
Synthèse de cryptophanes par auto-assemblage : vers la reconnaissance sélective d'anions dans l'eau

Résumé : Rapport de stage d'une durée de 8 semaines, portant sur la synthèse d'un cryptophane azoté. L'utilisation des cryptophanes développe de plus en plus d'intérêts et de nombreux articles ont été publiés à propos de leur utilité en tant que molécule cage pour l'encapsulation d'espèces neutres ou cationiques. Avec un cryptophane azoté il pourrait être réalisable d'encapsuler sélectivement des anions en milieu acide, ce qui serait une première pour un cryptophane purement organique. Le stage consistera à synthétiser ce cryptophane.

Mots clefs : cryptophane, reconnaissance d'anions, encapsulation sélective, chimie supramoléculaire

Stage encadré par :

Dr Nicolas de Rycke – Martin Doll

nicolas.de-rycke@ens-lyon.fr

martin.doll@ens-lyon.fr

Laboratoire de Chimie de l'ENS de Lyon
Groupe de chimie supramoléculaire et stéréochimie
UMR CNRS n5182
46, allée d'Italie, 69007 Lyon
<http://www.ens-lyon.fr/CHIMIE>

Remerciements

Je tiens d'abord à remercier Mme Chantal Andraud pour avoir accepté ma demande de stage au laboratoire de chimie de l'ENS de Lyon.

Un très grand merci à Nicolas de Rycke qui nous a accompagné durant ces 8 semaines de stage avec beaucoup de patience et d'humour. Merci pour sa présence tout au long du stage, de sa disponibilité. Merci de m'avoir fait apprécier ce qui sera, peut-être, ma seule expérience en chimie expérimentale.

Un tout aussi grand merci pour Martin Doll avec qui j'ai passé de très bons moments au laboratoire et qui a su m'encadrer durant ces 8 semaines. J'espère que la suite se passera aussi bien.

Merci à Christian Melkonian pour avoir eu la patience et la sympathie de bien vouloir s'occuper de mon ordinateur. Merci à Jean-Christophe Mulatier et Delphine Pitrat de nous avoir accueilli dans leur laboratoire. Merci à Orsola pour les moments partagés et l'aide et le savoir qu'elle m'a transmis.

Enfin merci beaucoup Titouan avec qui j'ai passé de très bon moments tout au long du stage. Je ne l'aurais sans doute pas autant apprécié avec d'autres personnes. Merci à Aurore, Quentin et Liam d'avoir été là et m'avoir permis de passer un stage très agréable.

Table des matières

Introduction	1
La naissance de la chimie supramoléculaire	1
Objectifs du stage	1
1 Bibliographie	1
1.1 Systèmes « hôte-invité »	1
1.1.1 Les interactions faibles	1
1.1.2 Le facteur géométrique	2
1.2 Les cryptophanes	2
1.2.1 Stéréoisoméries et symétries	3
1.2.2 Conformations du CTB	3
1.2.3 Stratégies de synthèse des cryptophanes	4
1.3 La reconnaissance d'anions	5
2 Synthèse de la cage, résultats et analyse	7
2.1 Stratégie de synthèse de l'aza-cryptophane 1	7
2.2 Formation du composé 4 précurseur de l'aza-CTB	8
2.3 Synthèse de l'aza-CTB 3	9
2.4 Synthèse des « linkers »	9
2.5 Formation du précurseur de l'aza-cryptophane	11
2.6 Cyclisation du précurseur 2 : formation du cryptophane 1	11
Conclusion	12

Liste des abréviations et symboles

CTB	Cyclotribenzylène
CTV	Cyclotrивeratrylène
RMN	Résonance Magnétique Nucléaire
δ	Déplacement Chimique
ppm	Parties par million
DCM	Dichloromethane
DIPEA	Diisopropylethylamine
DHP	Dihydropyrane
THP	Tetrahydropyrane
PPTS	Paratoluènesulfonate de Pyridinium
THF	Tetrahydrofurane
DMF	Diméthylformamide
Et₂O	Ether diéthylique
AcOEt	Ethanoate d'éthyle
AcOH	Acide éthanoïque
ATP	Adénosine triphosphate
ADN	Acide désoxyribonucléique
équiv.	Nombre d'équivalent
Et₃N	Triéthylamine

Introduction

La naissance de la chimie supramoléculaire

La chimie organique est née au milieu du XIX^e siècle et a connue un très grand essor depuis. En 1968, Jean-Marie Lehn, Charles Pedersen et Donald J. Cram mettent au point des molécules « cages » qui ont la propriété de complexer des entités dans des cavités moléculaires prévues à cet effet. De plus ils réussirent à mettre en évidence une sélectivité entre les molécules dites « hôtes » et les molécules « invitées ». Ces découvertes leur valurent le Prix Nobel de chimie en 1987. Cette chimie « au-delà de la molécule » ^[11] comme le dit J.-M. Lehn est appelée chimie supramoléculaire. Elle n'est pas basée, comme la chimie moléculaire, sur les créations et ruptures de liaisons covalentes mais sur d'autres types d'interactions entre ces différentes entités.

Depuis cette chimie a été longuement étudiée et est utilisée de nos jours aussi bien en médecine pour le transport d'agents biologiques^[17] où en chimie analytique pour étudier la présence de cations grâce à des biosondes pour l'imagerie du xénon 129^[14].

Objectifs du stage

Les cryptophanes sont bien connus pour leur capacité d'encapsulation envers une espèce neutre ou cationique. Nous allons tenter de mettre en évidence l'encapsulation d'espèces anioniques à l'aide d'un cryptophane azoté en milieu acide. L'encapsulation d'anions présente des enjeux très importants autant au niveau environnemental que médical. Une précédente étude a réussi à encapsuler des anions à l'aide d'un cryptophane hexacomplexé par un complexe de ruthénium^[15]. Ici, le cryptophane purement organique devrait encapsuler des anions, ce qui serait une première dans l'histoire des cryptophanes.

1 Bibliographie

1.1 Systèmes « hôte-invité »

Les systèmes « hôte-invité » concernent les différents complexes supramoléculaires dans lesquels une molécule dite « hôte » va pouvoir complexer au sein de sa cavité une entité (molécule, ion, atome) plus petite dite « invitée ». Cette complexation dépend de nombreux paramètres tant au niveau des interactions entre les deux molécules qu'au niveau géométrique pour que l'invité puisse s'insérer dans l'hôte sans problème. On verra que ces différents paramètres peuvent être optimisés afin de créer une forte sélectivité de l'hôte envers les différentes entités pouvant servir d'espèces invitées.

1.1.1 Les interactions faibles

Ces propriétés d'« encapsulation » s'expliquent par des interactions faibles mentionnées ci-dessous^[4] :

- *Les interactions ion-dipôle* : alignement d'un dipôle en présence d'une charge (50-200 kJ/mol)
- *Les interactions de Van der Waals* : ensemble d'interactions non dirigées (5-50 kJ/mol)
- *Les liaisons hydrogène* : liaisons entre un atome électronégatif et un hydrogène lié à un atome électronégatif (5-120 kJ/mol)
- *Les interactions π -cation* : interaction entre un système π (cycle aromatique) riche en électrons et un cation (≈ 100 kJ/mol)
- *Les interactions π -anion* : interaction entre un système π (cycle aromatique) pauvre en électrons et un anion (20-70 kJ/mol)

1.1.2 Le facteur géométrique

En 1894, en travaillant sur les enzymes, Emil Fisher se rend compte d'une reconnaissance entre les enzymes et leur substrat^[7]. Une reconnaissance similaire a lieu avec les cryptophanes, les cages peuvent encapsuler de manière sélective certaines entités. Plus il y a de site d'interactions hôte/invité plus la constante de complexation sera importante et la cage sélective. Plusieurs critères interviennent pour justifier cette sélectivité :

- stérique : la taille de la cavité devrait être proche de celle de la particule. En effet J. Rebek^[12] a montré que l'encapsulation d'entités était optimale si :

$$\frac{\text{Volume de Van der Waals de l'espèce invitée}}{\text{Volume de la cavité de l'hôte}} = 0.55 \pm 0.09$$

- nombres d'interactions : plus un hôte aura d'interactions stabilisantes avec l'espèce invitée plus celui-ci sera sélectif.

Un récepteur cyclique possède une constante d'association avec la particule invitée en moyenne 10 fois plus grande que son homologue linéaire. Ainsi la plupart des récepteurs dans la littérature sont des espèces cycliques^[5].

Il existe de nombreuses familles de récepteurs : les β -cyclodextrines, les cavitands, les hémicryptophanes, les cryptophanes... Nous nous intéresserons plus particulièrement aux cas des cryptophanes.

1.2 Les cryptophanes

Les cryptophanes sont des molécules macrocycliques ayant une structure en forme de cage. Ils comportent en général trois chaînes pontantes de longueurs modulables refermées à chaque extrémité par une unité CTB (cyclotribenzylène), un exemple est proposé en figure 1. La première synthèse a été réalisée par André Collet et ses collaborateurs en 1981^[10], qui fonda par la suite le laboratoire de chimie supramoléculaire à l'École Normale Supérieure de Lyon. Dû à la diversification des chaînes pontantes et des différentes unités CTB ainsi qu'à la complexité de ces molécules, on adoptera une nomenclature plus pratique. Ainsi pour parler du cryptophane **A** on notera : [222](OMe)₆. En effet ses trois chaînes pontantes possèdent 2 atomes de carbone : [222] et ses unités CTB portent chacune 3 groupes methoxy soit : (OMe)₆. De même, lorsqu'il y a encapsulation d'une espèce invitée (exemple : ici Na⁺) au sein d'un cryptophane, on notera : « invités@hôte » : Na⁺@[222](OMe)₆.

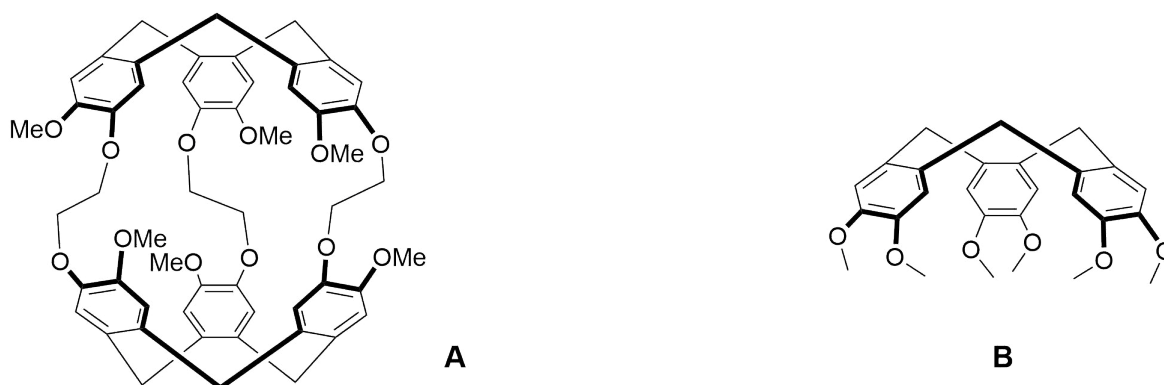


FIGURE 1 – Composé **A** : Cryptophane [222](OMe)₆; Composé **B** : un exemple d'unité CTB : le cyclotrivératrylène

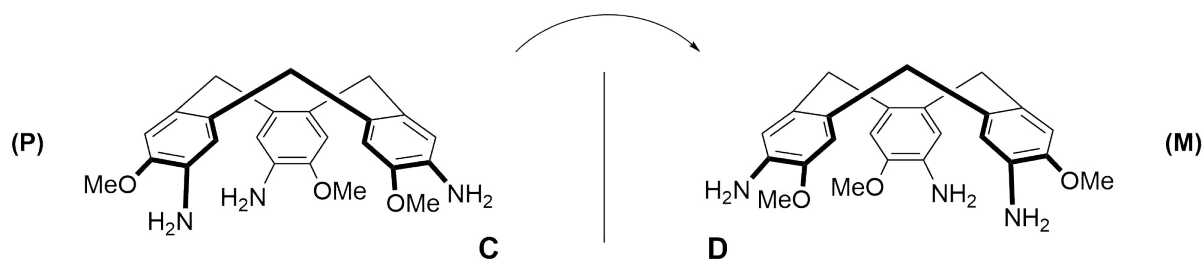


FIGURE 2 – Chiralité planaire d'une unité CTB

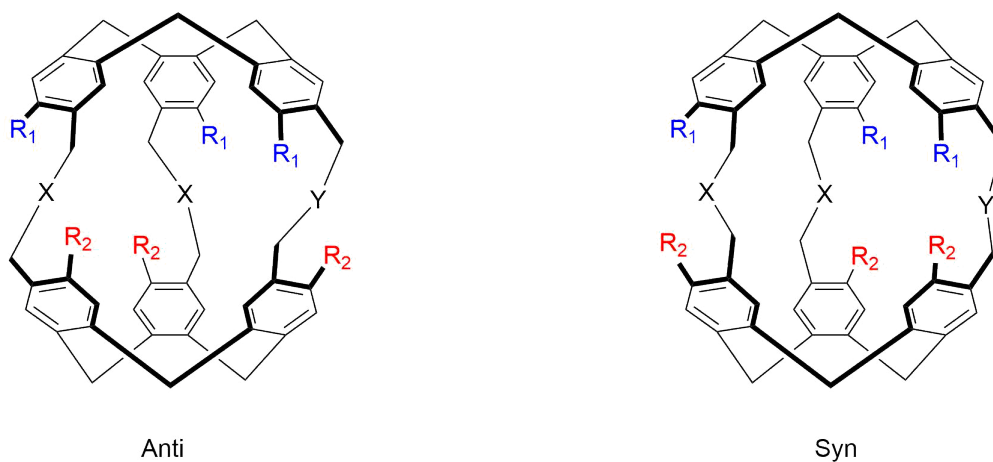
1.2.1 Stéréoisoméries et symétries

Il existe des stéréoisoméries sur ces cages :

- Chiralité planaire du chapeau : (M) ou (P) donc plusieurs stéréoisomères possibles pour les cryptophanes (figure 2) ;
- Il existe plusieurs façons de relier les CTB en fonction des configurations des chaînes pontantes : *syn* ou *anti*, comme montré en figure 3. Les cryptophanes *syn* sont achiraux s'ils possèdent les 2 mêmes unités CTB, en effet ils possèdent alors un plan de symétrie orthogonal aux trois chaînes pontantes. Mais un cryptophane *syn* qui ne possède pas les mêmes unités CTB sera chiral. En revanche, les cryptophanes *anti* sont chiraux qu'importe si les deux unités CTB soient les mêmes ou pas.

On peut lister leurs différents groupes de symétries pour les cryptophanes généraux de la figure 3 :

- $R_1=R_2$ et $X=Y$: le *syn* sera C_{3h} les *anti* seront D_3 .
- $R_1 \neq R_2$ et $X=Y$: *syn* et *anti* sont C_3 .
- $R_1=R_2$ et $X \neq Y$: le *syn* sera C_s les *anti* seront C_2 .
- $R_1 \neq R_2$ et $X \neq Y$: *syn* et *anti* sont C_1 .

FIGURE 3 – Cryptophane général *syn* ou *anti*

1.2.2 Conformations du CTB

Bien que la plus stable soit généralement la conformation « cône » de symétrie C_3 , un autre conformère appelé « selle » de symétrie C_1 existe dont la barrière énergétique est d'environ 100 kJ/mol. De plus le CTB possède une barrière d'énantiomérisation pour le passage du CTB (P) au CTB (M) de 100 kJ/mol.^[2]

1.2.3 Stratégies de synthèse des cryptophanes

Il existe 3 différentes stratégies de synthèse des cryptophanes^[4] :

1. La méthode directe : on synthétise le groupement correspondant à un tiers du cryptophane et contenant déjà une chaîne pontante. Ensuite, une cyclisation directe donne le cryptophane attendu (6 alkylations de Friedel-Crafts), la synthèse suivante a été réalisée avec un rendement de l'ordre de 18 %^[1] (figure 4).

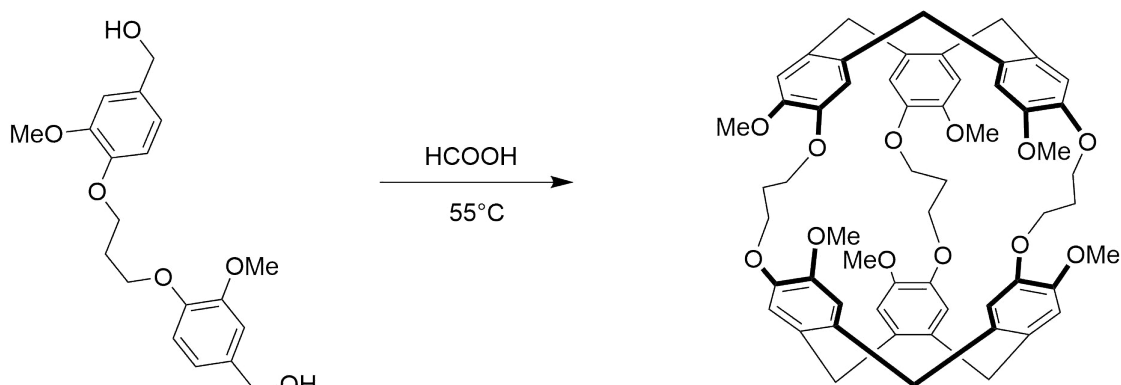


FIGURE 4 – Méthode directe de formation du cryptophane [333](OMe)₆

2. La méthode template : on synthétise le CTB puis on lui greffe les 3 bras contenant les 3 cycles aromatiques et la cyclisation finale a lieu par des réactions d'alkylation de Friedel-Crafts, une telle synthèse a été mise en place par l'équipe d'André Collet et le cryptophane a été obtenu avec un rendement de 77 %^[8] (figure 5).

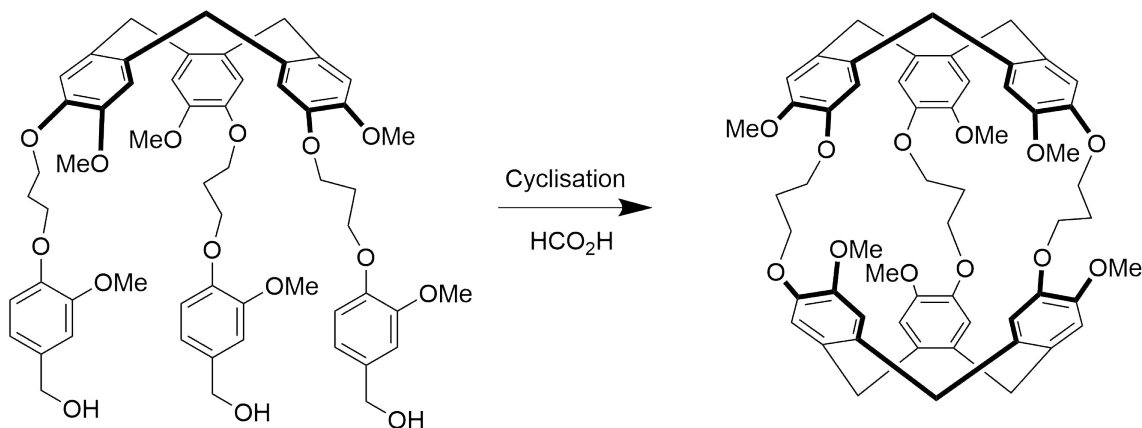
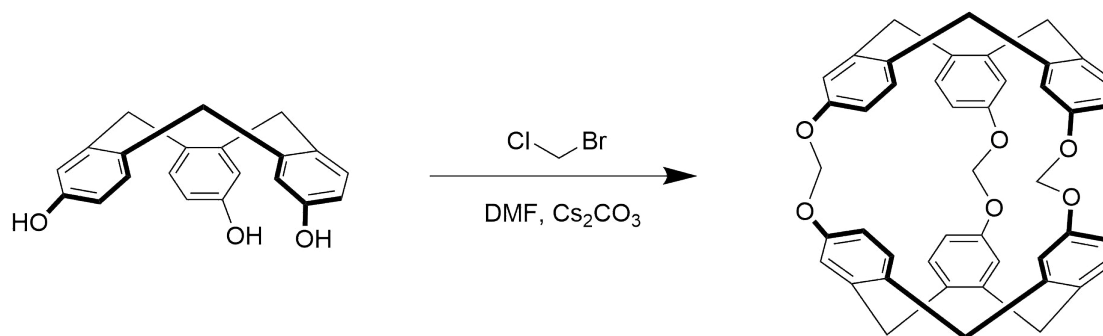
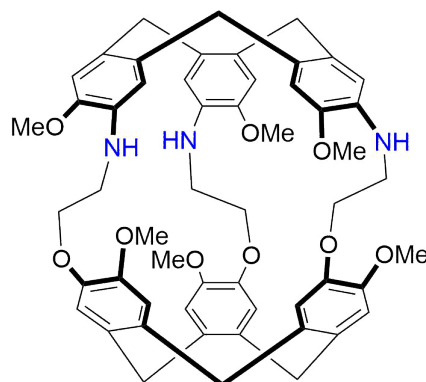


FIGURE 5 – Méthode template de formation du cryptophane [333](OMe)₆

3. La méthode de couplage : on forme les deux unités CTB au préalable puis on les couple afin de former le cryptophane, une synthèse de ce type a été réalisée par B. Rousseau et ses collaborateurs, ils ont obtenu le cryptophane de la figure 6 avec un rendement de 12 %^[16].

FIGURE 6 – Méthode de couplage de formation du cryptophane [111](H)₆

La famille des cryptophanes est donc très vaste vu le nombre de chaînes pontantes et de CTB synthétisables qui peuvent s'assembler. Les choix du volume de la cavité et des hétéroatomes présents au sein de ce macrocycle peuvent être décisif dans leur propriété d'encapsulation vis-à-vis de certaines espèces. Nous nous sommes plus particulièrement intéressé à un cryptophane azoté : l'aza-cryptophane triaza-[222](OMe)₆ (figure 7).

FIGURE 7 – Cryptophane **1** : triaza-[222](OMe)₆

1.3 La reconnaissance d'anions

Avec la découverte des liaisons hydrogènes, des interactions de type π -anion et des interactions coulombiennes la reconnaissance d'anions par des macrocycles ou des molécules imbriquées a très vite trouvé sa place dans la recherche en chimie supramoléculaire. En effet, les anions ont un très grand rôle dans la chimie du vivant : l'ADN est une espèce anionique, les enzymes comme l'ATP le sont aussi et les halogénures ont aussi une grande importance dans la croissance, mais les anions ont aussi un fort impact naturel, ils sont les principales causes des pluies acides et sont aussi présents dans les fertilisants souvent polluant... Il y a donc de nombreux intérêts à s'intéresser à leur reconnaissance et leur complexation^[13].

Un problème vient du fait que ces reconnaissances sont basées sur des interactions ions-dipôles et des liaisons hydrogènes entre l'anion et la molécule « hôte » mais celles-ci sont minoritaires en milieu aqueux par rapport à celles entre l'anion et l'eau. Cette reconnaissance est donc efficace dans les milieux organiques polaires et aprotiques mais reste difficile dans les milieux aqueux, où elle trouverait vraiment son utilité première.

L'encapsulation d'anions par des cryptophanes n'est pas une première. En effet une étude^[15] a montré

qu'un cryptophane hexacomplexé par des complexes de ruthénium pouvait encapsuler des anions de type CF_3SO_3^- (figure 8).

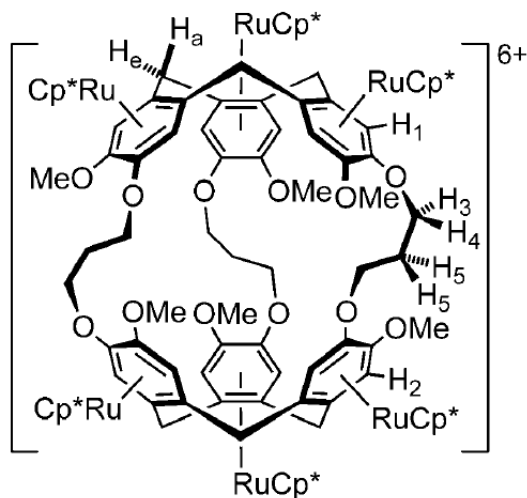


FIGURE 8 – Cryptophane $[333](\text{OMe})_6$ complexé par 6 complexes $[\text{RuCp}^*]^+$

Le but serait de montrer qu'en milieu acide ($\text{pH} < 4$, en effet $\text{p}K_{a\text{PhNHR}/\text{PhNH}_2\text{R}^+}=4$) notre cryptophane **1** azoté (figure 7) pourrait avoir des propriétés d'encapsulation similaire vis-à-vis des anions. Cela permettrait d'obtenir une cage à anions purement organique.

2 Synthèse de la cage, résultats et analyse

2.1 Stratégie de synthèse de l'aza-cryptophane 1

Afin de former l'aza-cryptophane **1** recherché, une méthode de type « template » est envisagée. Pour cela on pourrait passer du CTB **2**, fonctionnalisé par trois anilines, au cryptophane **1** par des réactions d'alkylations de type Friedel-Crafts. La formation du précurseur aniline **2** pourrait venir d'un CTB anilide avec trois groupements bromoacétanilide (composé **3**). Afin d'obtenir **2** à partir de **3**, une réaction d'alkylation par trois équivalents d'un dérivé d'alcool benzylique est envisageable. La présence des groupements protecteurs THP est nécessaire pour faciliter la solubilité et la purification de l'intermédiaire **2**. En effet en l'absence de ces groupements, la présence de trois groupes hydroxy donnerait au composé **2** une trop grande affinité avec la silice pour pouvoir être purifié par colonne sur gel de silice.

Un composé pouvant facilement subir une cyclisation par des réactions de type Friedel-Crafts pourrait facilement donner le composé **3**. Ainsi, une possibilité est d'utiliser le composé **4**. Ce précurseur **4** est facilement synthétisable par une double acylation sur l'alcool et l'aniline. Pour cela une simple réduction des groupes nitro et acide benzoïque du composé **5** permettrait de les rendre nucléophiles. On peut ensuite utiliser leur nucléophilie en vu de réaliser la diacylation grâce au bromure de bromoacétyl (figure 9).

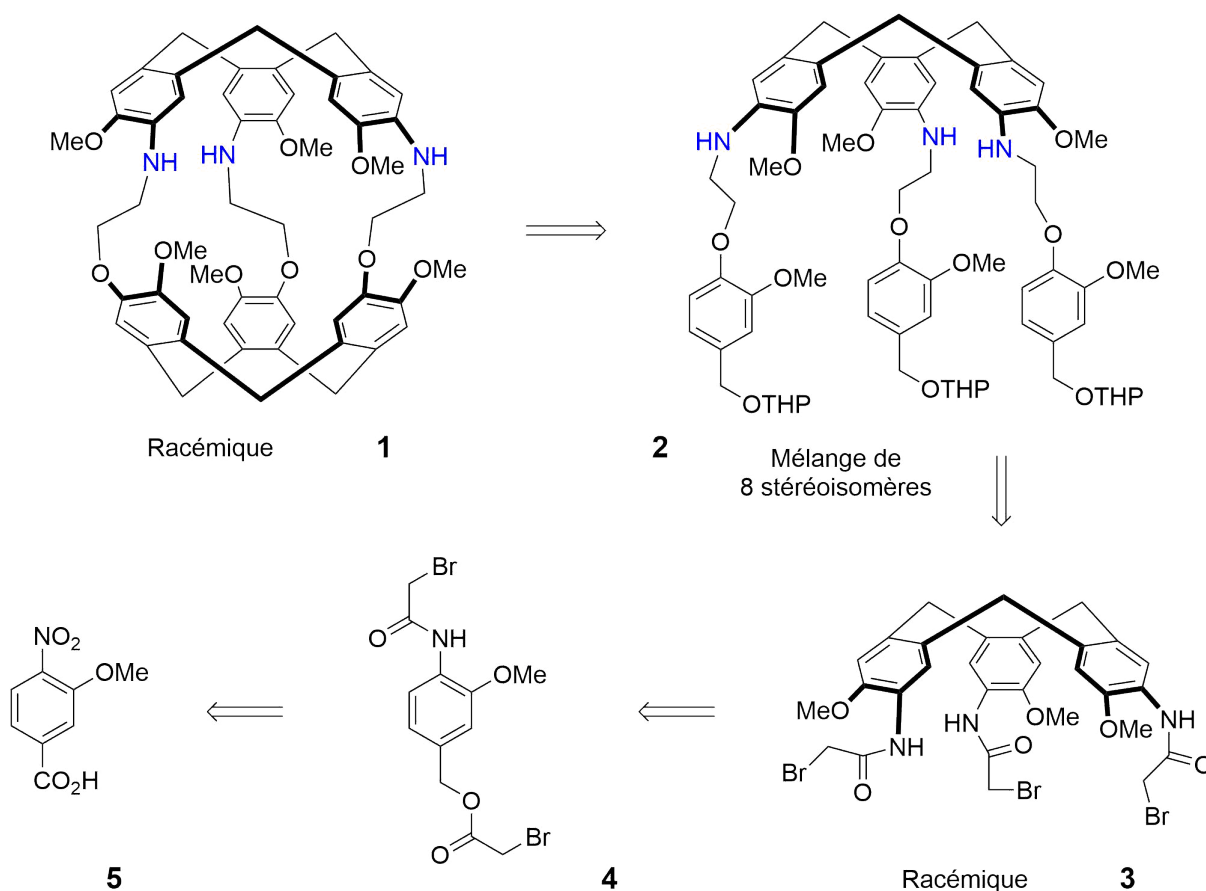


FIGURE 9 – Schéma rétrosynthétique de l'obtention du composé **1** à partir du composé commercial **5**

2.2 Formation du composé 4 précurseur de l'aza-CTB

Le substrat de départ de cette synthèse est l'acide 3-methoxy-4-nitrobenzoïque. Ce produit a été formé au préalable (70 grammes) au laboratoire avant mon arrivée. La première étape consiste à réduire sa fonction acide en utilisant du borane afin d'obtenir l'alcool benzylique correspondant. On aura ainsi une fonction capable de réaliser une acylation. Cette réaction a été réalisée deux fois et le composé **6** a été obtenu (7,99 et 7,92 grammes) après précipitation dans un mélange Et₂O/éther de pétrole avec des rendements de 86 et 85 %. La réaction est donc bien reproductible. L'apparition, en RMN ¹H, d'un doublet à 4,8 ppm intégrant pour deux protons montre bien l'apparition d'un groupe CH₂ peu déblindé qui correspond au carbone qui portait la fonction acide carboxylique.

Afin d'obtenir la deuxième fonction nucléophile on va réduire le groupe nitro avec de l'hydrazine catalysée par du palladium sur charbon dans le méthanol. La réaction doit se faire sous argon au risque que le dihydrogène réagisse avec le dioxygène ambiant. Après filtration sur célite on obtient le composé **7** (6,97 et 7,62 grammes) avec des rendements quantitatifs pour les deux réactions. On a donc un bon précurseur pour former le composé **4** grâce aux deux fonctions nucléophiles pouvant être acylés dans la réaction à venir.

Le précurseur du CTB **4** est obtenu (3,12 et 10,88 grammes) en réalisant une diacylation du bromure de bromoacétyl dans le THF en présence d'une base (DIPEA) pour piéger le HBr formé. L'esterification de l'alcool benzylique n'est pas nécessaire pour les réactions de Friedel-Crafts à venir mais ne pose aucun problème. Le bromure de bromoacétyl est ajouté lentement et après une purification sur colonne de silice on obtient le produit diacylé **4** avec des rendements allant de 40 à 58 % : la réaction ayant été réalisée 2 fois, elle est bien reproductible. La présence de singulets en RMN ¹H à 4,03 et 3,87 ppm intégrant pour deux protons montrent bien la présence des deux CH₂ venant des bromures de bromoacétyl (respectivement celui de l'anilide et celui de l'ester). De plus le déblindage d'un proton aromatique qui passe de 6,7 à 8,3 ppm correspond au proton le plus proche de l'anilide tandis que les autres protons aromatiques subissent un déblindage de seulement 0,2 ppm (figure 10).

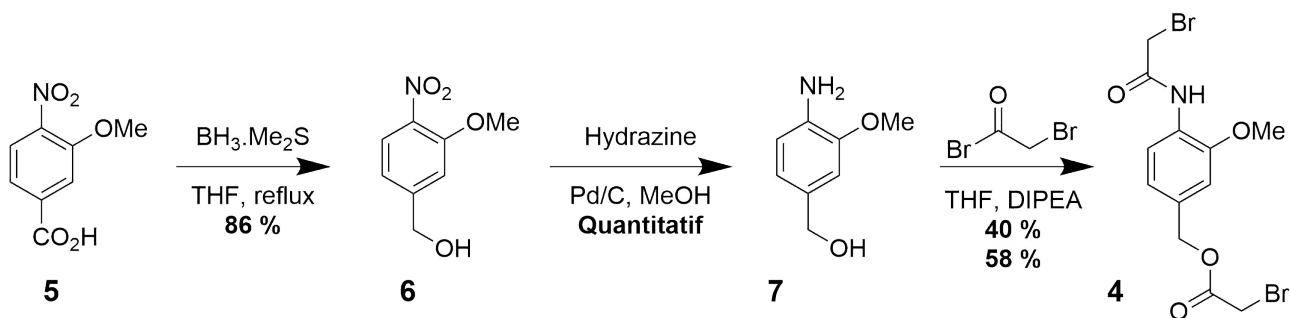


FIGURE 10 – Formation du composé diacylé **4**

2.3 Synthèse de l'aza-CTB 3

La cyclisation pour obtenir l'aza-CTB **3** se fait donc à partir du précurseur **4** formé préalablement. L'ester du composé **4** est hydrolysé dans l'acide acétique par l'acide perchlorique pour donner un carbocation qui va pouvoir mener à la cyclisation attendue afin d'obtenir le composé cyclique : l'aza-CTB **3**. On obtient le produit par précipitation à l'issue de la réaction (10 grammes). En RMN ^1H , on remarque la perte du signal à 3,9 ppm (CH_2 de l'ester) et la disparition du singulet à 5,2 ppm intégrant pour deux protons coïncide avec l'apparition de deux signaux à 3,6 et 4,8 ppm (doublets, 1H : H_a et H_b) qui correspondent aux deux protons des ponts reliant les unités aromatiques. Ces protons sont diastéréotopiques, ils couplent entre eux avec une constante de couplage de $J_{gem} = 15$ Hz. Le proton le plus déblindé correspond à celui qui est à l'extérieur du cône de blindage : H_a . Le spectre RMN ^1H étant relativement simple on a bien une symétrie C_3 en solution car tous les signaux sont équivalents sur les 3 unités benzyliques présentes sur le CTB (figure 11).

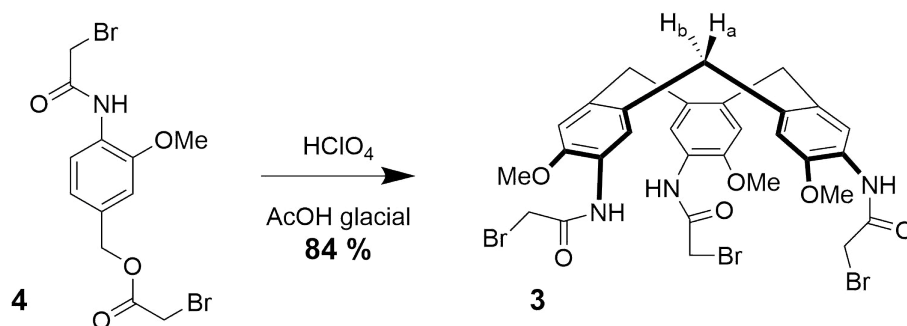


FIGURE 11 – Formation de l'aza-CTB **3** de symétrie C_3 à partir du précurseur diacylé **4**

2.4 Synthèse des « linkers »

La synthèse des « linkers » (chaînes pontantes possédant un noyau aromatique au bout) est réalisée à partir du substrat **8** : l'alcool 3-methoxy-4-hydroxybenzylique (l'alcool vanillique). La protection sous forme de THP se fait de manière chimiosélective sur l'alcool benzylique plutôt que le phénol. Afin d'éviter l'hydrolyse de l'acétal on se place en milieu anhydre. On récupère de manière quantitative (15,5 grammes) le composé **9** après purification sur colonne avec gel de silice. L'apparition en RMN ^1H d'un massif intégrant pour 7,4 protons entre 1,5 et 2 ppm met en évidence la présence de la protection par le tétrahydropyrane (6 protons viennent de la chaîne allyle du THP et le reste sont des traces d'eau). On remarque aussi l'apparition de deux doublets ($J_{gem} = 11,4$ Hz intégrant pour un proton : les deux protons diastéréotopiques du carbone portant le groupe OTHP). On obtient un mélange racémique des deux énantiomères (le carbone portant l'acétal est asymétrique) (figure 12).

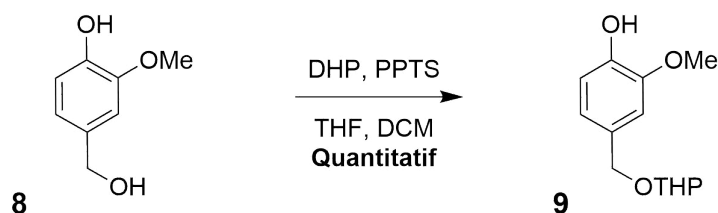


FIGURE 12 – Synthèse du « linker » **9** par protection de l'alcool vanillique

Afin de greffer trois équivalents de « linker » au composé **3** on se place en conditions basiques à haute température, nécessaire pour la rupture d'une liaison σ , pour que le phénolate vienne réaliser la S_N2 sur l'halogénoalcane. Cette réaction étant cinétiquement dépendante de la concentration en nucléophile le composé **9** a été mis en grand excès (6 équivalents, soit 2 équivalents par site électrophile). Le produit précipite en milieu aqueux et est obtenu (14,3 grammes) avec un rendement de 89 %. Après dissolution dans le dichlorométhane, un lavage basique est réalisé afin d'extraire le composé **9** en excès. La formation de l'aza-CTB **10** se remarque en RMN 1H par l'apparition de nouveaux signaux aromatiques ainsi que d'un bloc de signaux dus à la présence des THP autour de 2 ppm. Encore une fois la simplicité du spectre RMN indique bien que l'on a une pseudo-symétrie C_3 en solution. En effet la présence d'un carbone asymétrique sur l'acétal fait que les 3 « linkers » n'ont pas la même stéréochimie mais cela n'impacte pas le spectre RMN (figure 13).

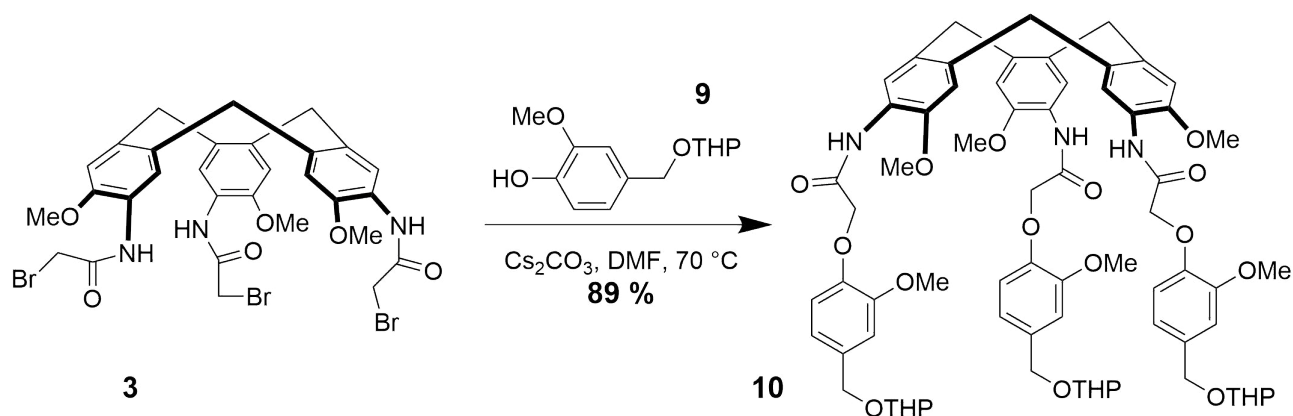


FIGURE 13 – Greffage du « linker » **9** sur l'aza-CTB **3**

2.5 Formation du précurseur de l'aza-cryptophane

La cyclisation finale a été testée directement, dans le cadre du travail de thèse de Martin Doll, sur le composé **10** mais celui a été récupéré à la fin de la réaction par colonne et n'a donc pas réagi. Une réduction des fonctions anilide en aniline a été envisagée afin de former le précurseur final pour la cyclisation.

La réduction se réalise avec du borane afin de réduire sélectivement l'anilide. L'utilisation d'autres réducteurs aurait pu réagir sur la liaison CN et dégrader le produit. Après plusieurs lavages on récupère, suite à une purification sur colonne de gel de silice, 5 grammes de produit pur. Cette réaction a été reproduite une fois et les rendements obtenus sont de 33 et 38 %. Ce faible rendement peut s'expliquer par le fait qu'il faut réduire les trois fonctions anilides par aza-CTB, de plus en chauffant le milieu réactionnel il se produit aussi des déprotections des OTHP. Ainsi on récupère aussi des produits mono et di-protégés mais le produit déprotégé 3 fois reste sur la colonne à cause de sa grande affinité pour la silice. On a donc une grosse perte de produit sur cette étape. En RMN ^1H , on remarque bien toujours la pseudo-symétrie C3 grâce à la simplicité de la RMN au vu de la molécule. La transformation de l'anilide en aniline se remarque aussi avec le blindage des protons aromatiques du CTB : le proton aromatique proche de l'anilide passe de 8,46 ppm à 6,71 et le proton proche du methoxy passe de 6,90 ppm à 6,62. De plus l'apparition de deux protons à 3,54 ppm indique bien la transformation de la liaison C=O en CH₂ (figure 14).

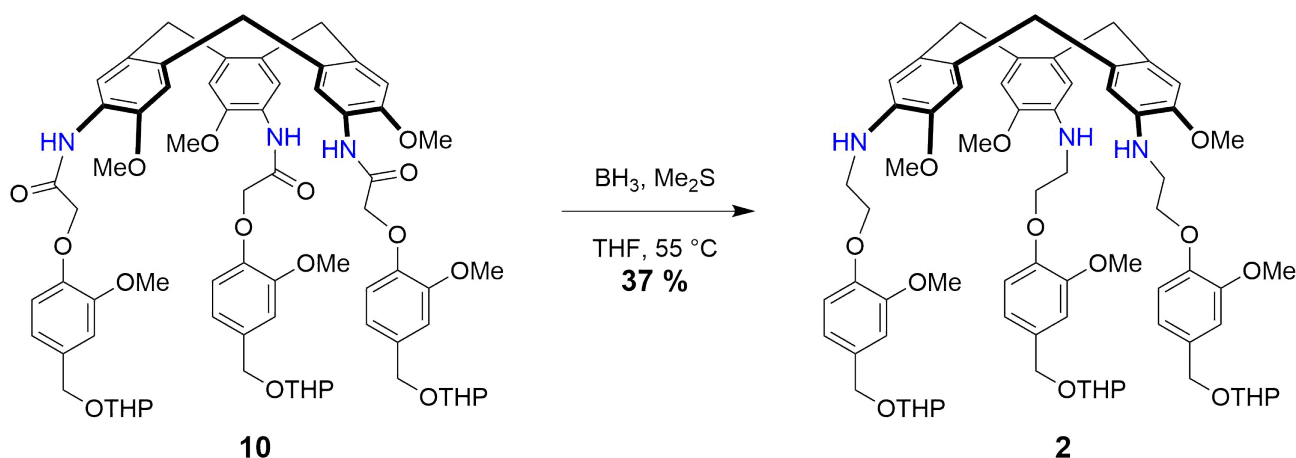


FIGURE 14 – Réduction de l'anilide **10** en aniline **2**

2.6 Cyclisation du précurseur **2** : formation du cryptophane **1**

Une fois passé de l'anilide **10** à l'aniline **2** on peut passer à la cyclisation finale amenant au composé final : l'aza-cryptophane **1**. Cette réaction a été réalisée sous la supervision de Martin Doll.

Afin de maximiser le rendement de nombreuses précautions, découvertes empiriquement, ont été prises. Le même protocole a été réalisé 7 fois en prenant des portions du composé **2** de 500 milligrammes (3,5 grammes en tout). Ce composé est ajouté très lentement (1,4 mL/h pour 500 mg dilué dans 20 mL d'AcOH) pour minimiser les chances de polymérisation et d'autres réactions parasites. Les lavages à l'eau donnaient de grosses émulsions à cause des formes protonées du composé **1** et de ses polymères. La neutralisation au carbonate donne un gros dégagement de CO_2 et permet de bien séparer la phase organique de la phase aqueuse en déprotonant toutes les espèces protonées. Le passage sur colonne du brut permet une séparation entre le diastéréoisomère majoritaire et le minoritaire ainsi que les

différents sous-produits (figure 15).

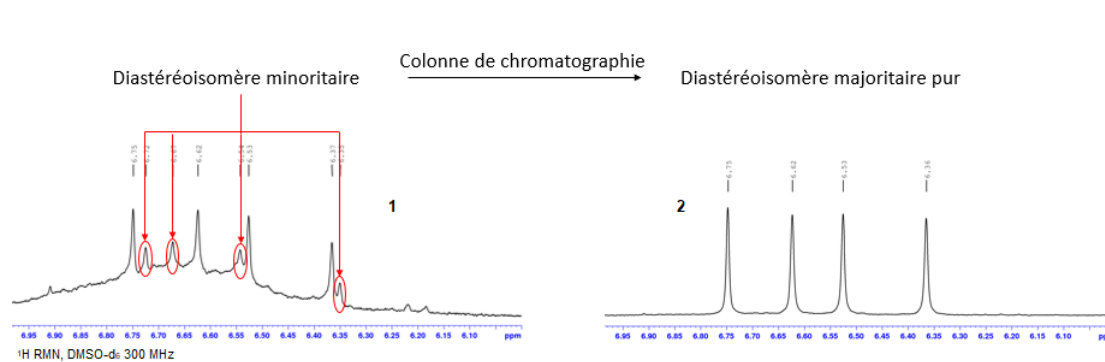


FIGURE 15 – Spectre RMN du cryptophane **1** avant (spectre 1) et après colonne (spectre 2)

On peut remarquer avant la colonne la présence d'un diastéréoisomère minoritaire ainsi qu'une forte présence d'autres produits. Le spectre après colonne montre bien que l'on a réalisé une séparation efficace afin d'obtenir le composé **1** de manière diastéréopure. On obtient ainsi, après trituration dans l'Et₂O, l'aza-cryptophane **1** (130 milligrammes) avec un rendement de 5 % (figure 16). Bien que le cryptophane **1** représenté figure 16 soit le diastéréoisomère *anti*, on ne sait pas lequel des deux (*syn* ou *anti*) est obtenu majoritairement. Une analyse par rayons X permettrait de savoir lequel est obtenu.

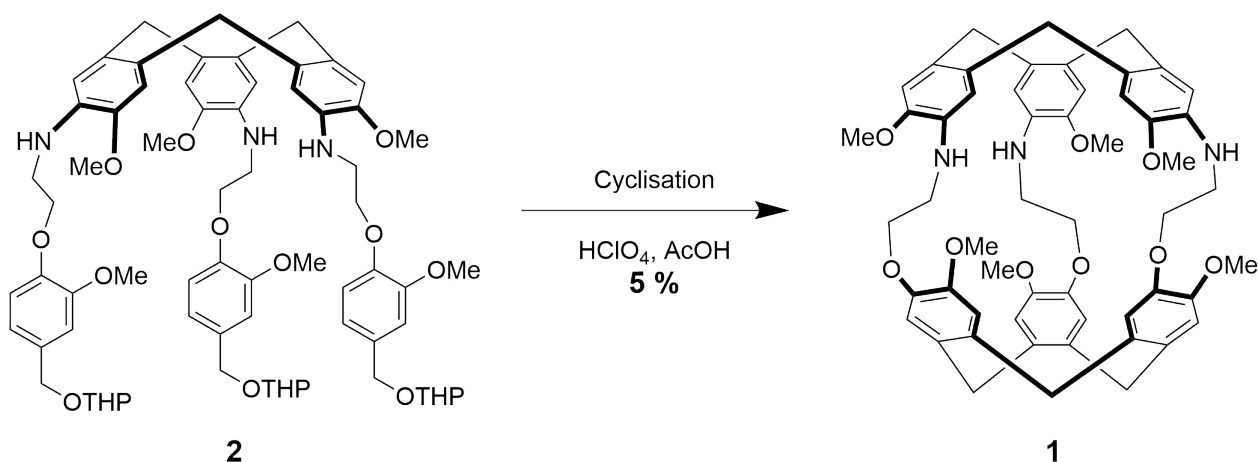


FIGURE 16 – Cyclisation finale du précurseur CTB **2** en cryptophane **1**

Différents spectres RMN ont été enregistrés permettant une attribution totale des différents signaux du cryptophane (spectres donnés en annexe).

Conclusion

Le travail réalisé lors de ce stage a permis la synthèse du cryptophane recherché : le triaza-[222](OMe)₆, synthèse confirmée grâce à la RMN ¹H et ¹³C qui a permis une identification totale des différents signaux de notre cryptophane **1**. La formation du CTB se remarque très bien avec la paire de doublet des protons diastéréotopiques qui ont un couplage géminale de 15 Hz qui apparaît lorsque le précurseur **4** se cyclise en CTB **3**. Ces protons viennent du pont méthylénique qui relie les unités aromatiques. La synthèse totale a permis la formation de 130 mg de produit ce qui donne un rendement global sur

les 8 étapes de 0.6 %. Avec plus de temps une optimisation de la di-acylation (passage du composé **7** à **4**) ainsi que de la réduction de l'anilide **10** en aniline **2** pourrait être intéressante afin d'obtenir un meilleur rendement global. Toutefois cette synthèse permet d'obtenir le CTB **3** contenant les groupes bromoacétalidine qui peut être pour la suite une molécule type pour de futures synthèses de cryptophanes azotés.

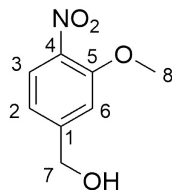
Une fois l'aza-cryptophane synthétisé une purification afin de l'obtenir énantiomériquement pure serait envisageable. Par la suite, une étude plus poussée de ses propriétés supramoléculaires en milieu organique acide serait nécessaire pour mettre en évidence la facilité avec laquelle cette cage peut, ou non, complexer des espèces anioniques.

Références

- [1] B. Lozach J. Canceill A. Collet, J.-P. Dutasta. *Top. Curr. Chem.*, **165**, **1993**.
- [2] J. Gabard A. Collet. *J. Org. Chem.*, **45**, **1980**.
- [3] A. Collet C. Garcia, J. Malthête. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **130**, **1993**.
- [4] L.-L. Chapellet. *Conception et synthèse de nouvelles plateformes moléculaires de type cryptophane. Application à l'encapsulation du xénon et de cations métalliques en solution aqueuse*. PhD thesis, ENS de Lyon, **2015**.
- [5] J. Cram D. J. Cram. *Container molecules and their guests*. Royal Society of Chemistry, 1994.
- [6] A. Basso G. Dondo A. Galatini-R. Riva L. Banfi E. Tassano, A. Alama. *Eur. J. Org. Chem.*, **30**, **2015**.
- [7] E. Fischer. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*, **27**, **1894**.
- [8] A. Collet J. Canceill, L. Lacombe. *J. Am. Chem. Soc.*, **108**, **1986**.
- [9] Z. Fang C.-M. Chang K.-F. Hua-Y.-T. Chen C. Y. Ng Y.-L. S. Chen Y. Lam S.-H. Wu J. Chern, C.-P. Lu. *A Journal of the German Chemical Society*, **2018**.
- [10] A. Collet J. Gabard. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1137**, **1981**.
- [11] J.-M. Lehn. *La chimie supramoléculaire*. De Boeck Université, 1997.
- [12] S. Mecozzi and Jr. J. Rebek. *Chem. Eur. J.*, **4**, **1998**.
- [13] P. D. Beer N. H. Evans. *A Journal of the German Chemical Society*, **53**, **2014**.
- [14] C. Boutin E. Léonce Y. Boulard-B. Rousseau E. Dubost F. Taran T. Brotin J.-P. Dutasta N. Tasali, N. Kotera and P. Berthault. *Analytical Chemistry*, **86**, **2014**.
- [15] K. Holman R. Fairchild. *J. Am. Chem. Soc.*, **127**, **2005**.
- [16] S. Garcia-Argote P. Berthault J.-C. Cintrat B. Rousseau T. Traore, L. Delacour. *Org. Lett.*, **12**, **2010**.
- [17] C. A. Schalley Z. Qi. *Acc. Chem. Res.*, **47**, **2014**.

Protocoles expérimentaux

Composé 6



Dans un ballon tricol de 250 mL sec, on place 10 grammes (50,7 mmol, 1 équiv.) d'acide 3-methoxy-4-nitrobenzoïque que l'on dissout dans 120 mL de THF distillé. On se place en atmosphère d'argon avec un montage à reflux et on ajoute 51 mL (114 mmol, 2 équiv.) du complexe

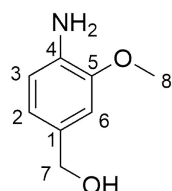
de bore ($\text{BH}_3, \text{Me}_2\text{S}$) en solution dans le THF (2 mol/L). On laisse à reflux pendant 3 h.

On ajoute ensuite doucement à 0 °C du méthanol dans la solution jusqu'à l'arrêt du dégagement gazeux. On évapore le solvant puis on solubilise le solide obtenu avec de l'acétate d'éthyle et une solution saturée en carbonate de sodium. La phase aqueuse est éliminée par une extraction liquide/liquide puis un second lavage à l'eau distillée est réalisé. Après séchage de la phase organique sur sulfate de magnésium anhydre, on évapore le solvant et on obtient un solide marron. En triturant dans l'éther diéthylique puis en faisant précipiter notre produit en ajoutant de l'éther de pétrole, on obtient, après filtration sur Büchner l'alcool 3-methoxy-4-nitrobenzylique : solide marron-orangé. Cette réaction a été réalisée deux fois et des rendements de 86 % et de 85 % ont été obtenus.

RMN ^1H : (CDCl_3 , 297 K, 400 MHz) δ : 7,88 (d, 1H, H_3) ; 7,17 (s, 1H, H_6) ; 6,99 (d, 1H, H_2) ; 4,81 (d, 2H, H_7) ; 4,00 (s, 3H, H_8) ; 1,88 (s, 1H, OH).

D'autres spectres ne sont pas nécessaires car ce spectre correspond bien à ce que l'on peut trouver dans la littérature^[9].

Composé 7



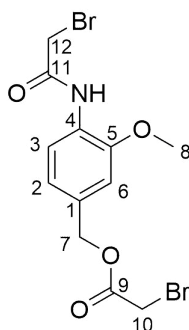
On dissout le réactif (7,99 g, $4,4 \cdot 10^{-2}$ mol, 1 équiv.) dans du méthanol (environ 100 mL) dans un tricol de 250 mL sec. L'ajout de palladium sur charbon (0,93 g, 0,87 mmol, 0,02 équiv.) est réalisé. On monte un montage à reflux et on ajoute à 0 °C une solution 1 :1 en volume : hydrazine

monohydratée (10,6 mL, 0,22 mol, 5 éq)/méthanol. Après une nuit au reflux une filtration sur silice du produit donne un liquide jaune. Le solvant est extrait par évaporateur rotatif et on obtient une huile jaune. Cette réaction a été réalisée deux fois et des rendements quantitatifs ont été obtenus.

RMN ^1H : (CDCl_3 , 297 K, 400 MHz) δ : 6,85 (s, 1H, H_6) ; 6,78 (dd, 1H, H_2) ; 6,68 (dd, 1H, H_3) ; 4,6 (s, 2H, H_7) ; 3,89 (s, 3H, H_8).

D'autres spectres ne sont pas nécessaires car ce spectre correspond bien à ce que l'on peut trouver dans la littérature^[3].

Composé 4



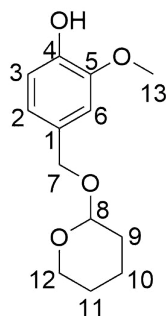
Dans un ballon tricol sec muni d'un barreau aimanté, on dissout le composé **7** (3,035 g, 19,84 mmol, 1 équiv.) dans 90 mL de THF distillé. On se place sous atmosphère d'argon et on ajoute du DiPEA (8,7 mL, 49,6 mmol, 2,5 équiv.). Lentement, à 0 °C on ajoute le bromure de bromoacétyle (la solution passe d'une couleur jaune et transparente à une couleur orange et opaque). On agite toute la nuit en laissant le bain de glace. On

neutralise le bromure de bromoacétyle restant avec un mélange d'eau et d'acétate d'éthyle (environ 100 mL chaque) jusqu'à dissolution totale du solide. Une extraction liquide/liquide est réalisée afin de récupérer la phase organique (couleur noire) que l'on sèche avec du sulfate de sodium anhydre. Une évaporation du solvant suivi d'une séparation sur colonne de silice (éluant : DCM) donne 3,12 g de produit (7,9 mmol). Cette réaction a été réalisée deux fois et des rendements de 40% et 58% ont été obtenus.

RMN ^1H : (CDCl_3 , 297 K, 300 MHz) δ : 8,79 (s, 1H, NH) ; 8,3 (d, 1H, H_3) ; 7,0 (d, 1H, H_2) ; 6,9 (s, 1H, H_6) ; 5,17 (s, 2H, H_7) ; 4,02 (s, 2H, H_{10}) ; 3,93 (s, 3H, H_8) ; 3,86 (s, 2H, H_{12}).

RMN ^{13}C : (CDCl_3 , 297 K, 300 MHz) δ : 167,06 ; 163,29 ; 148,35 ; 131,36 ; 127,18 ; 121,33 ; 119,47 ; 110,28 ; 67,77 ; 56,03 ; 29,62 ; 25,80.

Composé 9



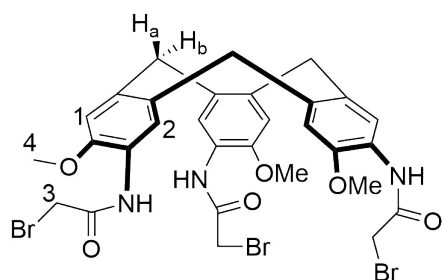
Dans un ballon monocol sec de 500 mL on place 250 mL de THF, l'alcool vanillique (10 g, 64,86 mmol, 1 éq) et le DHP (8,1 g, 96 mmol, 1,5 éq). On ajoute le PPTS (1,63 g, 6,48 mmol, 0,1 éq) dissout dans 25 mL de DCM distillé. On laisse sous agitation à température ambiante pendant 3 jours. Après évaporation du solvant on réalise une extraction liquide/liquide avec de l'eau et de l'éther diéthylique (environ 100 mL de chaque).

Un dernier lavage à la saumure est réalisé puis on sèche avec du sulfate de sodium anhydre. On évapore le solvant et on obtient une huile jaune. Une séparation sur colonne de silice (éluant DCM/ Et_2O : 95/5) est réalisée et on obtient 15,48 g (65,23 mmol) du composé **7**. Le produit pur est obtenu avec un rendement quantitatif (100,6 % de la masse théorique), ce qui peut s'expliquer par la présence de solvant et d'une trace d'impuretés (visible en ^1H RMN).

RMN ^1H : (CDCl_3 , 297 K, 300 MHz) δ : 6,87 (m, 3H, $\text{H}_2, \text{H}_3, \text{H}_6$) ; 5,62 (s, 1H, OH) ; 4,6 (m, 2H, $\text{H}_{7a}, \text{H}_8$) ; 4,42 (s, 1H, H_{7b}) ; 3,92 (m, 1H, H_{12a}) ; 3,89 (s, 3H, H_{13}) ; 3,53 (m, 1H, H_{12b}) ; 2,0-1,5 (m, 6H, $\text{H}_9, \text{H}_{10}, \text{H}_{11}$).

D'autres spectres ne sont pas nécessaires car ce spectre correspond bien à ce que l'on peut trouver dans la littérature^[6].

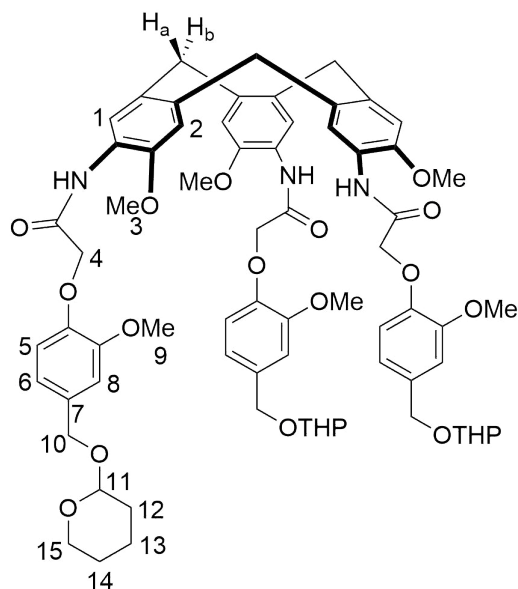
Composé 3



(96 %) et un à l'éther diéthylique. On évapore à la pompe à vide pendant plusieurs heures et on obtient le CTB **3** (9,98 g, 12,99 mmol) avec un rendement de 84 %.

RMN ^1H : ((CD_3) $_2\text{SO}$, 297 K, 300 MHz) δ : 9,45 (s, 1H, NH); 8,04 (s, 1H, H_2); 7,00 (s, 1H, H_1); 4,81 (d, 1H, H_b); 4,15 (s, 2H, H_3); 3,83 (s, 3H, H_4); 3,56 (d, 1H, H_a).

Composé 10



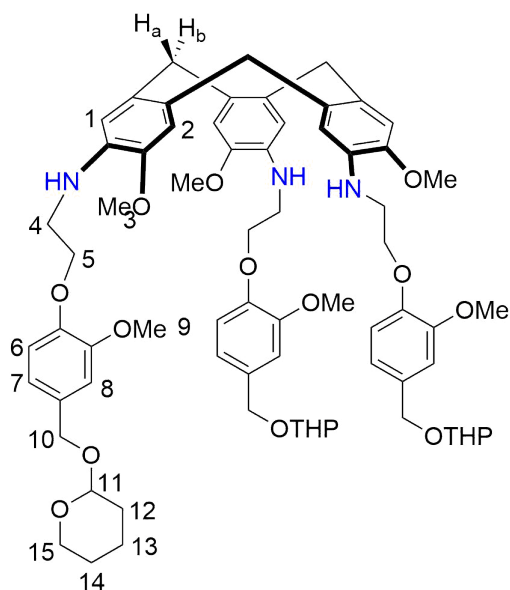
On dilue le CTB **3** (9,98 g, 12,99 mmol, 1 équiv.) avec 100 mL de DMF que l'on place dans un tricol sec, sous argon, avec 20 g de K_2CO_3 . On ajoute ensuite tout le composé **9** (15,48 g, 65,23 mmol, 5 équiv.) dilué dans 50 mL de DMF. On laisse toute la nuit à 70 °C. La solution a une coloration marron, on récupère l'ensemble de la solution que l'on dilue dans 700 mL d'eau. On obtient un précipité beige immédiatement. Après filtration sur fritté, on réalise 3 lavages à l'eau et un à l'éther diéthylique. On laisse à la pompe à vide plusieurs heures et on obtient à peu près 20 g de produit. Afin d'extraire les restes d'alcool vanillique protégés on dissout le produit dans le DCM et on ajoute 150 mL de NaOH (0,1 M). Après plusieurs

extractions liquide/liquide on évapore le solvant des phases organiques et on obtient 14,3 grammes (11,50 mmol) du composé **10**. Le rendement est de 89 %.

RMN ^1H : (CDCl_3 , 297 K, 300 MHz) δ : 9,1 (s, 1H, NH); 8,46 (s, 1H, H_1); 7-6,9 (s, d, 3H, H_5 , H_6 , H_8); 6,9 (s, 1H, H_2); 4,76 (d, 1H, H_b); 4,70 (d, 2H, H_{10a} : proton diastéréotopique $J = 11,7$ Hz, H_{11}); 4,60 (d, 2H, H_4); 4,46 (d, 1H, H_{10b} : second proton diastéréotopique $J = 11,7$ Hz); 3,93 (m, 7H, H_3 , H_9 , H_{15a}); 3,60 (d, 1H, H_a); 3,56 (s, 1H, H_{15b}); 2-1,5 (m, 10H, H_{12} , H_{13} , H_{14} , H_2O).

RMN ^{13}C : (CDCl_3 , 297 K, 300 MHz) δ : 166,38; 149,90; 147,27; 146,62; 135,60; 133,34; 131,24; 125,41; 121,03; 120,48; 115,31; 112,07; 111,70; 97,71; 69,83; 69,60; 62,34; 56,01; 36,48; 30,60; 25,45; 19,47

Composé 2



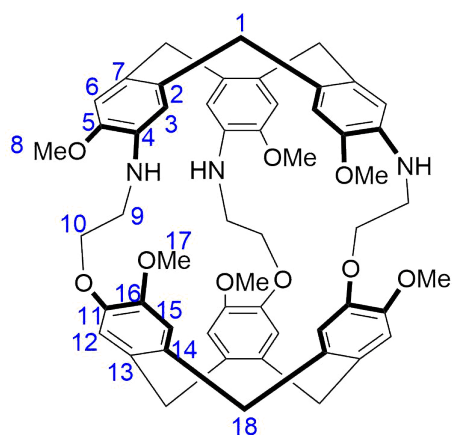
Dans un tricol sec sous argon, on place le composé **10** (4,51 g, 3,64 mmol, 1 équiv.) dilué dans 140 mL de THF distillé. On ajoute 15 mL du complexe de bore ($\text{BH}_3, \text{Me}_2\text{S}$) dans le THF (2 mol/L, 3 équiv.) et on laisse au reflux pendant 2 h. On ajoute précautionneusement à 0 °C du méthanol jusqu'à l'arrêt du dégagement gazeux. Après évaporation du solvant on solubilise le solide obtenu dans le DCM puis on lave à l'eau. On récupère la phase organique que l'on sèche puis on réalise une colonne de silice (éluant 80 : 20 / EtOAc : Ether de pétrole). On récupère plusieurs fractions : traces de produit mono ou didéprotégé au niveau des THP. On obtient le composé aniline triprotégé **2** pur (1,44 g, 1,2 mmol) avec un

rendement de 33 %. La réaction a été refaite avec un rendement de 38 %.

RMN ^1H : (CDCl_3 , 297 K, 300 MHz) δ : 6,91-6,85 (m, 3H, $\text{H}_6, \text{H}_7, \text{H}_8$) ; 6,71 (s, 1H, H_2) ; 6,62 (s, 1H, H_1) ; 4,73-4,68 (m, 3H, $\text{H}_b, \text{H}_{10a}, \text{H}_{11}$) ; 4,3 (d, 2H, H_{10b}) ; 4,19 (m, 2H, H_5) ; 3,90 (m, 1H, H_{15a}) ; 3,85 (s, 3,7H, H_9) ; 3,69 (s, 2,4H, H_3) ; 3,56-3,44 (m, 5H, $\text{H}_b, \text{H}_4, \text{H}_{15b}$) , 1,85-1,5 (m, $\text{H}_{12}, \text{H}_{13}, \text{H}_{14}$)

RMN ^{13}C : (CDCl_3 , 297 K, 300 MHz) δ : 149,75 ; 147,67 ; 145,90 ; 136,36 ; 132,56 ; 131,71 ; 128,21 ; 120,57 ; 114,05 ; 112,05 ; 111,42 ; 111,34 (12 carbones aromatiques) ; 97,60-97,58 (2C, acétal R ou S) ; 68,74 ; 68,19 ; 62,31 ; 55,94 ; 55,59 ; 43,16 ; 36,57 ; 30,64 ; 25,50 ; 19,51

Composé 1

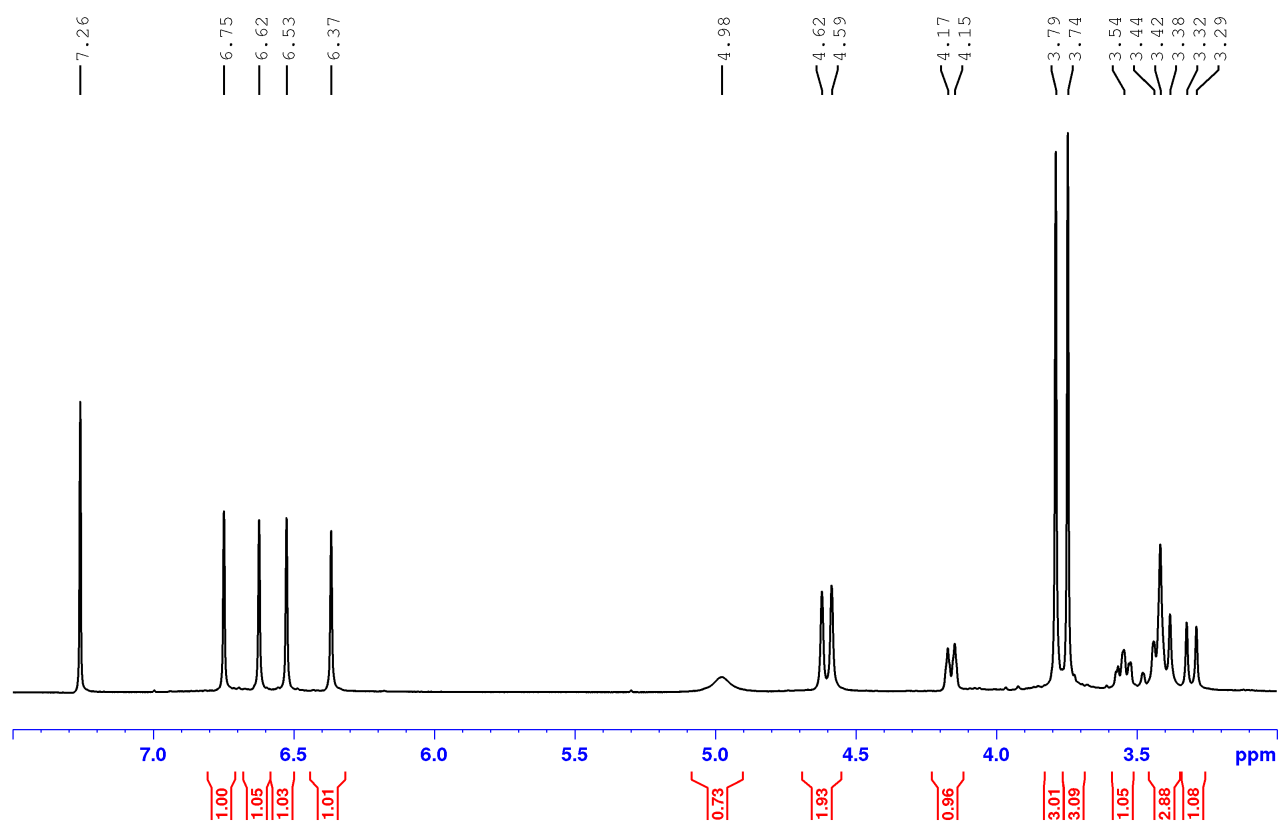


On solubilise le composé **2** (500 mg, 0,42 mmol, 1 équiv.), précurseur de la cage **1**, dans 20 mL d'AcOH que l'on place dans une seringue. Dans un tricol sec sous argon on met 20 mL d'acide perchlorique (70 %) dans 60 mL d'AcOH. A l'aide d'un pousse-seringue, on verse les 20 mL contenant le CTB **2** en 14 h (à un débit de 1,4 mL/h) puis on laisse reposer 4 h sous agitation à température ambiante. On réalise cette réaction 7 fois (3,5 g de composé **2**) puis on réunit les différents milieux. On les dilue par 2 dans l'eau (environ

100 mL par ballon) que l'on extrait au chloroforme (environ 200 mL par ballon). Par extraction liquide/liquide on récupère toute l'émulsion que l'on lave à l'eau. On neutralise la phase organique avec du carbonate de sodium (Na_2CO_3) jusqu'à l'arrêt du dégagement gazeux. On élimine la phase aqueuse par extraction liquide/liquide puis on évapore la phase organique. Le brut du cryptophane **1** (3 grammes) est ensuite déposé sur colonne par un dépôt solide que l'on élue avec un mélange DCM : Acétone : Et_3N / 85 : 15 : 0,2. On récupère le produit presque pur (180 mg) que l'on triture dans l' Et_2O et par filtration on obtient le composé **1** pur (130 mg, 0,15 mmol) avec un rendement global de 5 %.

RMN ^1H : (CDCl_3 , 297 K, 300 MHz) δ : 6,75 (s, 1H, H_{12}) ; 6,62 (s, 1H, H_{15}) ; 6,52 (s, 1H, H_6) ; 6,36 (s, 1H, H_3) ; 4,97 (s, 0,8H, NH) ; 4,60 (d, 2H, H_{1a} , H_{18a}) ; 4,15 (d, 1H, H_{10a}) ; 3,79 (s, 3H, H_{17}) ; 3,74 (s, 3H, H_8) ; 3,57-3,42 (m, 3H, H_{10b} , H_9) ; 3,4 (d, 1H, H_{18b}) ; 3,3 (d, 1H, H_{1b})

RMN ^{13}C : (CDCl_3 , 297 K, 300 MHz) δ : 149,78 (C_{16}) ; 147,68 (C_{11}) ; 146,73 (C_5) ; 136,54 (C_4) ; 134,02 (C_{13}) ; 132,27 (C_7) ; 131,40 (C_{14}) ; 128,27 (C_2) ; 120,83 (C_{12}) ; 112,94 (C_{15}) ; 112,17 (C_6) ; 112,09 (C_3) ; 71,75 (C_{10}) ; 55,86 (C_{17}) ; 55,69 (C_8) ; 43,48 (C_9) ; 36,58 (C_1) ; 36,40 (C_{18})

FIGURE 17 – Spectre RMN ^1H enregistré dans le CDCl_3 à 400 MHz

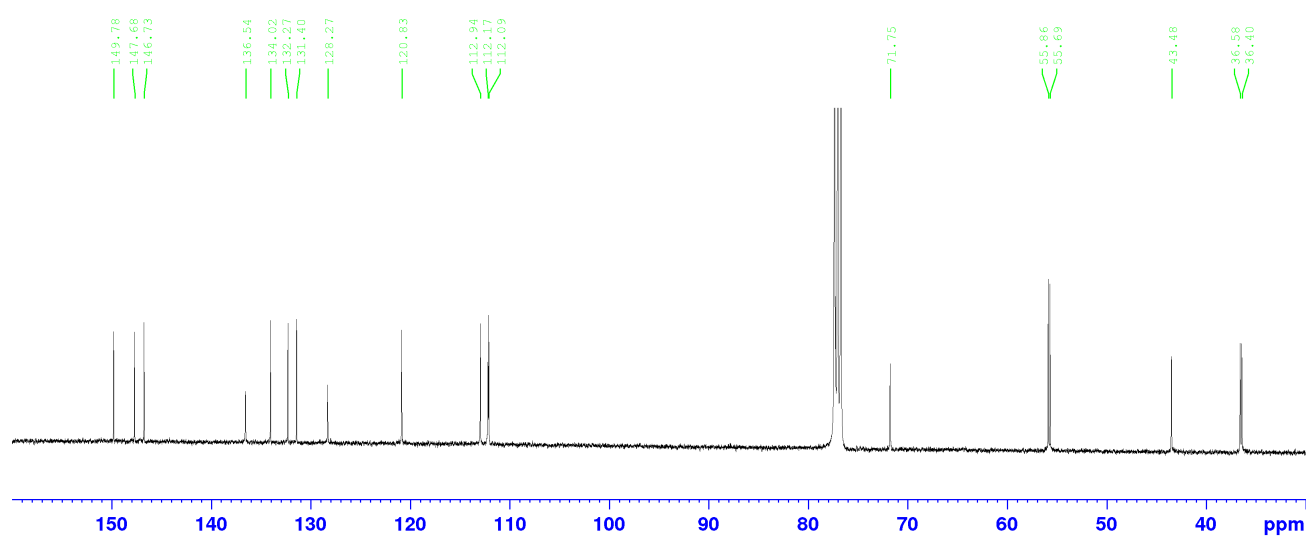
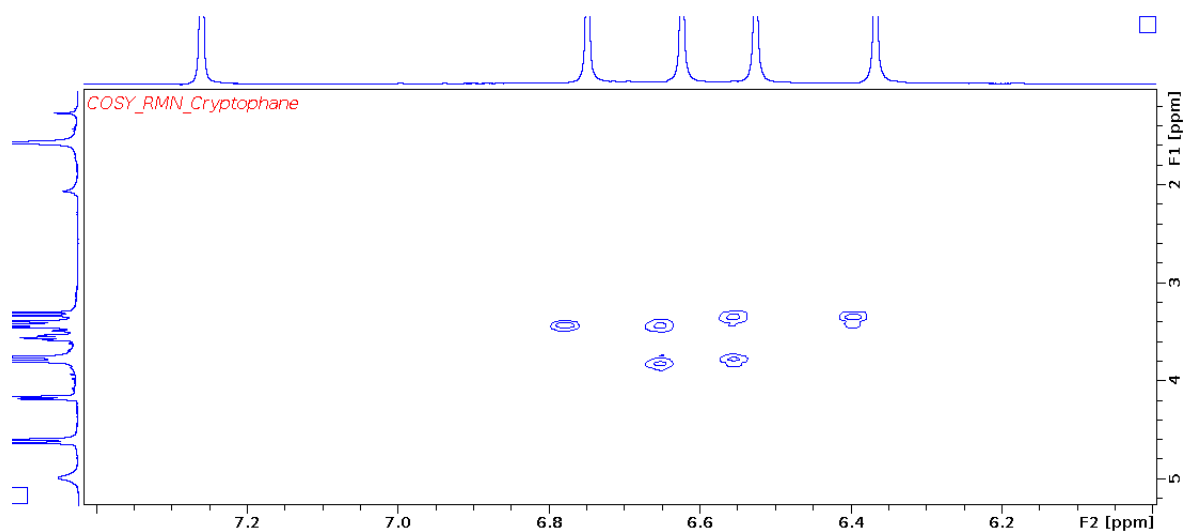
FIGURE 18 – Spectre RMN ¹³C enregistré dans le CDCl₃ à 100 MHz

FIGURE 19 – Spectre COSY : couplage hydrogène/hydrogène

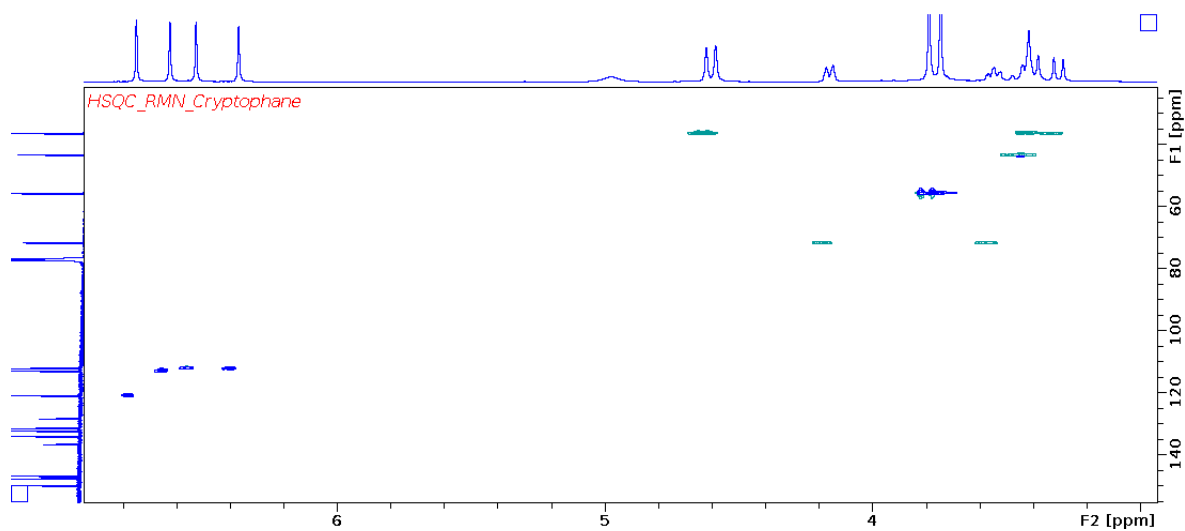


FIGURE 20 – Spectre HSQC : couplage hydrogène/carbone courte distance

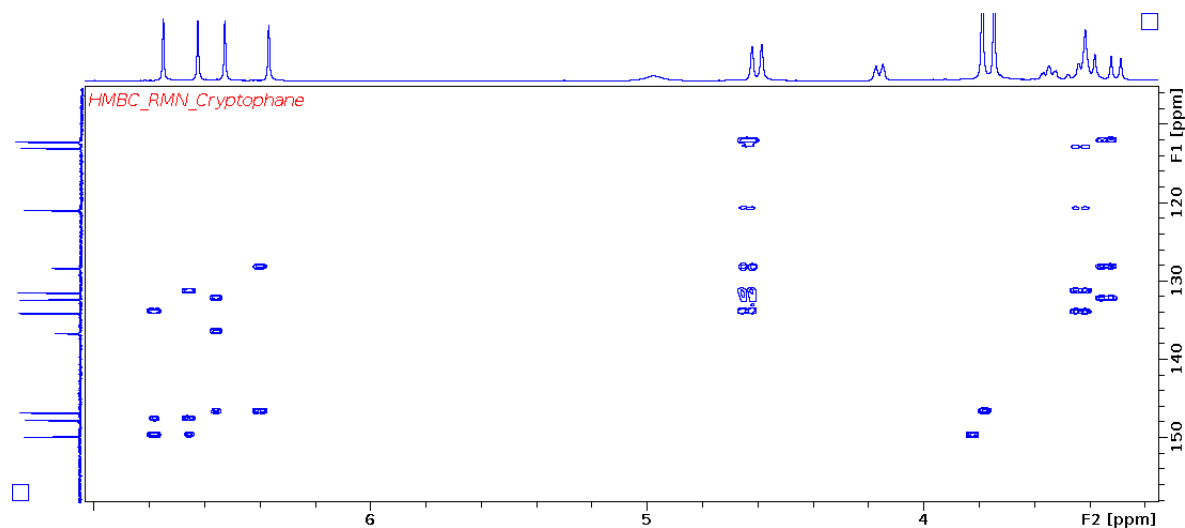


FIGURE 21 – Spectre HMBC : couplage hydrogène/carbone longue distance