



HAL
open science

Synthèse et étude de nouveaux cucurbiturils pour l'encapsulation de gaz

Véronique Lewin

► **To cite this version:**

Véronique Lewin. Synthèse et étude de nouveaux cucurbiturils pour l'encapsulation de gaz. Autre. Université Paris Sud - Paris XI, 2011. Français. NNT : 2011PA112261 . tel-00640091

HAL Id: tel-00640091

<https://theses.hal.science/tel-00640091>

Submitted on 10 Nov 2011

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

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

N° D'ORDRE

UNIVERSITÉ PARIS SUD XI
FACULTÉ DES SCIENCES D'ORSAY

THÈSE DE DOCTORAT

Présentée en vue de l'obtention du grade de

DOCTEUR EN SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ PARIS SUD XI
Spécialité Chimie Organique

Par

Véronique LEWIN

**Synthèse et étude de nouveaux cucurbiturils pour
l'encapsulation de gaz**

Soutenue le 11 octobre 2011 devant la commission d'examen :

Professeur Matthieu Sollogoub
Docteur Jean-Pierre Dutasta
Professeur Cyrille Kouklovsky
Docteur Gaspard Huber
Docteur Bernard Rousseau
Docteur Marie-Pierre Heck

Rapporteur
Rapporteur
Examineur
Examineur
Examineur
Directeur de thèse

Remerciements

Ce travail a été financé par le Ministère de la Recherche et a été réalisé dans le Service de Chimie Bioorganique et de Marquage, au Commissariat à l'Energie Atomique et aux Energies Alternatives.

Je tiens tout d'abord à remercier chaleureusement le Docteur Bernard Rousseau pour m'avoir accueillie au sein de son laboratoire, pour ses conseils et pour avoir accepté de faire partie du jury.

Je remercie très sincèrement le Docteur Marie-Pierre Heck pour avoir dirigé mes travaux de thèse pendant trois ans, pour m'avoir fait confiance et soutenue au quotidien pour mener à bien ce projet. Je la remercie également pour le temps qu'elle a consacré à ma thèse de Doctorat en Pharmacie et pour sa présence dans ce jury en juillet 2011.

J'exprime toute ma gratitude au Professeur Matthieu Sollogoub et au Docteur Jean-Pierre Dutasta qui ont accepté d'être rapporteurs de ce travail, ainsi qu'au Professeur Cyrille Kouklovsky qui a bien voulu faire partie de ce jury.

Je tiens à remercier l'ensemble du Service d'Analyse du SCBM : David Buisson, Sylvie Coudert, Céline Puente pour leur disponibilité constante et toutes les analyses qu'ils ont effectuées dans le cadre de ce travail. Un remerciement particulier également à Eric Le Gallo pour le soin qu'il accorde à toutes nos commandes de produits chimiques.

Je tiens à adresser un remerciement particulier à Gaspard Huber et François-Xavier Legrand du LSDRM pour toutes les études d'encapsulation de gaz qu'ils ont effectuées, pour le temps passé à m'expliquer leurs travaux, ainsi que leur très grande disponibilité.

Un immense merci à tous mes collègues de la "Recherche" que j'ai pu côtoyer au cours de ces trois années, en commençant par les permanents Thierry et Yves. Puis Julie, merci pour tout ce que tu as fait pour moi pendant un an où on a travaillé ensemble. Merci pour tous tes conseils. Je suis vraiment très heureuse de t'avoir rencontrée tant sur le plan professionnel qu'humain. J'ai réellement le sentiment de m'être fait une amie extra ! Je

remercie aussi Pierre et J.R. pour leur soutien et leur présence surtout dans les derniers mois. Je voudrais également remercier toutes les personnes avec lesquelles j'ai pu travailler à la Recherche au cours de ces trois ans : Fanny, Sophie, Julien C., Delphine, Brice, Aurélie, Hélène.

Je tiens aussi à remercier Monsieur Alain Valleix pour son soutien au quotidien et ses fructueux conseils. J'en profite ici pour remercier l'ensemble des membres d'Eurisotop qui partagent leurs locaux avec nous dans une grande convivialité et toujours avec bonne humeur, avec un petit coucou spécial à Hervé que je remercie pour tous les films et épisodes de série que j'ai pu regarder grâce à lui et qui m'ont permis de m'évader un peu pendant les longues heures de rédaction !

Je remercie enfin les équipes du tritium, du ^{14}C (un petit mot à Julia qui m'a accueillie dans son laboratoire au ^{14}C pendant un an le temps du déménagement et qui m'a permis de passer une année complètement délirante !) et de la combinatoire, ainsi que Chantal Faux pour son soutien logistique important et sa disponibilité.

Pour terminer, je tiens à citer l'association MAIOT et toutes les personnes formidables que j'ai pu y rencontrer, avec une mention spéciale à Agnès et Sacha que je remercie pour leur soutien, leur patience et leur présence au quotidien. Et pour finir, je remercie très sincèrement ma famille et l'ensemble de mes amis pour leur soutien constant, et sans qui je ne serais peut-être pas arrivée jusque là.

Abréviations

ADMET : Réaction de métathèse de diènes acycliques

All : Allyle

AROM-CM : Réaction de métathèse asymétrique par ouverture de cycle – métathèse croisée

BU-6 : Bambus[6]uril

CB_n : Cucurbiturils (n unités glycoluril)

CB5 : Cucurbit[5]uril

CB5Me₁₀ : Décaméthylcucurbit[5]uril

CB6 : Cucurbit[6]uril

CB6Cyn : Cyclohexylcucurbituril (n unités cyclohexylglycoluril)

CB6Ph₂ : Cucurbit[6]uril avec un glycoluril substitué par deux groupements phényle

CB7 : Cucurbit[7]uril

CB8 : Cucurbit[8]uril

CB10 : Cucurbit[10]uril

CB5@CB10 : Cucurbit[5]uril encapsulé dans le cucurbit[10]uril

CB*5 : Cyclohexylcucurbit[5]uril

CB*6 : Cyclohexylcucurbit[6]uril

CB_n(OH)_{2n} : Perhydroxycucurbituril

CCM : Chromatographie sur couche mince

CP : coefficient de "packing"

CTV : Cyclotrivéatrylène

Cy : Cyclohexyle

DMF : diméthylformamide

DMSO : diméthylsulfoxyde

EVE : Ethylvinyl éther

HSQC : Heteronuclear single-quantum correlation

HMBC : Heteronuclear multiple-bond correlation

HPLC : Chromatographie liquide haute performance

*i*CB : cucurbiturils inversés

IR : Infrarouge

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

LSDRM : Laboratoire structure et dynamique par résonance magnétique

MALDI : Matrice assisted light desorption and ionization

MN : molecular necklace
NMP : N-méthylpyrrolidone
ns-CB : *nor-seco* cucurbituril
PEG : Polyéthylène glycole
Ph : Phényle
ppm : partie par million
RCM : Réaction de métathèse par fermeture de cycle
RDA : Réaction de rétro Diels-Alder
R_f : Facteur de rétention (CCM)
RMN : Résonance Magnétique Nucléaire
RMN ¹H : Résonance Magnétique Nucléaire du proton
RMN ¹³C : Résonance Magnétique Nucléaire du carbone 13
RMN ¹²⁹Xe : Résonance Magnétique Nucléaire du xénon 129
ROM-CM : Réaction de métathèse par ouverture de cycle – métathèse croisée
ROMP : Polymérisation par réaction de métathèse par ouverture de cycle
Ru : Ruthénium
RX : Rayons X
SM : Spectrométrie de masse
SMHR : Spectrométrie de masse haute résolution
TFA : Acide trifluoroacétique
THF : Tétrahydrofurane
TMS : tétraméthylsilane
TOF : Time of flight

Introduction	1
Chapitre 1-	5
Encapsulation de gaz dans des systèmes supramoléculaires.....	5
I. <u>L'encapsulation des gaz</u>.....	7
A) Généralités sur l'encapsulation des gaz	7
B) Les molécules-cages connues pour encapsuler des gaz.....	9
1) Les cyclodextrines	10
2) Les calixarènes	10
3) Les cryptophanes	11
4) Les carcérands et les hémicarcerands	12
5) Les fullerènes et les nanotubes de carbone.....	13
6) Les "tennis-ball"	14
7) Les cucurbiturils	15
C) Règles régissant l'encapsulation des gaz.....	16
II. <u>Etude de l'encapsulation du xénon dans des molécules-cages</u>	16
III. <u>L'imagerie par Résonance Magnétique</u>	18
A) De la RMN à l'IRM	18
B) Utilisation d'agents de contraste	20
C) Utilisation de gaz hyperpolarisés.....	20
1) L'hélium hyperpolarisé (^3He).....	21
2) Le xénon hyperpolarisé (^{129}Xe).....	22
D) Hyperpolarisation du xénon par pompage optique.....	23
IV. <u>Principe d'une biosonde xénon</u>	25
Chapitre 2 -	29
Les cucurbiturils : propriétés, réactivité chimique et applications	
.....	29
I. <u>Cucurbiturils dits "de première génération"</u>	31
A) Définition et généralités.....	31
B) Synthèse des cucurbiturils dits "de 1 ^{ère} génération"	32
C) Mécanisme de formation des cucurbiturils	34
1) Premier mécanisme postulé	35
2) Deuxième mécanisme postulé	36
3) Mise en évidence des dimères S et C	38
4) Confirmation du deuxième mécanisme réactionnel	39
D) Propriétés physico-chimiques générales des cucurbiturils	40
1) Taille des cucurbiturils	40
2) Propriétés physico-chimiques.....	41
3) Propriétés d'encapsulation.....	42
a) Thermodynamique de complexation	42
b) Interactions des cucurbiturils avec des composés organiques positivement chargés	43

c) Modes de liaison du complexe cucurbituril-invité	45
d) Variation du pH	46
II. Cucurbiturils dits "de 2^{ème} génération"	47
A) Cucurbiturils homogènes	49
1) <u>Le décaméthylcucurbit[5]uril (CB5Me10)</u>	49
2) <u>Les cyclohexylcucurbiturils : CB*5 et CB*6</u>	49
3) <u>Les perhydroxycucurbiturils</u>	51
4) <u>Autres cucurbiturils homogènes connus</u>	52
a) Cucurbiturils inversés (<i>i</i> CB)	52
b) <i>Nor-seco</i> cucurbiturils (<i>ns</i> -CB10 et <i>ns</i> -CB6)	53
c) Hémicucurbiturils	53
d) <u>Bambus[6]uril (BU6)</u>	54
e) Autres analogues de cucurbiturils.....	55
B) Cucurbiturils mixtes	56
1) <u>Le diphenylcucurbit[6]uril (CB6Ph2)</u>	56
2) <u>Les cyclohexylcucurbiturils mixtes</u>	57
a) <u>Le tricyclohexylcucurbit[6]uril (CB6Cy3)</u>	57
b) <u>Le dicyclohexylcucurbit[6]uril (CB6Cy2)</u>	57
c) <u>Le tétracyclohexylcucurbit[6]uril (CB6Cy4)</u>	58
3) <u>Cucurbiturils partiellement substitués par des groupements cyclopentyle</u>	58
III. Applications des cucurbiturils	59
A) Utilisation en catalyse	59
B) Etudes d'auto-assemblages	59
1) Colliers moléculaires	60
2) Pseudorotaxanes, rotaxanes et analogues	61
C) Encapsulation de principes actifs	62
D) Quelques applications de cucurbiturils fonctionnalisés	63
1) Obtention de polymères deux-dimensions	63
2) Electrodes sélectives d'ions.....	64
Chapitre 3 -	65
Préparation de nouveaux cucurbiturils hydrosolubles.....	65
I. Préparation de cucurbiturils fonctionnalisés selon la voie 1.....	67
A) Les cyclohexylcucurbiturils CB6Cyn (n = 1 à 6).....	67
1) <u>Les cyclohexylcucurbiturils homogènes CB*5 et CB*6</u>	68
a) Synthèse de CB*5 et CB*6.....	68
b) Purification des CB*5 et CB*6	69
2) <u>Synthèse des cyclohexylcucurbiturils mixtes</u>	72
a) Synthèse des cucurbiturils mixtes comportant 1 à 3 groupements cyclohexyle : CB6Cy1, CB6Cy2, CB6Cy3.....	73
b) Synthèse de cucurbiturils mixtes comportant 4 à 6 groupements cyclohexyle : CB6Cy4, CB6Cy5, CB*6 (ou CB6Cy6).....	77
c) Quantification des CB6Cyn par étalonnage interne en HPLC	79
d) Etude méthodologique	81
e) Isolement du CB*6 19	84
3) <u>Etude de la solubilité des CB6Cyn</u>	84

B) Préparation de cucurbiturils constitués de glycolurils fonctionnalisés par d'autres cycles différents du cyclohexyle	85
1) <u>Etude du glycoluril substitué par un groupement méthylcyclohexyle</u>	85
2) <u>Etude du glycoluril substitué par un groupement cyclopentyle portant des groupements méthyle</u>	89
C) Cucurbiturils fonctionnalisés par des noyaux aromatiques	92
1) <u>Cas du CB6Ph2.....</u>	92
a) Préparation du diphenylglycoluril	92
b) Préparation du cucurbituril CB6Ph2.....	92
2) <u>Synthèse de cucurbiturils constitués de diphenylglycolurils substitués</u>	94
a) Synthèse des glycolurils aromatiques	94
b) Essais de cyclisation des diphenylglycolurils fonctionnalisés	95
c) Préparation de cucurbiturils mixtes constitués de cyclohexylglycolurils et de diphenylglycolurils	98
II. Préparation de cucurbiturils selon une nouvelle voie développée au laboratoire : la voie 4.....	100
A) Synthèse du cucurbituril mixte à 6 chaînons.....	100
1) <u>Synthèse du glycoluril à 6 chaînons 99</u>	101
2) <u>Synthèse du cucurbituril mixte 101</u>	101
B) Etude d'autres glycolurils à 6 chaînons différemment substitués	103
1) <u>Préparation des glycolurils</u>	103
a) Glycoluril méthylié en jonction de cycle	103
b) Glycolurils substitués en jonction de cycle et en tête de pont	104
2) <u>Essais de cyclisation des glycolurils à 6 chaînons.....</u>	107
3) <u>Essais de synthèse des diéthers des glycolurils à 6 chaînons</u>	107
4) <u>Essais de synthèse de cucurbiturils mixtes</u>	108
a) Synthèse de cucurbiturils mixtes avec le glycoluril à 6 chaînons.....	108
b) Essais de cyclisation des glycolurils à 6 chaînons fonctionnalisés	110
III. Préparation de cucurbiturils selon la voie 2	111
IV. Préparation de cucurbiturils selon la voie 3	113
A) Synthèse de cucurbiturils allylés	114
B) Fonctionnalisation par des groupements polyéthylèneglycol	115
V. Conclusion	116
Chapitre 4 -	119
Préparation d'analogues de cucurbiturils par réaction de ROMP et de ROM-CM.....	119
I. Nouvelle voie d'accès à des analogues de cucurbiturils.....	121
A) Principe de notre approche par réaction de ROMP.....	121
B) Analogues linéaires de cucurbiturils connus	122
C) Rappels sur la réaction de métathèse.....	124
1) <u>Généralités sur la réaction de métathèse.....</u>	124
2) <u>Différents types de réactions de métathèse.....</u>	125

D)	Réactions de ROMP et ROM-CM.....	126
1)	<u>Rappels bibliographiques sur la ROMP</u>	126
2)	<u>Rappels bibliographiques sur la ROM-CM</u>	127
3)	<u>Travaux antérieurs réalisés au laboratoire</u>	128
II.	Résultats obtenus au laboratoire sur l'étude de la double ROM-CM	
	de tétracycles insaturés	129
A)	Etude d'un tétracycle oxygéné insaturé.....	130
1)	<u>Préparation du tétracycle</u>	130
2)	<u>Réactions de ROM-CM du tétracycle 133</u>	130
a)	Réactivité du tétracycle 133 en présence d'éthylène	131
b)	Réactivité du tétracycle 133 en présence de différentes oléfines	132
c)	Réactivité du tétracycle en présence d'une oléfine disubstituée.....	136
B)	Réactivité de tétracycles oxygénés substitués.....	137
1)	<u>Etude de la réactivité du tétracycle 165</u>	138
a)	Préparation du tétracycle 165	138
b)	Réactivité du tétracycle en présence de différentes oléfines	139
2)	<u>Tétracycle oxygéné asymétrique substitué par deux groupements différents</u>	141
a)	Préparation du tétracycle 166	141
b)	Réactivité du tétracycle 166 en présence de différentes oléfines	141
3)	<u>Tétracycles oxygénés tosylés</u>	142
a)	Préparation des tétracycles.....	142
b)	Réactivité des tétracycles 146 et 167 en présence de différentes oléfines	143
C)	Etude d'autres tétracycles.....	146
1)	<u>Etude de tétracycles azotés</u>	146
a)	Essais de synthèse du tétracycle azoté.....	146
b)	Etude de la réactivité du bicyclic 188.....	147
2)	<u>Etude de tétracycles soufrés</u>	148
3)	<u>Etude de tétracycles carbonés et mixtes (oxygène-carbone)</u>	148
a)	Préparation du tétracycle	148
b)	Réactivité du tétracycle mixte 193 en présence de différentes oléfines.....	149
c)	Réactivité du bicyclic 192.....	151
D)	Mécanisme d'obtention des produits de ROM-CM.....	152
E)	Utilisation de bicyclics dans le but de concevoir des analogues de cucurbiturils.....	153
III.	Conclusion	154
Chapitre 5 -	157
Etude de l'encapsulation des gaz dans les cucurbiturils.....		157
I.	Etude de l'encapsulation des gaz dans le CB5 et les dérivés de CB5	159
A)	Etude de l'encapsulation du xénon dans le CB5	160
1)	<u>Echange du xénon dans et hors de la cage</u>	160
2)	<u>Temps de relaxation du xénon dans le CB5</u>	162
3)	<u>Constante d'association du xénon dans le CB5</u>	163
4)	<u>Influence de la température</u>	164
5)	<u>Etude de l'interaction xénon-CB5</u>	165
6)	<u>Conclusions</u>	165
B)	Etude de l'encapsulation d'autres gaz dans le CB5.....	165

1) <u>Cas de l'hélium et du dihydrogène</u>	166
2) <u>Cas du néon</u>	166
3) <u>Cas de l'argon</u>	167
4) <u>Cas du krypton</u>	168
5) <u>Cas de l'éthane</u>	168
6) <u>Cas du méthane</u>	169
C) Etude de l'encapsulation du méthane dans le CB5Me10	170
D) Etude de l'encapsulation de gaz dans d'autres cucurbiturils à 5 motifs	171
II. <u>Etude de l'encapsulation de gaz dans les CB6 et dérivés de CB6</u>.....	172
A) Etude de l'encapsulation du xénon dans le CB6	172
B) Etude de l'encapsulation du xénon dans les CB6Cyn	175
1) <u>Etude des déplacements chimiques du xénon</u>	175
2) <u>Constantes d'association</u>	176
a) Cas des CB6Cy1 à CB6Cy5	176
b) Cas du CB*6 ou CB6Cy6	176
3) <u>Cinétiques d'entrée et de sortie du xénon</u>	177
4) <u>Cas du CB6Cy3, hypothèse des agrégats</u>	178
C) Etude de l'encapsulation du xénon dans le cucurbituril mixte constitué d'un glycoluril à 6 chaînons	179
D) Etude de l'encapsulation de xénon dans le CB6OH12	180
III. <u>Conclusion - Perspectives</u>	181
Conclusion générale - Perspectives	183
Partie expérimentale	189

Introduction

La chimie supramoléculaire, domaine reposant sur les liaisons non covalentes, a été formalisée par Jean-Marie Lehn qui a été récompensé par le Prix Nobel de Chimie en 1987. Ses travaux pionniers, ainsi que ceux de D. J. Cram et C. J. Pedersen, également récompensés par le Prix Nobel, ont ainsi permis de débiter avec ce concept et les relations de type "hôte-invité". Les études fondamentales des interactions non covalentes trouvent leur intérêt dans un grand nombre d'applications incluant les phases stationnaires chromatographiques, le piégeage de contaminants dans les solutions, le développement de catalyseurs et de détecteurs chimiques, et la découverte de nouveaux principes actifs. Toutes ces applications nécessitent d'avoir à disposition des récepteurs de faible poids moléculaire, ainsi que des oligomères et/ou polymères, ou même des matériaux solides qui interagissent *via* des processus de liaison hautement sélectifs avec une grande affinité. En réponse à cette demande, les chimistes ont conçu, synthétisé et évalué les propriétés de reconnaissance de nombreux récepteurs non naturels comme les cyclodextrines, les calixarènes, les éthers couronnes et les cryptophanes qui montrent une remarquable affinité et sélectivité. Actuellement, les cyclodextrines restent des molécules-cages de choix pour des applications pharmaceutiques car elles sont disponibles commercialement et à bas prix. Elles présentent cependant un certain nombre de limitations, comme une basse sélectivité et elles restent difficiles à fonctionnaliser.

Les cucurbiturils sont des molécules-cages synthétiques dont les applications ont commencé à être exploitées au début des années 2000. L'encapsulation des gaz dans des molécules-cages, et particulièrement dans les cucurbiturils, reste encore très méconnue à l'heure actuelle.

L'objectif de ces travaux de thèse a consisté en la synthèse de nouveaux cucurbiturils hydrosolubles pour étudier leur capacité à encapsuler des gaz, le but étant de définir de nouvelles règles régissant cette encapsulation. Parmi les gaz étudiés, le xénon hyperpolarisé a particulièrement retenu notre attention du fait de son intérêt dans la conception de biosondes pour le développement de nouvelles méthodes de diagnostic en IRM. D'autres gaz comme le méthane, l'éthane et les gaz rares ont également fait l'objet d'études de complexation.

La recherche de voies d'accès à de nouveaux cucurbiturils et leurs études pour l'encapsulation de gaz a donc constitué l'objectif de ces travaux de thèse. Ce manuscrit est divisé en cinq parties.

Dans un premier chapitre, nous exposerons les principes de l'encapsulation des gaz dans des systèmes supramoléculaires.

Le chapitre 2 sera consacré à la présentation des cucurbiturils, leurs propriétés, leur réactivité chimique et leurs applications.

Dans le chapitre 3, les résultats obtenus concernant la synthèse de nouveaux cucurbiturils hydrosolubles, seront rapportés.

Un quatrième chapitre exposera la préparation d'analogues de cucurbiturils obtenus par des réactions de métathèse (ROMP et ROM-CM).

Enfin, dans un cinquième chapitre, les différentes études d'encapsulation des gaz qui ont été effectuées avec les nouveaux cucurbiturils synthétisés seront détaillées.

Chapitre 1 :
Encapsulation de gaz dans des systèmes supramoléculaires

La chimie supramoléculaire est fondée sur les liaisons non-covalentes, contrairement à la chimie dite moléculaire. Depuis une trentaine d'années, les avancées dans le domaine de la chimie supramoléculaire ont permis la découverte de la reconnaissance d'ions et de molécules organiques neutres. La reconnaissance moléculaire de gaz est, quant à elle, à un stade beaucoup plus précoce.

Dans ce chapitre, l'encapsulation des gaz sera exposée, puis les études décrites dans la littérature sur l'encapsulation du xénon dans des molécules-cages seront rapportées. Enfin, le principe de l'IRM et ses applications pour la conception d'une biosonde xénon seront expliqués.

I. L'encapsulation des gaz

A) Généralités sur l'encapsulation des gaz

L'étude de l'encapsulation des gaz est primordiale, ces derniers étant omniprésents dans notre environnement et occupant une position importante dans le domaine biomédical, scientifique, technologique et de l'agriculture.

Parmi les gaz les plus couramment rencontrés, on peut citer le dioxyde de carbone (CO_2), le méthane (CH_4) et le protoxyde d'azote (N_2O) qui sont des gaz à effet de serre et dont l'encapsulation présenterait un intérêt écologique. L'azote (N_2) et l'oxygène (O_2) jouent un grand rôle, à l'heure actuelle, notamment en raison de leur importance dans les industries chimiques, biomédicales et alimentaires. Un autre groupe important est constitué par les gaz de type NO_x qui occupent une place importante dans le domaine de la santé. Enfin, l'encapsulation du dihydrogène trouve son intérêt dans l'industrie mécanique et électrique, en particulier pour sa capacité à stocker l'énergie mobile.

Tous ces gaz nécessitent donc le développement de nouvelles méthodes de détection, de stockage et de dépollution.

Les règles gouvernant les interactions gaz-récepteurs sont encore peu connues à l'heure actuelle. Les gaz qui nous entourent sont plus difficiles à manipuler que les solides et les liquides. Ces petites molécules de dimensions typiquement inférieures à 6 Å possèdent

peu de sites d'interaction La plupart des gaz concernés par l'encapsulation ne peuvent pas être représentés par des modèles (comme celui des gaz parfaits). En effet, les interactions avec l'environnement et les autres molécules ne sont pas négligeables. L'étude de leur reconnaissance et de leur complexation représente par conséquent un défi. Par ailleurs, les effets de solvant peuvent entrer en compétition avec les processus de reconnaissance moléculaire (qu'ils soient lipophiles ou hydrophiles).

De plus, nos études d'encapsulation des gaz étant réalisées dans l'eau, leur solubilité est un facteur à prendre en compte. D'après la loi de Henri, la solubilité d'un gaz est, pour de très faibles pressions, proportionnelle à la pression, et diminue lorsque la température augmente. Les études d'encapsulation des gaz qui seront rapportées dans le chapitre 5 ont été effectuées à basse pression (pression inférieure à 6 bars), la loi de Henri est donc applicable. A titre d'exemple, le xénon présente une solubilité dans l'eau de 4,9 mM/bar à 20 °C, et de 2,8 mM/bar à 43 °C. L'hélium et le néon présentent, eux, un minimum de solubilité vers 30 °C.

A l'heure actuelle, dans un but de détection et de stockage de gaz, les molécules encapsulantes se révèlent d'une grande importance. L'étude de la conception de récepteurs de gaz doit prendre en compte différents types d'interaction :

- des interactions de Van der Waals (dipôle/dipôle et dipôle induit/dipôle induit),
- des liaisons hydrogène,
- des interactions aromatiques,
- des interactions coulombiennes,
- des interactions de coordination métal / ligand.

Des facteurs morphologiques comme les effets de cavité (taille) et les capacités d'entrée et de sortie du gaz dans la molécule-cage, peuvent également intervenir.

Dans le cadre de ce travail, l'étude des gaz rares pourvus d'isotopes stables (Xe, Ar, ...) devrait nous permettre de définir de nouvelles règles quant à leur encapsulation en solution aqueuse. Pour ces composés, il devient alors intéressant d'étudier certaines interactions lors de l'encapsulation, telles que les forces de Van der Waals qui regroupent les forces de dispersion de London (forces faibles intermoléculaires créées par des dipôles induits

en r^{-7} et représentant la composante majoritaire des forces de Van der Waals), les forces de Debye (dipôle-dipôle induit en r^{-7}) et les forces de Keesom (dipôle-dipôle en r^{-7}).

Il est connu depuis de nombreuses années que les composés de bas poids moléculaire tels que N_2 , O_2 , Cl_2 , N_2O , H_2S , SO_2 et PH_3 , ainsi que le xénon peuvent être encapsulés, en phase solide, dans des auto-assemblages d'eau appelés hydrates $(H_2O)_n$.¹ Les premières expériences d'encapsulation de gaz par des cavités organiques sont apparues avec les cyclodextrines dans les années 1950.² Par exemple, l' α -cyclodextrine interagit avec Cl_2 , Kr, Xe, O_2 , CO_2 , C_2H_4 , CH_4 , C_2H_6 , C_3H_8 et $n-C_4H_{10}$ dans l'eau et permet la formation de clathrates.

Au fil des années, est apparu le besoin de contrôler la taille, la forme et les dynamiques de la cavité, ce qui a conduit à la synthèse d'un certain nombre de molécules-cages.

B) Les molécules-cages connues pour encapsuler des gaz

Tout d'abord, il est important de définir la notion de molécule-cage. Il s'agit d'une molécule capable d'encapsuler d'autres molécules. En chimie supramoléculaire, la liaison hôte (récepteur) / invité (substrat) n'est pas covalente mais fait intervenir les différentes sortes d'interactions qui ont été citées précédemment.

Les cavitands sont des composés avec une cavité suffisamment grande pour permettre l'encapsulation de composés organiques. Les complexes de cavitands-invités ainsi formés sont appelés caviplexes.³ D'après Rudkevich, la thématique de l'encapsulation a débuté avec les cryptophanes de l'équipe d'André Collet⁴ et les carcérands de l'équipe de Cram⁵ dans les années 1980. Elle concerne alors l'encapsulation de petites molécules organiques neutres ou des ions.

Une liste non exhaustive de molécules capables d'encapsuler les gaz est rapportée ci-après.

¹ Jeffrey G. A., *An introduction to Hydrogen Bonding*, Oxford University Press, Oxford, **1997**

² a) Cramer F., Henglein F. M., *Chem. Ber.*, **1957**, *90*, 2572-2576 ; b) Cramer F. D., *Rev. Pure Appl. Chem.*, **1955**, *5*, 143-164 ; c) Cramer F., *Angew. Chem.*, **1952**, *64*, 437-447

³ a) Rudkevich D. M., Leontiev A. V., *Aust. J. Chem.*, **2004**, *57*, 713-722 ; b) Rudkevich D. M., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, *43*, 558-571 ; c) Rudkevich D. M., *Eur. J. Org. Chem.*, **2007**, 3255-327

⁴ Collet A., Dutasta J.-P., Lozach B., Canceill J., *Top. Curr. Chem.*, **1993**, *165*, 103-129

⁵ a) Jasat A., Sherman J. C., *Chem. Rev.*, **1999**, *99*, 931-967 ; b) Warmuth R., Yoon J., *Acc. Chem. Res.*, **2001**, *34*, 95-105

1) Les cyclodextrines

Ce sont des molécules-cages d'origine naturelle composées de sous-unités glucopyranose liées en α -(1,4). On distingue les α -, β - et γ -cyclodextrines formées respectivement de 6, 7 et 8 sous-unités.

Au milieu des années 1990, le ^{129}Xe a été mis en présence de cyclodextrines, en solution.⁶ Les auteurs observent alors la formation de complexes Xe@cyclodextrine et mettent en évidence un échange rapide du xénon entre l'intérieur et l'extérieur de la cage.

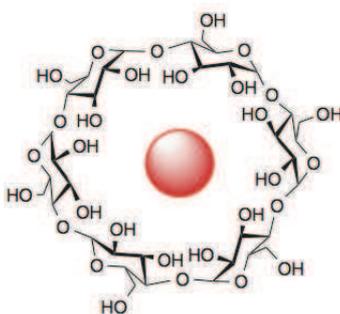


Schéma 1 : Structure d'une α -cyclodextrine encapsulant un gaz

2) Les calixarènes

Les calixarènes sont des molécules-cages, découvertes en 1975 par David Gutsche et constituées de noyaux aromatiques reliés par un pont méthylène (schéma 2).⁷ En fonction du nombre d'unités aromatiques, la taille de la cavité est modifiée. Un grand nombre de calixarènes fonctionnalisés est décrit dans la littérature.⁸

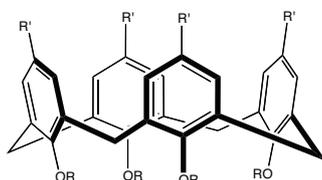


Schéma 2 : Structure d'un calix[4]arène

⁶ Bartik K., Luhmer M., Heyes S. J., Ottinger R., Reisse J., *J. Magn. Reson. B*, **1995**, 109, 164-168

⁷ Asfari Z., *Calixarenes*, **2001**, 1-25

⁸ a) Bohmer V., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1995**, 34, 713-745 ; b) Shinkai O. S., *Tetrahedron*, **1993**, 49, 8933-8968

L'équipe de Atwood a montré la capacité du calix[4]arène a encapsuler de façon réversible des gaz comme le CH₄, CF₄, C₂F₆, CF₃Br.⁹ Ces chercheurs ont par la suite démontré que le *p-tert*-butylcalix[4]arène est à l'origine du piégeage de gaz comme le CO₂, le CO, le N₂ et l'O₂.

Des complexes d'interactions entre les calix[4]arènes et les gaz de type NO_x ont également été étudiés.¹⁰

3) Les cryptophanes

Les cryptophanes, synthétisés pour la première fois par l'équipe d'A. Collet,¹¹ sont des molécules-cages constituées de deux sous-unités cyclotrivrétrylènes (CTV) reliées entre elles par trois chaînes pontantes dont la longueur fait varier la taille de la cavité. Le premier cryptophane synthétisé est le cryptophane A, en 1981 (schéma 3).

Des études d'encapsulation du xénon ont été réalisées en présence de cryptophane A : une constante d'affinité de 3900 M⁻¹ a été mesurée dans le 1,1,2,2-tétrachloroéthane à 25°C (schéma 3).¹² Ce composé est également connu pour encapsuler le méthane avec une constante de 130 M⁻¹.¹³

L'encapsulation de xénon dans un cryptophane trouve actuellement son intérêt dans la synthèse de biosondes, une des thématiques abordées dans notre laboratoire et dans le laboratoire de J.-P. Dutasta.¹⁴

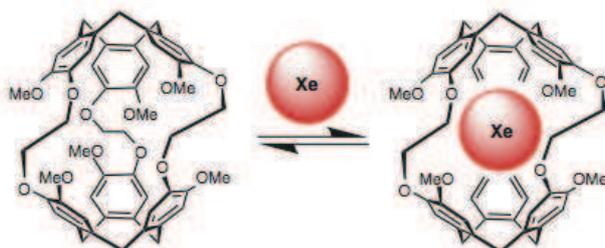


Schéma 3 : Encapsulation du xénon par le cryptophane A

⁹ Atwood J. L., Barbour L. J., Jerga A., *Science*, **2002**, 296, 2367-2369

¹⁰ Rosokha S. V., Kochi J. K., *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, 124, 5620-5621

¹¹ Gabard J., Collet A., *J. Chem Soc Chem Commun.*, **1981**, 1137-1139

¹² Bartik K., Luhmer M., Dutasta J.-P., Collet A., Reisse J., *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, 120, 784-791

¹³ Garel L., Dutasta J.-P., Collet A., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1993**, 32, 1169-1171

¹⁴ Brotin T., Dutasta J.-P., *Chem. Rev.*, **2009**, 109, 88-130

Le cryptophane 1.1.1 est l'un des plus petits composés de cette famille avec une cavité de 81 \AA^3 (schéma 4). C'est un des derniers cryptophanes découverts et dont la conception a été basée sur l'encapsulation du xénon.¹⁵ Ce composé satisfait à la règle de Rebek (que nous définirons à la fin de ce paragraphe) avec un rapport de 0,52 pour l'encapsulation du xénon. La constante d'affinité (mesurée par l'équipe de Patrick Berthault) de ce cryptophane pour le xénon est de 10000 M^{-1} dans le 1,1,2,2-tétrachloroéthane à 20°C . Enfin, le cryptophane présentant, à l'heure actuelle, la meilleure constante d'affinité pour le xénon ($42\,000 \pm 200 \text{ M}^{-1}$) est un dérivé du cryptophane A.¹⁶

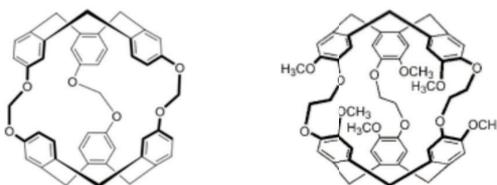


Schéma 4 : Structure du cryptophane 1.1.1 (à gauche) et du cryptophane A (à droite)

4) Les carcérands et les hémicarcerands

Un carcérand est une molécule-cage capable d'encapsuler totalement un composé, si bien que celui-ci ne pourra plus sortir de la cage, même à haute température. Un carcérand contenant une molécule invitée forme un complexe appelé carceplexe.

Cram et son équipe ont couplé deux dérivés de cavitands en présence de Cs_2CO_3 , sous atmosphère d'argon, pour générer la molécule-cage correspondante liée par des ponts thioéthers. Le carcérand formé contient de l'argon encapsulé (schéma 5).¹⁷

Contrairement aux carceplexes, les hémicarceplexes ont des portails plus larges permettant au gaz de s'échapper à haute température. Les hémicarceplexes libres sont appelés hémicarcerands. Ceux-ci peuvent encapsuler des gaz tels que O_2 , N_2 et CO_2 (schéma 5).¹⁸

¹⁵ Fogarty H. A., Berthault P., Brotin T., Huber G., Desvaux H., Dutasta J.-P., *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, *129*, 10332-10333

¹⁶ Jacobson D. R., Khan N. J., Collé R., Fitzgerald R., Laureano-Perez L., Bai Y., Dmochowski I. J., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **2011**, *108*, 10969-10973

¹⁷ Cram D. J., Karbach S., Kim Y. H., Baczynskij L., Kallemeyn G. W., *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, *107*, 2575-2576

¹⁸ Cram D. J., Tanner M. E., Knobler C. B., *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, *113*, 7717-7727

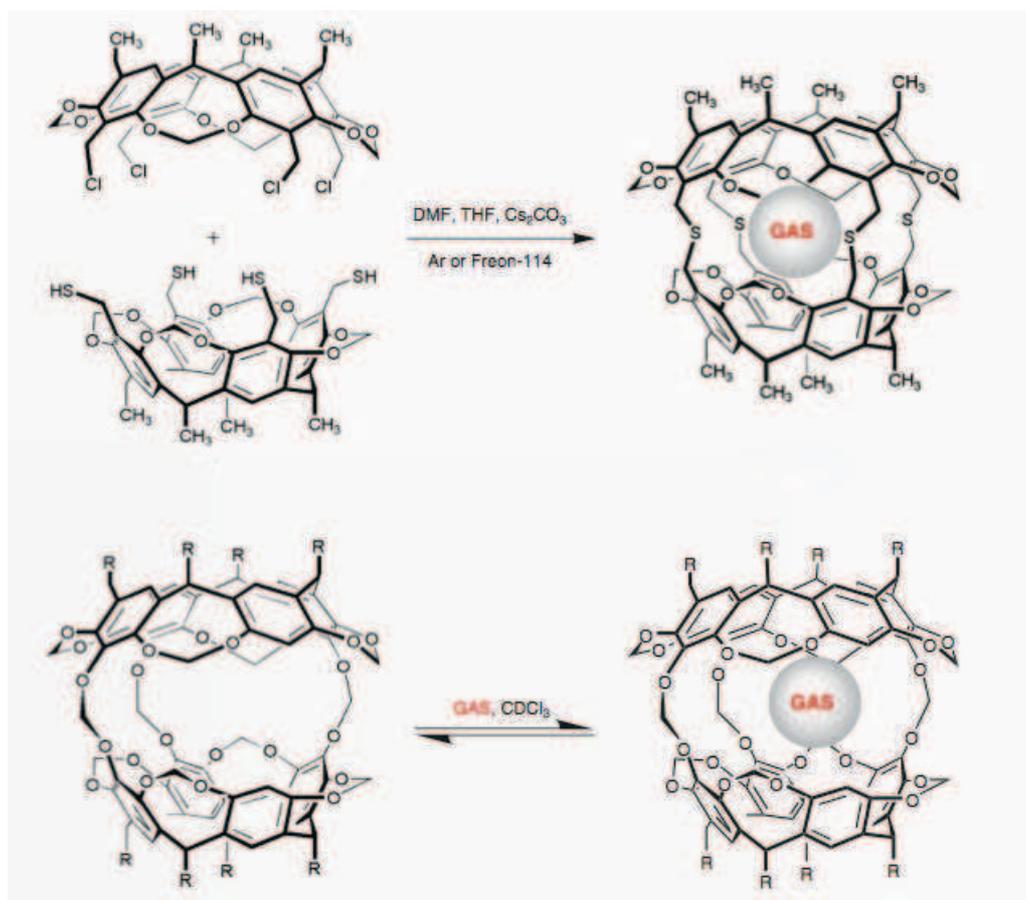


Schéma 5 : Carcérand (en haut) et hémicarcérand (en bas) en présence de gaz

5) Les fullerènes et les nanotubes de carbone

Un fullerène est un composé carboné de forme sphérique qui a été découvert par Harold Kroto, Robert Curl et Richard Smalley (Prix Nobel de chimie en 1996).¹⁹

Le fullerène C₆₀ (premier fullerène découvert, composé de 12 pentagones et 20 hexagones) possède une cavité interne d'environ 4 Å³, et il est connu pour piéger des gaz rares (schéma 6).²⁰ A 650°C sous 2000-3000 atm de gaz rare, le C₆₀ incorpore l'hélium, le néon, l'argon, le krypton et le xénon. Cette encapsulation se fait grâce à une cassure de liaison carbone-carbone.

¹⁹ Kroto H. W., Allaf A. W., Balm S. P., *Chem. Rev.*, **1991**, 91, 1213-1235

²⁰ a) Saunders M., Jimenez-Vazquez H. A., Cross J. R., Mroczkowski S., Gross M. L., Giblin D. E., Poreda R. J., *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, 116, 2193-2194 ; b) Saunders M., Cross J. R., Jimenez-Vazquez H. A., Shimshi R., Khong A., *Science*, **1996**, 271, 2193-2199



Schéma 6 : Fullerène C60 encapsulant un gaz

Les nanotubes de carbone sont une forme allotropique du carbone, appartenant à la famille des fullerènes. Découverts en 1991, ce sont les matériaux les plus résistants et durs qui existent ; la théorie leur prédit une conductivité électrique et thermique remarquablement élevée. De plus, ce sont les premiers produits industriels issus des nanotechnologies.

Il existe deux types de nanotubes de carbone en fonction de l'enroulement du ou des feuillets de graphène et sont alors appelés monofeuillets et multifeuillets.

Concernant l'encapsulation de gaz, ils peuvent par exemple trouver leur intérêt dans le stockage de l'hydrogène, notamment dans le cadre des piles à combustible.²¹

6) Les "tennis-ball"

Ces composés sont formés de deux unités glycoluril substituées au niveau équatorial par un noyau phényle et reliées par un noyau aromatique. L'ensemble présente une cavité d'environ 50 Å³. Ils ont été découverts par l'équipe de Rebek en 1993. Ces chercheurs ont montré qu'ils s'auto-assemblent par liaisons hydrogène autour de gaz comme l'éthylène, le xénon, le méthane dans une solution de chloroforme. L'échange est lent à l'échelle de temps RMN (schéma 7).²²

²¹ a) Kong J., Chapline M. G., Dai H., *Adv. Mater.*, **2001**, *13*, 1384-1386 ; b) Kumar M. K., Ramaprabhu S., *J. Phys. Chem. B*, **2006**, *110*, 11291-11298

²² Branda N., Wyler R., Rebek J., *Science*, **1994**, *263*, 1267-1268 ; Branda N., Grotzfeld R. M., Valdes C., Rebek J., *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, *117*, 85-88

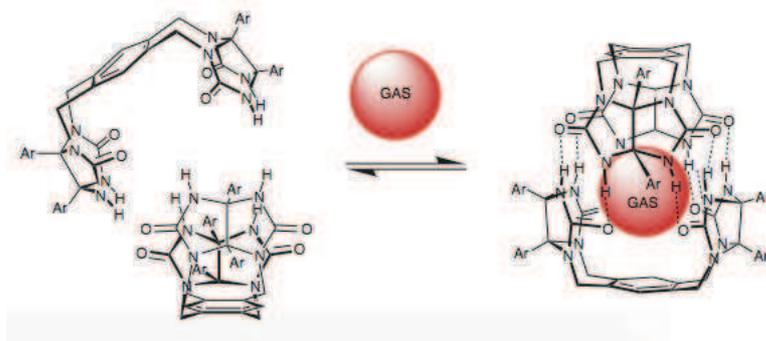


Schéma 7 : Encapsulation de gaz par un "tennis-ball"

7) Les cucurbiturils

Les cucurbiturils sont des oligomères cycliques synthétiques constitués de n unités glycolurils. Ils possèdent une cavité hydrophobe. Leur structure a été identifiée pour la première fois en 1981.²³

A titre d'exemple, le décaméthylcucurbit[5]uril (schéma 8), s'est révélé un bon candidat pour encapsuler des gaz lipophiles comme H_2 , He, Ne, Ar, Xe, N_2 , O_2 , N_2O , NO, CO, CO_2 , CH_4 et l'acétylène.²⁴

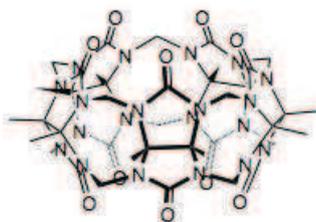


Schéma 8 : Structure du CB5Me10

Cette famille de composés a été étudiée durant ces travaux de thèse qui seront décrits dans les chapitres 3 et 5.

²³ Freeman W. A., Mock W. L., Shih N.-Y., *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, 103, 7367-7368

²⁴ Miyahara Y., Abe K., Inazu T., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, 41, 3020-3023

C) Règles régissant l'encapsulation des gaz

Mecozzi et Rebek ont proposé une règle²⁵ permettant de prévoir l'encapsulation d'un composé invité par une molécule hôte en fonction des volumes respectifs de l'hôte et de l'invité. Les propriétés de complexation d'une molécule-cage peuvent être estimées sur la base du coefficient d'encapsulation de l'invité dans la cavité interne de l'hôte. La formule de ce coefficient d'encapsulation est (V_e / V_c) , où V_e est le volume de la molécule encapsulée et V_c le volume de la cavité de la molécule cage. Le maximum d'interaction est atteint lorsque ce coefficient de "packing" (PC) est de l'ordre de $0,55 \pm 0,09$.

Comme nous le verrons par la suite, le xénon a un volume de 42 \AA^3 et, d'après cette règle, son encapsulation est possible dans tous les cucurbiturils, les meilleurs résultats théoriques étant obtenus pour le CB5 et pour le CB6, dont les cavités ont un volume respectif de 82 et 164 \AA^3 .

Il faut cependant noter que cette règle a été établie pour des molécules organiques. Dans le but d'encapsuler du xénon dans des molécules-cages, nous l'avons extrapolée à l'utilisation des gaz rares. Cette extrapolation a été validée par l'équipe de P. Berthault qui a montré expérimentalement que l'encapsulation du xénon est optimale dans le cryptophane 1.1.1 (PC = 0,52 ; $K_a = 10000$ dans $\text{C}_2\text{D}_2\text{Cl}_4$)¹⁵ ; pourtant, expérimentalement, la meilleure constante d'association du xénon dans un cryptophane en phase aqueuse concerne un dérivé du cryptophane A.¹⁶

En se basant sur cette règle, nous avons orienté notre recherche vers la synthèse de cucurbiturils à 5 et 6 motifs.

II. Etude de l'encapsulation du xénon dans des molécules-cages

L'étude de l'encapsulation du xénon dans des molécules-cages trouve son intérêt dans l'élaboration de nouvelles règles régissant cette encapsulation et, à plus long terme, dans la conception de biosonde xénon afin de développer de nouvelles techniques de diagnostic en imagerie.

L'IRM du ^{129}Xe hyperpolarisé permet un gain en signal d'environ 100 000 à 1,5 T, mais l'inconvénient repose sur sa relaxation rapide.

²⁵ Mecozzi S., Rebek J., *Chem. Eur. J.*, **1998**, 4, 1016-1022

Comme nous l'avons vu précédemment, un certain nombre de molécules-cages est connu comme hôte du xénon en solution. Une sélection des composés décrits comme ayant cette propriété est indiquée dans le tableau 1.

Molécule-cage	K (M ⁻¹)	Solvant
Calixarène ³	13	D ₂ O
α-cyclodextrine ⁶	23	D ₂ O
Hémicarcérands ³	200	CDCl ₃
Cucurbituril (CB6) ²⁶	200	Na ₂ SO ₄ aqueux
Cyclohexylcucurbituril (CB*6) ²⁷	1300	D ₂ O
Cryptophane-A ¹⁵	3900	C ₂ D ₂ Cl ₄
Cryptophane-111 ¹⁵	10000	C ₂ D ₂ Cl ₄
Dérivé cryptophane A ¹⁶	42000	D ₂ O

Tableau 1 : Constantes d'association du xénon pour différentes molécules-cages

Concernant les calixarènes, l'α-cyclodextrine et les hémicarcérands, on peut remarquer, d'après le tableau, que la constante d'affinité est faible (10 à 200 M⁻¹). Certains cucurbiturils et les cryptophanes présentent de meilleures constantes.

Des études sur l'interaction du CB5 avec le xénon en phase solide ont été réalisées mais aucune constante d'affinité n'a été rapportée.²⁸ Il en est de même pour l'interaction du xénon avec le CB5Me10.²⁴

Il est difficile de comparer les constantes d'affinité pour le xénon du CB*6 et du CB6 car les deux études n'ont pas été réalisées dans le même solvant. L'étude d'encapsulation du xénon dans le CB*6 a été réalisée dans l'eau et les travaux sur l'encapsulation du xénon dans le CB6 dans Na₂SO₄ aqueux, et dans ce cas, les ions Na⁺ peuvent entrer en compétition avec le xénon au niveau du portail. La constante d'affinité du CB*6 pour le xénon (1300 M⁻¹) est un peu moins élevée que celles des cryptophanes (3900 M⁻¹ pour le cryptophane-A) mais le CB*6 présente l'avantage d'être soluble dans l'eau. Les solubilités des cucurbiturils seront

²⁶ El Haouaj M., Luhmer M., Ko Y. H., Kim, KBartik K., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, **2001**, 804-807

²⁷ Kim B. S., Ko Y. H., Kim Y., Lee H. J., Selvapalam N., Lee H. C., Kim K., *Chem. Commun.*, **2008**, 2756-2758

²⁸ Bardelang D., Udachin K. A., Anedda R., Moudrakovski I., Leek D. M., Ripmeester J. A., Ratcliffe C. I., *Chem. Commun.*, **2008**, 4927-4929

abordées dans le chapitre 2 mais il apparaît déjà évident que de disposer de molécules-cages solubles dans l'eau présente un très grand intérêt non seulement pour l'élaboration d'une biosonde, mais également pour l'étude de règles régissant l'encapsulation de gaz dans l'eau.

Les cucurbiturils semblent donc être des candidats de choix pour l'encapsulation du xénon et donc prometteurs pour la conception d'une biosonde utilisable en IRM.

III. L'imagerie par Résonance Magnétique

L'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) est une technique de diagnostic médical, non invasive, qui permet de fournir des images tridimensionnelles et en coupe. Elle permet l'acquisition d'une infinité d'images qui se différencient par le choix du paramètre opérant sur le contraste. Elle permet non seulement de caractériser l'anatomie des organes, mais aussi de donner des informations quantifiables de leur fonction. Les premiers développements en IRM *in vitro* datent de 1973.²⁹ Les premières images *in vivo* chez l'homme ont été réalisées en 1977 sur un thorax.³⁰ A l'heure actuelle, l'IRM est une technique majeure qui représente, dans plusieurs domaines médicaux, la technique d'imagerie de référence. Elle est principalement dédiée à l'imagerie du système nerveux central (cerveau et moelle épinière), des muscles et du cœur qui sont des tissus mous. En effet, grâce aux différentes séquences, on peut observer ces tissus mous avec des contrastes plus élevés qu'avec la tomodensitométrie (scanner). En revanche, l'IRM classique (observant le proton) ne permet ni l'étude des poumons, ni des corticales osseuses (milieux magnétiquement inhomogènes et assez pauvres en protons). L'IRM repose sur le phénomène de Résonance Magnétique Nucléaire (RMN).

A) De la RMN à l'IRM

La RMN exploite le fait que les noyaux de certains atomes possèdent un moment magnétique nucléaire ; c'est en particulier le cas de l'atome d'hydrogène que l'on retrouve en grande quantité dans les molécules qui composent les tissus biologiques comme l'eau et les molécules organiques. Les atomes que l'on veut étudier sont alors placés dans un champ magnétique homogène, et une onde électromagnétique leur est appliquée à une fréquence

²⁹ Lauterbur P. C., *Nature*, **1973**, 242, 190-191

³⁰ Damadian R., Goldsmith M., Minkoff L., *Physiol. Chem. Phys.*, **1977**, 9, 97-100

particulière dite fréquence de Larmor. En RMN, la notion de temps est primordiale. On parle ainsi d'échelles de temps RMN qui correspond au temps nécessaire à l'établissement de l'équilibre. Lorsque l'aimantation d'un ensemble de spins équivalents, à l'équilibre de Boltzmann dans un champ magnétique extérieur, orientée selon un axe z , est perturbée par l'absorption d'une onde électromagnétique, le retour à l'équilibre se fait selon deux lois exponentielles selon que l'on s'intéresse à sa projection sur l'axe z ou dans le plan xy (schéma 9). Les constantes de temps de ces exponentielles sont appelées T_1 et T_2 , respectivement temps de relaxation longitudinale et transversale.

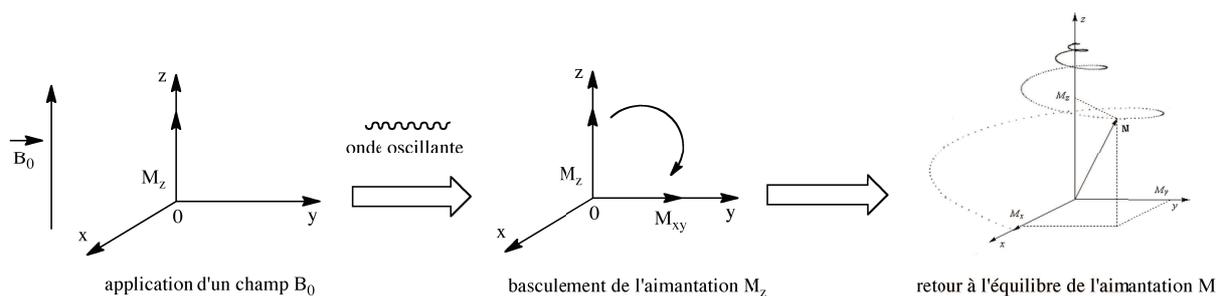


Schéma 9 : Interaction des spins des protons avec un champ magnétique en RMN

L'IRM est une technique radiologique fondée sur la RMN des protons de l'eau contenue dans l'organisme. L'eau constitue environ 70% du corps humain et le proton (^1H) est naturellement abondant et très sensible en RMN. L'intensité recueillie pour un élément de volume (voxel) dépend de la concentration de l'eau à l'endroit considéré et une image tridimensionnelle est ainsi obtenue par accumulation des voxels, reflétant la répartition de l'eau. Selon la méthode utilisée, le contraste entre deux voxels peut être augmenté si les temps de relaxation des spins nucléaires diffèrent dans les deux zones. Il est donc possible d'observer des altérations des tissus (telles que des tumeurs) grâce aux différences de densité et de relaxation de l'eau.

L'IRM est une technique peu sensible car fondée sur la RMN et souffrant par conséquent du manque de sensibilité de celle-ci. En effet, lors de l'application du champ magnétique, seule une petite fraction des noyaux d'hydrogène est détectée. Différentes techniques se sont développées afin d'améliorer cette sensibilité. On distingue entre autre l'emploi d'agents de contraste et de gaz hyperpolarisés.

B) Utilisation d'agents de contraste

Les agents de contraste sont des molécules exogènes qui, administrées par voie orale ou parentérale, ont pour caractéristique d'influencer le signal IRM en augmentant la vitesse de relaxation magnétique des protons, permettant ainsi de réaliser des contrastes.

Les temps de relaxation T_1 et T_2 sont donc simultanément modifiés en raison des interactions entre le spin nucléaire des noyaux d'hydrogène de l'eau et le spin électronique de l'agent de contraste. L'effet d'un agent de contraste sur les vitesses de relaxation est linéairement proportionnel à sa concentration. Les produits de contraste ne sont pas directement visibles en RMN, ce sont les effets qu'ils induisent qui sont détectés et mesurés.

Il existe des agents de contraste qui agissent principalement sur le temps de relaxation T_1 : les chélates de gadolinium. Parallèlement, il existe des agents de contraste qui agissent principalement sur le temps de relaxation T_2 : les cristaux d'oxydes de fer. L'action sur l'un ou l'autre de ces temps de relaxation permet de moduler le contraste. Mais ces deux types d'agents possèdent des effets indésirables : les chélates de gadolinium s'avèrent néphrotoxiques et les oxydes de fer allergisants. Il y a, par conséquent, un réel besoin de développer des nouvelles techniques d'imagerie médicale. Une des techniques émergentes à l'heure actuelle pour améliorer le contraste est l'utilisation d'espèces hyperpolarisées, très sensibles en RMN. Les noyaux les plus utilisés sont le ^{13}C , le ^3He et le ^{129}Xe .

C) Utilisation de gaz hyperpolarisés

Les techniques d'IRM classiques décrites précédemment restent peu employées en pneumologie, en particulier en raison de la faiblesse du signal apporté par les poumons. En effet, les poumons sont remplis de gaz et contiennent très peu d'eau. L'utilisation des techniques de traceurs en IRM reste très limitée par la faible sensibilité de la méthode. Les gaz tels que le xénon 129 et l'hélium 3 sont intéressants car ils ont un spin 1/2 visible en RMN et sont hyperpolarisables et stables plus longtemps. Ils présentent en outre la particularité d'avoir une polarisation qui peut être considérablement augmentée (d'un facteur 10^5 environ), ce qui va compenser la faible densité volumique de ces noyaux, les rendant ainsi plus facilement détectables.

L'hyperpolarisation d'un gaz se définit comme un état métastable dans lequel sa polarisation est supérieure en valeur absolue à la polarisation thermique. Plusieurs techniques existent, deux peuvent être principalement citées :

- La première dite de "force brute". Le gaz est placé dans un champ magnétique intense à une température basse, puis réchauffé rapidement avant utilisation.
- La seconde est la méthode de pompage optique. Deux techniques sont réalisables : l'échange de spins²⁷ et l'échange de métastabilité.³¹

1) L'hélium hyperpolarisé (³He)

L'hélium est un gaz rare, inerte, de numéro atomique 2 et de configuration électronique $1s^2$. Il possède deux isotopes stables : ⁴He de loin le plus abondant, et ³He.

Dans les années 1990, deux équipes de physiciens (une en Allemagne sous la direction de Ernst Otten, l'autre aux Etats-Unis sous la direction de William Happer) ont obtenu, pour la première fois, des images par résonance magnétique de ³He hyperpolarisé dans des poumons humains. Les clichés RMN obtenus ont une qualité remarquable, comparable à celle obtenue par scintigraphie. L'IRM de l'hélium-3 hyperpolarisé permet donc d'obtenir des images de ventilation pulmonaire (schéma 10).³²

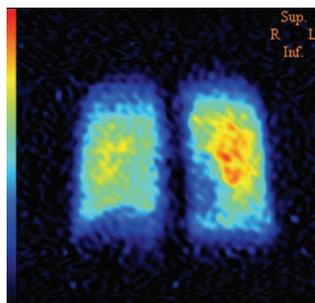


Schéma 10 : IRM des poumons après inhalation d'hélium-3 hyperpolarisé (en bleu : hélium)

A l'heure actuelle, l'³He permet donc d'étudier les voies respiratoires, et en particulier les mécanismes de ventilation pulmonaire, par des examens d'IRM. Le problème actuel est

³¹ Colegrove F. D., Scheerer L. D., Walter G. K., *Phys. Rev.*, **1963**, 132, 2561-2572

³² Albert M., *Nature*, **1994**, 370, 199-201

posé par la faible abondance du gaz. C'est pourquoi, des équipes de recherches travaillent sur l'utilisation du xénon hyperpolarisé pour des applications similaires en IRM.

2) Le xénon hyperpolarisé (^{129}Xe)

Le xénon est le seul autre isotope stable de gaz rare de spin 1/2, valeur de spin nécessaire pour conserver longtemps l'état hyperpolarisé du noyau. A titre d'information, le ^{83}Kr , le ^{131}Xe et le ^{21}Ne , de spins supérieur à 1/2, sont hyperpolarisables en phase gazeuse mais présentent l'inconvénient de relaxer trop rapidement en phase condensée.

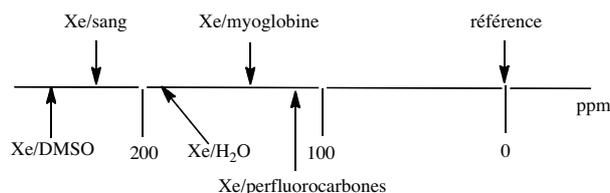
De symbole Xe et de numéro atomique 54, le xénon est un gaz rare inodore et incolore. Il a été découvert en 1898.³³ Le xénon a pour configuration électronique $1s^2 2s^2 2p^6 3s^2 3p^6 4s^2 3d^{10} 4p^6 5s^2 4d^{10} 5p^6$. Sa couche de valence étant totalement pleine, il est pratiquement inerte vis-à-vis de la plupart des réactions chimiques. Il est plus abondant que l'hélium. Neuf isotopes stables ou quasi-stables du xénon sont connus. Parmi eux, seul le ^{129}Xe de spin 1/2 et le ^{131}Xe de spin 3/2 sont observables en RMN.

Le xénon possède un nuage électronique fortement polarisable. La polarisation des spins du noyau, comme nous le verrons par la suite, peut être considérablement augmentée par pompage optique. Par ailleurs, le déplacement chimique du xénon se révèle extrêmement sensible à son environnement et résulte en une large gamme de fréquences de résonance (300 - 0 ppm) (schéma 11).³⁴

A l'heure actuelle, le xénon intervient dans quelques applications médicales. Il peut être utilisé en anesthésie car il n'abaisse pas la pression artérielle et permet un réveil et un retour à la conscience plus rapides qu'avec d'autres anesthésiques. Il a donc montré son innocuité. Par ailleurs, il est utilisé en imagerie médicale. En effet, en tomographie d'émission monophotonique, le radio-isotope ^{133}Xe est utilisé pour imager le cœur, les poumons et le cerveau. Dans les études du cerveau et des systèmes biologiques, le ^{129}Xe se révèle être un candidat prometteur pour l'imagerie car il se dissout aussi bien dans le sang que dans les solvants organiques lipophiles et les tissus biologiques.

³³ Ramsay W., Travers M. W., *Report of the Meeting of the British Association for the Advancement of Science*, **1898**, 828

³⁴ Oros A., Shah N., *J. Phys. Med. Biol.*, **2004**, 49, R105

Schéma 11 : Gamme de déplacements chimiques du ^{129}Xe en RMN

D) Hyperpolarisation du xénon par pompage optique

La méthode devenue une référence pour polariser le ^{129}Xe utilise le pompage optique de métaux alcalins (le rubidium dans la plupart des cas), suivi d'un transfert de polarisation (échange de spins) au gaz noble par collision. C'est la méthode utilisée par l'équipe de Patrick Berthault au CEA de Saclay, et avec qui nous collaborons. Cette technique permet d'obtenir du xénon hyperpolarisé donc un signal RMN beaucoup plus intense.³⁵

Cette technique a été introduite pour la première fois par Kastler en 1950³⁶ et consiste en l'enrichissement sélectif de sous-niveaux électroniques d'un alcalin, le plus souvent du rubidium, par l'irradiation par une lumière polarisée circulaire, aboutissant à la création d'une polarisation électronique. En 1960, l'équipe de Bouchiat³⁷ montre que les métaux alcalins polarisés sont capables de transférer leur polarisation électronique au spin nucléaire d'un gaz rare. Ce principe appelé "échange de spin par pompage optique" est la méthode de référence pour obtenir du xénon hyperpolarisé. Ce procédé peut se décomposer en deux étapes :

- La première étape consiste à obtenir une haute polarisation du spin électronique du métal alcalin.
- La seconde étape consiste à transférer cette polarisation au spin nucléaire du gaz rare.

Durant la première étape, une cellule contenant un mélange de rubidium, de xénon et d'azote est préalablement chauffée à environ 100°C pour partiellement vaporiser le rubidium qui existe initialement à l'état solide. Puis, cette cellule est soumise à un rayon monochromatique de polarisation circulaire à 795 nm. Dans ces conditions, en présence d'un champ magnétique, une seule transition électronique est permise et concerne le rubidium. Il

³⁵ Berthault P., *Prog. Nuc. Mag. Res. Spectroscopy*, **2009**, 55, 35-60

³⁶ Kastler A., *J. Phys. Radium*, **1950**, 11, 255-265

³⁷ Bouchiat M. A., Carver T. R., Varnum C. M., *Phys. Rev. Lett.*, **1960**, 371-373

s'agit d'une transition σ^+ entre le niveau de spin $-1/2$ de l'état fondamental et le premier état excité de spin $+1/2$ (schéma 12).

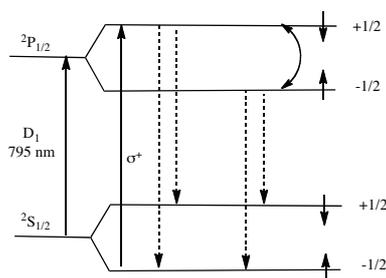


Schéma 12 : Polarisation électronique du rubidium

La seconde étape fait intervenir de multiples collisions entre le rubidium et le xénon gaz, ce qui provoque un couplage dipolaire entre le spin électronique du métal et le spin nucléaire du gaz rare. Une importante concentration de xénon fortement polarisé est obtenue ; la relaxation nucléaire de celui-ci est très lente par rapport aux autres constantes cinétiques en jeu (schéma 13).

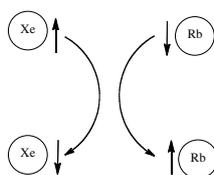


Schéma 13 : Transfert de polarisation du rubidium au xénon

La technique d'hyperpolarisation du xénon permet d'obtenir un signal en RMN jusqu'à 350 000 fois l'intensité du ^{129}Xe thermique. Le temps d'acquisition est donc très fortement diminué et les spectres obtenus mieux résolus (schéma 14).

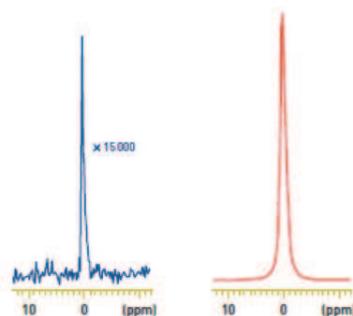


Schéma 14 : Spectre RMN ^{129}Xe thermique (15 h. d'acquisition, 32 scans) et hyperpolarisé (1 s. d'acquisition, 1 scan)

Ces résultats RMN suggèrent que le xénon est un gaz qui possède des propriétés de détection intéressantes qui commencent à être exploitées depuis une quinzaine d'années.

Cependant, le xénon étant un gaz marqueur non spécifique qui diffuse dans l'organisme entier en se fixant sur des zones hydrophobes, il est nécessaire de le vectoriser, afin qu'il puisse atteindre le tissu cible avec la concentration la plus élevée possible, tout en gardant une polarisation élevée. Par ailleurs, il faut noter que le xénon perd rapidement son hyperpolarisation en présence de molécule paramagnétique donc l'emploi d'une molécule-cage devrait permettre de le "protéger" et de le véhiculer vers sa cible. Des biosondes xénon³⁸ ont été élaborées pour pallier ces problèmes et l'une d'elle sera détaillée par la suite.³⁹

IV. Principe d'une biosonde xénon

Une biosonde xénon se définit comme un composé constitué d'une molécule-cage encapsulant le xénon, et capable de véhiculer le gaz jusqu'à une cible.

La conception d'une biosonde nécessite que la molécule-cage possède des qualités précises comme :

- Une grande affinité pour le xénon et montrant un déplacement chimique du xénon encapsulé dans la biosonde suffisamment différent de celui du xénon libre, et si possible différent de celui du xénon encapsulé dans la biosonde liée à sa cible,
- Un échange entre le xénon libre et le xénon encapsulé assez lent à l'échelle de temps RMN, afin que le phénomène d'encapsulation puisse être détecté ; mais cet échange doit être aussi suffisamment rapide pour que la cage soit en permanence "chargée" en xénon hyperpolarisé. Ceci permet d'exciter rapidement et sélectivement le signal du xénon encapsulé, le signal du xénon libre n'étant d'aucune utilité en présence d'une biosonde,
- Elle doit permettre de conserver l'hyperpolarisation du gaz le plus longtemps possible,
- Elle doit être hydrosoluble,

³⁸ A titre non exhaustif : a) Boutin C., Stopin A., Lenda F., *et al.*, *Bioorg. Med. Chem.*, **2011**, *19*, 4135-4143 ; b) Seward G. K., Bai Y., Khan Najat S., *et al.*, *Chem. Sci.*, **2011**, *2*, 1103-1106 ; c) Meldrum T., Schroeder L., Denger P., *et al.*, *J. Magn. Reson.*, **2010**, *205*, 242-246 ; d) Schlundt A., Kilian W., Beyermann M., *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2009**, *48*, 4142-4145 ; e) Chambers J. M., Hill P. A., Aaron J. A., *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, *131*, 563-569

³⁹ Spence M. M., Rubin S. M., Dimitrov I. E., Ruiz E. J., Wemmer D. E., Pines A., Yao S. Q., Tian F., Schultz P. G., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **2001**, *98*, 10654-10657

- Elle doit être adressable pour des applications en imagerie ciblée.

En 2001, l'équipe de Pines a décrit le premier exemple de biosonde xénon basée sur l'utilisation du cryptophane A et de la RMN ^{129}Xe hyperpolarisé, dans le but de détecter des biomolécules spécifiques.³⁹ Cette sonde est constituée d'un cryptophane capable d'encapsuler le xénon, d'un bras espaceur hydrosolubilisant (constitué d'une chaîne peptidique polaire) et d'un ligand (la biotine) qui va permettre de cibler la protéine cible (l'avidine, récepteur de la biotine) (schéma 15). Le système biotine-avidine a été choisi en raison de la haute constante d'association protéine-récepteur (environ 10^{15} M^{-1}).

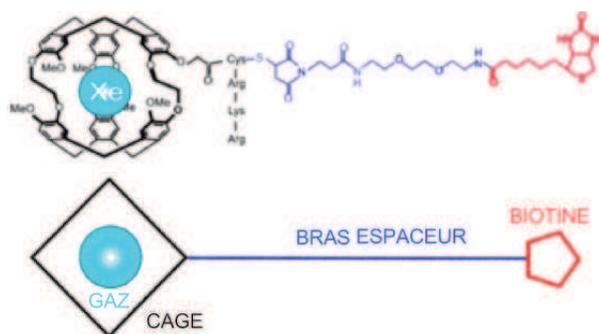


Schéma 15 : Biosonde xénon biotine-avidine basée sur un cryptophane (en haut), et représentation schématique d'une biosonde xénon basée sur une molécule-cage (en bas)³⁹

Le xénon étant très sensible à son environnement, il présente des déplacements chimiques différents selon que la biotine se sera fixée ou non sur l'avidine. En présence d'avidine et de biosonde fonctionnalisée par la biotine, le spectre RMN suivant est obtenu (schéma 16) :

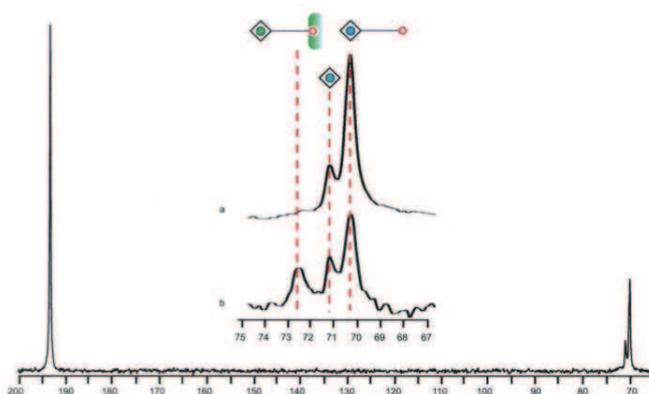


Schéma 16 : Spectre RMN xénon de la biosonde en solution³⁹

Ces travaux montrent un déplacement chimique du xénon dans la biosonde à 70 ppm. Le déplacement chimique du xénon dans le cryptophane A (rajouté manuellement) apparaît à environ 71 ppm. A 72,5 ppm, il s'agit du déplacement chimique du xénon dans la biosonde liée à son récepteur avidine.

La différence de déplacement chimique du xénon en fonction de la liaison de la biosonde à son récepteur est supérieure à 2 ppm, ce qui représente, *in vitro*, une valeur suffisante pour envisager de l'imagerie. *In vivo*, pour exploiter cette propriété, il est nécessaire que la différence de déplacements chimiques soit plus importante, en raison de l'hétérogénéité du milieu magnétique. Si ce n'est pas le cas, il reste possible d'imager la biosonde en supposant qu'elle se concentre au niveau de la cible biologique choisie.

A l'heure actuelle, la preuve du concept d'une biosonde xénon a été décrite uniquement avec un cryptophane,³⁹ d'autres études peuvent donc être envisagées avec d'autres molécules cages. Un grand nombre de molécules cages correctement fonctionnalisées devraient ainsi pouvoir se substituer au cryptophane et présenter des déplacements chimiques différents en RMN. En effet, les cucurbiturils, qui vont être détaillés dans le chapitre suivant, constituent une famille de composés particulièrement intéressante et qui se prête à l'encapsulation de gaz, que ce soit pour définir des règles régissant cette encapsulation, ou dans un avenir plus lointain afin de concevoir une biosonde xénon si les résultats d'encapsulation se révèlent satisfaisants.

Chapitre 2 :
Les cucurbiturils : propriétés, réactivité chimique et applications

Dans ce chapitre, nous rapporterons la synthèse et les propriétés générales des cucurbiturils dits "de première génération", puis nous détaillerons leur réactivité avec la préparation des cucurbiturils dits "de seconde génération" (qui comprennent les cucurbiturils homogènes et les cucurbiturils mixtes). Nous terminerons par quelques applications de ces composés.

I. Cucurbiturils dits "de première génération"

Le terme cucurbituril (CBn) concerne une famille de composés macrocycliques synthétiques comprenant un nombre n d'unités glycoluril (n variant entre 5 et 10). Ces molécules en forme de couronne sont préparées par une réaction de condensation du glycoluril **1** et du formaldéhyde en conditions acides (schéma 17).

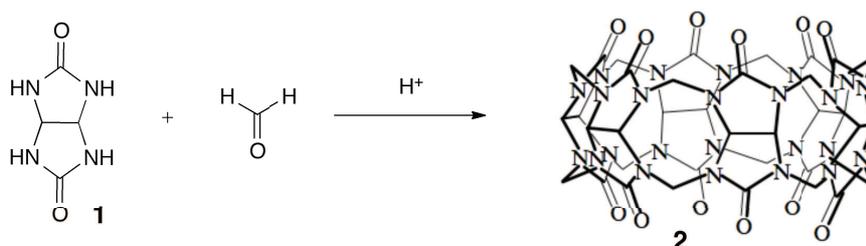


Schéma 17 : Préparation générale de CB6 **2** par condensation du glycoluril et du formaldéhyde en milieu acide²³

A) Définition et généralités

Les cucurbiturils ont été baptisés ainsi par analogie de forme avec la citrouille, fruit de la famille des cucurbitacées. Ces composés possèdent une cavité hydrophobe et deux portails identiques constitués par des groupements carbonyle qui leur confèrent des propriétés intéressantes : la cavité hydrophobe peut en effet être un site d'inclusion pour des composés apolaires, alors que les groupements carbonyle polaires des fonctions urée peuvent être engagés dans des liaisons de Van der Waals et des liaisons hydrogène.²³

La structure unique et les propriétés de reconnaissance font des cucurbiturils des candidats de choix pour le développement de récepteurs et la construction d'édifices moléculaires et d'architectures supramoléculaires. Une large variété de composés supramoléculaires à base de CB6 (n = 6) comme les rotaxanes, les caténanes et les machines

moléculaires, a été décrite. D'autres applications du CB6, notamment en catalyse, sont également rapportées.

Contrairement aux cyclodextrines qui ont été largement explorées au siècle dernier, l'utilisation des cucurbiturils en chimie supramoléculaire n'a débuté que dans les années 1990, grâce aux travaux pionniers des équipes de Mock, Buschmann et Kim. L'intérêt pour ces composés s'est accru dans les années 2000 avec la préparation de nouveaux analogues de taille différente tels que les CB5, CB7, CB8 et CB10. La synthèse d'analogues de cucurbiturils différemment substitués a également été développée.

Les cucurbiturils présentent les qualités suivantes :

- Quatre homologues de tailles différentes : les CB5, CB6, CB7 et CB8 sont commerciaux
- Des encapsulations de hautes affinité et sélectivité,
- Un contrôle de la taille, de la forme et des substitutions éventuelles sont possibles lors de leurs synthèses,
- Une haute intégrité structurale,
- Des cinétiques d'association et de dissociation contrôlées,
- Un contrôle des processus de reconnaissance moléculaire par des *stimuli* chimiques, électrochimiques et photochimiques.

B) Synthèse des cucurbiturils dits "de 1^{ère} génération"

Les cucurbiturils sont des oligomères cycliques constitués d'unités glycoluril. Le glycoluril **1** est un bicyclic préparé avec un rendement de 80 %, en une étape par une réaction de condensation d'1 équivalent de glyoxal **3** et de 2 équivalents d'urée **4** en milieu acide à 85 °C (schéma 18).⁴⁰

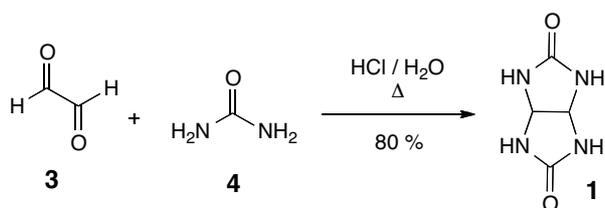


Schéma 18 : Préparation générale du glycoluril **1**

⁴⁰ Slezak F. B., Bluestone H., Magee T. A., Wotiz J. H., *J. Org. Chem.*, **1962**, 27, 2181-2183

En 1905, Behrend⁴¹ décrit que la condensation du glycoluril **1** en présence d'un excès de formaldéhyde en milieu acide génère un polymère après une série de précipitations (schéma 19).

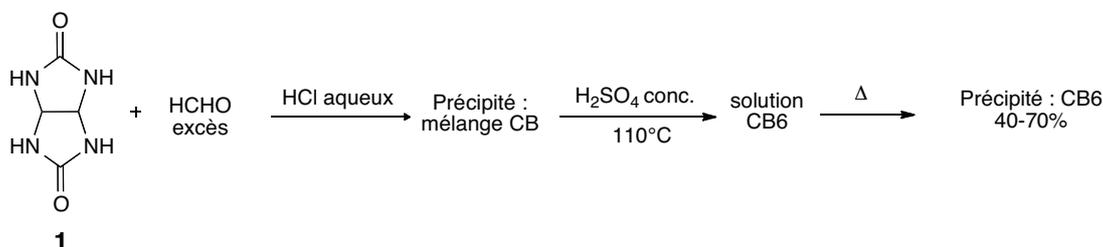


Schéma 19 : Procédé général de préparation du polymère de Behrend

La structure de ce précipité cristallin appelé polymère de "Behrend" n'a pas été déterminée à l'époque. Les auteurs ont montré que ce produit de formule brute $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{N}_7\text{O}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, et très probablement de nature polymérique, est à la fois très stable et capable de former des cocristaux (complexes) avec des composés tels que le permanganate de potassium (KMnO_4), le nitrate d'argent (AgNO_3), l'hydrate acide d'hexachloroplatine (H_2PtCl_6), le tétrachloroaurate de sodium (NaAuCl_4), et des colorants tels que le rouge de congo et le bleu de méthylène.

Il a fallu attendre plus de 75 ans pour que l'équipe de Mock rapporte en 1981 l'entière caractérisation de ce polymère.²³ Un complexe de cette molécule a pu être cristallisé en présence de CaSO_4 dans une solution d'acide sulfurique, et il a été analysé par diffraction des rayons X.

Cette technique a permis d'identifier sa structure comme étant un hexamère cyclique de diméthanoglycoluril, dont la cavité interne et les portails ont des tailles respectives de 5,5 Å et 4 Å (schéma 20).

⁴¹ Behrend R., Meyer E., Rusche F., *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **1905**, 339, 1-37

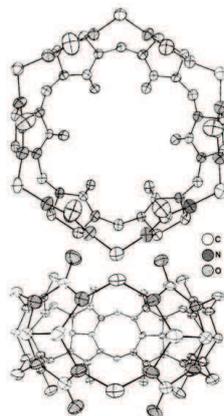


Schéma 20 : Représentation de la structure du CB6 déterminée par RX (sans CaSO₄)

Quelques années plus tard, des analogues structuraux de taille différente du CB6, appelés CB5, CB7, CB8 et CB10 ont pu être identifiés lors de la réaction de formation du CB6.⁴² Ils présentent respectivement 5, 7, 8 et 10 motifs glycolurils, et sont obtenus avec respectivement 10 %, 20 %, 10 % et 2 % de rendement.

L'équipe de Day a également rapporté en 2001 la synthèse sélective du CB6 et de ses différents analogues en fonction du solvant utilisé, de la quantité d'acide et de la température.⁴² En 2010, une synthèse de cucurbiturils a été réalisée par utilisation de micro-ondes, ce qui représente un immense progrès dans la chimie des cucurbiturils car cette technique permet d'accéder à ces couronnes en quelques minutes (en comparaison, 24 à 36 heures en conditions classiques de chauffage).⁴³

C) Mécanisme de formation des cucurbiturils

La formation du CB6 met en jeu une réaction remarquable qui implique, en une étape, la formation de 24 liaisons C-N, 6 cycles à 8 atomes et 12 ponts méthylène. Cette réaction a fait l'objet de nombreuses études depuis les années 2000. Il est important de souligner que les auteurs ont travaillé sur l'élucidation du mécanisme de formation de ces molécules-cages relativement tardivement après la découverte du premier cucurbituril en 1981.

⁴² Day A. I., Arnold A. P., Blanch R. J., Snushall B., *J. Org. Chem.*, **2001**, 66, 8094-8100

⁴³ Wheate N. J., Patel N., Sutcliffe O. B., *Future Med. Chem.*, **2010**, 2, 231-236

1) Premier mécanisme postulé

Jusqu'en 2001, le mécanisme postulé pour la formation des cucurbiturils implique la réactivité du glycoluril **1** présent sous forme de tétra-alcool **5**.⁴⁴ En milieu acide, le glycoluril **1** activé réagit avec le formaldéhyde pour générer le mono-alcool qui par trois réactions similaires conduit au tétra-alcool **5**. Le mécanisme est représenté dans le schéma 21.

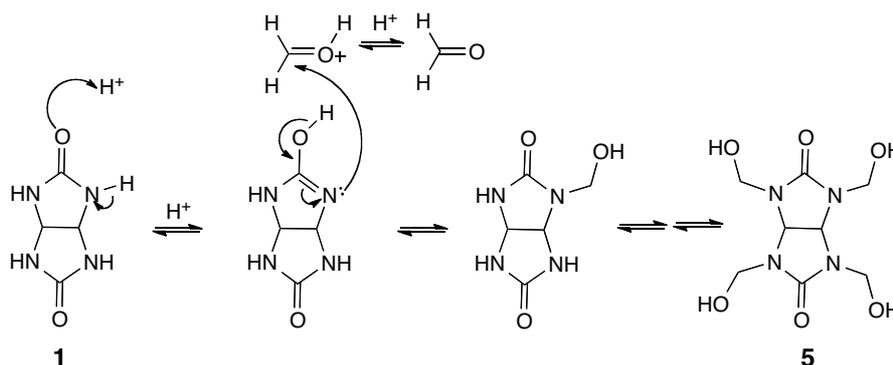


Schéma 21 : Formation des tétra-alcools dérivés du glycoluril

Cet intermédiaire tétra-alcool **5** est en équilibre, dans l'eau et en milieu acide, avec la forme oxapropylène, appelée communément forme diéther **6** (schéma 22). Ces intermédiaires tétra-alcool et diéther n'ont pas été isolés car ils réagissent rapidement en milieu acide pour conduire à la cyclisation.

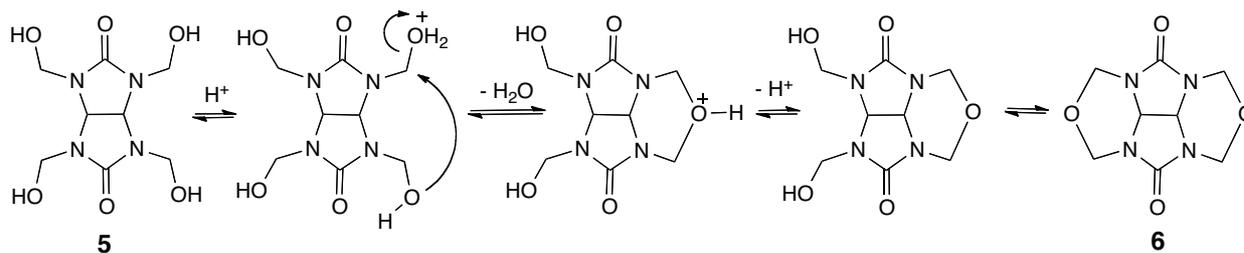
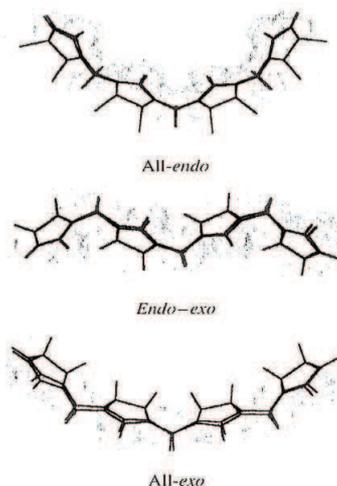


Schéma 22 : Equilibre tétra-alcool diéther (R = H)

L'équilibre entre le tétra-alcool **5** et le diéther **6** est réversible. Il faut noter que, sur un oligomère, la conformation "all-endo" présentant les protons vers l'extérieur est plus stable que celle *endo-exo* ou "all-exo" (schéma 23).

⁴⁴ Jansen K., Wego A., Buschmann H.-J., Schollmeyer E., Dopp D., *Designed Monomers and Polymers*, **2003**, 6, 43-55

Schéma 23 : Conformation "*all-endo*", *endo-exo* et "*all-exo*"

Cette conformation "*all-endo*" est l'équivalent de la forme C des dimères de glycoluril qui seront décrits dans la suite de ce manuscrit. Les liaisons hydrogène et les liaisons polarisées entre les groupements carbonyle et les protons favorisent la stabilisation de ce diéther "*all-endo*". De plus, seuls ces diéthers sont capables de conduire ultérieurement à la macrocyclisation en cucurbituril. Durant cette étape de formation du diéther, les composés *endo-exo* et "*all-exo*" peuvent aussi se former mais ceux-ci subissent des ruptures de liaisons pour conduire aux produits "*all-endo*" plus stable.

2) Deuxième mécanisme postulé

L'équipe de Day postule en 2001 un mécanisme de formation de diéther à l'origine de la formation de dimère, trimère, et oligomères de différentes tailles (schéma 24).⁴⁵ Le monodiéther **7** se formerait dans un premier temps en présence de formaldéhyde, et réagirait ensuite sur lui-même pour conduire au dimère **8**, puis au trimère et aux oligomères qui se cycliseraient en cucurbiturils.

⁴⁵ Day A. I., Blanch R. J., Coe A., Arnold A. P., *J. Inclusion Phenom. Macrocyclic Chem.*, **2002**, 43, 247-250

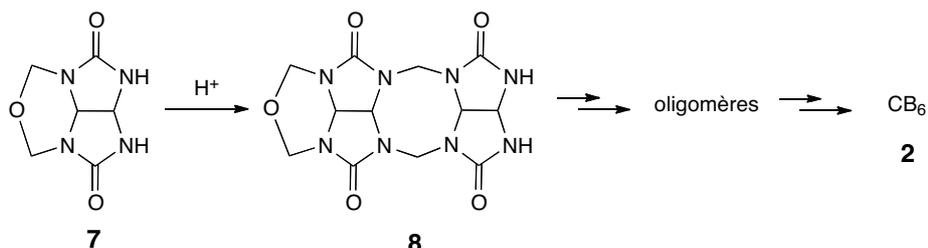


Schéma 24 : Deuxième mécanisme postulé dans la formation des cucurbiturils

Le mélange réactionnel est décrit comme étant constitué d'un mélange d'oligomères "*all-endo*" et "*all-exo*". Ces oligomères sont rapportés comme étant stables et thermodynamiquement favorisés pour la cyclisation en cucurbituril lorsqu'ils comportent 6 unités glycoluril en conformation "*all-endo*". Le CB6 apparaît alors comme le produit thermodynamiquement favorisé dans la réaction de formation des cucurbiturils.

L'équipe de Day a également isolé les CB5 à CB10, et a pu mettre en évidence qu'au sein du mélange de cucurbiturils issu de la réaction de 2 équivalents de formaldéhyde avec 1 équivalent de glycoluril en milieu acide à chaud, le CB6 se révèle être majoritaire (60 %) ; les CB5, CB7, CB8 et CB10 étant minoritaires (respectivement 10 %, 20 %, 10% et < 1 %). Ces proportions ont été déterminées par RMN du ^{13}C .⁴⁵

L'influence sur la distribution des composés obtenus en présence ou non de templates, avec différents acides et différentes quantités de glycoluril a été également étudié. Bien que ces variables influencent les résultats de formation des cucurbiturils, leur impact sur chaque étape individuelle du mécanisme de formation n'a pas été encore élucidé. Il a été déterminé qu'un milieu acide fort ($\text{HCl} > 5\text{M}$) permet la conversion des oligomères en cucurbiturils. Si la concentration en glycoluril est diminuée dans l'acide chlorhydrique concentré, le rendement en CB5 et CB6 est augmenté.

De plus, des fragmentations des oligomères sont possibles en conditions acides : le CB8, une fois formé, peut se réarranger en homologues plus petits (CB5 à CB7). Des homologues à 9 et 10 motifs glycoluril (CB9 et CB10) ont été observés (en RMN ^{13}C), lors de l'utilisation du paraformaldéhyde. Ils semblent se réarranger en homologues de plus petite taille, plus stables.

Cette équipe a également montré que des sels comme LiCl, NaCl, KCl, RbCl, CsCl et NH_4Cl influencent les rendements relatifs en CB5 à CB8 : par exemple, l'ion potassium K^+ favorise la formation du CB5 alors que l'ion césium Cs^+ favorise la formation de CB6. Ces

sels exercent leur influence lors de la transformation du polymère de Behrend en cucurbiturils. De la même façon, l'ajout d'*o*-carborane agit comme template pour la formation du CB7.⁴⁶ Des études théoriques suggèrent que l'ion H₃O⁺ agirait également comme un template lors de la synthèse des cucurbiturils.⁴⁷

3) Mise en évidence des dimères S et C

La formation et l'interconversion des dimères S et C dans les premières étapes de formation des cucurbiturils ont été étudiées.⁴⁸ Les dimères S et C portant des groupements terminaux *o*-xylylène et des esters (solubilisants) ont préalablement été synthétisés, par dimérisation en condition anhydre (chauffage dans ClCH₂CH₂Cl, acide *p*-toluènesulfonique). Ces dimères ont été nommés ainsi à la vue de leurs structures tridimensionnelles qui ressemblent aux lettres S et C (schéma 25). Les dimères C sont thermodynamiquement plus stables que les dimères S.

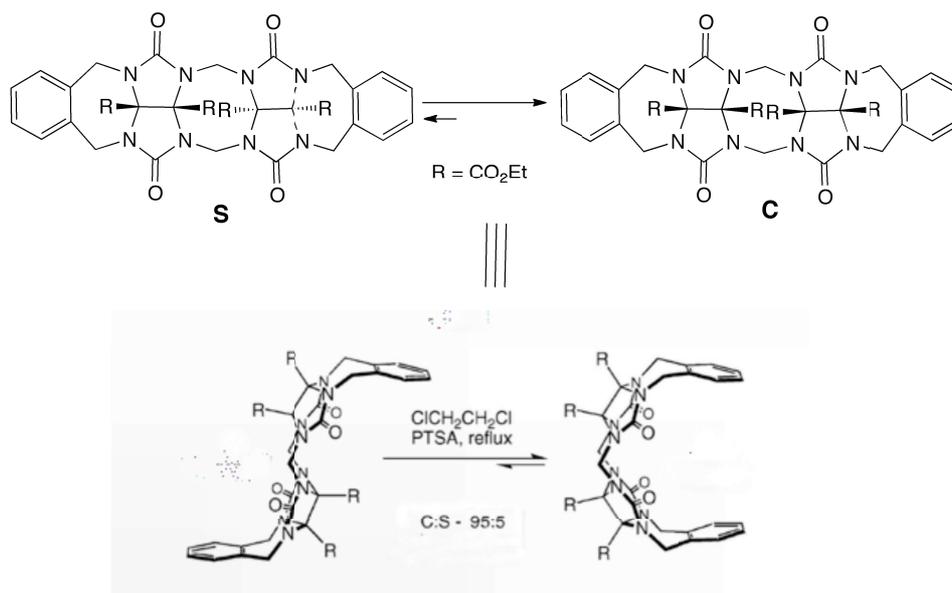


Schéma 25 : Equilibre des diastéréomères S et C (avec R = CO₂Et)

⁴⁶ Blanch R. J., Sleeman A. J., White T. J., Arnold A. P., Day A. I., *Nano Lett.*, **2002**, 2, 147-149

⁴⁷ Oh K. S., Yoon J., Kim K. S., *J. Phys. Chem. B*, **2001**, 105, 9726-9731

⁴⁸ a) Wu A., Chakraborty A., Witt D., Lagona J., Damkaci F., Ofori M. A., Chiles J. K., Fettinger J. C., Isaacs L., *J. Org. Chem.*, **2002**, 67, 5817-5830 ; b) Chakraborty A., Wu A., Witt D., Lagona J., Fettinger J. C., Isaacs L., *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, 124, 8297-8306

4) Confirmation du deuxième mécanisme réactionnel

La formation des dimères de glycoluril, intermédiaires de synthèse des cucurbiturils, a été mise en évidence en 2007.⁴⁹ Le glycoluril **1** subit une dimérisation en présence de formaldéhyde en milieu acide pour conduire à un mélange de deux dimères diastéréomères **2S** et **2C**. Ces dimères sont impliqués dans une oligomérisation permettant la formation du polymère de Behrend **9** qui possède un grand nombre de diastéréomères selon l'orientation des atomes d'hydrogène en position équatoriale. D'après les auteurs, ce polymère convertirait alors ses sous-unités **S** en sous-unités **C**, probablement sous l'influence de templates (des cations tels que H^+), afin de former un oligomère **9** prêt à subir une macrocyclisation en cucurbituril (schéma 26).

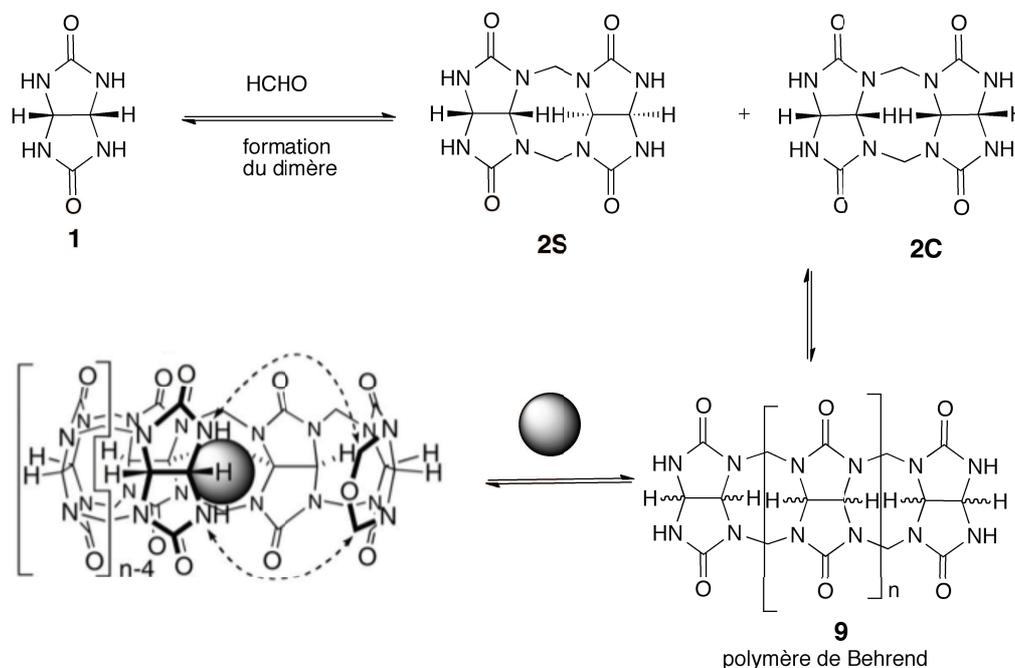


Schéma 26 : Mécanisme proposé pour la formation de cucurbiturils

Jusqu'en 2008, ce mécanisme (schéma 26) est resté à l'état de postulat. Les oligomères de différentes tailles, tous de forme **C** (schémas 27), ont alors été isolés et cristallisés, ce qui a permis de confirmer ce mécanisme.⁵⁰

⁴⁹ Liu S., Kim K., Isaacs L., *J. Org. Chem.*, **2007**, 72, 6840-6847

⁵⁰ Huang W.-H., Zavalij P. Y., Isaacs L., *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, 130, 8446-8454

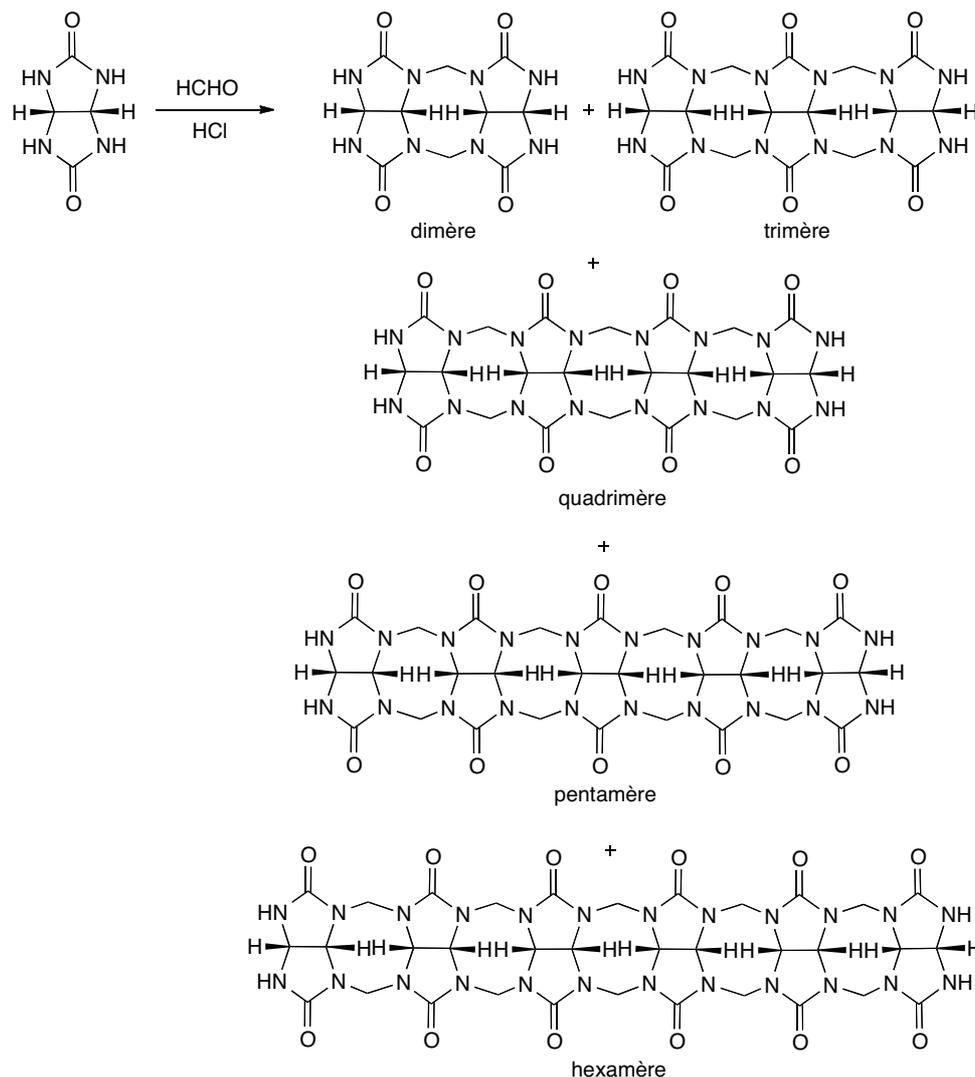


Schéma 27 : Formation des oligomères C (dimère à hexamère)

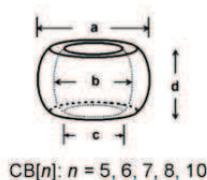
Les oligomères à 7 ou 8 unités glycolurils n'ont pas été isolés. Les auteurs suggèrent que les oligomères de 2 à 6 unités de forme C, subissent ensuite une cyclisation intramoléculaire directe des deux extrémités "bout à bout".

D) Propriétés physico-chimiques générales des cucurbiturils

1) Taille des cucurbiturils

Les différents cucurbiturils (CB5 à CB10) présentent une hauteur commune de 9,1 Å, mais leur largeur équatoriale (diamètre de la cavité interne) varie de façon évidente avec la

taille de la couronne. Les diamètres internes et ceux des portails augmentent d'environ 1,5 Å en passant à l'homologue supérieur. Les portails d'accès à la cavité hydrophobe sont plus étroits de 2 Å par rapport à la cavité elle-même, ce qui confère un caractère constrictif à la couronne et qui produit une réelle barrière stérique pour l'association et la dissociation d'éléments dans la couronne.⁵¹ A titre de comparaison, la taille de la cavité des CB6, CB7 et CB8 est semblable à celle des α -, β - et γ -cyclodextrines.⁵² Le tableau 2 résume quelques caractéristiques des différents cucurbiturils et des cyclodextrines.



	M (g.mol ⁻¹)	a (Å)	b (Å)	c (Å)	d (Å)	V. cavité (Å ³)	Sol ^{té} dans l'eau (mM)
CB5	830	13,1	4,4	2,4	9,1	82	20-30
CB6	996	14,4	5,8	3,9	9,1	164	0,018
CB7	1163	16	7,3	5,4	9,1	279	20-30
CB8	1329	17,5	8,8	6,9	9,1	479	<0,01
CB10	1661	18,7- 21	10,7- 12,6	9-11	9,1	870	-
α - CD	972	-	5,3	4,7	7,9	174	149
β -CD	1135	-	6,5	6	7,9	262	16
γ -CD	1297	-	8,3	7,5	7,9	427	178

Tableau 2 : Dimensions et propriétés physiques des CB et des α -, β - et γ -cyclodextrines^{53, 54}

2) Propriétés physico-chimiques

La faible solubilité des cucurbiturils limite leur utilisation. En effet, le CB6 et le CB8 sont pratiquement insolubles dans l'eau ($< 10^{-5}$ M) alors que le CB5 et le CB7 le sont

⁵¹ Marquez C., Hudgins R. R., Nau W. M., *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, 126, 5806-5816

⁵² Szejtli J., *Pure Appl. Chem.*, **2004**, 76, 1825-1845

⁵³ Lagona J., Mukhopadhyay P., Chakrabarti S., Isaacs L., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, 44, 4844-4870

⁵⁴ Day A. I., Blanch R. J., Arnold A. P., Lorenzo S., Lewis G. R., Dance I., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, 41, 275-277

modestement ($2,3 \cdot 10^{-2}$ M, ce qui est comparable à la solubilité des β -cyclodextrines qui est de $1,6 \cdot 10^{-2}$ M).

De la même façon que sur une fonction urée, les groupements carbonyle des portails des cucurbiturils sont des bases faibles : le pKa de l'acide conjugué du CB6 est de 3,02. Il en résulte que la solubilité des CB5-8 augmente considérablement dans l'acide concentré (61 mM pour le CB6 dans HCOOH/H₂O:1/1, 60 mM pour le CB5, 700 mM pour le CB7 et 1,5 mM pour le CB8 dans l'acide chlorhydrique 3 M).⁵⁵

Tous les cucurbiturils sont solubles dans des solutions aqueuses qui contiennent des ions métalliques alcalins. En effet, les ions Na⁺ par exemple, en se liant au niveau des portails constitués par les groupements carbonyles des fonctions urée, permettent de solubiliser ces composés dans des solutions alcalines. Par exemple, la solubilité du CB6 augmente considérablement dans les solutions aqueuses de Na₂SO₄ (66 mM), de LiCl (0,94 mM), de KCl (37 mM), de CsCl (59 mM) et de CaCl₂ (70 mM).

Par ailleurs, les CB5 à CB7 ont une stabilité thermique très élevée : des études par chauffage jusqu'à 370°C n'ont montré aucune dégradation.⁵² A l'inverse, les CB8 et CB10 se dégradent, à haute température, en analogues plus petits (CB5 à CB7).

3) Propriétés d'encapsulation

a) Thermodynamique de complexation

Le CB6 est une base faible protonable en milieu moyennement acide. Ainsi, lorsque les études de complexation sont menées en milieu acide fort (par exemple HCOOH/H₂O:1/1), le proton (H⁺) entre en compétition avec l'invité.

Une comparaison de l'affinité du CB6 et de celle de l'éther couronne [18]crown-6 envers plusieurs cations mono et divalents est donnée dans le tableau 3. Le CB6 montre une

⁵⁵ a) Buschmann H. J., Jansen K., Meschke C., Schollmeyer E., *J. Solution Chem.*, **1998**, 27, 135-140 ; b) Jansen K., Buschmann H. J., Wego A., Dopp D., Mayer C., Drexler H. J., Doldt H. J., Schollmeyer E., *J. Inclusion Phenom. Macrocyclic Chem.*, **2001**, 39, 357-363

affinité plus grande que le [18]crown-6 pour tous les cations à l'exception du Ba^{2+} .⁵⁶ Comme l'équilibre de liaison au métal est en compétition avec la protonation, il paraît logique que les valeurs de log K de liaison au métal diminuent quand l'acidité de la solution augmente.

	Li^+	Na^+	K^+	Rb^+	Ca^{2+}	Sr^{2+}	Ba^{2+}
Diamètre (Å)	1,2	1,9	2,6	2,9	1,9	2,3	2,7
CB6	2,38	3,23	2,79	2,68	2,80	3,18	2,83
[18]crown-6	-	0,80	2,03	1,56	< 0,5	2,72	3,87

Tableau 3 : Log K déterminés pour la complexation de cations monovalents et divalents avec le CB6 et l'éther couronne [18]crown-6 dans $\text{HCOOH} / \text{H}_2\text{O}$ (1:1) à 25°C

b) Interactions des cucurbiturils avec des composés organiques positivement chargés

Les études de complexation rapportées dans la littérature ont été menées en présence d'ions alkylammoniums. Tout d'abord, la cavité du CB6 constitue, en RMN, une région à champ fort et les changements de déplacements chimiques de 1 ppm des protons du cucurbituril sont communs (blindages). Les régions à l'extérieur des portails constitués par les groupements carbonyle des fonctions urée sont faiblement blindées. De plus, les processus d'échange dynamique entre la couronne libre et la couronne et son invité se font lentement à l'échelle de temps RMN, ce qui permet d'observer simultanément la couronne libre et la couronne avec son invité (schéma 28).

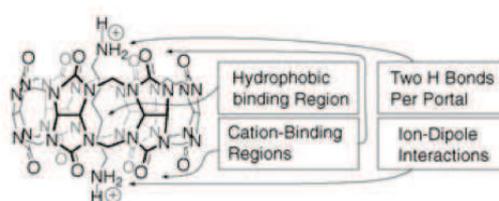


Schéma 28 : Régions de liaison du CB6 (complexe hexanediammonium@CB6)

⁵⁶ a) Mock W. L., Shih N.-Y., *J. Org. Chem.*, **1986**, *51*, 4440-4446 ; b) Mock W. L., Shih N.-Y., *J. Org. Chem.*, **1983**, *48*, 3618-3619 ; c) Mock W. L., Shih N.-Y., *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 4706-4710 ; d) Mock W. L., Shih N.-Y., *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, *111*, 2697-2699

Mock et son équipe ont mis en évidence, par une série d'expériences de compétition en RMN du proton, que les amines protonées se lient très fortement au CB6 dans un mélange HCOOH / H₂O 1:1. Une sélection de résultats est donnée dans le tableau 4.⁵⁶

Entrée	Amine	K _a [M ⁻¹]
1	NH ₃	83
2	H ₂ N(CH ₂) ₅ CH ₃	2300
3	H ₂ N(CH ₂) ₅ CH ₂ OH	1200
4	H ₂ N(CH ₂) ₅ CH ₂ NH ₂	2 800 000
5	cyclopropyl-CH ₂ NH ₂	15 000
6	cyclobutyl-CH ₂ NH ₂	370 000
7	cyclopentyl-NH ₂	330 000
8	cyclohexyl-CH ₂ NH ₂	110 000
9	4-MeC ₆ H ₄ CH ₂ NH ₂	320
10	3-MeC ₆ H ₄ CH ₂ NH ₂	0
11	2-MeC ₆ H ₄ CH ₂ NH ₂	0
12	H ₂ N(CH ₂) ₅ NH ₂	2 400 000
13	H ₂ N(CH ₂) ₂ S(CH ₂) ₂ NH ₂	420 000
14	H ₂ N(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ NH ₂	5300

Tableau 4 : Constantes d'association mesurées pour le CB6 en présence d'une variété d'amines dans un mélange H₂O / HCOOH 1:1 à 40°C.

Tout d'abord, le CB6 complexe l'ammoniac avec une constante K de 83 M⁻¹ (entrée 1). De plus, nous pouvons déduire que le remplacement du groupement méthyle terminal de la *n*-hexylamine par un groupement aminé entraîne une liaison 1200 fois plus forte (entrées 2 et 4 du tableau), tandis que la substitution de cet atome d'hydrogène par un groupement hydroxyle (entrée 3) ne provoque pas de stabilisation du complexe. Pour ces auteurs, cette grande spécificité des cucurbiturils pour les ions diammonium traduit un phénomène d'attraction électrostatique ion-dipôle. Concrètement, les ions diammonium avec une chaîne alkyle entre les deux amines entraînent la formation de complexes plus stables car les deux groupements ammonium se placent au niveau des portails et interagissent avec les groupements carbonyle de la molécule-cage. Dans le cas d'une mono-amine, les complexes

d'encapsulation sont moins stabilisés car un portail interagit avec l'ammonium et l'autre conserve son interaction avec les ions du milieu.

Le CB6 est également sélectif de la taille de ses invités : ainsi il forme des complexes stables avec les amines substituées par un cyclobutyle ou un cyclopentyle (entrées 6 et 7), alors que les analogues cyclopropyle et cyclohexyle (entrées 5 et 8) ne sont pas encapsulés.

Le CB6 encapsule également sélectivement certaines molécules en fonction de leur forme : par exemple, l'amine cyclopentylique (entrée 7) et la 4-méthylbenzylamine (entrée 9) ont les mêmes volumes d'inclusion (respectivement 86 et 89 Å), mais la première se lie 1000 fois plus fortement. De plus, la 4-méthylbenzylamine est encapsulée dans le CB6 alors que ses isomères *ortho* et *méta* n'ont pas d'affinité pour cette couronne (entrées 10 et 11).

Enfin, le CB6 reconnaît sélectivement les groupes fonctionnels. Par exemple, la cadavérine (entrée 12) se lie 6 fois plus que le composé soufré (entrée 13), qui lui-même se lie 79 fois plus que le composé oxygéné (entrée 14). Cette observation est expliquée par les auteurs par un effet de solvatation qui opère principalement sur les invités non complexés : l'atome d'oxygène a une hydrophilie intrinsèque plus grande que l'atome de soufre, et le groupement méthylène est plus hydrophobe qu'un thioéther.

Une autre étude sur l'encapsulation des alkylamines et des alcanes diamines met en évidence l'influence de la longueur de la chaîne des amines sur l'affinité de liaison avec le CB6. Ainsi, le CB6 a une affinité maximale pour la butylamine, la pentanediamine et l'hexanediamine.^{56a}

En conclusion, les alcanediammoniums qui possèdent une chaîne carbonée à 6 atomes entre les deux amines protonées, provoquent une stabilisation optimale du complexe d'encapsulation formé avec le CB6 ($K_a = 2\,800\,000\text{ M}^{-1}$).

c) Modes de liaison du complexe cucurbituril-invité

Mock et Shih ont décrit deux modes de liaison possibles au CB6 pour un invité de type ion ammonium **G** : la formation d'un complexe d'inclusion et d'un complexe d'exclusion ($\text{CB6} \cdot \text{GH}^+_{\text{in}}$ et $\text{CB6} \cdot \text{GH}^+_{\text{out}}$) (schéma 29).^{56a} L'équilibre entre ces deux complexes dépend principalement de la taille et de la forme des groupements alkyle de l'ion ammonium.

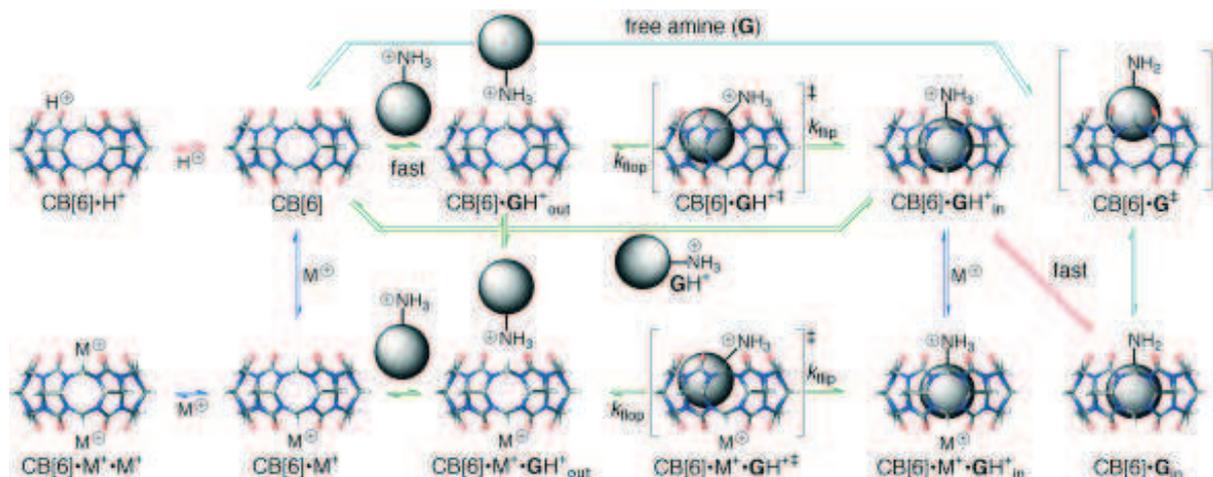


Schéma 29 : Aspects mécanistiques de reconnaissance par le CB6 ^{56a}

(flèche rouge : protonation ; flèche bleue : liaison à un cation ; flèche verte : liaison à un ammonium ; flèche bleue claire : liaison à une amine, M = Na⁺ ou autre ion)

L'encapsulation de l'ion ammonium de la *para*-méthylbenzylamine dans le CB6 a été étudiée par spectroscopie UV-visible. La cinétique observée ne peut pas être uniquement expliquée par un simple équilibre entre le CB6, l'ammonium et le complexe CB6.ammonium. En effet, ces auteurs postulent la présence de deux complexes : un premier résultant d'un pré-équilibre rapide avec le CB6 et un second représentant le complexe d'inclusion CB6.GH⁺_{in} (observé en spectroscopie). Nau et son équipe ont récemment suggéré que l'état de transition reliant le complexe d'exclusion à celui d'inclusion peut être expliqué par un mécanisme de type "flip-flop" dans lequel les groupements alkyle de l'ion ammonium pivotent à l'intérieur de la cavité sans casser les liaisons hydrogène des groupements NH de l'ion avec les groupements carbonyle des fonctions urée du CB6.⁵⁷

d) Variation du pH

La complexation du CB6 avec la cyclohexylméthylamine (entrée 8 du tableau 4) en fonction du pH, de la température (25-72°C), du type et de la concentration en cations utilisés a été étudiée.^{51, 56d}

Les auteurs observent que les valeurs de Ka du complexe cyclohexylméthylamine@CB6 restent constantes dans la région comprise entre le pKa de

⁵⁷ Marquez C., Nau W. M., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2001**, 40, 3155-3160

l'acide conjugué du CB6 ($pK_a = 3,02$) et celui de l'amine (10,50). A des valeurs de pH supérieures et inférieures, la constante d'association K_a diminue pour deux raisons : la compétition entre les protons et l'ion ammonium pour le CB6 ; et la déprotonation du complexe $CB6.amineH^+$ qui conduit au complexe $CB6.amine$. Les vitesses d'échange augmentent considérablement dans la région du pK_a de l'amine et de celui du complexe $CB6.amineH^+$ (11,75). Ces changements peuvent être expliqués par l'implication de l'amine libre dans les processus d'entrée et de sortie. Ainsi, de nouveaux états de transition ont été inclus aux équilibres (schéma 29) pour tenir compte du fait que l'entrée et la sortie de l'amine libre dans CB6 sont plus rapides que celles de son équivalent ammonium (vitesses d'entrée et de sortie respectivement 18 et 300 fois supérieures).

Ces résultats sont très importants pour le développement de machines moléculaires basées sur les cucurbiturils. En effet, ils indiquent que non seulement la complexation peut être activée ou inhibée par des changements de pH, mais aussi que la vitesse peut être modifiée (augmentée ou diminuée).

II. Cucurbiturils dits "de 2^{ème} génération"

Les applications chimiques des cucurbiturils dits "de première génération" sont limitées en raison de leur faible solubilité dans la plupart des solvants organiques et dans l'eau.

Pour palier à ce problème, la substitution par différents groupements peut être envisagée afin de modifier la solubilité des cucurbiturils, en milieu organique ou aqueux. Trois méthodes générales peuvent être envisagées pour réaliser cette fonctionnalisation, et obtenir des cucurbiturils dits "de 2^{ème} génération" : ⁵⁸

Méthode 1 : elle utilise des unités glycoluril **10** portant des substituants R en position équatoriale. Leurs réactions en présence de formaldéhyde devraient conduire à des cucurbiturils **11** fonctionnalisés au niveau de cette position (schéma 30).

⁵⁸ Kim K., Selvapalam N., Ko Y. H., Park K. M., Kim D. and Kim J., *Chem. Soc. Rev.*, **2007**, 36, 267-279

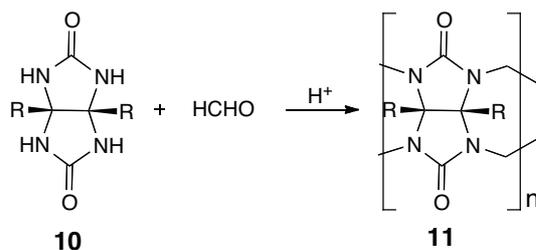


Schéma 30 : Première méthode pour accéder à des cucurbiturils fonctionnalisés

Méthode 2 : la condensation d'unités glycoluril **1** en présence d'aldéhydes différents du formaldéhyde devrait permettre d'introduire des groupements R_1 au niveau des ponts méthylène du cucurbituril **12** (schéma 31).

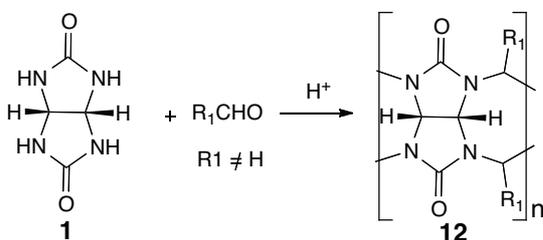


Schéma 31 : Deuxième méthode pour accéder à des cucurbiturils fonctionnalisés

Méthode 3 : la fonctionnalisation directe d'un cucurbituril **13** au niveau équatorial peut être envisagée par une réaction avec $K_2S_2O_8$ (schéma 32).

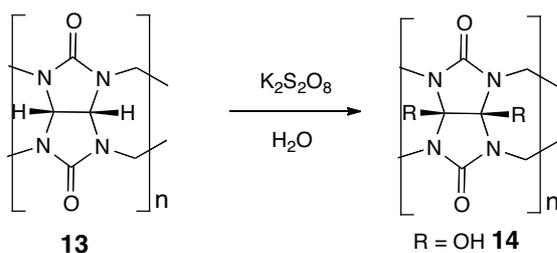


Schéma 32 : Troisième méthode pour accéder à des cucurbiturils fonctionnalisés

Au cours de ce travail de thèse, nous nous sommes particulièrement intéressés à l'étude de la voie 1. Nous distinguerons les cucurbiturils homogènes constitués d'unités glycoluril toutes fonctionnalisées de façon identique, des cucurbiturils mixtes constitués d'unités glycoluril différemment fonctionnalisées. Les paragraphes suivants font un état des résultats de la littérature.

A) Cucurbiturils homogènes

1) Le décaméthylcucurbit[5]uril (CB5Me10)

L'auto-assemblage du diméthylglycoluril **15** et du formaldéhyde dans un mélange eau-acide chlorhydrique à chaud a permis d'obtenir le pentamère cyclique CB5Me10 **16** avec 16 % de rendement (schéma 33). C'est le premier cucurbituril fonctionnalisé rapporté dans la littérature.^{59, 24}

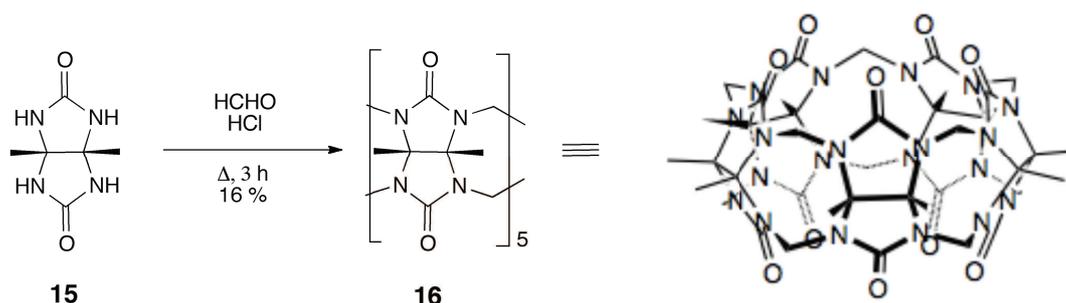


Schéma 33 : CB5Me10 obtenu à partir du diméthylglycoluril

2) Les cyclohexylcucurbiturils : CB*5 et CB*6

La synthèse des cyclohexylcucurbiturils, qui sont constitués uniquement d'unités cyclohexylglycoluril et dont l'abréviation est CB*5 et CB*6, a été publiée en 2001.⁶⁰

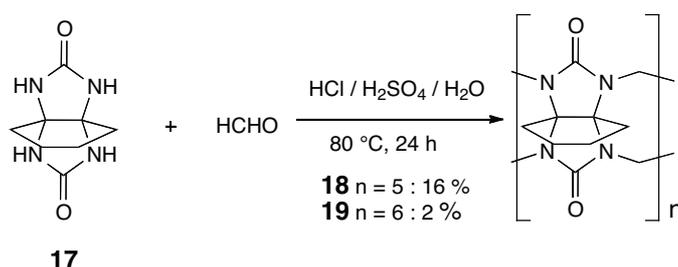


Schéma 34 : Synthèse des CB*5 et CB*6

⁵⁹ Flinn A., Hough G. C., Stoddart J. F., Williams D. J., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1992**, 31, 1475-1477

⁶⁰ Zhao J., Kim H.-J., Oh J., Kim S.-Y., Lee J. W., Sakamoto S., Yamaguchi K., Kim K., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2001**, 40, 4233-4235

La réaction du cyclohexylglycoluril **17** avec le formaldéhyde en milieu acide conduit, après chauffage à 80°C pendant 24 heures, à un mélange de cucurbiturils à 5 et 6 motifs glycoluril substitués par des groupements cyclohexyle. Les composés CB*5 **18** et CB*6 **19** sont formés dans un rapport 8 / 1 en faveur du CB*5. Après plusieurs dissolutions et cristallisations fractionnées, les composés **18** et **19** ont été isolés avec respectivement 16 % et 2 % de rendement (schéma 34).

Les analyses par diffraction des rayons X de ces cucurbiturils confirment les structures avec respectivement cinq et six groupements cyclohexyle au niveau équatorial et orientés vers l'extérieur de la couronne (schéma 35). Les portails et la taille des cavités sont similaires à ceux du CB5 et du CB6 (CB*5 : cavité 4 Å, portail 2,5 Å ; CB*6 : cavité 5,4 Å, portail 4 Å).

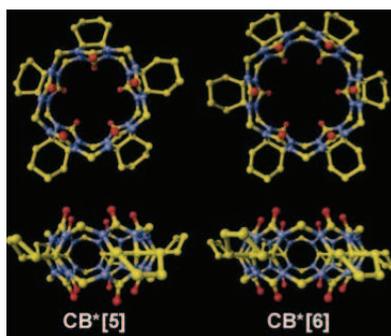


Schéma 35 : Représentation d'un cliché RX de CB*5 et CB*6

L'une des propriétés remarquables de ces nouveaux dérivés est leur grande solubilité dans l'eau. En effet, les auteurs rapportent que le composé **19** est soluble à 264 g L⁻¹ et que le CB*5 **18** l'est à 220 g L⁻¹. Ces composés sont également solubles dans le méthanol, le DMSO, et de façon moins marquée dans l'éthanol, le DMF et l'acétonitrile. De façon très étonnante, les CB*5 et CB*6 sont tous les deux plus solubles dans l'eau (2.10¹ mol L⁻¹) que dans les solvants organiques (au maximum 3.10⁻¹ mol L⁻¹). La solubilité dans l'eau du CB*6 est comparable à celle de l' α -cyclodextrine (149 mM). Cette remarquable solubilité a permis d'entreprendre des études d'encapsulation dans l'eau de différents composés.

L'intérêt de l'hydrosolubilité du CB*6 a également été illustré par la formation d'un complexe stable avec l'acétylcholine dans l'eau (schéma 36).⁶⁰ Le groupement

triméthylammonium de ce neurotransmetteur se positionne à l'extérieur du cucurbituril, au niveau du portail, alors que le reste de la molécule rentre dans la cavité. Par ailleurs, la choline **21** montre peu d'interactions avec le CB*6. Ce cucurbituril se comporte comme un récepteur artificiel capable de différencier la choline de l'acétylcholine dans l'eau. Ce résultat pourrait avoir un certain nombre d'applications dans le domaine des neurosciences. Cette application sera abordée dans le dernier paragraphe de ce chapitre.

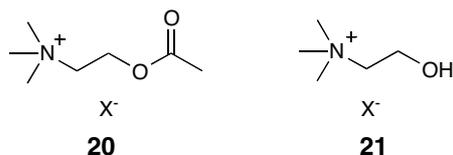


Schéma 36 : Structure de l'acétylcholine **20** et de la choline **21**

Peu d'explications sont données par les auteurs quant à la remarquable hydrosolubilité des cyclohexylcucurbiturils. Les groupements cyclohexyle, en se positionnant à l'extérieur de la couronne, entraînent vraisemblablement une modification de la taille des portails qui interagissent par conséquent de façon différente avec les molécules d'eau. Cette hypothèse expliquerait ainsi la meilleure solubilité dans l'eau des composés **18** et **19** par comparaison aux cucurbiturils de 1^{ère} génération.

3) Les perhydroxycucurbiturils

Les perhydroxycucurbiturils, CB(OH)_n, sont les premiers cucurbiturils synthétisés par fonctionnalisation directe à partir d'un cucurbituril.⁶¹ La réaction des différents CB_n (n = 5 à 8) en présence d'un excès de K₂S₂O₈ dans l'eau conduit aux perhydroxycucurbiturils **22** à **25**. Le rendement de la réaction est de 40-45 % pour le CB₅(OH)₁₀ et le CB₆(OH)₁₂ et inférieur à 5 % pour le CB₇(OH)₁₄ et le CB₈(OH)₁₆. La synthèse est représentée dans le schéma 37.

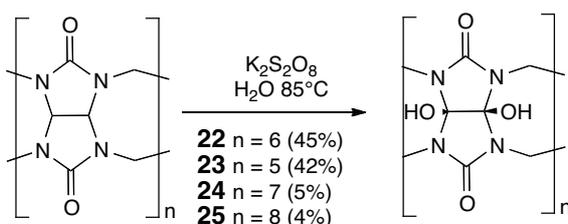


Schéma 37 : Synthèse des perhydroxycucurbiturils

⁶¹ Jon S. Y., Selvapalam N., Oh D. H., Kang J.-K., Kim S.-Y., Jeon Y. J., Lee J. W., Kim K., *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 10186-10187

Les auteurs suggèrent un mécanisme radicalaire, le persulfate de potassium ($K_2S_2O_8$) générant des radicaux hydroxyles.

Une hydroxylation partielle sur les cucurbiturils est possible mais la réaction ne semble pas contrôlable et conduit à un mélange de produits hydroxylés.

Les dérivés hydroxylés obtenus sont peu solubles dans l'eau et solubles dans le DMSO et modérément solubles dans le DMF, ce qui a permis des fonctionnalisations ultérieures (réactions d'acylation et d'alkylation notamment).⁵⁷

4) Autres cucurbiturils homogènes connus

a) Cucurbiturils inversés (*i*CB)

L'équipe de Kim a rapporté en 2005 la synthèse, la caractérisation et les propriétés de reconnaissance des composés CB6 et CB7 inversés (*i*CB6 **26** et *i*CB7 **27**) qui se distinguent des CB6 et CB7 par une unité glycoluril dirigée vers l'intérieur de la cavité (schéma 38).⁶²

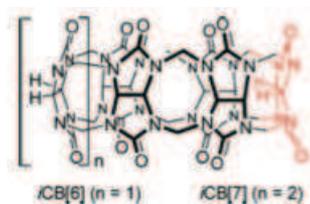


Schéma 38 : *i*CB6 **26** et *i*CB7 **27**

Ces deux composés sont des produits cinétiques qui se forment au cours de la réaction de formation des CB5 à CB10 avec de très faibles rendements (respectivement 0,4 % et 2 %). Une fois isolés, ils ont été remis en réaction dans le DCl concentré et à chaud et ont conduit à un mélange de CB5 à CB7.

⁶² Isaacs L., Park S.-K., Liu S., Ko Y. H., Selvapalam N., Kim Y., Kim H., Zavalli P. Y., Kim G.-H., Lee H.-S., Kim K., *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 18000-18001

b) *Nor-seco* cucurbiturils (*ns*-CB10 et *ns*-CB6)

En utilisant du paraformaldéhyde en quantité plus faible que le formaldéhyde (1,6 équivalents au lieu de 2), l'équipe d'Isaacs a isolé en 2006 le *nor-seco* cucurbit[10]uril **28** avec 15 % de rendement et en 2008 le *nor-seco* cucurbit[6]uril **29** avec 3 % de rendement. (schéma 39).⁶³ La structure de ces composés a été identifiée par diffraction des rayons X.

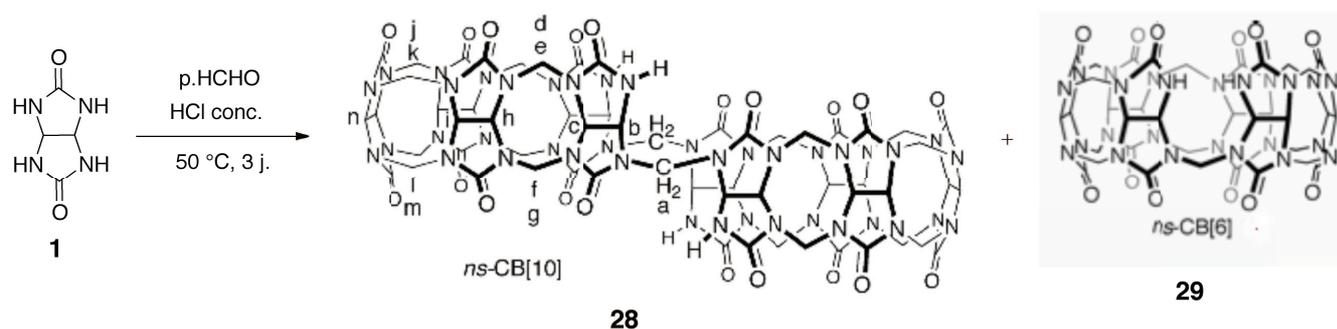


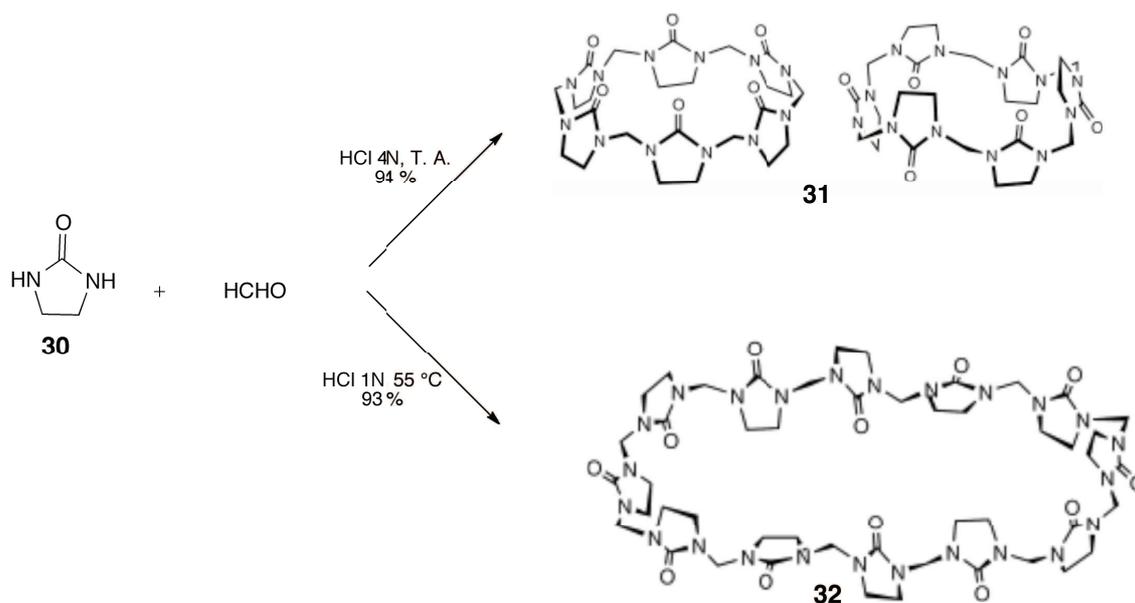
Schéma 39 : Synthèse des *ns*-CB

c) Hémicucurbiturils

Les hémicucurbiturils sont obtenus par condensation de l'éthylèneurée **30** (analogue monocyclique du glycoluril) sur le formaldéhyde en milieu acide.⁶⁴ La réaction à température ambiante dans l'acide chlorhydrique 4N conduit à l'hémicucurbit[6]uril **31** avec 94 % de rendement. Dans l'acide chlorhydrique plus dilué (1N) à 55 °C, l'hémicucurbit[12]uril **32** est formé avec 93 % de rendement (schéma 40).

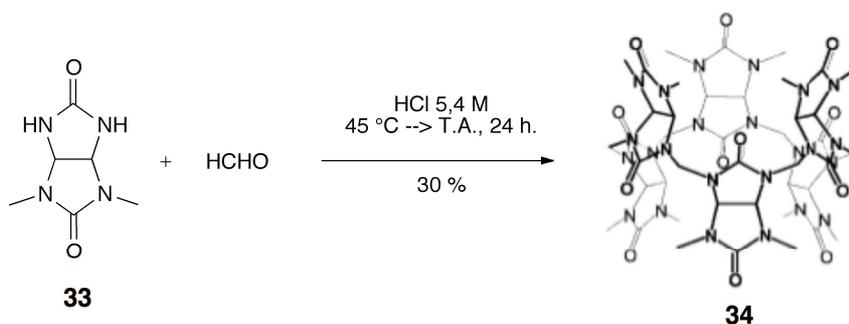
⁶³ Huang W.-H., Liu S., Zavalij P. Y., Isaacs L., *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 14744-14745 ; b) Huang W.-H., Zavalij P. Y., Isaacs L., *Org. Lett.*, **2008**, *10*, 2577-2580 ; c) Huang W.-H., Zavalij P. Y., Isaacs L., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, *46*, 7425-7427

⁶⁴ Miyahara Y., Goto K., Oka M., Inazu T., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, *43*, 5019-5022



d) Bambus[6]uril (BU6)

Le bambus[6]uril **34** est un hexamère cyclique constitué des motifs structuraux des cucurbiturils et qui présente la conformation des hémicucurbiturils. Il est obtenu, par la condensation équimolaire du 2,4-diméthylglycoluril **33** et du formaldéhyde, dans l'acide chlorhydrique, avec 30 % de rendement (schéma 41).⁶⁵



⁶⁵ Svec J., Necas M., Sindelar V., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2010**, 49, 2378-2381

e) Autres analogues de cucurbiturils

Malgré les succès des synthèses précédentes, aucune approche générale de synthèse de dérivés de cucurbiturils permettant de contrôler la taille et la fonctionnalisation, n'a été rapportée. En se basant sur les études mécanistiques, plusieurs équipes ont émis l'hypothèse selon laquelle la combinaison de squelettes glycoluril contenant des fonctions urée libres et d'éthers cycliques conduirait à une cyclisation hétéromérique qui permettrait de contrôler la réaction de fonctionnalisation et donc la formation de dérivés de CB.

C'est pourquoi l'équipe d'Isaacs s'est intéressée en 2006 à la synthèse d'analogues de cucurbiturils incorporant au sein d'un macrocycle de type CB5, CB6 ou CB7, un motif (bis)phthalhydrazide.⁶⁶ Ces analogues de cucurbiturils sont synthétisés à partir d'oligomères de glycolurils sous forme diéther (**35**, **36**, **37**), en présence de (bis)phthalhydrazide **38**, dans l'acide sulfonique à chaud. Les motifs glycoluril sont substitués au niveau équatorial par des groupements ester (R = CO₂Et). Les trois analogues de cucurbiturils, **39**, **40** et **41**, ont été obtenus à partir des différents diéthers avec des rendements respectifs de 6 %, 78 % et 67 % (schéma 42).

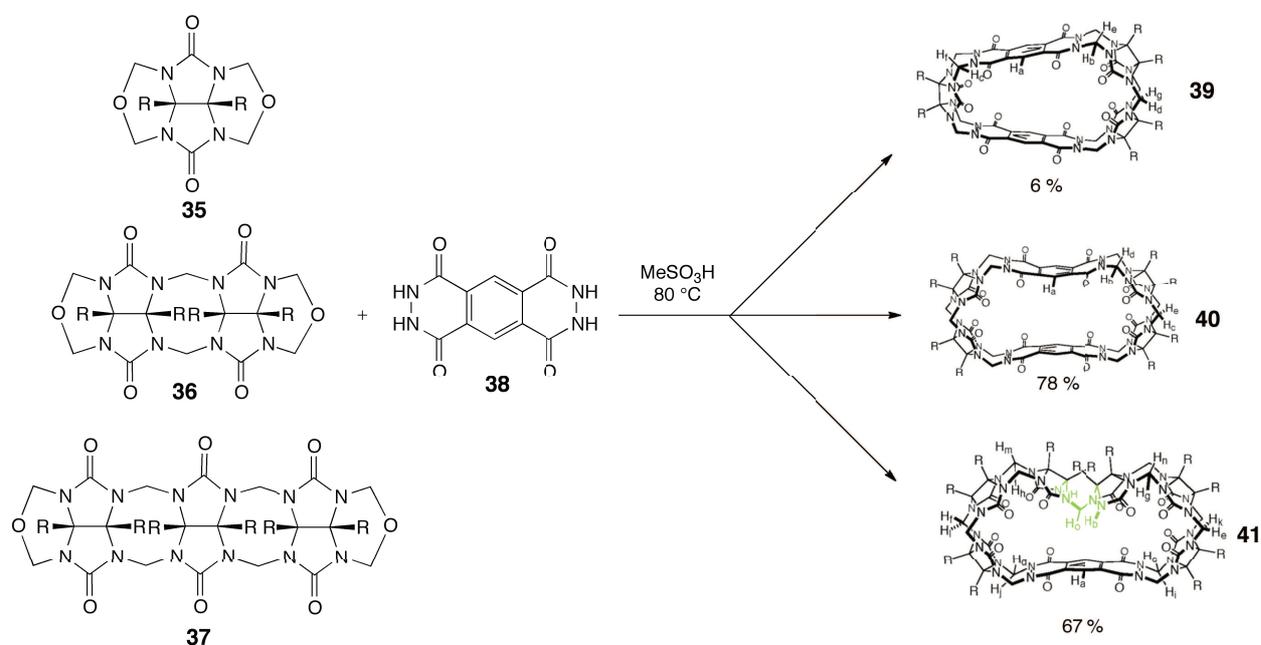


Schéma 42 : Synthèse d'analogues de cucurbiturils

⁶⁶ Lagona J., Fettinger J. C., Isaacs L., *J. Org. Chem.*, **2005**, *70*, 10381-10392

La structure des composés **39** à **41** ressemble à celle des cucurbiturils. La capacité à agrandir la taille de la cavité, grâce au contrôle réactionnel du nombre de motifs dans la couronne, pourrait permettre différentes applications, notamment dans le domaine de la reconnaissance moléculaire.

B) Cucurbiturils mixtes

Les cucurbiturils mixtes sont, des cucurbiturils dont les groupements glycolurils ne sont pas tous identiquement substitués au niveau équatorial.

1) Le diphenylcucurbit[6]uril (CB6Ph₂)

Le premier cucurbituril non symétrique a été synthétisé par Nakamura en 2002 et comporte 5 motifs glycoluril et 1 motif diphenylglycoluril.⁶⁷ Le diphenylcucurbit[6]uril (CB6Ph₂) **42** a été préparé par co-oligomérisation du glycoluril disubstitué par des groupements phényle **43**, du glycoluril **1** et du formaldéhyde, en présence d'acide sulfurique, avec un rendement de 30 % (schéma 43).

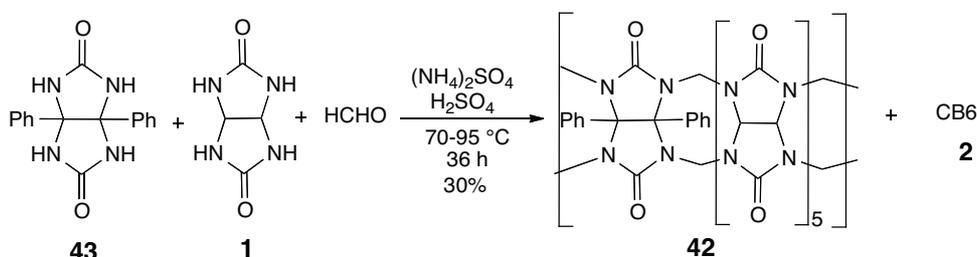


Schéma 43 : Synthèse de CB6Ph₂

Une petite quantité de CB6Ph₄ est également formée et détectée par l'analyse par spectrométrie de masse du brut réactionnel.

⁶⁷ Isobe H., Sato S., Nakamura E., *Org. Lett.*, **2002**, 4, 1287-1289

2) Les cyclohexylcucurbiturils mixtes

a) Le tricyclohexylcucurbit[6]uril (CB6Cy3)

Une nouvelle méthode de préparation de cucurbiturils mixtes a été rapportée en 2008. Cette condensation fait intervenir le glycoluril **1** et le cyclohexylglycoluril sous forme de diéther **44** en milieu acide à chaud et conduit au tricyclohexylcucurbituril (CB6Cy3) **45** avec 39 % de rendement (schéma 44).⁶⁸

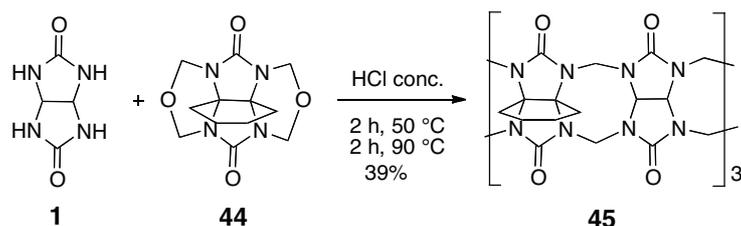


Schéma 44 : Voie de synthèse du CB6Cy3 **45**

Le composé **45** se révèle très soluble dans l'eau et modérément soluble dans le DMSO. Les études par diffraction des rayons X ont révélé que les trois groupements cyclohexyle sont en position équatoriale des glycolurils et alternés.

b) Le dicyclohexylcucurbit[6]uril (CB6Cy2)

La synthèse du composé **46** (schéma 45) est décrite de façon sommaire et l'étude de sa complexation en présence de $\text{Ni}(\text{NO}_3)_2$ ainsi que son analyse par diffraction aux rayons X sont connues.⁶⁹

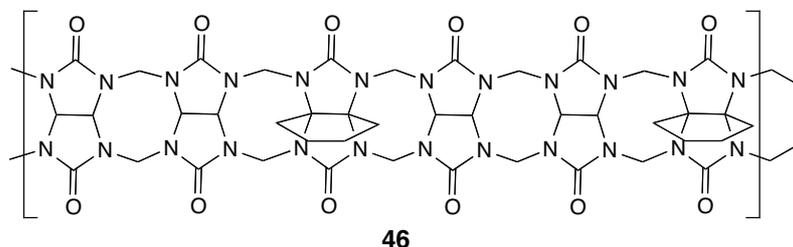


Schéma 45 : Structure du CB6Cy2 **46**

⁶⁸ Ni X.-L., Zhang Y.-Q., Zhang Q. J., Xue S.-F., Tao Z., *J. Mol. Struct.*, **2008**, 876, 322-327

⁶⁹ a) b) Zhao Y. J., Xue S. F., Zhu Q. J., Tao Z., Zhang J. X., Wei Z. B., Long L. S., Hu M. L., Xiao H. P., Day A. I., *Chin. Sci. Bull.*, **2004**, 49, 1111-1116

c) Le tétracyclohexylcucurbit[6]uril (CB6Cy4)

Peu de temps après la synthèse du CB6Cy3, la préparation d'un nouveau cucurbituril mixte possédant quatre motifs cyclohexyle et obtenu selon la même méthode a été rapportée (schéma 46).⁷⁰ Le composé **47** se montre plus soluble dans l'eau que le CB6Cy2 et le CB6Cy3.

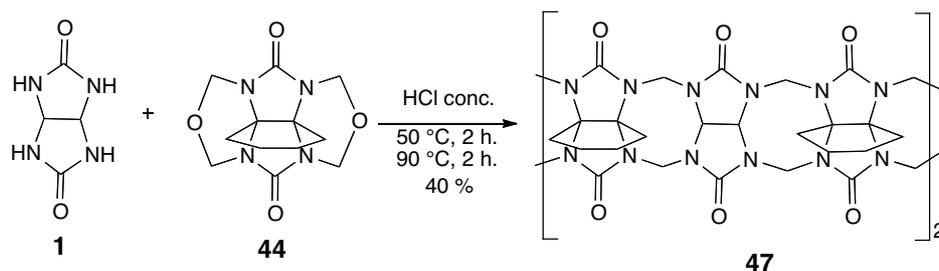


Schéma 46 : Voie de synthèse du CB6Cy4 **47**

3) Cucurbiturils partiellement substitués par des groupements cyclopentyle

Trois cucurbiturils partiellement substitués par des cyclopentanes, le tétracyclopentanoCB6 symétrique **48** ($n = 4$; $m = 2$), le *mé*ta-tricyclopentanoCB6 **49** ($n = 3$; $m = 3$) et le *mé*ta-dicyclopentanoCB6 **50** ($n = 2$; $m = 4$), sont préparés par condensation en milieu acide chlorhydrique du diéther du cyclopentanoglycoluril **51** et du glycoluril **1** dans différentes stœchiométries (schéma 47).⁷¹

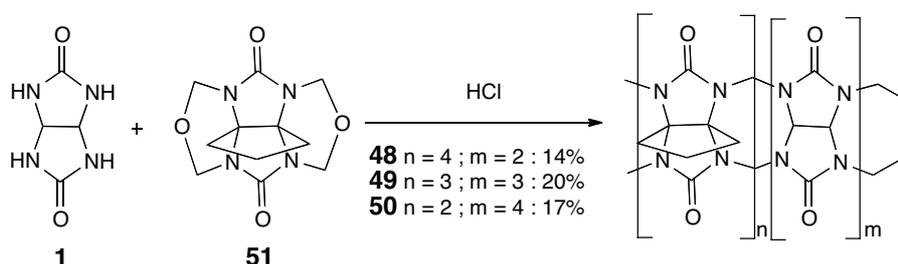


Schéma 47 : Synthèse de CB substitués par des groupements cyclopentyle

⁷⁰ Yu D.-H., Ni X.-L., Tian Z.-C., Zhang Y.-Q., Xue S.-F., Tao Z., *J. Mol. Struct.*, **2008**, 891, 247-253

⁷¹ Wu L.-H., Ni X.-L., Wu F., Zhang Y.-Q., Zhu Q.-J., Xue S.-F., Tao Z., *J. Mol. Struct.*, **2009**, 920, 183-188

III. Applications des cucurbiturils

Les propriétés de reconnaissance et de complexation des cucurbiturils les ont amenés à être utilisés dans un certain nombre d'applications chimiques et biologiques. Quelques exemples sont rapportés à titre non exhaustif.

A) Utilisation en catalyse

Un des défis de la chimie supramoléculaire consiste en la mise au point de catalyseurs. Mock et son équipe ont montré que le CB6 était idéal pour cet objectif, en raison de la présence de ses deux portails, qui peuvent potentiellement reconnaître deux ions ammonium formant ainsi un complexe termoléculaire capable de rapprocher et d'orienter convenablement les substrats en vue d'une réaction chimique.⁷²

La catalyse par le CB6 de la cycloaddition dipolaire entre un azide **52** et un alcyne **53**, une réaction classique de la chimie "click" permettant de former le noyau triazole **54**, a été rapportée (schéma 48).

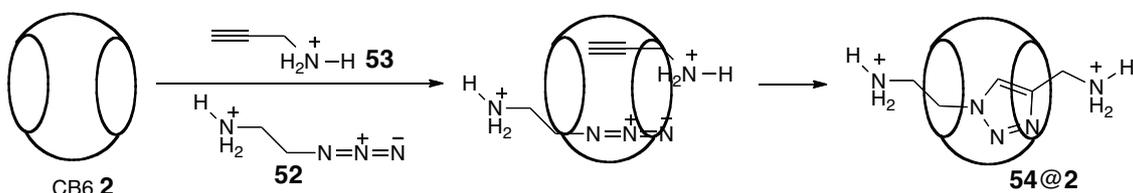


Schéma 48 : Cyclo-addition dipolaire catalysée par le CB6

Les auteurs montrent qu'en présence de CB6, la réaction est hautement sélective et sa vitesse est accélérée d'un facteur $5,5 \cdot 10^4$ par comparaison à la réaction bimoléculaire.

B) Etudes d'auto-assemblages

Plusieurs équipes décrivent l'utilisation de cucurbiturils dans les processus d'auto-assemblages multicomposants en solution et en phase solide. Les cucurbiturils font en effet

⁷² a) Mock W. L., Irra T. A., Wepsiec J. P., Adhya M., *J. Org. Chem.*, **1989**, 54, 5302-5308 ; b) Mock W. L., Irra T. A., Wepsiec J. P., Manimaran T. L., *J. Org. Chem.*, **1983**, 48, 3619-3620

l'objet d'un très grand nombre d'études dans ce domaine et nous ne citerons ici qu'à titre non exhaustif l'exemple des colliers moléculaires et des rotaxanes.

Des structures imbriquées telles que les rotaxanes et les catenanes font l'objet de recherches très poussées en chimie supramoléculaire, en raison de leur application potentielle dans le domaine des nanotechnologies.

Un rotaxane (du latin roue + axe) est une molécule constituée d'un macrocycle lié mécaniquement à un fragment linéaire qui le traverse de part en part. Ces deux constituants sont piégés aux extrémités par des groupements volumineux (ou bouchons), si bien qu'il ne peut y avoir dissociation de l'ensemble sans rupture de liaison covalente.

Un caténane est une architecture moléculaire formée d'au moins deux macrocycles imbriqués l'un dans l'autre, formant une sorte de chaîne (du latin *catena*). Les deux cycles ne peuvent pas être séparés sans rompre au moins une liaison covalente d'un des deux cycles.

1) Colliers moléculaires

Kim et son équipe ont démontré l'utilité des cucurbiturils en tant que "perle" moléculaire dans la formation de colliers moléculaires.⁷³ Citons par exemple le [5]MN **55** (schéma 49) ([5] Molecular Necklace = collier moléculaire) constitué de 4 anneaux (4 cucurbiturils) enfilés sur un cinquième, plus grand.

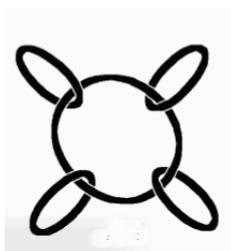


Schéma 49 : [5]MN **55**

L'interaction du composé diammonium **56** avec le CB6 résulte en la formation d'un pseudorotaxane. Lors de ce processus, le "linker" butanediammonium est rigidifié dans sa conformation tout *trans* avec les groupements pyridyle figés dans des directions opposées. Le chauffage à reflux dans l'eau de ce pseudorotaxane en présence du dérivé du platine **57** entraîne la formation du collier [4]MN **58** via la coordination des groupements pyridyle au platine (schéma 50).

⁷³ Whang D., Park K.-M., Heo J., Ashton P., Kim K., *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, 120, 4899-4900

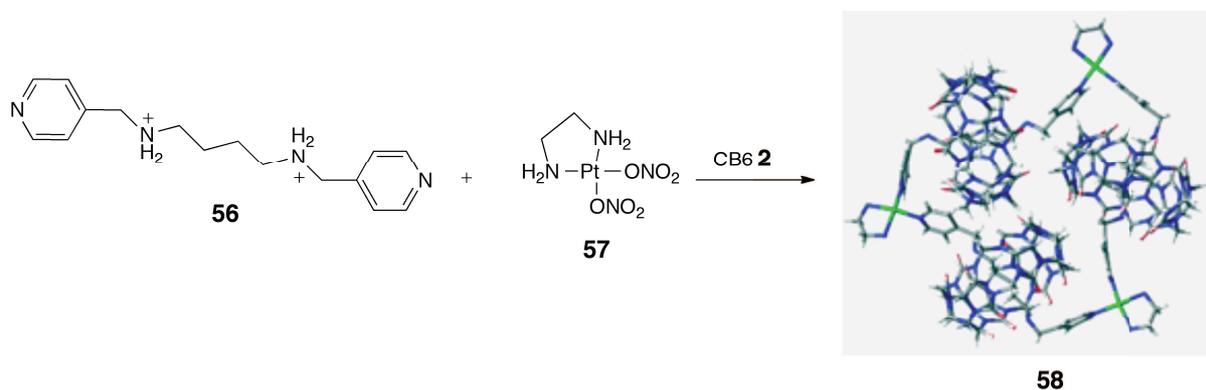


Schéma 50 : Préparation du collier moléculaire [4]MN 58

En changeant l'angle et la longueur des "linkers", il devrait être possible de synthétiser des colliers moléculaires de différentes tailles ou formes, et avec un nombre variables de sous-unités cucurbituril.

2) Pseudorotaxanes, rotaxanes et analogues

Les rotaxanes sont préparés à partir des pseudorotaxanes (roues et axes complexes non verrouillés aux extrémités), par addition de groupements bloquants volumineux qui se lient aux extrémités des pseudorotaxanes par des liaisons covalentes (schéma 51).

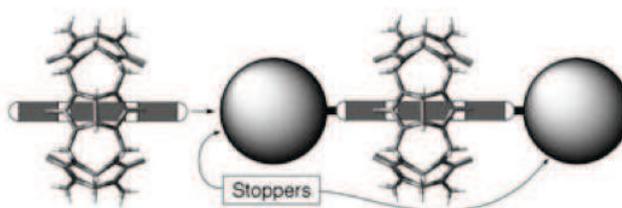


Schéma 51 : Formation de rotaxanes par ajout de substituants bloquants à un pseudorotaxane

A titre d'exemple, un rotaxane dérivé du CB6Ph2 42 a été bloqué par des groupements dinitrophényles (schéma 52).⁶⁷

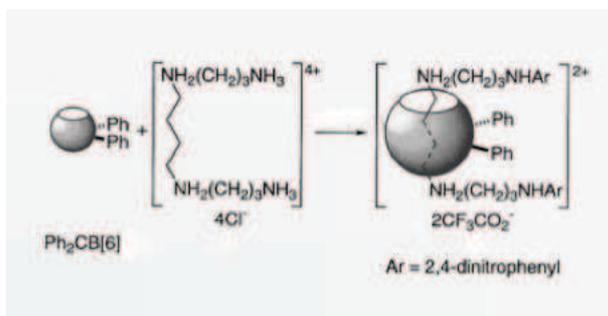


Schéma 52 : Synthèse d'un rotaxane dérivé du CB6Ph2

C) Encapsulation de principes actifs

La haute stabilité thermique, l'absence de toxicité ou de cytotoxicité⁷⁴ et la grande affinité des cucurbiturils pour des composés organiques en font des candidats de choix pour des applications biomédicales. Des études ont récemment révélé que les cucurbiturils montrent de bons résultats en tant que "véhicules" pour la libération retardée d'anticancéreux à base de platine, d'antituberculeux,⁷⁵ d'anesthésiques⁷⁶ et de fongicides agricoles.⁷⁷ Par ailleurs, il a également été démontré qu'ils sont de bons stabilisants pour des médicaments comme la ranitidine⁷⁸ ou l'oméprazole.⁷⁹

A titre d'exemple, nous retiendrons ici l'encapsulation du complexe trinuécléaire du platine **59** (BBR3571)⁸⁰ actuellement en essai clinique (schéma 53). Les auteurs ont montré que l'utilisation du CB7 permet d'augmenter la dose maximale tolérée de l'anticancéreux vu que l'encapsulation diminue sa toxicité. De plus, l'encapsulation diminue la dégradation du composé dans l'organisme. Le CB7, correctement fonctionnalisé par des groupements capables de détecter des antigènes tumoraux, devrait être capable de conduire le complexe du platine au niveau de sa cible.

⁷⁴ Uzinova V. D., Cullinane C., Brix K., Nau W. M., Day A. I., *Org. Biomol. Chem.*, **2010**, 8, 2037-2042

⁷⁵ a) Wheate N. J., Vora V., Anthony N. G., McInnes F. J., *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.*, **2010**, 68, 359-367 ; b) Cong H., Li C. R., Xue S.-F., Tao Z., Zhu Q.-J., Wei G., *Org. Biomol. Chem.*, **2011**, 9, 1041-1046

⁷⁶ Wyman I. W., Macartney D. H., *Org. Biomol. Chem.*, **2010**, 8, 247-252

⁷⁷ a) Zhao Y., Buck D. P., Morris D. L., Pourgholami M. H., Day A. I., Collins J. G., *Org. Biomol. Chem.*, **2008**, 6, 4509-4515 ; b) Koner A., Ghosh I., Saleh N., Nau W. M., *Can. J. Chem.*, **2011**, 89, 139-147

⁷⁸ Wang R., Macartney D. H., *Org. Biomol. Chem.*, **2008**, 6, 1955-1960

⁷⁹ Saleh N., Koner A. L., Nau W. M., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, 47, 5398-5401

⁸⁰ a) Wheate N. J., *J. Inorg. Biochem.*, **2005**, 102, 2060-2066 ; b) Zhao Y., Bali M. S., Cullinane C., Day A. I., Grant Collins J., *Dalton Trans.*, **2009**, 5190-5198

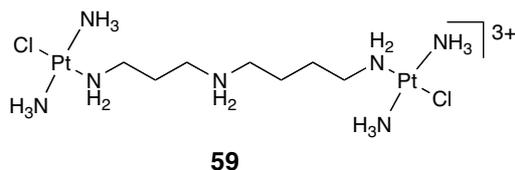


Schéma 53 : Structure de BBR3571

Dans le domaine pharmaceutique, les cucurbiturils ont un avenir prometteur, comme "véhicules" de principes actifs pour des applications ciblées et non toxiques.

D) Quelques applications de cucurbiturils fonctionnalisés

1) Obtention de polymères deux-dimensions

Les polymères à deux-dimensions peuvent se définir comme des réseaux de molécules qui s'entrecroisent, d'épaisseur de l'ordre du nanomètre, et de dimensions latérales de l'ordre du micron. Plusieurs méthodes permettant de produire des fines couches de polymères d'une épaisseur du même ordre ont été rapportées. On peut citer, à titre d'exemple, la polymérisation de bicouches lipidiques, la polymérisation à l'interface eau-huile.⁸¹

Récemment, la synthèse d'un polymère 2D composée d'une simple couche de cucurbiturils entrecroisés latéralement a été développée.⁸² A partir de l'(allyloxy)₁₂CB6 **60**, la pseudo-couche formée est composée de douze groupements allyle en périphérie pouvant conduire à une polymérisation par réaction de métathèse croisée. Ainsi, lorsqu'elle est immergée dans une solution de catalyseur de Grubbs II dans le chloroforme, un polymère 2D **61** est généré sur la monocouche auto-assemblée (schéma 54). L'épaisseur de l'entité formée, est d'environ 2 nm, ce qui indique que ce polymère est une petite molécule épaisse. Ce polymère est détaché du substrat après traitement par une solution de soude.

Un tel composé peut avoir un intérêt dans des applications dans l'industrie plastique et des colles et adhésifs.

⁸¹ Edmondson S., Huck W. T. S., *Adv. Mater.*, **2004**, *16*, 1327

⁸² Kim K., Jeon W. S., Kim D., Oh D. H., Jon S.-Y., *PCT*, **2005**, *WO05/103125*

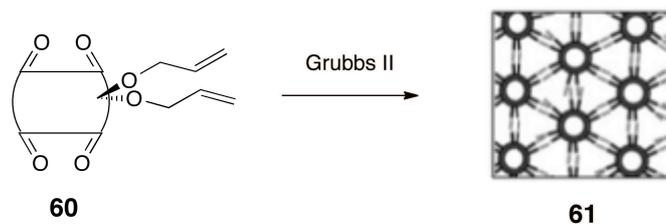


Schéma 54 : Génération d'un polymère 2D par réaction avec un catalyseur de Grubbs

2) Electrodes sélectives d'ions

Les électrodes en PVC sélectives d'ions représentent un sujet très important pour détecter des espèces ioniques électro-inactives. Malgré leurs remarquables propriétés de reconnaissance, l'utilisation de cucurbiturils dans ces électrodes est entravée par leur faible solubilité dans les solvants organiques. L'utilisation de dérivés de cucurbiturils solubles en milieu organique a permis de résoudre ce problème et de les utiliser à des fins de détection d'ions dans un but biologique notamment.⁶⁰ Sur la base du complexe stable formé par le CB*6 et l'acétylcholine **20** dans un rapport 1:1 dans l'eau, l'équipe de Kim a développé une électrode permettant la détection de ce neurotransmetteur avec une très grande sélectivité (schéma 36).

Pour conclure sur ce chapitre, depuis la synthèse du premier cucurbituril il y a plus d'un siècle, la chimie de ces molécules-cages s'est considérablement développée. Les récentes synthèses d'homologues et dérivés de cucurbiturils ont apporté du dynamisme à cette famille. En particulier, la perhydroxylation directe des CB5 et CB6 a permis d'accéder à des dérivés manipulables plus facilement et a ouvert la voie à un grand nombre de fonctionnalisations. Ces fonctionnalisations ont d'ailleurs permis d'explorer un certain nombre de thèmes susceptibles d'applications dans le futur comme les canaux ioniques, les vésicules, les phases stationnaires chromatographiques, les polymères ou encore les nanomatériaux.

Chapitre 3 :
Préparation de nouveaux cucurbiturils hydrosolubles

Comme il a été décrit dans le chapitre précédent, trois voies de synthèse ont déjà été rapportées dans la littérature pour introduire des groupements fonctionnels en périphérie des cucurbiturils.⁵⁸ Ces trois voies ont été étudiées, et une quatrième a été développée au laboratoire.

Nous décrivons tout d'abord les travaux obtenus lors de l'étude des voies 1 et 4 qui ont été les plus concluants, puis les résultats des voies 2 et 3.

I. Préparation de cucurbiturils fonctionnalisés selon la voie 1

Le CB5Me10 et les CB* (CB*5 et CB*6) ont été préparés selon la voie 1 par réaction des glycolurils correspondants en présence de formaldéhyde (schéma 55).^{59, 60}

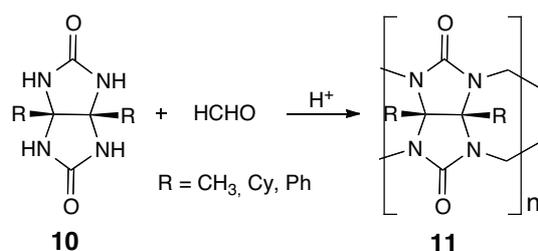


Schéma 55 : Première voie pour accéder à des cucurbiturils fonctionnalisés

A) Les cyclohexylcucurbiturils CB6Cyn (n = 1 à 6)

Dans le but de synthétiser et étudier les capacité d'encapsulation de nouveaux cucurbiturils hydrosolubles, nous nous sommes intéressés aux cyclohexylcucurbiturils. En effet, il a été montré que ces composés, grâce à la présence de 5 ou 6 groupements cyclohexyle, sont solubles dans l'eau.⁶⁰ La solubilité du CB*5 a été mesurée à 220 g / L et celle du CB*6 à 264 g / L. A titre de comparaison, le CB6 a une solubilité dans l'eau de 25 mg / L.

1) Les cyclohexylcucurbiturils homogènes CB*5 et CB*6

Pour rappel, selon la nomenclature décrite dans la littérature, les cyclohexylcucurbiturils, CB*5 et CB*6, possèdent 5 ou 6 unités glycoluril substituées par un groupement cyclohexyle (schéma 56).⁶⁰

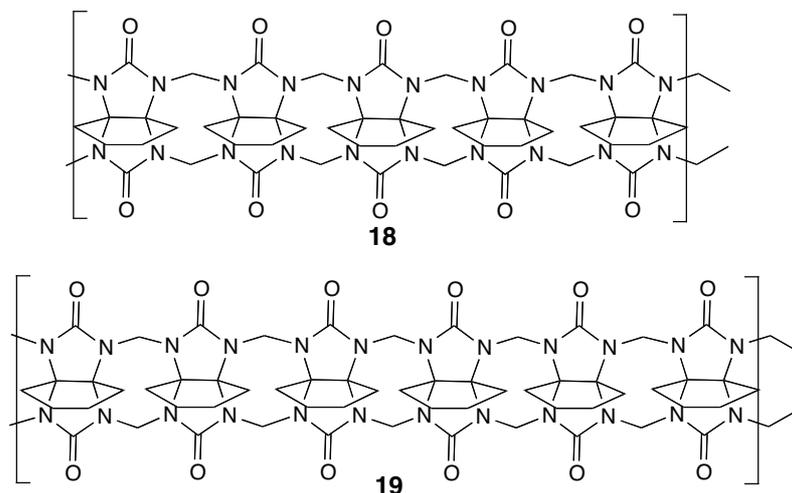
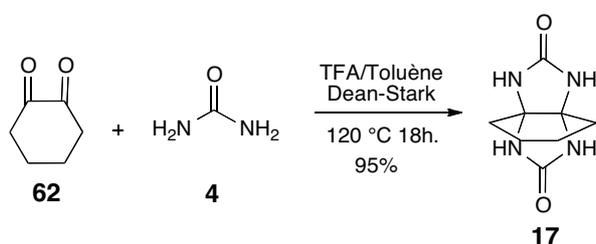


Schéma 56 : Structures de CB*5 et de CB*6

a) Synthèse de CB*5 et CB*6

La synthèse des composés **18** et **19** nécessite l'utilisation du cyclohexylglycoluril **17**. Celui-ci est préparé par la réaction de condensation de l'urée **4** et de la cyclohexanedione **62** en milieu acide, dans le toluène à 120°C, en présence d'un Dean-Stark. Le cyclohexylglycoluril **17** précipite dans le milieu réactionnel et après filtration, il est obtenu avec un rendement de 95 % (schéma 57).

Schéma 57 : Synthèse du cyclohexylglycoluril **17**

Les deux cucurbiturils homogènes, CB*5 et CB*6 sont obtenus par réaction du cyclohexylglycoluril **17** avec le formaldéhyde en milieu acide à chaud. L'équipe de Kim

décrit la séparation de ces deux cucurbiturils par une filtration du mélange dans l'acétonitrile, après ajout de triéthylamine : le CB*5 est non soluble dans le milieu réactionnel, et le CB*6 est soluble. Les composés **18** et **19** sont isolés par les auteurs avec respectivement 16 % et 2 % de rendement (schéma 58).

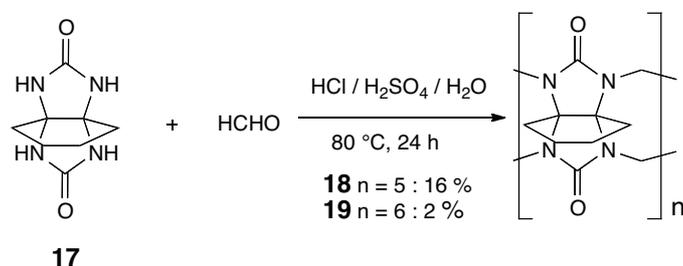


Schéma 58 : Préparation de CB*5 **18** et de CB*6 **19**

Nous avons reproduit la synthèse des cyclohexylcucurbiturils **18** et **19** d'après le mode opératoire des auteurs et avons obtenu ces deux cucurbiturils en mélange dans un rapport 10/3 (rapport déterminé par RMN du proton). La filtration décrite dans le mode opératoire n'a pas permis de séparer les deux cucurbiturils. Différentes techniques pour séparer ces deux composés ont donc été envisagées.

b) Purification des CB*5 et CB*6

i) Séparation par trituration

Des essais de trituration dans différents solvants, dans le but de solubiliser sélectivement le CB*5 ou le CB*6, ont été réalisés. Le produit brut obtenu contenant le mélange CB*5-CB*6 (10/3) a été agité dans un solvant (10 minutes), puis le surnageant a été analysé par RMN du proton. Tous les essais de trituration dans l'eau, l'acétone, l'acétonitrile, le DMF, le méthanol, l'acide chlorhydrique deutérié, l'acide acétique, l'acide formique, n'ont pas permis d'isoler sélectivement **18** et **19**. Au mieux, le précipité ou le surnageant s'est révélé être enrichi en l'un des cucurbiturils. Les principaux résultats sont présentés dans le tableau 5.

Entrée	Solvant	CB*5 / CB*6 précipité	CB*5 / CB*6 surnageant
1	H ₂ O	0	10/3
2	DCl conc.	0	10/3
3	Méthanol	0	10/3
4	DMF	10/3	0
5	Acétone	10/3	9/1
6	Acétonitrile	7/3	9/1

Tableau 5 : Résultats de trituration du mélange CB*5-CB*6 dans différents solvants

CB*5 / CB*6 précipité = produit solide récupéré après trituration

CB*5 / CB*6 surnageant = mélange de CB* solubles dans le surnageant

Les essais de trituration dans l'eau, l'acide chlorhydrique deutérié ou le méthanol n'ont pas permis d'enrichir le filtrat en **18** ou **19** (entrées 1 à 3). Dans le DMF, le mélange initial s'est révélé totalement insoluble (entrée 4). L'acétone et l'acétonitrile ont permis d'enrichir sensiblement le surnageant en CB*5 **18** (entrées 5 et 6).

Des essais de triturations successives dans différents solvants n'ont pas été plus satisfaisants pour la séparation de **18** ou de **19**. Au mieux, une fraction contenant un mélange **18-19** dans un rapport 95/5 a pu être obtenue par trituration dans l'acétone, l'eau, neutralisation à la triéthylamine, puis trituration dans l'acétonitrile.

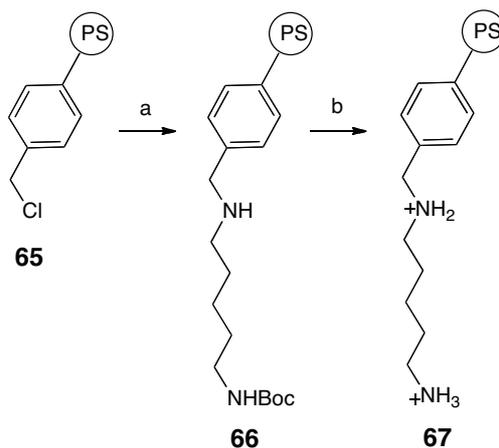
ii) Séparation par chromatographie sur gel de silice

Le mélange contenant **18** et **19** a été déposé sur une plaque préparative de silice d'épaisseur 0,5 mm. Un éluant composé d'un mélange CH₃COOH/HCOOH (1 / 2) et une révélation à l'iode ont été utilisés. Les deux cucurbiturils migrent et semblent être bien séparés dans ces conditions mais après extraction des bandes de silice, l'analyse par RMN du proton montre que les CB* **18** et **19** sont toujours en mélange.

iii) Séparation sur résine greffée

Une résine greffée a été synthétisée pour séparer le mélange CB*5-CB*6. Cette résine est décrite pour séparer les cucurbiturils à 5 motifs glycoluril de ceux à 6 motifs.⁸³ Le principe de la séparation est basé sur la chromatographie d'affinité qui utilise une amine aminopentylamino méthylée greffée sur une résine de Merrifield. Cette résine est efficace pour la purification de CB*6 (et de CB6Me12) et présente l'intérêt d'être recyclable.

La résine a été préparée selon le schéma 59.⁸⁴ La pentanediamine **63** (ou cadavérine) est tout d'abord monoprotégée par un groupement *tert*-butoxycarbonyle (Boc) pour conduire à l'amine **64**. L'amination est ensuite réalisée en agitant la résine commerciale **65** dans le DMF et en ajoutant goutte à goutte l'amine **64**. Après filtration, lavage et séchage sous vide, le dérivé **66** est obtenu. La résine subit ensuite une déprotection de son groupement Boc par traitement avec de l'acide trifluoroacétique pour conduire à **67**.



a) $\text{NH}_2(\text{CH}_2)_5\text{NHBoc}$ **64**, DMF, Py ; b) TFA, CH_2Cl_2

Schéma 59 : Préparation de la résine **67**

Malgré différents essais de purification du mélange **18-19** sur la résine **67** synthétisée, les deux cucurbiturils n'ont pas pu être obtenus purs par cette technique. L'affinité du CB*6 **19** pour la pentadiamine **63** étant supérieure à celle du CB*5 **18**, le CB*6 aurait du être retenu sur la colonne puis libéré par lavage avec la triéthylamine, mais notre expérience n'a pas été positive.

⁸³ Sasmal S., Sinha M. K., Keinan E., *Org. Lett.*, **2004**, *6*, 1225-1228

⁸⁴ a) N. Manov, S. Bienz, *Tetrahedron*, **2001**, 7893-7898 ; b) H. Guo, S. A. Naser, G. Ghobrial, O. Phanstiel IV, *J. Med. Chem.*, **2002**, *45*, 2056-2063

iv) Séparation par HPLC

Différents essais de séparations par chromatographie liquide haute performance (HPLC) ont été réalisés. Différents types de colonnes ont été testés (phényle, C18, hilic). Les résultats les plus prometteurs ont été obtenus grâce à une séparation sur colonne phényle qui a permis d'obtenir le CB*5 pur, mais non le CB*6. En effet, le CB*5 (ainsi que tous les autres cucurbiturils à 5 motifs que nous décrirons par la suite) présente un comportement très particulier sur les colonnes : son temps de rétention est long (pic très large), et le CB*6 migre par conséquent en même temps que le CB*5. Le chromatogramme suivant montre, à titre d'exemple, que le CB*5 sort sur la colonne entre 13 minutes et 29 minutes (schéma 60).

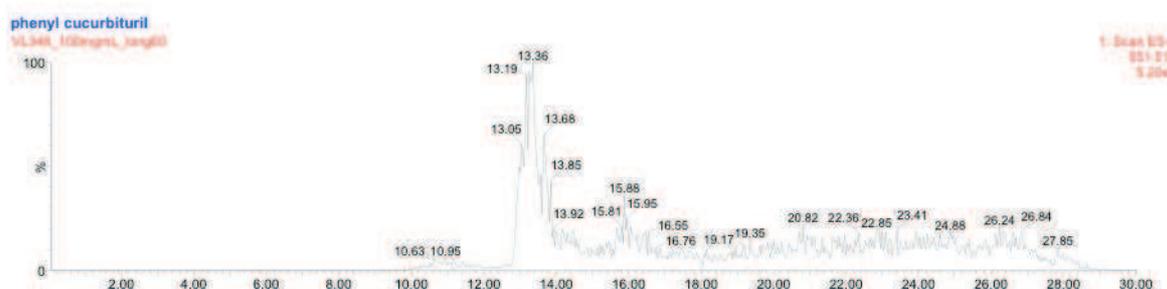


Schéma 60 : Chromatogramme du CB*5

Il a donc été impossible d'obtenir du CB*6 pur dans ces conditions. Cependant, en ciblant une zone particulière du chromatogramme, nous avons pu récupérer environ 30 mg de CB*5.

2) Synthèse des cyclohexylcucurbiturils mixtes

Dans cette famille de cucurbiturils mixtes, le CB6Cy3 **45** est connu et a été synthétisé par l'équipe de Tao.⁶⁸ Il s'agit d'un cucurbituril à 6 motifs, comprenant 3 glycolurils non substitués et 3 glycolurils substitués par un groupement cyclohexyle au niveau équatorial.

La méthode de synthèse comporte 3 étapes et se fait selon le schéma 61.

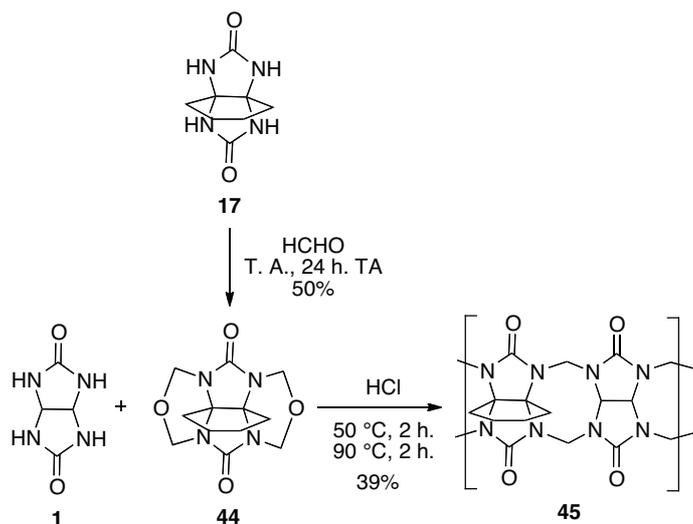


Schéma 61 : Voie de synthèse du CB6Cy3 45

Le cyclohexylglycoluril **17** (préparé selon le schéma 57) est mis en réaction avec 4 équivalents de formaldéhyde à température ambiante pour conduire au diéther de cyclohexylglycoluril **44** avec un rendement de 50 %. Puis, la réaction de condensation en quantité équimolaire du glycoluril **1** avec le diéther de cyclohexylglycoluril **44**, en milieu acide à chaud, conduit au CB6Cy3 **45** avec 39 % de rendement.

a) Synthèse des cucurbiturils mixtes comportant 1 à 3 groupements cyclohexyle : CB6Cy1, CB6Cy2, CB6Cy3

Lorsque la réaction décrite pour la synthèse du CB6Cy3 (schéma 61) a été réalisée, une analyse sur colonne HPLC analytique du brut réactionnel a permis de mettre en évidence et de séparer le CB6Cy3 **45** ainsi que le CB6 **2** et deux autres cyclohexylcucurbiturils mixtes : le CB6Cy1 **68** et le CB6Cy2 **69** respectivement fonctionnalisés par 1 et 2 groupements cyclohexylglycoluril (schéma 62).

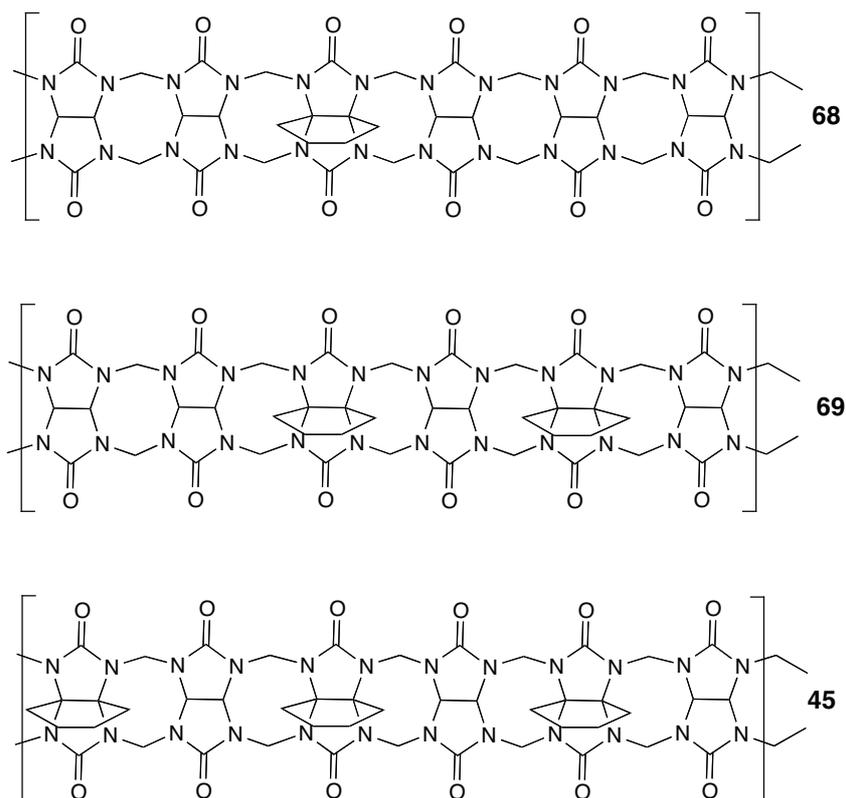


Figure 62 : Cucurbiturils mixtes CB6Cy1 **68**, CB6Cy2 **69** et CB6Cy3 **45**

Le chromatogramme suivant montre les différents temps de rétention du CB6 et des CB6Cy1, CB6Cy2 et CB6Cy3 : ces composés sont bien séparés sur colonne phényle, ce qui a permis de les purifier de façon efficace avec un éluant constitué d'eau, d'acétonitrile et de 0,1 % d'acide formique (schéma 63).

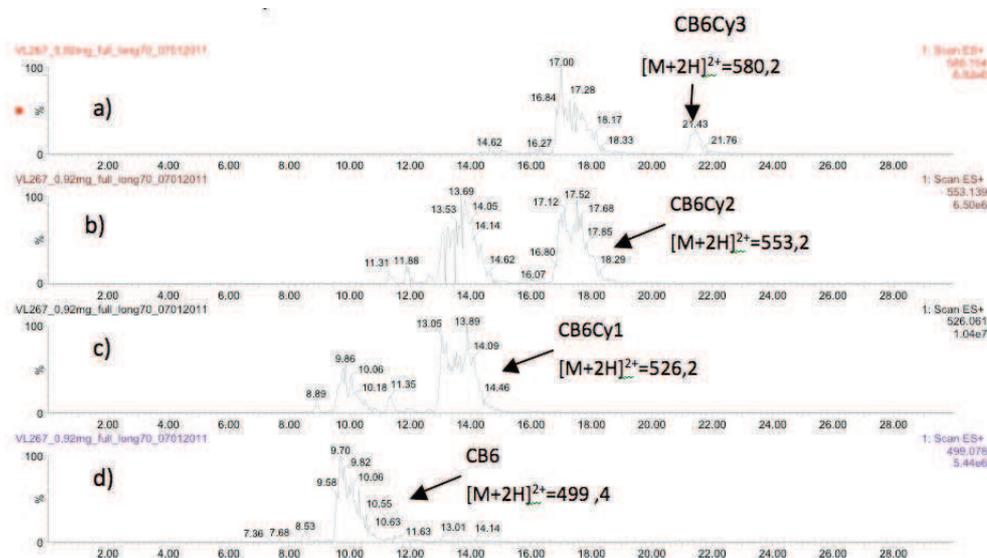


Schéma 63 : Extraction des ions $[M+2H]^{2+}$ de CB6, CB6Cy1, CB6Cy2 et CB6Cy3

Le CB6 **2** (d) présente un temps de rétention de 9,8 minutes, il est élué en premier. Le CB6Cy1 **68** (b) est élué après un temps de 13,8 minutes. Puis le CB6Cy2 **69** (c) et le CB6Cy3 **45** (d), avec respectivement des temps de rétention de 17,5 minutes et 21,4 minutes, suivent. Par ailleurs, il a été mis en évidence que l'ionisation de ces composés était plus favorable en mode positif (ES+), et que le pic de l'ion multichargé $[M+2H]^{2+}$ était plus intense que le pic moléculaire $[M+H]^+$. C'est pourquoi, la séparation a été efficace grâce à l'optimisation du signal sur ce pic. Il faut noter que ces composés ne possèdent pas de chromophore, donc absorbent très peu dans l'UV. La détection par spectrométrie de masse avec une source électrospray, malgré une réponse faible, a rendu possible la purification.

Le CB6Cy3 **45** a été synthétisé précédemment par l'équipe de Tao, mais le CB6Cy1 **68** et le CB6Cy2 **69** ne sont pas des produits connus dans la littérature. En effet, des analyses par spectrométrie de masse, par des expériences de MALDI puis de HRMS, ont confirmé les masses molaires des cucurbiturils isolés. Des études par RMN effectuées au LSDRM ont permis d'établir les structures des composés.

Etant donné la présence d'un seul groupement cyclohexylglycoluril, le CB6Cy1 **68** ne possède qu'une seule structure possible.

Le spectre RMN du proton du CB6Cy3 présente peu de signaux et ils sont identiques à ceux décrits, en raison de l'équivalence entre eux des protons méthylène, méthine et cyclohexyle. Le composé possède donc une symétrie qui simplifie le spectre.

Quant au CB6Cy2, des expériences HSQC et HMBC ont permis de déterminer sa structure exacte. En effet, un isomère **46** du CB6Cy2 est déjà décrit dans la littérature⁶⁹ (schéma 64) et le spectre RMN du proton obtenu s'est révélé différent de celui attendu pour l'isomère connu. Trois isomères du CB6Cy2, **46**, **69** et **70**, peuvent être ainsi envisagés (schéma 64).

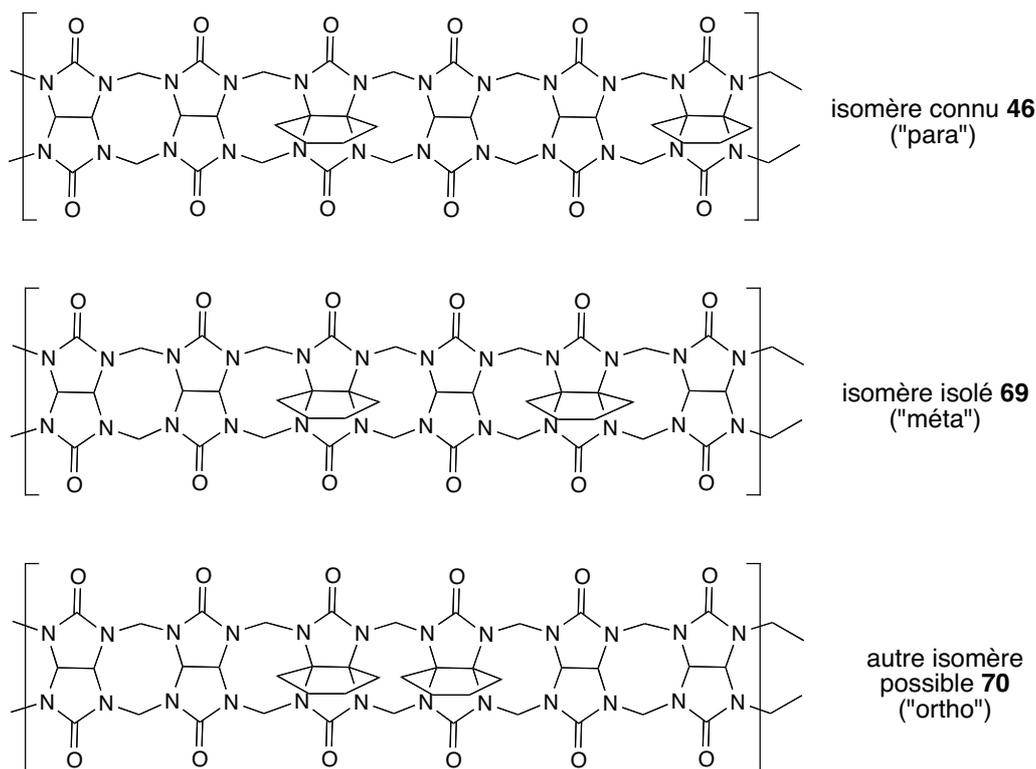


Schéma 64 : Isomères possibles de CB6Cy2

L'hypothèse d'un isomère "para" **46** (composé déjà décrit mais dont le spectre RMN du proton est introuvable dans la littérature) a été écartée par l'étude RMN du proton. En effet, le spectre du composé obtenu est plus complexe que celui attendu pour l'isomère "para" parfaitement symétrique.

Le choix entre les deux isomères "méta" **69** et "ortho" **70** a pu être décidé grâce à l'étude par RMN ^{13}C . En effet, la comparaison avec les spectres ^{13}C du CB6Cy1 et du CB6Cy5 montre que le déplacement chimique du carbone du pont méthylène est caractéristique de la nature des unités glycoluril adjacentes : 87 ppm entre deux glycolurils, 79 ppm entre un glycoluril et un cyclohexylglycoluril et 71 ppm entre deux cyclohexylglycolurils. L'absence de signal à 71 ppm élimine donc sans ambiguïté l'isomère "ortho" **70**. L'étude par RMN 2D (HSQC et HMBC) confirme la structure "méta" pour notre composé **69**.

Les trois cucurbiturils obtenus, CB6Cy1 **68**, CB6Cy2 **69** et CB6Cy3 **45** sont solubles dans l'eau. La détermination des solubilités de **68** et **69** a été effectuée par HPLC grâce à un étalonnage interne. Cette méthode sera détaillée ultérieurement dans ce chapitre.

Des essais d'encapsulation du xénon ont été réalisés avec ces trois composés. Les résultats seront détaillés dans le chapitre 5.

L'obtention de ces trois cucurbiturils nous a amenés à modifier les conditions de synthèse, et notamment le nombre d'équivalents des deux glycolurils afin de former des analogues de cucurbiturils comportant un nombre plus important de groupements cyclohexyle.

b) Synthèse de cucurbiturils mixtes comportant 4 à 6 groupements cyclohexyle : CB6Cy4, CB6Cy5, CB*6 (ou CB6Cy6)

De nouvelles conditions expérimentales ont été testées pour préparer des cyclohexylcucurbiturils mixtes avec un nombre de motifs cyclohexylglycoluril plus importants. Le glycoluril **1** a ainsi été mis en réaction avec un excès de diéther de cyclohexylglycoluril **44** (5 équivalents), en présence d'acide chlorhydrique concentré, à chaud. Après traitement de la réaction, une chromatographie analytique HPLC a permis de mettre en évidence la présence de trois cucurbiturils mixtes dans le mélange réactionnel : le CB6Cy3 **45** ainsi que trois couronnes à 6 motifs glycoluril dont 4 à 6 motifs sont substitués par un groupement cyclohexyle : CB6Cy4 **71**, CB6Cy5 **72** et CB*6 **19**. Les structures de **71** et **72** sont données dans le schéma 65.

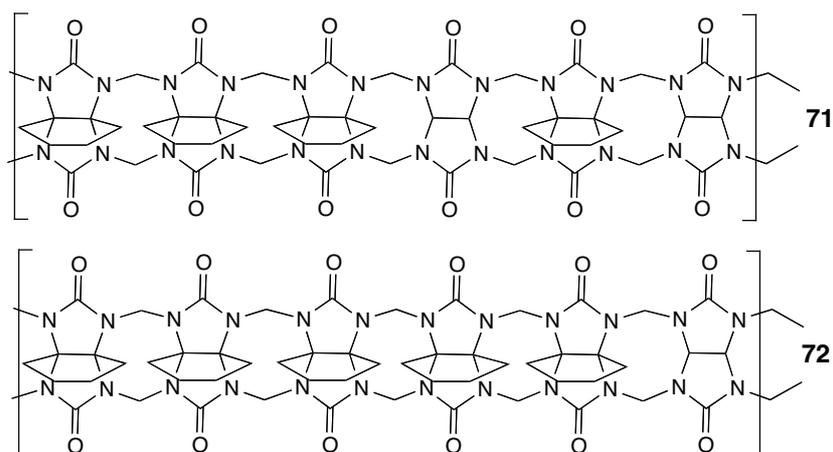


Schéma 65 : Structures des CB6Cy4 **71** et CB6Cy5 **72**

De manière identique à la séparation des CB6Cy1, CB6Cy2 et CB6Cy3, le CB6Cy4 **71**, CB6Cy5 **72** et le CB*6 **19** ont été séparés par HPLC sur colonne phényle en utilisant un

éluant constitué d'acétonitrile, d'eau et de 0,1 % d'acide formique. La séparation des 3 composés a été efficace en utilisant une détection par spectrométrie de masse et en optimisant le signal sur les pics multi-chargés $[M+2H]^{2+}$. Ainsi, le CB6Cy3 est élué en premier, puis le CB6Cy4 et le CB6Cy5 suivent avec des temps de rétention respectifs de 15,8 minutes et de 17,8 minutes. Enfin, le CB*6 est élué en dernier avec un temps de rétention de 21 minutes (schéma 66).

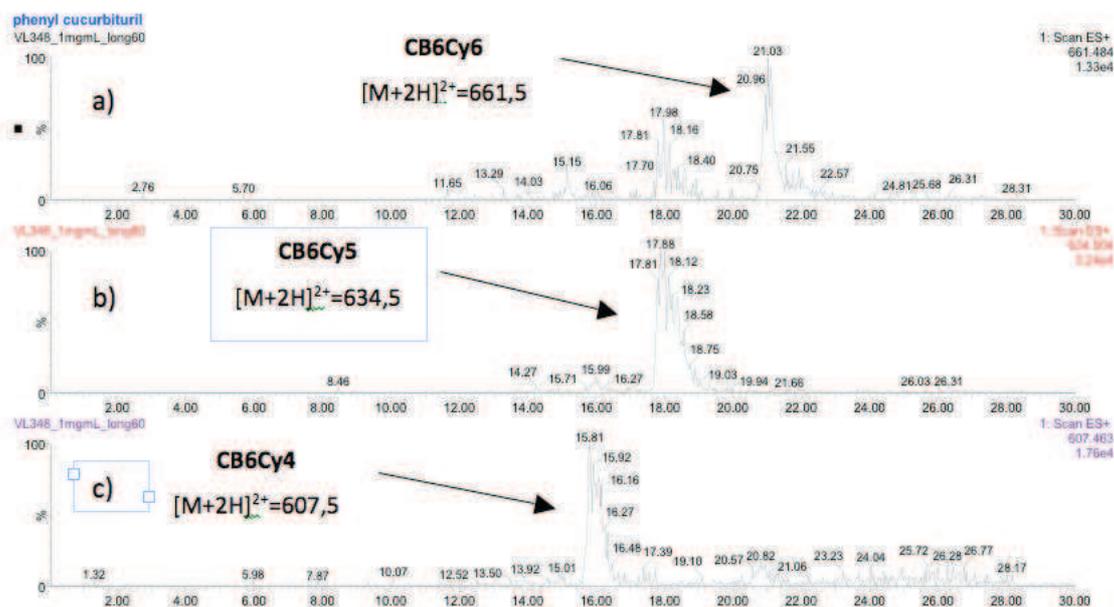


Schéma 66 : Extractions des ions $[M+2H]^{2+}$ de CB6Cy4 et CB6Cy5

Les deux analyses HPLC montrent que plus le nombre de motifs cyclohexylglycoluril augmente, plus le composé est retenu sur la colonne phényle.

Les CB6Cy4 **71** et CB6Cy5 **72** sont des produits nouveaux, non décrits dans la littérature. Seul, un isomère du CB6Cy4, le composé **47**, est déjà connu (schéma 67).⁷⁰

La structure de ces deux nouveaux composés a été élucidée par des analyses MALDI, HRMS et RMN 2D (en collaboration avec le LSDRM). Concernant le CB6Cy5 **72**, une seule structure est possible. Pour le CB6Cy4, trois isomères sont, là encore, envisageables (schéma 67).

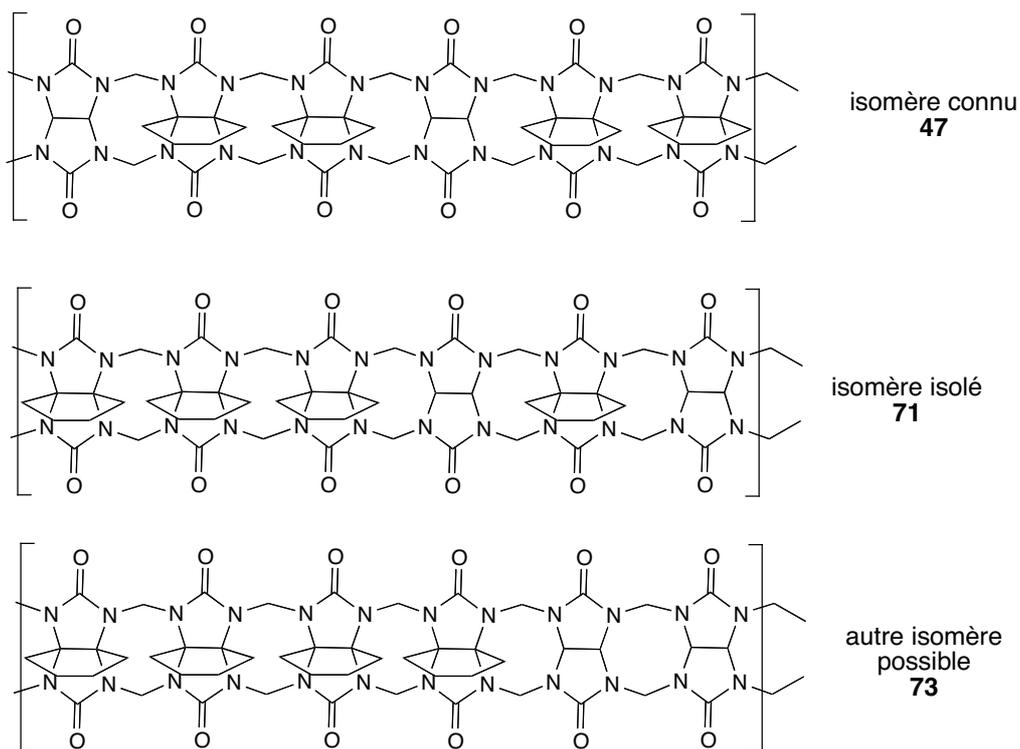


Schéma 67 : Isomères possibles de CB6Cy4

Par un raisonnement identique à celui utilisé pour la détermination de la structure du CB6Cy2, nous avons pu conclure que la structure du CB6Cy4 obtenu correspond à celle possédant trois unités cyclohexyle contiguës (schéma 67).

La variation du nombre d'équivalents des réactifs mis en jeu dans cette réaction a permis de former et d'isoler de nouveaux cyclohexylcucurbiturils mixtes (CB6Cy4 et CB6Cy5). Dans le cadre de cette étude méthodologique, un étalonnage interne par HPLC, dont le principe est expliqué dans le paragraphe suivant, a été appliqué à tous les mélanges réactionnels afin de déterminer le rendement des différents produits formés.

c) Quantification des CB6Cyn par étalonnage interne en HPLC

Comme il a été montré précédemment, la modification des conditions opératoires de la réaction du glycoluril **1** avec le diéther de cyclohexylglycoluril **44** a permis de former de nouveaux cyclohexylcucurbiturils mixtes. Il était donc important de pouvoir quantifier rapidement les produits formés, et nous avons choisi pour cela une méthode par HPLC.

Pour rappel, un étalonnage interne consiste à ajouter dans les échantillons à analyser, une molécule en quantité connue qui va servir de référence durant les phases de l'analyse. L'étalon interne doit présenter les propriétés suivantes :

- ne pas se trouver dans l'échantillon à tester et être bien séparé des constituants du mélange,
- avoir des propriétés physiques et chimiques proches, dont un temps de rétention voisin des éléments à doser,
- ne pas réagir avec les constituants du mélange.

Les cucurbiturils mixtes (CB6Cyn, $n = 1$ à 6) étant des molécules découvertes récemment, à notre connaissance aucun composé pouvant être un étalon interne, n'est connu. Une molécule se rapprochant le plus de nos composés et disponible commercialement a été choisie : le cucurbit[7]uril (CB7) **74** (schéma 68).

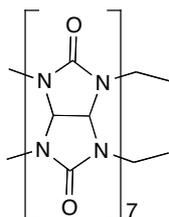


Schéma 68 : Structure du CB7 **74**

Le CB5 et le CB6 avaient été envisagés comme étalon interne. Cependant, comme le CB6 se forme au cours de la synthèse des cyclohexylcucurbiturils mixtes, et que le CB5 présente un temps de rétention très long, ces deux composés n'étaient pas utilisables comme étalon interne.

A l'issue de la réaction de synthèse des cucurbiturils mixtes (schéma 61), le milieu réactionnel est filtré et conduit à un solide et un filtrat. L'étude par étalonnage interne en HPLC a été effectuée sur le solide et le filtrat. Le solide contient principalement les CB6Cy1 **68**, CB6Cy2 **69** et CB6Cy3 **45** ; et le filtrat majoritairement les CB6Cy4 **71**, CB6Cy5 **72** et CB*6 **19**. Les deux fractions ont été analysées, en ajoutant le CB7 comme étalon interne.

Les rendements présentés dans le tableau 6 correspondent aux rendements des deux fractions additionnées. L'étalonnage effectué en HPLC a permis d'obtenir les résultats suivants :

Conditions	opérateurs			Produits	formés	(%)		
1 (éq.)	44 (éq.)	CB6	CB6Cy1	CB6Cy2	CB6Cy3	CB6Cy4	CB6Cy5	CB*6
1	0,5	2	3	< 1	0	0	0	0
1	1	2	7	7	1	0	0	0
1	3	0	0	0	2	4	1	0
1	5	0	0	0	7	13	16	0,2
1	10	0	0	0	1	4	2	0,6
1	30	0	0	0	0	10	19	1,0

Tableau 6 : Quantification des cucurbiturils mixtes par HPLC

Le tableau montre que plus le nombre d'équivalents du diéther de cyclohexylglycoluril **44** est augmenté, plus la réaction est favorisée vers la formation des couronnes constituées d'un plus grand nombre de motifs cyclohexylglycoluril. Ainsi, à titre d'exemple, la réaction avec 1 équivalent de diéther de cyclohexylglycoluril **44** favorise la formation du CB6Cy1 **68** et du CB6Cy2 **69** ; lorsque 30 équivalents de diéther de cyclohexylglycoluril **44** sont engagés, le brut contient majoritairement du CB6Cy5 **72**. Il faut noter qu'à partir de 5 équivalents de **44**, la quantité de CB*5 **18** (thermodynamiquement favorisé, d'après les résultats de Kim⁶⁰) augmente considérablement, contrairement à celle du CB*6 **19**. Le CB*5 **18** formé, de par son comportement sur la colonne (pic très large), gêne considérablement la quantification des CB6Cyn.

d) Etude méthodologique

Dans le cadre de cette étude méthodologique, l'influence d'autres paramètres réactionnels sur la formation sélective d'un cyclohexylcucurbituril mixte par rapport à un autre a été étudiée. Nous avons alors fait varier la nature de l'acide utilisé, la température, le temps de chauffage, et la présence ou non d'un template, dans les conditions réactionnelles équimolaires. L'influence de ces paramètres sur les proportions relatives des cucurbiturils formés a été étudiée. Il s'agit d'une évaluation relative, l'étalonnage interne décrit précédemment n'a donc pas été utilisé. Les proportions ont été déterminées, par HPLC, par intégration des pics des composés de choix, sans tenir compte des produits secondaires.

i) Variation de la nature de l'acide

Entrée	Acide	CB6	CB6Cy1	CB6Cy2	CB6Cy3	CB6Cy4	CB6Cy5	CB*6
1	HCl conc.	21 %	50 %	25 %	3 %	0	0	0
2	HCl 6M	18 %	44 %	32 %	5 %	0	0	0
3	TFA	0	a	a	a	0	0	0
4	HCl/TFA	0	a	a	a	0	0	0
5	HCOOH	0	a	a	a	0	0	0

Tableau 7 : Variation de la nature de l'acide
a : visible en LC-MS mais en très faible quantité (bruit de fond).
0 : non détecté en LC-MS

Le tableau 7 indique que seul l'acide chlorhydrique à une concentration supérieure ou égale à 6 M permet la formation de cucurbiturils mixtes (entrées 1 et 2). L'acide acétique s'est révélé totalement inefficace : les réactifs de départ sont récupérés en intégralité. Quant à l'acide formique et l'acide trifluoroacétique, les cyclohexylcucurbiturils sont formés mais dans des quantités très faibles (entrée 3 à 5).

Partant de cette observation, les autres expériences de l'étude méthodologique ont été réalisées dans l'acide chlorhydrique concentré.

ii) Variation de la température et du temps de chauffage

Concernant la température de la réaction, aucun changement significatif n'est observé lorsque le temps de chauffage augmente de 2 heures à 24 heures. Il est cependant important de souligner qu'un chauffage est nécessaire car à température ambiante aucun cucurbituril n'est formé ; le diéther de cyclohexylglycoluril **44** est récupéré dans son intégralité. Par ailleurs, des essais de réactions "one-pot" et "pseudo one-pot" en partant du cyclohexylglycoluril **17** ont été envisagés. Le but était de former *in situ* le diéther **44** mais aucun essai n'a été concluant. Enfin, des essais sous irradiation par micro-ondes ont été effectués, sans succès, une dégradation des réactifs de départ ayant été observée.

Au vu de ces résultats, les expériences qui suivent ont été réalisées en laissant le milieu réactionnel sous agitation dans l'acide chlorhydrique concentré 2 heures à 50 °C puis 2 heures à 90 °C.

iii) Etude de l'effet template

Différents templates ont été ajoutés au milieu réactionnel, en même temps que les deux réactifs, c'est-à-dire en début de réaction dans l'acide chlorhydrique concentré. Les templates utilisés sont le sulfate d'ammonium (utilisé dans la réaction de formation du CB6Ph⁶⁷), la 4-aminoacétophénone et le 2-aminobenzimidazole (décrits comme permettant d'augmenter le rendement du CB7 **74** dans la réaction de formation des cucurbiturils ⁸⁵). Dans les deux derniers cas, le but était en effet d'étudier la possibilité de former des couronnes à sept motifs. Les résultats de l'étude méthodologique réalisée en présence de templates sont rassemblés dans le tableau 8.

Template	CB6	CB6Cy1	CB6Cy2	CB6Cy3	CB6Cy4	CB6Cy5	CB*6
(NH ₄) ₂ SO ₄	a	a	a	a	a	0	0
NH ₄ Cl	a	a	a	0	0	0	0
4-amino acétophénone	a	a	a	a	0	0	0
2-amino benzimidazole	a	a	a	a	0	0	0

Tableau 8 : étude de l'effet template
a : visible en LC-MS mais en très faible quantité.
0 : non détecté en LC-MS

Les molécules connues comme templates ⁸⁵ dans des réactions de synthèse de cucurbiturils se sont révélées inefficaces dans cette réaction. En effet, les cucurbiturils mixtes sont formés, mais en très faible quantité (inférieure à la limite de détection de la spectrométrie de masse), alors que sans template (tableau 7, entrée 1), les proportions des composés formés ont pu être déterminées. L'analyse par RMN du proton des bruts réactionnels obtenus montre la présence, en faible quantité de cucurbiturils formés. La méthode utilisée, permettant de déterminer les proportions de cyclohexylcucurbiturils, ne serait donc pas adéquate en présence de templates.

⁸⁵ Day A. I., Arnold A. P., *PCT Int. Appl.*, **2008**, WO 00/68232

e) Isolement du CB*6 **19**

Comme il a été expliqué au début de ce chapitre, avec la méthode décrite par Kim,⁶⁰ il n'a pas été possible d'isoler le CB*5 **18** et le CB*6 **19** à l'état pur.

Au cours de l'étude méthodologique sur la formation des cyclohexylcucurbiturils, il a été observé que lors de la réaction de 5 équivalents de diéther de cyclohexylglycoluril **44** avec le glycoluril **1**, le CB*6 **19** a pu être isolé par HPLC avec un rendement de 0,2 % (tableau 6). La formation de **19** s'accompagne dans tous les cas de la formation de **18** et la quantité de ce dernier augmente de façon considérable avec la quantité de diéther de cyclohexylglycoluril **44** engagée.

3) Etude de la solubilité des CB6Cyn

Les cyclohexylcucurbiturils synthétisés (CB6Cy1 **68**, CB6Cy2 **69**, CB6Cy3 **45**, CB6Cy4 **71**, CB6Cy5 **72**, CB*6 **19**) se sont révélés solubles dans l'eau, avec une hydrosolubilité augmentant avec le nombre de motifs cyclohexylglycoluril au sein des molécules. Dans un premier temps, l'objectif qui était de synthétiser des molécules-cages hydrosolubles pour l'étude des règles régissant l'interaction de ces molécules-cages avec les gaz a donc été atteint et un certain nombre de gaz ont été étudiés, comme nous le verrons dans le chapitre 5.

Dans un second temps, une mesure plus précise de la solubilité dans l'eau de certains des cyclohexylcucurbiturils synthétisés, a été réalisée grâce à l'étalonnage interne établi avec le CB7 **74**. Le principe de notre méthode a été d'abord évalué sur le CB6 commercial, afin de comparer la solubilité obtenue à celle décrite dans la littérature (0,018 M)^{55, 86} et donc valider notre méthode. Une solution de CB6 (2 mg dans 3 mL d'eau) a été placée 10 minutes dans un bain d'ultrasons, puis mise à décanter une nuit à 28 °C. Une centrifugation de 10 minutes a permis de récupérer le surnageant sur lequel sont effectuées les mesures LC-MS.

Trois mesures ont été faites par échantillon pour calculer une moyenne de la solubilité. Dans le cas de CB6, la solubilité mesurée est de 29 µM, valeur comparable à celle rapportée dans la littérature (18 µM). La même méthode conduit à une solubilité dans l'eau du CB6Cy1

⁸⁶ Buschmann H. J., Cleve E., Jansen K., Wego A., Schollmeyer E., *Mter. Sci. Eng. C*, **2001**, *114*, 35-39

68 de 5 mM, et de 21 mM dans le cas du CB6Cy2 **69**. Aucune valeur de solubilité n'est décrite pour l'isomère CB6Cy2 connu **46**, ni pour le CB6Cy3 **45**. La solubilité dans l'eau augmentant avec le nombre de cyclohexylglycolurils au sein des molécules, faute de quantité suffisante de chaque composé, il n'a pas été possible de déterminer leurs solubilités.

B) Préparation de cucurbiturils constitués de glycolurils fonctionnalisés par des cycles différents du cyclohexyle

Dans ce paragraphe, nous aborderons la synthèse d'un glycoluril substitué par un groupement méthylcyclohexyle, puis nous décrirons des glycolurils substitués par des groupements cyclopentyle fonctionnalisés par un ou plusieurs méthyles.

1) Etude du glycoluril substitué par un groupement méthylcyclohexyle

Afin de compléter l'étude de la librairie de cyclohexylcucurbiturils, la préparation d'un glycoluril substitué par un groupement méthylcyclohexyle a été envisagée, afin d'étudier l'influence de l'ajout d'un groupement méthyle sur l'hydrosolubilité ainsi que sur l'éventuelle différence de comportement vis-à-vis du xénon des nouveaux cucurbiturils ainsi formés.

Le glycoluril substitué par un groupement méthylcyclohexyle **75** a été préparé selon le schéma 69.

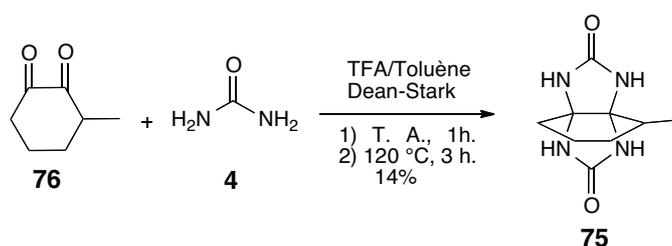


Schéma 69 : Synthèse du méthylcyclohexylglycoluril **75**

Le méthylcyclohexylglycoluril **75** est préparé à partir de la 3-méthylcyclohexanedione **76**. Cette dicétone s'est révélée beaucoup plus sensible à la dégradation que son homologue non méthylé. En effet, dans les conditions classiques de préparation du cyclohexylglycoluril **17** (un mélange toluène/TFA pendant 18 heures à 120°C), la dicétone **76** se dégrade. La réaction réalisée dans l'acide chlorhydrique dilué, avec ou sans chauffage, n'a

pas conduit au glycoluril **75**, la méthylcyclohexanedione **76** étant récupérée en totalité. Finalement, en réalisant la manipulation avec une faible quantité d'acide trifluoroacétique, et en agitant la dicéto dans le milieu pendant 1 heure à température ambiante, le meilleur rendement en glycoluril **75** (14%) a pu être obtenu.

Le glycoluril **75** a ensuite été engagé dans la réaction de formation de diéther. Les conditions classiques utilisées dans le cas du cyclohexylglycoluril (formaldéhyde, acide chlorhydrique, 24 heures à température ambiante), ont pu être appliquées et le diéther **77** a pu être isolé avec 50% de rendement (schéma 70).

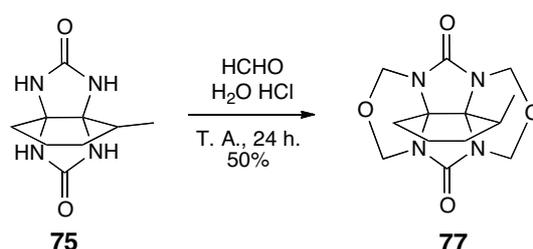


Schéma 70 : Synthèse du diéther de méthylcyclohexylglycoluril **77**

Des essais de cyclisation en cucurbiturils ont ensuite été effectués. Le méthylcyclohexylglycoluril **75** a dans un premier temps été mis dans les conditions de cyclisation décrites pour le cyclohexylglycoluril **17** par l'équipe de Kim en 2001 (schéma 71).⁶⁰

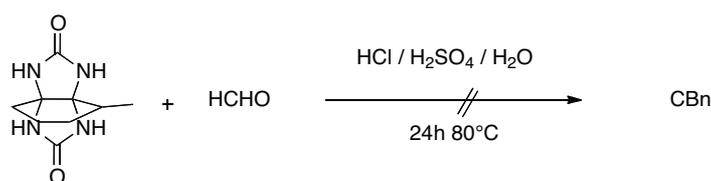


Schéma 71 : Essais de cyclisation dans les conditions d'obtention des CB*5-CB*6

L'analyse du brut réactionnel par RMN et MALDI révèle la présence de rubans, c'est-à-dire des oligomères acycliques, de tailles différentes ($n = 1$ à 5), et non des cucurbiturils (schéma 72).

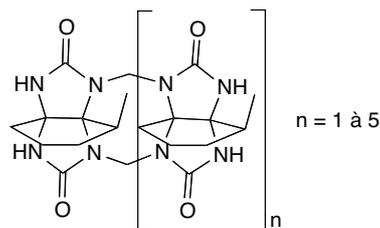


Schéma 72 : Structure des rubans obtenus

Le brut réactionnel obtenu se révélant très peu soluble dans la plupart des solvants utilisés, les spectres RMN du proton ont été effectués dans un mélange TFA/D₂O. Des essais de trituration dans différents solvants (eau, acétone, méthanol), envisagés afin de séparer les rubans, n'ont pas abouti à des résultats concluants.

Un autre essai de cyclisation a été réalisé dans les conditions de synthèse des cyclohexylcucurbiturils mixtes : le méthylcyclohexylglycoluril **75** a été mis en présence de son analogue diéther **77**, en conditions équimolaires, dans l'acide chlorhydrique concentré à chaud (schéma 73).⁶⁸

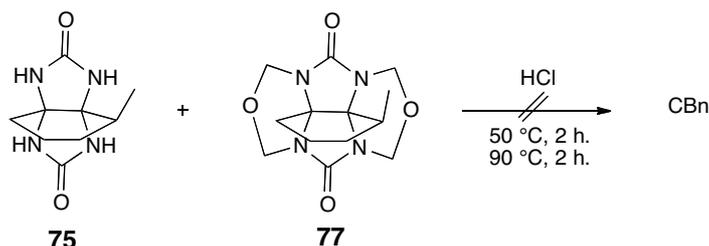


Schéma 73 : Essai de cyclisation du méthylcyclohexylglycoluril dans les conditions des cucurbiturils mixtes

Cette réaction a conduit, comme dans le cas précédent, à la formation d'oligomères acycliques de 2 à 6 motifs ($n = 1$ à 5) (schéma 72).

Bien que les expériences de MALDI prouvent sans ambiguïté la formation de ces différents oligomères acycliques, leurs structures demeurent largement hypothétiques. En effet, il est impossible de déterminer par RMN 1D ou MALDI, l'enchaînement exact des motifs cyclohexyle. De plus, les travaux antérieurs ont mis en évidence que la réaction de formation des cucurbiturils passe par l'intermédiaire d'oligomères de forme **S** et **C**, et que la cyclisation se fait lorsque les motifs sont de forme **C**. Il n'a pas été possible vérifier la

conformation de ces oligomères. Il est également possible que les carbones équatoriaux portant les motifs cyclohexyles ne soient pas tous dans la même configuration (schéma 74), et donc que l'ensemble ne puisse pas se cycliser en cucurbituril pour des raisons d'encombrement stérique. De plus, la présence d'un groupement méthyle sur le cyclohexyle entraîne une perte de la symétrie initiale des CB*5 et CB*6. En effet, l'introduction d'un groupement méthyle sur le cyclohexyle multiplie les combinaisons possibles d'enchaînement. Ainsi, deux unités méthylcyclohexylglycoluril peuvent se condenser entre elles selon les quatre combinaisons suivantes a, b, c et d (schéma 74).

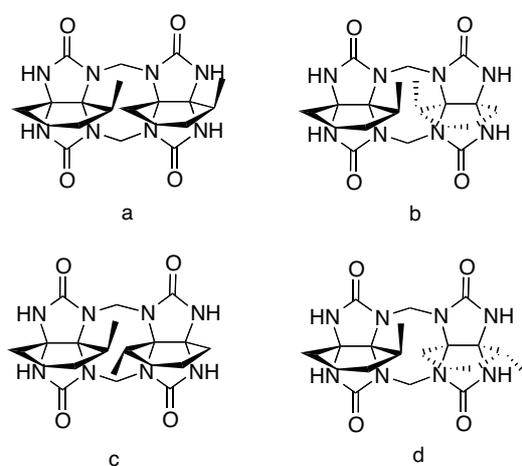


Schéma 74 : Combinaisons possibles d'enchaînement de deux motifs méthylcyclohexylglycoluril

Les précédents essais de cyclisation s'étant révélés infructueux, des tentatives de cyclisation sur le brut réactionnel contenant le mélange d'oligomères acycliques (schéma 72) ont été effectuées. Différentes conditions ont été testées (tableau 9), mais aucune n'a conduit à la formation de cucurbiturils. Le milieu réactionnel se dégrade totalement : aucun ruban n'a été retrouvé en RMN ou en LC-MS.

Entrée	Conditions de cyclisation
a	HCHO, H ₂ SO ₄ , 24 h, 80°C ou 100 °C
b	HCHO, H ₂ SO ₄ , NH ₄ Cl, 24 h, 80°C ou 100 °C
c	HCHO, HCl, 24 h, 80°C ou 100 °C
d	HCHO, HCl, NH ₄ Cl, 24 h, 80°C ou 100 °C
e	HCHO, TFA, 24 h, 70°C ou 100 °C
f	HCHO, TFA, NH ₄ Cl, 24 h, 70°C ou 100 °C
g	<i>p</i> .HCHO, DCl, 3 jours, T. A. ⁸⁷

Tableau 9 : Essais de cyclisation des oligomères acycliques en cucurbiturils

Comme le montre le tableau 9, différents acides ont été utilisés, à différentes températures (reflux ou non), en présence (entrées b, d, f) ou en l'absence (entrées a, c, e) de NH₄Cl comme template. Un essai à température ambiante, en présence de formaldéhyde, a également été envisagé (entrée g).

Aucune des conditions opératoires réalisées n'a conduit à la formation de cucurbiturils.

2) Etude du glycoluril substitué par un groupement cyclopentyle portant des groupements méthyle

La synthèse de cucurbiturils fonctionnalisés par des cyclopentanes étant déjà décrite dans la littérature,⁷¹ la préparation de cucurbiturils constitués de glycolurils fonctionnalisés en position équatoriale par un cyclopentyle substitué par des groupements méthyle, a été envisagée.

Plusieurs cyclopentanediones commerciales **78-80** ont été mises en réaction avec l'urée **4** dans différentes conditions réactionnelles afin d'obtenir le glycoluril correspondant (schéma 75).

⁸⁷ W.-H. Huang, P. Y. Zavalij, L. Isaacs, *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, *130*, 8446-8454

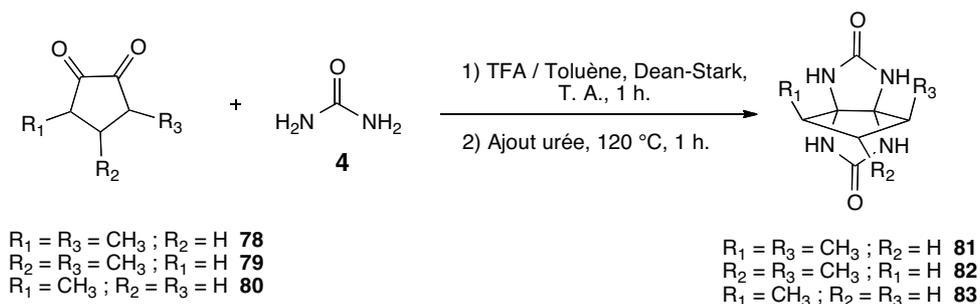


Schéma 75 : Synthèse des glycolurils substitués par des cyclopentanes méthylés **81-83**

La réactivité des cyclopentanediones s'est révélée très différente de celle des cyclohexanediones : elles sont en effet plus sensibles au chauffage, dans les conditions de synthèse classique (TFA, toluène, 120 °C, 18 heures). Une dégradation du produit de départ ou une absence de réaction avec récupération de la dicétone a été observée. Néanmoins, en utilisant les conditions de préparation du cyclopentanoglycoluril,⁷¹ les glycolurils correspondants ont pu être synthétisés. Les conditions opératoires adéquates font intervenir un équivalent de la dicétone sous agitation à température ambiante dans l'acide trifluoroacétique et le toluène pendant 1 heure ; puis 2 équivalents d'urée sont ajoutés et le milieu réactionnel est laissé au reflux pendant 1 heure. Cependant, les rendements en glycolurils obtenus sont très faibles, même après optimisation. Les résultats de synthèse des glycolurils sont rassemblés dans le tableau 10.

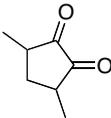
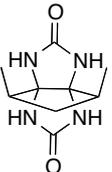
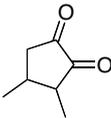
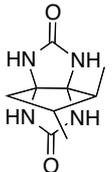
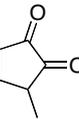
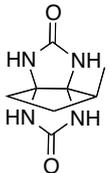
Entrée	Dicétone	Glycoluril	Rendement
a	 78	 81	2 %
b	 79	 82	3 %
c	 80	 83	0

Tableau 10 : Utilisation de différentes cyclopentanediones pour la synthèse de nouveaux glycolurils

Dans le cas de la 3,5-diméthylcyclopentanedione **78** (entrée a) et de la 3,4-diméthylcyclopentanedione **79** (entrée b), plusieurs conditions opératoires ont été testées. Si le milieu réactionnel est laissé à reflux trop longtemps, une dégradation est observée. Si la réaction est conduite à température ambiante, les dicétones **78** et **79** ne réagissent pas. Les glycolurils **81** et **82** ont pu être isolés après une heure de réaction au reflux du toluène avec un Dean-Stark, mais avec de faibles rendements qui, faute de quantités suffisantes, n'ont pas permis d'étudier la cyclisation en cucurbiturils. Cette réaction n'a pas pu être reproduite en grande quantité.

Dans le cas de la 3-méthylcyclopentanedione **80** (entrée c), le glycoluril **83** n'a pas été obtenu, la dicétone étant récupérée en totalité.

C) Cucurbiturils fonctionnalisés par des noyaux aromatiques

Parallèlement aux travaux précédents, nous nous sommes intéressés à la synthèse de cucurbiturils fonctionnalisés par des groupements aromatiques. En effet, dans le but de préparer une biosonde xénon, un motif aromatique peut se révéler utile pour introduire par fonctionnalisation un groupement (de type chaîne peptidique ou terminée par une fonction ester), rendant potentiellement le cucurbituril hydrosoluble.

1) Cas du CB6Ph2

Comme il a été mentionné dans le chapitre précédent, l'équipe de Nakamura a synthétisé en 2002 le premier cucurbituril mixte : le CB6Ph2 **42**.⁶⁷ Cette couronne comporte 6 motifs glycoluril dont l'un est fonctionnalisé en position équatoriale par deux noyaux aromatiques.

a) Préparation du diphénylglycoluril

Le diphénylglycoluril **43** est préparé par la réaction de condensation de l'urée **4** et du benzil **84** en milieu acide, dans le toluène à 120°C, en présence d'un Dean-Stark pendant 30 heures. Le diphénylglycoluril **43** précipite et est obtenu avec 70 % de rendement (schéma 76).

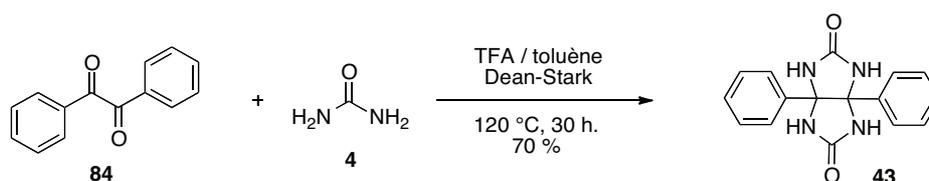


Schéma 76 : Synthèse du diphénylglycoluril **43**

b) Préparation du cucurbituril CB6Ph2

La réaction décrite dans la littérature a été reproduite.⁶⁷ Un équivalent de diphénylglycoluril **43** est mis en réaction avec 5 équivalents de glycoluril **1** et 14 équivalents de formaldéhyde dans l'acide sulfurique 6,7 M, en présence de 3 équivalents de sulfate

d'ammonium comme template. Les auteurs isolent ainsi le CB6Ph2 **42** avec 30 % de rendement (schéma 77).

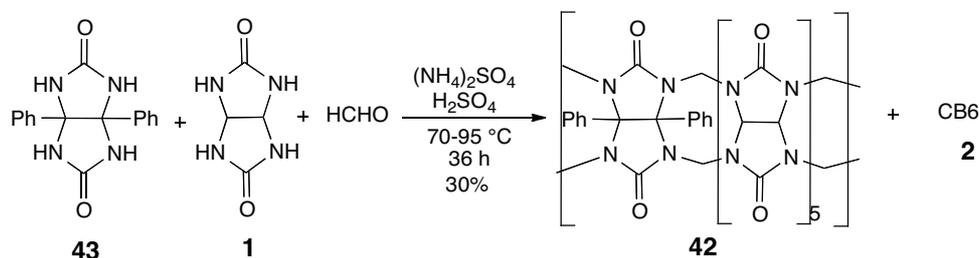


Schéma 77 : Synthèse du CB6Ph2

Il est à noter que la formation du CB6Ph2 **42** s'accompagne de la formation de CB6 et que ces deux composés sont séparés par chromatographie d'exclusion stérique.

Cette réaction a été reproduite à l'identique. L'analyse par HPLC du brut réactionnel révèle la présence de CB6Ph2 en très petite quantité, et il a été impossible de l'isoler quelle que soit la technique d'HPLC utilisée (colonne C18, phényle ou hilic). Ce problème serait probablement dû à une très mauvaise solubilité du brut réactionnel dans tous les solvants usuels, celui-ci étant soluble uniquement dans des milieux acides (TFA, acide sulfurique). Des essais de trituration dans différents solvants, suivis par étude RMN, ont alors été réalisés, mais ils n'ont montré aucune extraction sélective du CB6Ph2.

Deux produits ont néanmoins pu être isolés : le CB6 **2** avec 70 % de rendement et le diéther du diphénylglycoluril **85** avec 25 % de rendement.

Ce composé est décrit dans la littérature mais comme étant synthétisé en milieu basique (soude 1 M) à partir du diphénylglycoluril **43** et du paraformaldéhyde dans le DMSO (schéma 78).⁴⁴

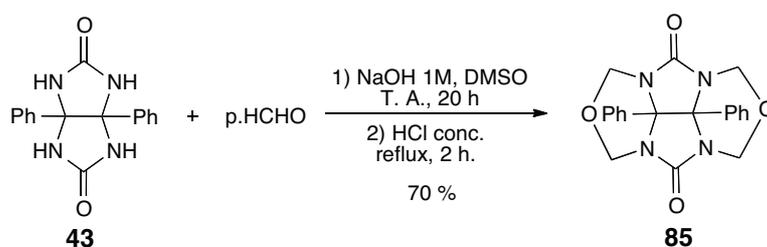


Schéma 78 : Synthèse du diéther de diphénylglycoluril

Le CB6Ph2 **42** n'ayant pas été isolé dans cette réaction, la préparation d'analogues aromatiques du CB6Ph2 a été envisagée.

2) Synthèse de cucurbiturils constitués de diphenylglycolurils substitués

La préparation de différents glycolurils aromatiques a été effectuée à partir d'analogues commerciaux de benzil bromé **86**, fluoré **87** et méthoxylé **88**. L'objectif initial était d'adapter la voie de synthèse du CB6Ph2 à ces glycolurils, dans le but d'obtenir des meilleures solubilités, des purifications plus efficaces et des rendements plus élevés.

a) Synthèse des glycolurils aromatiques

La synthèse des glycolurils aromatiques a été réalisée de façon efficace en adaptant la voie de synthèse du diphenylglycoluril **43**.⁶⁷ En faisant réagir 1 équivalent du benzil fonctionnalisé **86-88** avec 2 équivalents d'urée **4** en milieu acide, au reflux du toluène, en présence d'un Dean-Stark, les glycolurils correspondants **89**, **90** et **91** ont été obtenus avec des rendements respectifs de 95 %, 60 % et 95 % (schéma 79).

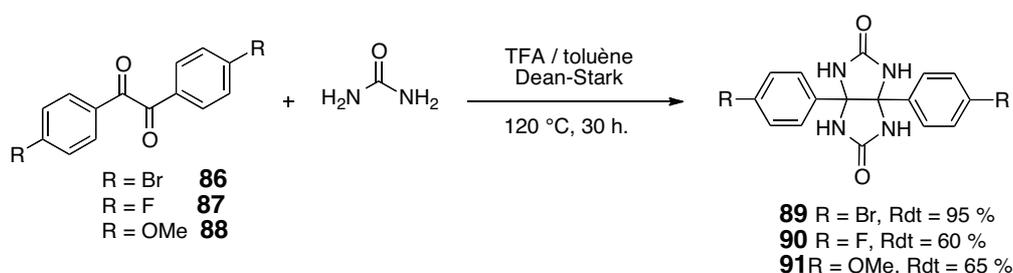


Schéma 79 : Synthèse des diphenylglycolurils fonctionnalisés

Les glycolurils aromatiques **89-91** ont pu être synthétisés en grandes quantités, les réactions étant reproductibles à l'échelle de plusieurs grammes.

b) Essais de cyclisation des diphenylglycolurils fonctionnalisés

Différents essais de cyclisation des diphenylglycolurils fonctionnalisés ont été effectués, dans le but de synthétiser des cucurbiturils homogènes et mixtes.

i) Essais de cyclisation d'après la méthode de synthèse du cucurbituril mixte CB6Ph2

Les trois glycolurils **89**, **90** et **91** synthétisés ont été engagés dans les conditions opérationnelles de la voie de synthèse du CB6Ph2, en présence de 5 équivalents de glycoluril **1** et 14 équivalents de formaldéhyde dans l'acide sulfurique en présence de NH₄Cl ou de (NH₄)₂SO₄ (schéma 80).⁶

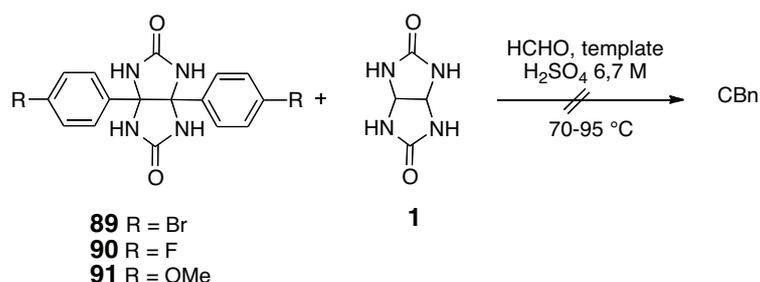


Schéma 80 : Adaptation de la voie de synthèse du CB6Ph2 aux diphenylglycolurils fonctionnalisés

Dans les trois cas étudiés, l'analyse LC-MS montre uniquement la présence des glycolurils de départ **89-91**, ainsi que du CB6. Ces résultats suggèrent que les glycolurils **89-91** sont moins réactifs que le diphenylglycoluril **43**. En effet, la formation de CB6 est la seule observée et résulte de la condensation du glycoluril sur le formaldéhyde. Par ailleurs, la formation des diéthers de ces diphenylglycolurils n'a pas été observée, les diphenylglycolurils **89-91** sont donc très peu réactifs.

ii) Essais de cyclisation par la méthode des cyclohexylcucurbiturils

Les trois diphenylglycolurils **89-91** ont été engagés dans des réactions de cyclisation similaires à la voie de synthèse des cyclohexylcucurbiturils.⁶⁰ Des réactions mettant en jeu le

glycoluril **89**, **90** ou **91** avec 2,5 équivalents de formaldéhyde en milieu acide à 80 °C ont été réalisées (schéma 81).

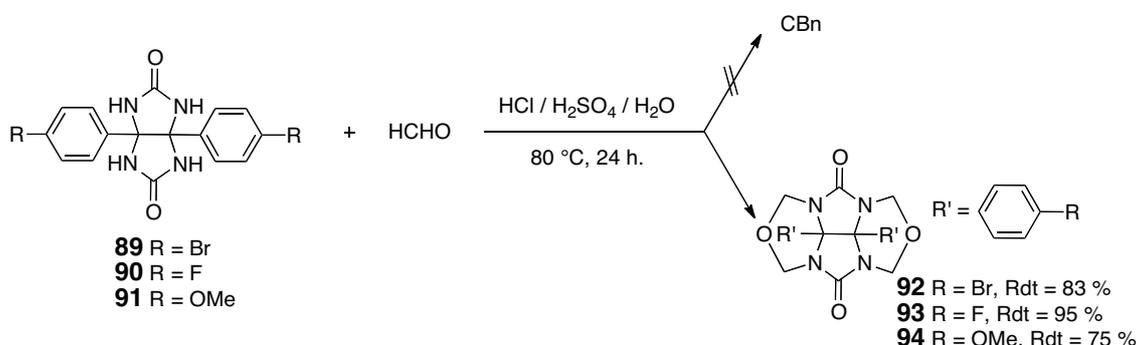


Schéma 81 : Adaptation de la voie de synthèse des CB*
aux diphénylglycolurils fonctionnalisés

Dans les trois cas étudiés, la réaction n'a pas conduit à la formation de cucurbituril mais exclusivement à la formation des diéthers **92-94** avec des rendements de 75 à 83 %.

Pour conclure, dans les conditions de synthèse du CB6Ph2,⁶⁷ les diphénylglycolurils **89-91** ne conduisent ni à la formation de cucurbiturils, ni aux diéthers. La formation de diéthers de glycolurils aromatiques a pu être observée dans les conditions de synthèse des CB*.⁶⁰ Les trois diphénylglycolurils **89-91** semblent donc beaucoup moins réactifs que le diphénylglycoluril **43**.

iii) Essais de synthèse de cucurbiturils mixtes

Ayant à disposition les diphénylglycolurils substitués **89-91** ainsi que les diéthers correspondant **92-94**, il a été envisagé d'engager ces réactifs dans la réaction développée précédemment (schéma 61), permettant de synthétiser la librairie de cyclohexylcucurbiturils mixtes (CB6Cyn, n = 1 à 6).

Les diéthers **92-94** ont été mis en réaction en présence de glycoluril **1**, en conditions équimolaires, dans l'acide chlorhydrique concentré à chaud (schéma 82).

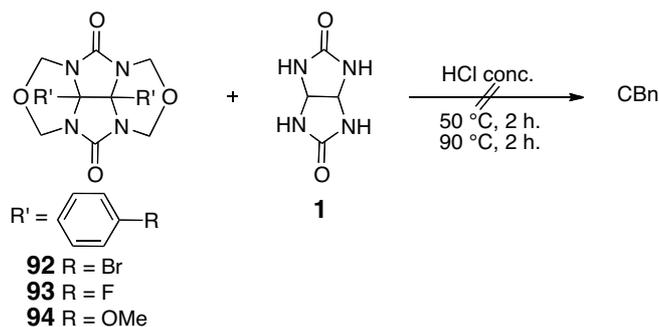


Schéma 82 : Essais d'adaptation de la méthode des cucurbiturils mixtes CB6Cyn ($n = 1$ à 6) aux diphénylglycolurils fonctionnalisés

Après 4 heures de réaction à chaud, les diéthers **92-94** sont récupérés intacts. Un chauffage plus long et / ou à température plus élevée n'a pas permis d'améliorer les résultats.

Les diphénylglycolurils substitués **89-91** ont également été mis en réaction avec leurs analogues diéthers **92-94**. Dans ce cas, un équivalent du diphénylglycoluril substitué est mis en réaction avec un équivalent du diéther, en milieu acide et à chaud (schéma 83).

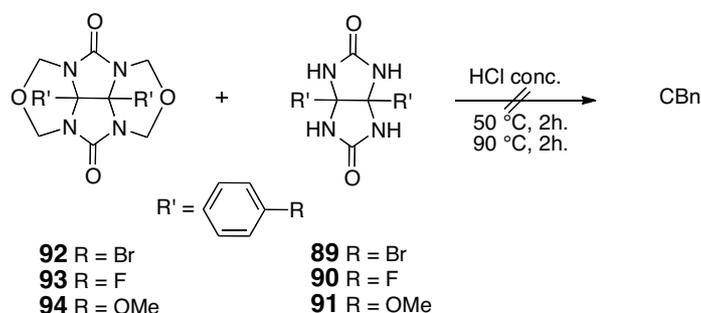


Schéma 83 : Essais d'adaptation de la synthèse des cyclohexylcucurbiturils mixtes

Cette réaction s'est révélée infructueuse pour l'obtention cucurbiturils mixtes. Les réactifs de départ sont récupérés en totalité.

Comme il a été supposé précédemment, les diéthers **92-94** semblent être extrêmement stables. Il est également possible que les groupements aromatiques fonctionnalisés soient trop encombrants et ne permettent pas la formation d'oligomères, même de petite taille.

c) Préparation de cucurbiturils mixtes constitués de cyclohexylglycolurils et de diphénylglycolurils

Parallèlement à ces travaux, la préparation d'autres cucurbiturils mixtes a été envisagée. Le diéther du cyclohexylglycoluril **44** ayant permis de synthétiser la librairie de cyclohexylcucurbiturils (CB6Cy1 à CB6Cy6, schéma 61), il a été mis à réagir dans les mêmes conditions, en présence du diphénylglycoluril **43** (schéma 84).

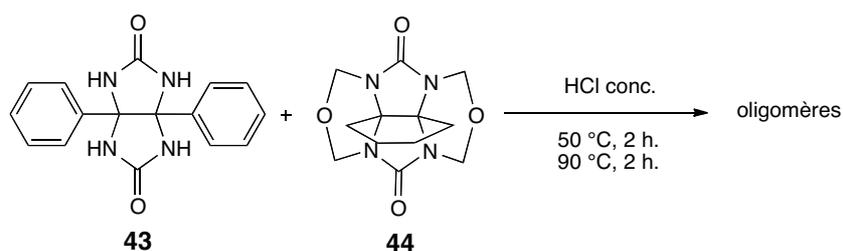


Schéma 84 : Essais de synthèse de cucurbiturils mixtes constitués de cyclohexylglycolurils et de diphénylglycoluril

Une étude méthodologique a été entreprise et a consisté en une variation des paramètres tels que le nombre d'équivalents de **43** et **44**, la température et le temps de chauffage, la présence ou non de templates et l'ajout de formaldéhyde au milieu réactionnel.

Les expériences réalisées ayant révélé qu'une augmentation de la température et du temps de chauffage jusqu'à 24 heures à 90 °C n'a pas d'incidence sur la réaction, le reste de l'étude a donc été réalisé en laissant le milieu réactionnel sous agitation dans l'acide chlorhydrique concentré 2 heures à 50 °C puis 2 heures à 90 °C. Les résultats sont rassemblés dans le tableau 11.

qui, comme dans les cas précédents, se révèle peu réactif. Néanmoins, la formation de ce produit semble être nécessaire à un début de polymérisation.

Par ailleurs, les mélanges obtenus lors de la réaction équimolaire entre les deux glycolurils **43** et **44** (tableau 11, entrées a et b) montrent, après analyse LC-MS sur colonne phényle et C18, la présence d'un mélange très complexe d'oligomères contenant un nombre variable de motifs cyclohexylglycolurils et diphenylglycolurils. Nous avons tenté de les séparer par chromatographie en phase inverse. En utilisant un éluant constitué d'acétonitrile et d'eau (dans un rapport 8/2) et 10 % d'acide trifluoroacétique, les oligomères migrent mais sont toujours en mélange après récupération des bandes de silice.

II. Préparation de cucurbiturils selon une nouvelle voie développée au laboratoire : la voie 4

La synthèse de glycolurils **97** dont la taille des cycles est modifiée a été étudiée (schéma 86). Cette voie n'a jamais été décrite auparavant dans la littérature dans le but d'obtenir des cucurbiturils.

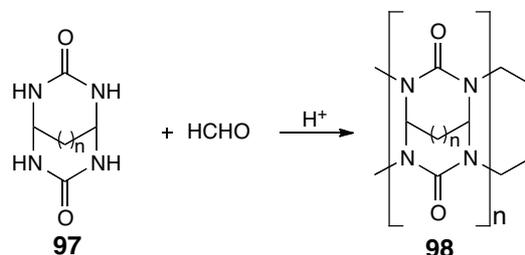


Schéma 86 : Quatrième voie de synthèse des cucurbiturils

Un glycoluril portant un carbone supplémentaire au niveau de la jonction des deux cycles et appelé glycoluril à 6 chaînons **99**, a été synthétisé puis il a été engagé dans la formation de cucurbiturils.

A) Synthèse du cucurbituril mixte à 6 chaînons

Ce nouveau cucurbituril a été synthétisé à partir du glycoluril à 6 chaînons **99**.

1) Synthèse du glycoluril à 6 chaînons **99**

Le glycoluril **99** est synthétisé en une étape, à partir d'un équivalent du 1,1,3,3-tétraéthoxypropane **100** et de 3 équivalents d'urée **4** en milieu acide, avec un rendement de 40 % (schéma 87).⁸⁸

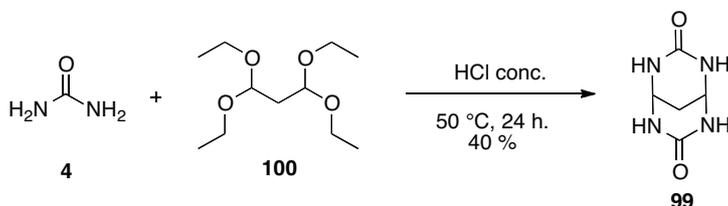


Schéma 87 : Synthèse du glycoluril à 6 chaînons

2) Synthèse du cucurbituril mixte **101**

La réaction de condensation du glycoluril à 6 chaînons **99** avec le formaldéhyde dans les conditions de synthèse du CB6 a été testée.²³ Un équivalent du glycoluril **99** est mis en présence de 2 équivalents de formaldéhyde dans l'acide sulfurique, à 75 °C puis à 110 °C (schéma 88). Après 24 heures de réaction, aucun cucurbituril n'a été identifié, seule une dégradation des réactifs a été observée.

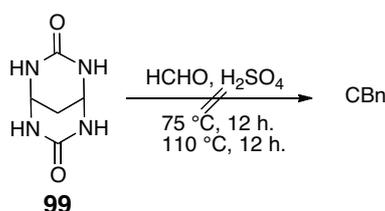


Schéma 88 : Essais de cyclisation de **99** dans les conditions de synthèse du CB6

Le glycoluril à 6 chaînons **99** a alors été engagé dans la réaction de cyclisation décrite pour la synthèse du CB6Ph2 **42**.⁶⁷ Un équivalent du glycoluril **99** a été mis en réaction avec 5 équivalents de glycoluril **1** et 14 équivalents de formaldéhyde, dans l'acide sulfurique à chaud en présence de NH₄Cl (schéma 89).

⁸⁸ Hong G., Zhu C., *Proc. Int. Pyrotech. Semin.*, **1991**, 1, 193-195

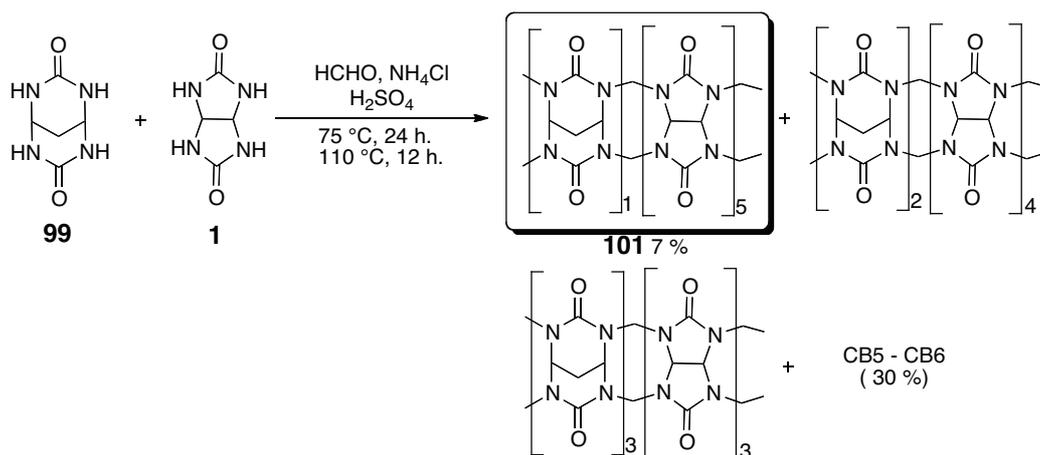


Schéma 89 : Adaptation de la voie de synthèse du CB6Ph2 au glycoluril à 6 chaînons **99**

Dans ces conditions, un mélange réactionnel constitué de CB5, de CB6 ainsi que de différents cucurbiturils mixtes (cucurbiturils à 6 motifs contenant 1, 2 et 3 glycolurils à 6 chaînons) a pu être identifié par des analyses MALDI et HPLC. Ce mélange s'est révélé très difficile à purifier, probablement en raison des caractéristiques physico-chimiques très similaires des différents composés formés. Différents essais de cristallisation-recristallisation dans divers solvants organiques ou milieux aqueux à des pH différents ont été réalisés, ainsi que des précipitations et des séparations par chromatographies. C'est finalement après plusieurs lavages à l'acétone et au méthanol, suivis d'une neutralisation sur Amberlyst[®] que le brut réactionnel a pu être purifié par deux HPLC successives (sur colonne hilic puis phényle) pour conduire au cucurbituril mixte **101** constitué de 5 motifs glycoluril et 1 motif glycoluril à 6 chaînons avec un rendement de 7 % (schéma 89).

Les analyses par spectrométrie de masse, MALDI puis HRMS, ainsi que des études par RMN ¹H et ¹³C ont permis de confirmer la structure de ce cucurbituril mixte, jamais décrit auparavant dans la littérature.

Ce composé a fait l'objet d'études d'encapsulation du xénon. Ces résultats seront traités dans le chapitre suivant.

La réaction du schéma 89 conduit à différents composés difficilement séparables. Une variation du nombre d'équivalents des réactifs a alors été effectuée, afin d'essayer de synthétiser de façon plus sélective les autres analogues mixtes. Toutes les autres conditions

réactionnelles testées ont conduit à une dégradation des réactifs et à l'absence de formation de cucurbiturils.

B) Etude d'autres glycolurils à 6 chaînons différemment substitués

Suite aux résultats obtenus avec le glycoluril à 6 chaînons, la préparation de glycolurils à 6 chaînons fonctionnalisés par différents groupements a été étudiée. Il nous fallait disposer de composés dicarboxylés analogues au dialdéhyde protégé **100**, c'est pourquoi l'utilisation de composés dicarboxylés possédant deux fonctions aldéhyde ou deux fonctions cétone a été envisagée.

Les synthèses des composés analogues du dialdéhyde protégé **102-104** (schéma 90) se sont avérées délicates et les composés n'ont pu être isolés.

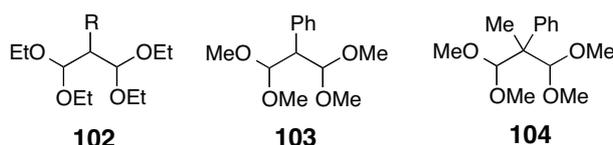


Schéma 90 : Analogues du dialdéhyde protégé **100**

L'utilisation de dicétones a alors été envisagée.

1) Préparation des glycolurils

a) Glycoluril méthylé en jonction de cycle

L'étude s'est initialement axée sur l'utilisation de la 2,4-pentanedione commerciale **105**. Le glycoluril à 6 chaînons comportant un groupement méthyle sur chaque carbone en tête de pont **106** a été préparé par condensation en milieu acide et à chaud de l'urée **4** sur la 2,4-pentanedione **105**, avec un rendement de 16 % (schéma 91).

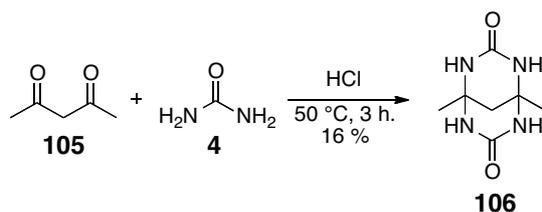


Schéma 91 : Préparation du glycoluril **106**

Par ailleurs, un tétraméthylglycoluril **107** (disubstitué à la fois en jonction de cycle et en tête de pont) a été préparé à partir de la 2,4-pentanedione **105** selon une procédure décrite.⁸⁹ Dans un premier temps, la réaction d'alkylation en milieu basique dans le toluène de la 2,4-pentanedione **105** avec l'iodure de méthyle permet la formation de la 3,3-diméthyl-2,4-pentanedione **108** (schéma 92).

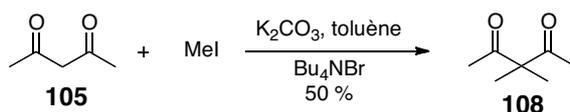


Schéma 92 : Préparation du composé **108**

Le composé **108**, par condensation avec l'urée **4** en milieu acide conduit au glycoluril à 6 chaînons **107** avec un faible rendement de 10 % (schéma 93).

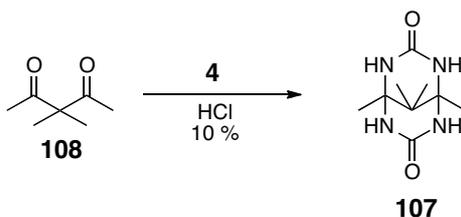


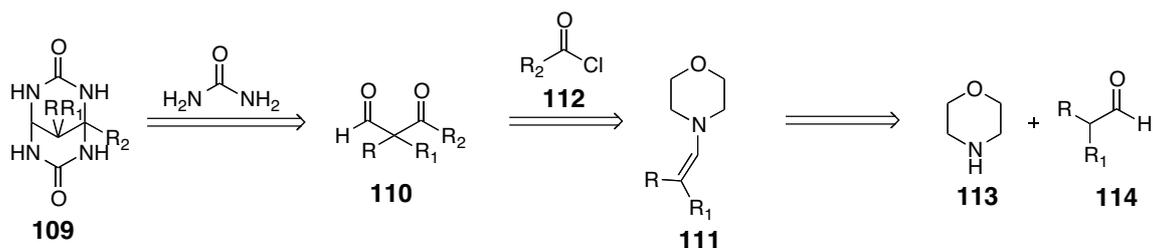
Schéma 93 : Synthèse du glycoluril **107**

Nous nous sommes également orientés vers la préparation d'autres glycolurils substitués en jonction de cycle et en tête de pont.

b) Glycolurils substitués en jonction de cycle et en tête de pont

La préparation des glycolurils à 6 chaînons fonctionnalisés **109** a été envisagée selon le schéma rétrosynthétique 94.

⁸⁹ Choudhary A., Baumstark A. L., *Synthesis*, **1989**, 688-690


 Schéma 94 : Rétrosynthèse pour la formation de **109**

Les céto-aldéhydes **110** (analogues de **108**) n'étant pas commerciaux, ils ont été préparés au laboratoire. La méthode choisie fait intervenir la réaction de l'énamine **111** sur un chlorure d'acide **112**. L'énamine **111** est préparée par condensation de la morpholine **113** sur l'aldéhyde **114** dans le dichlorométhane en présence d'acide *p*-toluène sulfonique à chaud (schéma 95).

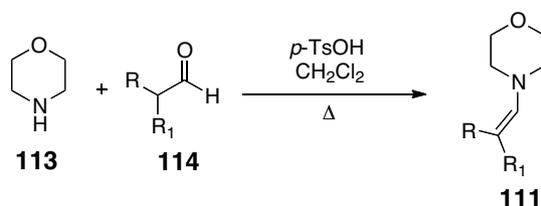


Schéma 95 : Synthèse des énamines diversement substituées

Différentes énamines ont été préparées, les résultats sont rassemblés dans le tableau 12.

entrée	R	R ₁	rendement
a	H	H	/
b	CH ₃	CH ₃	115 : 95 %
c	CH ₃	H	116 : 90 %
d	Ph	Ph	117 : 98 %
e	Ph	H	118 : 92 %

Tableau 12 : Différentes énamines synthétisées

Ces résultats montrent que toutes les énamines sont obtenues avec de bons rendements (90 à 98 %, entrée b à e), sauf dans le cas de l'utilisation de l'acétaldéhyde, où aucune réaction n'est observée (entrée a).

Les différents énamines **115-118** obtenues sont mises en réaction avec des chlorures d'acide commerciaux **112**, dans le dichlorométhane à chaud pendant 2 heures, pour conduire aux céto-aldéhydes **110**. Les céto-aldéhydes **110** sont ensuite mis en présence d'urée **4** et d'acide trifluoroacétique, dans le toluène à 120 °C pendant 12 heures pour conduire aux glycolurils **109** (schéma 96).

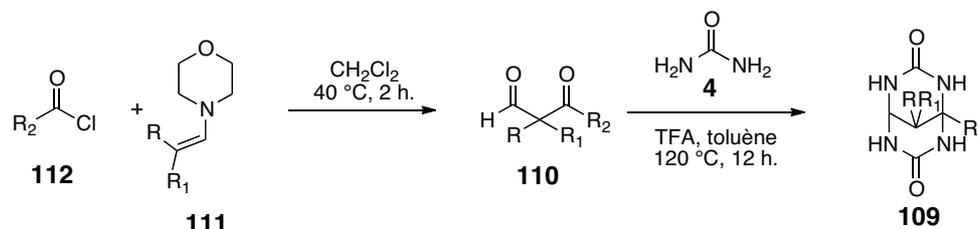


Schéma 96 : Voie d'accès aux glycolurils de type **109**

Le tableau 13 présente les différentes substitutions envisagées et les résultats obtenus :

Entrée	R	R ₁	R ₂	Rdt aldéhyde	Rdt glycoluril
a	CH ₃	CH ₃	Et	119 : 40 %	121 : 10 %
b	CH ₃	H	Et	/	/
c	Ph	Ph	Et	/	/
d	Ph	H	Et	/	/
e	CH ₃	CH ₃	CH ₃	120 : 41 %	122 : 10 %
f	Ph	Ph	CH ₃	/	/
g	Ph	H	CH ₃	/	/

Tableau 13 : Essais de synthèse de glycolurils de type **109**

Ces résultats montrent que seuls les monomères **121** et **122** comportant deux groupements méthyle sur le carbone en tête de pont ont pu être isolés avec un rendement de 10 %, à partir des aldéhydes **119** et **120** isolés avec respectivement 40 et 41 % de rendement (entrée a et e). La réaction "one-pot", sans isoler l'aldéhyde, a également été envisagée pour tous les exemples, mais sans succès.

2) Essais de cyclisation des glycolurils à 6 chaînons

Les glycolurils à 6 chaînons diversement substitués en jonction de cycle et / ou en tête de pont **99**, **106**, **121** et **122** ont alors été engagés dans des conditions réactionnelles décrites pour conduire à des cucurbiturils.

Les conditions classiques de synthèse du CB6 ont été envisagées, à savoir la condensation du glycoluril avec le formaldéhyde dans l'acide sulfurique et à chaud (schéma 97).

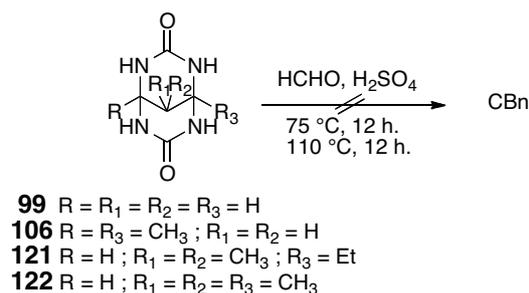


Schéma 97 : Essais de cyclisation des glycolurils à 6 chaînons

Aucun des glycolurils à 6 chaînons fonctionnalisés n'a conduit à la formation de cucurbiturils. Les produits de départ ont été récupérés ou dégradés.

3) Essais de synthèse des diéthers des glycolurils à 6 chaînons

Les essais de cyclisation précédents s'étant révélés négatifs, la synthèse des diéthers de ces glycolurils a alors été envisagée, dans le but d'obtenir de meilleures solubilités et éventuellement contrôler la réaction de cyclisation.

Les essais de synthèse des diéthers ont été effectués :

- en milieu acide (dans les conditions de synthèse du diéther du cyclohexylglycoluril **44**)⁴⁴ : par réaction du glycoluril avec le formaldéhyde dans l'acide chlorhydrique concentré à température ambiante.
- en milieu basique (dans les conditions de synthèse du diéther du diphenylglycoluril **85**)⁴⁴ : par réaction du glycoluril avec le paraformaldéhyde, dans le DMSO, en présence de soude 1N, à température ambiante.

Aucun des glycolurils à 6 chaînons **99**, **106**, **121**, **122** n'a pu être transformé en diéther. Le glycoluril de départ est entièrement récupéré.

Une autre voie réactionnelle a alors été envisagée : la réaction des diéthers de diphénylglycoluril **85** et de cyclohexylglycoluril **44** avec les glycolurils à 6 chaînons **99**, **106**, **121**, **122**. Cette étude fera l'objet du paragraphe suivant.

4) Essais de synthèse de cucurbiturils mixtes

Le diéther de cyclohexylglycoluril **44** a été mis en réaction avec différents glycolurils à 6 chaînons pour synthétiser de nouveaux cucurbiturils mixtes.

a) Synthèse de cucurbiturils mixtes avec le glycoluril à 6 chaînons

Dans un premier temps, la voie de synthèse décrite pour la préparation des cyclohexylcucurbiturils mixtes (schéma 61) a été reproduite avec le glycoluril **99** et le diéther de cyclohexylglycoluril **44**. Un mélange équimolaire de ces deux réactifs a été mis en réaction à chaud dans l'acide chlorhydrique concentré (schéma 98).

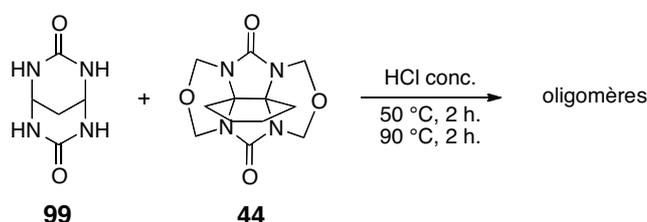
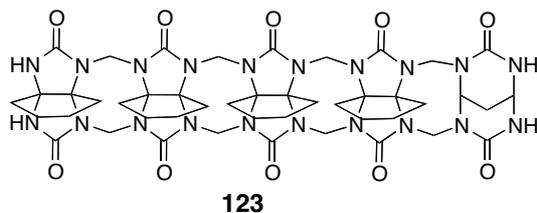


Schéma 98 : Synthèse de cucurbiturils mixtes constitués du glycoluril à 6 chaînons **99**

Après plusieurs précipitations à l'acétone, le brut réactionnel montre, d'après les analyses MALDI et LC-MS, la présence d'un mélange d'oligomères. Mais la réaction s'est révélée peu reproductible. Un oligomère a cependant été retrouvé dans tous les mélanges correspondants aux expériences réalisées : le composé **123** qui a été identifié comme étant constitué de 4 motifs cyclohexylglycoluril et d'un glycoluril à 6 chaînons (schéma 99).

Schéma 99 : Oligomère **123** identifié dans le brut réactionnel

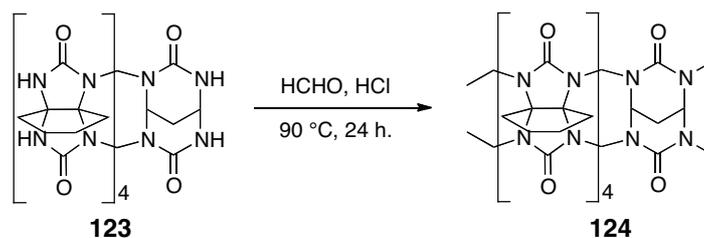
Suite à ces résultats, différents paramètres de la réaction ont été modifiés afin d'essayer de synthétiser préférentiellement un oligomère, voire des cucurbiturils mixtes.

Les paramètres en question concernent :

- Le nombre d'équivalents : le glycoluril à 6 chaînons **99** semblant moins réactif que le glycoluril **1**, l'augmentation de la quantité de **99** a d'abord été envisagée mais les résultats observés sont identiques : différents oligomères ont été observés dont l'oligomère **123**. D'autres essais ont été réalisés en augmentant la quantité de matière du diéther de cyclohexylglycoluril **44**. Dans ce dernier cas, la réaction a été répétée plusieurs fois, et il est apparu que l'oligomère **123** a été formé à chaque fois, parmi cependant un nombre moins important des autres oligomères.
- La température et le temps de chauffage : un chauffage à 50 °C, puis à 90 °C, ou uniquement à 90 °C quelle que soit sa durée, ne semble pas avoir d'influence. Cependant, il est apparu qu'à température ambiante, aucune réaction ne se produit, les produits de départ sont récupérés en intégralité.

Toutes ces modifications réactionnelles ont, malgré tout, rendu impossible l'isolement de l'oligomère **123** à partir du mélange.

Le mélange d'oligomères a alors été mis dans des conditions de cyclisation avec 2 équivalents de formaldéhyde en milieu acide à chaud. Après plusieurs traitements à l'eau et à l'acétone, l'analyse par LC-MS (sur colonne phényle) révèle la présence du cucurbituril mixte **124** contenant 4 motifs cyclohexylglycoluril et un glycoluril à 6 chaînons (schéma 100). L'analyse par RMN ne permet pas de déterminer quels sont les autres produits en mélange car les signaux se superposent.


 Schéma 100 : Cyclisation du mélange d'oligomères contenant **123**

D'autres essais de cyclisation ont également été réalisés en variant les conditions de chauffage, en présence ou non de templates (NH_4Cl , $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$, 4-amino-benzimidazole, 2-aminoacétophénone), avec du paraformaldéhyde, mais aucune n'a permis d'observer la formation de produits de cyclisation.

Plusieurs techniques de purification ont été entreprises afin d'obtenir le produit **124**, mais aucune n'a été concluante. En effet, les essais par HPLC (sur colonne phényle) n'ont pas permis de purifier ce cucurbituril qui présente, comme tous les cucurbiturils à 5 motifs, un temps de rétention très long (avec un pic très large), si bien qu'il se retrouve mélangé à d'autres produits du brut réactionnel. Ce produit est encore en cours de purification au laboratoire d'analyse.

b) Essais de cyclisation des glycolurils à 6 chaînons fonctionnalisés

Le diéther de cyclohexylglycoluril **44** ayant donné des résultats prometteurs avec le glycoluril à 6 chaînons **99**, nous avons souhaité le faire réagir avec les autres glycolurils à 6 chaînons différemment substitués **106**, **121** et **122**.

La réaction d'un équivalent du diéther de glycoluril **44** avec 1 équivalent de glycoluril à 6 chaînons (**106**, **121** et **122**), en milieu acide à chaud, n'a pas conduit à la formation de CB mixtes, ni même d'oligomères de petite taille (schéma 101).

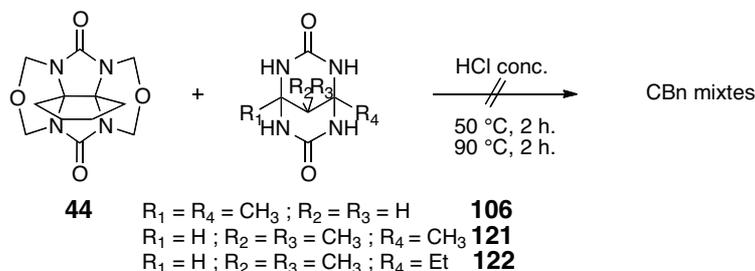


Schéma 101 : Essais de synthèse de cucurbiturils mixtes avec des glycolurils à 6 chaînons diversement substitués

Les analyses par RMN du proton et par HPLC révèlent une dégradation des réactifs. Cette différence de réactivité par rapport au glycoluril à 6 chaînons **99** pourrait s'expliquer par l'encombrement stérique des substituants : le formaldéhyde libéré par le diéther du cyclohexylglycoluril **44** ne réagirait pas avec les glycolurils à 6 chaînons.

III. Préparation de cucurbiturils selon la voie 2

Comme il a été mentionné dans le chapitre 2, la réaction, en milieu acide, entre un glycoluril **1** et un aldéhyde autre que le formaldéhyde, devrait conduire à la formation de cucurbiturils fonctionnalisés au niveau des ponts méthylène **12** (schéma 102).

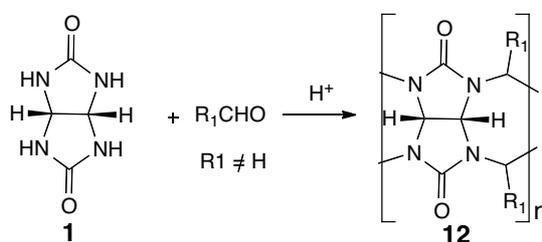


Schéma 102 : Voie de synthèse 2 utilisant un aldéhyde différent du formaldéhyde

Plusieurs essais de synthèse de cucurbiturils en présence d'aldéhydes différents du formaldéhyde ont été effectués. Les réactions ont été réalisées dans les conditions classiques de cyclisation : le glycoluril **1** est condensé avec l'aldéhyde en milieu acide à chaud, pendant 12 heures, en présence ou non de NH_4Cl comme template (schéma 103).

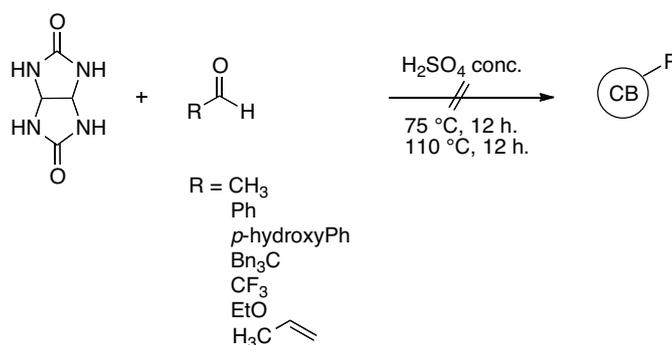


Schéma 103 : Essais de synthèse de cucurbiturils en utilisant des aldéhydes différents du formaldéhyde

Dans ces essais, aucun cucurbituril fonctionnalisé n'a été identifié.

Ces résultats ont été récemment confirmés par des travaux publiés par l'équipe d'Isaacs. Ils expliquent pourquoi les réactions de cyclisation ne se font qu'en présence de formaldéhyde.⁹⁰ Pour rappel, le glycoluril se condense avec le formaldéhyde pour conduire à un mélange de dimères diastéréomères **S** et **C**, différant par l'orientation relative des protons méthines des deux unités. Le dimère **C** est thermodynamiquement plus stable que le **S** et la réaction de cyclisation n'a lieu que lorsque l'oligomère d'unités glycolurils est de forme **C** (chapitre 2). Les auteurs montrent qu'en présence d'aldéhydes différents du formaldéhyde, les dimères correspondants ne se forment pas, mais des réarrangement en hydantoïnes sont observés (schéma 104). Ils ont, pour cela, fait réagir 1 équivalent de glycoluril protégé **125** avec du benzaldéhyde **126**, en milieu acide et à chaud, ce qui a conduit à la formation d'un produit de type hydantoïne **127** avec 10 % de rendement.

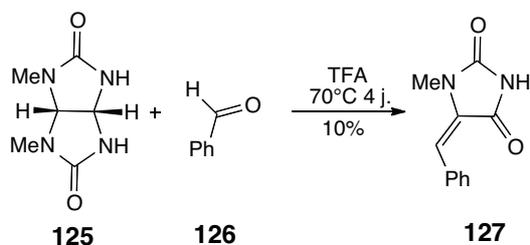


Schéma 104 : Formation d'un dérivé de l'hydantoïne **127** en présence de benzaldéhyde **126**

Ces résultats confirment que les aldéhydes utilisés réagissent bien avec les groupements NH des glycolurils en milieu acide, mais que d'autres facteurs interviennent et empêchent la formation des ponts méthylène des dimères, indispensables à la formation des cucurbiturils.

Par ailleurs, ces auteurs ont mis en évidence que la réaction en milieu acide et à chaud du glycoluril **1** avec le phthalaldéhyde **128** conduit à un dimère diastéréomère **S** **129**, forme incompatible avec la cyclisation en cucurbiturils (schéma 105).

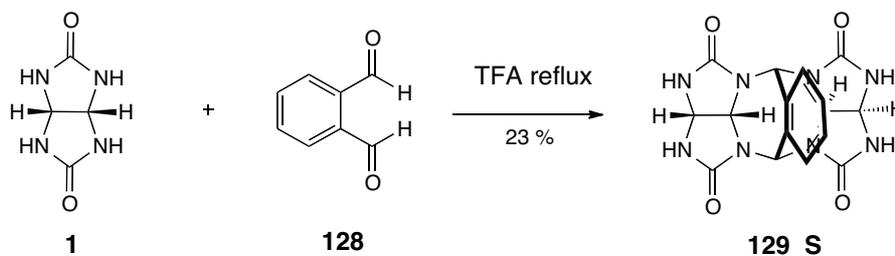


Schéma 105 : Synthèse d'un glycoluril en présence de phthalaldéhyde

⁹⁰ Ma D., Gargulakova Z., Zavalij P. Y., Sindelar V., Isaacs L., *J. Org. Chem.*, **2010**, 75, 2934-2941

Les essais de synthèse réalisés dans notre laboratoire ont été effectués plusieurs mois avant la publication de ces travaux et confirment donc les résultats d'Isaacs.

IV. Préparation de cucurbiturils selon la voie 3

La troisième voie envisagée pour préparer de nouveaux cucurbiturils consiste en une fonctionnalisation directe d'un cucurbituril déjà formé. Elle a été utilisée pour synthétiser les perhydroxycucurbiturils (schéma 106).⁶¹

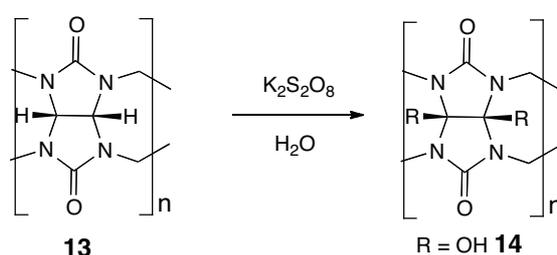


Schéma 106 : Voie de synthèse 3

Le CB5(OH)10 **22** et le CB6(OH)12 **23** ont été étudiés comme source de nouvelles fonctionnalisations.

Ces deux perhydroxycucurbiturils ont été synthétisés selon la méthode décrite par l'équipe de Kim.⁶¹ Un équivalent de CB5 ou de CB6 est mis en présence de persulfate de potassium dans l'eau à 85 °C pendant 6 heures. Le CB5(OH)10 **22** et le CB6(OH)12 **23** sont obtenus purs après cristallisation, respectivement avec des rendements de 35 % et 30 % (schéma 107).

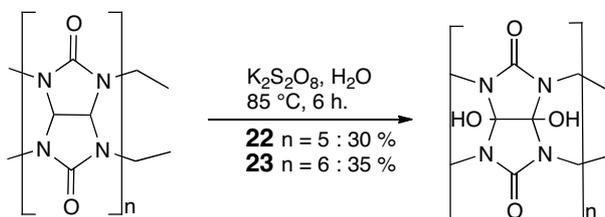


Schéma 107 : Synthèse du CB5(OH)10 **22** et du CB6(OH)12 **23**

Plusieurs essais qui se sont révélés infructueux ou qui ont présenté de très faibles rendements, ont d'abord été effectués. Les rendements voisins de ceux de Kim ont pu être

atteints en réalisant la réaction sous atmosphère inerte et dans de l'eau préalablement dégazée sous argon. La réaction étant radicalaire, il faut donc éviter toute présence d'oxygène.

Une fois ces cucurbiturils perhydroxylés synthétisés, leur fonctionnalisation d'une part par des groupements allyle en vue d'effectuer ultérieurement des essais de métathèse, et PEG d'autre part afin d'augmenter la solubilité dans l'eau, ont été envisagés.

A) Synthèse de cucurbiturils allylés

Dans un premier temps, nous nous sommes intéressés à la préparation de cucurbiturils fonctionnalisés par des hétérocycles insaturés, afin d'accéder à des cucurbiturils nouveaux, avec des propriétés physico-chimiques différentes. Pour cela, la fonctionnalisation des perhydroxycucurbiturils par des groupements allyle, avec pour objectif de réaliser des réactions de métathèse cyclisantes qui conduiraient à la formation de macrocycles au niveau équatorial des glycolurils, a été envisagée selon la voie de synthèse donnée dans le schéma 108.

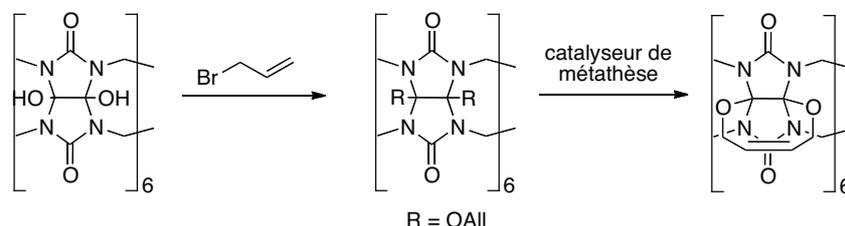


Schéma 108 : Voie de synthèse envisagée pour synthétiser des macrocycles par réaction de métathèse cyclisante

Les cucurbiturils perhydroxylés **22** et **23** possèdent donc respectivement 10 et 12 groupements hydroxyle tertiaire identiques et *a priori* de faible réactivité vis-à-vis de l'alkylation. Cependant, l'équipe de Kim a déjà décrit la perallylation de ces deux cucurbiturils, nous avons donc essayé de reproduire ces réactions en utilisant leurs conditions expérimentales.⁶¹ Un équivalent de CB5 ou de CB6 est mis en réaction avec 24 équivalents de bromure d'allyle, en présence d'hydruure de sodium, dans le DMSO, pendant 12 heures à température ambiante (schéma 109).

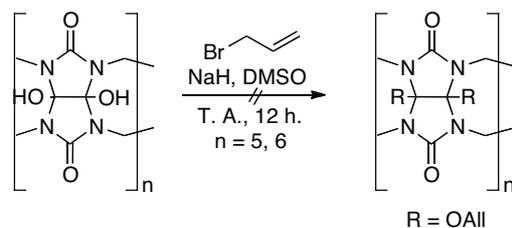


Schéma 109 : Synthèse des perallyloxycucurbiturils

Malgré de nombreuses tentatives, les perallyloxycucurbiturils correspondants n'ont jamais pu être obtenus purs. En effet, les réactions aboutissent à des milieux réactionnels bruts dont l'analyse par RMN du proton et HPLC révèle bien la présence des produits désirés mais en mélange très complexe avec des produits d'allylation partielle.

De nouveaux essais effectués en forçant les conditions réactionnelles (temps de réaction plus longs et / ou chauffage dans le DMSO ou le DMF) n'ont jamais permis d'isoler les composés attendus. Nous n'avons donc pas pu, faute de temps, persévérer dans cette voie.

B) Fonctionnalisation par des groupements polyéthylèneglycol

Une seconde tentative d'alkylation a été effectuée avec des groupements PEG afin d'obtenir des cucurbiturils plus hydrosolubles.

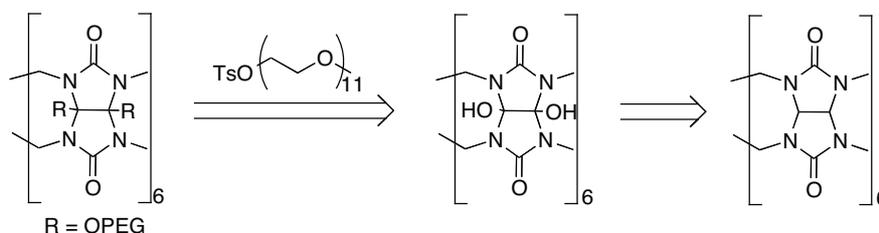


Schéma 110 : Rétrosynthèse envisagée pour la préparation de cucurbiturils fonctionnalisés par des groupements PEG

Le PEG 550 a été préparé pour réaliser ensuite des réactions d'alkylation comme le montre le schéma de rétrosynthèse 110.

Dans un premier temps, une protection du PEG, par un groupement tosyloxy, est effectuée. La réaction d'1 équivalent de PEG 550 **130** avec 10 équivalents de chlorure de tosyloxy au reflux du dichlorométhane pendant 12 heures, en présence de triéthylamine, conduit quantitativement au PEG protégé **131** (schéma 111).

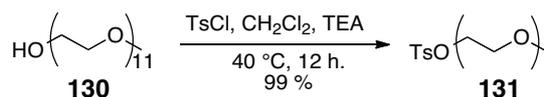
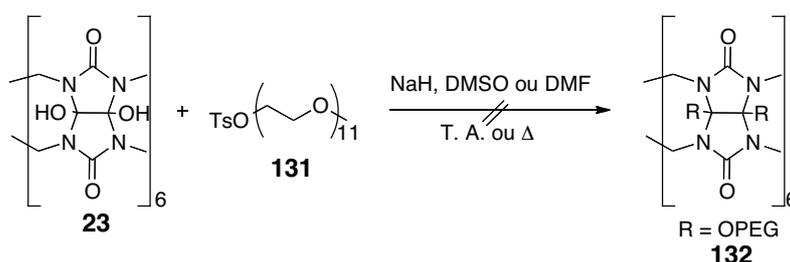


Schéma 111 : Synthèse du PEG 550 tosylé

Des essais de fonctionnalisation du CB6(OH)12 **23** par ce PEG **131** ont ensuite été réalisés. La réaction de **23** avec **131** en présence d'hydrure de sodium, dans le DMSO ou le DMF à température ambiante ou à chaud, en faisant varier le nombre d'équivalents des réactifs n'a pas permis d'obtenir le composé désiré **132** (schéma 112).

Schéma 112 : Synthèse envisagée du CB **132**

Le CB6(OH)12 **23** et le PEG **131** sont récupérés inchangés. Là encore, par manque de temps, nous n'avons pas pu persévérer dans cette voie de synthèse.

V. Conclusion

Dans ce chapitre, une librairie de cyclohexylcucurbiturils mixtes CB6Cy1 à CB6Cy6 a été synthétisée et il a été montré qu'en faisant varier certains paramètres, il est possible d'orienter la réaction vers la formation d'un composé par rapport à un autre.

Quatre nouveaux cucurbiturils ont été isolés et parfaitement identifiés : d'une part, le CB6Cy1 et le CB6Cy5 ; d'autre part un CB6Cy2 et un CB6Cy4, qui sont deux isomères nouveaux de cucurbiturils déjà décrits.

Ces composés sont solubles dans l'eau, ce qui est en accord avec les objectifs fixés au départ, et comme il sera expliqué dans le chapitre suivant, ces cucurbiturils ont pu être utilisés pour l'encapsulation du xénon.

Nous avons cherché à étendre la méthode mise au point pour la synthèse des cyclohexylcucurbiturils mixtes, à la préparation d'autres cucurbiturils mixtes, incorporant des

unités glycoluril variables. Les résultats n'ont pas permis d'isoler de nouvelles couronnes mais deux types de produits.

- Ainsi, la réaction entre le diphenylglycoluril **43** et le diéther de cyclohexylglycoluril **44**, n'a fourni que deux composés identifiés comme le dimère **95** et le trimère **96**, composés nouveaux à notre connaissance.

- La réaction entre le glycoluril à 6 chaînons **99** et le diéther de cyclohexylglycoluril **44** a conduit à un mélange d'oligomères contenant un oligomère à cinq motifs **123**. La formation d'un cucurbituril mixte **124** constitué de cinq motifs, contenant quatre cyclohexylglycolurils et un glycoluril à 6 chaînons, a nécessité la remise en réaction de ce mélange d'oligomères, donc une réaction en deux étapes.

Par ailleurs, un cucurbituril mixte **101** constitué de cinq glycolurils et d'un glycoluril à six chaînons a pu être synthétisé à partir du glycoluril à six chaînons **99**, et isolé et identifié comme étant un nouveau composé.

Il apparaît ainsi évident que le changement d'un seul paramètre dans la réaction de formation des cucurbiturils modifie son déroulement. En effet, une fonctionnalisation d'un glycoluril, en modifiant ses propriétés physico-chimiques notamment sa solubilité, modifie entièrement sa réactivité. Le choix d'un acide, sa dilution, la présence ou non de templates, sont autant de facteurs dont le changement le plus minime modifie complètement la composition du mélange réactionnel obtenu. La méthode mise au point pour la librairie de cyclohexylcucurbiturils mixtes CB6Cyn n'apparaît donc malheureusement pas applicable à d'autres séries de glycolurils.

Chapitre 4 :
Préparation d'analogues de cucurbiturils par réaction de ROMP
et de ROM-CM

Comme nous l'avons évoqué dans les chapitres précédents, l'accès à de nouveaux cucurbiturils demeure encore difficile par les procédés de synthèse chimique classique. Des analogues linéaires de cucurbiturils ont déjà été synthétisés et présentent des affinités de complexation intéressantes bien que plus faibles que celles des cucurbiturils actuellement connues.^{66,91}

Au laboratoire, nous nous sommes intéressés à la préparation d'analogues linéaires de cucurbiturils par une approche totalement nouvelle : la réaction de métathèse par ouverture de tétracycles insaturés conduisant à une polymérisation (ROMP) et la réaction de métathèse par ouverture de cycle en présence d'une oléfine partenaire (ROM-CM).

Au cours de ce chapitre, nous décrirons brièvement le principe de la réaction de métathèse en rappelant les données bibliographiques connues sur les réactions de ROMP et ROM-CM, ainsi que quelques travaux antérieurs réalisés au laboratoire. Les résultats obtenus sur la ROM-CM pour donner accès à des analogues de cucurbiturils seront ensuite détaillés.

I. Nouvelle voie d'accès à des analogues de cucurbiturils

A) Principe de notre approche par réaction de ROMP

La nouvelle méthode de synthèse proposée dans ce chapitre est basée sur une réaction de métathèse conduisant à des polymères par ouverture de cycle : la ROMP ou Ring Opening Metathesis Polymerisation. Cette réaction devrait nous permettre d'obtenir en une étape plusieurs analogues acycliques des cucurbiturils. Nous envisageons en effet la préparation d'analogues constitués de n-unités bis tétrahydrofuranes (bis-THF) reliées par 2n ponts éthyléniques et comportant des fonctions ester hydrolysables (schéma 113). Ces composés devraient également posséder des propriétés de reconnaissance moléculaire.

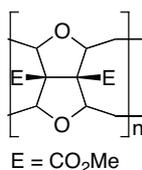


Schéma 113 : Analogie structural cyclique des CB

⁹¹ Burnett C. A., Witt D., Fettinger J. C., Isaacs L., *J. Org. Chem.*, **2003**, 68, 6184-6191

Dans la littérature, toutes les réactions de ROMP connues fournissent des produits linéaires, c'est pourquoi la synthèse d'analogues acycliques du cucurbituril a été dans un premier temps envisagée au laboratoire. La rétrosynthèse envisagée repose sur une double réaction de ROMP d'un diène tétracyclique **133**, lui-même préparé à partir d'une double réaction de Diels-Alder en présence de furane **134** et d'acétylène dicarboxylate de méthyle **135** (schéma 114). Il est à noter que les doubles réactions de ROMP n'ont, à notre connaissance, jamais été décrites dans la littérature.

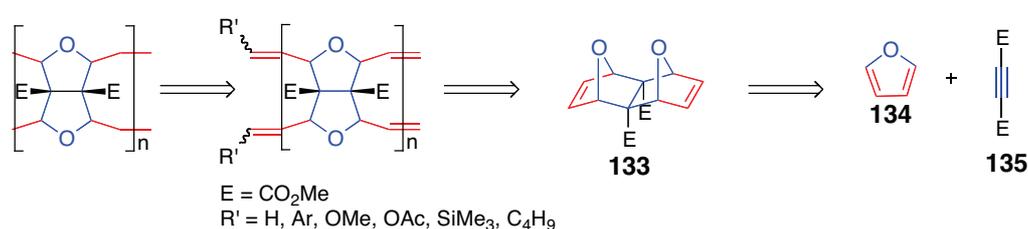


Schéma 114 : Préparation d'analogues acycliques de cucurbiturils

Les composés que nous nous proposons de préparer présentent une structure et des fonctions chimiques communes à plusieurs familles de molécules complexantes, autres que les cucurbiturils. L'utilisation de molécules poly-oxygénées, comme les éthers couronnes ou les calixarènes pour la complexation de cations métalliques alcalins, ou de petites molécules ioniques ou neutres, est bien illustrée dans la littérature.⁹² C'est pourquoi la préparation de tels composés peut présenter un intérêt, autant du point de vue synthétique que par leurs propriétés de complexation.

B) Analogues linéaires de cucurbiturils connus

Comme nous l'avons évoqué dans les chapitres précédents, la préparation d'analogues cycliques de cucurbiturils pose de nombreux problèmes synthétiques, notamment en raison de la stabilité chimique et de la faible solubilité de ces composés dans la plupart des solvants organiques.

⁹² Gokel G. W., Schall O. F., *Comprehensive Supramolecular Chemistry*, Ed. Elsevier, Oxford, **1996**, *1*, 97-152

Notre approche se situe dans la conception d'analogues de composés synthétisés par Rebek (tennis-ball).²² Comme il a été mentionné dans le chapitre 1, ces composés sont formés de deux unités glycoluril substituées au niveau équatorial par un noyau phényle et reliées par un noyau aromatique, et trouvent leur intérêt dans l'encapsulation de gaz. Leur préparation est effectuée selon la méthode décrite par Rebek et est donnée dans le schéma 115.

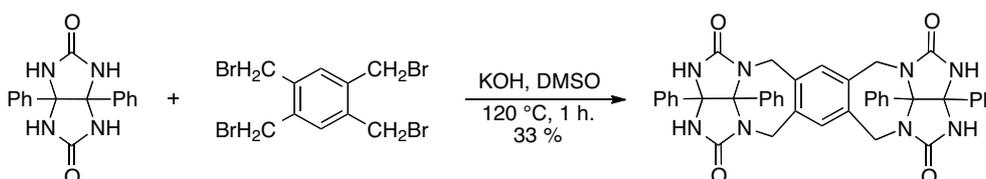


Schéma 115 : Synthèse des dimères ou tennis-ball²²

L'alkylation du diphenylglycoluril en conditions basiques en présence de 1,2,4,5-tetrakis(bromométhyle)benzène conduit au dimère correspondant avec un rendement de 33 %.

Par ailleurs, d'autres analogues acycliques de cucurbiturils ont été synthétisés par l'équipe de Isaacs en 2003. Ils sont constitués d'unités glycoluril, substituées au niveau équatorial par des fonctions ester, et reliés par des groupements *o*-xylylène (schéma 116).

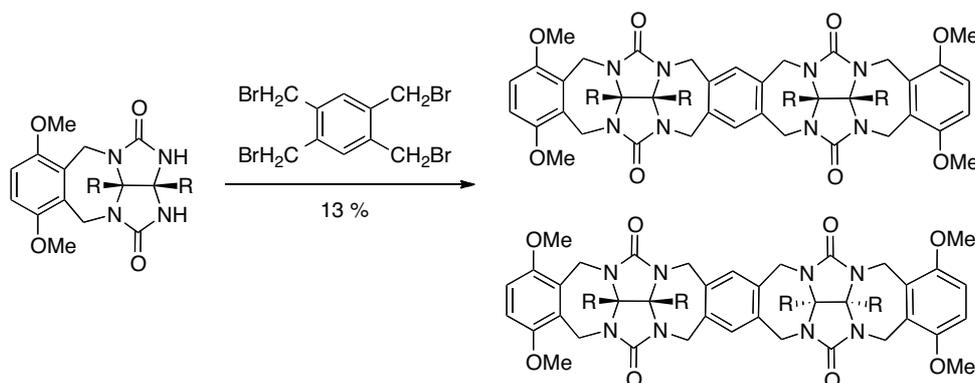


Schéma 116 : Analogues linéaires du cucurbituril

Ces analogues acycliques présentent une affinité de reconnaissance pour différents ions alcanediammonium, proche de celles de cucurbiturils.⁹¹ Les groupements rigides *o*-xylylène permettent de conserver un haut degré de pré-organisation.

C) Rappels sur la réaction de métathèse

La réaction de métathèse a été découverte à la fin des années 1960 par le groupe de Calderon. Elle permet de cliver en une étape deux liaisons éthyléniques et d'en former deux nouvelles.⁹³ Cette réaction a connu de nombreuses améliorations notamment à partir des années 1990 grâce à la découverte de catalyseurs métalliques au ruthénium plus stables et plus réactifs comme les célèbres catalyseurs de Grubbs I **136** et de Grubbs II **137** (schéma 117).⁹⁴

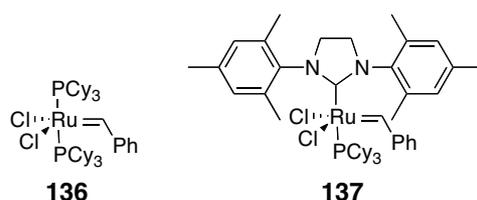


Schéma 117 : Catalyseur de Grubbs I **136** et catalyseur de Grubbs II **137**

1) Généralités sur la réaction de métathèse

La réaction de métathèse consiste en un réarrangement de liaisons carbone-carbone insaturées, en présence d'un complexe métal carbène. Il s'effectue un échange mutuel de groupements alkylidènes entre deux alcènes diversement substitués. Ainsi, en une étape, deux doubles liaisons carbone-carbone sont clivées et deux nouvelles sont formées (schéma 118).

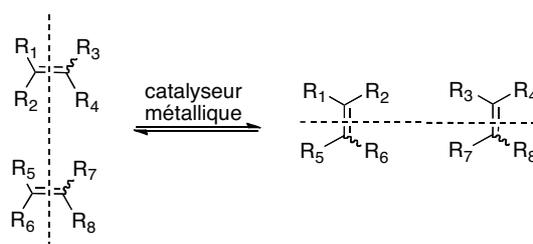


Schéma 118 : Schéma général de la réaction de métathèse

Cette méthodologie présente de nombreux avantages pour la synthèse organique : les conditions opérationnelles sont douces et ne nécessitent pas de réactifs chimiques autres que les alcènes de départ et le catalyseur métallique. L'unique produit secondaire généré

⁹³ Calderon N, Chen H. Y., Scott K. W., *Tetrahedron Lett.*, **1967**, 3327-3329

⁹⁴ Schuster M., Blechert S., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1997**, 36, 2036-2056

correspond le plus souvent à une oléfine volatile (l'éthylène). De plus, les catalyseurs développés depuis quelques années sont tolérants vis-à-vis de nombreuses fonctions chimiques.

2) Différents types de réactions de métathèse

Développée initialement dans l'industrie des polymères, la réaction de métathèse est aujourd'hui très utilisée en synthèse organique. Les principaux types de réaction de métathèse peuvent être classés en trois catégories principales (schéma 119) :

- La réaction de métathèse par ouverture de cycle ou ROMP
- La réaction de métathèse par fermeture de cycle ou RCM
- La réaction de métathèse croisée de deux alcènes (CM) également appelée métathèse de diènes acycliques (ADMET) lorsqu'elle est effectuée avec une dioléfine.

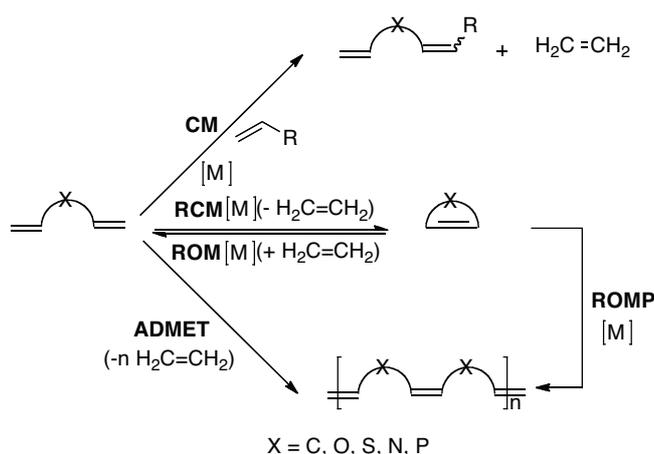


Schéma 119 : Principaux types de réaction de métathèse

En 2003, l'équipe de Grubbs a étudié le comportement de différentes oléfines dans les conditions de CM, par rapport aux conditions de ROMP et de RCM et a ainsi établi une classification en fonction de la capacité des oléfines à subir plus ou moins rapidement des réactions de CM conduisant à des produits d'homodimérisation.⁹⁵

⁹⁵ Chatterjee A. K., Choi T.-L., Sanders D. P., Grubbs R. H., *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 11360-11370

Lors de ces travaux, nous nous sommes principalement intéressés à la ROMP et à la ROM-CM. Nous ne détaillerons pas les autres types de réaction qui sont bien documentés dans la littérature.⁹⁶

D) Réactions de ROMP et ROM-CM

La ROMP (Ring Opening Métathesis Polymerization) (schéma 117).

Cette réaction est thermodynamiquement favorisée lorsqu'elle est effectuée sur des systèmes cycliques de 3, 4, 5, 8 membres et plus.⁹⁷ Lorsque le système cyclique est ponté, la tension de cycle est plus forte ce qui implique que l'enthalpie libre de la réaction de polymérisation est encore plus négative que celui d'une ROMP sur un monocycle, favorisant la réaction. Cette méthode est largement utilisée dans la synthèse de polymères.

1) Rappels bibliographiques sur la ROMP

Les oléfines classiquement engagées dans des réactions de ROMP sont le norbornène **138**, le norbornadiène **139** et le dicyclopentadiène **140**. Leurs structures sont données dans le schéma 120.

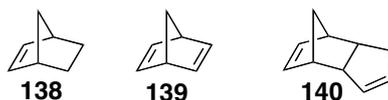


Schéma 120 : Composés cycliques connus pour leur réactivité en ROMP

La ROMP a beaucoup été utilisée au niveau industriel pour la synthèse de polymères principalement par l'utilisation de l'oxanorbornène **141** et de ses dérivés (schéma 121).⁹⁸

⁹⁶ Grubbs R. H., *Tetrahedron*, **2004**, *60*, 7117-7140

⁹⁷ a) Grubbs R. H., Chang S., *Tetrahedron*, **1998**, *54*, 4413-4450 ; b) Bielawski C. W., Grubbs R. H., *Prog. Polym. Sci.*, **2007**, *32*, 1-29

⁹⁸ a) Truett W. L., Johnson D. R., Robinson I. M., Montague B. A., *J. Am. Chem. Soc.*, **1960**, *82*, 2337-2340 ; b) Gillion L. R., Grubbs R. H., *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, *108*, 733-742 ; c) Novak B. M., Grubbs R. H., *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 960-961

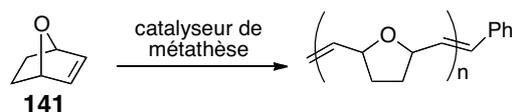


Schéma 121 : Réaction de ROMP sur l'oxanorbornène **141**

Cette réaction a également été employée pour la préparation d'un grand nombre de polymères biologiques portant des acides aminés, des peptides et des saccharides.⁹⁹

2) Rappels bibliographiques sur la ROM-CM

Le contrôle du processus de polymérisation de la ROMP peut être effectué par une réaction de ROM-CM. Le premier exemple de ROM-CM rapporté concerne la réaction d'un cyclobutène avec une oléfine, en présence de catalyseur de Grubbs I, et conduit à des composés comportant des motifs 1,5-diènes (schéma 122).¹⁰⁰

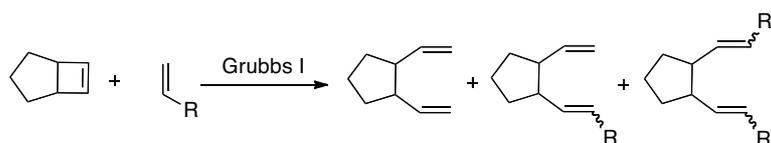


Schéma 122 : Première ROM-CM rapportée dans la littérature

Par la suite, des réactions de ROM de norbornènes fonctionnalisés **142** ou de 7-oxanorbornènes fonctionnalisés **143** avec des oléfines symétriques ont été publiées et conduisent à des dérivés du cyclopentane **144** et du tétrahydrofurane **145** (schéma 123).¹⁰¹

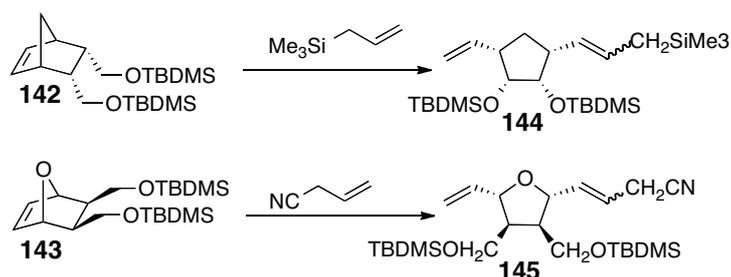


Schéma 123 : Préparation de dérivés du cyclopentane et du tétrahydrofurane par ROM

⁹⁹ a) Kiessling L. L., Owen R. M., *Handbook of Metathesis Wiley-VCH*, **2003**, 3, chap. 3.6 ; b) Sutthasupa S., Sanda F., Masuda T., *Macromolecules*, **2009**, 42, 1519-1525

¹⁰⁰ Randall M. L., Tallarico J. A., Snapper M. L., *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, 117, 9610-9611

¹⁰¹ Schneider M. F., Blechert S., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1996**, 35, 411-412

Plus récemment, une réaction de ROM-CM asymétrique (appelée AROM-CM) sur des norbornènes et permettant la préparation de cyclopentanes insaturés a été décrite grâce à l'utilisation de complexes chiraux.¹⁰² Enfin, une réaction d'AROM-CM en présence d'un catalyseur au ruthénium énantiosélectif a permis la synthèse de motifs pyranes 2,6-disubstitués.¹⁰³

Bien que les réactions des ROMP et ROM-CM de norbornènes et de norbornadiènes aient fait l'objet d'un grand nombre d'études, un seul exemple de ROM-CM d'un tétracycle insaturé est rapporté dans la littérature : la réaction de métathèse du tétracycle oxygéné **146** en présence d'éthylvinyléther et du catalyseur de Grubbs II conduit aux composés **147 E** et **Z** ($E/Z = 15/85$) (schéma 124).¹⁰⁴

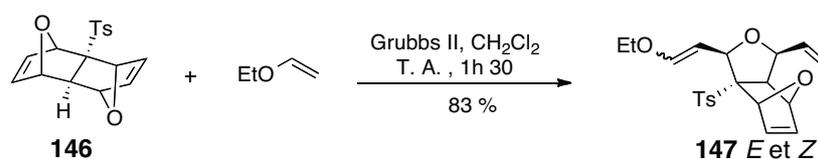


Schéma 124 : ROM-CM du tétracycle **146**

Dans cette réaction, la présence du groupement tosyle permet de contrôler la régiosélectivité de la fonctionnalisation par l'oléfine partenaire.

Dans cette partie de nos travaux, nous nous sommes intéressés à la réaction de ROM-CM de différents diènes tétracycliques, en présence de diverses oléfines et du catalyseur de Grubbs I ou II.

3) Travaux antérieurs réalisés au laboratoire

Préliminairement à nos travaux, une étude de la réaction de ROMP sur des oléfines bicycliques et tétracycliques avait été réalisée au laboratoire.¹⁰⁵

¹⁰² Mayo P., Tam W., *Tetrahedron*, **2002**, 58, 9513-9525

¹⁰³ Gillingham D. G., Kataoka O., Garber S. B., Hoveyda A. H., *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, 126, 12288-12290

¹⁰⁴ Liu Z., Rainier J., *Org. Lett.*, **2005**, 7, 31-133

¹⁰⁵ Thèse Gaelle Spagno, SCBM, 2003

Ainsi, il a été mis en évidence que la ROMP de l'oléfine tétracyclique **133** en présence d'une quantité catalytique de catalyseur de Grubbs I dans le benzène, conduit à la formation de deux types de polymères **148** et **149**, avec de bons rendements (schéma 125).

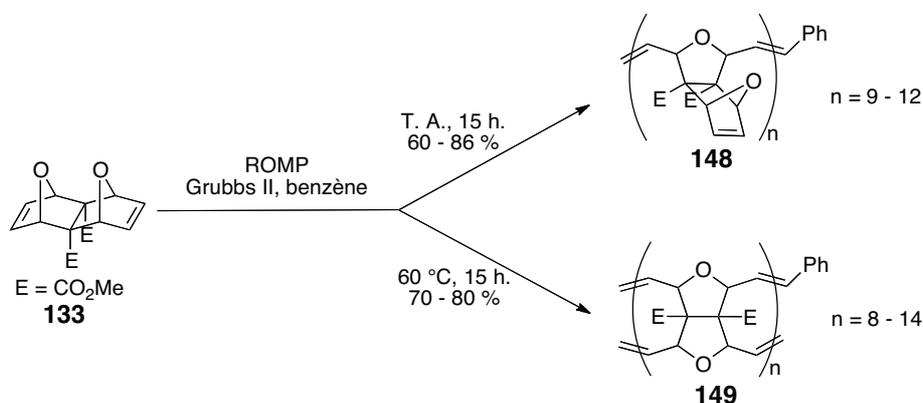


Schéma 125 : Travaux antérieurs sur la ROMP de tétracycles

Lorsque la réaction de ROMP est réalisée à température ambiante, des polymères de structure **148** sont obtenus. Lorsque le milieu réactionnel est maintenu à 60 °C, la réaction permet de générer des composés **149** où les deux oléfines cycliques de départ ont subi des ROMP.

Cette étude a permis de mettre en évidence la possibilité d'effectuer des doubles ROMP sur des tétracycles insaturés pour conduire à des motifs bis-THF.

L'inconvénient principal de ces travaux repose sur la difficulté du contrôle de la taille des polymères formés. Un moyen de pallier à ce problème pour accéder à des composés analogues non cycliques de cucurbiturils consisterait à réaliser une réaction de ROM-CM par ajout d'une oléfine partenaire. Cette étude a fait l'objet de nos travaux et est rapportée à la suite.

II. Résultats obtenus au laboratoire sur l'étude de la double ROM-CM de tétracycles insaturés

Ce chapitre traitera d'abord de la ROM-CM du tétracycle oxygéné **133**. Les réactions de tétracycles oxygénés diversément substitués seront ensuite décrites. Pour finir, une

dernière partie sera consacrée aux réactions de ROM-CM effectuées sur des tétracycles mixtes, carbonés ou azotés.

A) Etude d'un tétracycle oxygéné insaturé

1) Préparation du tétracycle

La formation de tétracycles oxygénés par un mécanisme de Diels-Alder a été décrite par l'équipe de McInnes¹⁰⁶ : la réaction de 6 équivalents de furane et d'1 équivalent d'acétylène dicarboxylate de méthyle pendant 16 heures à 100 °C conduit aux 3 bisadduits **133**, **150** et **151** avec des rendements respectifs de 34, 7 et 17 %, et au mono-adduit **152** avec 42 % de rendement (schéma 126). Tous ces composés sont séparables par chromatographie sur gel de silice ou par cristallisation.

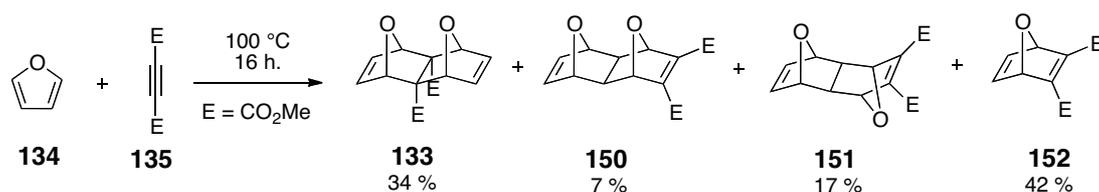


Schéma 126 : Préparation des précurseurs tétracycliques **133**, **150** et **151**

Le composé *endo-endo* **133** est purifié par recristallisation dans l'acétate d'éthyle avec un rendement optimisé à 34 %.

2) Réactions de ROM-CM du tétracycle **133**

Le composé tétracyclique *endo-endo* **133** a été engagé dans différentes réactions de ROM-CM en présence de diverses oléfines, appartenant à différentes classes de la classification de Grubbs, ce qui devrait générer des produits d'intérêt car fonctionnalisables.

¹⁰⁶ McCulloch A. W., Smith D. G., McInnes A. G., *Can. J. Chem.* **1973**, *51*, 4125-4136

a) Réactivité du tétracycle en présence d'éthylène

Dans un premier temps, la réaction de **133** en présence d'éthylène comme oléfine partenaire et de catalyseur de Grubbs I a été réalisée. L'influence de la pression en éthylène, de la température et du temps de réaction a été étudiée. Cette réaction de ROM-CM conduit à la formation de deux composés, le produit mono-ouvert **153** et le produit bis-ouvert **154**, qui résultent respectivement d'une ROM-CM et de deux ROM-CM successives (schéma 127).

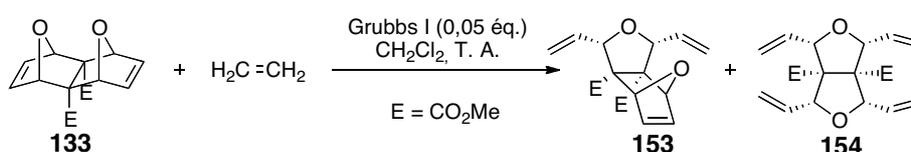


Schéma 127 : Réaction de ROM-CM de **133** en présence d'éthylène

Une étude méthodologique a été entreprise pour étudier s'il est possible d'orienter la réaction en fonction des conditions expérimentales. Les résultats sont rassemblés dans le tableau 14.

Entrée	Conditions	Rdt 153	Rdt 154
1	1 bar, T. A., 24 heures	11 %	0 %
2	1 bar, T. A., 72 heures	27 %	3 %
3	30 bars, T. A., 72 heures	30 %	15 %

Tableau 14 : Etude méthodologique de la réaction de **133** en présence d'éthylène

Lorsque la réaction est réalisée sous un bar d'éthylène à température ambiante, le produit de mono ROM-CM **153** est obtenu avec un rendement de 11 % ou de 27 % en fonction du temps de réaction (entrées 1 et 2). Une pression de 30 bars et un temps de 72 heures sont nécessaires pour former le produit de double ROM-CM **154** avec 15 % de rendement, accompagné du produit **153** avec 30 % de rendement (entrée 3). Le tétracycle de départ **133** est également récupéré mais aucune condition expérimentale n'a permis de consommer totalement ce composé, ce qui peut être dû à la faible solubilité de l'éthylène dans le dichlorométhane.

Afin d'augmenter le rendement en produit bis-ouvert **154**, il a été envisagé de réaliser cette réaction, non pas sur le tétracycle **133**, mais sur le produit mono-ouvert **153** (schéma 128).

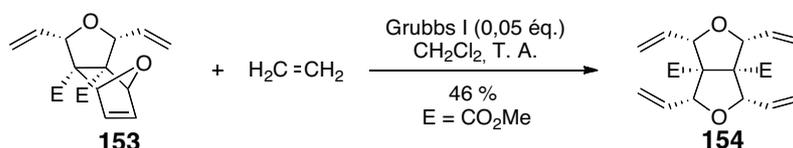


Schéma 128 : Réaction du produit mono-ouvert **153** en présence d'éthylène

Dans ce cas, le rendement en produit bis-ouvert **154** a pu être optimisé à 46 % ; il reste néanmoins du produit mono-ouvert initial non consommé.

Ces résultats suggèrent que le produit mono-ouvert **153** résulte d'une réaction de ROM-CM qui peut évoluer vers une seconde réaction de ROM-CM pour former le composé bis-ouvert **154**. De tels doubles ROM-CM n'ont jamais été rapportées auparavant.

b) Réactivité du tétracycle **133** en présence de différentes oléfines

La réaction de ROM-CM du tétracycle **133** a ensuite été réalisée en présence de diverses oléfines : le *m*-méthylstyrène, l'allylacétate, l'allyl méthyl éther, l'allyltriméthylsilane, l'héxène et l'éthylvinyléther. La réaction a été effectuée en présence d'1 équivalent de tétracycle **133** avec un nombre variable d'équivalents d'oléfinés en présence du catalyseur de Grubbs I dans le dichlorométhane pendant 12 heures, selon le schéma 129.

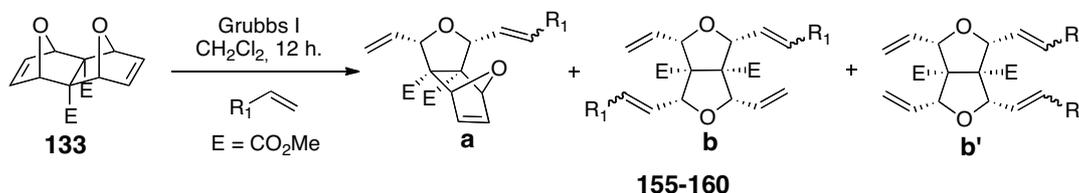


Schéma 129 : ROM-CM du tétracycle **133** en présence de diverses oléfines

En fonction de l'oléfine partenaire, deux types de composés ont été obtenus : le produit **a** résultant d'une mono ROM-CM, et le mélange **bb'** résultant d'une double ROM-

CM. Une étude méthodologique a été effectuée en réalisant une variation de la température, du temps de chauffage, du nombre d'équivalents de l'oléfine engagée, et de la nature du catalyseur. Les résultats sont donnés dans le tableau 15.

Entrée	R ₁	Conditions	Produit	a : Rdt (E/Z)	bb' : Rdt (E/Z)
1	<i>m</i> -CH ₃ C ₆ H ₄	a)	155	40 % (3/2)	0
2	<i>m</i> -CH ₃ C ₆ H ₄	b)	155	0	75 % (3/2)
3	AcOCH ₂ -	b)	156	40 % (3/7)	0
4	AcOCH ₂ -	c)	156	60 % (3/7)	20 % (3/7)
5	CH ₃ OCH ₂	b)	157	45 % (1/8)	0
6	CH ₃ OCH ₂	c)	157	60 % (1/8)	20 % (2/3)
7	(CH ₃) ₃ SiCH ₂	a)	158	10 % (1/9)	77 % (1/9)
8	(CH ₃) ₃ SiCH ₂	b)	158	0	85 % (1/9)
9	C ₄ H ₉	b)	159	0	70 % (2/3)
10	CH ₃ CH ₂ O	d)	160	60 % (0/1)	0

Tableau 15 : Etude méthodologique de la réaction de **133** en présence de diverses oléfines

a) 1 éq. d'oléfine, Grubbs I, T. A., 12 h. ; b) 2 à 4 éq. d'oléfine, Grubbs I, T. A. ou 40 °C, 12 h ; c) 10 éq. d'oléfine goutte à goutte, Grubbs I, T. A. ou 40 °C, 12 h. ; d) 2 à 4 éq. d'oléfine, Grubbs II, T. A. ou 40 °C, 12 h.

Dans le cas du *m*-méthylstyrène (entrées 1 et 2), la réaction en présence d'1 équivalent d'oléfine à température ambiante permet la formation du produit mono-ouvert **155a** avec 40 % de rendement, alors qu'en présence de 2 à 4 équivalents, l'adduit bisouvert **155** (sous la forme de 2 régio-isomères non séparables **b** et **b'**) est obtenu avec 75 % de rendement. Le produit mono-ouvert résulte d'une réaction de ROM-CM et le produit bisouvert d'une seconde réaction de ROM-CM sur le mono-ouvert formé. Le *m*-méthylstyrène appartient donc à la même classe que le styrène dans la classification de Grubbs, c'est-à-dire les oléfines à temps d'homodimérisation lent.⁹⁵

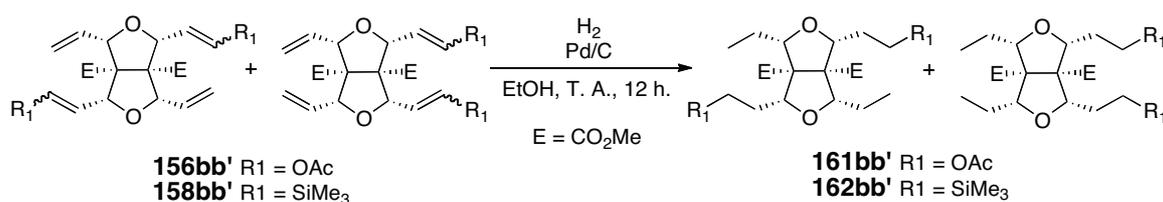
Dans le cas de l'utilisation de 2 à 4 équivalents d'allylacétate (entrée 3), le produit mono-ouvert **156a** est obtenu avec un rendement moyen (40 %). L'addition de l'oléfine goutte à goutte (entrée 4) permet d'augmenter de façon significative le rendement en adduit mono-ouvert **156a** formé (60 %), et de former également le produit bisouvert **156bb'** avec 20 % de rendement. En effet, cette addition goutte à goutte permet d'éviter

l'homodimérisation de l'allylacétate. La même observation est faite dans le cas de l'allylméthyl éther (entrées 5 et 6). Ce résultat est également en accord avec la classification de Grubbs : l'allylacétate et l'allylméthyl éther appartiennent à la classe I, c'est-à-dire les oléfines qui s'homodimérisent très rapidement par CM.

Dans le cas de l'allyltriméthylsilane et de l'hexène, aucun produit d'homodimérisation de l'oléfine n'a été observé (entrées 7 à 9). De plus, une double ROM-CM a été observée conduisant majoritairement aux produits de bis-ouverture **158** et **159** avec des rendements respectifs de 85 et 70 %, sous la forme de deux régio-isomères non séparables **b** et **b'**. Ces résultats sont plutôt surprenants : en effet, d'après la classification de Grubbs, l'allyltriméthylsilane et l'hexène appartiennent à la classe des oléfines capables de s'homodimériser très rapidement par CM.⁹⁵ Il devient possible de supposer ici qu'une réaction de ROM-CM et même une double ROM-CM est largement favorisée par rapport à l'homodimérisation de l'oléfine engagée dans la réaction.

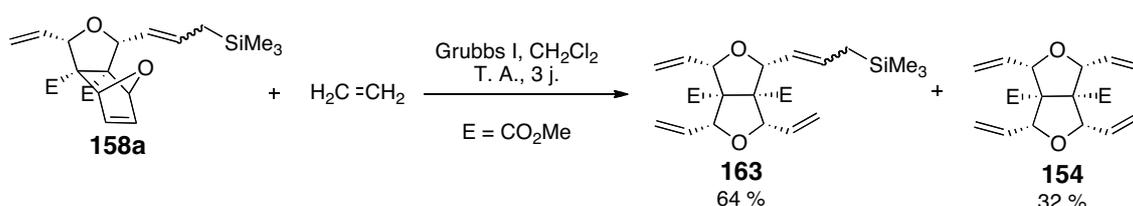
Enfin, dans le cas de l'éthylvinyl éther en présence du catalyseur de Grubbs II la réaction de ROM-CM conduit au composé **160a** avec 60 % de rendement (entrée 10). Cette réaction est régiosélective et stéréosélective. La réaction se limite à une seule ROM-CM, aucune des conditions testées n'a permis d'obtenir des produits de bisouverture du tétracycle **133**. De plus, le produit **160a** n'est pas formé si la réaction est catalysée par le catalyseur de Grubbs I. D'autre part, d'après la classification de Grubbs, l'éthylvinyl éther appartient à la classe des oléfines qui s'homodimérisent rapidement en présence de catalyseur de Grubbs II.⁹⁵ Dans notre cas, aucun produit d'homodimérisation n'a été observé. Une fois encore, la réaction de ROM-CM semble favorisée.

Par ailleurs, afin d'avoir des informations sur la régiosélectivité des doubles ROM-CM réalisées en présence d'allylacétate et d'allyltriméthylsilane, des réactions d'hydrogénation ont été réalisées sur les produits de bisouverture **156** et **158** obtenus. Ainsi, une hydrogénation en présence d'une quantité catalytique de palladium sur charbon a été effectuée dans l'éthanol à température ambiante (schéma 130).

Schéma 130 : Hydrogénation des produits de double ouverture **156** et **158**

Une analyse des spectres RMN ¹H et ¹³C des produits hydrogénés **161** et **162** obtenus a montré que, dans le cas de l'allylacétate, la réaction de double ROM-CM ne favorise pas la formation d'un régio-isomère plutôt qu'un autre : les produits hydrogénés **161bb'** sont obtenus dans un rapport 1/1 avec un rendement de 89 %. Par contre, l'hydrogénation des produits bisouverts en présence de l'allyltriméthylsilane conduit aux deux régio-isomères **162bb'** dans un rapport 1/4 et avec un rendement de 87 %. Dans ce cas, la présence des volumineux groupements TMS semble influencer la régiosélectivité de la réaction de double ROM-CM.

Par ailleurs, une réaction du composé mono-ouvert **158a** a été effectuée en présence d'éthylène. Un équivalent de **158a** a été mis en réaction sous 1 bar d'éthylène, en présence du catalyseur de Grubbs I, dans le dichlorométhane, à température ambiante pendant 3 jours (schéma 131).

Schéma 131 : Etude de la réactivité de **158a** en présence d'éthylène

Lors de cette réaction, le composé **163**, isolé avec 64 % de rendement, montre que l'allyltriméthylsilane semble favoriser les réactions de formation de produits de bisouverture. En effet, le composé **158a** réagit dans un premier temps en ROM-CM avec l'éthylène, puis dans un second temps en CM avec l'éthylène restant pour former le composé **154**, obtenu avec 32 % de rendement. L'allyltriméthylsilane semble par conséquent orienter les réactions de ROM-CM plutôt que de CM seules, et ceci serait dû à l'encombrement stérique des

volumineux groupements TMS. Par ailleurs, le plus faible rendement en **154** qu'en **163** peut-être dû à la moindre quantité d'éthylène restant après la première ROM-CM, ainsi qu'à la faible solubilité du gaz dans le dichlorométhane et donc à sa moindre réactivité.

Nous pouvons donc déduire d'après ces résultats, que l'allyltriméthylsilane est l'oléfine favorisant le mieux la réaction de double ROM-CM.

Ces premiers résultats de double ROM-CM montrent qu'il est possible de contrôler la réaction d'ouverture en fonction de l'oléfine partenaire engagée dans la réaction. En effet, l'allylacétate et l'allylméthyléther permettent l'obtention de produits mono-ouverts alors que l'allyltriméthylsilane et l'hexène conduisent plutôt à des adduits bisouverts.

c) Réactivité du tétracycle en présence d'une oléfine disubstituée

Les études précédentes de ROM-CM ont été effectuées en présence d'oléfines terminales. La réactivité du tétracycle **133** a été testée en présence d'une oléfine doublement substituée de configuration *Z*.

La réaction d'1 équivalent de **133** avec 10 équivalents de (*Z*)-1,4-diméthoxy-2-butène, en présence de catalyseur de Grubbs I, dans le dichlorométhane à température ambiante pendant 12 heures a été réalisée (schéma 132).

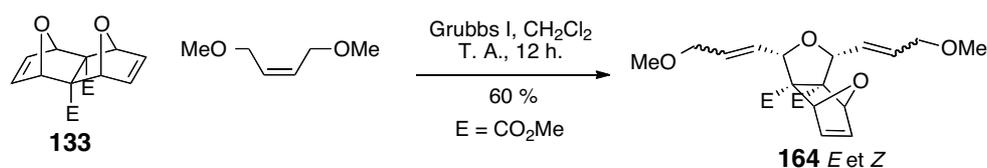


Schéma 132 : Réactivité de **133** en présence d'une oléfine *Z*

La formation du composé **164** isolé avec 60 % de rendement (*E/Z* = 6/4) suggère que l'oléfine de configuration *Z* favorise les réactions de CM par rapport à la ROM-CM. En effet, sur le produit d'ouverture résultant d'une ROM, deux réactions de CM permettent l'obtention du produit **164**.

Afin d'étudier la réactivité du composé mono-ouvert **164** en conditions de ROM-CM, et voir sa capacité à réagir, différentes réactions ont été testées. Le produit mono-ouvert de

configuration *E* majoritaire a été mis en réaction avec diverses oléfines : l'allylacétate, le (*Z*)-1,4-diméthoxy-2-butène, l'allylméthyl éther, en présence de catalyseur de Grubbs I ou II, dans le dichlorométhane à température ambiante ou à chaud, pendant 12 heures jusqu'à 3 jours (schéma 133).

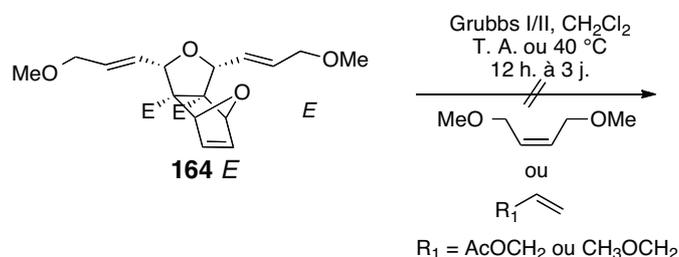


Schéma 133 : Etude de la réactivité de **164E** en conditions de ROM-CM

Quelle que soit l'oléfine partenaire utilisée, aucune des conditions testées n'a permis de former d'autres produits de ROMP ou de ROM-CM : le composé **164E** est récupéré dans son intégralité. Ce résultat suggère que le produit **164E** est très stable et cela confirme que la configuration *E* n'est pas compatible avec des réactions de CM.

Toute cette étude sur la réactivité du tétracycle oxygéné **133** montre qu'il est apte à subir des réactions de double ROM-CM. Cependant, le choix de l'oléfine partenaire employée est très important car la configuration des doubles liaisons des composés mono-ouverts obtenus influence le déroulement d'une seconde réaction de ROM-CM ou bien uniquement une seconde CM.

Dans le but de contrôler de façon plus efficace la régiosélectivité de la réaction de double ROM-CM, l'utilisation d'autres tétracycles oxygénés substitués a été envisagée. Les résultats font l'objet du paragraphe suivant.

B) Réactivité de tétracycles oxygénés substitués

Quatre tétracycles oxygénés diversement substitués, **165**, **166**, **167** et **146**, ont été préparés afin d'être étudiés dans une réaction de ROM-CM et de contrôler la régiosélectivité de la réaction (schéma 134).

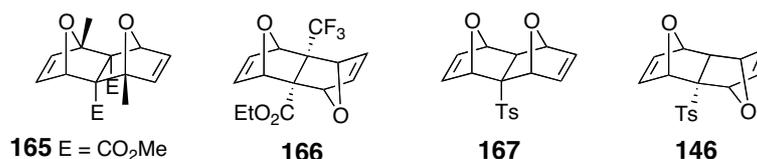


Schéma 134 : Tétracycles oxygénés substitués

1) Etude de la réactivité du tétracycle 165

a) Préparation du tétracycle 165

La préparation du tétracycle **165** a dans un premier temps été effectuée par la réaction de Diels-Alder du 2-méthylfuran **168** (6 équivalents) en présence d'acétylène dicarboxylate de méthyle **135**, ce qui conduit à l'adduit **165** avec 15 % de rendement (schéma 135).

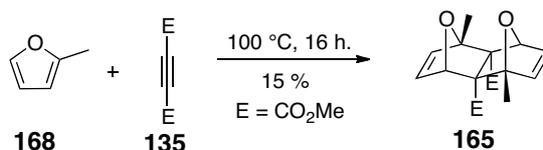


Schéma 135 : Première voie de synthèse du tétracycle méthylé **165**

Le rendement de la réaction étant faible, une seconde méthode pour synthétiser **165** a été envisagée. La réaction de Diels-Alder du 2-méthylfuran **168** en présence de l'acide acétylène dicarboxylique **169** conduit avec 62 % de rendement au tétracycle *exo-exo* **170**, d'après la méthode décrite dans la littérature.¹⁰⁷ Une seconde étape consiste en l'estérification de **170** en présence de triméthylsilyldiazométhane, pendant 30 minutes à température ambiante, pour conduire quantitativement à **165** (schéma 136).

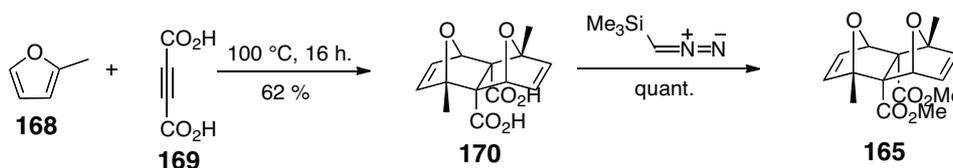


Schéma 136 : Seconde voie de synthèse du tétracycle méthylé **165**

¹⁰⁷ Lautens M., Fillion E., *J. Org. Chem.*, **1996**, 61, 7994-7995

Le composé **165** a ensuite été engagé dans les conditions réactionnelles de la ROM-CM mises au point précédemment.

b) Réactivité du tétracycle en présence de différentes oléfines

Le tétracycle méthylé **165** a été engagé dans les conditions de ROM-CM en présence soit de *m*-méthylstyrène, soit de l'allylacétate, soit de l'allyltriméthysilane, dans le dichlorométhane, à température ambiante pendant 12 heures (schéma 137).

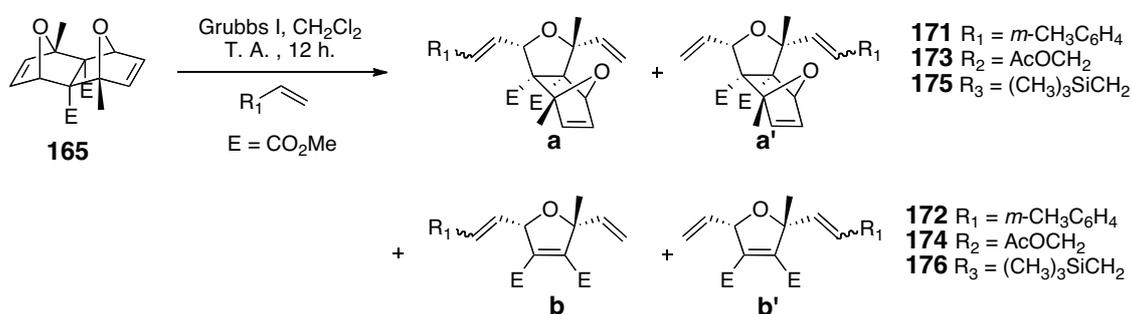


Schéma 137 : ROM-CM de **165** en présence de diverses oléfines

Cette réaction génère deux types de composés ; les résultats sont rassemblés dans le tableau 16.

Entrée	R ₁	a et a' : Rdt (E/Z)	b et b' : Rdt (E/Z)
1	<i>m</i> -CH ₃ C ₆ H ₄	171 50 % (3/2)	172 10 % (3/2)
2	AcOCH ₂	173 25 % (1/3)	174 40 % (1/3)
3	(CH ₃) ₃ SiCH ₂	175 71 % (3/7)	176 0

Tableau 16 : Etude méthodologique de la réaction de **165** en présence de diverses oléfines

Dans le cas de l'allylacétate et du *m*-méthylstyrène (entrées 1 et 2), la réaction conduit aux produits mono-ouverts **171** et **173** sous la forme d'un mélange de régio-isomères **a** et **a'** non-séparables (dans un rapport 1/1), et avec des rendements respectifs de 50 % et 25 %. Ces deux produits résultent d'une seule ROM-CM. La réaction conduit également aux produits **172** et **174** (avec 10 % et 40 % de rendement) qui résultent d'une réaction de rétro Diels-

Alder des composés **171** et **173**. Aucun produit de double ROM-CM n'a été observé dans cette réaction. Il reste cependant une grande quantité de tétracycle **165** en fin de réaction. Une durée plus longue de la réaction n'a pas eu d'influence, ni même une augmentation du nombre d'équivalents de l'oléfine partenaire. En effet, dans ce dernier cas, on observe une augmentation des produits résultant de la rétro Diels-Alder.

Dans le cas de l'allyltriméthylsilane, uniquement les deux régio-isomères **175 a** et **a'** résultant d'une ROM-CM simple sont formés, avec 71 % de rendement (entrée 3). Aucun produit issu d'une rétro Diels-Alder n'est observé, ni de produit bisouvert résultant d'une double ROM-CM.

Les deux groupements méthyle en tête de pont sur le tétracycle oxygéné n'ont pas permis d'améliorer la régiosélectivité des produits formés mais empêchent une seconde ROM-CM de se dérouler. Par contre, des réactions de rétro Diels-Alder sont observées. Le mécanisme hypothétique générant ces composés est représenté dans le schéma 138.

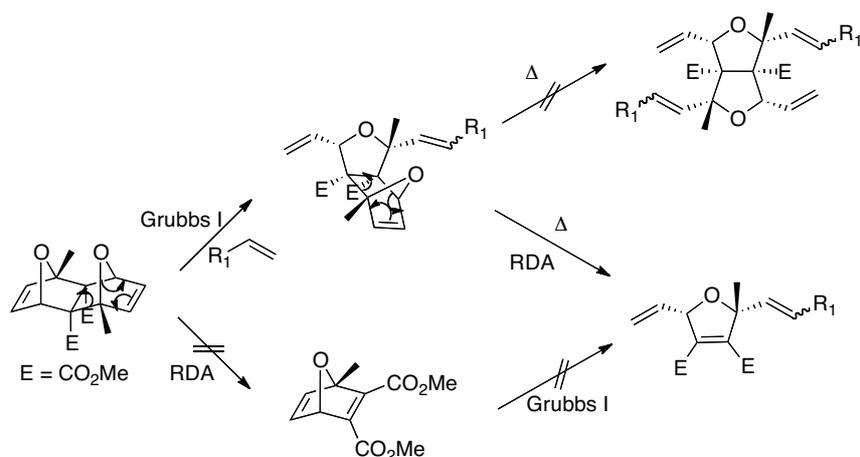


Schéma 138 : Mécanismes éventuels de la réaction de rétro Diels-Alder

La réaction de rétro Diels-Alder peut avoir lieu sur le composé mono-ouvert résultant d'une ROM-CM du tétracycle **165**, ou bien sur le tétracycle de départ **165** conduisant au bicyclic.

Dans le cas de l'allylacétate et du *m*-méthylstyrène, la comparaison des spectres ^1H et ^{13}C des produits obtenus à l'issue de la réaction du schéma 137 ne sont pas des produits bisouverts. Cependant, le bicyclic formé par réaction de RDA du tétracycle de départ par perte d'une réaction de méthylfurane n'est pas observé. Donc les produits **b** et **b'** résultent d'une réaction de rétro Diels-Alder sur les produits mono-ouverts **a** et **a'**.

2) Tétracycle oxygéné asymétrique substitué par deux groupements différents

La réactivité d'un tétracycle oxygéné asymétrique *endo-exo* **166** substitué par deux groupements différents a également fait l'objet d'une étude dans les conditions de ROM-CM, afin d'étudier l'influence des esters.

a) Préparation du tétracycle **166**

La réaction de Diels-Alder de 6 équivalents de furane **134** avec un équivalent de 4,4,4-trifluorobut-2-ynoate d'éthyle **177** à 50 °C pendant 24 heures conduit à la formation de trois produits : le bicyclic **178** avec 15 % de rendement, le tétracycle **179** *endo-endo* avec 2 % de rendement et le tétracycle *endo-exo* **166** avec 65 % de rendement (schéma 139).

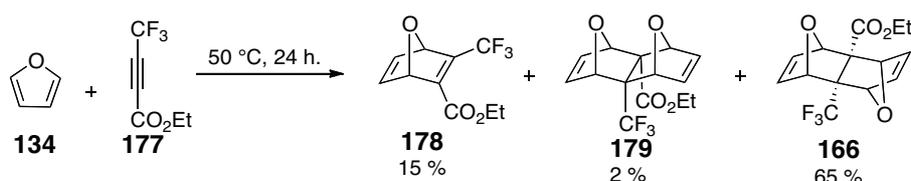


Schéma 139 : Préparation du tétracycle **166**

Les trois composés ci-dessus ont été purifiés par chromatographie sur gel de silice. Les deux bis-adduits ont été très difficiles à séparer, une quantité non négligeable de ces deux produits s'est retrouvée en mélange non séparable.

b) Réactivité du tétracycle **166** en présence de différentes oléfines

Dans le cas du tétracycle *endo-exo* **166**, seul l'allylacétate et l'allyltriméthylsilane ont été testés comme oléfine partenaire dans la ROM-CM. Ces deux oléfines ayant donné les résultats les plus intéressants en présence de **133** (schéma 129). La réaction d'un équivalent de **166** avec 2 à 4 équivalents d'oléfine partenaire, en présence du catalyseur de Grubbs I, dans le dichlorométhane, 12 heures à température ambiante, est représentée dans le schéma 140.

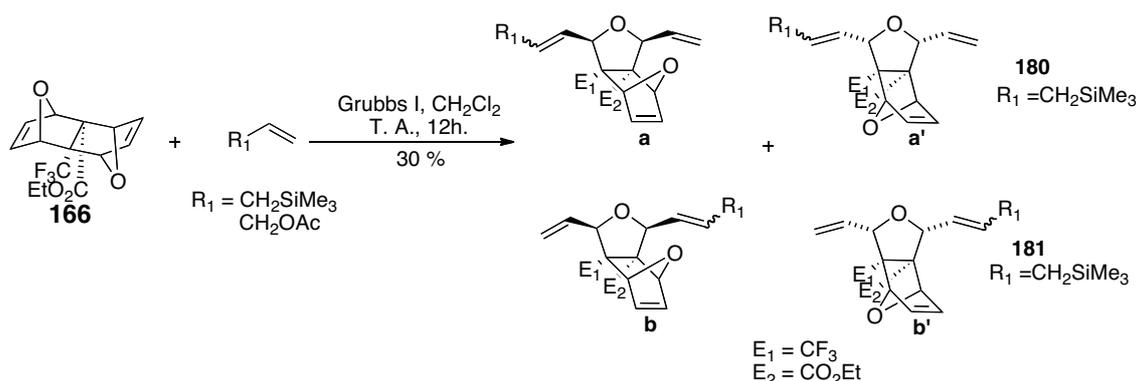


Schéma 140 : Réaction de ROM-CM du tétracycle **166**

En présence d'allylacétate, la réaction ne conduit pas à la formation de produits issus d'une ROM-CM. Le seul produit observé est celui résultant de l'homodimérisation de l'allylacétate en présence de catalyseur de Grubbs I. L'addition goutte à goutte de l'oléfine n'a pas modifié les résultats obtenus : le produit de départ **166** est récupéré intact.

Dans le cas de l'allyltriméthylsilane, les produits **180** et **181** résultant d'une ROM-CM simple ont été observés. Chaque produit a été obtenu sous la forme de deux régio-isomères non séparables **aa'** et **bb'** ($E/Z = 1/1$). Le rendement de la réaction est de 30 %.

Ce tétracycle **166** n'a donc permis de contrôler ni la régiosélectivité, ni la stéréosélectivité de la réaction. Il est probable que le groupement CF_3 empêche une seconde ROM-CM de se dérouler, et il ne favorise pas la régiosélectivité de la CM.

3) Tétracycles oxygénés tosylés

La réactivité de tétracycles oxygénés tosylés **167** et **146** a également été étudiée.

a) Préparation des tétracycles

Le tétracycle *endo-exo* **146** a été préparé selon les conditions réactionnelles décrites par l'équipe de Plumet.¹⁰⁸ La réaction de Diels-Alder du furane **134** (600 éq.) en présence de phénylsulfonylacétylène **182** (1 éq.), pendant 17 jours à température ambiante, conduit à la formation de trois composés. Le tétracycle *endo-exo* **146** précipite dans le milieu réactionnel

¹⁰⁸ Arjona O., Iradier F., Medel R., Plumet J., *Heterocycles*, **1999**, 50, 653-656

et est récupéré avec 64 % de rendement. Les composés **167** et **183** sont séparés par chromatographie sur gel de silice avec des rendements respectifs de 37 % et 6 % (schéma 141).

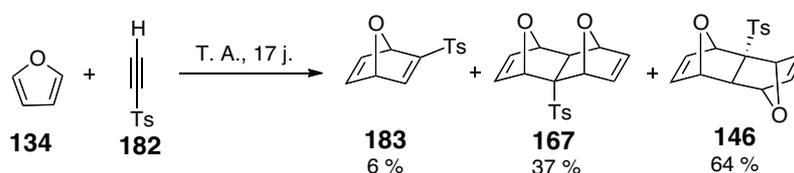


Schéma 141 : Préparation des tétracycles tosylés **167** et **146**

b) Réactivité des tétracycles **146** et **167** en présence de différentes oléfines

Dans un premier temps, nous avons reproduit la réaction de ROM-CM de **146** en présence d'éthylvinyl éther.¹⁰⁴ La réaction d'un équivalent de **146** avec 5 équivalents d'éthylvinyl éther, en présence du catalyseur de Grubbs II, dans le dichlorométhane pendant 1h30 à température ambiante, conduit avec 83 % aux isomères mono-ouverts **147** *E* et *Z* (15/85). Nous avons donc obtenu les mêmes résultats que les auteurs (schéma 142).

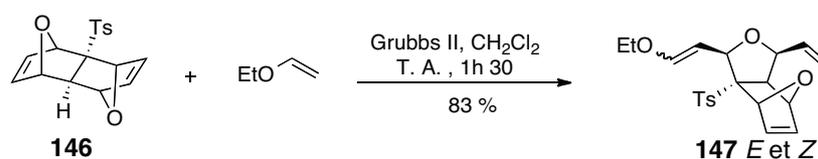
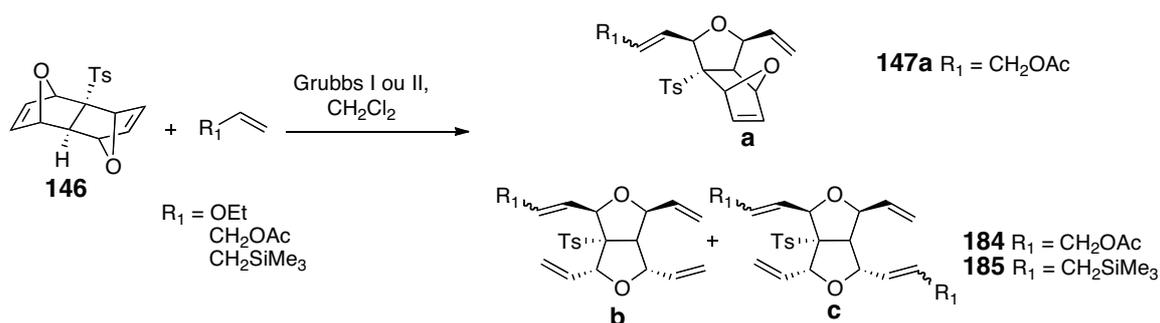


Schéma 142 : ROM-CM de **146** en présence d'éthylvinyl éther

Dans ce cas, la ROM-CM est régiosélective et se fait préférentiellement du côté du groupement tosylo.

Dans un second temps, la réactivité du tétracycle *endo-exo* **146** en présence d'allylacétate et d'allyltriméthylsilane (5 équivalents) et du catalyseur de Grubbs II a été étudiée. Comme précédemment, ces deux oléfines ont été testées car elles permettent à la fois la formation de produits mono-ouverts **a** et bisouverts **b** et **c** (schéma 143).

Schéma 143: Réaction de ROM-CM de **146** en présence de différentes oléfines

Une étude a été entreprise, en faisant varier la température, le temps de chauffage et le catalyseur. Les résultats sont donnés dans le tableau 17.

Entrée	R_1	Conditions	a : Rdt (<i>E/Z</i>)	b : Rdt (<i>E/Z</i>)	c : Rdt (<i>E/Z</i>)
1	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$	a)	147 50 % (1/4)	0	0
2	AcOCH_2	b)	0	184 20 % (1/4)	184 60 % (1/4)
3	$(\text{CH}_3)_3\text{SiCH}_2$	b)	0	0	185 80 % (1/9)

Tableau 17 : Etude méthodologique de la réactivité de **146** en présence de différentes oléfines
 a) Grubbs I, T. A., 12 h. ; b) Grubbs II, T. A. ou 40 °C, 12 h.

Tout d'abord, la réaction décrite par Liu¹⁰⁴ a été réalisée en présence de catalyseur de Grubbs I. Elle conduit aux deux isomères **147 E** et **Z** issus d'une simple ROM-CM, mais avec des rendements plus faibles (50 %) que lorsque le catalyseur de Grubbs II est employé (83 %) (entrée 1). C'est pourquoi dans la suite de cette étude, le catalyseur de Grubbs II a été utilisé. L'emploi de l'éthylvinyl éther ne permet qu'une seule ouverture du tétracycle **146**, comme dans le cas de l'utilisation du catalyseur de Grubbs II, et le groupement tosyle oriente la régiosélectivité de la réaction de CM : celle-ci n'a lieu que sur la double liaison située du même côté que le groupement tosyle.

Dans le cas de l'allylacétate (entrée 2), une double ROM-CM est observée et conduit aux produits bisouverts **184b** et **184c** avec des rendements respectifs de 20 % et 60 %. Aucun produit de mono-ouverture n'est formé (même au bout d'1h30 de réaction). La double ROM-CM semble donc se dérouler dans un premier temps, suivie d'une seconde CM.

Dans le cas de l'allyltriméthylsilane (entrée 3), une double ROM-CM conduit au produit **185c** avec un bon rendement de 80 %. Le produit mono-ouvert observé dans le cas de l'allylacétate n'est pas formé en présence de cette oléfine.

Une double ROM-CM de **146** a donc pu être réalisée en présence d'allylacétate et d'allyltriméthylsilane avec le catalyseur de Grubbs II mais elle semble plus efficace dans le cas de l'allyltriméthylsilane que dans le cas de l'allylacétate. Ces résultats confirment ceux observés avec le tétracycle oxygéné **133** (tableau 15) : ces deux oléfines du groupe I de la classification de Grubbs permettent de réaliser des doubles ROM-CM mais l'allyltriméthylsilane est moins sujet à l'homodimérisation et augmente par conséquent l'efficacité de la réaction.⁹⁵

Dans la suite de cette étude, la réactivité du composé mono-ouvert **147Z** issu d'une simple ROM-CM avec l'éthylvinyle éther a été étudiée en présence d'allylacétate : un équivalent de **147Z** a été mis en présence de 2 équivalents d'allylacétate, de catalyseur de Grubbs II, pendant 12 heures à température ambiante dans le dichlorométhane (schéma 144).

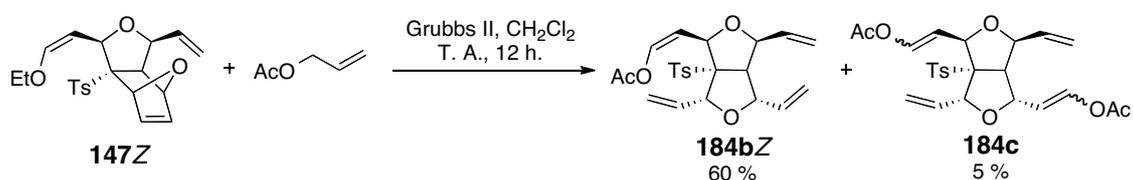
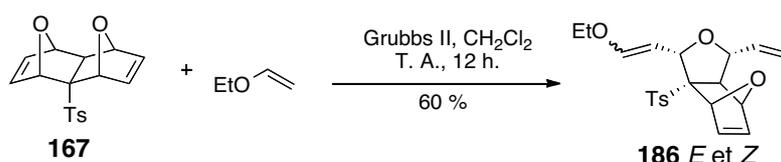


Schéma 144 : Etude de la réactivité du composé mono-ouvert **147Z**

De façon surprenante, le produit majoritaire de cette réaction s'est révélé être issu d'une seconde ROM-CM de **147Z**, suivie d'une CM entre le groupement éthylvinyle et l'allylacétate. Ce composé **184bZ** est obtenu avec 60 % de rendement. Le produit **184c** se retrouve ici minoritaire (avec 5 % de rendement), contrairement à la double ROM-CM observée avec le tétracycle tosylé **146** et l'allylacétate (tableau 17, entrée 2).

Finalement, la réactivité du composé *endo-endo* **167** dans les conditions de ROM-CM a été également étudiée. La réaction d'1 équivalent de **167** avec 5 équivalents d'éthylvinyle éther, en présence du catalyseur de Grubbs II, dans le dichlorométhane, pendant 12 heures à température ambiante est donnée dans le schéma 145.

Schéma 145 : Réactivité du tétracycle **167** en présence d'éthylvinyle éther

Cette réaction permet de former le composé mono-ouvert **186** sous la forme de 2 isomères *E* et *Z* séparables par chromatographie sur gel de silice avec un rendement de 60 % ($E/Z = 1/4$) au bout de 12 heures de réaction (83 % au bout d'1h30 de réaction pour le tétracycle *endo-exo* **146**), et le milieu réactionnel montre qu'il reste encore beaucoup de réactif de départ. Le tétracycle *endo-endo* **167** semble donc être moins réactif que le composé *endo-exo* **146**, peut-être en raison d'une gêne stérique. C'est pourquoi la suite des études sur la double ROM-CM n'a pas été poursuivie sur ce tétracycle qui, de plus, est le produit minoritaire (6 %) dans la réaction de Diels-Alder (schéma 141).

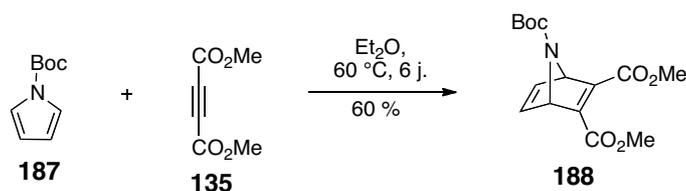
C) Etude d'autres tétracycles

La réactivité d'autres tétracycles azotés, sulfurés et carbonés a également été étudiée dans les conditions de ROM-CM.

1) Etude de tétracycles azotés

a) Essais de synthèse du tétracycle azoté

La réaction de Diels-Alder du pyrrole protégé par un groupement Boc **187** en présence d'acétylène dicarboxylate de méthyle **135** conduit au bicyclic insaturé **188**. Après 16 heures de réaction à 100 °C celui-ci est formé en petite quantité (10 % de rendement). Le rendement est optimisé par réaction dans l'éther à 60 °C pendant 6 jours (60 %) (schéma 146).

Schéma 146 : Synthèse du bicyclic azoté **188**

Dans le but de synthétiser le tétracycle azoté, le bicyclic azoté **188** a été remis en réaction en présence de pyrrole protégé **187** à chaud ou à température ambiante. Le tétracycle azoté, n'a malheureusement pas été obtenu (schéma 147).

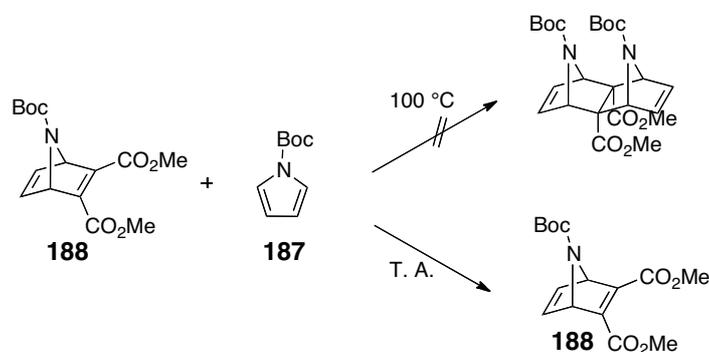


Schéma 147 : Essais de synthèse du tétracycle azoté à partir du bicyclic **188**

b) Etude de la réactivité du bicyclic **188**

Le tétracycle azoté n'ayant pas été obtenu, nous avons envisagé d'étudier la réactivité du bicyclic **188** dans les conditions de ROM-CM développées précédemment. L'allyltriméthylsilane a été choisi comme oléfine partenaire, en raison de sa meilleure réactivité en double ROM-CM sur les tétracycles oxygénés précédents.

La réaction d'1 équivalent de **188** avec 2 à 10 équivalents d'allyltriméthylsilane, à température ambiante ou à chaud, en présence de catalyseur de Grubbs I ou Grubbs II, dans le dichlorométhane, a été effectuée (schéma 148). Dans ces conditions, aucun produit résultant d'une réaction d'ouverture de cycle par métathèse n'a été observé.

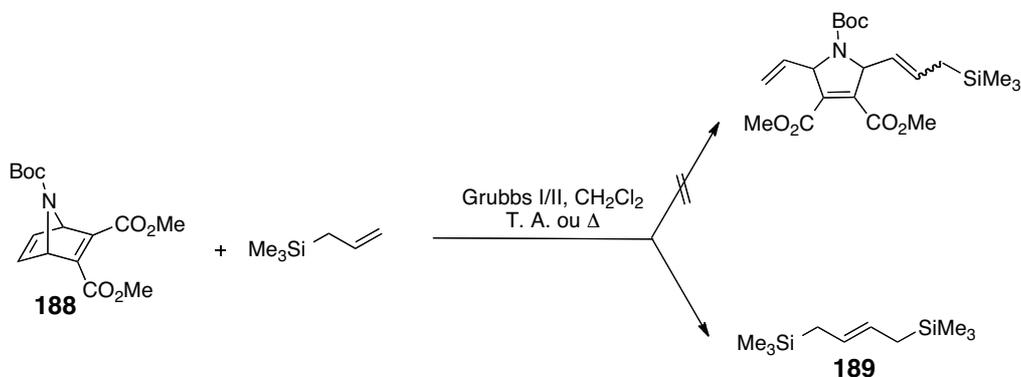


Schéma 148 : Etude de la réactivité de **188** dans les conditions de ROM-CM

Le bicyclic **188** est récupéré dans son intégralité. L'allyltriméthylsilane est également récupéré, accompagné de son produit d'homodimérisation **189**.

2) Etude de tétracycles soufrés

Nous avons souhaité tester la réactivité d'un tétracycle soufré dans les conditions de ROM-CM.

Cependant, la réaction de Diels-Alder de 2 à 10 équivalents de thiofène **190** avec 1 équivalent de dicarboxylate de diméthylacétylène **135** à température ambiante dans l'éther pendant 3 semaines, ou à chaud pendant 24 heures n'a pas permis de synthétiser le tétracycle correspondant, ni même de bicyclic. Dans ces conditions, le thiofène n'est pas réactif, il est récupéré dans son intégralité (schéma 149).

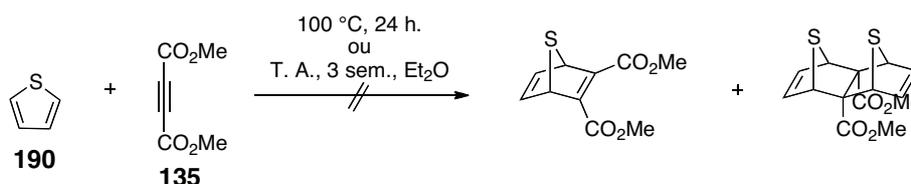


Schéma 149 : Essais de réaction de Diels-Alder sur le thiofène

Les essais n'ont pas été plus approfondis. Faute de temps, nous n'avons pas persévéré dans cette voie de synthèse.

3) Etude de tétracycles carbonés et mixtes (oxygène-carbone)

Des réactions de ROM-CM de tétracycles carbone et oxygène ont également été effectuées afin d'étudier si une sélectivité d'ouverture d'un type de cycle était envisageable.

a) Préparation du tétracycle

La synthèse du tétracycle carboné a été envisagée par la réaction de Diels-Alder de 6 équivalents de dicyclopentadiène fraîchement craqué **191** avec 1 équivalent d'acétylène

dicarboxylate de méthyle **135** à 100 °C, sans solvant pendant 16 heures ou 3 jours. Dans tous les cas, seul le bicyclic **192** a été isolé avec un rendement de 80 % (schéma 150).

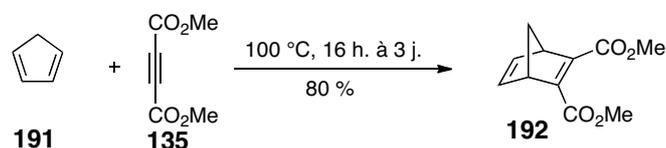


Schéma 150 : Synthèse du bicyclic **192**

Le tétracyclic carboné n'ayant pas été obtenu, la synthèse du tétracyclic mixte oxygène-carbone a été envisagée. La réaction de Diels-Alder d'1 équivalent de **192** avec 6 équivalents de furane **134** n'a pas permis de former de tétracyclic mixte, faute de réactivité du bicyclic **192** qui est récupéré dans son intégralité (schéma 151).

A l'inverse, la réaction de Diels-Alder d'1 équivalent du mono-adduit oxygéné **152** avec le cyclopentadiène **191** sans solvant, pendant 17 heures, à 100 °C a permis la formation du tétracyclic mixte endo-exo **193** avec un rendement de 47 % (schéma 151).

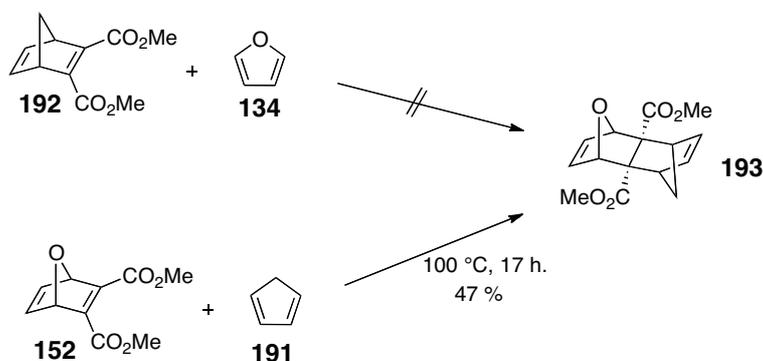


Schéma 151 : Préparation du tétracyclic mixte **193**

b) Réactivité du tétracyclic mixte **193** en présence de différentes oléfines

La réactivité du tétracyclic **193** a été étudiée en présence d'allylacétate, d'allyltriméthylsilane ou d'hexène dans les conditions de double ROM-CM développées pour le tétracyclic oxygéné **133**.

La réaction d'1 équivalent de **193** avec un nombre variable d'équivalents d'oléfine partenaire, en présence du catalyseur de Grubbs I, à température ambiante dans le dichlorométhane pendant 12 heures, conduit à trois composés (schéma 152).

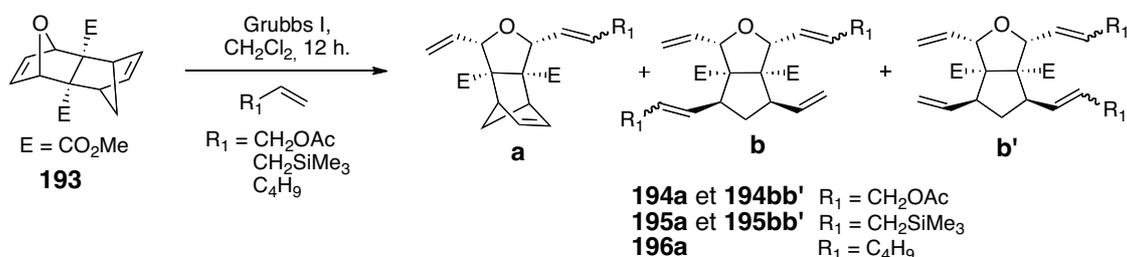


Schéma 152 : Réaction de ROM-CM de **193** en présence de diverses oléfines

Une étude a été réalisée en présence de ces trois oléfines, les différents résultats sont rassemblés dans le tableau 18.

Entrée	R_1	Conditions	Produit	a : Rdt (<i>E/Z</i>)	bb' : Rdt (<i>E/Z</i>)
1	AcOCH_2	a)	194	60 % (7/3)	0
2	AcOCH_2	b)	194	10 % (7/3)	60 % (7/3)
3	$(\text{CH}_3)_3\text{SiCH}_2$	c)	195	15 % (1/4)	45 % (1/4)
4	C_4H_9	c)	196	60 % (7/3)	0

Tableau 18 : Etude méthodologique de la réaction de **193** en présence de diverses oléfines
 a) 1 éq. d'oléfine goutte à goutte, T. A. ou 40 °C, 12 h., 2-4 éq. d'oléfine goutte à goutte, T. A. ou 40 °C, 12 h. ;
 c) 1 éq. d'oléfine, T. A. ou 40 °C, 12 h.

Dans le cas de l'utilisation d'un équivalent d'allylacétate, le produit de mono-ouverture **194a** est isolé avec un bon rendement de 60 % (entrée 1). Des analyses par RMN 2D (HSQC et HMBC) ont été nécessaires pour déterminer la structure du composé obtenu et conclure que la ROM-CM du tétracycle **193** procède sur le cycle oxygéné. Le cycle 2,5-dihydrofurane est donc plus réactif dans ces conditions de ROM-CM que le cycle cyclopentane. Lorsque 2 à 4 équivalents d'allylacétate sont ajoutés goutte à goutte, le produit de mono-ouverture **194a** devient minoritaire (10 %) et le produit **194** résultant d'une double ROM-CM est isolé avec 60 % de rendement, sous la forme de 2 régio-isomères **b** et **b'**

(entrée 2). Ce rendement est supérieur à celui observé dans le cas du tétracycle oxygéné **133** (20 %)

Dans le cas d'un excès d'allyltriméthylsilane, les composés issus d'une double ROM-CM **195b** et **b'** sont isolés avec un rendement plus modéré (45 %). De plus, ce rendement est plus faible que dans le cas du tétracycle oxygéné **133** (85 %).

Lors de l'emploi de l'hexène comme oléfine partenaire, seul le produit de mono-ouverture **196a** est isolé avec un bon rendement de 60 %. Ce résultat est surprenant puisque dans le cas du tétracycle oxygéné **133**, l'hexène se comporte comme l'allyltriméthylsilane en permettant une double ROM-CM.

La stéréochimie *endo* du cycle carboné (qui se trouve du même côté que les esters) semble empêcher la seconde réaction de ROM-CM ce qui expliquerait le plus faible rendement en produits bisouverts avec l'allyltriméthylsilane, et l'absence de bisadduits avec l'hexène. Ainsi, des facteurs stériques pourraient influencer cette réaction de double ROM-CM et la rendre possible en fonction de l'oléfine partenaire et de la quantité de celle-ci mise en jeu.

c) Réactivité du bicyclic 192

Parallèlement à l'étude de la réactivité de **193**, le bicyclic carboné **192** a fait l'objet de quelques essais de ROM-CM.

La réaction d'un équivalent de **192** avec 2 équivalents d'allylacétate ajoutés goutte à goutte, en présence de catalyseur de Grubbs I, dans le dichlorométhane, pendant 12 heures à température ambiante a été réalisée (schéma 153).

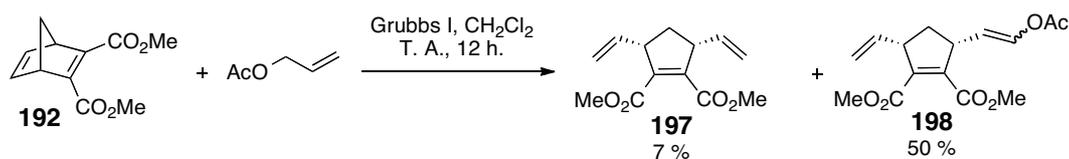


Schéma 153 : Réaction de ROM-CM du bicyclic **192** en présence d'allylacétate

La réaction avec l'allylacétate conduit à la formation de deux produits **197** et **198** issus d'une ROM-CM, avec respectivement 7 % et 50 % de rendement. Le produit issu de l'homodimérisation de l'allylacétate est également formé, bien que l'oléfine partenaire ait été ajoutée goutte à goutte. Une quantité correspondant à 40 % de **192** est récupérée en fin de réaction, et aucune méthode n'a permis de rendre cette réaction totale. Le composé **198** obtenu avec 50 % de rendement prouve que le cycle carboné peut s'ouvrir dans les conditions de ROM-CM, ce qui confirme les résultats observés avec le tétracycle mixte **193**. L'homodimérisation de l'oléfine semble favorisée devant l'ouverture par ROM-CM du bicyclic. Par ailleurs, le composé **197** obtenu avec 7 % de rendement, est probablement un intermédiaire réactionnel. En effet, il doit se former avant l'adduit **198**, et sa présence révèle qu'il ne devait plus y avoir d'oléfine disponible pour effectuer une réaction de CM, l'allylacétate s'étant homodimérisé.

D) Mécanisme d'obtention des produits de ROM-CM

Le mécanisme permettant la formation des produits mono-ouverts et bisouverts par réaction de ROM-CM peut être envisagé selon le schéma 154.

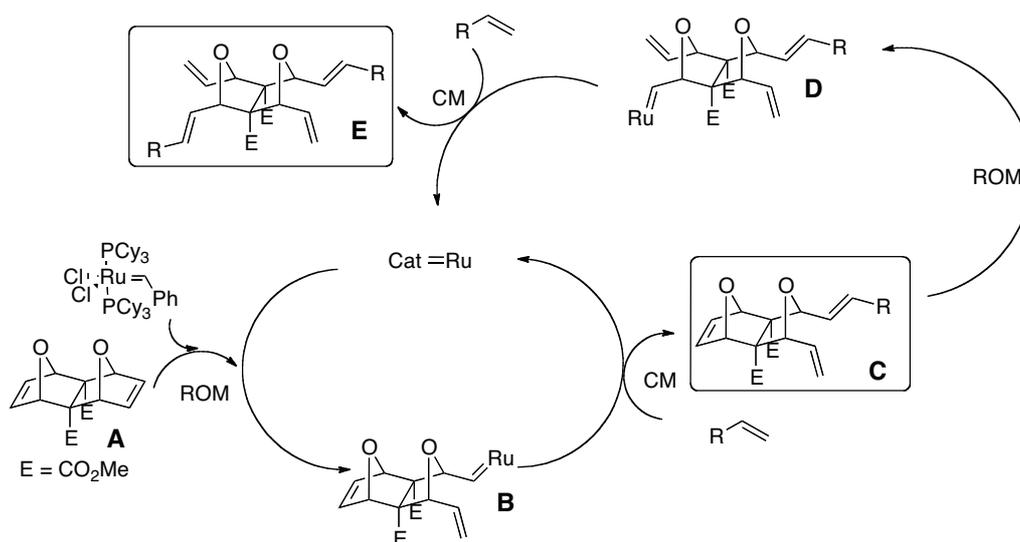


Schéma 154 : Mécanisme postulé pour la ROM-CM des tétracycles étudiés

La première réaction est l'ouverture par réaction de ROM du tétracycle **A**. L'intermédiaire réactionnel **B** comportant du ruthénium est ainsi obtenu, et conduit après une

réaction de CM, en présence de l'oléfine partenaire, à l'adduit mono ouvert **C** qui a été isolé. Cet adduit peut ensuite être à nouveau engagé dans une seconde réaction de ROM pour générer l'intermédiaire **D**, qui par réaction de CM avec l'oléfine partenaire, fournit le composé bisouvert **E**.

E) Utilisation de bicycles dans le but de concevoir des analogues de cucurbiturils

Dans le but de synthétiser des bis-THF analogues de cucurbiturils, des essais de polymérisation, par réaction de ROMP, des bicycles synthétisés par double ROM-CM ont été envisagés.

Le bicyclic **154**, obtenu par la double réaction de ROM-CM en présence d'éthylène (schémas 127 et 128) a été mis à réagir en présence de catalyseur de Grubbs I, dans le dichlorométhane à température ambiante ou à chaud (schéma 155).

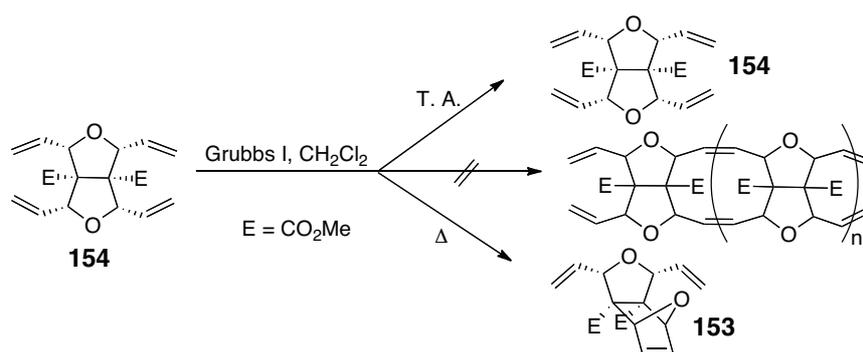


Schéma 155 : Réaction de ROMP sur le composé **154**

Les essais réalisés n'ont pas conduit à la formation de polymères de bis-THF. L'unique composé formé est le produit mono-ouvert **153**, résultant d'une réaction de rétro Diels-Alder de **154** à chaud. Le composé **154** apparaît par conséquent instable à la chaleur. A température ambiante, le composé **154** est cependant récupéré inchangé, donc non réactif. Des modifications des conditions réactionnelles sont en cours pour persévérer dans cette voie de synthèse.

III. Conclusion

Durant ces travaux, nous avons rapporté la première réaction de double ROM-CM de dérivés de norbornène.

Dans le cas de tétracycles oxygénés, cette réaction permet d'accéder à des motifs bis-THF jamais rapportés dans la littérature. Nous avons également mis en évidence que dans le cas de tétracycles oxygénés substitués ou portant des groupements ester plus encombrants, la double ROM-CM n'a pas lieu.

Par ailleurs, des études supplémentaires se révéleront nécessaires pour l'obtention de tétracycles portant des atomes d'azote et de soufre. En effet, les premiers résultats obtenus semblent montrer que leur réactivité est très différente de celle des composés oxygénés.

Les tétracycles mixtes (oxygène-carbone) ont conduit à des résultats très intéressants puisque la réactivité de ces composés en ROM-CM est différente des tétracycles oxygénés. Les réactions de double ROM-CM réalisées sur ces composés mixtes nous ont permis de mettre en évidence que cette nouvelle réaction tandem est très fortement influencée par l'environnement stérique. En effet, les mêmes oléfines partenaires utilisées ne donnent pas les mêmes résultats de bisadduits selon le tétracycle envisagé. De plus, nous avons mis en évidence que le cycle insaturé oxygéné est plus réactif en ROM-CM que le cycle carboné

Tous ces travaux nous ont permis d'accéder à des produits très intéressants car à fort potentiel en tant que précurseur de macromolécules organiques. Les motifs bis-THF pourraient ainsi, à l'avenir, être des précurseurs d'analogues de cucurbiturils. Les essais effectués sur les bicycles obtenus par ROM-CM en présence d'éthylène n'ont pas été concluants, mais d'autres études méritent d'être menées, en testant d'autres conditions réactionnelles.

Chapitre 5 :
Etude de l'encapsulation des gaz dans les cucurbiturils

L'étude de l'encapsulation de gaz dans les cucurbiturils est intéressante à plusieurs titres :

- L'étude fondamentale des interactions de Van der Waals en phase liquide
- Des applications potentielles dans le stockage, la séparation des gaz, la conception de sondes IRM à base de xénon.

Une partie des travaux d'encapsulation des gaz dans les cucurbiturils a consisté en l'étude particulière de la complexation du xénon. En effet, si un cucurbituril s'avère avoir de bonnes propriétés vis-à-vis du xénon (une constante d'association importante, ainsi qu'une vitesse d'échange lente devant la différence de fréquence de résonance du xénon dans et en-dehors de la molécule-cage, mais rapide devant les temps de relaxation du xénon dans ces deux environnements), il sera alors intéressant de le fonctionnaliser de manière adéquate pour disposer d'une nouvelle biosonde pour l'imagerie.³⁵

Une partie des travaux a été consacrée à la complexation des gaz rares stables (hélium, néon, argon, krypton, xénon) dans l'eau pure. Ces gaz diffèrent par leur couche électronique de valence, donc par leur diamètre de Van der Waals et leur polarisabilité. Ces paramètres influencent la cinétique d'entrée des gaz dans la cavité de la molécule-cage mais aussi la thermodynamique de la complexation. Ces deux aspects ont été étudiés.

Ce chapitre traitera des cucurbiturils à 5 motifs, puis de ceux à 6 motifs. Ces études ont été menées au Laboratoire Structure et Dynamique par Résonance Magnétique (LSDRM) dans le cadre du projet de recherche GHOST soutenu par l'Agence Nationale pour la Recherche.

I. Etude de l'encapsulation des gaz dans le CB5 et les dérivés de CB5

Concernant l'encapsulation des gaz dans des cucurbiturils à 5 motifs, l'interaction du xénon avec une forme cristalline du CB5 a déjà été étudiée, mais à ce jour, aucune donnée cinétique ou thermodynamique n'a été rapportée à notre connaissance, en solution aqueuse.²⁸

Par ailleurs, il a déjà été mentionné dans le chapitre 1 que le CB5Me10, à l'état solide, a déjà fait l'objet d'études d'encapsulation de composés à température ambiante.²⁴ Ainsi, il a été montré que des gaz comme l'hélium (He), le néon (Ne) et le dihydrogène (H₂) entrent et

sortent librement de ce cucurbituril car leurs dimensions sont inférieures au diamètre du portail (320 pm). De plus, les auteurs ont montré que des gaz plus gros que ceux préalablement cités, comme le krypton, le xénon et le méthane ne sont pas encapsulés dans cette molécule-cage, et que des gaz de taille intermédiaire (N₂, O₂, Ar, N₂O, NO, CO et CO₂) le sont.

Dans un premier temps, la complexation en phase aqueuse du CB5 avec le xénon puis d'autres gaz sera rapportée. Une seconde partie de ce chapitre sera consacrée à l'étude de l'encapsulation du méthane dans le CB5Me10 **16**. Enfin, les récents résultats obtenus sur la complexation de différents gaz dans le CB*5 **18** et dans le CB5(OH)10 **22** seront abordés.

A) Etude de l'encapsulation du xénon dans le CB5

L'étude de l'encapsulation du xénon dans le CB5 a été effectuée dans l'eau pure, et non dans des solutions aqueuses salines (conditions opératoires généralement données dans la littérature). En effet, il a été montré que ces solutions augmentent la solubilité des cucurbiturils. Cependant, les cations présents en solution sont en compétition avec le xénon car ils interagissent avec les portails de la molécule-cage et modifient par conséquent l'échange du xénon dans et hors de la molécule-cage.

Il a été rapporté que la solubilité du CB5 dans l'eau pure est de $2-3 \cdot 10^{-2} \text{ M}$.^{53, 54, 55} Durant ces travaux de thèse, nous avons mis en évidence que le CB5 incorpore spontanément le xénon à 316 K (43 °C) avec une constante d'association moyenne et un échange très lent à l'échelle de temps RMN. Cet échange est encore ralenti mais reste mesurable à 293 K (20 °C).¹⁰⁹

1) Echange du xénon dans et hors de la cage

Le spectre RMN ¹H (D₂O) du CB5 en présence de xénon montre deux séries de pics, ce qui traduit un échange lent à l'échelle des différences de déplacement chimique d'un même proton du CB5 complexant ou non le gaz (schéma 156). Les ronds noirs représentent le CB5 et les ronds blancs le CB5 encapsulant du xénon.

¹⁰⁹ Huber G, Legrand F.-X., Lewin V., Baumann D., Heck M.-P., P. Berthault, *ChemPhysChem*, **2011**, 1053-1055

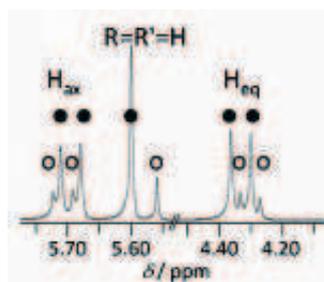


Schéma 156 : Spectre RMN ^1H d'une solution de 5,4 mM de CB5 dans D_2O sous une pression de 2,5 bars de xénon à 316 K ¹⁰⁹

Le spectre RMN ^{129}Xe (D_2O) présente également deux signaux, ce qui traduit aussi un échange lent (schéma 157).

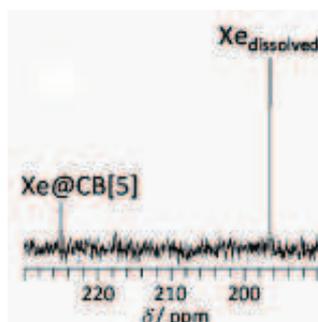


Schéma 157 : Partie du spectre RMN ^{129}Xe (D_2O) du xénon en présence de CB5 (5,4 mM) à 316 K ¹⁰⁹

Sur le spectre ci-dessus, le pic à 196 ppm représente le xénon libre soluble dans l'eau et le pic à 225 ppm correspond au xénon encapsulé dans le CB5.

Le temps de résidence du xénon dans le CB5 est de 15 heures à 316 K. Cette très longue durée s'explique par la taille relative du xénon (4,3 Å) qui est plus grande que celle du portail du CB5 (2,4 Å). Ce temps de résidence est même mesuré à 19 jours à une température de 293 K.

Par ailleurs, des études de modélisation moléculaire réalisées par Jean-Pierre Dognon (CEA, SIS2M, LCCEf) ont montré que lorsque le xénon se trouve à proximité du CB5, c'est grâce à l'ouverture du portail de la couronne que le gaz peut y entrer (schéma 158).

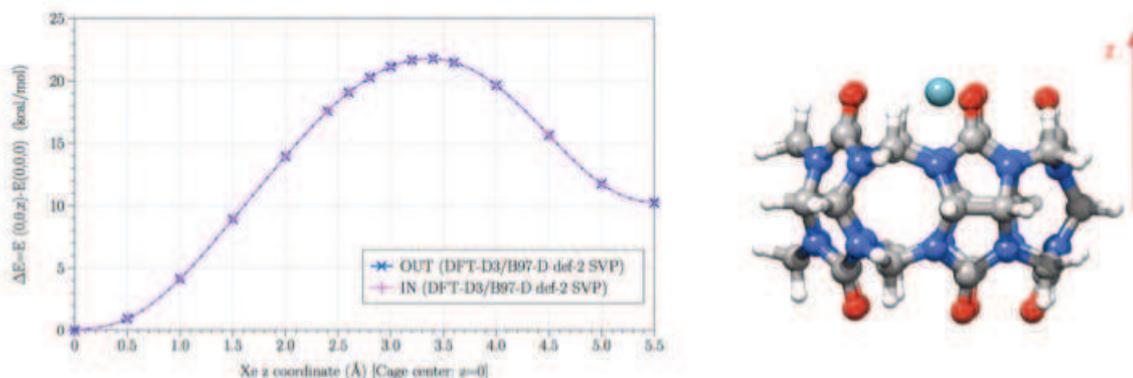


Schéma 158 : Calculs d'enthalpie pour l'entrée et la sortie du xénon dans le CB5 (à gauche), structure d'un CB5 avec un xénon au portail (à droite)

Pour le calcul, la structure de CB5 est optimisée énergétiquement à chaque position du xénon, dont le centre est sur l'axe du cucurbituril à une distance z de son centre.

Ces calculs par modélisation moléculaire ont montré qu'il n'y a pas de différence entre les chemins d'entrée et de sortie du xénon dans le CB5 : les portails s'ouvrent de la même façon que le gaz entre ou sorte. De plus, la barrière énergétique nécessaire à la sortie du xénon a été calculée à 22 kcal/mol. Cette valeur est très proche de celle estimée expérimentalement (27 kcal/mol).¹⁰⁹

2) Temps de relaxation du xénon dans le CB5

A partir des spectres ^{129}Xe , il a été possible de calculer le temps de relaxation longitudinal T_1 du xénon. Le T_1 du ^{129}Xe encapsulé est de l'ordre de 15 ± 3 s à 277 K, et de 28 ± 5 s à 315 K, ce qui est long en comparaison du temps de relaxation des protons. Cette observation suit la même logique que le T_1 obtenu pour le CB*6 et reflète notamment la faiblesse de l'interaction dipolaire xénon-protons du CB5 (protons méthine et méthylène).²⁷ L'augmentation du T_1 avec la température peut s'expliquer par une accélération de la rotation du complexe Xe@CB5 entraînant une diminution de la relaxation dipolaire entre le gaz et tous les protons du CB5 qui restent la principale source de relaxation du xénon.

3) Constante d'association du xénon dans le CB5

A partir de cette étude, il a été possible de déterminer deux constantes : k_{in} et k_{out} qui sont respectivement les constantes élémentaires de k_{enc} et k_{rel} , k_{enc} et k_{rel} étant les constantes cinétiques respectives d'entrée (encapsulation) et de sortie (release) du gaz (schéma 159). La constante d'association K du xénon dans le CB5 est donnée par la formule $K = k_{in} / k_{out}$.

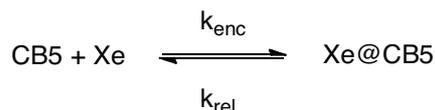


Schéma 159 : Equation de l'encapsulation du xénon dans le CB5

La constante d'association K a été déterminée par RMN à différentes concentrations en CB5 et n'est pas significativement modifiée par la concentration en molécule-cage : en effet, sa valeur moyenne est de $1300 \pm 200 \text{ M}^{-1}$ à 316 K dans une gamme de concentration allant de 0,25 à 5,4 mM.

De plus, contrairement au k_{out} , le k_{in} augmente avec l'accroissement de la concentration en CB5. Il est alors possible de supposer un mécanisme d'encapsulation secondaire impliquant une autre molécule de CB5 qui "pousserait" un xénon dans un autre CB5. Cette hypothèse est renforcée par la diminution du déplacement chimique du xénon encapsulé dans le CB5 avec la proportion des cages remplies de xénon (schéma 160).

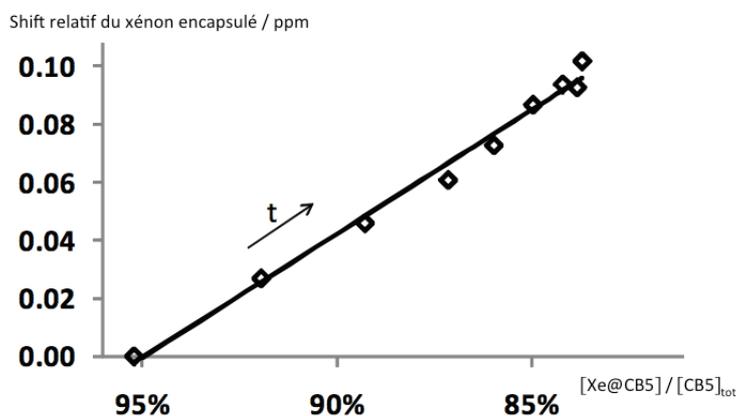


Schéma 160 : Modification du déplacement chimique du xénon encapsulé en fonction de la proportion de cages remplies de xénon ¹⁰⁹

Une forte proportion de cages complexées par du xénon induit de fréquentes collisions entre ces cages. Au contraire, lorsque cette proportion baisse, la proportion entre une cage complexe et une cage vide augmente et les collisions entre les cages complexées et les cages vides sont alors plus fréquentes, ce qui induit une variation du déplacement chimique du xénon, connu pour être sensible à son environnement.

En d'autres termes, une molécule de xénon située entre deux molécules-cages entrera plus facilement dans le CB5 s'il est aidé par une autre molécule de CB5.

4) Influence de la température

Comme il a été mentionné dans le chapitre 1, la solubilité du xénon (et des gaz en général) augmente avec la diminution de la température.¹¹⁰ Une étude à 293 K a alors été effectuée à une concentration de 4,3 mM de CB5 et sous une pression de 1 bar de xénon. Les résultats montrent que la constante k_{out} diminue de manière plus importante que la constante k_{in} lorsque la température diminue (schéma 161).

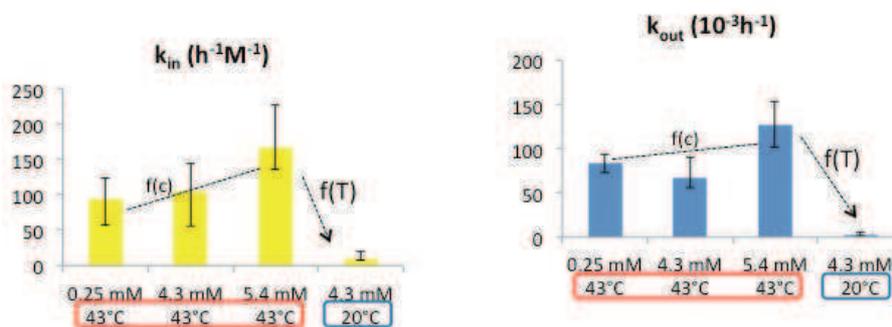


Schéma 161 : Variation des k_{in} et k_{out} en fonction de la température¹⁰⁹

La constante de complexation est beaucoup plus élevée à 293 K ($4200 M^{-1}$) qu'à 316 K ($1300 M^{-1}$). Ces résultats montrent que l'enthalpie de complexation est fortement négative ; le xénon est donc très stabilisé dans la molécule-cage par des interactions de Van der Waals, seul type d'interactions dans lesquelles il peut être impliqué.

¹¹⁰ Mizerovski, *Russian J. Phys. Chem. A*, **2011**, 85, 525-527

5) Etude de l'interaction xénon-CB5

Un spectre ^{129}Xe hyperpolarisé d'un seul scan d'une solution de 0,25 mM de CB5 à 316 K, sous une pression de 1 bar, entraîne l'apparition d'un seul signal : celui du gaz libre en solution. L'absence d'un second signal n'est pas surprenante. En effet, $k_{\text{in}} = 0,4 \text{ h}^{-1}$ dans nos conditions expérimentales. Le xénon entre donc dans la cage avec une constante de temps de 2,5 heures, valeur largement supérieure au T_1 du xénon encapsulé (environ 30 secondes). Il semblerait donc que le gaz se dépolarise avant d'être détecté dans la molécule-cage.

Par ailleurs, le T_1 du xénon libre est égal au T_1 du xénon en solution dans D_2O pure, ce qui suggère qu'il n'y a pas de site sur la face extérieure du CB5 où le xénon soit suffisamment stabilisé (au moins 1 ns) pour induire une relaxation dipolaire suffisamment significative des protons du CB5.

6) Conclusions

Ces travaux montrent que le CB5 est le premier exemple d'une molécule hôte présentant un échange du xénon, dans et hors de la molécule-cage, lent à l'échelle de temps RMN (15 heures à 316 K).

Sur le plan mécanistique, le mécanisme postulé est un mécanisme d'ordre 1 (une molécule de xénon pour une molécule de gaz), mais il a été suggéré parallèlement un autre mécanisme minoritaire. Et d'autre part, nous avons formulé l'hypothèse que les molécules de CB5 interagissent entre elles de façon différente selon qu'elles encapsulent ou non le xénon, ce qui induit des changements de déplacements chimiques, en particulier du xénon très sensible à son environnement.¹⁰⁹

Enfin, les études réalisées à température ambiante révèlent une constante d'association Xe@CB5 très élevée (4200 M^{-1}). C'est la plus grande constante d'association xénon-cucurbituril jamais décrite.

B) Etude de l'encapsulation d'autres gaz dans le CB5

Ce travail a été réalisé au LSDRM ; les résultats rapportés dans ce paragraphe permettent d'avoir une vue d'ensemble des travaux effectués dans le cadre du projet GHOST (projet blanc soutenu par l'ANR).

Dans le but d'avoir une meilleure précision des résultats thermodynamiques et cinétiques, la plupart de nos études de l'encapsulation de gaz dans le CB5 a été réalisée, d'une part à température ambiante (20 °C), et d'autre part à basse température (1 à 4 °C), une augmentation de la température étant corrélée à une diminution des constantes d'association.

1) Cas de l'hélium et du dihydrogène

L'hélium (He) et le dihydrogène (H₂) ne montrent aucune interaction avec le CB5, même en augmentant la pression jusqu'à 4 et 6 bars, et en se plaçant à très basse température (1 °C), soit une concentration des deux gaz en solution de respectivement 1.7 et 4.1 mM. A titre d'exemple, le schéma 162 montre le spectre de CB5 en solution aqueuse à 1.45 mM, respectivement dégazé et sous une pression de 6 bars de H₂.

Il semble que ces gaz diffusent trop rapidement dans et hors de la cage pour induire des variations de propriété RMN.

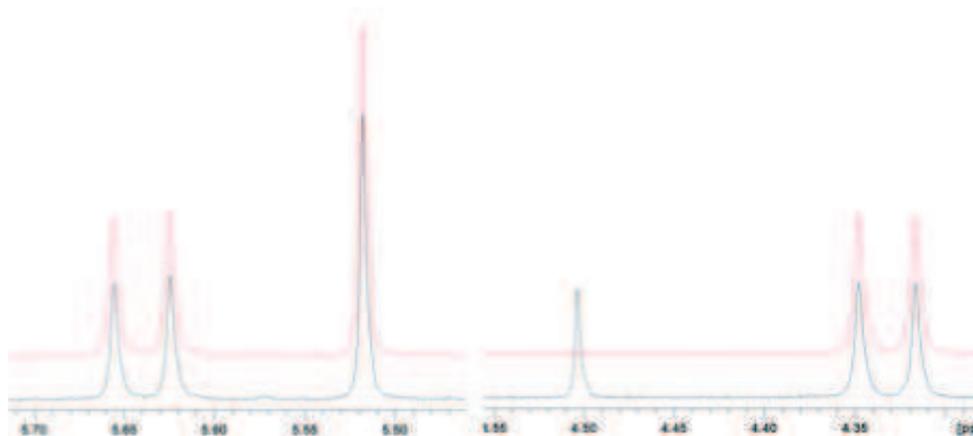
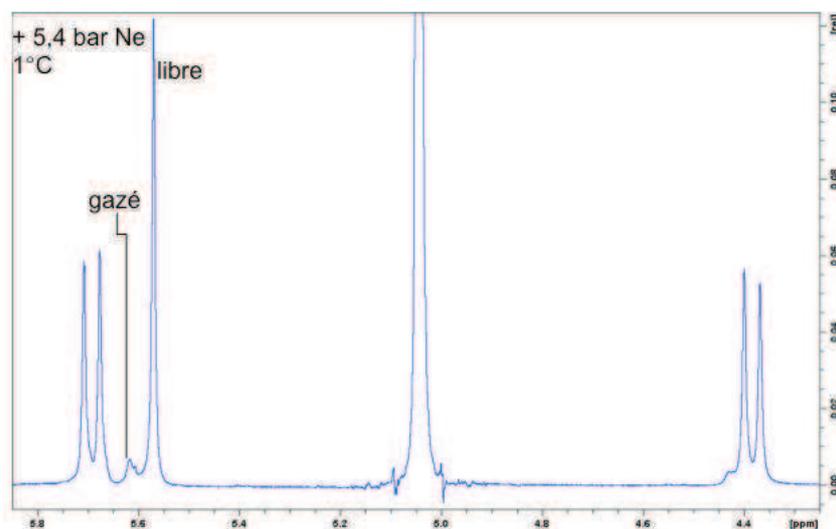


Schéma 162 : Spectres RMN ¹H du CB5 (rouge) et du CB5 en présence d'hydrogène (bleu)

2) Cas du néon

En présence de CB5, un échange lent (mais moins lent que pour le xénon) est observé (schéma 163). L'étude a été réalisée dans une gamme de températures allant de -1 °C à 6 °C. La constante d'association est mesurée à environ 20 M⁻¹ entre -1 °C et 6 °C, et la vitesse de sortie d'environ 16 Hz à 6 °C.

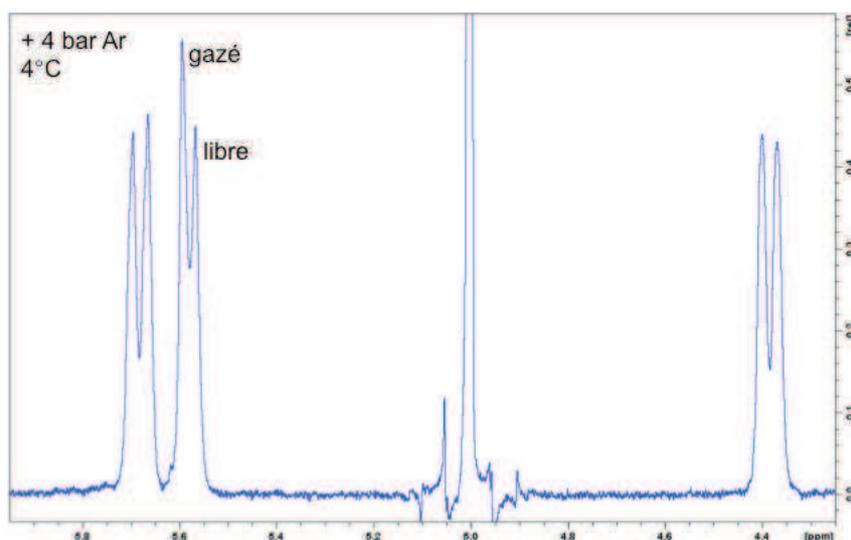
Le néon, gaz plus gros que l'hélium, présente donc une cinétique ralentie et des interactions de Van der Waals plus fortes dans le CB5.

Schéma 163 : Spectre RMN ^1H du CB5 en présence de néon

3) Cas de l'argon

L'argon est un gaz un peu plus gros que le néon. L'étude du spectre RMN du proton du CB5 en présence d'argon révèle que le gaz entre et sort spontanément de cette cage. Le mécanisme supposé est un mécanisme du premier ordre : une molécule de gaz sort spontanément sans l'aide d'une autre.

A 20 °C, l'échange est rapide devant la différence de déplacement chimique du proton. Cependant, à une température inférieure à 15 °C, l'échange est lent, la constante d'association reste faible mais mesurable : $K = 60 \text{ M}^{-1}$, et la vitesse d'échange de 12 Hz (schéma 164).

Schéma 164 : Spectre RMN ^1H du CB5 en présence d'argon

4) Cas du krypton

L'étude de la complexation du krypton par le CB5 a été réalisée à 43 °C et sous une pression de 3,6 bars de gaz et a permis de mettre en évidence un échange lent à l'échelle de déplacement chimique du proton, et une constante d'association de 300 M^{-1} , avec une vitesse d'échange de 1 seconde (schéma 165).

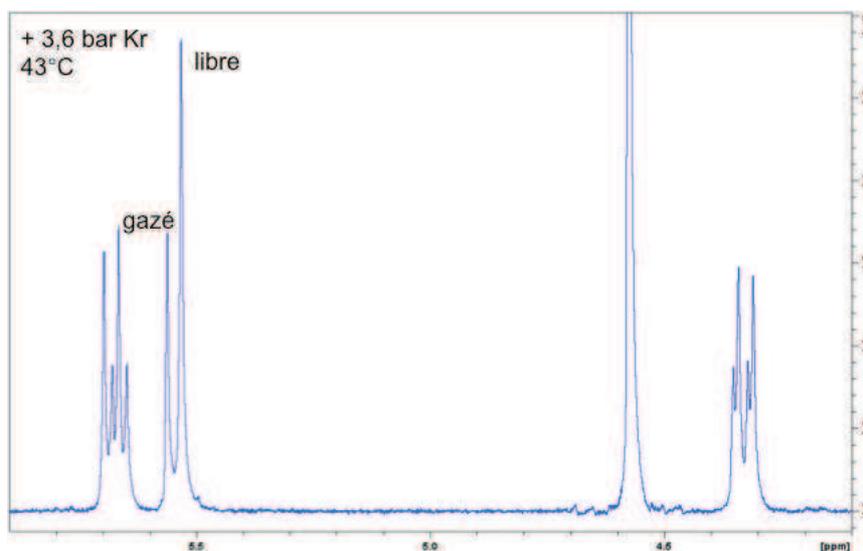


Schéma 165 : Spectre RMN ^1H du CB5 en présence de krypton

Pour conclure sur cette étude des gaz rares, en allant de la taille de l'hélium à la taille du xénon, la constante d'association augmente et la cinétique de sortie diminue avec la taille de l'atome.

5) Cas de l'éthane

L'éthane et le xénon ont presque le même volume de Van der Waals (respectivement 43 et 42 \AA^3), mais le premier est de forme oblongue tandis que le second est sphérique. En présence de CB5 à 20 °C, un échange lent est observé pour l'éthane avec une constante d'association K beaucoup plus faible que pour le xénon et de l'ordre de 1 à 2 M^{-1} .

6) Cas du méthane

Le méthane présente le même volume de Van der Waals que l'argon et une forme presque sphérique. L'étude de son encapsulation dans le CB5 (à une concentration de 2,4 mM) révèle que ce gaz est bien complexé dans la molécule-cage. A 20 °C, l'échange est lent et la constante d'association est de 420 M^{-1} (2 °C, $K \approx 700 \text{ M}^{-1}$; à 43 °C, $K \approx 240 \text{ M}^{-1}$; à 70 °C, $K \approx 100 \text{ M}^{-1}$) (schéma 166).

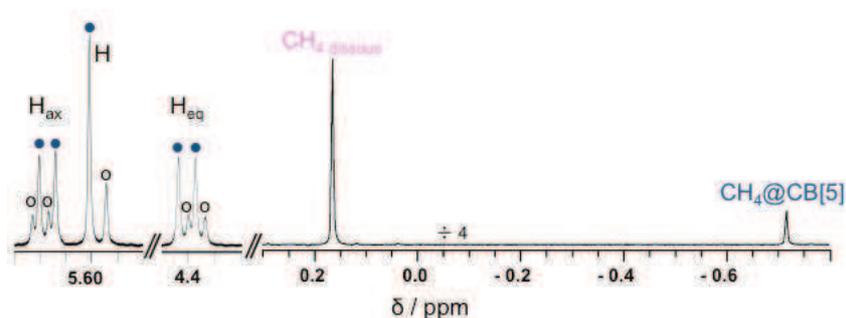


Schéma 166 : Spectre RMN ^1H du CB5 en présence de méthane (ronds bleus : CB5 complexant le méthane ; ronds blancs : CB5 libre)

Le déplacement chimique du méthane encapsulé est très significativement différent de celui du gaz dissous (environ 0,8 ppm d'écart).

Par ailleurs, il a été possible de calculer les cinétiques d'échange du méthane dans le CB5 : la vitesse d'entrée du gaz est de 720 s, celle de sortie est de 200 s.

Pour conclure, le méthane est beaucoup mieux complexé que l'argon (d'un facteur 10) et sa vitesse de sortie est beaucoup plus lente (de l'ordre de plusieurs milliers). Ce résultat crée une inconnue quant à un phénomène qui aiderait l'argon et non le méthane à sortir de la cage.

Le paragraphe qui suit concerne l'encapsulation du méthane dans le CB5Me10 et présente une comparaison cinétique et thermodynamique par rapport au CB5.

C) Etude de l'encapsulation du méthane dans le CB5Me10

L'étude de l'encapsulation du méthane dans le CB5Me10 **16** a été difficile à réaliser car les phénomènes d'entrée et de sortie se sont révélés délicats à mettre en évidence. En effet, le méthane semble rentrer facilement dans la molécule-cage mais en ressort difficilement.

Il en résulte une forte constante d'association $\text{CH}_4@16$, d'environ 2000 M^{-1} à 20°C et d'environ 1000 M^{-1} à 43°C .

Le spectre RMN du proton de **16** en présence de méthane est donné dans le schéma 167.

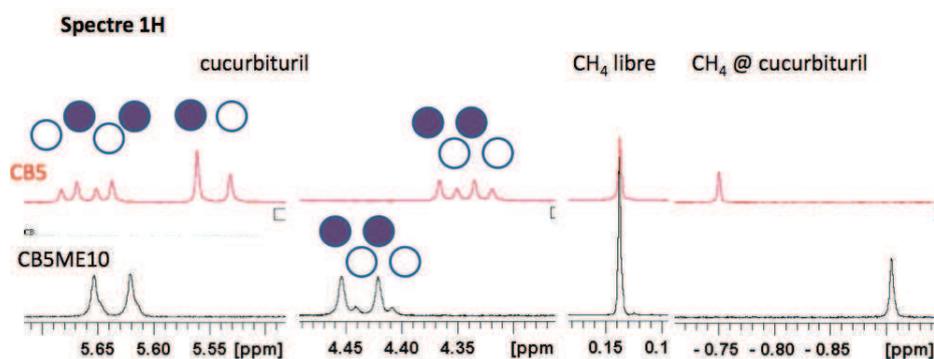


Schéma 167 : Spectres RMN ^1H du CB5 (en haut) et du CB5Me10 (en bas) en présence de méthane. Les ronds bleus représentent la couronne encapsulant le gaz ; les ronds blancs la couronne vide

Par ailleurs, une comparaison des cinétiques de décomplexation du méthane du CB5 et du CB5Me10 a été réalisée en fonction de la température (schéma 168).

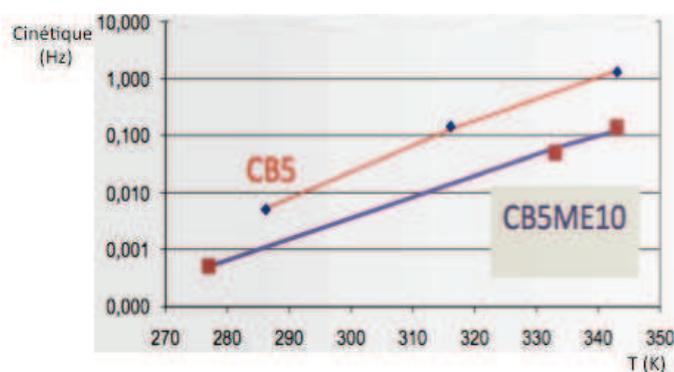


Schéma 168 : Cinétiques de décomplexation du méthane dans le CB5 (en rouge) et le CB5Me10 en fonction de la température (en violet)

La comparaison des constantes de complexation, présentée dans le schéma 169, suggère que le méthane est très stabilisé dans CB5Me10. En effet, la constante d'association du méthane dans le CB5Me10 (vert) est plus élevée que celle du méthane dans le CB5 (rouge), et ce, quelle que soit la température. La vitesse de complexation est comparable avec les deux molécules-cages, contrairement à la vitesse de décomplexation du gaz du CB5Me10. En d'autres termes, le méthane sort beaucoup plus lentement du CB5Me10 que du CB5.

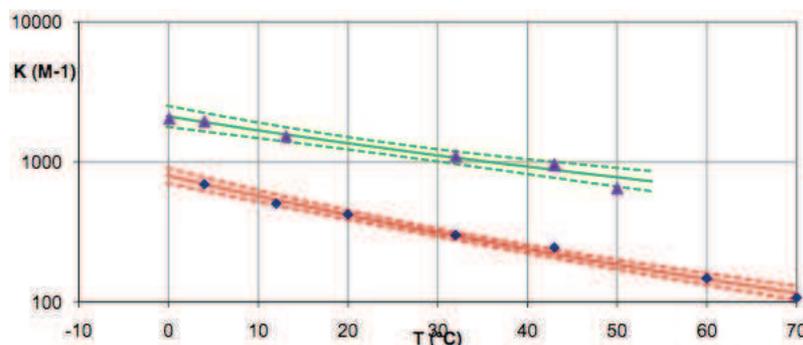


Schéma 169 : Constante d'association du xénon dans le CB5Me10 (en vert) et dans le CB5 (en rouge) en fonction de la température

Les raisons de cette augmentation de stabilité du méthane dans le CB5Me10 ne sont pas encore éclaircies à l'heure actuelle.

D) Etude de l'encapsulation de gaz dans d'autres cucurbiturils à 5 motifs

Ces études sont actuellement en cours et concernent l'encapsulation du xénon et du méthane dans le CB*5 et dans le CB5(OH)10.

Les premiers résultats semblent montrer que le xénon présente une cinétique d'entrée très lente dans le CB*5.

Concernant le CB5(OH)10 **22**, nous avons été confrontés à un problème expérimental avec cette molécule: de même que pour le CB6(OH)12 qui sera décrit à la fin de ce chapitre, le CB5(OH)10 est acide après la synthèse, c'est-à-dire que des protons sont complexés au niveau des portails. Cela est confirmé par la mesure du pH de **22** en solution dans l'eau : le pH est de 1,74. Ces protons sont gênants pour les études car ils entraînent des phénomènes de compétition avec les gaz. Les déplacements chimiques observés, ainsi que les constantes d'association et les vitesses d'échange sont par conséquent faussés.

Le composé **22** a alors été traité sur résine Dowex[®] en vue de le neutraliser, mais une dégradation de la molécule-cage a été observée. Une neutralisation par dialyse est en cours et devrait permettre d'étudier la complexation du xénon, et aussi celle du méthane dans le CB5(OH)10 neutralisé.

II. Etude de l'encapsulation de gaz dans les CB6 et dérivés de CB6

Dans un premier temps, une étude de complexation du xénon a été réalisée avec le CB6 commercial ; les résultats obtenus avec le xénon ont été comparés avec ceux précédemment décrits dans la littérature.²⁶

La librairie de cyclohexylcucurbiturils mixtes synthétisés CB6Cyn a ensuite permis d'étudier l'encapsulation du xénon ; une étude complète sera détaillée dans ce paragraphe.

Des études d'encapsulation du xénon ont également été réalisées sur le cucurbituril mixte **101** comportant un glycoluril à 6 chaînons. Cette étude fera l'objet d'une troisième partie.

Enfin, les premiers résultats sur l'encapsulation de gaz dans le CB6(OH)12 **23** seront présentés.

A) Etude de l'encapsulation du xénon dans le CB6

L'encapsulation du xénon dans le CB6 a été précédemment étudiée par l'équipe de Bartik.²⁶ Les auteurs ont mis en évidence une constante d'association de 200 M⁻¹ dans Na₂SO₄ aqueux à 20 °C. Le choix de l'étude dans cette solution saline provient d'une bien meilleure solubilité du CB6 dans ce milieu.

Dans un premier temps, nous avons souhaité étudier la complexation du ¹²⁹Xe par le CB6 dans un solvant permettant de le solubiliser de façon optimale. C'est pourquoi nous avons choisi le mélange TFA/D₂O (v/v : 1/1). Cependant, la présence des ions H⁺ au niveau des portails implique des phénomènes de compétition avec le gaz, ce qui modifie les vitesses d'entrée et de sortie du xénon dans la molécule-cage, ainsi que la constante d'association. Par ailleurs, le TFA est connu pour être un compétiteur du xénon, avec une constante d'association de 11 M⁻¹ pour le CB5.²³ La constante de complexation des protons avec le CB6

(H⁺@CB6) est également connue : 1047 M⁻¹ à 25 °C.¹¹¹ Le spectre obtenu a permis de déterminer qu'en présence de ¹²⁹Xe, la constante d'association est de l'ordre de 60 M⁻¹. Par ailleurs, dans nos conditions expérimentales, le xénon met environ 600 ms à entrer dans le CB6 et 2 ms à en sortir.

Une solution de CB6 dans l'eau (à une concentration de 16μM, c'est-à-dire à saturation) est acide (pH 4,5). Il a été envisagé de la neutraliser en utilisant une résine échangeuse de cations (Dowex[®]) afin d'éliminer les protons. Après passage sur la résine, le CB6 en solution dans l'eau montre effectivement un pH neutre.

L'étude de la complexation du ¹²⁹Xe par le CB6 dans l'eau pure, à 20 °C et sous une pression en xénon de 1 bar a permis d'obtenir le spectre du schéma 170.

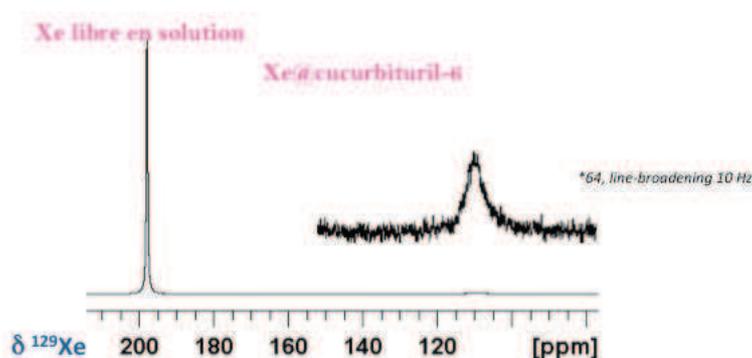


Schéma 170 : Spectre ¹²⁹Xe d'une solution saturée de CB6 à 20 °C dans D₂O

Le pic à 196 ppm représente le xénon libre en solution et le pic à 107 ppm le xénon encapsulé dans le CB6. Le déplacement chimique du xénon encapsulé dans le CB6 est donc légèrement modifié.

Les cinétiques d'entrée et de sortie du xénon ont été déterminées à partir de la largeur et de l'intensité des signaux du xénon libre et du xénon encapsulé (schéma 171).

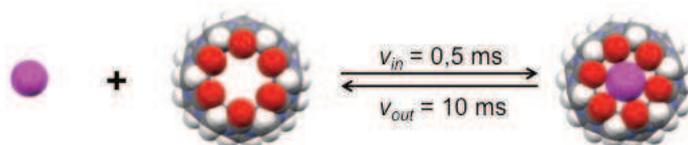


Schéma 171 : Cinétiques d'entrée et de sortie du xénon dans une solution saturée de CB6 à 20 °C

¹¹¹ Buschmann H. J., Cleve E., Schollmeyer E., *Inorg. Chim. Acta*, **1992**, 193, 93-97

La vitesse de sortie du xénon est d'environ 3 kHz à 20 °C. Pour estimer les marges d'erreur, la mesure a été répétée plusieurs fois à cette même température, puis sur une gamme de températures. Une erreur d'environ 15 % a ainsi été estimée dans le cas du départ du xénon du CB6. Il ne faut toutefois pas négliger d'autres sources d'erreurs systématiques, comme la présence d'impuretés en solution qui entrent en compétition avec le xénon, ou gênent le processus de formation-déformation du complexe. Le signal du xénon encapsulé n'a pu être observé que dans le cas d'une solution saturée (dans une solution non-saturée de CB6, le signal est trop large et trop faible). La tendance à l'agrégation du CB6 peut aussi ralentir la vitesse d'échange. On observe cependant, dans nos conditions expérimentales, une forte dépendance de la vitesse de sortie avec la température (1kHz à 274 K, 17 kHz à 327 K) (schéma 172).

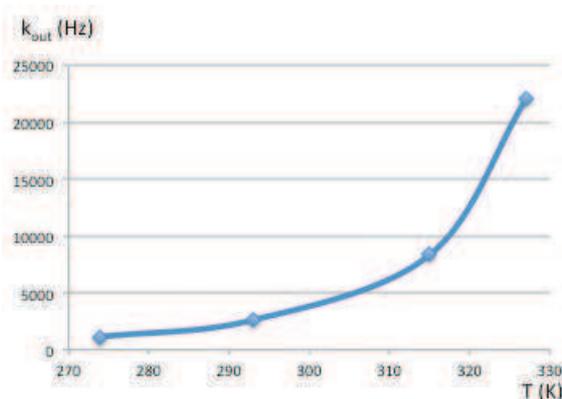


Schéma 172 : Cinétique de sortie du xénon du CB6 (k_{out}) en fonction de la température (T)

D'autre part, la constante d'association n'a pu être déterminée en raison de la méconnaissance de la concentration de CB6 accessible au xénon, la solution étant saturée en molécule-cage.

Par ailleurs, des études de complexation du méthane par le CB6 sont actuellement en cours au LSDRM.

B) Etude de l'encapsulation du xénon dans les CB6Cyn

1) Etude des déplacements chimiques du xénon

Les tests d'encapsulation du xénon hyperpolarisé dans la librairie de CB6Cyn (chapitre 3) ont permis d'obtenir les spectres RMN ^{129}Xe (D_2O). Le schéma 173 représente, à titre d'exemple, le spectre ^{129}Xe du CB6Cy2.

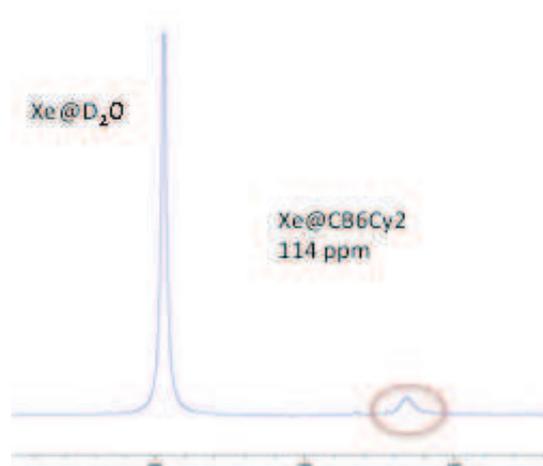


Schéma 173 : Spectres RMN ^{129}Xe du xénon en présence de CB6Cy2

De manière similaire au spectre ^{129}Xe observé avec le CB6, chaque spectre présente deux signaux : le xénon libre dans D_2O à environ 200 ppm et le xénon encapsulé dans le cucurbituril mixte. Le schéma 174 présente les déplacements chimiques du xénon en présence des CB6Cyn.

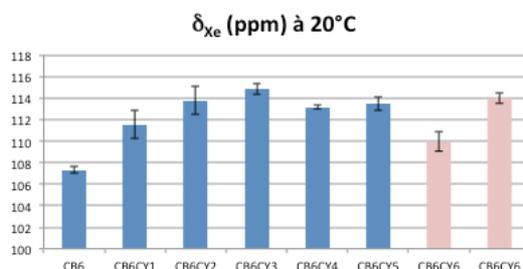


Schéma 174 : Déplacements chimiques du xénon en présence des CB6Cyn

Les pics à 111 ppm, 114 ppm, 115 ppm, 113 ppm et 114 ppm représentent respectivement le xénon encapsulé dans le CB6Cy1, CB6Cy2, CB6Cy3, CB6Cy4 et CB6Cy5. Pour le CB6, les déplacements chimiques du xénon n'ont pu être relevés qu'en milieu faiblement acide et pour une solution saturée. Dans le cas du CB*6, les mesures ont été réalisées en milieu acide (pH 2-3) sur des échantillons contenant un mélange CB*5-CB*6 dans différentes proportions. En effet, comme il a été expliqué dans le chapitre précédent, il a été impossible de séparer totalement ces deux cucurbiturils. L'hypothèse de départ était que le CB*5, ayant un portail trop petit, ne devrait pas gêner l'encapsulation du xénon par le CB*6 à température ambiante et dans des temps courts compatibles avec le xénon hyperpolarisé.

Le déplacement chimique du xénon est par conséquent plus déblindé quand le nombre de cyclohexyles augmente de 1 à 3 au sein du cucurbituril. Cela traduit une déformation de la cage et un positionnement différent du xénon dans la molécule-hôte. Pour les homologues supérieurs, le déplacement chimique tend à se stabiliser. La courbe des déplacements chimiques prend une forme de pallier. L'explication de ces observations demeure cependant encore complexe à l'heure actuelle : le déplacement chimique du xénon dépend de la capacité d'exploration de la cage par le gaz et de la capacité de déformation de la cage, sans compter la présence possible d'agrégats (notion qui sera abordée ultérieurement dans le chapitre).

2) Constantes d'association

a) Cas des CB6Cy1 à CB6Cy5

Les constantes mesurées à partir des spectres RMN ^{129}Xe pour les CB6Cy1 à CB6Cy5 dans l'eau sont faibles (20 à 200 M^{-1}). De plus, les spectres RMN du proton des CB6Cyn suggèrent la présence de molécules (eau, solvants organiques) à l'intérieur de la cavité et au niveau des portails, ce qui pourrait fausser les résultats observés. Ces cucurbiturils ne seraient donc pas totalement purs en raison de la présence d'eau ou de solvant à l'intérieur de la cavité, ce qui pourrait significativement modifier l'affinité du xénon pour la molécule-cage.

b) Cas du CB*6 ou CB6Cy6

L'équipe de Bartik a étudié la complexation du xénon par le CB*6.²⁶ Pour rappel, les valeurs des constantes d'association du xénon pour cette molécule-cage dans D_2O ont été

mesurées par les auteurs à 3400 M^{-1} par ITC et 1300 M^{-1} par xénon hyperpolarisé. Dans Na_2SO_4 aqueux, la constante est de 180 M^{-1} .

La constante d'association mesurée d'après les spectres RMN ^{129}Xe n'a pu être mesurée avec précision en raison de la présence de CB*5 dans l'échantillon.

3) Cinétiques d'entrée et de sortie du xénon

Les cinétiques d'entrée et de sortie ont été mesurées pour le CB6Cy1, CB6Cy2 et CB6Cy3, à $20 \text{ }^\circ\text{C}$, sous une pression en xénon de 0,4 bar et une concentration en cucurbiturils de 1 mM.

Les cinétiques de sortie sont exprimées en hertz et présentées dans le schéma 175.

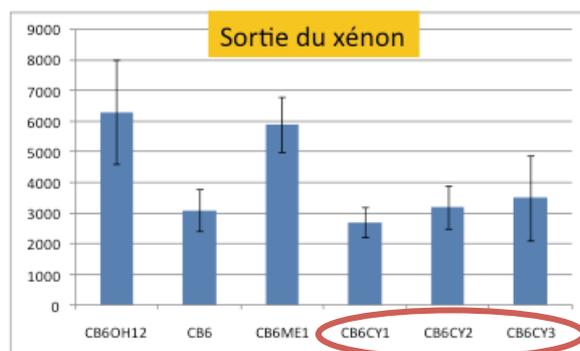


Schéma 175 : Cinétique de sortie du xénon dans le CB6Cy1, CB6Cy2 et CB6Cy3

Les cinétiques d'entrée sont également exprimées en hertz et présentées dans le schéma 176.

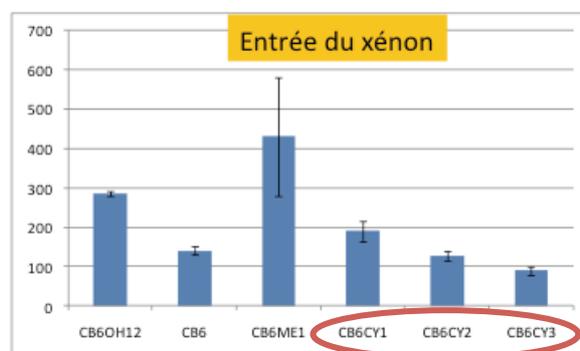


Schéma 176 : Cinétiques d'entrée du xénon dans le CB6Cy1, CB6Cy2 et CB6Cy3

Nous pouvons déduire de cette étude que plus le nombre de motifs cyclohexyles est important, plus le xénon sort rapidement de la molécule-cage, ce qui explique par exemple que la constante de complexation du CB6Cy3 soit plus faible (environ 50 M^{-1}) que celle du CB6Cy2 (environ 100 M^{-1}). Par ailleurs, le pH des cucurbiturils mixtes s'est révélé neutre, il a donc été admis l'absence de phénomène de compétition avec des protons au niveau du portail. *A priori*, la cinétique d'échange du xénon dans et en-dehors de la cage ne devrait donc pas être affectée.

4) Cas du CB6Cy3, hypothèse des agrégats

Dans le cas du CB6Cy3 et sous une forte pression en gaz, le spectre RMN ^{129}Xe montre une modification du déplacement chimique du pic correspondant au xénon encapsulé, et ce, à différentes concentrations en CB6Cy3. Selon nos hypothèses, cette modification de déplacements chimiques pourrait s'expliquer par la formation d'agrégats. En effet, l'apparition d'un solide dans le tube RMN immédiatement après une expérience de xénon hyperpolarisé pourrait confirmer cette hypothèse (schéma 177).

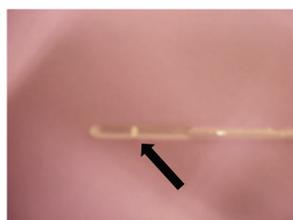


Schéma 177 : Photographie d'un tube RMN contenant du CB6Cy3 dans D_2O : apparition d'un résidu insoluble (agrégats) après une expérience de ^{129}Xe

Cette possible agrégation du CB6Cy3 en présence de xénon pourrait expliquer la faible constante d'association observée. Nous proposons l'hypothèse suivante : le xénon favoriserait l'agrégation des cucurbiturils par éjection de molécules d'eau ce qui ralentirait la vitesse d'entrée et de sortie du gaz au cœur de l'agrégat et diminuerait sa constante d'association apparente. Aux deux extrémités de l'agrégat, l'échange du xénon demeurerait rapide (schéma 178).

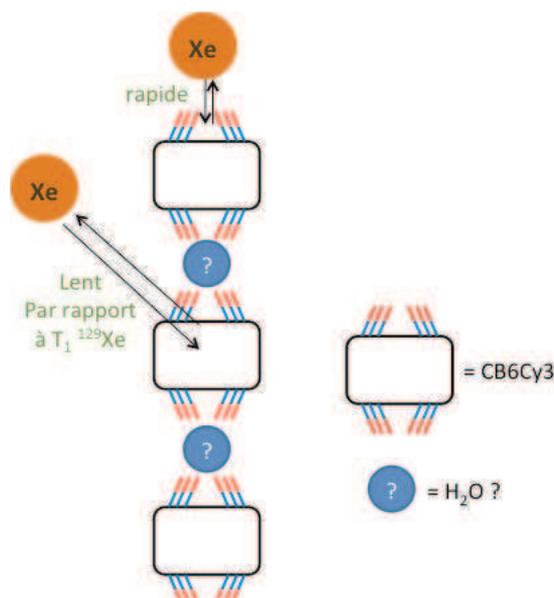
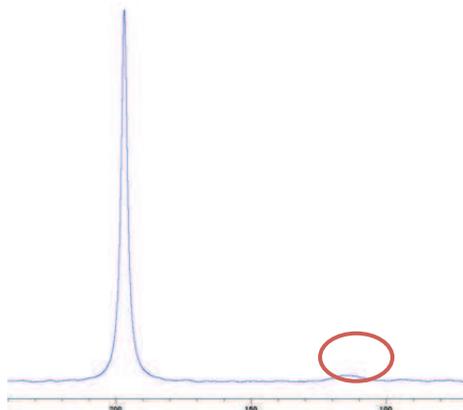


Schéma 178 : Hypothèse d'agrégation du CB6Cy3 en présence de xénon

C) Etude de l'encapsulation du xénon dans le cucurbituril mixte constitué d'un glycoluril à 6 chaînons

Le cucurbituril mixte à 6 motifs comportant un glycoluril à 6 chaînons **101** a fait l'objet d'études d'encapsulation du xénon. Les résultats observés ont été comparés à l'encapsulation du xénon dans le CB6.

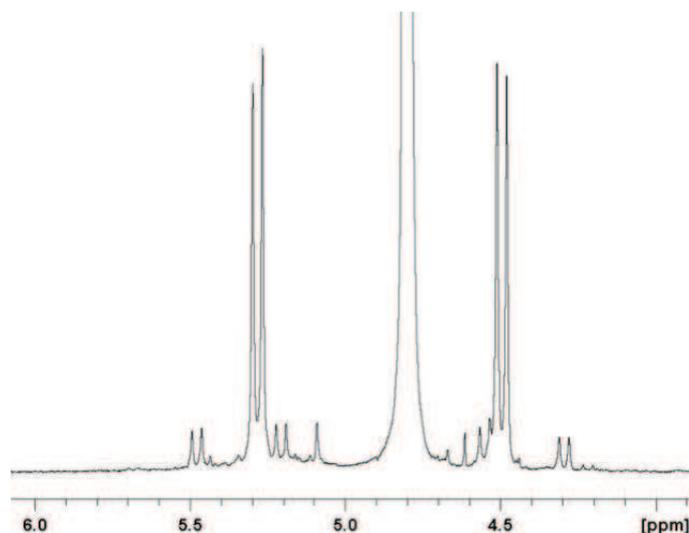
Les essais ont été effectués dans l'eau, à 20 °C, sous une pression en xénon de 1 bar. Le signal du xénon libre en solution est à 196 ppm et le signal correspondant au xénon encapsulé dans le cucurbituril **101** est situé à 111 ppm. Cette valeur est légèrement supérieure à celle du xénon dans le CB6 (107 ppm) (schéma 179). Il demeure difficile, à l'heure actuelle, d'interpréter cette différence de déplacements chimiques, le seul facteur pouvant être expliqué étant une déformation différente de la molécule-cage lorsqu'elle possède un glycoluril de taille différente (6 atomes vs 5 atomes pour les cucurbiturils classiques).

Schéma 179 : Spectre RMN ^{129}Xe du CB6 mixte avec un glycoluril à 6 chaînons

La constante d'association dans l'eau est mesurée à 100 M^{-1} , ce qui est toujours dans le même ordre de grandeur que le CB6 ou les CB6Cyn. La vitesse de sortie du xénon est de 6000 Hz environ.

D) Etude de l'encapsulation de xénon dans le CB6OH12

Une première étude a été effectuée en réalisant un spectre RMN du proton du CB6(OH)12 **23** en présence de xénon. Mais nous avons été confrontés à un problème similaire au CB5(OH)10, c'est-à-dire l'obtention d'une solution très acide. Le pH de la solution de **23** dans l'eau a été déterminé à $\text{pH} = 1-2$. L'hypothèse d'une grande quantité d'ions H^+ complexés au niveau des portails de la couronne a donc, une nouvelle fois, été envisagée. Par ailleurs, le spectre RMN du proton de **23** en présence et en l'absence de xénon à 5°C semble montrer la présence d'assemblages supramoléculaires en raison des signaux surnuméraires qui apparaissent à 5,5 ppm, 5,2 ppm, 4,6 ppm et 4,3 ppm. Ces doublets présentent en effet la même constante de couplage que les doublets du CB6(OH)12 à 5,3 ppm et 4,5 ppm (schéma 180).

Schéma 180 : Spectre RMN ^1H du $\text{CB}_6(\text{OH})_{12}$ dans l'eau

Les mêmes tentatives de neutralisation que pour le $\text{CB}_5(\text{OH})_{10}$ sont actuellement en cours.

III. Conclusion - Perspectives

Toutes les expériences effectuées avec le CB_5 en présence de différents gaz (gaz rares, méthane, éthane) dans l'eau ont permis de montrer que la constante d'association K augmente avec la taille du gaz rare, et que la constante K diminue avec la taille du gaz. Cependant, il reste des questions à résoudre, notamment la raison pour laquelle le méthane et l'argon ont une cinétique si différente, bien qu'ils aient des volumes similaires.

Dans le cas du $\text{CB}_5\text{Me}_{10}$, l'ajout de groupements méthyle à la molécule de CB_5 augmente significativement la stabilité du méthane dans la cage et diminue sa vitesse de sortie.

D'autre part, le xénon sort 100 millions de fois plus lentement du CB_5 que du CB_6 . Cette propriété pourrait être exploitée pour des applications de stockage de gaz en solution par exemple.

Concernant les cucurbiturils à 6 motifs, les essais d'encapsulation du xénon effectués avec la librairie de cyclohexylcucurbiturils mixtes n'ont pas permis de mettre en évidence une règle qui régirait l'encapsulation du gaz en fonction du nombre de cyclohexyles au sein de la molécule-cage. Par ailleurs, nous avons pu mettre en évidence une possible agrégation du

CB6Cy3 en présence de xénon. Ce résultat, très intéressant s'il est confirmé, pourrait permettre à l'avenir de développer des méthodes de stockage de ce gaz. Mais des expériences supplémentaires restent à réaliser pour confirmer cette présence éventuelle d'agrégats.

Par ailleurs, les expériences d'encapsulation de xénon effectuées sur le cucurbituril mixte contenant un glycoluril à 6 chaînons n'ont pas permis de mettre en évidence de différence significative par rapport au CB6 classique.

Concernant les perhydroxycucurbiturils CB5(OH)10 et CB6(OH)12, la neutralisation de ces molécules-cages serait une avancée certaine puisqu'elle permettrait de résoudre les phénomènes de compétition entre les protons complexés aux portails et les gaz.

Enfin, les constantes d'association déterminées pour les composés de la librairie des cyclohexylcucurbiturils mixtes pourraient être mises à profit pour la conception de biosonde xénon. Un gain au niveau de la constante de complexation est cependant souhaitable. Pour cela, des fonctionnalisations sont nécessaires : il pourrait être possible d'envisager une perhydroxylation des glycolurils non cyclohexylé (sur le CB6Cy1 par exemple), afin d'introduire de nouveaux sites de fonctionnalisations.

Conclusion générale - Perspectives

Conclusion générale

L'objectif de ce travail de recherche était de développer la synthèse de nouvelles molécules-cages, les cucurbiturils, avec deux finalités : permettre l'encapsulation des gaz afin de définir de nouvelles règles régissant leur encapsulation, et particulièrement l'encapsulation de xénon pour des applications en imagerie par xénon hyperpolarisé.

Une librairie de cyclohexylcucurbiturils mixtes, dont quatre nouveaux composés jamais décrits auparavant (CB6Cy1, CB6Cy2, CB6Cy4, CB6Cy5), a été synthétisée et une méthodologie montrant la possibilité de favoriser la formation d'un cyclohexylcucurbituril par rapport à d'autres a été mise au point.

Un nouveau cucurbituril mixte constitué de six motifs glycoluril dont un présente une taille de cycle modifiée (glycoluril à 6 chaînons) a également été synthétisé. A notre connaissance, aucun cucurbituril comportant un tel motif n'est connu dans la littérature.

Des premiers essais de synthèse de cucurbiturils mixtes ont été entrepris sur la méthode développée pour la préparation des cyclohexylcucurbiturils mixtes. Ces études ont montré que le remplacement du glycoluril par le glycoluril à 6 chaînons ou par le diphénylglycoluril modifie tout le déroulement de l'expérience. En effet, dans le premier cas, nous sommes arrivés à former en deux étapes au lieu d'une seule un nouveau cucurbituril constitué de quatre cyclohexylglycoluril et d'un glycoluril à 6 chaînons. Ce composé est, à l'heure actuelle, encore en cours de purification. Dans le second cas, nous avons observé un début de polymérisation en formant un dimère constitué d'un cyclohexylglycoluril et d'un diphénylglycoluril et un trimère constitué de deux cyclohexylglycolurils et d'un diphénylglycoluril. Dans ces deux exemples, les composés formés n'ont jamais été décrits auparavant.

Concernant les études d'encapsulation des gaz effectuées en collaboration avec le LSDRM, une première étude d'encapsulation du xénon dans le CB5 a été effectuée et a fait l'objet d'une publication. Les travaux en cours sur l'encapsulation d'autres gaz dans le CB5 devraient permettre d'énoncer des premières règles quant au mode de complexation des gaz de ce cucurbituril.

Les études d'encapsulation du xénon dans la librairie de cyclohexylcucurbiturils mixtes se sont révélées très intéressantes avec l'éventuelle découverte d'agrégats de CB6Cy3

en présence de xénon, ce qui pourrait être un résultat prometteur pour des applications futures de stockage des gaz.

Concernant la synthèse d'analogues de cucurbiturils par des réactions de métathèse, une réaction de double ROM-CM sur des tétracycles a été développée. A notre connaissance, aucun exemple de ce type n'est décrit dans la littérature. Les composés comportant des motifs bis-THF et préparés par cette double ROM-CM présentent des résultats prometteurs pour la conception future d'analogues de cucurbiturils.

Perspectives

Plusieurs perspectives sont envisagées pour la suite de ce travail :

- La perhydroxylation des CB6Cy1 à CB6Cy5 : la présence de groupements hydroxyle et des groupements cyclohexyle sur une même molécule peut se révéler très intéressante à étudier aussi bien en terme de solubilité, que pour l'étude de l'encapsulation du xénon et des applications en imagerie. Concernant les groupements hydroxyle, leur présence est une source de fonctionnalisation pour concevoir une biosonde.
- La poursuite de la purification du cucurbituril constitué de quatre cyclohexylglycolurils et d'un glycoluril à six chaînons est en cours au laboratoire d'analyse.
- La synthèse à grande échelle des dimères et trimères constitués de motifs cyclohexylglycoluril et diphenylglycoluril sera développée. Leur étude en tant que réactif pour une synthèse plus contrôlée de nouveaux cucurbiturils peut s'avérer prometteuse.

Notre équipe travaille actuellement à la synthèse de nouveaux cucurbiturils soufrés, composés jamais décrits auparavant, et dont il serait intéressant d'étudier les propriétés physico-chimiques et l'influence d'un atome de soufre sur l'encapsulation des gaz.

Partie expérimentale

Partie expérimentale chapitre 3

Solvants et réactifs:

Les manipulations sensibles à l'humidité et / ou l'air ont été réalisées dans des montages secs (flambés sous vide) sous atmosphère d'argon. Les solvants anhydres sont achetés ou préparés par distillation sous azote en présence de leurs agents de dessiccation respectifs (sodium/benzophénone pour l'éther et le THF, et P₂O₅ pour le dichlorométhane), puis conservés sur tamis moléculaire en boîte à gants sous atmosphère d'azote.

Les réactifs commerciaux ont été utilisés sans purification préalable.

Purifications et analyses :

Les purifications par chromatographie sur gel de silice sont réalisées, soit par gravité, soit sous pression d'azote en utilisant de la silice MERCK (granulométrie 40-63 µm). Le mélange éluant est précisé pour chaque purification.

Les purifications par combiflash automatique sont réalisées sur un appareil RediSep en utilisant des cartouches pré-paquées en phase normale SiO₂ ou en phase normale C18.

Les chromatographies analytiques sur couche mince (CCM) sont réalisées sur des plaques de silice MERCK 60 F254, d'épaisseur 0,25 mm, sur support en verre. Les produits sont révélés soit par illumination ultraviolette à 254 nm, soit par réaction en présence de vapeurs d'iode, d'une solution aqueuse de permanganate de potassium et de carbonate de potassium, de ninhydrine (600 mg de ninhydrine, 200 mL de butanol et 6 mL d'acide acétique), de vanilline (1g vanilline, 100 mL d'éthanol, 10 mL d'acide sulfurique), ou encore d'une solution éthanolique d'acide phosphomolybdique à 5 %.

Les purifications et les analyses HPLC ont été réalisées dans le laboratoire d'analyse de D. Buisson. Les colonnes utilisées sont les suivantes :

- Colonne Waters XBridge C18 100 x 4,6 en 3,5 microns en analytique ; et en 150 x 19 en 5 microns en préparative,
- Colonne Waters XBridge Phényl 100 x 4,6 en 3,5 microns en analytique ; et en 150 x 19 en 5 microns en préparative,
- Colonne Waters XBridge HILIC 150 x 4,6 en 3,5 microns en analytique ; et en 250 x 19 en 5 microns en préparative.

Les spectres de résonance magnétique nucléaire (RMN) ¹H et ¹³C ainsi que les expériences complémentaires (DEPT 135, COSY, HSQC, HMBC, NOESY) ont été enregistrés sur un spectromètre à ondes pulsées BRUKER DPX 400 MHz équipé d'un ordinateur Avance. Les fréquences de résonance des noyaux sont respectivement égales à 400,13 MHz pour le proton, et 100,61 MHz pour le carbone 13.

Les déplacements chimiques δ sont exprimés en partie par million (ppm) et les constantes de couplage *J* en hertz (Hz). Les références utilisées sont le proton du chloroforme (δ = 7,26 ppm) ou ceux du tétraméthylsilane (δ = 0,00 ppm) en RMN ¹H, et le carbone 13 du chloroforme deutéré (δ = 77,0 ppm) en RMN ¹³C.

Dans la description des spectres, les multiplicités des signaux sont abrégés comme suit : s (singulet), d (doublet), t (triplet), q (quadruplet), quint (quintuplet), dd (doublet de doublet), ddd (doublet de doublet de doublet), m (multiplet de nature indéterminée ou massif résultant de la superposition de différents signaux). Les autres abréviations utilisées concernent la forme ou la nature des noyaux auxquels ils correspondent : sl (signal large), Ar (aromatique).

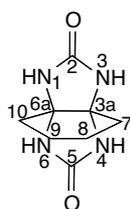
Dans la description des spectres ¹³C, des abréviations désignant les carbones désignés sont utilisées comme suit : Cq (Carbone quaternaire) ; C éq. (carbone équatorial).

Les spectres d'absorption infrarouge (IR) sont enregistrés sur un spectromètre PERKIN ELMER System 2000 FT-IR. Les composés solides sont inclus dans une pastille de KBr, les huiles entre deux faces de NaCl. Les nombres d'onde des bandes d'absorption correspondant aux différentes vibrations sont exprimés en cm^{-1} , à leurs intensités maximales.

Les spectres de masse (SM) sont obtenus par électrospray sur un spectromètre ESI TOF MARINER. Dans la description des spectres, M représente la masse molaire de la molécule analysée. Les spectres de masse haute résolution (HRMS) sont réalisés à l'Institut de Chimie des Substances Naturelles (ICSN) de Gif-sur-Yvette.

N.B. : La numérotation sur les formules ne correspond pas à la nomenclature IUPAC utilisée pour les noms des structures, et ne figure donc que pour faciliter l'interprétation des spectres

3a,6a-butanotétrahydroimidazo[4,5-d]imidazole-2,5(1H,3H)dione (ou cyclohexylglycoluril) 17



A une solution de 5 g de cyclohexanedione (44,6 mmol ; 1 éq. ; M=112) dans 170 mL de toluène placée dans un ballon surmonté d'un Dean-Stark, sont ajoutés 6,7 g d'urée (111,6 mmol ; 2,5 éq. ; M=60) et 10 mL de TFA. Le milieu est maintenu sous agitation à reflux du toluène pendant 18 heures. Après retour à température ambiante, le surnageant est prélevé et le solide formé est repris dans l'acétone puis centrifugé pour fournir 8,3 g (95 %) de **17**.

Formule brute: C₈H₁₂N₄O₂

Solide beige (F = 338 °C)

M = 196 g.mol⁻¹

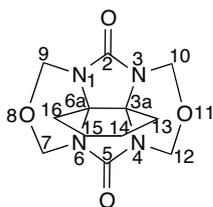
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆):

7,05	(s, 4H)	NH
1,73	(s, 4H, J=6,2 Hz)	H8, H9
1,43	(s, 4H, J=6,4 Hz)	H7, H10

RMN ¹³C (100 MHz, DMSO d₆): 160,7 (C2, C5) ; 74,0 (C3a, C6a) ; 31,9 (C7, C10) ; 17,9 (C8, C9)

SM (TOF / m/z): 197 [M+H⁺]

1,6:3,4-bis(2-oxapropylène)tétrahydro-3a,6a-butano-imidazo[4,5-d]imidazole-2,5(1H,3H)dione 44



A une solution de 2 g de cyclohexylglycoluril **17** (0,01 mol ; 1 éq. ; M=196) dans 2,2 mL d'eau et 7 mL d'HCl 37 %, sont ajoutés 3,5 mL de formaldéhyde à 37 % dans l'eau (47 mmol ; 4,7 éq. ; M=30 ; d = 1,09). Le milieu est maintenu sous agitation à température ambiante pendant 24 heures. 30 mL d'eau sont ensuite ajoutés et l'ensemble est laissé sous agitation pendant 12 heures jusqu'à formation d'un précipité. Le mélange est filtré sur fritté pour récupérer 1,8 g (60 %) de **44**.

Formule brute: C₁₂H₁₆N₄O₄

Solide violet (F = 304 °C)

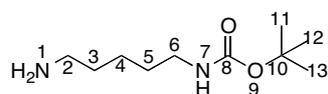
M = 280 g.mol⁻¹

RMN ¹H (400 MHz, DMSO):

5,18	(d, 4H, <i>J</i> = 11,2 Hz)	H7b, H9b, H10b, H12b
4,89	(d, 4H, <i>J</i> = 11,2 Hz)	H7a, H9a, H10a, H12a
2,21	(s, 4H)	H13, H16
1,52	(s, 4H)	H14, H15

RMN ¹³C (100 MHz, DMSO): 158,0 (C2 et C5) ; 72,1 (C3a et C6a) ; 69,9 (C7, C9, C10, C12) ; 23,7 (C13, C16) ; 15,0 (C14, C15)

SM (TOF / *m/z*): 281 [M+H⁺]

tert*-butyl (5-aminopentyl)carbamate **64*

A une solution de 5 g de pentanediamine (49 mmol ; 3 éq. ; M=102) dans un mélange méthanol/triéthylamine (6,5 mL/114 mL), 3,56 g de dicarbonate de *tert*-butyle dans le méthanol (16 mmol ; 1 éq. ; M=218) sont ajoutés goutte à goutte à l'aide d'une ampoule d'addition. Le milieu réactionnel est laissé sous agitation au reflux pendant 2 heures. Après retour à température ambiante, le milieu réactionnel est évaporé sous pression réduite et purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : CH₂Cl₂/MeOH = 8/2) pour conduire à 1,8 g (55 %) du composé **64**.

Formule brute: C₁₀H₂₂N₂O₂

Huile jaune

M = 202 g.mol⁻¹

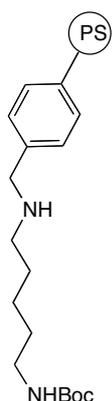
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):

4,72	(sl, 1H)	NH
3,01-2,99	(d app, <i>J</i> = 6 Hz ; 2H)	H6a, H6b
2,61-2,57	(t app, <i>J</i> = 7,2 Hz ; <i>J</i> = 6,8 Hz, 2H)	H2a, H2b
1,49-1,43	(m, 4H)	H3a, H3b, H6a, H5a, H5b
1,33	(s, 9H)	H11, H12, H13
1,26-1,21	(q, <i>J</i> = 6,8 Hz ; 8,8 Hz ; 5,2 Hz, 2H)	H4a, H4b

RMN ¹³C (100 MHz, DMSO): 156,1 (C8) ; 79,7 (C10) ; 41,9 (C2) ; 40,5 (C6) ; 32,4 (C3) ; 29,5 (C5) ; 28,0 (C11, C12, C13) ; 23,6 (C4)

SM (TOF / *m/z*): 203 [M+H⁺]

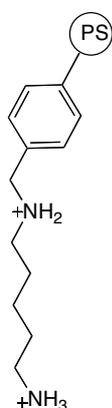
Résine greffée **66**



A une solution de 1,25 g résine de Merrifield Aldrich® (1 éq. ; loading 2-3) dans 25 mL de N-méthylpyrrolidone, sont ajoutés 4,16 g de l'amine **64**. Le milieu réactionnel est laissé sous agitation orbitale pendant 24 heures à 50 °C, puis 2 jours à température ambiante. Le milieu est ensuite filtré et le solide récupéré est lavé au DMF, au CH₂Cl₂, au méthanol, puis séché sous vide pour conduire à 1,8 g de résine greffée.

IR (KBr, cm⁻¹): 3385, 3055, 2920, 1650, 1490, 1200, 1130

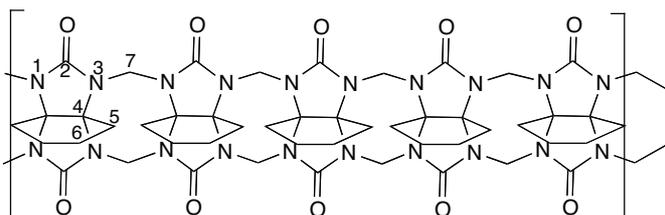
Déprotection de l'amine **67**



A une solution de 1,8 g de la résine **66** dans 30 mL de CH₂Cl₂ sont ajoutés 3 mL de TFA. Le milieu réactionnel est laissé sous agitation orbitale pendant 15 heures à température ambiante. Le milieu est ensuite filtré et le solide récupéré est lavé au DMF (30 mL), au CH₂Cl₂ (30 mL), puis séché sous vide pour conduire à 4,5 g de résine déprotégée **67**.

IR (KBr, cm⁻¹): 3400, 3060, 1670, 1180

Pentacyclohexylcucurbit[5]uril (CB*5, CB5Cy5) **18**



A une solution de 7 g de **17** (35,7 mmol ; 1 éq. ; M=196) dans 0,56 mL d'acide chlorhydrique concentré, 6,65 mL de formaldéhyde à 37 % (89 mmol ; 2,5 éq. ; M=30, d=1,09) sont ajoutés. L'ensemble est chauffé 10 minutes à 80 °C, puis 8,75 mL d'acide sulfurique concentré et 17,5 mL d'eau sont ajoutés. Le milieu réactionnel est maintenu à 80 °C pendant 24 heures. Après retour à température ambiante, 35 mL d'eau sont ajoutés et le milieu réactionnel est précipité par addition de 500 mL d'acétone. Le solide est filtré.

Ce solide contenant un mélange de **18-19** dans un rapport 7/3 est repris dans l'acétone (3 x 10 mL), puis centrifugé. Le solide récupéré de cette centrifugation est repris dans l'eau (10 mL) puis centrifugé. Le surnageant aqueux est évaporé sous pression réduite, repris dans l'acétonitrile (10 mL) puis neutralisé par la triéthylamine. Le solide obtenu contient un mélange de **18-19** dans un rapport 9/1.

Une purification par HPLC sur colonne phényle en utilisant comme éluant un mélange eau-acétonitrile permet de récupérer 30 mg (0,4 %) de **18**.

Formule brute: C₅₀H₆₀N₂₀O₁₀

Solide beige

M = 1100 g.mol⁻¹

RMN ¹H (400 MHz, D₂O):

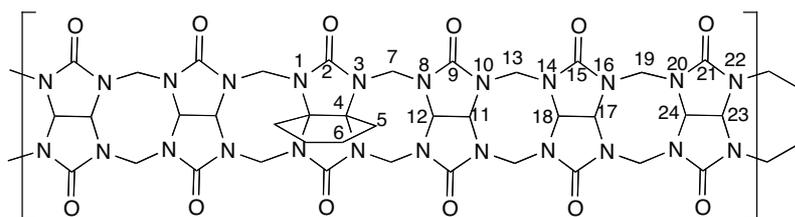
5,66-5,62	(d, J = 16 Hz ; 10H)	H7b
4,33-4,29	(d, J = 16 Hz, 10H)	H7a
2,18	(s, 20H)	H5
1,46	(s, 20H)	H6

SM (TOF / m/z): 551 [(M+H⁺)/2]

Mode opératoire permettant l'obtention des CB6Cy1 à CB6Cy3 :

A un mélange de 314 mg de glycoluril **1** (2,21 mmol ; 1 éq. ; M=142) et 620 mg de diéther de cyclohexylglycoluril **44** (2,21 mmol ; 1 éq. ; M=280) broyés à l'aide d'un mortier, 8,4 mL d'acide chlorhydrique concentré sont ajoutés. Le milieu réactionnel est maintenu sous agitation 2 heures à 50 °C puis 2 heures à 90 °C. Après retour à la température ambiante, l'ensemble est évaporé sous pression réduite et repris dans 5 mL d'eau, puis centrifugé. Le surnageant est récupéré et précipité par ajout de 10 mL d'acétone. Le surnageant est ensuite purifié deux fois par HPLC sur colonne phényle en utilisant comme éluant un mélange eau-acétonitrile pour fournir, après lyophilisation, 150 mg (6,8 %) de CB6Cy1 **68**, 83 mg (6,9 %) de CB6Cy2 **69**, 16 mg (1,9 %) de CB6Cy3 **45** et 50 mg (2,3 %) de CB6 **2**.

Cyclohexylcucurbit[6]uril (CB6Cy1) **68**



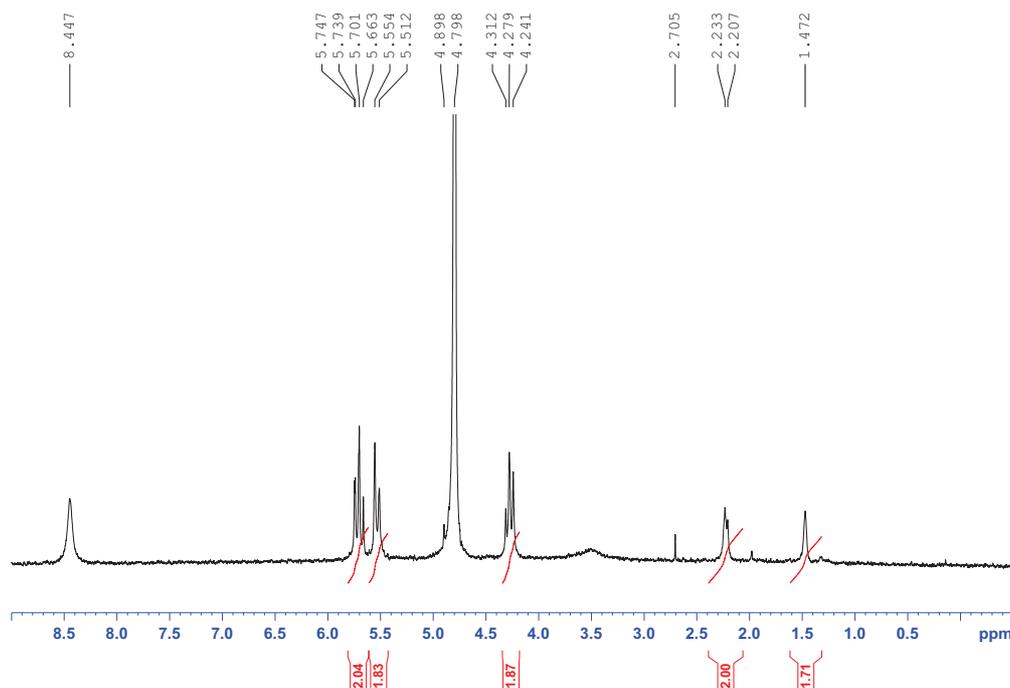
Formule brute: C₄₀H₄₂N₂₄O₁₂

Solide blanc (F = 304 °C)

M = 1050 g.mol⁻¹

RMN ¹H (400 MHz, D₂O):

5,68	(dd, J=16 Hz, 15,8 Hz, 12H)	H7b, H13b, H19b
5,55	(d, J=15,2 Hz, 10H)	H11, H12, H17, H18, H23, H24
4,27	(dd, J=16 Hz, 15,8 Hz, 12H)	H7a, H13a, H19a
2,22	(s, 4H)	H5
1,47	(s, 4H)	H6



RMN ¹³C (100 MHz, D₂O): 155,5 (C2, C9, C15, C21) ; 138,1 (C4) ; 123,9 (C eq.) ; 122,4 (C eq.) ; 121,9 (C eq.) ; 87,2 (C13 ou C19) ; 86,9 (C13 ou C19) ; 79,9 (C7) ; 24,9 (C5) ; 15,0 (C6)

Corrélation 2D

HSQC: 123,9, 122,4 et 121,9/5,55 (C éq./ H11, H12, H17, H18, H23, H24) ; 87,2 et 86,9/5,68 et 5,55 (C13 ou C19/H13 ou H19) ; 79,9/5,68 et 5,55 (C7/H7) ; (24,9/2,22 (C5/H5) ; 15,0/1,47 (C6/H6)

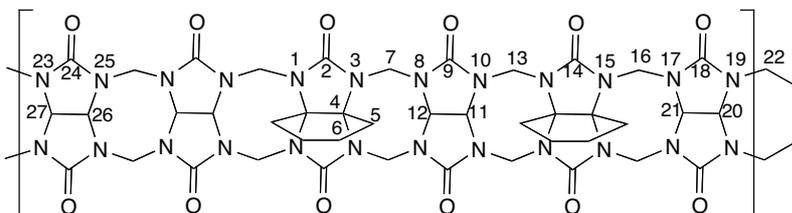
HMBC: 138,1/5,68 (C4/H7) ; 123,9, 122,4 et 121,9/5,68 (C éq./H7, H13, H19)

SM (TOF / m/z): MALDI 1051 [M+H⁺]; 1073 [M+Na⁺]; 1089 [M+K⁺]

SMHR (ESI-TOF) calculée pour C₄₀H₄₂N₂₄O₁₂Na [M+Na⁺] = 1073,3306 ; observée : 1073,33366

IR (KBr, cm⁻¹): 1745

Dicyclohexylcurcubit[6]uril (CB6Cy2) 69



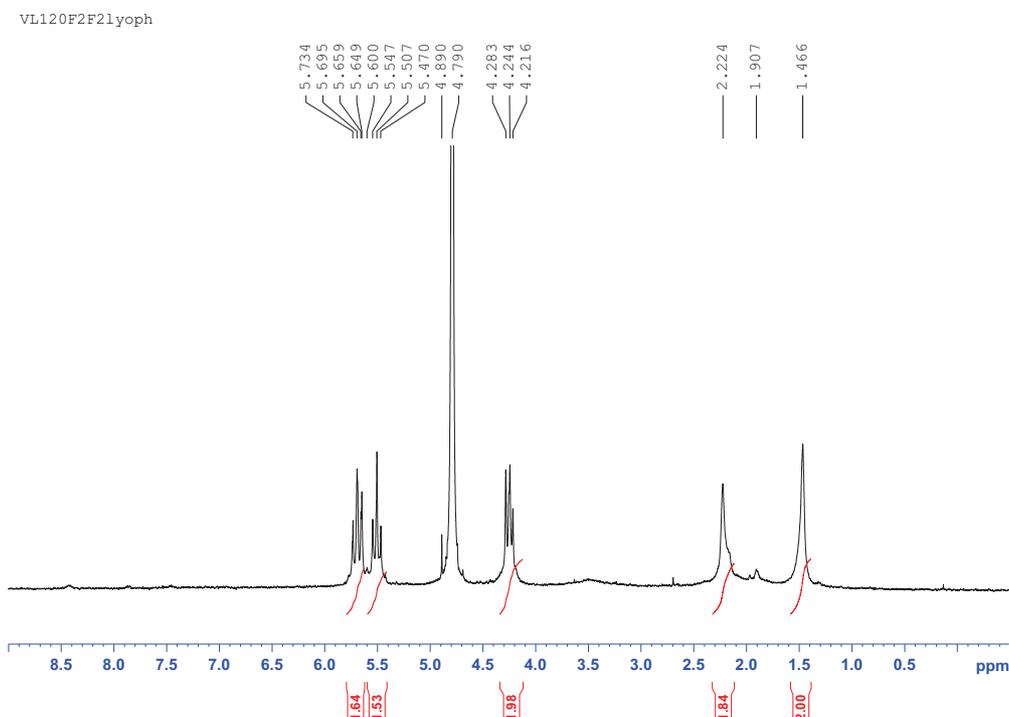
Formule brute : C₄₄H₄₈N₂₄O₁₂

Solide blanc (F = 310 °C)

M = 1104 g.mol⁻¹

RMN ¹H (400 MHz, D₂O):

5,70	(dd, $J=15,6$ Hz, 18,4 Hz, 12H)	H7b, H13b, H16b, H22b
5,51	(dd, $J=16$ Hz 14,8 Hz, 8H)	H11, H12, H20, H21, H26, H27
4,31-4,24	(m, 12H)	H7a, H13a, H16a, H22a
2,22	(s, 8H)	H5
1,47	(s, 8H)	H6



RMN ¹³C (100 MHz, D₂O): 137,8 (C4) ; 124,1 (C11, 12) ; 123,7 ; 121,8 (C20, C21, C26, C27) ; 86,8 (C22) ; 79,6 ; 79,5 ; 79,4 (C7, C13, C16) ; 28,2 (C5) ; 14,3 (C6)

Corrélation 2D

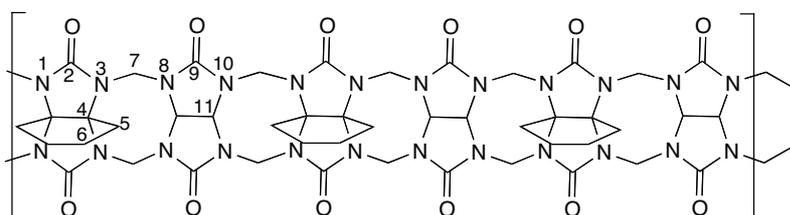
HSQC: 86,8/5,70 et 4,29 (C22/H22) ; 79,5/5,70 et 4,28 (C7 ou C13 ou C16/H7, H13 ou H16)
; 28,2/2,22 (C5/H5) ; 14,3/1,47 (C6/H6)
HMBC: 137,8/5,70 (C4/H7) ; 124,1/5,70 et 4,28 (C11, C12/H7, H13) ;

SM (TOF / m/z): MALDI 1127,37 [M+Na⁺] ; 1143,33 [M+K⁺]

SMHR (ESI-TOF) calculée pour C₄₄H₄₈N₂₄O₁₂Na [M+Na⁺] : 1127,3774 ; observée : 1127,38302

IR (KBr, cm⁻¹): 1745

Tricyclohexylcucurbit[6]uril (CB6Cy3) 45



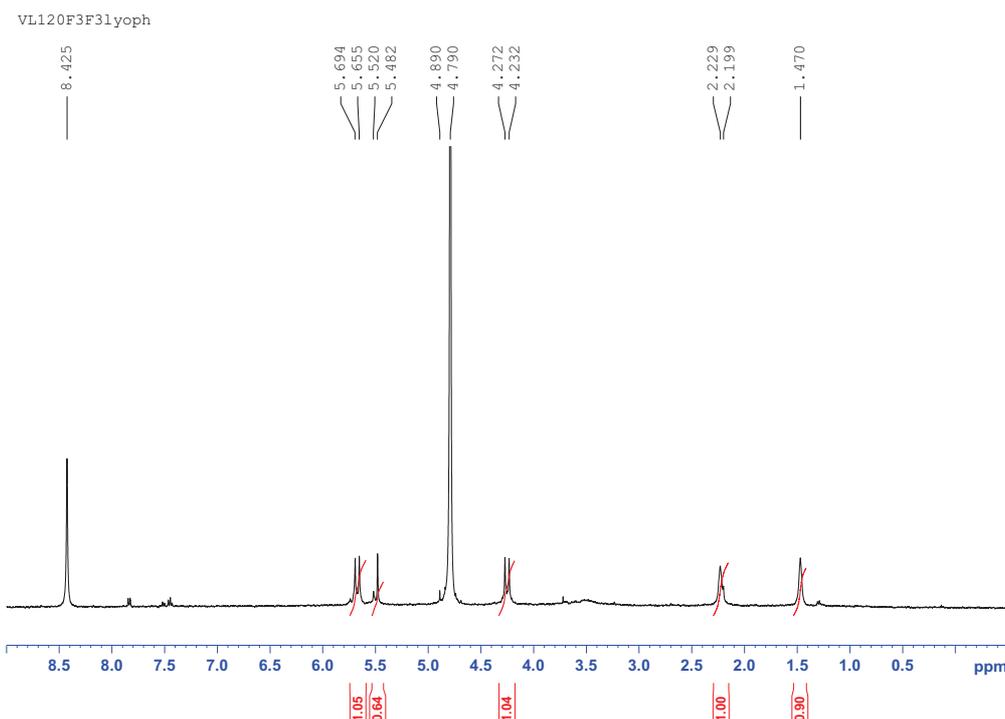
Formule brute : C₄₈H₅₄N₂₄O₁₂

Solide blanc (F = 316 °C)

M = 1158 g.mol⁻¹

RMN ¹H (400 MHz, D₂O):

5,68	(d, $J=15,6$ Hz, 12H)	H7b
5,53	(s, 6H)	H11
4,25	(d, $J=15,6$ Hz, 12H)	H7a
2,23	(s, 12H)	H5
1,47	(s, 12H)	H6



RMN ^{13}C (100 MHz, D_2O): 137,6 (C4) ; 123,8 (C11) ; 80,1 (C7) ; 26,7 (C5) ; 10,4 (C6)

Corrélation 2D

HSQC: 123,8/5,53 (C11/H11) ; 80,1/5,68 et 4,25 (C7/H7) ; 80,1/5,53 (C7/H11) ; 26,7/2,23 (C5/H5) ; 10,4/1,47 (C6/H6)

HMBC: 137,6/5,68 (C4/H7) ; 123,8/5,68 (C11/H11'éq.)

SM (TOF / m/z): MALDI 1181,45 [$\text{M}+\text{Na}^+$] ; 1197,42 [$\text{M}+\text{K}^+$]

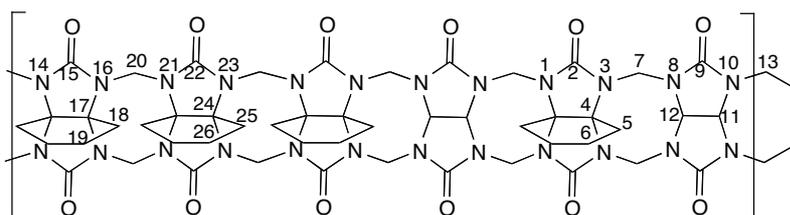
SMHR (ESI-TOF) calculée pour $\text{C}_{48}\text{H}_{54}\text{N}_{24}\text{O}_{12}\text{Na}$ [$\text{M}+\text{Na}^+$] = 1181,4242 ; observée : 1181,42204

IR (KBr, cm^{-1}): 1745

Mode opératoire permettant l'obtention des **CB6Cy4** à **CB*6**

A un mélange de 122 mg de glycoluril **1** (0,86 mmol ; 1 éq. ; $M=142$) et 1,2 g de diéther de cyclohexylglycoluril **44** (4,3 mmol ; 5 éq. ; $M=280$) broyés à l'aide d'un mortier, sont ajoutés 24 mL d'acide chlorhydrique concentré. Le milieu réactionnel est maintenu sous agitation 2 heures à 50 °C puis 2 heures à 90 °C. Après retour à la température ambiante, l'ensemble est évaporé sous pression réduite et repris dans 5 mL d'eau, puis centrifugé. Le surnageant est récupéré et précipité par ajout de 10 mL d'acétone. Le surnageant est ensuite purifié deux fois par HPLC sur colonne phényle en utilisant comme éluant un mélange eau-acétonitrile pour fournir, après lyophilisation, 23 mg (7 %) de CB6Cy3 **45**, 33 mg (13 %) de CB6Cy4 **71**, 34 mg (16 %) de CB6Cy5 **72** et 2 mg (0,2 %) de CB*6 **19**.

Tétracyclohexylcucurbit[6]uril (CB6Cy4) 71



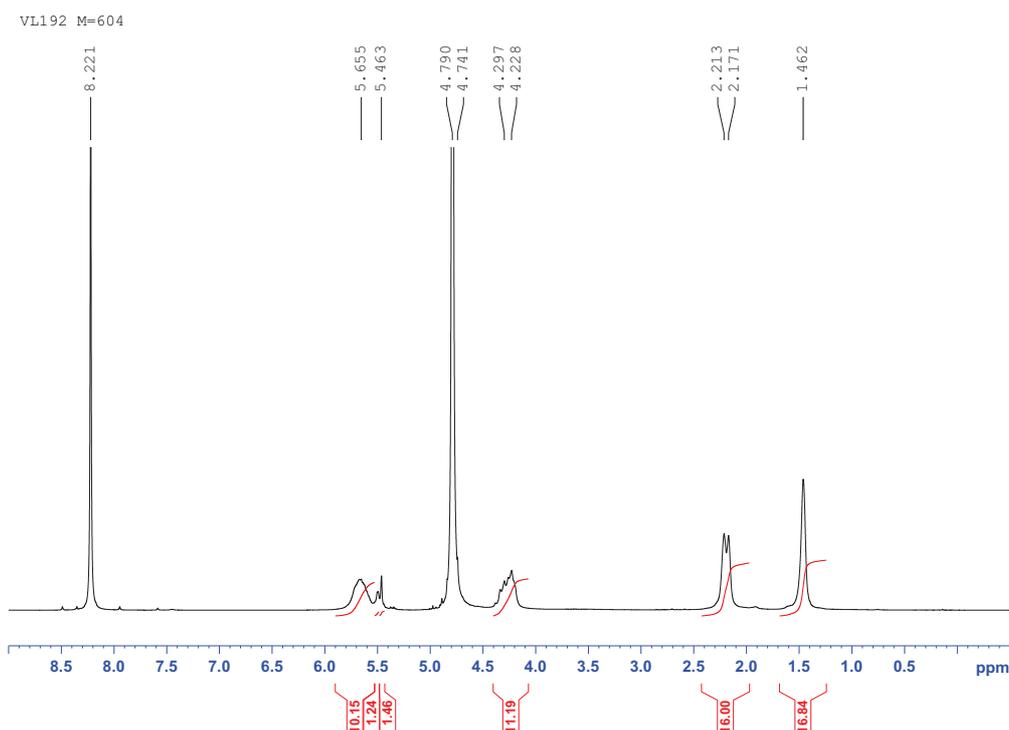
Formule brute : $C_{52}H_{60}N_{24}O_{12}$

Solide blanc (F = 325 °C)

M = 1212 g.mol⁻¹

RMN ¹H (400 MHz, D₂O) :

5,70-5,64	(m, 12H)	H7b, H13b, H20b
5,53	(sl, 4H)	H11, H12
4,26-4,19	(m, 12H)	H7a, H13a, H20a
2,23	(sl, 16H)	H5, H18, H25
1,47	(sl, 16H)	H6, H19, H26



RMN ¹³C (100 MHz, D₂O): 153,4 (CO) ; 137,7 (Cq) ; 123,6 (C11, C12) ; 79,9 (C7 ou C13) ; 79,2 (C7 ou C13) ; 70,1 (C20) ; 28,2 (C5, C18, C25) ; 14,6 (C6, C19, C26)

Corrélation 2D

HSQC: 123,6/5,53 (C11, C12/H11, H12) ; 79,9/4,23 (C7, C13/Ha7, H13a) ; 79,2/5,68 et 4,23 (C7, C13/H7, H13) ; 28,2/2,23 (C5, C18, C25/H5, H18, H25) ; 14,6/1,47 (C6, C19, C26/H6, H19, H26)

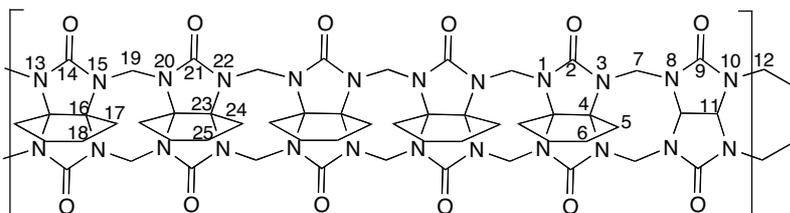
HMBC: 153,4/5,67 et 4,21 (CO/H7, H13, H20) ; 137,7/5,68 (Cq/H7, H13, H20) ; 123,6/5,53 (C11/H12 ou C12/H11)

SM (TOF / m/z): MALDI 1235,48 [M+Na⁺]; 1251,46 [M+K⁺]

SMHR (ESI-TOF) calculée pour C₅₂H₆₀N₂₄O₁₂Na [M+Na⁺] = 1235,4710 ; observée : 1235,47626

IR (KBr, cm⁻¹): 1745

Pentacyclohexylcurbit[6]uril (CB6Cy5)72



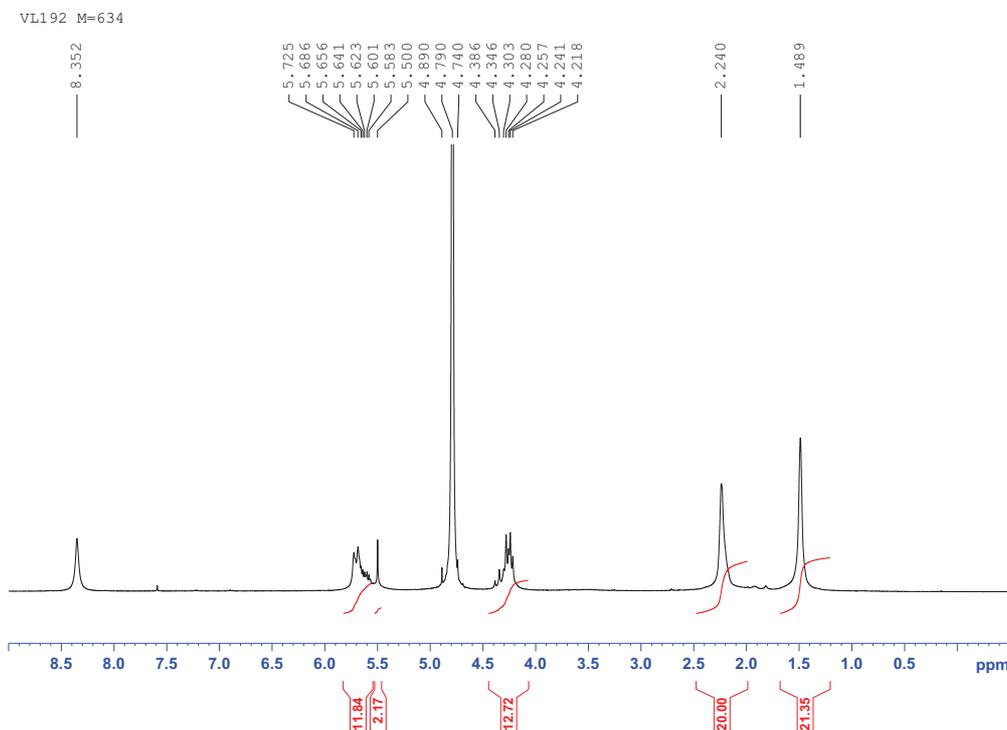
Formule brute : C₅₆H₆₆N₂₄O₁₂

Solide blanc (F = 331 °C)

M = 1266 g.mol⁻¹

RMN ¹H (400 MHz, D₂O) :

5,70-5,64	(m, 12H)	H7b, H12b, H19b
5,51	(sl, 2H)	H11
4,28-4,22	(m, 12H)	H7a, H12a, H19a
2,23	(sl, 20H)	H5, H17, H24
1,47	(sl, 20H)	H6, H18, H25



RMN ¹³C (100 MHz, D₂O): 156,1 (CO) ; 139,1 (Cq) ; 138,9 (Cq) ; 138,5 (Cq) ; 123,4 (C11) ; 80,0 (C7, C12) ; 71,1 (C19) ; 23,7 (C5, C17, C24) ; 14,0 (C6, C18, C25)

Correlation 2D

HSQC: 123,4/5,51 (C11/H11) ; 80,0/5,68 et 4,23 (C7 et C12/H7 et H12) ; 71,1/5,68 et 4,23 (C19/H19) ;

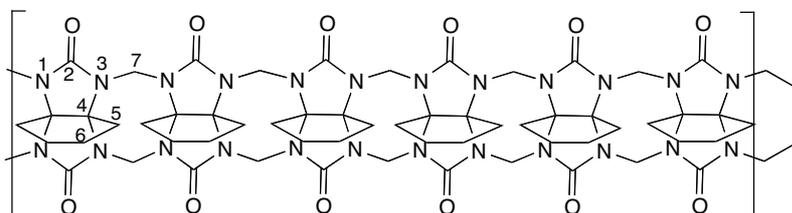
HMBC: 156,1/5,69 (CO/H7, H12, H19) ; 139,1/2,23 (C4, C16, C23/H5, H17, H24) ; 138,5/5,68 (Cq/H7, H12, H19)

SM (TOF / m/z): MALDI 1289,51 [M+Na⁺]

SMHR (ESI-TOF) calculée pour C₅₆H₆₆N₂₄O₁₂Na [M+Na⁺] = 1289,5184 ; observée : 1289,52101

IR (KBr, cm⁻¹): 1745

Cyclohexylcurbit[6]uril (CB*6, CB6Cy6) 19



Formule brute : C₆₀H₇₂N₂₄O₁₂

Solide blanc (F = 325 °C)

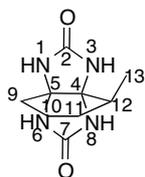
M = 1320 g.mol⁻¹

RMN ¹H (400 MHz, D₂O) :

5,73	(d, J=16 Hz ; 10H)	H7b
4,25	(d, J=16 Hz, 10H)	H7a
2,24	(s, 20H)	H5
1,53	(s, 20H)	H6

SM (TOF / m/z): 661 [(M+H⁺)/2]

4-méthyltetrahydro-1H-3a,7a-(épiminomethanoimino)benzo[d]imidazole-2,9(3H)-dione (méthylcyclohexylglycoluril) 75



A 3,28 g de 2-méthylcyclohexan-1,2-dione (26 mmol ; 1 éq. ; M=126) dans 26 mL de toluène, sont ajoutés 1,3 mL de TFA. L'ensemble est laissé sous agitation à température ambiante pendant 1 heure. 3,42 g d'urée (57 mmol ; 2,2 éq. ; M=60) sont ensuite ajoutés et le milieu réactionnel est laissé sous agitation à 120 °C pendant 2 heures. Après retour à température ambiante, le surnageant est prélevé et le solide est repris dans 75 mL de méthanol. Une centrifugation permet l'obtention de 740 mg (15 %) de **75**.

Formule brute : C₉H₁₄N₄O₂
 Solide blanc crème (F = 302 °C)
 M = 210 g.mol⁻¹

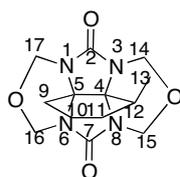
RMN ¹H (400 MHz, DMSO):

6,70	(s, 2H)	NH
6,95	(s, 2H)	NH
1,82-1,77	(m, 1H)	H12
1,69-1,66	(m, 1H)	H9a
1,58-1,54	(m, 1H)	H9b
1,53-1,39	(m, 3H)	H10b, H11a, H11b
1,05-0,98	(m, 1H)	H10a
0,91-0,89	(d, J = 6,8 Hz, 3H)	H13

RMN ¹³C (100 MHz, D₂O): 161,2 (C2); 160,7 (C7); 77,2 (C4); 74,8 (C5); 36,2 (C12); 31,6 (C9); 26,6 (C11); 17,9 (C10); 15,1 (C13)

SM (TOF / m/z) : 211 [M+H⁺]

Diéther de méthylcyclohexylglycoluril 77



A 500 mg de **75** (2,38 mmol ; 1 éq. ; M=210) dans 1,7 mL d'acide chlorhydrique concentré, 0,7 mL de formaldéhyde à 37 % dans l'eau (9,52 mmol ; 4 éq. ; M=30 ; d=1,09) et 0,5 mL d'eau sont ajoutés. Le milieu réactionnel est laissé sous agitation à température ambiante pendant 24 heures. 7,5 mL d'eau sont ajoutés et l'ensemble est laissé à nouveau sous agitation à température ambiante pendant 12 heures. Le milieu réactionnel est ensuite filtré pour conduire à 338 mg (50 %) du diéther **77**.

Formule brute : C₁₃H₁₈N₄O₄

Solide rose saumon

Masse molaire = 294 g.mol⁻¹

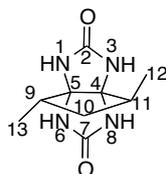
RMN ¹H (400 MHz, DMSO) :

5,24-5,16	(m, 4H)	H14a, H15a, H16a, H17a
4,99-4,81	(m, 4H)	H14b, H15b, H16b, H17b
2,73-2,71	(m, 1H)	H12
2,02-1,98	(m, 1H)	H9a
1,64-1,62	(m, 1H)	H9b
1,59-1,54	(m, 3H)	H10b, H11a, H11b
1,08-1,07	(d, J = 6,8 Hz, 3H)	H13

RMN ¹³C (100 MHz, D₂O): 158,9 (C2); 158,1 (C7); 74,7 (C4); 72,8 (C5); 71,8 (C14); 71,3 (C15); 70,9 (C16); 70,7 (C17); 29,8 (C12); 23,8 (C9); 22,7 (C11); 17,9 (C10); 14,0 (C13)

SM (TOF / m/z): 317 [M+Na⁺]

4,6-dimethyltetrahydro-3a,6a-(epiminomethanoimino)cyclopenta[d]imidazole-2,8(1H)-dione 81



A 1 g de 2,4-diméthylcyclopentanedione (8 mmol ; 1 éq. ; M=126) dans 6 mL de toluène, sont ajoutés 0,4 mL de TFA. L'ensemble est laissé sous agitation à température ambiante pendant 1 heure. 1,05 g d'urée (17,5 mol ; 2,2 éq. ; M=60) sont ensuite ajoutés et le milieu réactionnel est laissé sous agitation à 120 °C pendant 2 heures. Après retour à température ambiante, le surnageant est prélevé et le solide est repris dans 20 mL de méthanol, lavé et centrifugé pour conduire à 30 mg (2 %) de **81**.

Formule brute : C₉H₁₄N₄O₂

Solide beige (F = 321 °C)

M = 210 g.mol⁻¹

RMN ¹H (400 MHz, DMSO) :

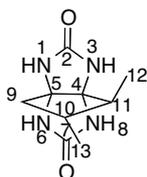
7,23	(s, 2H)	NH
7,04	(s, 2H)	NH
1,98-1,94	(m, 4H)	H9, H10a, H10b, H11
1,06-1,04	(dd app, J = 4,4 Hz ; 6H)	H12, H13

RMN ¹³C (100 MHz, D₂O): 160,6 (C2, C7) ; 83,8 (C4, C5); 49,6 (C9, C11) ; 49,9 (C11) ; 38,9 (C10) ; 18,5 (C12, C13)

SM (TOF / m/z): 233 [M+Na⁺]

IR (KBr, cm⁻¹): 1722, 1644, 1498, 1183

4-méthyltetrahydro-3a,6a-(epiminomethanoimino)cyclopenta[d]imidazole-2,8(1H)-dione 82



A 1 g de 2,3-diméthylcyclopentanedione (8 mmol ; 1 éq. ; M=126) dans 6 mL de toluène, sont ajoutés 0,4 mL de TFA. L'ensemble est laissé sous agitation à température ambiante pendant 1 heure. 1,05 g d'urée (17,5 mol ; 2,2 éq. ; M=60) sont ensuite ajoutés et le milieu réactionnel est laissé sous agitation à 120 °C pendant 2 heures. Après retour à température ambiante, le surnageant est prélevé et le solide est repris dans 20 mL de méthanol, lavé et centrifugé pour conduire à 40 mg (2,5 %) de **82**.

Formule brute : C₉H₁₄N₄O₂

Solide beige (F = 327 °C)

M = 210 g.mol⁻¹

RMN ¹H (400 MHz, DMSO):

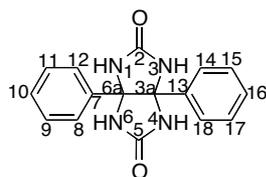
7,46	(s, 1H)	NH
7,36	(s, 1H)	NH
7,06	(s, 1H)	NH
6,94	(s, 1H)	NH
2,19-2,17	(dd app, J = 7,6 Hz ; 1H)	H9a
1,45-1,39	(m, 3H)	H9b, H10, H11
0,93-0,92	(d app, J = 6 Hz ; 3H)	H13
0,92-0,91	(d app, J = 4,8 Hz ; 3H)	H12

RMN ¹³C (100 MHz, D₂O): 162,3 (C2); 161,2 (C7) ; 84,7 (C4) ; 80,6 (C5) ; 53,8 (C9) ; 49,9 (C11) ; 38,9 (C10) ; 17,6 (C13) ; 12,3 (C12)

SM (TOF / m/z): 233 [M+Na⁺]

IR (KBr, cm⁻¹): 1717, 1681, 1665, 1495, 1171

3a,6a-diphenyltetrahydroimidazo[4,5-d]imidazole-2,5(1H,3H)-dione (= diphenylglycoluril) 43



A une solution de 10,5 g de benzil (0,05 mol ; 1 éq. ; M=210) dans 200 mL de toluène placée dans un ballon surmonté d'un Dean-Stark, sont ajoutés 6 g d'urée (0,1 mol ; 2 éq. ; M=60) et 10 mL de TFA. Le milieu est maintenu sous agitation à reflux du toluène pendant 30 heures. Après retour à température ambiante, le surnageant est prélevé et le solide est repris dans l'éthanol puis centrifugé pour fournir 12,3 g (70 %) de **43**.

Formule brute : C₁₆H₁₄N₄O₂

Solide blanc (F = 378 °C)

M = 294 g.mol⁻¹

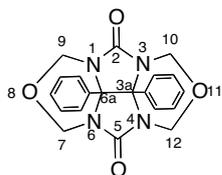
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆):

7,75	(s, 4H)	NH
7,05	(s app, 10H)	H ar

RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆): 160,2 (C2, C5) ; 138,0 (C10, C16) ; 127,7 (C8, C12, C14, C18) ; 127,3 (C7, C13) ; 126,9 (C9, C11, C15, C17) ; 81,5 (C3a, C6a) ;

SM (TOF / m/z): 295 [M+H⁺]

1,6:3,4-bis(2-oxapropylène)tétrahydro-3a,6a-diphényl-imidazo-[4,5-d]imidazole-2,5(1H,3H)-dione
(= diéther de diphénylglucuril) **85**



A une solution de 1 g de diphénylglucuril **43** (2,82 mmol ; 1 éq. ; M=354) dans 5 mL de DMSO, sont ajoutés 0,6 g de paraformaldéhyde (0,02 mol ; 7 éq. ; M=30) et quelques gouttes de NaOH 1M jusqu'à obtenir un pH de 9. L'ensemble est maintenu sous agitation à température ambiante pendant 20 heures. 5 mL d'HCl concentré sont ensuite ajoutés et le milieu réactionnel est chauffé à reflux. Après retour à température ambiante, le surnageant est prélevé et le solide est repris dans l'eau puis centrifugé pour fournir 1 g (93 %) de **85**.

Formule brute : C₂₀H₁₈N₄O₄

Solide blanc (F = 351 °C)

M = 378 g.mol⁻¹

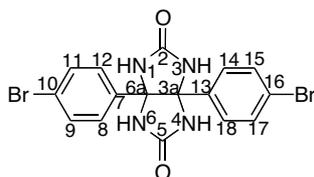
RMN ¹H (400 MHz, DMSO):

7,15	(s app, 10H)	H ar
5,43	(d, 4H, J = 11,2 Hz)	H7a, H9a, H10a, H12a
4,54	(d, 4H, J = 11,2 Hz)	H7b, H9b, H10b, H12b

RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆): 158,0 (C2, C5) ; 132,6 (C14, C18, C20, C24) ; 129,0 (C13, C19) ; 128,5 (C16, C22) ; 127,7 (C15, C17, C21, C23) ; 79,1 (C3a, C6a) ; 71,5 (C7, C9, C10, C12)

SM (TOF / m/z): 379 [M+H⁺]

Dibromophénylglucuril 89



A une solution de 5 g de dibromobenzil (13,6 mmol ; 1 éq. ; M=368) dans 50 mL de toluène placée dans un ballon surmonté d'un Dean-Stark, sont ajoutés 1,63 g d'urée (27,1 mmol ; 2 éq. ; M= 60) et 3 mL de TFA. Le milieu est maintenu sous agitation à reflux du toluène pendant 30 heures. Après retour à température ambiante, le surnageant est prélevé et le solide est repris dans l'éthanol et l'éther, puis centrifugé pour fournir 5,8 g (95 %) de dibromophénylglucuril **89**.

Formule brute : C₁₆H₁₂Br₂N₄O₂

Solide jaune (F = 367 °C)

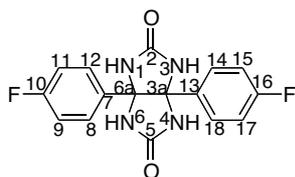
M = 452 g.mol⁻¹

RMN ¹H (400 MHz, DMSO):

7,86	(s, 4H)	NH
7,33-7,30	(d, 2J = 8,4 Hz ; 4H)	H8, H12, H14, H18
7,00-6,98	(d, 2J = 8,4 Hz ; 4H)	H9, H11, H15, H17

RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆): 160,9 (C2, C5) ; 138,3 (C7, C13) ; 131,0 (C9, C11, C15, C17) ; 129,8 (C8, C12, C14, C18) ; 121,9 (C10, C16) ; 81,8 (C3a, C6a)

SM (TOF / *m/z*): 453 [M+H⁺]

3a,6a-bis(4-fluorophenyl)tetrahydroimidazo[4,5-d]imidazole-2,5(1H,3H)-dione 90

A une solution de 500 mg de difluorobenzil (2,03 mmol ; 1 éq. ; M=246) dans 7 mL de toluène placée dans un ballon surmonté d'un Dean-Stark, sont ajoutés 244 mg d'urée (4,07 mmol ; 2 éq. ; M= 60) et 0,5 mL de TFA. Le milieu est maintenu sous agitation à reflux du toluène pendant 30 heures. Après retour à température ambiante, le surnageant est prélevé et le solide est repris dans l'éthanol et l'éther, puis centrifugé pour fournir 410 mg (60 %) de difluorophénylglucuril **90**.

Formule brute : C₁₆H₁₂F₂N₄O₂

Solide blanc (F = 362 °C)

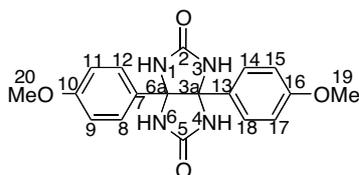
M = 330 g.mol⁻¹

RMN ¹H (400 MHz, DMSO):

7,83	(s, 4H)	NH
7,44	(s app, 4H)	H8, H12, H14, H18
7,31	(s app, 4H)	H9, H11, H15, H17

RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆): 163,9 (C2, C5) ; 161,1 (C10, C16) ; 138,2 (C7, C13) ; 126,7 (C8, C12, C14, C18) ; 115,0 (C9, C11, C15, C17) ; 82,1 (C3a, C6a)

SM (TOF / *m/z*): 331 [M+H⁺]

Diméthoxyphénylglucuril 91

A une solution de 500 mg de diméthoxybenzil (1,9 mmol ; 1 éq. ; M=270) dans 6,8 mL de toluène placée dans un ballon surmonté d'un Dean-Stark, sont ajoutés 222 mg d'urée (3,7 mmol ; 2 éq. ; M= 60) et 0,4 mL de TFA. Le milieu est maintenu sous agitation à reflux du toluène pendant 30 heures. Après retour à température ambiante, le surnageant est prélevé et le solide est repris dans l'éthanol et l'éther, puis centrifugé pour fournir 437 mg (65 %) de **91**.

Formule brute : C₁₈H₁₈N₄O₄

Solide jaune (F = 371 °C)

M = 354 g.mol⁻¹

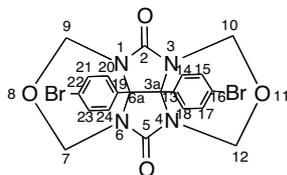
RMN ¹H (400 MHz, DMSO):

7,62	(s, 4H)	NH
6,97-6,95	(d, 2J = 8,8 Hz ; 4H)	H8, H12, H14, H18
6,65-6,63	(d, 2J = 8,8 Hz ; 4H)	H9, H11, H15, H17
3,61	(s, 6H)	H19, H20

RMN ¹³C (100 MHz, DMSO): 161,8 (C2, C5) ; 159,8 (C10, C16) ; 131,9 (C7, C13) ; 129,1 (C8, C12, C14, C18) ; 113,8 (C9, C11, C15, C17) ; 82,8 (C3a, C6a), 55,1 (C19, C20)

SM (TOF / m/z): 355 [M+H⁺]

Diéther de dibromophénylglycoluril **92**



A une solution de 100 mg de **89** (0,27 mmol ; 1 éq. ; M=368) dans 0,11 mL d'acide chlorhydrique concentré, sont ajoutés 0,05 mL de formaldéhyde à 37 % dans l'eau (0,68 mmol ; 2,5 éq. ; M=30), 0,56 mL d'acide sulfurique concentré et 1,1 mL d'eau. L'ensemble est maintenu sous agitation à 80 °C pendant 24 heures. Après retour à température ambiante, le surnageant est prélevé et le solide est repris dans le méthanol puis centrifugé pour fournir 119 mg (83 %) de **92**.

Formule brute : C₂₀H₁₆Br₂N₄O₄

Solide blanc jaune (F = 351 °C)

M = 534 g.mol⁻¹

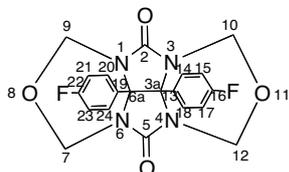
RMN ¹H (400 MHz, DMSO):

7,42-7,40	(d, ² J = 8,4 Hz ; 4H)	H14, H18, H20, H24
7,15-7,12	(d, ² J = 8,4 Hz ; 4H)	H15, H17, H21, H23
5,42-5,39	(d, ² J = 11,2 Hz ; 4H)	H7a, H9a, H10a, H12a
4,58-4,55	(d, ² J = 11,2 Hz ; 4H)	H7b, H9b, H10b, H12b

RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆): 158,8 (C2, C5) ; 133,3 (C13, C19) ; 132,1 (C15, C17, C21, C23) ; 130,8 (C14, C18, C20, C24) ; 123,1 (C16, C22) ; 82,8 (C3a, C6a) ; 79,6 (C7, C9, C10, C12)

SM (TOF / m/z): 535 [M+H⁺]

Diéther de difluorophénylglycoluril **93**



A une solution de 100 mg de **90** (0,30 mmol ; 1 éq. ; M=330) dans 0,11 mL d'acide chlorhydrique concentré, sont ajoutés 0,06 mL de formaldéhyde à 37 % dans l'eau (0,75 mmol, 2,5 éq. ; M=30), 0,56 mL d'acide sulfurique concentré et 1,1 mL d'eau. L'ensemble est maintenu sous agitation à 80 °C pendant 24 heures. Après retour à température ambiante, le surnageant est prélevé et le solide est repris dans le méthanol puis centrifugé pour fournir 118 mg (95 %) de **93**.

Formule brute : C₂₀H₁₆F₂N₄O₄

Solide blanc (F = 348 °C)

M = 414 g.mol⁻¹

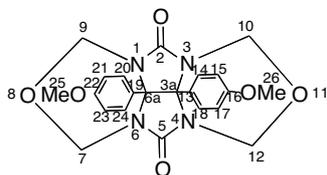
RMN ¹H (400 MHz, DMSO):

7,24-7,21	(dd, ³ J = 8,4 Hz ; ⁴ J = 5,2 Hz ; 4H)	H 14, H18, H20, H24
7,04-6,99	(dd, ³ J = 8,4 Hz ; ³ J = 8,8 Hz ; 4H)	H15, H17, H21, H23
5,44-5,41	(d, 4H, J = 11,2 Hz)	H7a, H9a, H10a, H12a
4,58-4,55	(d, 4H, J = 11,2 Hz)	H7b, H9b, H10b, H12b

RMN ¹³C (100 MHz, DMSO): 159,1 (C2, C5) ; 158,9 (C16, C22) ; 131,8 (C14, C18, C20, C24) ; 130,0 (C13, C19) ; 117,9 (C15, C17, C21, C23) ; 83,0 (C3a, C6a) ; 72,9 (C7, C9, C10, C12)

SM (TOF / m/z): 459 [M+HCOO⁻]

Diéther de diméthoxyphénylglycoluril **94**



A une solution de 100 mg de **91** (0,28 mmol ; 1 éq. ; M=354) dans 0,11 mL d'acide chlorhydrique concentré, sont ajoutés 0,05 mL de formaldéhyde (0,7 mmol ; 2,5 éq. ; M=30), 0,56 mL d'acide sulfurique concentré et 1,1 mL d'eau. L'ensemble est maintenu sous agitation à 80 °C pendant 24 heures. Après retour à température ambiante, le surnageant est prélevé et le solide est repris dans le méthanol puis centrifugé pour fournir 112 mg (83 %) de **94**.

Formule brute : C₂₂H₂₂N₄O₆

Solide blanc jaune (F = 352 °C)

M = 438 g.mol⁻¹

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆):

7,09-7,07	(d, 2J = 8,8 Hz ; 4H)	H14, H18, H20, H24
6,75-6,73	(d, 2J = 8,8 Hz ; 4H)	H15, H17, H21, H23
5,43-5,40	(d, J = 11,2 Hz ; 4H)	H7a, H9a, H10a, H12a
4,54-4,51	(d, J = 11,2 Hz ; 4H)	H7b, H9b, H10b, H12b

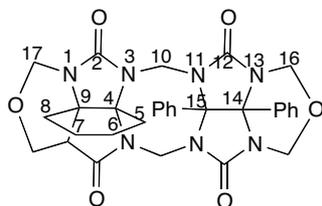
RMN ¹³C (100 MHz, DMSO): 160,8 (C2, C5) ; 158,1 (C16, C22) ; 130,4 (C14, C18, C20, C24) ; 125,1 (C13, C19) ; 114,5 (C15, C17, C21, C23) ; 79,7 (C3a, C6a) ; 72,1 (C7, C9, C10, C12) ; 56,1 (C25, C26)

SM (TOF / *m/z*): 439 [M+H⁺]

Mode opératoire ayant permis d'isoler le dimère **95** et le trimère **96** :

A un mélange de 157 mg de **43** (0,54 mmol ; 3 éq. ; M=294) et 50 mg de **44** (0,18 mmol ; 1 éq. ; M=280) broyés au mortier, sont ajoutés 2 mL d'acide chlorhydrique concentré puis 12,7 µL de formaldéhyde à 37 % dans l'eau (0,18 mmol ; 1 éq. ; M=30). Le milieu réactionnel est laissé sous agitation 2 heures à 50 °C, puis 2 heures à 90 °C. Après retour à température ambiante, le milieu réactionnel est évaporé sous pression réduite puis repris dans 5 mL d'eau puis centrifugé afin de récupérer le surnageant. 0,2 mL de dioxane sont ajoutés au surnageant et l'ensemble est laissé à température ambiante pendant 60 jours. Une cristallisation du surnageant conduit à 5 mg (4 %) du dimère **95** et 2 mg (2,7 %) du trimère **96**.

Dimère **95**



Formule brute : C₃₀H₃₀N₈O₆

Solide jaune clair

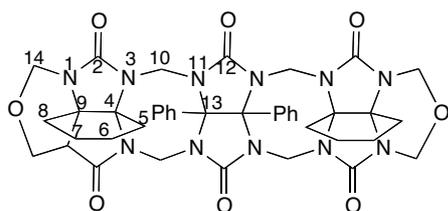
M = 597 g.mol⁻¹

RMN ¹H (400 MHz, DMSO) :

7,30-7,20	(m, 10H)	Har
5,59-5,56	(d, J = 11,6 Hz ; 2H)	H17a
5,45-5,42	(d, J = 13,6 Hz ; 2H)	H16a
4,84	(sl, 4H)	H10a, H10b
4,50-4,67	(d, J = 13,6 Hz ; 2H)	H16b
4,37-4,34	(d, J = 11,6 Hz ; 2H)	H17b
2,20-2,09	(m, 4H)	H5, H8
1,62-1,48	(m, 4H)	H6, H7

SM (TOF / *m/z*) : 598 [M+H⁺] en LC/MS ES⁺ ; 642 [M+HCOO⁻] en LC/MS ES⁻

Trimère 96



Formule brute : C₄₀H₄₂N₁₂O₈

Solide beige

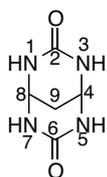
M = 817 g.mol⁻¹

RMN ¹H (400 MHz, D₂O):

7,29-7,22	(m, 10H)	Har
5,59-5,56	(d, J = 12 Hz ; 4H)	H14a
5,12-5,08	(d, J = 14 Hz ; 4H)	H10a
4,75-4,72	(d, J = 12 Hz ; 4H)	H14b
4,22-4,19	(d, J = 14 Hz ; 4H)	H10b
2,22-2,19	(m, 8H)	H5, H8
1,68-1,51	(m, 8H)	H6, H7

SM (TOF / m/z): 818 [M+H⁺] en LC/MS ES⁺ ; 862 [M+HCOO⁻] en LC/MS ES⁻

2,4,6,8-tetraazabicyclo[3.3.1]nonane-3,7-dione (glycoluril à 6 chaînons) 99



A une solution de 10 g d'urée (0,16 mol ; 3 eq. ; M= 60) dans 8,5 mL d'eau, 8,5 mL d'acide chlorhydrique concentré sont ajoutés goutte à goutte. Une fois l'urée entièrement solubilisée, 13,3 mL de 1,1,3,3 tétraéthoxypropane (56 mmol ; 1 éq. ; M=220) sont additionés goutte à goutte. Le milieu réactionnel est maintenu sous agitation à 50 °C pendant 24 heures. Après retour à température ambiante, le précipité formé est filtré et rincé à l'acétone pour conduire à 3,5 g (40 %) du glycoluril 99.

Formule brute : C₅H₈N₄O₂

Solide mauve (F = 367 °C)

M = 156 g.mol⁻¹

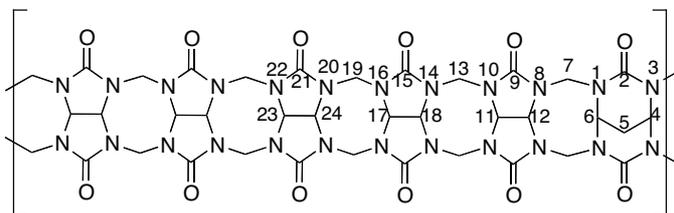
RMN ¹H (400 MHz, TFA-d):

5,26	(s app, 2H)	H4, H8
2,42	(s app, 2H)	H9a et H9b

RMN ¹³C (100 MHz, TFA-d): 161,6 (C2, C6) ; 58,1 (C4, C8) ; 27,2 (C9)

SM (TOF / m/z): 157 [M+H⁺]

Cucurbituril mixte **101**



Un mélange de 3 g de glycoluril (21,1 mmol ; 5 éq. ; M=142) et de 660 mg du glycoluril **99** (4,22 mmol, 1 éq., M=156) est broyé au mortier puis dissous dans 12 mL d'acide sulfurique 9M. Après l'ajout de 1,35 g de NH₄Cl (25,3 mmol ; 6 éq. ; M=53), 4,35 mL de formaldéhyde à 37 % dans l'eau (54,8 mmol ; 13 éq. ; M=30) sont additionnés goutte à goutte. Le milieu réactionnel est maintenu sous agitation pendant 24 heures à 75 °C puis 24 heures à 110 °C. Après retour à température ambiante, le milieu est précipité par addition d'acétone, puis filtré. Le solide obtenu (10 g) est rincé à l'acétone, au méthanol et à l'eau puis neutralisé par de l'amberlyst. Deux HPLC successives sur 100 mg sur colonne hilic en utilisant comme éluant un mélange eau/acétonitrile ont permis d'obtenir 3 mg (7 %, rendement basé sur **99**) du cucurbituril mixte **101**.

Formule brute : C₃₇H₃₈N₂₄O₁₂

Solide blanc (F = 323 °C)

M = 1010 g.mol⁻¹

RMN ¹H (400 MHz, TFA-*d*/D₂O:1/1):

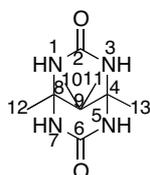
6,14	(m, 4H)	H7a
5,85-5,84	(m, 4H)	H13a, H19a
5,54-5,47	(m, 10H)	H11, H12, H17, H18, H23, H24
5,24	(m, 2H)	H4, H6
4,27	(m, 8H)	H19b
4,18-4,16	(m, 8H)	H7b, H13b
2,51	(m, 2H)	H5a, H5b

RMN ¹³C (100 MHz, TFA-*d*/D₂O:1/1): 160,9 (C9) ; 160,1 (C15, C21) ; 158,5 (C2) ; 76,3 (C12) ; 75,6 (C11) ; 74,7 (C18) ; 74,0 (C17) ; 73,9 (C4, C6) ; 73,7 (C23, C24) ; 62,0 (C7) ; 56,2 (C13) ; 55,0 (C19) ; 30,6 (C5)

SM (TOF / m/z) : 1033 [M+Na⁺]

SMHR calculée pour C₃₇H₃₈N₂₄O₁₂Na [M+Na⁺] = 1033,29933, observée : 1033,29658

1,5,9,9-tétraméthyl-2,4,6,8-tétraazabicyclo[3.3.1]nonane-3,7-dione **107**



A une solution de 422 mg d'urée (7,02 mmol ; 3 équ. ; M=60) dans 650 µL d'eau, 216 µL d'acide chlorhydrique concentré sont ajoutés goutte à goutte. Une fois l'urée entièrement solubilisée, 306 µL de la dicétone **108** (2,34 mmol ; 1 équ. ; M=128) sont ajoutés goutte à goutte. Le milieu réactionnel est maintenu sous agitation à 50 °C pendant 3 heures. Après retour à température ambiante, le précipité formé est filtré puis rincé à l'acétone (3 x 3 mL) pour conduire à 49 mg (10 %) de glycoluril **107**.

Formule brute : C₉H₁₆N₄O₂

Solide blanc (F = 353 °C)

M = 212 g.mol⁻¹

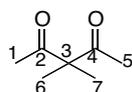
RMN ¹H (400 MHz, DMSO):

6,86	(s, 4H)	NH
1,19	(s, 6H)	H10, H11
0,96	(s, 6H)	H12, H13

RMN ¹³C (100 MHz, DMSO): 158,4 (C2, C6) ; 45,2 (C4, C8) ; 63,2 (C9) ; 21,4 (C12, C13) ; 10,0 (C10, C11)

SM (TOF / m/z): 213 [M+H⁺]

3,3-diméthylpentane-2,4-dione **108**



A 13,8 g de carbonate de potassium (0,1 mol, 4 équ., M=138) en suspension dans 37,5 mL de toluène anhydre, 2,6 mL de 2,4-pentadione (25 mmol ; 1équ. ; M=256) et 40 mg de bromure de tétrabutylammonium (0,125 mmol ; 0,005 équ. ; M=322) sont ajoutés. Le milieu réactionnel est maintenu sous agitation au reflux pendant 2 heures. Après retour à 40 °C, 3,42 mL d'iodure de méthyle (27 mmol ; 1,1 équ. ; M=141,9) sont ajoutés goutte à goutte pendant 10 minutes puis le milieu réactionnel est maintenu sous agitation à 50 °C pendant 2 heures. Après retour à température ambiante, les sels sont filtrés puis rincés à l'éther (3 x 20 mL). Les phases organiques réunies sont lavées à l'eau (2 x 25 mL), puis séchées sur MgSO₄ et concentrées pour conduire 1,6 g (50 %) du composé **108**.

Formule brute : C₇H₁₂O₂

Huile incolore

M = 128 g.mol⁻¹

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):

2,09	(s, 6H)	H1, H5
1,31	(s, 6H)	H6, H7

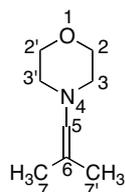
RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): 209,1 (C2, C4) ; 63,5 (C3) ; 27,1 (C1, C5) ; 22,8 (C6, C7)

SM (TOF / m/z): 129 [M+H⁺]

Mode opératoire général pour les énamines **115** à **118**:

A une solution d'aldéhyde **114** (1 éq.) dans du dichlorométhane anhydre, le sulfate de magnésium anhydre puis la morpholine **113** (1,1 éq.) goutte à goutte sont successivement ajoutés. Le milieu réactionnel est chauffé au reflux du dichlorométhane pendant 12 heures sous atmosphère inerte. Après retour à température ambiante, le milieu réactionnel est neutralisé par une solution aqueuse de bicarbonate de sodium. Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite au dichlorométhane. Les phases organiques sont réunies, puis séchées sur sulfate de magnésium et concentrées. Les énamines **115** à **118** sont obtenues avec respectivement 95 %, 90 %, 98 % et 92 % de rendement.

4-(2-méthylprop-1-èn-1-yl)morpholine **115**



Formule brute : C₈H₁₅NO

Huile incolore

M = 141 g.mol⁻¹

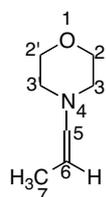
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):

5,32	(s, 1H)	H5
3,73-3,67	(t, <i>J</i> = 4,8 Hz ; 4H)	H2 et H2'
2,60-2,57	(t, <i>J</i> = 4,8 Hz ; 4H)	H3 et H3'
1,68	(s, 3H)	H7
1,61	(s, 3H)	H7'

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): 135,3 (C5) ; 123,4 (C6) ; 66,8 (C2, C2') ; 53,1 (C3, C3') ; 22,1 (C7) ; 17,3 (C7')

SM (TOF / *m/z*): 142 [M+H⁺]

4-(prop-1-ène-yl)-morpholine **116**



Formule brute : C₇H₁₃NO

Huile incolore

M = 127 g.mol⁻¹

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):

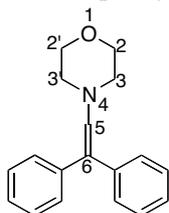
5,44	(s, 1H)	H5
------	---------	----

4,67-4,64	(m, 1H)	H6
3,73-3,67	(t, $J = 4,8$ Hz ; 4H)	H2 et H2'
2,64-2,61	(t, $J = 4,8$ Hz ; 4H)	H3 et H3'
1,61	(s, 3H)	H7'

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): 138,2 (C5) ; 97,4 (C6) ; 67,1 (C2, C2') ; 53,4 (C3, C3') ; 21,4 (C7)

SM (TOF / m/z) : 142 $[\text{M}+\text{H}^+]$

4-(2,2-diphenylvinyl)morpholine 117



Formule brute : $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}$

Huile incolore

$M = 265 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

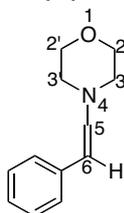
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) :

7,33-7,08	(m, 10H)	Har
6,25	(s, 1H)	H5
3,59-3,56	(t, $J=4,8$ Hz ; 4H)	H2, H2'
2,86-2,83	(t, $J=4,8$ Hz ; 4H)	H3, H3'

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): 140,1 (C_{qar}) ; 128,8 (Car) ; 128,7 (Car) ; 127,2 (Car) ; 125,3 (C5) ; 116,0 (C6) ; 67,1 (C2, C2') ; 52,9 (C1, C1')

SM (TOF / m/z) : 266 $[\text{M}+\text{H}^+]$

4-styrylmorpholine 118



Rendement = 92 %

Formule brute : $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}$

Huile incolore

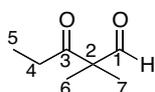
$M = 189 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):

7,30-7,24	(m, 5H)	Har
6,68-6,65	(d, J = 14 Hz ; 1H)	H5
5,51-5,47	(d, J = 14 Hz ; 1H)	H6
3,83-3,80	(t, J = 4,8 Hz ; 4H)	H2, H2'
3,10-3,07	(t, J = 4,8 Hz ; 4H)	H3, H3'

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): 137,1 (C_qar) ; 128,8 (Car) ; 127,4 (Car) ; 124,1 (C5) ; 99,8 (C6) ; 67,3 (C2, C2') ; 53,1 (C1, C1')

SM (TOF / m/z): 190 [M+H⁺]

2,2-diméthyl-3-oxopentanal 119

A une solution de 3,14 g (34 mmol ; 1 éq. ; M=92 ; d = 1,065) du chlorure de propanoyle sous atmosphère inerte, 5 g (35 mmol ; 1,04 éq. ; M=141) du composé **115** sont ajoutés goutte à goutte. Le milieu réactionnel est maintenu sous agitation pendant 2 heures à 45 °C. Après retour à température ambiante, une solution de NaHCO₃ saturée est additionnée et l'ensemble est extrait au dichlorométhane (3x30 mL). Les phases organiques sont réunies, séchées sur MgSO₄, filtrées puis concentrées sous pression réduite pour conduire à 1,64 g (40 %) du composé **119**.

Formule brute : C₇H₁₂O₂

Huile incolore

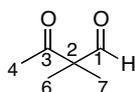
M = 128 g.mol⁻¹

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) :

9,59	(s, 1H)	H1
2,34-2,29	(q, J = 20 Hz ; 2H)	H4
1,31	(s, 6H)	H6, H7
1,03-0,98	(t, J = 20 Hz ; 3H)	H5

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): 208,1 (C3) ; 200,7 (C1) ; 60,6 (C2) ; 30,7 (C4) ; 23,3 (C6, C7) ; 10,4 (C5)

SM (TOF / m/z) : 129 [M+H⁺]

2,2-diméthyl-3-oxobutanal 120

A une solution de 268 mg (3,41 mmol ; 1 éq. ; M=78 ; d = 1,104) du chlorure d'acétyle sous atmosphère inerte, 500 mg (3,55 mmol ; 1,04 éq. ; M=141) du composé **115** sont ajoutés

goutte à goutte. Le milieu réactionnel est maintenu sous agitation à température ambiante pendant 5 minutes, puis 2 heures à 45 °C. Après retour à température ambiante, une solution de NaHCO₃ saturée est additionnée et l'ensemble est extrait au dichlorométhane (3x10 mL). Les phases organiques sont réunies, séchées sur MgSO₄, filtrées puis concentrées sous pression réduite pour conduire à 160 mg (41 %) du composé **120**.

Formule brute : C₆H₁₀O₂

Huile incolore

M = 114 g.mol⁻¹

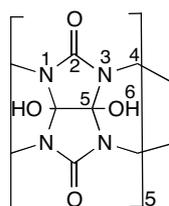
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) :

9,60	(s, 1H)	H1
2,17	(s, 3H)	H4
1,33	(s, 6H)	H6, H7

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): 200,1 (C1, C3) ; 70,5 (C2) ; 29,4 (C4) ; 23,9 (C6, C7)

SM (TOF / m/z): 115 [M+H⁺]

Perhydroxycucurbit[5]uril **22**



A une solution de 200 mg de CB5 (0,24 mmol ; 1 éq. ; M=830) dans 12 mL d'eau mQ dégazée, sont ajoutés, sous atmosphère inerte, 907 mg de persulfate de potassium (3,36 mmol ; 14 éq. ; M=270). Le milieu réactionnel est laissé sous agitation et sous atmosphère inerte à 85 °C pendant 6 heures. Après retour à température ambiante, le surnageant est prélevé et concentré de moitié sous pression réduite. Une cristallisation par diffusion de vapeurs d'acétone pendant une nuit permet l'obtention de 72 mg (30 %) du composé **22**.

Formule brute : C₃₀H₃₀N₂₀O₂₀

Aiguilles blanches (F = 359 °C)

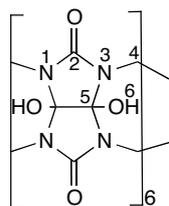
M = 990 g.mol⁻¹

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆):

8,25	(s, 10 H)	H6
5,31-5,27	(d, J = 16 Hz ; 10 H)	H4a
4,48-4,44	(d, J = 16 Hz ; 10 H)	H4b

SM (TOF / m/z): 1013 [M+Na⁺]

Perhydroxycucurbit[6]uril **23**



A une solution de 500 mg de CB6 (0,50 mmol ; 1 éq. ; M=996) dans 25 mL d'eau mQ dégazée, sont ajoutés, sous atmosphère inerte, 1,9 g de persulfate de potassium (2,29 mmol ; 14 éq. ; M=270). Le milieu réactionnel est laissé sous agitation et sous atmosphère inerte à 85 °C pendant 6 heures. Après retour à température ambiante, le surnageant est prélevé et concentré de moitié sous pression réduite. Une cristallisation par diffusion de vapeurs d'acétone pendant une nuit permet l'obtention de 190 mg (35 %) du composé **23**.

Formule brute : C₃₆H₃₆N₂₄O₂₄

Aiguilles blanches (F = 369 °C)

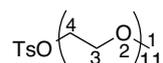
M = 1188 g.mol⁻¹

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆):

7,92	(s, 10 H)	H6
5,33-5,29	(d, J = 16 Hz ; 10 H)	H4a
4,44-4,40	(d, J = 16 Hz ; 10 H)	H4b

SM (TOF / *m/z*): 1211 [M+Na⁺]

PEG 550 tosylé **131**



A 5 g de méthoxy-polyéthylène glycol 550 (9,7 mmol ; 1 éq.) dans 100 mL de dichlorométhane anhydre, 18,5 g de chlorure de tosylo (70 mmol ; 7 éq.) sont ajoutés sous atmosphère inerte. Un volume de 9,5 mL de triéthylamine est ensuite additionné goutte à goutte sous atmosphère inerte. La réaction est laissée au reflux du dichlorométhane pendant 12 heures. Le dichlorométhane et la triéthylamine sont ensuite évaporés sous pression réduite, puis une extraction eau/dichlorométhane est effectuée. La phase organique est séchée sur MgSO₄, puis le solvant est évaporé sous pression réduite. Une purification par chromatographie sur gel de silice (dichlorométhane / méthanol 100:0 → 90:10) permet l'obtention du composé **131** de manière quantitative.

Formule brute : C₃₀H₅₄O₁₄S

Huile jaune

M = 670 g.mol⁻¹

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):

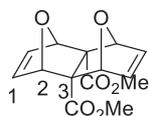
7,78	(d, <i>J</i> =8,3 Hz, 2H)	Har
7,33	(d, <i>J</i> =8,1 Hz, 2H)	Har
4,15	(t, <i>J</i> =4,7 Hz, 2H)	H3
3,69-3,54	(m, 42H)	H4
3,37	(s, 3H)	H1
2,44	(s, 3H)	CH ₃

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): 144,7 ; 132,9 ; 129,7 ; 127,8 ; 71,8 ; 70,6 ; 70,5 ; 69,2 ; 68,6 ; 58,9 ; 21,6

Composés 133, 150, 151, 152

A 20,9 mL de furane (0,29 mol ; 6 éq. ; M=68 ; d = 0,936) placés dans un tube scellé, 6 mL d'acétylène dicarboxylate de méthyle (0,05 mol ; 1 éq. ; M=142 ; d=1,156) sont additionnés. Le tube est scellé et placé 16 heures dans un bain d'huile à 100°C. Après refroidissement et retour à pression atmosphérique, le brut réactionnel est concentré pour éliminer le furane qui n'a pas réagi puis recristallisé dans l'acétate d'éthyle pour fournir 4,6 g du composé **133** (34 %). Les eaux-mères sont concentrées et purifiées par chromatographie sur gel de silice (éluant : pentane/éther = 6/4) pour fournir 4,3 g (42 %) de **152**, 953 mg (7 %) de **150** et 2,3 g (17 %) de **151**.

exo-exo-1,4,5,8-hexahydro-1*t*,4*t*:5*t*,8*t*-diépoxydonaphtalène-4*ar*,8*ac*-dicarboxylate de diméthyle **133**



Formule brute : C₁₄H₁₄O₆

Solide blanc (F = 145,5°C)

M = 278 g.mol⁻¹

Rf = 0,37 (pentane/éther = 1/9)

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):

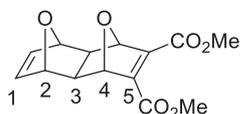
6,62	(s, 4H)	H1
5,08	(s, 4H)	H2
3,64	(s, 6H)	CH ₃

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): 170,6 (CO) ; 139,2 (C1) ; 84,2 (C2) ; 70,4 (C3) ; 52,4 (CH₃)

SM (TOF / m/z): 301 [M+Na⁺]

IR (entre deux faces de NaCl, cm⁻¹): 3005, 2955, 1746, 1723, 1276, 1231, 1091, 922, 710

exo-exo-1,4,4*a*,5,8,8*a*-hexahydro-1,4:5,8-diépoxydonaphtalène-2,3-dicarboxylate de méthyle **150**



Formule brute: C₁₄H₁₄O₆

Huile

M = 278 g.mol⁻¹

Rf = 0,15 (pentane/éther = 1/9)

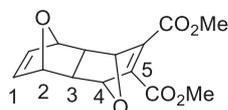
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):

6,49	(s, 2H)	H1
5,14	(s, 2H)	H4
4,95	(s, 2H)	H2
3,82	(s, 6H)	CH ₃
2,18	(s, 2H)	H3

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): 162,8 (CO) ; 146,2 (C5) ; 137,9 (C1) ; 82,4 (C4) ; 79,8 (C2) ; 52,1 (CH₃) ; 49,1 (C3)

SM (TOF / m/z): 279 [M+H⁺]

IR (entre deux faces de NaCl, cm⁻¹): 3020, 2959, 1722, 1217, 1008, 671

endo-exo-1,4,4a,5,8,8a-hexahydro-1,4:5,8-diépoxydonaphtalène-2,3-dicarboxylate de méthyle 151

Formule brute: C₁₄H₁₄O₆

Huile

M = 278 g.mol⁻¹

R_f = 0,5 (pentane/éther = 1/9)

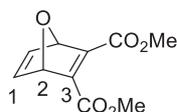
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):

6,36	(s, 2H)	H1
4,87	(sl, 2H)	H4
4,77	(sl, 2H)	H2
3,82	(s, 6H)	CH ₃
2,85	(dd, J=1,6 Hz, 3 Hz, 2H)	H3

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): 162,5 (CO) ; 146,6 (C5) ; 133,8 (C1) ; 79,0 (C2 ou C4) ; 78,3 (C2 ou C4) ; 52,0 (CH₃) ; 48,0 (C3)

SM (TOF / m/z): 279 [M+H⁺]

IR (entre deux faces de NaCl, cm⁻¹): 3020, 2959, 1722, 1217, 1008, 671

7-oxabicyclo[2.2.1]hepta-2,5-diène-2,3-dicarboxylate de méthyle 152

Formule brute: C₁₀H₁₀O₅

Huile

$M = 210 \text{ g.mol}^{-1}$

$R_f = 0,81$ (pentane/éther = 1/9)

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3):

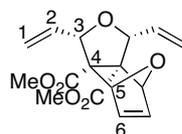
7,23	(s, 2H)	H1
5,69	(s, 2H)	H2
3,83	(s, 6H)	CH_3

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): 162,5 (CO) ; 152,3 (C3) ; 142,6 (C1) ; 84,3 (C2) ; 51,4 (CH_3)

SM (TOF / m/z): 233 [$\text{M}+\text{Na}^+$]

IR (entre deux faces de NaCl, cm^{-1}): 1720, 1268, 1216, 1110, 880, 706

(1*R*,3*S*,3*aS*,4*R*,7*S*,7*aR*)-1,3-divinyl-1,3,3*a*,4,7,7*a*-hexahydro-4,7-époxyisobenzofuran-3*a*,7*a*-dicarboxylate de méthyle **153**



A une solution de 400 mg de tétracycle **133** (1,44 mmol ; 1 éq. ; $M=278$) dans 8 mL de dichlorométhane distillé, est additionné 60 mg de catalyseur de Grubbs I (72 μmol ; 0,05 éq. ; $M=823$). L'ensemble est alors immédiatement placé dans un autoclave dans lequel une pression en éthylène de 30 bars est introduite. Le milieu est maintenu sous agitation à température ambiante pendant 3 jours. Après dégazage, le solvant est concentré, puis le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : pentane/éther = 8/2) pour fournir 132 mg (30 %) de produit mono-ouvert **153**.

Formule brute: $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{O}_6$

Huile

$M = 306 \text{ g.mol}^{-1}$

$R_f = 0,2$ (pentane/éther = 8/2)

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3):

6,59	(s, 2H)	H6
5,99	(ddd, $J=7,3 \text{ Hz}$, $10,3 \text{ Hz}$, 2H)	H2
5,42	(d, $J=17,7 \text{ Hz}$, 2H)	H1a
5,28	(d, $J=10,4 \text{ Hz}$, 2H)	H1b
4,86	(s, 2H)	H5
4,46	(d, $J=7,2 \text{ Hz}$, 2H)	H3
3,63	(s, 6H)	CH_3

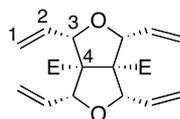
RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): 169,9 (CO) ; 136,5 (C6) ; 134,0 (C2) ; 119,0 (C1) ; 85,8 (C3) ; 83,3 (C5) ; 73,7 (C4) ; 51,5 (CH_3)

SM (TOF / m/z): 329 [M+Na⁺]

SMHR (ESI-TOF) calculée pour C₁₆H₁₈O₆Na [M+Na⁺] = 329,1001, observée : 329,1003

IR (entre deux faces de NaCl, cm⁻¹): 2952, 1748, 1726, 1435, 1248, 1090, 719

(1R,3S,3as,4R,6S,6as)-1,3,4,6-tetravinylhexahydrofuro[3,4-c]furan-3a,6a-dicarboxylate de méthyle **154**



A une solution de 115 mg de produit mono-ouvert **153** (0,37 mmol ; 1 éq. ; M=306) dans 3 mL de dichlorométhane distillé, est ajouté 31 mg de catalyseur de Grubbs I (38 μ mol ; 0,10 éq. ; M=823). L'ensemble est immédiatement placé dans un autoclave dans lequel une pression en éthylène de 20 bars est introduite. Le milieu est maintenu sous agitation à température ambiante pendant 3 jours. Après dégazage, le solvant est concentré, puis le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : pentane/éther = 8/2) pour fournir 56 mg (46 %) de produit bis-ouvert **154**.

Formule brute: C₁₈H₂₂O₆

Huile

M = 334 g.mol⁻¹

R_f = 0,3 (pentane/éther = 8/2)

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):

5,99	(ddd, $J=7,3$ Hz, 10,4 Hz, 4H)	H2
5,40	(d, $J=17,7$ Hz, 4H)	H1a
5,31	(d, $J=10,4$ Hz, 4H)	H1b
4,64	(d, $J=7,2$ Hz, 4H)	H3
3,64	(s, 6H)	CH ₃

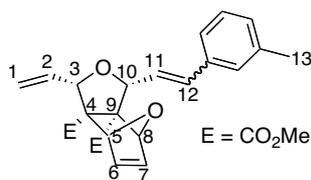
RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): 168,0 (CO) ; 134,5 (C2) ; 118,0 (C1) ; 86,9 (C3) ; 70,0 (C4) ; 51,5 (CH₃)

SM (TOF / m/z): 357 [M+Na⁺]

SMHR calculée pour C₁₈H₂₂O₆Na [M+Na⁺] = 357,1314, observée : 357,1319

IR (entre deux faces de NaCl, cm⁻¹): 2882, 1736, 1434, 1235, 993, 928

(1*R*,3*S*,3*aS*,4*S*,7*R*,7*aR*)-3-méthylstyryl-3-vinyl-1,3,3*a*,4,7,7*a*-hexahydro-4,7-éoxyisobenzofuran-3*a*,7*a*-dicarboxylate de méthyle **155a**



A une solution de 200 mg de tétracycle **133** (0,72 mmol ; 1 éq. ; M=278) dans 4 mL de dichlorométhane distillé, sont ajoutés successivement 30 mg de catalyseur de Grubbs I (36 µmol ; 0,05 éq. ; M=823) et 95 µL de 3-méthylstyrène (0,72 mmol ; 1 éq. ; M=118 ; d=0,890). Le milieu est maintenu sous agitation à température ambiante pendant 4 heures. Le solvant est évaporé sous pression réduite, puis le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : pentane/éther = 9/1) pour fournir 114 mg (40 %) de produit mono-ouvert **155a** (*E/Z* = 3/2).

Formule brute: C₂₃H₂₄O₆

Huile

M = 396 g.mol⁻¹

Rf = 0,54 (pentane/éther = 4/6)

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):

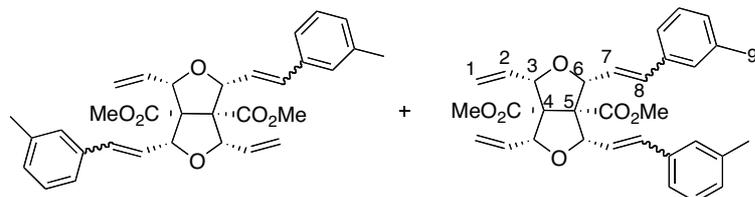
7,31-7,05	(m, 4H)	HAr
6,81-6,42	(m, 4H)	H6, H7, H12
6,32	(dd, <i>J</i> =7,9 Hz, 15,8 Hz, 0,63H)	H11 <i>E</i>
6,05	(ddd, <i>J</i> =7,3 Hz, 10,4 Hz, 1H)	H2 <i>Z</i> et <i>E</i>
5,74	(dd, <i>J</i> =9,8 Hz, 11,6 Hz, 0,37H)	H11 <i>Z</i>
5,42	(t, <i>J</i> =17,7 Hz, 1H)	H1a
5,30	(t, <i>J</i> =10,1 Hz, 1H)	H1b
4,92	(d, <i>J</i> =12,8 Hz, 0,54H)	H10 <i>E</i>
4,79	(sl, 1H)	H5 ou H8
4,70	(sl, 1H)	H5 ou H8
4,64	(d, <i>J</i> =8,0 Hz, 0,46H)	H10 <i>Z</i>
4,49	(dd, <i>J</i> =7,3 Hz, 18,9 Hz, 1H)	H3
3,70 ; 3,69 ; 3,68 ; 3,62	(s, 6H)	CH ₃
2,38 et 2,35	(s, 3H)	H13

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): 170,2 ; 170 (CO) ; 169,9 ; 169,8 (CO) ; 138,1-134,2 (CAr, C2, C6, C7) ; 129,2 ; 123,7 (CAr, C11, C12) ; 119,0 (C1) ; 86,1 ; 86,0 ; 85,8 (C3 et C10) ; 83,5 ; 83,3 ; 82,9 (C5 et C8) ; 74,4 ; 74,2 ; 73,7 ; 73,2 (C4 et C9) ; 51,7 et 51,6 (CH₃) ; 21,5 et 21,4 (C13)

SM (TOF / *m/z*): 419 [M+Na⁺]

IR (entre deux faces de NaCl, cm⁻¹): 2930, 1730, 1233, 732

(1*R*,3*S*,3*aS*,4*R*,6*S*,6*aS*)-1,4-bis(3-méthylstyril)-3,6-divinylhexahydrofuro[3,4-*c*]furan-3*a*,6*a*-dicarboxylate de méthyle et (1*R*,3*S*,3*as*,4*R*,6*S*,6*as*)-1,6-bis(3-méthylstyril)-3,4-divinylhexahydrofuro[3,4-*c*]furan-3*a*,6*a*-dicarboxylate de méthyle **155bb'**



A une solution de 200 mg du tétracycle **133** (0,72 mmol ; 1 éq. ; M=278) dans 4 mL de dichlorométhane distillé, sont successivement ajoutés 29,6 mg de catalyseur de Grubbs I (36 μ mol ; 0,05 éq. ; M=823) et 191 μ L de 3-méthylstyrène (1,44 mmol ; 2 éq. ; M=118 ; d=0,890). Le milieu est maintenu sous agitation à température ambiante pendant 12 heures. Le solvant est évaporé sous pression réduite, puis le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : pentane/éther = 9/1) pour fournir 277 mg (75 %) de produit bis-ouvert **155bb'** (*E/Z* = 3/2).

Formule brute: C₃₂H₃₄O₆

Huile

M = 514 g.mol⁻¹

Rf = 0,73 (pentane/éther = 4/6)

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):

7,26-7,16	(m, 8H)	HAr
6,67	(d, <i>J</i> =15,2 Hz, 2H)	H8 <i>E</i>
6,34	(ddd, <i>J</i> =1,8 Hz, 4,9 Hz, 15,2 Hz, 1H)	H7 <i>E</i>
6,09	(ddd, <i>J</i> =7,3 ; 9,8 Hz, 2H)	H2
6,20-6,18 et 6,04-5,85	(m, 1H)	H7 <i>Z</i>
5,44	(d, <i>J</i> =17,1 Hz, 2H)	H1a
5,30	(dd, <i>J</i> =2,5 Hz, 9,8 Hz, 2H)	H1b
4,89	(t, <i>J</i> =6,7 Hz, 2H)	H6
4,74	(t, <i>J</i> =6,1 Hz, 2H)	H3
3,73-3,60	(s, 6H)	CH ₃
2,38-2,33	(s, 6H)	H9

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): 168,7 (CO) ; 138,0-133,4 (CAr, C2, C7 et C8) ; 129,9-123,8 (CAr, C2, C7 et C8) ; 118,5 (C1) ; 87,0 et 86,9 (C3 et C6) ; 72,1 et 71,7 (C4 et C5) ; 51,6 et 51,5 (CH₃) ; 21,4 (C9)

SM (TOF / *m/z*): 537 [M+Na⁺]

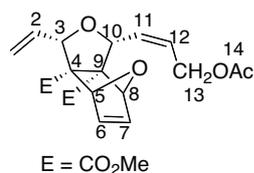
IR (entre deux faces de NaCl, cm⁻¹): 2954, 1728, 1437, 1251, 1010

Composés 156a et 156bb'

A une solution de 200 mg du tétracycle **133** (0,72 mmol ; 1 éq. ; M=278) dans 4 mL de dichlorométhane distillé, sont successivement ajoutés 29,6 mg de catalyseur de Grubbs I

(36 μmol ; 0,05 eq. ; $M=823$) et 466 μL d'allylacétate (4,32 mmol ; 6 eq. ; $M=100$; $d=0,928$). Le milieu est maintenu sous agitation à température ambiante pendant 12 heures. Le solvant est évaporé sous pression réduite, puis le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : pentane/éther = 8/2) pour fournir 78 mg (29 %) de produit mono-ouvert **156a Z**, 58 mg (21 %) de produit mono-ouvert **156a E**, et 69 mg (20 %) de produit bis-ouvert **156bb'** ($E/Z = 3/7$).

(1R,3S,3aS,4S,7R,7aR)-((Z)-3-acétoxyprop-1-en-1-yl)-3-vinyl-1,3,3a,4,7,7a-hexahydro-4,7-époxyisobenzofuran-3a,7a-dicarboxylate de méthyle 156a Z



Formule brute: C₁₉H₂₂O₈

Huile

M = 378 g.mol⁻¹

Rf = 0,45 (pentane/éther = 4/6)

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):

6,61	(d, $J=1,6$ Hz, 1H)	H7
6,52	(d, $J=1,6$ Hz, 1H)	H6
6,01	(ddd, $J=17,2$ Hz, 10,4 Hz, 7,6 Hz, 1H)	H2
5,88-5,80	(m, 2H)	H11 et H12
5,41	(d, $J=17,2$ Hz, 1H)	H1a
5,29	(d, $J=10,4$ Hz, 1H)	H1b
4,95	(s, 1H)	H8
4,88	(s, 1H)	H5
4,80	(d, $J=7,6$ Hz, 1H)	H10
4,77	(d, $J=5,6$ Hz, 2H)	H13
4,48	(d, $J=7,2$ Hz, 1H)	H3
3,69	(s, 3H)	CH ₃
3,62	(s, 3H)	CH ₃
2,08	(s, 3H)	H14

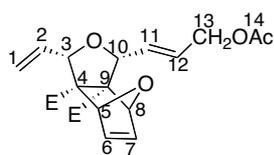
RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): 170,5 (CO) ; 169,8 (CO) ; 169,5 (CO) ; 137,0 (C7) ; 135,9 (C6) ; 133,9 (C2) ; 129,3 (C11) ; 128,5 (C12) ; 118,9 (C1) ; 86,0 (C10) ; 83,3 (C5) ; 83,0 (C8) ; 80,5 (C3) ; 74,2 (C4) ; 73,4 (C9) ; 60,3 (C13) ; 51,5 (CH₃) ; 51,4 (CH₃) ; 20,8 (C14)

SM (TOF / m/z): 401 [M+Na⁺]

SMHR calculée pour C₁₉H₂₂O₈Na [M+Na⁺]: 401,1212, observée : 401,1209

IR (entre deux faces de NaCl, cm⁻¹): 2954, 1738, 1592, 1438, 1373, 1235, 1040, 732

(1*R*,3*S*,3*aS*,4*S*,7*R*,7*aR*)-((*E*)-3-acétoxyprop-1-èn-1-yl)-3-vinyl-1,3,3*a*,4,7,7*a*-hexahydro-4,7-epoxyisobenzofuran-3*a*,7*a*-dicarboxylate de méthyle **156a E**



E = CO₂Me

Formule brute: C₁₉H₂₂O₈

Huile

M = 378 g.mol⁻¹

R_f = 0,43 (pentane/éther = 4/6)

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):

6,61	(dd, <i>J</i> =1,6 Hz, 5,6 Hz, 1H)	H7
6,56	(dd, <i>J</i> =1,6 Hz, 5,6 Hz, 1H)	H6
6,01-5,92	(m, 3H)	H2, H11, H12
5,40	(d, <i>J</i> =17,2 Hz, 1H)	H1a
5,27	(d, <i>J</i> =10,4 Hz, 1H)	H1b
4,85	(s, 2H)	H5, H8
4,57	(d app., <i>J</i> =4,4 Hz, 2H)	H3, H10
4,47	(dd, <i>J</i> =5,6 Hz, 12,1 Hz, 2H)	H13
3,64	(s, 3H)	CH ₃
3,63	(s, 3H)	CH ₃
2,10	(s, 3H)	H14

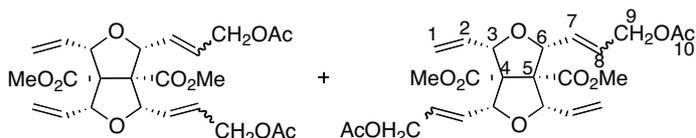
RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): 170,5 (CO) ; 169,8 (CO) ; 169,6 (CO) ; 136,7 (C7) ; 136,2 (C6) ; 133,9 (C2) ; 129,7 (C11) ; 128,5 (C12) ; 119,1 (C1) ; 85,9 (C10) ; 84,5 (C5) ; 83,4 (C8) ; 83,2 (C3) ; 73,7 (C4) ; 73,6 (C9) ; 63,7 (C13) ; 51,5 (2 x CH₃) ; 20,8 (C14)

SM (TOF / *m/z*): 401 [M+Na⁺]

SMHR calculée pour C₁₉H₂₂O₈Na [M+Na⁺]: 401,1212, observée : 401,1184

IR (entre deux faces de NaCl, cm⁻¹): 2954, 1741, 1592, 1450, 1373, 1235, 1040, 729

(1*R*,3*S*,3*aS*,4*R*,6*S*,6*aS*)-1,6-bis(3-acétoxyprop-1-en-1-yl)-3,4-divinylhexahydrofuro[3,4-*c*]furan-3*a*,6*a*-dicarboxylate de méthyle et (1*R*,3*S*,3*aS*,4*R*,6*S*,6*aS*)-1,4-bis(3-acétoxyprop-1-en-1-yl)-3,6-divinylhexahydrofuro[3,4-*c*]furan-3*a*,6*a*-dicarboxylate de méthyle **156bb'**



Formule brute : C₂₄H₃₀O₁₀

Huile

M = 478 g.mol⁻¹

R_f = 0,15 (pentane/éther = 8/2)

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):

6,18-5,70	(m, 6H)	H2, H7, H8
5,30	(dd, <i>J</i> =7,2 Hz, 11,6 Hz, 2H)	H1b
5,08	(dd, <i>J</i> =6,8 Hz, 8,4 Hz, 2H)	H1a
4,79	(d, <i>J</i> =5 Hz, 2H)	H6
4,71	(d, <i>J</i> =7,2 Hz, 2H)	H3
4,56	(d, <i>J</i> =5,6 Hz 4H)	H9
3,58	(s, 6H)	CH ₃
2,07	(s, 6H)	CH ₃ 10

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): 172,0 (CO) ; 168,4 (CO) ; 133,8 (C2) ; 131,2 (C7) ; 131,1 (C8) ; 119,0 (C1) ; 87,8 (C3) ; 87,0 (C6) ; 84,5 (C9) ; 71,4 (C4) ; 64,0 (C5) ; 51,6 (CH₃) ; 20,1 (CH₃)

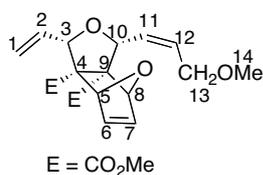
SM (TOF / *m/z*): 501 [M+Na⁺]

IR (entre deux faces de NaCl, cm⁻¹): 2953, 1737, 1436, 1374, 1233, 1121, 1030, 993

Composés 157a Z, 157a E et Z, 157bb'

A une solution de 200 mg du tétracycle **133** (0,72 mmol ; 1 éq. ; M=278) dans 4 mL de dichlorométhane distillé, sont successivement ajoutés 29,6 mg de catalyseur de Grubbs I (36 μmol ; 0,05 éq. ; M=823) et 310,8 mg d'allylméthyl éther (4,32 mmol ; 6 éq. ; M=72 ; d=0,928). Le milieu est maintenu sous agitation à température ambiante pendant 12 heures. Le solvant est évaporé sous pression réduite, puis le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : pentane/éther = 8/2) pour fournir 126 mg (50 %) de produit mono-ouvert **157a Z**, 25 mg (10 %) de **157a E** et **Z** (*E/Z* = 1/8), et 61 mg (20 %) de produit bis-ouvert **157bb'** (*E/Z* = 2/3).

(1*R*,3*S*,3*aS*,4*S*,7*R*,7*aR*)-((*Z*)-3-méthoxyprop-1-èn-1-yl)-3-vinyl-1,3,3*a*,4,7,7*a*-hexahydro-4,7-époxyisobenzofuran-3*a*,7*a*-dicarboxylate de méthyle **157a Z**



Formule brute: C₁₈H₂₂O₇

Huile

M = 350 g.mol⁻¹

R_f = 0,46 (pentane/éther = 8/2)

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):

6,63	(d, <i>J</i> =3,6 Hz, 1H)	H7
6,56	(d, <i>J</i> =3,6 Hz, 1H)	H6
5,99	(ddd, <i>J</i> =17,2 Hz, 10,4 Hz, 7,2 Hz, 1H)	H2
5,87-5,80	(m, 1H)	H11
5,79-5,73	(m, 1H)	H12
5,42	(d, <i>J</i> =17,2 Hz, 1H)	H1a
5,29	(d, <i>J</i> =10,4 Hz, 1H)	H1b
4,89	(s, 1H)	H5
4,85	(s, 1H)	H8
4,81	(d, <i>J</i> =8,1 Hz, 1H)	H10
4,45	(d, <i>J</i> =7,2 Hz, 1H)	H3
4,08	(d, <i>J</i> =5,6 Hz, 2H)	H13
3,68	(s, 3H)	CH ₃
3,66	(s, 3H)	CH ₃
3,36	(s, 3H)	H14

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): 168,9 (CO) ; 169,7 (CO) ; 136,2 (C7) ; 135,6 (C6) ; 134,0 (C2) ; 131,3 (C11) ; 128,3 (C12) ; 119,0 (C1) ; 86,0 (C10) ; 81,5 (C5 et C8) ; 80,5 (C3) ; 74,1 (C4) ; 73,6 (C9) ; 68,4 (C13) ; 58,1 (C14) ; 51,6 (CH₃) ; 51,5 (CH₃)

SM (TOF / *m/z*): 373 [M+Na⁺]

SMHR calculée pour C₁₈H₂₂O₇Na [M+Na⁺] = 373,1263, observée: 373,1245

IR (entre deux faces de NaCl, cm⁻¹): 2955, 1736, 1644, 1596, 1440, 1250, 1099, 735

(1*R*,3*S*,3*aS*,4*S*,7*R*,7*aR*)-(3-méthoxyprop-1-èn-1-yl)-3-vinyl-1,3,3*a*,4,7,7*a*-hexahydro-4,7-époxyisobenzofuran-3*a*,7*a*-dicarboxylate de méthyle *Z* et *E* et (1*R*,3*S*,3*aS*,4*S*,7*R*,7*aR*)-((*E*)-3-méthoxyprop-1-en-1-yl)-3-vinyl-1,3,3*a*,4,7,7*a*-hexahydro-4,7-époxyisobenzofuran-3*a*,7*a*-dicarboxylate de méthyle **157a *E* et *Z***



Formule brute: C₁₈H₂₂O₇

Huile

M = 350 g.mol⁻¹

R_f = 0,45 (pentane/éther = 8/2)

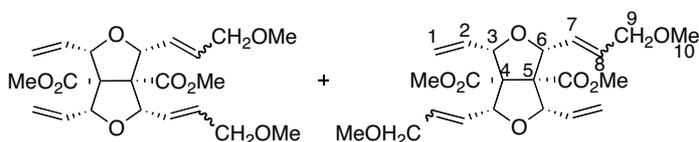
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):

7,26-6,55	(m, 4H)	H6, H7 <i>Z</i> et <i>E</i>
6,01-5,89	(m, 6H)	H2, H11, H12 <i>Z</i> et <i>E</i>
5,42	(dd, <i>J</i> =1,2 Hz, 17,2 Hz, 2H)	H1a <i>Z</i> et <i>E</i>
5,29	(d, <i>J</i> =9,6 Hz, 2H)	H1b <i>Z</i> et <i>E</i>
4,89	(s, 1H)	H5 <i>Z</i>
4,85	(s, 1H)	H8 <i>Z</i>
4,80	(d, <i>J</i> =8,4 Hz, 2H)	H5, H8 <i>E</i>
4,47	(dd, <i>J</i> =6,8 Hz, 4H)	H3, H10 <i>Z</i> et <i>E</i>
4,08	(d, <i>J</i> =6,4 Hz, 2H)	H13 <i>Z</i>
3,79	(d, <i>J</i> =5,8 Hz, 2H)	H13 <i>E</i>
3,64	(s, 3H)	CH ₃ <i>Z</i>
3,63	(s, 3H)	CH ₃ <i>E</i>
3,62	(s, 6H)	CH ₃ <i>E</i> et <i>Z</i>
3,35	(s, 3H)	H14 <i>Z</i>
3,31	(s, 3H)	H14 <i>E</i>

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): 169,9 (CO) ; 136,6 ; 136,2 ; 135,6 ; 134,1 ; 134,0 ; 131,6 ; 131,3 ; 128,3 ; 119,0 ; 86,0 ; 85,8 ; 84,9 ; 83,3 ; 81,5 ; 80,5 ; 74,1 ; 73,7 ; 73,6 ; 72,0 ; 68,4 ; 58,1 ; 57,9 ; 51,6 ; 51,5

SM (TOF / *m/z*): 373 [M+Na⁺]

(1*R*,3*S*,3*aS*,4*R*,6*S*,6*aS*)-1,4-bis(3-méthoxyprop-1-èn-1-yl)-3,6-divinylhexahydrofuro[3,4-*c*]furan-3*a*,6*a*-dicarboxylate de méthyle et (1*R*,3*S*,3*aS*,4*R*,6*S*,6*aS*)-1,6-bis(3-méthoxyprop-1-èn-1-yl)-3,4-divinylhexahydrofuro[3,4-*c*]furan-3*a*,6*a*-dicarboxylate de méthyle *Z* et *E* 157bb'



Formule brute: C₂₂H₃₀O₈

Huile

M = 422 g.mol⁻¹

R_f = 0,34 (pentane/éther = 8/2)

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):

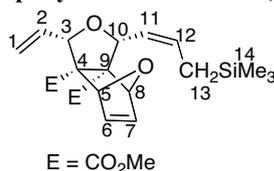
5,99	(ddd, <i>J</i> =2,4 Hz, 7,2 Hz, 7,6 Hz, 2H)	H2, H2'
5,81-5,70	(m, 4H)	H7, H8, H7', H8'
5,68-5,07	(m, 4H)	H1a, H1b
4,64	(d, <i>J</i> =7,6 Hz, 4H)	H3, H6, H3' et H6'
4,10-4,08	(sl, 4H)	H9 et H9'
3,64	(s, 6H)	H10
3,35	(s, 6H)	CH ₃

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): 169,9 (CO) ; 169,7 (CO) ; 136,8 (C2) ; 136,2 ; 135,6 ; 134,1 ; 131,3 (C7) ; 129,7 (C8) ; 128,3 ; 118,9 (C1) ; 118,2 ; 86,8 (C3) ; 85,9 ; 83,2 (C9) ; 81,5 ; 74,1 (C4) ; 73,6 ; 68,4 (C5) ; 68,0 ; 58,1 ; 58 (C10) ; 52,4 ; 52,3 ; 51,6 ; 51,5 (CH₃)

SM (TOF / m/z): 445 [M+Na⁺]

IR (entre deux faces de NaCl, cm⁻¹): 2953, 2929, 1735, 1643, 1437, 1242, 1105, 993, 735

(1*R*,3*S*,3*aS*,4*S*,7*R*,7*aS*)-((*Z*)-3-(triméthylsilyl)prop-1-èn-1-yl)-3-vinyl-1,3,3*a*,4,7,7*a*-hexahydro-4,7-époxyisobenzofuran-3*a*,7*a*-dicarboxylate de méthyle **158a Z**



E = CO₂Me

A une solution de 400 mg du tétracycle **133** (1,44 mmol ; 1 éq. ; M=278) dans 8 mL de dichlorométhane distillé, sont successivement ajoutés 59,2 mg de catalyseur de Grubbs I (72 μmol ; 0,05 éq. ; M=823) et 57 μL d'allyltriméthylsilane (0,36 mmol ; 0,25 éq. ; M=114 ; d=0,719). Le milieu est maintenu sous agitation à température ambiante pendant 12 heures. Le solvant est évaporé sous pression réduite, puis le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : pentane/éther = 9/1) pour fournir 56 mg (10 %) de produit mono-ouvert **158a Z**.

Formule brute: C₂₀H₂₈O₆Si

Huile

M = 392 g.mol⁻¹

Rf = 0,56 (pentane/éther = 5/5)

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):

6,63	(d, <i>J</i> =3,6 Hz, 1H)	H6
6,54	(d, <i>J</i> =3,6 Hz, 1H)	H7
6,04-5,98	(m, 1H)	H2
5,82-5,71	(m, 1H)	H11
5,55-5,45	(m, 1H)	H12
5,39	(d, <i>J</i> =17,2 Hz, 1H)	H1a
5,25	(d, <i>J</i> =10,4 Hz 1H)	H1b
4,85	(s, 1H)	H5
4,78	(s, 1H)	H8
4,40	(d, <i>J</i> =7,2 Hz, 2H)	H3, H10
3,68	(s, 3H)	CH ₃
3,66	(s, 3H)	CH ₃
1,61	(d, <i>J</i> =3,6 Hz, 1H)	H13a
1,52	(s, 1H)	H13b
0,06	(s, 9H)	H14

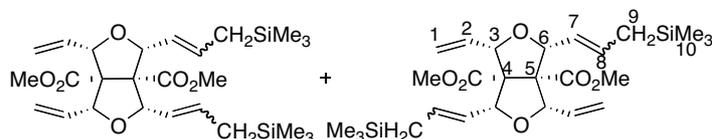
RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): 170,6 (CO) ; 170,3 (CO) ; 137,4 (C7) ; 136,3 (C6) ; 135,0 (C2) ; 134,6 (C11) ; 133,0 (C12) ; 123,9 (C1) ; 87,1 (C10) ; 85,7 (C5) ; 83,7 (C8) ; 83,3 (C3) ; 74,3 (C4) ; 73,6 (C9) ; 51,8 (CH₃) ; 31,2 (CH₃) ; 23,6 (C13) ; -1,65 (C14)

SM (TOF / m/z): 415 [M+Na⁺]

HRMS calculé pour C₂₀H₂₈O₆NaSi [M+Na⁺] : 415,1553, trouvé : 415,1567

IR (entre deux faces de NaCl, cm⁻¹): 2930, 1729, 1590, 1437, 1121, 688

(1*R*,3*S*,3*aS*,4*R*,6*S*,6*aS*)-1,6-bis(3-(triméthylsilyl)prop-1-en-1-yl)-3,4-divinylhexahydrofuro[3,4-*c*]furan-3*a*,6*a*-dicarboxylate de méthyle et (1*R*,3*S*,3*aS*,4*R*,6*S*,6*aS*)-1,4-bis(3-(triméthylsilyl)prop-1-en-1-yl)-3,6-divinylhexahydrofuro[3,4-*c*]furan-3*a*,6*a*-dicarboxylate de méthyle **158 bb'**



A une solution de 200 mg du tétracycle **133** (0,72 mmol ; 1 éq. ; M=278) dans 4 mL de dichlorométhane distillé, sont successivement ajoutés 29,6 mg de catalyseur de Grubbs I (36 μmol ; 0,05 éq. ; M=823) et 686 μL d'allyltriméthylsilane (4,32 mmol ; 6 éq. ; M=114 ; d=0,719). Le milieu est maintenu sous agitation à température ambiante pendant 12 heures. Le solvant est évaporé sous pression réduite, puis le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : pentane/éther = 9/1) pour fournir 310 mg (85 %) de produit bis-ouvert **158bb'** (*E/Z* = 1/9).

Formule brute: C₂₆H₄₂O₆Si₂

Huile

M = 506 g.mol⁻¹

R_f = 0,32 (pentane/éther = 7/3)

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):

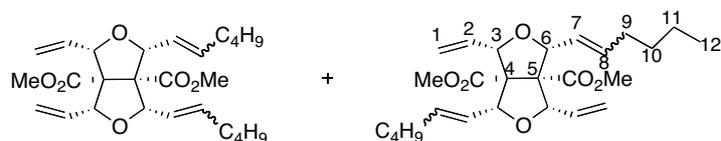
6,25-5,90	(m, 2H)	H2
5,83-5,60	(m, 2H)	H7
5,50-5,14	(m, 6H)	H1a, H1b, H8
4,62	(d, <i>J</i> =9,2 Hz, 2H)	H3
4,50	(d, <i>J</i> =4,8 Hz, 2H)	H6
3,60	(s, 6H)	CH ₃
1,52	(d, 4H)	H9
0,09	(s, 18H)	H10

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): 168,9 (CO) ; 168,8 (CO) ; 168,7 (CO) ; 136,2 (C2) ; 135,9 ; 135,4 ; 134,9 (C7) ; 134,6 ; 134,5 (C8) ; 124,8 ; 123,9 ; 123,6 ; 123,0 ; 122,8 ; 118,2 ; 118,0 ; 117,9 ; 117,6 (C1) ; 88,9 ; 88,7 ; 88,2 ; 87,5 (C6) ; 87,4 ; 86,8 ; 86,6 ; 85,9 ; 85,2 (C3) ; 81,7 ; 81,0 ; 80,1 ; 71,5 ; 71,4 ; 71,3 ; 71,2 (C5) ; 70,9 ; 70,5 (C4) ; 51,5 ; 51,4 (CH₃) ; 51,3 (CH₃) ; 23,2 ; 23,1 ; 19,2 ; 18,7 (C9) ; -1,8 (C10)

SM (TOF / *m/z*): 507 [M+H⁺]

IR (entre deux faces de NaCl, cm⁻¹): 2953, 2893, 1739, 1656, 1434, 1248, 1064, 993, 855, 697

(1*R*,3*S*,3*aS*,4*R*,6*S*,6*aS*)-1,6-di(hex-1-èn-1-yl)-3,4-divinylhexahydrofuro[3,4-*c*]furan-3*a*,6*a*-dicarboxylate de méthyle et (1*R*,3*S*,3*aS*,4*R*,6*S*,6*aS*)-1,4-di(hex-1-èn-1-yl)-3,6-divinylhexahydrofuro[3,4-*c*]furan-3*a*,6*a*-dicarboxylate de méthyle **159bb'**



A une solution de 200 mg du tétracycle **133** (0,72 mmol ; 1 éq. ; M=278) dans 4 mL de dichlorométhane distillé, sont successivement ajoutés 29,6 mg de catalyseur de Grubbs I (36 μ mol ; 0,05 éq. ; M=823) et 180 μ L d'hexène (1,44 mmol ; 2 éq. ; M=84 ; d=0,673). Le milieu est maintenu sous agitation à température ambiante pendant 12 heures. Le solvant est évaporé sous pression réduite, puis le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : pentane/éther = 9/1) pour fournir 224 mg (70 %) de produit mono-ouvert **159bb'** (*E/Z* = 2/3).

Formule brute: C₂₆H₃₈O₆

Huile

M = 446 g.mol⁻¹

Rf = 0,1 (pentane/éther = 8/2)

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):

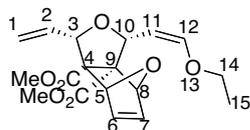
6,12-5,92	(m, 2H)	H2, H2'
5,85-5,51	(m, 2H)	H1a, H1b
5,45-5,39	(m, 2H)	H1'a, H1'b
5,23	(d, <i>J</i> =9,8 Hz, 2H)	H7, H8
5,05	(d, <i>J</i> =9,6 Hz, 2H)	H7', H8'
4,63-4,52	(m, 4H)	H3, H6
3,64	(s, 3H)	CH ₃
3,62	(s, 3H)	CH ₃
2,18-2,15	(m, 4H)	H9, H9'
2,13-2,08	(m, 4H)	H10, H10'
1,37-1,26	(m, 4H)	H11, H11'
0,91	(t, <i>J</i> =6,7 Hz, 6H)	H12, H12'

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): 169,1 ; 169,0 ; 168,9 (CO) ; 136,3 ; 135,8 ; 135,5 (C2) ; 135,2 ; 135,0 (C7) ; 134,9 ; 134,6 (C8) ; 126,8 ; 126,4 ; 126,2 ; 118,8 ; 118,6 ; 118,4 (C1) ; 88,2 ; 87,6 ; 87,5 ; 86,9 (C3) ; 86,7 ; 81,3 ; 80,7 (C6) ; 71,9 (C4) ; 71,7 (C5) ; 51,7 ; 51,6 ; 32,2 ; 31,9 ; 31,3 ; 27,7 (C9) ; 22,7 ; 22,4 (C10) ; 14,2 (C11) ; 14,1 (C12)

SM (TOF / *m/z*): 447 [M+H⁺]

IR (entre deux faces de NaCl, cm⁻¹): 2955, 2928, 2873, 2859, 1737, 1670, 1458, 1434, 1231, 1066, 992, 753

(1*R*,3*S*,3*aS*,4*S*,7*R*,7*aS*)-(Z)-2-ethoxyvinyl-3-vinyl-1,3,3*a*,4,7,7*a*-hexahydro-4,7-epoxyisobenzofuran-3*a*,7*a*-dicarboxylate de méthyle **160a Z**



A une solution de 20 mg du tétracycle **133** (0,072 mmol ; 1 éq. ; M=278) dans 2 mL de dichlorométhane distillé, sont successivement ajoutés 3,1 mg de catalyseur de Grubbs II (3,6 μ mol ; 0,05 éq. ; M=849) et 35 μ L d'allylméthyl éther (0,36 mmol ; 5 éq. ; M=72 ; d=0,754). Le milieu est maintenu sous agitation à température ambiante pendant 12 heures. Le solvant est évaporé sous pression réduite, puis le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : pentane/éther = 8/2) pour fournir 15 mg (60 %) de produit mono-ouvert **160a Z**.

Formule brute : C₁₈H₂₂O₇

Huile

M = 350 g.mol⁻¹

Rf = 0,7 (pentane/éther = 8/2)

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) :

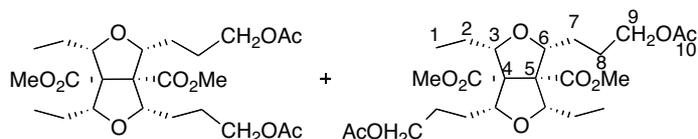
6,69	(dd, <i>J</i> =1,6 Hz, 5,6 Hz, 1H)	H7
6,48	(dd, <i>J</i> =1,6 Hz, 5,6 Hz, 1H)	H6
6,12	(d, <i>J</i> =7,4 Hz, 1H)	H12
5,95	(ddd, <i>J</i> =7,6 Hz, 10,4 Hz, 17,2 Hz, 1H)	H2
5,41	(d, <i>J</i> =17,2 Hz, 2H)	H1a, H1b
5,25	(d, <i>J</i> =7,4 Hz, 1H)	H11
5,08-5,06	(m, 2H)	H5, H8
5,04	(dd, <i>J</i> =5,6 Hz, 12,4 Hz, 1H)	H3
4,43	(d, <i>J</i> =7,6 Hz, 1H)	H10
3,88-3,62	(m, 2H)	H14
3,78	(s, 3H)	CH ₃
3,62	(s, 3H)	CH ₃
1,31	(t, <i>J</i> =7,2 Hz, 3H)	H15

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): 170,7 (CO) ; 169,9 (CO) ; 147,7 (C12) ; 137,8 (C11) ; 135,6 (C6) ; 135,3 (C7) ; 134,3 (C2) ; 119,3 (C1) ; 85,5 (C10) ; 83,9 (C8) ; 83,5 (C5) ; 82,9 (C3) ; 82,8 (C14) ; 79,1 (C9) ; 68,3 (C4) ; 51,9 (CH₃) ; 51,5 (CH₃) ; 45,8 (C15)

SM (TOF / *m/z*): 351 [M+H⁺]

IR (entre deux faces de NaCl, cm⁻¹): 2955, 1728, 1438, 1259, 1087

(1*R*,3*S*,3*aS*,4*R*,6*S*,6*aS*)-1,6-bis(3-acetoxypropyl)-3,4-diethylhexahydrofuro[3,4-*c*]furan-3*a*,6*a*-dicarboxylate de méthyle et (1*R*,3*S*,3*aS*,4*R*,6*S*,6*aS*)-1,4-bis(3-acetoxypropyl)-3,6-diethylhexahydrofuro[3,4-*c*]furan-3*a*,6*a*-dicarboxylate de méthyle **161bb'**



A une solution de 20 mg de **156bb'** (42 μmol ; 1 eq. ; $M=478$) dans 2 mL d'éthanol absolu, une quantité catalytique de palladium sur charbon est ajoutée. Le mélange réactionnel prend une couleur noire. Après trois purges vide / hydrogène, le milieu est maintenu sous agitation et sous atmosphère d'hydrogène pendant une nuit. Le mélange réactionnel est ensuite filtré sur célite, lavé plusieurs fois à l'éthanol, et enfin purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : pentane/éther = 7/3) pour fournir 18 mg (89 %) du produit **161** sous la forme de deux régio-isomères **b** et **b'**.

Formule brute: $\text{C}_{24}\text{H}_{38}\text{O}_{10}\text{Si}$

Huile

$M = 486 \text{ g.mol}^{-1}$

$R_f = 0,10$ (pentane/éther = 8/2)

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3):

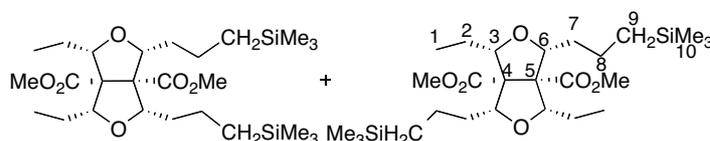
4,12-4,10	(m, 4H)	H2
3,75	(d, $J=10$ Hz, 4H)	H3 et H6
3,65	(s, 6H)	CH_3
3,49	(dd, $J=6,8$ Hz, 7,2 Hz, 4H)	H7
2,06	(s, 6H)	H10
1,22	(d, $J=7,2$ Hz, 4H)	H9
1,02-0,87	(m, 10H)	H1, H7, H8

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): 171,2 (CO) ; 169,8 (CO) ; 87,3 (C3) ; 86,9 (C6) ; 84,6 (C9) ; 84,1 ; 71,4 (C4) ; 71,3 ; 64,5 (C5) ; 64,4 ; 51,3 (CH_3) ; 28,7 (C2) ; 28,5 (C8) ; 26,2 (C7) ; 25,2 ; 24,9 ; 21,0 (C10) ; 11,5 (C8) ; 11,4 (C1)

SM (TOF / m/z): 509 [$\text{M}+\text{Na}^+$]

IR (entre deux faces de NaCl, cm^{-1}): 2960, 2931, 2874, 1734, 1598, 1461, 1436, 1367, 1265, 1238, 1135, 739

(1*R*,3*S*,3*aS*,4*R*,6*S*,6*aS*)-1,6-diethyl-3,4-bis(3-(triméthylsilyl)propyl)hexahydrofuro[3,4-*c*]furan-3*a*,6*a*-dicarboxylate de méthyle et (1*R*,3*S*,3*aS*,4*R*,6*S*,6*aS*)-1,4-diethyl-3,6-bis(3-(triméthylsilyl)propyl)hexahydrofuro[3,4-*c*]furan-3*a*,6*a*-dicarboxylate de méthyle **162bb'**



A une solution de 59 mg de **158bb'** (12 μmol ; 1 eq. ; $M=506$) dans 2 mL d'éthanol absolu, une quantité catalytique de palladium sur charbon est ajoutée. Le mélange réactionnel prend une couleur noire. Après trois purges vide / hydrogène, le milieu est maintenu sous agitation et sous atmosphère d'hydrogène pendant une nuit. Le mélange réactionnel est ensuite filtré sur célite, lavé plusieurs fois à l'éthanol, et enfin purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : pentane/éther = 8/2) pour fournir 52 mg (87 %) du produit **162** sous la forme de deux régio-isomères **b** et **b'**.

Formule brute : $\text{C}_{26}\text{H}_{50}\text{O}_6\text{Si}_2$

Huile

M = 514 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Rf = 0,25 (pentane/éther = 7/3)

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) :

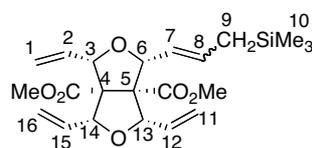
3,97	(d, $J=6$ Hz, 2H)	H3
3,88	(d, $J=6$ Hz, 2H)	H6
3,64	(s, 6H)	CH_3
1,91-1,79	(m, 8H)	H2, H7
1,50-1,35	(m, 4H)	H8
1,08	(dd, $J=7,2$ Hz, 7,6 Hz, 6H)	H1
0,56	(m, 4H)	H9
0,09	(s, 18H)	H10

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): 170,0 (CO) ; 86,9 (C3) ; 85,0 (C6) ; 71,4 (C4, C5) ; 53,7 (CH_3) ; 51,1 (CH_3) ; 25,2 (C1, C2) ; 21,4 (C7) ; 14,1 (C8) ; 11,5 (C9) ; -1,8 (C10)

SM (TOF / m/z): 537 [$\text{M}+\text{Na}^+$]

IR (entre deux faces de NaCl, cm^{-1}): 2952, 1739, 1636, 1436, 1247, 837, 650

(1R,3S,3aR,4R,6S,6aS)-1-(3-(triméthylsilyl)prop-1-èn-1-yl)-3,4,6-trivinylhexahydrofuro[3,4-c]furan-3a,6a-dicarboxylate de méthyle **163**



A une solution de 20 mg du composé mono-ouvert **158a** (0,05 mmol ; 1 eq. ; $M=392$) dans 2 mL de dichlorométhane distillé, sont successivement ajoutés 2,1 mg de catalyseur de Grubbs I (2,55 μmol ; 0,05 eq. ; $M=823$). L'ensemble est immédiatement placé dans un autoclave dans lequel une pression en éthylène de 20 bars est introduite. Le milieu est maintenu sous agitation à température ambiante pendant 3 jours. Le solvant est évaporé sous pression réduite, puis le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : pentane/éther = 9/1) pour fournir 13,7 mg (64 %) de produit **163** ($E/Z = 1/9$).

Formule brute: $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{O}_6\text{Si}$

Huile

$M = 420 \text{ g.mol}^{-1}$

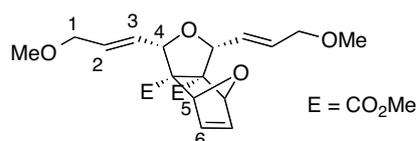
$R_f = 0,6$ (pentane/éther = 8/2)

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) :

6,13-5,98	(m, 4H)	H2, H12, H15
5,91-5,77	(m, 2H)	H7, H8
5,43-5,40	(m, 2H)	H16a, H16b
5,39-5,23	(m, 4H)	H1a, H1b, H11a, H11b
4,67-4,63	(m, 2H)	H3, H13
4,60-4,58	(m, 2H)	H6, H14
3,79	(s, 3H)	CH_3
3,78	(s, 3H)	CH_3
1,52	(d, $J=4,8$ Hz, 1H)	H9
0,01	(s, 1H)	H10

SM (TOF / m/z) : 421 $[\text{M}+\text{H}^+]$

(1*R*,3*S*,3*aS*,4*S*,7*R*,7*aR*)-1,3-bis(3-methoxyprop-1-en-1-yl)-1,3,3*a*,4,7,7*a*-hexahydro-4,7-epoxyisobenzofuran-3*a*,7*a*-dicarboxylate de méthyle **164E**



Formule brute: $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{O}_8$

Huile grise

$M = 394 \text{ g.mol}^{-1}$

$R_f = 0,45$ (pentane/éther = 8/2)

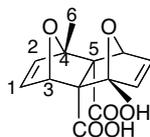
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3):

5,98	(d, $J=1,6$ Hz, 2H)	H6
5,83-5,71	(m, 2H)	H2, H3
4,88	(d, $J=16,4$ Hz, 1H)	H1a
4,81	(d, $J=15,8$ Hz, 1H)	H1b
4,50	(d, $J=5,6$ Hz, 1H)	H5
4,09	(d, $J=5,6$ Hz, 1H)	H4
3,64	(s, 6H)	CH_3
3,33	(s, 6H)	OCH_3

RMN ^{13}C (400 MHz, CDCl_3): 169,9 (CO) ; 136,7 (C6) ; 131,6 (C3) ; 128,3 (C2) ; 85,1 (C1) ; 83,2 (C4) ; 80,5 (C5) ; 68,3 (Cq) ; 58,1 (OCH_3) ; 51,6 (CH_3)

SM (TOF / m/z): 417 $[\text{M}+\text{Na}^+]$

(1*R*,4*S*,4*aR*,5*S*,8*R*)-acide-1,5-diméthyl-1,4,4*a*,5,8,8*a*-hexahydro-1,4:5,8-diépoxy-naphthalène-4*a*,8*a*-dicarboxylique **170**



A 13 mL de méthylfurane (0,12 mol ; 6 éq. ; M=82 ; d = 0,910) placé dans un tube, 2,8 g d'acide but-2-ynedioïque (0,02 mmol ; 1 éq., M=114) sont ajoutés. Le tube est scellé et placé 16 heures dans un bain d'huile à 100°C. Après refroidissement, le brut réactionnel est concentré pour éliminer le méthylfurane qui n'a pas réagi puis recristallisé dans l'acétate d'éthyle pour fournir 4,1 g (70 %) du composé **170**.

Formule brute: C₁₄H₁₄O₆

Huile

M = 278 g.mol⁻¹

R_f = 0,18 (pentane/éther = 4/6)

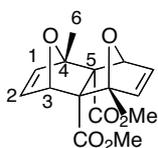
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):

6,67	(dd, <i>J</i> =1,6 Hz, 3,6 Hz, 2H)	H1
6,39	(d, <i>J</i> =5,6 Hz, 2H)	H2
5,08	(s, 2H)	H3
1,65	(s, 6H)	H6

RMN ¹³C (400 MHz, CDCl₃): 174,5 (CO) ; 144,4 (C2) ; 140,7 (C1) ; 91,9 (C4) ; 82,3 (C3) ; 75,7 (C5) ; 15,6 (C6)

SM (TOF / *m/z*): 301 [M+Na⁺]

(1*R*,4*S*,4*aR*,5*S*,8*R*)- 1,5-diméthyl-1,4,4*a*,5,8,8*a*-hexahydro-1,4:5,8-diépoxy-naphthalène-4*a*,8*a*-dicarboxylate de méthyle **165**



A 500 mg du tétracycle **170** (1,79 mmol ; M=278) dans 18 mL d'un mélange toluène/méthanol (11/7), une solution de 0,98 mL de triméthylsilyldiazométhane (2M dans Et₂O) est ajoutée goutte à goutte à 0 °C. Le milieu réactionnel est laissé sous agitation à température ambiante pendant 30 minutes, puis concentré sous pression réduite. Le brut est ensuite purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : pentane/éther = 6/4) pour fournir 543 mg (98 %) de **165**.

Formule brute: C₁₆H₁₈O₆

Huile incolore

M = 306 g.mol⁻¹

Rf = 0,13 (pentane/éther = 4/6)

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):

6,67	(dd, <i>J</i> =5,6 Hz, 1,6 Hz, 2H)	H2
6,34	(d, <i>J</i> =5,6 Hz, 2H)	H1
5,13	(d, <i>J</i> =1,6 Hz, 2H)	H3
3,63	(s, 6H)	CH ₃
1,65	(s, 6H)	CH ₃

RMN ¹³C (400 MHz, CDCl₃): 170,7 (CO) ; 142,7 (C1) ; 139,0 (C2) ; 90,1 (C4) ; 80,6 (C3) ; 74,4 (C5) ; 51,9 (CH₃) ; 14,9 (C6)

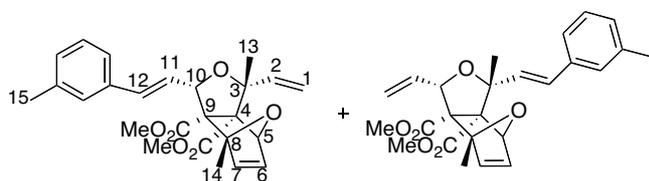
SM (TOF / *m/z*): 329 [M+Na⁺]

IR (entre deux faces de NaCl, cm⁻¹): 3096, 2973, 2935, 1714, 1576, 1440, 1391, 1295, 1091, 607

Composés 171aa' et 172 bb'

A une solution de 125 mg du tétracycle **165** (0,41 mmol ; 1 éq. ; M=306) dans 3,5 mL de dichlorométhane anhydre, sont successivement ajoutés 16,8 mg de catalyseur de Grubbs I (20 μmol ; 0,05 éq. ; M=823) et 119 μL de 3-méthylstyrène (0,9 mmol ; 2,2 éq. ; M=118 ; d=0,890). Le milieu réactionnel est laissé sous agitation à température ambiante pendant 12 heures. Le solvant est évaporé sous pression réduite, puis le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : pentane/éther = 9/1) pour fournir 52 mg (30 %) de produit mono-ouvert **171** sous la forme d'un mélange de deux régio-isomères **a** et **a'** de configuration *E*, 34 mg (20 %) de produit mono-ouvert **171** sous la forme d'un mélange de deux régio-isomères **a** et **a** de configuration *Z*, et 14 mg (10 %) de produit **172** sous la forme d'un mélange de quatre régio-isomères **b** et **b'** (*E/Z* = 3/2).

(1*R*,3*S*,3*aS*,4*R*,7*S*,7*aS*)-1,4-diméthyl-3-((*E*)-3-méthylstyril)-1-vinyl-1,3,3*a*,4,7,7*a*-hexahydro-4,7-époxyisobenzofuran-3*a*,7*a*-dicarboxylate de méthyle et (1*R*,3*S*,3*aS*,4*R*,7*S*,7*aS*)-1,4-diméthyl-1-((*E*)-3-méthylstyril)-3-vinyl-1,3,3*a*,4,7,7*a*-hexahydro-4,7-époxyisobenzofuran-3*a*,7*a*-dicarboxylate de méthyle **171aa' E**



Formule brute: C₂₅H₂₈O₆

Huile incolore

M = 424 g.mol⁻¹

Rf = 0,65 (pentane/éther = 5/5)

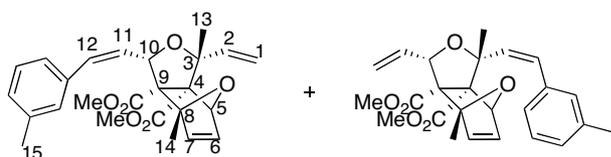
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):

7,21-7,06	(m, 4H)	Har
6,74-6,69	(m, 2H)	H6, H7
6,69	(d, <i>J</i> =5,2 Hz, 1H)	H2
6,34	(dd, <i>J</i> =7,2 Hz, 16 Hz, 1H)	H11
6,19	(d, <i>J</i> =10,6 Hz, 1H)	H1a
5,50	(d, <i>J</i> =17,2 Hz, 1H)	H12
5,16	(d, <i>J</i> =10,8 Hz, 1H)	H1b
5,02	(d, <i>J</i> =1,6 Hz, 1H)	H5
4,89	(d, <i>J</i> =7,2 Hz, 1H)	H10
3,75	(s, 3H)	CH ₃ ester
3,53	(s, 3H)	CH ₃ ester
2,34	(s, 3H)	H15
1,65	(s, 3H)	H14
1,64	(s, 3H)	H13

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): 171,1 ; 169,7 ; 163,4 ; 163,2 (CO) ; 144,2 ; 142,1 ; 141,1 ; 140,7 ; 140,2 ; 138,1 ; 136,6 ; 136,4 ; 136,2 ; 135,1 ; 134,4 ; 133,8 (CAr, C2, C6, C7) ; 128,9 ; 128,7 ; 128,4 ; 127,5 ; 127,4 ; 126,3 ; 125,4 ; 124,0 ; 123,7 (CAr, C11, C12) ; 115,1 ; 114,8 (C1) ; 110,3 ; 105,4 ; 90,3 ; 89,3 ; 85,1 (C3, C10) ; 83,1 ; 82,2 (C5, C8) ; 80,4 ; 71,6 (C4, C9) ; 52,5 ; 52,4 ; 51,5 ; 51,3 (CH₃) ; 29,7 ; 25,1 ; 21,6 ; 21,4 (C15) ; 15,1 (C14) ; 13,4 (C13)

SM (TOF / *m/z*): 447 [M+Na⁺]

(1*R*,3*S*,3*aS*,4*R*,7*S*,7*aS*)-1,4-dimethyl-3-((*Z*)-3-methylstyryl)-1-vinyl-1,3,3*a*,4,7,7*a*-hexahydro-4,7-epoxyisobenzofuran-3*a*,7*a*-dicarboxylate de méthyle et (1*R*,3*S*,3*aS*,4*R*,7*S*,7*aS*)-1,4-dimethyl-1-((*Z*)-3-methylstyryl)-3-vinyl-1,3,3*a*,4,7,7*a*-hexahydro-4,7-epoxyisobenzofuran-3*a*,7*a*-dicarboxylate de méthyle **171aa' Z**



Formule brute: C₂₅H₂₈O₆

Huile incolore

M = 424 g.mol⁻¹

R_f = 0,60 (pentane/éther = 5/5)

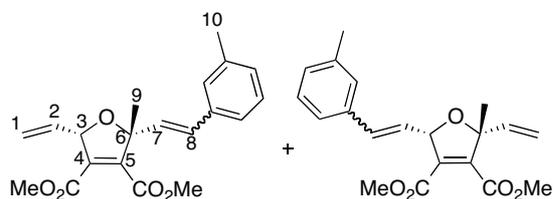
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):

7,21-7,05	(m, 4H)	Har
6,77-6,69	(m, 2H)	H6, H7
6,22	(d, <i>J</i> =16 Hz, 1H)	H2
6,19-6,16	(m, 1H)	H11
6,16	(ddd, <i>J</i> =3,2 Hz, 10,4 Hz, 17,6 Hz, 1H)	H1a
5,51	(d, <i>J</i> =17,6 Hz, 1H)	H1b
5,37	(d, <i>J</i> =10,4 Hz, 1H)	H12
5,03	(d, <i>J</i> =2 Hz, 1H)	H5
4,75	(d, <i>J</i> =7,2 Hz, 1H)	H10
3,79	(s, 3H)	CH ₃
3,44	(s, 3H)	CH ₃
2,34	(s, 3H)	H15
1,71	(s, 3H)	H14
1,59	(s, 3H)	H13

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): 171,1 ; 169,5 (CO) ; 144,2 ; 138,0 ; 136,9 ; 135,5 ; 134,6 ; 134,3 ; 132,4 ; 131,3 (CAr, C2, C6, C7); 130,2 ; 129,9 ; 128,6 ; 128,4 ; 127,4 ; 123,9 (CAr, C11, C12) ; 120,1 (C1) ; 89,3 ; 83,2 (C3, C10) ; 82,4 ; 82,2 (C5, C8) ; 80,7 ; 71,3 (C4, C9) ; 52,5 ; 52,3 ; 51,6 ; 51,2 (CH₃) ; 22,2 (C15) ; 21,4 (C14) ; 15,1 (C13)

SM (TOF / *m/z*): 447 [M+Na⁺]

(2*R*,5*S*)-2-méthyl-2-(3-méthylstyryl)-5-vinyl-2,5-dihydrofuran-3,4-dicarboxylate de méthyle et (2*R*,5*S*)-2-méthyl-5-(3-méthylstyryl)-2-vinyl-2,5-dihydrofuran-3,4-dicarboxylate de méthyle 172bb'



Formule brute: C₂₀H₂₂O₅

Huile incolore

M = 342 g.mol⁻¹

R_f = 0,55 (pentane/éther = 5/5)

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):

7,23-7,06	(m, 8H)	Har
6,67	(dd, <i>J</i> =7,6 Hz, 16 Hz, 2,5H)	H1a, H1b
6,42	(d, <i>J</i> =16 Hz, 1,5H)	H8 <i>E</i>
6,20-6,11	(m, 2H)	H8 <i>Z</i>
5,97	(ddd, <i>J</i> =7,2 Hz, 10 Hz, 17,2 Hz, 1H)	H2
5,63-5,50	(m, 2,5 H)	H7 <i>E</i> , H7 <i>Z</i>
5,27-5,20	(m, 1,5H)	H3
3,82	(s, 3H)	CH ₃ ester
3,81	(s, 3H)	CH ₃ ester
3,79	(s, 3H)	CH ₃ ester
3,76	(s, 3H)	CH ₃ ester
2,35	(s, 5H)	H10
1,65	(s, 3H)	H9 <i>E</i>
1,58	(s, 3H)	H9 <i>Z</i>

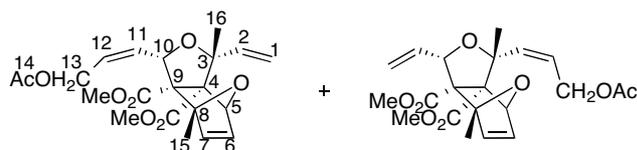
RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): 163,4 ; 163,3 ; 163,1 ; 163,0 (CO) ; 144,1 ; 141,7 ; 140,2 ; 138,1 ; 136,6 ; 136,5 ; 136,4 ; 136,2 ; 135,5 ; 133,8 ; 131,3 (C_{Ar}, C₂) ; 129,9 ; 128,6 ; 128,4 ; 127,5 ; 127,4 ; 126,3 ; 124,0 ; 123,9 (C_{Ar}, C₇, C₈) ; 118,7 ; 114,8 (C₁) ; 90,3 (C₄) ; 90,1 (C₅) ; 85,4 (C₆) ; 85,1 (C₃) ; 52,5 ; 52,4 ; 52,35 ; 52,3 (CH₃ ester) ; 25,6 (C₁₀) ; 25,1 ; 21,3 (C₉)

SM (TOF / *m/z*): 365 [M+Na⁺]

Composés 173aa' et 174 bb'

A une solution de 150 mg du tétracycle **165** (0,49 mmol ; 1 éq. ; M=306) dans 3,5 mL de dichlorométhane anhydre, sont successivement ajoutés 27 mg de catalyseur de Grubbs I (24,5 μmol ; 0,05 éq. ; M=823) et 117 μL d'allylacétate (1,1 mmol ; 2,2 éq. ; M=100 ; d=0,928). Le milieu réactionnel est laissé sous agitation à température ambiante pendant 12 heures. Le solvant est évaporé sous pression réduite, puis le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : pentane/éther = 8/2) pour fournir 49 mg (25 %) de produit mono-ouvert **173** sous la forme d'un mélange de deux régio-isomères **a** et **a'** de configuration *Z*, et 63 mg (40 %) de produit **174** sous la forme d'un mélange de quatre régio-isomères **b** et **b'** (*E/Z* = 1/3).

(1*R*,3*S*,3*aS*,4*R*,7*S*,7*aS*)-3-((*Z*)-3-acétoxyprop-1-èn-1-yl)-1,4-diméthyl-1-vinyl-1,3,3*a*,4,7,7*a*-hexahydro-4,7-époxyisobenzofuran-3*a*,7*a*-dicarboxylate de méthyle et (1*R*,3*S*,3*aS*,4*R*,7*S*,7*aS*)-1-((*Z*)-3-acétoxyprop-1-èn-1-yl)-1,4-diméthyl-3-vinyl-1,3,3*a*,4,7,7*a*-hexahydro-4,7-époxyisobenzofuran-3*a*,7*a*-dicarboxylate de méthyle **173aa'**



Formule brute: C₂₁H₂₆O₈

Huile incolore

M = 406 g.mol⁻¹

Rf = 0,55 (pentane/éther = 5/5)

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):

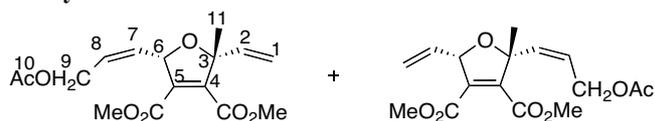
6,68	(d, J=5,6 Hz, 2H)	H6, H7
6,18	(dd, J=1,6 Hz, 5,6 Hz, 1H)	H11
6,06	(ddd, J=7,6 Hz, 10,4 Hz, 17,2 Hz, 1H)	H12
5,47	(d, J=17,2 Hz, 1H)	H1a
5,33	(d, J=1,6 Hz, 1H)	H1b
5,13	(dd, J=1,2 Hz, 10,8 Hz, 1H)	H2
4,99	(d, J=1,6 Hz, 1H)	H5
4,75-4,69	(m, 3H)	H10, H13a, H13b
3,73	(s, 3H)	CH ₃
3,53	(s, 3H)	CH ₃
2,09	(s, 3H)	H14
1,62	(s, 3H)	H16
1,59	(s, 3H)	H15

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): 171,1 ; 170,6 ; 169,6 (CO) ; 144,2 ; 141,0 ; 140,1 (C2) ; 135,5 ; 134,6 ; 134,4 (C6, C7) ; 128,61 ; 128,6 (C11, C12) ; 119,9 ; 114,9 (C1) ; 89,2 (C5, C10) ; 83,1 (C8) ; 82,3 (C3) ; 82,1 (C4, C9) ; 63,9 (C13) ; 51,5 ; 51,2 (CH₃) ; 31,6 ; 20,9 (C14) ; 15,1 (C15, C16)

SM (TOF / m/z): 429 [M+Na⁺]

IR (entre deux faces de NaCl, cm⁻¹): 2929, 2361, 1590, 1121

(2R,5S)-5-((Z)-3-acétoxyprop-1-èn-1-yl)-2-méthyl-2-vinyl-2,5-dihydrofuran-3,4-dicarboxylate de méthyle et (2R,5S)-2-((Z)-3-acétoxyprop-1-èn-1-yl)-2-méthyl-5-vinyl-2,5-dihydrofuran-3,4-dicarboxylate de méthyle 174bb'



Formule brute: C₁₆H₂₀O₇

Huile incolore

M = 324 g.mol⁻¹

Rf = 0,35 (pentane/éther = 5/5)

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):

6,11-6,01	(m, 1H)	H2
5,94-5,84	(m, 2H)	H7, H8
5,50-5,37	(m, 2H)	H1a, H1b
5,25-5,17	(m, 1H)	H6
4,58	(d, J=5,8 Hz, 2H)	H9
3,82	(s, 3H)	CH ₃
3,79	(s, 3H)	CH ₃
2,07	(s, 3H)	H10
1,55	(s, 3H)	H11

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): 170,7 ; 170,6 ; 163,1 (CO) ; 140,9 ; 139,9 ; 137,1 ; 135,9 ; 135,2 ; 131,1 ; 128,2 ; 124,5 (C2, C7, C8) ; 118,9 ; 115,1 (C1) ; 89,6 ; 85,4 ; 83,9 ; 64,1 ; 63,7 (C3, C4, C5, C6, C9,) ; 52,5 ; 52,4 (CH₃) ; 25,3 ; 24,9 ; 20,9 (C10) ; 20,8 (C11)

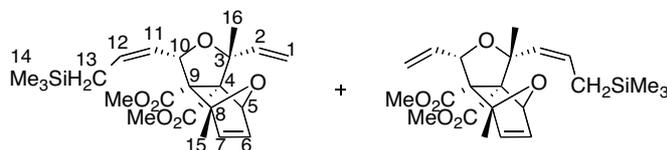
SM (TOF / *m/z*): 347 [M+Na⁺]

IR (entre deux faces de NaCl, cm⁻¹): 2956, 2926, 1736, 1439, 1275, 1046, 735

Composés 175aa'

A une solution de 200 mg du tétracycle **165** (0,65 mmol ; 1 éq. ; M=306) dans 4 mL de dichlorométhane anhydre, sont successivement ajoutés 27 mg de catalyseur de Grubbs I (32,5 μmol ; 0,05 éq. ; M =823) et 620 μL d'allyltriméthylsilane (3,9 mmol ; 6 éq. ; M=114 ; d=0,719). Le milieu réactionnel est laissé sous agitation à température ambiante pendant 12 heures. Le solvant est évaporé sous pression réduite, puis le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : pentane/éther = 9/1) pour fournir 130 mg (48 %) de produit mono-ouvert **175** sous la forme d'un mélange de deux régio-isomères **a** et **a'** de configuration *Z*, 65 mg (23 %) de produit mono-ouvert **175** sous la forme d'un mélange de deux régio-isomères **a** et **a'** de configuration *E*.

(1*R*,3*S*,3*aS*,4*R*,7*S*,7*a**S*)-1,4-diméthyl-3-((*Z*)-3-(triméthylsilyl)prop-1-èn-1-yl)-1-vinyl-1,3,3*a*,4,7,7*a*-hexahydro-4,7-époxyisobenzofuran-3*a*,7*a*-dicarboxylate de méthyle et (1*R*,3*S*,3*a**S*,4*R*,7*S*,7*a**S*)-1,4-diméthyl-1-((*Z*)-3-(triméthylsilyl)prop-1-èn-1-yl)-3-vinyl-1,3,3*a*,4,7,7*a*-hexahydro-4,7-époxyisobenzofuran-3*a*,7*a*-dicarboxylate de méthyle **175aa'** *Z***



Formule brute: C₂₂H₃₂O₆Si

Huile incolore

M = 420 g.mol⁻¹

R_f = 0,72 (pentane/éther = 5/5)

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):

6,58	(d, <i>J</i> =5,6 Hz, 1H)	H6
6,15	(d, <i>J</i> =6,8 Hz, 1H)	H7
6,07	(ddd, <i>J</i> =3,6 Hz, 10,4 Hz, 17,6 Hz, 1H)	H11
5,91-5,88	(m, 1H)	H12
5,51-5,47	(m, 1H)	H2
4,97	(d, <i>J</i> =1,6 Hz, 2H)	H1a, H1b
4,67	(d, <i>J</i> =6,8 Hz, 1H)	H10
3,81	(d, <i>J</i> =13,6 Hz, 1H)	H5
3,71	(s, 3H)	CH ₃

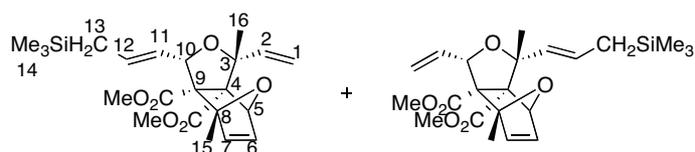
3,49	(s, 3H)	CH ₃
1,55	(s, 6H)	H16, H15
1,51-1,49	(m, 2H)	H13
0,03	(s, 9H)	CH ₃

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): 171,2 ; 169,8 ; 163,7 (CO) ; 144,1 ; 135,9 ; 134,8 ; 134,4 ; 131,2 ; 130,2 (C2, C6, C7) ; 128,6 ; 127,6 (C11, C12) ; 119,6 ; 117,9 (C1) ; 90,1 ; 89,2 ; 84,6 ; 83,2 ; 82,3 ; 81,8 (C3, C5, C8, C10) ; 80,3 ; 71,4 (C4, C9) ; 52,3 ; 52,2 ; 51,4 ; 51,1 (CH₃) ; 25,2 ; 22,9 ; 22,6 (C15, C16) ; 14,9 (C13) ; -1,9 (C14)

SM (TOF / *m/z*): 443 [M+Na⁺]

IR (entre deux faces de NaCl, cm⁻¹): 2956, 2927, 1738, 1732, 1645, 1440, 1270, 1048, 736

(1*R*,3*S*,3*aS*,4*R*,7*S*,7*aS*)-1,4-diméthyl-3-((*E*)-3-(triméthylsilyl)prop-1-èn-1-yl)-1-vinyl-1,3,3*a*,4,7,7*a*-hexahydro-4,7-époxyisobenzofuran-3*a*,7*a*-dicarboxylate de méthyle et (1*R*,3*S*,3*aS*,4*R*,7*S*,7*aS*)-1,4-diméthyl-1-((*E*)-3-(triméthylsilyl)prop-1-èn-1-yl)-3-vinyl-1,3,3*a*,4,7,7*a*-hexahydro-4,7-époxyisobenzofuran-3*a*,7*a*-dicarboxylate de méthyle 175aa' *E*



Formule brute: C₂₂H₃₂O₆Si

Huile incolore

M = 420 g.mol⁻¹

R_f = 0,68 (pentane/éther = 5/5)

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):

6,67	(d, <i>J</i> =5,6 Hz, 1H)	H6
6,15	(d, <i>J</i> =4 Hz, 1H)	H7
5,96-5,87	(m, 2H)	H2, H12
5,58	(dd, <i>J</i> =8,8 Hz, 15,2 Hz, 1H)	H11
5,44	(d, <i>J</i> =16,4 Hz, 1H)	H1a
5,11	(d, <i>J</i> =11,6 Hz, 1H)	H1b
4,99-4,91	(m, 2H)	H5, H10
3,76	(s, 3H)	CH ₃
3,51	(s, 3H)	CH ₃
1,60	(s, 3H)	H16
1,56	(s, 3H)	H15
1,54-1,52	(m, 2H)	H13
0,02	(s, 9H)	CH ₃

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): 171,5 ; 170,1 (CO) ; 144,7 ; 141,5 ; 135,9 (C2, C6, C7) ; 134,6 ; 124,9 (C11, C12) ; 115,2 (C1) ; 89,7 ; 83,6 ; 82,7 ; 82,4 (C3, C5, C8, C10) ; 80,6 ; 71,1 (C4, C9) ; 51,8 ; 51,5 (CH₃) ; 23,7 ; 21,8 (C15, C16) ; 15,3 (C13) ; -1,7 (C14)

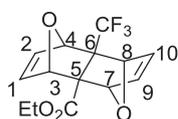
SM (TOF / m/z): 443 [M+Na⁺]

IR (entre deux faces de NaCl, cm⁻¹): 2924, 2360, 1740, 1440, 1278, 1201, 1061, 734

Composés 166, 178, 179

A 1,3 mL de furane (18 mmol ; 6 éq. ; M=68 ; d=0,936) placé dans un tube, 430 µL de ethyl 4,4,4-trifluorobut-2-ynoate (3 mmol ; 1 éq. ; M=166 ; d=1,162) sont additionnés. Le tube est scellé et placé 24 heures dans un bain d'huile à 50°C. Après refroidissement, le brut réactionnel est concentré pour éliminer le furane qui n'a pas réagi puis purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : pentane/éther = 7/3) pour fournir 105 mg (15 %) du composé **178**, 18 mg (2 %) du composé **179** et 688 mg (65 %) du composé **166**.

(1*S*,4*R*,4*aS*,8*aR*)-trifluorométhyl-1,4,4*a*,5,8,8*a*-hexahydro-1,4:5,8-diépoxy-naphthalène-4*a*-carboxylate d'éthyle **166**



Formule brute: C₁₄H₁₃F₃O₄

Solide blanc (F = 165 °C)

M = 302 g.mol⁻¹

R_f = 0,30 (pentane/éther = 4/6)

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):

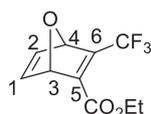
6,78	(d, J=4,8 Hz, 2H)	H1 et H9
6,54	(dd, J=2,8 Hz, 2,4 Hz, 2H)	H2 et H10
5,10	(s, 1H)	H3
4,93	(s, 1H)	H4
4,61	(s, 1H)	H7
4,49	(s, 1H)	H8
4,26-4,15	(m, 2H)	CH ₂
1,24	(t, J=7,2 Hz, 3H)	CH ₃

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): 161,7 (CO) ; 151,6 (CF₃) ; 143,7 (C1 et C2) ; 142,6 (C9 et C10) ; 85,0 (C3 et C4) ; 83,9 (C7 et C8) ; 61,7 (CH₂) ; 13,7 (CH₃)

SM (TOF / m/z): 325 [M+Na⁺]

IR (entre deux faces de NaCl, cm⁻¹): 3005, 1743, 1294, 1270, 1182, 1141, 945, 930, 834, 725

(1*S*,4*R*)- 3-(trifluorométhyl)-7-oxabicyclo[2.2.1]hepta-2,5-diène-2-carboxylate d'éthyle **178**



Formule brute: C₁₀H₉F₃O₃

Solide beige (139 °C)

M = 234 g.mol⁻¹

Rf = 0,72 (pentane/éther = 4/6)

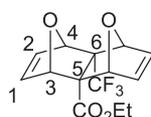
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):

7,27	(dd, <i>J</i> =2 Hz, 3,6 Hz, 1H)	H1
7,19	(dd, <i>J</i> =1,6 Hz, 3,8 Hz, 1H)	H2
5,68	(sl, 1H)	H3
5,64	(sl, 1H)	H4
4,33-4,20	(m, 2H)	CH ₂
1,29	(t, <i>J</i> =6,8 Hz, 3H)	CH ₃

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): 171,9 (CO) ; 136,9 (C2) ; 135,4 (C1) ; 126,9 (C5) ; 117,4 (CF₃) ; 96,9 (C3) ; 72,1 (C4) ; 60,9 (CH₂) ; 14,1 (CH₃)

SM (TOF / *m/z*): 235 [M+H⁺]

(1R,4S,5R,8S,8as)-trifluorométhyl-1,4,4a,5,8,8a-hexahydro-1,4:5,8-diépoxynaphthalène-4a-carboxylate d'éthyle 179



Formule brute: C₁₄H₁₃F₃O₄

Solide blanc (169 °C)

M = 302 g.mol⁻¹

Rf = 0,32 (pentane/éther = 4/6)

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):

6,72	(dd, <i>J</i> =4 Hz, 4,4 Hz, 2H)	H3
6,58	(d, <i>J</i> =5,6 Hz, 2H)	H4
5,13	(sl, 2H)	H1
5,08	(sl, 2H)	H2
4,10	(q, <i>J</i> =7,2 Hz, 2H)	CH ₂
1,22	(t, <i>J</i> =7,2 Hz, 3H)	CH ₃

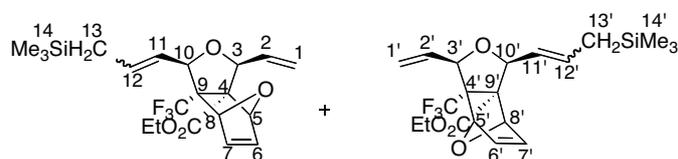
RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): 168,1 (CO) ; 120,0 (CF₃) ; 117,2 (C1 et C2) ; 84,4 (C3 et C4) ; 82,1 (C5 et C6) ; 60,8 (CH₂) ; 13,1 (CH₃)

SM (TOF / *m/z*): 325 [M+Na⁺]

Composés 180aa' et 181bb'

A une solution de 50 mg du tétracycle **166** (0,17 mmol ; 1 éq. ; M=302) dans 2 mL de dichlorométhane distillé, sont successivement ajoutés 7 mg de catalyseur de Grubbs I (8 μ mol ; 0,05 éq. ; M=823) et 26 μ L d'allyltriméthylsilane (0,17 mmol ; 1 éq. ; M=114 ; d=0,719). Le milieu est maintenu sous agitation à température ambiante pendant 2 heures. Le solvant est évaporé sous pression réduite, puis le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : pentane/éther = 9/1) pour fournir 20 mg (30 %) d'un mélange de deux régio-isomères **180** et **181** (*E/Z* = 1/1).

(1*R*,3*S*,3*aS*,7*aS*)-7*a*-(trifluorométhyl)-1-(3-(triméthylsilyl)prop-1-en-1-yl)-3-vinyl-1,3,3*a*,4,7,7*a*-hexahydro-4,7-époxyisobenzofuran-3*a*-carboxylate d'éthyle et (1*R*,3*S*,3*aS*,7*aS*)-7*a*-(trifluorométhyl)-3-(3-(triméthylsilyl)prop-1-en-1-yl)-1-vinyl-1,3,3*a*,4,7,7*a*-hexahydro-4,7-époxyisobenzofuran-3*a*-carboxylate d'éthyle **180** et **181**



Formule brute: C₂₀H₂₇F₃O₄Si

Huile

M = 416 g.mol⁻¹

R_f = 0,48 (pentane/éther = 9/1)

RMN 1H (400 MHz, CDCl₃):

6,78	(d, <i>J</i> =6 Hz, 1H)	H6, H6'
6,47	(s, 1H)	H7, H7'
6,01-5,91	(m, 2H)	H1, H1'
5,54-5,48	(m, 1H)	H2, H2'
5,50	(dd, <i>J</i> =7,6 Hz, 15,2 Hz, 1H)	H11, H11'
5,13	(d, <i>J</i> =20,4 Hz, 1H)	H12, H12'
4,89	(d, <i>J</i> =8 Hz, 2H)	H3, H3', H10, H10'
4,79	(d, <i>J</i> =6 Hz, 2H)	H5, H5', H8, H8'
4,20-4,13	(m, 2H)	CH ₂
1,61	(d, <i>J</i> =8,4 Hz, 2H)	H13
1,27	(t, <i>J</i> =7,2 Hz, 3H)	CH ₃
0,11	(s, 3H)	H14, H14'
0,09	(s, 6H)	H14, H14'

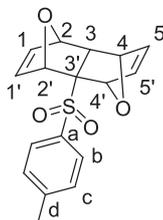
SM (TOF / *m/z*): 439 [MNa⁺]

Composés 146, 167, 183

A 242,4 mL de furane (2,33 mol ; 600 éq. ; M=68 ; d=0,936) placé dans un ballon, 1 g d'éthynyl *p*-tolyl sulfone (5 μ mol ; 1 éq. ; M=180) est additionné. Le ballon est placé 17 jours à température ambiante. Le brut réactionnel est ensuite filtré sur fritté pour fournir 650 mg

(37 %) du composé **167** sous forme de solide blanc. Le filtrat est ensuite purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : pentane/éther = 6/4) pour fournir 1,1 g (64 %) de **146** et 80 mg (6 %) de **183**.

(1R,4S,4aR)-4a-tosyl-1,4,4a,5,8,8a-hexahydro-1,4:5,8-diépoxy-naphthalène 146



Formule brute: C₁₇H₁₆O₄S

Solide blanc (F = 175°C)

M = 316 g.mol⁻¹

R_f = 0,25 (pentane/éther = 2/8)

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):

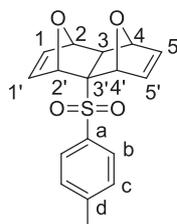
7,78	(d, J=8,4 Hz, 2H)	Hb
7,32	(d, J=8 Hz, 2H)	Hc
6,87	(d, J=7,2 Hz, 1H)	H1
6,58	(d, J=5,6 Hz, 1H)	H5
6,45	(d, J=7,2 Hz, 1H)	H1'
6,35	(d, J=7,6 Hz, 1H)	H5'
4,96	(s, 1H)	H2
4,78	(d, J=5,2 Hz, 1H)	H4
4,73	(s, 1H)	H2'
4,45	(s, 1H)	H4'
3,03	(d, J=4,8 Hz, 1H)	H3
2,04	(s, 3H)	CH ₃

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): 144,9 (Ca) ; 139,2 (C1) ; 138,7 (C5) ; 136,8 (C1') ; 136,3 (C5') ; 134,1 (Cd) ; 130,1 (Cc) ; 129,5 (Cb) ; 85,9 (C3') ; 81,7 (C2) ; 78,7 (C4) ; 78,6 (C2') ; 77,8 (C4') ; 55,8 (C3) ; 21,9 (CH₃)

SM (TOF / m/z): 317 [M+H⁺]

IR (entre deux faces de NaCl, cm⁻¹): 3001, 1594, 1287, 1140, 1030, 834, 577

(1R,4S,4aS,5R,8S)-4a-tosyl-1,4,4a,5,8,8a-hexahydro-1,4:5,8-diépoxy-naphthalène 167



Formule brute: C₁₇H₁₆O₄S

Solide blanc (F = 160°C)

M = 316 g.mol⁻¹

Rf = 0,1 (pentane/éther = 2/8)

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):

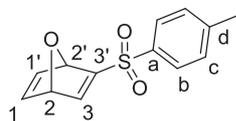
7,60	(d, J=8,4 Hz, 2H)	Hb
7,30	(d, J=8 Hz, 2H)	Hc
6,85	(d, J=7,2 Hz, 2H)	H1 et H5
6,50	(d, J=7,2 Hz, 2H)	H1' et H5'
5,27	(s, 2H)	H2 et H4
4,78	(s, 2H)	H2' et H4'
2,44	(s, 3H)	H3
2,07	(s, 1H)	CH ₃

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): 143,2 (Cd) ; 141,7 (C1' et C5') ; 137,6 (C1 et C5) ; 137,0 (Ca) ; 129,3 (Cc) ; 128,8 (Cb) ; 85,0 (C3') ; 82,7 (C2 et C2') ; 82,0 (C4 et C4') ; 60,0 (C3) ; 21,1 (CH₃)

SM (TOF / m/z): 317 [M+H⁺]

IR (entre deux faces de NaCl, cm⁻¹): 3013, 1595, 1290, 1143, 1029, 925, 588

(1R,4S)-2-tosyl-7-oxabicyclo[2.2.1]hepta-2,5-diène 183



Formule brute: C₁₃H₁₂O₃S

Huile

M = 248 g.mol⁻¹

Rf = 0,35 (pentane/éther = 2/8)

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):

7,77	(d, J=8 Hz, 2H)	Hb
7,62	(s, 1H)	H3
6,37	(d, J=8 Hz, 2H)	Hc
7,08	(d, J=6,8 Hz, 1H)	H1
7,06	(d, J=6,8 Hz, 1H)	H1'
5,64	(s, 1H)	H2
5,39	(s, 1H)	H2'
2,46	(s, 3H)	CH ₃

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): 160,1 (C3') ; 152,4 (C3) ; 145,3 (Cd) ; 144,1 (C1) ; 142,5 (C1') ; 135,9 (Ca) ; 130,4 (Cb) ; 128,3 (Cc) ; 84,4 (C2) ; 82,8 (C2') ; 22,0 (CH₃)

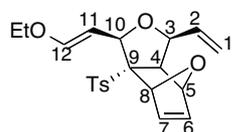
SM (TOF / m/z): 249 [M+H⁺]

IR (entre deux faces de NaCl, cm⁻¹): 3102, 1593, 1306, 1152, 875, 669, 592

Composés 147 E et Z

A une solution de 50 mg du tétracycle **146** (0,16 mmol ; 1 éq. ; M=316) dans 0,6 mL de dichlorométhane distillé, sont successivement ajoutés 5,8 mg de catalyseur de Grubbs II (6,8 μ mol ; 0,05 éq. ; M=849) et 73,2 μ L d'éthylvinyl éther (0,77 mmol ; 5 éq. ; M=72 ; d=0,754). Le milieu est maintenu sous agitation à température ambiante pendant 1 heure 30. Le solvant est évaporé sous pression réduite, puis le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : pentane/éther = 5/5) pour fournir 15,5 mg (25 %) de produit **147E** et 35 mg (57 %) de produit **147Z**.

(1*S*,3*R*,3*aR*,4*R*,7*S*,7*aS*)-((*E*)-2-éthoxyvinyl)-3*a*-tosyl-1-vinyl-1,3,3*a*,4,7,7*a*-hexahydro-4,7-époxyisobenzofurane **147E**



Formule brute: C₂₁H₂₄O₅S

Huile

M = 388 g.mol⁻¹

R_f = 0,28 (pentane/éther = 2/8)

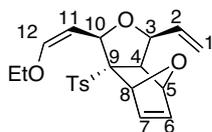
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):

7,70	(d, $J=8,3$ Hz, 2H)	Har
7,40	(d, $J=8,4$ Hz, 2H)	Har
6,79-6,69	(m, 1H)	H6
6,63-6,61	(m, 1H)	H7
5,90-5,52	(m, 3H)	H2, H11 et H12
5,41	(dd, $J=1,5$ Hz, 17,6 Hz, 1H)	H1a
5,37	(d, $J=1,5$ Hz, 17,6 Hz, 1H)	H1b
5,09	(s, 1H)	H5
4,94	(s, 1H)	H8
4,57	(d app., 2H)	H3 et H10
3,60	(m, 2H)	CH ₂
2,82	(d, $J=5,4$ Hz, 1H)	H4
2,48	(s, 3H)	CH ₃ Ts
1,16	(t, $J=7,1$ Hz, 3H)	CH ₃

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): 147,2 (C12) ; 138,0 (C7) ; 136,9 (C6) ; 134,2 (2 CAr) ; 133,2 (C11) ; 131,8 (2 CHAr) ; 131,5 (C2) ; 129,9 (2 CHAr) ; 120,0 (C1) ; 80,6 (C10, C3, C5, C8) ; 77,1 (C9) ; 55,7 (CH₂) ; 44,1 (C4) ; 30,8 (CH₃ Ts) ; 21,9 (CH₃)

SM (TOF / m/z): 389 [M+H⁺]

(1*S*,3*R*,3*aR*,4*R*,7*S*,7*aS*)-((*Z*)-2-éthoxyvinyl)-3*a*-tosyl-1-vinyl-1,3,3*a*,4,7,7*a*-hexahydro-4,7-époxyisobenzofurane **147Z**



Formule brute: C₂₁H₂₄O₅S

Huile

M = 388 g.mol⁻¹

R_f = 0,22 (pentane/éther = 2/8)

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):

7,79	(d, <i>J</i> =7,8 Hz, 2H)	Har
7,36	(d, <i>J</i> =7,8 Hz, 2H)	Har
6,69	(d app., 1H)	H6
6,67	(d app., 1H)	H7
6,07	(d, <i>J</i> =6 Hz, 1H)	H11
5,93	(d, <i>J</i> =6,7 Hz, 1H)	H12
5,55-5,53	(m, 1H)	H2
5,38	(dd, <i>J</i> =6,3 Hz, 17,4 Hz, 1H)	H1a
5,30	(dd, <i>J</i> =6,3 Hz, 17,4 Hz, 1H)	H1b
5,10	(s, 1H)	H5
4,96	(s, 1H)	H8
4,45	(d app., 2H)	H3 et H10
3,82	(m, 2H)	CH ₂
2,82	(d, <i>J</i> =5,3 Hz, 1H)	H4
2,48	(s, 3H)	CH ₃ Ts
1,16	(t, <i>J</i> =7,6 Hz, 3H)	CH ₃

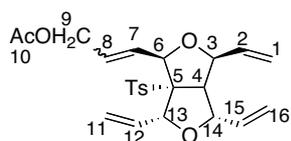
RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): 149,9 (C12) ; 144,8 (C2) ; 137,8 (C7) ; 136,3 (C6) ; 135,4 (2C_{Ar}) ; 129,5 (2CH_{Ar}) ; 129,2 (2CH_{Ar}) ; 118,4 (C1) ; 90,0 (C11) ; 80,6 (C8) ; 80,3 (C5) ; 80,0 (C3) ; 79,2 (C10) ; 74,6 (C9) ; 68,3 (CH₂) ; 55,4 (C4) ; 21,7 (CH₃ Ts) ; 15,2 (CH₃)

SM (TOF / *m/z*): 411 [M+Na⁺]

Composés 184b et 184c

A une solution de 50 mg du tétracycle **146** (0,16 mmol ; 1 éq. ; M=316) dans 1 mL de dichlorométhane distillé, sont successivement ajoutés 5,8 mg de catalyseur de Grubbs II (8 μmol ; 0,05 éq. ; M=849) et 82,6 μL d'allylacétate (0,77 mmol ; 5 éq. ; M=100 ; d=0,928). Le milieu est maintenu sous agitation à température ambiante pendant 12 heures. Le solvant est évaporé sous pression réduite, puis le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : pentane/éther = 7/3) pour fournir 14 mg (20 %) de **184b** (*E/Z* = 1/4), et 50 mg (60 %) de **184c** (*E/Z* = 1/4).

3-((1*R*,3*S*,4*S*,6*R*,6*aR*)-6*a*-tosyl-3,4,6-trivinylhexahydrofuro[3,4-*c*]furan-1-yl)allyl acétate **184b**



Formule brute: C₂₄H₂₈O₆S

Huile

M = 444 g.mol⁻¹

R_f = 0,66 (pentane/éther = 5/5)

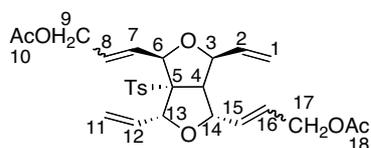
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):

7,82	(d, <i>J</i> =8Hz, 2H)	Har
7,36	(d, <i>J</i> =6,7 Hz, 2H)	Har
6,02-5,65	(m, 3H)	H2, H12, H15
5,56-5,43	(m, 2H)	H7, H8
5,38-5,25	(m, 2H)	H11a, H11b
5,20-5,12	(m, 4H)	H1a, H1b, H16a, H16b
4,55	(dd, <i>J</i> =5,2 Hz, 17,6 Hz, 2H)	H6, H13
4,25	(dd, <i>J</i> =6 Hz, 16,4 Hz, 2H)	H3, H14
4,21-4,05	(m, 2H)	H9
3,26	(dd, <i>J</i> =6,8 Hz, 14 Hz, 1H)	H4
2,47	(s, 3H)	CH ₃ Ts
2,09	(s, 3H)	CH ₃ Ac

SM (TOF / *m/z*): 467 [M+Na⁺]

IR (entre deux faces de NaCl, cm⁻¹): 2923, 1733, 1595, 1373, 1144, 930, 707

((1*S*,3*R*,3*aR*,4*R*,6*S*)-3*a*-tosyl-3,6-divinylhexahydrofuro[3,4-*c*]furan-1,4-diyl)bis(prop-2-ène-3,1-diyl) diacétate **184c**



Formule brute: C₂₇H₃₂O₈S

Huile

M = 516 g.mol⁻¹

R_f = 0,52 (pentane/éther = 5/5)

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):

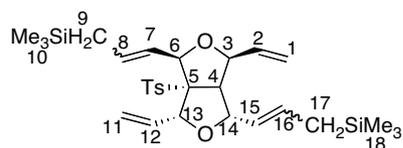
7,82	(d, <i>J</i> =8 Hz, 2H)	Har
7,37	(d, <i>J</i> =7,6 Hz, 2H)	Har
5,82-5,75	(m, 3H)	H2, H12
5,45-5,40	(m, 3H)	H7, H8
5,41-5,12	(m, 3H)	H15, H16
5,05-4,98	(m, 6H)	H1, H11
4,63-4,50	(m, 3H)	H13, H6
4,32	(m, 2,5H)	H3, H14
4,11	(d, <i>J</i> =17 Hz, 1,5H)	H17
4,05	(d, <i>J</i> =17 Hz, 1H)	H9
3,12	(d, <i>J</i> =8 Hz, 1H)	H4
2,48	(s, 3H)	CH ₃ Ts
2,05	(s, 3H)	H10 ou H18
2,00	(s, 3H)	H10 ou H18

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): 170,8 ; 170,7 (CO) ; 145,5 ; 135,3 ; 135,1 ; 134,4 ; 131,3 (C7, C8, C15, C16) ; 130,7 ; 130,6 (C2, C12) ; 129,9 ; 129,6 ; 129,4 ; 128,1 ; 127,3 ; 125,2 ; 124,9 (CHAr) ; 118,5 ; 118,1 (C1, C11) ; 85,2 ; 84,8 ; 80,7 ; 80,1 ; 79,9 (C3, C6, C9, C13, C14, C17) ; 63,9 ; 63,8 (C5) ; 61,6 ; 61,3 ; 60,5 ; 59,3 (C4) ; 21,7 (CH₃) ; 20,9 (CH₃)

SM (TOF / *m/z*): 539 [M+Na⁺]

IR (entre deux faces de NaCl, cm⁻¹): 2923, 1739, 1596, 1302, 1232, 1145, 1032, 663

(((1*S*,3*R*,3*aR*,4*R*,6*S*)-3*a*-tosyl-3,6-divinylhexahydrofuro[3,4-*c*]furan-1,4-diyl)bis(prop-2-ène-3,1-diyl)bis(triméthylsilane) 185c



A une solution de 50 mg du tétracycle **146** (0,16 mmol ; 1 éq. ; M=316) dans 1 mL de dichlorométhane distillé, sont successivement ajoutés 5,8 mg de catalyseur de Grubbs II (8 μmol ; 0,05 éq. ; M=849) et 122 μL d'allyltriméthylsilane (0,77 mmol ; 5 éq. ; M=114 ; d=0,719). Le milieu est maintenu sous agitation à température ambiante pendant 12 heures. Le solvant est évaporé sous pression réduite, puis le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : pentane/éther = 9/1) pour fournir 70 mg (80 %) de **185c** (*E/Z* = 1/9).

Formule brute: C₂₉H₄₄O₄SSi₂

Huile

M = 544 g.mol⁻¹

R_f = 0,71 (pentane/éther = 5/5)

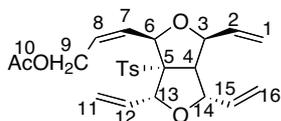
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):

7,82	(d, <i>J</i> =8,4 Hz, 2H)	Har
7,33	(d, <i>J</i> =6,8 Hz, 2H)	Har
6,28	(m, 2H)	H2, H12
5,81-5,71	(m, 2H)	H7, H8
5,69-5,55	(m, 1H)	H15, H16
5,42-5,15	(m, 5H)	H1, H11
4,98	(dd, <i>J</i> =8 Hz, 15,2 Hz, 1H)	H13
4,39	(d, <i>J</i> =5,2 Hz, 1H)	H6
4,22	(dd, <i>J</i> =5,6 Hz, 6,2 Hz, 1H)	H3
4,06	(dd, <i>J</i> =8 Hz, 17,6 Hz, 1H)	H14
3,19	(dd, <i>J</i> =6 Hz, 14 Hz, 1H)	H4
1,89-1,29	(m, 5H)	H9, H17
0,08-0,02	(sl, 18H)	H10, H18

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): 145,1 ; 144,9 ; 144,8 ; 136,1 ; 130,7 (C2, C12, CAr) ; 130,6 ; 129,5 ; 129,4 ; 129,3 (C7, C8, C15, C16) ; 126,4 (CHAr) ; 120,2 ; 118,7 ; 118,6 (C1, C11) ; 85,6 ; 84,5 ; 82,7 ; 81,8 ; 81,6 ; 80,3 ; 80,2 (C3, C6, C13, C14) ; 60,5 (C5) ; 59,6 ; 58,6 (C4) ; 23,6 ; 23,2 ; 22,9 ; 21,6 ; 20,1 (C9, C17) ; -1,8 ; -1,7 (C10, C18)

SM (TOF / *m/z*): 567 [M+Na⁺]

(*Z*)-3-((1*R*,3*S*,4*S*,6*R*,6*aR*)-6*a*-tosyl-3,4,6-trivinylhexahydrofuro[3,4-*c*]furan-1-yl)allyl acétate **184b Z**



A une solution de 16 mg de **147Z** (41 μmol ; 1 éq. ; M=388) dans 1 mL de dichlorométhane distillé, sont successivement ajoutés 1,8 mg de catalyseur de Grubbs II (2,10 μmol ; 0,05 éq. ; M=849) et 8,9 μL d'allylacétate (0,08 mmol ; 2 éq. ; M=100 ; d=0,928). Le milieu est maintenu sous agitation à température ambiante pendant 12 heures. Le solvant est évaporé sous pression réduite, puis le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : pentane/éther = 7/3) pour fournir 11 mg (60 %) de **184b** de configuration *Z*.

Formule brute: C₂₄H₂₈O₆S

Huile

M = 444 g.mol⁻¹

R_f = 0,65 (pentane/éther = 5/5)

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):

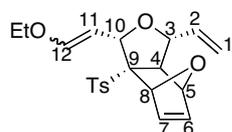
7,81	(d, <i>J</i> =8,4 Hz, 2H)	Har
7,38	(d, <i>J</i> =8,8 Hz, 2H)	Har
5,86	(ddd, <i>J</i> =5,6 Hz, 6 Hz, 11,6 Hz, 2H)	H2, H15
5,75-5,62	(m, 1H)	H12
5,35	(d, <i>J</i> =17,2 Hz, 2H)	H11
5,27	(d, <i>J</i> =7,8 Hz, 2H)	H7, H8
5,19	(d, <i>J</i> =8,4 Hz, 4H)	H1, H16
4,64	(dd, <i>J</i> =7,8 Hz, 8,4 Hz, 2H)	H6, H13
4,29	(d, <i>J</i> =6 Hz, 2H)	H3, H14
4,19	(dd, <i>J</i> =8,4 Hz, 14,4 Hz, 1H)	H9a
4,12	(dd, <i>J</i> =7,6 Hz, 14,8 Hz, 1H)	H9b
3,25	(dd, <i>J</i> =6,4 Hz, 8 Hz, 1H)	H4
2,47	(s, 3H)	CH ₃ Ts
2,08	(s, 3H)	H10

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): 171,5 (CO) ; 146,5 ; 135,9 ; 134,9 (CAr) ; 131,8 (C7, C8) ; 131,0 ; 129,9 ; 127,9 (C2, C12, C15) ; 119,1 (C11) ; 118,2 (C1, C16) ; 84,0 (C9) ; 81,0 ; 80,8 (C6, C13) ; 80,7 ; 80,6 (C3, C14) ; 64,1 (C5) ; 60,2 (C4) ; 30,3 (CH₃ Ts) ; 21,6 (CH₃)

SM (TOF / *m/z*): 467 [M+Na⁺]

IR (entre deux faces de NaCl, cm⁻¹): 2923, 1733, 1595, 1373, 1144, 930, 707

(1*R*,3*S*,3*aR*,4*R*,7*S*,7*aS*)-2-ethoxyvinyl-3*a*-tosyl-1-vinyl-1,3,3*a*,4,7,7*a*-hexahydro-4,7-époxyisobenzofurane **186 *E* et *Z***



A une solution de 50 mg du tétracycle **167** (0,16 mmol ; 1 éq. ; M=316) dans 2 mL de dichlorométhane distillé, sont successivement ajoutés 5,8 mg de catalyseur de Grubbs II (8 μmol ; 0,05 éq. ; M=849) et 73,2 μL d'éthylvinyl éther (0,77 mmol ; 5 éq. ; M=72 ; d=0,754). Le milieu est maintenu sous agitation à température ambiante pendant 12 heures. Le solvant est évaporé sous pression réduite, puis le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : pentane/éther = 8/2) pour fournir 37 mg (60 %) de **186** (*E/Z* = 1/4).

Formule brute: C₂₁H₂₄O₅S

Huile

M = 388 g.mol⁻¹

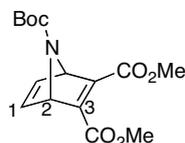
R_f = 0,32 (pentane/éther = 8/2)

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):

7,68	(d, <i>J</i> =8,4 Hz, 2H)	Har
7,30	(d, <i>J</i> =8,4 Hz, 2H)	Har
6,42	(d, <i>J</i> =5,6 Hz, 1H)	H6
6,40	(d, <i>J</i> =5,6 Hz, 1H)	H7
6,05-5,96	(m, 2H)	H11, H12
5,37	(d, <i>J</i> =17,2 Hz, 2H)	H1a, H1b
5,26	(m, 1H)	H2
5,19	(s, 1H)	H8
5,04	(d app., 1H)	H5
4,34	(d app., 1H)	H3
4,16	(d app., 1H)	H10
3,82-3,73	(m, 2H)	CH ₂
2,93	(d, <i>J</i> =6,8 Hz, 1H)	H4
2,44	(s, 3H)	CH ₃ Ts
1,22	(t, <i>J</i> = 6,8 Hz, 3H)	CH ₃

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): 148,2; 144,6 (C12) ; 138,6 ; 137,9 (C7) ; 136,7 ; 136,1 ; 134,9 (2 CAr) ; 133,7 ; 133,1 (C11) ; 130,1 (C2) ; 129,1 (2 CHAr) ; 117,9 (C1) ; 86,6 ; 83,3 ; 83,0 ; 81,3 (C3, C5, C8, C10) ; 79,0 (C9) ; 59,1 (CH₂) ; 44,6 (C4) ; 30,6 (CH₃ Ts) ; 21,9 (CH₃)

SM (TOF / *m/z*): 411 [M+Na⁺]

(1*R*,4*S*)-7-*tert*-butyl 2,3-7-azabicyclo[2.2.1]hepta-2,5-diène-2,3,7-tricarboxylate de méthyle 188

A une solution de 6 mL de pyrrole protégé (37 mmol ; 6 éq. ; M=167) dans 4 mL d'éther, 0,7 mL d'acétylène dicarboxylate de méthyle (6 mmol ; 1 éq. ; M=142 ; d=1,156) sont additionnés. Le milieu réactionnel est laissé sous agitation 6 jours à 60 °C dans un bain d'huile. Après refroidissement, le brut réactionnel est concentré puis purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : pentane/éther = 95/5) pour fournir 1,1 g (60 %) de **188**.

Formule brute: C₁₅H₁₉O₆

Huile

M = 309 g.mol⁻¹

R_f = 0,65 (pentane/éther = 9/1)

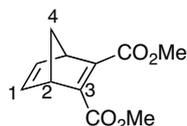
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):

5,47	(sl, 2H)	H1
4,98	(sl, 2H)	H2
3,79	(s, 6H)	CH ₃
1,42	(s, 9H)	H Boc

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): 160,2 (CO ester) ; 152,9 (CO Boc) ; 150,1 (C3) ; 142,4 (C1) ; 80,2 (Cq Boc) ; 66,4 (C2) ; 52,1 (CH₃ ester) ; 28,5 (CH₃ Boc)

SM (TOF / *m/z*): 310 [M+H⁺]

(1*R*,4*S*)-bicyclo[2.2.1]hepta-2,5-diène-2,3-dicarboxylate de méthyle 192



A 9,5 g de dicyclopentadiène fraîchement craqué (146 mmol ; 6 éq. ; M=66) placé dans un tube scellé, 3 mL d'acétylène dicarboxylate de méthyle (24 mmol ; 1 éq. ; M=142 ; d=1,156) sont ajoutés. Le tube est scellé et placé 16 heures dans un bain d'huile à 100°C. Après refroidissement, le brut réactionnel est concentré puis lavé à l'acétate d'éthyle pour fournir 4,0 g (80 %) du composé **192**.

Formule brute: C₁₁H₁₂O₄

Huile jaune

M = 208 g.mol⁻¹

Rf = 0,88 (pentane/éther = 1/9)

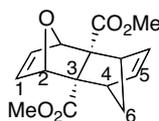
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):

5,60	(dd, <i>J</i> =1,6 Hz, 2 Hz, 2H)	H1
3,82	(s, 6H)	CH ₃
2,87	(m, 2H)	H2
2,08-2,03	(m, 1H)	H4a
1,89-1,84	(m, 1H)	H4b

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): 160,4 (CO) ; 158,5 (C3) ; 142,4 (C1) ; 84,3 (C2) ; 68,6 (C4) ; 52,5 (CH₃)

SM (TOF / *m/z*): 209 [M+H⁺]

(1*R*,4*S*,4*aS*,8*aR*)-1,4,4*a*,5,8,8*a*-hexahydro-1,4-époxy-5,8-méthanonaphthalène-4*a*,8*a*-dicarboxylate de méthyle 193



A 160 mg de 7-oxabicyclo[2.2.1]hepta-2,5-diene-2,3-dicarboxylate de méthyle **134** (0,76 mol ; 1 éq. ; M=210), 150 mg de cyclopentadiène fraîchement craqué (2,28 mmol ; 1 éq. ; M=66) sont additionnés. Le milieu réactionnel est placé 16 heures dans un bain d'huile à 100°C. Après refroidissement, le brut réactionnel est concentré sous pression réduite puis purifié par

chromatographie sur gel de silice (éluant : pentane/éther = 9/1) pour fournir 100 mg (47 %) de **193**.

Formule brute: C₁₅H₁₆O₅

Huile

M = 276 g.mol⁻¹

Rf = 0,21 (pentane/éther = 9/1)

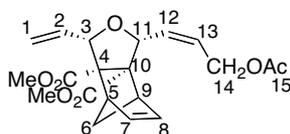
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):

6,62	(s, 2H)	H1
6,19	(s, 2H)	H5
4,83	(s, 2H)	H2
3,68	(s, 6H)	CH ₃
3,20	(s, 2H)	H4
2,46	(d, <i>J</i> =8,8 Hz, 1H)	H6a
1,63	(d, <i>J</i> =8,8 Hz, 1H)	H6b

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): 173,0 (CO) ; 138,3 (C1) ; 135,4 (C5) ; 81,0 (C2) ; 68,6 (C3) ; 53,5 (C4) ; 51,6 (CH₃) ; 50,1 (C6)

SM (TOF / *m/z*): 299 [M+Na⁺]

(1*R*,3*S*,3*aS*,4*R*,7*S*,7*aR*)-((*Z*)-3-acétoxyprop-1-èn-1-yl)-3-vinyl-1,3,3*a*,4,7,7*a*-hexahydro-4,7-méthanoisobenzofuran-3*a*,7*a*-dicarboxylate de méthyle **194a**



A une solution de 200 mg du tétracycle **193** (0,72 mmol ; 1 éq. ; M=276) dans 4 mL de dichlorométhane distillé, sont successivement ajoutés 30 mg de catalyseur de Grubbs I (36 μmol ; 0,05 éq. ; M=823) et 0,08 mL d'allylacétate (0,72 mmol ; 1 éq. ; M=100 ; d=0,928). Le milieu est maintenu sous agitation à température ambiante pendant 12 heures. Le solvant est évaporé sous pression réduite, puis le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : pentane/éther = 8/2) pour fournir 162 mg (60 %) de **194a** (*E/Z* = 7/3).

Formule brute: C₂₀H₂₄O₇

Huile

M = 376 g.mol⁻¹

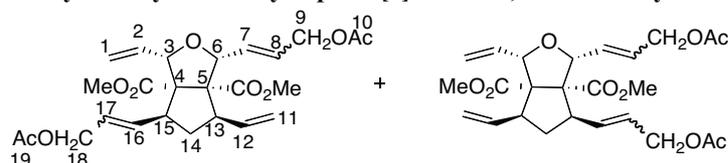
Rf = 0,67 (pentane/éther = 8/2)

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):

6,55-6,53	(m, 2H)	H7, H8
5,98	(ddd, <i>J</i> =6,8 Hz, 10 Hz, 16,4 Hz, 1H)	H2
5,72	(dd, <i>J</i> =6,8 Hz, 7,4 Hz, 2H)	H12, H13
5,01	(d, <i>J</i> =19,8 Hz, 2H)	H1a, H1b
4,61-4,56	(m, 2H)	H3, H11
3,68	(d, <i>J</i> =5,2 Hz, 2H)	H14
3,65	(s, 6H)	CH ₃
3,48-3,38	(m, 2H)	H5, H9
2,19-2,17	(m, 2H)	H6a, H6b
2,07	(s, 3H)	H15

SM (TOF / *m/z*): 399 [M+Na⁺]SMHR calculée pour C₂₀H₂₄O₇Na [M+Na⁺] = 399,1420 ; observée : 399,1422

(1*R*,3*S*,3*aS*,4*S*,6*R*,6*aR*)-1,4-bis(3-acétoxyprop-1-èn-1-yl)-3,6-divinylhexahydro-1*H*-cyclopenta[*c*]furan-3*a*,6*a*-dicarboxylate de méthyle et (1*R*,3*S*,3*aS*,4*S*,6*R*,6*aR*)-1,6-bis(3-acétoxyprop-1-èn-1-yl)-3,4-divinylhexahydro-1*H*-cyclopenta[*c*]furan-3*a*,6*a*-dicarboxylate de méthyle **194bb'**



A une solution de 50 mg du tétracycle **193** (0,18 mmol ; 1 éq. ; M=276) dans 1 mL de dichlorométhane distillé, sont successivement ajoutés 7,5 mg de catalyseur de Grubbs I (9,5 μmol ; 0,05 éq. ; M=823) et 42 μL d'allylacétate (0,39 mmol ; 2 éq. ; M=100 ; d=0,928). Le milieu est maintenu sous agitation à température ambiante pendant 12 heures. Le solvant est évaporé sous pression réduite, puis le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : pentane/éther = 8/2) pour fournir 6,7 mg (10 %) de produit mono-ouvert **194a** (*E/Z* = 7/3) et 52 mg (60 %) de produit bisouvert **194bb'** (*E/Z* = 7/3).

Formule brute: C₂₅H₃₂O₉

Huile

M = 476 g.mol⁻¹**Rf** = 0,44 (pentane/éther = 8/2)**RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):**

6,05-5,85	(m, 4H)	H2, H12
5,83-5,63	(m, 8H)	H7, H8, H16, H17
5,39-5,19	(m, 4H)	H1
4,81-4,71	(m, 4H)	H11
4,60-4,42	(m, 8H)	H9
4,21-4,08	(m, 4H)	H3, H6
3,63	(s, 6H)	CH ₃ ester
3,60	(s, 6H)	CH ₃ ester
3,48-3,23	(m, 4H)	H13, H15
2,09	(s, 6H)	H10
2,05	(s, 6H)	H19
1,96-1,86	(m, 4H)	H14a, H14b

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): 172,2 ; 172,1 ; 170,7 ; 170,5 (CO) ; 135,4; 135,3 (C2, C12) ; 134,1 ; 132,7 ; 132,6 ; 130,5 ; 130,4 ; 128,1 ; 125,5 (C7, C8, C16, C17) ; 118,5 ; 118,4 ; 117,3 ; 117,1 (C1, C11) ; 82,5 ; 81,4 ; 81,2 ; 70,9 ; 70,8 (C3, C6, C9, C18); 64,6 ; 64,4 (C4, C5) ; 51,8 ; 51,7 (CH₃) ; 48,5 ; 48,3 (C14) ; 34,3 ; 31,1 (C13, C15); 20,9 ; 20,7 (C10, C19)

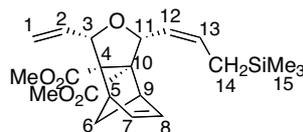
SM (TOF / m/z): 499 [M+Na⁺]

SMHR calculé pour C₂₅H₃₂O₉Na [M+Na⁺] = 499,1944, observée : 499,1937

Composés 195a 195bb'

A une solution de 200 mg du tétracycle **193** (0,72 mmol ; 1 éq. ; M=276) dans 6 mL de dichlorométhane distillé, sont successivement ajoutés 30 mg de catalyseur de Grubbs I (36 μmol ; 0,05 éq. ; M=823) et 290 μL d'allyltriméthylsilane (1,44 mmol ; 2 éq. ; M=114 ; d=0,719). Le milieu est maintenu sous agitation à température ambiante pendant 15 heures. Le solvant est évaporé sous pression réduite, puis le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : pentane/éther = 9/1) pour fournir 10 mg (4 %) du produit mono-ouvert **195a Z** et 32 mg (11 %) **195a** (*E/Z* = 1/4), ainsi que 145 mg (45 %) du produit bis-ouvert **195** sous la forme d'un mélange de deux régio-isomères **b** et **b'** (*E/Z* = 1/4).

(1R,3S,3aS,4R,7S,7aR)-1-(3-(triméthylsilyl)prop-1-èn-1-yl)-3-vinyl-1,3,3a,4,7,7a-hexahydro-4,7-méthanoisobenzofuran-3a,7a-dicarboxylate de méthyle 195a Z



Formule brute: C₂₁H₃₀O₅Si

Huile

M = 390 g.mol⁻¹

R_f = 0,21 (pentane/éther = 8/2)

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):

5,98	(s, 1H)	H7
5,91	(s, 1H)	H8
6,05	(ddd, <i>J</i> =7,2 Hz, 10,8 Hz, 17,6 Hz, 1H)	H2
5,62-5,57	(m, 1H)	H12
5,51-5,48	(m, 1H)	H13
5,15	(dd, <i>J</i> =10,4 Hz, 18,4 Hz, 1H)	H1a
5,10	(s app, 1H)	H1b
4,24-4,21	(m, 1H)	H3
4,14-4,11	(m, 1H)	H11
3,69	(s, 3H)	CH ₃ ester
3,67	(s, 3H)	CH ₃ ester
3,32-3,30	(m, 2H)	H5 et H9
2,29	(dd, <i>J</i> =8,8 Hz, 19Hz, 1H)	H6a
1,92	(dd, <i>J</i> =8,8 Hz, 19Hz, 1H)	H6b
1,49	(dd, <i>J</i> =7,6 Hz, 18 Hz, 2H)	H14
0,08	(s, 3H)	H15
0,02	(s, 6H)	H15

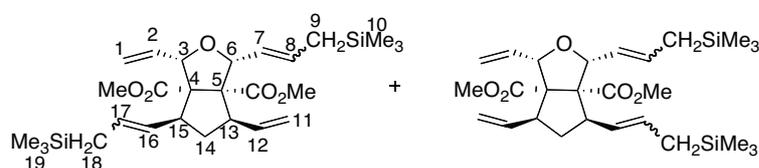
RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): 172,8 ; 172,7 (CO) ; 139,0 ; 138,6 ; 138,1 (C7, C8) ; 136,5 ; 136,4 (C2) ; 132,1 (C12) ; 129,6 (C13) ; 125,6 (C1) ; 85,9 ; 84,8 ; 79,9 ; 74,5 ; 74,3 (C3, C11, C5, C9) ; 54,4 ; 51,8 (C4, C10) ; 51,7 ; 50,1 (CH₃) ; 49,8 ; 49,7 ; 49,4 (C6) ; 23,0 (C14) ; -1,8 ; -1,7 (C15)

SM (TOF / m/z): 391 [M+H⁺]

SMHR calculée pour C₂₁H₃₁O₅Si [M+H⁺] = 391,1933, observée : 391,1937

IR (entre deux faces de NaCl, cm⁻¹): 2952, 1735, 1433, 1068, 855

(1R,3S,3aS,4S,6R,6aR)-1,4-bis(3-(triméthylsilyl)prop-1-èn-1-yl)-3,6-divinylhexahydro-1H-cyclopenta[c]furan-3a,6a-dicarboxylate de méthyle et (1R,3S,3aS,4S,6R,6aR)-1,6-bis(3-(triméthylsilyl)prop-1-èn-1-yl)-3,4-divinylhexahydro-1H-cyclopenta[c]furan-3a,6a-dicarboxylate de méthyle 195bb'



Formule brute: C₂₇H₄₄O₅Si₂

Huile

M = 504 g.mol⁻¹

Rf = 0,45 (pentane/éther = 8/2)

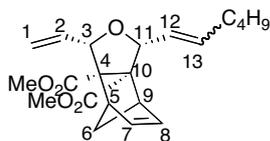
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):

6,29-6,11	(m, 2H)	H2
6,09-5,93	(m, 2H)	H7, H8
5,78-5,66	(m, 2H)	H16, H17
5,58-5,47	(m, 1H)	H2
5,44-5,40	(m, 2H)	H11
5,35-5,25	(m, 2H)	H1a, H1b
4,17	(d, J=7,6 Hz, 1H)	H3
4,08	(dd, J=8,4 Hz, 10,8 Hz, 1H)	H6
3,65	(s, 3H)	CH ₃
3,62	(s, 3H)	CH ₃
3,39-3,30	(m, 1H)	H13
3,24-3,16	(m, 1H)	H15
2,03-1,84	(m, 1H)	H14a
1,60-1,54	(m, 1H)	H14b
1,52-1,47	(m, 3H)	H9, H18
0,04-0,02	(sl, 18H)	CH ₃

SM (TOF / m/z): 505 [M+H⁺]

SMHR calculée pour C₂₇H₄₈O₅Si₂ [M+H₂O] = 522,3071, observée : 522,3052

(1*R*,3*S*,3*aS*,4*R*,7*S*,7*aR*)-1-(hex-1-èn-1-yl)-3-vinyl-1,3,3*a*,4,7,7*a*-hexahydro-4,7-méthanoisobenzofuran-3*a*,7*a*-dicarboxylate de méthyle **196a**



A une solution de 50 mg du tétracycle **193** (0,18 mmol ; 1 éq. ; M=276) dans 1,5 mL de dichlorométhane distillé, sont successivement ajoutés 7,5 mg de catalyseur de Grubbs I (9 μ mol ; 0,05 éq. ; M=823) et 49,3 μ L d'hexène (0,39 mmol ; 2 éq. ; M=84 ; d=0,673). Le milieu est maintenu sous agitation à température ambiante pendant 15 heures. Le solvant est évaporé sous pression réduite, puis le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : pentane/éther = 95/5) pour fournir 39 mg (60 %) du produit mono-ouvert **196** (*E/Z* = 7/3).

Formule brute: C₂₁H₂₈O₅

Huile

M = 360 g.mol⁻¹

Rf = 0,61 (pentane/éther = 8/2)

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):

6,61	(d, <i>J</i> =1,6 Hz, 1H)	H7 <i>E</i>
6,54	(d, <i>J</i> =1,6 Hz, 2H)	H8 <i>E</i>
6,49	(d, <i>J</i> =1,6 Hz, 1H)	H7 <i>Z</i>
6,46	(d, <i>J</i> =1,6 Hz, 1H)	H8 <i>Z</i>
6,05-5,96	(m, 2H)	H2
5,59-5,51	(m, 2H)	H12 <i>E</i> , H13 <i>E</i>
5,44	(t, <i>J</i> =10 Hz, 1,5H)	H12 <i>Z</i> , H13 <i>Z</i>
5,31-5,12	(m, 4H)	H1a, H1b, <i>Z</i> et <i>E</i>
5,02	(d, <i>J</i> =10 Hz, 2H)	H3, H11
3,68	(s, 3H)	CH ₃
3,64	(s, 3H)	CH ₃
3,44-3,41	(m, 4H)	H5, H9
2,16-2,11	(m, 2H)	H6a
1,92-1,80	(m, 2H)	H6b
1,41-1,22	(m, 10H)	(C ₄ H ₉)

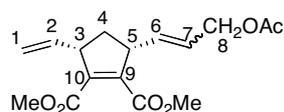
RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): 173,5 ; 173,4 ; 173,2 ; 173,0 (CO) ; 138,4 ; 137,9 ; 137,6 ; 137,3 (C7, C8) ; 136,8 (C2) ; 133,8 ; 127,9 ; 127,8 (C12, C13) ; 117,3 (C1) ; 82,5 ; 82,4 ; 82,3 ; 82,1 (C3, C11) ; 70,3 ; 70,1 (C4, C10) ; 69,8 ; 69,6 (C5, C9) ; 52,3 ; 52,2 ; 51,9 (CH₃) ; 49,6 ; 49,5 ; 49,1 (C6) ; 44,4 ; 38,7 ; 36,8 ; 32,7 ; 32,3 ; 31,9 ; 27,8 ; 22,7 ; 22,5 ; 14,3 ; 14,2 (C₄H₉)

SM (TOF / *m/z*): 383 [M+Na⁺]

Composés 197 et 198

A une solution de 663 mg du bicyclic **192** (3,18 mmol ; 1 éq. ; M=208) dans 15 mL de dichlorométhane distillé, sont successivement ajoutés 131 mg de catalyseur de Grubbs I (0,16 mmol ; 0,05 éq. ; M=823) et 687 μ L d'allylacétate (6,37 mmol ; 2 éq. ; M=100 ; d=0,928). Le milieu est maintenu sous agitation à température ambiante pendant 15 heures. Le solvant est évaporé sous pression réduite, puis le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant pentane/éther = 8/2) pour fournir 489 mg (50 %) de **197** (*E/Z* = 7/3) et 52 mg (7 %) de **198**.

(3*R*,5*S*)- 3-(2-acétoxyvinyl)-5-vinylcyclopent-1-ène-1,2-dicarboxylate de méthyle **197**



Formule brute: C₁₆H₂₀O₆

Huile

M = 308 g.mol⁻¹

R_f = 0,41 (pentane/éther = 5/5)

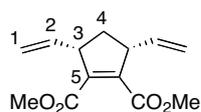
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) :

5,71-5,68	(m, 2H)	H6, H7 <i>Z</i>
5,64-5,60	(m, 2H)	H6, H7 <i>E</i>
5,00	(m, 1,5H)	H1a
4,97	(m, 1,5H)	H1b
4,58	(ddd, <i>J</i> =6,4 Hz, 6,8 Hz, 1,4H)	H2
4,42-4,37	(m, 3H)	H8
3,63	(s, 4H)	CH ₃ ester
3,62	(s, 4,5H)	CH ₃ ester
3,58-3,54	(m, 3H)	H3, H5
2,48-2,46	(m, 1,2H)	H4a
1,94-1,92	(m, 1,2H)	H4b
1,50	(s, 4,5H)	CH ₃

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): 170,4 (CO Ac *E*) ; 170,3 (CO Ac *Z*) ; 165,3 (CO *E*) ; 165,2 (CO *Z*) ; 164,9 (CO *Z*) ; 164,6 (CO *E*) ; 143,4 (C9 *E*) ; 142,6 (C9 *Z*) ; 141,0 (C10 *E*) ; 140,3 (C10 *Z*) ; 138,2 (C2 *Z*) ; 138,1 (C2 *E*) ; 135,0 (C6 *Z*) ; 134,7 (C6 *E*) ; 125,3 (C7 *Z*) ; 124,6 (C7 *E*) ; 116,0 (C1 *E*) ; 115,9 (C1 *Z*) ; 65,6 (C8 *Z*) ; 64,2 (C8 *E*) ; 51,8 (2 CH₃ ester *E* et *Z*) ; 50,2 (C4 *E*) ; 48,4 (C4 *Z*) ; 43,9 (C3) ; 37,1 (C5 *E*) ; 36,6 (C5 *Z*) ; 20,7 (CH₃)

SM (TOF / *m/z*): 309 [M+H⁺]

(3*R*,5*S*)-3,5-divinylcyclopent-1-ène-1,2-dicarboxylate de méthyle 198



Formule brute: C₁₃H₁₆O₄

Huile

M = 236 g.mol⁻¹

R_f = 0,32 (pentane/éther = 5/5)

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):

5,83	(ddd, <i>J</i> =7,3 Hz, 10,3 Hz, 17,6 Hz, 2H)	H2
5,12	(d, <i>J</i> =17,2 Hz, 2H)	H1a
5,06	(d, <i>J</i> =17,4 Hz, 2H)	H1b
3,77	(s, 6H)	CH ₃ ester
3,66-3,63	(m, 2H)	H4a et H4b
2,55-2,51	(m, 2H)	H3

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): 165,8 (CO) ; 141,7 (C5) ; 141,1 (C2) ; 114,5 (C1) ; 51,7 (CH₃) ; 48,8 (C4) ; 43,5 (C3)

SM (TOF / *m/z*): 309 [M+H⁺]

Références bibliographiques

- ¹ Jeffrey G. A., *An introduction to Hydrogen Bonding*, Oxford University Press, Oxford, **1997**
- ² a) Cramer F., Henglein F. M., *Chem. Ber.*, **1957**, *90*, 2572-2576 ; b) Cramer F. D., *Rev. Pure Appl. Chem.*, **1955**, *5*, 143-164 ; c) Cramer F., *Angew. Chem.*, **1952**, *64*, 437-447
- ³ a) Rudkevich D. M., Leontiev A. V., *Aust. J. Chem.*, **2004**, *57*, 713-722 ; b) Rudkevich D. M., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, *43*, 558-571 ; c) Rudkevich D. M., *Eur. J. Org. Chem.*, **2007**, 3255-327
- ⁴ Collet A., Dutasta J.-P., Lozach B., Canceill J., *Top. Curr. Chem.*, **1993**, *165*, 103-129
- ⁵ a) Jasat A., Sherman J. C., *Chem. Rev.*, **1999**, *99*, 931-967 ; b) Warmuth R., Yoon J., *Acc. Chem. Res.*, **2001**, *34*, 95-105
- ⁶ Bartik K., Luhmer M., Heyes S. J., Ottinger R., Reisse J., *J. Magn. Reson. B*, **1995**, *109*, 164-168
- ⁷ Asfari Z., *Calixarenes*, **2001**, 1-25
- ⁸ a) Bohmer V., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1995**, *34*, 713-745 ; b) Shinkai O. S., *Tetrahedron*, **1993**, *49*, 8933-8968
- ⁹ Atwood J. L., Barbour L. J., Jerga A., *Science*, **2002**, *296*, 2367-2369
- ¹⁰ Rosokha S. V., Kochi J. K., *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 5620-5621
- ¹¹ Gabard J., Collet A., *J. Chem Soc Chem Commun.*, **1981**, 1137-1139
- ¹² Bartik K., Luhmer M., Dutasta J.-P., Collet A., Reisse J., *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, *120*, 784-791
- ¹³ Garel L., Dutasta J.-P., Collet A., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1993**, *32*, 1169-1171
- ¹⁴ Brotin T., Dutasta J.-P., *Chem. Rev.*, **2009**, *109*, 88-130
- ¹⁵ Fogarty H. A., Berthault P., Brotin T., Huber G., Desvaux H., Dutasta J.-P., *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, *129*, 10332-10333
- ¹⁶ Jacobson D. R., Khan N. J., Collé R., Fitzgerald R., Laureano-Perez L., Bai Y., Dmochowski I. J., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **2011**, *108*, 10969-10973
- ¹⁷ Cram D. J., Karbach S., Kim Y. H., Baczynskyj L., Kallemeyn G. W., *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, *107*, 2575-2576
- ¹⁸ Cram D. J., Tanner M. E., Knobler C. B., *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, *113*, 7717-7727
- ¹⁹ Kroto H. W., Allaf A. W., Balm S. P., *Chem. Rev.*, **1991**, *91*, 1213-1235
- ²⁰ a) Saunders M., Jimenez-Vazquez H. A., Cross J. R., Mroczkowski S., Gross M. L., Giblin D. E., Poreda R. J., *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, *116*, 2193-2194 ; b) Saunders M., Cross J. R., Jimenez-Vazquez H. A., Shimshi R., Khong A., *Science*, **1996**, *271*, 2193-2199
- ²¹ a) Kong J., Chapline M. G., Dai H., *Adv. Mater.*, **2001**, *13*, 1384-1386 ; b) Kumar M. K., Ramaprabhu S., *J. Phys. Chem. B*, **2006**, *110*, 11291-11298
- ²² Branda N., Wyler R., Rebek J., *Science*, **1994**, *263*, 1267-1268 ; Branda N., Grotzfeld R. M., Valdes C., Rebek J., *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, *117*, 85-88
- ²³ Freeman W. A., Mock W. L., Shih N.-Y., *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, *103*, 7367-7368
- ²⁴ Miyahara Y., Abe K., Inazu T., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, *41*, 3020-3023
- ²⁵ Mecozzi S., Rebek J., *Chem. Eur. J.*, **1998**, *4*, 1016-1022
- ²⁶ El Haouaj M., Luhmer M., Ko Y. H., Kim, K., Bartik K., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, **2001**, 804-807
- ²⁷ Kim B. S., Ko Y. H., Kim Y., Lee H. J., Selvapalam N., Lee H. C., Kim K., *Chem. Commun.*, **2008**, 2756-2758
- ²⁸ Bardelang D., Udachin K. A., Anedda R., Moudrakovski I., Leek D. M., Ripmeester J. A., Ratcliffe C. I., *Chem. Commun.*, **2008**, 4927-4929
- ²⁹ Lauterbur P. C., *Nature*, **1973**, *242*, 190-191
- ³⁰ Damadian R., Goldsmith M., Minkoff L., *Physiol. Chem. Phys.*, **1977**, *9*, 97-100
- ³¹ Colegrove F. D., Scheerer L. D., Walter G. K., *Phys. Rev.*, **1963**, *132*, 2561-2572
- ³² Albert M., *Nature*, **1994**, *370*, 199-201
- ³³ Ramsay W., Travers M. W., *Report of the Meeting of the British Association for the Advancement of Science*, **1898**, 828
- ³⁴ Oros A., Shah N., *J. Phys. Med. Biol.*, **2004**, *49*, R105
- ³⁵ Berthault P., *Prog. Nuc. Mag. Res. Spectroscopy*, **2009**, *55*, 35-60
- ³⁶ Kastler A., *J. Phys. Radium*, **1950**, *11*, 255-265
- ³⁷ Bouchiat M. A., Carver T. R., Varnum C. M., *Phys. Rev. Lett.*, **1960**, 371-373
- ³⁸ A titre non exhaustif : a) Boutin C., Stopin A., Lenda F., *et al.*, *Bioorg. Med. Chem.*, **2011**, *19*, 4135-4143 ; b) Seward G. K., Bai Y., Khan Najat S., *et al.*, *Chem. Sci.*, **2011**, *2*, 1103-1106 ; c) Meldrum T., Schroeder L.,

- Denger P., *et al.*, *J. Magn. Reson.*, **2010**, *205*, 242-246 ; d) Schlundt A., Kilian W., Beyermann M., *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2009**, *48*, 4142-4145 ; e) Chambers J. M., Hill P. A., Aaron J. A., *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, *131*, 563-569
- ³⁹ Spence M. M., Rubin S. M., Dimitrov I. E., Ruiz E. J., Wemmer D. E., Pines A., Yao S. Q., Tian F., Schultz P. G., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **2001**, *98*, 10654-10657
- ⁴⁰ Slezak F. B., Bluestone H., Magee T. A., Wotiz J. H., *J. Org. Chem.*, **1962**, *27*, 2181-2183
- ⁴¹ Behrend R., Meyer E., Rusche F., *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **1905**, *339*, 1-37
- ⁴² Day A. I., Arnold A. P., Blanch R. J., Snushall B., *J. Org. Chem.*, **2001**, *66*, 8094-8100
- ⁴³ Wheate N. J., Patel N., Sutcliffe O. B., *Future Med. Chem.*, **2010**, *2*, 231-236
- ⁴⁴ Jansen K., Wego A., Buschmann H.-J., Schollmeyer E., Dopp D., *Designed Monomers and Polymers*, **2003**, *6*, 43-55
- ⁴⁵ Day A. I., Blanch R. J., Coe A., Arnold A. P., *J. Inclusion Phenom. Macrocyclic Chem.*, **2002**, *43*, 247-250
- ⁴⁶ Blanch R. J., Sleeman A. J., White T. J., Arnold A. P., Day A. I., *Nano Lett.*, **2002**, *2*, 147-149
- ⁴⁷ Oh K. S., Yoon J., Kim K. S., *J. Phys. Chem. B*, **2001**, *105*, 9726-9731
- ⁴⁸ a) Wu A., Chakraborty A., Witt D., Lagona J., Damkaci F., Ofori M. A., Chiles J. K., Fettinger J. C., Isaacs L., *J. Org. Chem.*, **2002**, *67*, 5817-5830 ; b) Chakraborty A., Wu A., Witt D., Lagona J., Fettinger J. C., Isaacs L., *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 8297-8306
- ⁴⁹ Liu S., Kim K., Isaacs L., *J. Org. Chem.*, **2007**, *72*, 6840-6847
- ⁵⁰ Huang W.-H., Zavalij P. Y., Isaacs L., *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, *130*, 8446-8454
- ⁵¹ Marquez C., Hudgins R. R., Nau W. M., *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 5806-5816
- ⁵² Szejtli J., *Pure Appl. Chem.*, **2004**, *76*, 1825-1845
- ⁵³ Lagona J., Mukhopadhyay P., Chakrabarti S., Isaacs L., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, *44*, 4844-4870
- ⁵⁴ Day A. I., Blanch R. J., Arnold A. P., Lorenzo S., Lewis G. R., Dance I., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, *41*, 275-277
- ⁵⁵ a) Buschmann H. J., Jansen K., Meschke C., Schollmeyer E., *J. Solution Chem.*, **1998**, *27*, 135-140 ; b) Jansen K., Buschmann H. J., Wego A., Dopp D., Mayer C., Drexler H. J., Doldt H. J., Schollmeyer E., *J. Inclusion Phenom. Macrocyclic Chem.*, **2001**, *39*, 357-363
- ⁵⁶ a) Mock W. L., Shih N.-Y., *J. Org. Chem.*, **1986**, *51*, 4440-4446 ; b) Mock W. L., Shih N.-Y., *J. Org. Chem.*, **1983**, *48*, 3618-3619 ; c) Mock W. L., Shih N.-Y., *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 4706-4710 ; d) Mock W. L., Shih N.-Y., *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, *111*, 2697-2699
- ⁵⁷ Marquez C., Nau W. M., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2001**, *40*, 3155-3160
- ⁵⁸ Kim K., Selvapalam N., Ko Y. H., Park K. M., Kim D. and Kim J., *Chem. Soc. Rev.*, **2007**, *36*, 267-279
- ⁵⁹ Flinn A., Hough G. C., Stoddart J. F., Williams D. J., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1992**, *31*, 1475-1477
- ⁶⁰ Zhao J., Kim H.-J., Oh J., Kim S.-Y., Lee J. W., Sakamoto S., Yamaguchi K., Kim K., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2001**, *40*, 4233-4235
- ⁶¹ Jon S. Y., Selvapalam N., Oh D. H., Kang J.-K., Kim S.-Y., Jeon Y. J., Lee J. W., Kim K., *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 10186-10187
- ⁶² Isaacs L., Park S.-K., Liu S., Ko Y. H., Selvapalam N., Kim Y., Kim H., Zavalli P. Y., Kim G.-H., Lee H.-S., Kim K., *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 18000-18001
- ⁶³ Huang W.-H., Liu S., Zavalij P. Y., Isaacs L., *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 14744-14745 ; b) Huang W.-H., Zavalij P. Y., Isaacs L., *Org. Lett.*, **2008**, *10*, 2577-2580 ; c) Huang W.-H., Zavalij P. Y., Isaacs L., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, *46*, 7425-7427
- ⁶⁴ Miyahara Y., Goto K., Oka M., Inazu T., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, *43*, 5019-5022
- ⁶⁵ Svec J., Necas M., Sindelar V., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2010**, *49*, 2378-2381
- ⁶⁶ Lagona J., Fettinger J. C., Isaacs L., *J. Org. Chem.*, **2005**, *70*, 10381-10392
- ⁶⁷ Isobe H., Sato S., Nakamura E., *Org. Lett.*, **2002**, *4*, 1287-1289
- ⁶⁸ Ni X.-L., Zhang Y.-Q., Zhang Q. J., Xue S.-F., Tao Z., *J. Mol. Struct.*, **2008**, *876*, 322-327
- ⁶⁹ Zhao Y. J., Xue S. F., Zhu Q. J., Tao Z., Zhang J. X., Wei Z. B., Long L. S., Hu M. L., Xiao H. P., Day A. I., *Chin. Sci. Bull.*, **2004**, *49*, 1111-1116
- ⁷⁰ Yu D.-H., Ni X.-L., Tian Z.-C., Zhang Y.-Q., Xue S.-F., Tao Z., *J. Mol. Struct.*, **2008**, *891*, 247-253
- ⁷¹ Wu L.-H., Ni X.-L., Wu F., Zhang Y.-Q., Zhu Q.-J., Xue S.-F., Tao Z., *J. Mol. Struct.*, **2009**, *920*, 183-188
- ⁷² a) Mock W. L., Irra T. A., Wepsiec J. P., Adhya M., *J. Org. Chem.*, **1989**, *54*, 5302-5308 ; b) Mock W. L., Irra T. A., Wepsiec J. P., Manimaran T. L., *J. Org. Chem.*, **1983**, *48*, 3619-3620

- 73 Whang D., Park K.-M., Heo J., Ashton P., Kim K., *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, *120*, 4899-4900
- 74 Uzinova V. D., Cullinane C., Brix K., Nau W. M., Day A. I., *Org. Biomol. Chem.*, **2010**, *8*, 2037-2042
- 75 a) Wheate N. J., Vora V., Anthony N. G., McInnes F. J., *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.*, **2010**, *68*, 359-367 ; b) Cong H., Li C. R., Xue S.-F., Tao Z., Zhu Q.-J., Wei G., *Org. Biomol. Chem.*, **2011**, *9*, 1041-1046
- 76 Wyman I. W., Macartney D. H., *Org. Biomol. Chem.*, **2010**, *8*, 247-252
- 77 a) Zhao Y., Buck D. P., Morris D. L., Pourgholami M. H., Day A. I., Collins J. G., *Org. Biomol. Chem.*, **2008**, *6*, 4509-4515 ; b) Koner A., Ghosh I., Saleh N., Nau W. M., *Can. J. Chem.*, **2011**, *89*, 139-147
- 78 Wang R., Macartney D. H., *Org. Biomol. Chem.*, **2008**, *6*, 1955-1960
- 79 Saleh N., Koner A. L., Nau W. M., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, *47*, 5398-5401
- 80 a) Wheate N. J., *J. Inorg. Biochem.*, **2005**, *102*, 2060-2066 ; b) Zhao Y., Bali M. S., Cullinane C., Day A. I., Grant Collins J., *Dalton Trans.*, **2009**, 5190-5198
- 81 Edmondson S., Huck W. T. S., *Adv. Mater.*, **2004**, *16*, 1327
- 82 Kim K., Jeon W. S., Kim D., Oh D. H., Jon S.-Y., *PCT*, **2005**, *WO05/103125*
- 83 Sasmal S., Sinha M. K., Keinan E., *Org. Lett.*, **2004**, *6*, 1225-1228
- 84 a) N. Manov, S. Bienz, *Tetrahedron*, **2001**, 7893-7898 ; b) H. Guo, S. A. Naser, G. Ghobrial, O. Phanstiel IV, *J. Med. Chem.*, **2002**, *45*, 2056-2063
- 85 Day A. I., Arnold A. P., *PCT Int. Appl.*, **2008**, *WO 00/68232*
- 86 Buschmann H. J., Cleve E., Jansen K., Wego A., Schollmeyer E., *Mter. Sci. Eng. C*, **2001**, *114*, 35-39
- 87 W.-H. Huang, P. Y. Zavalij, L. Isaacs, *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, *130*, 8446-8454
- 88 Hong G., Zhu C., *Proc. Int. Pyrotech. Semin.*, **1991**, *1*, 193-195
- 89 Choudhary A., Baumstark A. L., *Synthesis*, **1989**, 688-690
- 90 Ma D., Gargulakova Z., Zavalij P. Y., Sindelar V., Isaacs L., *J. Org. Chem.*, **2010**, *75*, 2934-2941
- 91 Burnett C. A., Witt D., Fettinger J. C., Isaacs L., *J. Org. Chem.*, **2003**, *68*, 6184-6191
- 92 Gokel G. W., Schall O. F., *Comprehensive Supramolecular Chemistry*, Ed. Elsevier, Oxford, **1996**, *1*, 97-152
- 93 Calderon N, Chen H. Y., Scott K. W., *Tetrahedron Lett.*, **1967**, 3327-3329
- 94 Schuster M., Blechert S., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1997**, *36*, 2036-2056
- 95 Chatterjee A. K., Choi T.-L., Sanders D. P., Grubbs R. H., *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 11360-11370
- 96 Grubbs R. H., *Tetrahedron*, **2004**, *60*, 7117-7140
- 97 a) Grubbs R. H., Chang S., *Tetrahedron*, **1998**, *54*, 4413-4450 ; b) Bielawski C. W., Grubbs R. H., *Prog. Polym. Sci.*, **2007**, *32*, 1-29
- 98 a) Truett W. L., Johnson D. R., Robinson I. M., Montague B. A., *J. Am. Chem. Soc.*, **1960**, *82*, 2337-2340 ; b) Gillion L. R., Grubbs R. H., *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, *108*, 733-742 ; c) Novak B. M., Grubbs R. H., *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 960-961
- 99 a) Kiessling L. L., Owen R. M., *Handbook of Metathesis Wiley-VCH*, **2003**, *3*, chap. 3.6 ; b) Sutthasupa S., Sanda F., Masuda T., *Macromolecules*, **2009**, *42*, 1519-1525
- 100 Randall M. L., Tallarico J. A., Snapper M. L., *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, *117*, 9610-9611
- 101 Schneider M. F., Blechert S., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1996**, *35*, 411-412
- 102 Mayo P., Tam W., *Tetrahedron*, **2002**, *58*, 9513-9525
- 103 Gillingham D. G., Kataoka O., Garber S. B., Hoveyda A. H., *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 12288-12290
- 104 Liu Z., Rainier J., *Org. Lett.*, **2005**, *7*, 31-133
- 105 Thèse Gaelle Spagno, SCBM, 2003
- 106 McCulloch A. W., Smith D. G., McInnes A. G., *Can. J. Chem.* **1973**, *51*, 4125-4136
- 107 Lautens M., Fillion E., *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 7994-7995
- 108 Arjona O., Iradier F., Medel R., Plumet J., *Heterocycles*, **1999**, *50*, 653-656
- 109 Huber G, Legrand F.-X., Lewin V., Baumann D., Heck M.-P., P. Berthault, *ChemPhysChem*, **2011**, 1053-1055
- 110 Mizerovski, *Russian J. Phys. Chem. A*, **2011**, *85*, 525-527
- 111 Buschmann H. J., Cleve E., Schollmeyer E., *Inorg. Chim. Acta*, **1992**, *193*, 93-97