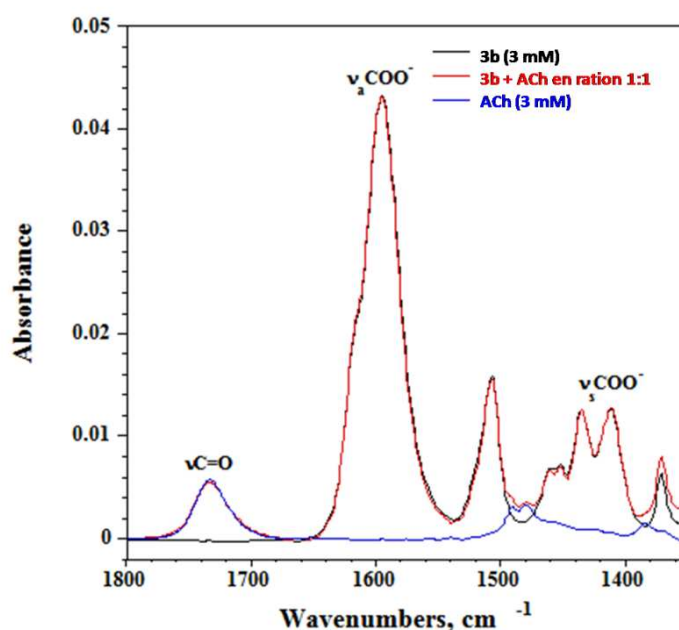
Cette coopérativité d'interactions peut également être mise en évidence par le fait que l'Acétate d'éthyle (fonction ester terminale de l'ACh) n'est pas complexée. L'ammonium et la fonction ester sont nécessaires à l'association **3b**: ACh.

<sup>125</sup> S. E. Thompson and D. B. Smithrud, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 442

<sup>126</sup> S. Kumar, R. Nussinov, *J. Mol. Biol.* **1999**, *293*, 1241.

Nous émettons donc l'hypothèse que la reconnaissance avec le *discopus* **3b** se fait par interactions ioniques entre les carboxylates du récepteur et l'ammonium de la cible, ainsi qu'une désolvatation de la cible (aromatique pour les catécholamines et fonction ester pour l'ACh). Des études par spectroscopie Infra-rouge ont donc été réalisées afin de suivre l'évolution de l'environnement des groupements C=O au cours de la complexation **3b**: **ACh**.

### 3.2.2.2.1 Études par spectroscopie Infra-rouge

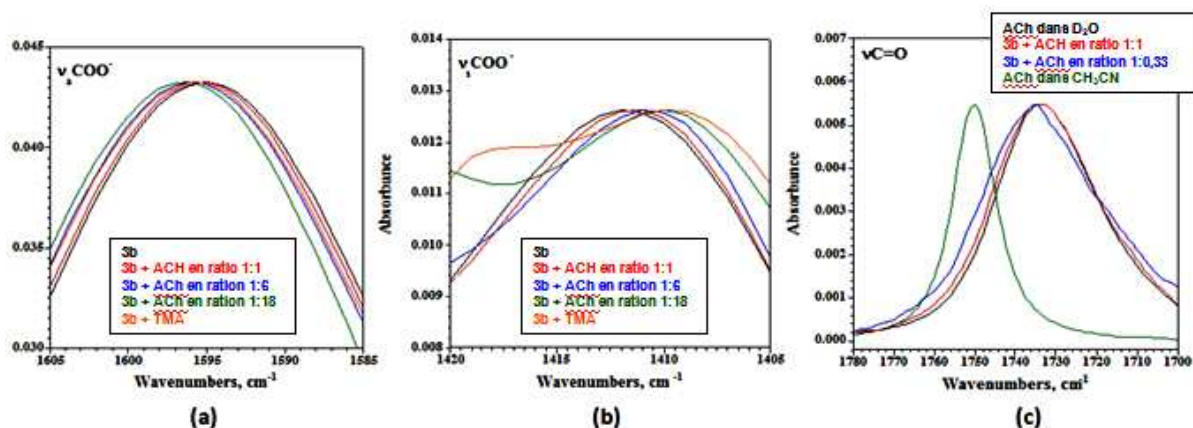


**Figure 3.17:** Spectres IR (dans l'eau tamponnée avec 100 mM de Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>) de **3b** (noir), ACh, (bleu) et un mélange **3b**:**ACh** en ratio 1:1 (rouge) enregistrés entre 1800 et 1350 cm<sup>-1</sup>.

Les spectres Infra-rouge de l'ACh (bleu) et du récepteur **3b** (noir) ont été enregistrés dans la région de 1800 à 1350 cm<sup>-1</sup> pour attribuer des bandes d'élongation du carbonyle (**Figure 3.17**). La bande observée à 1734 cm<sup>-1</sup> peut être attribuée à la fonction ester de l'Acétylcholine et les deux bandes à 1595 cm<sup>-1</sup> et 1412 cm<sup>-1</sup> ont été respectivement attribués aux bandes de vibrations asymétrique et symétrique des groupements carboxylates de **3b**. Le spectre d'un mélange **3b**:**ACh** en ratio 1:1 (rouge) correspond pratiquement à l'addition des spectres des deux partenaires (**Figure 3.11**).

Cependant, des petits déplacements, de quelques longueurs d'onde, des bandes d'élongation des carbonyles ont été détectés, probablement en raison d'interactions moléculaires. Afin de confirmer ce phénomène, des mélanges avec un excès de partenaire ont été réalisés et enregistrés (**Figure 3.18**).





**Figure 3.18** : Spectres IR (dans l'eau tamponnée avec 100 mM de  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ ) de **3b** (noir), un mélange **3b**:ACh en ratio 1:1 (rouge), en ratio 1:6 (bleu), en ratio 1:18 (vert), 3b avec le tétraméthylammonium comme contre ion (orange) ; enregistrés entre 1605 et 1585  $\text{cm}^{-1}$  (a), 1420 et 1405  $\text{cm}^{-1}$  (b), 1780 et 1700  $\text{cm}^{-1}$  (c).

Les bandes d'élongation asymétrique (**Figure 3.18a**) et symétrique (**Figure 3.18b**) des carboxylates ont été étudiées. La comparaison des spectres Infra-rouge du récepteur **3b** (noir), du mélange **3b**:ACh en ratio 1:1 (rouge), en ratio 1:6 (bleu), en ratio 1:18 (vert), nous montre un déplacement de la bande  $\nu_s \text{COO}^-$  vers les hautes longueurs d'onde et vers les basses pour la bande  $\nu_a \text{COO}^-$  lorsque l'ACh est introduite en excès.

Ces changements de position des bandes des carboxylates indiquent que généralement une faible interaction s'établit entre les groupes carboxylates et leur contre ion.<sup>127</sup> Un échange ionique entre les cations sodium du récepteur **3b** et l'ammonium de l'ACh a lieu. Cette affirmation a été également prouvée lorsque le récepteur **3b** possède en contre-ion le tétraméthylammonium (TMA) (orange, **Figure 3.18 a-b**): les paires ioniques sont plus souples et les bandes d'élongation  $\nu_s \text{COO}^-$  et  $\nu_a \text{COO}^-$  du carboxylate sont respectivement plus haute et plus basse (orange) que celle des paires carboxylates-sodium (noir). Toutes ces observations Infra-rouge dans les régions 1605-1585  $\text{cm}^{-1}$  et 1420-1405  $\text{cm}^{-1}$ , sont conformes avec le fait que récepteur **3b** reconnaît l'ACh par échange ionique entre les sodiums de l'hôte et ammoniums de l'invité.

Les spectres FTIR du mélange **3b**: Ch ont montré ce type d'interaction ionique entre les carboxylates de l'hôte et l'ammonium de l'invité, mais de façon moins significative. Une interaction entre les deux protagonistes est donc mise en jeu mais est trop faible pour que la RMN  $^1\text{H}$  y soit sensible.

<sup>127</sup> K. Nakamoto, in *Infrared and Raman spectra of inorganic and coordination compounds*, John Wiley and Sons New York, 3rd Ed., 1978, pp. 232.

La bande d'élongation du carbonyle de la fonction ester a également été étudiée en présence d'un excès de récepteur (**Figure 3.18c**). Les spectres Infra-rouge du mélange **3b** :**ACh** en ratio de 1 :0.33 montre un déplacement vers les longueurs d'onde supérieures (1736  $\text{cm}^{-1}$ ) mettant en évidence une modification de la solvatation de l'ester en présence de récepteur. En effet, dans l'acétonitrile la solvatation de l'ACh est moins importante et est réalisée sans liaisons hydrogène, ce qui n'est pas le cas lorsqu'elle est dans l'eau. La bande d'élongation de la fonction C=O s'en trouve déplacée à 1750  $\text{cm}^{-1}$ . Lorsque l'ACh est complexée par **3b**, sa fonction ester est moins en interaction avec l'eau, et la bande d'élongation  $\nu\text{C=O}$  est déplacé de 1734 à 1736  $\text{cm}^{-1}$ . L'ACh est donc désolvatée.

Par conséquent, ces études Infra-rouge ont permis de mettre en évidence la combinaison d'interactions ioniques (entre l'ammonium de l'ACh et les carboxylates du récepteur) et d'une désolvatation de l'ACh, lors de la formation du complexe **3b** :**ACh**.

### *3.2.3 Conclusion*

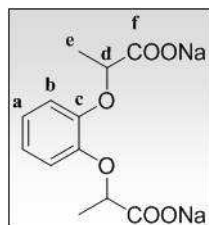
En résumé, un triphénylène hydrosoluble multivalent **3b** a été synthétisé de façon efficace et ses propriétés de reconnaissance ont été testées vis-à-vis de neurotransmetteurs aliphatiques dans l'eau tamponnée à pH 7,1. Une reconnaissance sélective a été observée pour l'Acétylcholine ( $K_{\text{ass}} = 94 \text{ M}^{-1}$ ) ainsi que pour ses agonistes : l'épibatidine et la nicotine, qui sont associées selon des complexes de stœchiométrie 1 :2 (hôte : cible). Contrairement à un récepteur concave préorganisé, à base cyclotrivratriylène **13**, une sélectivité pour l'ACh est observée avec un récepteur multivalent non préorganisé : le *discopus* **3b**.

Une étude de spectroscopie Infra-rouge de l'association **3b** : **ACh** a indiqué qu'une liaison ionique a lieu entre l'ammonium de la cible et les carboxylates du récepteur, et qu'elle est assistée par une désolvatation de la fonction ester de la cible. Cela pourrait expliquer que la choline, une molécule hydrophile, n'a été complexée par ce récepteur.

Ces associations sont faibles mais pourraient être renforcées par la combinaison de deux discopus sous forme de cage, qui fourniront une cavité hydrophobe plus importante avec deux bases triphénylène. La préparation de ce type de structures, nommées *discobox*, sont le sujet du chapitre suivant.

### 3.3 Partie expérimentale

bis (methyl-2-sodium propionate) catéchol 3b bis: ( $C_{12}H_{14}Na_2O_6$ ; MM = 298,20 g.mol<sup>-1</sup>)



A une solution de composé **14** (1,40 g, 1 mmol) dans un mélange THF/Eau (8/3 mL) est additionné la soude (1N, 4 mL, 4 mmol). Le milieu réactionnel est laissé sous agitation à température ambiante pendant une heure puis concentré *in vacuo*. Afin d'éliminer l'excès de NaOH, la poudre jaunâtre obtenue est dissoute dans du méthanol. Après décantation le milieu réactionnel est filtré sur célite et concentré *in vacuo* (expérience répétée deux fois). Le composé **3b bis** est isolé sous forme de poudre blanche (0,295 g, 98 %).

p. F. : 94°C

IR (KBr):  $\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>) = 2977 ( $\nu_{\text{CHaro}}$ ), 1604, 1502 ( $\nu_{\text{C=C}}$ ), 1452, 1368 ( $\nu_{\text{CH}}$ ), 1250, 1213, 1128 ( $\nu_{\text{C-O}}$ ).

RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 295 K):  $\delta$  (ppm) = 1,62 (dd, 6H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 11,9 Hz, H<sub>e</sub>), 3,74 (d, 6H, H<sub>7</sub>), 4,84 (qd, 2H, H<sub>d</sub>), 6,93 (s, 4H, H<sub>a, b</sub>).

RMN <sup>13</sup>C (62 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 295 K):  $\delta$  (ppm) = 18,16 (d, C<sub>e</sub>), 74,32 (C<sub>d</sub>), 113,69 (C<sub>b</sub>), 121,53 (C<sub>a</sub>), 146,69 (C<sub>c</sub>), 180,35 (C<sub>f</sub>).

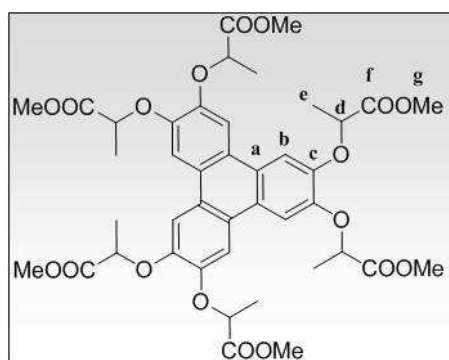
SMBR (ESI): m/z (%): 321,0317 (100) [M]<sup>+</sup>.

SMHR (ESI): m/z (%): Pour [M+Na]<sup>+</sup>

Calculée : 321,0321;

Trouvée : 321,0317.

2,3,6,7,10,11-hexa (methyl-2'-propionate) triphénylène 9: ( $C_{42}H_{48}O_{18}$ ; MM = 840,82 g.mol<sup>-1</sup>)



A une solution de 2,3,6,7,10,11-hexahydroxytriphénylène **5** (1,269 g, 4 mmol) et de carbonate de césium (11,944 g, 36 mmol) dans du DMF anhydre (40 mL), à température ambiante, est additionné le méthyl-2-bromopropionate (4 mL, 36 mmol). Le milieu réactionnel est laissé sous agitation pendant la nuit. De l'eau distillée (50 mL) et de l'acétate d'éthyle (50 mL) sont ajoutés. Après décantation, la phase aqueuse est extraite à l'acétate d'éthyle (3 × 50 mL) puis lavée avec de l'eau distillée (2 × 200 mL) et de la saumure (2 × 200 mL), séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée *in vacuo*. La mousse marron est dissoute à l'éther diéthylique (10 mL) puis 20 mL de pentane chaud sont additionnés. Après précipitation, la suspension est filtrée et séchée sous pression réduite. Le filtrat est concentré *in vacuo* puis repris une deuxième fois à l'éther et précipité. L'expérience est répétée deux fois. Le Composé **9** est isolé sous forme de solide jaune (2,151 g, 64 %).

## *Les discopus hydrosolubles*

$R_f = 0,25$  (Dichloromethane/ methanol: 99/1).

**p. F.** : 73,5 °C

**IR (KBr):**  $\nu_{\max}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 2956 ( $\nu_{\text{CHaro}}$ ), 2859 ( $\nu_{\text{CH}}$ ), 1755 ( $\nu_{\text{C=O}}$ ), 1618, 1505 ( $\nu_{\text{C=C}}$ ), 1429, 1377 ( $\nu_{\text{CH}}$ ), 1214, 1164, 1098 ( $\nu_{\text{C-O}}$ ).

**RMN  $^1\text{H}$**  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 295 K):  $\delta$  (ppm) = 1,72 (dd, 18H,  $\text{H}_e$ ), 3,79 (d, 18H,  $\text{H}_g$ ), 5,07 (m, 6H,  $\text{H}_d$ ), 7,83 (m, 6H,  $\text{H}_b$ ).

**RMN  $^{13}\text{C}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 295 K):  $\delta$  (ppm) = 18,82 ( $\text{C}_e$ ), 52,43 (m,  $\text{C}_g$ ), 74,87 ( $\text{C}_d$ ), 111,53 ( $\text{C}_b$ ), 124,98 (m,  $\text{C}_a$ ), 148,16 ( $\text{C}_c$ ), 172, 74 ( $\text{C}_f$ ).

**SMBR (MALDI):**  $m/z$  (%): 840,28 (100)  $[\text{M}]^+$ .

**SMHR (MALDI):**  $m/z$  (%): Pour  $[\text{M}]^+$

Calculée : 840,28317;

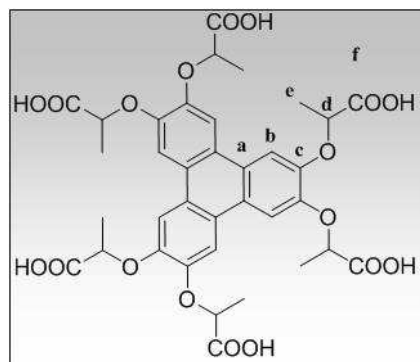
Trouvée : 840,28352.

**Analyses élémentaires (%) :** pour  $\text{C}_{42}\text{H}_{48}\text{O}_{18} \cdot \text{H}_2\text{O}$ :

Calculée: for C 58,74, H 5,87;

Trouvée: C 59,00, H 5,75.

2,3,6,7,10,11-hexa (propionique acide) triphénylène 3a: ( $\text{C}_{36}\text{H}_{36}\text{O}_{18}$ ; MM : 756,66  $\text{g} \cdot \text{mol}^{-1}$ )



A une solution de composé **9** (0,560 g, 0,63 mmol) dans un mélange eau/THF (10:30 mL) est ajouté NaOH 1N (7,56 mL, 7,56 mmol). Le milieu réactionnel est laissé sous agitation à température ambiante pendant la nuit puis concentré *in vacuo*. Quelques millilitres d'eau distillée sont additionnés pour solubiliser le solide obtenu et HCl 1N (5mL) est alors ajouté. Après précipitation, la suspension est filtrée et séchée sous pression réduite. Le composé **3a** est isolé sous forme de solide

beige (0,429 g, 90 %).

**p. F.** : Décomposition à partir de 176°C

**IR (KBr):**  $\nu_{\max}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 2975 ( $\nu_{\text{CHaro}}$ ), 2889 ( $\nu_{\text{CH}}$ ), 1731 ( $\nu_{\text{C=O}}$ ), 1620, 1508 ( $\nu_{\text{C=C}}$ ), 1431, 1380 ( $\nu_{\text{CH}}$ ), 1266, 1164, 1090 ( $\nu_{\text{C-O}}$ ).

**UV/Vis** ( $\text{D}_2\text{O}$  tamponnée avec  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ ,  $2 \times 10^{-5}$  M):  $\lambda_{\max}$  ( $\epsilon$ ) = 269 (39778), 277 (57629), 307 (13679), 344 nm (2422  $\text{mol}^{-1} \cdot \text{L} \cdot \text{cm}^{-1}$ ).

**RMN  $^1\text{H}$**  (250 MHz, DMSO, 295 K):  $\delta$  (ppm) = 1,60 (m, 18H,  $\text{H}_e$ ), 5,21 (m, 6H,  $\text{H}_d$ ), 7,91 (m, 6H,  $\text{H}_b$ ).

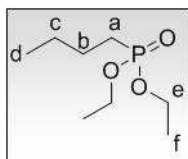
**RMN  $^{13}\text{C}$**  (50 MHz, DMSO, 295 K):  $\delta$  (ppm) = 18,24 ( $\text{C}_e$ ), 73,30 (m,  $\text{C}_d$ ), 110,36 (m,  $\text{C}_b$ ), 123,60 ( $\text{C}_a$ ), 147,53 ( $\text{C}_c$ ), 173, 8 ( $\text{C}_f$ ).

**SMBR (MALDI):**  $m/z$  (%): 756, 66 (34)  $[\text{M}]^+$ , 779,67 (100)  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , 801,66 (42)  $[\text{M}-\text{H}+2\text{Na}]^+$ .

**SMHR (MALDI):**  $m/z$  (%): Pour  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ,

Calculée : 779,18179;

Trouvée : 779,17939.

Butylphosphonate de diéthyle 11bis: ( $C_8H_{19}O_3P$ ;  $MM = 194,21 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ )

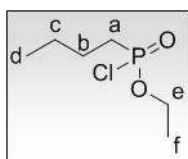
Un mélange de triéthylphosphite (19,1 mL 110mmol) et de bromure de butyle (10,8 mL, 100 mmol) est placé sous agitation, à 120°C, pendant 72 h. Après refroidissement jusqu'à température ambiante, le résidu est dissout avec 50 mL d'eau et 50 mL de l'éther diéthylique. La phase aqueuse est extraite à l'éther diéthylique (2 x 50 mL). La phase organique est lavée à l'eau distillée (4 x 100 mL) puis à la saumure (1 x 100 mL) et séchée sur sulfate de sodium, filtrées et concentrée sous pression réduite. Le composé **11bis** est isolé sous forme d'huile incolore (6,077 g, 31 %).

**IR** (KBr):  $\nu_{\max} (\text{cm}^{-1}) = 2875 (\nu_{\text{CH}}), 1469, 1390 (\nu_{\text{CH}}), 1230 (\nu_{\text{P=O}}), 1024, 963 (\nu_{\text{C-O}})$ .

**RMN  $^1\text{H}$**  (250MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 295 K):  $\delta$  (ppm) = 4,06 (m, 4H,  $^3J_{\text{HH}} = 7,2 \text{ Hz}$ ,  $\text{H}_e$ ), 1,74-1,49 (m, 4H,  $\text{H}_{a,b}$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 7,2 \text{ Hz}$ ), 1,39 (m, 2H,  $\text{H}_c$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 7,2 \text{ Hz}$ ), 1,30 (t, 6H,  $^3J_{\text{HH}} = 7,2 \text{ Hz}$ ,  $\text{H}_f$ ), 0,89 (t, 3H,  $\text{H}_d$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 7,2 \text{ Hz}$ )

**RMN  $^{13}\text{C}$**  (62 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 295 K):  $\delta$  (ppm) = 13,51 (s,  $\text{C}_d$ ), 16,43 (d,  $^3J_{\text{HH}} = 7,3 \text{ Hz}$ ,  $\text{H}_f$ ), 23,62 (d,  $\text{C}_c$ ,  $^3J_{\text{PH}} = 21 \text{ Hz}$ ), 24,43 (d,  $\text{C}_b$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 6\text{Hz}$ ), 26,31 (s,  $\text{C}_a$ ), 61,31 (d,  $J = 8 \text{ Hz}$ ,  $\text{H}_e$ ).

**RMN  $^{31}\text{P}$**  (120 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 295 K):  $\delta$  (ppm) = 32,43 (s)

n-Butylphosphonochloridoate d'éthyle 11: ( $C_6H_{14}ClO_2P$ ;  $MM = 184,60 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ )

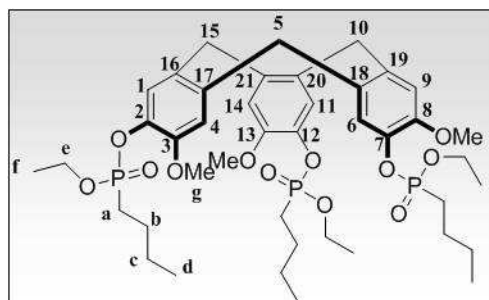
A une solution de composé **11bis** (3,884 g, 20 mmol) dans du dichlorométhane sec (100 mL) est ajouté goutte à goutte, à 0°C, le chlorure d'oxalyle (4,4 mL, 50 mmol). La solution est agitée à 0°C pendant 20 min puis 16 h à température ambiante. Après concentration du milieu réactionnel sous pression réduite, du dichlorométhane (3 x 50 mL) est ajouté puis évaporé sous pression réduite afin d'éliminer le chlorure d'oxalyle en excès. Après séchage sous pression réduite le composé **11** est isolé sous forme d'une huile incolore (3,602 g, 98 %) et utilisé sans purification.

**RMN  $^1\text{H}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 295 K):  $\delta$  (ppm) = 0,93 (t, 3H,  $J = 7,2 \text{ Hz}$ ,  $\text{H}_d$ ), 1,38 (t, 3H,  $^3J_{\text{HH}} = 7,2 \text{ Hz}$ ,  $\text{H}_f$ ), 1,46 (m, 2H,  $^3J_{\text{HH}} = 7,2 \text{ Hz}$ ,  $\text{H}_c$ ), 1,70 (m, 2H,  $J = 7,2 \text{ Hz}$ ,  $\text{H}_b$ ), 2,16 (m, 2H,  $^3J_{\text{HH}} = 7,2 \text{ Hz}$ ,  $\text{H}_a$ ), 4,24 (m, 2H,  $^3J_{\text{HH}} = 7,2 \text{ Hz}$ ,  $\text{H}_e$ ).

**RMN  $^{13}\text{C}$**  (62,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 295 K):  $\delta$  (ppm) = 13,42 (d,  $\text{C}_d$ ,  $^4J_{\text{PH}} = 1,1 \text{ Hz}$ ), 15,88 (d,  $\text{C}_f$ ,  $^3J_{\text{PH}} = 7,3 \text{ Hz}$ ), 23,19 (d,  $\text{C}_c$ ,  $^3J_{\text{PH}} = 20 \text{ Hz}$ ), 24,35 (d,  $\text{C}_b$ ,  $^2J_{\text{PH}} = 6,1 \text{ Hz}$ ), 33,33 (d,  $\text{C}_a$ ,  $^1J_{\text{PH}} = 123 \text{ Hz}$ ), 62,97 (d,  $\text{C}_e$ ,  $^2J_{\text{PH}} = 8,2 \text{ Hz}$ ).

**RMN  $^{31}\text{P}$**  (120 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298 K):  $\delta$  (ppm) = 45,19 (s).

2, 7, 12-Tris(n-butylphosphonate d'éthyle)-3,8,13-triméthoxy-10,15-dihydro-5H-tribenzo [a,d,g]cyclononène (12): (C<sub>42</sub>H<sub>63</sub>O<sub>12</sub>P<sub>3</sub>; MM = 852,86 g.mol<sup>-1</sup>)



A une solution de 3, 8, 13-Triméthoxy-2, 7, 12-trihydroxy-10,15-dihydro-5H-tribenzo [a, d, g] cyclononène (1,634 g, 4 mmol) dans du dichlorométhane sec (50 mL) et de la triéthylamine sèche (2,79 mL, 19,9 mmol) le composé **11** (3,323 g, 18 mmol) est ajouté, goutte à goutte, à 0°C. La solution est laissée sous agitation à température ambiante pendant 15 h. De l'eau distillée (100 mL) et du

dichlorométhane (50 mL) sont ajoutés au milieu réactionnel. La phase organique est extraite au dichlorométhane (2 x 50 mL), lavée à l'eau distillée (3 x 200 mL) et à la saumure (150 mL), séchée sur sulfate de magnésium anhydre, filtrée et concentrée sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié sur colonne chromatographique de gel de silice (éluant : Dichlorométhane/méthanol : 96/4). Le composé **12** est isolé sous forme d'huile jaune (1,060 g, 31 %).

**p. F.** : supérieur à 265°C

**IR (KBr):**  $\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>) = 2988 (ν<sub>CH<sub>aro</sub></sub>), 2869 (ν<sub>CH</sub>), 1604, 1514 (ν<sub>C=C</sub>), 1468, 1387 (ν<sub>CH</sub>), 1266 (ν<sub>P=O</sub>), 1190, 1024 (ν<sub>C-O</sub>).

**IR (CHCl<sub>3</sub>):**  $\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3415, 1514, 1266, 1036, 912.

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 295 K):** δ (ppm) = 0,88 (t, 9H, H<sub>d</sub>, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7,9 Hz), 1,30 (t, 9H, H<sub>f</sub>, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7,9 Hz), 1,37 (m, 6H, H<sub>c</sub>, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7,9 Hz), 1,85 (m, 6H, H<sub>a</sub>); 1,64 (m, 6H, H<sub>b</sub>), 3,57 (d, 3H, H<sub>5,10,15</sub>, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 15,07 Hz), 3,83 (s, 9H, H<sub>g</sub>), 4,14 (m, 6H, H<sub>e</sub>), 4,68 (d, 3H, H<sub>5,10,15</sub>, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 15,07 Hz), 6,88 (s, 3H, H<sub>4,9,14</sub>), 7,30 (d, 3H, H<sub>1,6,11</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 295 K):** δ (ppm) = 13,52 (s, C<sub>d</sub>), 16,37-16,10 (m, C<sub>i</sub>), 23,77-23,43 (m, C<sub>c</sub>), 24,38-24,31 (m, C<sub>b</sub>), 26,43-26,28 (m, C<sub>a</sub>), 36,11 (C<sub>5,10,15</sub>), 56,06 (C<sub>g</sub>), 62,05-61,90 (m, C<sub>e</sub>), 114,11-114,08 (m, C<sub>4,9,14</sub>), 123,00-122,93 (m, C<sub>1,6,11</sub>), 131,49-131,29 (m, C<sub>17,19,21</sub>), 136,52 (C<sub>16,18,20</sub>), 138,23 (m, C<sub>2,7,12</sub>), 149,34 (m, C<sub>3,8,13</sub>)

**RMN <sup>31</sup>P (120 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 295 K):** δ (ppm) = 30, 89-30, 76 (4 s)

**SMBR (LSIMS):** 852 (91) [M]<sup>+</sup>, 853 (47) [M + H]<sup>+</sup>, 874 (100) [M + Na]<sup>+</sup>

**SMHR (LSIMS):** Pour [M + H]<sup>+</sup>

Calculée : 853,360840

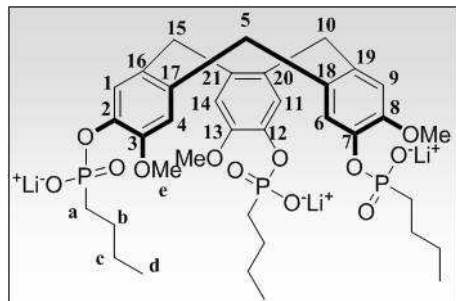
Trouvée : 853,361068

**Analyses élémentaires (%) :** pour C<sub>42</sub>H<sub>63</sub>O<sub>12</sub>P<sub>3</sub>•2H<sub>2</sub>O:

Calculée : C 56,75, H 7,60, P 10,45;

Trouvée : C 56,49, H 7,89, P 10,98.

2,7,12-Tris(n-butylphosphonate de lithium)-3,8,13-triméthoxy-10,15-dihydro-5H-tribenzo-  
[a,d,g]cyclononène (13); ( $C_{36}H_{48}Li_3O_{12}P_3$ ; MM = 786,50 g.mol<sup>-1</sup>)



A une solution de composé **12** (0,425 g, 0,5 mmol) dans de l'acétonitrile sec (10 mL) est ajouté le bromure de lithium (0,519 g, 6 mmol). Le milieu réactionnel est laissé sous agitation à 90°C pendant 5 jours. Après refroidissement jusqu'à température ambiante, le milieu réactionnel est filtré. Le précipité obtenu est lavé avec de l'acétonitrile sec chaud puis solubilisé dans 3 mL d'éthanol absolu et précipité dans

de l'acétonitrile. Le composé **13** est isolé sous forme de solide blanc (0,315 g, 80 %).

**p. F.** : décomposition supérieure à 265 °C

**IR (KBr)**:  $\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>) = 2943 ( $\nu_{\text{CHaro}}$ ), 2830 ( $\nu_{\text{CH}}$ ), 1452, 1392 ( $\nu_{\text{CH}}$ ), 1120 ( $\nu_{\text{C-O}}$ ).

**UV-visible** ( $H_2O$ ,  $2 \times 10^{-5}$  M):  $\lambda_{\max}$  ( $\epsilon$ ) = 289 (8015), (L.mol<sup>-1</sup>.cm<sup>-1</sup>)

**Emission de Fluorescence** ( $H_2O$ ,  $2 \times 10^{-5}$  M):  $\lambda_{\text{ex}}$  = 280 nm,  $\lambda_{\text{em}}$  = 314 nm,  $\Phi_F$  = 0,14.

**RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD, 298 K) :  $\delta$  (ppm) = 7,39 (s, 3H, H<sub>1,6,11</sub>) ; 7,00 (s, 3H, H<sub>4,9,14</sub>) ; 4,75 (d, 3H, H<sub>5,10,15</sub>, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 15 Hz) ; 3,82 (s, 9H, H<sub>e</sub>) ; 3,56 (d, 3H, H<sub>5,10,15</sub>, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 15 Hz) ; 1,61 (m, 12H, H<sub>a,b</sub>) ; 1,32 (m, 6H, H<sub>c</sub>) ; 0,85 (t, 9H, H<sub>d</sub>, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8 Hz)

**RMN <sup>13</sup>C** (75,5 MHz, CD<sub>3</sub>OD, 298 K) :  $\delta$  (ppm) = 151,05 (d, C<sub>3,8,13</sub>, <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> = 3,3 Hz) ; 141,86 (d, C<sub>2,7,12</sub>, <sup>2</sup>J<sub>PC</sub> = 5,5 Hz) ; 136,83 (C<sub>16,18,20</sub>) ; 133,45 (s, C<sub>17,19,21</sub>) ; 124,67 (s, C<sub>1,6,11</sub>) ; 115,61 (s, C<sub>4,9,14</sub>) ; 57,02 (C<sub>e</sub>) ; 37,07 (C<sub>5,10,15</sub>) ; 28,36 (d, C<sub>a</sub>, <sup>1</sup>J<sub>PC</sub> = 124 Hz) ; 27,05 (d, C<sub>b</sub>, <sup>2</sup>J<sub>PC</sub> = 3,3 Hz) ; 25,58 (d, C<sub>c</sub>, <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> = 13,2 Hz) ; 14,40 (s, C<sub>d</sub>)

**RMN <sup>31</sup>P** (120 MHz, CD<sub>3</sub>OD, 298 K) :  $\delta$  (ppm) = 24,58 (s)

**SMBR (LSIMS)** : 809 (100) [M + Na]<sup>+</sup>

**SMHR (LSIMS)** : [M + Na]<sup>+</sup>

Calculée : 809,275247

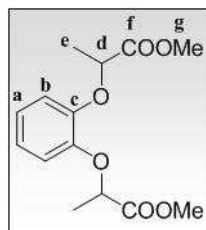
Trouvée : 809,273651

**Analyses élémentaires (%)** : pour C<sub>36</sub>H<sub>48</sub>Li<sub>3</sub>O<sub>12</sub>P<sub>3</sub>·5,5H<sub>2</sub>O:

Calculée : C 48,82, H 6,72 ; P 10,49; Li 2,35

Trouvée: C 48,82, H 6,50 ; P 10,46; Li 2,33

bis(méthyl-2-propionate) catéchol 14: (C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>O<sub>6</sub>; MM : 282,34 g.mol<sup>-1</sup>)



A une solution de catéchol (0,551 g, 5 mmol) et de carbonate de césium (4,907 g, 15 mmol) dans du DMF anhydre (20 mL) à 0°C est additionné goutte à goutte le méthyl 2-bromopropionate (1,5 mL, 13,5 mmol). Le milieu réactionnel est laissé sous agitation à température ambiante pendant la nuit. De l'eau distillée (20 mL) et

## *Les discopus hydrosolubles*

de l'acétate d'éthyle (20 mL) sont ajoutés. Après décantation, la phase aqueuse est extraite à l'acétate d'éthyle (3 × 20 mL). La phase organique est lavé avec de l'eau distillé (2 × 50 mL) et de la saumure (2 × 50 mL), séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée *in vacuo*. L'huile obtenue est séchée sous pression réduite à 100°C afin d'éliminer le produit de départ en excès. Le Composé **14** est isolé sous forme d'huile incolore (1,40 g, 99 %).

$R_f = 0,21$  (Pentane/Acétate d'éthyle: 8/2).

**IR (KBr):**  $\nu_{\max}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 2955 ( $\nu_{\text{CHaro}}$ ), 1754 ( $\nu_{\text{C=O}}$ ), 1594, 1497 ( $\nu_{\text{C=C}}$ ), 1455, 1377 ( $\nu_{\text{CH}}$ ), 1202, 1135 ( $\nu_{\text{C-O}}$ ).

**RMN  $^1\text{H}$**  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 295 K):  $\delta$  (ppm) = 1,62 (dd, 6H,  $^3J_{\text{HH}} = 11,9$  Hz,  $\text{H}_5$ ), 3,74 (d, 6H,  $\text{H}_7$ ), 4,84 (qd, 2H,  $\text{H}_4$ ), 6,93 (s, 4H,  $\text{H}_{1,2}$ ).

**RMN  $^{13}\text{C}$**  (62 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 295 K):  $\delta$  (ppm) = 18,56 (d,  $\text{C}_e$ ), 52,08 ( $\text{C}_g$ ), 74,32 ( $\text{C}_d$ ), 117,74 ( $\text{C}_b$ ), 122,92 ( $\text{C}_a$ ), 148,06 ( $\text{C}_c$ ), 172,72 ( $\text{C}_f$ ).

**SMBR (ESI):**  $m/z$  (%): 305,1000 (100)  $[\text{M}+\text{Na}]^+$

**SMHR (ESI):**  $m/z$  (%): Pour  $[\text{M}+\text{Na}]^+$

Calculée : 305,0995;

Trouvée : 305,1000.

**Analyses élémentaires (%):** pour  $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_8 \cdot 3/5 \text{ AcOEt}$ :

Calculée: C 58,77, H 6,86;

Trouvée : C 58,57, H 6,59.



# C

## hapitre 4:

# Vers les discobox

Les chapitres **2** et **3** ont mis en évidence les potentialités de reconnaissance des discopus. La famille **1a-b** s'est montrée sélective des dérivés catéchols par liaisons hydrogène et par interactions  $\pi-\pi$ . Sur le même principe, le discopus **3b** reconnaît sélectivement l'acétylcholine par interaction ionique et désolvatation de la cible.

De nouvelles perspectives ont été envisagées afin de valoriser cette nouvelle classe de récepteurs dans le domaine de la reconnaissance moléculaire.

La synthèse de cages, par assemblage de deux unités discopus, a été envisagée afin de favoriser l'effet hydrophobe lors de la reconnaissance.

Les différentes voies de synthèse pour accéder à ces discobox seront donc exposées tout au long de ce chapitre.

*Vers les discobox*

## 4.1 Objectif discobox

### 4.1.1 Introduction bibliographique

La découverte, dans les années 60, de substances polycycliques naturelles<sup>128</sup> complexant des alcalins et alcalino-terreux (ions difficilement complexés) a ouvert la voie à la synthèse de macrocycles tridimensionnels aux formes géométriques diverses, tels les cryptands.<sup>129</sup>

Deux grandes catégories d'architectures supramoléculaires sont apparues : les *Cages* et les *Capsules*. Ces structures sont capables de complexer sélectivement des cibles, par complémentarité de taille, de forme et d'interactions. Un effet hydrophobe peut favoriser également la reconnaissance si le milieu est aqueux. Le phénomène d'encapsulation par confinement de la cible dans la cavité du récepteur, permet une meilleure reconnaissance qu'avec un récepteur classique.

#### 4.1.1.1 Les capsules

Les capsules<sup>130</sup> sont formées par interactions non covalentes réversibles entre deux ou plusieurs unités portant des groupements fonctionnels complémentaires.

Rebek fut le pionnier dans la création de capsules avec sa structure en forme de « balle de tennis » (**Figure 4.1**). Deux unités benzéniques, substituées par deux motifs glucoluryles, s'assemblent par liaisons hydrogène. La capsule formée réussit à encapsuler de petites molécules, tel que le méthane (en orange sur la **Figure 4.1**).<sup>131</sup> Rebek et son équipe ont développé une librairie de ces assemblages en variant l'espaceur (entre le noyau benzène et le glycoluryle) (**Figure 4.1**). Le but est d'augmenter la taille et le volume de la cavité afin d'accueillir des cibles plus volumineuses.<sup>132</sup>

Un coefficient de remplissage optimal de la cible (« coefficient PC») dans la cavité fermée, a été introduit par Rebek pour estimer les propriétés de reconnaissance de celle-ci.

128 Exemples de substances naturelles macrocycliques : a) A. T. Frank; N. S. Farina, N. Sawwan, O. R. Wauchope, M. Qi, E. M. Brzostowska, C. Wang, F. W. Grasso, P. Haberfield, A. Greer *Molecular Diversity*, **2007**, *11*, 115 ; b) C. Godoy-Alcantar, M. I. Nelen, A. V. Eliseev, A. K. Yatsimirsky, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2: Phys.Org. Chem.* **1999**, *2*, 353 ; c) C. Godoy-Alcantar, M. I. Nelen, A. V. Eliseev, A. K. Yatsimirsky, *J. Molec.Recog.* **1996**, *9*, 54.

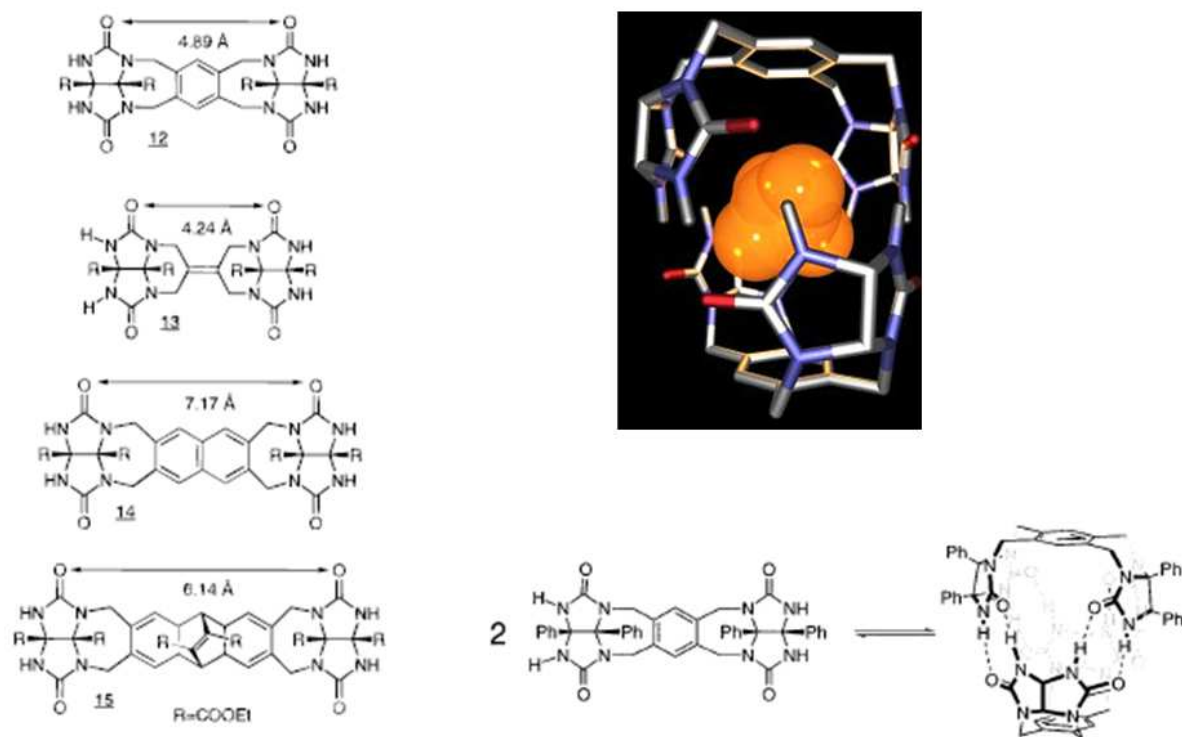
129 a) J.-M. Lehn *Angew. Chem. Int. Ed.* **1988**, *27*, 89 ; b) M. W. Hosseini, J.-M. Lehn *Helv. Chim. Acta*, **1988**, *71*, 749.

130 M. M. Conn, J. Jr. Rebek *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 1647.

131 X. Garcias, J. J. Rebek *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 1225.

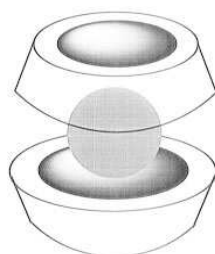
132 C. Valde's, U. P. Spitz, L. Toledo, S. Kubik, J. J. Rebek, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 12733.

Ce coefficient (volume cible/ volume récepteur) doit être de  $0,55 \pm 0,09$  pour que la reconnaissance soit optimale.<sup>133</sup>



**Figure 4.1** : « Tennis ball », formée par dimérisation de deux unités bis(glucoluryle)benzène par liaisons hydrogènes, encapsulant une molécule de méthane. Divers autres structures comportant des espaceurs sont présentés à gauche.<sup>133</sup>

Les capsules peuvent être formées par liaisons Hydrogène,<sup>134</sup> mais aussi grâce à un gabarit. Deux unités de cyclodextrines reconnaissent par exemple une cible apolaire (fullerène) dans l'eau entraînant la formation de la capsule (2  $\gamma$ -cyclodextrines : 1 fullerène) par effet hydrophobe (**Figure 4.2**).<sup>135</sup>



**Figure 4.2** : Schéma structural du complexe Fullerène : cyclodextrine.<sup>136</sup>

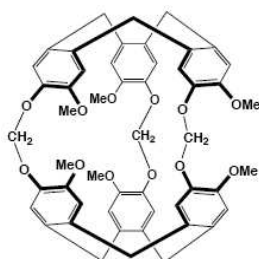
<sup>133</sup> S. Mecozzi, J. J. Rebek *Chem. Eur. J.* **1998**, 4, 1016.

<sup>134</sup> S. C. Zimmerman, B. F. Duerr *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 2215.

<sup>135</sup> a) T. Andersson, K. S., M. Nilsson, G. Westman, O. Wennerstrom *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1992**, 604.  
b) Z. Yoshida, Takekuma, H.; S. Takekuma, Y. Matsubara *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1994**, 33, 1597.

## 4.1.1.2 Les cages

Contrairement aux capsules, les cages sont formées par liaisons covalentes entre deux unités pour la plupart concaves, telles que les cryptophanes de Collet. Ces dernières réunissent deux sous unités de cyclotrivrétrylène (**Figure 4.3**) pour former des récepteurs sphériques.<sup>136</sup> Ceux-ci présentent une cavité lipophile qui leurs confèrent des propriétés complexantes intéressantes vis-à-vis de substrats neutres ou chargés (alcane, halogénoalcanes, xénon, ions ammoniums).<sup>137</sup>



**Figure 4.3** : Cryptophane de Collet.<sup>138</sup>

Des grands groupes tels ceux de Fujita,<sup>138</sup> Navarro,<sup>139</sup> et Lippert<sup>140</sup> ont utilisé ces assemblages en forme de « Bol » (Bowl-shaped) dans l'eau pour reconnaître des anions par effet hydrophobe. Mais, Fujita emploie également ce type de cages pour faire de la réactivité.

En effet, son groupe réalise des cages supramoléculaires, assemblées à l'aide de ligands de coordination (**Figure 4.4**). Ils peuvent ainsi promouvoir des réactions type [2+2] de photodimérisation d'oléfines (**Figure 4.4a**) dans l'eau et accélérer des réactions de Diels-

<sup>136</sup> Cram, D.J. *Container and their guests* RSC: Cambridge, **1994**. Warmuth, R.; Yoon, J. Recent Highlights in hemarcerand chemistry. *Acc Chem. Res.* **2001**, *34*, 95.

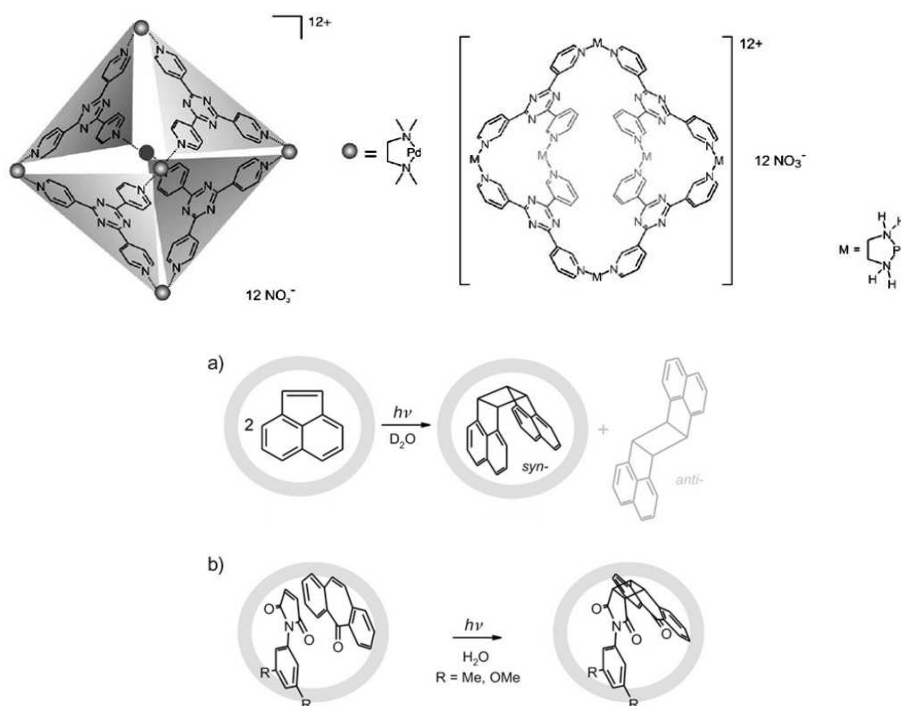
<sup>137</sup> a) A. Collet, *Comprehensive supramolecular chemistry*, Vol. 2, F. Vögtle, Pergamon, Oxford, UK, **1996**. b) H. A. Fogarty, P. Berthault, T. Brotin, G. Huber, H. Desvaux, J. P. Dutasta, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 10332; c) A. Collet, J. P. Dutasta, B. Lozach, J. Canceill, in *Topics in current chemistry*, Vol. 165, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, **1993**, pp. 103. d) A. Collet, *Advances in supramolecular chemistry*, Vol. 3, **1993**. e) A. Collet, J.-P. Dutasta, B. Lozach, *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1990**, *99*, 617. f) P. D. Kirchhoff, J. P. Dutasta, A. Collet, J. A. McCammon, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 8015; g) P. D. Kirchhoff, J. P. Dutasta, A. Collet, J. A. McCammon, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 381.

<sup>138</sup> a) S. Y. Yu, H. Huang, H. B. Liu, Z. N. Chen, R. B. Zhang, M. Fujita *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 710; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 686; c) S. Tashiro, M. Tominaga, Y. Yamaguchi, K. Kato, M. Fujita *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 3211 ; b) S. Tashiro, M. Tominaga, Y. Yamaguchi, K. Kato, M. Fujita *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 241.

<sup>139</sup> a) M. A. Galindo, S. Galli, J. A. R. Navarro, M. A. Romero, *Dalton Trans.* **2004**, 2780; E. Barea, J. A. R. Navarro, J. M. Salas, M. Quiros, M. Willermann, B. Lippert *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 4414 ; b) M. A. Galindo, J. A. R. Navarro, M. A. Romero, M. Quiros, *Dalton Trans.* **2004**, 1563.

<sup>140</sup> a) R. D. Schnebeck, E. Freisinger, F. Glahe, B. Lippert *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 1381 ; b) M. Willermann, C. Mulcahy, R. K. O. Sigel, M. M. Cerda, E. Freisinger, P. J. S. Miguel, M. Roitzsch, B. Lippert *Inorg. Chem.* **2006**, *45*, 2093.

Alder (**Figure 4.4b**).<sup>141</sup> Les molécules se retrouvent confinées au cœur de la cage et leur proximité les fait réagir entre elles.



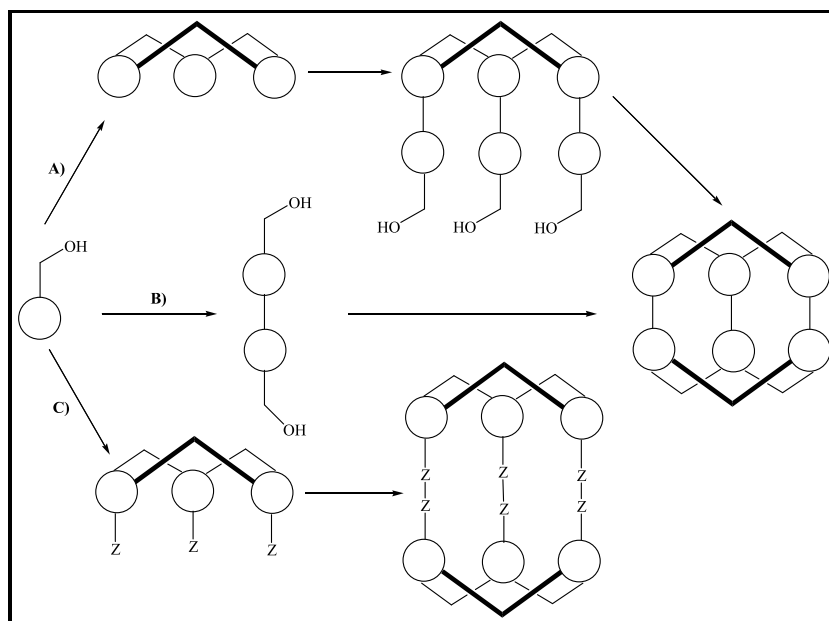
**Figure 4.4:** Exemples de cages formées par coordination ligand-métal. Représentation schématique de photodimérisation à l'intérieur de la cage (a) et de réaction [2+2] de Diels-Alder (b).<sup>139</sup>

La formation de complexes dans l'eau à l'aide de ces cages et capsules se réalise par complémentarité de taille et d'interactions avec les cibles mais aussi grâce à un effet hydrophobe qui joue également un rôle important. Cet effet peut être amplifié selon la structure de ces récepteurs. Ces derniers sont souvent constitués de motifs aromatiques organisés entre eux en forme de bol tels les cryptophanes. Leur préparation n'est pas aisée et différentes voies de synthèse ont été développées.

<sup>141</sup> a) M. Yoshizawa, M. Fujita *Pure Appl. Chem.* **2005**, 77, 1107 ; b) M. Yoshizawa, Y. Takeyama, T. Okano, M. Fujita *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 3243 ; c) M. Yoshizawa, Y. Takeyama, T. Kusukawa, M. Fujita *Angew. Chem.* **2002**, 114, 1403; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 1347; d) T. Kusukawa, T. Nakai, T. Okano M. Fujita *Chem.Lett.* **2003**, 32, 284.

### 4.1.2 Stratégies de synthèse des cages

La préparation de cages telles que celles à base de cyclotrivratriylène de Collet, repose sur trois approches synthétiques et s'effectue essentiellement à partir de dérivés de l'alcool benzylique (**Schéma 4.1**).<sup>142</sup>



**Schéma 4.1 : Voies de synthèses des cryptophanes**

La voie A, indirecte, dite synthèse par "effet de matrice" comporte trois étapes.<sup>143</sup> La première consiste à synthétiser une première unité cyclotrivratriylène. Celle-ci subit ensuite une série de trois substitutions nucléophiles pour greffer des chaînes. Enfin, une série de trois substitutions électrophiles aromatiques intramoléculaires conduisent au cryptophane. Dans le but de favoriser la réaction intramoléculaire par rapport à des réactions de polymérisation, des conditions de moyenne dilution doivent être employées. Ceci limite la quantité de cryptophane que l'on peut obtenir en une réaction. Néanmoins, cette méthode est l'unique voie permettant l'obtention de cryptophanes dissymétriques.

La voie B, directe, a l'avantage de ne comporter que deux étapes.<sup>144</sup> La première étape est la formation d'un bis-alcool vanillique. Le cryptophane est obtenu après une série

<sup>142</sup> A. Collet, J. P. Dutasta, B. Lozach, J. Canceill, in *Topics in current chemistry*, Vol. 165, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, **1993**, pp. 103

<sup>143</sup> J. Gabard, A. Collet, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1981**, 1137.

<sup>144</sup> J. Canceill, A. Collet, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1988**, 9, 582.

de six substitutions électrophiles aromatiques. Cette voie ne nécessite pas de conditions de haute dilution pour la trimérisation.

La voie C a été décrite par l'équipe de Cram.<sup>145</sup> La synthèse du cryptophane s'effectue grâce à un couplage oxydant par le cuivre de deux unités cyclotrivéatrylène fonctionnalisées par des groupements acétyléniques. Mais les produits finaux sont recueillis dans de faibles quantités (rendements de 2 à 4 %).

En conclusion, la voie A est la méthode obligatoire pour obtenir des cryptophanes dissymétriques. La voie B conduit essentiellement aux cryptophanes symétriques en seulement deux étapes. La voie C est quant à elle très peu utilisée car la nature des ponts entre les unités cyclotrivéatrylène est fixée.

En s'inspirant de ces méthodes de préparation de cages, deux unités pourraient être assemblées pour former des *discobox*.

Ces dernières apporteraient une originalité dans ce domaine de récepteurs cages car un seul exemple de capsule à base triphénylène est connu. Il s'agit de la capsule de Rebek exposé au chapitre 1.

Les méthodes de préparations envisagées et les premiers résultats synthétiques sont donc exposés.

### *4.1.3 Les discobox*

#### *4.1.3.1 Présentation des objectifs*

Les études des *discopus* **1a-b** et **3b** aux chapitres précédents ont démontré que nos récepteurs étaient capables de reconnaître sélectivement des cibles respectivement par liaisons Hydrogène et interactions  $\pi$  en milieu organique et par interactions ioniques et désolvatation en milieu aqueux. Mais cette reconnaissance dans l'eau reste faible et pourrait être améliorée par l'assemblage de deux unités *discopus* afin d'amplifier l'effet hydrophobe lors du phénomène de reconnaissance dans l'eau.

Ces structures (**Schéma 4.2**), nommées *discobox*, seraient composées :

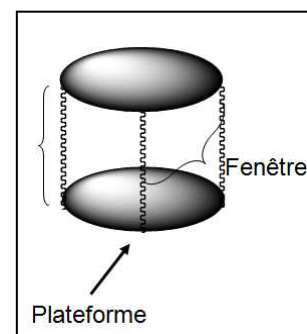
---

<sup>145</sup> T. M. E. Cram Donald J., Keipert Steven J., Knobler Carolyn B., *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 8909.



↪ D'une large base polyaromatique triphénylène ( $\pm 10$  Å) permettant des interactions  $\pi$ - $\pi$ ,  $\pi$ -cation ou  $\pi$ -CH, voire un effet hydrophobe

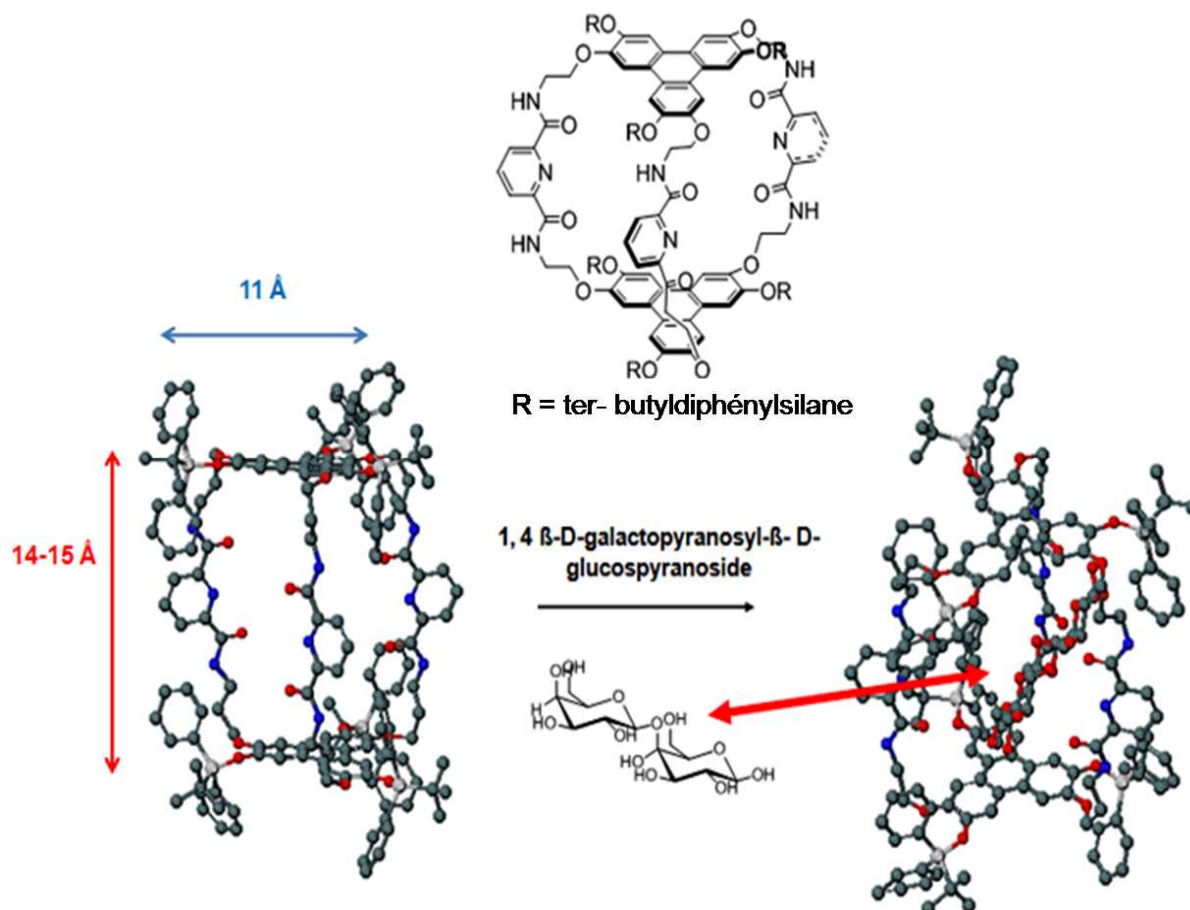
↪ Des fenêtres fonctionnalisées pour la complémentarité d'interactions lors de la reconnaissance.



**Schéma 4.2:** Schéma de discobox envisagés

L'objectif ultime avec les *discobox* serait de complexer des carbohydrates, par interactions entre les groupements des fenêtres et la cible mais également par effet hydrophobe grâce à la cavité de la cage.

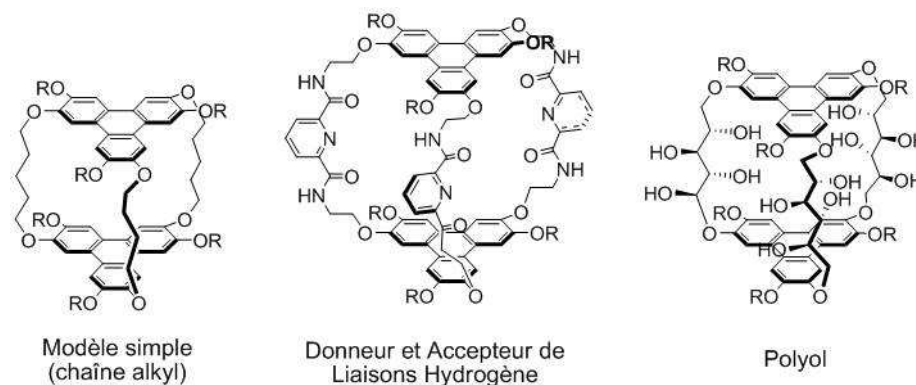
La structure  $\pi$ -étendue de ce motif offre la possibilité de nombreuses interactions mais aussi d'obtenir de larges cages grâce à son diamètre d'environ 10 Å (**Figure 4.5**).



**Figure 4.5 :** Calculs MM2 (logiciel Cache) d'une discobox (à gauche) dont la structure moléculaire est représentée en haut et d'une discobox complexant en son centre un disaccharide (le 1, 4  $\beta$ -galactopyranosyl  $\beta$ -glucopyranoside)

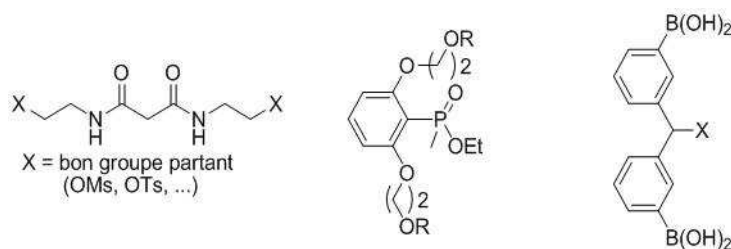
Des calculs de modélisation moléculaire ont permis de simuler une *discobox*, (**Figure 4.6**) mettant en évidence ses dimensions. La simulation d'introduction d'un disaccharide dans la cavité montre la capacité de ces cages pour la reconnaissance. La surface aromatique riche en électrons du triphénylène permettrait des interactions  $\pi$ -CH avec le cœur apolaire et les liaisons CH du sucre.

Voici trois exemples de discobox envisagées (**Figure 4.6**). La cage avec les chaînes alkyles a été choisie comme modèle dans la préparation de ces cages.



**Figure 4.6** : Exemples de *discobox*

La taille de ces *discobox* peut varier selon les bras choisis. Ces derniers peuvent être composés de groupements participant à l'hydrosolubilité de la cage et/ou à la complexation. Des groupements donneurs et accepteurs de liaisons hydrogène et des phosphonates ont été envisagés mais aussi des acides boroniques bien connus pour la reconnaissance de catéchol ou de carbohydrates (**Figure 4.7**).<sup>146</sup>

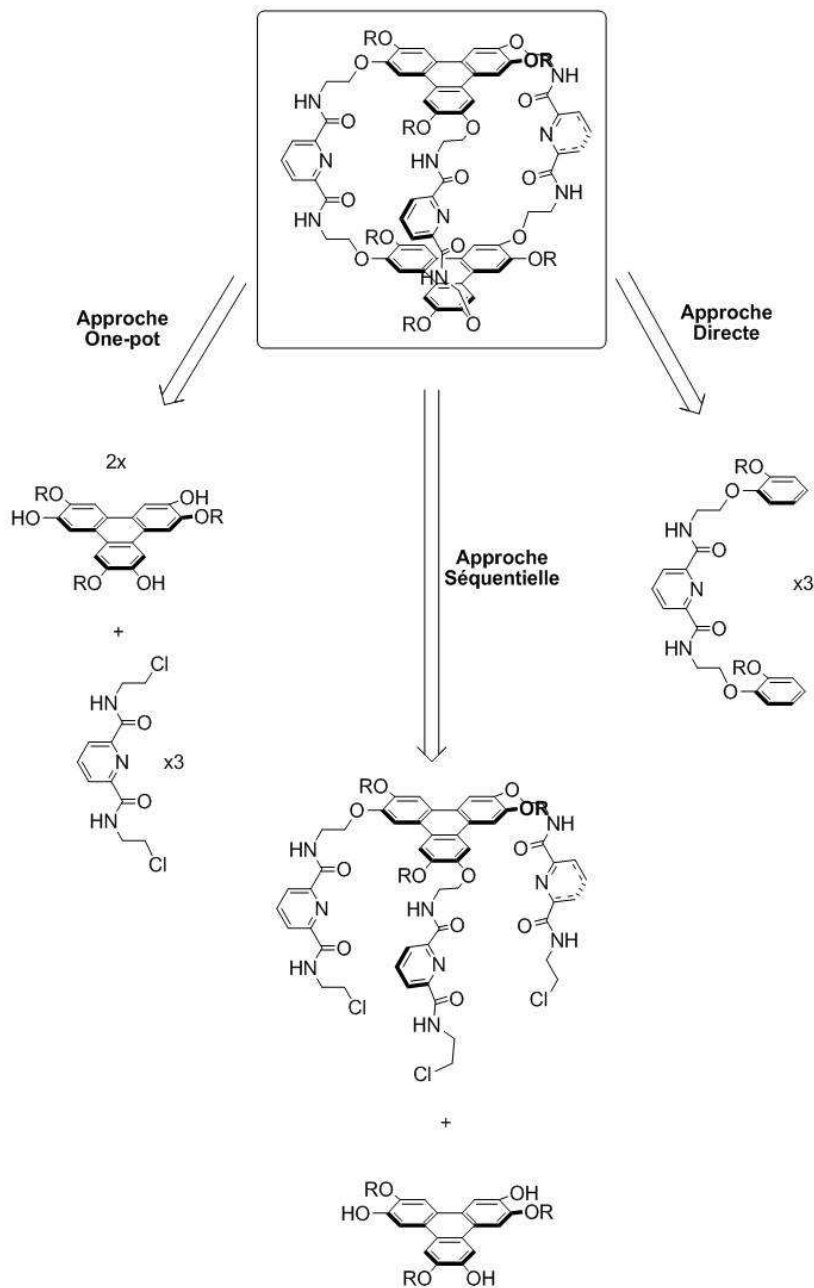


**Figure 4.7** : Exemples de différentes fenêtres choisies pour assembler les *discobox*

<sup>146</sup> Reconnaissance de dérivés catéchols et de carbohydrates via des acides boroniques : a) J. Yoon, A. W. Czarnik *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 5874; b) J. Yoon, A. W. Czarnik *Bioorg. Med. Chem.* **1993**, *1*, 267 ; c) K. R. A. S. Sandanayake, S. Shinkai *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 1083 ; d) T. D. James, K. R. A. S. Sandanayake, S. Shinkai *Nature* **1995**, *374*, 345; e) T. D. James, K. R. A. S. Sandanayake, S. Shinkai *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 1910; f) A. Robertson, S. Shinkai *Coord. Chem. Rev.* **2000**, *205*, 157; g) T. D. James, S. Shinkai *Top. Curr. Chem.* **2002**, *218*, 159 ; h) S. Striegler *Curr. Org. Chem.* **2003**, *7*, 81 ; i) M.-F. Paugam, L. S. Valencia, B. Boggess, B. D. Smith *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 11203 ; j) M.-F. Paugam, J. T. Bien, B. D. Smith, L. A. J. Chrisstoffels, F. de Jong, D. A. Reinhoudt *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9820 ; k) A. Coskun, U. Akkaya *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3107; l) M. Maue, T. Schrader *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 2265.

## 4.1.3.2 Stratégies de Synthèse

Nous nous sommes inspirés des trois stratégies mise au point par Collet pour les cryptophanes, pour mettre au point les discobox (**Schéma 4.3**).



**Schéma 4.3** : Les différentes voies de synthèse donnant accès aux discobox

Une approche one-pot, correspondant à la Voie C des cryptophanes, ne sera pas abordée. En effet, elle entraîne la formation trop importante de régioisomères et de produits

de polymérisation qui ne peut être contrôlée. Cependant les voies de synthèse A et B peuvent être appropriées à la préparation des *discobox*.

Voici les deux stratégies envisagées :

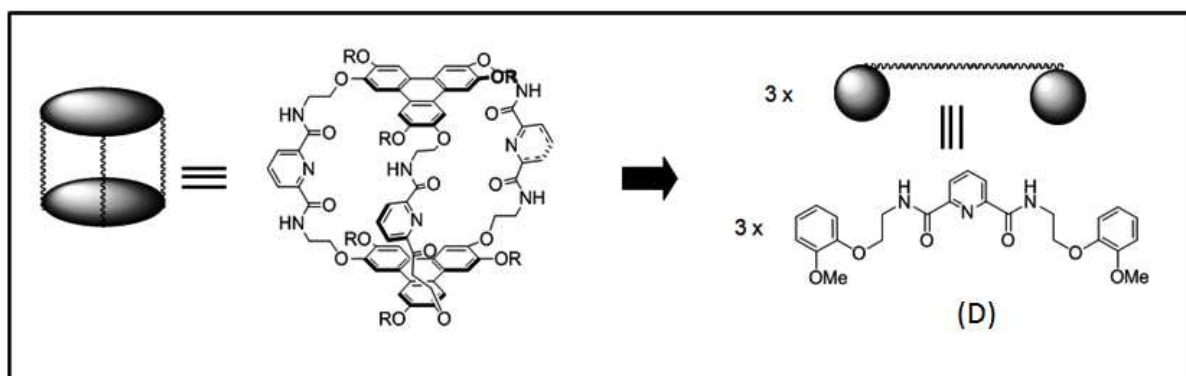
- ☒ Une **voie directe** (ou voie B) qui consiste en une double trimérisation (**Chapitre 2.1.1**) de trois unités de « dimères » (**D**) (association de deux noyaux benzéniques par un espaceur nommé fenêtre)
- ☒ Une **voie séquentielle** (ou voie A) basée sur la réunion de :
  - une plateforme articulée de fenêtres (substituants) préorientées verticalement
  - une plateforme trisubstituée

La stratégie synthétique et les résultats obtenus sur ces deux voies feront donc l'objet de la suite du chapitre.

## 4.2 Synthèses des *discobox*

### 4.2.1 Synthèse par voie directe

#### 4.2.1.1 La stratégie synthétique



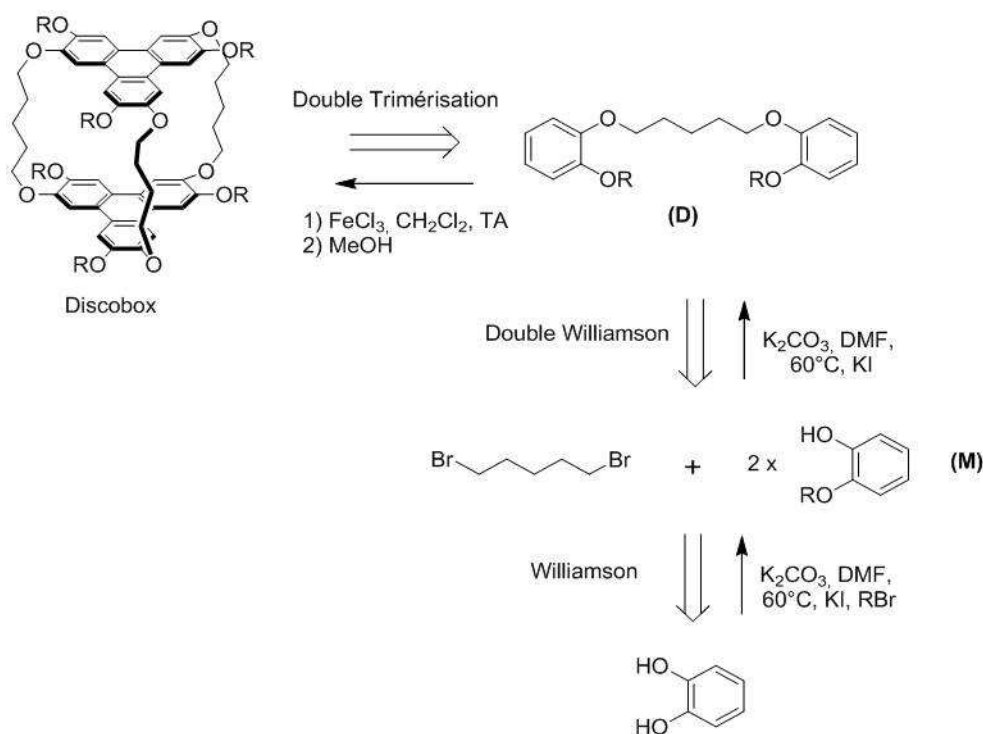
**Schéma 4.4:** Voie directe d'obtention de *discobox*

Cette approche de synthèse (**Schéma 4.5**) repose sur une double trimérisation de dimère (**D**) par utilisation de chlorure de fer (III) comme oxydant. Cette réaction est employée dans la synthèse des discopus lors de la préparation de la plateforme hexaméthoxylée (**4**), obtenue dans d'excellents rendements (> 80 %).

Le caractère électrodonneur des groupements alcoyles stabilise le radical cation formé au cours de l'oxydation, ce qui laisse donc penser que les dimères (**D**) sont de bons candidats pour cette cyclisation oxydante et fournir ainsi nos *discobox*.

L'espaceur reliant les deux noyaux benzéniques du dimère doit être choisi de sorte à ne pas avoir de couplages aromatiques secondaires non désirés.

La trimérisation a donc été réalisée sur des dimères (**D**) synthétisés à partir de monomère (**M**) afin d'obtenir la *discobox* selon le plan rétrosynthétique suivant (**Schéma 4.5**). Ces dimères (**D**) sont préparés à partir de monomères (**M**) selon une double réaction de Williamson. Ces monomères (**M**) sont obtenus eux aussi par une simple réaction de Williamson réalisée sur des dérivés catéchol (le catéchol lui-même et le gaïacol).



**Schéma 4.5** : Schéma rétrosynthétique d'obtention des *discobox*

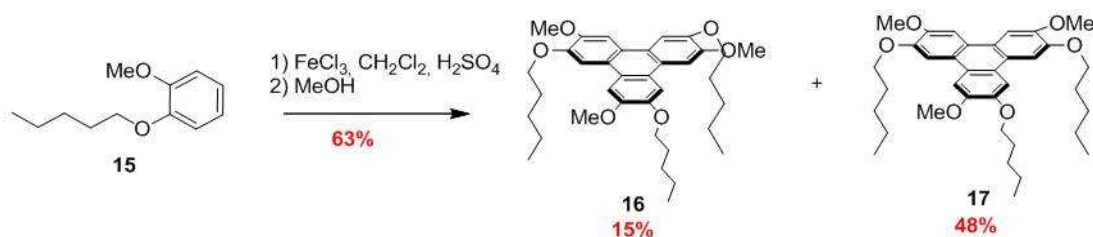
#### 4.2.1.2 Synthèse et discussion

##### 4.2.1.2.1 Tests de trimérisation sur un modèle méthoxypropyloxybenzène

La formation d'une *discobox* par voie directe, repose sur une étape clé de trimérisation utilisant du chlorure de Fer (III).

En effet le chlorure de Fer (III) est considéré comme un oxydant fort ( $E^\circ = 1,01 \text{ eV}$ ) et son utilisation sur certains dérivés *o*-dialcoxybenzènes (ethyloxy et propyloxy) ne fournit que de faibles rendements d'hexaalcoxytriphénylène.<sup>147</sup>

Les conditions de trimérisation avec  $\text{FeCl}_3$  pour la préparation de nos cages ont donc préalablement été testées sur un modèle : le 2-pentyloxyanisole (**Schéma 4.6**).



**Schéma 4.6** : Trimérisation de la molécule modèle 15

Le composé **15** est mis en présence de chlorure de fer (III), pour fournir un mélange de régioisomères **16** (plateforme de symétrie  $C_3$ ) et **17** (plateforme asymétrique), avec un rendement de 63 %. Ces deux isomères ont pu être séparés selon un ratio 1 : 3 (symétrique : asymétrique), qui correspond bien au ratio statistique attendu. La synthèse de la plateforme hexaméthoxytriphénylène (**5**) obtenue avec un rendement de 83 % (chapitre 2), prouve que la réactivité n'est pas la même, et qu'il soit possible qu'une partie des produits soit dégradée.

Dans les mêmes conditions, Boden réussit à isoler, à partir de 2-hexyloxyanisole, la plateforme 2,3,6,7,10,11-méthoxyhexyloxytriphénylène non symétrique avec un rendement de 27 %.<sup>148</sup>

<sup>147</sup> N. Boden, R. C. Borner, R. J. Bushby, A. N. Cammidge, M. V. Jesudson *Liq. Cryst.* **1993**, 15, 851.

<sup>148</sup> N. Boden, R. J. Bushby, Z. B. Lu *Liq. Cryst.* **1998**, 25, 1, 47.

Une fois les conditions de trimérisation mises au point, la préparation des dimères a peut être envisagée.

#### 4.2.1.2.2 Préparation et trimérisation de la première génération de dimères

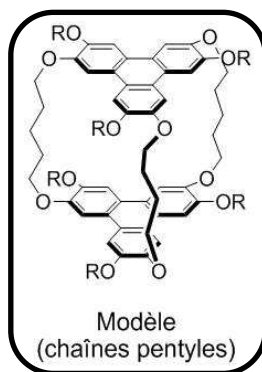


Figure 4.8: Modèle de discobox

La synthèse des discobox a d'abord été envisagée sur un modèle simple, composé de fenêtres pentyles (**Figure 4.8**). Cette synthèse repose sur la préparation de monomères (**M**) dans un premier temps puis de dimères (**D**) dans un second temps.

Le monomère **M1** ( $R = C_5H_{11}$ ) a été obtenu par réaction de Williamson. Au cours de la réaction, le produit de dialkylation se forme en quantité non négligeable et **M1** n'est obtenu qu'avec 58 % de rendement (**Schéma 4.7**). La formation de ce sous-produit ne peut être évitée. Une monoprotection du catéchol pourrait être envisagée mais nécessiterait deux étapes supplémentaires, de formation et de déprotection.

Le gaïacol ( $R = Me$ ) et le monomère **M1** sont ensuite mis en présence de dibromopentane afin de subir une double réaction de Williamson et fournir respectivement la première génération de dimères (**D1** et **D2**). Les rendements obtenus sont excellents puisqu'ils sont compris entre 92 et 99 %.

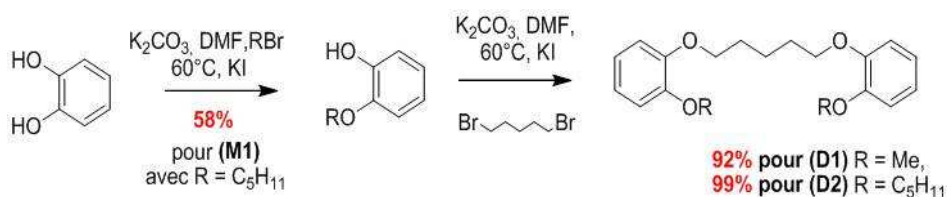


Schéma 4.7 : Synthèse de la première génération de dimères **D1** et **D2**

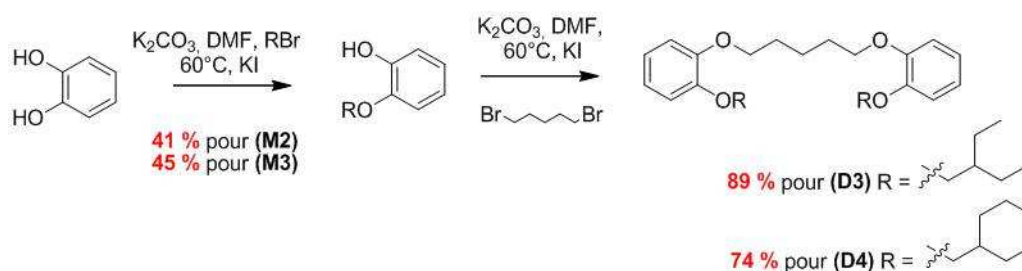
Chacun des dimères est mis ensuite en présence de chlorure de Fer (III) pour subir la réaction de trimérisation. Dans le cas du dimère **D1**, des produits de dégradation ou de polymérisation ont formé une pâte insoluble dans les solvants organiques, dont aucune identification n'a été possible. Pour **D2**, un composé partiellement soluble dans les solvants chlorés a pu être isolé mais son identification s'est révélée difficile. L'élargissement des signaux RMN  $^1\text{H}$  suggèrent la formation de produits de polymérisation ou l'autoagrégation bien connue pour le motif triphénylène dans les structures de cristaux liquides.

Afin d'éviter ce problème éventuel d'autoagrégation, des groupements encombrants ont été choisis pour la deuxième génération de dimères.

#### 4.2.1.2.3 Préparation et trimérisation de la deuxième génération de dimères

Pour éviter l'autoagrégation des cœurs triphénylène, une seconde génération de dimères (**D2** et **D3**) a été réalisée. Les groupements R, méthyle et pentyle utilisés respectivement pour **D1** et **D2**, ont été remplacés par des groupements 2-éthylpentyle (**D3**) et méthylcyclohexane (**D4**)

Les dimères **D3** et **D4** sont préparés respectivement à partir des monomères **M2** et **M3** (Schéma 4.8). La synthèse de ces monomères s'effectue à partir du catéchol et les dimères **D3** et **D4** sont ensuite obtenus après double réaction de Williamson fournissant **D3** et **D4** avec des rendements respectifs de 89 et 74 %.



**Schéma 4.8** : Synthèse de la seconde génération de dimères **D3** et **D4** via les monomères **M2** et **M3**

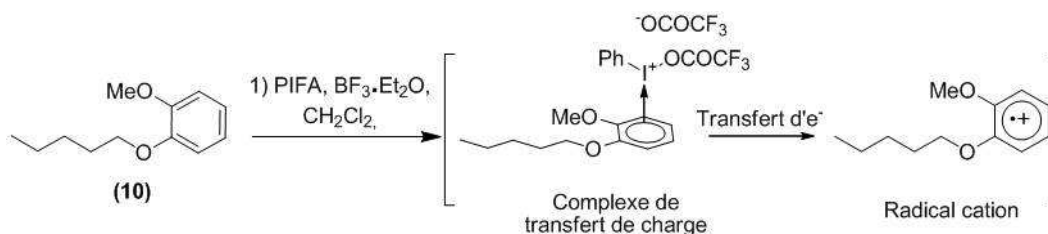
Mais malgré l'encombrement apporté par leurs substituants R, les tentatives de trimérisation lancées sur les dimères **D3** et **D4** n'ont donné que des produits très difficilement identifiables. Il semblerait que les conditions de trimérisation soient trop drastiques pour ces composés. Le chlorure de fer (III) semble être peu tolérant vis-à-vis des fonctions alcoyles des dimères. Pour pallier ce problème, l'utilisation d'un autre oxydant plus tolérant des fonctions a donc été envisagée.



Kumar préfère utiliser des oxydant plus doux tels que le chlorure de molybdène  $\text{MoCl}_5$ <sup>149</sup> ou l'oxyde de vanadium (V)  $\text{VOCl}_3$ .<sup>150</sup> mais ces composés ont été préalablement utilisés au laboratoire et n'ont apporté qu'un succès limité. En effet,  $\text{MoCl}_5$  est très sensible à l'air et nécessite des précautions d'emploi (boîte à gants).

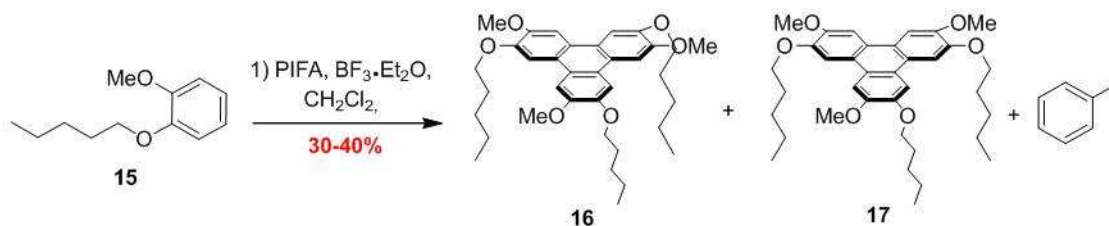
Dernièrement, des dérivés d'iode hypervalent, le PIDA (phenyliodine (III) diacetate) ou le PIFA (phenyliodine (III) bis(trifluoroacetate)) ont été utilisés pour le couplage de biaryls.<sup>151</sup> Ce sont des dérivés moins toxiques que les métaux lourds et qui sont utilisés en présence de trifluoroborane/éther qui permet de les activer.

La molécule **15** a donc ainsi été mise en présence d'un mélange de PIFA et de trifluoroborane dans le dichlorométhane. Le mécanisme de cet oxydant fait intervenir un complexe de transfert de charge entre le noyau aromatique de **15** et l'iode hypervalent, suivi d'un transfert d'électron qui génère un radical cation intermédiaire (**Schéma 4.9**).<sup>24a,b</sup>



**Schéma 4.9** : Trimérisation de la molécule modèle (**10**) le mélange PIFA/ $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$

Mais tous les essais effectués n'ont fourni que de faibles rendements en composés **16** et **17** (de 30 à 47 %), inférieurs à ceux trouvés avec  $\text{FeCl}_3$ . De plus, la molécule d'iodobenzène formé au cours de la réaction reste difficile à séparer du produit final qui n'a pu être isolé qu'à seulement 90 % de pureté (déterminé par RMN  $^1\text{H}$ ) (**Schéma 4.10**).



**Schéma 4.10** : Trimérisation de la molécule modèle (**10**) le mélange PIFA/ $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$

<sup>149</sup> a) S. Kumar, M. Manickam *Chem Comm*, **1997**, 1615; b) S. Kumar, S. K. Varshney, M. Manickam, D. S. Shankar Rao, S. KrishnaPrasad *J. Mater. Chem.*, **2000**, *10*, 2483.

<sup>150</sup> a) S. Kumar, S. K. Varshney, *Synthesis*, **2001**, 305; b) P. Rempala, J. Kroulik, B. T. King *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15002.

<sup>151</sup> a) H. Tohma, H. Morioka, S. Takizawa, M. Arisawa, Y. Kita *Tetrahedron*, **2001**, *57*, 345; b) Y. Kita, H. Tohma, K. Hatanaka, T. Takada, S. Fujita, S. Mitoh, H. Sakurai, S. Oka *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 3684; c) H. Hamamoto, G. Anilkumar, H. Tohma, Y. Kita *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 23, 5377; d) H. Hamamoto, G. Anilkumar, H. Tohma, Y. Kita *Chem. Comm.* **2002**, 450; e) I. Moreno, I. Tellitu, J. Etayo, R. Sanmartin, E. Dominguez *Tetrahedron*, **2001**, *57*, 5403; f) F. Churrua, R. Sanmartin, I. Tellitu, E. Dominguez *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, *57*, 2481; g) T. Wirth *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3656.

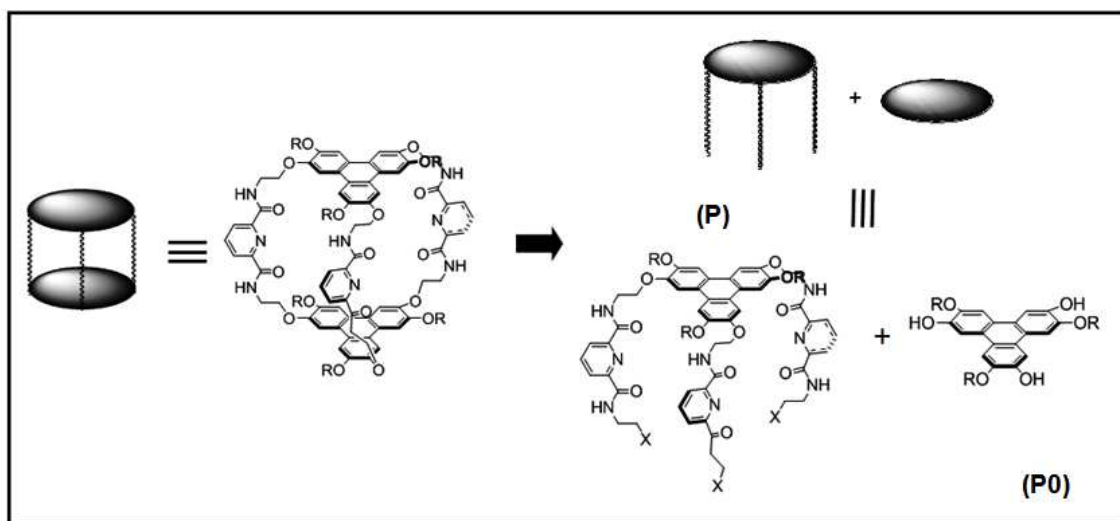
Les essais réalisés sur le composé 15 ont montré qu'une trimérisation oxydante à l'aide de  $\text{FeCl}_3$  donnait les composés triphénylènes correspondant avec de bons rendements. Cependant, la transcription de cette expérience sur les dimères **D1-4** pour la formation des discobox, s'est révélée vaine. Aucun produit n'a pu être isolé.

L'utilisation d'autres oxydants n'a pas non plus permis de finaliser cette voie de synthèse directe et la trimérisation de nos dimères s'est révélée difficilement réalisable.

Une nouvelle voie de synthèse doit être envisagée : *la voie séquentielle*.

#### 4.2.2 Synthèse par voie séquentielle

Cette voie séquentielle consiste en la réunion d'une plateforme trihydroxytriphénylène (P0) avec une plateforme P munie de trois fenêtres préorientées (**Schéma 4.11**). Cette préorganisation permet, une fois la première liaison intermoléculaire formée entre les deux plateformes, de faciliter les deux liaisons intramoléculaires qui finaliseront la discobox.



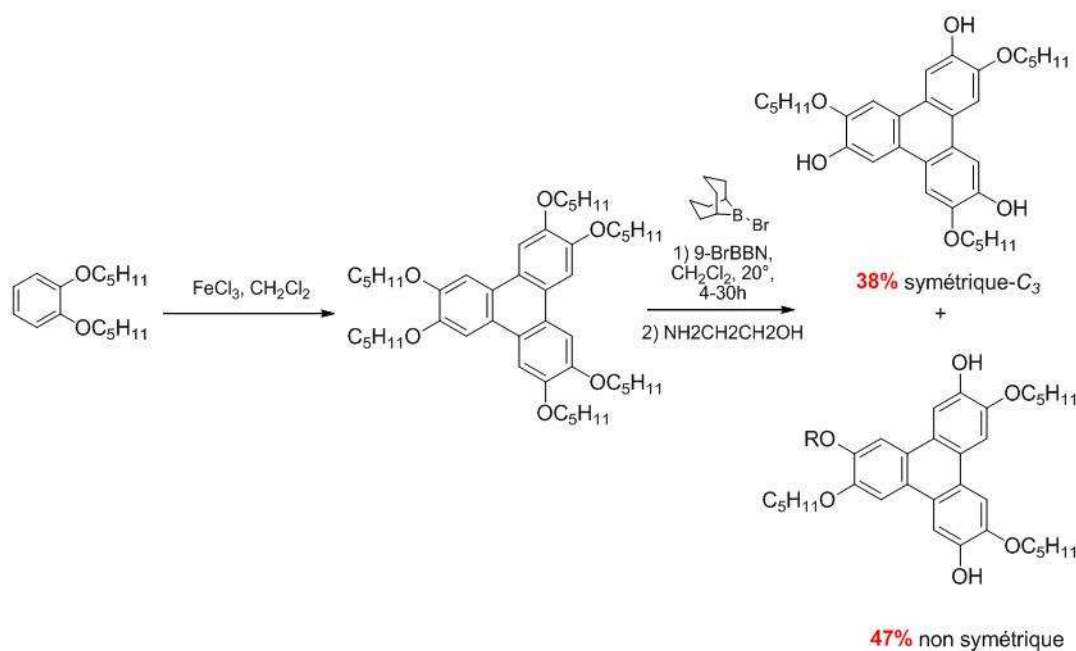
**Schéma 4.11** : Voie séquentielle d'obtention des discobox

Cette voie repose sur 2 points synthétiques :

- la réalisation de la plateforme trisubstituée (**P0**),
- la préorganisation des fenêtres de la plateforme (**P**)

## 4.2.2.1 Préparation de la plateforme (P0) par déprotection sélective

La synthèse des trihydroxytriphénylènes est abordée dans les années 90 par les groupes de Ringsdorf,<sup>152</sup> Kilburn,<sup>153</sup> et Kumar.<sup>154</sup> Ringsdorf a proposé une synthèse efficace par déprotection sélective d'hexapentyloxytriphénylène à l'aide d'un acide de Lewis encombré : le 9-bromo-9-borabicyclo-[3.3.1]-nonane (9-Br-BBN) (**Schéma 4.12**). L'encombrement stérique de cet agent de déprotection ne permet pas la fixation de deux dérivés borane sur le même noyau catéchol disubstitué de la plateforme. La déprotection devient donc sélective.



**Schéma 4.12** : Synthèse de triphénylène tripeutyloxylés selon Ringsdorf (ref 35)

Afin d'améliorer les rendements de la plateforme symétrie- $\text{C}_3$  (**P0**) de nombreuses variations expérimentales ont été mises en place par Kilburn<sup>26</sup> (**Tableau 4.1**).

<sup>152</sup> a) S. Kumar, P. Schuhmacher, P. Henderson, J. Rego, H. Ringsdorf *Mol. Cryst. Liq. Cryst.* **1996**, 288, 211 ; b) F. Closs, L. Haussling, P. Henderson, H. Ringsdorf, P. Schuhmacher *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1995**, 829.

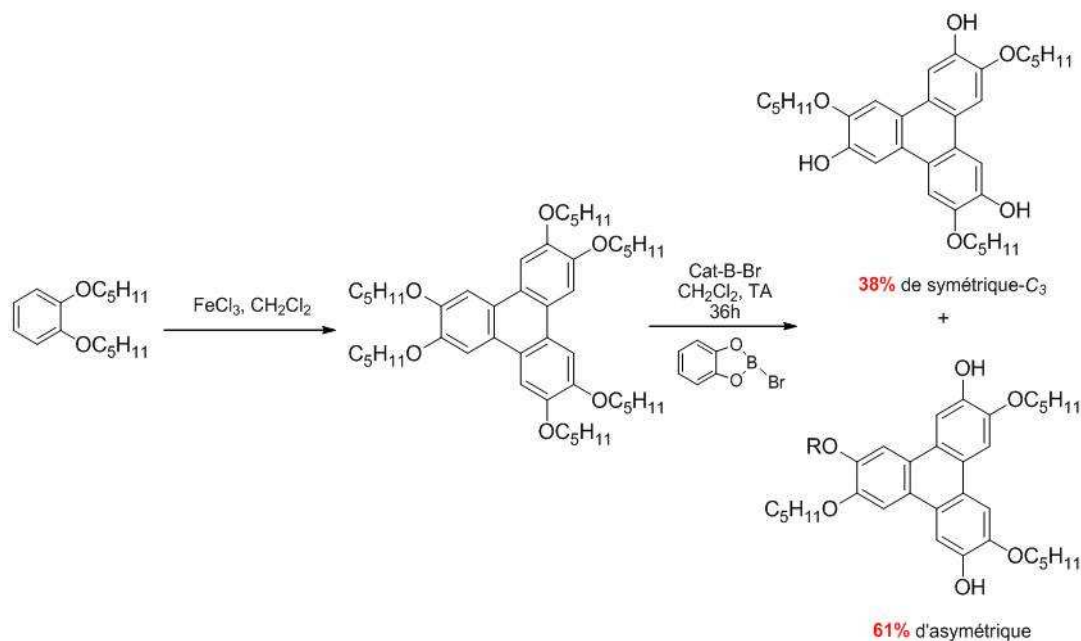
<sup>153</sup> P. T. Wright, I. Gillies, J. D. Kilburn *Synthesis*, **1997**, 1007.

<sup>154</sup> S. Kumar and M. Manickam *Synthesis*, **1998**, 1119.

Auteur	R =	Réactif	Conditions	Tem ps (h)	T°C	% de (P0)	% de (P)
<b>Ringsdorf</b>	C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	9-BrBBN	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , Ethanolamine	4-30	20	38	47
<b>Kilburn</b>	C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	9-BrBBN	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , NaHCO <sub>3</sub>	3	-30	55	35
<b>Kilburn</b>	Bn	9-BrBBN	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , NaHCO <sub>3</sub>	1	-78	49	n.s
<b>Kumar</b>	C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	Cat-B-Br	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	36	TA	38	61

**Tableau 4.1 :** Tableau récapitulatif des différentes voies d'accès à (P0). (n.s : non signifié)

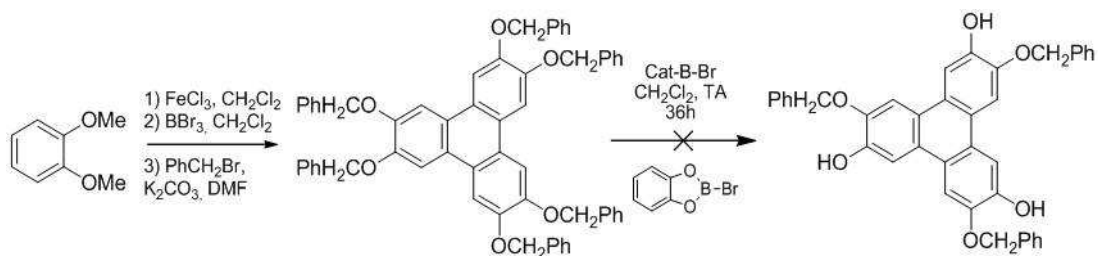
Mais ce dérivé 9-BrBBN présente des difficultés de manipulation et de conservation. En effet, il est très sensible à l'humidité et à la chaleur. Une autre alternative a donc été trouvée par le groupe de Kumar<sup>153</sup> qui l'a remplacé par un autre acide de Lewis encombré : le Catécholbromoborane. Ce réactif peut être préparé à partir de catéchol et de tribromoborane et est conservable pendant plusieurs mois. Il est également facilement accessible d'un point de vue commercial, contrairement au 9-BrBBN qui n'est pas commercialisé en Europe. A partir de l'hexapentyloxytriphénylène, la plateforme symétrique P0 est obtenue avec 38 % de rendement (**Schéma 4.13**).



**Schéma 4.13 :** Synthèse des trihydroxytribenzyloxytriphénylènes selon Kumar.<sup>153</sup>

Le groupement et l'analyse de ces différentes voies de synthèse pour accéder à **P0** (**Tableau 4.1**) ont permis de mettre au point notre approche synthétique. Notre choix s'est porté sur le dérivé benzylé qui donne de bon pourcentage de formation de **P0** et qui permettra éventuellement d'éviter l'autoagrégation des plateformes. Le 9-BrBBN utilisé pour la synthèse de cette plateforme tribenzyloxylée n'étant pas commercial, nous avons utilisé le Catécholbromoborane.

La plateforme triphénylène hexabenzylée a ainsi été synthétisée avec un rendement de 84 % selon la procédure mise au point par l'équipe de Kilburn. Celle-ci a consisté à mettre la plateforme hexahydroxylée (**5**) en présence de bromure de benzyle et de carbonate de potassium dans du DMF (**Schéma 4.14**). L'étape de déprotection sélective des groupements benzyles a donc été réalisée à l'aide du Catécholbromoborane.



**Schéma 4.14** : Synthèse réalisée pour obtenir le tribenzyloxytriphénylène.

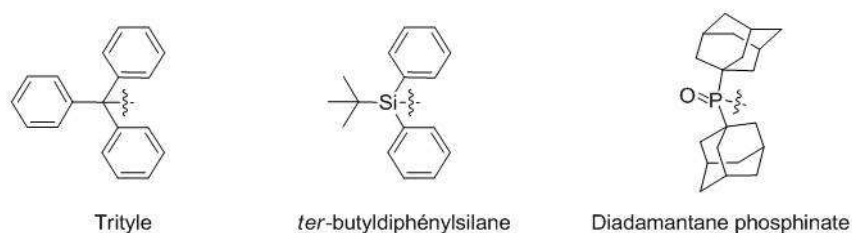
Mais la déprotection a échoué et n'a pas permis d'isoler la plateforme trisubstituée. La présence de trop nombreux sous-produits a empêché sa quantification et son identification. La réaction de Kilburn, qui utilise du 9-BrBBN, n'est donc pas reproductible avec le catécholbromoborane. Il n'a donc pas été possible de préparer la plateforme tribenzyloxytriphénylène souhaitée.

D'autres voies d'accès à ce type de molécules devront donc être envisagées telle la monoprotection des noyaux catéchols de la plateforme hexahydroxylée (**5**).

#### 4.2.2.2 Préparation de la plateforme (Po) par monosubstitution des noyaux catéchols

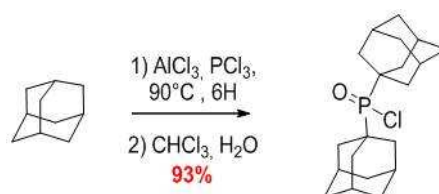
La plateforme triphénylène trifonctionnalisée pourrait être obtenue (après séparation des régioisomères formés) en introduisant des groupements qui soient assez volumineux pour empêcher la disubstitution des noyaux catéchol. Leur encombrement stérique permettrait d'une part d'éviter l'autoagrégation des plateformes et d'autre part d'induire la préorientation des bras que l'on souhaite introduire pour accéder à la voie séquentielle.

Un seul groupement monoprotecteur des catéchol est rapporté dans la littérature, il s'agit du groupement *ter*-butyldiphénylsilane.<sup>155</sup> Les groupements trityle et diadamantyl phosphinate ont été choisis pour leur structure encombrante (**Schéma 4.15**).



**Schéma 4.15** : Les différents groupements encombrants choisis pour la monoprotection de catéchol

Le chlorure de diadamantyl phosphinate a été préalablement préparé au laboratoire à l'aide de chlorure de phosphore (III), en présence de chlorure d'aluminium (III) et d'adamantane (**Schéma 4.16**).<sup>156</sup>



**Schéma 4.16** : Synthèse du groupement diadamantyl phosphinate

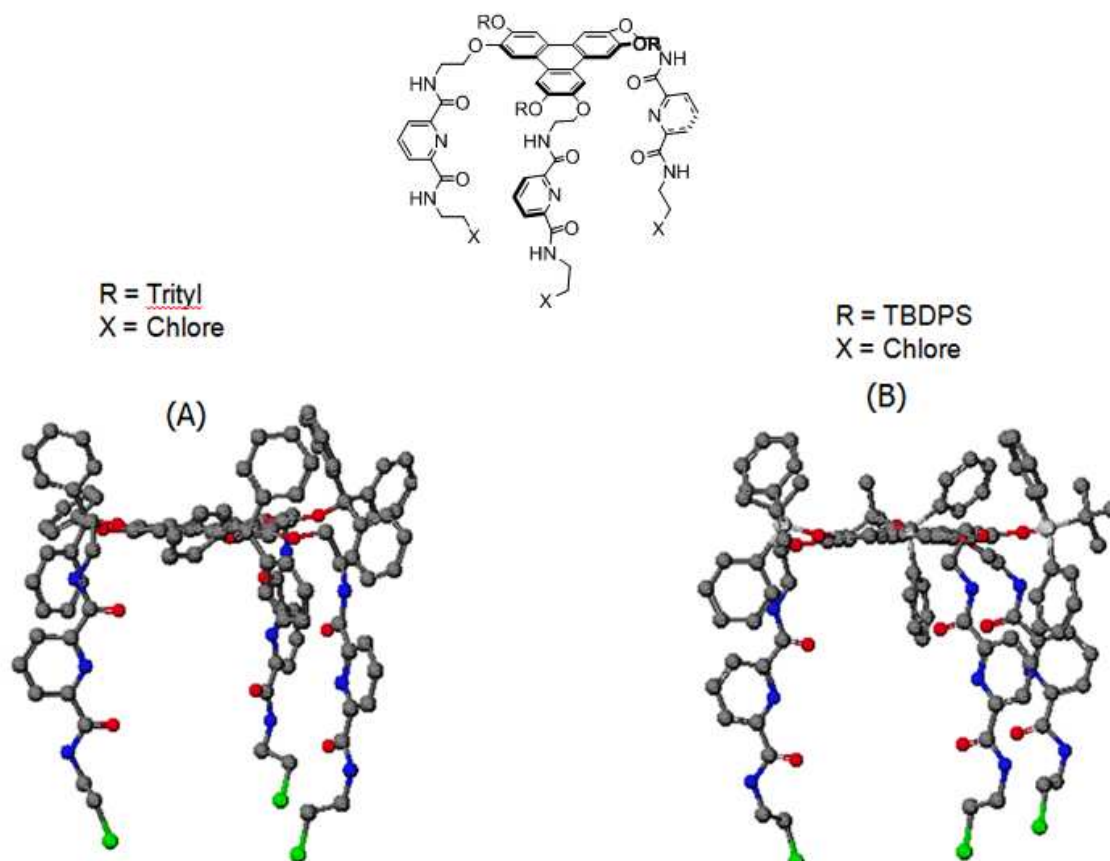
Afin de visualiser si ces substituants sont capables de générer une orientation particulière des fenêtres par gêne stérique, de la modélisation moléculaire a été réalisée. Les plateformes portant les substituants trityl (**A**) et *ter*butyldiphénylsilane (**B**) ont été modélisées et optimisées géométriquement à l'aide du logiciel CAChe.<sup>157</sup> Des minimisations d'énergie montrent que l'orientation des fenêtres peut se faire verticalement par rapport au

<sup>155</sup> T. W. Greene, P. G. M. Wuts Ed., Protecting Group in Organic Chemistry, John Wiley and Sons (troisième édition).

<sup>156</sup> J. R. Goerlich, R. Schmutzler *Phosphorous, sulfur and silicon*, **1995**, 102, 211.

<sup>157</sup> CAChe software, Version Satellite 3.2, Fujitsu.

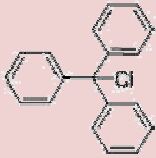
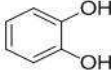
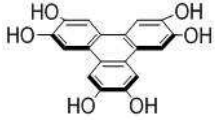
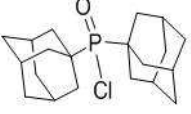
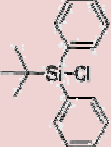
plan du triphénylène (**Figure 4.9**). Ainsi ces groupements permettraient d'obtenir une plateforme **P** préorganisée pour la réalisation des discobox.



**Figure 4.9** : Modélisation moléculaire de type MM2 réalisée avec le logiciel CaChé sur les plateformes (A) et (B)

## 4.2.2.3 Synthèses et discussion

Les monosubstitutions ont d'abord été effectuées sur le modèle catéchol afin de mettre au point les conditions avant de les transposer à la plateforme hexahydroxylée (5). Les différentes expériences ont été regroupées dans le **tableau 4.2**.

Groupements encombrants	Conditions sur le modèle catéchol	Conditions sur la plateforme 5
	 Et <sub>3</sub> N, DMF, 0°C, 3h (1,2 éq) <b>46 %</b>	 Et <sub>3</sub> N, DMF, TA puis 60°C, 24h (3,5 éq)
	Et <sub>3</sub> N, DMF, 100°C, 72h (1,1 éq)	i) THF, Pyr, 70°C ii) DMF, Pyr, 90°C iii) Et <sub>3</sub> N, DMF, TA puis 100°C, 36h (4 éq)
	Et <sub>3</sub> N, DMF, 0°C puis TA, 24h (4 éq)	Et <sub>3</sub> N, DMF, 0°C puis TA, 24h (4 éq) <b>70 %</b>

**Tableau 4.2 :** Tableau récapitulatif des différentes tentatives de monosubstitution sur le catéchol et la plateforme (5).

La monosubstitution du catéchol par le groupement trityle n'est pas évidente. Elle a été réalisée en présence de triéthylamine dans le DMF à 0°C et utilise 1,2 équivalent de chlorure de trityle. Les rendements sont seulement de 46 % et une transposition sur la plateforme (5) est loin de donner de meilleurs résultats (**Schéma 4.17**). Il semblerait que le trityle soit trop encombrant pour substituer un phénol. La réactivité semble être diminuée. De plus, le composé **18** formé n'est pas stable sur silice et se dégrade lors des purifications sur colonne chromatographique. Il a été observé que même au cours du temps le composé catéchol monotrytilé **18** n'était pas stable et se décomposait en catéchol.

Par conséquent, la plateforme triphénylène tritrylée ne pourra pas être obtenue.



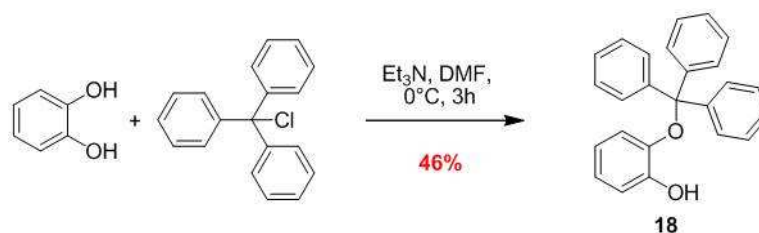


Schéma 4.17 : Monotrytilation du catéchol

Concernant le dérivé adamantane, celui-ci semble trop encombré pour permettre la substitution. En effet, l'avancement de la réaction est faible et le réactif **19** est récupéré à la fin de chaque expérience. Afin de forcer la réaction, un phénolate a été préparé à partir du gaïacol, en utilisant de l'hydruide de sodium. Mais le composé **19** semble être un très mauvais électrophile pour la substitution car le composé **19'** n'a pu être obtenu (Schéma 4.18).

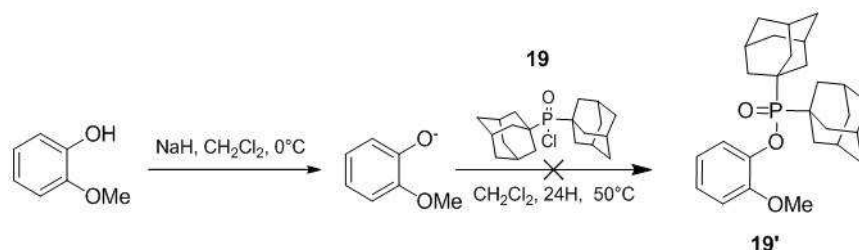
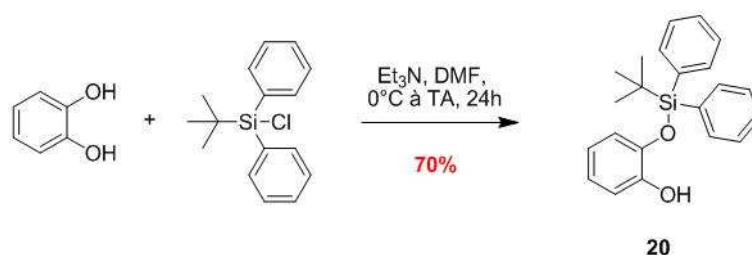


Schéma 4.18 : Tentative de substitution par le dérivé adamantane via un phénolate

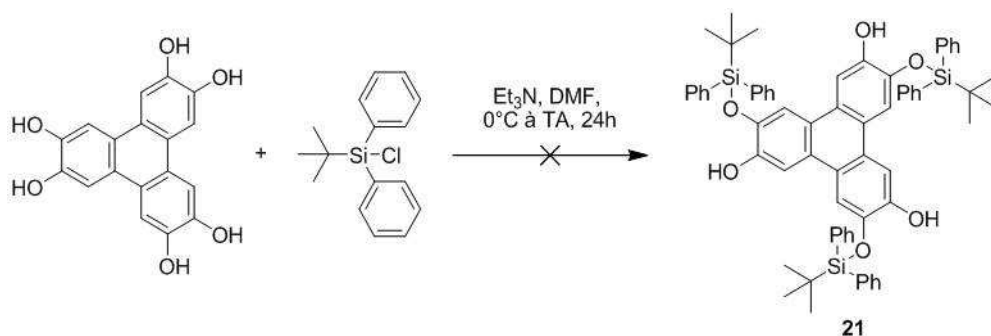
Néanmoins le motif *ter*-butyldiphénylsilyle a fourni de meilleur résultat. En effet, la monosubstitution du catéchol conduisant au composé **20** s'effectue à 70 % avec 4 équivalents de chlorure de *ter*-butyldiphénylsilane, en présence de triéthylamine dans le DMF (Schéma 4.19).<sup>158</sup>

Schéma 4.19 : Monosubstitution du catéchol par le groupement *ter*-butyldiphénylsilyle

Les conditions opératoires de cette réaction ont été reproduites sur la plateforme **5** en utilisant 12 équivalents de réactif silylé (Schéma 4.20). Mais un excès trop

<sup>158</sup> A. B. Smith, III, J. Barbosa, W. Wong, J. L. Wood, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 8316.

important du réactif entraîne une tétrasubstitution. Un ajout de 4 équivalents de réactif silylé a donc suffi pour obtenir les deux régioisomères trisubstitués **21**. Mais la purification de ces deux composés s'est avérée compliquée et il a été difficile d'isoler chacun d'entre eux de façon pure. De plus la formation de produit d'hydrolyse du réactif est constatée lors des purifications sur colonne chromatographique de gel de silice. Différents supports de gel ont été utilisés (alumine neutre, alumine basique, silice neutralisée par de la triéthylamine) afin de pallier à ce problème. Mais aucune de ces conditions ne s'est révélée concluante.



**Schéma 4.20** : Tentative de triple étherification sur la plateforme trisilylé

L'objectif de la voie de synthèse séquentielle pour l'obtention de discobox était de synthétiser une plateforme trihydroxytriphénylène **P0**. L'introduction des fenêtres fonctionnelles sur cette plateforme auraient ainsi permis par la suite la formation de la cage par fixation avec une seconde plateforme **P0**.

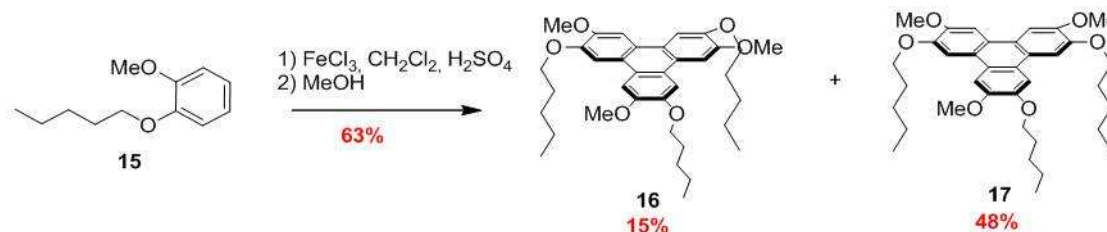
Mais les tentatives de monoprotéctions des noyaux catéchol du triphénylène **5** n'ont pu aboutir vers la formation de la plateforme **P0**. D'autres groupements électrophiles pourraient cependant être envisagés par la suite pour poursuivre ces essais de formation de *discobox*.

### 4.3 Conclusion et perspectives

En ce qui concerne la voie indirecte, il semble très difficile de préparer de façon simple et efficace une plateforme triphénylène trisubstituée de symétrie  $C_3$ . Les voies de synthèses décrites dans la littérature ont été difficilement reproductibles et la déprotection sélective du triphénylène hexaalcoylé n'a donc pu aboutir. Les tentatives de monoprotection de noyau catéchol ont montré des résultats encourageants vis-à-vis du groupement *tert*-butyldiphénylsilyle. Une diminution de la quantité de ce réactif en réaction a permis d'éviter la formation du triphénylène tétrasubstitué. Cependant la purification de la

plateforme trisilylée reste à être mise au point en raison de sa sensibilité sur colonne chromatographique.

L'approche de construction des discobox par voie directe, a permis d'accéder à la synthèse de triphénylènes hexasubstitués non symétrique (**16** et **17**) à partir du pentyloxygaiacol **15** (**Schéma 21**). C'est la première fois qu'une plateforme hexaalcoxytriphénylène non symétrique de ce type est obtenue avec des rendements élevés (63 %) par trimérisation directe d'un dérivé *o*-dialcoxybenzène.

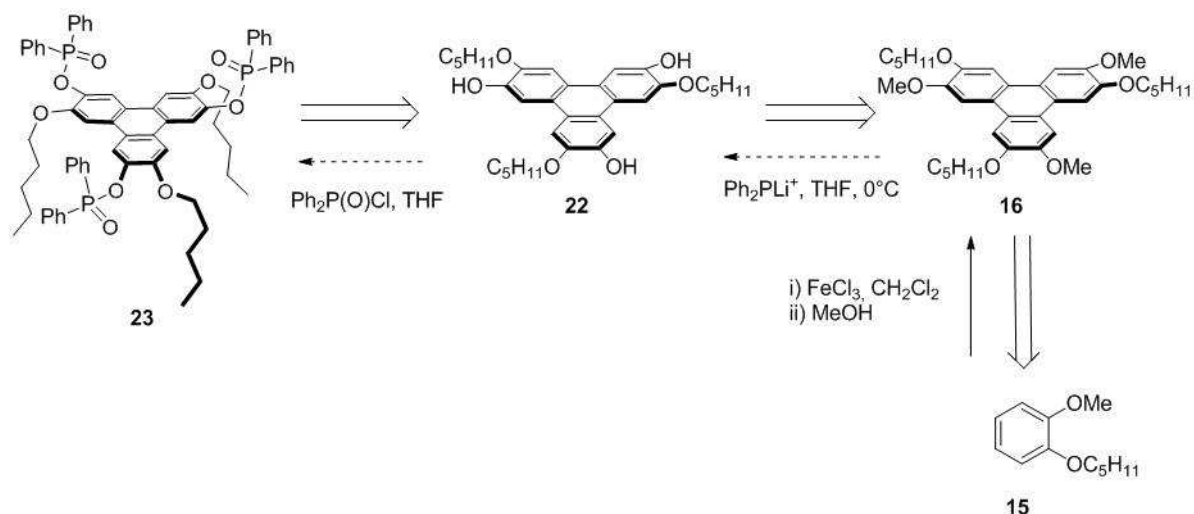


**Schéma 4.21** : Synthèse efficace d'une plateforme hexaalcoxytriphénylène non symétrique

Cependant, le chlorure de Fer (III) utilisé pour cette réaction n'a pas permis la trimérisation des dimères pour l'obtention de discobox. Malgré l'utilisation d'un autre oxydant plus tolérant pour les fonctions (le PIFA) aucun résultat satisfaisant n'a été obtenu. D'autres oxydants devront donc être envisagés pour tenter d'isoler les premières discobox par voie directe.

Avec les voies de synthèses proposées ici, notre objectif était d'accéder aux *discobox* en un minimum d'étapes et de temps. Mais les difficultés rencontrées laissent entrevoir des voies de synthèses plus longues et complexes. L'obtention de la plateforme trihydroxytriphénylène **P0** pourrait être envisagée par déprotection sélective des groupements méthoxyles de la plateforme **16** (et **17**) à l'aide de Ph<sub>2</sub>P<sup>+</sup>Li (**Schéma 4.22**).<sup>159</sup>

<sup>159</sup> a) N. Boden, R. J. Bushby, Z. B. Lu *Liq. Cryst.* **1998**, 25, 1, 47 ; b) N. Boden, R. J. Bushby, Z. B. Lu *Liq. Cryst.* **1999**, 26, 4, 495; c) N. Boden, R. J. Bushby, A. N. Cammidge *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 465.



**Schéma 4.21** : Schéma rétrosynthétique de l'obtention de la plateforme triphénylène hexasubstituée de symétrie  $C_3$ .

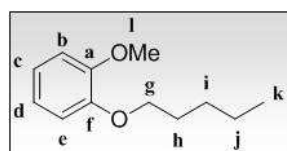
Ringsdorf utilise ce réactif et obtient les produits de déprotection avec des rendements supérieurs à 90 %.<sup>160</sup>

Des groupements phosphinates pourraient être introduits sur la plateforme **22**. Leur encombrement stérique pourrait induire une préorganisation des substituants (ici les chaînes pentyl). Ils permettraient également la déprotection des fonctions éthers en position ortho sans être clivés eux-mêmes. D'autres substituants plus complexes (fenêtres) pourraient alors être fixés par réaction de Williamson et donner lieu à une plateforme préorganisée (**P**).

L'association de cette plateforme (**P**) à une plateforme trihydroxytriphénylène (**P0**) telle que **22** donnerait accès aux premières *discobox*.

## 4.4 Partie expérimentale

1-méthoxy-2-(pentyloxy)-benzène 15: ( $C_{12}H_{18}O_2$ ; MM = 194,27 g.mol<sup>-1</sup>)



A une solution de gaïacol (6,6 mL, 60 mmol) dans du DMF anhydre (300 mL) sont ajoutés le bromopentane (3,7 mL, 30 mmol), le carbonate de potassium (9,330 g, 45 mmol) et un cristal d'iodure de potassium. Le milieu réactionnel est placé à 60°C pendant la nuit. De l'eau distillée (100 mL) et de l'éther diéthylique (200 mL) sont ajoutés et la phase aqueuse est extraite à l'éther diéthylique (2 x 200 mL) puis. La phase

<sup>160</sup> P. Henderson, H. Ringsdorf, P. Schuhmacher *Liq. Cryst.* **1995**, 18, 191.

organique est lavée avec une solution de soude à 1N (400 mL), à l'eau (2 x 500 mL) et à la saumure (400mL), puis séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée *in vacuo*. L'huile incolore obtenue est purifiée sur colonne de chromatographie de gel de silice (gradient : Ether de Pétrole/Dichlorométhane : 8/2 puis 100 % Dichlorométhane). Le composé **15** pur est isolé sous forme d'huile incolore.

$R_f = 0,24$  (Ether de Pétrole/Dichlorométhane : 8/2)

**IR** (KBr):  $\nu_{\max}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 2937 ( $\nu_{\text{CH}_{\text{aro}}}$ ), 2873 ( $\nu_{\text{CH}}$ ), 1593, 1505 ( $\nu_{\text{C}=\text{C}}$ ), 1455, 1328 ( $\nu_{\text{CH}}$ ), 1252, 1226, 1124 ( $\nu_{\text{C}-\text{O}}$ ).

**RMN  $^1\text{H}$**  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 295 K):  $\delta$  (ppm) = 0,9 (t, 3H,  $^3J_{\text{HH}} = 6,7$  Hz,  $\text{H}_k$ ), 1,43 (m, 4H,  $\text{H}_{i,j}$ ), 1,84 (q, 2H,  $^3J_{\text{HH}} = 7,0$  Hz,  $\text{H}_n$ ), 3,87 (s, 1H,  $\text{H}_l$ ), 4,03 (t, 2H,  $^3J_{\text{HH}} = 6,7$  Hz,  $\text{H}_g$ ), 6,91 (s, 3H,  $\text{H}_{b,c,e}$ ).

**RMN  $^{13}\text{C}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 295 K):  $\delta$  (ppm) = 14,04 ( $\text{C}_k$ ), 22,53 ( $\text{C}_j$ ), 28,40 ( $\text{C}_i$ ), 29,22 ( $\text{C}_n$ ), 55,89 ( $\text{C}_l$ ), 68,96 ( $\text{C}_g$ ), 112,22 ( $\text{C}_b$ ), 114,10 ( $\text{C}_e$ ), 120,11 ( $\text{C}_c$ ), 120,85 ( $\text{C}_d$ ), 148,92 ( $\text{C}_a$ ), 149,50 ( $\text{C}_f$ ).

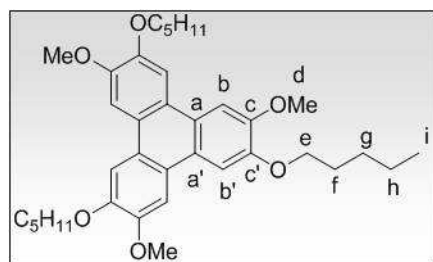
**SMBR** (ESI, positive):  $m/z$  (%): 217,1191 (100)  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .

**SMHR** (ESI, positive):  $m/z$  (%): Pour  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ,

Calculée : 217,1199;

Trouvée : 217,1191.

2,3,6,7,10,11-(tripentyloxy-triméthoxy)-triphénylène 16-17: ( $\text{C}_{36}\text{H}_{48}\text{O}_6$ ; MM = 576,76  $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$ )



A une suspension de chlorure de fer (III) (0,973 g, 6 mmol) dans du dichlorométhane sec (4 mL) à température ambiante est additionnée une quantité catalytique d'acide sulfurique pur à 95 % (une goutte). Une solution de composé (**10**) (0,388 g, 2 mmol), dans du dichlorométhane sec (2 mL) est ajoutée goutte à goutte au milieu réactionnel. Un barbotage d'azote est

maintenu jusqu'à élimination complète de HCl formé (contrôle effectué par papier pH). Le milieu réactionnel est laissé pendant la nuit à température ambiante puis refroidi à 0°C. Du méthanol (5 mL) est ajouté et l'agitation maintenue pendant 30 minutes à 0°C. De l'eau distillée (30 mL) et du dichlorométhane (30 mL) sont ajoutés et la phase aqueuse est extraite au dichlorométhane (2 x 30 mL). La phase organique est ensuite lavée à l'eau (3 x 100 mL) et à la saumure (50mL) puis séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée *in vacuo*. L'huile marron est purifiée sur colonne de chromatographie de gel de silice par dépôt solide (Eluant : Ether de Pétrole/Acétate d'éthyle : 85/15). Les deux régioisomères purs sont isolés sous forme de solide marron :

- Symétrique- $\text{C}_3$  (0,058 g, 16 %),  $R_f$  : 0,30 (Ether de Pétrole/Acétate d'éthyle : 85/15)
- Non symétrique (0,175 g, 46 %),  $R_f$  : 0,13 (Ether de Pétrole/Acétate d'éthyle : 85/15)

**RMN  $^1\text{H}$  -Symétrique- $\text{C}_3$  **16**** (300,13 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298 K):  $\delta$  (ppm) = 0,97 (t, 9H,  $^3J_{\text{HH}} = 8,4$  Hz,  $\text{H}_i$ ), 1,50 (m, 12H,  $^3J_{\text{HH}} = 7,7$  Hz,  $\text{H}_{g,h}$ ), 1,99 (qt, 6H,  $^3J_{\text{HH}} = 8,4$  Hz,  $\text{H}_f$ ), 4,11 (s, 9H,  $\text{H}_d$ ), 4,26 (t, 6H,  $^3J_{\text{HH}} = 8,0$  Hz,  $\text{H}_e$ ), 7,81 (s, 3H,  $\text{H}_b$ ), 7,84 (s, 3H,  $\text{H}_b$ ).

**RMN <sup>1</sup>H- non symétrique 17** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K): δ (ppm) 0,97 (t, 9H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8,0 Hz, H<sub>i</sub>), 1,50 (m, 12H, H<sub>g, h</sub>), 1,99 (qt, 6H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8,0 Hz, H<sub>f</sub>), 4,11 (s, 9H, H<sub>d</sub>), 4,26 (t, 6H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8,0 Hz, H<sub>e</sub>), 7,82 (m, 6H, H<sub>b, b'</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K): δ (ppm) = 14,10 (C<sub>i</sub>), 22,58 (C<sub>h</sub>), 28,27 (C<sub>g</sub>), 28,99 (C<sub>f</sub>), 56,29 (C<sub>d</sub>), 69,37 (C<sub>e</sub>), 104,91 (C<sub>b, b'</sub>), 106,28 (C<sub>b</sub>), 123,31 (C<sub>a</sub>), 123,35 (C<sub>a</sub>), 148,40 (C<sub>c</sub>), 149,26 (C<sub>c</sub>).

### Procédure générale d'obtention des monomères (M1, M2, M3) :

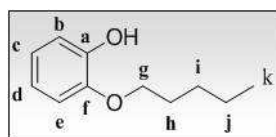
A une solution de catéchol (16,517 g, 150 mmol) dans du DMF anhydre (150 mL) sont ajoutés le dérivé bromé souhaité (50 mmol) (bromopentyle pour **M1**, bromo 2-éthylbutane pour **M2**, (bromométhyl)cyclohexane pour **M3**), le carbonate de potassium (7,6 g, 55 mmol) et un cristal d'iodure de potassium. Le milieu réactionnel est placé à 60°C pendant la nuit. De l'eau distillée est ajoutée (100 mL) et la phase aqueuse est extraite à l'éther diéthylique (3 x 200 mL). La phase organique est ensuite lavée à l'eau (2 x 400 mL) et à la saumure (300 mL) puis séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée *in vacuo*. Le solide jaunâtre obtenu est purifié sur colonne de chromatographie de gel de silice (Eluant : Ether de Pétrole/Dichlorométhane : 7/3).

**M1**: huile incolore (5,185 g, 58 %);

**M2**: huile incolore (3,954 g, 41 %);

**M3**: solide blanc (4,643 g, 45 %).

2-(pentylloxy)-phénol M1: (C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>O<sub>2</sub>; MM = 180,24 g.mol<sup>-1</sup>)



R<sub>f</sub> = 0,30 (Ether de Pétrole/Dichlorométhane : 7/3)

**IR** (KBr): ν<sub>max</sub> (cm<sup>-1</sup>) = 3540 (ν<sub>OH</sub>), 2934 (ν<sub>CH<sub>aro</sub></sub>), 2873 (ν<sub>CH</sub>), 1597, 1503 (ν<sub>C=C</sub>), 1468, 1363 (ν<sub>CH</sub>), 1224, 1199, 1107, 1035 (ν<sub>C-O</sub>).

**RMN <sup>1</sup>H** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 295 K): δ (ppm) = 0,96 (t, 3H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6,4 Hz, H<sub>k</sub>), 1,42 (m, 4H, H<sub>i, j</sub>), 1,83 (q, 2H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6,4 Hz, H<sub>h</sub>), 4,04 (t, 2H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6,4 Hz, H<sub>g</sub>), 5,71 (s, 1H, OH), 6,91 (s, 3H, H<sub>b, c, e</sub>), 6,93 (m, 1H, H<sub>d</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 295 K): δ (ppm) = 13,91 (C<sub>k</sub>), 22,51 (C<sub>j</sub>), 28,32 (C<sub>i</sub>), 29,08 (C<sub>h</sub>), 68,89 (C<sub>g</sub>), 112,06 (C<sub>e</sub>), 114,91 (C<sub>b</sub>), 120,11 (C<sub>c</sub>), 120,95 (C<sub>d</sub>), 149,34 (C<sub>f</sub>), 149,54 (C<sub>a</sub>).

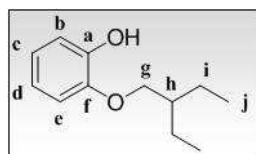
**SMBR** (ESI, positive): m/z (%): 203,1043 (100) [M+Na]<sup>+</sup>.

**SMHR** (ESI, positive): m/z (%): Pour [M+Na]<sup>+</sup>,

Calculée: 203,1042;

Trouvée : 203,1043.

2-(éthylbutoxy)-phénol M2 : (C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub>; MM = 194,27 g.mol<sup>-1</sup>)



R<sub>f</sub> = 0,30 (Ether de Pétrole/Dichlorométhane : 7/3)

**IR** (KBr):  $\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3540 ( $\nu_{\text{OH}}$ ), 2931 ( $\nu_{\text{CHaro}}$ ), 2877 ( $\nu_{\text{CH}}$ ), 1597, 1502 ( $\nu_{\text{C=C}}$ ), 1467, 1367 ( $\nu_{\text{CH}}$ ), 1224, 1198, 1107, 1035 ( $\nu_{\text{C-O}}$ ).

**RMN** <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 295 K):  $\delta$  (ppm) = 1,03 (t, 6H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6,7 Hz, H<sub>j</sub>), 1,53 (m, 4H, H<sub>h</sub>), 1,78 (m, 1H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6,2 Hz, H<sub>i</sub>), 4,01 (d, 2H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 5,8 Hz, H<sub>g</sub>), 5,79 (s, 1H, OH), 6,92 (s, 3H, H<sub>b, c, e</sub>), 7,02 (m, 1H, H<sub>d</sub>).

**RMN** <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 295 K):  $\delta$  (ppm) = 11,20 (C<sub>j</sub>), 23,52 (C<sub>i</sub>), 40,97 (C<sub>h</sub>), 70,91 (C<sub>g</sub>), 111,66 (C<sub>e</sub>), 114,57 (C<sub>b</sub>), 120,18 (C<sub>c</sub>), 121,33 (C<sub>d</sub>), 145,97 (C<sub>f</sub>), 146,27 (C<sub>a</sub>).

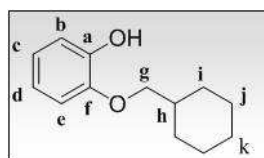
**SMBR** (ESI, positive): m/z (%): 217,1192 (100) [M+Na]<sup>+</sup>.

**SMHR** (ESI, positive): m/z (%): Pour [M+Na]<sup>+</sup>,

Calculée: 217,1199;

Trouvée: 217,1192.

2-(cyclohexylméthoxy)-phénol M3 : (C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub>; MM = 206,28 g.mol<sup>-1</sup>)



R<sub>f</sub> = 0,42 (Ether de Pétrole/Dichlorométhane : 7/3)

**IR** (KBr):  $\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3540 ( $\nu_{\text{OH}}$ ), 2937 ( $\nu_{\text{CHaro}}$ ), 2867 ( $\nu_{\text{CH}}$ ), 1592, 1502 ( $\nu_{\text{C=C}}$ ), 1465, 1385 ( $\nu_{\text{CH}}$ ), 1224, 1135 ( $\nu_{\text{C-O}}$ ).

**RMN** <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 295 K):  $\delta$  (ppm) = 1,30 (m, 4H, H<sub>i</sub>), 1,85 (m, 1H, H<sub>h, j, k</sub>), 3,86 (d, 2H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6,4 Hz, H<sub>g</sub>), 5,66 (s, 1H, OH), 6,92 (m, 3H, H<sub>b, c, d, e</sub>).

**RMN** <sup>13</sup>C (62 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 295 K):  $\delta$  (ppm) = 25,65 (C<sub>j</sub>), 26,36 (C<sub>k</sub>), 29,81 (C<sub>i</sub>), 37,56 (C<sub>h</sub>), 74,17 (C<sub>g</sub>), 111,51 (C<sub>e</sub>), 114,31 (C<sub>b</sub>), 119,97 (C<sub>c</sub>), 121,14 (C<sub>d</sub>), 145,74 (C<sub>f</sub>), 146,56 (C<sub>a</sub>).

### Procédure générale d'obtention des dimères D1, D2, D3, D4 et D5

A une solution de monomère (**M1** pour **D1**, **M2** pour **D2** ou **M3** pour **D3**) ou de gaiacol (pour **D4** et **D5**) (32 mmol) dans du DMF anhydre (80 mL) sont ajoutés le dérivé dibromé souhaité (8 mmol), le carbonate de potassium (24 mmol) et un cristal de iodure de potassium. Le milieu réactionnel est placé à 60°C pendant la nuit. De l'eau distillée est ajoutée (70 mL) et la phase aqueuse est extraite à l'éther diéthylique (3 x 100 mL). La phase organique est ensuite lavée à l'eau (2 x 200 mL) et à la saumure (200mL) puis séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée *in vacuo*. Le solide marron est purifié sur colonne de chromatographie de gel de silice (Eluant : Ether de Pétrole/Dichlorométhane : 2/8 pour **D1**, 6/4 pour **D2**, 7/3 pour **D3**, 1/1 pour **D4**, et 0/1 pour **D5**).

Vers les discobox

D1: solide blanc (2,288 g, 92 %).

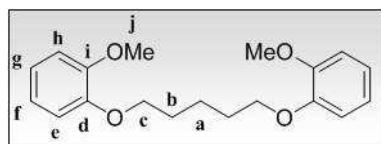
D2: solide blanc (3,370 g, 99 %);

D3: solide blanc (3,246 g, 89 %);

D4: solide blanc (2,867 g, 74 %);

D5: solide blanc (0,912 g, 38 %);

1,5 bis-(2-méthoxyphénoxy)-pentane D1 : (C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>O<sub>4</sub>; MM = 316,39 g.mol<sup>-1</sup>)



R<sub>f</sub> = 0,26 (Ether de Pétrole/Dichlorométhane : 2/8)

p. F. : 96°C

**IR (KBr):**  $\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>) = 2948 (ν<sub>CH<sub>aro</sub></sub>), 2838 (ν<sub>CH</sub>), 1593, 1506 (ν<sub>C=C</sub>), 1456, 1439, 1328 (ν<sub>CH</sub>), 1251, 1226, 1125, 1028 (ν<sub>C-O</sub>).

**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 295 K):** δ (ppm) = 1,67 (m, 2H, H<sub>a</sub>), 1,93 (q, 4H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7,3 Hz, H<sub>b</sub>), 3,86 (s, 6H, H<sub>j</sub>), (t, 4H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6,7 Hz, H<sub>c</sub>), 6,89 (s, 8H, H<sub>e, f, g, h</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 295 K):** δ (ppm) = 22,55 (C<sub>a</sub>), 29,00 (C<sub>m</sub>), 26,60 (C<sub>d</sub>), 37,73 (C<sub>k</sub>), 55,95 (C<sub>j</sub>), 68,81 (C<sub>c</sub>), 111,94 (C<sub>h</sub>), 113,94 (C<sub>e</sub>), 120,87 (C<sub>f</sub>), 120,96 (C<sub>g</sub>), 148,59 (C<sub>i</sub>), 149,54 (C<sub>d</sub>).

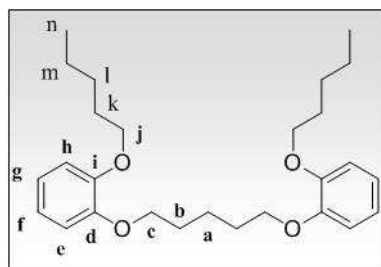
**SMBR (ESI):** m/z (%): 334,1888 (34) [M+H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup>, 339,1566 (100) [M+Na]<sup>+</sup>.

**SMHR (ESI):** m/z (%): Pour [M+Na]<sup>+</sup>,

Calculée : 339,1566;

Trouvée : 339,1566.

1,5-bis (2-(pentylloxy)phénoxy) pentane D2 : (C<sub>27</sub>H<sub>40</sub>O<sub>4</sub>; MM = 428,60 g.mol<sup>-1</sup>)



R<sub>f</sub> = 0,36 (Ether de Pétrole/Dichlorométhane : 6/4)

p. F. : 44°C

**IR (KBr):**  $\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>) = 2935 (ν<sub>CH<sub>aro</sub></sub>), 2871 (ν<sub>CH</sub>), 1592, 1504 (ν<sub>C=C</sub>), 1453, 1328 (ν<sub>CH</sub>), 1221, 1124, 1050 (ν<sub>C-O</sub>).

**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 295 K):** δ (ppm) = 1,91 (t, 6H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7,0 Hz, H<sub>n</sub>), 1,42 (m, 8H, H<sub>l, m</sub>), 1,67 (m, 2H, H<sub>a</sub>), 1,82 (q, 4H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7,3 Hz, H<sub>k</sub>), 1,91 (q, 4H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7,3 Hz, H<sub>b</sub>), 3,99 (t, 4H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6,7 Hz, H<sub>j</sub>), 4,02 (t, 4H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6,4 Hz, H<sub>c</sub>), 6,89 (s, 8H, H<sub>e, f, g, h</sub>).



**RMN  $^{13}\text{C}$**  (62 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 295 K):  $\delta$  (ppm) = 14,11 ( $\text{C}_n$ ), 22, 51 ( $\text{C}_a$ ), 22,65 ( $\text{C}_m$ ), 28,26 ( $\text{C}_i$ ), 29,05 ( $\text{C}_k$ ), 29,11 ( $\text{C}_b$ ), 69,11 ( $\text{C}_c$ ), 69,23 ( $\text{C}_j$ ), 114,04 ( $\text{C}_h$ ), 114,20 ( $\text{C}_e$ ), 121,01 ( $\text{C}_f$ ), 121,14 ( $\text{C}_g$ ), 149,15 ( $\text{C}_i$ ), 149,29 ( $\text{C}_d$ ).

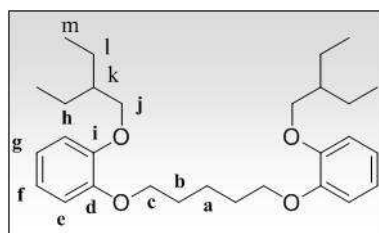
**SMBR** (ESI, positive):  $m/z$  (%): 451,2801 (100)  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .

**SMHR** (ESI, positive):  $m/z$  (%): Pour  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ,

Calculée : 451,2818;

Trouvée : 451,2801.

1, 5-bis-(2-(2-ethylbutoxy) phenoxy) pentane D3 : ( $\text{C}_{29}\text{H}_{44}\text{O}_4$ ; MM = 456,66  $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$ )



$R_f$  = 0,21 (Ether de Pétrole/Dichlorométhane : 7/3)

**p. F.** : 80,5°C

**IR** (KBr):  $\nu_{\text{max}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 2927 ( $\nu_{\text{CHaro}}$ ), 2854 ( $\nu_{\text{CH}}$ ), 1592, 1504 ( $\nu_{\text{C=C}}$ ), 1468, 1452, 1390 ( $\nu_{\text{CH}}$ ), 1251, 1221, 1123, 1020 ( $\nu_{\text{C-O}}$ ).

**RMN  $^1\text{H}$**  (250,13 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 295 K):  $\delta$  (ppm) = 0,93 (t, 12H,  $^3J_{\text{HH}} = 7,3$  Hz,  $\text{H}_m$ ), 1,48 (m, 8H,  $^3J_{\text{HH}} = 7,3$  Hz,  $\text{H}_i$ ), 1,71 (m, 4H,  $^3J_{\text{HH}} = 7,0$  Hz,  $\text{H}_{k,a}$ ), 1,89 (m, 4H,  $^3J_{\text{HH}} = 6,3$  Hz,  $\text{H}_b$ ), 3,87 (d, 4H,  $^3J_{\text{HH}} = 5,8$  Hz,  $\text{H}_j$ ), 4,01 (t, 4H,  $^3J_{\text{HH}} = 6,4$  Hz,  $\text{H}_c$ ), 6,89 (s, 8H,  $\text{H}_{e,f,g,h}$ ).

**RMN  $^{13}\text{C}$**  (75,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 295 K):  $\delta$  (ppm) = 11,19 ( $\text{C}_m$ ), 22,66 ( $\text{C}_a$ ), 23,48 ( $\text{C}_i$ ), 29,19 ( $\text{C}_b$ ), 41,01 ( $\text{C}_k$ ), 69,19 ( $\text{C}_c$ ), 71,52 ( $\text{C}_j$ ), 114,11 ( $\text{C}_h$ ), 114,89 ( $\text{C}_e$ ), 120,95 ( $\text{C}_f$ ), 121,19 ( $\text{C}_g$ ), 149,31 ( $\text{C}_i$ ), 149,29 ( $\text{C}_d$ ).

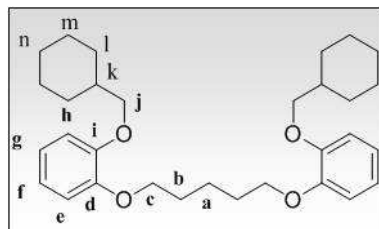
**SMBR** (ESI, positive):  $m/z$  (%): 479,3127 (100)  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .

**SMHR** (ESI, positive):  $m/z$  (%): Pour  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ,

Calculée : 479,3139;

Trouvée : 479,3127.

1, 5-bis (2-(cyclohexylméthoxy)phénoxy) pentane D4 : ( $\text{C}_{31}\text{H}_{44}\text{O}_4$ ; MM = 480,68  $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$ )



$R_f$  = 0,34 (Ether de Pétrole/Dichlorométhane : 1/1)

**p. F.** : 82 °C

**IR** (KBr):  $\nu_{\text{max}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 2928 ( $\nu_{\text{CHaro}}$ ), 2855 ( $\nu_{\text{CH}}$ ), 1592, 1503 ( $\nu_{\text{C=C}}$ ), 1452, 1390 ( $\nu_{\text{CH}}$ ), 1221, 1123, 1025 ( $\nu_{\text{C-O}}$ ).

## Vers les discobox

**RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 295 K): δ (ppm) = 0,88 (m, 4H, H<sub>n</sub>), 1,06 (m, 6H, H<sub>b, a</sub>), 1,71 (m, 8H, H<sub>m</sub>), 1,90 (m, 10H, H<sub>k, l</sub>), 3,78 (d, 4H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6,1 Hz, H<sub>j</sub>), 4,02 (t, 4H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6,4 Hz, H<sub>c</sub>), 6,89 (s, 8H, H<sub>e, f, g, h</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 295 K): δ (ppm) = 22,67 (C<sub>a</sub>), 25,82 (C<sub>m</sub>), 26,60 (C<sub>n</sub>), 29,12 (C<sub>b</sub>), 29,93 (C<sub>l</sub>), 37,73 (C<sub>k</sub>), 69,23 (C<sub>c</sub>), 74,71 (C<sub>j</sub>), 114,09 (C<sub>n</sub>), 114,45 (C<sub>e</sub>), 120,91 (C<sub>f</sub>), 121,18 (C<sub>g</sub>), 149,20 (C<sub>i</sub>), 149,60 (C<sub>d</sub>).

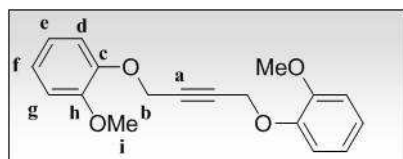
**SMBR (ESI):** m/z (%): 498,357 (60) [M+H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup>, 503,3127 (100) [M+Na]<sup>+</sup>.

**SMHR (ESI):** m/z (%): Pour [M+Na]<sup>+</sup>,

Calculée: 503,3131;

Trouvée: 503,3127.

1,4-bis(2-méthoxyphénoxy)but-2-yne D5: (C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>O<sub>4</sub>; MM = 298,33 g.mol<sup>-1</sup>)



R<sub>f</sub> = 0,28 (Dichlorométhane)

p. F. : 86, 5°C

**IR** (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): ν<sub>max</sub> (cm<sup>-1</sup>) = 2962 (ν<sub>CH<sub>aro</sub></sub>), 2838 (ν<sub>CH</sub>), 1594, 1505 (ν<sub>C=C</sub>), 1457, 1439, 1367 (ν<sub>CH</sub>), 1251, 1210, 1125, 1028 (ν<sub>C-O</sub>). Pas de bande vers 2100 car alcyne symétrique

**RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 295 K): δ (ppm) = 3,86 (s, 6H, H<sub>i</sub>), 4,78 (s, 4H, H<sub>b</sub>), 6,92 (m, 8H, H<sub>d, e, f, g</sub>), 1,90 (m, 10H, H<sub>k, l</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 295 K): δ (ppm) = 55,82 (C<sub>i</sub>), 56,93 (C<sub>b</sub>), 26,60 (C<sub>n</sub>), 82,57 (C<sub>a</sub>), 111,76 (C<sub>g</sub>), 114,52 (C<sub>d</sub>), 120,71 (C<sub>e</sub>), 122,12 (C<sub>f</sub>), 146,79 (C<sub>h</sub>), 149,65 (C<sub>c</sub>).

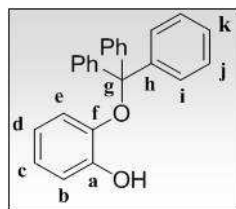
**SMBR (ESI, positive):** m/z (%): 316,1517 (36) [M+H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup>, 321,1100 (100) [M+Na]<sup>+</sup>.

**SMHR (ESI, positive):** m/z (%): Pour [M+Na]<sup>+</sup>,

Calculée : 321,1097;

Trouvée : 321,1100.

2-(trityloxy)-phénol 18: (C<sub>25</sub>H<sub>20</sub>O<sub>2</sub>; MM = 352,15 g.mol<sup>-1</sup>)



A une solution de catéchol (0,440 g, 4 mmol) et de triéthylamine (2,2 mL, 16 mmol) dans du DMF anhydre (15 mL), à 0°C, est ajouté goutte à goutte le chlorure de trityle (1,338 g, 4,8 mmol). Le milieu réactionnel est laissé sous agitation, à 0°C, pendant trois heures. De l'eau di stillée est ajoutée (20 mL) et la phase aqueuse est extraite à l'éther diéthylique (3 x 40 mL). La phase organique est ensuite lavée à l'eau (2 x 100 mL) et à la saumure (100mL) puis séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée *in vacuo*. L'huile jaunâtre obtenue est purifiée sur colonne de chromatographie de gel de silice préalablement neutralisée avec de la triéthylamine (Eluant : Ether de Pétrole/Ether diéthylique : 9/1) Le composé pur est isolé sous forme de solide blanc (0,648 g, 46 %).

R<sub>f</sub> = 0,25 (Ether de Pétrole/Ether diéthylique : 8/2).

**p. F.** : 20,5 °C

**IR** ( $CH_2Cl_2$ ):  $\nu_{max}$  ( $cm^{-1}$ ) = 2947 ( $\nu_{CHaro}$ ), 1603, 1510 ( $\nu_{C=C}$ ), 1493, 1469, 1447, 1360 ( $\nu_{CH}$ ), 1187, 1095 ( $\nu_{C-O}$ ).

**RMN  $^1H$**  (250 MHz,  $CDCl_3$ , 295 K):  $\delta$  (ppm) = 5,88 (s, 1H, OH), 6,82 (d, 2H,  $H_{b,e}$ ), 7,26 (m, 1H,  $H_c$ ), 7,32 (m, 1H,  $H_d$ ), 7,34 (s, 15H,  $H_{i,j,k}$ ).

**RMN  $^{13}C$**  (62 MHz,  $CDCl_3$ , 295 K):  $\delta$  (ppm) = 44,47 ( $C_g$ ), 115,63 ( $C_e$ ), 121,25 ( $C_b$ ), 127,47 ( $C_c$ ), 127,82 ( $C_d$ ), 128,09 ( $C_{i,j,k}$ ), 128,79 ( $C_h$ ), 143,60 ( $C_f$ ), 146,77 ( $C_a$ ).

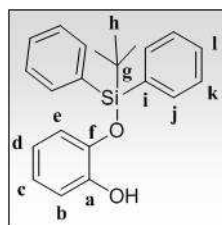
**SMBR** (ESI, positive):  $m/z$  (%): 375,1351 [ $M+Na$ ] $^+$ .

**SMHR** (ESI, positive):  $m/z$  (%): Pour [ $M+Na$ ] $^+$ ,

Calculée : 375,1355;

Trouvée : 375,1351.

2-(*tert*-butyldiphénylsilyloxy)-phénol 2O: ( $C_{22}H_{24}O_2Si$ ; MM = 348,51  $g \cdot mol^{-1}$ )



A une solution de catéchol (0,440 g, 4 mmol) et de triéthylamine (2,2 mL, 16 mmol) dans du DMF anhydre (15 mL) est ajouté le chlorure de *tert*-butyldiphénylsilylane (4,1 mL, 16 mmol). Le milieu réactionnel est laissé sous agitation, à température ambiante, pendant la nuit. De l'eau distillée est ajoutée (20 mL) et la phase aqueuse est extraite à l'éther diéthylique (3 x 40 mL). La phase organique est ensuite lavée à l'eau (2 x 100 mL) et à la saumure (100mL) puis séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée *in vacuo*. Le solide orangé obtenu est purifié sur colonne de chromatographie de gel de silice (Eluant : Ether de Pétrole/Dichlorométhane : 8/2) pour isolé le composé pur sous forme de solide beige (0,981 g, 70 %).

$R_f$  = 0,27 (Ether de Pétrole/Dichlorométhane : 8/2).

**p. F.** : 60°C ( $\pm 2^\circ C$ ).

**IR** ( $CH_2Cl_2$ ):  $\nu_{max}$  ( $cm^{-1}$ ) = 2933 ( $\nu_{CHaro}$ ), 2860 ( $\nu_{CH}$ ), 1595, 1501 ( $\nu_{C=C}$ ), 1471, 1428 ( $\nu_{CH}$ ), 1252, 1225, 1114 ( $\nu_{C-O}$ ), 923 ( $\nu_{OSi}$ ), 822 ( $\nu_{SiC}$ ).

**RMN  $^1H$**  (250 MHz,  $CDCl_3$ , 295 K):  $\delta$  (ppm) = 1,22 (s, 9H,  $H_h$ ), 5,89 (s, 1H, OH), 6,52 (d, 2H,  $^3J_{PH} = 3,8$  Hz,  $H_{b,e}$ ), 6,86 (m, 1H,  $^3J_{HH} = 4,3$  Hz,  $H_c$ ), 7,06 (d, 1H,  $^3J_{HH} = 7,7$  Hz,  $H_d$ ), 7,48 (m, 6H,  $H_{k,i}$ ), 7,80 (m, 4H,  $H_j$ ).

**RMN  $^{13}C$**  (62 MHz,  $CDCl_3$ , 295 K):  $\delta$  (ppm) = 19,54 ( $C_g$ ), 26,79 ( $C_h$ ), 114,95 ( $C_e$ ), 118,38 ( $C_b$ ), 119,95 ( $C_c$ ), 122,19 ( $C_d$ ), 128,14 ( $C_k$ ), 130,38 ( $C_i$ ), 131,93 ( $C_i$ ), 135,48 ( $C_j$ ), 142,42 ( $C_f$ ), 146,93 ( $C_a$ ).

**RMN  $^{29}Si$**  (60 MHz;  $CDCl_3$ , 295 K):  $\delta$  (ppm) = - 3,08 (s).

**SMBR** (ESI, positive):  $m/z$  (%): 366,1931 (12) [ $M+H_2O$ ] $^+$ , 371,1424 (100) [ $M+Na$ ] $^+$ .

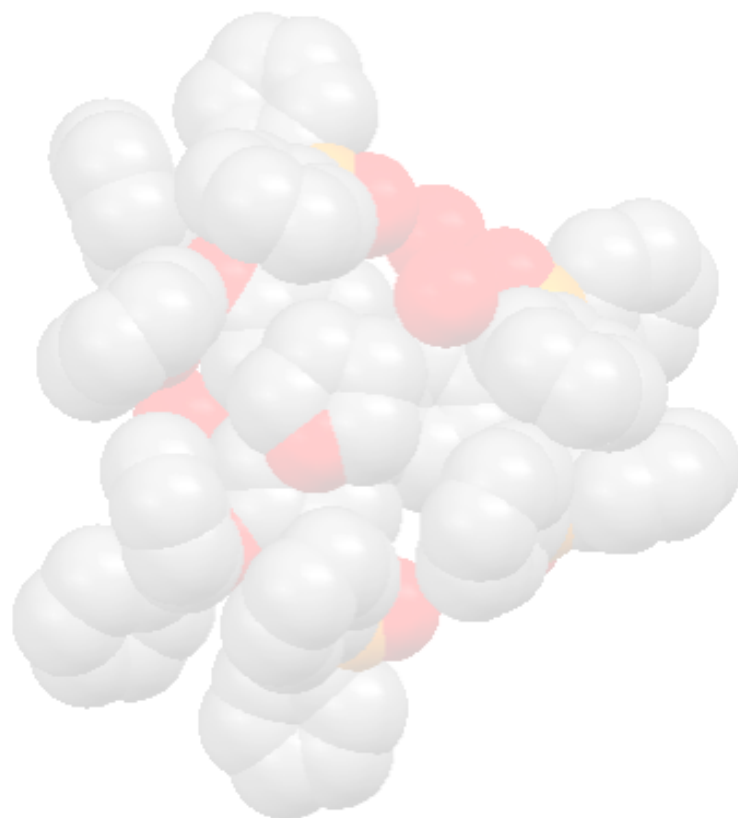
**SMHR** (ESI, positive):  $m/z$  (%): Pour [ $M+Na$ ] $^+$ ,

Calculée : 371,1437;

Trouvée : 371,1424.



# *C*onclusion générale et *perspectives*



## *Conclusion générale*

La conception de récepteurs artificiels pour la reconnaissance moléculaire est un domaine très développé de la chimie supramoléculaire. Ce manuscrit recueille les premières études réalisées sur une nouvelle classe de récepteurs supramoléculaires: les *discopus*. Nous nous sommes intéressés à un système de reconnaissance multivalent et peu préorganisé. Le *discopus* peut interagir grâce à un cœur polyaromatique triphénylène (interactions  $\pi$ , effet hydrophobe) et une périphérie multivalente fonctionnelle et flexible (liaisons Hydrogène, interactions ioniques, hydrosolubilité). Plusieurs familles de ces récepteurs ont été élaborées. L'objectif de la thèse a été d'optimiser l'accès synthétique de ces systèmes multivalents, afin d'évaluer rapidement leurs propriétés de reconnaissance d'une part en milieu organique et d'autre part en milieu aqueux. Des résultats intéressants sont apparus pour deux de ces familles.

La première famille de récepteurs peu préorganisés étudiée est celle des *discopus* hexaphosphinates **1a-b**. Une sélectivité pour les dérivés catéchols, en formant des complexes de stœchiométrie 1 :2, a été mise en évidence par titrages RMN  $^1\text{H}$  et  $^{31}\text{P}$  et micro-calorimétriques. Des études en spectroscopie Infra-rouge ont prouvé que ces *discopus* reconnaissent ces molécules par une combinaison de liaisons hydrogène entre les fonctions OH du catéchol et les groupements P=O des phosphinates. La dynamique moléculaire a montré que les oxygènes en périphérie du triphénylène pouvaient éventuellement faire des liaisons Hydrogène avec les OH d'un des catéchols favorisant ainsi sa position au dessus du cœur polyaromatique par interactions  $\pi$ .

Par conséquent, avec peu de préorganisation, cette nouvelle classe de récepteur a montré qu'il était possible d'être sélectif vis-à-vis d'une espèce donnée par participation des substituants du triphénylène et de son cœur polyaromatique. De plus, les constantes d'associations déterminées sont supérieures à celles de la littérature pour des récepteurs préorganisés.

Cette sélectivité pour le motif catéchol est intéressante pour la reconnaissance d'espèces biologiques telles que de neurotransmetteurs: les catécholamines et l'acétylcholine, qui jouent des rôles essentiels dans notre organisme. Un dysfonctionnement de leur flux peut entraîner des maladies telles que Parkinson (dopamine) ou Alzheimer (acétylcholine).

L'élaboration d'un *discopus* hydrosoluble a donc été mise en place pour des études de reconnaissance de cibles d'intérêt en milieu aqueux tamponné. Ainsi, le *discopus* hexacarboxylé **3b** a été préparé. D'une part il montre une sélectivité pour les catécholamines vis-à-vis des acides aminés, et d'autre part une sélectivité pour

## *Conclusion générale*

l'acétylcholine vis-à-vis de la choline par titrages RMN  $^1\text{H}$  et microcalorimétrie. La constante d'association pour l'acétylcholine est faible ( $94 \text{ M}^{-1}$ ) mais il s'agit du premier exemple de récepteur sélectif de cette espèce par rapport à la choline. Une étude de spectroscopie Infra-rouge a permis d'apporter des éléments de compréhension. Une interaction ionique a lieu entre les carboxylates du récepteur et l'ammonium de la cible. De plus, une désolvatation de la fonction ester de l'acétylcholine par le récepteur participe à cette association. Des calculs de modélisation du complexe seront mis en place afin d'apporter des informations supplémentaires sur ce modèle d'interaction.

Afin d'évaluer l'effet d'encapsulation de cibles par deux *discopus*, la conception de cages à base triphénylène (les *discobox*) a été envisagée. Le but est d'amplifier le phénomène de reconnaissance en favorisant un effet hydrophobe. Selon les fenêtres choisies pour ces cages, la complémentarité de forme et d'interactions avec la cible visée pourrait être accentuée.

Deux voies de synthèse ont été envisagées : la voie directe consistant à trimériser simultanément les deux plateformes triphénylènes, et la voie séquentielle qui repose sur la préparation d'un triphénylène trisubstitué par des groupements encombrants. Les synthèses réalisées par voie directe n'ont pas encore été concluantes. Les plateformes triphénylènes auraient tendance à s'oligomériser ou à se dégrader lors de la trimérisation. Un oxydant plus tolérant des fonctions chimiques devra donc être trouvé. Quant à la voie séquentielle, il est difficile d'obtenir un triphénylène trisubstitué avec des rendements satisfaisants. Malgré l'effort fourni, une voie de synthèse plus longue et fastidieuse a été proposée et devra être appliquée pour accéder à ces cages inédites. De nombreuses perspectives synthétiques ont été exposées au cours du dernier chapitre.

Ce concept de *discopus*, et de *discobox*, est donc très prometteur pour des applications dans le domaine de la reconnaissance moléculaire. Ainsi, de nouveaux *discopus* sont en cours de préparation, afin de permettre la complexation de carbohydrates en milieu aqueux.



# A *nnexes*

## ANNEXE 1: GENERALITES ET PROCEDURES EXPERIMENTALES

### I. GENERALITES

### II. PROCEDURES EXPERIMENTALES

- A Mode opératoire des titrages RMN par suivi  $^1\text{H}$  et  $^{31}\text{P}$*
- B Mode opératoire des titrages par Micro-calorimétrie*
- C Effet de sel sur les déplacements chimiques de l'Acétylcholine et du récepteur 3b*
- D Dosage acido-basique du modèle 3b bis et du récepteur 3b*
- E Mode opératoire des études Infra-rouge*
- F Dynamique moléculaire*
- G Données cristallographiques*

## ANNEXE 2: DETERMINATION DE LA STœCHIOMETRIE D'UN COMPLEXE PAR RMN

## ANNEXE 3: DETERMINATION DES CONSTANTES D'ASSOCIATION PAR TITRAGES RMN PAR SUIVI $^1\text{H}$ ET $^{31}\text{P}$ .

## ANNEXE 4: STRUCTURES CHIMIQUES DES MOLECULES SYNTHETISEES

# Annexe I

## Généralités et procédures expérimentales

### i. Généralités

Les *réactions* répertoriées dans ce manuscrit ont toutes été effectuées sous conditions inertes. Chaque montage a été préalablement placé sous vide, flammé, puis mis sous atmosphère d'argon pour être ensuite maintenu sous flux d'azote. Chaque arrivée de gaz a été munie, en amont du montage, d'une garde composée à la fois de chlorure de calcium et de dryerite.

Les *solvants* de réactions ont tous été distillés selon les conditions décrites dans la 4<sup>e</sup> Edition du « Purification of laboratory chemicals », chez Pergamon Press, de D. D Perrin et W. L. F. Armarego.

Les *chromatographies sur couche mince* (CCM) ont été réalisées sur des plaques de gel de silice 60, avec support en aluminium, avec indicateur fluorescent UV<sub>254</sub>, ALUGRAM<sup>®</sup> SIL G/UV<sub>254</sub>, de Macherey-Nagel et les chromatographies sur colonne ont été faites à l'aide de silice Scharlau 60 (40-60 µm).

Les *points de fusion* ont été mesurés à l'aide d'un banc Kofler Reichert, type 7841, 150 Watts, 220 Volts. L'erreur de mesure est estimée à 2°C.

Les spectres de RMN <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, <sup>31</sup>P et <sup>29</sup>Si, ont été réalisés sur trois types de spectromètres Bruker: DPX 300, AC 250, DRX 200. Le tétraméthylsilane a été choisi comme référence pour les déplacements chimiques <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, et <sup>29</sup>Si. Pour les déplacements chimiques <sup>31</sup>P, c'est l'acide phosphorique à 85 % dans l'eau qui sert de référence. Les spectres RMN <sup>13</sup>C, <sup>31</sup>P et <sup>29</sup>Si sont découplés du proton mais ceux du <sup>13</sup>C restent couplés au phosphore. La multiplicité des signaux est décrite selon les abréviations suivantes : s (singulet), d (doublet), t (triplet), m (multiplet), dd (doublet dédoublé), td (triplet dédoublé), q (quadruplet), sp (septuplet). Les constantes de couplages sont notées avec la lettre J qui est indexée selon le type de noyaux couplés.

Les spectres *UV-Visible* ont été enregistrés sur un spectrophotomètre Varian UV-VIS-NIR Cary 5000 et les spectres de fluorescence sur un spectrophotomètre de fluorescence Hitachi F-4500.

Les *microanalyses* ont été réalisées au Service Central d'Analyses du CNRS de Vernaison (France-69).

Les analyses de *spectrométrie de masse* ont été mises en œuvre sur trois types d'appareillages. Le mode ion positif est employé pour chaque analyse. Les spectres de

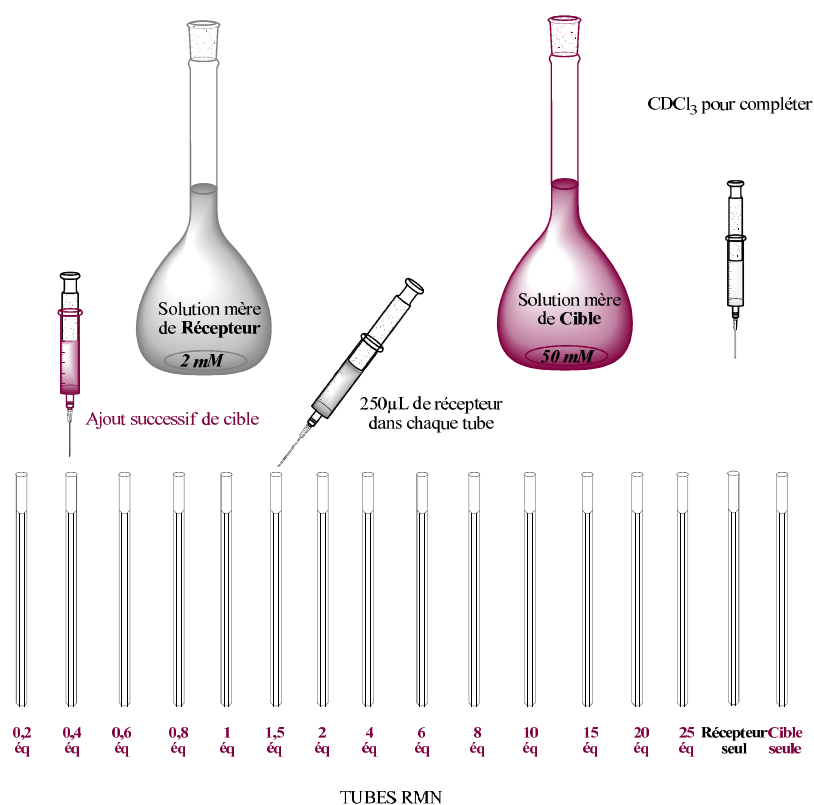
MALDI sont enregistrés sur un spectromètre de masse Voyager (Biosystèmes appliqués). Les spectres de LSIMS ont été réalisés sur un appareil type AutoSpec avec une géométrie EBE (micromass, Manchester, UK). Les spectres ESI (Electrospray) ont été conduits sur un spectromètre Qq-TOF en tandem avec les paramètres Turbolonspray (API Q-STAR pulsar i, Biosystème appliqués, foster city, USA).

Les spectres *infrarouge* ont été réalisés sur un spectromètre FT-IR Perkin-Elmer precisely spectrum 100.

Les titrages de *Micro-calorimétrie* ont été réalisés sur un appareil Microcal VP-ITC.

## ii. Procédures expérimentales

### A Mode opératoire des titrages RMN par suivi $^1\text{H}$ et $^{31}\text{P}$



**Figure A :** Mode opératoire de préparation des titrages RMN

Toutes les solutions sont fraîchement préparées et les solvants deutérés sont séchés sur tamis moléculaire. Des solutions de récepteur et de cible sont préparées à des concentrations respectives de 2 mM et de 50 mM. Un volume de 250  $\mu\text{L}$  de récepteur est

introduit dans chaque tube RMN (12 à 15 expériences par titrage). Un volume croissant de la solution mère de cible est ajouté (2 à 250  $\mu\text{L}$ ). Le volume total (500  $\mu\text{L}$ ) est ajusté avec  $\text{CDCl}_3$ . La concentration en récepteur reste constante tout au long du titrage (1 mM) alors que celle de la cible augmente jusqu'à 25 mM (**Figure A**). Un spectre est enregistré pour chaque tube, et le déplacement chimique des signaux est contrôlé successivement.

Une régression non linéaire des moindres carrés ( $\Delta\delta$  ppm versus la concentration de la cible) est appliquée sur les données des titrages selon l'équation du modèle 1 :1 de complexe développée par Wilcox<sup>161</sup> (Annexe 3) utilisant le logiciel Origin 7.0 et/ou HypNMR 2006, ou le modèle 1 :2 utilisant HypNMR 2006.<sup>162</sup>

## *B Mode opératoire des titrages par Micro-calorimétrie*

### Principe

Le TAM (Thermal Activity Monitor) ThermoMetric est un microcalorimètre conçu pour suivre un grand éventail de réactions chimiques et biologiques. Il peut détecter et quantifier des phénomènes exothermiques ou endothermiques produisant des fractions d'un microwatt (une différence de température inférieure à  $10^{-6}$  °C est détectable).

Le TAM utilise le principe du « flux de chaleur » (« Heat flow » ou « Heat leakage principe »), où la chaleur produite dans une ampoule diffuse pour établir un équilibre thermique avec son environnement. La chaleur dégagée par l'échantillon présent dans l'ampoule de réaction est canalisée à travers des couches de thermopiles très sensibles, des éléments Peltier, avant de diffuser vers l'échangeur de chaleur. Ces éléments Peltier, constitués de l'assemblage en série d'un grand nombre de jonctions semi-conductrices, agissent comme des générateurs thermoélectriques utilisant l'effet Seebeck et convertissent l'énergie thermique en une tension proportionnelle au flux de chaleur. Les résultats sont présentés sous la forme d'un thermogramme représentant la quantité de chaleur échangée par unité de temps.

### Modes opératoires

---

<sup>161</sup> C. S. Wilcox in *Frontiers in Supramolecular Organic Chemistry and Photochemistry* (Eds: H.-J. Schneider, H. Dürr), VCH, Weinheim, Germany, **1991**, pp 123-143.

<sup>162</sup> a) C. Frassinetti, S. Ghetti, P. Gans, A. Sabatini, M. S. Moruzzi, A. Vacca, *Anal. Biochem.* **1995**, 231, 374-382;  
b) Commercial program from Protonic Software.

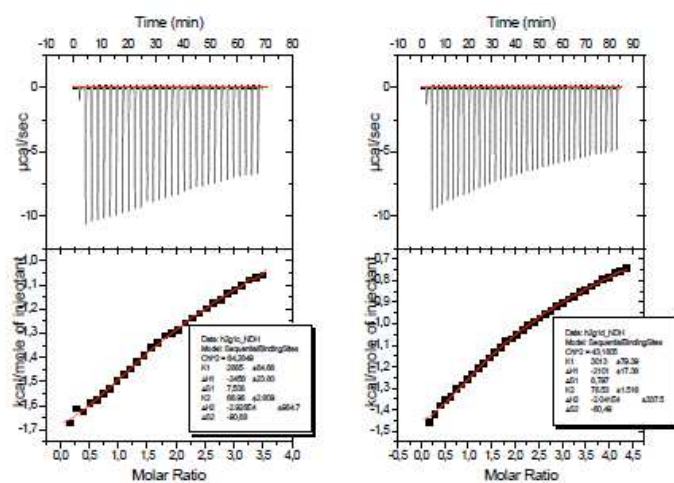
1. Les expériences réalisées sur les discopus **1a-b** ont été effectués à l'université louis pasteur de Strasbourg, avec l'aide de Clarisse Maechling

Les expériences ITC (Isothermal calorimetry) ont été réalisées sur un appareil Microcal VP-ITC qui a été calibré à l'aide de la vérification de l'étalonnage électrique BUILTIN (**Figure B**). Toutes les expériences ont été effectuées à 295 K dans le chloroforme pour permettre une comparaison directe avec les études RMN. Les solutions de récepteur et de cible sont fraîchement préparées à l'aide solvants séchés sur tamis moléculaire.

La solution mère de récepteur (0,742 mM,  $\text{CHCl}_3$ ) est placée au cœur de la cellule ITC ( $V = 1,4192 \text{ mL}$ ). Des aliquotes (4  $\mu\text{L}$ ) de solution de cible ( $\sim 30 \text{ mM}$ ) ont été ajoutés par le biais d'un ordinateur-injecteur automatique à 135 secondes d'intervalle. Les changements de chaleur sont enregistrés après chaque ajout. La chaleur de dilution est mesurée par une expérience « à blanc » (en l'absence de récepteur) dans les mêmes conditions puis est soustraite à la courbe de titrage antérieur. En outre, la première injection (2  $\mu\text{L}$ ) a été écartée de chaque base de données afin de supprimer l'effet de diffusion de la solution de titrage à travers la seringue au cours de la procédure d'équilibrage. Les courbes de titrages sont en accord avec le modèle de sites de liaisons séquentiels (avec deux sites de liaison non identiques) en utilisant le logiciel Origin 5.0 fourni par Microcal. Les expériences ont été dupliquées au moins une fois et la moyenne a été comparée aux résultats de RMN.



**Figure B:** Appareillage Microcal VP-ITC



*Titrages micro-calorimétrique de discopus **1b** vis-à-vis du catéchol*

2. Les expériences réalisées sur les discopus **3b** ont été effectuées par Véronique Hubscher de l'université de Strasbourg

Avant chaque expérience, le microcalorimètre est systématiquement calibré par deux types de méthodes : statique et dynamique. Le calibrage statique permet, à partir d'une résistance électrique connue située dans la zone de mesure, d'étalonner l'appareil en quantité de chaleur. Le calibrage dynamique, programmé avant le début des injections, est basé sur le traitement mathématique du pic de chaleur mesuré. Par traitement du signal, il est possible à l'issue du calibrage de calculer à partir du signal brut, la chaleur globale dégagée avant que le système ne soit revenu à l'équilibre thermique. L'utilisation de ce calibrage dynamique permet un gain de temps important sur l'analyse et n'altère pas la validité des mesures calorimétriques.

Le titrage calorimétrique est réalisé par injections successives de 15  $\mu\text{L}$  de la solution d'acétylcholine de concentration 0,24 M, dans la cellule de mesure contenant 2,5 ml de la solution de discopus **3a** ( $10^{-3}\text{M}$ ). L'ensemble des mesures calorimétriques est réalisé à la température de 25 °C. La chaleur totale  $Q_{\text{tot}}$  lors du titrage calorimétrique correspond à la somme de la chaleur de complexation, directement reliée à l'enthalpie, et de la chaleur de dilution  $Q_{\text{dil}}$  de la solution d'acétylcholine dans le solvant. Cette chaleur annexe doit être déterminée séparément afin d'être soustraite de la chaleur totale dégagée.

Pour chaque essai, une expérience de dilution est donc réalisée dans les mêmes conditions, en titrant 2,5 ml du solvant par la solution d'acétylcholine. Les chaleurs de dilution mesurées après chaque ajout de métal sont ensuite retranchées des chaleurs totales correspondantes.

### Traitement des données

Le traitement des données est effectué grâce au logiciel Origin 5.0 fourni par Microcal pour les discopus **1a-b**, et le logiciel DIGITAM pour le discopus **3b**.<sup>163</sup> Les concentrations des solutions du discopus et de l'acétylcholine, le volume du ligand contenu dans l'ampoule de mesure ainsi que le volume des ajouts sont introduits simultanément dans ce programme. Les stœchiométries attendues des espèces sont également introduites.

Le logiciel intègre les pics obtenus lors du titrage afin de calculer la chaleur dégagée ou absorbée pour les différents ajouts. Lors du calcul, le logiciel tient compte de la dilution effectuée dans les mêmes conditions que le titrage.

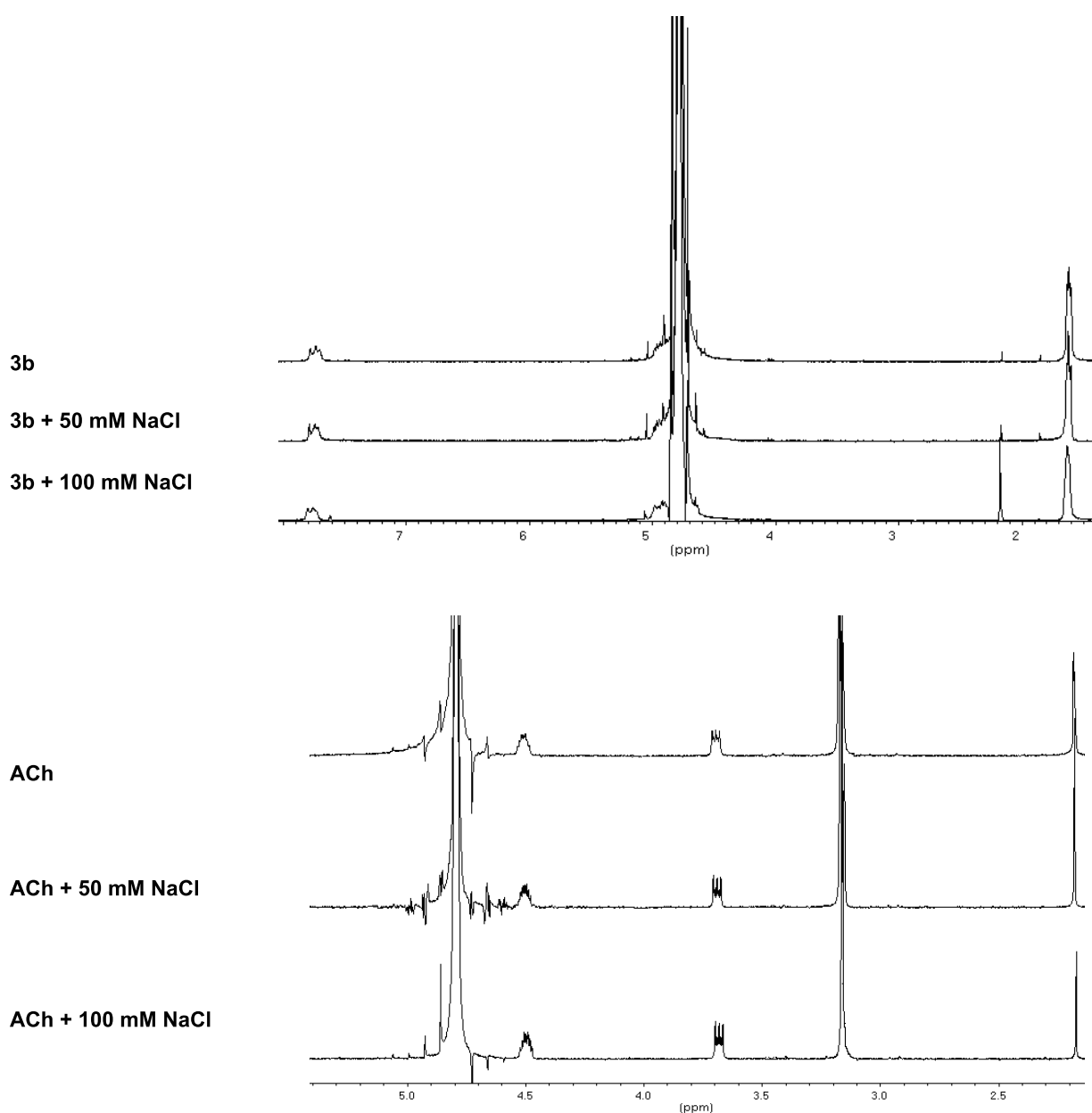
Les valeurs des enthalpies de complexation et les constantes de stabilité des complexes sont calculées par ce programme.

---

<sup>163</sup> D. Hallen, *Pure & Appl. Chem.*, **1993**, 65, 1527

### C Effet de sel sur les déplacements chimiques de l'acétylcholine et du récepteur 3b

Deux solutions à 1 mM de récepteur **3b** et d'Acétylcholine sont préparées dans D<sub>2</sub>O tamponnée (100 mM de Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>). 500 µL de chacune des solutions sont introduits dans 3 tubes RMN. Du Chlorure de sodium (un tube à 50 mM puis un autre à 100 mM) est alors ajouté. Aucune variation spectrale n'est observé, le sel NaCl n'influence ni le récepteur ni la cible, donc n'influence pas la complexation.



## D Dosage acido-basique du modèle 3b bis et du récepteur 3b

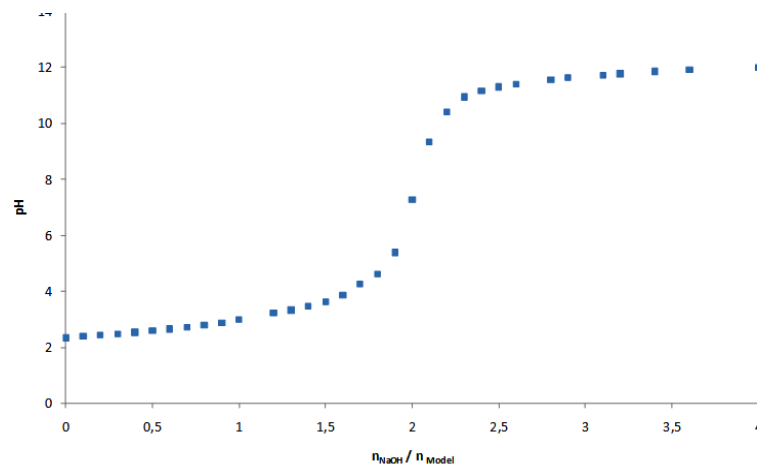
Des Solutions de récepteur (0,01 mmol) et du Modèle 3b bis (0,05 mmol) dans de l'eau milliQ (respectivement 5 mL and 9 mL) sont placées sous agitation à 25 °C. Une solution de NaOH (0,1N) est additionnée successivement (de 0,05 à 2 mL) et le pH est enregistré à chaque ajout.

La formule suivante est utilisée pour déterminer la valeur du pKa à l'équivalence.

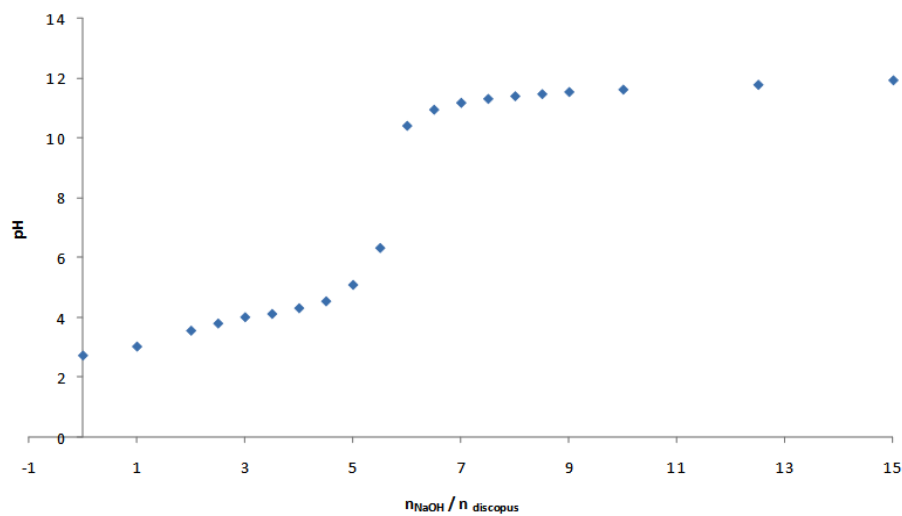
$$pKa = 2pH - pKe + \log (n_{acid}/(V_{acid}-V_{base}))$$

$$pKa_{\text{model}} = 4,30$$

$$pKa_{\text{Discopus}} = 4,35$$



**Figure C:** Titrage Acido-basique du récepteur modèle **3b bis** (0,05 mmol) par NaOH (0,1 N)



**Figure D:** Titrage Acido-basique du récepteur **3b** (0,05 mmol) par NaOH (0,1N)



## *E* Mode opératoire des études Infra-rouge

Les spectres Infra-rouge des *discopus* et de la cible, ainsi que des mélanges *discopus* : cible ont été enregistrés à l'aide d'un spectromètre ThermoNicolet Nexus 670 FTIR avec une résolution de séparation de bandes de  $4\text{ cm}^{-1}$ , par ajout de 50 scans. Les composés sont contenus dans une cellule en  $\text{BaF}_2$ , de longueur de chemin variable. Chaque spectre est mesuré à une concentration de 2,5 mM et la longueur de trajet optique est de  $250\ \mu\text{m}$  (dans le  $\text{CDCl}_3$  pour **1a-b** et  $\text{D}_2\text{O}$  pour **3b**). Les spectres additionnels du catéchol ont été réalisés à une concentration de 5 mM et 25 mM. Le spectre d'absorption du solvant a été soustrait à chaque spectre.

## *F* Dynamique moléculaire

La structure moléculaire du catéchol **X1** a été construite avec AMPAC 8.16. Une optimisation de géométrie a été réalisée à l'aide de l'hamiltonien AM1. La structure du catéchol a été ajoutée à la structure RX du *discopus* **1b**. Le structure du complexe **1b:X1** a fait l'objet d'une minimisation d'énergie utilisant une descente raide jusqu'à ce que le gradient de RMS soit inférieur à  $0,001\text{ kcal / mol / \AA}$ . Le champ de force (CVFF : Consistent Valence Field Force) du module de mécanique moléculaire, Discover, InsightII (Accelrys Inc) a été choisi pour l'évaluation du potentiel de l'énergie atomique et la fonction de frappe en raison de son applicabilité dans la manipulation d'un large éventail de systèmes biologiques. Les simulations de dynamique moléculaire ont été effectuées à une température de 300 K. Toutes les simulations ont été effectuées par le visualisateur InsightII sur un ordinateur SGI Octane.

Récepteur	1a	1b	2
Formule brute	<b>C<sub>90</sub>H<sub>66</sub>O<sub>12</sub>P<sub>6</sub></b>	<b>C<sub>102</sub>H<sub>86</sub>O<sub>24</sub>P<sub>6</sub></b>	<b>C<sub>72</sub>H<sub>132</sub>O<sub>6</sub>Si<sub>6</sub></b>
MM	<b>1524,30</b>	<b>1885,43</b>	<b>1262,33</b>
Crystal colour	colourless	colourless	colourless
Crystal size [mm]	0.10x0.10x0.25	0.5x0.2x0.1	0.03x0.15x0.27
Crystal system	monoclinic	monoclinic	trigonal
Space group	P 2 <sub>1</sub> /a	P 2 <sub>1</sub> /a	P 2 <sub>1</sub> /c
a (Å)	25.4815(8)	16.427(5)	17.895
b (Å)	21.1342(8)	18.561(6)	30.622(7)
c (Å)	19.4278(7)	27.026(9)	42.649(9)
α (°)	90.00	90.00	90
β (deg)	111.556(3)	94.52(2)	97.03(2)
γ (°)	90	90.00	120
V (Å <sup>3</sup> )	9730.7(6)	8214.64	23195.1
Z	4	4	4
D <sub>calc</sub> (g.cm <sup>-3</sup> )	1.362	1.202	1.108
T (K)	100	160(2)	120
λ (Kα)	1.54178	0.71073	0.75046
μ (mm <sup>-1</sup> )	1.689	0.02	0.075
2θ max (°)	71.87	39.56	44.00
Limiting indices	-30 ≤ h ≤ 26 0 ≤ k ≤ 25 0 ≤ l ≤ 23	-15 ≤ h ≤ 15 -17 ≤ k ≤ 17 -24 ≤ l ≤ 24	-
F (000)	568	3342	3132
reflns NUMBERS	48318	11362	22433
unique reflns.	9212	-	-
reflns used I > 2σ(I)	7667	6410	1435
no. of parameters	640	1046	-
restraints	0	0	13
GOF on F <sup>2</sup>	1.027	1.658	0.945
R <sub>1</sub> [I > 2σ(I)]	0.0826	0.2145	0.2021
wR <sub>2</sub>	0.1180	0.5128	0.097
max Δρ [eÅ <sup>-3</sup> ]	0.001	0.019	0.068

## Annexe 2

## Détermination de la stœchiométrie d'un complexe par RMN

L'évaluation des constantes d'association d'un complexe commence d'abord par la construction d'un modèle d'interaction. Pour cela la stœchiométrie du complexe aide à cette construction. La stœchiométrie des complexes formés peut être déterminée par RMN en utilisant la méthode de Job, la plus couramment utilisée.

## Méthode de Job

Les expériences ont lieu à un volume fixe de solvant deutéré (500  $\mu\text{L}$ ) mais mettent en œuvre des quantités relatives de réactifs différentes.

La méthode de Job est réalisée à concentration totale (récepteur + cible) constante (2 mM). C'est le rapport de volumes  $V_{\text{récepteur}}/V_{\text{cible}}$  qui varie au cours des tubes.<sup>164</sup> Cette dernière technique est ainsi également nommée méthode des variations continues.

Il est nécessaire de préalablement dénombrer les complexes formés par l'association entre le récepteur et la cible. Dans le cas où un seul complexe est en solution, sa stœchiométrie est alors connue. En revanche, la co-existence simultanée de plusieurs complexes dans le milieu rend l'utilisation de cette méthode un peu plus difficile à mettre en œuvre.

L'application de cette méthode nécessite que les systèmes étudiés soient en échange rapide à l'échelle de temps de la RMN. Par ailleurs, tous les réactifs doivent être solubles dans le solvant de l'expérience.

**Principe**

Considérons l'équilibre de formation du complexe (RS) (a) entre un récepteur R et un Substrat S :



Dans cette méthode des variations continues, une série de solutions est préparée à concentration totale M (b)

$$M = [R]_0 + [S]_0 \quad (\text{b})$$

<sup>164</sup> A. Job, *Ann. Chim. (Paris)* **1928**, 9, 113.

M reste constante quand le ratio des concentrations  $[R]^0/[S]^0$  varie de tube en tube, utilisant un mélange de différents volumes des deux composés R et S, de façon à ce que le volume total reste constant. Cela montre que la concentration du complexe  $[R_mS_n]$  a un maximum pour un ratio molaire x de S (ou R) égal à  $m/n$  (c).

$$X_S = \frac{[S]_0}{[S]_0 + [R]_0} \quad \text{(c)}$$

Ainsi une courbe de  $[R_mS_n]$  (ou d'autres propriétés) qui est une fonction linéaire de  $[R_mS_n]$  en fonction de x permet d'obtenir une courbe ayant un maximum à :

$$X = \frac{n}{n+m} = \frac{1}{1+m/n} \quad \text{(d)}$$

Avec des valeurs de zéro pour  $x = 0$  ou  $x = 1$ . Par exemple, la formation d'un complexe (RS) de stœchiométrie 1 :1 prédomine à l'équilibre, montrant un maximum à  $x = 0,5$  car  $m=n=1$ . Pour un cas de complexation 1 :2,  $m=1$  et  $n=2$ , x montre un maximum à 0,67 (2/3).

Les déplacements chimiques  $\delta$  observés sur les spectres RMN sont les valeurs moyennes pondérées des déplacements chimiques des espèces libres ( $\delta_l$ ) et complexées ( $\delta_c$ ). Dans nos cas, les déplacements chimiques des signaux de nos récepteurs varient peu significativement. C'est donc les signaux de la cible qui ont été suivis.

$$[S]_0 \cdot \delta = [S] \cdot \delta_l + [R_mS_n] \cdot \delta_c \quad \text{(e)}$$

Où  $[S]_0$ ,  $[S]$  et  $[R_mS_n]$  sont respectivement les concentrations en cible libre initiale, en cible libre en solution et en complexe.

La conservation de la matière donne l'expression de la concentration du récepteur dans le milieu :

$$[S] = [S]_0 - [R_mS_n] \quad \text{(f)}$$

L'équation (f) est introduite dans (e) afin d'exprimer la concentration en complexe en fonction de paramètres expérimentaux :

$$\begin{aligned}
 (\mathbf{e}) \Rightarrow [S]_0 \cdot \delta &= ([S]_0 - [R_m \cdot S_n]) \delta_l + [R_m \cdot S_n] \delta_c \\
 \Rightarrow [S]_0 \cdot \delta &= [S]_0 \cdot \delta_l + [R_m \cdot S_n] \cdot (\delta_c - \delta_l) \\
 \Rightarrow [S]_0 \cdot (\delta - \delta_l) &= [R_m \cdot S_n] (\delta_c - \delta_l)
 \end{aligned}$$

Donc, la concentration de complexe est la suivante :

$$[R_m \cdot S_n] = [S]_0 \cdot \frac{\delta - \delta_l}{\delta_c - \delta_l} = [S]_0 \cdot \frac{\Delta \delta}{\Delta \delta_{\max}} \quad (\mathbf{g})$$

Où  $[S]_0$  est choisie par l'expérimentateur (2 mM) et les variations de déplacements chimiques  $\delta_l$  et  $\delta$  sont connues par l'expérimentation. Les signaux des espèces libre et complexée sont en échange rapide à l'échelle de temps de la RMN, ce qui ne permet pas de connaître  $\delta_c$ .  $\Delta \delta_{\max}$  reste le déplacement chimique maximal engendré par la formation du complexe et est donc constant. Le graphe qui en découle est le produit du déplacement chimique des signaux de la cible par le ratio molaire de la cible, en fonction de ce même ratio molaire (**h**).

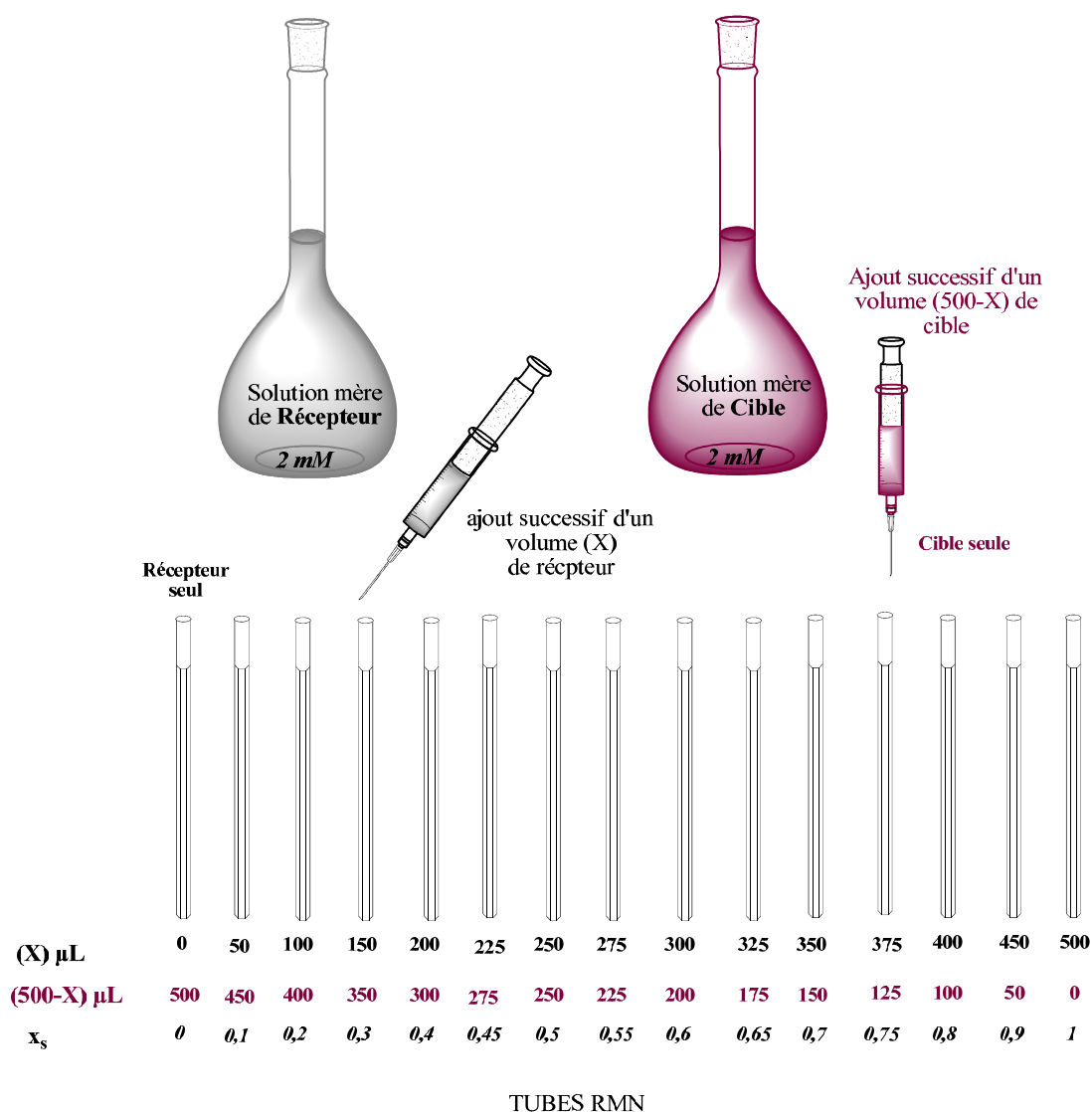
$$x \times \Delta \delta = \left( \frac{[R_m \cdot S_n] \times \Delta \delta_{\max}}{[S]_0} \right) \times x \quad (\mathbf{h})$$

Le maximum de cette courbe correspond à la concentration maximale en complexe  $[R_m \cdot S_n]$ . La valeur de  $x$  à ce maximum fournit la stœchiométrie du complexe (Equation **d**)

### **Mode opératoire**

Le volume de chaque échantillon est fixé à 500  $\mu\text{L}$ . Une solution mère de récepteur et une autre de cible sont préparées dans le solvant deutéré à une concentration 2 mM. La concentration totale est donc de 2mM au cours du titrage. Douze à quinze aliquots sont répartis dans des tubes RMN. Pour chaque tube, un volume  $X \mu\text{L}$  de la solution de récepteur est mélangé à un volume  $(500-X) \mu\text{L}$  de la solution de cible.  $X$  varie de 50 en 50  $\mu\text{L}$  ou de 25 en 25  $\mu\text{L}$  quand on s'approche du maximum de la courbe. Ainsi, les préparations contiennent une proportion R/S (R : récepteur et S : substrat) variant de 0 à 1 soit une fraction molaire  $x$  allant de 1 à 0.

Après homogénéisation, chaque échantillon est étudié par la RMN  $^1\text{H}$  et fournit pour chaque valeur de  $x$  un déplacement chimique  $\delta$  correspondant.



### Analyse

La courbe de Job est tracée en reportant le produit  $\Delta\delta \cdot x$  en fonction de  $x$ .

L'allure de la courbe indique la présence d'un ou plusieurs complexes. L'abscisse  $x$  correspondant au maximum de la courbe en cloche indique la stœchiométrie du complexe. Dans le cas où un seul complexe est formé dans le milieu, la courbe est symétrique (gaussienne). Dans le cas où plusieurs complexes sont formés, la coexistence de complexes de stœchiométrie différente induit une dissymétrie de la courbe.

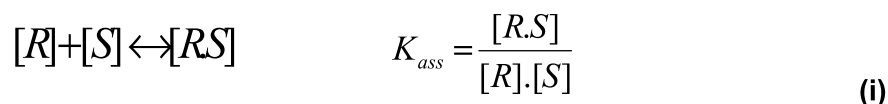
## Annexe 3

Détermination des constantes d'association par titrages RMN par suivi  $^1\text{H}$  et  $^{31}\text{P}$ .

Les études de complexation d'aromatiques et d'ammoniums vis-à-vis des deux familles de récepteur ont été menées dans différents solvants ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{D}_2\text{O}$ ). Par une étude des spectres RMN  $^1\text{H}$ , les points expérimentaux seront confrontés à un modèle mathématique grâce à une régression non linéaire des moindres carrés.

**Modèle mathématique de la formation d'un complexe de stœchiométrie 1:1**

Nous étudions la formation d'un complexe de type 1:1 entre une cible (S, pour Substrat) et un récepteur (R) selon l'équation chimique suivante, régie par la constante thermodynamique  $K_{\text{ass}}$  :



Où [R], [S], et [RS] sont les concentrations des espèces libres de récepteur, de cible et du complexe RS

Comme expliqué précédemment (Annexe 2), ce sont les signaux de la cible (substrat) qui sont suivis. Vu que l'échange est rapide entre les signaux du substrat S et du complexe RS, nous n'observons qu'une moyenne pondérée des deux espèces,  $\delta_{\text{obs}}$  (j)

$$\delta_{\text{obs}} = x_S \delta_S + x_{RS} \delta_{RS} \quad (\text{j})$$

Où  $\delta_{\text{obs}}$  est le déplacement chimique des noyaux du substrat,  $\delta_S$  le déplacement du substrat libre et  $\delta_{RS}$  le déplacement du complexe pur.  $x_S$  et  $x_{RS}$  sont respectivement les fractions molaires du substrat et du complexe (k1, k2).

$$x_S = \frac{[S]}{[S] + [RS]} \quad (\text{k1})$$

$$x_{RS} = \frac{[RS]}{[R] + [RS]} \quad (\text{k2})$$

et  $x_{RS} + x_S = 1 \quad (\text{k3})$

## Annexes

En incorporant (j) à (k3), on obtient :

$$\delta_{bs} = (1 - \chi_{RS})\delta + \chi_{RS}\delta_s = \chi_{RS}(\delta_s - \delta) + \delta$$

Selon l'équation(k2)  $\delta_{obs}$  peut alors s'écrire :

$$\delta_{bs} = \frac{[RS](\delta_s - \delta)}{[R] \times [S]} + \delta \quad (l)$$

Nous disposons de deux équations de la Conservation de la matière :

$$[R]_0 = [R] + [RS] \quad (m1)$$

$$[S]_0 = [S] + [RS] \quad (m2)$$

En remplaçant (m1) dans (l) l'expression suivante est obtenue :

$$[RS] = \frac{[R]^\circ(\delta_{obs} - \delta)}{(\delta_s - \delta)} = [R]^\circ \times \frac{\Delta\delta_{obs}}{\Delta\delta_{max}} \quad (n)$$

Où  $(\delta_{obs} - \delta) = \Delta\delta_{obs}$  et  $(\delta_s - \delta) = \Delta\delta_{max}$

Selon les équations de la conservation de la matière et l'expression (i) de  $K_{ass}$ , nous pouvons obtenir l'équation du second degré suivante:

$$K_{ass} = \frac{[RS]}{([S]^\circ - [RS]) \times ([R]^\circ - [RS])}$$

$$K_{ass} = \frac{[RS]}{[R]^\circ[S]^\circ - [RS]([R]^\circ - [S]^\circ) + [RS]^2}$$

$$[RS]^2 + [R]^\circ[S]^\circ - [RS]([R]^\circ + [S]^\circ + 1/Ka) = 0 \quad (o)$$

La solution de (o), après calcul du Discriminant, sont donc :

$$[RS] = \frac{[R]^\circ + [S]^\circ + 1/Kass - \sqrt{([R]^\circ + [S]^\circ + 1/Kass)^2 - 4[R]^\circ[S]^\circ}}{2} \quad (p)$$



En remplaçant l'équation (n) dans (p) l'expression exacte du déplacement chimique observé sur la cible en fonction des paramètres connus qui sont :  $[R]^0$ ,  $[S]^0$ ,  $K_{ass}$ ,  $\Delta\delta_{max}$  est :

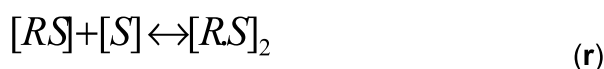
$$\Delta\delta_{obs} = \frac{\Delta\delta_{max}}{2} \times \left\{ [R]^0 + [S]^0 + 1/K_{ass} - \sqrt{([R]^0 + [S]^0 + 1/K_{ass})^2 - 4[R]^0[S]^0} \right\} \quad (q)$$

Nous avons donc montré que la variation du déplacement chimique du proton est une fonction non linéaire de la concentration en cible présente dans le milieu. La concentration initiale de discopus  $[H]_0$  est connue de l'expérimentateur et la valeur de  $\Delta\delta_{obs}$  est facilement mesurable sur les spectres. Ainsi, les autres paramètres  $\Delta\delta_{max}$  et  $K_{ass}$  caractéristiques du complexe, peuvent être déterminés.

### Principe et Mode opératoire (Annexe 2)

#### Modèle mathématique de la formation d'un complexe de stœchiométrie 1:2

En supplément de l'équation (i), l'équation (r) vient s'ajouter :



Deux constantes d'associations peuvent être alors exprimées sous la forme :

$$K_{11} = \frac{[RS]}{[R].[S]} \quad K_{12} = \frac{[RS]^2}{[RS].[S]} \quad (s)$$

La concentration en substrat étant présente dans les deux formules, elle peut devenir solution de l'équation du troisième degré suivante (t) :

$$K_{11}K_{12}[S]^3 + K_{11}(2K_{12}[R]^0 - K_{12}[S]^0 + 1) \times [S]^2 + (K_{11}[R]^0 - K_{11}[S]^0 + 1) \times [S] - [S]^0 = 0 \quad (t)$$

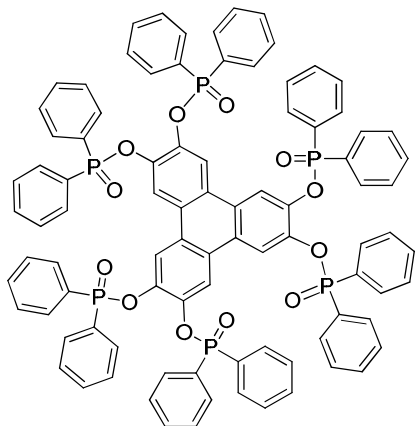
$$\text{Où} \quad [R]_0 = [R] + [RS] + [RS]_2$$

$$[S]_0 = [R] + [RS] + 2[RS]_2$$

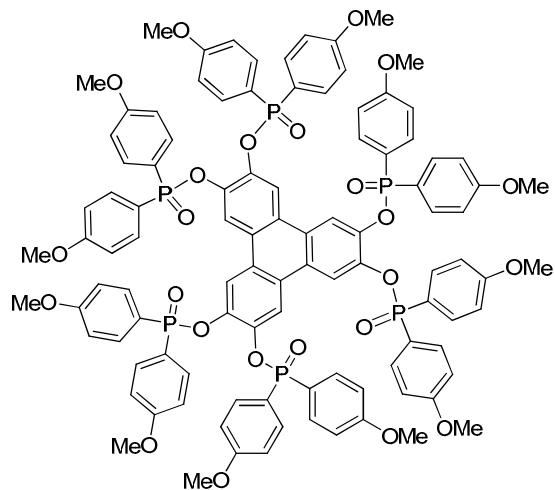
Des logiciels de calculs sont très utiles dans ces cas de systèmes à équilibres multiples. C'est le logiciel HypNMR 2006, qui a été utilisé pour déterminer les constantes d'association  $K_1$  et  $K_2$  des complexes formés (de stœchiométrie 1:2).

## Annexe 4

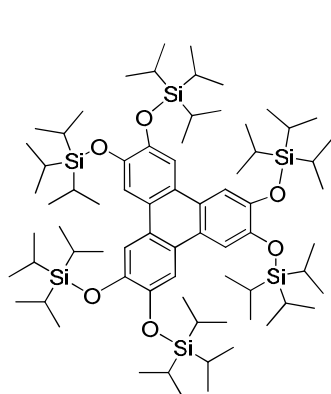
## Structures chimiques des molécules synthétisées



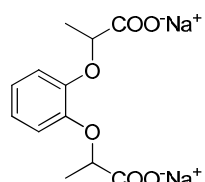
1a



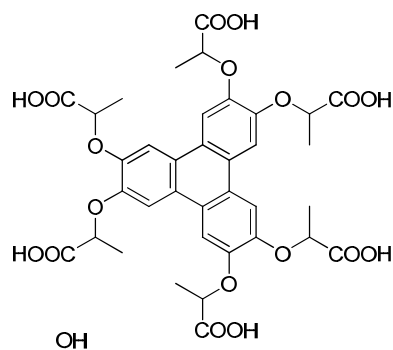
1b



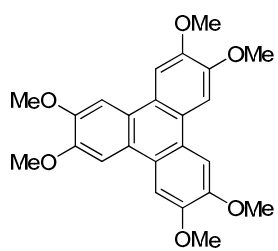
2



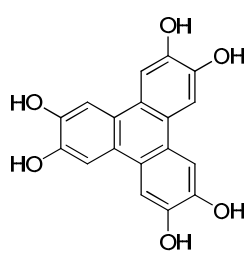
3a bis



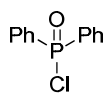
3a



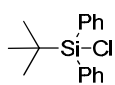
4



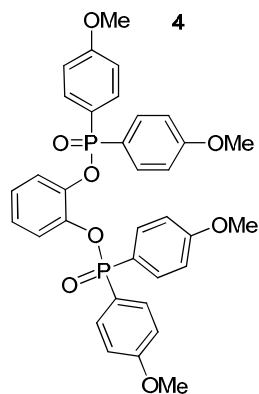
5



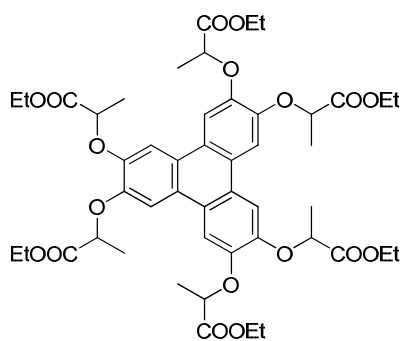
6



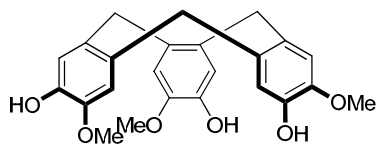
7



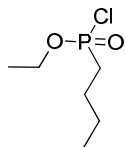
8



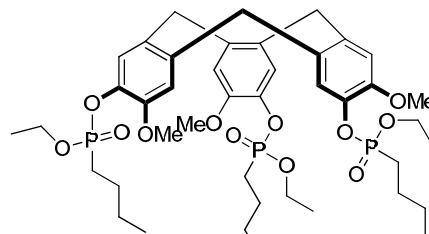
9



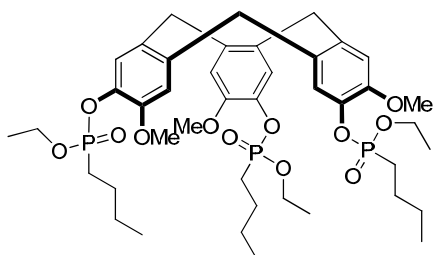
10



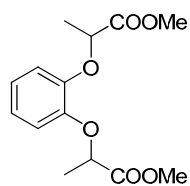
11



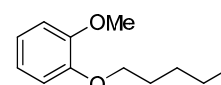
12



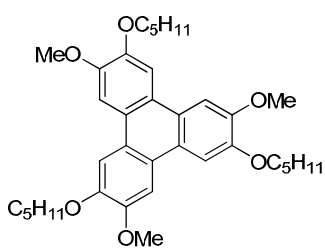
13



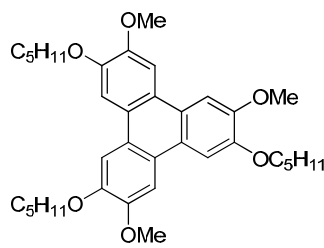
14



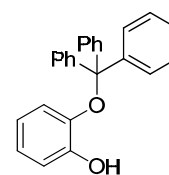
15



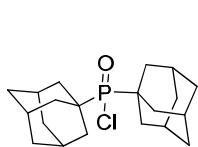
16



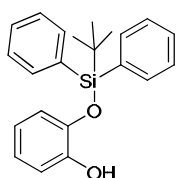
17



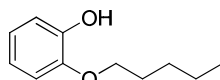
18



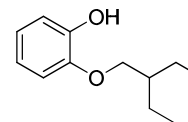
19



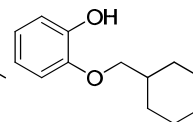
20



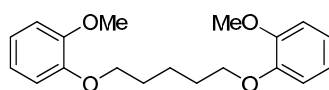
M1



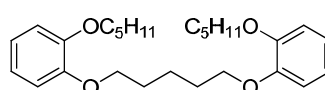
M2



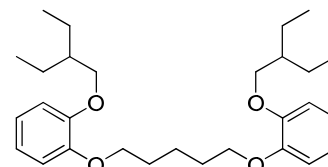
M3



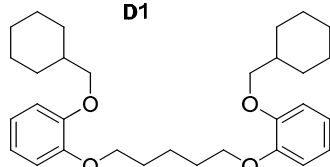
D1



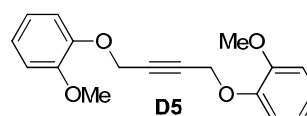
D2



D3



D4



D5