



## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : [ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr](mailto:ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

[http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg\\_droi.php](http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE HENRI POINCARÉ - NANCY I

1999

---

ECOLE DOCTORALE " BIOLOGIE ET SANTE "

DB 16323

**THESE**

Présentée et soutenue publiquement

Le 17 septembre 1999

Pour obtenir le titre de



**DOCTEUR DE L'UNIVERSITE  
HENRI POINCARÉ – NANCY I**

Mention Sciences du Médicament

Par

**Florence CHARBONNIER**

Titulaire du Diplôme d'Etudes Approfondies  
**de Chimie et Physicochimie Moléculaires**

Sujet :

**Synthèses, Etudes Structurales et Propriétés de Complexation  
d'Uréido-Oligosaccharides Supramoléculaires**

**MEMBRES DU JURY**

Juges : Pr. Marsura, A., Université Henri Poincaré-Nancy I (**Directeur de Thèse**)

Pr. Pintér, I., Prochem Research Ltd, Budapest (**Hongrie**)

Pr. Coutrot, Ph., Université Henri Poincaré-Nancy I

Rapporteurs : D.R. CNRS Viriot, M.-L., INPL, Nancy

C.R. CNRS Jullien, L., ENS, Paris

Pr. Kirsch, G., Université de Metz

BU PHARMACIE



D 104 044112 4

*A Maman et Papa,*

*A Stéphane,*

## *Remerciements*

Ce travail a été réalisé au laboratoire du **Groupe d'Etude des Vecteurs Supramoléculaires du Médicament** de l'Université Henri Poincaré-Nancy I, sous la direction de **Monsieur le Professeur A. MARSURA**.

Je tiens à remercier chaleureusement **Monsieur le Professeur A. MARSURA** de m'avoir accueillie dans son laboratoire, mais aussi de l'intérêt qu'il a porté à mes recherches. Ses précieux conseils, son enthousiasme de chaque instant ont rendu possible l'accomplissement de ce travail. Qu'il veuille bien trouver ici le témoignage de ma sincère gratitude pour m'avoir fait découvrir et apprécier la chimie supramoléculaire.

Je tiens à remercier également très sincèrement **Monsieur le Professeur Ph. COUTROT** tout d'abord pour avoir accepté de juger ce travail mais également pour m'avoir aidée à entrer dans le monde de la recherche.

Je suis très sensible à l'honneur que me fait **Madame le Docteur M.-L. VIRIOT**, Directeur de Recherche au CNRS. Ecole Nationale Supérieure des Industries Chimiques, INPL, Nancy, de bien vouloir être rapporteur de mon travail.

J'apprécie sincèrement que **Monsieur le Docteur L. JULLIEN**, Directeur de Recherche au CNRS. Ecole Nationale Supérieure ULM (Paris), ait accepté également d'être rapporteur de cette thèse. Je lui adresse mes plus vifs remerciements.

Qu'il me soit aussi permis d'adresser mes remerciements les plus sincères à **Monsieur le Professeur G. KIRSCH** de l'Université de Metz d'avoir également accepté d'être rapporteur de ce mémoire.

Je remercie très chaleureusement **Monsieur le Professeur I. PINTER** et **Monsieur le Professeur J. B. REGNOUF DE VAINS**, ainsi que **Monsieur T. HUMBERT** pour leurs conseils pertinents et leur soutien, **Madame A.-M. CANZIANI** pour son aide précieuse et sa sympathie, **Madame E. EPPIGER** et **Monsieur le Docteur P. MUTZENHARDT** pour l'enregistrement des spectres RMN haute résolution.

Ma sympathie va aussi à mes proches, mes camarades de la chimie organique, de la chimie analytique et de la microbiologie. Notamment **Alexandrine**, pour ses explications pour les calculs de modélisation moléculaire et **Céline** pour les tests de cytotoxicité ainsi que pour leur amitié.

Enfin, je veux remercier profondément **Stéphane**, pour tous les conseils et aides qu'il m'a apportés. Je tiens particulièrement à lui exprimer mes tendres sentiments pour m'avoir supportée et soutenue dans les moments difficiles. Je remercie chaleureusement **Patrick**, **Christine** et **Philippe** pour m'avoir fait aimer la chimie organique. Je tiens enfin et surtout à dédier ce travail à mes **Parents** chéris que je remercie de tout mon cœur pour leur soutien moral de chaque instant, leur patience, leurs encouragements et sans l'aide desquels rien n'aurait été possible.



<b>SOMMAIRE</b>	
<b>AVANT PROPOS</b>	<b>2</b>
<b>Première Partie</b>	
<b>INTRODUCTION : OBJECTIFS GENERAUX</b>	<b>5</b>
<b>I LES CYCLODEXTRINES</b>	<b>6</b>
<i>I a Historique</i>	
<i>I b Nomenclature</i>	
<i>I c Propriétés générales et domaine d'application</i>	
<b>II CYCLODEXTRINES ET CHIMIONIQUE</b>	<b>19</b>
<i>Dispositifs moléculaires à base de cyclodextrines : Etat de l'art</i>	
<b>Deuxième partie</b>	
<b>PODANDO-CORONNANTS : SYNTHESSES ET CARACTERISATIONS</b>	<b>51</b>
<i>a Podants à cavité unique</i>	
<i>b Podants à cavités multiples</i>	
<i>c Podants à unités bis-hétérocycliques</i>	
<i>d Bis-cyclodextrines. Modèles d'estérases</i>	
<b>Troisième partie</b>	
<b>I PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES</b>	<b>95</b>
<i>Ia Propriétés de complexation</i>	
<i>Cations de lanthanides</i>	
<i>Cations des métaux de transition</i>	
<i>Ib Propriétés catalytiques en phase homogène</i>	
<i>Phosphodiesterases artificielles</i>	
<b>II RECONNAISSANCE MOLECULAIRE RECEPTEUR / SUBSTRAT</b>	<b>135</b>
<i>Ila Application en résonance de plasmons de surface</i>	
<i>Ilb Application en analyse chromatographique</i>	
<b>CONCLUSION GENERALE ET PERSPECTIVES</b>	<b>146</b>
<b>PARTIE EXPERIMENTALE</b>	<b>149</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE GENERALE</b>	<b>191</b>
<b>SYNOPSIS MOLECULAIRE</b>	<b>199</b>



## **Avant-Propos**

## Avant-Propos

La complexation moléculaire constitue la base de la vie. Ainsi les phénomènes tels que la catalyse enzymatique, la réplication des acides nucléiques, le stockage de l'information génétique, la réponse immunologique et le transport moléculaire induisent tous des mécanismes de complexation entre différentes molécules.

Les liaisons covalentes sont aux atomes formant une molécule, ce que les liaisons intermoléculaires sont à l'organisation moléculaire. Les liaisons covalentes ont une énergie de 50 à 100 kcal/mol. tandis que celles des liaisons intermoléculaires est de 1 à 5 kcal/mol. La présence d'un grand nombre de liaisons intermoléculaires engendre une grande stabilité aux assemblages moléculaires formés.

Dans le domaine de la chimie biomimétique, les termes suivants nécessitent une explication : Les molécules *hôtes* sont des composés qui possèdent des sites de liaisons convergents, complémentaires des sites de liaisons des molécules *invitées*. Ce sont les homologues des enzymes, des acides nucléiques, des immuno-protéines et des ionophores. Ce sont toutes des molécules à surface concave portant plusieurs sites de liaison. Les molécules *invitées* sont, elles, les homologues synthétiques de substrats, d'inhibiteurs, de vitamines, d'hormones et d'électrolytes. Les *complexes* sont définis comme étant maintenus ensemble, par des relations structurales descriptibles, par des forces électrostatiques autres que les liaisons covalentes. Ce sont par exemple des liaisons dipôle-dipôle, des liaisons hydrogène, des paires d'ions, des liaisons métal-ion et des forces de Van der Waals.

Les cyclodextrines sont formées d'un enchaînement cyclique d'oligomères de glucose en forme de collier. Le grand nombre d'hydroxyles porté par les deux anneaux formant la cyclodextrine la rend soluble dans l'eau. L'intérieur lipophile de cette molécule possède la forme et le volume nécessaires à l'encapsulation de petites molécules organiques dont les médicaments. Les cyclodextrines ont été modifiées structurellement et largement étudiées pour la complexation d'une grande variété de molécules organiques. Par exemple, le complexe piroxicam- $\beta$ -cyclodextrine est un exemple de complexe *hôte-invité* dans lequel la molécule hôte permet la solubilisation dans l'eau, de la molécule invitée, agissant comme un système de transporteur pour le médicament anti-inflammatoire.

De nombreux composés synthétiques *hôtes* ont été préparés et leur sélectivité de complexation étudiée. Les éthers couronnes (oligomères cycliques d'éthylène glycol), les

cryptands (composés bicycliques), les sphérands (oligomères cycliques d'unités anisole) ont été construits afin de complexer très sélectivement seulement les ions  $\text{Li}^+$ ,  $\text{Na}^+$  ou  $\text{K}^+$ .

Le développement des systèmes hôtes et l'étendue de leurs propriétés de complexation sont apparus grâce à la connaissance grandissante de la chimie des systèmes biologiques à l'échelle moléculaire.



## **Première Partie**



## **Introduction : Objectifs généraux**

Nos travaux de recherche s'inscrivent dans les thématiques de recherche de l'UMR-CNRS 7565 et du Groupe d'Etudes des Vecteurs Supramoléculaires du Médicament.

Progressant dans la recherche et la conception de récepteurs abiotiques par des méthodes directes, notre travail est principalement consacré à l'obtention de nouveaux systèmes construits sur la base de  $\beta$ -cyclodextrines chimiquement modifiées en vue d'applications de la reconnaissance moléculaire aux domaines analytique et biomédical.

Dans une première partie, nous rappellerons les caractéristiques essentielles concernant les cyclodextrines. Après un bref rappel historique sur leur découverte, nous détaillerons leur nomenclature, puis nous décrirons leurs propriétés ainsi que leurs domaines d'application.

Dans une seconde partie nous décrirons nos travaux de recherche, à savoir la synthèse par la réaction dite "Phosphinimine" de podants à base de cyclodextrines à cavité unique ou multicavités. Nous décrirons les synthèses de ces composés, les modifications apportées à la réaction "phosphinimine"; enfin leurs caractéristiques structurales seront discutées à travers les méthodes d'analyses spectroscopiques appropriées.

Dans une troisième partie, nous décrirons la préparation de complexes de lanthanides et de métaux de transition ainsi qu'une étude de leurs propriétés physico-chimiques par spectroscopie UV-Visible et par spectroscopie de fluorescence résolue dans le temps.

Une étude de mesure en temps réel par Surface Plasmon Resonance (SPR) de la complexation par les cyclodextrines du pyrène a été également réalisée.

# I. LES CYCLODEXTRINES



## I. a. Historique

### *De 1891 à 1930*

La première cyclodextrine a été découverte en 1891 par Villiers<sup>1</sup>. Après avoir isolé 3g d'une substance cristalline à partir de 1000g d'amidon digéré par *bacillus amylobacter*, il en a déterminé la composition qui semblait être  $(C_6H_{10}O_5)_2 \cdot 3H_2O$ . Villiers a alors nommé ce nouveau composé "cellulosine" parce qu'il résistait aux hydrolyses acides et ne présentait pas de propriétés réductrices tout comme la cellulose.

Il a observé deux formes cristallines distinctes de celluloses, probablement l' $\alpha$ - et la  $\beta$ -cyclodextrine.

Douze ans plus tard, Schardinger<sup>2</sup> qui travaillait sur plusieurs sortes de bactéries résistantes aux processus de chauffage et semblaient être responsables d'empoisonnement d'aliments, publia un rapport dans lequel il expliquait que la digestion de l'amidon par de tels microorganismes conduisait à deux produits cristallins différents.

Ces substances semblaient être identiques aux "cellulosines" de Villiers.

Schardinger continua à étudier ces dextrines cristallisées et a appelé le microorganisme responsable *bacillus macérans*<sup>3, 4</sup>. Il a observé que les dextrines formaient des adduits iodés caractéristiques avec l'addition de solution d'iodure dans l'iode. Il a reporté que 25-30% d'amidon pouvaient être convertis en dextrines cristallines avec une partie importante de dextrine amorphe. Le produit cristallin majoritaire étant l' $\alpha$ -dextrine.

Le plus simple moyen de distinguer l' $\alpha$ -cyclodextrine de la  $\beta$ -cyclodextrine est la réaction à l'iode. Le complexe cristallin  $\alpha$ -dextrine/iode est bleu en milieu non anhydre et gris-vert en milieu anhydre, tandis que le complexe  $\beta$ -dextrine/iode est rouge-brun en milieu anhydre ou non<sup>5</sup>.

Nous pouvons dire que les fondements de la chimie des cyclodextrines ont été découverts par Schardinger.

<sup>1</sup> Villiers, A. *Compt. Rend.* 112, 1891, 536

<sup>2</sup> Schardinger, F.Z. *Unters. Nahr. U. Genussm.* 6, 1903, 865

<sup>3</sup> Schardinger, F.Z. *Wien. Klin. Wochenschr.* 17, 1904, 207

<sup>4</sup> Schardinger, F.Z. *Zentralbl. Bakteriol. Parasitenk. Abt. 2* 14, 1905, 772

<sup>5</sup> Schardinger, F.Z. *Zentralbl. Bakteriol. Parasitenk. Abt. 29*, 1911, 188



Dans les vingt quatre dernières années suivant la dernière publication sur les cyclodextrines (Cds) de Schardinger, en 1911, c'est Pringsheim<sup>6, 7</sup> qui a joué un rôle leader dans la recherche sur les Cds.

La plus grande faiblesse de ces études réside dans le fait qu'elles ont été réalisées sur des fractions impures et que les méthodes telles que les déterminations du poids moléculaire par cryoscopie étaient inadéquates. De nombreuses publications de Pringsheim contiennent des spéculations infondées et la majorité des données expérimentales sont peu fiables. Cependant le mérite de cette équipe est d'avoir découvert que les dextrines cristallines et leurs dérivés acétylés avaient une forte tendance à faire des complexes avec de nombreux composés organiques.

### De 1930 à 1970

Au début de la seconde période, dans les années 30, Freudenberg et coll., par leurs propres expériences et avec les observations publiées par Karrer<sup>8</sup>, Miekeley<sup>9</sup>, et d'autres ont été amenés à la conclusion que les dextrines de Schardinger étaient construites sur la base d'unités maltose et ne contenaient que des liens  $\alpha$ -1,4 glycosidiques. Ceci a été démontré par des hydrolyses enzymatiques<sup>10</sup>, des acétolyses par du bromure d'acyle et des hydrolyses de dextrines perméthylées<sup>11, 12</sup>. Ils ont également décrit la première façon d'isoler des fractions pures et homogènes. En 1936, ils ont montré la structure cyclique de ces dextrines cristallines<sup>13</sup>. En 1948-50, la structure de la  $\gamma$ -CD est découverte<sup>14</sup>. Au début des années 50, les équipes de French<sup>15</sup> et Cramer<sup>16</sup> ont commencé à travailler intensément sur la production enzymatique de cyclodextrines, en les fractionnant en des composants purs et en caractérisant leurs propriétés chimiques et physiques.

<sup>6</sup> Pringsheim, H. *Chemistry of the Saccharides*; McGraw-Hill: New York, 1932; p280

<sup>7</sup> Pringsheim, H. *A Comprehensive Survey of Starch Chemistry*; Walton, R.P., Ed.; Chemical Catalogue Co., Inc.; New York, NY, 1928, p35

<sup>8</sup> Karrer, P.; Nägeli, C. *Helv. Chim. Acta* 4, 1921, 169

<sup>9</sup> Miekeley, A. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 65, 1932, 69

<sup>10</sup> Freudenberg, K.; Rapp, W. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 69, 1936, 2041

<sup>11</sup> Freudenberg, K.; Boppel, H.; Meyes-Delius, M. *Naturwissenschaften* 26, 1938, 123

<sup>12</sup> Freudenberg, K.; Meyes-Delius, M. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 71, 1938, 1596

<sup>13</sup> Freudenberg, K.; Blomquist, G.; Ewald, L.; Soff, K. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 69, 1936, 1258

<sup>14</sup> Freudenberg, K.; Cramer, F. *Z. Naturforsch.* 3b, 1948, 464

<sup>15</sup> French, D. *Adv. Carbohydr. Chem.* 12, 1957, 189

<sup>16</sup> Cramer, F. *Einschlussverbindungen (Inclusion Compounds)*; Springer-Verlag: Berlin 1954



French découvrit qu'il existait d'autres cyclodextrines composées d'un plus grand nombre d'unités glucose, tandis que l'équipe de Cramer orientait son attention sur la propriété des Cds à former des complexes d'inclusion.

Freundenberg, Cramer et Plienenger<sup>17</sup> ont déposé un brevet en 1953, dans lequel les aspects les plus importants des applications des Cds dans le domaine médical sont recensés. Ils montrent que grâce à la complexation par les Cds certaines substances facilement oxydables à l'air se trouvent alors protégées, d'autres peu solubles trouvent leur solubilité augmentée, et enfin d'autres substances sont rendues moins volatiles. La première revue fondamentale sur les Cds fut publiée en 1957 par French. Elle fut suivie, en 1965, par une monographie de Thomas et Stewart<sup>18</sup> et en 1968, par celle de Caesar<sup>19</sup>. French découvrit grâce à une expérience réalisée sur des rats que les dextrans étaient toxiques. Mais ces résultats n'ont pas été publiés. A la fin des années 60, toutes les méthodes de production à l'échelle du laboratoire, des Cds, leur structure, leurs propriétés chimiques et physiques, leurs propriétés de complexation et d'inclusion étaient découvertes. Trois conclusions fondamentales ressortirent alors de toutes ces études :

- les Cds sont des molécules très intéressantes et prometteuses, particulièrement de par leurs nombreuses possibilités d'applications industrielles,
- les Cds coûtent alors très cher et sont disponibles en très faibles quantités uniquement pour la chimie fine,
- les Cds sont apparemment hautement toxiques, c'est pourquoi leur consommation à l'échelle humaine reste très discutable.

### *De 1970 à nos jours*

Après de nombreuses études toxicologiques, il s'est avéré que les Cds n'étaient pas du tout toxiques. Tandis que leur nombre de publications ne cessent d'augmenter, leur prix devient de plus en plus abordable et de nombreuses industries les produisent. Le total de la production atteint jusqu'à 1000 tonnes/an. Leur prix passe de \$2000 US/kg à quelques dollars par kg selon la qualité et la quantité délivrée. L' $\alpha$ - et la  $\gamma$ -cyclodextrine ainsi que certains dérivés de Cds tels que les hydroxypropyl- $\beta$ -Cds et  $\gamma$ -Cds, la méthyl- $\alpha$ -Cd ou  $\beta$ -Cd, les Cds

<sup>17</sup> Freundenberg, K. ; Cramer, F. ; Plieninger, H. ; Ger. Patent 895, 769, 1953

<sup>18</sup> Thoma, J.A. ; Stewart, L. *Starch Chemistry and Technology I* ; Whistler, R.L. ; Paschall, E.F. Eds.; Academic Press : New York, 1965, p209

<sup>19</sup> Caesar, G. V. *Starch and Derivatives* ; Radley, J.A., Ed. ; Chapman and Hall : London, 1986, p290

acétylées sont produites industriellement. Un large nombre d'autres dérivés sont disponibles comme composés chimiques fins, et utilisés dans des méthodes chromatographiques variées, ou sont étudiés comme transporteurs potentiels de médicaments, stabilisants, catalyseurs, etc.

### I.b. Nomenclature

Les cyclodextrines sont des molécules qui ont la capacité de former des complexes d'inclusions monomoléculaires. Ce sont des oligosaccharides cycliques composés de 6 ( $\alpha$ -CD) 7 ( $\beta$ -CD) ou 8 ( $\gamma$ -CD) unités glucopyrannoses. Ces unités sont liées par des liaisons glycosidiques  $\alpha$ -1,4 et toutes les molécules de glucose sont dans une conformation C1 (Schéma 1).

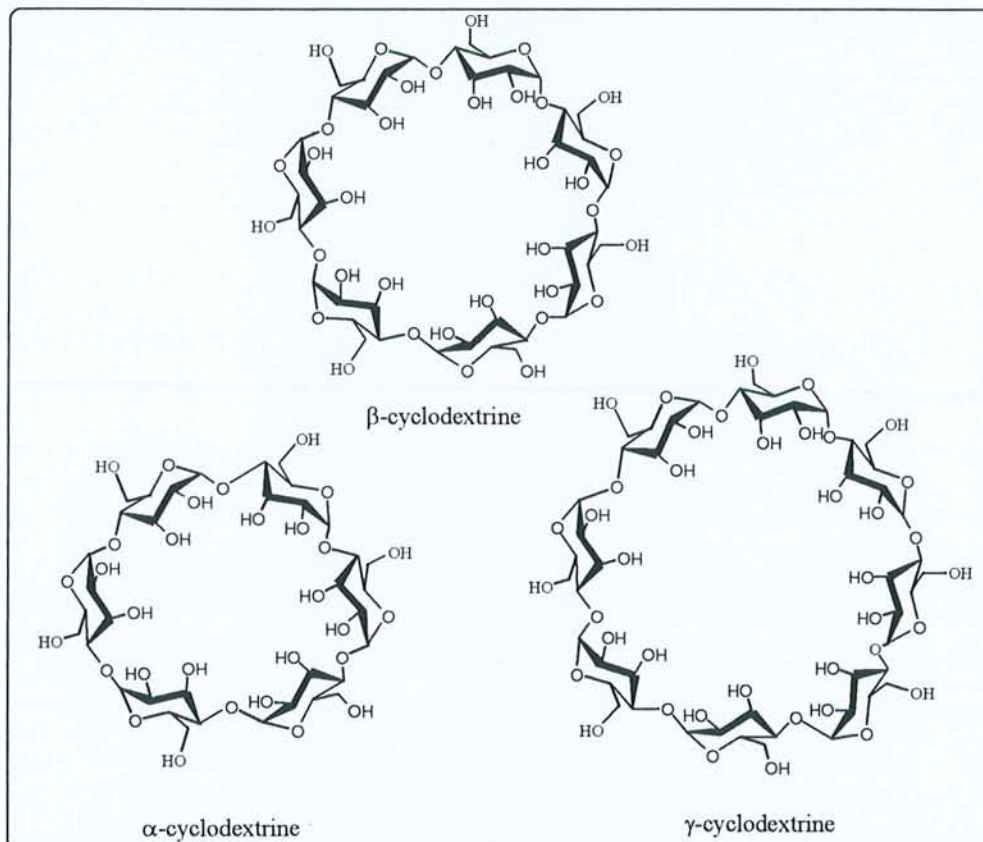


Schéma 1

Chaque molécule de cyclodextrine peut être considérée comme une capsule - de taille moléculaire - cylindrique vide : les groupes hydroxyles secondaires sont localisés sur la face inférieure du cylindre alors que les hydroxyles primaires sont localisés sur la face supérieure.



Ceci formant comme une coquille. (schéma 2). Sur ce schéma 2, nous mentionnons les dimensions géométriques approximatives des Cds et le volume de leur cavité respective :

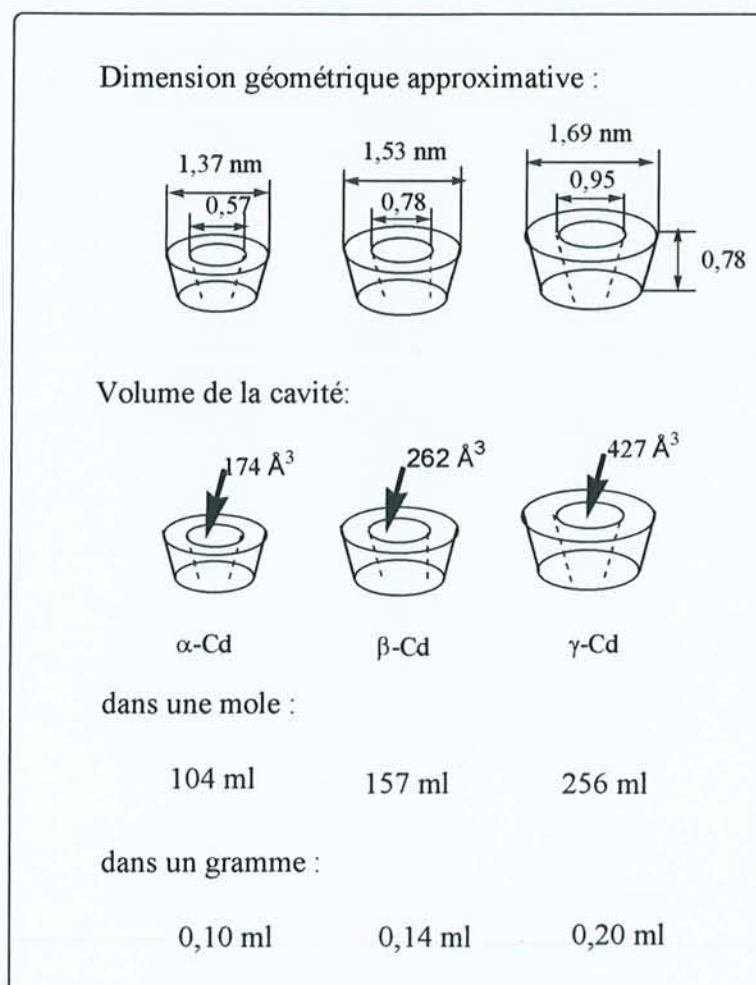


Schéma 2

Les cyclodextrines sont souvent référencées sous le nom de dextrines de Schardinger<sup>20</sup>. Ces composés ont été occasionnellement appelés cycloglucans, mais le nom le plus commun pour la nomenclature des Cds est cycloamylose ou cyclomalto-oligosaccharides. Cette nomenclature a été utilisée à partir de 1930 jusqu'à aujourd'hui.

Par exemple, l' $\alpha$ -cyclodextrine sera appelée  $\alpha$ -dextrine de Schardinger, ou cyclomaltohexaose ou cyclohexagluane ou cyclohexa-amylose ou  $\alpha$ -Cd ou ACd ou C6A. La  $\beta$ -cyclodextrine sera appelée  $\beta$ -dextrine de Schardinger ou cyclomaltoheptaose ou cycloheptagluane ou cyclohepta-amylose ou  $\beta$ -Cd ou BCd ou C7A. La  $\gamma$ -cyclodextrine sera nommée de la même

<sup>20</sup> Szejtli, J. *Chem. Rev.* 98, 1998, 1743

façon, soit  $\gamma$ -dextrine de Schardinger soit cyclomaltooctaose soit cyclooctaglucone soit cyclooctaamylose soit  $\gamma$ -Cd soit GCd soit C8A.

La nomenclature des Cds n'est pas exacte car le maltose est un disaccharide c'est-à-dire un cyclomaltopentaose qui peut être interprété comme un oligosaccharide cyclique contenant dix glucopyranoses. Mais en réalité il forme une  $\alpha$ -Cd a cinq unités. Alors, nous pourrions nous demander comment serait nommée une Cd portant quatre unités! Mais heureusement, les Cds les plus couramment utilisées et produites industriellement sont l' $\alpha$ -Cd, la  $\beta$ -Cd et la  $\gamma$ -Cd. Leur nom n'est pas ambigu et n'a pas besoin d'être modifié. Une nomenclature complète et détaillée a été proposée par Lichtenthaler et Immel<sup>21</sup>. Par exemple,  $\alpha$ -Cd est nommée cyclo- $\alpha$ -(1 $\rightarrow$ 4)-glucopenta-oside. Cette nomenclature est appliquée aussi bien à des Cds substituées qu'à n'importe quels oligosaccharides cyliques.

Les hydroxyles secondaires sont situés sur une des faces du tore (Schéma 3), ceci est dû à la conformation des carbones C1 des unités glucopyranoses, tandis que les hydroxyles primaires sont situés sur l'autre face.

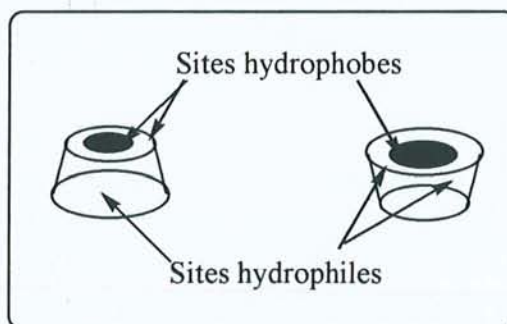


Schéma 3

Le tore de cyclodextrine est en réalité un tronc de cône. La cavité est maintenue par des liaisons hydrogène et par des ponts glycosidiques. Les paires d'électrons non-liants des ponts créent une haute densité électronique à l'intérieur de cette cavité, ce qui lui confère des caractéristiques d'une base de Lewis.

La  $\beta$ -CD possède une structure rigide car des liaisons hydrogène peuvent se former entre le groupe C-2-OH et le groupe C-3-OH, créant ainsi une seconde "ceinture" formée par ces liaisons hydrogène à l'intérieur de la cavité.

Dans l' $\alpha$ -CD, la ceinture de liaisons hydrogène n'est pas complète à cause de la distorsion d'une unité glucose. Donc, au lieu d'avoir 6 liaisons hydrogène possibles, seulement 4, se

<sup>21</sup> Lichtenthaler, F.V. ; Immel, S. *Tetrahedron Asymmetry* 5, 1994, 2045



forment. La  $\gamma$ -Cd est non-coplanaire, plus flexible, c'est pourquoi c'est la cyclodextrine la plus soluble des trois.

Le diamètre de la cavité est plus large sur la face où sont situés les hydroxyles secondaires, que sur la face où sont situés les hydroxyles primaires.

Ces trois Cds sont actuellement bien connues et caractérisées. French<sup>15</sup>, dans les années 50, avait émis l'hypothèse qu'il existait des Cds formées de 9 et même 10 unités glucosyl.

Au vue de la complexité croissante des dérivés de cyclodextrines, une nomenclature beaucoup plus précise s'est avérée nécessaire.

Il faut donc spécifier non seulement quel groupement hydroxyle est substitué mais aussi sur quel résidu glucopyrannose, la substitution s'est effectuée.

*Chemical Abstracts* spécifie les résidus glucose en lettres capitales. Cependant le système de nomenclature est toujours assez "encombrant". Les substituants sont nommés dans l'ordre alphabétique utilisé par l'IUPAC.

Par exemple : acétyl est plus souvent utilisé que éthanoyl, pourtant nom officiel dans la nomenclature de chimie organique.

Mais dans l'intérêt de brièveté, les préfixes "contractés" sont employés :

Exemple : tosyl pour 4-méthylbenzènesulfonyl-

trityl pour triphénylméthyl-

Les substituants et les positions de substitution sur un résidu glucose donné sont spécifiés entre parenthèses ou crochets.

Un préfixe numérique indiquant le nombre de résidus glucose ainsi substitués précède la portion de nom entre parenthèses et la cyclodextrine est ensuite indiquée. Bien que peut-être redondant le préfixe numérique mono est utilisé.

Par exemple : une  $\alpha$ -Cd dans laquelle tous les groupements OH ont été acétylés se nommera : hexakis (2, 3, 6-tri-O-acétyl)- $\alpha$ -cyclodextrine.

Dans le cas où la substitution n'est pas spécifiée sur le résidu glucose, toutes les possibilités seront désignées.

Exemple : une  $\alpha$ -Cd qui possède un groupement hydroxyle acétylé mais non déterminé, sera nommé par un nom trivial tel que : [(2),(3),(6)-O-acétyl]- $\alpha$ -cyclodextrine. Mais cette nomenclature assez triviale n'est pas suffisante pour désigner la structure de certains dérivés complexes de cyclodextrines. Dans ce cas, la nomenclature IUPAC est utilisée.

La nomenclature la plus développée donne ceci :

Par exemple, le composé suivant :

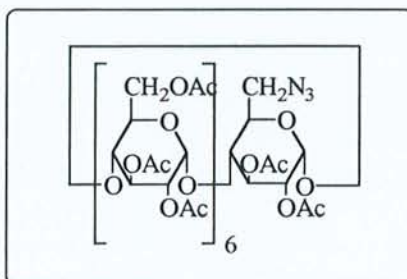


Schéma 4

Sera nommé :

$2^A, 2^B, 2^C, 2^E, 2^F, 2^G, 3^A, 3^B, 3^C, 3^D, 3^E, 3^F, 3^G, 6^B, 6^C, 6^D, 6^E, 6^F, 6^G$ -Icosa-O-acétyl- $6^A$ -déoxy- $\beta$ -cyclodextrine ou plus communément (2,3-di-O-acétyl-6-azido)-hexakis-(2,3,6-tri-O-acétyl)-cyclomaltohepta-ose. Autre exemple (Schéma 5) :

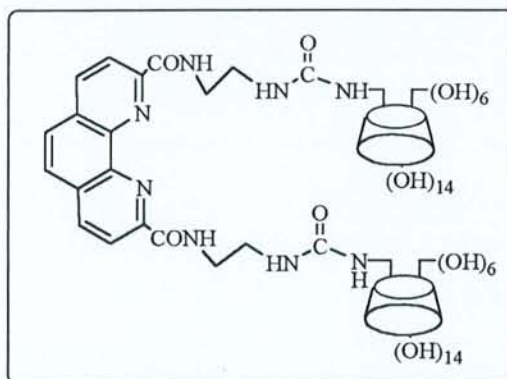


Schéma 5

Sera nommé :

N,N'-Bis-{2-((6A-déoxy- $\beta$ -cyclodextrine-6A-C-yl-amino)carbonyl]amino}éthyl}-1,10-phénanthroline-2,9-dicarboxamide

Dans ce manuscrit, pour la  $\beta$ -cyclodextrine, nous utiliserons les schémas suivants<sup>22</sup> :

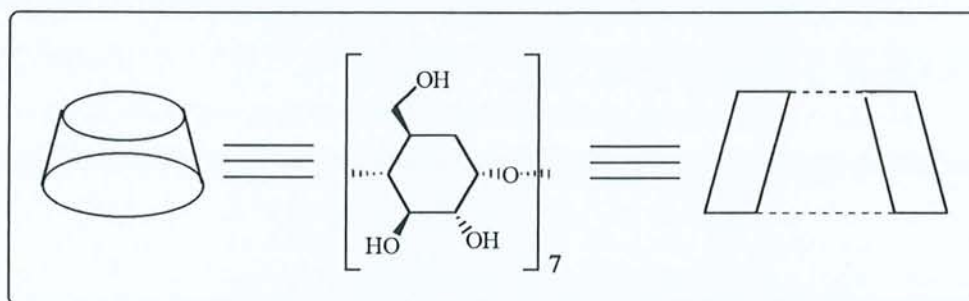


Schéma 6

Nous les nommerons  $\alpha$ -Cd,  $\beta$ -Cd et  $\gamma$ -Cd bien que la nomenclature officielle soit  $\alpha$ -CD,  $\beta$ -CD et  $\gamma$ -CD pour éviter toutes confusions avec d'autres abréviations telles que CD pour Circular Dichroism.

### I. c. Propriétés générales et domaine d'application

La cavité apolaire est formée par des atomes d'hydrogène et des ponts glycosidiques ce qui permet aux cyclodextrines de loger dans leur cavité une molécule invitée de faible solubilité et de former une supramolécule ( Dalla Bella & Szejtli<sup>23</sup> ; Saenger).

Les cyclodextrines sont solubles dans l'eau du fait de leurs faces extérieures hydrophiles. (Frijlink<sup>24</sup>).

La capacité à former des complexes d'inclusion reste la propriété la plus caractéristique des Cds.

En effet, la présence de cette cavité hydrophobe permet la complexation de nombreuses molécules, les seules conditions étant la compatibilité de taille et la polarité de la molécule "invitée". Un grand nombre de molécules peut être piégé dans cette cavité : des molécules polaires (acides aminés, ions de petites tailles tels que :  $\text{ClO}_4^-$ ,  $\text{SCN}^-$  ou halogénures des molécules aliphatiques apolaires, aromatiques et même des gaz.

Deux critères de sélection déterminent si une molécule sera complexée ou non par une cyclodextrine donnée :

<sup>22</sup> Breslow. R. ; Dong, S.D. *Chem. Rev.* 98, 1998, 1997

<sup>23</sup> Dalla Bella, M. ; Szejtli, J. *Cyclodextrines. Drug of the future*, 8, 1983, 391

<sup>24</sup> Frijlink, H. W. *Biopharmaceutical aspects of cyclodextrins*. Thesis. Groningen : Rijksuniversitet Groningen, 1990



- la géométrie : la molécule hôte doit avoir une taille qui s'accorde aux dimensions internes de la cavité (Cramer F.). Néanmoins une molécule beaucoup plus grande peut-être incluse partiellement ou si elle possède plusieurs sites d'interactions, donner lieu à la formation de complexes comportant plusieurs molécules (2 ou 3) de cyclodextrines.
- la polarité : les cyclodextrines complexent de préférence des molécules ou des fonctions apolaires.

Dans le cas de molécules amphiphiles complexes, présentant une partie hydrophobe et une partie hydrophile, c'est la partie la plus apolaire qui entre dans la cavité de la cyclodextrine. La partie polaire reste alors autant que possible à l'extérieur de la cavité en contact avec le solvant aqueux.

Ces dernières années, de nombreux chercheurs ont modifié structurellement les Cds, en les substituant par différents groupements. Ils greffent, soit des groupements pouvant servir à la reconnaissance moléculaire, soit des chromophores afin de donner des propriétés de fluorescence à la cyclodextrine, soit des groupements susceptibles de complexer des ions et ayant des propriétés d'hydrolyse de certaines liaisons, permettant ainsi la conception d'enzymes artificiels plus efficaces. Avec une cyclodextrine qui peut complexer le substrat, nous allons pouvoir orienter la réaction dans une géométrie la plus favorable qui soit et ainsi augmenter les rendements d'hydrolyse. C'est dans ce domaine que l'application des Cds a pris un essor considérable.

### **Applications dans l'industrie**

Bien que le coût de production des cyclodextrines ait été initialement très élevé, ces composés peuvent à présent être produits en large quantité et à des prix raisonnables.

Cela conduit à une grande variété d'applications pour les complexes de cyclodextrines dans un grand nombre d'industries. Dans les domaines tels que les cosmétiques, l'agriculture, l'industrie alimentaire, les complexes de cyclodextrines ont été très utilisés pour améliorer la stabilité, transformer les liquides en solides, modifier la solubilité, préserver les parfums et diminuer les goûts ou odeurs déplaisants (Szejtli<sup>25</sup>).

---

<sup>25</sup> Szejtli, J. *Cyclodextrins and their inclusion complexes*. Akademiai Kiado, Budapest, 1982, 59



Les applications dans l'industrie chimique incluent l'utilisation des cyclodextrines comme catalyseurs (Tabushi<sup>26</sup>) ou comme enzymes (Szejtli<sup>27</sup>). Dans le domaine de la chimie analytique, les cyclodextrines peuvent être utilisées pour faciliter les techniques de séparations en chromatographie liquide et gazeuse, et électrophorèse (Armstrong ; Smolkova-Keulamansova; Sybilska & Smolkova-Keulamansova ; Szejtli)<sup>28,29,30,31</sup>

Dans l'industrie agroalimentaire, la complexation par les cyclodextrines a assisté la formulation de pesticides dans de nombreuses situations : par augmentation de leur solubilité dans l'eau ; dans l'absorption et l'activité biologique ; à travers la stabilisation de substances labiles.

### Applications dans l'industrie pharmaceutique

Les cyclodextrines sont très utilisées dans l'industrie pharmaceutique. Les avantages de la complexation des médicaments par des cyclodextrines restent les mêmes que dans les autres domaines industriels. Quelques avantages majeurs sont :

- Augmentation de la solubilité et augmentation du taux de dissolution de substances faiblement solubles.
- Transformation des médicaments de forme liquide à solide.
- Stabilisation de médicaments instables comme les substances volatiles.
- Protection des composés facilement oxydables.
- Masquant des odeurs et goûts déplaisants.
- Permet la formulation de composés incompatibles, du à la protection par la complexation dans les cyclodextrines.
- Réduction et élimination d'effets secondaires de médicaments.

<sup>26</sup> Tabushi, I. *Reactions of Inclusion Complexes formed by cyclodextrins and their derivatives*. In : Atwood J.L. Davies JED, MacNicol DD (Eds). *Inclusion Compounds*. Vol 3. Academic Press, London, 1984, 445

<sup>27</sup> Szejtli, J. *Industrial Applications of Cyclodextrins*. In : Atwood, J.L., Davies, JED ; MacNicol DD (Eds.) *Inclusion Compounds*. Vol 3. Academic press, London, 1984, 331

<sup>28</sup> Armstrong, D.W. *Cyclodextrins in analytical chemistry*. In : Huber, O. ; Szejtli, J. 5Eds.). *Proceeding of the 4<sup>th</sup> International Symposium on cyclodextrins*. Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, 1988, 437

<sup>29</sup> Smolkova-Keulamansova, E. *Cyclodextrins in Chromatography*. In : Duchêne, D. (Ed). *Cyclodextrins and their industrial uses*. Edition de santé, Paris, 1987, 259

<sup>30</sup> Sybilska, D. ; Smolkova-Keulemansova, E. *Applications of Inclusion Compounds in Chromatography*. In : Atwood, J. L. ; Davies, JED. ; MacNicol, DD. (Eds). *Inclusion Compounds*. Vol. 3. Academic press, London, 1984, 173

<sup>31</sup> Szejtli, J. *The metabolism, toxicity and biological effects of cyclodextrins*. In : Duchêne, D. (Ed.). *Cyclodextrins and their industrial uses*. Editions de santé, Paris, 1987, 173

Les avantages les plus importants sont la stabilisation de composés instables sous forme libre et l'augmentation de leur solubilité.

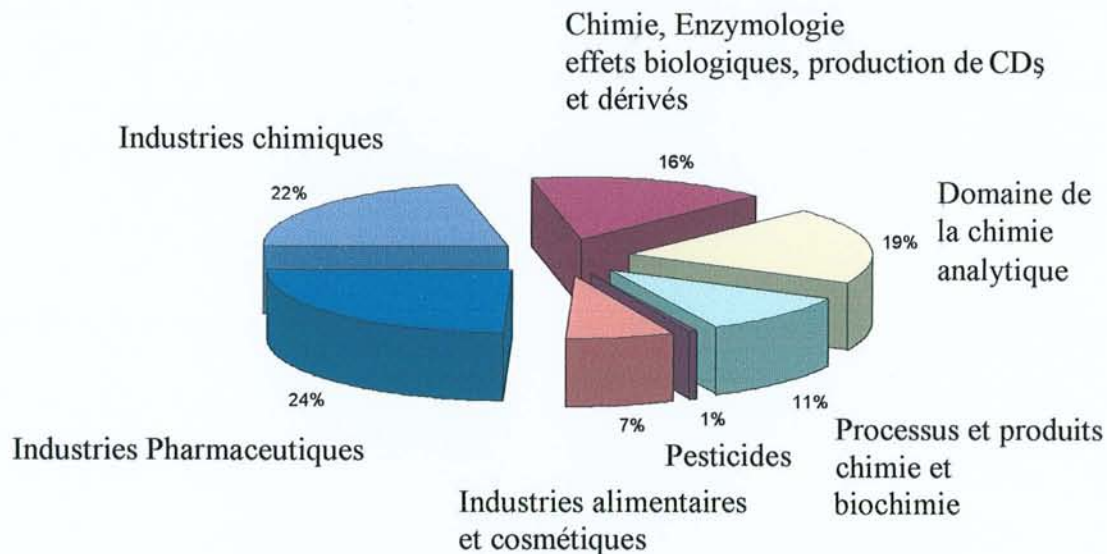


Schéma 7

Le schéma 7 illustre une classification des publications d'utilisation des cyclodextrines<sup>20</sup>.

Environ 16% des publications relèvent des fondements de la chimie et de la technologie des cyclodextrines, c'est-à-dire de leurs propriétés chimiques et physiques, leur activité enzymatique, toxicologie, production et dérivés.

Près de 20% des publications concernent les phénomènes d'inclusion.

La plus large part, 25%, concerne les applications pharmaceutiques des Cds. Seulement 7% des articles concernent les applications dans les domaines de l'alimentaire et des cosmétiques, mais 70% des cyclodextrines produites sont utilisées pour ces domaines.

Actuellement l'application des Cds dans le domaine des pesticides est vraiment très modeste puisqu'il ne concerne pas plus de 1% des articles. 11% de la littérature sur les Cds concernent l'application des Cds dans l'industrie chimique et biotechnologique. Ce pourcentage a de fortes chances de connaître une rapide augmentation particulièrement dans le domaine des

biotechnologies où il existe de nombreuses molécules faiblement solubles dans l'eau, telles que les lipides, les stéroïdes, etc.

La dernière section de la littérature sur les Cds concerne leurs applications en chimie analytique et représente environ 20%. Les applications en chimie analytique concernent essentiellement la chromatographie en phase gazeuse, la CLHP, et l'électrophorèse capillaire par la séparation des substances chirales.

De nombreuses autres applications des Cds sont attendues pour cette prochaine décennie notamment dans la protection de l'environnement, en biotechnologie et dans plusieurs autres industries, telle que l'industrie textile.

Aux nouveaux composés de Cds qui rassemblent une très vaste littérature, dans le cadre de la thèse, nous nous limiterons au recensement de composés les plus récents et les plus prometteurs.



### III. CYCLODEXTRINES ET CHIMIONIQUE

Récemment, le champ d'application des cyclodextrines s'est considérablement développé.

Elles sont très attractives en tant que composés biomimétiques, ceci grâce à leur capacité à former des complexes hôte-invité. Ainsi un substrat pourra se positionner dans une conformation géométriquement favorable vis-à-vis du catalyseur aidé en cela par la complexation dans la Cd.

Nous décrirons dans un premier temps les nouveaux composés à base de cyclodextrines porteuses d'un groupement catalytique (métalloenzymes et nucléases), puis dans un second temps nous citerons des exemples de dimères et tétramères de cyclodextrines (nucléases), dans un troisième temps nous parlerons de nouveaux composés multichromophoriques à base de Cds dont les propriétés de fluorescence sont remarquables, puis dans un quatrième temps nous développerons la capacité de reconnaissance moléculaire de ces composés.

#### *Etat de l'Art. Les dispositifs moléculaires à base de cyclodextrines*

##### *Introduction*

Nous pouvons donner comme définition du terme chimionique, celle donnée par son créateur Jean-Marie Lehn :

"La chimionique est la chimie des dispositifs moléculaires et supramoléculaires pilotés par la reconnaissance et auto-organisés, générés par des systèmes chimiques programmés".

La chimionique est en quelque sorte la "science de la chimie". Dans notre cas, cela comprend tous les nouveaux assemblages supramoléculaires à base de Cds.

Les dispositifs moléculaires sont définis par Lehn<sup>32</sup> comme étant des systèmes chimiques structurellement organisés et fonctionnellement intégrés. Ils font partie des architectures supramoléculaires.

Leur fonction résulte de l'intégration des opérations élémentaires exécutées par ses composants. On peut parler de dispositifs photoniques, électroniques ou ioniques selon que les composants sont respectivement photo-actifs, électro-actifs ou iono-actifs, c'est-à-dire selon qu'ils donnent des photons, des électrons ou des ions.

---

<sup>32</sup> Lehn, J.-M. *La Chimie Supramoléculaire : Concepts et Perspectives*. De Boeck Université ; 1997



L'incorporation de dispositifs moléculaires à l'intérieur d'architectures supramoléculaires engendre des supermolécules ou des assemblages fonctionnels (tels que des couches, des films, des membranes, etc.).

Les dispositifs moléculaires et supramoléculaires sont par définition formés de composants reliés par des liaisons covalentes et non covalentes.

Les processus de reconnaissance moléculaire jouent également un rôle clef pour la construction des dispositifs moléculaires mais également pour l'assemblage de ces dispositifs en supermolécules, dans les phénomènes de complexation sélective des ions, dans leur réactivité vis-à-vis des phénomènes physiques ou chimiques (lumière, électrons, ions, molécules...).

La chimie supramoléculaire est une branche de la chimie qui concerne la coalescence des molécules de façon non covalente. La reconnaissance moléculaire dépend de la complémentarité de la taille, de la forme et des fonctions chimiques. Elle explore et exploite les forces intermoléculaires, les faibles attractions qui agissent à courte distance entre les molécules. Ces forces : liaisons hydrogène, aromatiques  $\pi$ -stacking, liaisons polaires et interactions de Van der Waals sont celles qui lient les molécules ensemble pour former des complexes. De tels complexes sont temporaires et faiblement liés en groupe de deux molécules ou plus.

### *Principaux dispositifs moléculaires à base de cyclodextrine*

Les cyclodextrines constituent un outil de choix pour la chimie biomimétique du fait de leur capacité de reconnaissance et d'encapsulation moléculaire. Ainsi, elles peuvent être utilisées dans la conception d'enzymes artificielles dont certains exemples sont illustrés ci-après.

Le premier composé ayant été décrit comme une enzyme artificielle est représenté sur le schéma 8.

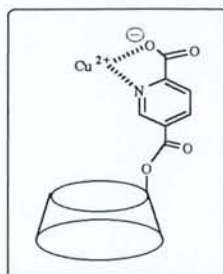


Schéma 8

Ainsi un simple groupe catalytique attaché à une cyclodextrine peut la transformer en un mime enzymatique intéressant. Le complexe de cuivre de ce composé a permis l'hydrolyse de substrat grâce à la complexation par la cyclodextrine de ce même substrat. Cette hydrolyse n'a pas lieu sans Cd.

De nombreuses cyclodextrines portant des groupements nucléophiles pour un clivage d'ester plus efficace ont été largement étudiées. Breslow et coll.<sup>33</sup> ont synthétisé quelques enzymes artificielles dont l'une est une cyclodextrine substituée par une pyridoxamine (Schéma 9).

Cette molécule joue le rôle d'une transaminase artificielle sélective dans la conversion des cétoacides en aminoacides :



Schéma 9

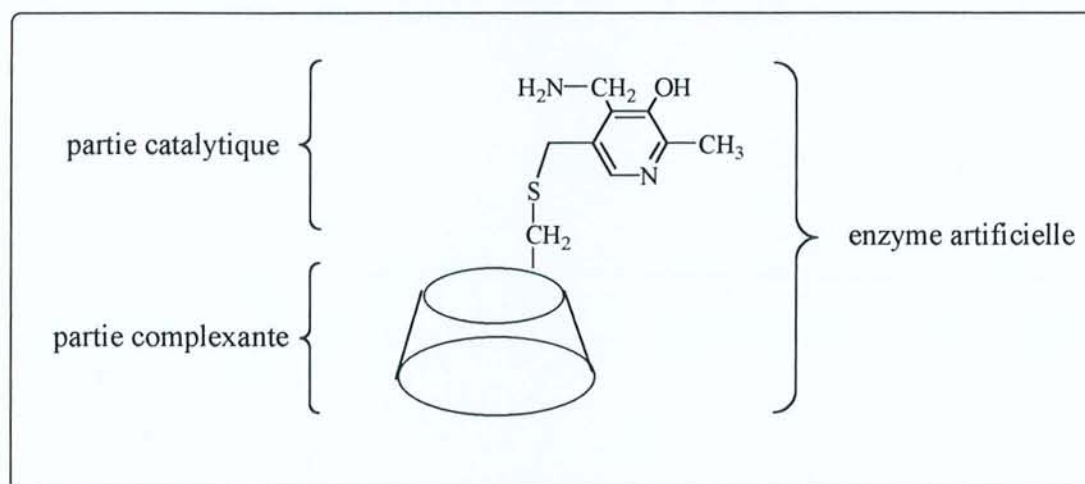


Schéma 10

D'autres cyclodextrines modifiées ont été synthétisées dans le but de jouer le rôle de nucléases artificielles. Les nucléases se divisent en deux catégories : les exonucléases, qui coupent les liaisons phosphodiester en partant de l'une des extrémités de la chaîne oligonucléotidique et les endonucléases, qui agissent à l'intérieur des chaînes oligonucléotidiques et les réduisent en fragments de plus en plus petits. La Cd-bis-imidazole<sup>34</sup> (Schéma 11) réalise un centre actif analogue à celui d'une ribonucléase A et est capable de cliver l'ARN selon un mécanisme

<sup>33</sup> Breslow, R. ; Hammond, M. ; Lauer, M. *J. Am. Chem. Soc.* 102, 1980, 421

<sup>34</sup> Breslow, R. ; Graff, A. *J. Am. Chem. Soc.* 115, 1993, 10988

similaire à celui de l'enzyme naturelle (Schéma 12).

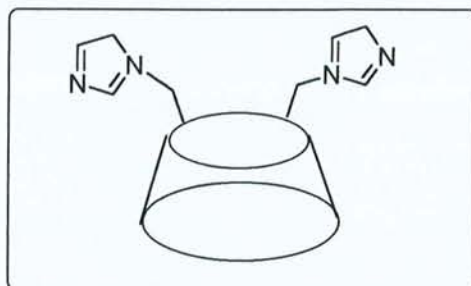


Schéma 11

Mécanisme<sup>35</sup> de l'ARNase :

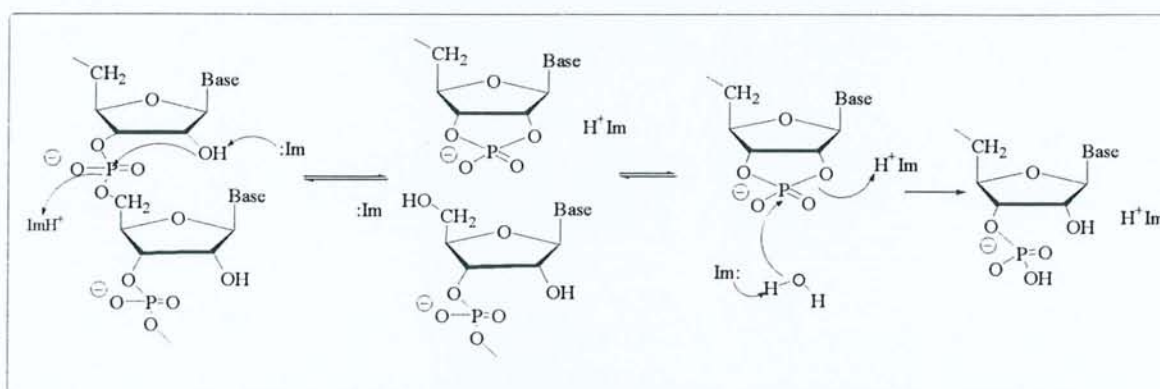


Schéma 12

Le groupement imidazole déprotone l'hydroxyle en 2', lequel attaque le groupement phosphate. C'est une catalyse acido-basique qui possède une géométrie particulière. C'est la raison pour laquelle, la  $\beta$ -cyclodextrine-bis-imidazole a été synthétisée dans le but de conserver cette géométrie préférentielle. Le mécanisme<sup>36</sup> est schématisé sur le schéma 13 :

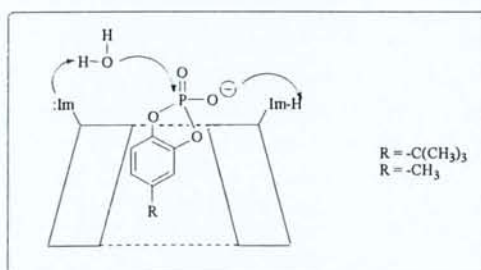


Schéma 13

<sup>35</sup> Breslow, R. *Recl. Trav. Chim. Pays-bas*, 113, 1994, 493



Breslow<sup>37</sup> a également publié récemment deux nouveaux catalyseurs à activité biomimétique estérasique, composés d'une  $\beta$ -cyclodextrine substituée sur la face primaire ou secondaire, complexant un cation zinc par l'intermédiaire d'un anion oxime.

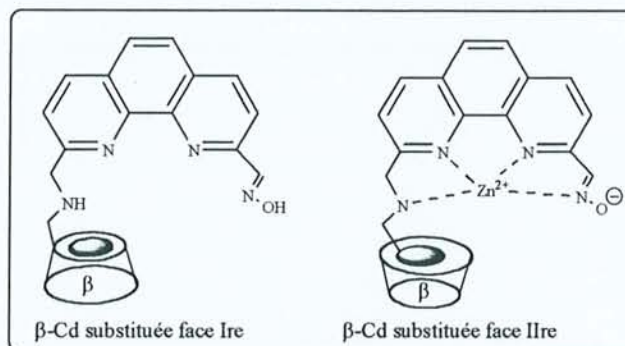


Schéma 14

Ceux-ci clivent les liaisons esters en deux étapes :

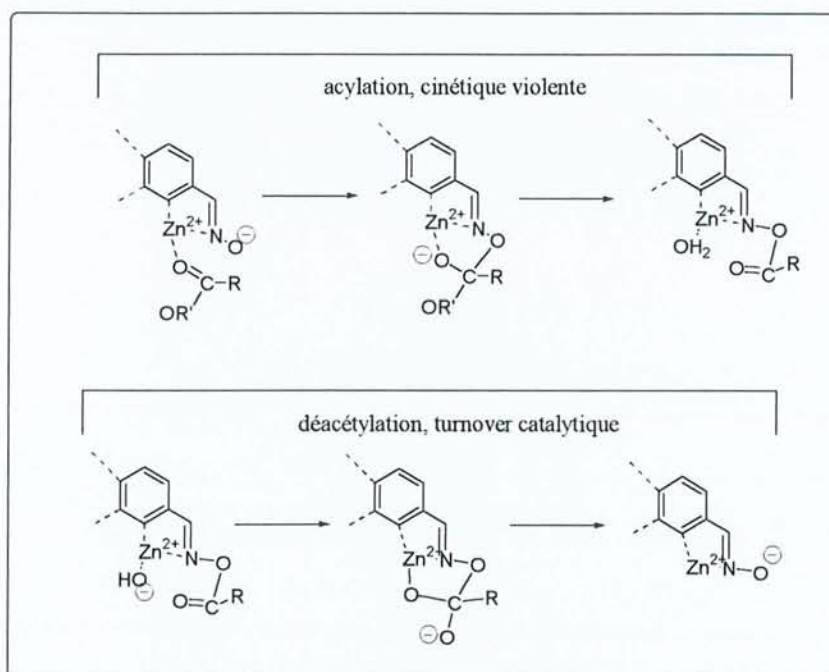


Schéma 15

Ainsi, selon le schéma 15, l'ion oxime attaque le cation  $Zn^{2+}$  coordonnant un groupement carbonyle. Il en résulte la formation d'un oxime-O-acyl qui peut être hydrolysé par attaque de l'hydroxyde  $Zn(II)$  coordonné. Cette étape fait intervenir un cycle à cinq atomes.

Les essais d'hydrolyse ont été effectués sur le p-nitrophényl-acétate ou sur le par-terbutylphénylacétate (Schéma 16).

<sup>36</sup> Breslow, R. ; Dong, S.D. *Chem. Rev.* 98, 1998, 1997

<sup>37</sup> Breslow, R. ; Nesnas, N. *Tetrahedron Lett.* 40, 1999, 3335

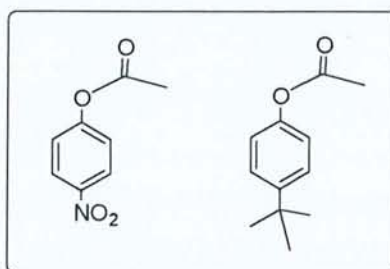


Schéma 16

Les auteurs ont observé que le clivage de l'ester se fait en deux étapes : la cinétique de la première étape est assez violente, c'est la formation de l'ester catalytique, tandis que la deuxième étape possède un "turnover" limité par le rendement d'hydrolyse de l'intermédiaire. La réactivité semble meilleure lorsque la  $\beta$ -cyclodextrine est substituée sur la face secondaire. Ceci est certainement dû à la géométrie de cette molécule, qui semble être préférable pour l'hydrolyse. De plus, la  $\beta$ -cyclodextrine substituée sur la face primaire est très flexible, ce qui n'est pas favorable pour l'hydrolyse. La synthèse de monomères reliés par un bras 2,2'-bipyridine a été mise au point par Deschenaux et coll.<sup>38</sup> (Schéma 17).

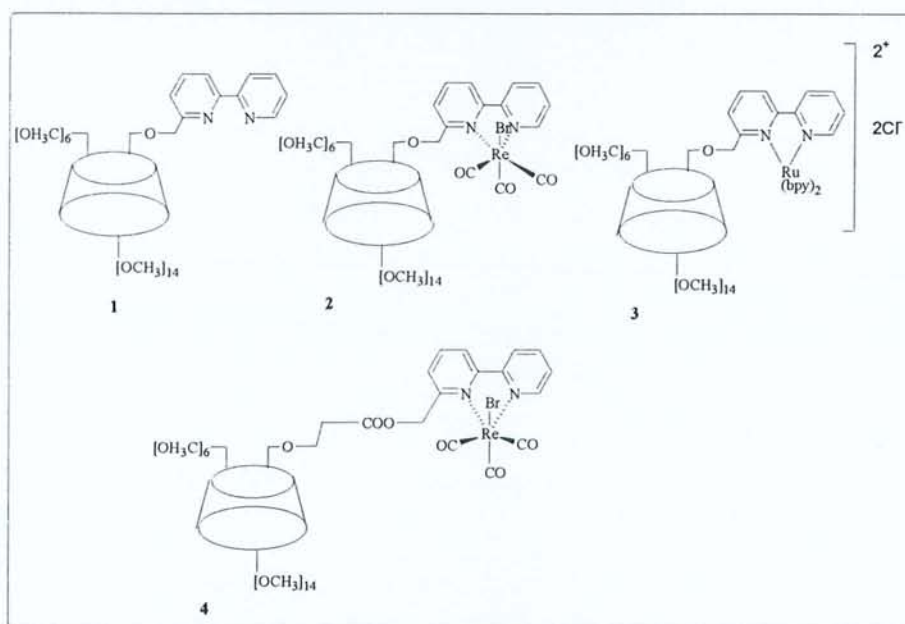


Schéma 17

Ces composés constituent une nouvelle famille de récepteurs photoactifs et électroactifs. Ainsi les travaux de Pikramenou et Nocera<sup>39</sup> dans lesquels une  $\beta$ -cyclodextrine est substituée par un macrocycle complexant un ion Eu(III), montre un transfert d'énergie entre le lanthanide photoactif complexé et une molécule de benzène encapsulée dans la molécule.

<sup>38</sup> Deschenaux, R. ; Ruch, T. ; Deschenaux, P.-F. ; Juris, A. ; Ziessel, R. *Helv. Chim. Acta* 78, 1995, 619

<sup>39</sup> Pikramenou, Z. ; Nocera, D.G. *Inorg. Chem.* 31, 1992, 532

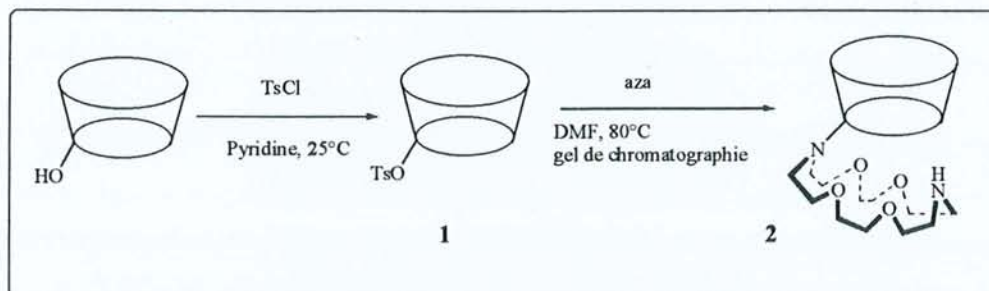


Schéma 18

La molécule **2** de le schéma **18** représente une structure moléculaire composée de plusieurs sites de reconnaissance pour de multiples substrats liants. Ainsi lorsque plusieurs molécules invitées photoactives résident dans les différents sites de complexation de la structure supramoléculaire **2**, une grande variété de processus photochimiques peut alors prendre place et est modulée par l'organisation du récepteur et des sous-unités photoactives.

Ils ont donc complexé un ion lanthanide au niveau du cryptand et une molécule de benzène au niveau de la Cd. L'encapsulation du cation de lanthanide permet de le protéger des molécules d'eau et donc d'augmenter sa fluorescence. Ils ont alors observé un processus d'Absorption - Transfert d'énergie - Emission (A-TE-E) entre le lanthanide et la molécule de benzène.

Il faut noter que le transfert d'énergie montre une dépendance vis-à-vis de la distance de  $1/r^6$  (Förster) ou  $e^{-\alpha r}$  (Dexter) entre la molécule complexée dans la Cd et le centre photoactif ( $\text{Eu}^{3+}$ ), ceci afin d'avoir un transfert d'énergie efficace.

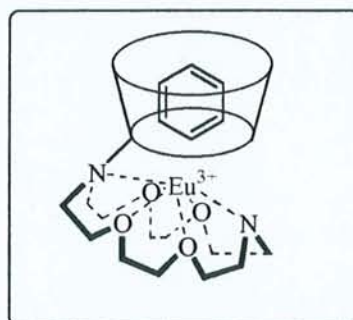


Schéma 19

Cela constitue un bon exemple de "communication moléculaire" en chimie supramoléculaire. Il est bien connu que le complexe  $[\text{Ru}(\text{bpy})(\text{CO})_3\text{Cl}]$  est fluorescent en solution, à température ambiante. C'est au vu de ces résultats que l'équipe de Deschenaux a montré que des composés tels que **2** (Schéma 17) étaient de bons candidats pour les phénomènes de transfert d'énergie entre le métal de transition complexé et le substrat inclus dans la cavité de la cyclodextrine. De plus, le ligand bipyridine possède une très grande capacité à la complexation, c'est



pourquoi ils ont étudié une grande variété de complexes métalliques photoactifs tels que des complexes de rhénium(I) et de ruthénium(II). Ils ont montré à partir de ces complexes avec des molécules telles que **2**, que la substitution de la Cd sur sa face primaire par une unité bipyridine n'altère en rien les propriétés de coordination de la bipyridine, ni les caractéristiques physico-chimiques des complexes de métaux de transition.

### *Cyclodextrines azamacrocycliques*

Il existe une grande variété de composés dans lesquels un azamacrocycle est greffé sur une Cd.

Dans un premier temps, nous allons rappeler l'intérêt de ces azamacrocycles, puis nous décrirons quelques exemples de composés à base de Cd et d'azamacrocycles ainsi que leurs propriétés.

#### *\* Intérêt des azamacrocycles, rappels*

L'intérêt pour les nouveaux composés macrocycliques a débuté dans les années 60 avec la découverte de la valinomycine, la synthèse d'éther couronne, l'étude des réactions template, la préparation de cryptands et cet intérêt culmine en 1987 avec les prix Nobel de C. Pedersen, D. Cram et J.M. Lehn<sup>40</sup>. Au départ, l'objectif principal était l'analogie entre les composés macrocycliques synthétiques et les nombreux systèmes de composés naturels. C'est ce qui a justifié les nombreux travaux de recherche faits dans le but de trouver des modèles synthétiques simples d'études de certains processus biologiques.

#### *\*Nomenclature*

Le 1,4,8,11-tétraazacyclotétradécane (Schéma **20**) a été rapporté pour la première fois en 1937 par Van Alphen<sup>41</sup> et est appelé plus communément cyclams<sup>42</sup> mais est aussi connu sous le nom de 14-ane-N<sub>4</sub><sup>43</sup>.

<sup>40</sup> Kaden, T.A. *Advances in Supramolecular Chemistry* 3, 1993, 65-96. JAI Press Inc.

<sup>41</sup> Van Alphen, J. *Recl. Trav. Chim.* 56, 1937, 343

<sup>42</sup> Bosnich, B. ; Poon, C.K. ; Tobe, M.L. *Inorg. Chem.* 4, 1965, 1102

<sup>43</sup> Glick, M.D. ; Gavel, D.P. ; Diaddario, L.L. ; Rorabacher, D.B. *Inorg. Chem.* 15, 1976, 1190





Les complexes d'euporium et de terbium sont d'un grand intérêt car ils peuvent servir de sondes fluorescentes chirales dans les milieux biologiques.

La fonctionnalisation des polyazamacrocycles par des chaînes contenant des atomes donneurs coordinants, est une technique intéressante pour modifier les propriétés chimiques et physiques des ions métalliques. De nombreuses recherches ont été effectuées afin d'étudier comment l'ion métallique intervenait pour modifier les propriétés et la réactivité des groupes fonctionnels contenus dans les chaînes. De tels systèmes sont de bons modèles de métalloenzymes. Ainsi, l'équipe de Kaden<sup>49</sup> a présenté une série de complexes de Ni<sup>2+</sup> formé d'un tétraazamacrocyle différemment substitué (Schéma 22). Ces composés sont des modèles biomimétiques du F430, qui est le cofacteur de la méthyl-coenzyme-M réductase.

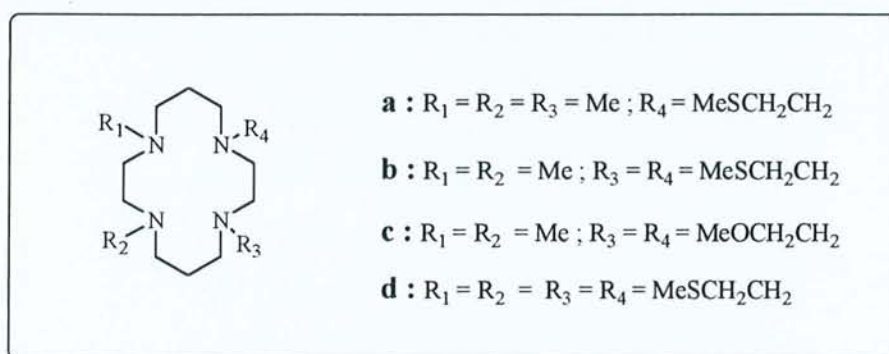


Schéma 22

La structure du F430 a été étudiée et montre que l'ion Ni<sup>2+</sup>, qui intervient dans la catalyse, est coordonné par quatre atomes d'azote du pyrazole du ligand<sup>49</sup>. Ils ont montré par des études comparatives que les complexes de Ni(II)/Ni(I) des composés **a**, **b**, **c** et **d** de le schéma 29 peuvent être utilisés comme modèles pour étudier le mécanisme du transfert de méthyle.

Les ions lanthanides Ln<sup>3+</sup> peuvent efficacement cliver l'ARN par transestérification du phosphate. L'équipe de Churchill<sup>50</sup> s'est intéressée à des ligands qui complexent fortement les lanthanides mais sans inhiber les propriétés catalytiques. De tels catalyseurs sont des agents attachés à la reconnaissance des acides nucléiques et peuvent trouver une application en tant qu'agents de clivage de la séquence des acides nucléiques pour la stratégie des oligonucléotides anti-sens. Ils ont donc synthétisé des composés tels que :

<sup>49</sup> Schmid, C.L. ; Neuburger, M. ; Zehnder, M. ; Kaden, T.A. *Helv. Chim. Acta* 80, 1997, 241

<sup>50</sup> Amin, S. ; Morrow, J.R. ; Lake, C. H. ; Churchill, M. R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 7, 1994, 33



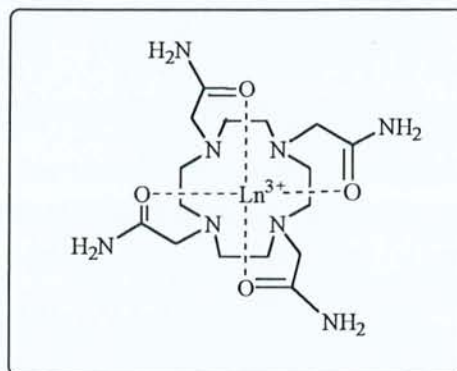


Schéma 23

Ces complexes doivent être très robustes pour pouvoir servir de catalyseurs.

Le complexe de lanthane du composé schématisé sur le schéma 23, provoque un clivage rapide de l'ARN.

Beaucoup de phosphodiesterases naturelles sont activées par deux ou plusieurs ions métalliques. Chin et coll.<sup>51</sup> ont synthétisé un complexe dinucléaire de cuivre (Schéma 24) qui a montré une coopérativité entre les deux centres métalliques pour le clivage de l'ARN. Ainsi, le complexe dinucléaire est 500 fois plus réactif par centre métallique que le complexe mononucléaire de Cu(II) pour couper ApA ou encore 300 fois plus réactif par atome métallique pour couper la liaison 2',3'-cAMP que le complexe mononucléaire.

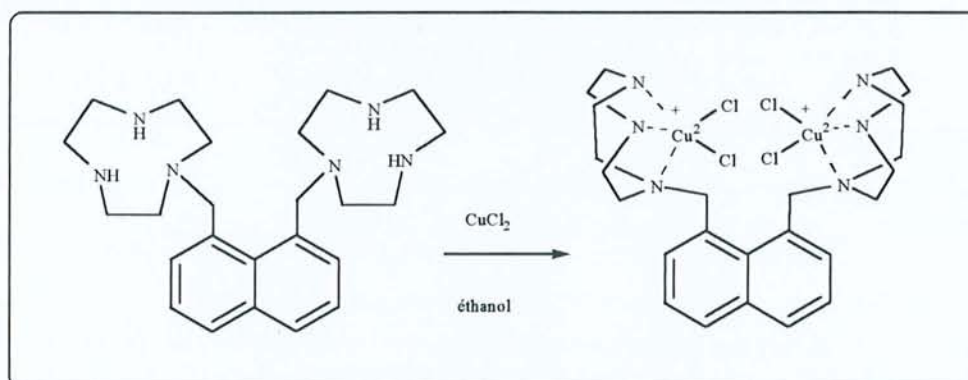


Schéma 24

Bien que ce composé ne soit pas le complexe métallique le plus réactif parmi tous les complexes recensés, il représente le premier exemple de complexe dinucléaire simple dont la coopérativité des centres métalliques permet de cliver les liaisons phosphodiester de l'ARN et de la 2',3'-cAMP. Ils ont proposé le mécanisme d'hydrolyse suivant, dans lequel la coopérativité est due au pont formé par le monophosphate ester.

<sup>51</sup> Young, M. J. ; Chin, J. *J. Am. Chem. Soc.* 117, 1995, 10577

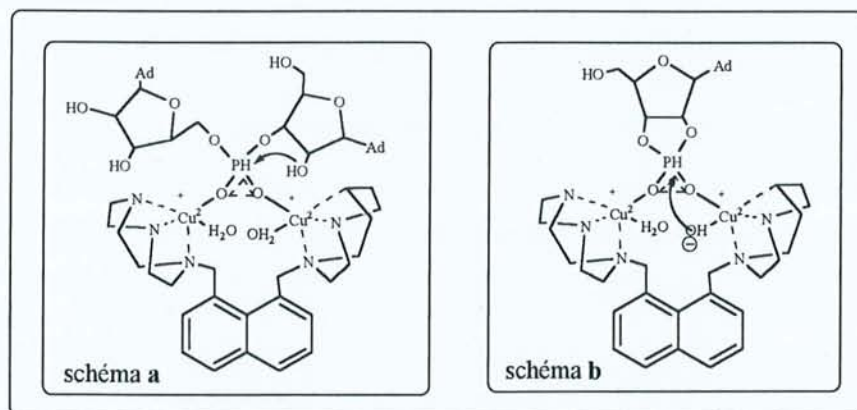


Schéma 25

L'hydroxyde de cuivre peut agir comme un catalyseur basique (schéma a) ou comme un catalyseur nucléophile (schéma b).

Les travaux de Sargeson et coll.<sup>52</sup> ont montré de même, la coopérativité de deux centres métalliques Co(III) pour l'hydrolyse d'un monophosphate.

D'autres études intéressantes effectuées par Czarnik<sup>53</sup> ont montré également cette coopérativité des centres métalliques dans le composé de le schéma 26, pour l'hydrolyse d'un monophosphate mais pas pour un phosphodiester.

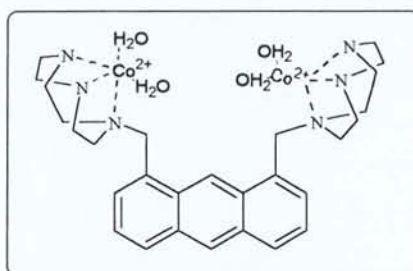


Schéma 26

Il existe une très grande quantité de revues qui montrent l'utilisation de ces azamacrocyles dans le domaine biologique. Nous pouvons également voir qu'ils ont été utilisés en série cyclodextrine pour former des métalloenzymes artificielles.

Comme nous l'avons déjà mentionné, les ions métalliques peuvent catalyser une grande variété de réactions, par la catalyse acide – incluant des ponts métal-hydroxyde - qui ont des

<sup>52</sup> a) Hendry, P. ; Sargeson, A.M. *Prog. Inorg. Chem.* 38, 1990, 201. b) Jones, D.R. ; Lindoy, L.F. ; Sargeson, A.M. *J. Am. Chem. Soc.* 106, 1984, 7807. c) Jones, D.R. ; Lindoy, L.F. ; Sargeson, A. M. ; Snow, M.R. *Inorg. Chem.* 21, 1982, 4155

<sup>53</sup> Vance, D.H. ; Czarnik, A. W. *J. Am. Chem. Soc.* 115, 1993, 12165

effets directionnels de matrice, ou lorsqu'ils agissent en tant que transporteurs d'électrons dans la catalyse des réactions d'oxydo-réduction. Ces propriétés sont exploitées par les enzymes et d'autres protéines. Par exemple, les métalloenzymes qui interviennent souvent dans les réactions d'acylation et de phosphorylation. La plupart de ces enzymes agissent sur les acides nucléiques ou les nucléotides. Ils requièrent l'utilisation d'ions métalliques divalents (essentiellement  $Zn^{2+}$  ou  $Mg^{2+}$ ) pour une réactivité optimum.

Ainsi, afin d'améliorer la spécificité des processus catalysés par des métaux, il suffit de greffer celui-ci à une molécule capable de lier sélectivement le substrat.

Une cyclodextrine, de par sa cavité hydrophobe et ses propriétés d'inclusion constitue un outil de choix. Pour mimer les métalloenzymes, les Cds ont déjà été utilisées, notamment pour les réactions de catalyse<sup>54</sup>, l'hydrolyse des phosphodiester<sup>55</sup>, l'hydrolyse des esters activés<sup>56</sup>, l'oxydation de la furoïne<sup>57</sup>, et la décarboxylation<sup>58</sup>.

#### \* Cyclodextrines azamacrocyliques

Nous nous sommes particulièrement intéressés à cette série de composés, qui sont à la base de nos travaux de recherche.

En 1988, l'équipe de Czarnik<sup>59</sup>, connaissant la réactivité du complexe cyclen-Co(III) – à savoir qu'il accélère significativement les réactions de transfert d'acyle et de phosphoryle (Schéma 27), a mis au point la synthèse de deux nouveaux complexes de Co(III)- $\beta$ -cyclodextrines (Schéma 28).

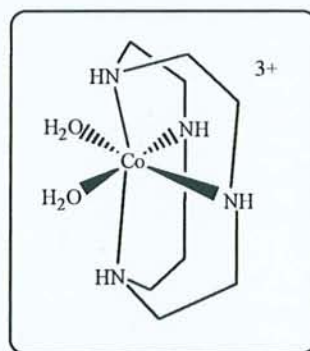


Schéma 27

<sup>54</sup> Tabushi, Y. ; Kuroda, Y. ; Mochizuki, A. *J. Am. Chem. Soc.* 102, 1980, 1152. Tabushi, I. ; Kurodam, Y. *J. Am. Chem. Soc.* 106, 1984, 4580

<sup>55</sup> Breslow, R. ; Singh, S. *Bioorg. Chem.* 16, 1988, 408

<sup>56</sup> Breslow, R. ; Overman, L. E. *J. Am. Chem. Soc.* 92, 1970, 1075

<sup>57</sup> Matsui, Y. ; Yokoi, T. ; Mochida, K. *Chem. Lett.* 1976, 1037

<sup>58</sup> Tabushi, I. ; Shimizu, N. ; Sugimoto, T. ; Yamamura, K. *J. Am. Chem. Soc.* 99, 1977, 7100

<sup>59</sup> Akkaya, E.U. ; Czarnik, A.W. *J. Phys. Org. Chem.* 5, 1992, 540



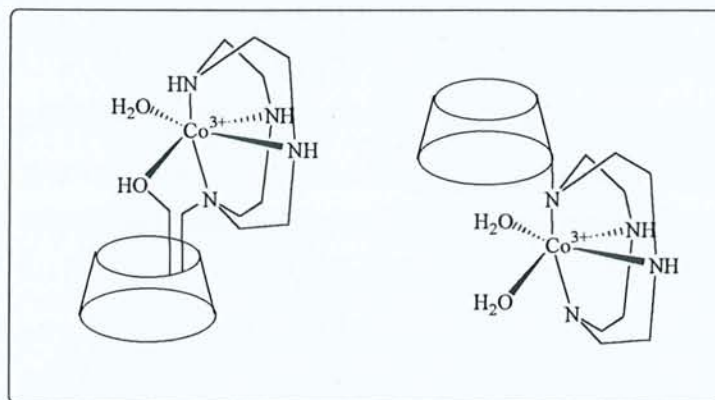


Schéma 28

La synthèse du composé substitué sur la face primaire s'effectue selon le schéma réactionnel suivant :

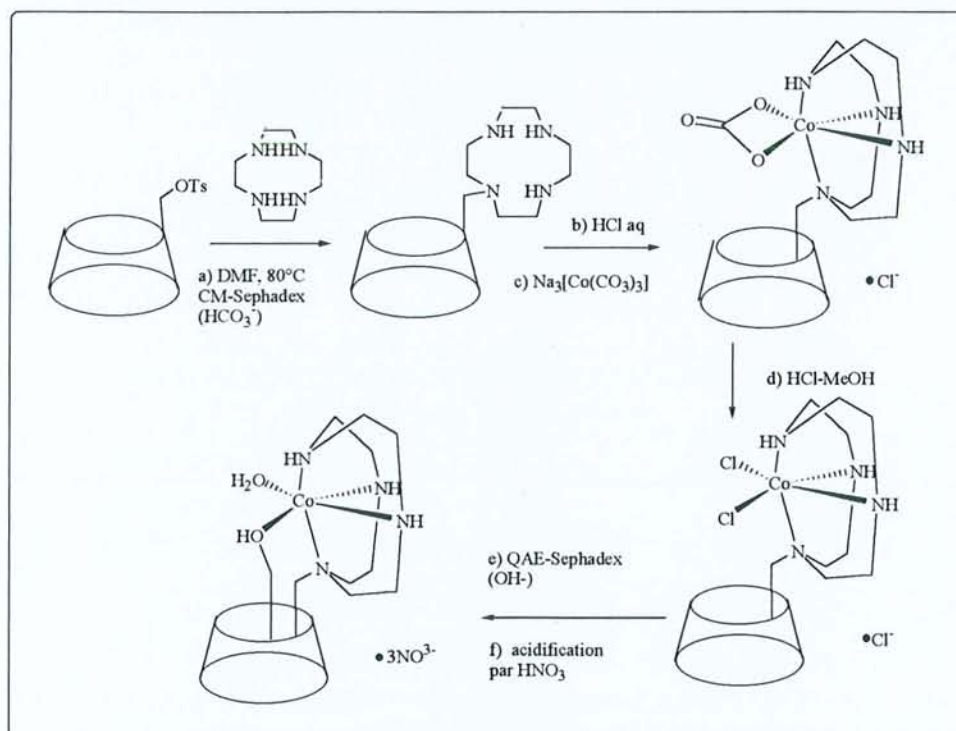


Schéma 29

La préparation du composé substitué sur la face secondaire de la cyclodextrine s'effectue de façon similaire :

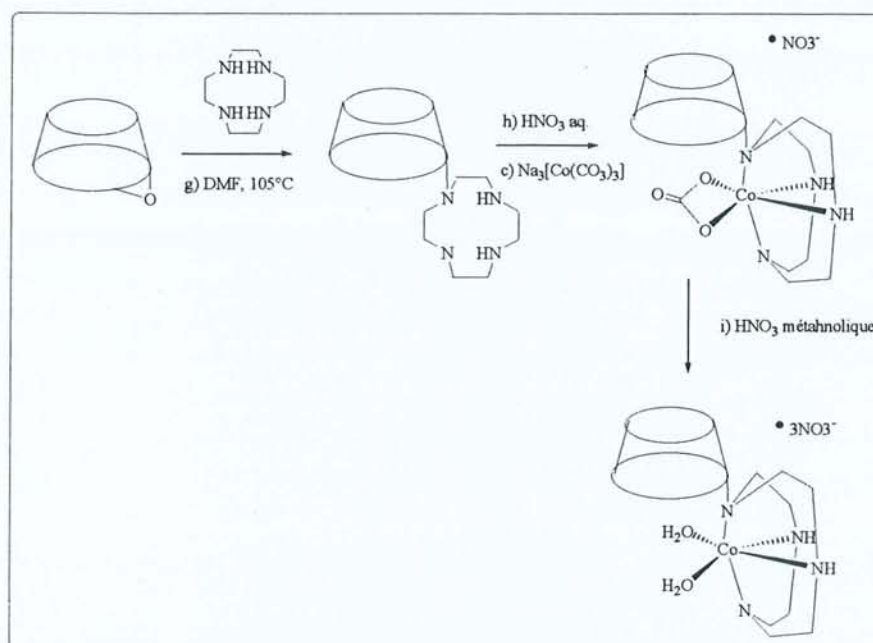


Schéma 30

Une accélération très significative a alors été observée dans la réaction avec l'acétate de *p*-nitrophényle avec le complexe de Co(III) de la  $\beta$ -Cd substituée sur sa face primaire (Schéma 30). L'auteur a en effet montré une bonne réactivité dans les réactions de transacylation d'esters activés, d'amides et de phosphates. Il faut noter que le composé seul c'est-à-dire sans ion métallique possède également une certaine réactivité mais beaucoup moins importante. Les mécanismes de la transacylation sont présentés sur le schéma 31; le schéma a représente le mécanisme lorsqu'il n'y a pas d'ion métallique complexé dans le "cyclen"; les schémas b et c concernent les mécanismes de la transacylation lorsque l'ion est présent :

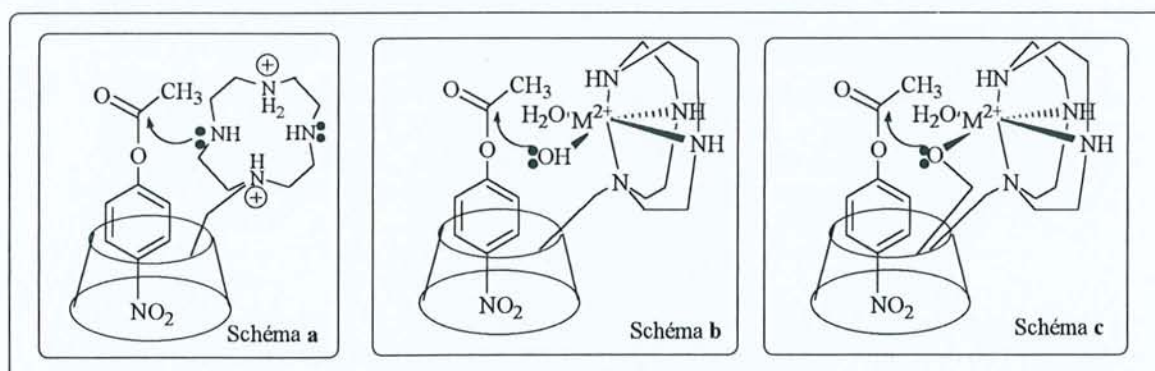


Schéma 31

Il y a plusieurs modes d'attaque possibles de l'ester. La vitesse de transacylation la plus rapide est observée lorsque le métal divalent est présent. Dans ce cas, nous avons deux modes de réaction possibles sur l'ester : soit par l'hydroxyde, soit par l'alkoxyde.

Il a été observé que le complexe formé sur la face primaire du tore de la cyclodextrine augmentait d'un facteur 1000 l'hydrolyse du *p*-nitrophénylacétate (pH = 7 à 25°C) comparativement à la réaction catalysée par l'eau. Par contre le dérivé de cyclodextrine substituée sur la face secondaire montre une moins grande réactivité. Il apparaît donc que les complexes cyclen-Co(III) "greffés" à une cavité complexante forte et sélective telle qu'une cyclodextrine, deviennent d'excellents biomimétiques.

La capacité de complexation des cyclodextrines peut être modifiée par la substitution d'un ou plusieurs atomes de carbone de celle-ci. L'équipe de Lincoln<sup>60</sup> a étudié plusieurs  $\beta$ -cyclodextrines substituées en C6 (Schéma 32), en raison de leur capacité d'inclusion, mais également parce qu'elles coordinent des ions métalliques et forment des "métalloglycosides binaires", lesquelles parfois montrent des caractéristiques d'énantiosélectivité notamment lorsqu'elles forment un complexe ternaire, c'est-à-dire composé d'une cyclodextrine, d'un ion métallique et d'une molécule invitée.

Ils ont donc synthétisé un grand nombre de  $\beta$ -Cds substituées en C6 par différentes chaînes diamino-alkyle de longueur variable ainsi que par des polyamines macrocycliques (Schéma 32).

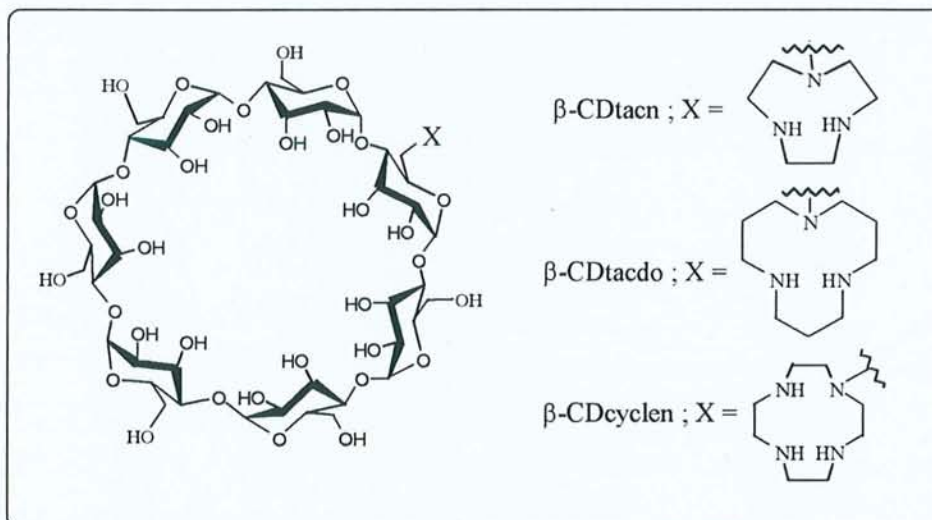


Schéma 32

Ces composés présentent une grande variété de pka différents. Les auteurs ont démontré l'effet de la variation du pka sur la complexation et sur les réactions de coordination d'ions métalliques.

<sup>60</sup> May, B.L. ; Suzanna, D.K. ; Christopher, J.E. ; Lincoln, S.F. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1997, 3157



La préparation de tels composés s'effectue à partir de la monotosyle  $\beta$ -cyclodextrine. Celle-ci est mise en solution dans du DMF puis chauffée à 70°C en présence de l'amine et fournit le composé attendu ( $\beta$ -Cdtacn,  $\beta$ -Cdtaco ou  $\beta$ -Cdcyclen) avec de bons rendements. Ils ont observé des sous-produits de réaction N-formylés (amides). Pour s'en affranchir, ils ont tenté un changement de solvant en utilisant dans un premier temps la pyridine qui permet d'obtenir un composé plus propre, dans un second temps, ils ont utilisé le NMP (1-méthylpyrrolidin-2-one) qui leur a permis d'obtenir un composé pur, sans aucun produit de N-formylation avec un rendement de 60%.

Une variété de  $\beta$ -Cd bifonctionnalisée a été récemment mise au point par Dong et Breslow<sup>61</sup>. La  $\beta$ -Cd porte un groupement imidazole ainsi qu'un ligand tris(2-aminoéthyl)amine (tren) complexant de métaux (Schéma 33).

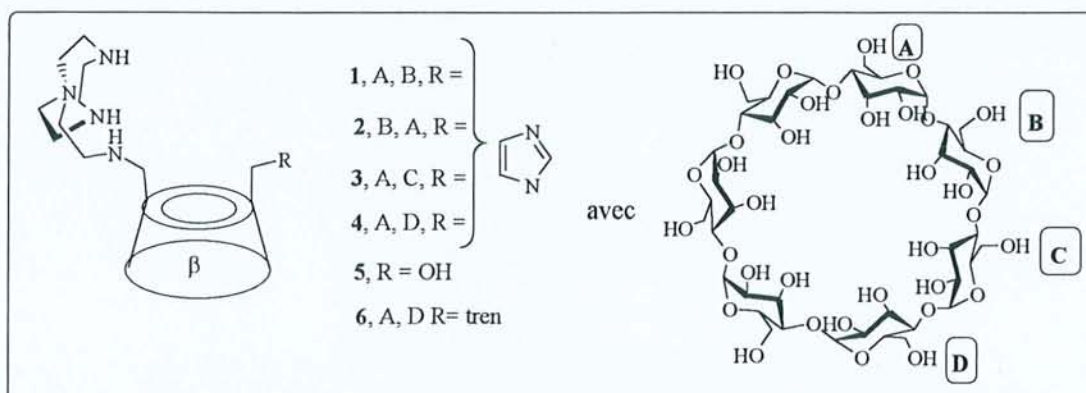


Schéma 33

Le mécanisme d'hydrolyse du phosphate est celui-ci. (Schéma 34).

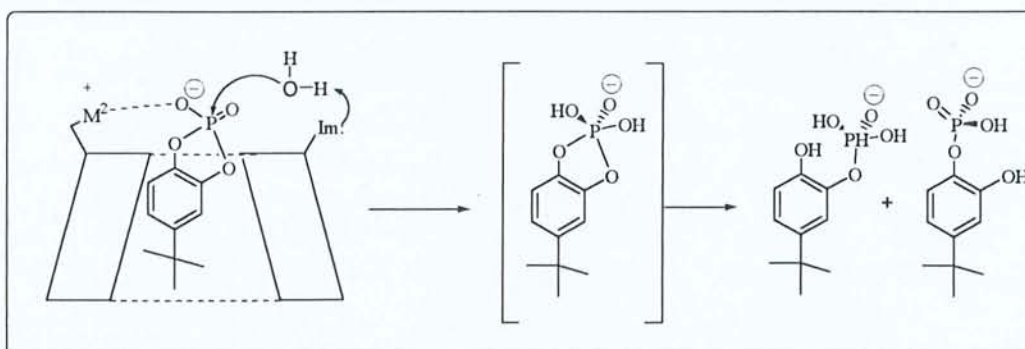


Schéma 34

Le cation  $Zn^{2+}$  se complexe dans le "cyclam". Ces composés possèdent donc deux groupes catalytiques différents. Ils montrent une catalyse bifonctionnelle coopérative incluant une position du métal particulière et du groupe imidazole. Ces composés doivent posséder une potentialité vis-à-vis de la reconnaissance énantiosélective de substrat. Ce composé complexe

le cation  $Zn^{2+}$  et montre une catalyse bifonctionnelle de l'hydrolyse d'un phosphate avec une préférence régioisomère.

### *Dimères et tétramères de Cds. Nucléases artificielles et métalloenzymes artificielles*

Récemment Breslow et Zhang<sup>62</sup> a synthétisé un dimère possédant un site de coordination métallique et deux cyclodextrines (1). Le complexe cuivrique de ce composé est un catalyseur efficace pour hydrolyser des esters (3) possédant deux extrémités hydrophobes qui peuvent se complexer dans les cavités des cyclodextrines. Le substrat se trouvera alors proche du site catalytique (2) et celui-ci effectuera très rapidement l'hydrolyse de la fonction ester (Schéma 35)<sup>63</sup>.

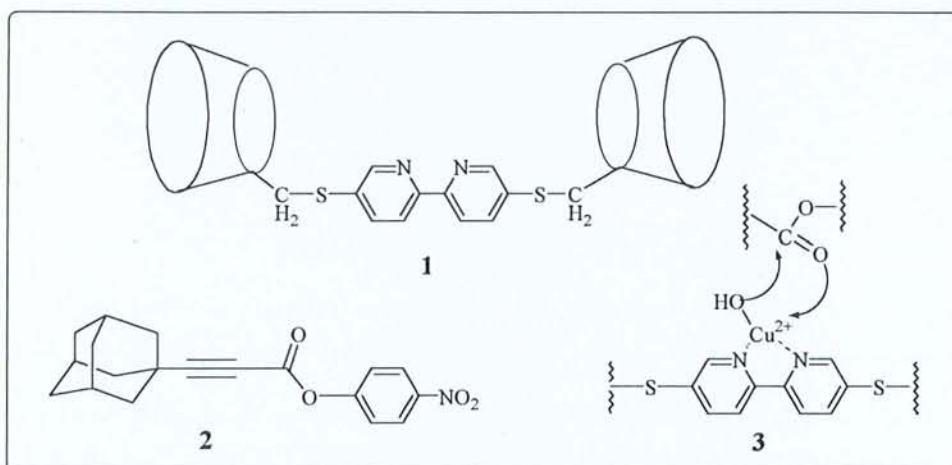


Schéma 35

L'utilisation de systèmes comportant deux cyclodextrines s'avère particulièrement intéressant au niveau de la sélectivité des réactifs et de la vitesse de catalyse de la réaction.

Le mécanisme d'hydrolyse par le dimère 1, d'une liaison phosphodiester, catalysée par les ions lanthanides est représenté sur le schéma suivante :

<sup>61</sup> Dong, S.D. ; Breslow, R. *Tetrahedron Lett.* 39, 1998, 9343

<sup>62</sup> Breslow, R. ; Zhang, B. *J. Am. Chem. Soc.* 116, 1994, 7893

<sup>63</sup> Breslow, R. *Supramolecular Chemistry* 1, 1993, 111

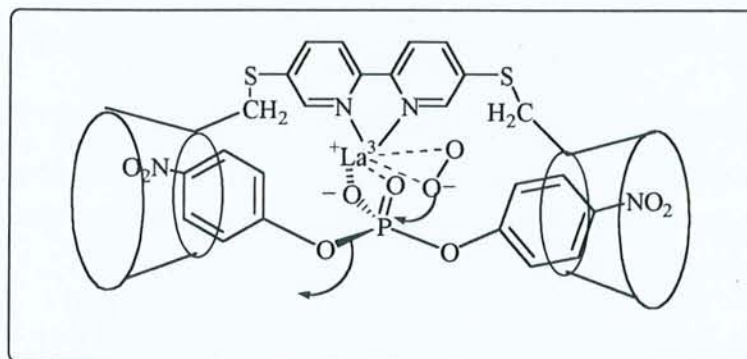


Schéma 36

Marsura et coll.<sup>64, 65</sup> ont synthétisé un autre type de dimère de cyclodextrine (Schéma 37) :

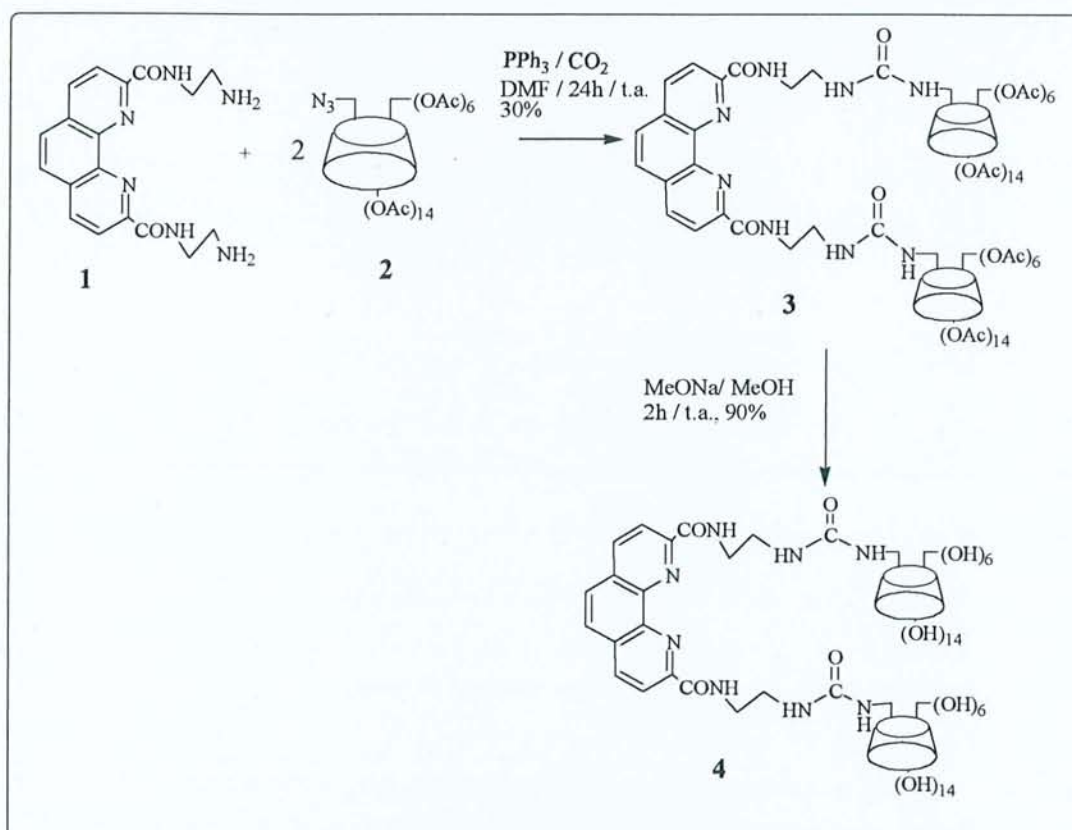


Schéma 37

Ces composés possèdent au moins un site de coordination métallique associé à deux cavités hydrophobes par l'intermédiaire de bras espaceurs modulables.

<sup>64</sup>Sallas, F. ; Kovacs, J. ; Pintér, I. ; Jicsinszky, L. ; Marsura, A. *Tetrahedron Lett.* 37, 1996, 4011

<sup>65</sup> Sallas, F. ; Marsura, A. ; Petot, V. ; Pintér, I. ; Kovács, J. ; Jicsinszky, L. *Helv. Chim. Acta* 81, 1998, 632



Le dimère **4** a été obtenu *via* la réaction "phosphinimine" à partir de la (2,3-di-O-acétyl-6-azido)-hexakis-(2,3,6-tri-O-acétyl)-cyclomaltoheptaose **2** et de la 2,9-bis[(1-carboxamido)-2-aminoéthyl]-1,10-phénanthroline **1** dans le DMF, en présence de CO<sub>2</sub> sec et de PPh<sub>3</sub>.

Le complexe cuivrique du dimère **4** a montré une excellente activité estérasique ainsi la vitesse d'hydrolyse d'une fonction phosphodiester est deux fois plus grande que dans le cas du dimère de Breslow, cité précédemment. Le repliement des bras espaceurs en deux demi-hélices permet l'approche du substrat près du site catalytique.

D'autres composés à base de β-cyclodextrines ont été synthétisés pour mimer artificiellement des enzymes. Breslow et Chung<sup>66</sup> a mis au point la synthèse d'un dimère dans lequel deux bras relieur deux cyclodextrines. (Schéma 38).

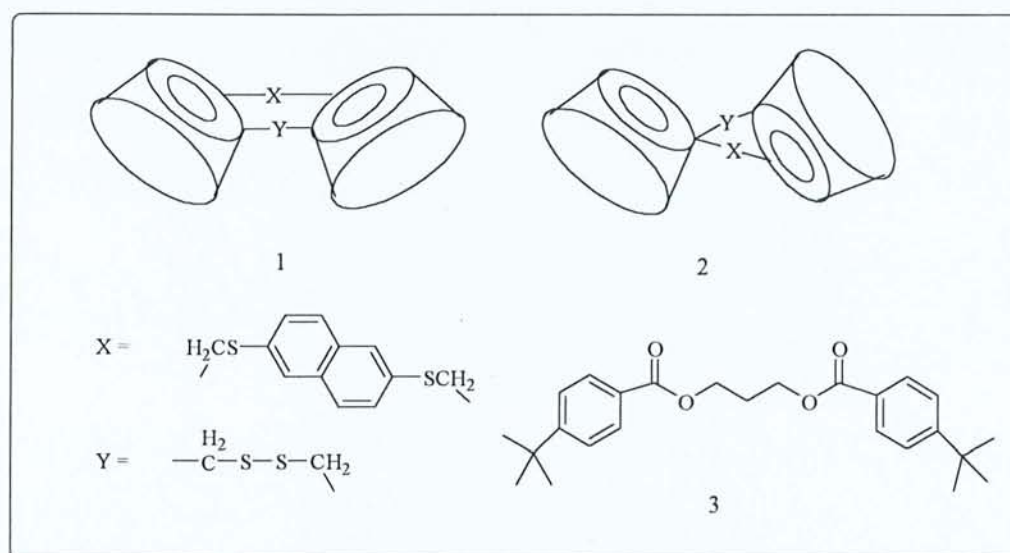


Schéma 38

La synthèse d' homo- et d'hétérodimères de cyclodextrine contenant deux motifs cyclodextrines liées sur leurs faces secondaires par un bras aliphatique ou par une 2,2'-bipyridine a été décrite par Nolte et coll.<sup>67</sup> (Schéma 39). Ces dimères, en raison d'une grande coopérativité de sites, montrent une grande affinité pour les molécules "invitées" organiques. Breslow a montré que la complexation entre une molécule invitée et ce type de dimère était aussi forte qu'entre un antigène et un anticorps ( $k = 10^{10} \text{ M}^{-1}$ ).

Ces dimères offrent des possibilités intéressantes dans le domaine de la catalyse, parce que le substrat peut être immobilisé dans une géométrie favorable qui respecte le centre catalytique.

<sup>66</sup> Breslow, R. ; Chung, S. *J. Am. Chem. Soc.* 112, 1990, 9659

<sup>67</sup> Venema, F. ; Nelissen, H.F.M. ; Berthault, P. ; Birlirakis, N. ; Rowan, A.E. ; Feiters, M.C. ; Nolte, R. J. M. *Chem. Eur. J.* 4, 1998, 11

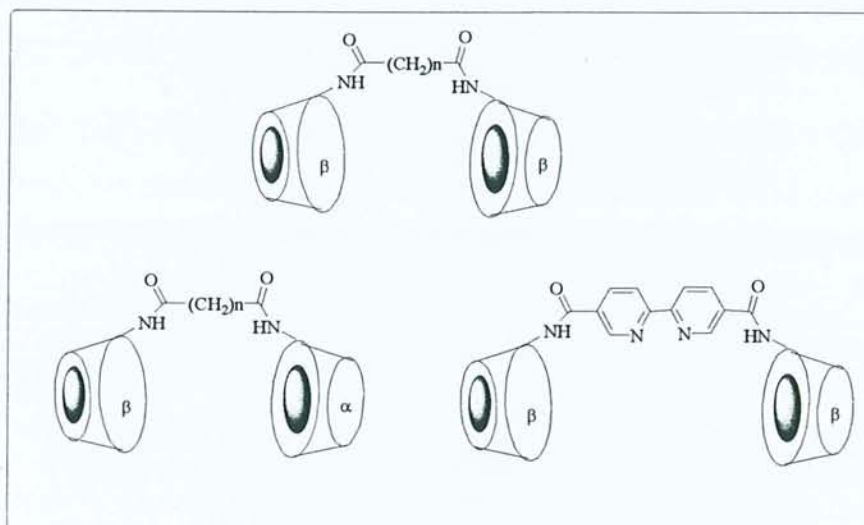


Schéma 39

La préparation de ces dimères de  $\beta$ -Cds a été réalisée dans le but d'étudier l'encapsulation de noyaux porphyrines<sup>68</sup>.

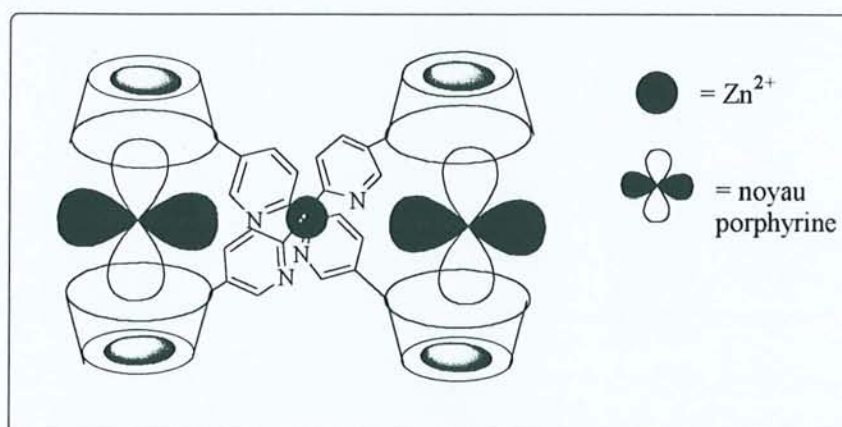


Schéma 40

La formation de ce complexe est facilitée par l'introduction d'un cation métallique par exemple  $Zn^{2+}$  qui se complexe avec les azotes des bras espaceurs et oriente l'assemblage. Dans ce cas, ce sont des unités bipyridines. On peut parler d'effet de matrice. Ce nouveau composé fait partie des nouvelles architectures supramoléculaires à activité catalytique potentielle.

D'autres hétérodimères comportant deux ou quatre cyclodextrines ont été également préparés par l'équipe de Lawrence<sup>69</sup> mais aussi par celle de Breslow<sup>70</sup>.

<sup>68</sup> Venema, F. ; Rowan, A.E. ; Nolte, R.J.M. *J.Am. Chem. Soc.* 118, 1996, 257

<sup>69</sup> Jiang, T. ; Li, M. ; Lawrence, D. S. *J. Org. Chem.* 60, 1995, 7293

Des métalloporphyrines (Schéma 41) :

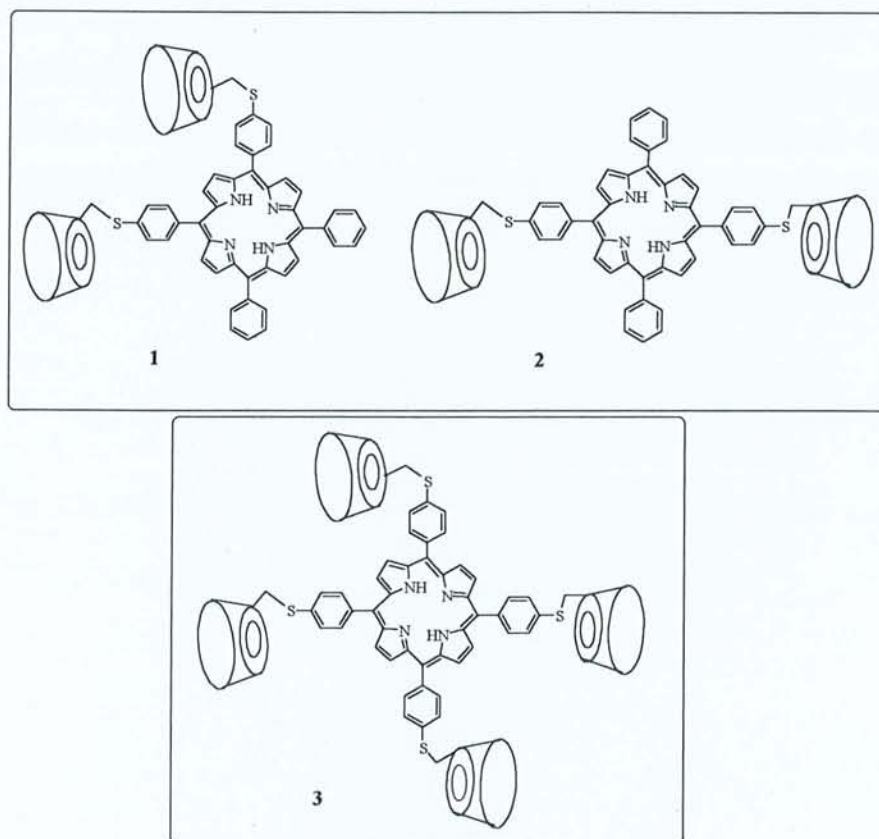


Schéma 41

Ces métalloporphyrines comportant deux ou quatre cyclodextrines, peuvent réaliser des oxydations catalytiques sélectives. Par exemple l'ion Mn(III) complexé par le composé 3 peut sélectivement catalyser l'oxydation de substrats oléfiniques (Schéma 42) :

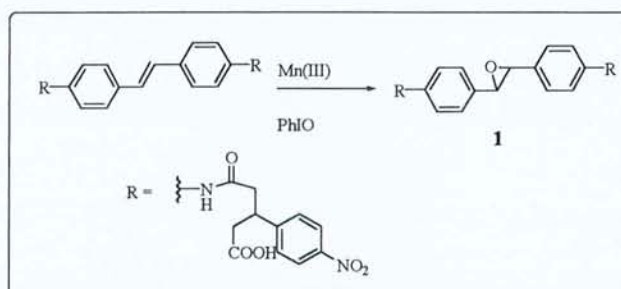


Schéma 42

Le substrat 1 se complexe dans la cavité de deux cyclodextrines afin d'étirer le substrat d'un côté à l'autre de l'anneau porphyrine. Le substrat est alors doublement lié au-dessus du cation métallique Mn(III) complexé dans la porphyrine.

<sup>70</sup> Breslow, R. ; Zhang, X. ; Xu, R. ; Maletic, M. ; Merger, R. *J. Am. Chem. Soc.* 118, 1996, 11678



### Cyclodextrines multichromophoriques à effet d'antenne

Les dispositifs moléculaires formés d'entités photoactives ont des propriétés qui définissent la photochimie supramoléculaire. Ces dispositifs sont très organisés du point de vue spatial et énergétique. Ils sont à l'origine de photosignaux par transfert d'énergie (TE) ou d'électrons (Te), de fixation d'un substrat ou de réactions chimiques.

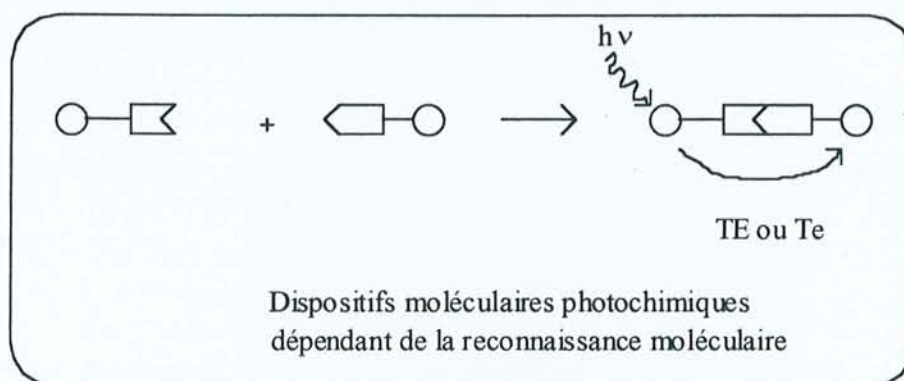


Schéma 43

Les processus photochimiques comme le transfert d'énergie (TE) ou le transfert d'électrons photo-induit (TeP) peuvent être induits par l'association de deux unités ou plus complémentaires, dont chacune porte une composante du dispositif ; les unités complémentaires peuvent être de petite taille, comme des bases hétérocycliques ou aussi de grande taille telles que des systèmes antigènes-anticorps.

### Les dispositifs de conversion de la lumière et du transfert d'énergie

La conversion de la lumière absorbée en lumière émise possédant une autre longueur d'onde se produit dans toutes les espèces photoluminescentes.

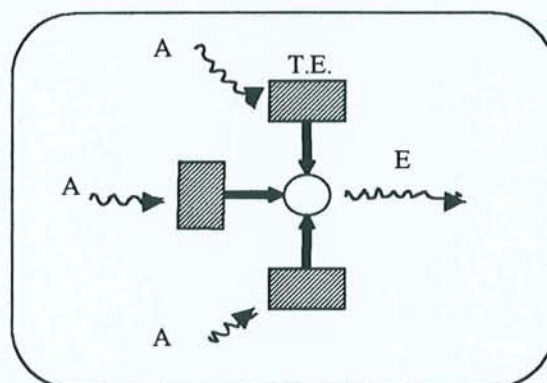


Schéma 44

Le schéma 44 représente un exemple schématisé de dispositif moléculaire photochimique de conversion d'énergie constitué de deux composants ; un collecteur de lumière (ou antenne, les groupements absorbants A) et un émetteur de lumière E, qui accomplit un processus en trois étapes (A-TE-E) : absorption (A), transfert d'énergie (TE), et émission (E).

Ces processus photochimiques par transfert d'énergie et transfert d'électrons peuvent également avoir lieu entre un complexe métallique luminescent porté par un noyau  $\beta$ -cyclodextrine et une molécule invitée incluse dans la cavité du récepteur.

Le transfert intramoléculaire de l'énergie d'excitation se produit dans les molécules qui contiennent plusieurs chromophores comme le pyrène, l'anthracène ou des groupements porphyrines reliés par divers chaînons<sup>71, 72</sup>.

Les cyclodextrines multichromophoriques<sup>73</sup> sont de bons modèles pour mimer la migration d'énergie et l'effet d'antenne dans les unités photosynthétiques. Elles permettent de convertir l'énergie lumineuse par transfert de l'énergie d'excitation des chromophores-antennes vers un accepteur inséré dans la cavité de la cyclodextrine. Cet accepteur peut réémettre de la lumière (conversion de longueur d'onde) ou subir une transformation photochimique (conversion chimique).

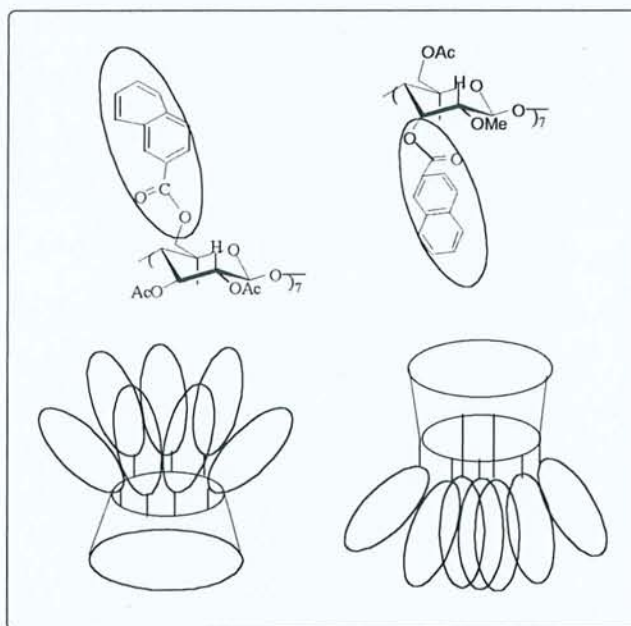


Schéma 45

<sup>71</sup> Valeur, B. *Fluorescent Biomolecules. Methodologies and Applications*, D.M. Jamesson and G.D. Reinhardt, Eds. Plenum, New York, 1989, 269

<sup>72</sup> Davila, J. ; Harriman, A. ; Milgrom, L.R. *Chem. Phys. Lett.* 136, 1987, 421

<sup>73</sup> Jullien, L. ; Canceill, J. ; Valeur, B. ; Bardez, E. ; Lefèvre, J.-P. ; Lehn, J.-P. ; Marchi-Artzner, V. ; Pansu, R. *J. Am. Chem. Soc.* 118, 1996, 5432



Par analogie avec les pigments naturels jouant le rôle d'antenne des unités photosynthétiques des plantes ou des bactéries, une *antenne photochimique* est constituée d'un ensemble de chromophores dont l'efficacité de capture des photons est finalisée pour réaliser la conversion de l'énergie d'excitation des chromophores vers un accepteur d'énergie permettant une utilisation optimale des sources lumineuses excitatrices à la fois du point de vue de l'intensité et des longueurs d'onde.

Il est possible de greffer des chromophores sur les  $\alpha$ -,  $\beta$ - et  $\gamma$ -cyclodextrines, molécules toroïdales, tout en préservant leur symétrie. Les cyclodextrines multichromophoriques obtenues ici illustrent la notion d'antenne photochimique puisqu'il est possible d'inclure dans leur cavité des composés jouant le rôle d'accepteur et de convertisseur d'énergie.

L'effet d'antenne, c'est-à-dire le transfert de l'énergie d'excitation des chromophores vers une espèce incluse dans la cavité de la cyclodextrine, a pu être mis en évidence.

Pour mettre à profit cet effet, une cyclodextrine multichromophorique soluble dans l'eau (CD-NA) a été synthétisée : elle porte sept chromophores du type naphtoate et forme un complexe très stable avec une mérocyanine (DCM-OH).

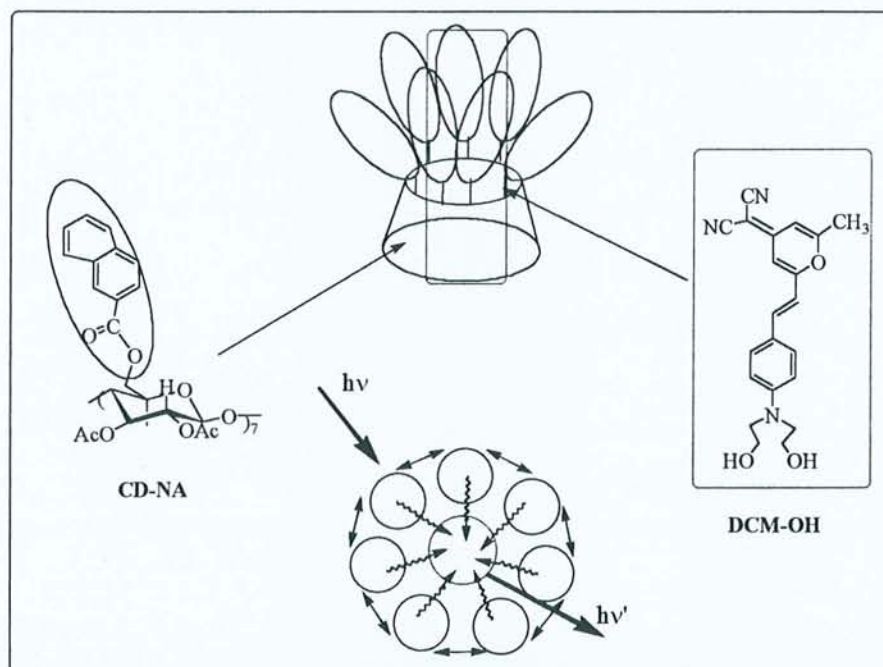


Schéma 46

L'efficacité du transfert entre les chromophores-antennes (donneurs) et le DCM-OH (accepteur) est pratiquement de 100% en raison de la courte distance donneur-accepteur et du recouvrement spectral important entre le spectre de fluorescence du donneur et le spectre



d'absorption de l'accepteur. En d'autres termes, lorsqu'on excite à 300 nm les chromophores naphthoates des complexes [DCM-OH-CD-NA], la fluorescence des naphthoates est totalement éteinte au profit de l'émission de fluorescence de la "mérocyanine" à une longueur d'onde beaucoup plus grande (600 nm). Une conversion de longueur d'onde de la lumière est ainsi réalisée avec une efficacité remarquable. Le schéma 46 illustre la formation du complexe [DCM-OH+CD-NA] et l'effet d'antenne.

Des sauts d'énergie ultra-rapides se produisent dans les dérivés multichromophores de la  $\beta$ -cyclodextrine. Un TE très efficace à partir de l'antenne collectrice provoque une forte luminescence du colorant accepteur inclus dans la cavité. D'autres composés multichromophoriques de  $\beta$ -Cds ont été synthétisés par Lehn et coll.<sup>74</sup>. Ces Cds sont substituées cette fois sur la face des alcools secondaires (Schéma 47).

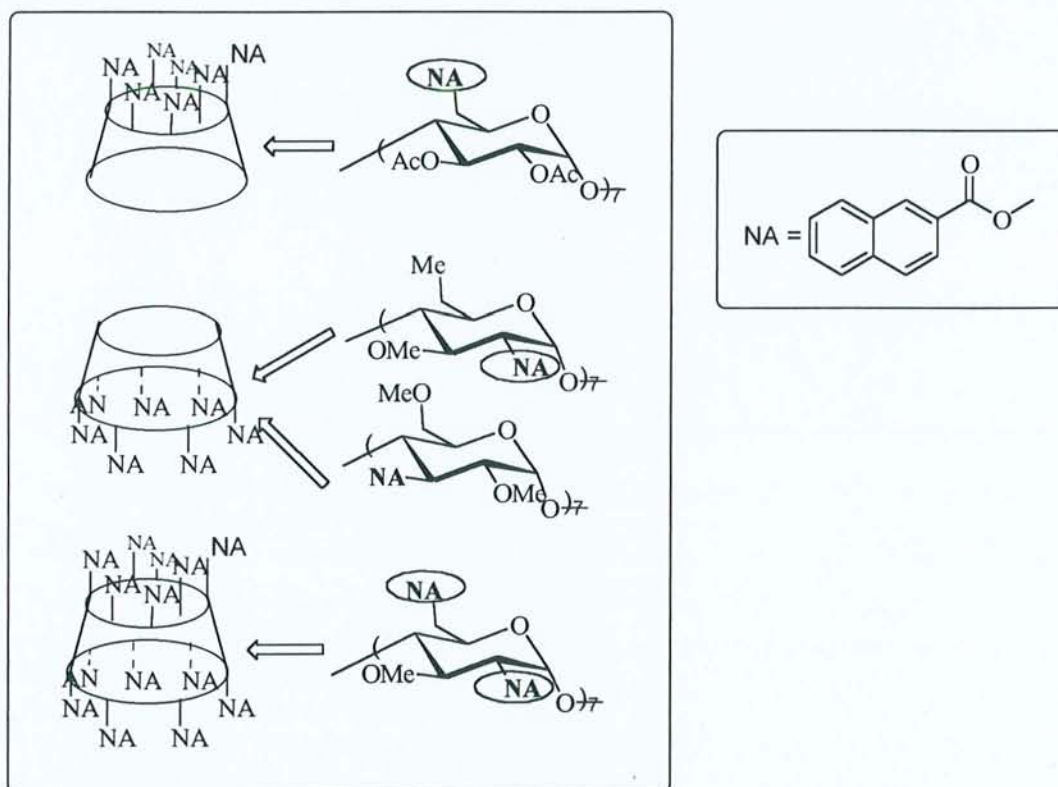


Schéma 47

Ces Cds multichromophoriques sont de bons modèles pour étudier les phénomènes de migration d'énergie dans les chromophores.

<sup>74</sup> Berberan-Santos, M.N. ; Canceill, J. ; Brochon, J.C. ; Jullien, L. ; Lehn, J.M. ; Pouget, J. ; Tauc, P. ; Valeur, B. *J. Am. Chem. Soc.* 114, 1992, 6427

## Cyclodextrines : Interrupteurs moléculaires et capteurs moléculaires

Parmi les différents dispositifs moléculaires à base de cyclodextrines, nous pouvons trouver des "interrupteurs moléculaires".

Les dispositifs consistent en une molécule qui peut s'inclure dans une autre et en ressortir, permettant ainsi qu'une réaction commence ou s'arrête, tout comme un interrupteur électrique. Schneider et coll.<sup>75</sup> ont synthétisé des "interrupteurs" chimiques sur la base d'une cyclodextrine capable de s'intercaler dans la simple chaîne d'ADN. L'idée est de combiner les propriétés de complexation des cyclodextrines vis-à-vis des molécules médicamenteuses, avec les propriétés d'intercalation dans l'ADN des anthrylamines (Schéma 48).

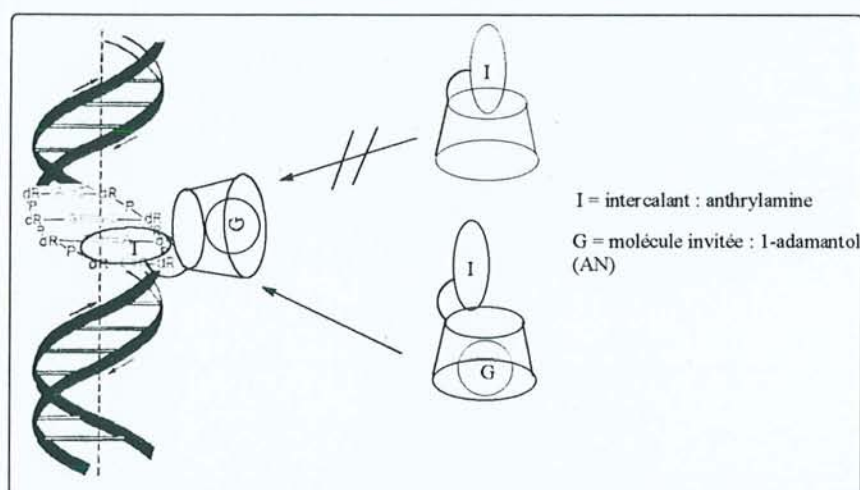


Schéma 48

La chaîne portant des groupements amino, située entre la cyclodextrine et le motif anthrylamine, est plus soluble dans l'eau que d'autres composés cités dans la littérature. De plus, le composé doit posséder une meilleure affinité vis-à-vis des charges négatives situées dans le sillon de la double-hélice d'ADN<sup>76</sup>.

La molécule synthétisée est une anthryl(alkylamino)cyclodextrine, dont nous présentons le schéma de synthèse dans le schéma 49.

<sup>75</sup> Ikeda, T. ; Yoshida, T. ; Schneider, H.-J. *J. Am. Chem. Soc.* 117, 1995, 1453

<sup>76</sup> Ueno, F. ; Moriwaki, F. ; Osa, T. ; Hamada, F. ; Murai, K. *J. Am. Chem. Soc.* 1988, 110, 4323 ; Ueno, A. ; Minato, S. ; Suzuki, I. ; Fukushima, M. ; Ohkubo, M. ; Osa, T. ; Hamada, F. ; Murai, K. *Chem. Lett.* 1990, 605

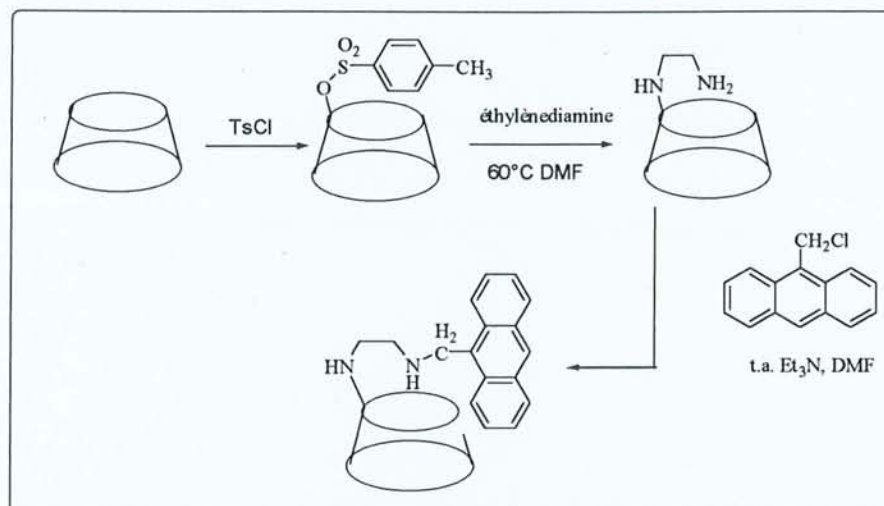


Schéma 49

L'étude des propriétés UV, de fluorescence et de RMN ont établi l'intercalation de la partie anthryle dans l'ADN. Ce complexe représente un système ayant une grande coopérativité entre des sites hétérotopiques. Comme la molécule intercalante est douée de propriétés de fluorescence, cette molécule peut servir en même temps de traceur.

D'autres sondes fluorescentes à base de Cds pour la reconnaissance moléculaire ont été mises au point par Ueno et coll.<sup>77</sup>. Une  $\beta$ -Cd substituée par un motif *p*-N,N-diméthylaminobenzoyl et par une unité biotine sur la face primaire de la Cd, fournit le composé suivant :

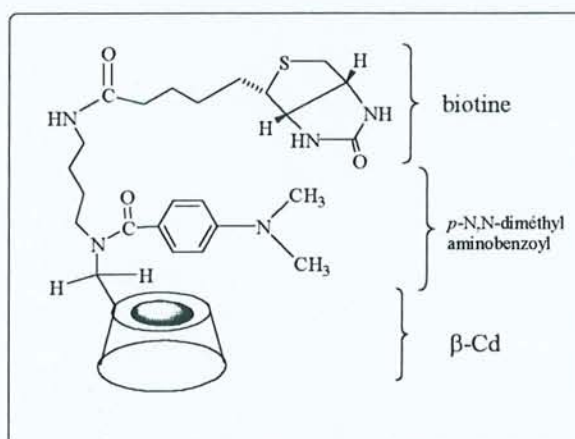


Schéma 50

Le groupement biotine sert à la reconnaissance moléculaire des protéines avec lesquelles il se complexe, le groupe *p*-N,N-diméthylaminobenzoyl est la partie fluorescente de la molécule. D'autres systèmes analogues ont été synthétisés dans le but de former de nouveaux "fluorophores" ou indicateur de fluorescence pour la reconnaissance moléculaire. Ainsi,

<sup>77</sup> Wang, J.W. ; Nakamura, A. ; Hamasaki, K. ; Ikeda, H. ; Ikeda, T. ; Ueno, A. *Chem. Lett.* **4**, 1996, 303



l'équipe d'Ueno<sup>78</sup> a mis au point la synthèse d'un système composé de trois unités : une Cd, un acide aminé et un chromophore. La Cd peut être une  $\beta$  ou une  $\gamma$ -Cd, l'acide aminé est la D- ou la L-leucine et le chromophore est un groupe dansyle. Le résidu leucine est inséré entre la Cd et le groupe dansyle.

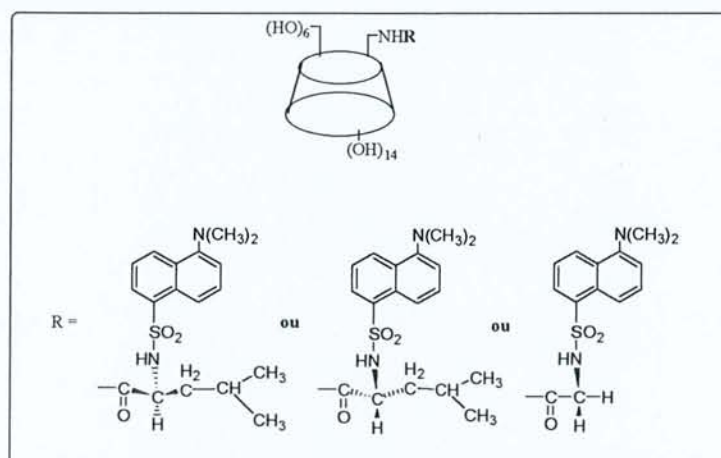


Schéma 51

Ces composés formés de trois parties CD - acide aminé - chromophore servent de capteurs moléculaires et leurs propriétés, en tant qu'indicateurs fluorescents pour la reconnaissance moléculaire, ont été étudiées. L'insertion du motif leucine entre la Cd et le résidu dansyl améliore la capacité de complexation des molécules "hôtes". Ainsi l'étude comparative de la complexation avec un groupement glycine qui ne possède pas de carbone asymétrique de la leucine montre une différence de sensibilité dans la reconnaissance moléculaire.

### Cyclodextrines : transporteurs moléculaires

Nous allons décrire maintenant un nouveau composé possédant deux cavités hydrophobes différentes. Comme nous l'avons dit, la fonctionnalisation des Cds entraîne une variation de leurs propriétés, notamment au niveau de leur capacité de complexation.

Les calixarènes au même titre que les Cds sont des molécules macrocycliques de taille variée, formées de noyaux phénoliques reliés par des bras méthylène, capables de former des complexes d'inclusion avec une grande variété de molécules organiques. Ils peuvent aussi servir d'enzymes artificielles dans certains cas<sup>79</sup>, ou de transporteurs<sup>80</sup> moléculaires.

<sup>78</sup> Ikeda, H. ; Nakamura, M. ; Ise, N. ; Oguma, N. ; Nakamura, A. ; Ikeda, T. ; Toda, F. ; Ueno, A. *J. Am. Chem. Soc.* 118, 1996, 10980

<sup>79</sup> Gutsche, C.D. *Calixarenes* ; The Royal Society of Chemistry : Cambridge. 1989

<sup>80</sup> Ungaro, R. ; Pochini, A. *In Calixarenes a versatile Class of macrocyclic compounds* ; Kluwer Academic publishers. 1991 ; 127

Ainsi le couplage d'une  $\beta$ -Cd monofonctionnalisée avec un dérivé calix[4]arène a donné naissance à une nouvelle classe de récepteurs abiotiques caractérisée par deux cavités de tailles différentes et d'hydrophobicités différentes<sup>81</sup>. (Schéma 52)

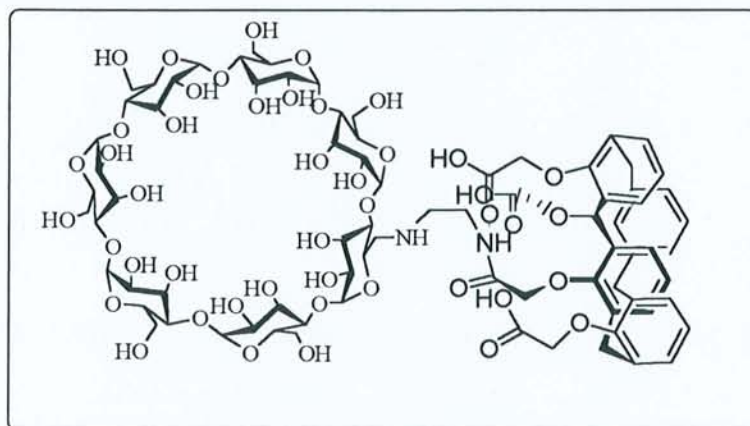


Schéma 52

Ce composé peut posséder des propriétés de très forte complexation. Le groupement amino et/ou le groupement carboxylate peuvent aider à l'inclusion de l'unité hydrophobe et d'une molécule organique positivement ou négativement chargée. De plus, ce type de dimère peut complexer les ions Cu(II) et donc agir comme un récepteur multisite dans les processus de reconnaissance moléculaire assistés par des ions métalliques.

De même, une autre équipe<sup>82</sup> a mis au point la préparation d'un dimère composé d'une  $\beta$ -Cd et d'un calixarène (Schéma 53).

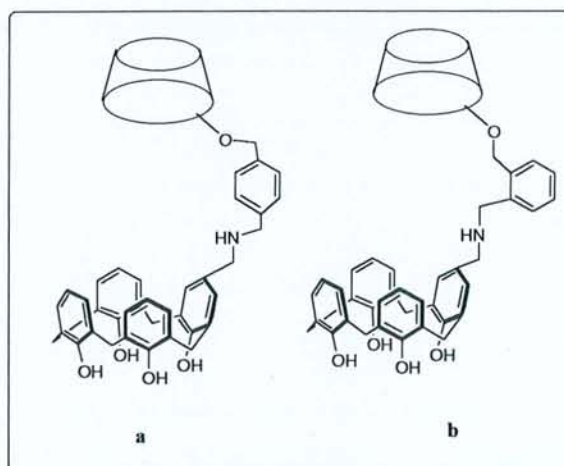


Schéma 53

<sup>81</sup> D'Alessandro, F. ; Gulino, F.G. ; Impellizeri, G. ; Pappalardo, G. ; Rizzarelli, E. ; Sciotto, D. ; Vecchio, G. *Tetrahedron Lett.* 35, 1994, 629

<sup>82</sup> Van Dienst, E. ; Snellink, B.H.M. ; Von Piekartz, I. ; Engbersen, J.F.J. ; Reinhoudt, D.N. *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* 1995, 1151



Ces composés possèdent des propriétés de complexation vraiment très efficaces avec des colorants ("laser") telles que les molécules d'ANS (1-anilino-8-naphtalènesulfonate) et de TNS (2-*p*-toluidino-6-naphtalènesulfonate). Les constantes d'association obtenues sont largement supérieures à celles obtenues avec des Cds "chapeautés" sur la face primaire ou secondaire (24800 dm<sup>3</sup>.mol<sup>-1</sup> pour **a** et ANS ; 153000 dm<sup>3</sup>.mol<sup>-1</sup> pour **a** et TNS contre 74000 dm<sup>3</sup>.mol<sup>-1</sup> pour certains dimères de Cds<sup>83, 84</sup>). Ces composés sont solubles dans l'eau et la capacité d'inclusion de la Cd est améliorée par les capacités de complexation du calix[4]arène lui-même.

## CONCLUSION

Les développements de la chimie de nouveaux composés à base de cyclodextrines ont été considérables ces vingt dernières années. Les différents résultats de la littérature montrent que ces composés ont été synthétisés dans le but de créer de nouveaux systèmes synthétiques possédant des propriétés de capteurs ou de mimes d'enzymes. Dans notre travail, nous nous sommes attachés à synthétiser de nouveaux composés de structure podando-coronnants possédant une ou plusieurs cavités cyclodextrines.

Ces composés imaginés pour l'essentiel à partir de l'existant ont été synthétisés dans deux buts principaux :

- **Tester les performances vis-à-vis de la complexation de molécules organiques et/ou de cations avec pour conséquences l'amélioration des propriétés de biomimétisme et de reconnaissance moléculaire.**
- **Obtenir de nouvelles espèces hautement fluorescentes pour le traçage moléculaire *in vitro*.**

<sup>83</sup> Petter, R.C. ; Sikorski, C.T. ; Waldeck, D.H. *J. Am. Chem. Soc.* 113, 1991, 2325

<sup>84</sup> Venema, F. ; Baselier, C.M. ; Van Dienst, E. ; Ruël, B.H.M. ; Feiters, M.C. ; Engbersen, J.F.J. ; Reinhoudt, D.N. ; Nolte, R.J.M. *Tetrahedron Lett.* 35, 1994, 1773



## **Deuxième Partie**

## PODANDO-CORONNANTS : SYNTHÈSES ET CARACTÉRISATIONS

### Généralités

La réduction d'une fonction azide en amine par la triphénylphosphine s'effectue par une méthode décrite, il y a maintenant 80 ans, la réaction de Staudinger<sup>85</sup> (Schéma 54).

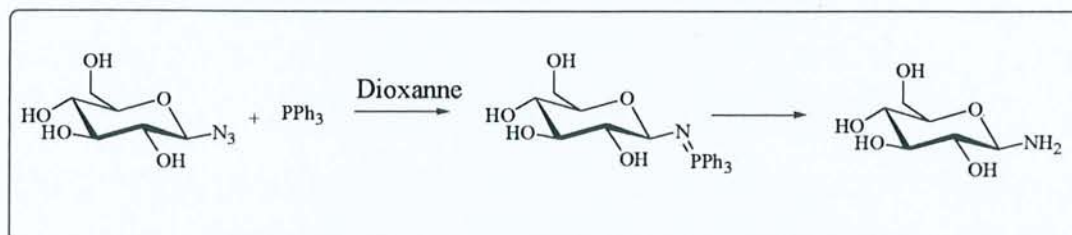


Schéma 54

De nouveaux composés uréido-monosaccharidiques ont été synthétisés par modification de la réaction de Staudinger par l'équipe du Professeur Pintér<sup>86</sup>. Ainsi une nouvelle réaction appelée réaction "Phosphinimine" permet la transformation des azides en leurs intermédiaires phosphinimines par action de la triphénylphosphine (première étape analogue à la réaction de Staudinger) et conduit par réaction avec des amines, en présence de dioxyde de carbone, aux urées.

Les premiers résultats obtenus sont rassemblés dans le tableau 1 suivant :

Réactifs			
	 <b>Rdt : 85%</b>	 <b>Rdt : 86%</b>	 <b>Rdt : 94%</b>

Tableau 1 : Exemples d'uréido-monosaccharides obtenus par la réaction dite "Phosphinimine"

La réaction à partir des azido-monosaccharides non protégés conduit quantitativement aux mêmes dérivés.

<sup>85</sup> Staudinger, H. ; Meyer, J. *Helv. Chim. Acta* 2, 1919, 635

<sup>86</sup> Pintér, I. ; Kovács, J. ; Toth, G. *Carbohydrate Res.* 273, 1995, 99

## Mécanisme réactionnel

A l'origine, deux mécanismes avaient été envisagés<sup>86</sup>. Ceux-ci sont décrits ci-après. (Schémas 55 et 56) :

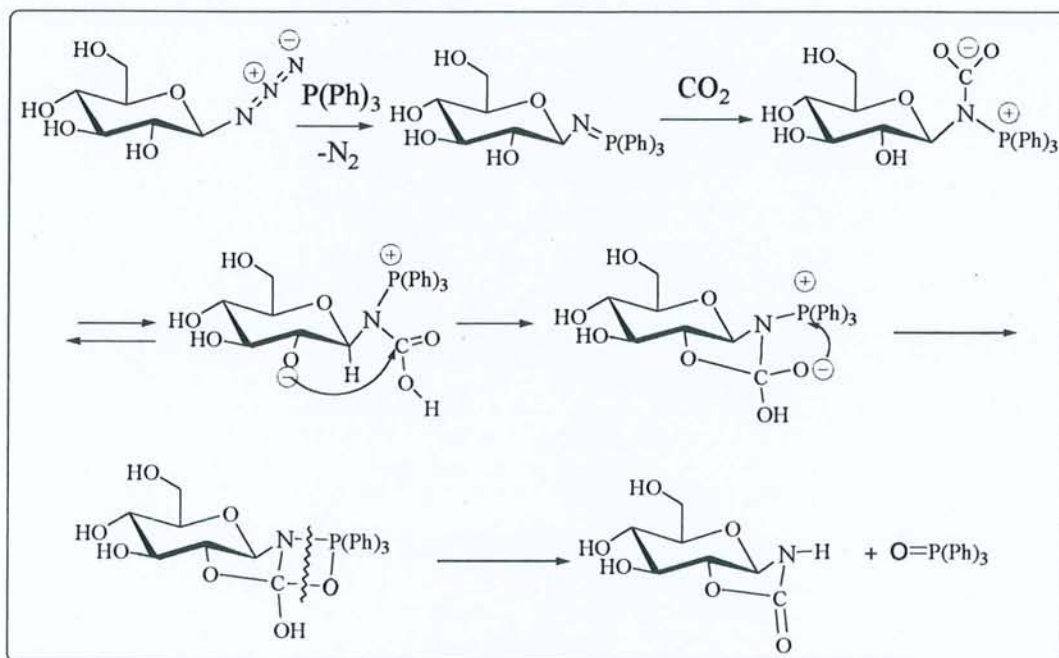


Schéma 55

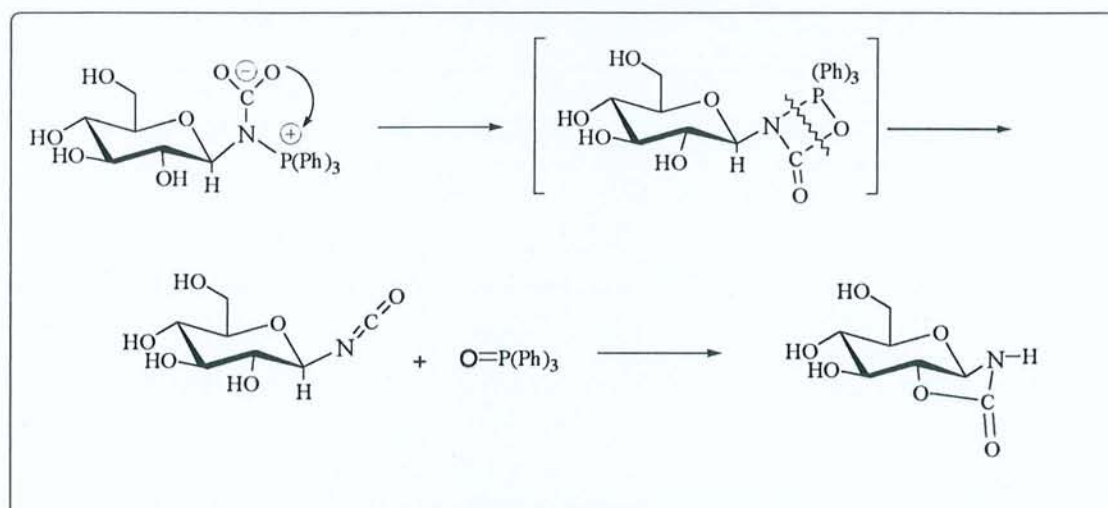


Schéma 56

La réaction des azido-sucres avec la triphénylphosphine en présence de dioxyde de carbone conduisant aux carbamates cycliques a été étudiée en considérant des calculs quantiques semi-empiriques PM3<sup>87</sup> afin d'appréhender les processus chimiques mis en jeu dans cette



transformation. Les résultats ont clairement indiqué la préférence d'un mécanisme passant par un intermédiaire isocyanate (Schéma 56).

Cet intermédiaire a été récemment isolé expérimentalement sur une cyclodextrine et sur un monosaccharide et confirme ainsi les résultats obtenus par le calcul<sup>88</sup>.

La condensation de cet intermédiaire isocyanate sur un alcool, une amine primaire ou une amine secondaire conduit au produit final correspondant, à chacun des cas. Cette réaction, initialement obtenue avec des monosaccharides, a été étendue aux cyclodextrines par Marsura et coll.<sup>64</sup>. Dans ce cas, la fonction azide qui réagit est portée par le carbone C<sub>6</sub>.

Le but de notre travail de recherche a été, dans un premier temps, d'étendre cette synthèse aux amines secondaires différemment substituées notamment les cyclams, avec l'objectif de synthétiser de façon directe et rapide de nouveaux récepteurs abiotiques oligosaccharidiques multicavités à base de cyclodextrines<sup>89</sup>.

L'intérêt de ces composés étant de posséder un ou plusieurs sites de complexation : un site de coordination métallique (cyclam) associé à une ou plusieurs endocavités hydrophobes (deux, trois ou quatre Cds) par l'intermédiaire de bras urées, leur permettant de générer potentiellement une activité catalytique biomimétique en comparaison aux dimères de Cds<sup>83</sup> cités précédemment, aux tétra-amides macrocycliques et autres complexes proches de nos structures récemment publiés<sup>86</sup>. D'autres propriétés comme celles d'être des sélecteurs chiraux potentiels pour la résolution énantiomérique en l'électrophorèse capillaire était également un objectif potentiel.

---

<sup>87</sup> Friant-Michel, P. ; Marsura, A. ; Kovács, J. ; Pintér, I. ; Rivail, J.-L. *Theochem.* 395-396, 1997, 61

<sup>88</sup> Kovács, J. ; Pintér, I. ; Mészáros, P. ; Kajtár-Peredy, M. ; Jicsinszky, L. *Polish J. Chem.* 73, 1999, 1037

<sup>89</sup> Charbonnier, F. ; Humbert, T. ; Marsura, A. *Tetrahedron Lett.* 39, 1998, 3481



## \* Résultats :

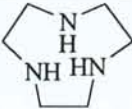
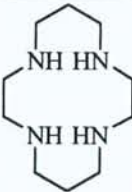
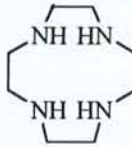
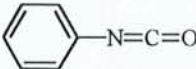
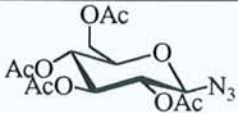
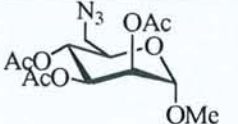
Réactif Substituant	Cyclam			
		6	7	8
 Voie b 9	78%	98%	89%	
	12	13	14	
 Voie a 10	24%	89%	-	
	15	16		
 Voie a 11	-	50%	-	
		17		

Tableau 2

## \* Synthèses

La synthèse des composés **12**, **13** et **14** a été réalisée par la voie **b**. Elle utilise des réactifs commerciaux. C'est une méthode efficace d'obtention de dérivés urée. La présence d'eau dans le milieu réactionnel peut entraîner l'hydrolyse de l'isocyanate en acide carbamique N-substitué du type R-NH-COOH celui-ci peut ensuite se décarboxyler et fournir une amine R-NH<sub>2</sub> et du dioxyde de carbone CO<sub>2</sub>. C'est pourquoi les synthèses doivent être conduites dans des conditions rigoureusement anhydres, sous atmosphère inerte (Argon).

Le phénylisocyanate **9** et le cyclam **6**, **7** ou **8** sont mis en solution dans du toluène, à température ambiante pendant 24h pour fournir respectivement les composés **12**, **13** et **14**.

Après quelques minutes de réaction, un fin précipité blanc apparaît. La précipitation totale du produit est obtenue avec de l'éther de pétrole suivi d'une filtration, les composés attendus sont obtenus avec d'excellents rendements, entre 80 et 98%.

La synthèse de ces composés a permis, par une approche efficace, de vérifier la réactivité des azotes secondaires des macrocycles cyclam sur la fonction isocyanate.



La préparation de la deuxième série de composés s'effectue par la voie directe dite "Phosphinimine", à partir de monoazidosaccharides peracétylés et substitués soit en position anomérique, soit en position 6.

Le 2,3,4,6-tétra-O-acétyl- $\beta$ -D-glucopyrannosylazide **10** et le 1-méthyl-6-azido-6-déoxy-2,3,4- $\beta$ -tri-O-acétyl- $\alpha$  ou  $\beta$ -D-mannopyrannoside<sup>90</sup> **11** sont obtenus à partir du bromure correspondant et du 1-méthyl-6-O-tosyl-2,3,4-tri-O-acétyl- $\alpha$  ou  $\beta$ -D-mannopyrannoside respectivement<sup>91</sup>. Bien que la réaction "Phosphinimine" puisse s'appliquer aux composés non protégés, cette protection permet de faciliter l'étape de purification des produits obtenus. Elle s'effectue par chromatographie sur gel de silice. L'élution des produits s'effectue par un mélange CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH. Dans le cas de l'utilisation de composés non protégés, une chromatographie HPLC plus contraignante aurait été nécessaire.

Les sous-produits de réaction sont : l'oxyde de triphénylphosphine, la triphénylphosphine et un intermédiaire carbodiimide. Une "filtration chromatographique" est ensuite réalisée, elle permet l'élimination du P(Ph)<sub>3</sub> et du carbodiimide et conduit à la séparation du composé **10** avec des rendements compris entre 24 et 89%. Dans le cas d'une réaction conduite sur les composés substitués en C<sub>6</sub>, l'essai réalisé sur le 1-méthyl-6-azido-6-déoxy-2,3,4-tri-O-acétyl- $\alpha$  ou  $\beta$ -D-mannopyrannoside a nécessité une protection préalable de l'hydroxyle anomérique et des hydroxyles secondaires.

Dans cet exemple, nous avons également remplacé la triphénylphosphine par de la tributylphosphine (nBu)<sub>3</sub>P dans le but de s'affranchir des problèmes de purification liés à la présence d'une quantité importante de P(Ph)<sub>3</sub>O formé *in situ* et de P(Ph)<sub>3</sub> en excès qui sont, comme on le sait, souvent difficilement éliminables. L'utilisation de tributylphosphine permet de s'affranchir du problème par sa réactivité en milieu aqueux (décomposition) et de la solubilité dans l'eau de l'oxyde de tributylphosphine. La préparation du composé **17** s'effectue dans ces conditions. Au cours du traitement, la phase de lavage à l'eau permet ainsi d'éliminer totalement les traces de DMF restantes, (nBu)<sub>3</sub>P et (nBu)<sub>3</sub>PO.

Le rendement est identique à celui obtenu en présence de triphénylphosphine mais le traitement et la purification du composé sont plus simples et plus rapides.

Afin de pouvoir tester l'activité biomimétique des nouveaux podants, il était nécessaire de déprotéger les monosaccharides afin de restituer leur solubilité dans le milieu aqueux. Cela est réalisé par la méthode de Zemplén (réaction catalytique du méthylate de sodium dans le

<sup>90</sup> Collins, P. ; Ferrier, R. *Monosaccharides*, Ed. Wiley 1995

<sup>91</sup> Bertho, A. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 63, 1930, 836

méthanol)<sup>90</sup> Les produits déacétylés subissent une opération finale de lyophilisation avant utilisation.

**Structure des composés déacétylés (Schéma 58)**

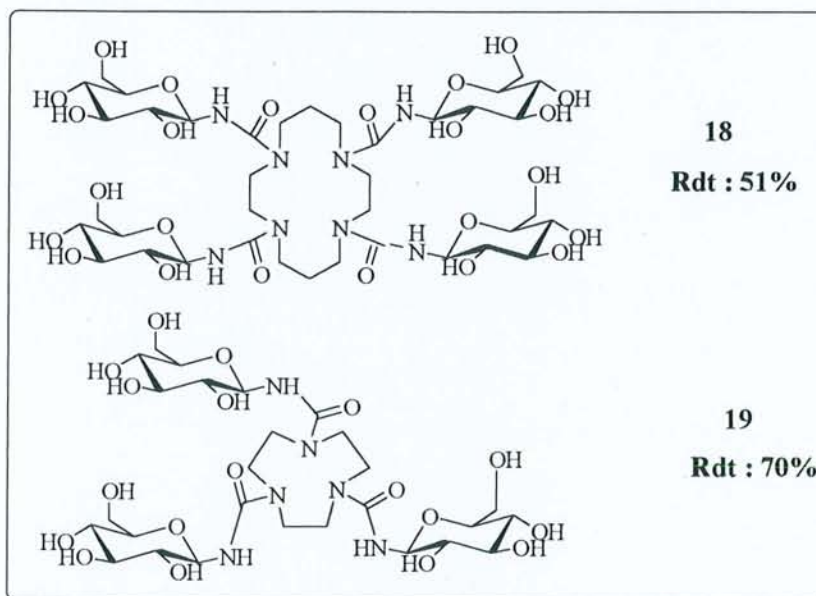


Schéma 58

**\* Etude structurale des composés synthétisés**

**Cyclams substitués par un groupe phénylurée**

La structure des composés **12**, **13** et **14** a été analysée par différentes méthodes : spectrométrie infra-rouge, modélisation moléculaire, cristallographie, spectrométrie de résonance magnétique nucléaire et spectrométrie de masse.

**Infra-Rouge**

Le spectre infra-rouge du tris-[phényl]-uréido-1,4,7-triazacyclononane **12** réalisé en solution dans le méthanol montre la présence de trois bandes caractéristiques à  $1652\text{ cm}^{-1}$ ,  $1643\text{ cm}^{-1}$  et  $1624\text{ cm}^{-1}$  correspondant aux fréquences de vibration des doubles liaisons carbonyles des fonctions urée (CONH).

La présence de trois fréquences de vibration peut s'expliquer par la présence de liaisons hydrogène intramoléculaires entre certains protons (NH) des groupes urée et l'oxygène des fonctions carbonyle. Cela se traduit par la présence de plusieurs bandes de vibration de valence  $\nu(\text{CO})$  non identiques. Ce phénomène est particulièrement visible dans le cas de la



molécule **12**, mais également présent dans **13** et **14** sous forme d'un élargissement anormal de la vibration de valence du carbonyle.

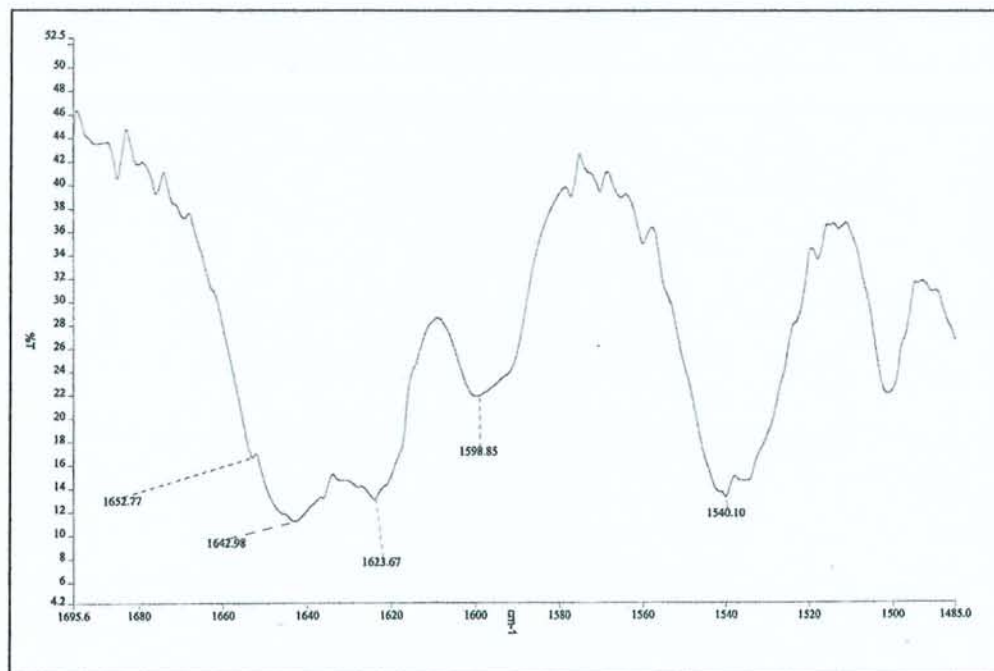


Schéma 59 : Spectre Infra-Rouge de **13**

### Modélisation moléculaire

La présence de liaisons hydrogène a été confirmée par une étude de dynamique moléculaire dite "recuit simulé"<sup>92</sup>. Le champ de force utilisé pour les calculs est AMBER<sup>93</sup>. Ce champ de force est construit sur la définition d'une fonction décrivant l'énergie "potentielle" d'un système particulaire en fonction de ses composantes, par la sommation de termes liés d'une part aux liaisons covalentes, d'autre part aux interactions non covalentes entre ces particules.

Le calcul montre que parmi les cent conformations étudiées dans le vide, beaucoup d'entre elles atteignent le même minimum énergétique correspondant à 6,7 kcal.mol<sup>-1</sup>. Le schéma **60** représente le profil énergétique correspondant aux différentes conformations de la molécule **12**.

<sup>92</sup> Boudon, S. *Introduction to Molecular Mechanics Calculations and Molecular Dynamics Simulations*, Biostructures S. A. 1995

<sup>93</sup> Petter, R. C. ; Salek, J. S. ; Silorski, C. T. ; Kummaravel, G. ; Lin, T.-T. *J. Am. Chem. Soc.* 112, 1990, 3860-3868



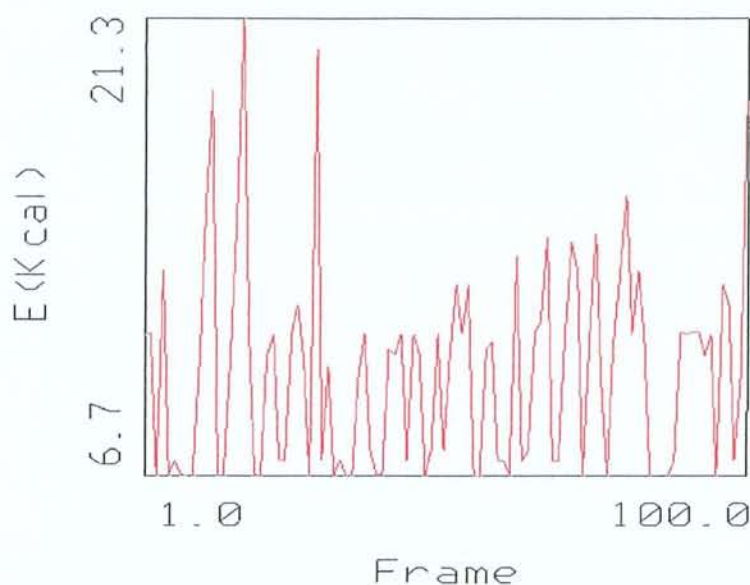


Schéma 60 : Echantillon de 100 conformations obtenues par recuit simulé à l'aide du logiciel DISCOVER III<sup>®</sup>. Conception graphique utilisée INSIGHT<sup>®</sup>

Compte tenu de la structure relativement simple de la molécule, on peut déduire de ce résultat la probabilité que le minimum énergétique global a pu être ainsi atteint. Les différentes conformations d'énergie minimum correspondent à la structure suivante :



Schéma 61 : Composé 12

Dans les différentes conformations de plus basse énergie, on remarquera que les substituants aromatiques se placent systématiquement dans le même demi-espace par rapport au plan moyen du cyclam. D'autre part, deux positions "in ou out" peuvent être adoptées, en théorie, par les carbonyles par rapport au macrocycle. Dans le cas ci-dessus, un seul carbonyle, parmi les trois, se trouve systématiquement en position "in" et génère vraisemblablement la

formation d'une liaison hydrogène bifide avec les protons des NH des deux autres groupes urée. Les distances mesurées sont proches et respectivement de 1,86 Å et 1,79 Å. La présence probable d'une telle liaison est en accord avec une stabilisation d'une cavité en forme de calice dont les faces sont formées par les groupements phényles.

Les autres conformations de basse énergie montrent essentiellement des différences de position des groupes phényles en probable rotation rapide autour de la liaison C-N. Nous verrons que ces calculs ont partiellement été confirmés par l'étude cristallographique.

Le calcul effectué sur les composés **13** et **14** ont conduit à extraire de l'échantillon, six conformations parmi les plus stables, pour le composé **13** (Schéma 62) et quatre, pour le composé **14** (Schéma 63).

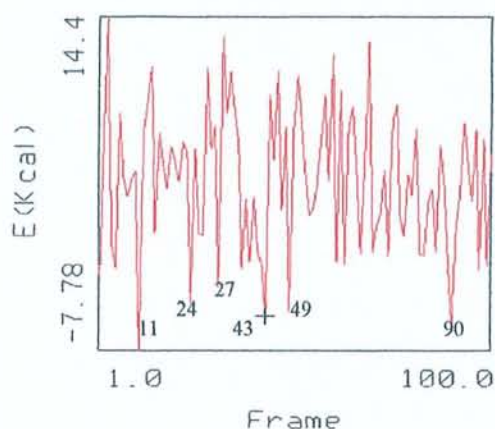


Schéma 62

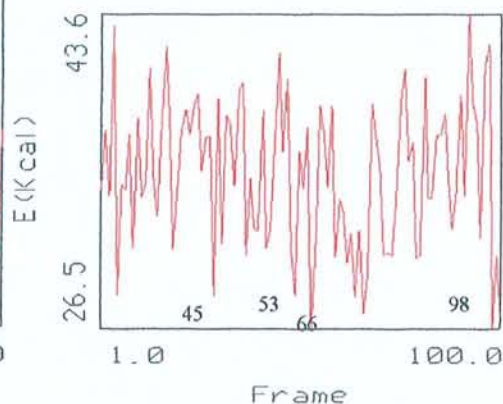
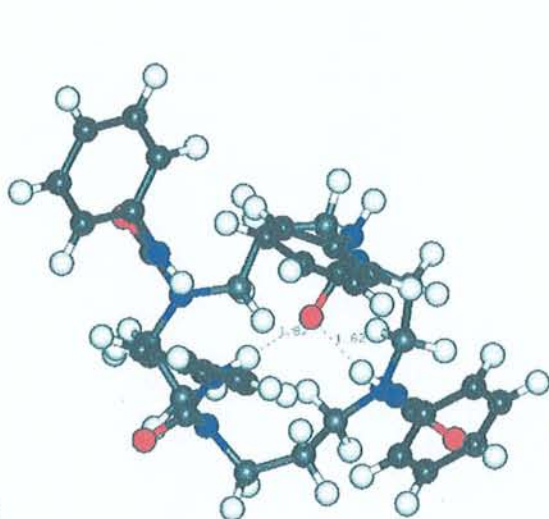
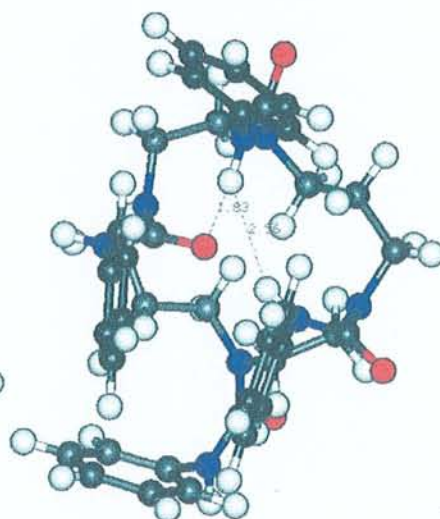


Schéma 63

1124

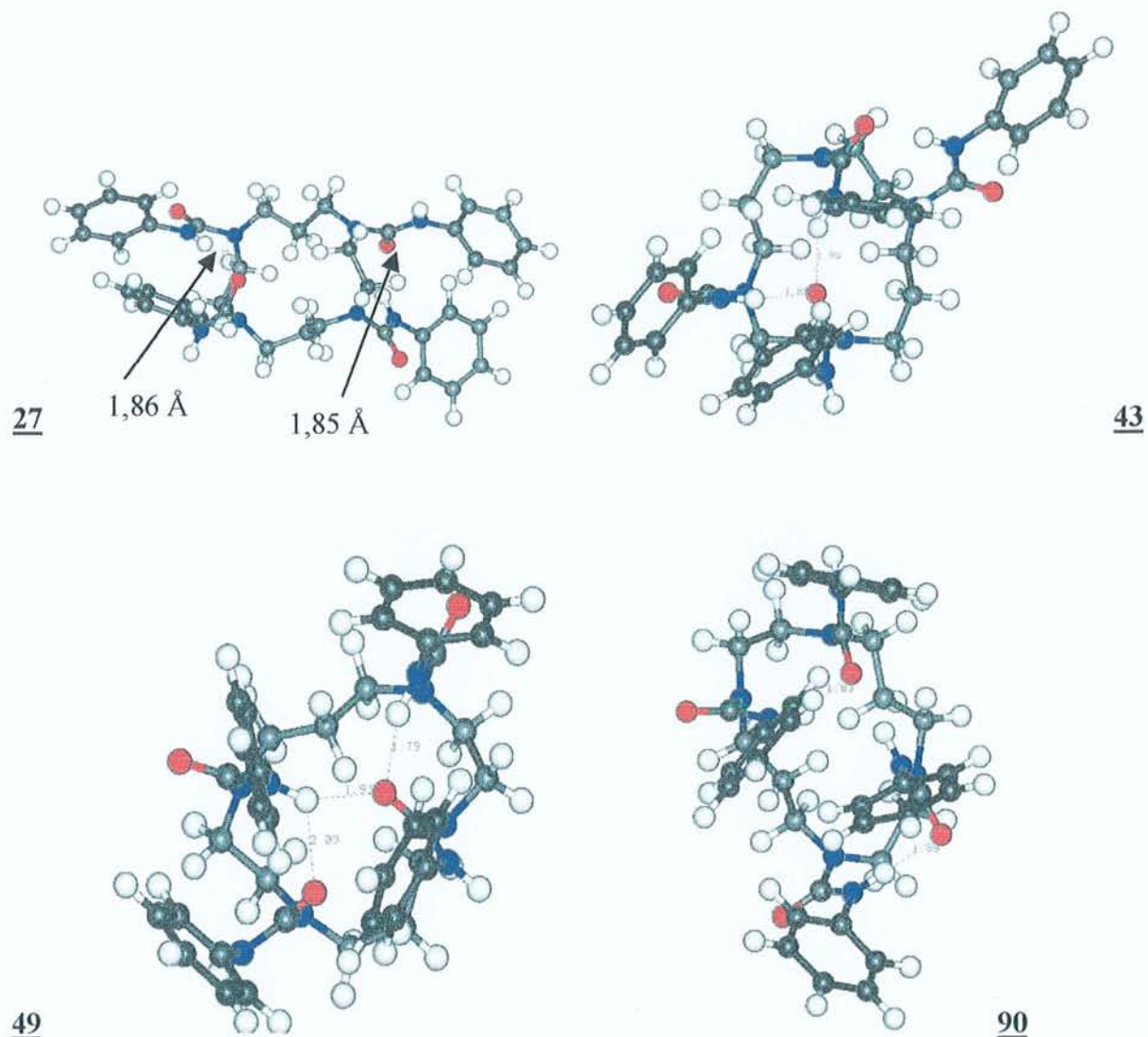


Schéma 64

Parmi les six conformations du composé **13**, toutes placent très clairement leurs quatre substituants phényles du même côté du plan moyen du macrocycle, excepté la conformation **27** qui adopte une symétrie différente avec une forme chaise du macrocycle et une position alternée des quatre cycles phényles par rapport au plan moyen du macrocycle. Ajoutons ici la participation de deux liaisons hydrogène entre deux fonctions urée, situées symétriquement de part et d'autre du cycle, respectivement de 1,85 et 1,86 Å qui, vraisemblablement, participent à la stabilisation de cette forme. Par ailleurs, il faut signaler que c'est cette forme qui sera retrouvée dans la structure RX du produit (voir Schéma 67).

Enfin, concernant les autres conformères plus stables que **27** donnés par le calcul, on peut remarquer systématiquement la mise en jeu de liaisons hydrogène intramoléculaires entre les fonctions carbonyles et les protons NH des fonctions urée. Cette présence systématique



semble en effet déterminante dans l'obtention des conformations de plus basse énergie sélectionnées par le calcul de dynamique moléculaire.

Pour la molécule **14**, on peut compter huit conformations parmi les plus stables (Schéma **63**), extraites du calcul. Nous ne montrerons par la suite que les structures 3D des conformations **53** et **66** en effet, les six autres présentent une conformation très proche qui n'apportent rien de fondamental sur le plan stéréochimique. (Schéma **65**).

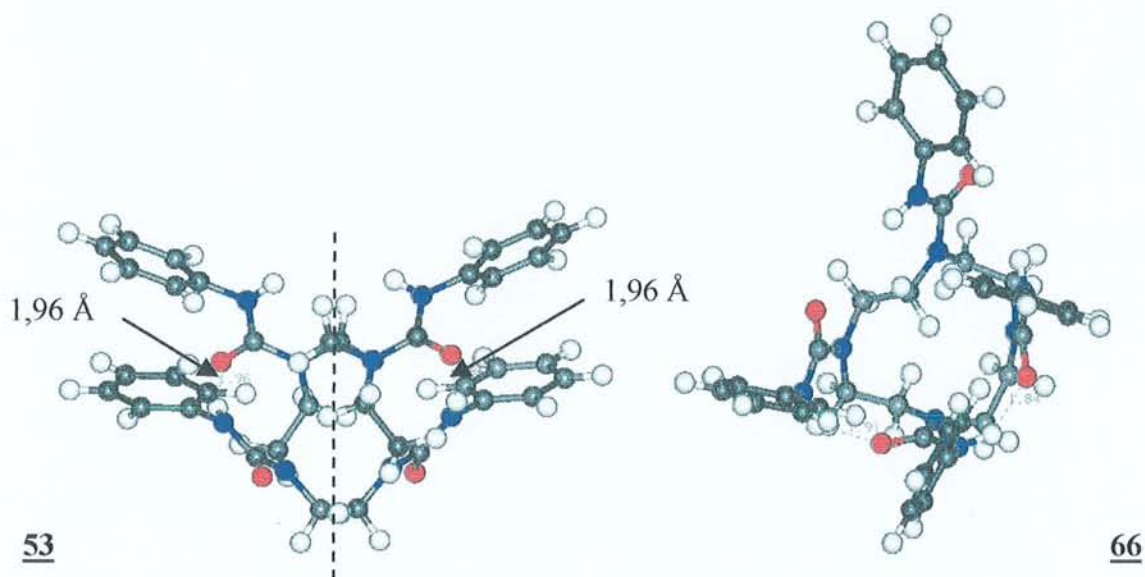


Schéma **65** : Conformations calculées pour **14**

Parmi les deux conformations représentées, nous remarquons (Schéma **65**) que **53** présente une particularité stéréochimique à savoir un axe de symétrie passant par le centre des liaisons carbone-carbone des deux chaînons méthylènes opposés du macrocycle. Cette singularité est issue de la probable formation de deux liaisons hydrogène de longueur identique (1,96 Å) entre les protons NH et les carbonyles des fonctions urée groupées deux à deux. L'existence de ces liaisons explique le twist en forme de huit du macrocycle dans la conformation **53** et la position des phényles groupés deux à deux, de part et d'autre du plan moyen du macrocycle. La conformation **66** est radicalement différente et montre un arrangement de trois substituants sur quatre du même côté de la couronne en forme de "calice", stabilisé par deux liaisons hydrogène respectivement de longueurs 1,84 et 1,91 Å forçant le substituant restant à s'éloigner des autres, ce qui explique l'impossibilité d'une troisième liaison hydrogène impliquant le substituant dans une forme de calice complètement régulière, proche de la conformation trouvée dans le cas de **12**.

## Cristallographie

L'étude cristallographique des molécules **12** et **13**, nous a permis de confirmer certains résultats prédits précédemment par le calcul et les mesures spectroscopiques. Le composé **12** fournit des monocristaux par cristallisation d'un mélange toluène / dichlorométhane (un mélange DMSO/ MeOH peut également convenir).

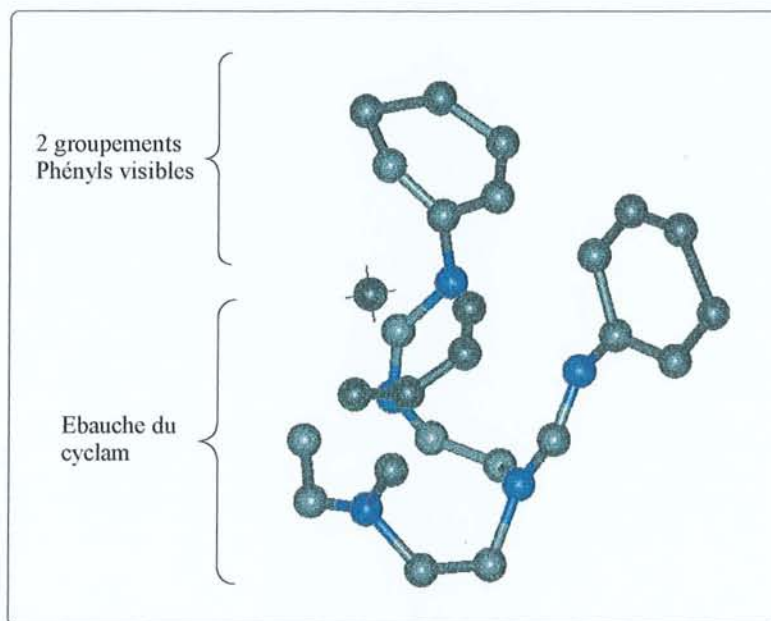


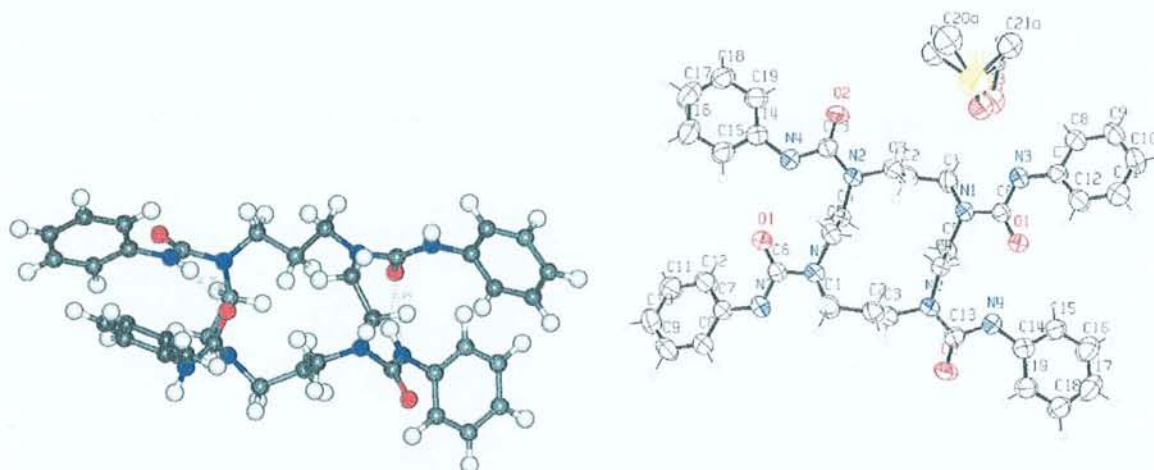
Schéma 66

La structure dans le cas de **12** n'a pu cependant être totalement résolue et cela même à basse température. En effet, les atomes appartenant aux groupes phényl-uréido conservent une agitation thermique importante au sein du cristal, empêchant un affinement correct des positions atomiques, ce qui explique qu'une ébauche seulement de la structure de la molécule **12** (Schéma 70) a pu être obtenue. Il est probable également que chaque fonction urée de chaque substituant puisse être en échange rapide par rotation autour de l'axe de la liaison CO-N (cyclam) générant cette incertitude. Néanmoins, les renseignements partiels obtenus permettent quand même d'appréhender l'essentiel de sa configuration. Concernant la position des substituants du cyclam, les trois substituants phényl-uréido sont tous dans le même demi-espace et forment bien une cavité en forme de "calice" prédite précédemment par les résultats des calculs conformationnels.

Le composé **13** cristallise d'un mélange DMSO/MeOH. Le schéma 67 montre l'ORTEP de la structure cristalline totalement résolue du composé **13**. Il est à remarquer que le composé



cristallise avec quatre molécules de DMSO dans une maille qui contient huit molécules au total (Schéma 67).



conformation 27 (recuit simulé) de **13**

ORTEP du composé **13**

Schéma 67

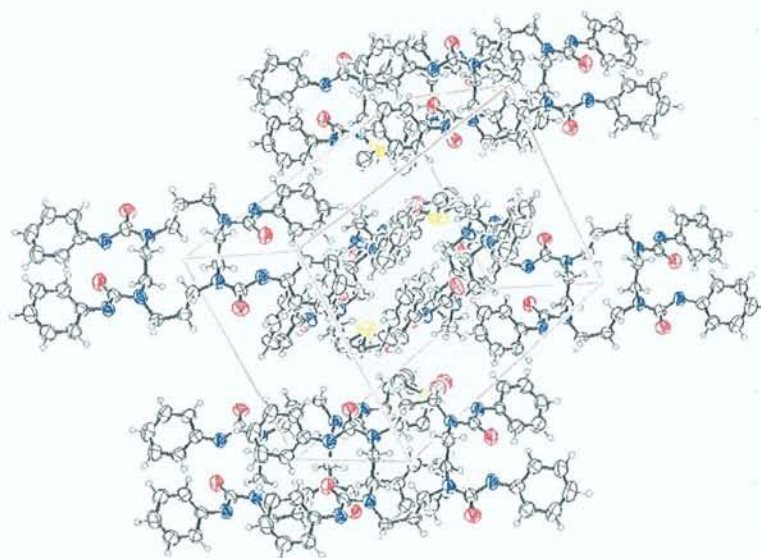


Schéma 68

Un certain désordre existe dans la structure cristalline de **13**. Il provient dans ce cas de l'agitation thermique importante des molécules de DMSO piégées dans la structure et explique comme le montre l'ORTEP (Schéma 67) l'incertitude des coordonnées atomiques des molécules de solvant dans le cristal. Enfin, notons que c'est la conformation 27, issue du calcul, qui correspond le plus à la réalité du composé dans le réseau cristallin, comme le montre le schéma 68. Les substituants sont liés deux à deux par une liaison hydrogène forte



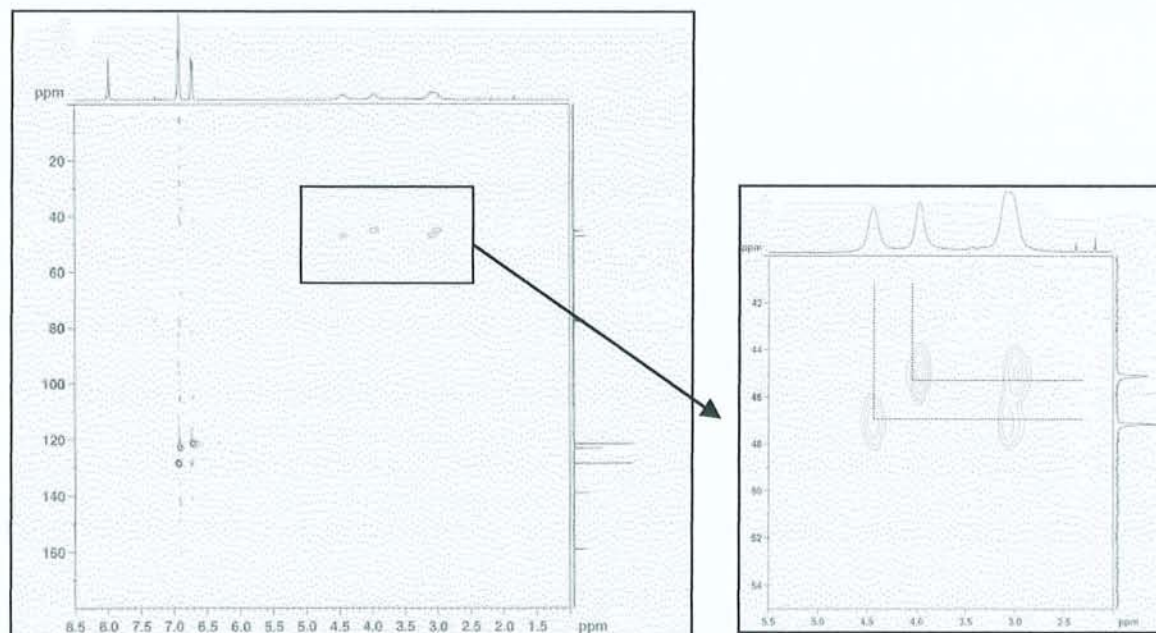
entre les groupements CO et NH, (distance moyenne pour le proton impliqué 1,5 Å) stabilisant ainsi la couronne en conformation " chaise".

### RMN

L'analyse par spectroscopie RMN 1D ne permettant pas d'assigner directement de façon précise les différents déplacements chimiques des protons et des carbones. Il a été nécessaire de réaliser des expériences 2D hétéronucléaires : **HSQC (Homonuclear Simple Quantum Correlation)** et **HMBC (Homonuclear Multiple Bond Correlation)**.

L'analyse des cartes nous a permis de voir que les protons méthyléniques du macrocycle **12** ne sont pas équivalents. En effet, nous observons trois signaux larges à 4,44, 4,00 et 3,09 ppm corrélés avec les signaux de deux carbones respectivement à 46,8 et 44,7 ppm

Ceci est très probablement dû à la conformation adoptée par la molécule. Ainsi les protons du chaînon méthylénique proche du CO dirigé vers l'intérieur ("in") de la couronne sont normalement plus blindés que ceux du méthylène proche du CO dirigé vers l'extérieur de la molécule. La molécule ayant par ailleurs une symétrie C<sub>3v</sub>, les protons des groupements phényles n'apparaissent que sous forme de signaux correspondant à ceux d'une seule unité.

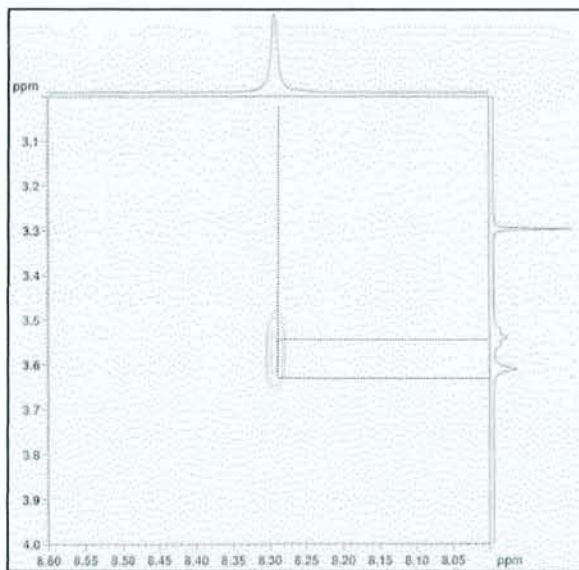
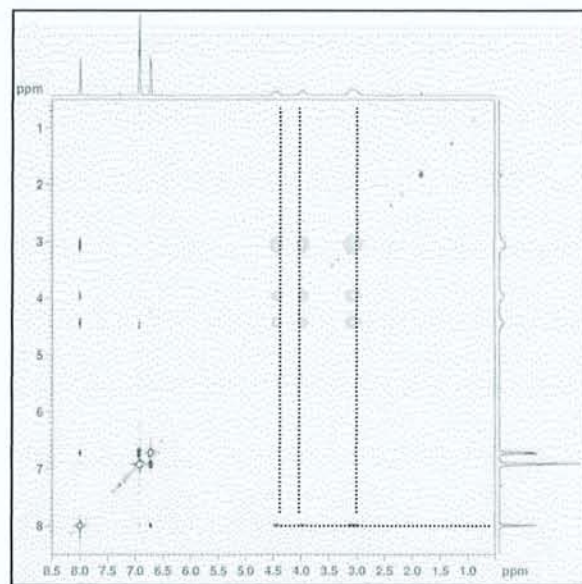


HSQC du composé **12** : La partie agrandie correspond aux corrélations des protons méthyléniques avec les carbones correspondants.

Les cartes de corrélation des composés **13** et **14** sont également relativement simples car ces molécules possèdent un axe de symétrie C<sub>4v</sub>. Nous devons donc observer un quart des

signaux correspondant à la molécule, ce qui est effectivement le cas. Les signaux des protons des quatre groupes phényles apparaissent équivalents et ne fournissent qu'un seul signal. En ce qui concerne les protons du cycle tétraazacyclotétradécane, nous observons, à nouveau, trois corrélations à 3,62, 3,84 et 2,51 ppm concernant les protons méthyléniques non équivalents et les carbones du macrocycle à 47,0, 46,0 et 28,6 ppm respectivement, alors que le composé **14**, de même symétrie que **13**, ne montre qu'une seule corrélation entre les protons méthyléniques (3,68 ppm) et les carbones du tétraazacyclododécane (51,0 ppm). Nous n'observons donc pas, dans ce cas, l'inéquivalence des protons de la couronne induite par la position relative des carbonyles comme dans les cas précédents. En effet, à la différence des deux autres composés, le composé **14** montre en plus ici un axe de symétrie (voir conformation calculée **53**) entre tous les groupements de la molécule. Il est donc raisonnable de penser que ces deux conformations sont probablement celles également prépondérantes en solution.

Compte tenu des résultats précédents, il s'avérait donc intéressant d'observer les éventuelles interactions dipolaires entre différents protons au sein de ces composés. En effet ces interactions sont susceptibles d'apporter des informations supplémentaires sur l'équilibre conformationnel en solution. C'est ainsi que les spectres NOESY, de **12** et **13**, ont été enregistrés puis analysés. Il ressort de cette analyse les observations suivantes :

**12****13**Cartes NOESY de **12** et **13**



- concernant le composé **12**, nous trouvons des corrélations intenses entre les protons NH des groupes urée et les protons des segments méthyléniques du macrocycle. Cette situation corrobore les observations obtenues en infrarouge, par le calcul et par la cristallographie mais n'apporte rien de plus dans ce cas,

- concernant le composé **13**, la situation est un peu différente. En effet, la mobilité conformationnelle du cycle tétrazacyclotétradécane devrait permettre l'existence d'un espace conformationnel plus étendu. La carte de corrélation NOESY montre ici principalement la présence d'une corrélation entre les protons NH des urées et les protons des méthylènes vicinaux à la fonction. Cette situation n'est pas également retrouvée dans toutes les conformations privilégiées extraites du calcul de dynamique moléculaire. Cependant, elle n'est pas suffisamment discriminante, pour permettre d'écarter certaines d'entre elles.

### *Spectrométrie de Masse*

Les spectres de masse électrospray des trois composés **12**, **13** et **14** montrent que l'on obtient les pics moléculaires  $[M+H]^+$  monochargés attendus pour les trois composés respectivement  $m/z = 487, 677$  et  $649$ . Ces résultats confirment la structure des trois produits. En conclusion, il est acquis que la structure des différents produits synthétisés est bien celle attendue à la vue des résultats expérimentaux et théoriques. La validité de la réaction "phosphinimine" dans l'obtention des uréido-cyclams a été démontrée, élargissant ainsi le domaine d'application de la réaction aux amines secondaires et macrocycliques.

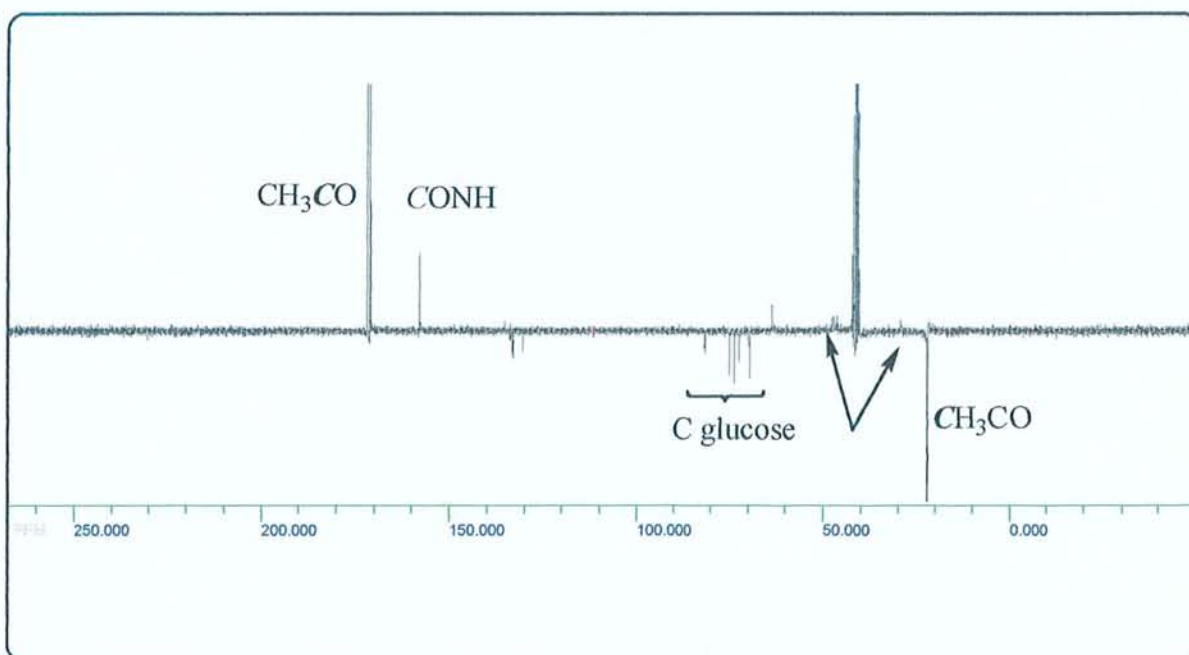
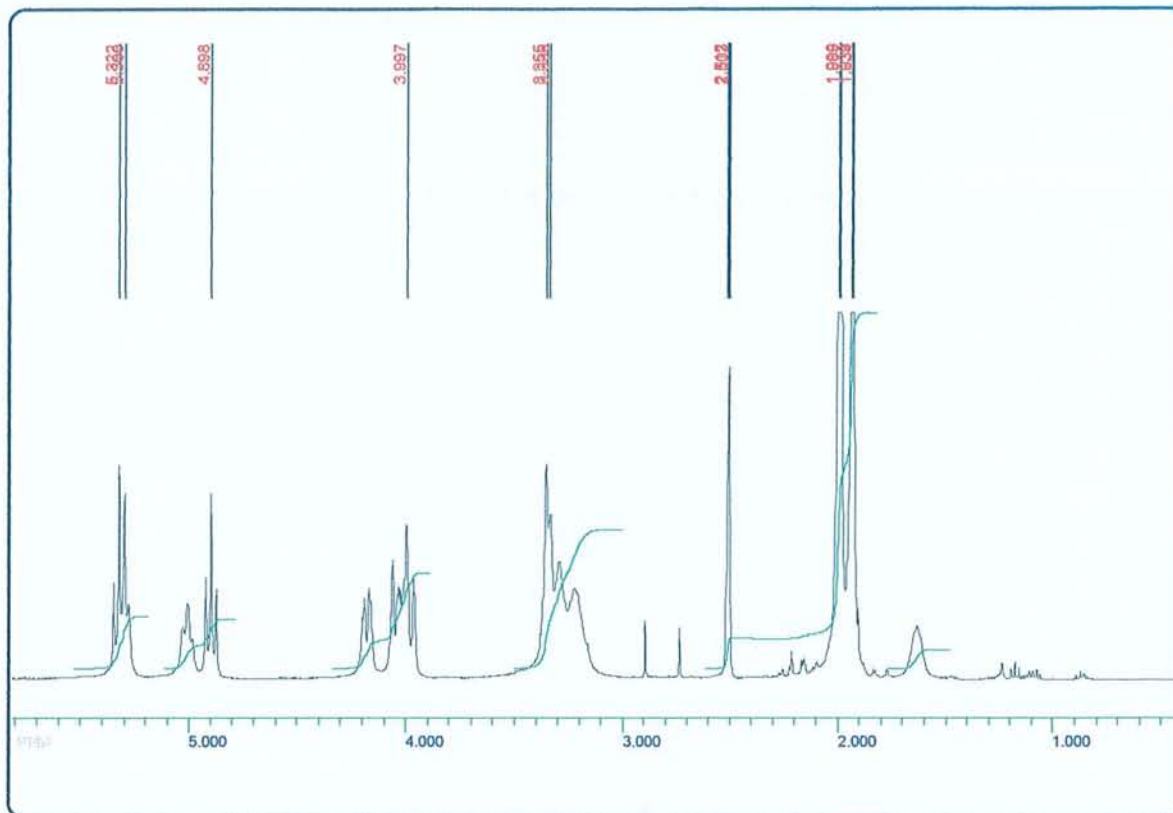
### *Podants à unités saccharidiques*

Les composés **15**, **16** et **17** ont été analysés par infra-rouge, RMN et spectroscopie de masse. Les expériences de RMN 2D ont été conduites uniquement sur les composés déacétylés. Pour cette série de composés, l'étude cristallographique n'a pu être réalisée pour le moment, en raison de la difficulté d'obtention de monocristaux utilisables.

Les spectres infra-rouge des dérivés acétylés montrent, comme dans le cas précédent, une bande caractéristique de la fréquence des carbonyles des fonctions urée à  $1651\text{ cm}^{-1}$ .

Les spectres RMN  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$  permettent d'attribuer, sans difficulté, les signaux des différents atomes de la molécule, les composés étant de symétrie  $\text{C}_{3v}$  et  $\text{C}_{4v}$ . Le signal caractéristique du carbonyle de la fonction urée est observé à  $158\text{ ppm}$  comme pour tous les autres podants synthétisés. Les protons du 1,4,7-triazacyclononane, comme pour la série précédente, ne sont pas équivalents et fournissent des corrélations  $4,20, 3,85$  et  $3,40\text{ ppm}$  avec les carbones à  $50\text{ ppm}$ .





RMN  $^1\text{H}$  du composé 16 /  $\text{DMSO-}^6\text{d}$  et Spectre  $^{13}\text{C}$  DEPT du composé 16 /  $\text{DMSO-}^6\text{d}$

Nous pouvons donc émettre des conclusions semblables à celles obtenues pour le composé 12 quant à la conformation de cette molécule, c'est-à-dire une conformation stabilisée en une

sorte de "calice", plaçant les unités saccharidiques dans un même demi-espace par rapport au macrocycle support.

Les spectres RMN 1D des composés déacétylés montrent des pics assez larges, ne permettant pas une attribution précise des signaux. C'est la raison pour laquelle nous avons réalisé une étude plus poussée des composés déacétylés **18** et **19** par des expériences 2D, HMBC et HSQC.

Les spectres de masse électrospray des produits **15**, **16**, **17**, **18** et **19** fournissent les ions moléculaires monochargés à  $m/z = 1250, 1694, 1583, 745$  et  $1021$  respectivement.

Afin de pouvoir avoir une idée de la géométrie tridimensionnelle des podants synthétisés, les composés **18** et **19** ont été minimisés par mécanique moléculaire MM2. Contrairement au recuit simulé, utilisé précédemment, cette méthode fournit des minima énergétiques locaux, c'est-à-dire que nous obtenons une conformation stable de la molécule, sans que cela signifie que c'est celle d'énergie minimum (Schéma 69).

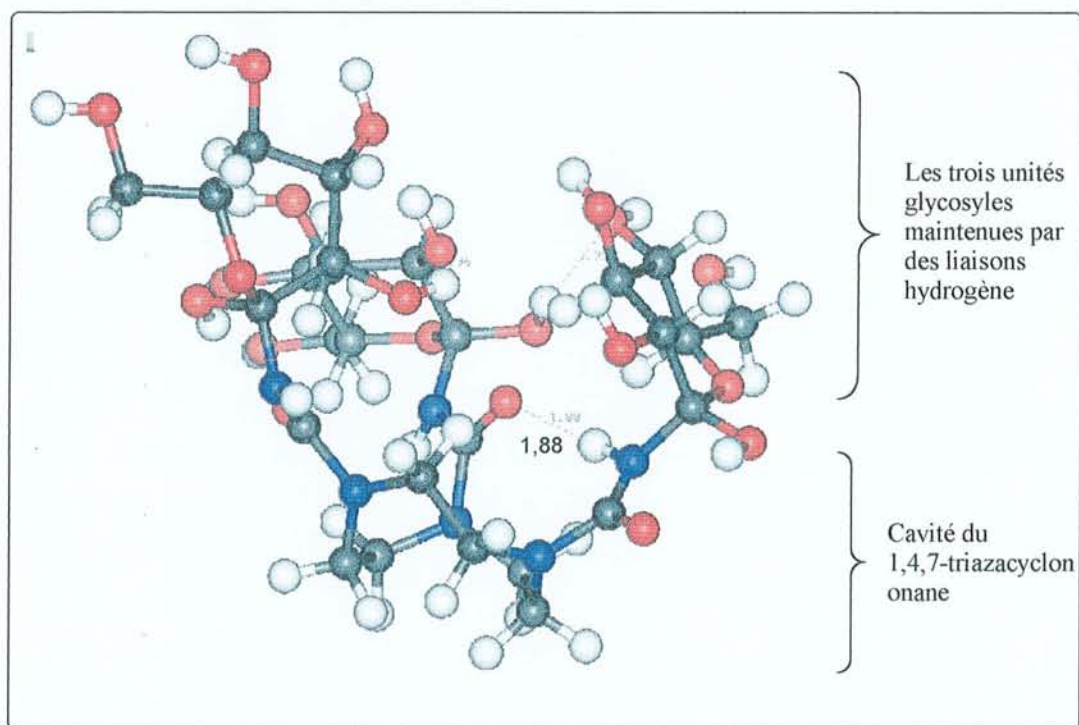


Schéma 69

Le minimum conformationnel obtenu montre que les unités saccharidiques sont situées dans un même demi-espace avec une fonction CO "in" et deux "out" comme nous l'avions observé

pour le composé **12**. De même, une liaison hydrogène bifide intramoléculaire (1,88 Å) est vraisemblablement, ici aussi, à l'origine de la structuration de la cavité moléculaire.

Des liaisons hydrogènes entre les hydroxyles des unités glycosyles, peuvent en plus être présentes ici et seraient susceptibles d'apporter une seconde contribution positive à cette organisation spatiale de la molécule.

Pour le composé **19** la structure suivante a été obtenue après minimisation :

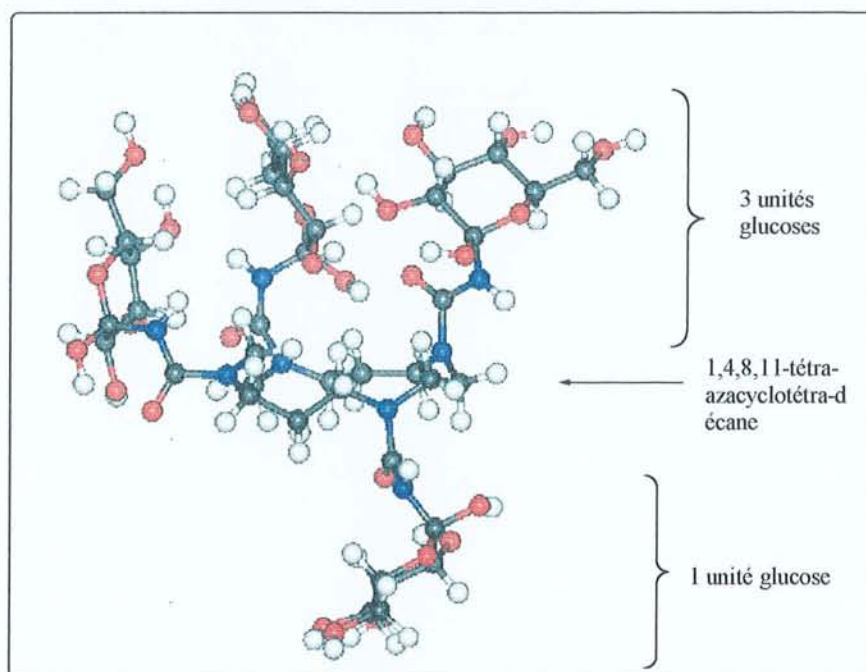


Schéma 70

Dans ce cas nous observons uniquement trois unités saccharidiques d'un même côté du cyclam, la quatrième est située sur l'autre face du macrocycle.

Il paraît peu vraisemblable que cette conformation suffise, dans ce cas, à analyser efficacement l'espace conformationnel de la molécule. Il sera nécessaire d'effectuer d'autres calculs (ex : recuit simulé) pour mieux en appréhender la réalité.



## b. Podants à cavités multiples

Poursuivant nos études dans la recherche d'approches directes en synthèse de récepteurs oligosaccharidiques abiotiques, nous avons étendu la réaction "Phosphinimine" en série cyclodextrine. Ces podants multi-cavités possèdent une, deux, trois ou quatre cavités cyclodextrines, reliées par un bras urée à un motif aza-macrocycle chélatant de métaux.

### \* Synthèses des synthons de base

#### Préparation des synthons de base pour la voie a

La première étape correspond à une réaction de monotosylation<sup>94</sup> de la  $\beta$ -cyclodextrine (Schéma 71).

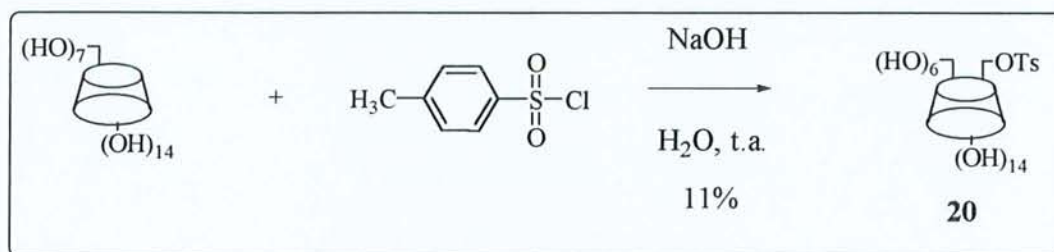


Schéma 71

Une solution de chlorure de tosylate (au préalable recristallisé dans l'éther de pétrole) dans de l'acétonitrile anhydre, est ajoutée goutte à goutte à une solution basique de  $\beta$ -cyclodextrine. La solution est agitée 1h à température ambiante. La monotosyl- $\beta$ -CD est précipitée, filtrée et recristallisée dans l'eau. Le solide est ensuite lyophilisé.

La seconde étape est une réaction de substitution nucléophile par l'azidure de sodium. La (2,3-di-O-acétyl-6-azido)-hexakis-(2,3,6-tri-O-acétyl)-cyclomaltoheptaose est préparée selon une méthode décrite dans la littérature (Schéma 72)<sup>95</sup>.

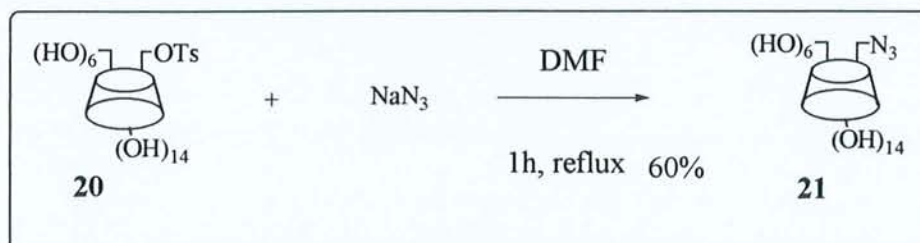


Schéma 72

<sup>94</sup> Petter, R.C. ; Salek, J.S. ; Sikorski, C.T. ; Kumaravel, G. ; Lin, F.-T. *J. Am. Chem. Soc.* 112, 1990, 3860

<sup>95</sup> Jicsinszky, L. *J. Incl. Phenom.* 18, 1994, 247

1,2 équivalents d'azidure de sodium sont ajoutés à une solution de 1 équivalent de 6-déoxy-6-tosyl-cyclomaltoheptaose dans du DMF. Le produit est obtenu par précipitation par l'acétone. La monoazido- $\beta$ -CD est obtenue après recristallisation dans un mélange eau/acétone 1/10 avec un rendement de 60%.

La 6-déoxy-6-azido-cyclomaltoheptaose subit alors une acétylation (Schéma 73) dans un mélange pyridine / anhydride acétique (2/1)<sup>96</sup>. Cette opération est destinée à simplifier la phase ultérieure de purification chromatographique dans la suite des opérations.

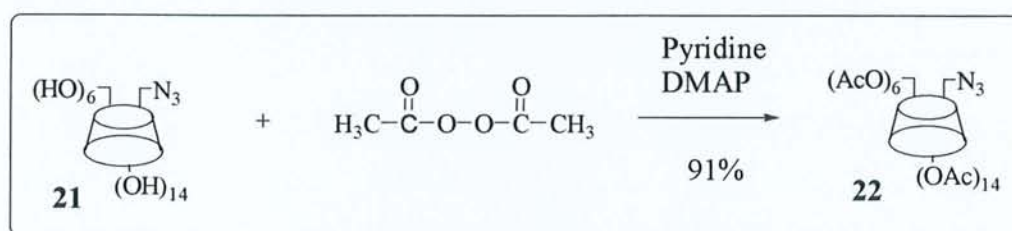


Schéma 73

#### Préparation des synthons de base pour la voie b

Dans le cas de la seconde voie de synthèse, la réaction nécessite la préparation intermédiaire du (2,3-di-O-acétyl-6-isocyanate)-hexakis-(2,3,6-tri-O-acétyl)-cyclomaltoheptaose **23**<sup>82</sup>.

L'isocyanate **23** est synthétisé à partir de **22** dans le toluène anhydre (Schéma 74). Le produit est obtenu par précipitation par le cyclohexane.

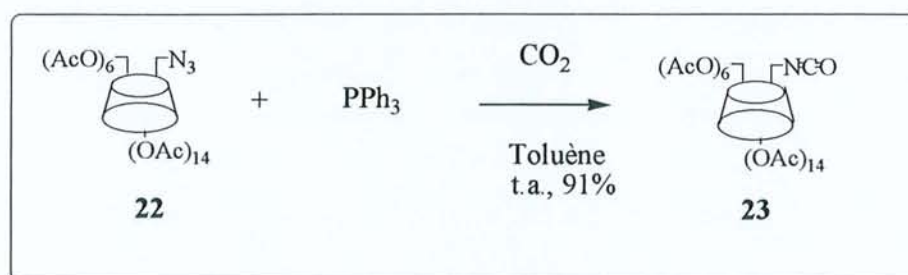


Schéma 74

La structure du composé **23** a été vérifiée par FTIR, RMN <sup>1</sup>H et <sup>13</sup>C. En infra-rouge la fréquence de vibration caractéristique d'un isocyanate à 2267 cm<sup>-1</sup> caractérise la fonction. La

<sup>96</sup> I. Pintér, Communication Privée, 1999

RMN  $^{13}\text{C}$  montre quant à elle un singulet correspondant au signal du carbone de la fonction isocyanate à 125 ppm.

**\* Synthèse des Podants à cavités multiples**

Récapitulatif des molécules synthétisées et des rendements obtenus lors des différentes synthèses.


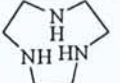
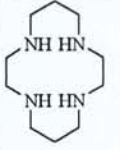
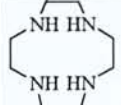
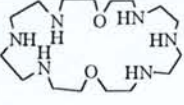

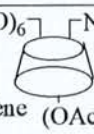



Cyclam					
Synthons Cyclodextrine	<b>24</b>	<b>6</b>	<b>7</b>	<b>8</b>	<b>25</b>
 (AcO) <sub>6</sub> N <sub>3</sub> DMF PPh <sub>3</sub> (OAc) <sub>14</sub> Voie a	56% <b>26</b>	28-30% <b>27</b>	30-35% <b>28</b>	30% <b>29</b>	20% <b>30</b>
 (AcO) <sub>6</sub> NCO Toluène (OAc) <sub>14</sub> Voie b	81-94% <b>26</b>	51% <b>27</b>	48% <b>28</b>	-	-
 (AcO) <sub>6</sub> N <sub>3</sub> DMF (nBu) <sub>3</sub> P Voie a	35% <b>26</b>	-	-	-	-
 (AcO) <sub>6</sub> N <sub>3</sub> Toluène/PPh <sub>3</sub> Voie a	-	-	40% <b>28</b>	-	-
 (AcO) <sub>6</sub> N <sub>3</sub> NMP PPh <sub>3</sub> Voie a	-	-	31% <b>28</b>	-	-

Tableau 3 : Rendements des podants obtenus par la voie a et par la voie b. Modifications des conditions de réaction. Impact sur les rendements réactionnels



**Synthèse des podants à cavités multiples selon la voie a**

Les composés **26** à **30** ont été synthétisés par la réaction "Phosphinimine". Nous effectuons la réaction dans les conditions précédemment établies au laboratoire<sup>64</sup> qui diffèrent essentiellement par l'ordre d'addition des réactifs<sup>86</sup>. Les quantités de réactifs utilisées sont rassemblées dans le tableau 4. Elles sont exprimées en nombre d'équivalents (éqs).

<b>Produits</b> <b>Réactifs</b>	<b>26</b>	<b>27</b>	<b>28</b>	<b>29</b>	<b>30</b>
<b>22</b>	3éqs	4éqs	5éqs	5éqs	1éq
PPh <sub>3</sub>	30éqs	40éqs	40éqs	40éqs	5éqs
Cyclam <b>6, 7, 8, 24, 25</b>	1éq	1éq	1éq	1éq	1,1éq

Tableau 4 : Nombre d'équivalents de réactifs utilisés dans les synthèses des podants

Dans ces réactions le synthon **22** est mis en solution dans du DMF anhydre et sous atmosphère d'argon. Ces conditions ont été choisies pour les mêmes raisons que celles invoquées pour la précédente série de composés et afin d'éviter une possibilité d'hydrolyse de l'intermédiaire isocyanate par l'eau.

La réaction est effectuée à température ambiante pendant 24h. L'apparition d'une succession de taches en CCM permet de vérifier le bon déroulement de la réaction. Les différentes taches correspondent à l'azido- $\beta$ -cyclodextrine per-acétylée, à l'intermédiaire isocyanate, au produit attendu, ainsi qu'à plusieurs sous-produits mineurs dont l'intermédiaire carbamate. Après traitement, le brut réactionnel est purifié par chromatographie. Les rendements de réaction des produits obtenus sont rassemblés dans le tableau 3.

Les autres sous-produits obtenus lors de cette séparation sont, pour partie, de l'isocyanate n'ayant pas réagi, de la mono-amino- $\beta$ -cyclodextrine résultant de la décomposition partielle de l'azide et pour le reste des produits de N-formylation obtenus par la réaction de trans-acylation entre la monoamino- $\beta$ -cyclodextrine et le DMF.

***Etude des conditions de la réaction "Phosphinimine"***

**Etude du changement de la phosphine**

Nous avons réalisé la préparation du composé **26** en utilisant la tributylphosphine en remplacement de la triphénylphosphine comme nous l'avons fait pour le composé **17**. La tributylphosphine présente l'avantage d'être plus facilement éliminable du milieu après réaction. Ainsi, au moment du traitement, un simple lavage permet de s'affranchir de la présence gênante de l'excès de phosphine et surtout de son oxyde généré au cours de la réaction. Cependant, malgré une purification sur gel de silice plus rapide et plus simple, le rendement obtenu est de 20% inférieur. Cette perte de rendement n'est peut être pas à attribuer à la nature de la phosphine elle-même, mais serait due au comportement du mélange lors de la chromatographie sur colonne. Une partie du produit a élué en mélange de fractions. Ce problème pourrait être évidemment facilement résolu dans l'avenir.

**Etude du changement de solvant**

Nous avons également tenté de modifier le solvant de réaction afin d'observer son influence sur la réactivité des différentes espèces. Dans le cas du 1,4,8,11-tétrazacyclotétradécane **7** nous avons utilisé tout d'abord le DMF, puis le toluène et enfin le NMP (1-méthylpyrrolidin-2-one). Dans un premier temps, les quantités de réactifs sont restées inchangées (voir Tableau 4).

Nous avons constaté que lorsque la synthèse est réalisée dans le toluène, la cinétique de la réaction est plus rapide : les produits apparaissent en CCM au bout de 10 minutes - dans le cas du DMF 30 minutes - et le rendement de la réaction est légèrement supérieur (40%) à celui obtenu dans le DMF (30%).

Dans un deuxième temps, nous avons réalisé la synthèse dans le toluène avec 6 équivalents de PPh<sub>3</sub> en place de 30 équivalents. Dans ce cas, le même rendement est obtenu (40%) mais le temps de réaction nécessaire est alors de trois jours au lieu de 24h. Ce résultat n'est a priori pas surprenant sachant que la vitesse de réaction dans l'étape initiale de formation de l'intermédiaire phosphinimine est très certainement du premier ordre et donc dépendante de la concentration en triphénylphosphine.

A la vue des travaux réalisés par l'équipe de Lincoln<sup>97</sup>, nous avons ensuite réalisé l'expérience dans le NMP comme solvant. En effet, la littérature décrit la synthèse d'une β-cyclodextrine monosubstituée en C6 par une polyamine cyclique (β-Cdtren) en présence d'iodure de



potassium dans le NMP. Le produit attendu est obtenu pur, dans ce cas, après une simple précipitation. Les auteurs constatent que les rendements obtenus dans le DMF sont très nettement inférieurs aux 60% obtenus dans le NMP. La formation *in situ* de produits N-formylés par transacylation entre l'amine primaire et le DMF est à la base de ce résultat. Le NMP est un solvant aprotique dipolaire qui semble meilleur que le DMF pour les substitutions nucléophiles des para-toluènesulfonates, de plus, c'est un solvant qui est plus inerte vis à vis de conditions de réaction acides ou basiques. L'expérience réalisée dans le NMP dans notre cas conduit à un rendement de 31%. L'influence du NMP n'induit pas ici d'amélioration du rendement de réaction. Cependant il faut tenir compte aussi du fait que le produit final, contrairement à l'exemple de Lincoln, est obtenu seulement après une étape de chromatographie supplémentaire.

#### Etude de l'effet de matrice

L'effet de matrice d'un ion tel que le Césium monovalent est bien connu actuellement et permet dans un certain nombre de cas d'induire une préorganisation des réactifs et réactants susceptible d'orienter vers la formation privilégiée d'un produit<sup>98</sup>. Nous avons donc testé à ce titre, l'addition de carbonate de Césium au milieu réactionnel dans le cas du composé **28**. Nous envisagions ici une coopérativité réactionnelle par complexation de l'ion Cs<sup>+</sup> dans la cavité du cyclam servant de plate-forme organisatrice lors de la réaction de condensation avec CO<sub>2</sub> et l'azide. De plus, le contre ion CO<sub>3</sub><sup>2-</sup> était susceptible de participer favorablement au déroulement de la réaction par une déprotonation acido-basique de l'amine secondaire, augmentant ainsi sa nucléophilie.

A une solution du composé **22** dans du DMF anhydre quelques mg de carbonate de Césium, ont été ajoutés, les conditions de réaction étant maintenues identiques à la réaction générale. Cependant, contrairement à l'effet escompté, le rendement n'est ici que de 13%.

L'hypothèse avancée est que, probablement, des conditions acides sont nécessaires au bon déroulement de cette réaction et que la basicité du carbonate de Césium viendrait ici contrebalancer cette acidité et ainsi inhiber la réaction.

---

<sup>97</sup> May, B.L. ; Kean, S.D. ; Easton, C.J. ; Lincoln, S.F. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1*, **1997**, 3157

<sup>98</sup> Linton, B. ; Hamilton, A. *Chem. Rev.* **97**, **1997**, 1669

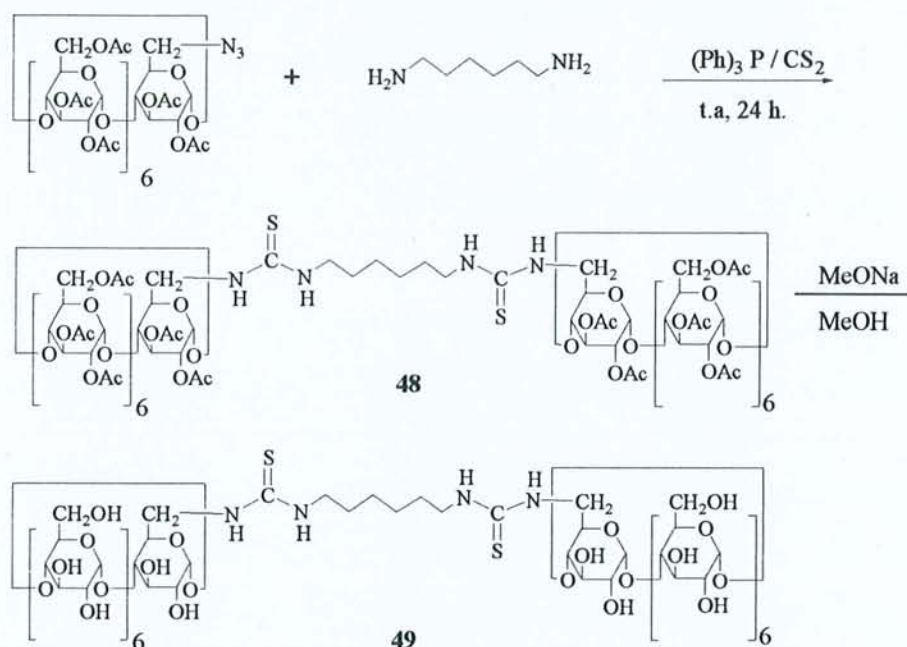


### Extension de la réaction "Phosphinimine" aux thiourées

Des résultats récents ont montré que la fonction isothiocyanate peut être introduite sur la position primaire de mono et oligo-saccharides non réduits sans protection des hydroxyles<sup>99</sup>.

Ainsi, les auteurs ont synthétisé, le 6-déoxy-6-isothiocyanatocyclo-maltoheptaose par action du thiophosgène sur la cyclodextrine monoamine. Ce composé a été utilisé pour la préparation d'une série de dérivés mono-thiouréido-β-cyclodextrine liés à des substituants N'-alkyl, glycosyl, et glycosyl-aminoacide par un bras thiourée, composés qui ont montré une meilleure solubilité dans l'eau que les Cds natives.

La préparation du composé **52** s'effectue par la réaction "Phosphinimine" selon le schéma réactionnel suivant<sup>100</sup>:



Le disulfure de carbone remplace le dioxyde de carbone, il est également dans ce cas, du fait de sa nature physique, le solvant de réaction. Les autres paramètres de réaction sont inchangés. Le mécanisme est vraisemblablement similaire à celui décrit dans le cas de CO<sub>2</sub>, ce qui implique probablement le passage par un intermédiaire isothiocyanate équivalent à l'isocyanate. Très récemment, cet intermédiaire a d'ailleurs pu être isolé expérimentalement en série saccharidique<sup>101</sup>.

<sup>99</sup> Fernández, J.M.G. ; Mellet, C.O. ; Maciejewski, S. ; Defaye, J. *Chem. Comm.* **1996**, 2741

<sup>100</sup> Charbonnier, F. ; Marsura, A. ; Pintér, I. *Tetrahedron Lett.* **40**, **1999**, 6581

<sup>101</sup> I. Pintér. *Communication Privée*, **1999**

\* *Caractérisation*

Les structures de ces composés **48** et **49**, ont été analysées par FTIR, RMN  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$ . Les spectres IR des composés **48** et **49** montrent une bande caractéristique correspondant à la fréquence de la fonction thio-carbonyle à  $1731,7\text{ cm}^{-1}$ .

L'analyse RMN de **48** et **49** nous permet d'observer un déblindage des protons des méthylènes de la chaîne hexaméthylènediamine entre 3,2 et 3,7 ppm, en partie superposés aux protons de la cyclodextrine. En RMN  $^{13}\text{C}$ , le pic correspondant au carbone du groupement C=S se situe à environ 170 ppm. Ce qui confirme la présence de la fonction thiourée.

L'analyse élémentaire de **48** confirme bien la composition théorique calculée.

La mesure de la masse par FABMS de **48** fournit un pic à 3977,0 correspondant à  $[\text{M}-4[\text{CH}_3\text{CO}]+3\text{H}]^+$ . L'analyse élémentaire a confirmé la composition du produit.

Nous présentons ci-après les cartes 2D HMBC et HSQC du composé **48**.

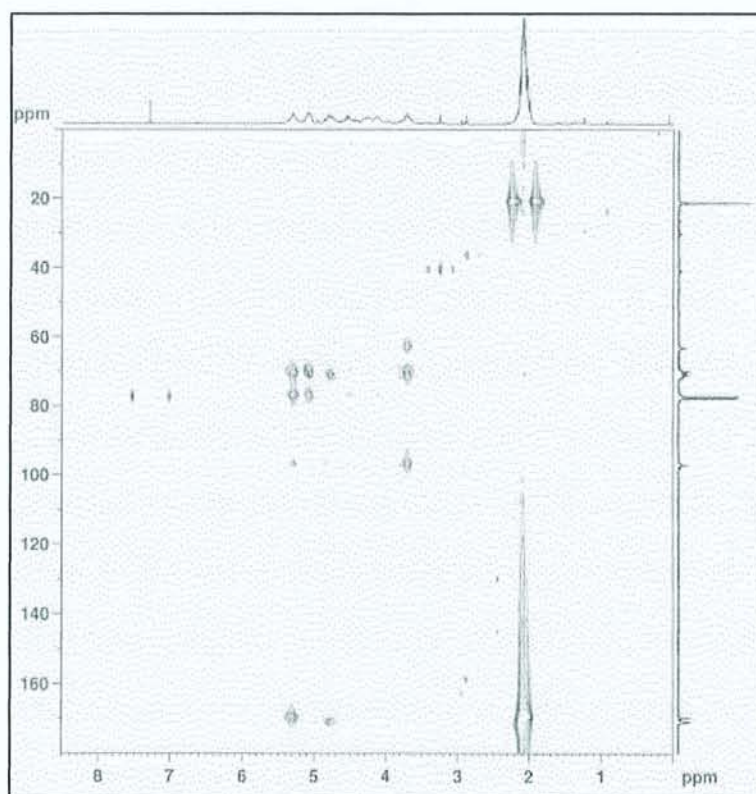


Schéma 75 : HMBC du composé **48**

L'analyse de la masse par FABMS montre des pics à 1379  $[\text{M}-(\text{NH}-\text{CH}_2-\text{Cd})+2\text{Na}]^+$ , 1199  $[\text{Cd}-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CS})+\text{Na}]^+$  et à 1176  $[\text{Cd}-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CS}]^+$

La réaction peut être appliquée aux produits non acétylés dans les mêmes conditions. Cette approche réactionnelle offre l'avantage d'être potentiellement un processus direct d'obtention d'une grande variété de thiouréides évitant l'utilisation de réactifs sensibles tels que les isothiocyanates ou le thiophosgène. Le dimère synthétisé fera l'objet d'études complémentaires quant à ses propriétés biomimétiques éventuelles.

***Synthèse des podants à cavités multiples selon la voie b***

Les composés **26**, **27** et **28** ont été également obtenus de façon indirecte, par la **voie b**, à partir du (2,3-di-O-acétyl-6-déoxy-6-isocyanato)-hexakis-(2,3,6-tri-O-acétyl)-cyclomaltoheptaose **23**. La réaction est poursuivie 24h à température ambiante dans le toluène comme solvant. Les quantités de réactifs exprimées en nombre d'équivalents et utilisées dans ces synthèses sont rassemblées dans le tableau 5.

<b>Produits</b>	<b>26</b>	<b>27</b>	<b>28</b>
<b>Réactifs</b>			
<b>23</b>	2éqs	3éqs	4éqs
Cyclam <b>6, 7, 8</b>	1éqs	1éqs	1éqs

Tableau 5 : nombre d'équivalents de réactifs utilisés dans les synthèses de podants



Composés	Rdt%	Composés	Rdt%
<b>31</b> 	80	<b>32</b> 	81
<b>33</b> 	94	<b>34</b> 	79
<b>35</b> 	96	Tableau 6 : Rendements des composés déacétylés	

Les composés **26** à **30** sont déacétylés par la réaction de Zemplén<sup>90</sup>, comme pour les podants à unités monosaccharidiques. Nous obtenons ainsi les composés **31** à **35** avec d'excellents rendements (Tableau 6).

### \* Caractérisations

La structure des composés **26** à **35** a été vérifiée par FTIR, RMN et Spectrométrie de Masse électrospray. Les spectres infra-rouge montrent les bandes caractéristiques des carbonyles  $\nu(\text{CO-NH})$  des fonctions urée à  $1654 \text{ cm}^{-1}$ .

Du fait de la monosubstitution des unités cyclodextrines induisant un split de tous ses protons, les spectres RMN 1D apparaissent assez complexes notamment dans la zone qui s'étend de 3,4 à 5,6 ppm. La présence des cyclodextrines n'influe pas sur la symétrie globale des molécules pour la molécule **26**, nous avons toujours une symétrie  $C_{2v}$ , pour **27**  $C_{3v}$  et pour **28** et **29** une symétrie  $C_{4v}$ . Cependant l'attribution de chaque groupe de protons n'est possible, de façon sûre, qu'avec l'aide d'expériences 2D HMQC et HMBC.

Schéma 76 : Spectre 2D HMQC de **28**

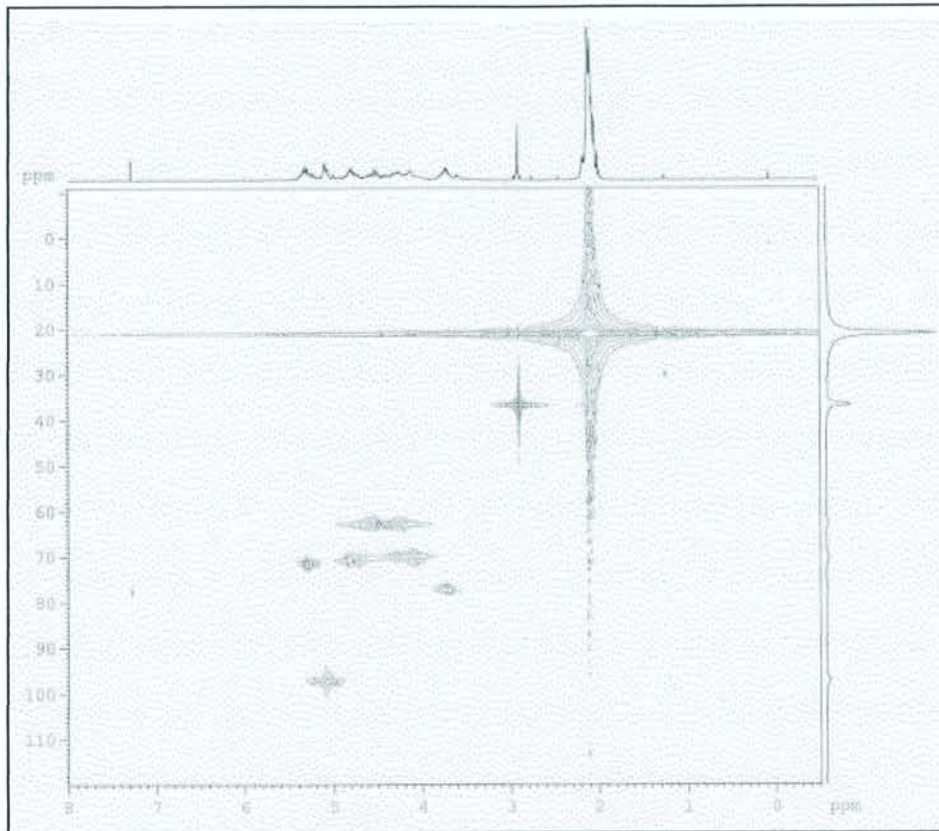
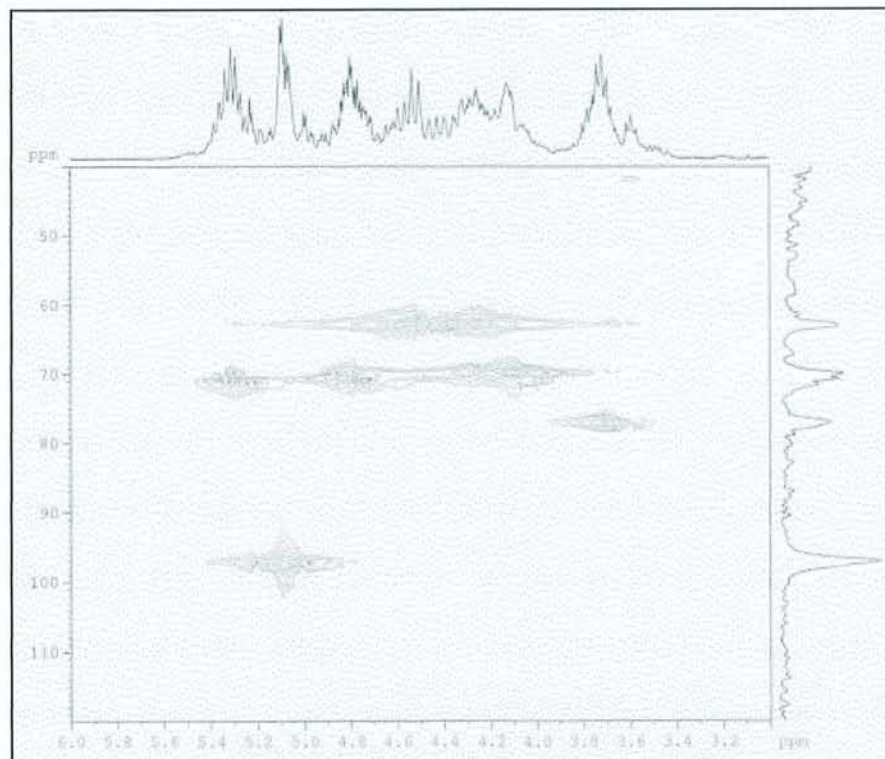


Schéma 77 : HMQC de **28** : agrandissement entre 5,6 et 3,0 ppm





Les expériences HMQC ci-dessus permettent d'attribuer, sans ambiguïté, les différents groupes de protons appartenant aux unités cyclodextrines.

### Spectrométrie de masse

Les composés **26**, **27**, **28** et **29**, ainsi que leurs dérivés déacétylés, ont été étudiés par électrospray.

	<b>26</b>	<b>27</b>	<b>28</b>	<b>29</b>	<b>30</b>
masses m/z	1042,5[M+Na-2H] <sup>4+</sup> 1384,3 [M+Na] <sup>3+</sup> 2065,4 [M+Na] <sup>2+</sup>	1023,6[M+2H] <sup>6+</sup> 2067,7[M+2H+Na] <sup>3+</sup> 2045,6 [M+3H] <sup>3+</sup>	1050,4[M++2H] <sup>8+</sup> 2073,8[M+Na] <sup>4+</sup> 2050,8[M+2H] <sup>4+</sup>	1023,8[M+2H] <sup>8+</sup> 1042,5[M+Na] <sup>8+</sup>	2046,6[M- N <sub>6</sub> O <sub>2</sub> ] <sup>+</sup> (FABMS NBA)
	<b>31</b>	<b>32</b>	<b>33</b>	<b>34</b>	<b>35</b>
masses m/z	2404,5 [M] <sup>+</sup> 1201,9 [M+H] <sup>2+</sup>	1205,5 [M+3H] <sup>3+</sup> 1227,4[M+2H+Na] <sup>3+</sup>	1205 [M] <sup>4+</sup> 1227,4[M+Na] <sup>4+</sup>	3451 [M+H] <sup>+</sup> (FABMS glycérol)	1205,5[M- N <sub>6</sub> O <sub>2</sub> ] <sup>+</sup> (FABMS thioglycérol)

Tableau 7 : Spectres ESMS des composés 26 à 35

La masse trop élevée des composés acétylés et la possibilité pour les molécules de se charger autorisaient le choix préférentiel de l'électrospray par rapport à des mesures en FABMS. De plus, la méthode a montré son efficacité dans la mesure des masses des produits complexants, et notamment de leurs complexes avec les métaux. Pour les composés **30**, **34** et **35**, nous avons choisi de faire cependant une FABMS du fait de leur masse plus accessible.

En électrospray, nous obtenons les valeurs attendues des masses par rapport au nombre de charges des molécules : par exemple **26** peut porter de 1 à 4 charges positives. Les différents rapports m/z sont effectivement retrouvés dans le spectre. Pour **27** et **28** les espèces tri, tétra, hexa et octa-chargées sont également observées. Dans le cas de **29**, curieusement, seule l'espèce octa chargée est observée. Cependant le doute sur la structure est levé par le spectre FABMS du produit après déacétylation qui fournit l'ion moléculaire monochargé.



**Modélisation moléculaire**

La structure de la molécule **27** a été minimisée par dynamique moléculaire (recuit simulé).

L'analyse des 100 conformations stables sélectionnées par le calcul laisse apparaître parmi elles, cinq conformations de plus basse énergie (Schéma 78).

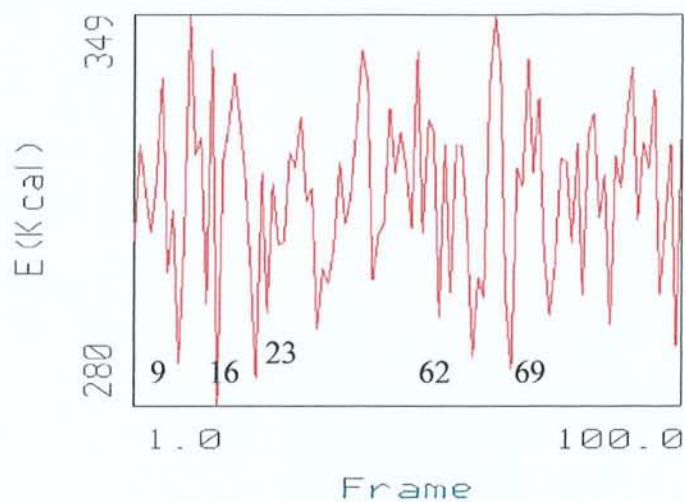


Schéma 78

Pour les cinq conformations (**9**, **16**, **23**, **62**, **69**), nous notons plusieurs points communs:

- \* les trois substituants  $\beta$ -cyclodextryluréido se placent tous dans le même demi-espace par rapport au plan moyen du macrocycle.
- \* ceux-ci s'organisent de manière très compacte.

Nous n'illustrerons ici que la structure tridimensionnelle de la conformation **16**, la plus stable (Schéma 79).

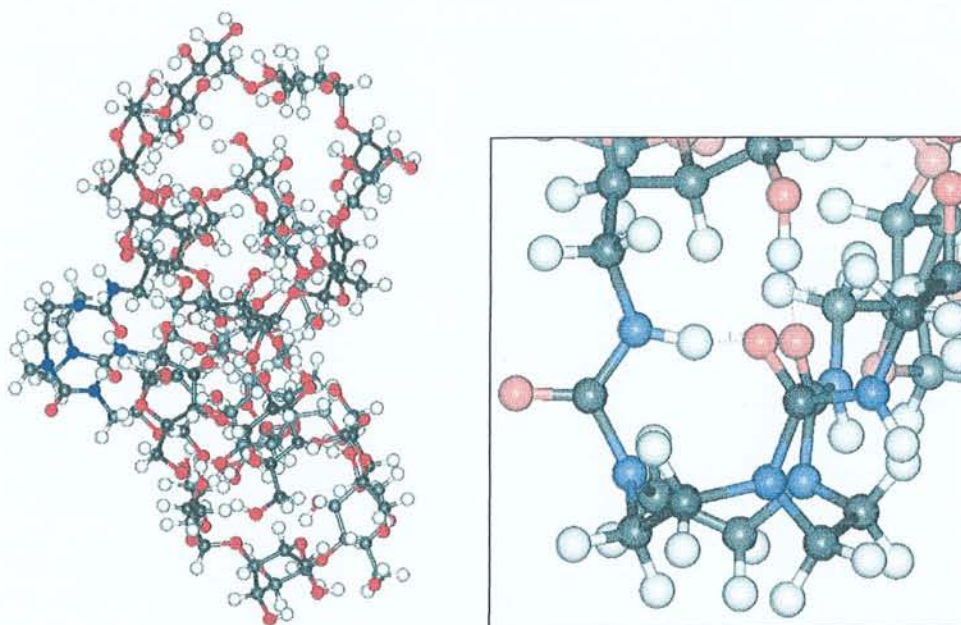


Schéma 79

Outre les caractéristiques citées plus haut, nous pouvons discerner ici, aussi, une cavité macrocyclique stabilisée par deux liaisons hydrogènes intramoléculaires distinctes, l'une entre le carbonyle d'une fonction urée et un proton NH d'une autre fonction urée et une seconde liaison entre le carbonyle d'une urée et un proton OH d'une unité glucose de la cyclodextrine. (longueur : 1,93 et 1,96 Å respectivement). Nous retrouvons donc ici une structure de type "calice" générée sans doute par l'existence de liaisons hydrogène entre deux fonctions urée, ce qui est une constante retrouvée dans tous les composés étudiés avec, en plus, dans ce cas particulier, l'intervention de liaisons impliquant des unités saccharidiques.

En conclusion, deux paramètres semblent caractériser cette famille de composés macrocycliques : - une organisation spatiale des molécules en forme de calice, indépendamment du nombre et de la taille des substituants portés par les fonctions urées,

- la présence quasi constante de liaisons hydrogènes, probablement en échange rapide, structurant les cavités macrocycliques.

Il nous a donc semblé opportun, à partir de ces résultats, de regarder les effets de l'introduction de substituants bis-hétérocycliques à haut pouvoir chélatant des métaux dans ces structures.





## \* Synthèses

La procédure de synthèse one-pot "Phosphinimine" a été utilisée pour la préparation des composés **38** et **39**. La synthèse du composé **38** met à profit le composé **22**, dont la synthèse a été décrite auparavant (cf Schéma 77) et celle du composé **39** demande la préparation du composé heptakis-[6-déoxy-6-azido]-cyclomaltoheptaose **36**.

*Préparation des intermédiaires réactionnels***5-monoaminométhyl-5'-méthyl-2,2'-bipyridine**

La 5-monoaminométhyl-5'-méthyl-2,2'-bipyridine est préparée en plusieurs étapes. La première étape conduit à la 5,5'-diméthyl-2,2'-bipyridine. Elle correspond à une étape de couplage au nickel de Raney à partir de la  $\beta$ -picoline **40** (Schéma 80).<sup>103</sup>

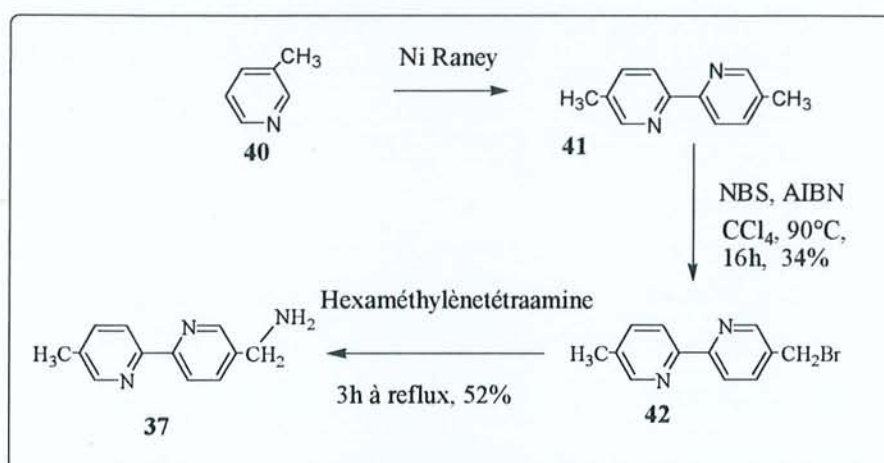


Schéma 80

La seconde étape est une bromation radicalaire classique de la 5,5'-diméthyl-2,2'-bipyridine **41** par le N-bromosuccinimide (NBS)<sup>104</sup> s'effectuant dans  $\text{CCl}_4$  à reflux en présence d'une quantité catalytique d'AIBN (azobisisobutyronitrile) et sous irradiation. Après 16h de réaction, la 5-bromométhyl-5'-méthyl-2,2'-bipyridine **42** est obtenue avec un rendement de 34%. La dernière étape est la réaction d'amination décrite par Sasse et coll.<sup>105</sup> par l'hexaméthylène tétraamine. La 5'-aminométhyl-5-méthyl-2,2' bipyridine **37** est obtenue avec un rendement de 52%.

<sup>102</sup> Ulrich, G. ; Ziessel, R. *Tetrahedron Lett.* 34, 1994, 6292

<sup>103</sup> Badger, G.M. ; Sasse, W.H.F. *J. Chem. Soc.* 1956, 616

<sup>104</sup> Ulrich, G. Thèse de l'Université Louis Pasteur de Strasbourg 1996

<sup>105</sup> Sasse, W.H.F. ; Whittle, C.P. *J. Chem. Soc.* 1961, 1347

heptakis-[6-déoxy-6-azido]- $\beta$ -cyclodextrine

La préparation de l'heptakis-[6-déoxy-6-azido]- $\beta$ -cyclodextrine s'effectue à partir de l'heptakis-[6-déoxy-6-iodo]- $\beta$ -cyclodextrine **43**, dont la synthèse est décrite dans la littérature dans les conditions ci-après<sup>106</sup>. L'étape d'azidation par l'azidure de sodium dans le DMF, à 60°C pendant 20h fournit le produit attendu **36** avec un rendement de 98%. (Schéma 81).

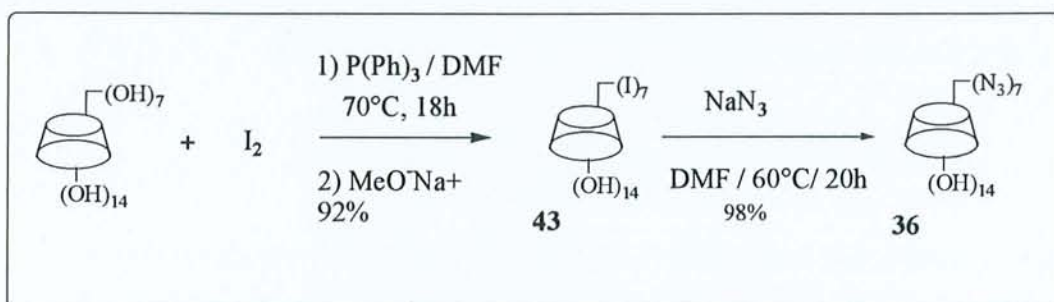


Schéma 81

## Préparation des podants

	Podants	
Réactifs	38	39
<p><b>22</b></p>	1 éq	-
<p><b>36</b></p>	-	1 éq
$PPh_3$	8 éqs	70 éqs
<p><b>37</b></p>	1 éq	16 éqs

Tableau 9 : quantités de réactifs utilisés lors de la synthèse des dérivés **38** et **39**

**Podant 38**

La préparation du podant **38** [hexakis-(2,3,6-tri-O-acétyl)]-2,3-di-O-acétyl-cyclo-maltoheptaosyl-6-uréido]-5-méthylène-5'-méthyl-2,2'-bipyridine est semblable à celle décrite pour les cyclams- $\beta$ -Cds précédemment étudiés. Les conditions de la réaction Phosphinimine. sont équivalentes. Après traitement et purification chromatographique, le composé **38** est obtenu avec un rendement de 32%.

**Podant 39**

La condensation "one-pot" de l'heptakis-[6-déoxy-6-azido]- $\beta$ -cyclodextrine **36** avec un excès de 5-méthylèneamino-5'-méthyl-2,2'-bipyridine en présence de triphénylphosphine et d'un courant de CO<sub>2</sub> sec dans le DMF anhydre conduit à l'heptakis-[6-déoxy-6-uréido]-5-méthylène-5'-méthyl-2,2'-bipyridine **39**. (Schéma 82)<sup>107</sup>

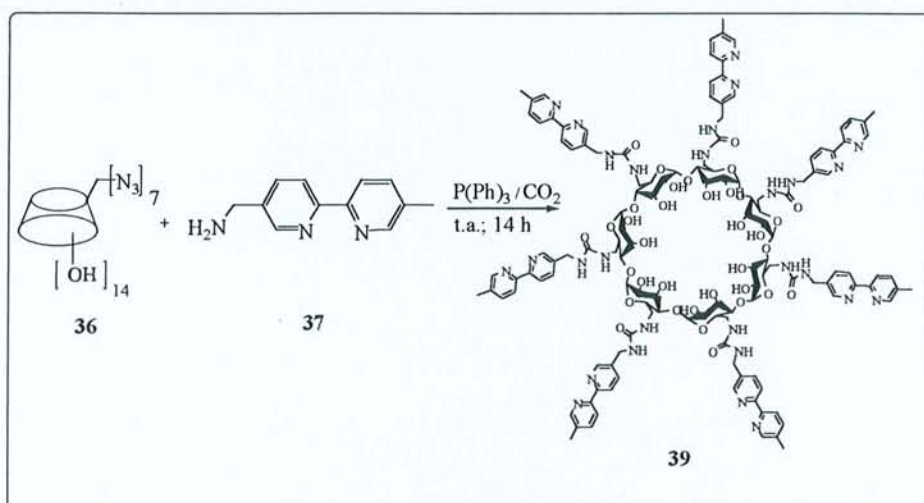


Schéma 82

**\* Caractérisations**

Les structures de ces nouveaux composés ont été analysées par FTIR, RMN, FABMS et analyse élémentaire.

Les spectres infra-rouge montrent la bande caractéristique des carbonyles  $\nu(\text{CO-NH})$  à 1645  $\text{cm}^{-1}$  pour **39** et 1651  $\text{cm}^{-1}$  pour **38** respectivement et des bandes de vibration  $\nu(\text{C=C})$  des noyaux aromatiques des unités bipyridines à 1557  $\text{cm}^{-1}$  pour **39** et 1537,9  $\text{cm}^{-1}$  pour **38**.

Le spectre RMN C<sup>13</sup> de **39** montre des signaux entre 120 et 160 ppm correspondant aux carbones aromatiques des unités 5,5'-bipyridine dont l'intensité est équivalente à celle des carbones des unités saccharidiques, ce qui suggère la présence de plusieurs unités

<sup>106</sup> Parrot-Lopez, H. ; Ling, C.-C. ; Zhang, P. ; Baskin, A. ; Albrecht, G. ; De Rango, C. ; Coleman, A.W. *J. Am. Chem. Soc.* 114, 1992, 5479

<sup>107</sup> Charbonnier, F. ; Humbert, T. ; Marsura, A. *Tetrahedron Lett.* 40, 1999, 4047



hétérocycliques greffées sur la cyclodextrine. Le spectre RMN  $^1\text{H}$  a permis de calculer le nombre d'unités greffées (soit 7 unités) par mesure du rapport des intégrales respectives des protons de la partie aromatique par rapport aux  $\text{C}_1$  de la cyclodextrine. Pour chacun des composés, nous retrouvons le déplacement caractéristique à 158 ppm du carbonyl de la fonction urée et les signaux des méthylènes de l'unité bipyridine qui sont blindés dans les spectres des composés **38** et **39** par rapport à la monoamine libre **43**.

Contrairement au composé **39** pour lequel l'étude RMN 1D a été suffisante pour une attribution complète des protons et des carbones, pour le composé **38** nous avons dû recourir aux expériences de RMN 2D (HMBC et HSQC). En effet les spectres 1D effectués sur ce composé ne permettent pas de visualiser les signaux correspondant à l'unité hétérocyclique ni d'en analyser la présence avec certitude, mais simplement d'observer une monosubstitution de la cyclodextrine.

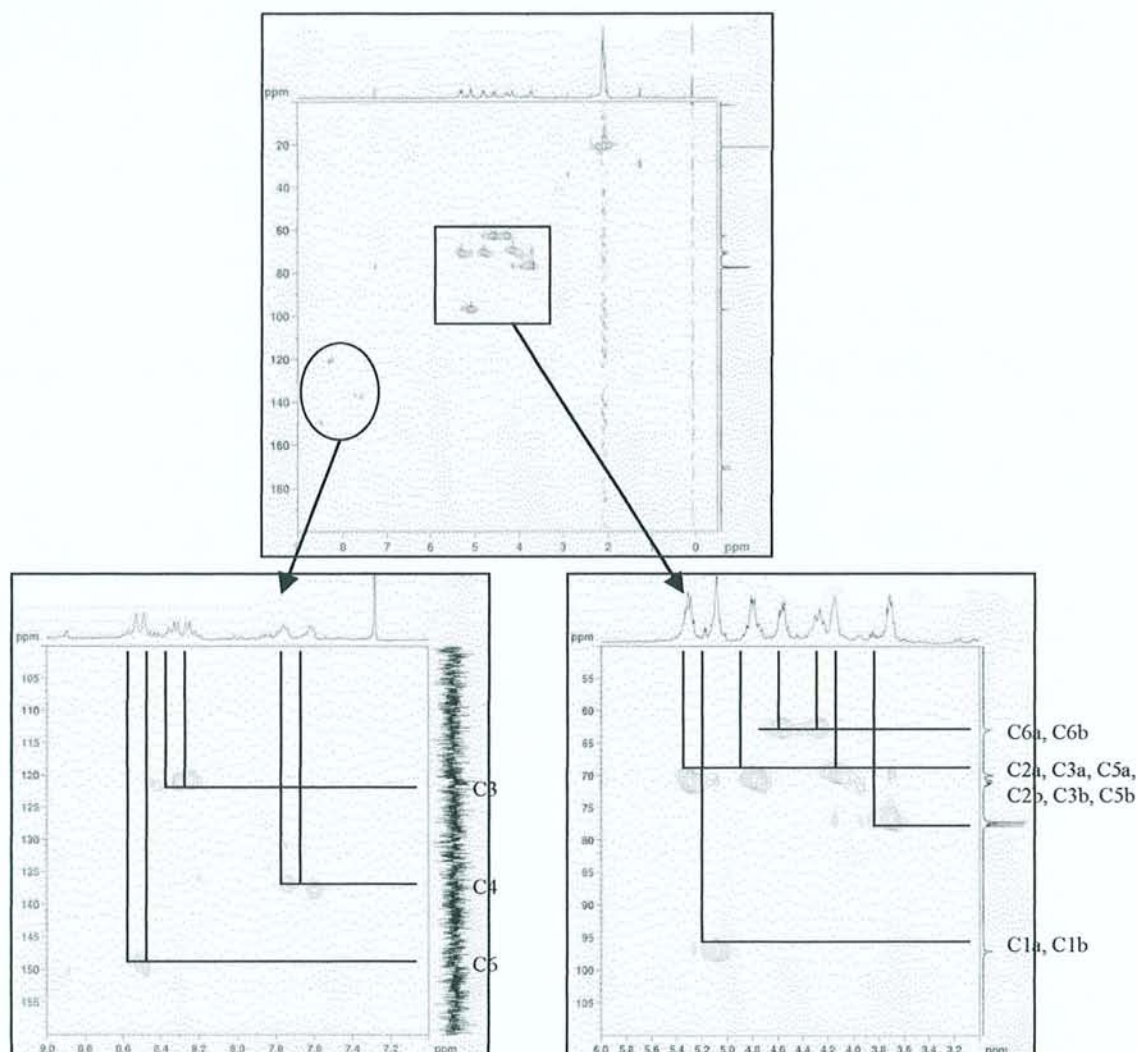


Schéma **83**: Spectres HSQC de **38** : Agrandissements de la partie cyclodextrine et bipyridine

Les spectres HSQC de **38** ci-dessus montrent parfaitement la présence des corrélations protons-carbones appartenant à l'unité bipyridine entre 8,6 et 7,6 ppm. De même, la partie

fortement couplée des protons appartenant à la cyclodextrine entre 5,2 et 3,5 ppm devient dans ce cas, analysable. Cette absence de signaux aromatiques dans le spectre 1D de **38** suggère en premier lieu que l'unité 5-méthylamino-5'-méthyl-2,2'-bipyridine se complexe à l'intérieur de la cavité hydrophobe de la cyclodextrine, augmentant probablement de façon considérable, les temps de relaxation des protons aromatiques en interaction dans la cavité.

L'inclusion d'une petite molécule aromatique dans la cavité d'une cyclodextrine est un phénomène connu dans un grand nombre de cas<sup>108</sup> et même souvent recherché pour la mesure d'événements liés à l'étude de la complexation de substrats dans les cyclodextrines<sup>109</sup>.

Il était intéressant de vérifier une possible inclusion de l'unité 5,5'-diméthyl-2,2'-bipyridine dans la cavité de la cyclodextrine en préparant le complexe d'inclusion [bipyridine- $\beta$ -Cd] (Schéma 84)

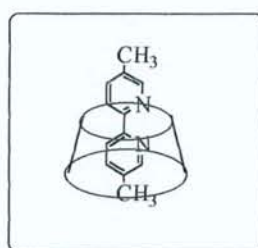


Schéma 84

L'analyse RMN du complexe montre un blindage des protons H<sub>3</sub> et H<sub>5</sub> internes à la cavité de la cyclodextrine. Un complexe d'inclusion se forme donc bien en solution et même précipite spontanément au cours de l'expérience.

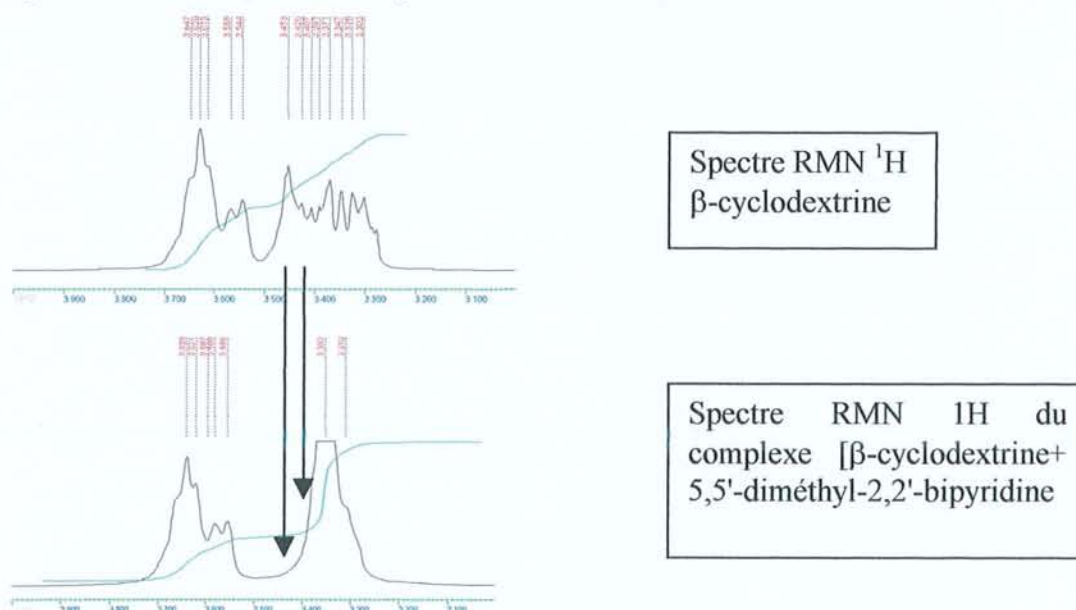


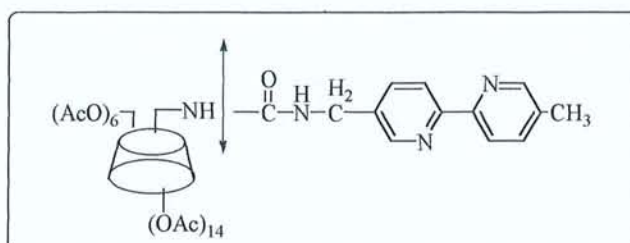
Schéma 85

<sup>108</sup> Yamamoto, Y.; Kanda, Y.; Inoue, Y.; Chûjô, R.; Kobayashi, S. *Chem. Lett.* **1988**, 495.

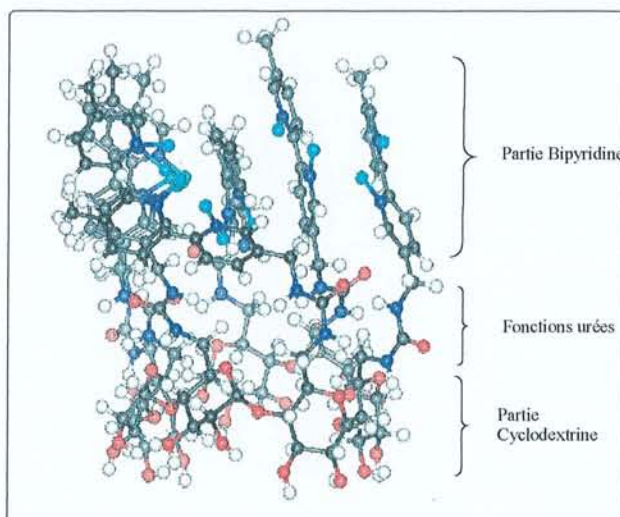


**Spectrométrie de masse**

Le spectre FABMS de **39** fournit l'ion moléculaire monochargé  $[M+H]^+$  à  $m/z = 2704$ . Par contre, dans le cas de **38**, l'ion moléculaire n'est pas observé, nous n'obtenons qu'un ion de masse 1974 correspondant à la masse d'un fragment monoamino- $\beta$ -cyclodextrine dû à la rupture de la liaison C-N de la fonction urée côté cyclodextrine (Schéma **86**).

Schéma **86****Modélisation Moléculaire**

Le composé **39** a bénéficié d'une minimisation de mécanique moléculaire compte tenu de sa structure suggérant une organisation spatiale particulière qui pourrait se rapprocher de la structure moléculaire rencontrée avec d'autres cyclodextrines multichromophoriques décrites précédemment dans la littérature<sup>73</sup>.

Schéma **87**

Nous l'indiquons simplement ici à titre illustratif sachant que la réalité physique n'est peut-être pas à l'identique. Toutefois, nous verrons dans la troisième partie de ce mémoire que, finalement, le résultat est probablement proche de cette réalité conformationnelle.

<sup>109</sup> Schneider, H.-J.; Hacket, F.; Rüdiger, V. *Chem. Rev.* **98**, **1998**, 1755



## CONCLUSION

A la vue des résultats, nous pouvons conclure que l'objectif initialement fixé a été atteint. Ainsi, nous avons obtenu de façon directe et en une seule étape par la réaction dite "Phosphinimine" de nouveaux podants, à cavité unique ou multi-cavité en étendant le domaine d'application de cette réaction aux amines secondaires et macrocycliques. De nouvelles molécules incorporant des unités bis-hétérocycliques reliées par un segment fonctionnel urée très peu utilisé dans la conception de systèmes supramoléculaires ont été obtenues également de cette manière. Concernant ces dernières et en particulier les systèmes monosubstitués et les dimères, des études complémentaires quant à leur activité biomimétique potentielle ne sont pas présentées ici et feront l'objet d'un travail spécifique en différé.

Au delà de l'objectif initial, la réaction "Phosphinimine" a pu être étendue pour la première fois à l'obtention des thiourées montrant une fois de plus les larges possibilités de cette réaction pour l'obtention efficace d'une grande variété de nouveaux systèmes moléculaires.

Des mesures de diffraction des rayons X ont été effectuées sur les structures **12** et **13**. Dans le cas de la molécule **12**, les données de la cristallographie montrent une conformation de la molécule dans le réseau cristallin, très proche de la conformation la plus stable obtenue par modélisation moléculaire. Nous retrouvons notamment une distribution spatiale des groupements phényles dans le même demi-espace. La faible résolution constatée dans la structure obtenue par rayons X de cette molécule, y compris à faible température, montre qu'elle est animée de mouvements rapides. Cependant, l'organisation spatiale ainsi obtenue n'a de sens qu'en admettant la présence de liaisons hydrogène entre l'oxygène d'une fonction urée et les hydrogènes portés par les azotes des deux autres fonctions urée. La modélisation moléculaire montre, quant à elle, la présence d'une liaison hydrogène bifide intramacrocyclique (1,79 et 1,86 Å), stabilisant cette conformation.

Dans le cas de la molécule **13**, les données cristallographiques (ORTEP) montrent une organisation moléculaire dans le cristal qui diffère majoritairement des conformations les plus stables calculées par modélisation. Cependant, parmi l'échantillon des conformations calculées, la conformation **27** se rapproche de la structure obtenue en milieu cristallin. Parmi les points remarquables, on peut noter la présence dans cette conformation de deux liaisons hydrogènes (longueur : 1,75 Å). Dans le cristal, on trouve, entre les centres azotés et

carbonyles, une distance de 2,99 Å, ce qui laisse supposer la présence de liaisons hydrogène de longueur moyenne 1,5 Å.

Les données collectées en RMN et en spectroscopie infrarouge ont permis la caractérisation des structures synthétisées et l'existence de liaisons hydrogène entre les fonctions CO et les groupements NH des résidus urées intervenant dans l'équilibre conformationnel.

Les calculs, quant à eux, ont montré que toutes les structures étudiées positionnent les groupes substituants des macrocycles presque systématiquement dans le même demi-espace, indépendamment des facteurs stériques intrinsèques aux substituants. L'ensemble des conformations montre une organisation en cavités endoréceptrices, structurées autour de la formation de liaisons hydrogène entre les fonctions carbonyles et amines des groupements urée qu'elles soient intramacrocycliques ou extramacrocycliques. L'existence de ces liaisons est apparemment la force directrice principale conduisant à cette organisation quasi-exclusive. Cependant, il convient de rester prudent, quant à son utilisation prédictive, notamment en solution compte tenu du phénomène d'échange rapide dans lequel elles semblent engagées.

Nous pouvons donc conclure à une bonne corrélation entre les méthodes de calcul utilisées pour modéliser l'espace conformationnel des podando-coronnants étudiés et les données expérimentales obtenues par ailleurs en phase solide et en solution. Cependant, les calculs effectués dans le cas de la molécule **13** et les données de la cristallographie peuvent différer quelque peu, du fait des contraintes rencontrées dans le cristal.

## **Troisième Partie**



## I. Propriétés Physico-Chimiques

### Ia. Propriétés de Complexation

Après avoir réalisé la synthèse de nouveaux podants à base de cyclodextrine, et de nouveaux composés multichromophoriques, nous nous sommes attachés à décrire leurs propriétés physico-chimiques.

Nous avons étudié les propriétés de complexation de ces nouveaux podants et composés à unités bis-hétérocycliques vis-à-vis des cations de lanthanides et des cations de métaux de transition.

Ainsi l'intérêt pour les complexes de lanthanides réside principalement dans leur propriétés de fluorescence qui a connu un essor considérable ces dernières années. En effet ces complexes peuvent être utilisés en tant que sondes hautement fluorescentes et à longue durée de vie de fluorescence, à la fois dans des applications intéressant les domaines de la chimie et de la biologie<sup>110,111,112,113,114</sup>.

#### *Rappels de Spectroscopie de Fluorescence et de Phosphorescence*<sup>115</sup>

Certains composés en solution, lorsqu'ils sont excités par des radiations du domaine du visible ou du proche ultraviolet, réémettent tout ou partie de l'énergie reçue sous forme d'un rayonnement. Selon la loi de Stokes, le maximum de la bande spectrale d'émission est située à une longueur d'onde supérieure à celle qui correspond à la radiation incidente, ou au maximum de la bande excitatrice (Schéma 96). Après excitation, l'intensité de la lumière émise décroît de manière exponentielle selon l'expression suivante qui relie l'intensité et le temps :

$$I_t = I_0 \cdot e^{-kft}$$

Equation 1

<sup>110</sup> Richardson, F.S. *Chem. Rev.* 82, 1982, 541

<sup>111</sup> Horrocks, W. Dew. ; Albin, J.M. *Prog. Inorg. Chem.* 31, 1984, 1

<sup>112</sup> Logvren, T. ; Hemmila, I. ; Petterson, K. ; Halonen, O. dans "*Alternative Immunoassays*", Ed. W.P. Collins, Wiley, London, 1985, Chp2

<sup>113</sup> Lehn, J.-M. dans "*Supramolecular Chemistry*", Ed. Balzani, V., Reidel, Dordrecht, 1987, 27

<sup>114</sup> Bünzli, J.-C. dans "*Lanthanides Probes in Life, Medical, and Environmental Sciences*", Eds. Chopin, G. R. and Bünzli, J.-C., Elsevier, Amsterdam, 1989, chp7

On distingue la *fluorescence* qui correspond à une décroissance très rapide de l'intensité lumineuse émise, et la *phosphorescence* dont la décroissance est beaucoup plus lente. Un composé peut être à la fois fluorescent et phosphorescent.

La *durée de vie* de fluorescence (ou de phosphorescence)  $\tau_0$  est définie à partir de la constante de vitesse  $k_f$  par  $\tau_0 = 1/k_f$ . A cet instant, l'intensité résiduelle ne correspond plus d'après l'équation 1 citée, qu'à 36,7% de l'intensité de départ : 63,3% des espèces initiales sont revenues à un état non émissif. Les durées de vie de fluorescence des composés organiques étant de l'ordre de quelques nanosecondes ; les fluorimètres courants exigent que les mesures soient faites en maintenant l'excitation, c'est-à-dire en régime stationnaire. Par contre, la phosphorescence, dont la durée de vie dépasse souvent plusieurs secondes, est étudiée après que la phase d'excitation ait cessé.

La fluorescence des composés moléculaires peut se concevoir, tout comme l'absorption UV/visible, en considérant les échanges d'énergie entre les orbitales frontières désignées par HO et BV. Les molécules, initialement au repos dans l'état électronique fondamental  $S_0$ , se trouvent portées instantanément après absorption dans un des états  $V_i$  de l'état  $S_1$  (Schéma 92). Très rapidement, par des processus dits de conversion interne, les molécules rejoignent, sans émettre de photons, l'état  $V_0$  du niveau  $S_1$ . Ce n'est qu'ensuite qu'intervient l'étape de fluorescence ( $10^{-9}$  à  $10^{-7}$  s) au cours de laquelle les molécules retournent dans l'un des états vibrationnels de l'état  $S_0$  initial.

---

<sup>115</sup> Rouessac, F. ; Rouessac, A. dans *Analyse Chimique*. Ed. Masson. 1997.



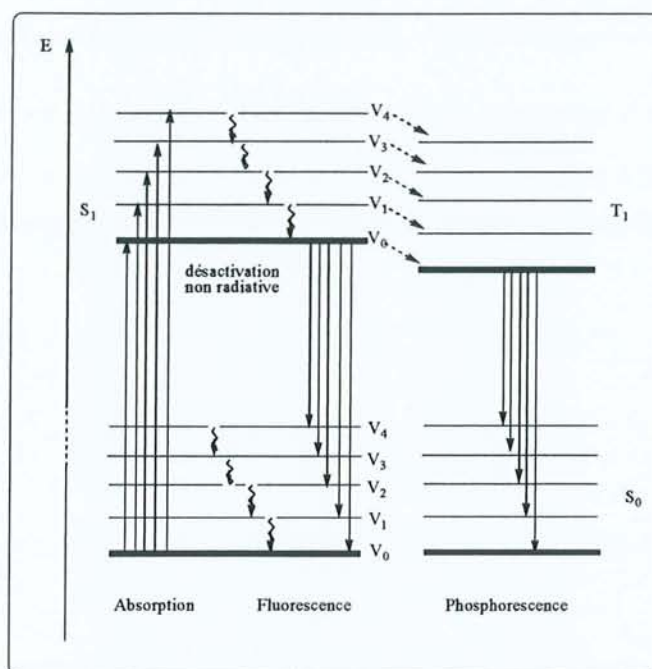


Schéma 88

Ce schéma représente le diagramme dit de Jablonski. Les flèches courtes correspondent à des mécanismes de conversion interne sans émission de photons. La fluorescence résulte de transferts entre états de même multiplicité (même état de spin), et la phosphorescence entre états de multiplicité différente. La situation réelle est néanmoins plus complexe.

Au cours de la fluorescence qui accompagne le retour à l'état initial, la molécule peut conserver une partie de l'énergie, reçue sous forme d'énergie vibrationnelle. Cet excès d'énergie de vibration est dissipé par collisions ou autres processus non radiatifs dits mécanismes de relaxation vibrationnelle. Il peut se produire également une émission de photons beaucoup moins énergétiques, à l'origine d'une fluorescence située dans le moyen infrarouge.

La phosphorescence correspond à un mode de désexcitation différent. Après la phase d'absorption correspondant au transfert d'un électron dans un niveau  $S_1$  (état singulet), on assiste si la relaxation vibrationnelle est assez lente, au retournement de spin de l'électron pour conduire à un état  $T_1$  un peu plus stable (état triplet). De ce fait, le retour ultérieur au niveau fondamental est ralenti puisqu'il implique un nouveau retournement du spin de cet électron. Pour cette raison, les durées de vie peuvent être  $10^8$  fois plus grandes pour la phosphorescence que pour la fluorescence.



Pour les solutions, on définit le *rendement quantique de fluorescence*  $\Phi_f$  (compris entre 0 et 1), paramètre indépendant de l'intensité lumineuse de la source, comme la fraction de la radiation incidente absorbée qui est réémise sous forme de fluorescence :

$$\Phi_f = \frac{\text{nombre de photons émis}}{\text{nombre de photons absorbés}} = \frac{I_f}{I_a}$$

Equation 2

La fluorimétrie avec fenêtre temporelle est une méthodologie qui utilise à la fois une instrumentation et des réactifs spéciaux pour augmenter la sensibilité. La méthode nécessite un marqueur fluorescent de durée de vie relativement longue (supérieure à 100 ns). Comme il est montré sur le schéma 97, un éclair de lumière excite le marqueur et la fluorescence n'est mesurée qu'après un certain temps écoulé depuis le moment de l'excitation. Le bruit de fond de fluorescence, provenant des phénomènes de diffusion et de la fluorescence non spécifique, possède une durée de vie de fluorescence courte (inférieure à 10 ns) et peut être, par conséquent, complètement éliminé par cette méthode. Les exigences pour l'instrumentation dépendent alors essentiellement de la durée de vie du traceur. Il est nécessaire d'utiliser un appareil plus performant lorsque la durée de vie du traceur est entre 20 et 200 ns. Pour des durées de vie très longues (1-1000 $\mu$ s) des spectrofluorimètres plus simples peuvent être utilisés.

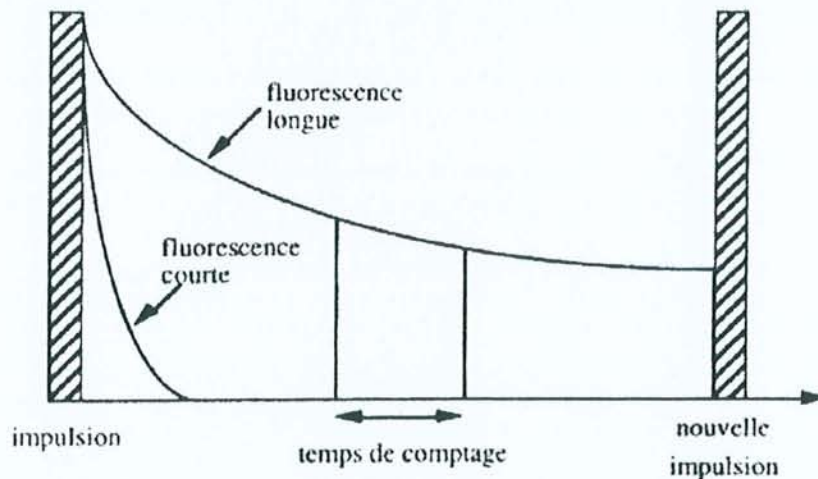


Schéma 89

**Généralités sur les complexes d'ions de terres rares**

Les molécules capables de montrer une forte fluorescence sont assez intéressantes, non seulement d'un point de vue fondamental, mais aussi parce que ce potentiel est utilisé dans de nombreuses applications notamment dans le domaine biomédical.

Certains ions lanthanides possèdent une forte émission et une longue durée de vie de fluorescence, sans posséder une absorption intense.

Des efforts considérables ont été consacrés à concevoir des complexes de lanthanides dans lesquels la lumière est absorbée par le ligand et l'énergie électronique est transférée à l'ion métallique fluorescent (effet d'antenne).

Les unités de type bipyridine sont convenables en tant que blocs de construction pour concevoir des ligands du type macrocycliques, macrobicycliques et podants capables de donner des complexes très stables et très luminescents pour les principaux lanthanides utilisés ( $\text{Eu}^{3+}$  et  $\text{Tb}^{3+}$ ).

Les chlorures anhydres de tous les ions de terres rares montrent une émission composée de bandes étroites (qualifiée d'émission ligne) par excitation directe des ions dans le proche UV<sup>116</sup>. Cependant seuls les ions  $\text{Sm}^{3+}$ ,  $\text{Eu}^{3+}$ ,  $\text{Gd}^{3+}$ ,  $\text{Tb}^{3+}$  et  $\text{Dy}^{3+}$  émettent fortement dans les cristaux hydratés. Les émissions observées en solution pour les ions  $\text{Eu}^{3+}$ ,  $\text{Gd}^{3+}$  et  $\text{Tb}^{3+}$  coordonnés sont très fortes. Les autres ions n'émettent que faiblement ou pas du tout. Cette émission ligne provient d'un transfert d'énergie intramoléculaire du ligand excité au métal. Ce processus de transfert d'énergie, observé par Weissman<sup>117</sup> dès 1942, doit son interprétation essentiellement à Crosby<sup>118,119,120,121</sup>: l'absorption de lumière par la partie organique du complexe, c'est-à-dire du ligand, est suivie d'un transfert d'énergie des états électroniques excités du ligand jusqu'aux niveaux d'énergie 4f de l'ion de terre rare complexé. Des transitions radiatives à l'intérieur des niveaux 4f peuvent avoir lieu. Le (ou les niveaux) 4f qui donne naissance à l'émission ligne est qualifié de niveau de résonance.

Le diagramme d'énergie de le schéma 90, représente les différents processus de désactivation d'un complexe de terre rare excité.

<sup>116</sup> Alpha, B. *Thèse de l'Université Louis Pasteur*. 1987

<sup>117</sup> Weissman, S.I. *J. Chem. Phys.* 10, 1942, 214

<sup>118</sup> Crosby, G.A. ; Kasha, M. *Spectrochim. Acta* 10, 1958, 377

<sup>119</sup> Crosby, G.A. ; Whan, R.E. ; Alire, R.M. *J. Chem. Phys.* 34, 1961, 743

<sup>120</sup> Crosby, G.A. ; Whan, R.E. ; Freeman, J.J. *J. Phys. Chem.* 66, 1962, 2493

<sup>121</sup> Whan, R.E. ; Crosby, G.A. *J. Mol. Spectroscopy* 6, 1962, 315

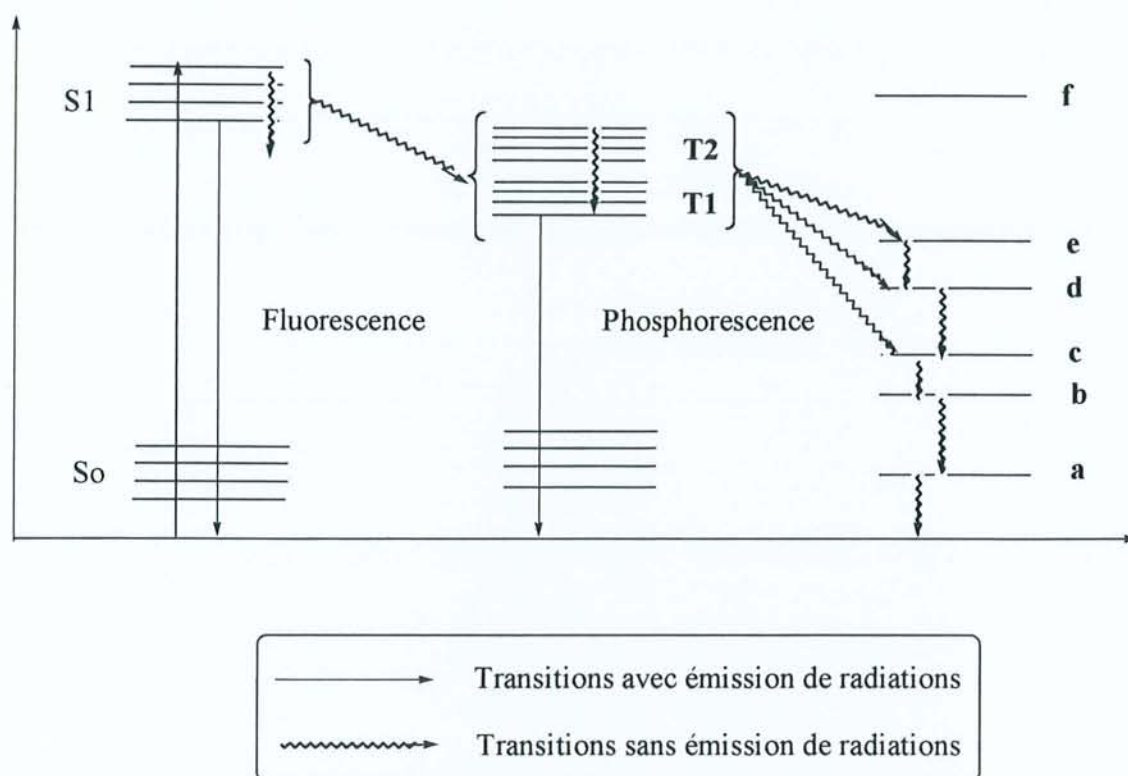


Schéma 90 : Diagramme d'énergie pour un chélate de terre rare possédant des états électroniques 4f de basse énergie

Il apparaît que la condition nécessaire pour qu'un transfert d'énergie intramoléculaire ait lieu, est que le niveau d'énergie le plus bas de l'état triplet du complexe soit situé au-dessus du niveau de résonance de l'ion de terre rare considéré (Tableau 10, Schéma 91).

Ion de terre rare	Niveau de résonance	Energie du niveau de résonance $\text{cm}^{-1}$ (nm)
$\text{Nd}^{3+}$	${}^4\text{F}_{3/2}$	11460 (873)
$\text{Sm}^{3+}$	${}^4\text{G}_{5/2}$	17860 (560)
	${}^4\text{F}_{3/2}$	18860 (530)
	${}^4\text{G}_{7/2}$	20010 (500)
$\text{Eu}^{3+}$	${}^5\text{D}_0$	17270 (579)
	${}^5\text{D}_1$	19030 (525)
$\text{Tb}^{3+}$	${}^5\text{D}_4$	20480 (488)

Tableau 10 : Niveaux de résonance des complexes d'ions de "terres rares"



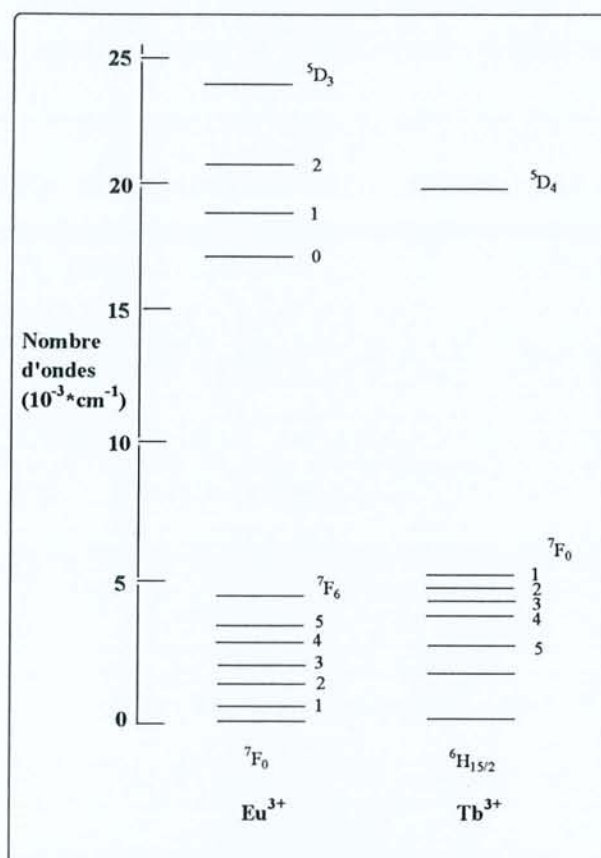


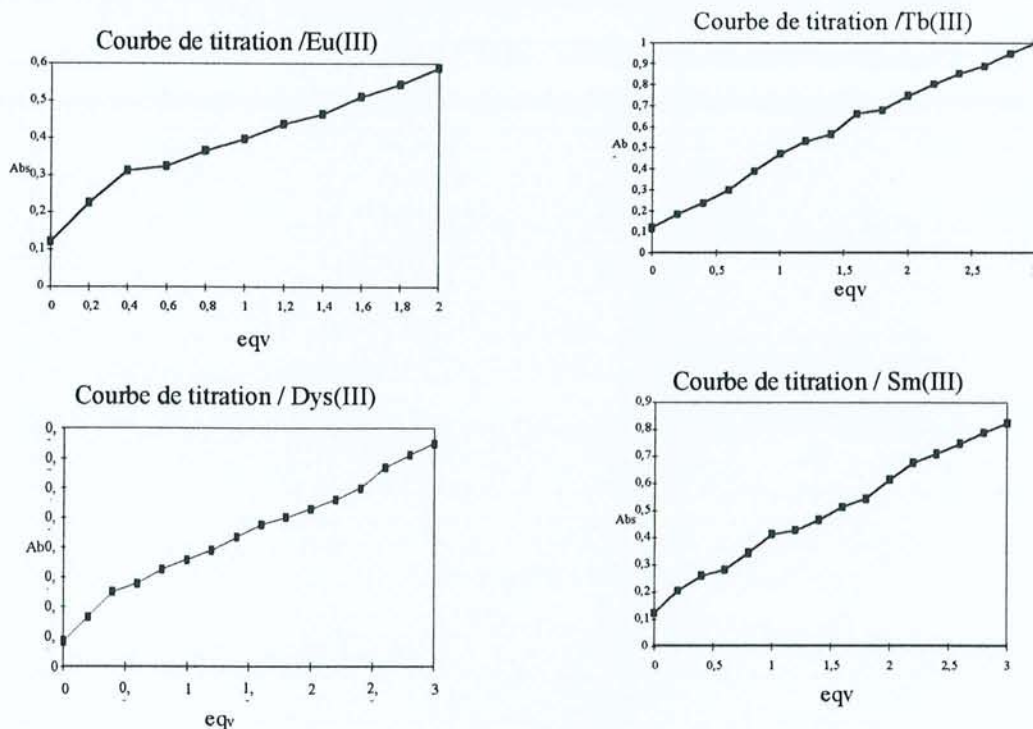
Schéma 91

### Etude par spectroscopie UV des propriétés de complexation des podants multicavités

Les podants **31**, **32** et **33**, en solution aqueuse sont titrés par des solutions de différents ions, lanthanides tels que :  $\text{Eu}^{3+}$ ,  $\text{Tb}^{3+}$ ,  $\text{Sm}^{3+}$ ,  $\text{Dy}^{3+}$  et  $\text{Gd}^{3+}$ . Dans le cas du composé **33**, nous avons également titré par des cations de métaux de transition tels que le  $\text{Co}^{2+}$  et le  $\text{Cu}^{2+}$  et dans le cas de **32**, par du  $\text{Fe}^{2+}$ .

Les spectres des podants **31** (dimère), **32** (trimère) et **33** (tétramère) présentent respectivement deux bandes d'absorption de faible intensité à 245 et 288 nm (la résolution entre les deux bandes est peu visible dans le cas de **31** et **33**). Le spectre du composé **32** montre cependant une résolution bien marquée des absorbances à  $\lambda_{\text{max}} = 245$  et 288 nm (transitions  $\pi \rightarrow \pi^*$  et  $n \rightarrow \pi^*$  des carbonyles dans l'UV à 245 nm ( $\epsilon = 8200 \text{ L.mol}^{-1}.\text{cm}^{-1}$ ) et 288 nm ( $\epsilon = 9100 \text{ L.mol}^{-1}.\text{cm}^{-1}$ )), par rapport aux autres termes. Dans le cas des podants **31**, **32** et **33**, la titration par les cations lanthanides a montré une modification du spectre d'absorption indiquant une probable complexation illustrée par l'augmentation régulière d'une bande d'absorption centrée à 271 nm

sans montrer de point remarquable, ni atteindre de plateau. Nous représentons ci-après à titre d'exemple les courbes de titration du composé **33**.



Courbes de titration UV/Vis du composé **33** respectivement par le l'Eu(III), le Tb(III), le Dy(III) et le Sm(III) à 271 nm dans un tampon HEPES 0,05 M ; la concentration en ligand est de  $1,0 \times 10^{-5} \text{ mol.L}^{-1}$ .

L'addition a été poussée jusqu'à 3 voire 4 équivalents du lanthanide par rapport à la concentration en ligand. L'augmentation quasi linéaire (aux incertitudes près) ainsi que l'absence de point isobestique rend impossible la détermination d'une quelconque stœchiométrie d'un complexe bien défini. La titration par les métaux de transition Co(II) et Cu(II) du composé **33**, donne un résultat similaire.

#### *Études par fluorescence des complexes de lanthanides du podant **33***

La préparation des complexes de lanthanides du podant **33** s'effectue par simple agitation de 1,2 équivalent de chlorure d'Europium(III) avec 1,0 équivalent de **33** dans un mélange MeOH / H<sub>2</sub>O (4/1), durant 24h (Schéma 96).

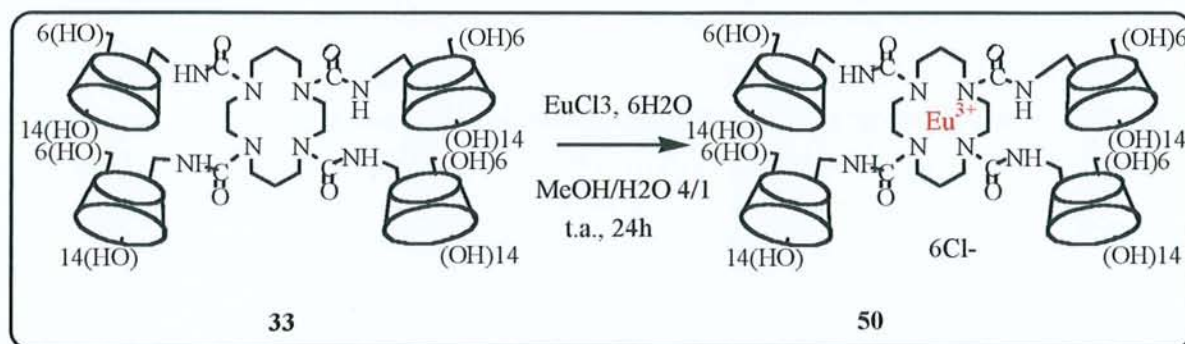
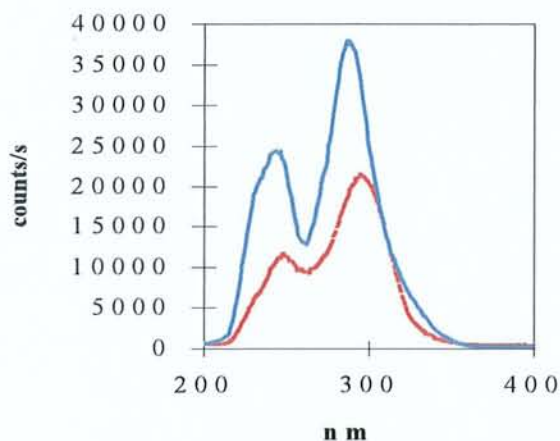


Schéma 92

Le complexe **50** est obtenu pur sous forme de paillettes roses par cristallisation d'une solution méthanolique. La mesure de sa masse par SMES ne fournit pas, dans les conditions de l'expérience, l'ion moléculaire du complexe (celui-ci est probablement dissocié sous l'effet de l'ionisation), nous obtenons, uniquement dans ce cas, la masse correspondant au ligand **33**. Le spectre d'excitation de **50** dans le MeOH présente des maxima à 248 et 295 nm.

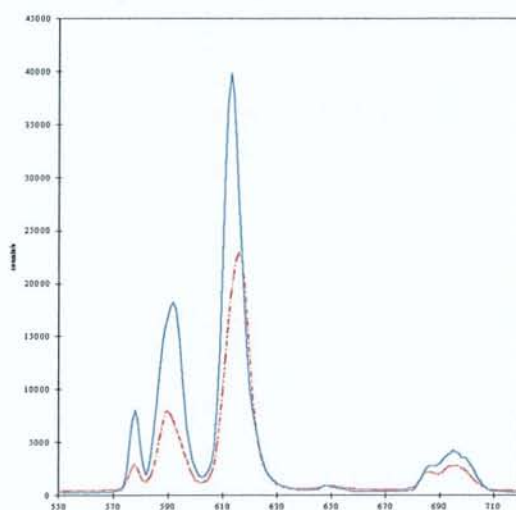


Spectre d'excitation de **50**. (---) dans D<sub>2</sub>O ; (---) dans MeOH ;  $c = 1.0 \cdot 10^{-5} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$



Un léger déplacement bathochrome est enregistré avec l'augmentation de la polarité du solvant (solvatochromie) dans l'eau ou l'eau deutériée.

Concernant le spectre d'émission du composé **50**, l'excitation à 295 nm entraîne une émission de l'ion  $\text{Eu}^{3+}$  via le processus de conversion de l'énergie Absorption – Transfert d'Energie – Emission (A – TE – E). Les raies correspondantes aux transitions  $^5\text{D}_0 \rightarrow ^7\text{F}_j$  ( $J = 1, 2, 3, 4$ ) observées sont identiques dans le MeOH ou dans  $\text{D}_2\text{O}$  ceci indique un système de coordination similaire de l'ion dans les deux solvants.



Spectre d'émission de **50**. (---) dans  $\text{D}_2\text{O}$  ;  
(---) dans MeOH ;  $c = 1.0 \cdot 10^{-5} \text{ mol.L}^{-1}$

La durée de vie du complexe  $\tau$  mesurée est de 0,66 ms dans le MeOH et de 3,03 ms dans  $\text{D}_2\text{O}$ . Une extinction totale de fluorescence (90%) est observée après dissolution de **50** dans l'eau, indiquant un processus de désactivation vibronique efficace et probablement aussi une stabilité précaire du complexe en milieu aqueux.

Les complexes d'autres ions lanthanides tels que le Sm(III), le Dy(III) et le Tb(III) ont montré en solution des spectres de raies d'émission de fluorescence correspondants aux différents ions. Tous les complexes présentent apparemment et jusqu'à plus ample information les mêmes caractéristiques physico-chimiques. De manière inconstante une certaine instabilité a cependant été remarquée lors du traitement de purification (perte de la couleur de fluorescence caractéristique de l'ion) sans que l'on ait pu, pour le moment, en éclaircir complètement l'origine.

## Etudes des complexes du podant à unités bis-hétérocycliques

Les recherches se sont orientées durant ces dernières années vers l'utilisation de ligands qui montrent une intense bande d'absorption dans la région proche de l'UV et qui ont leur plus bas état excité suffisamment haut pour être capable de transférer leur énergie d'excitation au niveau d'émission de fluorescence  $^5D_0$  de l' $\text{Eu}^{3+122,123,124,125,126}$ . L'unité chromophorique 2,2'-bipyridine (bpy) satisfait à ces conditions parce qu'elle montre une intense bande d'absorption  $\pi-\pi^*$  à 280 nm et son état excité le plus bas ( $\pi-\pi^*$ ) à  $\epsilon = 23000 \text{ cm}^{-1}$ .

L' $\text{Eu}^{3+}$  montre une coordination plus forte pour l'eau que pour les bpy ainsi en solution aqueuse, les complexes d' $\text{Eu}^{3+}$  d'un simple ligand bpy ne sont pas stables. C'est pourquoi, il est nécessaire de synthétiser des ligands multidendate préorganisés, composés de deux ou plus unités bpy.

Cependant, l'équipe de Deschenaux<sup>127</sup> a décrit un nouveau système photoactif combinant les propriétés de reconnaissance moléculaire d'une cyclodextrine et les propriétés de fluorescence d'une unité 2,2'-bipyridine. Les auteurs ont montré que le greffage d'une unité bpy sur une Cd permet d'accéder à un système possédant de nouvelles propriétés. Ils ont ainsi réalisé une "communication" (c'est-à-dire le transfert d'électrons ou de photons) entre un substrat complexé dans la Cd avec un métal photoactif complexé par la bpy (Schéma 93).

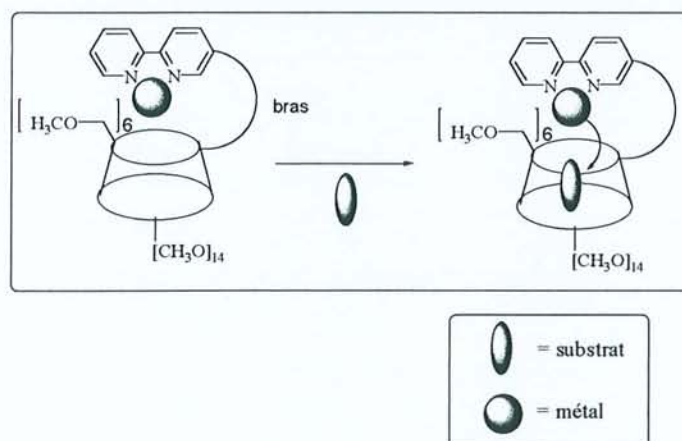


Schéma 93

<sup>122</sup> Alpha, B. ; Balzani, V. ; Lehn, J.-M. ; Perathoner, S. ; Sabbatini, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* 26, **1987**, 1266

<sup>123</sup> Pietraszkiewicz, M. ; Pappalardo, S. ; Finicchiario, P. ; Mamo, A. ; Karpiuk, J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1989**, 1907

<sup>124</sup> Harrowfield, J.M. ; Odgen, M.I. ; White, A.H. ; Wilner, F.R. *Austr. J. Chem.* 42, **1989**, 949

<sup>125</sup> Gudgin Templeton, F.F. ; Pollak, A. *J. Luminescence* 43, **1989**, 195

<sup>126</sup> Alpha, B. ; Ballardini, R. ; Balzani, V. ; Lehn, J.-M. ; Perathoner, S. ; Sabbatini, N. *Photochem. Photobiol.* 52, **1990**, 299

<sup>127</sup> Deschenaux, R. ; Harding, M. M. ; Ruch, T. *J. Chem. Soc. Perkin. Trans. 2* **1993**, 1251



Signalons, dans le même esprit, les travaux effectués récemment par Pellet-Rostaing et coll.<sup>128</sup> consacrés à la synthèse de systèmes sélectifs de complexation des métaux sur la base de motifs [calix[n]arènes et calix[n]résorcinarènes-6,6'-diméthyl-2,2'-bipyridine].

C'est dans ces deux optiques, que nous avons synthétisé le podant **39** comportant plusieurs unités bis-hétérocycliques (5-méthyl-2,2'-bipyridines) greffées sur une plate-forme de type cyclodextrine. Cette nouvelle entité diffère structurellement des analogues calixaréniques et du produit monosubstitué en plusieurs points, principalement dans le fait que la couronne des fonctions urées reliant les unités bipyridine à la cyclodextrine (endocavité hydrophobe) est ici susceptible de s'organiser aussi, pour offrir un second site de complexation pour les cations (Schéma 94).

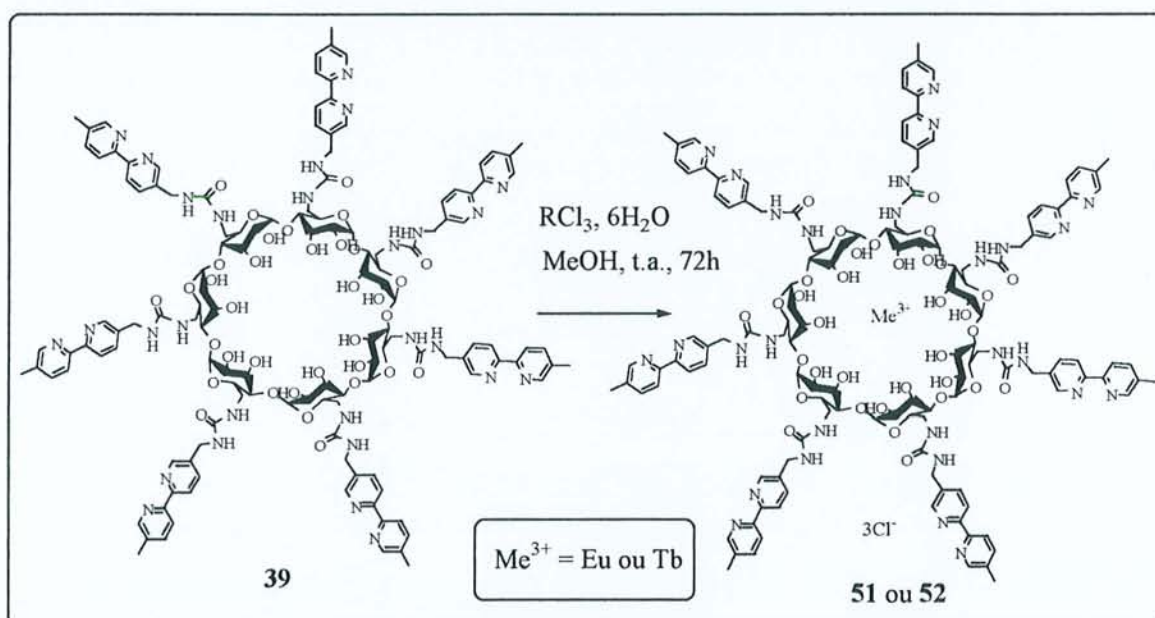


Schéma 94

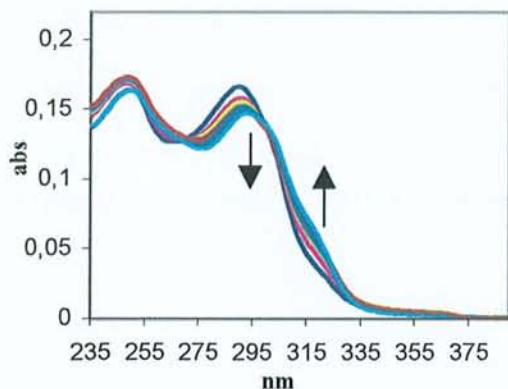
Ainsi les complexes d'Eu(III) et de Tb(III) du composé **39** ont été réalisés. Ceux-ci sont obtenus par agitation de 1,2 équivalents d' $EuCl_3,6H_2O$  ou de  $TbCl_3,6H_2O$ , et de 1,0 équivalent du composé **39** dans du méthanol à reflux pendant trois jours.

Les complexes sont précipités par diffusion de diéthyléther dans le méthanol.

Les spectres électroniques du ligand dans le méthanol montrent deux maxima dans la région UV : à 254 nm ( $\pi-\pi^*$ ) et 292 nm ( $\pi-\pi^*$  et  $n-\pi^*$ ) (bipyridine + urée) (Schéma 95).

<sup>128</sup> Pellet-Rostaing, S. *thèse de l'Université Claude Bernard, Lyon 1* 1997.





Spectre d'absorption du ligand **33** dans le MeOH.

$C_{39} = 1,0 \cdot 10^{-5} \text{ mol.L}^{-1}$ .  $\text{Eu}^{3+}$ :  $C = 0$  à  $1,8$  équiv.  $\epsilon_{\text{max}}(292) = 16500 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$ .

Les flèches indiquent le sens d'évolution du spectre lorsque le nombre d'équivalents d' $\text{Eu}^{3+}$  augmente.

Schéma 95

Ainsi, l'addition d' $\text{Eu(III)}$  au ligand **39** fait apparaître un déplacement bathochrome du maximum d'absorption 292 nm vers 295 nm, un point isobestique à 300 nm et une bande de transfert de charge (LMCT) à 320 nm indiquant la coordination effective du cation lanthanide avec apparition d'une nouvelle espèce et la réorganisation spatiale du ligand **39**. Le complexe  $[\text{EuL}^1]^{3+}$  **51** possède une stœchiométrie [1:1] (déterminée par la courbe de titration) Ce résultat a été également observé pour le complexe de  $\text{Tb(III)}$  **52**.

L'excitation de **51** à 295 nm entraîne l'émission sous forme d'un spectre de raie du cation lanthanide  $\text{Eu}^{3+}$  via le processus de conversion de la lumière : absorption- transfert d'énergie – émission (A-TE-E) (Schéma 96). Un résultat similaire est observé pour le  $\text{Tb(III)}$ .

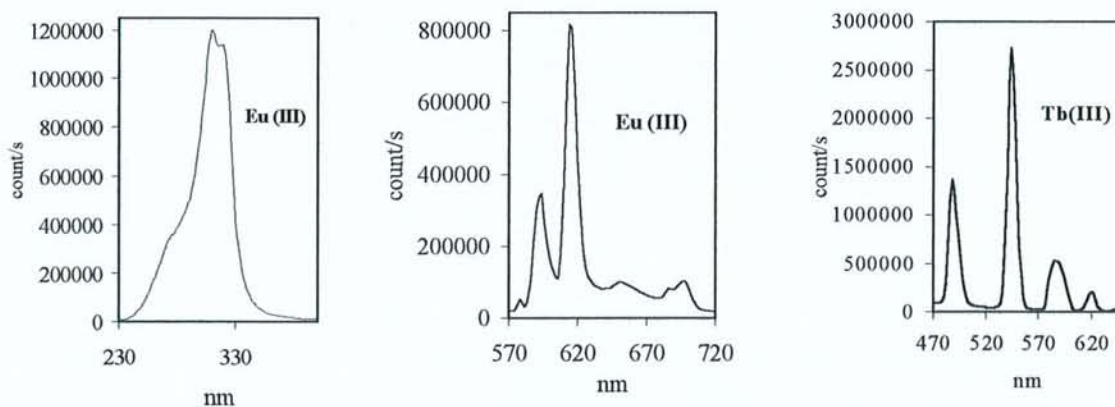


Schéma 96

Le schéma 96 représente le spectre d'excitation du complexe d'Eu(III) et les spectres d'émission des complexes d'Eu(III) et de Tb(III) du podant **39** dans le méthanol. La concentration en complexe est de  $1,0 \cdot 10^{-5} \text{ mol.L}^{-1}$ .

Nous observons sur ces spectres les transitions  $^5D_0 \rightarrow ^7F_J$  ( $J = 1, 2, 3, 4$ ) (par exemple avec l'Eu(III)). Ceci est observé aussi bien dans le méthanol anhydre ou non.

En respectant la solubilité des complexes, l'addition d'eau entraîne une légère extinction de fluorescence, indiquant un processus de désactivation vibronique mais qui ne semble pas ici affecter la stabilité des complexes.

Nous observons également une augmentation de l'intensité de la transition  $^5D_0 \rightarrow ^7F_2$  dans le cas du complexe d'Eu(III), indiquant probablement l'existence d'une dissymétrie moléculaire propre du complexe ainsi que la présence de molécules de solvant affectant le site de coordination de l'ion. Cette dissymétrie n'est pas retrouvée dans le cas du Terbium pour lequel les intensités relatives des différentes transitions sont respectées indiquant dans ce cas plutôt une certaine symétrie de coordination. Notons également que le transfert d'énergie est trois fois plus efficace dans le cas du Terbium par rapport à l'Europium.

La coordination de l'ion Eu(III) et des lanthanides en général dans ce ligand implique exclusivement des carbonyles et des azotes des groupements urée, lesquels déterminent un site de liaison que l'on peut qualifier de "dur" (ou hard) au contraire d'un site de liaison "mou" (ou soft) déterminé par les unités bipyridine externes qui ne sont pas impliquées.

Nous représentons schématiquement cette complexation car en général, les bpy sont connues par ailleurs comme étant de bons complexants des ions lanthanides, sauf dans le cas où des sites oxygénés entrent en compétition.

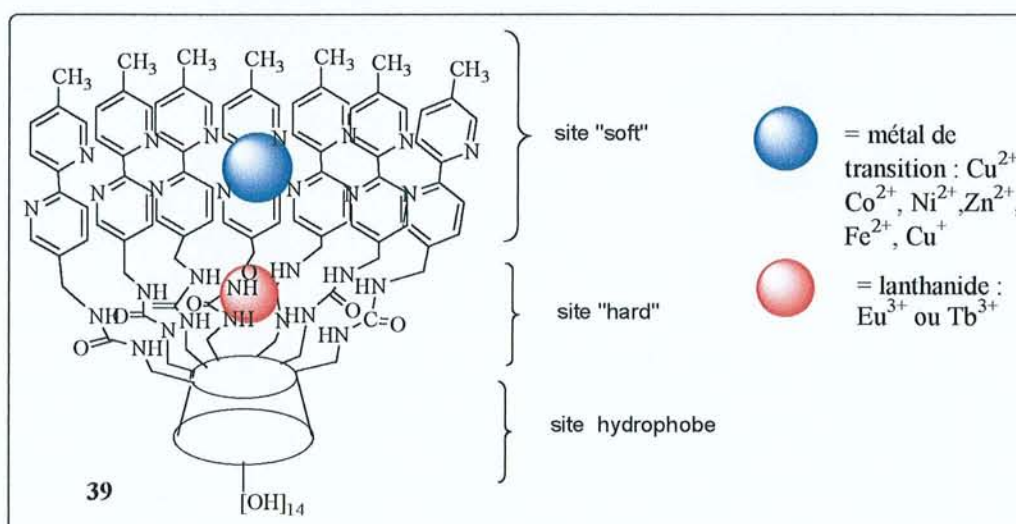


Schéma 97



Beaucoup de données expérimentales et d'éléments issus de la littérature militent en faveur de cette sélectivité de coordination. Premièrement, la fréquence IR  $\nu(\text{CO-NH})$  est déplacée de  $1645 \text{ cm}^{-1}$  pour le ligand libre à  $1635 \text{ cm}^{-1}$  pour les complexes de lanthanides indiquant leur implication dans la coordination. Deuxièmement, la théorie générale des acides et bases "dur-mou" classe les ions lanthanides comme des acides "durs" dans l'échelle de référence, lesquels préfèrent donc se coordiner aux centres oxygénés plutôt qu'aux azotes et troisièmement, nous pouvons nous référer d'une part à nos premiers travaux sur les analogues uréido-cyclam<sup>64</sup> et sur d'autres travaux de la littérature dans lesquels des sélectivités de coordination similaires ont été démontrées pour les lanthanides, en particulier dans l'exemple du complexe triple hélice hétérodinucléaire  $[\text{Eu(III)/Zn(II)}]^{129}$ , dans lequel l'ion europium est coordonné sélectivement à trois carbonyles des fonctions amides et à six azotes hétérocycliques alors que l'ion  $\text{Zn}^{2+}$  est hexacoordiné aux seuls six azotes hétérocycliques formant le complexe.

Nous n'avons pu à ce jour, faute de matériel en quantité suffisante, obtenir des monocristaux des complexes permettant la détermination des structures RX. La synthèse de quantités plus importantes est désormais en cours dans cet objectif. De plus, une étude exhaustive en spectrométrie de masse electrospray de ceux-ci est actuellement enclenchée.

Dans un second temps, nous avons réalisé des études de complexation des métaux de transition. L'objectif était ici de vérifier l'hypothèse selon laquelle des complexes binucléaires lanthanide/métaux de transition pouvaient être obtenus et caractérisés à partir du ligand **39**.

Nous avons donc vérifié la présence effective de deux sites sélectifs distincts de complexation dans le ligand **39** en nous appuyant sur la classification des métaux selon la théorie "hard and soft" et les travaux effectués antérieurement par Shanzer<sup>130</sup>. Concernant ces derniers, l'auteur a rapporté dès 1995 la synthèse d'interrupteurs supramoléculaires basés sur l'oxydo-réduction  $\text{Fe}^{2+} \leftrightarrow \text{Fe}^{3+}$  dans des ligands s'organisant en triple hélice par complexation. Dans ces ligands le Fer peut occuper un ou deux sites de complexation distincts comme le montre le schéma **98**.

<sup>129</sup> Piguet, C. ; Bernadinelli, G. ; Bünzli, J.-C.G. ; Petoud, S. ; Hopfgartner, G. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1995**, 2575

<sup>130</sup> Zelikovich, L. ; Libman, J. ; Shanzer, A. *Nature* **374**, **1995**, 790



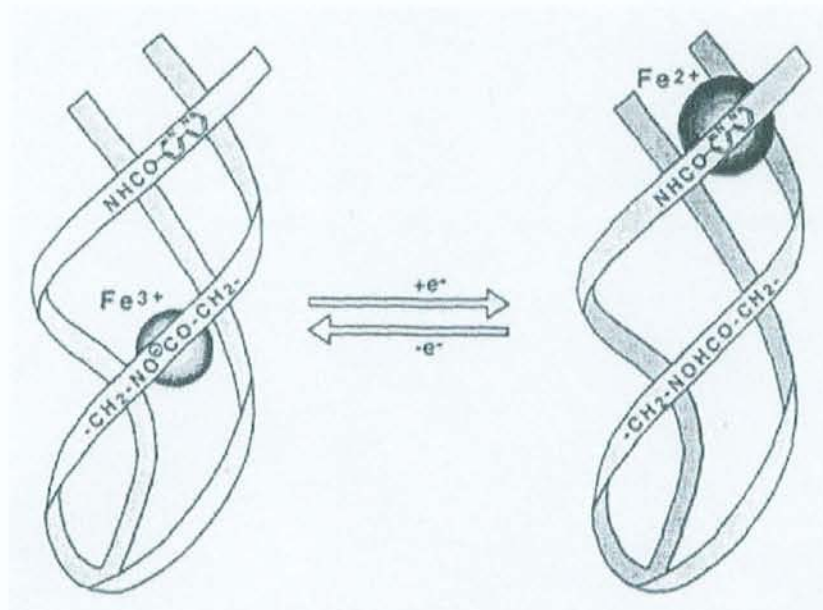


Schéma 98

Une translocation réversible de l'ion Fer entre les deux sites, que l'auteur qualifie de "mou" en ce qui concerne les unités bipyridine externes et de "dur" en ce qui concerne les fonctions hydroxamate, est réalisée par une oxydation ou une réduction chimique provoquée par un agent chimique externe. Cette translocation effectuée par le Fe(II) (mou ou frontière) et le Fe(III) (dur) a été mise en évidence par l'évolution du spectre UV/vis du ligand en présence des deux espèces ioniques. Nous avons donc tenté une étude similaire à partir de notre ligand (Schéma 103). Dans un premier temps, la titration du ligand **39** est effectuée par le Fe(III) afin d'étudier le comportement et la stœchiométrie du complexe puis vient l'étape de réduction de Fe(III) en Fe(II) par l'acide ascorbique. Cette expérience est alors effectuée dans l'autre sens : titration du ligand **39** par le Fe(II) et oxydation en Fe(III) par le persulfate d'ammonium.

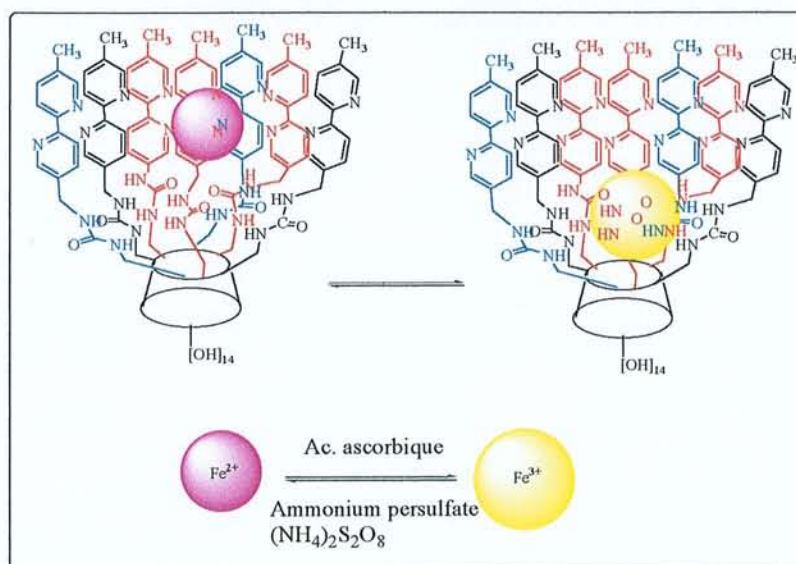
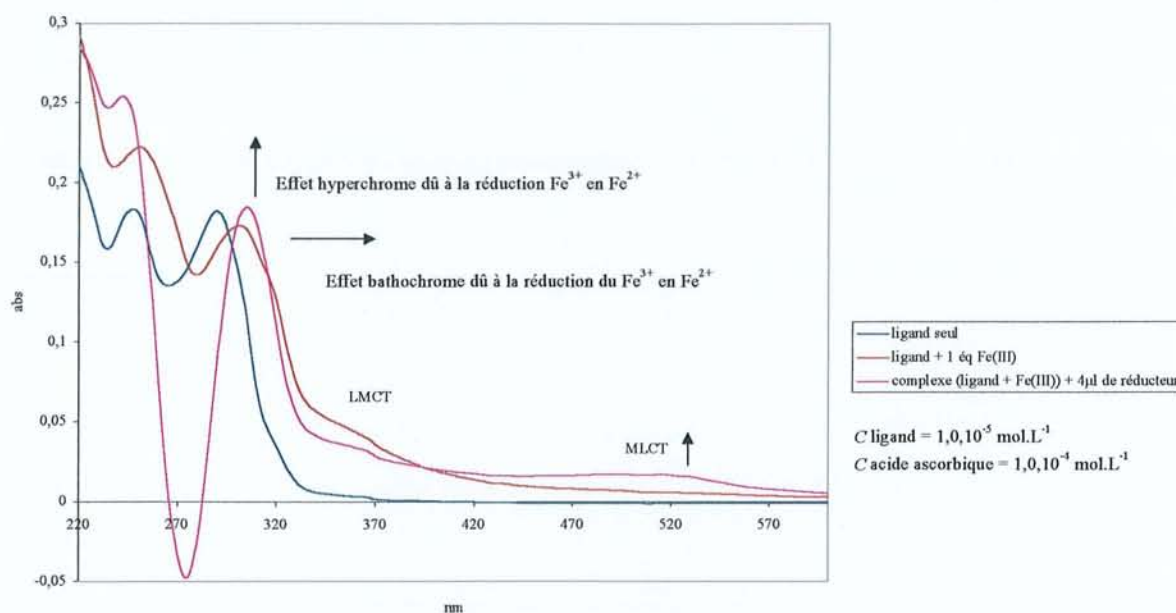


Schéma 99



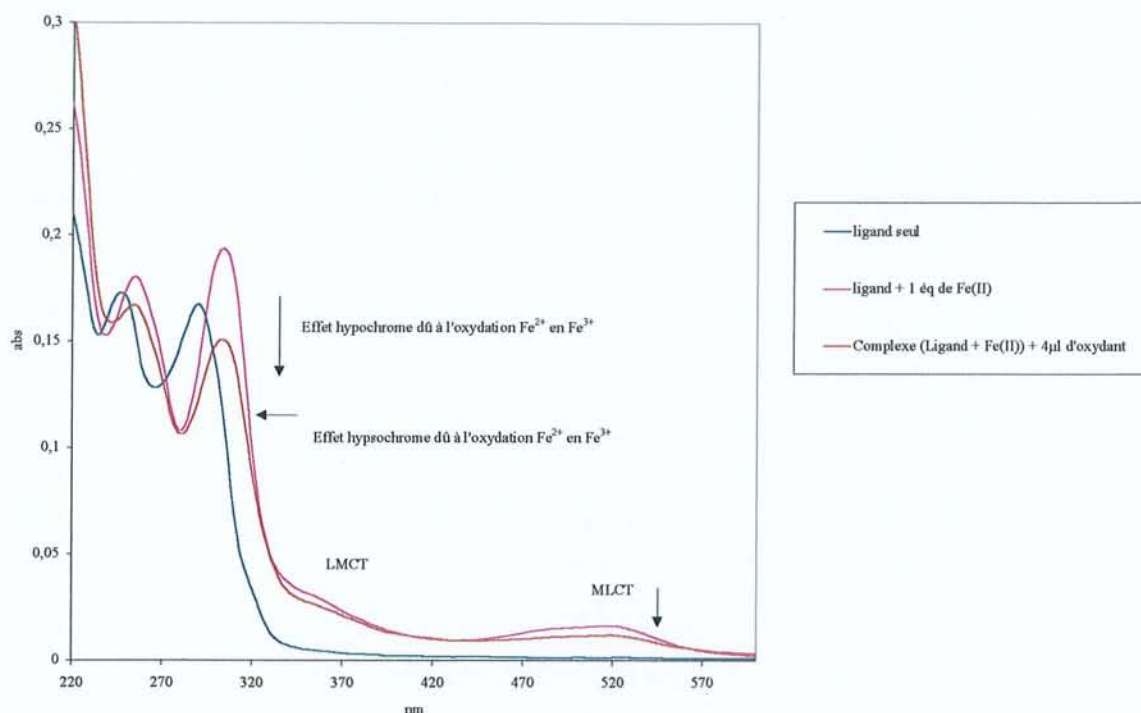
Complexe [1:1] de [L39-Fe<sup>3+</sup>] et courbe de réduction du Fe<sup>3+</sup> en Fe<sup>2+</sup> par de l'acide ascorbique

La courbe de titration en présence de Fe<sup>3+</sup> montre que l'on a, à nouveau, affaire à une stœchiométrie [1:1]. Nous pouvons voir aussi que le Fe<sup>3+</sup> classé dans les acides "durs" possèdent le même comportement et se complexent de la même façon que l'Eu<sup>3+</sup> c'est-à-dire au niveau des carbonyles et azotes des fonctions urée vers 295 nm, donc dans le site "dur" de la molécule conformément aux prévisions de la théorie.

L'addition d'acide ascorbique au milieu, entraîne instantanément un déplacement bathochrome et hyperchrome du spectre UV vers 305 nm indiquant la réduction de Fe<sup>3+</sup> en Fe<sup>2+</sup> et le changement de localisation du métal. Le Fe<sup>2+</sup> est considéré comme un métal "mou" et donc, selon la même théorie, se localise dans le site "mou" du ligand, c'est-à-dire dans les unités bipyridine. De plus, nous pouvons voir apparaître la transition MLCT (Metal to ligand charge transfer) correspondant aux transitions des orbitales d du métal dans le rouge, vers 500-520 nm. Parallèlement, on observe macroscopiquement l'apparition d'une couleur rose pâle qui correspond à la formation d'un complexe du Fe<sup>2+</sup>.

Dans un second temps, nous avons démontré la réversibilité du système par l'expérience inverse à savoir titration par le Fe<sup>2+</sup> et oxydation en Fe<sup>3+</sup> par le persulfate d'ammonium.





Complexe [1: 1] de [L 39- Fe<sup>2+</sup>] conc. 10<sup>-5</sup> mol.L<sup>-1</sup> et courbe d'oxydation du Fe<sup>2+</sup> en Fe<sup>3+</sup> par le persulfate d'ammonium

Les spectres UV enregistrés montrent que le Fe<sup>2+</sup> vient se complexer sélectivement au niveau des bipyridines externes.

Ce résultat est conforme à la théorie "dur/mou", puisque le Fe<sup>2+</sup> est un métal plus "mou" dans la classification qui se complexent donc dans le site "mou" formé par les bipyridines.

Nous avons ensuite réalisé l'oxydation du Fe<sup>2+</sup> en Fe<sup>3+</sup> par une solution de persulfate d'ammonium. Pour obtenir une oxydation suffisamment rapide, un apport d'énergie (chauffage à 70°C) est nécessaire. Après 30 minutes de réaction, le spectre évolue dans le sens attendu mais la réaction reste incomplète par rapport à celle obtenue en réduction.

L'oxydation en Fe<sup>3+</sup> provoque les effets inverses de ceux obtenus lors de la réduction.

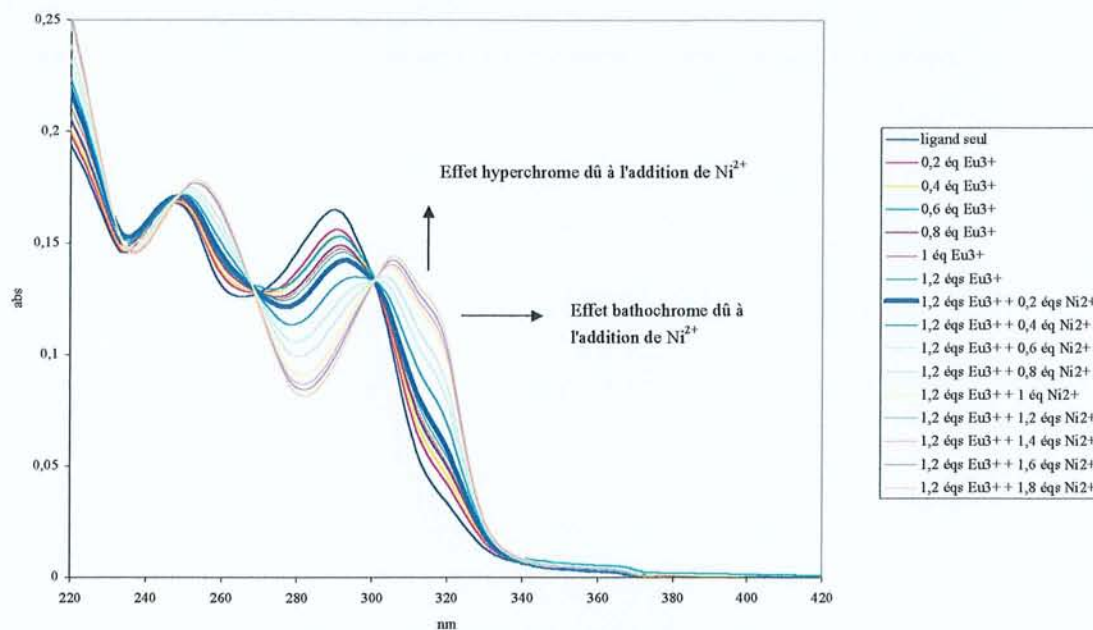
### Formation des complexes binucléaires

Après avoir démontré la présence effective de deux sites de complexation sélectifs dans **39**, nous avons mené des expériences de titration par des couples de métaux. Une première titration est effectuée par un ion lanthanide (Eu(III) ou Tb(III)) puis une seconde titration est alors initialisée avec un métal de transition.

Les titrations ont été réalisées dans le méthanol (solvant non coordonnant) et le contre anion est toujours l'ion chlorure. Les titrations ont également été tentées dans le DMF, mais ce solvant coordonnant montre une influence significative sur la stœchiométrie et la formation des

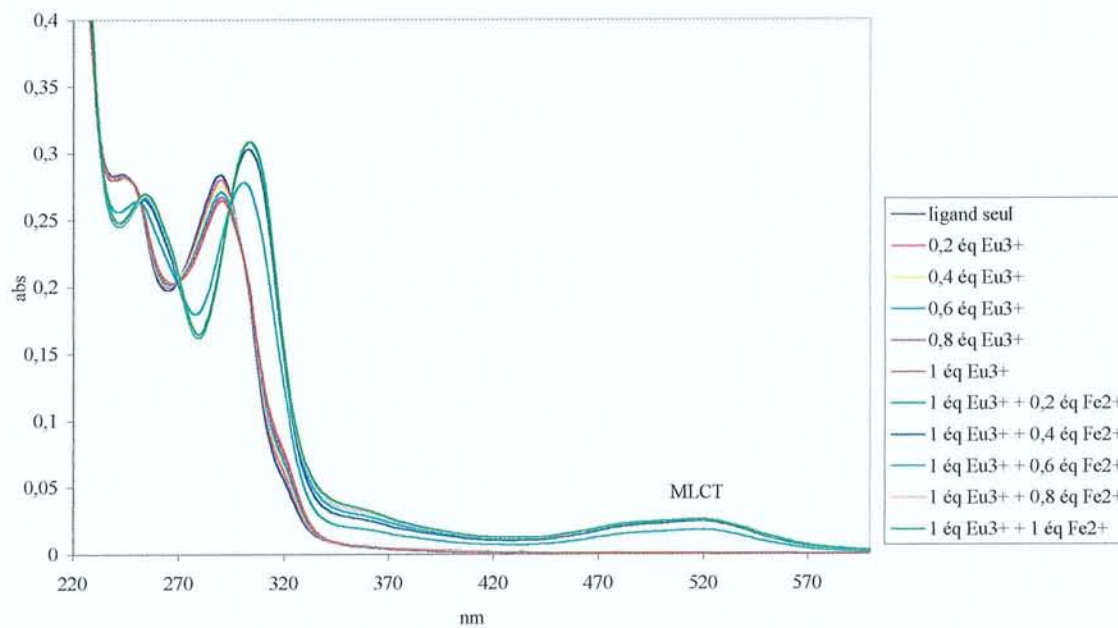
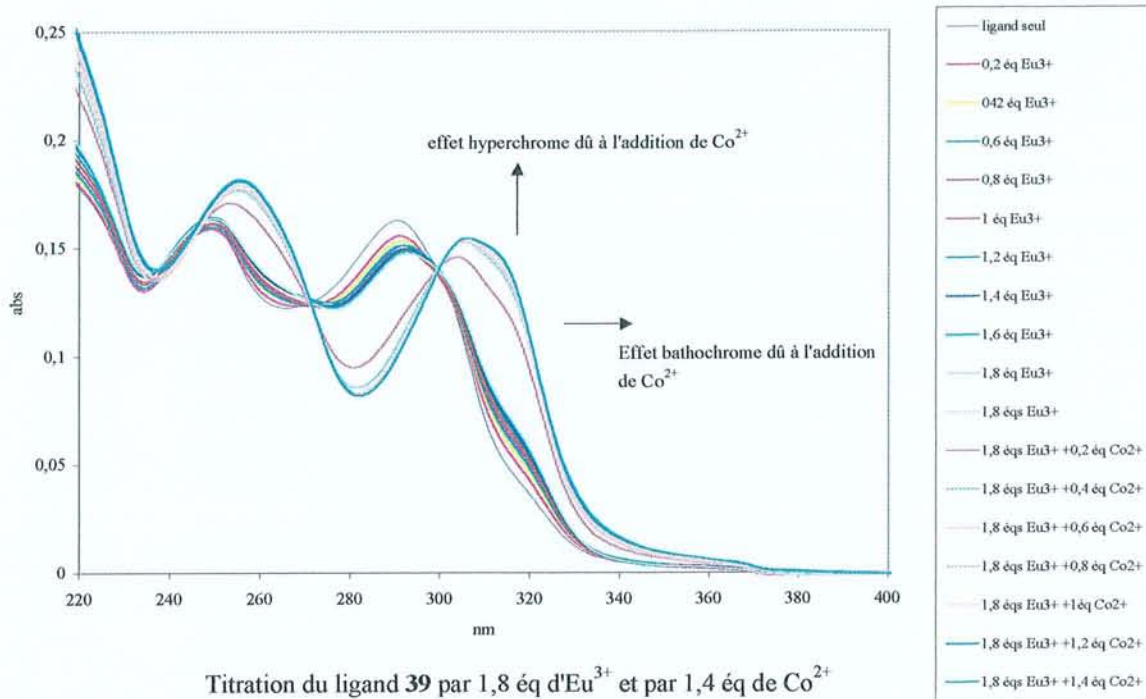


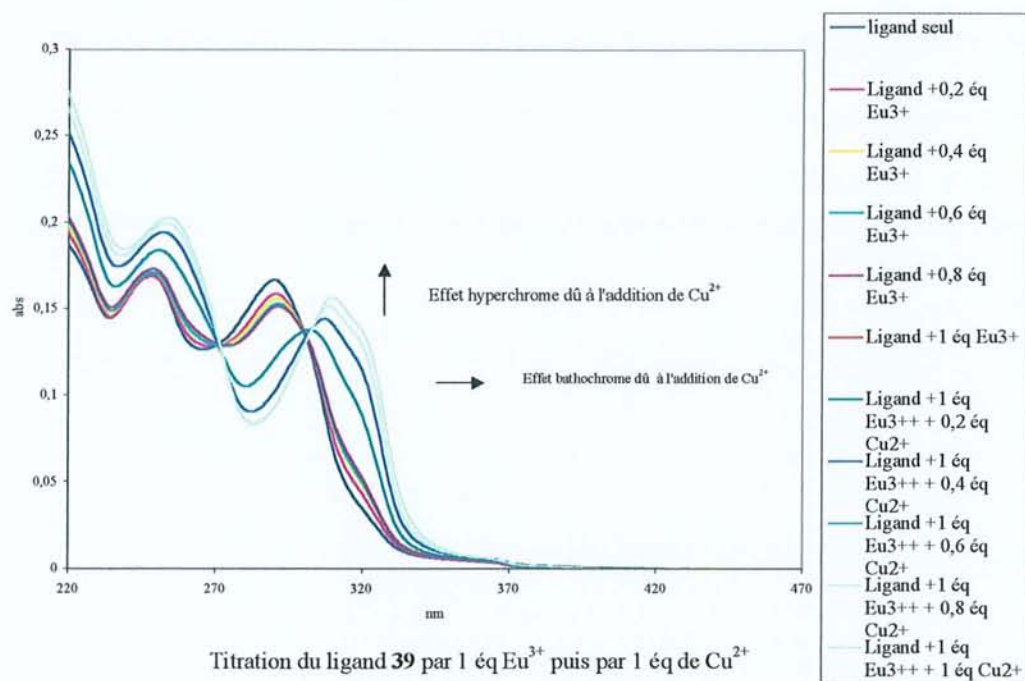
complexes de lanthanide. En particulier, le nombre d'ions lanthanides susceptibles de se coordonner varie jusqu'à 7 cations pour un ligand et il semble que plusieurs types de complexes se forment dans ces conditions de solvant.



Les spectres UV ci-dessus représentent la double titration successive de **39** par l' $\text{Eu}^{3+}$  puis le  $\text{Ni}^{2+}$ . Nous constatons que l'ion  $\text{Eu}^{3+}$  se complexent comme nous l'avons décrit précédemment (au niveau des chromophores carbonyles), donc nous avons léger décalage de 292 à 295 nm du spectre. (léger effet bathochrome) Lors de l'addition du  $\text{Ni}^{2+}$ , le spectre se décale vers les grandes longueurs d'onde (effet bathochrome) à 300 nm avec l'apparition d'un second point isobestique et une LMCT en épaulement à 320 nm indiquant clairement la formation d'un second complexe du  $\text{Ni}^{2+}$  au niveau des unités bipyridines. L'opération inverse, c'est-à-dire d'abord addition du métal de transition (ex,  $\text{Ni}^{2+}$ ) puis addition du lanthanide, conduit respectivement pour chaque cation aux mêmes effets et au même résultat final.

Le  $\text{Co}^{2+}$ , le  $\text{Fe}^{2+}$  et le  $\text{Cu}^{2+}$  se comportent de façon similaire et se complexent avec les bipyridines comme le montrent les spectres UV enregistrés pour chaque couple de métaux.

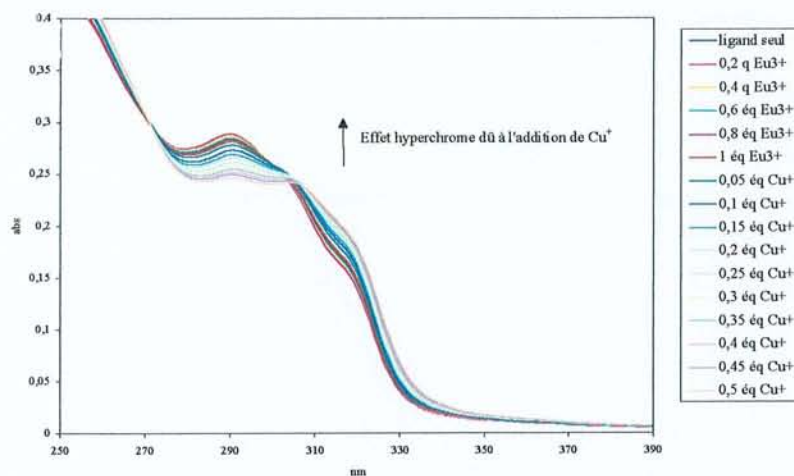




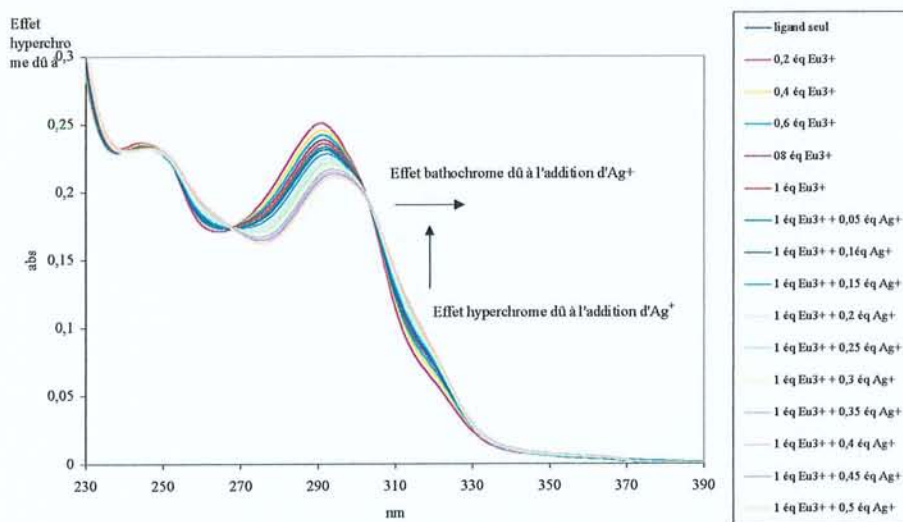
Nous avons pu remarquer qu'un seul équivalent du lanthanide se complexait par molécule de ligand, celui-ci trouvant le nombre suffisant d'atomes coordinants au niveau des fonctions urée pour atteindre la coordinance 9 des lanthanides, notamment du terbium. Lorsque nous titrons par le second métal, nous observons rapidement un tassement de l'absorption du spectre UV à partir de 0,4 à 0,6 équivalents du deuxième métal ajouté, le plateau de saturation étant cependant complètement atteint pour 1 équivalent du second métal.

Ceci indique vraisemblablement que toutes les unités bipyridines ne participent pas à la formation du complexe ou bien que le phénomène de coordination est séquentiel sachant également que le degré de coordination du métal influence directement sur le nombre d'unités bipyridines coordinantes. Dans tous les cas nous n'avons pas enregistré de complexes de stœchiométrie supérieure à l'unité, ce qui signifie l'absence de coordinations externes à la cavité par les unités hétérocycliques. En ce qui concerne les couples des métaux de transition  $\text{Ni}^{2+}$ ,  $\text{Co}^{2+}$ ,  $\text{Cu}^{2+}$  et l'Europium, il paraît raisonnable de penser que trois unités bipyridines représentent le nombre idéal qui permettent à la fois de satisfaire la coordinance 9 du lanthanide et l'hexacoordination des métaux de transition. D'autres métaux tels que le  $\text{Ag(I)}$ , le  $\text{Cu(I)}$  et le  $\text{Zn(II)}$ , montrent, quant à eux, des effets moins intenses au niveau du spectre UV lors de leur addition.

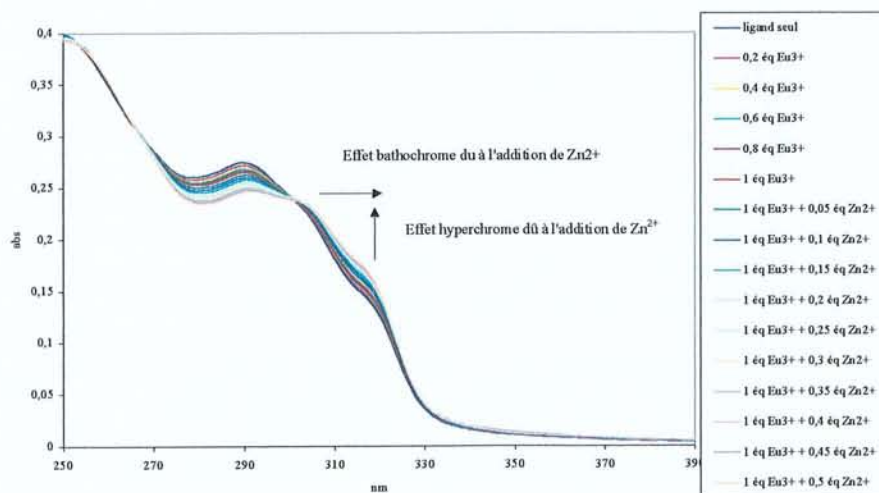




Titration du ligand 39 par 1 éq d'Eu<sup>3+</sup> et par 0,5 éq Cu<sup>+</sup>



Titration du ligand 39 par 1 éq Eu<sup>3+</sup> et par 0,5 éq Ag<sup>+</sup>NO<sub>3</sub><sup>-</sup>



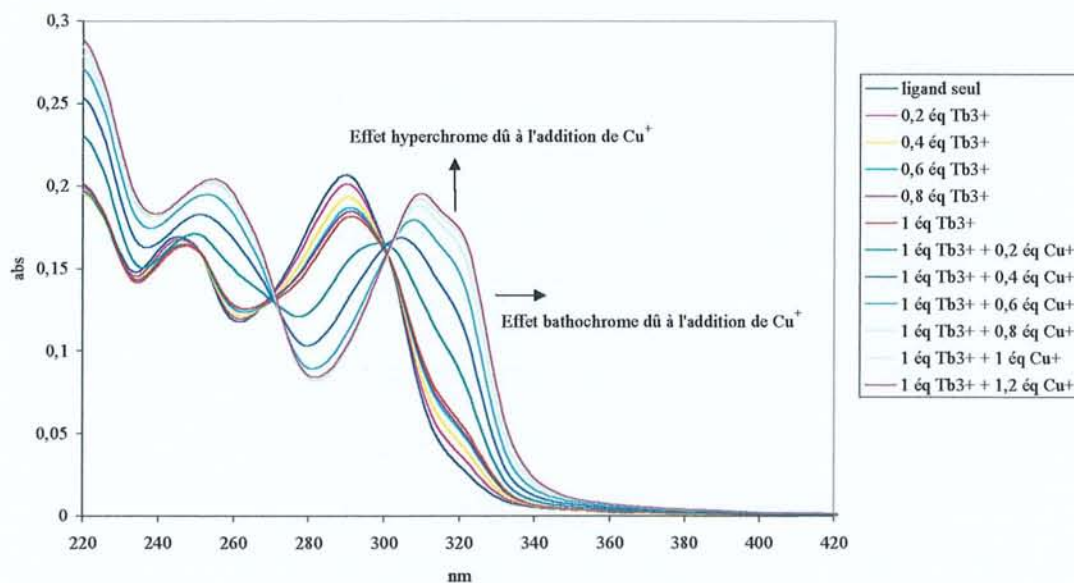
Titration du ligand 39 par 1 éq Eu<sup>3+</sup> puis par 0,5 éq de Zn<sup>2+</sup>

Nous supposons que ces derniers qui sont, plus encore que les précédents, des métaux "mous" dans la classification acide/base se complexent, semble-t-il, paradoxalement, moins bien aux bipyridines que le premier groupe. En réalité, comme semble le confirmer le cas des complexes du  $Tb^{3+}$  (ci-après), la nature de l'ion complexé au niveau des urées influencerait plutôt sur la complexation du second ion (effet allostérique) tel que l'on décrit Nabeshima et coll.<sup>131</sup> à propos de systèmes pseudocryptants binucléaires dans lesquels un contrôle allostérique de l'entrée d'un deuxième cation dans la cavité est asservi par la complexation du premier cation introduit formant la pseudo-cavité.

### Complexation par le Terbium Tb(III)

Les mêmes expériences que précédemment ont été effectuées en titrant tout d'abord **39** par un autre lanthanide : le Tb(III) suivi du second groupe des métaux de transition.

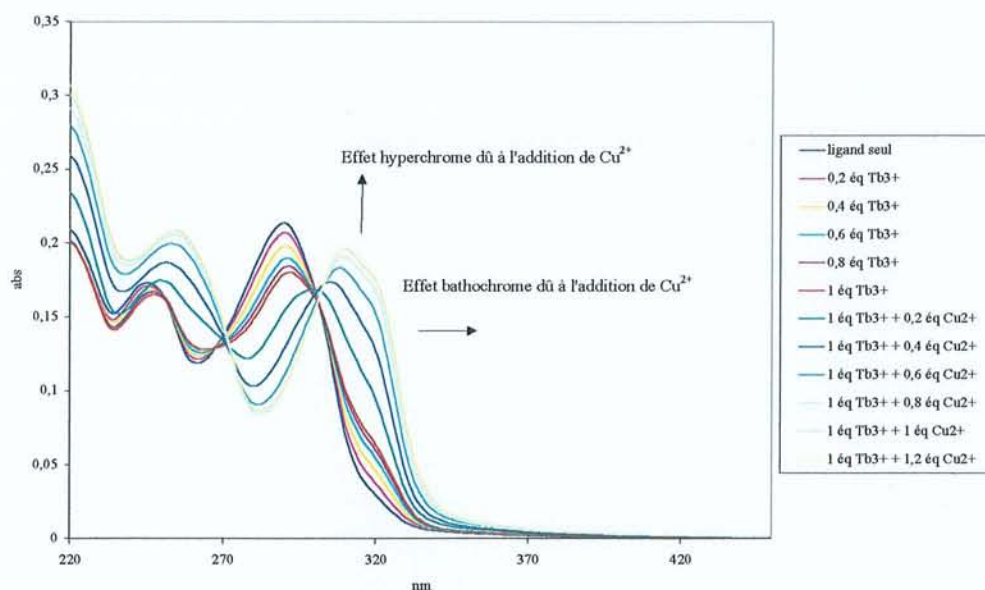
Nous observons un comportement très différent du complexe de Tb(III) vis-à-vis de certains métaux. Ainsi, l'évolution des spectres UV de la complexation du  $Cu^+$  par exemple est conforme à ce que l'on attend au niveau des bipyridines contrairement au cas du complexe d'Eu(III).



Titration du ligand **39** par 1eq  $Tb^{3+}$  et par 1,2 eq de  $Cu^+$

Ainsi la géométrie de coordination des lanthanides Eu(III) et Tb(III) dans le ligand **39** influence sur le mode de complexation du deuxième ion (effet allostérique).

<sup>131</sup> Nabeshima, T.; Inaba, T.; Furukawa, N. *Tetrahedron Lett.* 28, 1987, 6211



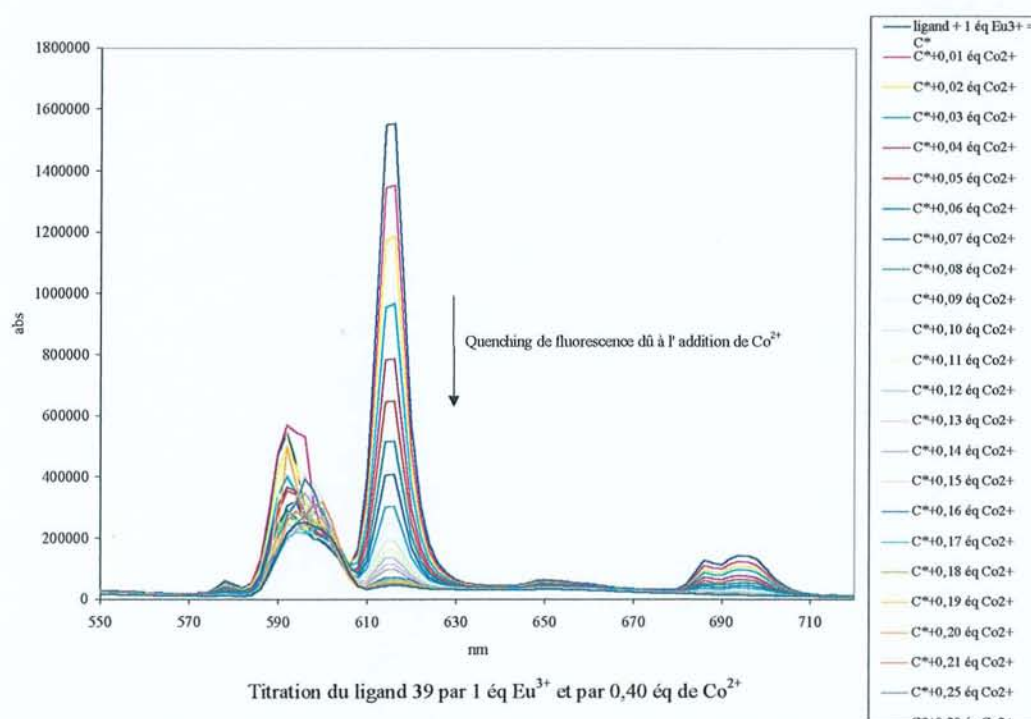
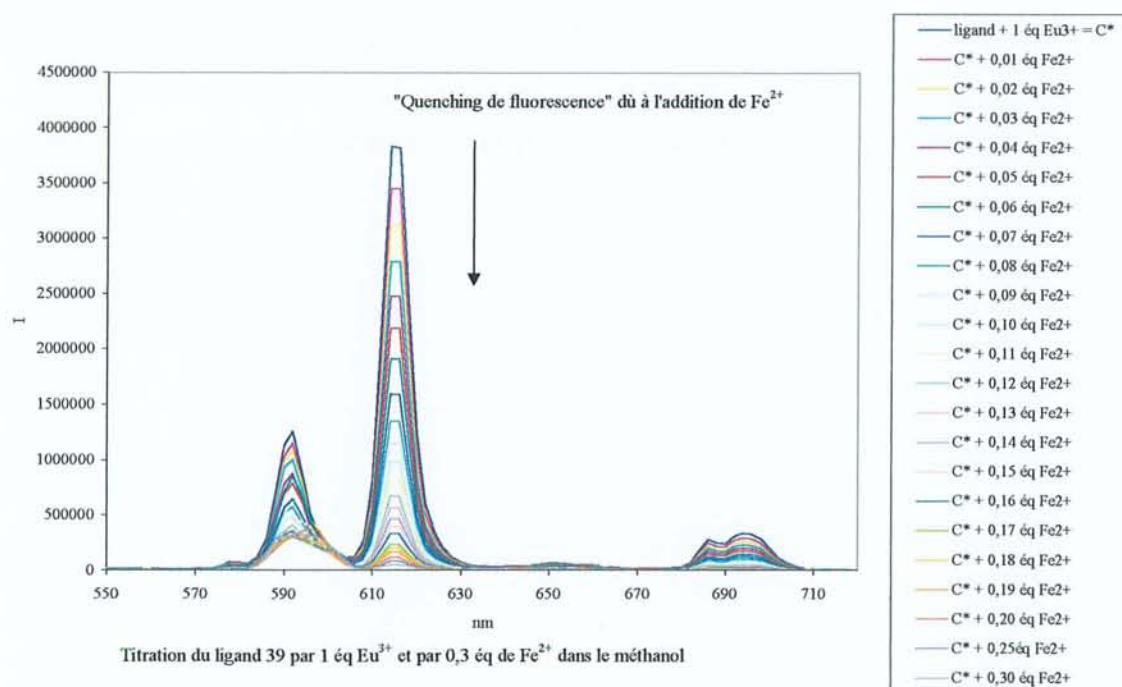
### Etude par spectroscopie de fluorescence

Au regard des résultats obtenus en UV, il devenait intéressant, d'une part, de déterminer les propriétés de fluorescence de ces nouveaux complexes et d'autre part, d'étudier la modulation du signal de fluorescence et les propriétés de transfert d'énergie lumineuse dans ces systèmes en présence du second métal ou d'une molécule organique (ex : un colorant laser).

Nous avons donc étudié les principales caractéristiques photophysiques des complexes [1:1] d'Eu(III) et de Tb(III) du ligand **39** et suivi par fluorescence l'évolution du signal en fonction de la seconde espèce chimique entrant en interaction avec le complexe.

Toutes les mesures ont été effectuées dans les mêmes conditions de concentration et de solvant que celles utilisées pour l'UV. Les métaux de transition sont ajoutés par fractions de 0,01 équivalents par rapport au complexe du lanthanide. Les titrations par Co(II), Fe(II), Ni(II) et Cu(II) ont été réalisées. Les spectres d'émission obtenus dans le cas du  $Fe^{2+}$  et du  $Co^{2+}$  sont illustrés ci-après. L'addition du second métal entraîne une décroissance rapide du signal de fluorescence de l'ion lanthanide ( $Eu^{3+}$ ), toutes les transitions sont atteintes. L'extinction quasi totale étant atteinte pour 0,3 à 0,4 équivalent de métal de transition ajouté.





### Rappels sur le "quenching" collisionnel

Un processus de quenching<sup>132</sup> est un processus qui est compétitif avec le processus spontané d'émission et, de cette manière, raccourcit le temps de demi-vie de la molécule

<sup>132</sup> Rohatgi-Mukherjee, K.K. dans "Fundamentals of Photochemistry". Wiley Eastern limited. New Delhi. 1978

fluorescente. Fondamentalement, les réactions de quenching sont soit des transferts d'énergie soit des processus de transferts électroniques.

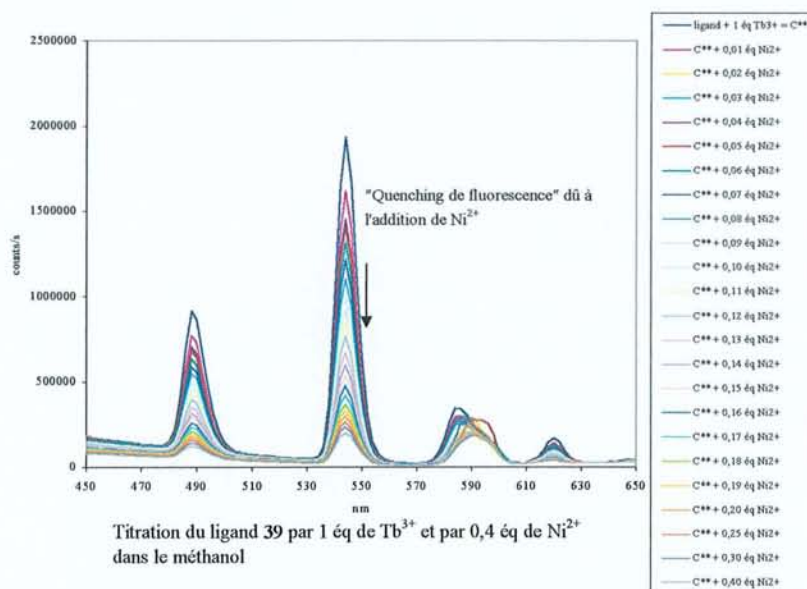
Dans tous les cas, la formation d'un complexe transitoire dans un état excité peut être mis en jeu. Ce complexe peut ou non avoir son émission propre laquelle serait différente de la molécule de départ.

Le phénomène de quenching se traduit pas une perte d'énergie électronique appelée "quenching statique". Tant qu'il n'y a pas de compétition avec le phénomène d'émission, le temps de demi-vie n'est pas affecté.

Ainsi, l'addition de métaux de transition tels que  $\text{Co}^{2+}$ ,  $\text{Cu}^{2+}$ ,  $\text{Ni}^{2+}$  venant se complexer à courte distance de l'ion lanthanide du podant à unités bpy entraîne une extinction de la fluorescence de ce dernier *via* un transfert d'énergie des états excités 5d de l' $\text{Eu}^{3+}$  vers le métal de transition par un processus de désactivation électronique non radiatif.

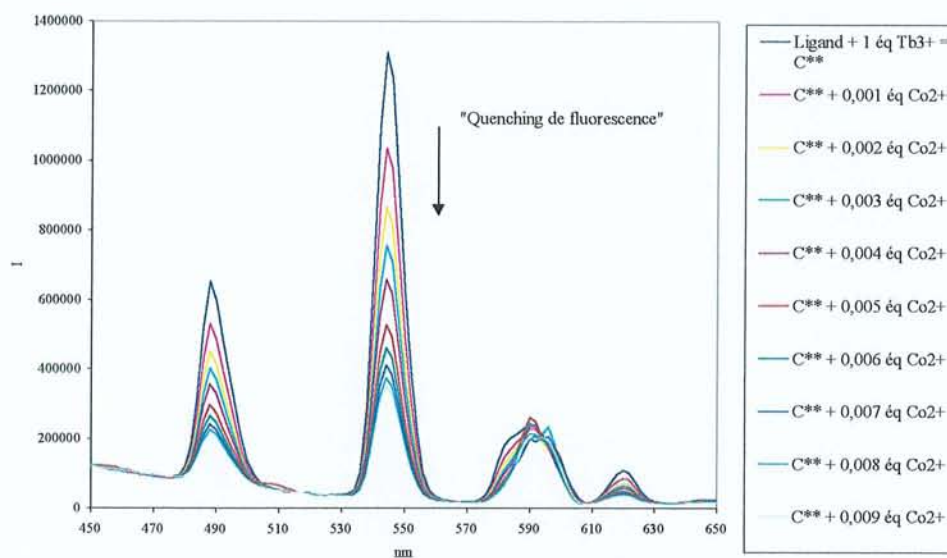
Parmi les tests effectués pour moduler le signal de fluorescence du complexe, nous avons également regardé l'effet de l'addition d' $\text{Y}^{3+}$  à la solution du complexe d'Europium. En effet, il est connu et démontré que pour certains cas de chélates de lanthanide l'addition de l'Yttrium pouvait entraîner une augmentation importante (jusqu'à 100 fois) du signal de fluorescence. Malheureusement, dans le cas présent, cet effet n'a pas cours. Il est probable que l'ion Yttrium n'ait pas accès à la première sphère de coordination de l'Europium, ce qui tendrait une fois de plus à prouver que l'ion lanthanide dans ce complexe est relativement bien protégé du milieu par la sphère de coordination formée par les fonctions urée et l'organisation spatiale du complexe en forme de "tubule" qui en résulte.

Les mêmes expériences ont été réalisées avec le complexe de Tb(III) et les mêmes métaux de transition. Le spectre d'émission obtenu avec l'ion  $\text{Ni}^{2+}$  est donné à titre d'exemple.



Dans tous les cas, nous retrouvons, pour des concentrations identiques, une extinction quasi totale de l'émission de fluorescence du Terbium.

Afin d'apprécier la sensibilité du phénomène, la quantité ajoutée du deuxième ion a été réduite d'une décade (0,001 éq par rapport au complexe) ce qui donne une concentration finale en cobalt de  $1.10^{-8} \text{ mol}^{-1} \cdot \text{L}^{-1}$  à  $1.10^{-7} \text{ mol}^{-1} \cdot \text{L}^{-1}$ .



Titration du ligand **39** par 1 éq de  $\text{Tb}^{3+}$  et par  $\text{Co}^{2+}$  dans le méthanol

Compte tenu de l'intensité du signal de fluorescence enregistré dans ces conditions de concentration et par simple extrapolation, on peut imaginer de pouvoir diminuer la concentration jusqu'à 40 fois en Cobalt, ce qui veut dire que le système serait sensible à une concentration de  $2,5.10^{-10} \text{ mol}^{-1} \cdot \text{L}^{-1}$  en Cobalt, cette valeur étant du même ordre pour les autres métaux.

### *Etude d'un système à effet d'antenne et transfert d'énergie intramoléculaire*

Les dispositifs moléculaires formés d'entités photo-actives ont des propriétés qui définissent la photochimie supramoléculaire. Ces dispositifs sont très organisés du point de vue spatial et énergétique. Ils sont à l'origine de photosignaux par transfert d'énergie (TE) ou d'électron (Te), de fixation d'un substrat, de réactions chimiques.



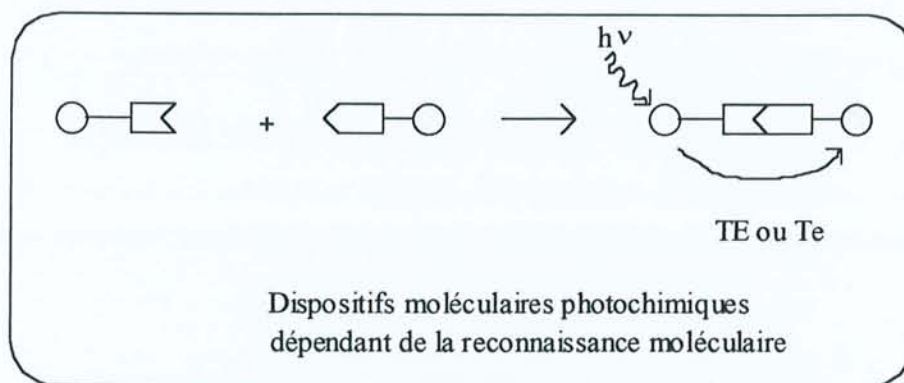


Schéma 100

Les processus photochimiques comme le transfert d'énergie (TE) ou le transfert d'électrons photo-induit (TeP) peuvent être induits par l'association de deux unités ou plus complémentaires, dont chacune porte une composante du dispositif ; les unités complémentaires peuvent être de petite taille, comme des bases hétérocycliques ou aussi de grande taille tels que des systèmes antigènes-anticorps.

L'effet d'antenne a été étudié dans les systèmes artificiels tels que les polymères possédant des chromophores substitués<sup>133,134</sup>, dans les complexes formés par des ligands polypyridine et des ions lanthanides<sup>135,136</sup>, dans les complexes polynucléaires<sup>137</sup> et dans les cyclodextrines multichromophoriques<sup>73</sup>. L'intérêt de ces études réside dans le fait de concevoir de nouveaux systèmes photomoléculaires pour la conversion de la lumière. (Conversion de l'énergie solaire par exemple dans les unités photosynthétiques, traceurs fluorescents d'intérêt biologique, etc.).

Jullien et Coll.<sup>73</sup> ont décrit récemment une cyclodextrine multichromophorique portant sept chromophores (naphtoates) capables d'inclure et de complexer très fortement un colorant laser organique (mérocyanine) (Schéma 46, 1<sup>ère</sup> partie).

Les propriétés photophysiques de ce nouveau système ont montré que les sauts d'énergie dans les chromophores sont rapides et dirigés directement vers les chromophores de plus basse énergie. Ainsi, si une unité acceptrice (mérocyanine) est incluse dans la cavité de la cyclodextrine, un transfert d'énergie a lieu entre les sept chromophores et cette unité.

<sup>133</sup> Guillet, J. E. *Polymer Photophysics and Photochemistry*; Cambridge University Press; Cambridge, U.K. 1985.

<sup>134</sup> Webber, S.E. *Chem. Rev.* 90, 1990, 1649.

<sup>135</sup> Alpha, B. Lehn, J.-M.; Mathis, G. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 99, 1987, 1310.

<sup>136</sup> Sabbatini, N.; Guardigli, M.; Lehn, J.-M. *Coord. Chem. Rev.* 123, 1993, 201.

<sup>137</sup> Balzani, V. dans *Photoprocess in Transition Metal Complexes, Biosystems and Other Molecules. Supramolecular Photochemistry*. Ed. Reidel. Dordrecht. 1987

L'effet d'antenne correspond au transfert de l'énergie d'excitation des chromophores vers une espèce incluse au centre de la cavité cyclodextrine. Ainsi les cyclodextrines multichromophoriques illustrent ici parfaitement la notion d'antenne photochimique décrite plus avant puisqu'il est possible d'inclure dans leur cavité des composés jouant le rôle d'accepteur et de convertisseur d'énergie.

Dans la même optique, nous avons pensé que le ligand **39** était susceptible de montrer des propriétés du même type. Cette hypothèse nous a conduits naturellement à étudier la complexation du DCM (4-(dicyanométhylène)-2-méthyl-6-(4-diméthylamino-styryl)-4H-pyran (mérocyanine) par le composé **39**.

D'autres travaux étaient susceptibles d'interférer avec notre système. En effet, Mathis et coll.<sup>138</sup> ont montré qu'il était possible de réaliser un transfert d'énergie intermoléculaire non radiatif entre un cryptate d'Eu<sup>3+</sup> et une phycobilliprotéine lorsque le donneur se trouve à bonne distance de l'accepteur. La méthode *TRACE*<sup>R</sup> utilisée par ailleurs en immunoanalyse et qui en résulte, consiste donc à utiliser ce système permettant une amplification du signal de fluorescence et son analyse avec une fenêtre temporelle selon le schéma ci-dessous (Schéma 101).

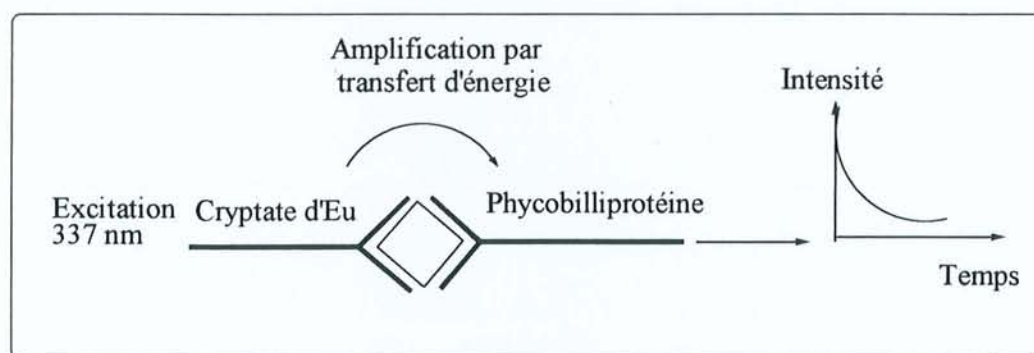


Schéma 101

Dans ce système, deux paramètres sont très intéressants : d'une part l'amplification du signal obtenu grâce au rendement quantique de fluorescence très élevé de l'accepteur ( $\Phi = 0,7$ ) par rapport à celui du cryptate luminescent et d'autre part la possibilité de transférer la durée de vie de fluorescence du donneur (de plusieurs centaines de microsecondes) à l'accepteur qui en temps normal possède comme la plupart des molécules organiques fluorescentes une durée de vie très courte de l'ordre de quelques dizaines de nanosecondes. La seule contrainte du système étant celle de devoir posséder une fenêtre spectrale suffisante entre émission du

<sup>138</sup> Mathis, G. ; Hickey, B. ; Socquet, F. ; Bois, E. ; Seguin, P. ; Lockhart, C. ; Lehn, J.-M. *Iso-topics* 3, 1995, 1



donneur et émission de l'accepteur ainsi qu'un niveau excité de l'accepteur situé en dessous du niveau excité du donneur.

Notre hypothèse de travail serait donc la suivante : est-il possible de réaliser un double transfert énergétique du même type mais cette fois intramoléculairement au traceur fluorescent lui-même en localisant l'accepteur par complexation à faible distance du donneur (entre 3 et 20 Å). Nous avons donc imaginé la possible formation d'un complexe binucléaire tel que celui de le schéma 102.

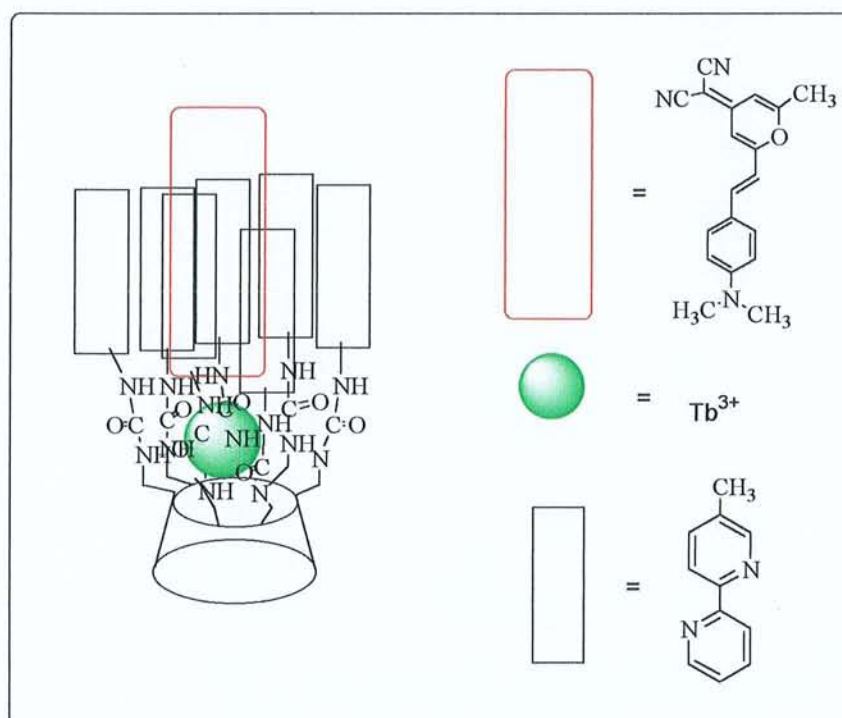


Schéma 102

Comme le suggère ce schéma le DCM (accepteur) serait complexé au niveau des bipyridines (cqfd : naphthoates dans cyclodextrine multichromophorique) et se trouverait, de fait, fixé à quelques angströms seulement du site de complexation du  $Tb^{3+}$ . Le processus de transfert d'énergie entre le [ligand 39  $\subset Tb^{3+}$ ] donneur et la molécule de DCM peut être représenté selon le schéma 103.



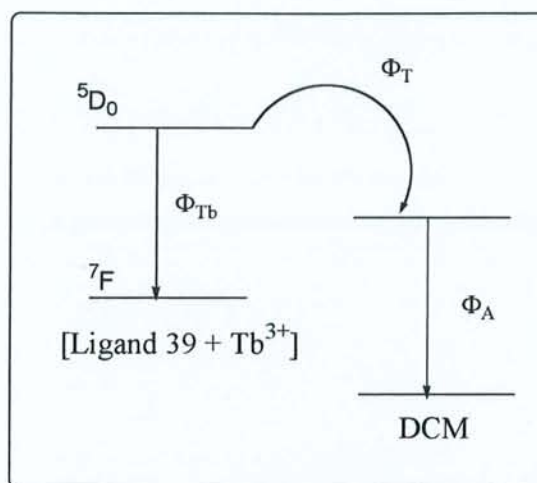


Schéma 103

### Rappel sur le transfert d'énergie

Dans les années cinquante, deux théories sur les transferts d'énergie virent le jour. Tout d'abord en 1953, D.C. Dexter<sup>139</sup> publia une théorie sur le transfert d'énergie basée sur un processus de double échange d'électrons par le biais d'un recouvrement orbitalaire entre le donneur et l'accepteur d'énergie. Puis en 1959, Förster<sup>140</sup> proposa le transfert d'énergie basé sur les interactions coulombiques faisant appel à un mécanisme de résonance qui nécessite un recouvrement spectral entre le donneur et l'accepteur. Ces réactions de transfert d'énergie ont des barrières énergétiques plus petites que celle du processus de transfert d'électron.

### Choix de l'accepteur

Les principaux critères pour choisir un accepteur sont :

- le complexe formé entre l'accepteur et les chromophores antennes doit être stable.
- Le spectre d'absorption de l'accepteur doit recouvrir une partie du spectre d'émission du donneur (Cd-bpy).
- L'accepteur doit faiblement absorber au niveau de la longueur d'onde correspondant au maximum d'absorption du donneur (Cd-bpy)

Dans notre cas, du point de vue spectral, le DCM (4-(dicyanométhylène)-2-méthyl-6-(4-diméthylamino-styryl)-4H-pyran est un candidat susceptible de remplir ces conditions. Le schéma montre les caractéristiques spectroscopiques du DCM et du ligand 39.

<sup>139</sup> Dexter, D.C. *J. Chem. Phys.* 21, 1953, 836

<sup>140</sup> Förster, T.H. *Discuss. Faraday Soc.* 27, 1959, 7

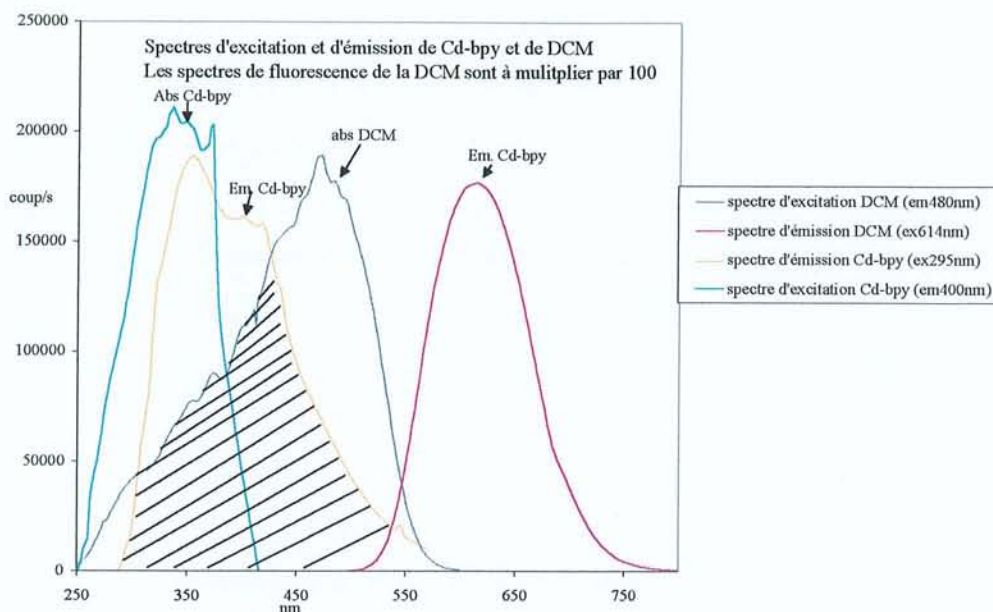


Schéma 104

Cependant, la première étape devait être la vérification de la formation effective du complexe [39/DCM]. Nous avons donc réalisé un diagramme de "Job"<sup>141</sup> pour contrôler la formation et la stœchiométrie du complexe. Deux diagrammes ont été réalisés, le premier destiné au cas du complexe [39 / DCM] et le second au complexe [[39  $\subset$  Tb<sup>3+</sup>] / DCM].

Diagramme de Job 1 :

$x_{\text{Cd-bpy}}$	$V_{\text{Cd-bpy}} (\mu\text{l})$	$V_{\text{DCM}}$	[DCM]	$x_{\text{DCM}}$
1.0	2800	0	0	0
0.9	2520	280	$2.5 \cdot 10^{-7}$	0.1
0.8	2240	560	$5 \cdot 10^{-7}$	0.2
0.7	1960	840	$7.5 \cdot 10^{-7}$	0.3
0.6	1680	1120	$10 \cdot 10^{-7}$	0.4
0.5	1400	1400	$12.5 \cdot 10^{-7}$	0.5
0.4	1120	1680	$15 \cdot 10^{-7}$	0.6
0.3	840	1960	$17.5 \cdot 10^{-7}$	0.7
0.2	560	2240	$20 \cdot 10^{-7}$	0.8
0.1	280	2520	$22.5 \cdot 10^{-7}$	0.9
0	0	2800	$25 \cdot 10^{-7}$	1.0

Tableau 13

<sup>141</sup> Connors, K.A. *Binding Constants. The Measurement of Complex Stability* ; Wiley : New York, 1987

Valeurs du diagramme après normalisation des intensités de fluorescence.

$X_{DCM}$	If	Ifnorm. = If/1355775	(If-I <sub>1</sub> )x[DCM]
0	0	0	0
0.1	114798	0.08	2.30
0.2	232823	0.17	4.15
0.3	354849	0.26	5.55
0.4	472502	0.35	6.50
0.5	582329	0.43	7.12
0.6	681801	0.50	7.50
0.7	798951	0.59	7.17
0.8	898899	0.66	6.80
0.9	988481	0.73	6.07
1.0	1355775 = I <sub>1</sub>	1	0

Tableau 14

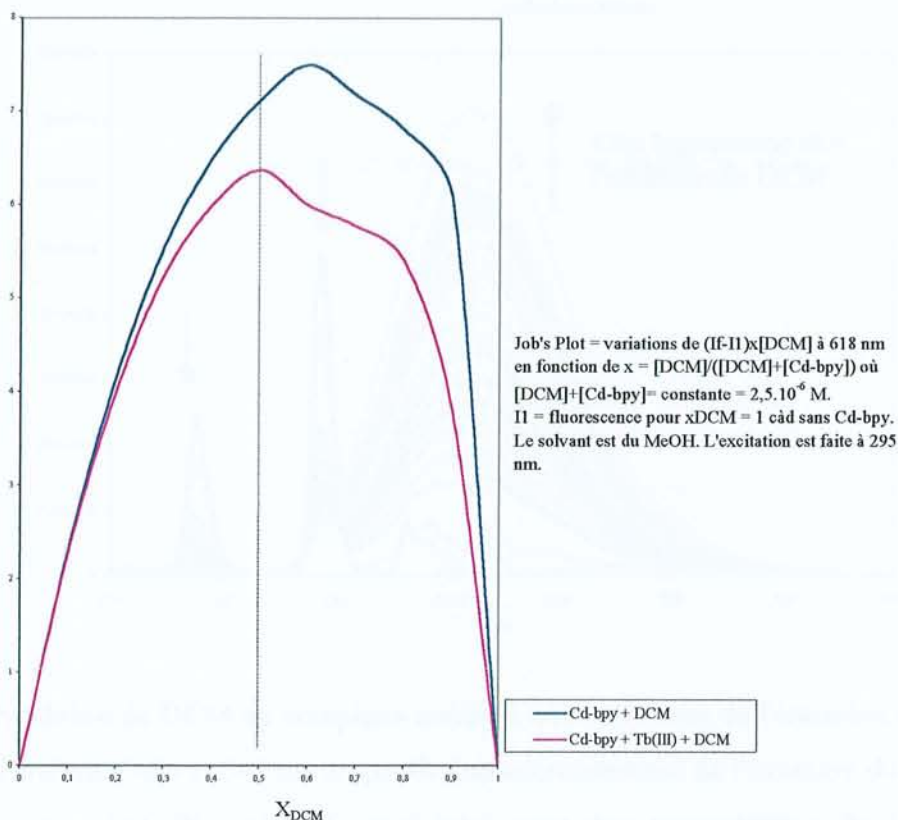
Diagramme de Job 2 :

[Cd-bpy]<sub>i</sub> = 2.5.10<sup>-6</sup> M ; [Tb<sup>3+</sup>]<sub>i</sub> = 2.5.10<sup>-6</sup> M (1 éq) ; [DCM]<sub>i</sub> = 2,5.10<sup>-6</sup> M ; [dans la cuve] = constante = 2,5.10<sup>-6</sup> M.

$X_{DCM}$	If	Ifnorm. = If/1566617	(If-I <sub>1</sub> )x[DCM]
0	0	0	0
0.1	145623	0.09	3.82
0.2	288988	0.18	5.40
0.3	471535	0.30	5.77
0.4	624374	0.40	6.00
0.5	773487	0.49	6.37
0.6	949119	0.60	6.00
0.7	1049002	0.67	5.25
0.8	1140994	0.73	4.00
0.9	1302620	0.83	2.27
1.0	1566617 = I <sub>1</sub>	0	0

Tableau 15

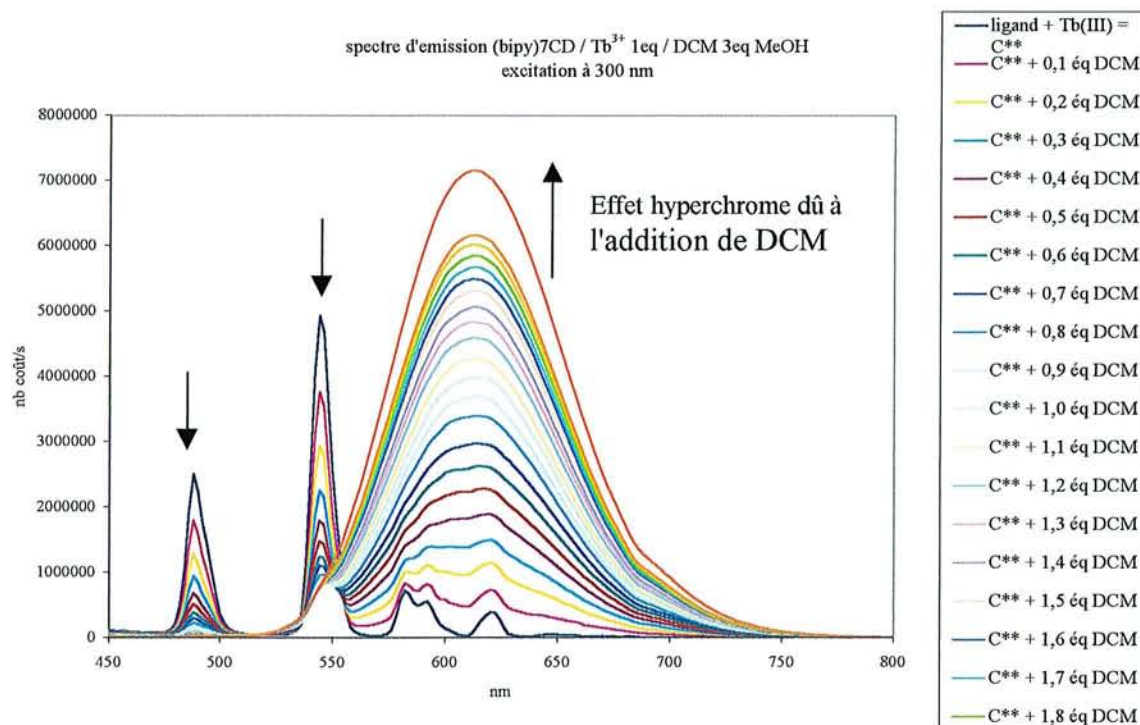


$(I_f - I_1)x[\text{DCM}]$ 

### Tracé des courbes $(I_f - I_1)x[\text{DCM}] = f(x)$

Nous constatons qu'il se forme un complexe [1:1] dans le cas  $[\mathbf{39} \subset \text{Tb}^{3+}]/\text{DCM}$  (courbe centrée sur 0,5). Par contre, c'est un complexe [2:1] qui est mis en évidence pour  $[\mathbf{39}/\text{DCM}]$ . (courbe centrée sur 0,6). Là encore, nous pouvons conclure que la présence du cation lanthanide induit un effet allostérique qui conditionne le mode de complexation de la seconde entité. L'hypothèse qui paraît la plus probable pour expliquer le changement de stœchiométrie dû à la présence du cation dans la cavité est que dans le ligand **39** vide, deux possibilités d'inclusion du DCM existent en théorie : l'une côté bipyridine, l'autre côté cyclodextrine, offrant ainsi la possibilité d'inclusion de deux molécules de DCM. La présence du cation côté cyclodextrine viendrait supprimer l'une de ces deux possibilités d'une part, par un encombrement de la cavité côté Cd et d'autre part, par le caractère ionique (donc moins hydrophobe) introduit dans la cavité par la présence d'un ion trichargé. Dans tous les cas une telle hypothèse ne tiendrait que si, dans la suite de l'expérience, nous constatons l'effet attendu lors de l'addition du DCM au complexe  $[\mathbf{39} \subset \text{Tb}^{3+}]/\text{DCM}$

La titration par le DCM du complexe de  $[\mathbf{39} \subset \text{Tb}^{3+}]$  nous conduit ainsi au résultat suivant :



l'addition de DCM au complexe entraîne une extinction de l'émission de fluorescence de l'ion Terbium à 485 et 545 nm au profit d'un accroissement de l'émission du DCM à 620 nm.

Le transfert d'énergie est quasi total pour une concentration de 1 équivalent en DCM. L'augmentation du signal d'émission du DCM au delà de cette concentration est à attribuer à une contribution partielle due à l'excitation directe du DCM à la longueur d'onde d'excitation de **39** (300 nm).

Nous avons pu vérifier par une mesure de l'émission de fluorescence en résolution temporelle que l'on pouvait s'affranchir totalement de cette contribution parasite et ne garder que la contribution due au transfert d'énergie à partir du terbium.

Pour le complexe  $[Cd-bpy \subset Tb^{3+}]$  la durée de vie de fluorescence  $\tau(Tb^{3+})$  mesurée dans le méthanol est de **0,44 ms**. Or, comme le prévoit la théorie, dans un transfert d'énergie non radiatif, la composante temporelle du signal de fluorescence émis par l'accepteur présente une contribution égale à celle du donneur en présence de transfert d'énergie.

Dans le complexe  $[Cd-bpy \subset Tb^{3+}]/DCM$  la valeur mesurée de  $\tau(DCM)$  est de **0,38 ms** (par comparaison : la durée de vie du DCM libre ou inclus seul dans une cyclodextrine est seulement de quelques nanosecondes). Ceci permet donc de mesurer le signal amplifié émis par l'accepteur en temps résolu et donc de distinguer entre le signal de l'accepteur complexé et un excès d'accepteur libre.

En conclusion, nous pouvons dire que l'efficacité du transfert d'énergie entre, les niveaux excités du terbium (donneur) et le DCM (accepteur) est pratiquement de 100% en



raison de la très courte distance donneur-accepteur. En d'autres termes, l'excitation des chromophores (urées + bpy) du ligand **39** à 295 nm entraîne une extinction totale de la fluorescence du lanthanide au profit de l'émission de fluorescence du DCM à une longueur d'onde plus grande (620 nm). Une conversion de longueur d'onde de la lumière est ainsi réalisée avec une très grande efficacité. Autre intérêt, la sélectivité spectrale autorisée par le spectre d'émission du [Tb-podantate] (545 nm) et de l'accepteur DCM (620 nm) permet une mesure simultanée de ces deux longueurs d'onde. Ceci permet d'utiliser le signal du [Tb-podantate] comme référence interne.

Bien que ce transfert d'énergie soit compatible avec une interaction coulombienne entre les chromophores (type Förster), il semble qu'il s'effectue plus probablement dans ce cas particulier (compte tenu de la nature du donneur et de la distance entre le donneur et l'accepteur) grâce à des interactions à très courte distance (interactions d'échange du type Dexter avec effet de recouvrement orbitalaire entre donneur et accepteur).

Cette hypothèse, qui demande à être vérifiée par d'autres mesures, s'impose encore plus à propos de la désactivation de l'émission de fluorescence des lanthanides en présence des métaux de transition dans les complexes bimétalliques précédemment décrits, qui ne peut s'expliquer raisonnablement que par l'existence d'un bon recouvrement orbitalaire entre le donneur et l'accepteur.

Cette première série de résultats très encourageante suggère maintenant que des études complémentaires sur ces nouveaux systèmes moléculaires soient programmées (en complexation, en photophysique, l'étude d'autres accepteurs possibles ou autres lanthanides utilisables, effets catalytiques etc.). Ajoutons sur le plan de la caractérisation des complexes et du mode de complexation, les études RX et de masse (ESMS en cours actuellement) qui, faute de temps, n'ont pu être réalisées pendant la durée de la thèse.

Les objectifs futurs seront aussi de synthétiser un barreland à partir de l'hémibarreland **39**. Ainsi cela permettra d'accéder à un composé de degré d'organisation supérieur, qui nous le pensons, aura les avantages d'une véritable cage moléculaire tridimensionnelle.

L'application de la réaction "Phosphinimine" sur les  $\alpha$ -Cd et  $\gamma$ -Cd en vue de l'obtention de dérivés portant un nombre différent d'unités bpy est également à l'étude. Ainsi, en faisant varier la taille de la cavité, nous pourrons d'une part étudier, comparer les propriétés de complexation des nouveaux systèmes et d'autre part travailler l'effet d'antenne par greffage d'autres unités bis-hétérocycliques telles que le 2,2'-bithiazole et la 5,5'-bipyrazine pouvant conduire à des composés possédant des propriétés d'organisation, de complexation et optiques spécifiques.



## Ib. Propriétés catalytiques en phase homogène. (Phosphodiesterase artificielles)

Pour exercer leur activité catalytique, les métalloenzymes nécessitent la présence d'un ion métallique comme cofacteur. Petot et coll.<sup>142</sup> ont évalué l'activité estérasiqne du dimère **4**, cité dans la première partie de ce travail (Schéma 37, 1<sup>ère</sup> partie, chap 2). Celui-ci possède un site de coordination métallique et deux cavités hydrophobes constituées par les cyclodextrines. Il est donc capable de complexer d'une part les ions métalliques et d'autre part des composés hydrophobes comme le BNPP (bis(p-nitrophényl)phosphate (Schéma 105).

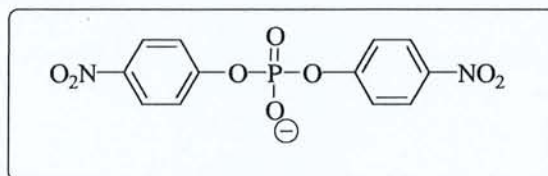


Schéma 105

Ainsi au cours de l'étude des propriétés de complexation avec quelques ions métalliques, celui-ci a montré une complexation très sélective de l'ion Cu<sup>2+</sup> comparativement aux autres ions étudiés (Fe<sup>2+</sup>, Fe<sup>3+</sup>, Ni<sup>2+</sup>, Zn<sup>2+</sup>, La<sup>3+</sup>, Eu<sup>3+</sup>). Ce résultat a été transcrit dans des expériences de catalyse qui ont montré que le complexe cuivrique est aussi le seul efficace pour accélérer la réaction d'hydrolyse de la liaison phosphodiester du BNPP choisi comme substrat.

Ceci relativement aux observations réalisées par Breslow, qui, avec une autre molécule bis-cyclodextrine (Schéma 106) ne comportant que deux sites de coordination, a montré une accélération d'un facteur 400 de la réaction d'hydrolyse du BNPP par le complexe de lanthane du dimère suivant :

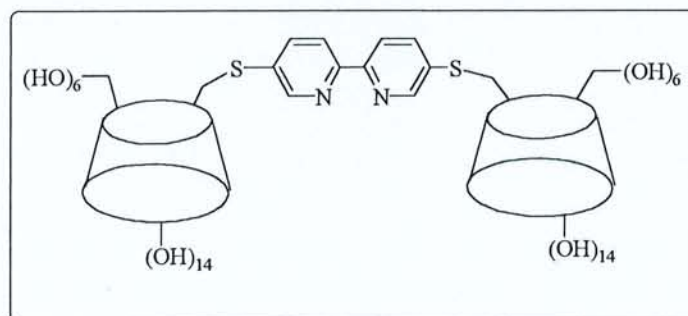


Schéma 106

<sup>142</sup> Petot, V. *DEA de chimie et Physico-chimie Moléculaires*. Nancy I. 1997

L'accélération de la réaction induite par la présence du complexe cuivrique du dimère **4** est deux fois plus grande que celle obtenue par Breslow. Ceci étant certainement dû à une meilleure coopérativité entre le site de coordination métallique et les cavités hydrophobes des Cds.

Nous avons voulu, au même titre, tester l'activité enzymatique de nos podants comportants de façon similaire, un centre potentiel de coordination d'un métal (azamacrocycle) et la présence de Cds à proximité immédiate.

Ainsi les composés **31** et **33** (Cf 2<sup>ème</sup> partie, chap b) possèdent respectivement deux et quatre cavités cyclodextrines. Ils sont donc capables de complexer d'une part, les ions métalliques et d'autre part, des composés à caractère hydrophobe tel que le BNPP.

Nous avons donc étudié l'hydrolyse du BNPP afin d'évaluer l'activité estérasique des complexes métalliques du  $\text{Cu}^{2+}$  et de  $\text{Eu}^{3+}$ . La réaction est réalisée en milieu tamponné par l'HEPES (pH = 7) et à 25°C, en présence du podant **31** (ou **33**) (0,2 mM), du cation (0,2 mM), d' $\text{H}_2\text{O}_2$  (48 mM) et de BNPP (0,06 mM).

Ces conditions expérimentales ont été choisies à partir de l'étude effectuées par Takasaki et Chin<sup>143</sup>, qui ont montré la remarquable catalyse de l'hydrolyse du BNPP en présence de  $\text{La}^{3+}$  et d' $\text{H}_2\text{O}_2$ . Ces conditions sont celles d'une réaction de pseudo-premier ordre (le complexe = le catalyseur) est en large excès par rapport au BNPP (substrat). Les cinétiques sont suivies par spectroscopie UV-visible, par mesure de l'absorbance à  $\lambda_{\text{max}} = 400 \text{ nm}$  du *para*-nitrophénol libéré lors de la réaction.

Malheureusement, nous n'avons observé aucune réaction que ce soit dans le cas du podant **31** ou **33**. Dans le cas du podant **31**, la conformation de la molécule n'est vraisemblablement pas favorable pour complexer le BNPP. Dans le cas des complexes d' $\text{Eu}^{3+}$  et de  $\text{Cu}^{2+}$  du podant **33**, nous envisageons également un problème conformationnel.

Par ailleurs, le développement de la chimie de coordination des anions et des molécules réceptrices d'anions a ouvert la voie à la possibilité de réaliser une catalyse moléculaire sur des substrats d'intérêt chimique et biochimique, comme l'adénosine triphosphate. La catalyse du transfert de phosphoryle est particulièrement intéressante, surtout à cause du rôle crucial de tels processus en biologie et des nombreuses enzymes qui les catalysent.

---

<sup>143</sup> Takasaki, K. ; Chin, K. *J. Am. Chem. Soc.* 117, 1995, 8582



On a montré que l'hydrolyse de l'ATP est catalysée par de nombreuses polyamines macrocycliques protonées. En particulier, [24]-N<sub>6</sub>O<sub>2</sub> fixe fortement l'ATP et accélère notablement son hydrolyse en ADP et phosphate inorganique dans un domaine étendu de pH. Ces macrocycles, dans leur état protoné, lient fortement les nucléotides *via* des interactions électrostatiques et des liaisons hydrogène établies entre les groupes ammonium du récepteur et les groupes phosphates du nucléotide. Il se forme un complexe 1:1 entre les deux entités quand le pH se situe entre 3 et 7. Hosseini<sup>144</sup> a largement étudié ces polyamines et leur capacité d'hydrolyse et de synthèse des liaisons phosphodiester. Elles miment les ATPases, le mécanisme catalytique présente quatre étapes (Schéma 107).

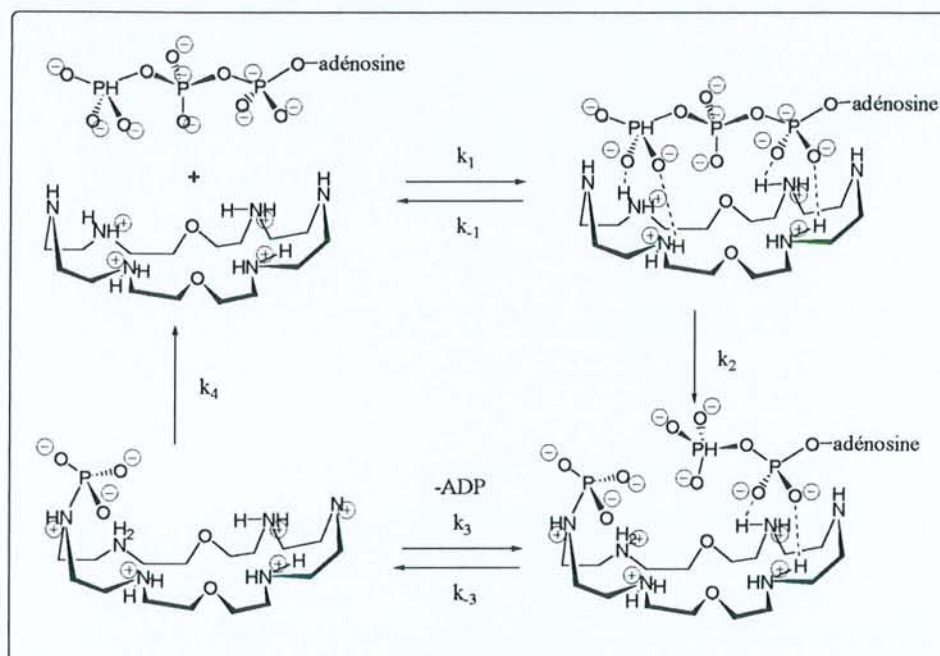


Schéma 107

La réaction suit une cinétique d'ordre 1 et est catalytique. Au cours de l'hydrolyse par les polyamines, il se forme un intermédiaire phosphoramidate covalent qui peut être considéré comme un agent phosphorylant. C'est ainsi qu'à partir de l'ADP et en présence d'ions tels que Mg<sup>2+</sup> et Ca<sup>2+</sup>, qui agissent comme des promoteurs, les polyamines catalysent la synthèse d'ATP en solution aqueuse à pH = 7 et à 40°C, c'est-à-dire dans des conditions très proches de celles du milieu biologique. Le schéma 108 illustre le cycle catalytique de la synthèse de l'ATP.

<sup>144</sup> Hosseini, M. W. 2<sup>nd</sup> International Summer School on Supramolecular Chemistry, Strasbourg, Septembre 1992.



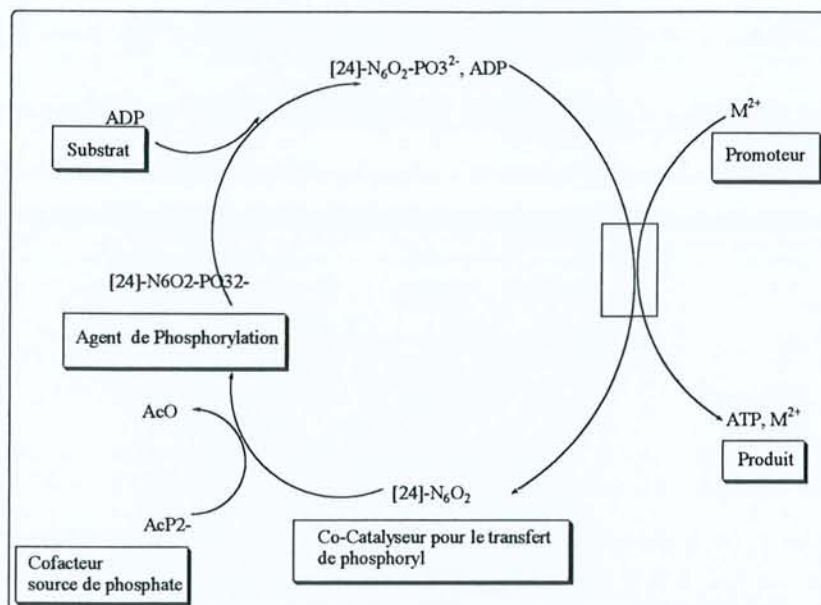


Schéma 108

Ainsi des récepteurs photosensibles pour des substrats anioniques ont alors été décrits.

Par exemple, on peut noter la forte augmentation de fluorescence de l'acridine, observée lorsque l'ATP se fixe sur une molécule réceptrice formée d'un macrocycle [24]-N<sub>6</sub>O<sub>2</sub> portant un groupement acridine latéral, comme le montre **109**<sup>145</sup> ; la guanosine triphosphate fait légèrement diminuer l'émission. Ce récepteur représente donc une sonde à ATP sensible et sélective, qui engendre un signal fluorescent lors de la fixation de l'ATP. Ces caractéristiques peuvent servir à contrôler les niveaux d'ATP et les réactions impliquant l'ATP<sup>146</sup>.

Le schéma **109** montre un exemple de récepteur anionique multifonctionnel.

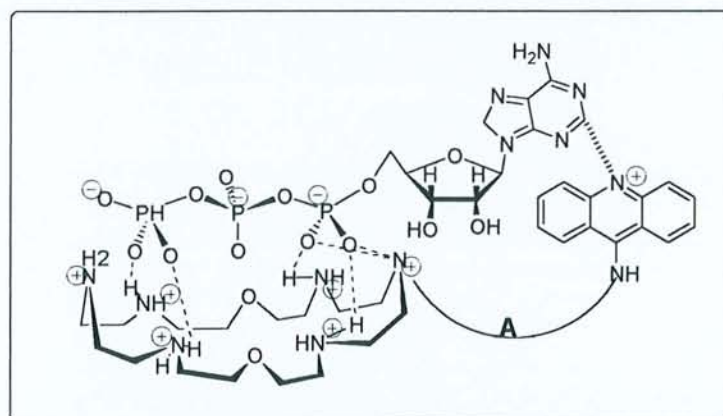


Schéma 109

Un objectif important est donc l'élaboration de catalyseurs efficaces d'hydrolyse des phosphodiester, pour mettre au point des réactifs de coupure sélectifs de l'ADN et de l'ARN.

<sup>145</sup> Hosseini, M.W. ; Blaker, A.J. ; Lehn, J.-M. *J. Am. Chem. Soc.* 112, 1990, 3896.

<sup>146</sup> Van Arman, S.A. ; Czarnik, A.W. *J. Am. Chem. Soc.* 111, 1989, 8735.

Nous avons donc synthétisé le podant **35** avec le même souci. Ainsi, nous espérons avec ce système, une accélération de l'hydrolyse de l'ATP par la coopérativité supplémentaire apportée par la cyclodextrine greffée sur la couronne [24]-N<sub>6</sub>O<sub>2</sub> (Schéma 110).

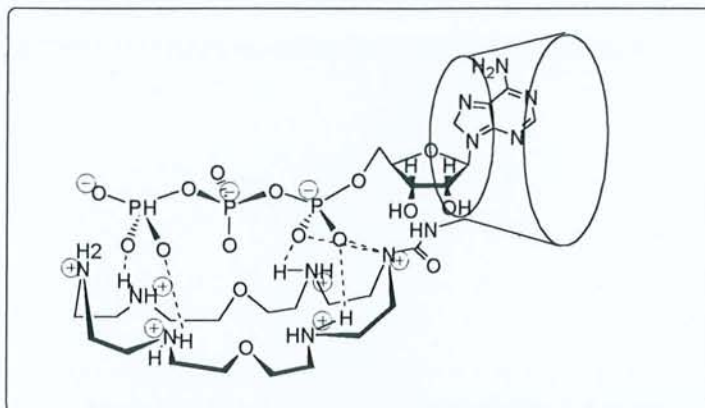


Schéma 110

Nous espérons un effet allostérique engendré par l'inclusion de l'adénine dans la cavité hydrophobe de la Cd dans une première étape, permettant par une augmentation du degré d'organisation du complexe une accélération du transfert de phosphoryle. L'étude de la libération de ce groupement par RMN du <sup>31</sup>P est actuellement en cours.

## II. Reconnaissance moléculaire récepteur / substrat

### II. a. Application en Résonance de Plasmon de Surface (RPS)

Les interactions entre biomolécules sont fondamentales pour la vie. Leur caractérisation est cruciale pour la compréhension des systèmes biologiques.

La recherche dans le domaine de la biotechnologie des biocapteurs - technique optique basée sur la Résonance de Plasmon de Surface (RPS) - a trouvé un intérêt croissant dans le domaine du diagnostic et la caractérisation des interactions entre biomolécules<sup>147</sup>.

Ainsi, l'immobilisation chimique d'un des composants d'une paire biospécifique (par exemple antigène-anticorps), permet par RPS la détection et la mesure de la concentration d'une part, de la cinétique de complexation et de l'affinité d'autre part, simplement par le suivi du signal optique (indice de réfraction) durant la complexation et la dissociation du système.

<sup>147</sup> Löfas, S. ; Johnsson, B. *J. Chem. Soc. Chem. Commun* **1990**, 1527



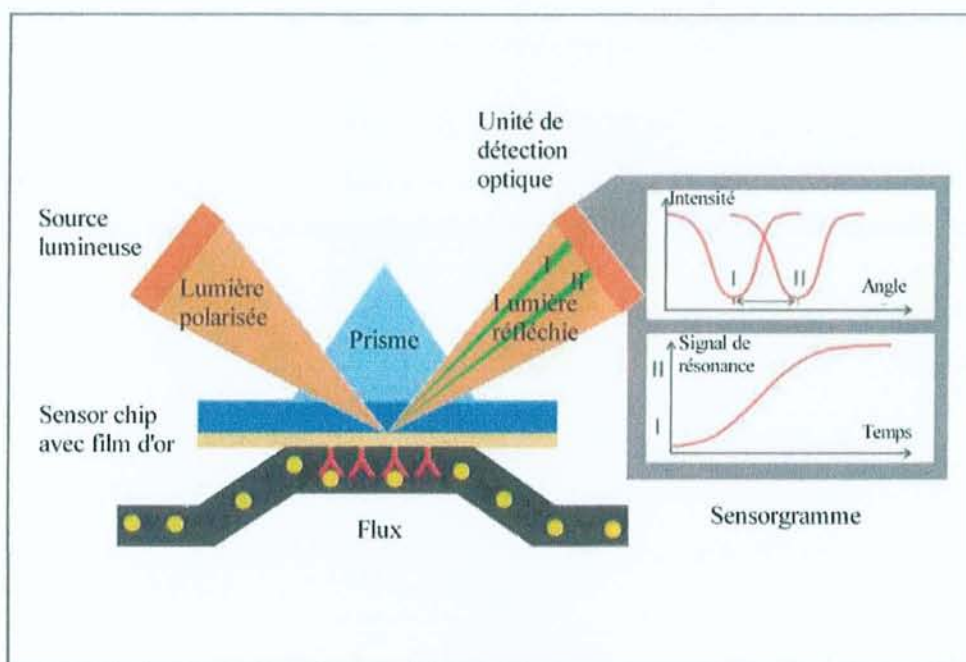


Schéma 111

Le système inclut donc un "sensor chip" sur lequel un ligand peut être immobilisé sur une matrice fine, hydrophile, composée de 2 à 3 % de dextran flexible<sup>148,149</sup>, une petite quantité de solvant pour le transport des analytes et des réactifs sur le capteur miniaturisé ("sensor chip"), un détecteur SPR, un injecteur automatique, un logiciel pour le traitement des données et l'évaluation des résultats (Schéma 111).

Un "sensor ship" est donc une surface de verre recouverte d'un film d'or de quelques microns d'épaisseur qui rend celle-ci réfléchissante et sur laquelle viendront prendre place les biomolécules du futur sensor. Le principe de la méthode est donc de modifier chimiquement cette surface en l'activant par greffage chimique.

L'adsorption d'une biomolécule sur un ligand immobilisé sur une telle surface est alors mesurable en temps réel par le système. Le système commercialisé BIAcore<sup>®</sup> est basé sur ce principe et sur l'exploitation du phénomène physique de Résonance des Plasmons de Surface (Plasmons = oscillations d'électrons libres qui se propagent à la surface d'un métal tel que l'or ou l'argent). Pour exciter ces plasmons le moyen le plus simple est de coupler l'énergie de la magnétisation transverse contenue dans un champ électromagnétique évanescent au mode plasmonique. Cette excitation peut être obtenue par un faisceau d'électrons ou par la lumière.

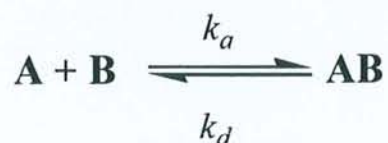
<sup>148</sup> Löfas, S. ; Johnsson, B. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 21, 1990, 1526

<sup>149</sup> Johnsson, B. Löfas, S. ; Lindqvist, G. *Analyt. Biochem* 198, 1991, 268



La correspondance des fréquences est obtenue par l'utilisation d'un montage optique appelé prisme de Kretschmann. (Schéma 111). Cette technique optique mesure les changements d'indice de réfraction sur la surface. L'évolution de l'indice de réfraction est directement proportionnel à l'augmentation en masse des molécules adsorbées<sup>150</sup>. Les ligands sont immobilisés sur le capteur miniaturisé à de très faibles concentrations. Les composés organiques sont greffés sous forme de monocouches moléculaires par des liaisons soufre-or appelée SAM ("Self-Assembled Monolayers"). De nombreux travaux ont été réalisés, ces dix dernières années, dans le domaine de la reconnaissance moléculaire, à l'aide de cette méthode. Dans notre cas, l'interaction observée a lieu entre un ligand fixé sur la surface et un soluté selon le mode suivant :

la vitesse de formation du complexe AB au temps  $t$  peut s'écrire :



$$d[\mathbf{AB}] / dt = k_a[\mathbf{A}][\mathbf{B}] - k_d [\mathbf{AB}] \quad (1)$$

où  $k_a$  et  $k_d$  sont respectivement les constantes d'association et de dissociation du complexe.

Dans le système BIAcore, le signal observé  $R$  est proportionnel à la formation de complexe formé en surface et le signal maximum  $R_{max}$  est la quantité de surface occupée par le ligand immobilisé, exprimé en unités de résonance RU.

Après transformation l'équation (1) devient :

$$dR/dt = k_a C R_{max} - (k_a C + k_d) R \quad (2)$$

L'analyse traditionnelle des données du couplage obtenues avec le BIAcore utilise l'équation (2). Dans ces analyses, la courbe  $dR/dt$  en fonction de ( $R$ ) donne la pente  $k_s$  définie comme

$$k_s = k_a C + k_d$$

La détermination de  $k_s$  pour une concentration de ligand ( $C$ ) permet de tracer la courbe  $k_s$  en fonction de  $C$ , de laquelle on tire la valeur de la pente ( $k_a$ ) et le point d'intersection avec l'axe des  $y$  ( $k_d$ ).

<sup>150</sup> Stenberg, E. ; Persson, B. ; Roos, H. ; Urbaniczky, C. *J. Colloid Interface Sci.* 143, 1991, 513

Outre ce moyen simple de calcul et pour des raisons de reproductibilité, le logiciel de traitement des données du BIAcore utilise directement la forme intégrée de l'équation de vitesse:

$$R_t = \frac{Ck_a R_{\max} [1 - e^{-(Ck_a + k_d)t}]}{Ck_a + k_d}$$

Il est important aussi de noter que le processus de dissociation du complexe formé peut également être directement observé. L'équation de vitesse de dissociation utilisée par BIAcore s'écrira

$$R_t = \left\{ R_a e^{-k_d t} \right\} + R \quad (t \rightarrow \infty)$$

Le traitement des données est adapté en fonction du type d'interaction observé par les modèles mathématiques appropriés.

Cette méthode était, jusqu'à ces dernières années, utilisable uniquement pour de la reconnaissance moléculaire de biomolécules dont la masse est suffisamment élevée pour donner un signal RPS estimé seul significatif. A ce moment là, l'utilisation de la méthode et de l'appareillage existant ne semblait pas pouvoir s'appliquer au problème de la reconnaissance moléculaire entre petites molécules organiques.

Parallèlement, la recherche de systèmes supramoléculaires synthétiques de type "hôte-invité" ayant pris un essor considérable, l'idée était que les cyclodextrines qui constituent des outils de choix dans les processus de complexation de petites molécules organiques pouvaient être les candidates idéales pour une étude de faisabilité en RPS des processus de reconnaissance moléculaire "hôte-invité".

Il semble que nous ayons été en 1995-96 parmi les premières équipes à s'intéresser à ce problème, car à notre connaissance, la littérature ne mentionnait qu'une publication, décrivant la fabrication d'une surface d'or greffée par des Cds et la faisabilité d'une mesure de complexation en RPS n'était pas démontrée. Parallèlement, Nelles et coll.<sup>151</sup> publiaient l'immobilisation sur des surfaces d'or, de plusieurs dérivés différents de thiocyclodextrines par

<sup>151</sup> Nelles, G. ; Weisser, M. ; Back, R. ; Wohlfart, G.W. ; Mittler-Neher, S. *J. Am. Chem. Soc.* 118, 1996, 5039



chimisorption pour former des films monomoléculaires. Le travail en question porte essentiellement sur la caractérisation des différents films monomoléculaires préparés.

Les architectures supramoléculaires peuvent aussi être construites selon cette stratégie. Pour ces systèmes, une connaissance exacte de l'orientation moléculaire sur chaque monocouche est impérative mais le contrôle de cette orientation est encore plus important.

### ***Préparation des SAMs***

Les SAMs formés de chaînes alcanethiolate greffées sur la surface sont préparées par immersion de la plaque d'or dans une solution (ou dans un gaz) contenant des alcanethiols (RSH) ou des composés formés par des ponts S-S. La réaction est la suivante :



Schéma 112

La structure des SAMs n'est encore pas très bien établie. Les atomes de soufre se coordinent à la surface d'or et les chaînes alkyles sont accolées, étirées et inclinées de 30° par rapport à la perpendiculaire à la surface. Ces monocouches sont localement bien ordonnées et ont peu de défauts qui affectent les propriétés macroscopiques de la surface à moins de 100 nm. C'est le groupe fonctionnel terminal des chaînes alcanethiol qui donnent les propriétés à l'interface entre le SAM et le liquide en contact.

Ces monocouches d'alcanethiols sur la surface d'or sont stables pendant plusieurs mois à l'air, et même en contact avec l'eau ou l'éthanol. De plus, ces monocouches sont aussi des barrières contre la corrosion.

### ***Préparation d'un nouveau capteur miniaturisé ou "sensor ship": 'étude de l'inclusion moléculaire du pyrène dans une β-cyclodextrine***

Notre travail a consisté à réaliser la mesure en temps réel de la complexation dans la cavité hydrophobe d'une cyclodextrine, d'une molécule de pyrène. Le système de mesure est constitué soit d'une heptakis-(6-thio-β-cyclodextrine) soit d'un thiobutyl-pyrène greffés sur la surface d'or.



## Préparation des thiols

Dans un premier temps, nous avons synthétisé une thio- $\beta$ -cyclodextrine à partir du dérivé iodé correspondant. Une solution contenant de la périodo- $\beta$ -cyclodextrine et de la thiourée dans du DMF est portée à 70°C pendant 19h, sous atmosphère d'argon. Le traitement du sel d'isothiuronium fournit le composé attendu (Schéma 113).

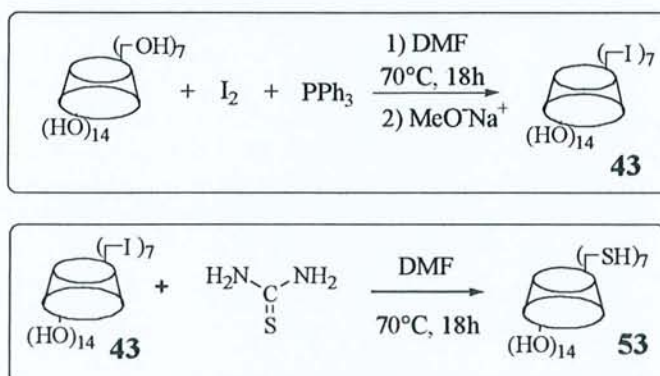


Schéma 113

Le 1-(4-pyrényl)-butanethiol **60** a été synthétisé *via* une réaction de Mitsunobu à partir de l'alcool commercial correspondant selon la réaction :

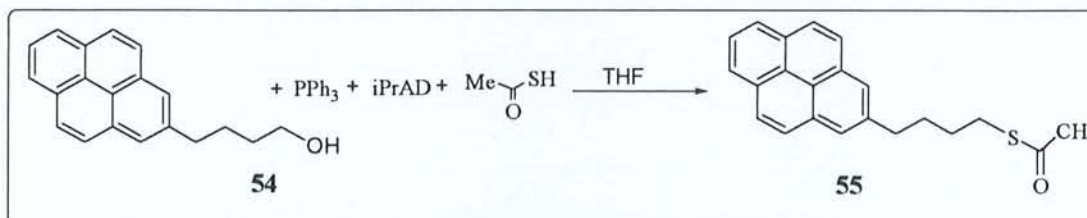


Schéma 114

Le composé **59** est obtenu avec un rendement de 75%. La réduction de **59** s'effectue ensuite par action de l'hydruure de lithium aluminium. Le thiol **60** attendu est obtenu avec 85% de rendement (ce composé forme rapidement des ponts disulfures par auto oxydation et doit donc être utilisé rapidement ou conservé au congélateur).

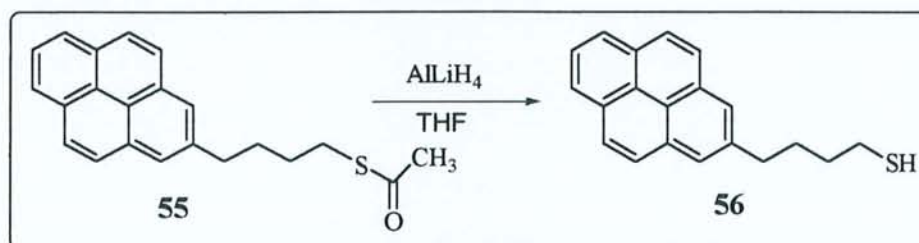


Schéma 115

**Greffage des thiols sur le capteur :**

Nous avons ensuite préparé deux types de sensors par adsorption, l'un greffé avec des cyclodextrines, l'autre avec des motifs thiobutyl pyrène.

Le sensor greffé avec le pyrène, c'est-à-dire avec la molécule à inclure, a été choisi. Il y avait deux raisons pour un tel choix : l'intensité d'un éventuel signal serait plus importante dans ce sens que dans le sens inverse, compte tenu de la masse de la Cd par rapport au pyrène et surtout l'appareillage utilisé n'autorisant l'utilisation que de deux types de solvants ( $H_2O$  et MeOH) mais, seule, la cyclodextrine y était soluble.

Donc, nous avons fait passer une solution contenant de la  $\beta$ -Cd sur le sensor greffé par des unités thiopyrène et analysé le signal obtenu. Ainsi nous avons obtenu le signal de RPS classique  $RU = f(t)$  (en secondes) montrant la variation de l'indice de réfraction à la surface du sensor et représentant l'inclusion des molécules de thiopyrène dans les cavités des Cds.

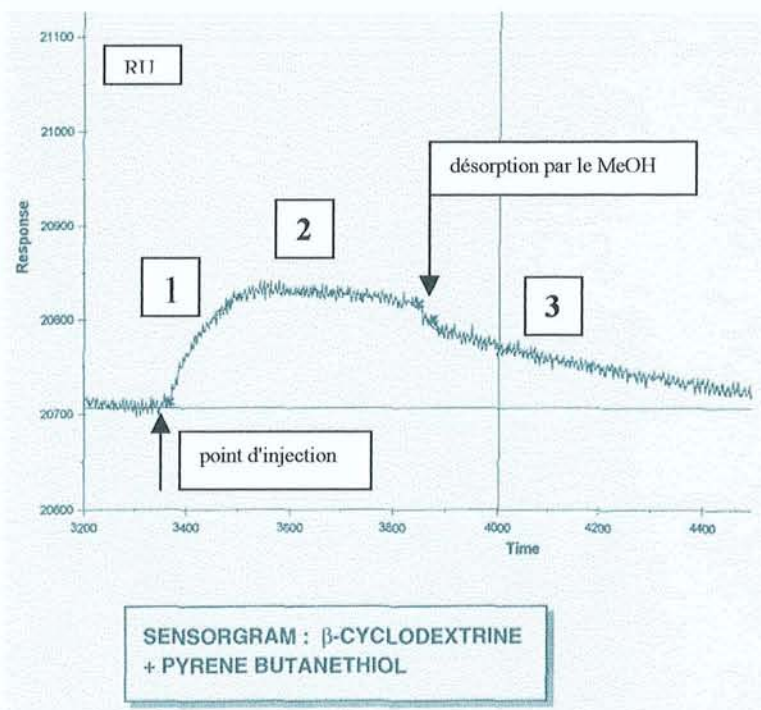


Schéma 116

$$[\beta Cd] = 0,1 \mu M, \text{ vol. } 60 \mu L$$

Un sensorgramme comporte en pratique trois phases : une phase d'association 1, une phase d'équilibre 2 et une phase de dissociation 3. Dans l'expérience ci-dessus, on peut observer l'existence de ces trois phases. Dans notre cas, la dernière phase est réalisée par addition de MeOH au milieu, ce qui entraîne en temps normal le déplacement de l'équilibre vers la dissociation du complexe [pyrène-Cd].



La valeur du signal obtenu est ici de  $120 \pm 1$  RU, ce qui est, dans le cas d'une petite molécule comme la cyclodextrine ( $PM < 5000$ ), un bon signal (sachant qu'une réponse typique pour un couplage de protéine est de l'ordre de 100 à 20000 RU ; 120 RU représentent un changement d'environ  $0,1 \text{ ng/mm}^2$  de la concentration d'une protéine en surface ou encore  $0,6 \text{ mg/ml}$  en protéine).

L'équilibre à partir du point d'injection est atteint assez rapidement en 50 secondes, ce qui démontre un déplacement rapide vers la formation du complexe d'inclusion et une bonne affinité du pyrène pour la cyclodextrine. Par contre, on pourra remarquer que la phase de dissociation est au contraire relativement lente (le retour à la ligne de base est supérieur à 600 secondes). Ceci témoigne de la formation d'un complexe d'inclusion très stable entre la  $\beta$ -Cd et le pyrène, dont la dissociation est très lente (ce qui était déjà un fait connu en solution).

Cette première mesure a été confirmée par une seconde, dans des conditions différentes de concentration en soluté ( $1 \mu\text{M}$  en  $\beta$ -Cd) et de volume d'injection ( $5 \mu\text{L}$ ) (Schéma 117). La valeur du signal de RPS obtenue est alors de 100 RU. L'équilibre de formation du complexe est plus rapidement atteint (15 secondes). La phase de dissociation du complexe est également moins longue (100 secondes environ).

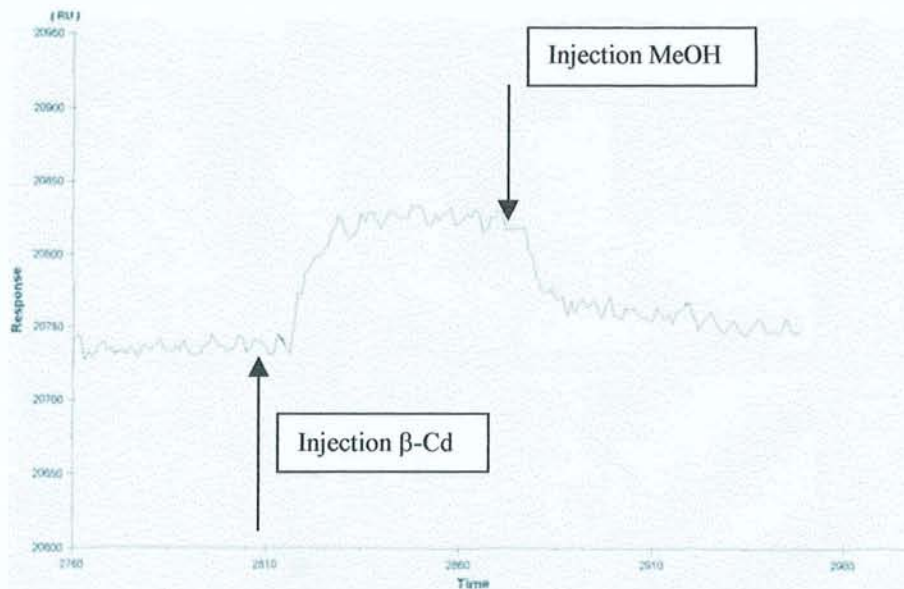


Schéma 117

**$[\beta\text{Cd}] = 1 \mu\text{M}$ , vol.  $5 \mu\text{L}$**

Ces premiers résultats confirment le fonctionnement du capteur réalisé vis à vis du phénomène à observer et laisse envisager la réalisation d'autres systèmes du même type



notamment dans le domaine voisin de la reconnaissance moléculaire carbohydrates / carbohydrates.

## II. b. Application en analyse chromatographique

Récemment, en parallèle à notre travail, Pintér et coll.<sup>152</sup> ont testé le podant **26** et son dérivé déacétylé **31** pour une application potentielle comme sélecteurs chiraux en électrophorèse capillaire

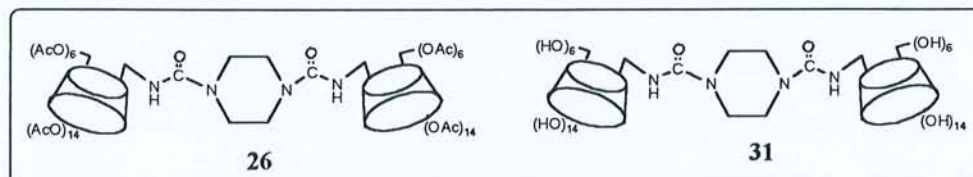


Schéma 118

Des séparations de couples d'énantiomères relativement bonnes ont été obtenues dans le cas du  $\pm$  Vérapamil (Schéma 123) et de la Fluoxétine avec **62** et dans de la  $\pm$  N-méthyl éphedrine (Schéma 119), de l'acide  $\pm$  mandélique et du phénobarbital avec le composé **31**.

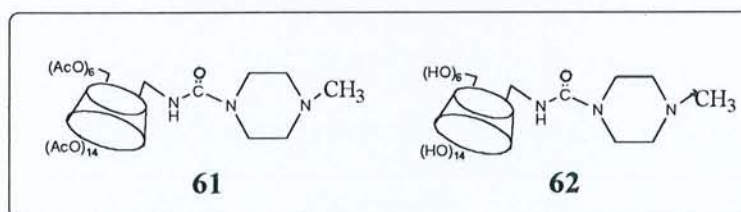
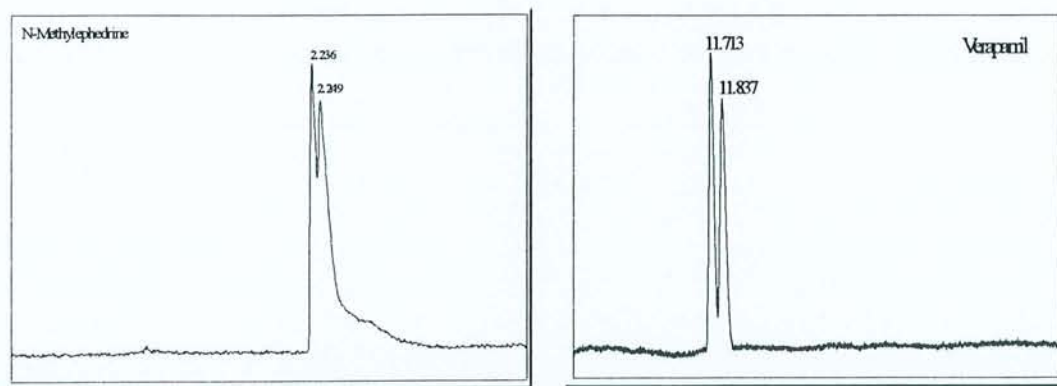


Schéma 119



a) Séparation de la N-méthyléphédrine par le composé **31**      b) Séparation du Vérapamil par le composé **62**

Schéma 120

Une déacétylation partielle en réalisant la déprotection dans une solution de  $\text{NH}_4\text{OH}$  à  $60^\circ\text{C}$ . fournit des produits qui semblent montrer une meilleure sélectivité que les dérivés totalement déacétylés obtenus par Zemplén ( $\text{MeONa}/\text{MeOH}$ ).

Les premiers résultats obtenus ci-dessus nous engagent à essayer les autres molécules de la série. A première vue, les produits ne comportant qu'une seule Cd semblent un peu plus efficaces au niveau des séparations, il serait à notre avis pertinent de regarder plutôt des variations de structure de la partie polyamine cyclique et d'essayer les termes supérieurs.

---

<sup>152</sup> Pintér, I. ; Kovács, J. ; Jicsinszky, L. ; Roos, N. ; Marsura, A. dans *9<sup>th</sup> International Symposium on Cyclodextrins*. may 31-June 3, 1998

## **Conclusion et Perspectives**



Dans ce travail de recherche, nous nous sommes attachés dans un premier temps à développer la réaction "Phosphiminime", méthode directe et originale d'obtention de dérivés uréides en série cyclodextrine.

Nous avons étendu la synthèse aux amines secondaires en série cyclodextrine en vue de l'obtention d'une nouvelle série de podando-coronnants, dont nous étudions actuellement les propriétés biomimétiques potentielles.

La réaction a été étendue également aux amines hétérocycliques de type 2,2'-bipyridine en vue de l'obtention notamment d'un composé, 'heptakis-2,2'-bipyridine- $\beta$ -cyclodextrine très prometteur quant à ses propriétés physico-chimiques et de complexation, avec un rendement important de 82%. Notre objectif est de synthétiser dans l'avenir un barreland (système de cage tridimensionnelle en forme de tonneau (barrel) à partir de cette molécule. Enfin, une modification de la réaction "Phosphiminime", très intéressante, a été réalisée en remplaçant le dioxyde de carbone habituellement utilisé par du disulfure de carbone. L'obtention de dérivés thiouréides présente un grand intérêt dans les domaines de la complexation sélective de métaux et biomédical, notamment, pour le transport de molécules actives.

Dans un second temps, nous nous sommes attachés à caractériser ces nouvelles molécules le plus précisément possible. Les calculs de modélisation moléculaire sont venus conforter la plupart du temps, les résultats expérimentaux. Nous avons alors pu constater une bonne corrélation de la théorie avec l'expérience sauf dans quelques rares situations. Nous avons obtenu les structures cristallines de certains de nos composés et là encore, nous avons pu joindre la théorie à l'expérience.

Dans un troisième temps, nous avons étudié les propriétés de complexation vis-à-vis des métaux de transition et des lanthanides de nos nouvelles structures. Les cyclam- $\beta$ -Cd, nous l'espérons, devraient être prometteurs en chimie biomimétique par la présence des endocavités hydrophobes dans leur structure. Ils possèdent ainsi un site ionique (cavité cyclam) et une, deux, trois ou quatre cavités hydrophobes ( cyclodextrines). La présence des cyclodextrines permettra en complexant les substrats de les amener dans une conformation favorable et proche du site ionique pour la phase catalytique de la réaction.

Les podants à unités bis-hétérocycliques quant à eux, ont montré des propriétés

- de complexation hautement sélective de métaux de transition et de lanthanides sous contrôle allostérique du cation lanthanide

- d 'effet d'antenne : en complexant un lanthanide au niveau du site "dur" de la molécule (site des urées), celle-ci peut complexer un deuxième cation ou un colorant laser dans son site

"mou" (site des 2,2'-bpy). Nous avons alors obtenu des transferts d'énergie quantitatifs du lanthanide vers le cation métallique (métal de transition) ou vers un colorant laser complexé dans la partie haute de la molécule.

Dans un quatrième temps, nous avons décrit succinctement le travail que nous avons réalisé sur un appareil BIAcore de mesure en temps réel, des phénomènes de complexation par Résonance de Plasmons de Surface. Le principe réside dans l'adsorption sur une surface d'or de molécules de pyrènebutanethiol. Le passage d'une solution contenant de la  $\beta$ -cyclodextrine sur cette mince couche greffée a permis de mettre en évidence la complexation du pyrène par la cyclodextrine. Nous avons obtenu ainsi une des premières mesures par SPR de la formation d'un complexe d'inclusion en temps réel.

Soulignons encore que le dimère de pipérazine- $\beta$ -Cd a trouvé une application en électrophorèse capillaire pour la séparation chirale de mélanges racémiques de quelques molécules d'intérêt biologique.

## **Partie Expérimentale**



## **I. GENERALITES**

### **Ia Solvants et Réactifs**

Les solvants utilisés ont été préalablement distillés comme suit :

*Acétone* sur  $\text{KMnO}_4$  ; *dichlorométhane*, *éther de pétrole*, *1-méthyl-pyrrolidin-2-one* (NMP), *acétonitrile*, *diméthylformamide* et *hexane* sur  $\text{CaH}_2$  ; *méthanol* sur  $\text{Na}^\circ$  ; *pyridine* sur  $\text{KOH}$ , *chloroforme* et *tétrachlorure de carbone* sur  $\text{P}_2\text{O}_5$ . *L'acétate d'éthyle* est séché au préalable sur sulfate de magnésium puis distillé.

L'acétonitrile et le DMF sont conservés sur tamis moléculaire 4Å. Le DMF est dégazé pendant 30 minutes avant sa mise en réaction.

Les réactifs ont les provenances suivantes:

*La  $\beta$ -cyclodextrine* est un produit Wacker Chimie S.A. (Lyon France), elle est séchée sous pression réduite à  $80^\circ\text{C}$  pendant 12h.

*Le 2,3,4,6-tétra-O-acétyl- $\beta$ -D-glucopyranosylazide* est un don du Professeur I. Pinter, Institut de Chimie, Budapest.

*Le 1-méthyl-6-azido-2,3,4-tri-O-acétyl- $\alpha$ -D-mannopyranoside* est un don du Dr. Y. Chapleur. UMR CNRS 7565, Université Henri Poincaré. Nancy I.

*La  $\beta$ -picoline* commerciale, est distillée sous pression réduite ( $T_{\text{éb}} = 18^\circ\text{C}$ ;  $P_{\text{bar}} = 3$ ).

*Le phénylisocyanate* commercial est distillé sous pression réduite ( $T_{\text{éb}} = 98^\circ\text{C}$  ;  $P_{\text{bar}} = 2.10^{-2}$ - $2,5.10^{-2}$ ).

*Le chlorure de tosyle* est recristallisé dans l'éther de pétrole.

*La pipérazine*, *le 1,4,7-triazacyclononane*, *le 1,4,8,11-tétraazacyclotétradécane*, *le 1,4,7,10-tétraazacyclododécane* et *le disulfure de carbone ( $\text{CS}_2$ )* sont des produits commerciaux.

### **Ib Méthodes séparatives**

#### **Chromatographie sur couche mince :**

Toutes les réactions sont suivies par chromatographie sur couche mince (ccm) de gel de silice ( $\text{SiO}_2$ , Kieselgel 60, 0,063-0,200 mm (70-230 mesh, Merck).

Deux méthodes essentiellement sont utilisées pour la révélation des produits :

- lampe UV ( $\lambda = 254, \text{nm}$ ).

- le mélange "méthanol / acide sulfurique à 10% V/V" suivi d'un chauffage à 300°C. Les produits apparaissent alors sous forme de tâches brunes ou noires.

### Chromatographie sur colonne

Les séparations par chromatographie sont réalisées sur colonnes de gel de silice (Merck 60; 0.063-0.200mm (70-230 Mesh ASTM).

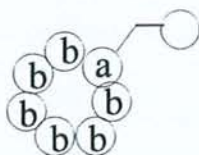
### Ic Méthodes analytiques

**Points de fusion.** Ils ont été réalisés sur un microscope à point de fusion Reichert Austria.

### Spectres de Résonance Magnétique Nucléaire

Les spectres RMN  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$  ont été enregistrés par M<sup>me</sup> E. Eppiger (service commun de RMN de l'Université Henri Poincaré), sur un appareil Bruker-DRX fonctionnant à 400 et 100 MHz, un appareil Bruker AC250 fonctionnant à 250 et 62.5 MHz. Les cartes de corrélations  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  (HMQC, HMBC et HSQC) ont été réalisées par le Dr. P. Mutzenhardt, sur un spectromètre Bruker-DRX fonctionnant à 400 MHz. *Le tétraméthylsilane* (TMS) est utilisé comme référence dans le cas du chloroforme deutérié et *le DSS* (2,2-diméthyl-2-silapentane-5-sulfonate de sodium) comme référence dans le cas de l'eau deutériée ( $\text{D}_2\text{O}$ ). Les déplacements chimiques ( $\delta$ ) sont exprimés en partie par millions (ppm) par rapport à la référence. Les constantes de couplage (J) sont exprimées en Hertz et *la multiplicité* des signaux sont indiquées par les abréviations suivantes : s (singulet), m (multiplet), t (triplet), q (quadruplet), dd (doublet de doublet).

Pour l'attribution des signaux RMN des carbones et des protons dans les cyclodextrines, il a été adopté la notation présentée dans la figure suivante :



- Les carbones notés en  $\text{C}_n\text{a}$  sont ceux du résidu glucosyle de la cyclodextrine substitué en C-6.
- Les carbones notés en  $\text{C}_n\text{b}$  sont ceux des résidus glucosyle de la cyclodextrine qui ne sont pas substitués en C-6.

### Spectres infrarouges

Les spectres ont été enregistrés sur un spectromètre Perkin-Elmer 1600 du laboratoire du LESOC, UMR CNRS 7565, Université Henri Poincaré, Nancy I, sous forme de films pour les liquides et de dispersion dans du KBr pour les solides. Les nombres d'onde sont donnés



en  $\text{cm}^{-1}$ .

**Spectres de masse** (Fast Atom Bombardment (FAB) et Ionisation Electrospray (IES)).

Ils ont été effectués par Mr. J.M. Ziegler, (Service Commun de Spectrométrie de Masse, Université Henri Poincaré, Nancy-I) sur un spectromètre "Platform Micromass" et par le Service de Spectrométrie de Masse du service Central d'Analyse du CNRS (Vernaison) sur un appareil Fisons-ZABIISEQ. (NBA ou Thioglycérol sont utilisés comme matrice). Certaines études spécifiques ont été réalisées par le Dr. Emmanuelle Leize au Laboratoire de Chimie Organique des Substances Naturelles, Université Louis Pasteur, Strasbourg.

#### **Analyses élémentaires**

Elles ont été effectuées au Service Central d'Analyse du CNRS (Vernaison).

#### **Spectres UV-Vis**

Les spectres ont été enregistrés sur un appareil double faisceau Safas UVmc<sup>2</sup>.

#### **Spectres de fluorescence**

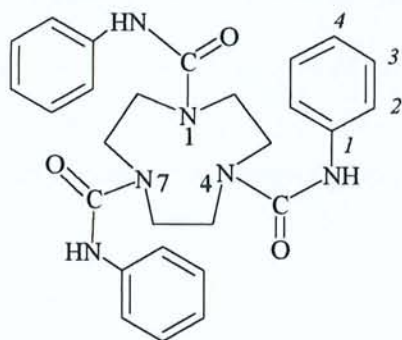
Les spectres ont été enregistrés sur un spectrophotomètre Spex Fluorolog II (Jobin Yvon) à comptage de photons, équipé d'une source xénon pulsée 150W et d'une source continue Xénon 450W.

#### **Mesures cristallographiques**

Elles ont été réalisées par le Dr. Claude Didierjean, (Service commun de Cristallographie de l'Université Henri Poincaré, Nancy-I) ainsi que par le Dr. J. De Cian (Service Commun de Cristallographie, Université Louis Pasteur, Institut de Chimie, Strasbourg).

## **II. MODES OPERATOIRES ET DONNEES PHYSICO-CHIMIQUES**



**Tris-[phényl]-uréido-1,4,7-triazacyclononane, 12**

**Formule brute :  $C_{27}H_{30}N_6O_3$**   
**Masse Moléculaire :  $486,6 \text{ g.mol}^{-1}$**

**Mode opératoire**

A 0,839 mmole de phénylisocyanate **9** (3 éqs,  $m = 0,10 \text{ g}$ ,  $MM = 119,1 \text{ g.mol}^{-1}$ ) dans 12 mL de toluène, 0,28 mmole de 1,4,7-triazacyclononane **6** (1 éq,  $m = 0,036 \text{ g}$ ,  $MM = 129,2 \text{ g.mol}^{-1}$ ) en solution dans 7 mL de toluène sont ajoutées sous atmosphère d'argon. Un précipité blanc et fin apparaît au bout de quelques minutes. Le mélange réactionnel est agité 24h à température ambiante. La solution est précipitée par addition de quelques mL d'éther de pétrole et la suspension est filtrée sur verre fritté puis séchée au dessiccateur. **Rdt** % = (0,11 g, 78).

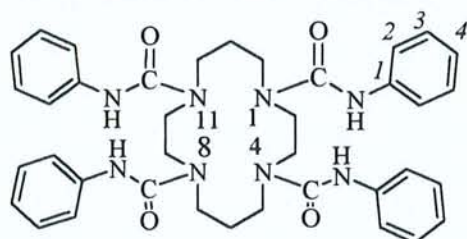
**CCM ( $CH_2Cl_2/MeOH$  95/5) :  $R_f = 0,46$**

**IR (KBr,  $\nu = \text{cm}^{-1}$ ) : 3280(NH) ; 1643,9 (CO)**

**RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ ,  $25^\circ C$  ;  $\delta = \text{ppm}$ ) : 7,99 (s, 1H, NH) ; 6,92 (d, 6H, H<sub>3ar</sub>,  $^3J = 2\text{Hz}$ ) ; 6,91 (d, 3H, H<sub>4ar</sub>,  $^3J = 2 \text{ Hz}$ ) ; 6,73-6,71 (m, 6H, H<sub>2ar</sub>,  $^3J = 2 \text{ Hz}$ ) ; 4,45 (m, 3H, H<sub>3cyclam</sub>) ; 4,00 (m, 3H, H<sub>3'cyclam</sub>) ; 3,10 (m, 6H, H<sub>2cyclam</sub>, H<sub>2'cyclam</sub>)**

**RMN  $^{13}C$  ( $CDCl_3$ ,  $25^\circ C$  ;  $\delta = \text{ppm}$ ) : 159 (CONH) ; 139 (C1) ; 128 (C3) ; 123 (C4) ; 121 (C2) ; 47 (CH<sub>2cyclam</sub>) ; 45 (CH<sub>2cyclam</sub>)**

**FABMS (NBA) : 487,5 [M+H] $^+$**

**Tétra-[phényl]-uréido-1,4,8,11-tétraazacyclotétradécane, 13**

**Formule brute :  $C_{38}H_{44}N_8O_4$**   
**Masse Moléculaire :  $676,8 \text{ g.mol}^{-1}$**

**Mode opératoire**

A 0,839 mmole de phénylisocyanate **9** (4 éqs,  $m = 0,100$  g,  $MM = 119,1$  g.mol<sup>-1</sup>) dans 12 mL de toluène sont ajoutées, sous atmosphère d'argon, 0,21 mmole de 1,4,8,11-tétraazacyclotétradécane **7** (1 éq,  $m = 0,042$  g,  $MM = 200,3$  g.mol<sup>-1</sup>) en solution dans 25 mL de toluène. Un précipité blanc apparaît au bout de quelques minutes. Le mélange réactionnel est agité pendant 8 jours à température ambiante.

La solution est précipitée par ajout de quelques mL d'éther de pétrole et la suspension est filtrée sur verre fritté et séchée au dessiccateur. **Rdt %** = (0,14 g, 98).

**CCM** (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 95/5) : Rf = 0,5

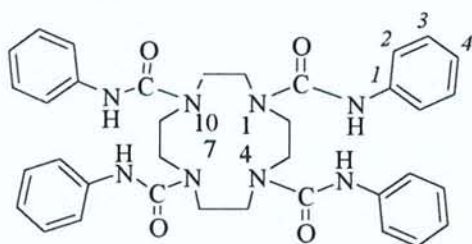
**IR** (KBr,  $\nu = \text{cm}^{-1}$ ) : 3313,3 (NH) ; 1651,2 (CO)

**RMN** <sup>1</sup>H (DMSO-<sup>6</sup>d, 25°C ;  $\delta = \text{ppm}$ ) : 8,3 (N-H) ; 7,5 (d, 8H, H<sub>2ar</sub>, <sup>3</sup>J<sub>H<sub>2</sub>-H<sub>3</sub></sub> = 7,6Hz) ; 7,18 (dd, 8H, H<sub>3ar</sub>, <sup>3</sup>J<sub>H<sub>3</sub>-H<sub>2</sub></sub> = 7,6Hz, <sup>3</sup>J<sub>H<sub>3</sub>-H<sub>4</sub></sub> = 8,2Hz) ; 6,93 (t, 4H, H<sub>4ar</sub>, <sup>3</sup>J<sub>H<sub>4</sub>-H<sub>3</sub></sub> = 7,3Hz) ; 3,62 (s, 8H, H<sub>2cyclam</sub>) ; 3,84 (t, 8H, H<sub>5cyclam</sub>, <sup>3</sup>J<sub>H<sub>6</sub>cyclam-H<sub>5</sub>cyclam</sub> = 6,36 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H<sub>5</sub>cyclam-H<sub>6</sub>cyclam</sub> = 6,47 Hz) ; 2,51 (td, 4H, H<sub>6cyclam</sub>, <sup>3</sup>J = 1,74, <sup>3</sup>J = 1,8 Hz, <sup>3</sup>J = 1,8 Hz)

**RMN** <sup>13</sup>C (DMSO-<sup>6</sup>d, 25°C ;  $\delta = \text{ppm}$ ) 156 (CONH) ; 14 (C<sub>1</sub>phényl) ; 129 (C<sub>3</sub>phényl) ; 123 (C<sub>4</sub>phényl) ; 121 (C<sub>2</sub>phényl) ; 48 (C<sub>2</sub>cyclam) ; 46 (C<sub>5</sub>cyclam) ; 29 (C<sub>6</sub>cyclam)

**FABMS** (NBA) : 677,2 [M+H]<sup>+</sup>

#### Tétra-[phényl]-uréido-1,4,7,10-tétraazacyclododécane, **14**



**Formule brute** : C<sub>36</sub>H<sub>40</sub>N<sub>8</sub>O<sub>4</sub>  
**Masse Moléculaire** : 648,7 g.mol<sup>-1</sup>

#### Mode opératoire

A 0,84 mmole de phénylisocyanate **9** (4 éqs,  $m = 0,10$  g,  $MM = 119,1$  g.mol<sup>-1</sup>) dans 12 mL de toluène sont ajoutée, sous atmosphère d'argon, 0,21 mmole de 1,4,7,10-tétraazacyclododécane **8** (1 éq,  $m = 0,036$  g,  $MM = 172,3$  g.mol<sup>-1</sup>) en solution dans 25 mL de toluène. Un précipité blanc apparaît au bout de quelques minutes. Le mélange est agité 48h.

La solution est précipitée par addition de quelques mL d'éther de pétrole et la suspension est filtrée sur verre fritté et séchée au dessiccateur. **Rdt %** = (0,12 g, 89).

**CCM** (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 95/5) : Rf = 0,5

**IR** (KBr,  $\nu = \text{cm}^{-1}$ ) : 3313,3 (NH) ; 1651,2 (CO)

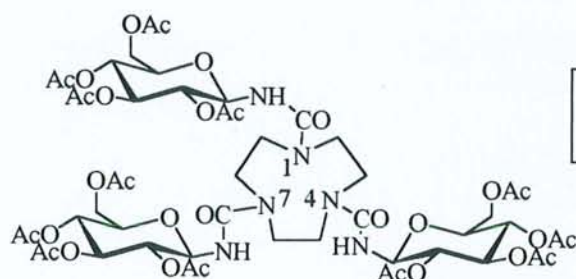


**RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $^6\text{d}$ , 25°C ;  $\delta = \text{ppm}$ ) :** 8,3 (s, 1H, NH) ; 7,43 (d, 8H, H/arom,  $J = 7,6$  Hz) ; 7,23 (t, 8H, H2arom,  $J = 7,6$  Hz) ; 6,97 (t, 4H, H3arom,  $J = 7,6$  Hz) ; 3,68 (s, 16H,  $\text{CH}_2\text{cyclam}$ )

**RMN  $^{13}\text{C}$  (DMSO- $^6\text{d}$ , 25°C ;  $\delta = \text{ppm}$ ) :** 158 (CONH) ; 131 (C2arom) ; 125 (C3arom) ; 122.5 (C/arom) ; 51 ( $\text{CH}_2\text{cyclam}$ )

**FABMS (NBA) :** 649,2  $[\text{M}+\text{H}^+]^+$

**Tris-((2,3,4,6-tétra-O-acétyl)- $\beta$ -D-glucopyrannosyl-1-uréido)-1,4,7-triazacyclononane, 15**



**Formule brute :**  $\text{C}_{51}\text{H}_{72}\text{N}_6\text{O}_{30}$   
**Masse Moléculaire :** 1248,4  $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

### Mode opératoire

223 mmole de 1,4,7 triazacyclononane **6** ( $m = 0,029$  g,  $\text{MM} = 129,2$   $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$ ) solubilisées dans 10 mL de toluène anhydre, sont placées dans un ballon tricol, sous agitation magnétique et sous atmosphère d'argon. Un courant de  $\text{CO}_2$  sec, traverse cette solution durant 30 minutes puis 0,67 mmole de 2,3,4,6-tétra-O-acétyl- $\beta$ -D-glucopyrannosyl azide **10** (3 éqs,  $m = 0,250$  g,  $\text{MM} = 373,3$   $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$ ) est ajoutée ainsi que 0,73 mmole de triphénylphosphine (3,3 éqs,  $m = 0,193$  g,  $\text{MM} = 262,3$   $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$ ) en solution dans 10 mL de toluène, sous atmosphère de  $\text{CO}_2$ . La réaction est poursuivie 24h sous courant de  $\text{CO}_2$ , puis évaporée sous pression réduite à la moitié de son volume. L'addition de cyclohexane au mélange permet d'éliminer la triphénylphosphine oxyde formée et la triphénylphosphine en excès, par précipitation puis filtration. Le filtrat est évaporé à sec et purifié par "filtration-chromatographique" sur silice (AcOEt 100%, AcOEt / MeOH 3/1). **Rdt %** = (0,28 g, 24).

**CCM (AcOEt) :**  $R_f = 0,2$

**IR (KBr,  $\nu = \text{cm}^{-1}$ ) :** 3850,3-2945 (N-H) ; 1731 (C=O, acétate) ; 1651 (C=O urée)

**RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 25°C ;  $\delta = \text{ppm}$ ) :** 5,78 (H1, 3H,  $^3J_{\text{H1-H2}} = 8\text{Hz}$ ) ; 5,34 (t, H5, 3H,  $^3J_{\text{H5-H4}} = ^3J_{\text{H5-H6}} = 8\text{Hz}$ ) ; 5,15 (t, H2, 3H,  $^3J_{\text{H2-H1}} = ^3J_{\text{H2-H3}} = 8\text{Hz}$ ) ; 5,05 (t, H4, 3H,  $^3J_{\text{H4-H3}} = ^3J_{\text{H4-H5}} = 8\text{Hz}$ ) ; 4,95 (t, H3, 3H,  $^3J_{\text{H3-H4}} = ^3J_{\text{H3-H2}} = 8\text{Hz}$ ) ; 4,38 (dd, H6, 3H,  $^3J_{\text{H6-H5}} = 4\text{Hz}$ ,  $^2J_{\text{H6-H6}'} =$



12 Hz) ; 4,29 (dd, H6', 3H,  $^3J_{H6'-H5} = 4\text{Hz}$ ,  $^2J_{H6'-H6} = 12\text{Hz}$ ) ; 3,40 (m, CH<sub>2</sub>cyclam, 6H) ; 2,12 (m, CH<sub>3</sub>CO, CH<sub>2</sub>cyclam, 18H)

RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 25°C ; δ = ppm) : 171-170 (CH<sub>3</sub>CO) ; 157 (CONH) ; 81 (C1) ; 77-76 (C4) ; 74-73-72-71-68-67 (C2, C3, C5) ; 62 -61 (C6) ; 49 (CH<sub>2</sub>cyclam) ; 21 (CH<sub>3</sub>CO)

ESMS : 1249,5 [M]<sup>+</sup>

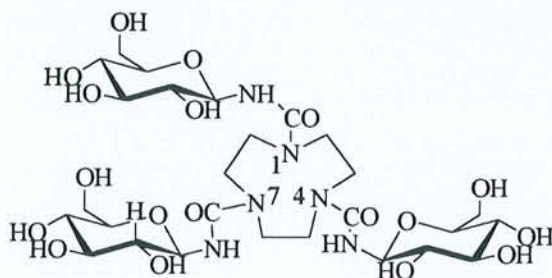
Analyse élémentaire :

C<sub>51</sub>H<sub>72</sub>N<sub>6</sub>O<sub>30</sub>

Calc. C% = 49,04 ; H% = 5,81 ; N% = 6,73

Trouv. C% = 49,00 ; H% = 5,60 ; N% = 6,60

### Tris-[glucopyrannosyl-1-uréido]-1,4,7 triazacyclononane, 19



Formule brute : C<sub>27</sub>H<sub>48</sub>N<sub>6</sub>O<sub>18</sub>  
Masse Moléculaire : 744,7 g.mol<sup>-1</sup>

#### Mode opératoire

A 0,024 mmole de composé 15 (m = 0,030 g, MM = 1249,1 g.mol<sup>-1</sup>) dans 5 mL de méthanol, est additionnés à 0°C, 0,28 mmole de méthylate de sodium (12 éqs, 1M, 0,28 mL) dans le méthanol.

Le mélange est agité 1h à 0°C puis 1h à température ambiante. Il est neutralisé par ajout de résine Amberlite IRN-77. La solution est filtrée puis évaporée sous pression réduite. Le produit obtenu est lyophilisé. Rdt % = (0,012 g, 70).

CCM (dioxanne/NH<sub>3</sub> 25% 10V/7V) : Rf = 0,5

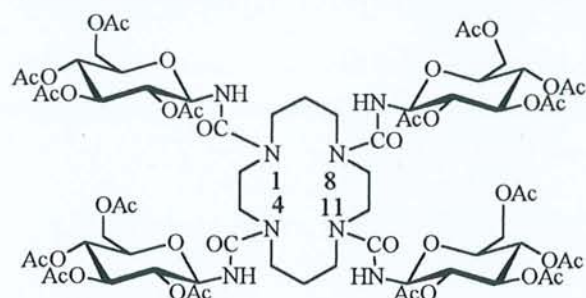
CCM (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> : MeOH 95/5) : Rf = 0

IR (KBr, ν = cm<sup>-1</sup>) : 3708-3384 (N-H, O-H) ; 1651 (C=O, urée)

RMN <sup>13</sup>C (D<sub>2</sub>O, 25°C ; δ = ppm) : 157 (CONH) ; 81 (C1) ; 78-77 (C4) ; 74-73.5-73-72-71-68-67 (C2, C3, C5) ; 62-61 (C6) ; 50 (CH<sub>2</sub>-N cyclam)

ESMS : 745,2 [M+H]<sup>+</sup> ; 767,52 [M+Na]<sup>+</sup> ; 783,2 [M+K]<sup>+</sup>

**Tétra-{{(2,3,4,6-tétra-O-acétyl)-β-D-glucopyranosyl-1-uréido}-1,4,8,11-tétraaza-cyclotétradécane, 16**



**Formule brute : C<sub>70</sub>H<sub>100</sub>N<sub>8</sub>O<sub>40</sub>**  
**Masse Moléculaire : 1692,6 g.mol<sup>-1</sup>**

**Mode opératoire**

0,13 mmole de 1,4,8,11-tétraazacyclotétradécane **7** ( $m = 0,027$  g,  $MM = 200,3$  g.mol<sup>-1</sup>) diluée dans 10 mL de toluène est placée dans un tricol de 100 mL, muni d'un agitateur magnétique et sous atmosphère d'argon. Un courant de CO<sub>2</sub> traverse cette solution durant 30 minutes puis 0,67 mmole de 2,3,4,6-tétra-acétyl-β-D-glucopyranosyl azide **10** (5 éqs,  $m = 0,25$  g,  $MM = 373,3$  g.mol<sup>-1</sup>) ainsi que 0,73 mmole de triphénylphosphine (5,5 éqs,  $m = 0,19$  g,  $MM = 262,3$  g.mol<sup>-1</sup>) diluées dans 10 mL de toluène sont ajoutées sous atmosphère de CO<sub>2</sub>.

La réaction est poursuivie, sous courant de CO<sub>2</sub>, durant 24h.

La solution est évaporée à la moitié du volume sous pression réduite, puis précipitée par ajout de quelques mL de cyclohexane pour éliminer une partie de la triphénylphosphineoxyde formée et de la triphénylphosphine restante. Le précipité est filtré sur verre fritté, lavé au cyclohexane.

Le filtrat est évaporé à sec sous pression réduite puis purifié par "filtration-chromatographique" sur silice (éluant : acétate d'éthyle 100%, puis AcOEt / MeOH 3/1).

**Rdt%** = (0,20 g, 89).

**CCM (AcOEt)** : R<sub>f</sub> = 0,2

**IR (KBr, ν = cm<sup>-1</sup>)** : 3850,3-3626 (N-H) ; 1738,8 (C=O, acétate) ; 1654 (C=O urée)

**RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>SOCD<sub>3</sub>, 25°C ; δ = ppm)** : 5,35-5,28 (H1), ; 4,92-4,87 (H2, H3) ; 4,20-4,16 (H5) ; 4,06-3,96 (H6) ; 3,38-3,35 (H3, H4) ; 3,34-2,89 (CH<sub>2</sub> cyclam) ; 4,80 (d, 4H, H1) ; 3,8 (s, 4H, H6) ; 3,65 (s, 4H, H6') ; 3,50 (m, CH<sub>2</sub> cyclam) ; 3,45 (m, CH<sub>2</sub> cyclam) ; 3,40-3,38 (m, 16H, H2, H3, H4, H5) ; 3,15-3,30 (m, CH<sub>2</sub> cyclam) ; 1,82-1,80 (m, CH<sub>2</sub> cyclam) ; 2,12 (m, CH<sub>3</sub>CO, 48H)



**RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CD}_3\text{SOCD}_3$ ,  $25^\circ\text{C}$  ;  $\delta = \text{ppm}$ ) :** 170-169 (CH<sub>3</sub>CO) ; 156 (CONH) ; 80 (C1) ; 73-68 (C2, C3, C4, C5) ; 62 (C6) ; 46 (CH<sub>2</sub>a ou c, CH<sub>2</sub> cyclam) ; 44 (CH<sub>2</sub>c ou a cyclam) ; 27 (CH<sub>2</sub>b cyclam) ; 21 (CH<sub>3</sub>CO)

**ESMS :** 1693,5 [M+H<sup>+</sup>]<sup>+</sup> ; 1715,5 [M+H<sup>+</sup>+Na<sup>+</sup>]<sup>+</sup>

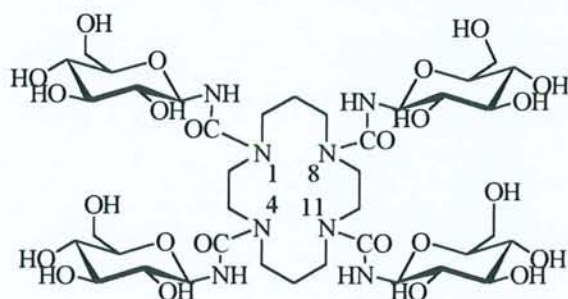
**Analyse élémentaire :**

**C<sub>70</sub>H<sub>100</sub>N<sub>8</sub>O<sub>40</sub>**

**Calc. C% = 49,64 ; H% = 5,95 ; N% = 6,62**

**Trouv. C% = 49,50 ; H% = 5,11 ; N% = 6,52**

**tétra-[glucopyrannosyl 1-uréido]-1,4,8,11 tétraazacyclotétradécane, 18**



**Formule brute : C<sub>38</sub>H<sub>68</sub>N<sub>8</sub>O<sub>24</sub>**  
**Masse Moléculaire : 1020,9**  
**g.mol<sup>-1</sup>**

**Mode opératoire**

A 0,0775 mmole de composé **16** ( $m = 0,131 \text{ g}$ ,  $\text{MM} = 1693,6 \text{ g.mol}^{-1}$ ) dans 5 mL de méthanol est additionnée 1,24 mmole de méthylate de sodium (17 éqs, 1M, 1,24 mL) à  $0^\circ\text{C}$ . Le mélange est agité 1h à  $0^\circ\text{C}$  puis 1h à température ambiante.

La solution est neutralisée par addition de résine IRN-77, filtrée et évaporé sous pression réduite. Le produit final obtenu est lyophilisé. **Rdt%** = (0,040 g, 51).

**CCM (dioxanne / NH<sub>3</sub> 25% 10V / 7V) :** R<sub>f</sub> = 0,45

**IR (KBr,  $\nu = \text{cm}^{-1}$ ) :** 3708-3384 (N-H, O-H) ; 1651 (C=O, urée)

**RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ,  $25^\circ\text{C}$  ;  $\delta = \text{ppm}$ ) :** 5,35-5,28 (H1) ; 4,92-4,87 (H2, H3) ; 4,20-4,16 (H5) ; 4,06-3,96 (H6) ; 3,38-3,35 (H3, H4) ; 3,34-2,89 (CH<sub>2</sub> cyclam) ; 4,80 (d, 4H, H1) ; 3,8 (s, 4H, H6) ; 3,65 (s, 4H, H6') ; 3,5 (m, CH<sub>2</sub> cyclam) ; 3,45 (m, CH<sub>2</sub> cyclam) ; 3,40-3,38 (m, 16H, H2, H3, H4, H5) ; 3,15-3,30 (m, CH<sub>2</sub> cyclam) ; 1,82-1,80 (m, CH<sub>2</sub>cyclam)

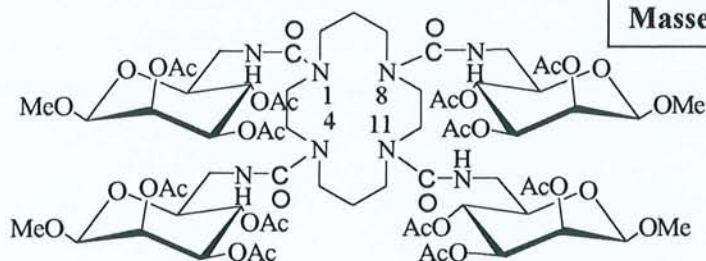
**RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ,  $25^\circ\text{C}$  ;  $\delta = \text{ppm}$ ) :** 156 (N-CO-NH) ; 81(C1) ; 69-72-76 (C2, C3, C4, C5) ; 62 (C6, CH<sub>2</sub> cyclam) ; 46 (CH<sub>2</sub>a ou c cyclam) ; 27 (CH<sub>2</sub>b cyclam)

**ESMS :** 1021,5 [M+H<sup>+</sup>]<sup>+</sup> ; 1043,3 [M+Na<sup>+</sup>]<sup>+</sup>



**Tétra-{(1-méthyl-2,3,4-tri-O-acétyl)- $\alpha$ -D-mannopyrannosyl-6-déoxy-6-uréido}-  
1,4,8,11-tétraazacyclotétradécane, 17**

Formule brute :  $C_{66}H_{100}N_8O_{36}$   
Masse Moléculaire :  $1581,5 \text{ g.mol}^{-1}$



**Mode opératoire**

A 0,724 mmole de 1-méthyl-6-azido-6-déoxy-2,3,4-tri-O-acétyl- $\alpha$ -D-manno-pyrannoside 11 (5 éqs,  $m = 0,250 \text{ g}$ ,  $MM = 345,3 \text{ g.mol}^{-1}$ ) dans 20 mL de DMF, sous atmosphère d'argon, est additionnées 0,79 mmole de terbutylphosphine (5,5 éqs,  $V = 0,193 \text{ mL}$ ,  $MM = 202,3 \text{ g.mol}^{-1}$ , soit  $m = 0,159 \text{ g}$ ). Une solution de 0,140 mmole de 1,4,8,11-tétraazacyclotétradécane et quelques mg de carbonate de césium dans quelques mL de DMF, est ensuite ajoutée au mélange et simultanément un courant de  $\text{CO}_2$  sec et déclenché. La solution est agitée 24h à température ambiante et sous courant de  $\text{CO}_2$ .

Le DMF est alors évaporé sous pression réduite et le résidu, lavé par 50mL d'eau est extrait par 3 fois 50 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur  $\text{MgSO}_4$  et évaporées à sec sous pression réduite. Le mélange obtenu est purifié sur colonne de gel de silice (hexane 100%, puis hexane/AcOEt 50/50).

Le composé 17 est obtenu sous forme d'une poudre blanche après évaporation des fractions.

**Rdt%** = (0,030 g, 14).

**CCM (hexane/AcOEt 50/50)** :  $R_f = 0,25$

**CCM ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  95/5)** :  $R_f = 0,20$

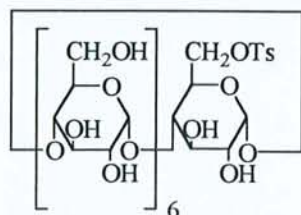
**IR (KBr,  $\nu = \text{cm}^{-1}$ )** : 3459 (NH) ; 1748 ( $\text{COCH}_3$ )

**RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $25^\circ\text{C}$  ;  $\delta = \text{ppm}$ )** : 5,54 (d, H1, 4H,  $^3J_{\text{H1-H2}} = 8\text{Hz}$ ) ; 5,25 (t, H3, 4H,  $^3J_{\text{H3-H2}} = ^3J_{\text{H3-H4}} = 8\text{Hz}$ ) ; 4,98 (t, H2, 4H,  $^3J_{\text{H2-H1}} = ^3J_{\text{H2-H3}} = 8\text{Hz}$ ) ; 4,78 (t, H5, 4H,  $^3J_{\text{H5-H6}} = ^3J_{\text{H5-H4}} = 8\text{Hz}$ ) ; 4,65 (t, H4, 4H,  $^3J_{\text{H4-H5}} = ^3J_{\text{H4-H3}} = 8\text{Hz}$ ) ; 4,21 (dd, H6, 4H,  $^3J_{\text{H6-H5}} = 4\text{Hz}$ ,  $^2J_{\text{H6-H6'}} = 12\text{Hz}$ ) ; 4,19 (dd, H6', 4H,  $^3J_{\text{H6'-H5}} = 4\text{Hz}$ ,  $^2J_{\text{H6'-H6}} = 12\text{Hz}$ ) ; 3,24 (s,  $\text{CH}_3\text{O-}$ , 12H) ; 2,01 (m,  $\text{CH}_3\text{CO}$ , 48H) ; 1,63 (m, 20H,  $\text{CH}_2$  cyclam)

RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $25^\circ\text{C}$  ;  $\delta = \text{ppm}$ ) : 171-170 ( $\text{COCH}_3$ ) ; 158 ( $\text{CONH}$ ) ; 99 (C1) ; 78-77 (C4) ; 70-69-67 (C2, C3, C5) ; 56 (C6) ; 48-46 ( $\text{CH}_2\text{cyclam}$ ) ; 42-41 ( $\text{CH}_2\text{cyclam}$ ) ; 28-27 ( $\text{CH}_2\text{cyclam}$ ) ; 25-24 ( $\text{OCH}_3$ ) ; 21 ( $\text{CH}_3\text{CO}$ )

ESMS : 1603,5 [ $\text{M}+\text{Na}^+$ ] $^+$

### 6-mono-O-(p-Toluènesulfonyl)- $\beta$ -cyclodextrine, 20



Formule brute :  $\text{C}_{49}\text{H}_{76}\text{O}_{37}\text{S}$   
Masse Moléculaire :  $1288,2 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

#### Mode opératoire

A 44 mmoles de  $\beta$ -cyclodextrine (50 g,  $\text{MM} = 1134 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ ) en solution dans 550 mL d'hydroxyde de sodium à 1% est ajoutée goutte à goutte pendant 30 min une solution de 36 mmoles de chlorure de tosylo ( $m = 6,86 \text{ g}$ ,  $\text{MM} = 190,6 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ ) dans 27 mL d'acétonitrile. Le mélange réactionnel est ensuite agité 1h à température ambiante puis filtré. Le filtrat obtenu est acidifié à pH 4 avec une solution aqueuse d'acide chlorhydrique à 5%.

Le précipité de monotosyl- $\beta$ -cyclodextrine ainsi obtenu est séparé par filtration de la suspension et recristallisé dans l'eau.

Le produit final est lyophilisé. **Rdt%** = (5,12 g, 15)

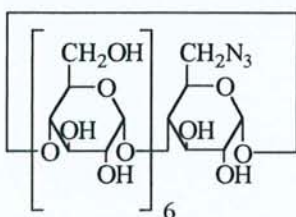
CCM ( $\text{CH}_3\text{CN} / \text{H}_2\text{O} 70/30$ ) :  $R_f = 0,69$

IR (KBr,  $\nu = \text{cm}^{-1}$ ) : 3400 (O-H)

RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $25^\circ\text{C}$  ;  $\delta = \text{ppm}$ ) : 128,8-133,7 (Car) ; 103,2 (C1b) ; 81,9 (C4b) ; 73,3 (C3b) ; 72,9 (C2b) ; 72,7 (C5b) ; 61,3 (C6b) ; 22,5 ( $\text{CH}_3\text{Ts}$ )

FABMS (NBA) : 1289 [ $\text{M}+\text{H}^+$ ] $^+$ , 1311 [ $\text{M}+\text{Na}^+$ ] $^+$

### 6-monoazido-6-monodéoxy- $\beta$ -cyclodextrine 21



Formule brute :  $\text{C}_{42}\text{H}_{69}\text{N}_3\text{O}_{34}$   
Masse Moléculaire :  $1160 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

#### Mode opératoire

A 0,88 mmole de composé 20 (1,14 g,  $\text{MM} = 1288 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ ) dans 10 mL de DMF est ajouté 1,1 mmole d'azidure de sodium (1.2 éq,  $m = 0,071 \text{ g}$ ,  $\text{MM} = 65 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ ).



Le mélange réactionnel est chauffé à 100°C pendant 1h puis précipité à température ambiante par de l'acétone anhydre.

Le précipité est filtré puis recristallisé dans un mélange eau/acétone 1/10.

Le produit final est obtenu sous forme d'une poudre blanche. **Rdt%** = (0,59 g, 99).

**CCM (CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O 70/30)** : Rf = 0,48

**PF** : 215-220°C

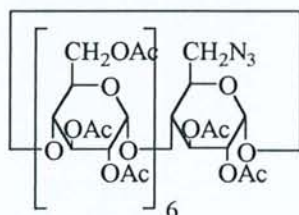
**PF**<sub>théorique</sub> = > 209°C

**IR (KBr, ν = cm<sup>-1</sup>)** : 3400 (OH) ; 2150 (C-N<sub>3</sub>)

**RMN <sup>13</sup>C (DMSO-<sup>6</sup>d, 25°C ; δ = ppm)** : 102 (C1a ,C1b) ; 82-81 (C4a, C4b) ; 74-73-72 (C2a, C3a, C5a, C2b, C3b, C5b) ; 60 (C6b) ; 51 (C6a)

**FABMS (glycérol)** : 1161 [M+H<sup>+</sup>]<sup>+</sup>

**(2,3-di-O-acétyl-6-déoxy-6-azido)-hexakis-(2,3,6-tri-O-acétyl)-cyclomaltoheptaose 22**



**Formule brute** : C<sub>82</sub>H<sub>109</sub>N<sub>3</sub>O<sub>54</sub>  
**Masse Moléculaire** : 2000,8 g.mol<sup>-1</sup>

**Mode opératoire**

A 4,25 mmoles de composé **21** (m = 5 g, MM = 1159 g.mol<sup>-1</sup>) sont ajoutés 150 mL de mélange anhydride acétique/pyridine (1/2). La solution est agitée à 80°C pendant 7h puis évaporée. Celle-ci est lavée et évaporée 3 fois au toluène, 3 fois au méthanol et 1 fois à l'eau. La suspension est filtrée et le précipité séché sous pression réduite. **Rdt%** = (7,6 g, 90).

**CCM (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 95/5)** : Rf = 0,70

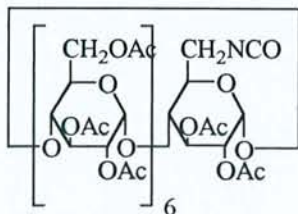
**IR (KBr, ν = cm<sup>-1</sup>)** : 2106.7 (C-N<sub>3</sub>) ; 1371 (C=O)

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 25°C ; δ = ppm)** : 1701-169 (CO) ; 97-96 (C1a, C1b) ; 77-76 (C4a, C4b) ; 71-69(C2a, C3a, C5a, C2b, C3b, C5b) ; 62 (C6b) ; 51 (C6a)

**FABMS (NBA)** : 2002 [ M+H<sup>+</sup>]<sup>+</sup> ; 2024 [ M+Na<sup>+</sup>]<sup>+</sup>



**(2,3-di-O-acétyl-6-deoxy-6-isocyanato)-hexakis-(2,3,6-tri-O-acétyl)-cyclomaltoheptaose, 23**



Formule brute :  $C_{83}H_{109}NO_{55}$   
Masse Moléculaire :  $2000,8 \text{ g.mol}^{-1}$

**Mode opératoire**

1,5 mmole de composé **22** ( $m = 3 \text{ g}$ ,  $MM = 2000,8 \text{ g.mol}^{-1}$ ) en solution dans 30 mL de toluène anhydre, est placée sous courant de  $CO_2$  sec pendant 1h. Une solution de 2,14 mmoles de  $PPh_3$  ( $m = 0,56 \text{ g}$ ,  $MM = 262,3 \text{ g.mol}^{-1}$ ) dans 24 mL de toluène sec est alors ajoutée par un goutte-à-goutte très lent (temps d'addition : 1h).

Le mélange est agité ainsi sous courant de  $CO_2$  sec pendant 20h, puis précipité par du cyclohexane, filtré et rincé par le même solvant. Le composé **23** attendu est obtenu pur sous forme d'une poudre blanche. **Rdt%** = (2,71 g, 91).

**CCM (Acétate d'éthyle) : Rf** : 0,35

**PF** : 140-145°C

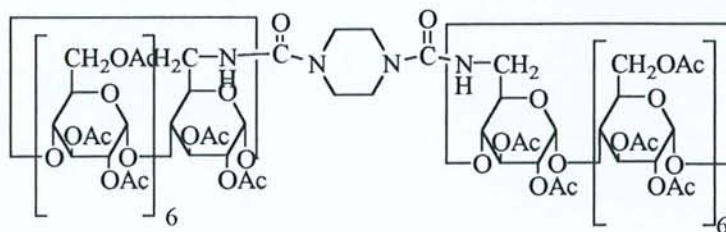
**IR (KBr,  $\nu = \text{cm}^{-1}$ )** : 2267 (NC) ; 1748 (COCH<sub>3</sub>) ; 1654 (CONH)

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 25°C ;  $\delta = \text{ppm}$ )** : 5,4-5,2 (m, 7H, H<sub>3</sub>) ; 5,09 (d, 7H, H<sub>1</sub>, <sup>3</sup>JH<sub>1</sub>-H<sub>2</sub> = 4 Hz) ; 4,74-4,88 (m, 7H, H<sub>2</sub>) ; 4,5-4,62 (m, 6H, H<sub>6a</sub>) ; 4,08-4,34 (m, 13H, H<sub>6b</sub>, H<sub>5</sub>) ; 3,64-3,78 (m, 7H, H<sub>4</sub>) ; 2,1 (plusieurs s, 60H, CH<sub>3</sub>CO)

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 25°C ;  $\delta = \text{ppm}$ )** : 170-168 (COCH<sub>3</sub>) ; 95 (C<sub>1a</sub>, C<sub>1b</sub>) ; 76-75 (C<sub>4a</sub>, C<sub>4b</sub>) ; 70-68 (C<sub>2a</sub>, C<sub>3a</sub>, C<sub>5a</sub>, C<sub>2b</sub>, C<sub>3b</sub>, C<sub>5b</sub>) ; 62 (C<sub>6a</sub>) ; 42 (C<sub>6b</sub>) ; 20 (CH<sub>3</sub>CO)

**bis-{hexakis-2,3,6-tri-O-acétyl]-2,3-di-O-acétyl-cyclomaltoheptaosyl-6-déoxy-6-uréido}-pipérazine, 26**

Formule brute :  $C_{170}H_{228}N_4O_{110}$   
Masse Moléculaire :  $4085,24 \text{ g.mol}^{-1}$



**Mode opératoire****Synthèse par la Voie a :**

0,25 mmole de composé **22** (3 éqs,  $m = 0,5$  g,  $MM = 2000,8$  g.mol<sup>-1</sup>) est mise en solution dans 40 mL de DMF, 2,5 mmoles de triphénylphosphine (30 éqs,  $m = 0,66$  g,  $MM = 262,3$  g.mol<sup>-1</sup>) sont alors ajoutées puis 0,083 mmole de pipérazine **24** (1 éq,  $m = 0,0072$  g,  $MM = 86,1$  g.mol<sup>-1</sup>) dans quelques mL de DMF, est additionnée au mélange et simultanément un courant de CO<sub>2</sub> sec est déclenché. La solution est agitée 24 h, à température ambiante, sous courant de CO<sub>2</sub>.

Le DMF est alors évaporé sous pression réduite et le résidu lavé par 50 mL d'eau puis extrait par 3 fois 50 mL de dichlorométhane. Les phases organiques rassemblées sont séchées sur MgSO<sub>4</sub> et évaporées à sec sous pression réduite. Le mélange obtenu est purifié sur colonne de gel de silice (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH 98/2).

Le composé **26** est obtenu après évaporation sous forme d'une poudre blanche. **Rdt%** = (0,19 g, 56).

(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH 98/2) : Rf = 0,26

**IR (KBr,  $\nu = \text{cm}^{-1}$ )** : 3459 (N-H) ; 1748 (C=O, acétate) ; 1654 (C=O urée)

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 25°C ;  $\delta = \text{ppm}$ )** : 6,12 (s, 2H, NH) ; 5,26-5,18 (m, 14H, H3a, H3b) ; 5,13 (s, 1H, H1a) ; 5,01-4,98 (m, 12H, H1b) ; 4,95 (s, 1H, H1'a) ; 4,78-4,68 (m, 14H, H2a, H2b) ; 4,54-4,44 (m, 24H, H6b) ; 4,35-4,33 (m, 2H, H5a) ; 4,26-4,11 (m, 12H, H5b) ; 3,71-3,58 (m, 14H, H4a, H4b) ; 3,58-3,55 (m, 4H, H6a) ; 3,37 (s, 8H, CH<sub>2</sub>cour) ; 2,09-1,91 (m, 120H, CH<sub>3</sub>CO)

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 25°C ;  $\delta = \text{ppm}$ )** : 171-170 (CH<sub>3</sub>CO) ; 158 (CONH) ; 98-97 (C1) ; 78-77 (C4a, C4b) ; 72-71-70 (C2a, C3a, C5a, C2b, C3b, C5b) ; 63 (C6b) ; 53 (C6a) ; 44 (CH<sub>2</sub> cyclam) ; 21 (CH<sub>3</sub>CO)

**ESMS** : 1042,5 [M+Na<sup>+</sup>-2H<sup>+</sup>]<sup>4+</sup> ; 1384,3 [M+Na<sup>+</sup>]<sup>3+</sup> ; 2065,4 [M+Na<sup>+</sup>]<sup>2+</sup>

**Analyse élémentaire :**

**C<sub>170</sub>H<sub>228</sub>N<sub>4</sub>O<sub>110</sub>**

**Calc. C%** = 49,95 ; **H%** = 5,62 ; **N%** = 1,37

**Trouv. C%** = 49,03 ; **H%** = 5,71 ; **N%** = 1,41



**Synthèse par la Voie b :**

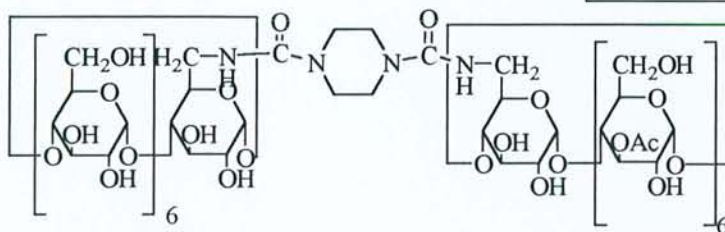
A 0,05 mmole de composé **23** (2 éqs,  $m = 0,100$  g,  $MM = 2000,8$  g. mol<sup>-1</sup>) en solution dans 6 mL de toluène anhydre, est ajoutée goutte-à-goutte une solution de 0,025 mmole de pipérazine **24** ( $m = 0,0021$  g,  $MM = 86,1$  g. mol<sup>-1</sup>) dans 12 mL de toluène. Le mélange est agité ainsi 24h à température ambiante puis précipité par ajout de cyclohexane puis séché sous pression réduite dans un dessiccateur. Le composé **26** est obtenu pur sans autre purification. **Rdt%** = (0,10 g, 94)

**CCM (AcOEt / Acétone 70/30) :** Rf = 0,26

**CCM (AcOEt / EtOH / H<sub>2</sub>O 45/5/3) :** Rf = 0,4

**Bis-[ cyclomaltoheptaosyl-6-déoxy-6-uréido ]-pipérazine, 31**

**Formule brute :** C<sub>90</sub>H<sub>148</sub>N<sub>4</sub>O<sub>70</sub>  
**Masse Moléculaire :** 2404,5 g.mol<sup>-1</sup>

**Mode opératoire**

A 0,037 mmole de composé **26** ( $m = 0,151$  g,  $MM = 4084,7$  g.mol<sup>-1</sup>) dans 5 mL de méthanol, est additionné 1,476 mL de méthylate de sodium (1 M, 40 éqs) dans le méthanol à 0°C, sous atmosphère d'argon.

La solution est agitée 1h à 0°C puis 1h à température ambiante. Elle est neutralisée à l'aide de résine Amberlite IRN-77.

Le mélange est alors filtré et lavé au méthanol puis évaporé sous pression réduite. Le composé déacétylé obtenu est lyophilisé. **Rdt%** = (0,07 g, 80).

**CCM (dioxanne/NH<sub>3</sub> 25% 10V/7V) :** Rf = 0,5

**IR (KBr ;  $\nu = \text{cm}^{-1}$ ) :** 3600-3420 (N-H, O-H) ; 1651 (C=O, urée)

**RMN <sup>13</sup>C (D<sub>2</sub>O/ CD<sub>3</sub>OD, 25°C ;  $\delta = \text{ppm}$ ) :** 158 (N-CO-NH) ; 101 (C1) ; 82 (C4) ; 74-73 (C2, C3, C5) ; 60 (Cb6) ; 42 (Ca6) ; 40 (CH<sub>2</sub> pipérazine)

**ESMS :** 2405,5 [M+H]<sup>+</sup> ; 1201,9 [M+H]<sup>2+</sup>



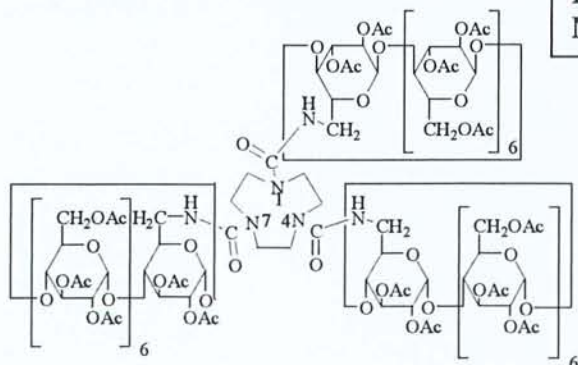
## Analyse élémentaire :

 $C_{90}H_{148}N_4O_{70}$ 

Calc. C% = 44,93 ; H% = 6,20 ; N% = 2,33

Trouv. C% = 44,00 ; H% = 6,06 ; N% = 2,00

## Tris-[[hexakis-(2,3,6-tri-O-acétyl)]-2,3-di-O-acétyl-cyclomaltoheptaosyl-6-déoxy-6-uréido]-1,4,7-triazacyclononane, 27

Formule brute :  $C_{255}H_{342}N_6O_{165}$   
Masse Moléculaire :  $6127 \text{ g.mol}^{-1}$ 

## Mode opératoire

## Synthèse par la Voie a :

0,25 mmole de composé 22 (4 éqs,  $m = 0,5 \text{ g}$ ,  $MM = 2000,8 \text{ g.mol}^{-1}$ ) est mise en solution dans 70 mL de DMF sous atmosphère d'argon, 2.5 mmoles de triphénylphosphine (40 éqs,  $m = 0,66 \text{ g}$ ,  $MM = 262,3 \text{ g.mol}^{-1}$ ) sont alors ajoutées puis 0,062 mmole de 1,4,7-triazacyclononane 6 dans quelques mL de DMF est additionnée au mélange et simultanément un courant de  $CO_2$  sec est déclenché. La solution est agitée 24h à température ambiante sous courant de  $CO_2$ .

Le DMF est alors évaporé sous pression réduite et le résidu est lavé par 50 mL d'eau puis extrait par 3 fois 50 mL de dichlorométhane. Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur  $MgSO_4$  et évaporées à sec sous pression réduite.

Le mélange obtenu est purifié sur colonne de gel de silice ( $CH_2Cl_2 / MeOH 98/2$ ). Le composé 27 est obtenu après évaporation sous forme d'une poudre blanche. **Rdt%** = (0,12 g, 30).

CCM ( $CH_2Cl_2 / MeOH 98/2$ ) : Rf : 0,3IR (KBr ;  $\nu = \text{cm}^{-1}$ ) : 3459 (N-H) ; 1748 (C=O, acétate) ; 1654 (C=O urée)RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ ,  $25^\circ C$  ;  $\delta = \text{ppm}$ ) : 5,22 (m, 21H, H3) ; 5,10 (d, 2H, Ha1) ; 4,99 (d, 1H, Ha'1) ; 4,95 (m, 18H, Hb1) ; 4,76-4,60 (m complexe, 21H, (Ha2+Hb2)) ; 4,22-4,12 (m

complexe, 3H, Ha5) ; 4,05 (m, 18H, Hb5) ; 3,70-3,55 (m complexe, 21H, Ha6) ; 2,10-2,00 (plusieurs s, 180H, 60CH<sub>3</sub>CO)

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 25°C ; δ = ppm) :** 171-170 (CH<sub>3</sub>CO) ; 158 (N-CO-NH) ; 97-96 (Ca1, Cb1) ; 77-76 (Ca4, Cb4) ; 72-69 (Ca2, Ca3, Ca5, Cb2, Cb3, Cb5) ; 63-62 (Cb6+CH<sub>2</sub>-N cyclam) ; 42 (Ca6) ; 21 (CH<sub>3</sub>CO)

**ESMS :** 2067,7 [M+2H<sup>+</sup>+Na<sup>+</sup>]<sup>3+</sup> ; 2045,6 [M+3H<sup>+</sup>]<sup>3+</sup>

**Analyse élémentaire :**

**C<sub>255</sub>H<sub>342</sub>N<sub>6</sub>O<sub>165</sub>**

**Calc. C% = 49,95 ; H% = 5,62 ; N% = 1,37**

**Trouv. C% = 48,95 ; H% = 5,68 ; N% = 1,15**

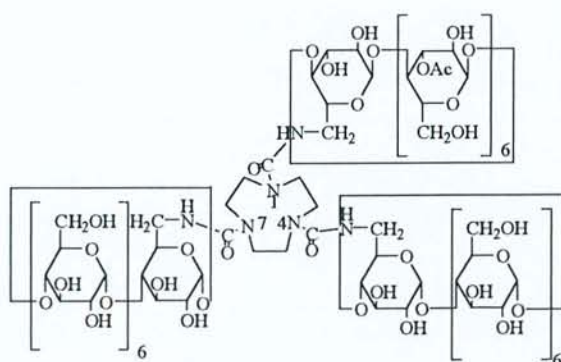
### Synthèse par la Voie b

A 0,05 mmole de composé **23** (3 éqs, m = 0,10 g, MM = 2000,8 g.mol<sup>-1</sup>) dans 6 mL de toluène, est ajoutée goutte-à-goutte une solution de 0,017 mmole de 1,4,7-triazacyclononane **6** (m = 0,0021 g, MM = 129,2 g.mol<sup>-1</sup>) dans 12 mL de toluène. Le mélange est agité 24h à température ambiante.

Le traitement s'effectue par précipitation par du cyclohexane après évaporation d'une partie (1/3) du volume de toluène. Le précipité est filtré, rincé au cyclohexane et séché sous pression réduite. Il est ensuite purifié sur chromatographie sur gel de silice (AcOEt / Acétone 7/3). **Rdt%** = (0,051 g, 51).

**CCM (AcOEt / Acétone 7/3) :** Rf : 0,44

### Tris-[ cyclomaltoheptaosyl-6-déoxy-6-uréido ]-1,4,7 triazacyclononane, **32**



**Formule brute :** C<sub>135</sub>H<sub>222</sub>N<sub>6</sub>O<sub>105</sub>  
**Masse Moléculaire :** 3607,2 g.mol<sup>-1</sup>

### Mode opératoire

A 0,016 mmole de composé **27** (m = 0,100 g, MM = 6127,0 g.mol<sup>-1</sup>) dans 5 mL de méthanol sont additionnés 979 µl de méthylate de sodium dans le méthanol (1 M) (60 éqs)



à 0°C, sous atmosphère d'argon. Le mélange est agité 1h à 0°C, puis 1h à température ambiante. Il est neutralisé à l'aide de résine Amberlite IRN-77. La solution est filtrée, lavée au méthanol puis évaporée sous pression réduite. Le composé déacétylé est ensuite lyophilisé. **Rdt%** = (0,047 g, 81).

**CCM (dioxanne/NH3 25% 10V/7V) :** Rf = 0,5

**IR (KBr,  $\nu = \text{cm}^{-1}$ ) :** 3708-3384 (N-H, O-H) ; 1651 (C=O, urée)

**RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 25°C ;  $\delta = \text{ppm}$ ) :** 5,22 (m, 21H, H3) ; 5,10 (d, 2H, Ha1) ; 4,99 (d, 1H, Ha'1) ; 4,95 (m, 18H, Hb1) ; 4,76-4,60 (m complexe, 21H, (Ha2+Hb2)) ; 4,22-4,12 (m complexe, 3H, Ha5) ; 4,05 (m, 18H, Hb5) ; 3,70-3,55 (m complexe, 21H, Ha6)

**RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{D}_2\text{O}/\text{CD}_3\text{OD}$ , 25°C ;  $\delta = \text{ppm}$ ) :** 158 (N-CO-NH) ; 102 (C1) ; 82 (C4) ; 74-73 (C2, C3, C5) ; 61 (Cb6) ; 42 (Ca6) ; 41 ( $\text{CH}_2$  cyclam)

**ESMS :** 1205,5  $[\text{M}+3\text{H}^+]^{3+}$  ; 1227,4  $[\text{M}+2\text{H}^++\text{Na}^+]^{3+}$

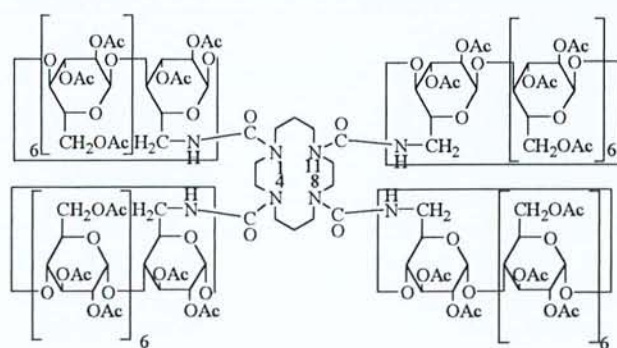
**Analyse élémentaire :**

**$\text{C}_{135}\text{H}_{222}\text{N}_6\text{O}_{105}$**

**Calc. C%** = 44,93 ; **H%** = 6,20 ; **N%** = 2,33

**Trouv. C%** = 44,00 ; **H%** = 6,00 ; **N%** = 2,00

**Tétra-{{hexakis-(2,3,6-tri-O-acétyl)}-2,3-di-O-acétyl-cyclomaltoheptaosyl-6-déoxy-6-uréido}-1, 4, 8, 11-tétraazacyclotétradécane, 28**



**Formule brute :**  $\text{C}_{342}\text{H}_{460}\text{N}_8\text{O}_{220}$   
**Masse Moléculaire :** 8203,3  $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

### Mode opératoire

#### Synthèse par la Voie a

1 mmole de composé **22** (5 éqs, m = 2 g, MM = 2000,8  $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$ ) est mise en solution dans 100 mL de DMF, sous atmosphère d'argon. 8 mmole de triphénylphosphine (40 éqs, m = 2,1 g, MM = 262,3  $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$ ) sont alors ajoutées à la solution puis 0,2 mmole de 1,4,8,11-tétraazacyclotétradécane **7** dans quelques mL de DMF est alors additionnée au mélange et



simultanément un courant de CO<sub>2</sub> sec est déclenché. La solution est agitée ainsi 24h à température ambiante sous courant de CO<sub>2</sub>.

Le DMF est alors évaporé sous pression réduite et le résidu lavé par 50 mL d'eau est extrait par 3 fois 50 mL de dichlorométhane. Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur MgSO<sub>4</sub> et évaporées à sec sous pression réduite. Le mélange obtenu est purifié sur colonne de gel de silice (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH 98/2). Le composé **28** est obtenu sous forme d'une poudre blanche après évaporation des fractions. **Rdt%** = (0,5 g, 30).

**CCM (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH 98/2) : Rf = 0,3**

**IR (KBr,  $\nu = \text{cm}^{-1}$ ,  $\delta = \text{ppm}$ ) :** 3459 (N-H) ; 1748 (C=O, acétate) ; 1654 (C=O urée)

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 25°C ;  $\delta = \text{ppm}$ ) :** 5,32 (m, 28H, H3) ; 5,22 (d, 2H, Ha1) ; 5,08 (m, 24H, Hb1) ; 5,00 (d, 2H, Ha'1) ; 4,92 (t, 2H, (CH<sub>2</sub> Cyclam)) ; 4,87 (dd, 2H, Ha2) ; 4,80 (m, 24H, Hb2) ; 4,71 (dd, 2H, Ha2) ; 4,65-4,50 (m complexe, 52H, (Hb6+CH<sub>2</sub> cyclam)) ; 4,29-4,22 (t, 4H, Ha5) ; 4,12 (m, 24H, Hb5) ; 4,04 (m, 2H, (CH<sub>2</sub> cyclam)) ; 3,80-3,65 (m complexe, 28H, (Hb4+Ha4)) ; 3,58 (m, 8H, Ha6) ; 2,10-2,00 (plusieurs s, 240H, (80 CH<sub>3</sub>CO))

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 25°C ;  $\delta = \text{ppm}$ ) :** 170-169 (CH<sub>3</sub>CO) ; 158 (N-CO-NH) ; 97-96 (Ca1, Cb1) ; 77-76 (Ca4, Cb4) ; 71-69 (Ca2, Ca3, Ca5, Cb2, Cb3, Cb5) ; 63-62 (C6b+CH<sub>2</sub>-N cyclam) ; 43 (Ca6) ; 21 (CH<sub>3</sub>-CO)

**ESMS :** 2073,8 [M+Na<sup>+</sup>]<sup>4+</sup> ; 2050,8 [M+2H<sup>+</sup>]<sup>4+</sup>

**Analyse élémentaire :**

**C<sub>342</sub>H<sub>460</sub>N<sub>8</sub>O<sub>220</sub>**

**Calc. C% = 50,07 ; H% = 5,65 ; N% = 1,37**

**Trouv. C% = 49,65 ; H% = 5,74 ; N% = 1,48**

### **Synthèse par la Voie b**

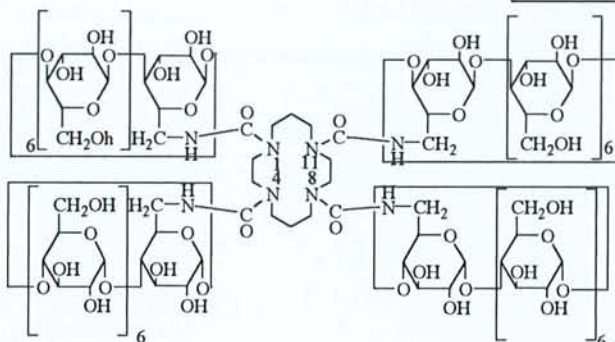
A une solution de 0,1 mmole de composé **23** (4 éqs, m = 0,200 g, MM = 2000,8 g. mol<sup>-1</sup>) dans 12 mL de toluène, est ajoutée 0,025 mmole de 1,4,8,11-tétraazacyclotétradécane **7** (1 éq, m = 0,0049 g, MM = 200,3 g.mmol<sup>-1</sup>) dans 5 mL de toluène goutte-à-goutte. Le mélange est chauffé à 75°C et la réaction est poursuivie pendant 48h.

Après refroidissement, la solution est précipitée par du cyclohexane, filtrée, rincée par le même solvant puis séchée sous vide. Le solide est mis en solution dans l'isopropanol pour éliminer une partie de PPh<sub>3</sub> et de PPh<sub>3</sub>O. **Rdt%** = (0,21 g, 48).

**CCM (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH 95/5) : Rf : 0,38**

## tétra-[ cyclomaltoheptaosyl-6-déoxy-6-uréido ]-1,4,8,11 tétraazacyclotétradécane, 33

Formule brute :  $C_{182}H_{300}N_8O_{140}$   
 Masse Moléculaire :  $4836,3 \text{ g.mol}^{-1}$

**Mode opératoire**

A 0,017 mmole du composé **28** ( $m = 0,145 \text{ g}$ ,  $MM = 8196,3 \text{ g.mol}^{-1}$ ) dans 5 mL de méthanol sont additionnés, à  $0^\circ\text{C}$ , sous atmosphère d'argon, 1,41 mL de méthylate de sodium dans le méthanol (1 M, 80 éqs). La solution est agitée à  $0^\circ\text{C}$  pendant 1h puis 1h à température ambiante. Elle est neutralisée à l'aide de résine Amberlite IRN-77.

Le mélange est filtré, lavé au méthanol puis évaporé sous pression réduite. Le composé déacétylé est ensuite lyophilisé. **Rdt%** = (0,08 g, 94).

**CCM (dioxanne/NH<sub>3</sub> 25% 10V/7V)** :  $R_f = 0,5$

**IR (KBr ;  $\nu = \text{cm}^{-1}$ )** : 3708-3384 (N-H, O-H) ; 1651 (C=O, urée)

**RMN <sup>1</sup>H (D<sub>2</sub>O/ CD<sub>3</sub>OD, 25°C ;  $\delta = \text{ppm}$ )** : 5,32 (m, 28H, H3) ; 5,22 (d, 2H, Ha1) ; 5,08 (m, 24H, Hb1) ; 5,00 (d, 2H, Ha'1) ; 4,92 (t, 2H, (CH<sub>2</sub> Cyclam)) ; 4,87 (dd, 2H, Ha2) ; 4,80 (m, 24H, Hb2) ; 4,71 (dd, 2H, Ha2) ; 4,65-4,50 (m complexe, 52H, (Hb6+CH<sub>2</sub> cyclam)) ; 4,29-4,22 (t, 4H, Ha5) ; 4,12 (m, 24H, Hb5) ; 4,04 (m, 2H, (CH<sub>2</sub> cyclam)) ; 3,80-3,65 (m complexe, 28H, (Hb4+Ha4)) ; 3,58 (m, 8H, Ha6)

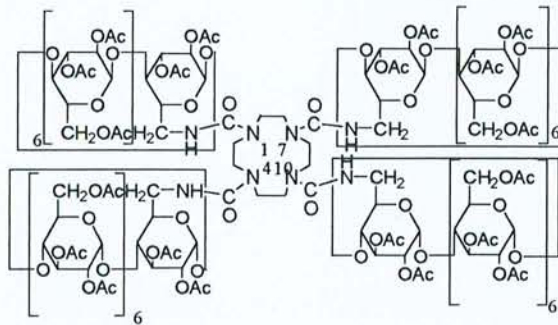
**RMN <sup>13</sup>C (D<sub>2</sub>O/ CD<sub>3</sub>OD, 25°C ;  $\delta = \text{ppm}$ )** : 158 (N-CO-NH) ; 100-99 (C1) ; 79 (C4) ; 71-69 (C2, C3, C5) ; 58 (Cb6) ; 58 (CH<sub>2</sub> cyclam) ; 47 (CH<sub>2</sub> cyclam) ; 40 (Ca6) ; 34 (CH<sub>2</sub> cyclam)

**ESMS** : 1205 [M]<sup>4+</sup> ; 1227,4 [M+Na]<sup>4+</sup>



**Tétra-[[hexakis-(2,3,6-tri-O-acétyl)-2,3-di-O-acétyl-cyclomaltoheptaosyl-6-uréido]-1,4,7,10-tétraazacyclododécane, 29**

**Formule brute : C<sub>340</sub>H<sub>456</sub>N<sub>8</sub>O<sub>220</sub>**  
**Masse Moléculaire : 8170,50 g.mol<sup>-1</sup>**



**Mode opératoire**

1 mmole de composé **22** (5 éqs,  $m = 2$  g,  $MM = 2000,8$  g.mol<sup>-1</sup>) est mise en solution dans 100 mL de DMF, sous atmosphère d'argon, 8 mmoles de triphénylphosphine (40 éqs,  $m = 2,1$  g,  $MM = 262,3$  g.mol<sup>-1</sup>) sont alors ajoutées à la solution, puis 0,2 mmole de 1,4,7,10-tétraazacyclododécane **8** dans quelques mL de DMF est additionnée au mélange et simultanément un courant de CO<sub>2</sub> sec est déclenché. La solution est agitée ainsi 24h, à température ambiante sous courant de CO<sub>2</sub>.

Le DMF est alors évaporé sous pression réduite et le résidu est lavé par 50 mL d'eau puis extrait par 3 fois 50 mL de dichlorométhane. Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur MgSO<sub>4</sub> et évaporées à sec sous pression réduite.

Le mélange obtenu est purifié sur colonne de gel de silice (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH 98/2).

Le composé **29** est obtenu sous forme d'une poudre blanche, après évaporation des fractions. **Rdt%** = (0,49 g, 25-30).

**CCM (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH 98/2) : R<sub>f</sub> = 0,3**

**IR (KBr,  $\nu = \text{cm}^{-1}$ ) : 3459 (N-H) ; 1748 (C=O, acétate) ; 1654 (C=O urée)**

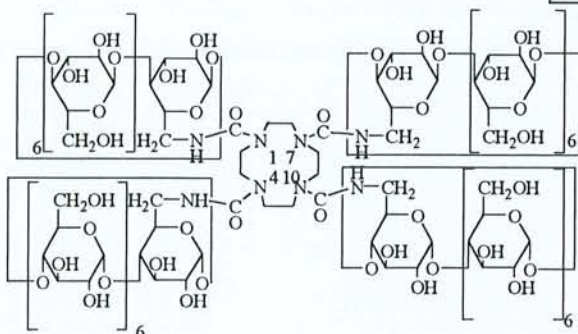
**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 25°C ;  $\delta = \text{ppm}$ ) : 5,4-5,2, 4,9-4,7, 4,2-3,95 (m, 84H, H2a, H3a, H5a, H2b, H3b, H5b) ; 5,18-4,95 (m, 42H, H1a, H1b, H4a, H4b) ; 4,6-4,4, 4,4-4,2 (m, H6a, H6b) ; 3,8-3,65 (m, 14H, H4a, H4b) ; 3,1 (CH<sub>2</sub>cyclen) ; 1,4 (CH<sub>2</sub>cyclen) ; 2,0-2,3 (m, 80H, CH<sub>3</sub>)**

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 25°C ;  $\delta = \text{ppm}$ ) : 170 (COCH<sub>3</sub>) ; 158 (CONH) ; 99 (C1) ; 79(C4) ; 70 (C2, C3, C5) ; 62 (C6) ; 37 (CH<sub>2</sub>cyclen) ; 31 (CH<sub>2</sub>cyclen) ; 20 (CH<sub>3</sub>)**



## Tétra-[cyclomaltoheptaosyl 6-uréido]-1,4,7,10 tétraazacyclododécane, 34

Formule brute :  $C_{180}H_{216}N_8O_{140}$   
 Masse Moléculaire :  $4809,6 \text{ g.mol}^{-1}$

**Mode opératoire**

A 0,0036 mmole du composé **29** ( $m = 0,030 \text{ g}$ ,  $MM = 8168,3 \text{ g.mol}^{-1}$ ) dans 5 mL de méthanol est additionné à  $0^\circ\text{C}$ , sous atmosphère d'argon, 0,294 mL de méthylate de sodium dans le méthanol (1M, 80 éqs.). La solution est agitée à  $0^\circ\text{C}$  pendant 1h puis 1h à température ambiante.

Elle est ensuite neutralisée à l'aide de résine Amberlite IRN-77. Le mélange est filtré, lavé au méthanol puis évaporé sous pression réduite. **Rdt%** = (0,01g, 79).

Le composé déacétylé est ensuite lyophilisé.

**CCM (dioxanne/ $\text{NH}_3$  10V/7V) :**  $R_f = 0,5$

**IR (KBr ;  $\nu = \text{cm}^{-1}$ ) :** 3708-3384 (N-H, O-H) ; 1651 (C=O, urée)

**RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ,  $25^\circ\text{C}$  ;  $\delta = \text{ppm}$ ) :** 5,4-5,2, 4,9-4,7, 4,2-3,95 (m, 84H, H2a, H3a, H5a, H2b, H3b, H5b) ; 5,18-4,95 (m, 42H, H1a, H1b, H4a, H4b) ; 4,6-4,4, 4,4-4,2 (m, H6a, H6b) ; 3,8-3,65 (m, 14H, H4a, H4b) ; 3,1 ( $\text{CH}_2\text{c}$ ) ; 1,4 ( $\text{CH}_2\text{c}$ )

**RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ,  $25^\circ\text{C}$  ;  $\delta = \text{ppm}$ ) :** 102 (C1) ; 81 (C4) ; 73-72 (C2, C3, C5) ; 60 (C6a, C6b) ; 37-36 ( $\text{CH}_2\text{c}$ ) ; 32 ( $\text{CH}_2\text{c}$ )

**FABMS (glycérol) :** 3451  $[\text{M}]^{+}$

**Analyse élémentaire :**

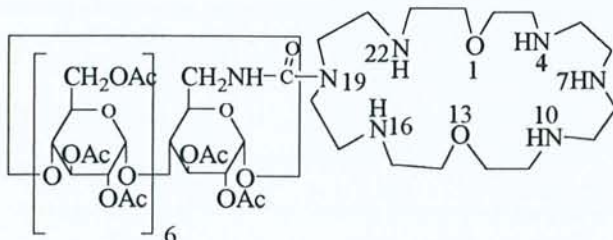
$C_{180}H_{216}N_8O_{60}$

**Calc.** C% = 62,63 ; H% = 6,30 ; N% = 3,24

**Trouv.** C% = 61,12 ; H% = 6,09 ; N% = 3,20

{hexakis-[(2,3,6-tri-O-acétyl)]-2,3-di-O-acétyl-6-uréido}-19-[1,13-dioxa-4,7,10,16,19,22-hexaazacyclotétracosane], 30

Formule brute :  $C_{99}H_{147}N_7O_{57}$   
Masse Moléculaire :  $2347,3 \text{ g.mol}^{-1}$



### Mode opératoire

0,137 mmole de  $24[N_6O_2],6HCl$  (1,1 éq,  $m = 0,077 \text{ g}$ ,  $MM = 565,3 \text{ g.mol}^{-1}$ ) est agitée pendant 10 mn dans une solution de 25 mL de DMF contenant quelques grammes de  $Na_2CO_3$ , à température ambiante. 0,125 mmole de composé **22** ( $m = 0,250 \text{ g}$ ,  $MM = 2000,8 \text{ g.mol}^{-1}$ ), puis 0,625 mmole de  $PPh_3$  (5 éqs,  $m = 0,164 \text{ g}$ ,  $MM = 262,3 \text{ g.mol}^{-1}$ ), sont additionnées successivement au mélange. Un courant de  $CO_2$  sec est déclenché au travers de cette solution simultanément.

Le DMF est alors évaporé sous pression réduite et le résidu est extrait avec trois fois 50 mL de dichlorométhane. Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur  $MgSO_4$  et évaporées à sec sous pression réduite.

Le mélange obtenu est purifié sur colonne de gel de silice avec l'éluant  $CH_2Cl_2/MeOH$  98/2. **Rdt%** = (0,058g, 20).

**CCM** ( $CH_2Cl_2/MeOH$  98/2) :  $R_f = 0,2$

**IR** (KBr,  $\nu = \text{cm}^{-1}$ ) : 3740-3849 (NH, OH) ; 1747,9 (COCH<sub>3</sub>) ; 1651,4 (CONH)

**RMN** <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 25°C ;  $\delta = \text{ppm}$ ) : 4,2-4,1 ; 4,85-4,7 ; 5,41-5,26 (m, 21H, H2a, H3a, H5a, H2b, H3b, H5b) ; 5,0-4,9 ; 5,1-5,0 ; 5,26-5,2 (m, 7H, H1a, H1b) ; 4,2-4,1 (m, 14H, H6a, H6b) ; 3,85-3,6 (m, H4a, H4b) ; 3,6 (m, 4H, H20) ; 3,0 (s, 4H, H2) ; 2,1 (m, 60H, CH<sub>3</sub>CO) ; 1,25 (s, 16H, H24, H21, H23) ; 0,85 (m, 4H, H3) ; 0,82 (m, 4H, H6) ; 0,8 (m, 4H, H5)

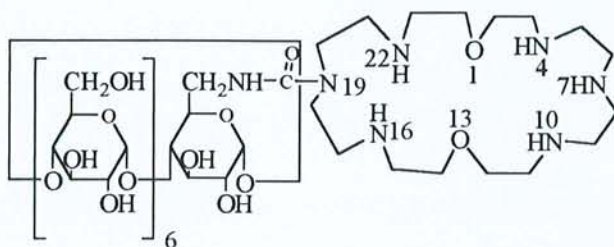
**RMN** <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 25°C ;  $\delta = \text{ppm}$ ) : 171-170 (COCH<sub>3</sub>) ; 169 (COCH<sub>3</sub>) ; 158(CONH) ; 97-96 (C1a, C1b) ; 78-77-76 (C4a, C4b) ; 72-71-70 -69 (C2a, C3a, C5a, C2b, C3b, C5b) ; 63 (C6a, C6b) ; 37 (C20cour) ; 37 (C21cour) ; 32 (C23cour) ; 30-29 (C24cour, C2cour, C3cour) ; 23 (C5cour) ; 22-21 (CH<sub>3</sub>CO) ; 14 (C6cour)



FABMS (NBA + LiCl) : 2046,6 [M-N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>]<sup>+</sup>

6-déoxy-6-[19-(1,13-dioxa-4,7,10,16,19,23-hexaazacyclotétracosane)]  
cyclomaltoheptaose, 35

Formule brute : C<sub>59</sub>H<sub>107</sub>N<sub>7</sub>O<sub>37</sub>  
Masse Moléculaire : 1506,5 g.mol<sup>-1</sup>



### Mode opératoire

A 0,0183 mmole de composé **30** ( $m = 0,043$  g,  $MM = 2345,3$  g.mol<sup>-1</sup>) dans 5 mL de méthanol, sont additionnées, à 0°C, sous atmosphère d'argon, 0,366 mmole de méthylate de sodium dans le méthanol (1 M, 20 éqs). La solution est agitée à 0°C pendant 1h puis 1h à température ambiante. Elle est ensuite neutralisée à l'aide de résine Amberlite IRN-77.

Le mélange est filtré, lavé au méthanol puis évaporé sous pression réduite. Le composé déacétylé est ensuite lyophilisé. **Rdt%** = (0,026 g, 96).

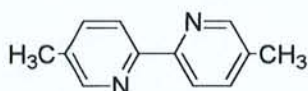
**CCM (dioxanne/NH<sub>3</sub> 25% 10V/7V)** : R<sub>f</sub> = 0,8

**IR (KBr,  $\nu = \text{cm}^{-1}$ )** : 3707-3384 (NH, OH) 1651,4 (CONH)

**RMN <sup>13</sup>C (D<sub>2</sub>O, 25°C ;  $\delta = \text{ppm}$ )** : 158 (CONH) ; 97-96 (C1a, C1b) ; 78-77-76 (C4a, C4b) ; 71-70-69 (C2a, C3a, C5a, C2b, C3b, C5b) ; 40 (C20cour) ; 36 (C21cour) ; 32 (C23cour) ; 30-29 (C24cour, C2cour, C3cour) ; 23 (C5cour) ; 14 (C6cour)

**FABMS (thioglycérol)** : 1205,5 [M-N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>]<sup>+</sup>

### 2,2'-diméthylbipyridine, 41



Formule brute : C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>  
Masse Moléculaire : 184,2 g.mol<sup>-1</sup>

### Mode opératoire

150 mL de  $\beta$ -picoline sont mis à reflux 50h sur du Nickel de Raney (W7J-Raney nickel).



**Préparation du Nickel de Raney :**

Dans un tricol de 1,5 l, contenant une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium (1,60 g de NaOH dans 600 mL d'eau), sont additionnés, par portions, 125 g d'alliage de Ni-Al durant 10 à 15 minutes. La température s'élève rapidement à 80-85°C et doit être maintenue par un bain de glace pendant toute l'addition. La solution est agitée pendant 30 minutes à cette température. Il est nécessaire de mettre un bain d'eau chaude pour maintenir la température à 80-85°C.

600 mL d'eau distillée sont ensuite additionnés. Le catalyseur est lavé ainsi par décantation successive avec 8 fois 500 mL d'eau distillée puis placé dans un tricol de 500 mL. L'eau est totalement évaporée sous pression réduite. La  $\beta$ -picoline est ensuite injectée sur le catalyseur en rétablissant simultanément la pression atmosphérique (Danger : le catalyseur s'enflamme à l'air).

La solution est chauffée à reflux 50h sous atmosphère d'argon, refroidie puis lavée au dichlorométhane et filtré sur papier filtre.

Le filtrat est évaporé sous pression réduite. Le solide brun obtenu est recristallisé dans l'éthanol et fournit des paillettes blanches. **Rdt%** = (53 g, 19).

**CCM (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 95/5) :** Rf = 0,66

**PF :** 114,5-115°C

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 25°C ;  $\delta$  = ppm) :** 2,30 (s, 3H, CH<sub>3</sub>) ; 7,52 (d, 2H, H<sub>4</sub>, <sup>3</sup>J<sub>H4-H5</sub> = 12 Hz) ; 8,16 (d, 2H, H<sub>5</sub>, <sup>3</sup>J<sub>H5-H4</sub> = 12 Hz) ; 8,40 (s, 2H, H<sub>2</sub>)

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 25°C ;  $\delta$  = ppm) :** 19 (CH<sub>3</sub>) ; 121 (C<sub>4</sub>) ; 133 (C<sub>5</sub>) ; 138 (C<sub>3</sub>) ; 150 (C<sub>2</sub>) ; 154 (C<sub>6</sub>)

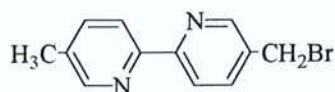
**ESMS :** 184 [M]<sup>+</sup>

**Analyse élémentaire :**

**C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>**

**Calc. C%** = 78,20 ; **H%** = 6,60 ; **N%** = 15,20

**Trouv. C%** = 78,50 ; **H%** = 6,50 ; **N%** = 15,00

**5-Bromométhyl-5'-méthyl-2,2'-bipyridine, 42**

**Formule brute :** C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>BrN<sub>2</sub>  
**Masse Moléculaire :** 263,1 g.mol<sup>-1</sup>

**Mode opératoire**

29,8 mmoles NBS ( $m = 5,3 \text{ g}$ ,  $MM = 177,9 \text{ g.mol}^{-1}$ ) et une quantité catalytique d'AIBN sont additionnés à une solution de 27,13 mmoles de 5,5'-diméthyl-2,2'-bipyridine **41** ( $m = 5,00 \text{ g}$ ,  $MM = 184,3 \text{ g.mol}^{-1}$ ) dans 250 mL de  $\text{CCl}_4$ .

Le mélange est chauffé à reflux durant 16h, puis la solution est filtrée à chaud. Le solide est extrait deux fois avec 50 mL de  $\text{CCl}_4$  chaud. Le filtrat est ensuite évaporé à sec puis purifié par une flash chromatographie ( $\text{SiO}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  98/2) pour fournir le reste de dérivé monobromé sous forme d'une poudre blanche (lacrymogène). **Rdt%** = (4,8 g, 34).

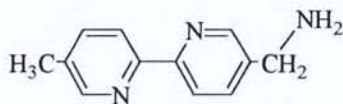
**CCM** ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  98/2) : Rf : 0,7

**RMN  $^1\text{H}$**  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $25^\circ\text{C}$  ;  $\delta = \text{ppm}$ ) : 8,59 (s, 1H,  $^4\text{J} = 2,0\text{Hz}$ , H6-bpy) ; 8,44 (s, 1H,  $^4\text{J} = 2,0\text{Hz}$ , H6'-bpy) ; 8,29 (d, 1H,  $^3\text{J} = 8,3\text{Hz}$ ,  $^4\text{J} = 2,3\text{Hz}$ , H3-bpy) ; 8,22 (dd, 1H,  $^3\text{J} = 8,3\text{Hz}$ ,  $^4\text{J} = 2,3\text{Hz}$ , H3'-bpy) ; 7,77 (dd, 1H,  $^3\text{J} = 8,3\text{Hz}$ ,  $^4\text{J} = 2,3\text{Hz}$ , H4-bpy) ; 7,57 (dd, 1H,  $^3\text{J} = 8,3\text{Hz}$ ,  $^4\text{J} = 2,3\text{Hz}$ , H4'-bpy) ; 4,47 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{Br}$ ) ; 2,33 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ )

**RMN  $^{13}\text{C}$**  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $25^\circ\text{C}$  ;  $\delta = \text{ppm}$ ) : 156-153 ( $\text{C}_2$ ) ; 150 ( $\text{C}_6$ ) ; 137 ( $\text{C}_5$ ) ; 134- 133 ( $\text{C}_4$ ) ; 121-120 ( $\text{C}_3$ ) ; 30 ( $\text{CH}_2\text{Br}$ ) ; 18 ( $\text{CH}_3$ )

**ESMS** : 262 [ $\text{M-H}^+$ ] $^+$ , 183 [ $\text{M-Br}$ ] $^-$

#### 5'-amino-5-méthyl-2,2' bipyridine, **37**



**Formule brute** :  $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_3$   
**Masse Moléculaire** :  $199,25 \text{ g.mol}^{-1}$

#### Mode opératoire

1,74 mmoles de composé **42** (1 éq,  $m = 0,460 \text{ g}$ ,  $MM = 263 \text{ g.mol}^{-1}$ ) dans 17 mL de  $\text{CHCl}_3$  est additionnée goutte-à-goutte à une solution à reflux de 1,9 mmoles d'hexaméthylènetétramine (1,1 éq,  $m = 0,268 \text{ g}$ ,  $MM = 140,2 \text{ g.mol}^{-1}$ ) dans 14 mL de  $\text{CHCl}_3$ . Le mélange est laissé à reflux 3h.

La température revient à l'ambiante et le précipité est filtré, séché et recristallisé dans le mélange  $\text{H}_2\text{O}$  (12 mL) /  $\text{EtOH}$  (60 mL) /  $\text{HCl}$  (15 mL).

Le solide est mis en solution dans quelques mL d'eau, basifié avec une solution de soude 6N puis extrait avec 3 fois 10 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ .

La phase organique est séchée sur  $\text{MgSO}_4$  puis évaporée. **Rdt%** = (0,18 g, 52).

**RMN  $^1\text{H}$**  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $25^\circ\text{C}$  ;  $\delta = \text{ppm}$ ) : 8,48 (s, 1H, H6-bpy,  $^4\text{J} = 2,0\text{Hz}$ ) ; 8,38 (s, 1H, H6'-bpy,  $^4\text{J} = 1,4\text{Hz}$ ) ; 8,18 (d, 1H,  $^3\text{J} = 8,3\text{Hz}$ ,  $^4\text{J} = 2,3\text{Hz}$ ) ; 8,14 (d, 1H,  $^3\text{J} = 8,3\text{Hz}$ ,  $^4\text{J} = 2,3\text{Hz}$ ,

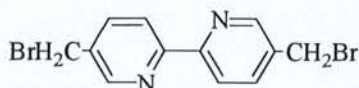


H3'-bpy) ; 7,65 (d, 1H, H4-bpy,  $^3J = 8,3\text{Hz}$ ,  $^4J = 2,3\text{Hz}$ ) ; 7,49 (d, 1H, H4'-bpy,  $^3J = 8,3\text{Hz}$ ,  $^4J = 2,3\text{Hz}$ ) ; 3,82 (s, 2H, CH<sub>2</sub>) ; 2,26 (s, 3H, CH<sub>3</sub>) ; 1,50 (s, NH<sub>2</sub>)

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 25°C ; δ = ppm) :** 154-153 (C<sub>2</sub>) ; 149 (C<sub>6</sub>) ; 148 (CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>) ; 138-137 (C<sub>5</sub>) ; 135-133 (C<sub>4</sub>) ; 120 (C<sub>3</sub>) ; 18 (CH<sub>3</sub>)

**ESMS :** 198 [ M-H<sup>+</sup> ]<sup>+</sup> ; 183 [ M-NH<sub>2</sub> ]<sup>+</sup>

### 5, 5'-dibromométhyl-2, 2'-bipyridine, 44



**Formule brute :** C<sub>12</sub>H<sub>10</sub>Br<sub>2</sub>N<sub>2</sub>  
**Masse Moléculaire :** 342 g.mol<sup>-1</sup>

#### Mode opératoire

65,2 mmoles NBS (2 éqs, m = 11,6 g, MM = 177,9 g.mol<sup>-1</sup>) et une quantité catalytique d'AIBN sont additionnés à une solution de 32,6 mmoles de composé **41** (m = 6,0 g, 184,3 g.mol<sup>-1</sup>) dans 250 mL de CCl<sub>4</sub>. Le mélange est porté à reflux pendant 16h puis filtrée. Le solide obtenu est extrait par deux fois 50 mL de CCl<sub>4</sub> chaud.

Le dérivé dibromé cristallise partiellement dans du CCl<sub>4</sub> froid et est extrait par filtration. Le filtrat est évaporé à sec puis purifié par chromatographie flash (SiO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH 98/2) pour fournir le reste du dérivé dibromé sous forme d'une poudre blanche (attention : lacrymogène). **Rdt%** = (10,3 g, 56).

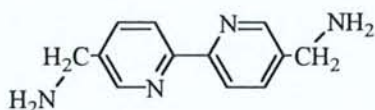
**CCM (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH 95/5) :** Rf = 0,8

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 25°C ; δ = ppm) :** 8,62 (d, 2H,  $^4J = 2,2\text{ Hz}$ , H<sub>6,6'</sub>-bpy) ; 8,33 (d, 2H,  $^3J = 8\text{ Hz}$ , H<sub>3,3'</sub>-bpy) ; 7,79 (dd, 2H,  $^3J = 8,6\text{ Hz}$ ,  $^4J = 2,2\text{ Hz}$ , H<sub>4,4'</sub>-bpy) ; 4,56 (s, 4H, CH<sub>2</sub>Br)

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 25°C ; δ = ppm) :** 155 (C<sub>2</sub>) ; 149 (C<sub>6</sub>) ; 137 (C<sub>5</sub>) ; 134 (C<sub>4</sub>) ; 121 (C<sub>3</sub>) ; 29 (CH<sub>2</sub>Br)

**ESMS :** 342 [ M ] ; 261 [ M-Br-H<sup>+</sup> ] ; 182 [ M-2Br ]

### 5,5'-diamino-2,2' bipyridine, 45



**Formule brute :** C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>  
**Masse Moléculaire :** 214,1 g.mol<sup>-1</sup>

#### Mode opératoire



4,97 mmoles (1 éq) du composé **44** (1,70 g, MM = 342,3 g.mol<sup>-1</sup>) dissous dans 50 mL de CHCl<sub>3</sub> sont additionnées goutte-à-goutte à une solution à reflux de 10,4 mmoles (2,1 éq) d'hexaméthylènetetramine (1,46 g, MM = 140,2 g.mol<sup>-1</sup>) dans 50 mL de CHCl<sub>3</sub>. Le mélange est laissé à reflux 3 h.

Une fois revenu à température ambiante, le précipité formé est filtré, séché et recristallisé dans le mélange H<sub>2</sub>O (12 mL) / EtOH (60 mL) / HCl (15 mL).

Le solide (1,20 g, 0,034 moles) mis en solution dans 10 mL d'eau, est basifié avec une solution de soude 6 N puis extrait avec 3 fois 10 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La phase organique est séchée sur MgSO<sub>4</sub> puis évaporée. **Rdt%** = (0,75g, 93).

**IR (KBr,  $\nu = \text{cm}^{-1}$ )** : 3150-3600 (CH<sub>2</sub>NH<sub>3</sub><sup>+</sup>)

**RMN <sup>1</sup>H (D<sub>2</sub>O, 25°C, NH<sub>3</sub><sup>+</sup>Cl<sup>-</sup> ;  $\delta = \text{ppm}$ )** : 8,97 (s, 2H, H6-bpy, H6'-bpy) ; 8,58 (d, 2H, H3-bpy, H3'-bpy, <sup>3</sup>J<sub>H3-H4</sub> = 20 Hz) ; 8,55 (d, 2H, H4,4', <sup>3</sup>J<sub>H4-H3</sub> = 20 Hz) ; 4,8 (s, NH<sub>3</sub><sup>+</sup>) ; 4,47 (s, CH<sub>2</sub>N, 4H)

**RMN <sup>13</sup>C (D<sub>2</sub>O, 25°C, NH<sub>3</sub><sup>+</sup>Cl<sup>-</sup> ;  $\delta = \text{ppm}$ )** : 151 (C<sub>2</sub>) ; 150 (C<sub>6</sub>) ; 147 (C<sub>5</sub>) ; 136 (C<sub>4</sub>) ; 128 (C<sub>3</sub>)

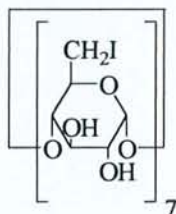
**PF** : 86-88°C

**IR (KBr,  $\nu = \text{cm}^{-1}$ ,  $\delta = \text{ppm}$ )** : 3150-3600 (CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>)

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 25°C ;  $\delta = \text{ppm}$ )** : 8,67 (d, 2H, H6-bpy, H6'-bpy, <sup>4</sup>J = 2,2Hz) ; 8,40 (d, 2H, H3-bpy, H3'-bpy <sup>3</sup>J = 8Hz) ; 7,85 (dd, 2H, <sup>3</sup>J = 8,6Hz, <sup>4</sup>J = 2,2Hz, H4-bpy, H4'-bpy) ; 3,99 (s, 4H, CH<sub>2</sub>) ; 1,64 (s, 4H, 2NH<sub>2</sub>)

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 25°C ;  $\delta = \text{ppm}$ )** : 151 (C<sub>2</sub>) ; 150 (C<sub>6</sub>) ; 147 (C<sub>5</sub>) ; 136 (C<sub>4</sub>) ; 128 (C<sub>3</sub>) ; 43 (CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>)

### Heptakis-(6-deoxy-6-iodo)-cyclomaltoheptaose, **43**



**Formule brute** : C<sub>42</sub>H<sub>63</sub>O<sub>28</sub>I<sub>7</sub>  
**Masse Moléculaire** : 1904 g.mol<sup>-1</sup>

### Mode opératoire

159 mmoles d'iode I<sub>2</sub> (40,5 g, MM = 253,8 g.mol<sup>-1</sup>) sont ajoutées lentement à une solution de 153 mmoles de triphénylphosphine (40,1 g, MM = 262,3 g.mol<sup>-1</sup>) dans 160 mL de DMF pendant 10 minutes. La température s'élève jusqu'à 50°C.

10,2 mmoles de  $\beta$ -cyclodextrine (11,6 g,  $MM = 1134 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ ) sont ajoutées à cette solution. Le mélange est porté à  $70^\circ\text{C}$  puis agité sous atmosphère d'argon pendant 18h.

La solution est ensuite évaporée sous pression réduite jusqu'à n'avoir plus qu'un volume de 100 mL.

Une solution de 60 mL de méthylate de sodium (3M) est préparée par addition de 4.2 g de sodium dans 60 mL de méthanol sous argon, avec un bain réfrigérant puis additionné au mélange précédent durant 30 mn.

Cette solution est précipitée dans 800 mL de méthanol. Le solide ainsi obtenu est lavé au méthanol, séché et extrait à l'aide d'un soxhlet au méthanol pendant 20h (le solvant ne doit plus se colorer). Le produit est finalement séché sous pression réduite et est obtenu sous forme d'une poudre blanche. **Rdt%** = (17,9 g., 92).

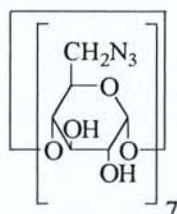
**CCM (MeOH) :** Rf : 0,5

**RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{SOCD}_3$ ,  $25^\circ\text{C}$  ;  $\delta = \text{ppm}$ ) :** 6,05 (d, 7H, ,  $\text{OH}_2$ ,  $J = 6 \text{ Hz}$ ) ; 5.93 (s, 7H,  $\text{OH}_3$ ) ; 4,98 (s, 7H,  $\text{H}_1$ ) ; 3,79 (d, 7H,  $\text{H}_6$ ,  $J = 9 \text{ Hz}$ ) ; 3,56-3,65 (m, 14H,  $\text{H}_3$ ,  $\text{H}_5$ ) ; 3,36-3,45 (m, 14H,  $\text{H}_2$ ,  $\text{H}_6$ ) ; 3,27 (t, 7H,  $\text{H}_4$ ,  $J = 9 \text{ Hz}$ )

**RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CD}_3\text{SOCD}_3$ ,  $25^\circ\text{C}$  ;  $\delta = \text{ppm}$ ) :** 102 ( $\text{C}_1$ ) ; 86 ( $\text{C}_4$ ) ; 72-71 ( $\text{C}_2$ ,  $\text{C}_3$ ,  $\text{C}_5$ ) ; 10 ( $\text{C}_6$ )

**FABMS (NBA) = 1927 [  $\text{M}+\text{Na}^{++}$  ]**

### Heptakis-(6-deoxy-6-azido)-cyclomaltoheptaose 36



**Formule brute :**  $\text{C}_{42}\text{H}_{63}\text{N}_{21}\text{O}_{28}$   
**Masse Moléculaire :**  $1309 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

### Mode opératoire

10,5 mmoles d'azoture de sodium (10 éq,  $m = 0,682 \text{ g}$ ,  $MM = 65,01 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ ) sont additionnées sous atmosphère d'argon à une solution de 1,25 mmoles de periodo- $\beta$ -cyclodextrine **43** ( $m = 2,38 \text{ g}$ ,  $MM = 1904 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ ) dans 50 mL de diméthylformamide. Le mélange est agité à  $60^\circ\text{C}$  pendant 20h puis concentré sous pression réduite.

Un large excès d'eau est ensuite ajouté et le fin précipité blanc formé, est filtré puis lavé à l'eau et séché. **Rdt%** = (1,7 g, 98).

**CCM (dioxane /  $\text{NH}_3$  25% 5/1) :** Rf : 0,58

**PF :**  $255\text{-}270^\circ\text{C}$



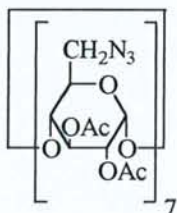
**IR (KBr,  $\nu = \text{cm}^{-1}$ ) :** 3363,3 (OH) ; 2104,2 (C-N<sub>3</sub>) ; 1662,2 (CO)

**RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>SOCD<sub>3</sub>, 25°C ;  $\delta = \text{ppm}$ ) :** 5,91 (s, 7H, OH<sub>2</sub>) ; 5,77 (s, 7H, OH<sub>3</sub>) ; 4,92 (s, 7H, H<sub>1</sub>) ; 3,80 (s, 7H, H<sub>6</sub>) ; 3,57-3,77 (m, 14H, H<sub>3</sub>, H<sub>5</sub>) ; 3,32-3,40 (m, 14H, H<sub>2</sub>, H<sub>6</sub>) ; 2,89 (s, 7H, H<sub>4</sub>)

**RMN <sup>13</sup>C (CD<sub>3</sub>SOCD<sub>3</sub>, 25°C ;  $\delta = \text{ppm}$ ) :** 103 (C1) ; 84 (C4) ; 73-71 (C2, C3, C5) ; 52 (C-N<sub>3</sub>)

**ESMS :** 1332 [ M+Na<sup>+</sup> ]<sup>+</sup> 1310,2 [ M+H<sup>+</sup> ]<sup>+</sup>

#### Heptakis-[2, 3-O-acétyl-6-deoxy-6-azido]-cyclomaltoheptaose, 46



**Formule brute :** C<sub>70</sub>H<sub>91</sub>N<sub>21</sub>O<sub>42</sub>  
**Masse Moléculaire :** 1898,6 g.mol<sup>-1</sup>

#### Mode opératoire

A 0,764 mmole de composé **36** ( $m = 1 \text{ g}$ ,  $\text{MM} = 1309 \text{ g.mol}^{-1}$ ) sont ajoutés 30 mL de mélange anhydride acétique / pyridine (1/2). La solution est agitée à 80°C pendant 6h puis évaporée à sec. Le mélange est ensuite repris par 3 fois au toluène, par 3 fois au méthanol, lavé ensuite à l'eau pour éliminer les traces d'acide, filtré et séché sous pression réduite.

**Rdt%** = (0,56 g, 78).

**CCM (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH 95/5) :** Rf : 0,6

**IR (KBr,  $\nu = \text{cm}^{-1}$ ) :** 2104,2 (C-N) ; 1748 (C=O) ; 1662,2 (C-O)

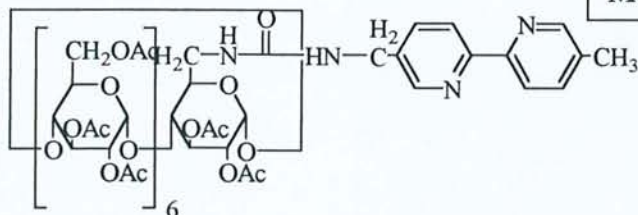
**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 25°C ;  $\delta = \text{ppm}$ ) :** 5,23 (t, 7H, H<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J<sub>H3-H2</sub> = 9Hz) ; 5,03 (d, 7H, H<sub>1</sub>, <sup>3</sup>J<sub>H1-H2</sub> = 4,5 Hz) ; 4,75 (dd, 7H, H<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J<sub>H2-H1</sub> = 4,5 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H2-H3</sub> = 9 Hz) ; 4.1-3,9 (dd, 7H, H<sub>6</sub>, J = 3.4 Hz, J = 9 Hz) ; 3,6 (m, 14H, H<sub>5</sub>) ; 3,55 (dd, 7H, H<sub>4</sub>, J = 4.5 Hz, J = 15 Hz)

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 25°C ;  $\delta = \text{ppm}$ ) :** 171-169 (COCH<sub>3</sub>) ; 97 (C1) ; 77 (C4) ; 71-70 (C2, C3, C5) ; 52 (C6) ; 21 (CH<sub>3</sub>CO)



[hexakis-(2,3,6-tri-O-acétyl)]-2,3-di-O-acétyl-cyclomaltoheptaosyl-6-deoxy-6-uréido]-5-méthylène-5'-méthyl-2,2'-bipyridine, **38**

Formule brute :  $C_{95}H_{122}N_4O_{55}$   
Masse Moléculaire :  $2200 \text{ g.mol}^{-1}$



### Mode opératoire

A 0,1 mmole de composé **22** (1 éq,  $m = 0,200 \text{ g}$ ,  $MM = 2000,8 \text{ g.mol}^{-1}$ ) en solution dans 16 mL de DMF, est additionnée sous atmosphère d'argon, à température ambiante, 0,8 mmole de triphénylphosphine en solution dans quelques mL de DMF (8 éq,  $m = 0,209 \text{ g}$ ,  $MM = 262,3 \text{ g.mol}^{-1}$ ), 0,1 mmole de 5-amino-5'-méthyl-2,2' bypiridine **37** (1 éq,  $m = 0,020 \text{ g}$ ,  $M = 199,25 \text{ g.mol}^{-1}$ ) dans 5 mL de DMF est ajoutée progressivement à la solution et un courant de  $\text{CO}_2$  sec est déclenché simultanément.

Le mélange réactionnel est agité 24h à température ambiante, sous courant de  $\text{CO}_2$ . Le DMF est alors évaporé sous pression réduite et le résidu est extrait par 3 fois 50 mL de dichlorométhane. Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur  $\text{MgSO}_4$  et évaporées à sec sous pression réduite. Le mélange obtenu, est purifié sur colonne de gel de silice avec l'éluant ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2 / \text{MeOH } 99/1$ ). **Rdt%** = (0,07 g, 32).

**CCM** ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2 / \text{MeOH } 98/2$ ) :  $R_f = 0,35$

**IR** (KBr,  $\nu = \text{cm}^{-1}$ ) : 3911,1-3846,8 (N-H) ; 1746,8 ( $\text{COCH}_3$ ) ; 1651 (CONH) ; 1537 (C=C)

**RMN  $^1\text{H}$**  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $25^\circ\text{C}$  ;  $\delta = \text{ppm}$ ) : 8,48 (s, 1H, H6-bpy,  $^4J = 2,0\text{Hz}$ ) ; 8,38 (s, 1H, H6'-bpy,  $^4J = 1,4\text{Hz}$ ) ; 8,18 (d, 1H, H3-bpy,  $^3J = 8,3\text{Hz}$ ,  $^4J = 2,3\text{Hz}$ ) ; 8,14 (d, 1H, H3'-bpy,  $^3J = 8,3\text{Hz}$ ,  $^4J = 2,3\text{Hz}$ ) ; 7,65 (d, 1H, H4-bpy,  $^3J = 8,3\text{Hz}$ ,  $^4J = 2,3\text{Hz}$ ) ; 7,49 (d, 1H, H4'-bpy,  $^3J = 8,3\text{Hz}$ ,  $^4J = 2,3\text{Hz}$ ) ; 5,4-5,25, 4,9-4,7, 4,2-4,1 (m, 7H, H2a, H3a, H5a, H2b, H3b, H5b) ; 5,15-5,00 (m, 7H, H1a, H1b) ; 4,62-4,5, 4,4-4,22 (m, 14H, H6a, H6b) ; 3,8-3,6 (m, 7H, H4a, H4b) ; 2,85 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ -bpy) ; 2,39 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ -bpy)

**RMN  $^{13}\text{C}$**  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $25^\circ\text{C}$  ;  $\delta = \text{ppm}$ ) : 171-170 ( $\text{CH}_3\text{CO}$ ) ; 169 (CONH) ; 154-153 ( $\text{C}_2$ -bpy) ; 149 ( $\text{C}_6$ -bpy) ; 137-137 ( $\text{C}_5$ -bpy) ; 135-133 ( $\text{C}_4$ -bpy) ; 120 ( $\text{C}_3$ -bpy) ; 97( $\text{C}_1$ ) ; 78-77 ( $\text{C}_4\text{a}$ ,  $\text{C}_4\text{b}$ ) ; 71-70-69 ( $\text{C}_2\text{a}$ ,  $\text{C}_3\text{a}$ ,  $\text{C}_5\text{a}$ ,  $\text{C}_2\text{b}$ ,  $\text{C}_3\text{b}$ ,  $\text{C}_5\text{b}$ ) ; 34 ( $\text{CH}_2$ -bpy) ; 19 ( $\text{CH}_3$ -bpy)

**ESMS** : 1974,7 [ $\text{M}-(\text{CONHCH}_2\text{bipyCH}_3)]^+$

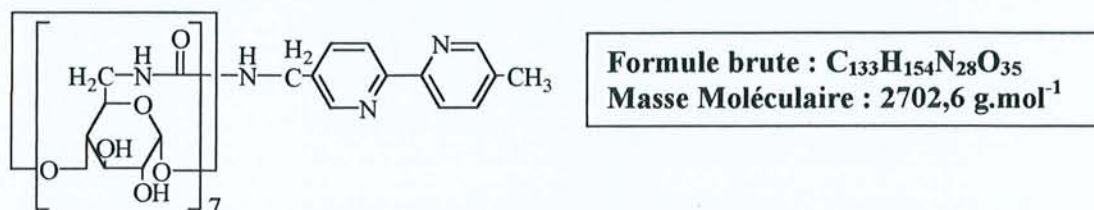
## Analyse élémentaire :

 $C_{95}H_{122}N_4O_{55}, H_2O$ 

Calc. C% = 51,86 ; H% = 5,58 ; N% = 2,54

Trouv. C% = 48,88 ; H% = 5,92 ; N% = 1,35

## Heptakis-[6-déoxy-6-uréido]-5-méthylène-5'-méthyl-2,2'-bipyridine, 39



## Mode opératoire

A 0,00592 mmole de composé **36** ( $m = 0,077 \text{ g}$ ,  $MM = 1039 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ ) dans 5 mL de DMF, sont additionnées 4,1 mmoles de triphénylphosphine (70 éqs,  $m = 1,075 \text{ g}$ ,  $MM = 262,3 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ ) puis goutte-à-goutte une solution de 0,948 mmole de composé **37** (16 éqs,  $m = 0,20 \text{ g}$ ,  $MM = 211 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ ) dans 10 mL de DMF, un courant de  $CO_2$  sec traverse simultanément la solution. Le mélange est agité ainsi pendant 14h à température ambiante sous courant de  $CO_2$ .

Le DMF est ensuite évaporé à sec et le résidu est repris à l'éther et filtré.

Le filtrat est évaporé à sec sous pression réduite puis repris au  $CH_2Cl_2$  et filtré.

Le composé **39** est obtenu sous forme de solide pulvérulent orange. **Rdt%** = (0,13 g, 82)

**CCM (dioxanne/ $NH_3$  25% 10/1) :  $R_f = 0,5$**

**IR (KBr,  $\nu = \text{cm}^{-1}$ ) :** 3358-2920,7 (NH, OH) ; 1645 (CONH) ; 1557 (C=C aromatiques)

**RMN  $^1H$  (DMSO- $d_6$ , 25°C ;  $\delta = \text{ppm}$ ) :** 8,48 (s, 1H,  $^4J = 2,0\text{Hz}$ , H6-bpy) ; 8,38 (s, 1H,  $^4J = 1,4\text{Hz}$ , H6'-bpy) ; 8,18 (d, 1H,  $^3J = 8,3\text{Hz}$ ,  $^4J = 2,3\text{Hz}$ , H3-bpy) ; 8,14 (d, 1H,  $^3J = 8,3\text{Hz}$ ,  $^4J = 2,3\text{Hz}$ , H3'-bpy) ; 7,65 (d, 1H,  $^3J = 8,3\text{Hz}$ ,  $^4J = 2,3\text{Hz}$ , H4-bpy) ; 5,0-5,7 (m, 7H, H1) ; 4,30-3,40 (m, 44H, H2, H3, H4, H5, H6,  $CH_2$ -bpy) ; 2,50 (s, 3H,  $CH_3$ -bpy) ; 1,25 (s, 14H, OH)

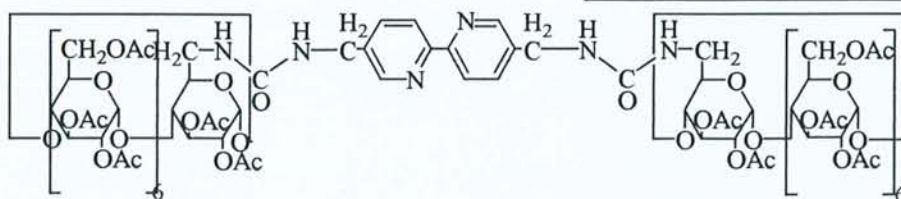
**RMN  $^{13}C$  (DMSO- $d_6$ , 25°C ;  $\delta = \text{ppm}$ ) :** 158 (CONH) ; 154 (C2) ; 152 (C2') ; 149 (C6) ; 148 (C6') ; 137 (C4) ; 135,5 (C4') ; 135 (C5) ; 133 (C5') ; 120 (C3 / C3') ; 101 (C1) ; 84 (C4) ; 72 (C2, C3, C5) ; 19 ( $CH_3$ )

**FABMS (thioglycérol) :** 2704,4 (100%)  $[M+H]^+$  2523,0  $[M\text{-bipyridyl}]^+$



**Bis-{{hexakis-(2,3,6-tri-O-acétyl)}-2,3-di-O-acétyl-cyclomaltoheptaosyl-6-[5,5'-uréido]-2,2'-bipyridine, 47**

**Formule brute : C<sub>178</sub>H<sub>232</sub>N<sub>6</sub>O<sub>110</sub>**  
**Masse Moléculaire : 4213,3 g.mol<sup>-1</sup>**



**Mode opératoire**

A 0,41 mmole de composé **22** ( $m = 0,825$  g,  $MM = 2000,8$  g.mol<sup>-1</sup>) en solution dans 64 mL de DMF, sont additionnées 4,12 mmoles de PPh<sub>3</sub> (10 éqs,  $m = 1,08$  g,  $MM = 262,3$  g.mol<sup>-1</sup>), puis 0,25 mmole de 5,5'-diamino-2,2'-bipyridine **45** (0,6 éq,  $m = 0,053$  g,  $MM = 214,1$  g.mol<sup>-1</sup>) en solution dans 3 mL de DMF. Simultanément un courant de CO<sub>2</sub> sec est déclenché. La réaction est ainsi poursuivie sous courant de CO<sub>2</sub> pendant 24h à température ambiante.

La solution est évaporée puis reprise par 3 fois 50 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Les phases organiques sont évaporées puis séchées sur MgSO<sub>4</sub>. Le produit **47** est ensuite purifié sur chromatographie sur gel de silice (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 100%, puis CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 99/1). **Rdt%** = (0,31 g, 30).

**CCM (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 95/5) : R<sub>f</sub> = 0,34**

**IR (KBr,  $\nu = \text{cm}^{-1}$ ) : 1745 (COCH<sub>3</sub>) ; 1651 (CONH) ; 1557 (C=C)**

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 25°C ;  $\delta = \text{ppm}$ ) : 8.48 (s, 1H, H6-bpy) ; 8.38 (s, 1H, H6'-bpy) ; 8.18 (d, 1H, H3-bpy) ; 8.14 (d, 1H, H3'-bpy) ; 7.65 (d, 1H, H4-bpy) ; 7.49 (d, 1H, H4'-bpy) ; 5.4-5.25, 4.9-4.7, 4.2-4.1 (m, 7H, H2a, H3a, H5a, H2b, H3b, H5b) ; 5.15-5.0 (m, 7H, H1a, H1b) ; 4.62-4.5, 4.4-4.22 (m, 14H, H6a, H6b) ; 3.8-3.6 (m, 7H, H4a, H4b) ; 2.85 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-bpy) ; 2.39 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-bpy)**

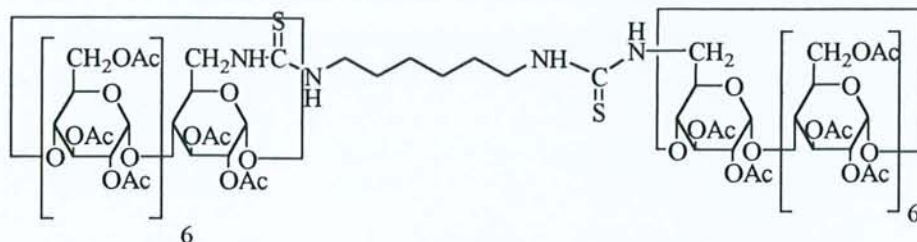
**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 25°C ;  $\delta = \text{ppm}$ ) : 171-169,9 (COCH<sub>3</sub>) ; 158,8 (CONH) ; 154.8-153.3 (C2-bpy) ; 149.4 (C6-bpy) ; 137.8-137.2 (C5-bpy) ; 135.5-133 (C4-bpy) ; 120.2 (C3-bpy) ; 97,31 (C1a, C1b) ; 78-76,7 (C4a, C4b) ; 72,2-69 (C2a, C3a, C5a, C2b, C3b, C5b) ; 63-62,8 (C6a) ; 41,05 (C6b) ; 37,04 (CH<sub>2</sub>bpy) ; 30,23 (CH<sub>2</sub>bpy) ; 21,6 (CH<sub>3</sub>CO)**

**FABMS (Thioglycérol) : 3976,1 [M-Na<sup>+</sup>-5(CH<sub>3</sub>CO<sup>-</sup>)]<sup>+</sup>**



**Bis-[[hexakis(2,3,6-tri-O-acétyl)]-2,3-di-O-acétyl-cyclomaltoheptaosyl]-6,-thio-uréido]-1,6-hexaméthylènediamine, 48**

**Formule brute :  $C_{172}H_{234}N_4O_{108}S_2$**   
**Masse Moléculaire :  $4149,8 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$**



**Mode opératoire**

A 40 mL de disulfure de carbone (excès,  $MM = 74,1 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ ) placés dans un tricol préalablement purgé à l'argon, sont additionnées goutte-à-goutte un mélange de 0,25 mmole d'hexaméthylènediamine (0,6 éqs,  $m = 0,029 \text{ g}$ ,  $MM = 116,2 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ ), de 0,5 mmole de monoazido- $\beta$ -cyclodextrine acétylée **22** (1,2 éqs,  $m = 1 \text{ g}$ ,  $M = 2000,8 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ ) et 4,2 mmoles de triphénylphosphine (10 éqs,  $m = 1,09 \text{ g}$ ,  $M = 262,3 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ ) dans 16 mL de DMF. La solution est agitée 24h à température ambiante puis évaporée sous pression réduite et purifié par chromatographie sur gel de silice par un mélange ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2 / \text{MeOH}$  98/2). **Rdt%** = (0,33 g, 32%).

**CCM ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2 / \text{MeOH}$  90/10) :  $R_f = 0,3$**

**IR (KBr,  $\nu = \text{cm}^{-1}$ ) : 3625,7-3800 (NH) ; 1731,7 (C=S)**

**RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $25^\circ\text{C}$  ;  $\delta = \text{ppm}$ ) : 5,4-5,2, 4,9-4,7, 4,2-3,95 (m, 42H H2a, H3a, H5a, H2b, H3b, H5b) ; 5,18-4,95 (m, 28H, H1a, H1b, H4a, H4b) ; 4,6-4,4, 4,4-4,2 (m, 4H, H6a, H6b) ; 3,65-3,6 (m, 2H, CH<sub>2</sub>a) ; 3,3 (m, 2H, CH<sub>2</sub>b) ; 2,3-2,0 (m, 40H, CH<sub>3</sub>CO) ; 1,3 (m, 2H, CH<sub>2</sub>c)**

**RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $25^\circ\text{C}$  ;  $\delta = \text{ppm}$ ) : 171,1-171,0-170,9-170,8-170,7 (CH<sub>3</sub>CO) ; 169,9-169,8-169,7 (NH-C=S) ; 97,1 (C1a, C1b) ; 77,8-77,4-76,9 (C4a, C4b) ; 71,7-71,5-71,4-71,2-71,1-70,9-70,8-70,7-70,6-70,5-70,2-70-69,9-69,7 (C2a, C3a, C5a, C2b, C3b, C5b) ; 30 (CH<sub>2</sub>c) ; 40 (CH<sub>2</sub> ; 20,1 (CH<sub>3</sub>CO)**

**FABMS (NBA) : 3977,0 [ M-4[CH<sub>3</sub>CO]+3H]<sup>+</sup>**

**Analyse élémentaire :**

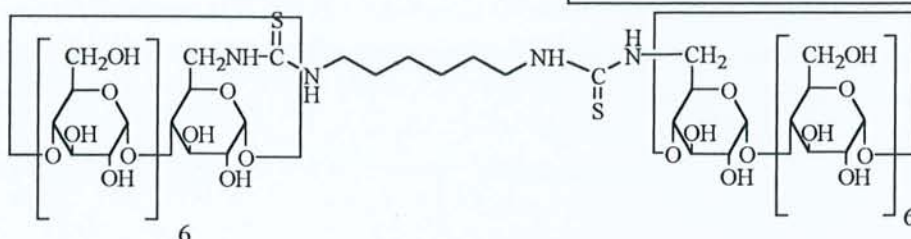
**$C_{172}H_{234}N_4O_{108}S_2, H_2O$**

**Calc. C% = 49,78 ; H% = 5,68 ; N% = 1,35 ; S% = 1,54**

**Trouv. C% = 48,59 ; H% = 5,66 ; N% = 1,03 ; S% = 1,45**

**Bis-[cyclomaltoheptaosyl-6-thiouréido]-1,6 hexaméthylènediamine, 49**

Formule brute :  $C_{92}H_{154}N_4O_{68}S_2$   
 Masse Moléculaire :  $2468,3 \text{ g.mol}^{-1}$

**Mode opératoire**

A 0,0241 mmole du composé **48** ( $m = 0,100\text{g}$ ,  $M = 4149,8 \text{ g.mol}^{-1}$ ) dans 5 mL de méthanol, sont additionnés à  $0^\circ\text{C}$ , sous atmosphère d'argon, 0,964 mL de méthylate de sodium dans le méthanol (1 M, 80 éqs). La solution est agitée à  $0^\circ\text{C}$  pendant 1h puis 1h à température ambiante. Elle est neutralisée à l'aide de résine Amberlite IRN-77.

Le mélange est filtré, lavé au méthanol puis évaporé sous pression réduite. Le composé déacétylé est ensuite lyophilisé. Rdt% : (0,06 g, 93).

**CCM (dioxanne/ $\text{NH}_3$  25% 10V/7V) :**  $R_f = 0,8$

**IR (KBr,  $\nu = \text{cm}^{-1}$ ) :** 3708-3384 (NH, OH) ; 1731 (CS)

**RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $25^\circ\text{C}$  ;  $\delta = \text{ppm}$ ) :** 5,4-5,2, 4,9-4,7, 4,2-3,95 (m, 42H H2a, H3a, H5a, H2b, H3b, H5b) ; 5,18-4,95 (m, 28H, H1a, H1b, H4a, H4b) ; 4,6-4,4, 4,4-4,2 (m, 4H, H6a, H6b) ; 3,65-3,6 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{C1}$ ,  $\text{CH}_2\text{C6}$ ) ; 3,3 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{C2}$ ,  $\text{CH}_2\text{C5}$ ) ; 1,3 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{C3}$ ,  $\text{CH}_2\text{C4}$ )

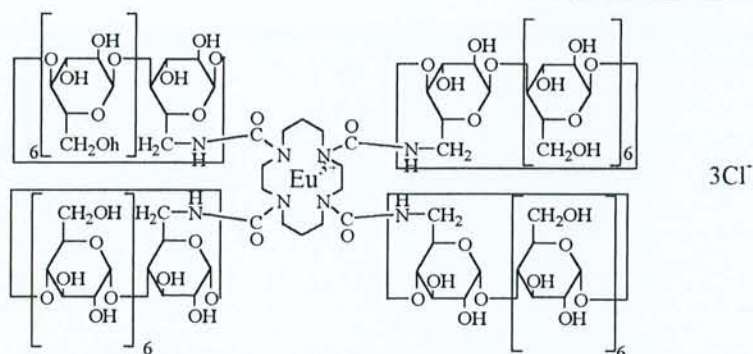
**RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ,  $25^\circ\text{C}$  ;  $\delta = \text{ppm}$ ) :** 169,9-169,8-169,7 (NH-C=S) ; 97,1 (C1a, C1b) ; 77,8-77,4-76,9 (C4a, C4b) ; 71,7-71,5-71,4-71,2-71,1-70,9-70,8-70,7-70,6-70,5-70,2-70-69,9-69,7 (C2a, C3a, C5a, C2b, C3b, C5b) ; 62 (C6a, C6b) ; 46 (C1, C6) ; 40 (C2, C5) ; 30 (C3, C4) ;

**FABMS (Thioglycérol) :** 1379 [ $\text{M}[\text{NH}-\text{CH}_2-\text{Cd}]+2\text{Na}^+$ ] $^+$ , 1199 [ $\text{Cd}-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CS}+\text{Na}^+$ ] $^+$ , 1176 [ $\text{Cd}-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CS}$ ] $^+$



**Tetra-[ cyclomaltoheptaosyl-6-deoxy-6-uréido ]-1,4,8,11 tetraazacyclo-  
tetradecane, Eu<sup>3+</sup>, 3Cl<sup>-</sup>, 50**

**Formule brute : C<sub>182</sub>H<sub>300</sub>N<sub>8</sub>O<sub>140</sub>,  
Eu<sup>3+</sup>, 3Cl<sup>-</sup>  
Masse Moléculaire : 5094,7 g.mol<sup>-1</sup>**



**Mode opératoire**

A une solution de 0,0041 mmole de composé **33** ( $m = 0,02$  g,  $MM = 4836,3$  g.mol<sup>-1</sup>) dans 5 mL de mélange (MeOH / H<sub>2</sub>O 4/1), est ajoutée 0,0045 mmole d'EuCl<sub>3</sub>, 6H<sub>2</sub>O. La solution est agitée 24h à température ambiante, puis évaporée. Nous obtenons des cristaux roses par cristallisation dans le méthanol.

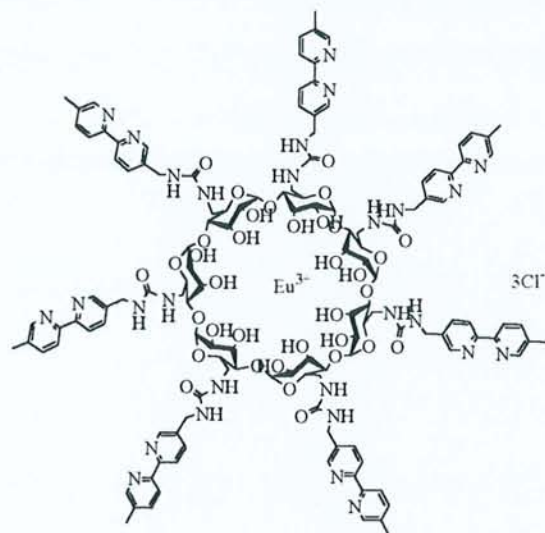
**Rdt%** = (0,021 g, 97)

**UV/Vis (H<sub>2</sub>O ou MeOH) :  $\epsilon$  (mol<sup>-1</sup>.l.cm<sup>-1</sup>)** : 248 nm (248. 10<sup>5</sup>) 295 nm (295. 10<sup>5</sup>)

**RMN <sup>1</sup>H (D<sub>2</sub>O/ CD<sub>3</sub>OD, 25°C ;  $\delta =$  ppm)** : 5.32 (m, 28H, H3) ; 5.22 (d, 2H, Ha1) ; 5.08 (m, 24H, Hb1) ; 5.00 (d, 2H, Ha'1) ; 4.92 (t, 2H, (CH<sub>2</sub> Cyclam)) ; 4.87 (dd, 2H, Ha2) ; 4.80 (m, 24H, Hb2) ; 4.71 (dd, 2H, Ha2) ; 4.65-4.50 (m complexe, 52H, (Hb6+CH<sub>2</sub> cyclam)) ; 4.29-4.22 (t, 4H, Ha5) ; 4.12 (m, 24H, Hb5) ; 4.04 (m, 2H, (CH<sub>2</sub> cyclam)) ; 3.80-3.65 (m complexe, 28H, (Hb4+Ha4)) ; 3.58 (m, 8H, Ha6)

**RMN <sup>13</sup>C (D<sub>2</sub>O/ CD<sub>3</sub>OD, 25°C ;  $\delta =$  ppm)** : 158 (N-CO-NH) ; 100 (C1) ; 79 (C4) ; 72-69.1 (C2, C3, C5) ; 59 (Cb6) ; 58 (CH<sub>2</sub> cyclam) ; 47 (CH<sub>2</sub> cyclam) ; 40 (Ca6) ; 34 (CH<sub>2</sub> cyclam)



Heptakis-[6-déoxy-6-uréido]-5-méthylène-5'-méthyl-2,2'-bipyridine,  $\text{Eu}^{3+}$ ,  $3\text{Cl}^-$  51

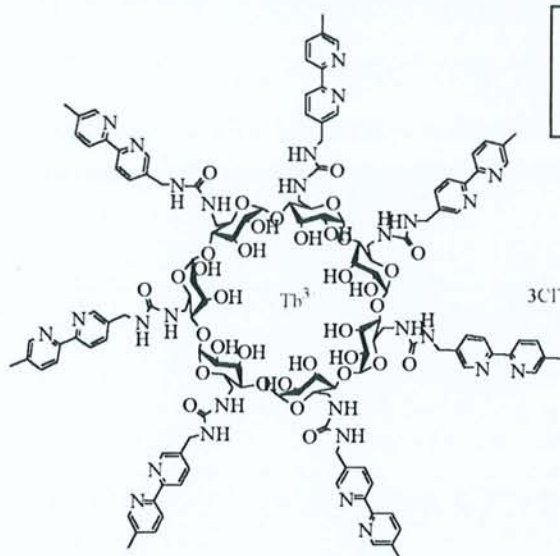
Formule brute :  $\text{C}_{133}\text{H}_{154}\text{N}_{28}\text{O}_{35}$ ,  
 $\text{Eu}^{3+}$ ,  $3\text{Cl}^-$   
 Masse Moléculaire :  $2854,5 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

**Mode opératoire**

A 0,015 mmole du composé **39** ( $m = 0,040 \text{ g}$ ,  $\text{MM} = 2702,6 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ ) en solution dans 10 mL de méthanol, est ajoutée 0,0017 mmole d' $\text{EuCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  en solution dans 5 mL de méthanol. Le mélange est porté à reflux pendant 3 jours, puis évaporé à sec.

**Rdt%** = (0,045 g, 93)

**RMN  $^1\text{H}$  (MeOD,  $25^\circ\text{C}$  ;  $\delta = \text{ppm}$ )** : 9,00 (s, 1H,  $^4\text{J} = 2,0\text{Hz}$ , H6-bpy) ; 8,80 (s, 1H,  $^4\text{J} = 1,4\text{Hz}$ , H6'-bpy) ; 8,49 (d, 1H,  $^3\text{J} = 8,3\text{Hz}$ ,  $^4\text{J} = 2,3\text{Hz}$ , H3-bpy) ; 8,09 (d, 1H,  $^3\text{J} = 8,3\text{Hz}$ ,  $^4\text{J} = 2,3\text{Hz}$ , H3'-bpy) ; 7,64 (d, 1H,  $^3\text{J} = 8,3\text{Hz}$ ,  $^4\text{J} = 2,3\text{Hz}$ , H4-bpy) ; 4,89-5,16 (m, 7H, H1) ; 3,33-4,28 (m, 44H, H2, H3, H4, H5, H6,  $\text{CH}_2$ -bpy) ; 2,50 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ -bpy) ; 1,31 (s, 14H, OH)

**Heptakis-[6-déoxy-6-uréido]-5-méthylène-5'-méthyl-2,2'-bipyridine, Tb<sup>3+</sup>, 3Cl<sup>-</sup>, 52**

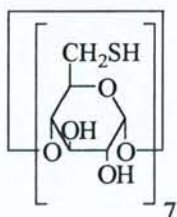
**Formule brute : C<sub>133</sub>H<sub>154</sub>N<sub>28</sub>O<sub>35</sub>,  
Tb<sup>3+</sup>, 3Cl<sup>-</sup>  
Masse Moléculaire : 2864 g.mol<sup>-1</sup>**

**Mode opératoire**

A 0,0037 mmole du composé **39** ( $m = 0,010$  g,  $MM = 2702,6$  g. mol<sup>-1</sup>) en solution dans 10 mL de méthanol, est ajoutée 0,0041 mmole de TbCl<sub>3</sub>, 6H<sub>2</sub>O (1,1 éqs,  $m = 0,0015$  g,  $MM = 373,4$  g. mol<sup>-1</sup>) en solution dans 5 mL de méthanol. Le mélange est chauffée à reflux pendant 4 jours puis évaporé à sec.

**Rdt%** = (0,01 g, 90)

**RMN <sup>1</sup>H (DMSO-<sup>6</sup>d, 25°C ; δ = ppm) :** 9,06(s, 1H, <sup>4</sup>J = 2,0Hz, H6-bpy) ; 8,80 (s, 1H, <sup>4</sup>J = 1,4Hz, H6'-bpy) ; 8,29 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 8,3Hz, <sup>4</sup>J = 2,3Hz, H3-bpy) ; 7,72 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 8,3Hz, <sup>4</sup>J = 2,3Hz, H3'-bpy) ; 7,14 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 8,3Hz, <sup>4</sup>J = 2,3Hz, H4-bpy) ; 4,50-5,80 (m, 7H, H1) ; 2,56-3,89 (m, 44H, H2, H3, H4, H5, H6, CH<sub>2</sub>-bpy) ; 2,50 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-bpy) ; 1,31 (s, 14H, OH)

**Heptakis-(6-deoxy-6-thio)-cyclomaltoheptaose, 53**

**Formule brute : C<sub>42</sub>H<sub>70</sub>O<sub>28</sub>S<sub>7</sub>  
Masse Moléculaire : 1247 g.mol<sup>-1</sup>**

**Mode opératoire**

A 0,16 mmole du composé **43** ( $m = 0,3$  g,  $MM = 1904$  g.mol<sup>-1</sup>) dans 3 mL de DMF, est ajoutée goutte-à-goutte 1,26mmole de thiourée (16 éqs,  $m = 0,095$  g,  $MM = 76,1$  g.mol<sup>-1</sup>) dans 1 mL de DMF, sous atmosphère d'argon. Le mélange est chauffé à 70°C pendant 19h. Le DMF est ensuite évaporé sous pression réduite pour fournir une huile jaune, qui est

mise en solution dans 50 mL d'eau. 0,08 g d'hydroxyde de sodium sont additionnées à cette solution et le mélange est chauffé à reflux, sous atmosphère d'argon pendant 1h.

La suspension est acidifiée par une solution aqueuse de  $\text{KHSO}_4$  puis filtrée, lavée avec 3 fois 15 mL d'eau, filtrée et séchée.

Pour éliminer les dernières traces de DMF, le produit est suspendu dans une solution aqueuse contenant le minimum d'hydroxyde de potassium requis pour obtenir une solution limpide. Le produit est enfin précipité par ajout de quelques mL d'une solution aqueuse de  $\text{KHSO}_4$ . Le fin précipité blanc résultant est filtré avec précaution et séché sous pression réduite dans un dessiccateur en présence de  $\text{P}_2\text{O}_5$ . **Rdt%** = (0,2 g, 85).

**CCM** ( $\text{CH}_3\text{CN} / \text{H}_2\text{O} 70/30$ ) : Rf : 0,15

**PF** : 135°C

**IR** (KBr,  $\nu = \text{cm}^{-1}$ ) : 1742 ( $\text{COCH}_3$ )

**RMN  $^1\text{H}$**  ( $\text{DMSO-}^6\text{d}$ , 25°C ;  $\delta = \text{ppm}$ ) : 5,97 (7H, d, J = 6Hz, 2OH) ; 5,83 (7H, bs, 3OH) ; 4,95 (7H, d, J = 2,5Hz,  $\text{H}_1$ ) ; 3,68 (7H, t, J = 8 Hz,  $\text{H}_5$ ) ; 3,60 (7H, t, J = 9Hz,  $\text{H}_3$ ) ; 3,36-3,40 (14H, m,  $\text{H}_2, \text{H}_4$ ) ; 3,21 (7H, bd, J = 14Hz,  $\text{H}_6$ ) ; 2,79 (7H, m,  $\text{H}_6$ ) ; 2,16 (7H, t, J = 6 Hz, S-H)

**RMN  $^{13}\text{C}$**  ( $\text{DMSO-}^6\text{d}$ , 25°C ;  $\delta = \text{ppm}$ ) : 103 ( $\text{C}_1$ ) ; 85 ( $\text{C}_4$ ) ; 77-72-71 ( $\text{C}_2, \text{C}_3, \text{C}_5$ ) ; 26 ( $\text{C}_6$ )

**FABMS** (NBA) : 1269 [ $\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$

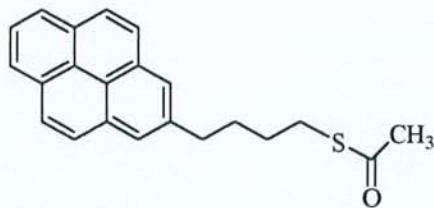
**Analyse Élémentaire :**

$\text{C}_{42}\text{H}_{70}\text{O}_{28}\text{S}_7, 5\text{H}_2\text{O}$

**Calc.** C% = 40,43 ; H% = 5,66

**Trouv.** C% = 37,70 ; H% = 5,46

#### Ethane thioate de 1-(4-pyrène)-butyle, 55



**Formule brute :**  $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{OS}$   
**Masse Moléculaire :** 332,5  $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

#### Mode opératoire

A une solution de 29,1 mmoles de  $\text{PPh}_3$  (4 éqs, m = 7,64 g, MM = 262,3  $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$ ) dans du THF anhydre, sous atmosphère d'argon et à 0°C, sont ajoutées goutte-à-goutte, 29,1 mmoles d'iPrAD (4 éqs,  $\nu = 5,74$  mL, MM = 202,2  $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$ ). La réaction est laissée 30



minutes à 0°C puis un mélange de 7,29 mmoles de 1-(4-pyrène)-butanone ( $m = 2 \text{ g}$ ,  $MM = 274,3 \text{ g.mol}^{-1}$ ) et de 29,1 mmoles d'acide thiolacétique (4 éqs,  $v = 2,08 \text{ mL}$ ,  $MM = 76,1 \text{ g.mol}^{-1}$ ) en solution dans 10 mL de THF, est additionné goutte-à-goutte.

Le mélange réactionnel est laissé 1h à 0°C puis 2h à température ambiante. Le solvant est alors évaporé à sec sous pression réduite et le résidu repris par de l'éther. L'ensemble est placé une nuit à 4°C puis le précipité d'oxyde de  $\text{PPh}_3\text{O}$  et de diisopropylhydrazine dicarboxylate formé est séparé par filtration de la suspension sur verre fritté.

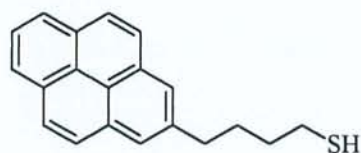
Le filtrat est évaporé à sec sous pression réduite et le résidu est chromatographié sur colonne de gel de silice avec un gradient de polarité croissante : Hexane /  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . L'évaporation du mélange hexane /  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  92/8 fournit le composé **59**. **Rdt%** = (0,9 g, 75).

**CCM (hexane /  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  92/8) :** Rf : 0,6

**RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 25°C ;  $\delta = \text{ppm}$ ) :** 8,20-7,78 (m, 9H, Harom) ; 3,29 (t, 2H,  $\text{CH}_2\text{-s-CO}$ ,  $J = 8\text{Hz}$ ) ; 2,89 (t, 2H,  $\text{CH}_2\text{-Ar}$ ,  $J = 8 \text{ Hz}$ ) ; 2,26 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ) ; 1,87 (q, 2H,  $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-S-CO}$ ,  $J = 8 \text{ Hz}$ ) ; 1,70 (q, 2H,  $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-Ar}$ ,  $J = 8 \text{ Hz}$ )

**SM (IE, 70eV) :** 332  $[\text{M}]^+$  289  $[\text{M-COCH}_3]^+$  227  $[\text{M-(CH}_2)_2\text{SCOCH}_3]^+$  215  $[\text{M-(CH}_2)_3\text{SCOCH}_3]^+$

### 1-(4-pyrène)-butanethiol, **56**



**Formule brute :**  $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{S}$   
**Masse Moléculaire :**  $290,4 \text{ g.mol}^{-1}$

### Mode opératoire

Une solution de 4,82 mmoles du composé **55** ( $m = 1,6 \text{ g}$ ,  $MM = 332 \text{ g.mol}^{-1}$ ) dans 20 mL de THF anhydre est ajoutée goutte-à-goutte à une suspension de 20 mmoles de  $\text{AlLiH}_4$  (4 éqs,  $m = 0,79 \text{ g}$ ,  $MM = 38 \text{ g.mol}^{-1}$ ) dans 20 mL de THF anhydre. Le mélange réactionnel est chauffé à reflux pendant 15 minutes puis refroidi à 0°C.

10 mL d'eau sont ajoutés goutte-à-goutte pour neutraliser  $\text{AlLiH}_4$  en excès et la réaction est poursuivie pendant 15 minutes à 0°C. Le milieu réactionnel est alors neutralisé par HCl 5%. Le précipité blanc formé, est séparé par filtration de la suspension sur verre fritté et lavé avec du  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Le filtrat est extrait par 3 fois 50 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ .

Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur  $\text{MgSO}_4$  et évaporées à sec sous pression réduite. Le composé **60** est utilisé directement sans autre purification. **Rdt%** = (0,04 g, 85).

**CCM (Toluène/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  70/30) : Rf : 0,44**

**CCM (Hexane/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  70/30) : Rf : 0,44**

**RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $25^\circ\text{C}$  ;  $\delta = \text{ppm}$ ) :** 8,21-7,79 (m, 9H, Har) ; 3,30 (t, 2H,  $\text{CH}_2\text{-S-CO}$ ,  $J = 8 \text{ Hz}$ ) ; 2,53 (t, 2H,  $\text{CH}_2\text{-Ar}$ ,  $J = 8 \text{ Hz}$ ) ; 1,91 (q, 2H,  $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-S-CO}$ ,  $J = 8 \text{ Hz}$ ) ; 1,74 (q, 2H,  $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-Ar}$ ,  $J = 8 \text{ Hz}$ )

**SM (IE, 70eV) :** 290  $[\text{M}]^+$  227  $[\text{M}-(\text{CH}_2)_2\text{SH}]^+$  215  $[\text{M}-(\text{CH}_2)_3\text{SH}]^+$



## **Bibliographie Générale**



## Références Bibliographiques

- 1) Villiers, A. *Compt. Rend.* 112, **1891**, 536
- 2) Schardinger, F.Z. *Unters. Nahr. U. Genussm.* 6, **1903**, 865
- 3) Schardinger, F.Z. *Wien. Klin. Wochenschr.* 17, **1904**, 207
- 4) Schardinger, F.Z. *Zentralbl. Bakteriol. Parasitenk. Abt. 2* 14, **1905**, 772
- 5) Schardinger, F.Z. *Zentralbl. Bakteriol. Parasitenk. Abt.* 29, **1911**, 188
- 6) Pringsheim, H. *Chemistry of the Saccharides* ; McGraw-Hill : New York, **1932** ; p280
- 7) Pringsheim, H.A *Comprehensive Survey of Starch Chemistry* ; Walton, R.P., Ed. ; Chemical Catalogue Co., Inc. ; New York, NY, **1928**, p35
- 8) Karrer, P. ; Nägeli, C. *Helv. Chim. Acta* 4, **1921**, 169
- 9) Miekeley, A. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 65, **1932**, 69
- 10) Freudenberg, K. ; Rapp, W. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 69, **1936**, 2041
- 11) Freudenberg, K. ; Boppel, H. ; Meyes-Delius, M. *Naturwissenschaften* 26, **1938**, 123
- 12) Freudenberg, K. ; Meyes-Delius, M. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 71, **1938**, 1596
- 13) Freudenberg, K. ; Blomquist, G. ; Ewald, L. ; Soff, K. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 69, **1936**, 1258
- 14) Freudenberg, K. ; Cramer, F.Z. *Naturforsch.* 3b, **1948**, 464
- 15) French, D. *Adv. Carbohydr. Chem.* 12, **1957**, 189
- 16) Cramer, F. *Einschlussverbindungen (Inclusion Compounds)* ; Springer-Verlag : Berlin **1954**
- 17) Freudenberg, K. ; Cramer, F. ; Plieninger, H. *Ger. Patent* 895, **1953**, 769
- 18) Thoma, J.A. ; Stewart, L. *Starch Chemistry and Technology I.* ; Whistler, R.L. ; Paschall, E.F. Eds. ; Academic Press : New York, **1965**, p209
- 19) Caesar, G. V. *Starch and Derivatives* ; Radley, J.A., Ed. ; Chapman and Hall : London, **1986** ; Chapter X, p290
- 20) Szejtli, J. *Chem. Rev.* 98, **1998**, 1743
- 21) Lichtentaler, F.V. ; Immel, S. *Tetrahedron Asymmetry* 5, **1994**, 2045
- 22) Breslow, R. ; Dong, S.D. *Chem. Rev.* 98, **1998**, 1997
- 23) Dalla Bella, M. ; Szejtli, J. *Cyclodextrines. Drug of the future*, 8, **1983**, 391

- 24) Frijlink, H. W. *Biopharmaceutical aspects of cyclodextrins*. Thesis. Groningen : Rijksuniversitet Groningen, **1990**
- 25) Szejtli, J. *Cyclodextrins and their inclusion complexes*. Akademiai Kiado, Budapest, **1982**, 59
- 26) Tabushi, I. *Reactions of Inclusion Complexes formed by cyclodextrins and their derivatives*. In : Atwood JL. Davies JED, MacNicol DD (Eds). *Inclusion Compounds*. Vol 3. Academic Press, London, **1984**, 445
- 27) Szejtli, J. *Industrial Applications of Cyclodextrins*. In : Atwood, JL., Davies, JED ; MacNicol DD (Eds.) *Inclusion Compounds*. Vol 3. Academic press, London, **1984**, 331
- 28) Armstrong, D.W. *Cyclodextrins in analytical chemistry*. In : Huber, O. ; Szejtli, J. (Eds.). Proceeding of the 4<sup>th</sup> International Symposium on cyclodextrins. Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, **1988**, 437
- 29) Smolkova-Keulemansova, E. *Cyclodextrins in Chromatography*. In : Duchêne, D. (Ed). *Cyclodextrins and their industrial uses*. Edition de santé, Paris, **1987**, 259
- 30) Sybilska, D. ; Smolkova-Keulemansova, E. *Applications of Inclusion Compounds in Chromatography*. In : Atwood, J.L. ; Davies, JED. ; MacNicol, DD. (Eds). *Inclusion Compounds*. Vol. 3. Academic press, London, **1984**, 173
- 31) Szejtli, J. *The metabolism, toxicity and biological effects of cyclodextrins*. In : Duchêne, D. (Ed.). *Cyclodextrins and their industrial uses*. Editions de santé, Paris, **1987**, 173
- 32) Lehn, J.-M. *La Chimie Supramoléculaire : Concepts et Perspectives*. De Boeck Université. **1997**.
- 33) Breslow, R. ; Hammond, M. ; Lauer, M. *J. Am. Chem. Soc.* 102, **1980**, 421
- 34) Breslow, R. ; Graff, A. *J. Am. Chem. Soc.* 115, **1993**, 10988
- 35) Breslow, R. *Recl. Trav. Chim. Pays-bas*, 113, **1994**, 493
- 36) Breslow, R. ; Dong, S.D. *Chem. Rev.* 98, **1998**, 1997
- 37) Breslow, R. ; Nesnas, N. *Tetrahedron Lett.* 40, **1999**, 3335
- 38) Deschenaux, R. ; Ruch, T. ; Deschenaux, P.-F. ; Juris, A. ; Ziessel, R. *Helv. Chim. Acta* 78, **1995**, 619
- 39) Pikramenou, Z. ; Nocera, D.G. *Inorg. Chem.* 31, **1992**, 532
- 40) Kaden, T.A. *Advances in Supramolecular Chemistry* 3, JAI Press Inc. **1993**, 65
- 41) Van Alphen, J. *Recl. Trav. Chim.* 56, **1937**, 343
- 42) Bosnich, B. ; Poon, C.K. ; Tobe, M.L. *Inorg. Chem.* 4, **1965**, 1102
- 43) Glick, M.D. ; Gavel, D.P. ; Diaddario, L.L. ; Rorabacher, D.B. *Inorg. Chem.* 15, **1976**, 1190



- 44) Jubran, N. ; Ginzberg, G. ; Cohen, H. ; Meyerstein, D. *Inorg. Chem.* 24, **1985**, 251
- 45) Jubran, N. ; Cohen, H. ; Koresh, Y. ; Meyerstein, D. *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1984**, 1683
- 46) Blake, A.J. ; Gould, R.O. ; Hyde, T.I. ; Schröder, M. *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1987**, 431
- 47) Che, C.M. ; Lai, T.-F. ; Wong, K.-Y. *Inorg. Chem.* 26, **1987**, 2289
- 48) Dickins, R.S. ; Howard, J.A.K. ; Lehmann, C.W. ; Moloney, J. ; Parker, D. ; Peacock, R.D. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 5, **1997**, 36
- 49) Schmid, C.L. ; Neuburger, M. ; Zehnder, M. ; Kaden, T.A. *Helv. Chim. Acta* 80, **1997**, 241
- 50) Amin, S. ; Morrow, J.R. ; Lake, C.H. ; Churchill, M.R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 7, **1994**, 33
- 51) Young, M.J. ; Chin, J. *J. Am. Chem. Soc.* 117, **1995**, 10577
- 52) a) Hendry, P. ; Sargeson, A.M. *Prog. Inorg. Chem.* 38, **1990**, 201. b) Jones, D.R. ; Lindoy, L.F. ; Sargeson, A. M. *J. Am. Chem. Soc.* 106, **1984**, 7807. c) Jones, D.R. ; Lindoy, L.F. ; Sargeson, A. M. ; Snow, M. R. *Inorg. Chem.* 21, **1982**, 4155
- 53) Vance, D.H. ; Czarnik, A.W. *J. Am. Chem. Soc.* 115, **1993**, 12165
- 54) Tabushi, I. ; Kurodam, Y. *J. Am. Chem. Soc.* 106, **1984**, 4580.
- 55) Breslow, R. ; Singh, S. *Bioorg. Chem.* 16, **1988**, 408
- 56) Breslow, R. ; Overman, L.E. *J. Am. Chem. Soc.* 92, **1970**, 1075.
- 57) Matsui, Y. ; Yoloï, T. ; Mochida, K. *Chem. Lett.* 1037, **1976**.
- 58) Tabushi, I. ; Shimizu, N. ; Sugimoto, T. ; Yamamura, K. *J. Am. Chem. Soc.* 99, **1977**, 7100
- 59) Akkaya, E.U. ; Czarnik, A.W. *J. Phys. Org. Chem.* 5, **1992**, 540
- 60) May, B.L. ; Suzanna, D.K. ; Christopher, J.E. ; Lincoln, S.F. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **1997**, 3157
- 61) Dong, S.D. ; Breslow, R. *Tetrahedron Lett.* 39, **1998**, 9343
- 62) Breslow, R. ; Zhang, B. *J. Am. Chem. Soc.* 116, **1994**, 7893
- 63) Breslow, R. *Supramolecular Chemistry* 1, **1993**, 111
- 64) Sallas, F. ; Kovacs, J. ; Pintér, I. ; Jicsinszky, L. Marsura, A. *Tetrahedron Lett.* 37, **1996**, 4011
- 65) Sallas, F. ; Marsura, A. ; Petot, V. ; Pintér, I. Kovacs, J. ; Jicsinszky, L. *Helv. Chim. Acta.*, 81, **1998**, 632
- 66) Breslow, R. ; Chung, S. *J. Am. Chem. Soc.* 112, **1990**, 9659



- 67) Venema, F. ; Nelissen, H.F.M. ; Berthault, P. ; Birlirakis, N. ; Rowan, A.E. ; Feiters, M.C.; Nolte, R.J.M. *Chem. Eur. J.* 4, **1998**, 11
- 68) Venema, F. ; Rowan, A.E. ; Nolte, R.J.M. *J.Am. Chem. Soc.* 118, **1996**, 257
- 69) Jiang, T. ; Li, M. ; Lawrence, D.S. *J. Org. Chem.* 60, **1995**, 7293
- 70) Breslow, R. ; Zhang, X. ; Xu, R. ; Maletic, M. ; Merger, R. *J. Am. Chem. Soc.* 118, **1996**, 11678
- 71) Valeur, B. *Fluorescent Biomolecules. Methodologies and Applications*, D. M. Jamesson and G. D. Reinhardt, eds. Plenum, New York, **1989**, p269
- 72) Davila, J. ; Harriman, A. ; Milgrom, L.R. *Chem. Phys. Lett.* 136, **1987**, 421
- 73) Jullien, L. ; Canceill, J. ; Valeur, B. ; Bardez, E. ; Lefèvre, J.-P. ; Lehn, J.-P. ; Marchi- Artzner, V. ; Pansu, R. *J. Am. Chem. Soc.* 118, **1996**, 5432
- 74) Berberan-Santos, M.N. ; Canceill, J. ; Brochon, J.C. ; Jullien, L. ; Lehn, J.M. ; Pouget, J. ; Tauc, P. ; Valeur, B. *J. Am. Chem. Soc.* 114, **1992**, 6427
- 75) Ikeda, T. ; Yoshida, T. ; Schneider, H.-J. ; *J. Am. Chem. Soc.* 117, **1995**, 1453
- 76) Ueno, F. ; Moriwaki, F. ; Osa, T. ; Hamada, F. ; Murai, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 4323. ; Ueno, A. ; Minato, S. ; Suzuki, I. ; Fukushima, M. , Ohkubo, M. ; Osa, T. ; Hamada, F. ; Murai, K. *Chem. Lett.* **1990**, 605
- 77) Wang, J.W. ; Nakamura, A. ; Hamasaki, K. ; Ikeda, H. ; Ikeda, T. ; Ueno, A. *Chem. Lett.* 4, **1996**, 303
- 78) Ikeda, H. ; Nakamura, M. ; Ise, N. ; Oguma, N. ; Nakamura, A. ; Ikeda, T. ; Toda, F. ; Ueno, A. *J. Am. Chem. Soc.* 118, **1996**, 10980
- 79) Gutsche, C.D. *Calixarenes* ; The Royal Society of Chemistry : Cambridge. **1989**
- 80) Ungaro, R. ; Pochini, A. *In Calixarenes a versatile Class of macrocyclic compounds* ; Kluwer Academic publishers. **1991** ; 127
- 81) D'Alessandro, F. ; Gulino, F. G. ; Impellizeri, G. ; Pappalardo, G. ; Rizzarelli, E. ; Sciotto, D. ; Vecchio, G. *Tetrahedron Lett.* 35, **1994**, 629
- 82) Van Dienst, E. ; Snellink, B.H.M. ; Von Piekartz, I. ; Engbersen, J.F.J. ; Reinhoudt, D.N. *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1995**, 1151
- 83) Petter, R.C. ; Sikorski, C.T. ; Waldeck, D.H. *J. Am. Chem. Soc.* 113, **1991**, 2325
- 84) Venema, F. ; Baselier, C.M. ; Van Dienst, E. ; Ruël, B.H.M. ; Feiters, M.C. ; Engbersen, J.F.J. ; Reinhoudt, D.N. ; Nolte, R.J.M. *Tetrahedron Lett.* 35, **1994**, 1773
- 85) Staudinger, H. ; Meyer, J. *Helv. Chim. Acta* 2, **1919**, 635
- 86) Pintér, I. ; Kovács, J. ; Toth, G. *Carbohydrate Res.* 273, **1995**, 99

- 87) Friant-Michel, P. ; Marsura, A. ; Kovács, J. ; Pintér, I. ; Rivail, J.-L. *Theochem* 395-396, **1997**, 61
- 88) Kovács, J. ; Pintér, I. ; Mészáros, P. ; Kajtár-Peredy, M. ; Jicsinszky, L. *Polish J. Chem.* 73, **1999**, 1037
- 89) Charbonnier, F. ; Humbert, T. ; Marsura, A. *Tetrahedron Lett.* 39, **1998**, 3481
- 90) Collins, P. ; Ferrier, R. *Monosaccharides*, Ed. Wiley. **1995**
- 91) Bertho, A. Ber. *Dtsch. Chem. Ges.* 63, **1930**, 836
- 92) Boudon, S. *Introduction to Molecular Mechanics Calculations and Molecular Dynamics Simulations*, Biostructures S. A.
- 93) Petter, R.C. ; Salek, J.S. ; Silorski, C.T. ; Kumaravel, G. Lin, T.-T. *J. Am. Chem. Soc.* 112, **1990**, 3860
- 94) Petter, R.C. ; Salek, J.S. ; Sikorski, C.T. ; Kumaravel, G. ; Lin, F.-T. *J. Am. Chem. Soc.* 112, **1990**, 3860
- 95) Jicsinszky, L. *J. Incl. Phenom.* 18, **1994**, 247
- 96) Pintér, I. Communication Privée **1999**.
- 97) May, B.L. ; Kean, S.D. ; Easton, C.J. ; Lincoln, S.F. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1*, **1997**, 3157
- 98) Linton, B. ; Hamilton, A. *Chem. Rev.* 97, **1997**, 1669
- 99) Fernández, J.M.G. ; Mellet, C. O. ; Maciejewski, S. ; Defaye, J. *Chem. Comm.* **1996**, 2741
- 100) Charbonnier, F. ; Marsura, A. ; Pintér, I. *Tetrahedron Lett.* 40, **1999**, 6581
- 101) Pintér, I. Communication Privée **1999**.
- 102) Ulrich, G. ; Ziessel, R. *Tetrahedron Lett.* 34, **1994**, 6292
- 103) Badger, G. M. ; Sasse, W. H. F. *J. Chem. Soc.* **1956**, 616
- 104) Ulrich, G. *Thèse de l'Université Louis Pasteur de Strasbourg* **1996**
- 105) Sasse, W. H. F. ; Whittle, C.P. *J. Chem. Soc.* **1961**, 1347
- 106) Parrot-Lopez, H. ; Ling, C.-C. ; Zhang, P. ; Baskin, A. ; Albrecht, G. ; De Rango, C. ; Coleman, A.W. *J. Am. Chem. Soc.* 114, **1992**, 5479
- 107) Charbonnier, F. ; Humbert, T. ; Marsura, A. *Tetrahedron Lett.* 40, **1999**, 4047
- 108) Yamamoto, Y. ; Kanda, Y. ; Inoue, Y. ; Chûjô, R. ; Kobayashi, S. *Chem. Lett.* **1988**, 495
- 109) Schneider, H.-J. ; Hacket, F. ; Rüdiger, V. *Chem. Rev.* 98, **1998**, 1755
- 110) Richardson, F. S. *Chem. Rev.* 82, **1982**, 541
- 111) Horrocks, W. Dew. ; Albin, J.M. *Prog. Inorg. Chem.* 31, **1984**, 1
- 112) Logvren, T. ; Hemmila, I. ; Petterson, K. ; Halonen, O. in "*Alternative Immunoassays*", Ed. W. P. Collins, Wiley, London, **1985**, Chp2



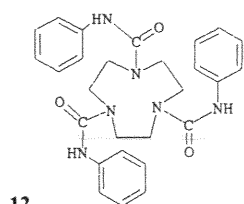
- 113) Lehn, J.-M. in "*Supramolecular Chemistry*", Ed. Balzani, V., Reidel, Dordrecht, **1987**,  
27
- 114) Bünzli, J.-C. in "*Lanthanides Probes in Life, Medical, and Environmental Sciences*",  
Eds. Chopin, G.R. and Bünzli, J.-C., Elsevier, Amsterdam, **1989**, chp7
- 115) Rouessac, F. ; Rouessac, A. *Analyse Chimique*. Ed. Masson. **1997**
- 116) Alpha, B. *Thèse de l'Université Louis Pasteur*. **1987**
- 117) Weissman, S.I. *J. Chem. Phys.* 10, **1942**, 214
- 118) Crosby, G.A. ; Kasha, M. *Spectrochim. Acta* 10, **1958**, 377
- 119) Crosby, G.A. ; Whan, R.E. ; Alire, R.M. *J. Chem. Phys.* 34, **1961**, 743
- 120) Crosby, G.A. ; Whan, R.E. ; Freeman, J.J. *J. Phys. Chem.* 66, **1962**, 2493
- 121) Whan, R.E. ; Crosby, G.A. *J. Mol. Spectroscopy* 6, **1962**, 315
- 122) Alpha, B. ; Balzani, V. ; Lehn, J.-M. ; Perathoner, S. ; Sabbatini, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* 26, **1987**, 1266
- 123) Pietraszkiwicz, M. ; Pappalardo, S. ; Finicchiario, P. ; Mamo, A. ; Karpiuk, J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1989**, 1907
- 124) Harrowfield, J. M. ; Odgen, M. I. ; White, A. H. ; Wilner, F. R. *Austr. J. Chem.* 42, **1989**, 949
- 125) Gudgin Templeton, F. F. ; Pollak, A. *J. Luminescence* 43, **1989**, 195
- 126) Alpha, B. ; Ballardini, R. ; Balzani, V. ; Lehn, J.-M. ; Perathoner, S. ; Sabbatini, N. *Photochem. Photobiol.* 52, **1990**, 299
- 127) Deschenaux, R. ; Harding, M. M. ; Ruch, T. *J. Chem. Soc. Perkin. Trans. 2* **1993**, 1251
- 128) Pellet-Rostaing, P. *Thèse de l'Université Claude Bernard, Lyon 1*, **1997**
- 129) Piguet, C. ; Bernadinelli, G. ; Bünzli, J.-C.G. ; Petoud, S. ; Hopfgartner, G. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1995**, 2575
- 130) Zelikovich, L. ; Libman, J. ; Shanzer, A. *Nature* 374, **1995**, 790
- 131) Nabeshima, T. ; Inaba, T. ; Furukawa, N. *Tetrahedron Lett.* 28, **1987**, 6211
- 132) Rohatgi, K. ; Mikherjee "*Fundamentals of Photochemistry*". Wiley Eastern limited. New Dehli. **1978**
- 133) Guillet, J.E. *Polymer Photophysics and Photochemistry* ; Cambridge University Press ; Cambridge, U.K. **1985**.
- 134) Webber, S.E. *Chem. Rev.* 90, **1990**, 1649
- 135) Alpha, B. Lehn, J.-M. ; Mathis, G. *Angew. Chem.* 99, **1987**, 1310
- 136) Sabbatini, N. ; Guardigli, M. ; Lehn, J.-M. *Coord. Chem. Rev.* 123, **1993**, 201



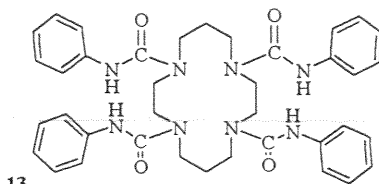
- 137) Balzani, V. *In Photoprocess in Transition Metal Complexes, Biosystems and Other Molecules*. Ed. Reidel. Dordrecht. **1987**
- 138) Mathis, G. ; Hickey, B. ; Socquet, F. ; Bois, E. ; Seguin, P. ; Lockhart, C. ; Lehn, J.-M. *Iso-topics* 3, **1995**, 1
- 139) Dexter, D.C. *J. Chem. Phys.* 21, **1953**, 836
- 140) Förster, T.H. *Discuss. Faraday Soc.* 27, **1959**, 7
- 141) Connors, K. A. *Binding Constants. The Measurement of Complex Stability* ; Wiley : New York, **1987**
- 142) Petot, V. *DEA de Chimie et Physico-chimie Moléculaires*. Nancy I. **1997**
- 143) Takasaki, K. ; Chin, K. *J. Am. Chem. Soc.* 117, **1995**, 8582
- 144) Hosseini, M.W. *2<sup>nd</sup> International Summer School on Supramolecular Chemistry*, Strasbourg, Septembre **1992**
- 145) Hosseini, M.W. ; Blaker, A. J. ; Lehn, J. -M. *J. Am. Chem. Soc.* 112, **1990**, 3896
- 146) Van Arman, S.A. ; Czarnik, A. W. *J. Am. Chem. Soc.* 111, **1989**, 8735
- 147) Löfas, S. ; Johnsson, B. *J. Chem. Soc. Chem. Commun* **1990**, 1527
- 148) Löfas, S. ; Johnsson, B. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* Issue 21, **1990**, 1526
- 149) Johnsson, B. Löfas, S. ; Lindqvist, G. *Analyt. Biochem* 198, **1991**, 268
- 150) Stenberg, E. ; Persson, B. ; Roos, H. ; Urbaniczky, C. *J. Colloid Interface Scil.* 143, **1991**, 513
- 151) Nelles, G. ; Weisser, M. ; Back, R. ; Wohlfart, G. W. ; Mittler-Neher, S. *J. Am. Chem. Soc.* 118, **1996**, 5039
- 152) Pintér, I. ; Kovács, J. ; Jicsinszky, L. ; Roos, N. ; Marsura, A. *9<sup>th</sup> International Symposium on Cyclodextrins*. may 31-june 3, **1998**



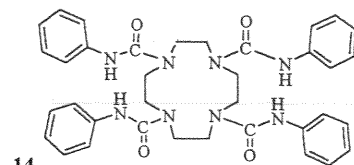
## **Synopsis Moléculaire**



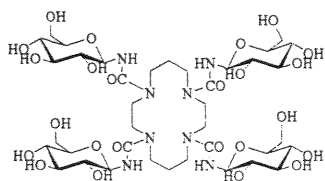
12  
 $C_{27}H_{30}N_6O_3$   
 Mol. Wt.: 486,57



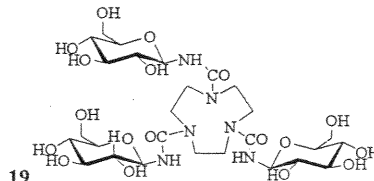
13  
 $C_{38}H_{44}N_8O_4$   
 Mol. Wt.: 676,81



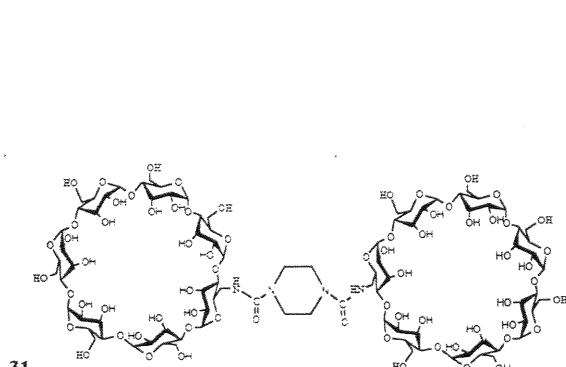
14  
 $C_{37}H_{44}N_8O_4$   
 Mol. Wt.: 664,80



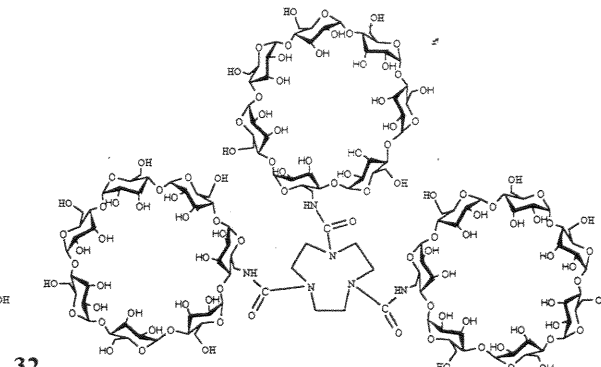
18  
 $C_{38}H_{68}N_8O_{24}$   
 Mol. Wt.: 1020,99



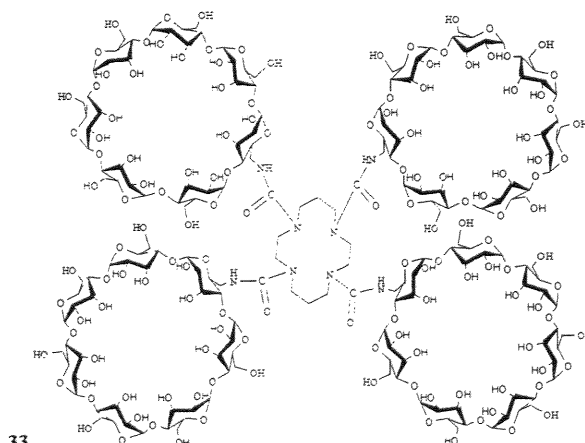
19  
 $C_{27}H_{48}N_6O_{18}$   
 Mol. Wt.: 744,70



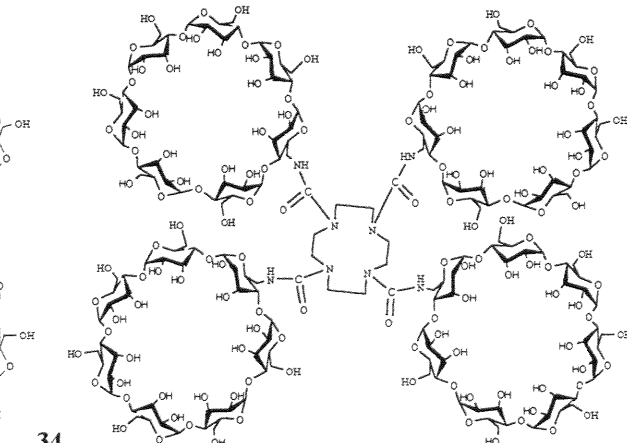
31  
 $C_{90}H_{148}N_4O_{70}$   
 Mol. Wt.: 2406,12



32  
 $C_{135}H_{222}N_6O_{105}$   
 Mol. Wt.: 3609,18

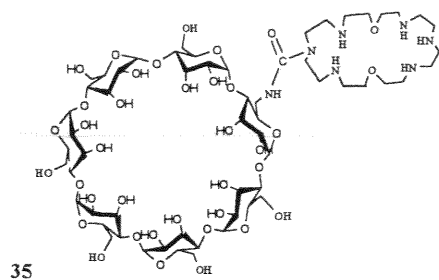


33  
 $C_{182}H_{300}N_8O_{140}$   
 Mol. Wt.: 4840,30

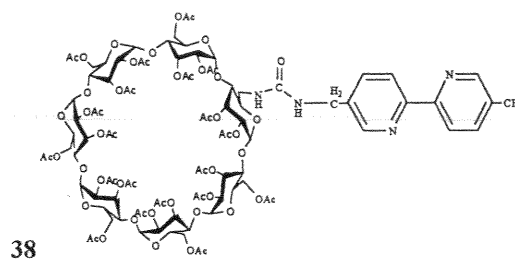


34  
 $C_{180}H_{296}N_8O_{140}$   
 Mol. Wt.: 4812,25

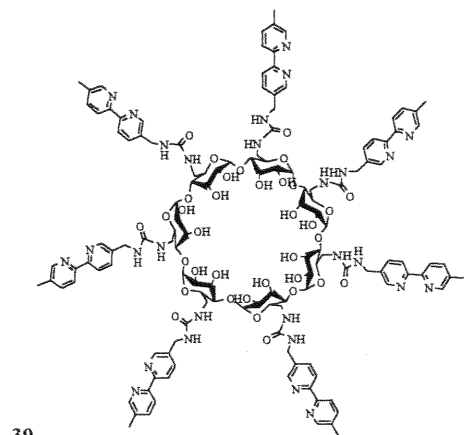




$C_{59}H_{107}N_7O_{37}$   
Mol. Wt.: 1506,51

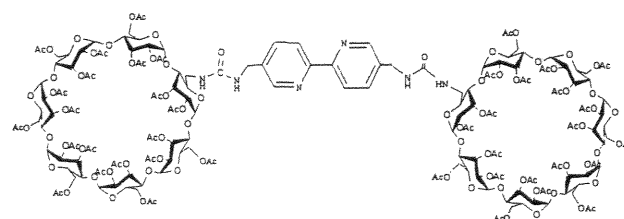


$C_{95}H_{122}N_4O_{55}$   
Mol. Wt.: 2199,78

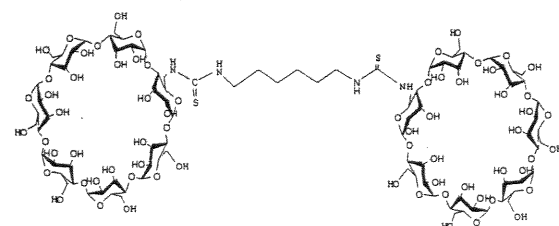


$C_{133}H_{154}N_{28}O_{35}$   
Mol. Wt.: 2704,81

47



$C_{178}H_{232}N_6O_{110}$   
Mol. Wt.: 4215,72



$C_{92}H_{154}N_4O_{68}S_2$   
Mol. Wt.: 2468,33

## A Convenient One-Pot Synthesis of Cyclam- $\beta$ -Cyclodextrins New Ligands

Florence Charbonnier, Thierry Humbert and Alain Marsura\*

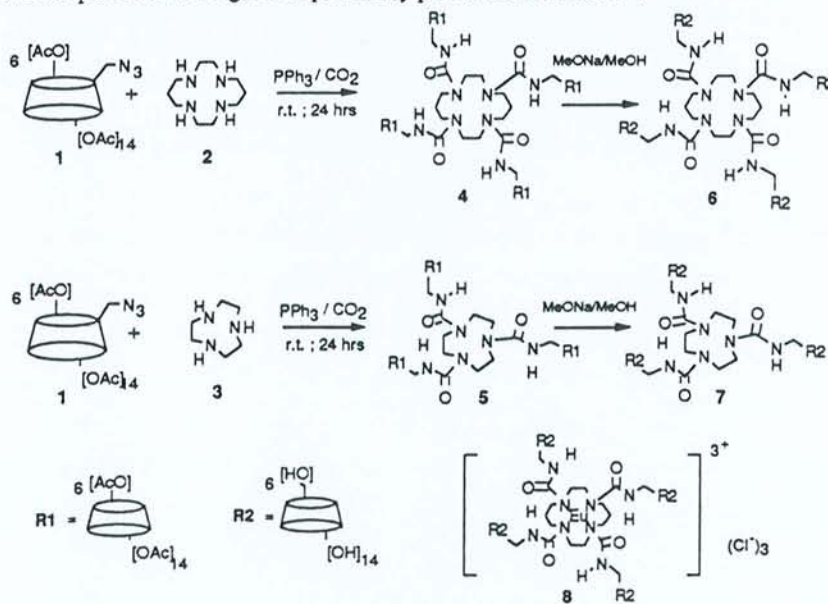
Unité Mixte de Recherche CNRS - Université, Structure et Réactivité des Systèmes Moléculaires Complexes,  
Université Henri-Poincaré, Nancy-1; Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques 5, rue A. Lebrun, BP 403,  
F-54001 Nancy Cedex.

Received 30 January 1998; accepted 16 March 1998

**Key words** :  $\beta$ -cyclodextrin, Polyazamacrocycles, Eu (III) complex.

**Abstract** : The present work describes the one-pot synthesis of new polyazamacrocyclic compounds 4-7 having hydrophobic hosts cavities ( $\beta$ -cyclodextrins) attached to a metal chelating aza-macrocycle by ureido spacer arms. A coupling average of 30% was obtained, proving the efficiency of the "phosphinimine" method for a rapid access to new supramolecular devices. The subsequent complexation of 6 with  $\text{EuCl}_3$  give the stable complex 8. Preliminary results on fluorescence properties are reported. © 1998 Elsevier Science Ltd. All rights reserved.

Progressing in the research field of new direct and powerful synthetic approaches to oligosaccharidyl abiotic receptors builded on the basis of cyclodextrins (Cds) hosts cavities, we have recently reported a first scope for the "phosphinimine" approach leading to new supramolecular carbon-nitrogen linked Cds dimers from primary amines <sup>1, 2</sup>. Elsewhere, among them, one bearing a bidentate ligand (e.g. phenantroline) have shown an interesting highly selective cation recognition and a strong catalytic esterase activity of it copper complex <sup>3</sup> at a competitive level regards to previously published thio-dimers <sup>4</sup>.



Scheme

Present work was performed to improve and extend this approach to cyclams. So we describe here a one-pot synthesis of new ligands 4-7 having three or four Cds hosts linked to a metal chelating aza-macrocyclic moiety by an urea spacer (Scheme).

The condensation of peracetylated 6-monoazido- $\beta$ -Cd<sup>5</sup> **1** with cyclic polyamines **2**, **3** in presence of triphenyl phosphane in excess and anhydrous CO<sub>2</sub> continuous bubbling readily gives the expected, tri and tetra-Cds ligands **4** and **5** in a relative good overall yield (30%) after 24 hours of reaction and purification on a silicagel chromatography (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 98 / MeOH 2). The reaction occurs at room temperature in anhydrous DMF as solvent. The unprotected products **6** and **7** were obtained after a Zemplen deacetylation step (90%). It should be noted that the reaction could be also performed from the unprotected 6-monoazido- $\beta$ -Cd as well as the acetylated one. Nevertheless, this method needing a more laborious purification workup (reverse phase HPLC chromatography) leads to significant loss of product and makes this approach less interesting. The structures of new compounds **4** to **7** were analyzed by IR, NMR and ESMS and the collected data are in agreement with the proposed structures **6**. IR spectra of new compounds show characteristic  $\nu$  (CO-NH) carbonyl frequencies and amine  $\nu$  (CO-NH) of urea functions formed. Compounds **4** to **7** show highly complex NMR spectra in the 3.4 to 5.6 ppm region (strong splitting and overlapping of the H<sub>1</sub> to H<sub>6</sub> glucosyl subunits and cyclam protons) and doesn't allow directly complete and safe attribution of each pattern. Still, HMQC experiments recorded on **4** and **5** allow assignment of most the protons.

More than the above ligands structure determination, our intention was also to study the complexation behavior toward lanthanides and transition metals: -to explore a potential biomimetic catalytic activity in comparison to, Cds dimers, macrocyclic tetraamides and other complexes near structures recently published **7** and : -to determine fluorescence properties of the lanthanides complexes. In this sense, we present preliminary results on the tetrakis-[ureido-Cd]-tetraazacyclotetradecane Eu (III) complex **8**. This complex was obtained by simple stirring 1.2 equiv of EuCl<sub>3</sub>·6H<sub>2</sub>O with 1.0 equiv of **6** in MeOH / H<sub>2</sub>O (4 / 1) solvent mixture, during 24 hours at room temperature.

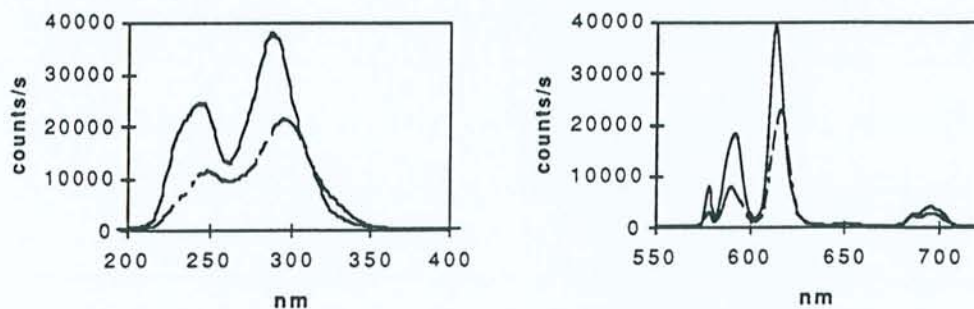


Fig 1. Luminescence excitation spectra of **8** (—) in D<sub>2</sub>O; (- - -) in MeOH; C = 1.0 X 10<sup>-5</sup> mol.L<sup>-1</sup>.

Luminescence emission spectra of **8** (—) in D<sub>2</sub>O; (- - -) in MeOH; C = 1.0 X 10<sup>-5</sup> mol.L<sup>-1</sup>.

Pink crystallized slides of pure **8** were obtained by crystallization in MeOH. The absorption spectra in H<sub>2</sub>O and MeOH show same absorption maxima in the UV region at 248nm and 295 nm. Concerning the luminescence spectra of **8** (Fig. 1), excitation at 295 nm causes structured emission of the Eu<sup>3+</sup> ion via the absorption -energy transfer-emission (A-ET-E) light conversion process. Thus the bands corresponding to the <sup>5</sup>D<sub>0</sub> -> <sup>7</sup>F<sub>J</sub> (J = 1, 2, 3, 4) transitions are observed either in MeOH or in D<sub>2</sub>O, (Fig 1). The emission spectra



show the same pattern, indicating similar coordination features for  $\text{Eu}^{3+}$  in the two solvents. The lifetimes are found respectively of 0.66 ms (MeOH) and 3.03 ms ( $\text{D}_2\text{O}$ ). Almost total extinction (90%) of the fluorescence was observed after dissolution of **8** in water indicating that the vibronic deactivation process is quite efficient along a probable complex instability.

Reference to the above results we can conclude to interesting luminescent properties of **8** exhibiting medium luminescence and longer lifetimes than some found with early published lanthanide cryptates <sup>9</sup>. An interesting improvement of the "phosphinimine" approach for the synthesis of complex multi-cyclodextrin hosts has been obtained. The synthesis of new hosts and physicochemical studies on other lanthanides and transition metal complexes are actually in progress along their X-ray structures.

**Acknowledgments.** The service commun of NMR (Dr. P. Mutzenhart, Mrs E. Eppiger) and the service commun of Mass Spectrometry (Mr J.M. Ziegler), Université Henri Poincaré, Nancy-1; Wacker Chimie S.A. (Lyon France) for generous gift of  $\beta$ -cyclodextrin.

#### References and Notes.

1. Sallas, F.; Kovacs, J.; Pinter, I.; Marsura, A.; Jicsinszky, L. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *47*, 2375-2376.
  2. Kovacs, J.; Sallas, F.; Pinter, I.; Marsura, A.; Jicsinszky, L. *J. Inclusion Phenom. Mol. Recogn. Chem.* **1996**, *25*, 53-56.
  3. Sallas, F.; Marsura, A.; Petot, V.; Pinter, I.; Kovacs, J.; Jicsinszky, L. *Helv. Chim. Acta* **1998**, (in press).
  4. Breslow, R.; Zhang, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 7893-7894.
  5. The 6-monoazido-6-monodeoxy- $\beta$ -cyclodextrin **1** was prepared according to the literature <sup>8</sup>.
  6. Structure of all compounds were assigned by  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR on a Bruker DRX-400 spectrometer, some of the chemical shifts assignments are based on HMQC experiments,  $\text{H}_a$  were designed as protons of the substituted Cd-glucosyl residue and  $\text{H}_b$  are those of the unsubstituted glucosyl units. FTIR spectra are recorded on a Perkin-Elmer-1600; Uv-Vis spectra on a Shimadzu UV-16. Luminescence experiments were performed in time resolved mode on a Spex Fluorolog II photon counting spectrofluorimeter equipped with a 150W pulsed xenon irradiation source. The luminescence decay was acquired using the Spex Fluorolog II and analyzed with a least-squares fitting program. Mass spectra were recorded in ESI positive mode on a Micromass (UK) VG-platform II. All new compounds gave satisfactory spectroscopic data.
- 4** : Tetra- { [hexakis-(2,3,6-tri-O-acetyl)]-2,3-di-O-acetyl-cyclomaltoheptaosyl-6-ureido}-1,4,8,11-tetraazacyclotetradecane. Obtained by condensation of **1** (1 mmol, 2 g, 5 equiv), **4** (0.2 mmol, 0.04g, 1 equiv) and triphenyl phosphane (8 mmol, 2.1g, 40 equiv). White powder (0.49 g, 30%); IR : 3459 (N-H); 1748 (C=O, acetate); 1654 (C=O, urea);  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 25°)  $\delta$  (ppm) : 5.32 (m, 28H, (H<sub>3</sub>)); 5.22 (d, 2H, (H<sub>a1</sub>)); 5.08 (m, 24H, (H<sub>b1</sub>)); 5.00 (d, 2H, (H<sub>a1</sub>)); 4.92 (t, 2H, ( $\text{CH}_2$  , cyclam)); 4.87 (dd, 2H, (H<sub>a2</sub>)); 4.80 (m, 24H, (H<sub>b2</sub>)); 4.71(dd, 2H, (H<sub>a2</sub>)); 4.65-4.50 (complex m, 52H, (H<sub>b6</sub> +  $\text{CH}_2$  cyclam)); 4.29-4.22 (t, 4H (H<sub>a5</sub>)); 4.12 (m, 24H, (H<sub>b5</sub>)); 4.04 (m, 2H, ( $\text{CH}_2$  , cyclam)), 3.80-3.65 (complex m, 28H, (H<sub>b4</sub>, H<sub>a4</sub>)); 3.58 (m, 8H, (H<sub>a6</sub>)); 2.10-2.00 (several s, 240H, (80  $\text{CH}_3\text{CO}$ )).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 25°)  $\delta$  (ppm) : 170.5-169.4 ( $\text{CH}_3\text{CO}$ ); 158.3 (N-CO-NH); 97.3-96.5 (C1); 77.2-76.5 (C4); 71.3-69.4 (C2,

C3, C5); 63-62.6 (C<sub>b6</sub> +CH<sub>2</sub>-N cyclam); 42.7 (C<sub>a6</sub>); 20.9 (CH<sub>3</sub>-CO). ESMS : 2073.8 [M+ Na<sup>+</sup>]<sup>4+</sup>; 2050.8 [M+2H<sup>+</sup>]<sup>4+</sup>.

**5 : Tris-([hexakis-(2,3,6-tri-O-acetyl)]-2,3-di-O-acetyl-cyclomaltoheptaosyl-6-ureido)-1,4,7-triazacyclononane.** Obtained by condensation of **1** (0.25 mmol, 0.5 g, 4 equiv), **3** (0.062 mmol, 0.08g, 1 equiv) and triphenyl phosphane (2.5 mmol, 0.66g, 40 equiv). White powder (0.15 g, 31%); IR : 3459 (N-H); 1748 (C=O, acetate); 1654 (C=O, urea); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 25°) δ (ppm) : 5.22 (m, 21H, (H<sub>3</sub>)); 5.10 (d, 2H, (H<sub>a1</sub>)); 4.99 (d, 1H, (H<sub>a'1</sub>)); 4.95 (m, 18H, (H<sub>b1</sub>)); 4.76-4.60 (complex m, 21H, (H<sub>a2</sub>+H<sub>b2</sub>)); 4.22-4.12 (complex m, 3H, (H<sub>a5</sub>)); 4.05 (m, 18H, (H<sub>b5</sub>)); 3.70-3.55 (complex m, 21H, (H<sub>b4</sub>+H<sub>a4</sub>)); 3.50 (m, 8H, (H<sub>a6</sub>)); 2.10-2.00 (several s, 180H, (60 CH<sub>3</sub>CO)). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 25°) δ (ppm) : 171.5-169.6 (CH<sub>3</sub>CO); 158.4 (N-CO-NH); 97.3-96.2 (C1); 77.2-76.5 (C4); 72.1-69.2 (C2, C3, C5); 63.0-62.4 (C<sub>b6</sub> +CH<sub>2</sub>-N cyclam); 41.9 (C<sub>a6</sub>); 20.9 (CH<sub>3</sub>-CO). ESMS : 2067.7 [M+2H<sup>+</sup>+Na<sup>+</sup>]<sup>3+</sup>; 2045.6 [M+3H<sup>+</sup>]<sup>3+</sup>.

**6 : Tetra-[cyclomaltoheptaosyl-6-ureido]-1,4,8,11-tetraazacyclotetradecane.** White powder (0.075 g; 90%); IR : 3708-3384 (N-H; O-H); 1651 (C=O, urea). <sup>13</sup>C NMR (D<sub>2</sub>O /CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm) : 158.3 (N-CO-NH); 100.3-99.9 (C1); 79.-79.1 (C4); 71.5-69.1 (C2, C3, C5); 58.6 (C<sub>b6</sub>); 58.1 (CH<sub>2</sub>, cyclam); 47.4 (CH<sub>2</sub>, cyclam), (40.1 (C<sub>a6</sub>); 34.1 (CH<sub>2</sub>, cyclam) ESMS : 1227.4 [M+Na<sup>+</sup>]<sup>4+</sup>; 1205 [M]<sup>4+</sup>.

**7 : Tris-[cyclomaltoheptaosyl-6-ureido]-1,4,7-triazacyclononane.** White powder (0.047 g; 81%); IR : 3748-3384 (N-H, O-H); 1651 (C=O, urea). <sup>13</sup>C NMR (D<sub>2</sub>O /CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm) : 158.4 (N-CO-NH); 102.9 (C1); 82.5 (C4); 73.7-72.7 (C2, C3, C5); 61.0 (C<sub>b6</sub>); 42.1 (C<sub>a6</sub>); 41.0 (CH<sub>2</sub>, cyclam). ESMS : 1227.4 [M+2H<sup>+</sup>+Na<sup>+</sup>]<sup>3+</sup>; 1205.5 [M+3H<sup>+</sup>]<sup>3+</sup>.

7. For recent examples, see : a) Amin, S.; Morrow, J.R.; Lake, C.H.; Churchill, M.R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 773-775. b) Chin, K.O.A.; Morrow, J.R. *Inorg. Chem.* **1994**, *33*, 5036-5041. c) Häner, R.; Hall, J.; Rihs, G. *Helv. Chim. Acta* **1997**, *80*, 487-494.
8. Jicsinszky, L. *J. Inclusion Phenom. Mol. Recogn. Chem.* **1994**, *18*, 247-254.
9. Bodar-Houillon, F.; Marsura, A. *New J. Chem.* **1996**, *20*, 1041-1045.





Pergamon

Tetrahedron Letters 40 (1999) 4047-4050

TETRAHEDRON  
LETTERS

## Heptakis-6-(5-methylene-ureido-5'-methyl-2,2'-Bipyridinyl)-cyclomaltoheptaose as a New Fluorescent Lanthanide Polydentate Ligand

F. Charbonnier, Thierry Humbert and Alain Marsura\*

Unité Mixte de Recherche CNRS-Université, Structure et Réactivité des Systèmes Moléculaires Complexes, Université Henri-Poincaré, Nancy-1; Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques 5, rue A. Lebrun, BP 403, F-54001

Nancy Cedex.

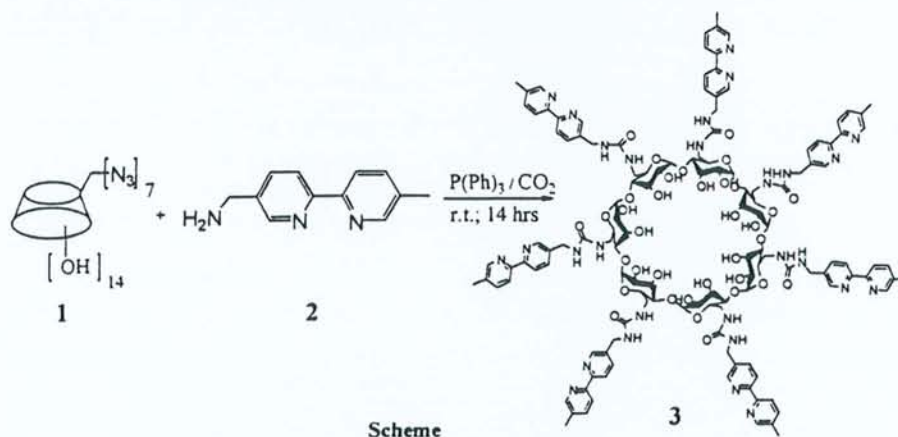
Received 8 March 1999; accepted 31 March 1999

**Key words:**  $\beta$ -cyclodextrin, bipyridine polydentate,  $\text{Eu}^{\text{III}}$  and  $\text{Tb}^{\text{III}}$  complexes.

**Abstract:** The present work describes the one-pot synthesis of an heptakis-(bipyridinyl-ureido)- $\beta$ -cyclodextrin in a high coupling average (82%) by the "phosphinimine" approach. The subsequent complexation of **3** with  $\text{EuCl}_3$  or  $\text{TbCl}_3$  gives stable complexes **4**. Preliminary results on complexation and fluorescence properties are reported.  
© 1999 Published by Elsevier Science Ltd. All rights reserved.

*Bis*-heterocyclic azine building blocks are strategic in the conception of new supramolecular structure frameworks. Introduction in this sense of the 5,5'-dimethyl-2,2'-bipyridine unit in new hemi-barrel and barrel calix[n]arene derivatives have shown significant enhancement of the fluorescence properties<sup>1</sup>. Recently, synthesis and fluorescence of new cyclam- $\beta$ -cyclodextrin hosts have been reported<sup>2</sup>. Elsewhere, absorption-energy-transfer-emission (A-TE-E) light conversion process was also described for a polychromophoric cyclodextrin inclusion complex with merocyanin dye<sup>3</sup>.

Pursuing developments of the "phosphinimine approach" for a direct access to new multisite complexing hosts, the present work describes a convenient one-step synthesis of a full-substituted upper ring bipyridinyl- $\beta$ -cyclodextrin **3** and its fluorescence properties.



Scheme

\* Fax : 33 (03) 83.17.88.63; E-Mail : marsura@srsmc.u-nancy.fr



The one-pot condensation of the heptakis-[6-azido]- $\beta$ -cyclodextrin<sup>4</sup> **1** with an excess of 5-methylene amino-5'-methyl-2,2'-bipyridine<sup>5</sup> **2** (16 equiv.) in presence of triphenyl phosphane (70 equiv.) and anhydrous CO<sub>2</sub> continuous bubbling in anhydrous DMF as solvent, readily gives the desired  $\beta$ -cyclodextrin ligand **3** (L<sup>3</sup>) in a good yield (82%). The reaction occurs in mild conditions at room temperature during 14 hours, and pure product is obtained by a simple workup procedure<sup>6</sup>. The structure of the new compound **3** was analyzed by FTIR, UV-Vis, NMR and FABMS and the collected data are in agreement with the proposed structure<sup>6</sup>. The IR spectrum of **3** shows characteristic  $\nu$  (CO-NH) carbonyl frequency of the urea functions and strong  $\nu$  (C=C) aromatic frequencies corresponding to the bipyridine units. The characteristic <sup>13</sup>C NMR spectrum of **3** exhibits intense aromatic signals between 120 to 160 ppm corresponding to the 5,5'-bipyridine carbon chemical shifts. The complexation behavior towards Eu<sup>3+</sup> and Tb<sup>3+</sup> ions was investigated on **3**. The suitable complexes were obtained by stirring EuCl<sub>3</sub> · 6 H<sub>2</sub>O or TbCl<sub>3</sub> · 6 H<sub>2</sub>O (1.2 equiv.) and **3** (1.0 equiv.) in refluxed MeOH (3 days). The pure solid complexes were precipitated from a methanol solution by diffusion of diethyl ether. The electronic spectra of the complexes in MeOH show absorption maxima in the UV region 254 nm ( $\pi$ - $\pi^*$ ) and 292 nm ( $n$ - $\pi^*$ ); (ureas<sup>2</sup> and bipyridines) (Fig. 1). The titration of **3** by Eu<sup>III</sup> shows an isosbestic point at 300 nm along a slight red-shift of the 292 nm maximum absorption to 295 nm, as a result of efficient metal coordination and according to geometrical changes occurring in the ligand **3**. The [EuL<sup>3</sup>]<sup>3+</sup> complex **4** was found of [1:1] stoichiometry (also found for Tb<sup>III</sup>).

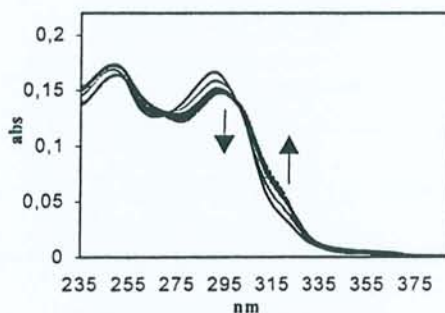
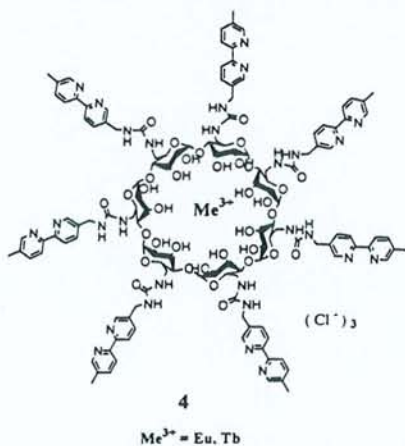


Fig.1 : Absorption spectra of ligand **3** in MeOH  
 $C = 1.0 \times 10^{-5} \text{ mol.L}^{-1}$ , Eu<sup>3+</sup>  $C = 0.2$  to 1.8 equiv.  
 $\epsilon_{\text{max}}(292) = 16500 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ . The arrows show the direction of spectral variations with increasing amounts of Eu<sup>3+</sup>.

The luminescence excitation spectra of **4** at 292 nm cause structured emission of the Eu<sup>3+</sup> and Tb<sup>3+</sup> lanthanide ions *via* the absorption-energy transfer-emission (A-TE-E) light conversion process (Fig 2). Thus the bands corresponding to the <sup>5</sup>D<sub>0</sub>-> <sup>7</sup>F<sub>J</sub> (J=1,2,3,4) (*e.g.* Eu<sup>III</sup>) transitions are observed either in absolute MeOH or wet MeOH. With respect to the complex solubility, addition of some water causes a smooth extinction of emission, indicating that the vibronic deactivation process is quite efficient but seems not to affect the complex stability.

A slightly enhanced  $^5D_0 \rightarrow ^7F_2$  transition is observed in  $\text{Eu}^{\text{III}}$  complex 4, indicating probably a proper molecular dissymmetry along the presence of coordinated solvent molecules affecting the coordination ion site. The  $\text{Eu}^{\text{III}}$

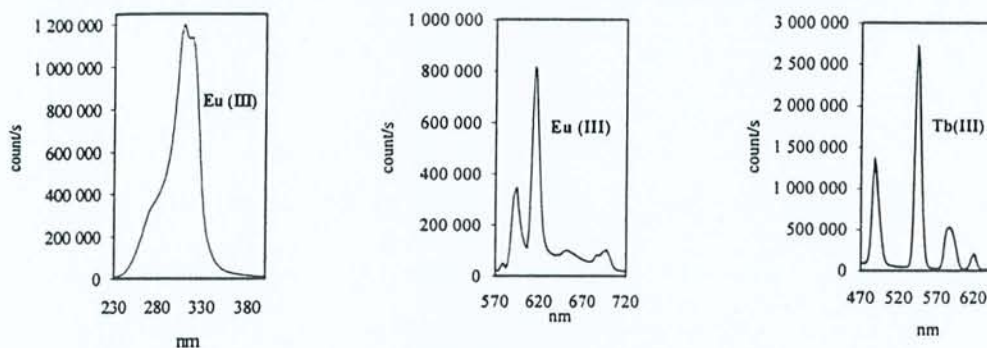


Fig.2 Luminescence excitation spectrum of  $\text{Eu}^{\text{III}}$  complex and luminescence emission spectra of  $\text{Eu}^{\text{III}}$  and  $\text{Tb}^{\text{III}}$  complexes in MeOH;  $C=1.0 \times 10^{-5} \text{ mol.L}^{-1}$

coordination in  $L^3$ , only involves carbonyl and nitrogen ureas, which are determining an internal "hard" binding cavity (with respect to a bipyridine external "soft" binding cavity) <sup>7</sup>.

Many reasons and features are in favor of this coordination selectivity. One, is brought by the shift of IR  $\nu(\text{CO-NH})$  frequencies from  $1645 \text{ cm}^{-1}$  (free ligand) to  $1635 \text{ cm}^{-1}$  (lanthanide complexes). Another, in relation to the well known general "hard and soft" acid-base theory, classes lanthanide ions as "hard" acids which prefer to coordinate oxygen than nitrogen and a third, is referred to our previous work on ureido-cyclam<sup>2</sup> analogues and to other literature works <sup>8, 9</sup> in which similar coordination selectivities were found for lanthanides, particularly in case of the heterodinuclear "hard and soft"  $[\text{Eu}^{\text{III}}/\text{Zn}^{\text{II}}]$  trihelical complex <sup>10</sup>.

With reference to the above results, we can conclude on another interesting improvement of the "phosphinimine" approach for an easy and direct synthesis of complex multisite coordinating cyclodextrin hosts. The  $\text{Eu}^{\text{III}}$  and  $\text{Tb}^{\text{III}}$  complexes have shown promising fluorescence properties. The syntheses of the  $\alpha$ - and  $\gamma$ -cyclodextrin derivatives of 3 and studies of transition metal complexation as second nuclear centers are under way to elucidate differences in complexation and new fluorescence properties along further efforts to obtain suitable crystals for determining their X-ray structures.

**Acknowledgments :** The service commun of NMR (Dr. P. Mutzenhart, Mrs E. Eppiger), Université Henri Poincaré, Nancy-1 and the service commun of Mass Spectrometry (CNRS, Vernaison, France); CNRS and the Institut Nanceien de Chimie Moléculaire for financial support; Wacker Chimie S.A. (Lyon France) for their generous gift of  $\beta$ -cyclodextrin. Institut Nanceien de Chimie Moléculaire for financial support; Wacker Chimie S.A. (Lyon France) for their generous gift of  $\beta$ -cyclodextrin.



## References :

1. Ulrich, G.; Ziessel, R. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *34*, 6292-6295.
2. Charbonnier, F.; Humbert, T.; Marsura, A. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 3481-3484.
3. Jullien, L.; Canceill, J.; Valeur, B.; Bardez, E.; Lefèvre, J.-P.; Lehn, J.-M.; Marchi-Artzner, V.; Pansu, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 5432-5442.
4. Parrot-Lopez, H.; Ling, C.-C.; Zhang, P.; Baskin, A.; Albrecht, G.; De Rango C.; Coleman, A.W. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 5479-5480.
5. Sasse, W.H.F.; Whittle, C.P. *J. Chem. Soc.* **1961**, 1347-1350.
6. Structures of all compounds were assigned by  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR on a Bruker DRX-400 spectrometer, FTIR spectra were recorded on a Perkin-Elmer1600; UV-Vis on a Safas UVmc<sup>2</sup>. Luminescence experiments were performed on a Spex Fluorolog II photon counting spectrofluorimeter equipped with a 450W xenon continuous wave irradiation source. Mass spectra were recorded in FAB positive mode on a ZAB-SEQ mass spectrometer. The new compounds gave satisfactory spectroscopic data.  
**3** : **Heptakis-6-(5-methylene-ureido-5'-methyl-2,2'-bipyridinyl)-cyclomaltoheptaose**. Obtained by condensation of **1** (0.006 mmol, 0.077g, 1 equiv.), **2** (0.95 mmol, 0.20g, 16 equiv.) and triphenyl phosphane (4.10 mmol, 1.075g, 70 equiv.). After evaporation of the DMF, the residue was treated with diethyl ether, filtered, treated with methylene chloride then filtered once more to give **3**, an orange pure powder (0.13g, 82%); UV-Vis ( $\lambda_{\text{max}}$ , nm) : 250, 292, 320 (shoulder); IR : 3358 (N-H, O-H); 1645 (C=O urea), 1557 (C=C aromatics);  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{D}_6\text{DMSO}$ , 25°)  $\delta$  (ppm) : 8.48 (s, 1H, (H6,bipyridin)); 8.38 (s, 1H, (H6', bipyridin)); 8.18 (d, 1H,  ${}_3J = 8.3\text{Hz}$ , (H3, bipyridin)); 8.14 (d, 1H,  ${}_3J = 8.3\text{ Hz}$ , (H3', bipyridin)); 7.65 (d, 1H,  ${}_3J = 8.3\text{ Hz}$ , (H4, bipyridin)); 5.00-5.70 (m, 7H, (H1, cyclodextrin)); 4.30-3.40 (complex m, 44H, (H2, H4, H5, H6 cyclodextrin and  $\text{CH}_2$  bipyridin)); 2.50 (s, 3H, ( $\text{CH}_3$ , bipyridin)).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{D}_6\text{DMSO}$ , 25°)  $\delta$  (ppm) : 158.0 (N-CO-NH); 154.0 (C2); 152.0 (C2'); 149.0 (C6); 148.0 (C6'); 137.0 (C4); 135.5 (C4'); 135.0 (C5); 133.0 (C5'); 120.0 (C3/C3'); 101.0 (C1); 83.7.(C4); 72.0 (C2,C3,C5); 19.0 ( $\text{CH}_3$ ). FABMS (thioglycerol) : 2704.4 (100%),  $[\text{M}-\text{H}^+]$ ; 2523.0  $[\text{M}-\text{bipyridinyl}]$ .
7. Zelikovich, L.; Libman, J.; Shanzer, A. *Nature*, **1995**, *374*, 790-792.
8. Dickins, R.S.; Howard, J.A.K.; Lehman, C.W.; Moloney, J.; Parker, D.; Peacock, R.D. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 521-523.
9. Gunnlaugsson, T.; Parker, D. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1998**, 511-512.
10. Piguët, C.; Bernardinelli, G.; Bünzli, J.-C. G.; Petoud, S.; Hopfgartner, G. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1995**, 2575-2577.





Pergamon

Tetrahedron Letters 40 (1999) 6581–6583

TETRAHEDRON  
LETTERS

## One-pot synthesis of a thioureido- $\beta$ -cyclodextrin dimer

Florence Charbonnier, Alain Marsura\* and Istvan Pintér†

Unité Mixte de Recherche CNRS-Université, Structure et Réactivité des Systèmes Moléculaires Complexes,  
Université Henri-Poincaré, Nancy-1, 5, rue A. Lebrun, BP 403, F-54001 Nancy, France

Received 16 June 1999; accepted 4 July 1999

### Abstract

The present work describes a one-pot synthesis of a thioureido- $\beta$ -cyclodextrin isolated in good yield (32%) by the 'phosphinimine' approach. © 1999 Elsevier Science Ltd. All rights reserved.

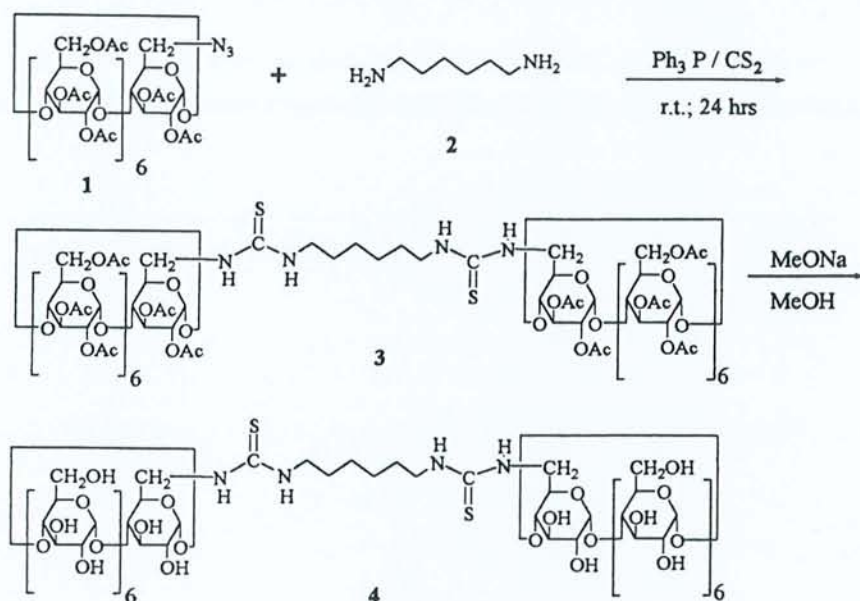
**Keywords:**  $\beta$ -cyclodextrin; Staudinger reaction; carbon disulphide; phosphinimine.

Pursuing developments of the 'phosphinimine' approach for direct access to abiotic receptors on the basis of cyclodextrins (Cds), we have recently reported studies leading to ureido Cds dimers<sup>1,2</sup> and oligomers.<sup>3</sup> Some of the published compounds have shown interesting biomimetic catalysis, and luminescent properties.<sup>3</sup> The present work describes an extension of the 'phosphinimine' approach for general access to thioureido-Cd derivatives (Scheme 1). The one-pot condensation of the per-*O*-acetyl-6-monoazido-6-monodeoxy- $\beta$ -cyclodextrin<sup>4</sup> **1** with triphenyl phosphine (10 equiv.), hexamethylene diamine **2**, (0.6 equiv.) and CS<sub>2</sub> in anhydrous DMF as solvent, readily gives the acetylated *bis*-cyclodextrin ligand **3** in a good overall yield (32%) after 24 h of reaction and purification by chromatography on silica gel (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH, 98:2). The unprotected product **4** is obtained after a Zemplén deacetylation step (93%). The reaction could be also performed from the unprotected 6-monoazido-monodeoxy- $\beta$ -Cd giving **4** under the same conditions in one step. The structures of new compounds **3–4** were fully analysed by IR, NMR and FABMS. The collected data are in agreement with the proposed structures.<sup>5</sup> IR spectra of new compounds show characteristic  $\nu$  (CS–NH) thiocarbonyl and amine  $\nu$  (CS–NH) of thiourea functions. The mechanism is, probably, analogous to that determined in a previous work<sup>6</sup> which suggests in situ formation of isothiocyanate-Cd intermediate during the reaction. Recently, literature has reported the reaction of nucleophilic amine with Cd-isothiocyanate applied to the synthesis of thioureido-Cds.<sup>7</sup>

Here, the 'phosphinimine' approach offers the advantage of a one-pot procedure leading to a wide variety of possible thio-derivatives without using hazardous reagents as isothiocyanates and thiophosgene.

\* Corresponding author. Fax: 33 (03) 83.17.88.63; e-mail: marsura@srsmc.u-nancy.fr

† Present address: Prochem Ltd., PO Box 17, H-1525 Budapest, Hungary.



Scheme 1.

The above synthesised dimer 4 will be further explored for its potential biomimetic catalytic activity and metal complexation properties.

### Acknowledgements

The service commun of NMR (Dr. P. Mutzenhart, Mrs. E. Eppiger), Université Henri Poincaré, Nancy-1 and the service commun of Mass Spectrometry (CNRS, Vernaison, France); CNRS, the Institut Nanceien de Chimie Moléculaire and Hungarian Scientific Research Fund (OTKA T23371) for financial support; Wacker Chimie S.A. (Lyon France) for their generous gift of  $\beta$ -cyclodextrin. The SAFAS S.A. Company (Monaco) for UV-vis facilities. We are indebted to Mrs. Nicole Marshall for correcting the manuscript.

### References

- Sallas, F.; Kovács, J.; Marsura, A.; Jicsinszky, L. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *47*, 2375–2376.
- Kovács, J.; Sallas, F.; Pintér, I.; Jicsinszky, L. *J. Inclusion Phenom. Mol. Recogn. Chem.* **1996**, *25*, 53–56.
- Charbonnier, F.; Humbert, T.; Marsura, A. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 3481–3484. Sallas, F.; Marsura, A.; Petot, V.; Pintér, I.; Kovács, J.; Jicsinszky, L. *Helv. Chim. Acta* **1998**, *81*, 632–645.
- Jicsinszky, L. *J. Inclusion Phenom. Mol. Recognit. Chem.* **1994**, *18*, 247–254.
- Structures of all compounds were assigned by <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR on a Bruker DRX-400 spectrometer, FTIR spectra were recorded on a Perkin-Elmer 1600 and mass spectra were recorded in FAB positive mode on a ZAB-SEQ mass spectrometer. The new compounds gave satisfactory analytical and spectroscopic data. 3: Bis-[[hexakis(2,3,6-tri-*O*-acetyl)]-2,3-di-*O*-acetyl-cyclomaltoheptaosyl]-6-thioureido]-1,6-hexamethylenediamine obtained by condensation of 1 (0.5 mmol, 1.0 g, 1.2 equiv.), 2 (0.25 mmol, 0.029 g, 0.6 equiv.), carbon disulphide in large excess (40 mL) and triphenylphosphane (4.2 mmol, 1.09 g, 10 equiv.). White powder (0.33 g, 32%); TLC (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH, 90:10): R<sub>f</sub>=0.3; IR: 3626–3800 (N–H), 1732 (C=S); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 25°C)  $\delta$  (ppm): 5.40–5.20, 4.90–4.70, 4.20–3.95 (m, 21H (H<sub>2</sub>, H<sub>3</sub>, H<sub>5</sub>, H<sub>6</sub>, H<sub>7</sub>, H<sub>8</sub>, H<sub>9</sub>)); 5.18–4.95 (m, 14H (H<sub>1</sub>, H<sub>4</sub>, H<sub>10</sub>, H<sub>11</sub>)); 4.60–4.40, 4.40–4.20 (m, 14H (H<sub>6</sub>, H<sub>6</sub>)); 3.65–3.60



(m, 2H, CH<sub>2</sub>, alkyl chain); 3.30 (m, 2H, CH<sub>2</sub>, alkyl chain); 2.30–2.00 (m, 60H, CH<sub>3</sub>CO); 1.30 (m, 2H, CH<sub>2</sub>, alkyl chain); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 25°C) δ (ppm): 172–171 (CH<sub>3</sub>CO); 170 (NH-C=S); 97 (C<sub>1a</sub>, C<sub>1b</sub>); 78–77 (C<sub>4a</sub>, C<sub>4b</sub>); 72–70 (C<sub>2a</sub>, C<sub>3a</sub>, C<sub>5a</sub>, C<sub>2b</sub>, C<sub>3b</sub>, C<sub>5b</sub>); 30 (CH<sub>2</sub> alkyl); 40 (CH<sub>2</sub> alkyl); 20 (CH<sub>3</sub>CO); FABMS (NBA) : 3977 [M–4[CH<sub>3</sub>CO]+3H<sup>+</sup>]<sup>+</sup>; Anal. calcd for C<sub>172</sub>H<sub>234</sub>N<sub>4</sub>O<sub>108</sub>S<sub>2</sub>: C, 49.78; H, 5.68; N, 1.35; S, 1.54; found: C, 48.59; H, 5.66; N, 1.03; S, 1.45. 4: Bis-[cyclomaltoheptaosyl-6-thioureido]-1,6-hexamethylenediamine. White powder (0.182 g, 93%); TLC (dioxane:NH<sub>3</sub> 25%, 10:7 v/v): R<sub>f</sub>=0.8; IR: 3708–3384 (N–H, O–H); 1731 (C=S); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 25°C) δ (ppm): 5.40–5.20, 4.90–4.70, 4.20–3.95 (m, 21H (H<sub>a2</sub>, H<sub>a3</sub>, H<sub>a5</sub>, H<sub>b2</sub>, H<sub>b3</sub>, H<sub>b5</sub>)); 5.18–4.95 (m, 14H (H<sub>a1</sub>, H<sub>b1</sub>, H<sub>a4</sub>, H<sub>b4</sub>)); 4.60–4.40, 4.40–4.20 (m, 14H (H<sub>a6</sub>, H<sub>b6</sub>)); 3.65–3.60 (m, 2H, CH<sub>2</sub> C1-C6 alkyl chain); 3.30 (m, 2H, CH<sub>2</sub> C2-C5 alkyl chain); 1.30 (m, 2H, CH<sub>2</sub> C3-C4 alkyl chain); <sup>13</sup>C NMR (D<sub>2</sub>O, 25°C) δ (ppm): 170 (NH-C=S); 97.1 (C<sub>1a</sub>, C<sub>1b</sub>); 78–77 (C<sub>4a</sub>, C<sub>4b</sub>); 72–70 (C<sub>2a</sub>, C<sub>3a</sub>, C<sub>5a</sub>, C<sub>2b</sub>, C<sub>3b</sub>, C<sub>5b</sub>); 62 (C<sub>6a</sub>, C<sub>6b</sub>); 46 (CH<sub>2</sub> C<sub>1</sub>, C<sub>6</sub> alkyl); 40 (CH<sub>2</sub> C<sub>2</sub>, C<sub>5</sub> alkyl); 30 (CH<sub>2</sub> C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub> alkyl); FABMS (thioglycerol): 1379 [M–[NH–CH<sub>2</sub>–Cd]+2Na<sup>+</sup>]<sup>+</sup>, 1199 [Cd–CH<sub>2</sub>–NH–CS]+Na<sup>+</sup>]<sup>+</sup>, 1176 [Cd–CH<sub>2</sub>–NH–CS]<sup>+</sup>.

6. Friant-Michel, P.; Marsura, A.; Kovács, J.; Pintér, I.; Rivail, J.-L. *THEOCHEM*, **1997**, 395/396, 61–69. Kovács, J.; Pintér, I.; Mészáros, P.; Kajtár-Peredy, M.; Jicsinszky, L. *Polish J. Chem.* **1999**, 73, 1037–1039.
7. Garcia Fernandez, J. M.; Ortiz Mellet, C.; Maciejewsky, S.; Defaye, J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1996**, 2741–2742.





**Nom, Prénom :** CHARBONNIER Florence

**Nature de la thèse :**

**Doctorat de l'Université Henri Poincaré, Nancy I  
en Biologie et Santé**

**VU, APPROUVE et PERMIS D'IMPRIMER**

Nancy, le 27 SEP 1998 n° 251

**Le Président de l'Université Henri Poincaré, Nancy I**



## Résumé

Progressant dans la recherche et la conception de récepteurs abiotiques par des méthodes directes, notre travail est consacré à l'obtention de nouveaux systèmes construits sur la base de  $\beta$ -cyclodextrines chimiquement modifiées en vue d'applications de la reconnaissance moléculaire aux domaines analytique et biomédical.

Nos travaux de recherche décrivent la synthèse par la réaction dite "phosphinimine" de nouveaux systèmes supramoléculaires à base de cyclodextrine à cavité unique ou multicavité. L'adaptation de la réaction "Phosphinimine" génératrice de fonctions urées aux amines secondaires est décrite en détail et les caractéristiques physico-chimiques de ces nouveaux composés sont discutées à travers les méthodes analytiques appropriées. Dans une troisième partie, nous décrivons la préparation des complexes de lanthanides et des métaux de transition de nos composés ainsi que leurs propriétés physico-chimiques par spectroscopie UV-Vis et par fluorescence résolue dans le temps. Une étude de la mesure en temps réel par résonance de plasmons de surface (RPS) de la complexation du pyrène par une  $\beta$ -cyclodextrine est décrite.

**Mots clefs** : Systèmes supramoléculaires.  $\beta$ -cyclodextrine. Réaction "Phosphinimine". Complexes de lanthanides et de métaux de transition. UV-Vis. Fluorescence. RPS.