

---

Dépôt Institutionnel de l'Université libre de Bruxelles /  
Université libre de Bruxelles Institutional Repository  
**Thèse de doctorat/ PhD Thesis**

**Citation APA:**

Lascaux, A. (2013). *Synthèse et étude de nouveaux récepteurs ditopiques fonctionnalisés dérivés de calix[6]arènes: des calix[6]cryptamides aux calix[6]trens* (Unpublished doctoral dissertation). Université libre de Bruxelles, Faculté des Sciences – Chimie, Bruxelles.

**Disponible à / Available at permalink :** <https://dipot.ulb.ac.be/dspace/bitstream/2013/209473/4/334cc460-c9b8-4083-91d3-7384a5df4f4b.txt>

---

(English version below)

Cette thèse de doctorat a été numérisée par l'Université libre de Bruxelles. L'auteur qui s'opposerait à sa mise en ligne dans DI-fusion est invité à prendre contact avec l'Université (di-fusion@ulb.be).

**Dans le cas où une version électronique native de la thèse existe, l'Université ne peut garantir que la présente version numérisée soit identique à la version électronique native, ni qu'elle soit la version officielle définitive de la thèse.**

DI-fusion, le Dépôt Institutionnel de l'Université libre de Bruxelles, recueille la production scientifique de l'Université, mise à disposition en libre accès autant que possible. Les œuvres accessibles dans DI-fusion sont protégées par la législation belge relative aux droits d'auteur et aux droits voisins. Toute personne peut, sans avoir à demander l'autorisation de l'auteur ou de l'ayant-droit, à des fins d'usage privé ou à des fins d'illustration de l'enseignement ou de recherche scientifique, dans la mesure justifiée par le but non lucratif poursuivi, lire, télécharger ou reproduire sur papier ou sur tout autre support, les articles ou des fragments d'autres œuvres, disponibles dans DI-fusion, pour autant que :

- Le nom des auteurs, le titre et la référence bibliographique complète soient cités;
- L'identifiant unique attribué aux métadonnées dans DI-fusion (permalink) soit indiqué;
- Le contenu ne soit pas modifié.

L'œuvre ne peut être stockée dans une autre base de données dans le but d'y donner accès ; l'identifiant unique (permalink) indiqué ci-dessus doit toujours être utilisé pour donner accès à l'œuvre. Toute autre utilisation non mentionnée ci-dessus nécessite l'autorisation de l'auteur de l'œuvre ou de l'ayant droit.

----- **English Version** -----

This Ph.D. thesis has been digitized by Université libre de Bruxelles. The author who would disagree on its online availability in DI-fusion is invited to contact the University (di-fusion@ulb.be).

**If a native electronic version of the thesis exists, the University can guarantee neither that the present digitized version is identical to the native electronic version, nor that it is the definitive official version of the thesis.**

DI-fusion is the Institutional Repository of Université libre de Bruxelles; it collects the research output of the University, available on open access as much as possible. The works included in DI-fusion are protected by the Belgian legislation relating to authors' rights and neighbouring rights. Any user may, without prior permission from the authors or copyright owners, for private usage or for educational or scientific research purposes, to the extent justified by the non-profit activity, read, download or reproduce on paper or on any other media, the articles or fragments of other works, available in DI-fusion, provided:

- The authors, title and full bibliographic details are credited in any copy;
- The unique identifier (permalink) for the original metadata page in DI-fusion is indicated;
- The content is not changed in any way.

It is not permitted to store the work in another database in order to provide access to it; the unique identifier (permalink) indicated above must always be used to provide access to the work. Any other use not mentioned above requires the authors' or copyright owners' permission.

---



Synthèse et étude de nouveaux récepteurs ditopiques fonctionnalisés dérivés de calix[6]arènes : des calix[6]cryptamides aux calix[6]trens.

Thèse de doctorat présentée en vue de l'obtention du diplôme de Docteur en Sciences

**Angélique Lascaux**

Juin 2013



Promoteur :  
Pr. Ivan Jabin

*"Vous savez ce que c'est que la recherche : on part sur une question et on trouve en cours de route des faits qui nous en posent une autre."*

Philippe Meyer

## *Remerciements*

Je tiens tout d'abord à remercier le Pr. Ivan Jabin pour m'avoir accueillie au sein du Laboratoire de Chimie Organique pour effectuer ce travail de thèse. Sa disponibilité, son investissement et ses conseils avisés m'ont permis de mener à bien ce projet. Grâce à son enthousiasme et son intérêt pour les différents sujets de recherche développés au Laboratoire, il nous fait partager au quotidien sa passion pour la recherche. J'ai beaucoup appris au cours de ces dernières années.

J'aimerais aussi remercier les membres du jury, les Pr. M. Luhmer, G. Evano, J. Wouters et le Dr. S. Le Gac pour avoir accepté d'évaluer ce travail de thèse.

Un merci particulier au Pr. M. Luhmer pour sa collaboration dans le cadre de ce travail et les discussions que nous avons pu avoir. De même, un grand merci au Pr. J. Wouters pour les modélisations des calix[6]cryptamides ainsi qu'au Pr. K. Rissanen pour l'obtention d'une structure RX.

La thèse est comme un chemin, long et tortueux, souvent semé d'embûches. Mais parfois, au détour d'un chemin, nous faisons de belles rencontres, aussi surprenantes qu'enrichissantes. Ces quelques lignes sont donc pour toutes les personnes qui ont croisé ma route.

Je commencerais par remercier mes compagnons de route de la première heure : Alice et J-F. Plus que des collègues, vous êtes devenus des amis. Nous avons vécu tellement de choses au sein de ce laboratoire : nettoyage, rangements mais aussi de nombreux fous rires et accessoirement un peu de recherche. Malgré nos caractères (oui Chouchou, toi aussi tu peux avoir un sale caractère), je crois que nous avons contribué à la bonne humeur et à l'esprit d'équipe qui règnent au sein du labo. Merci pour votre soutien, vos encouragements mais surtout pour tous ces bons moments que nous avons passé ensemble. Je vous souhaite le meilleur pour la suite, quel que soit la route que vous choisirez.

Je souhaite également remercier tout particulièrement mes collègues assistants : Stevy et Daminou. Nous avons partagé tellement de choses aussi bien en recherche que dans le labo d'enseignement. Steven, tu es toujours de bonne humeur et toujours prêt à rendre service. Surtout ne change pas. Je n'oublierai pas nos petits cafés du matin pour commencer la journée dans la bonne humeur ni ce fou rire mémorable lorsque nous avons épongé la salle informatique. Daminou, merci pour tes conseils et ton soutien mais également pour les bonnes soirées qu'on a pu passer. Par contre, Petite Vitesse, passe la seconde de temps en temps. Je vous souhaite bon courage pour la fin de votre thèse.

Gaël, mon petit Chou, je te confie mes petits calix[6]trens et j'espère que tu leur feras faire de grandes choses. Je te souhaite plein de réussite dans tous tes projets. Je te remercie d'avoir toujours été là pour m'aider notamment au niveau informatique (comme tu l'as sans doute remarqué, ce n'est pas mon fort alors un grand merci).

Un grand merci également aux autres doctorants de la Calixteam pour leur bonne humeur. Alexandra, toujours calme (enfin pratiquement toujours) et consciencieuse. C'est un vrai plaisir de travailler avec toi. Je suis sûre que l'avenir te réserve de belles choses. Sarah, notre petite fée Clochette, je compte sur toi pour faire régner l'ordre dans

## *Remerciements*

le labo et courage avec tes petits calix. Alex, je crois que tu vas faire une très belle thèse et surtout continue de chanter dans le labo. Roy, s'il te plaît, mange de temps en temps.

Un énorme merci aux différents post-doc qui se sont succédés au labo. Mickaël, pour son calme et ses nombreux conseils très pertinents. Manu, même si je n'ai pas vraiment eu l'occasion de travailler avec toi, je n'oublierai pas ta gentillesse. Enfin Pikachu, avant que tu n'arrives j'étais une adepte du café, je crois que maintenant je suis devenue accro. En tout cas, merci pour toutes nos discussions scientifiques ou non et pour tes encouragements et ton soutien durant la fin de la rédaction de ce manuscrit. Je remercie également tous les mémorants qui ont croisé ma route avec une pensée particulière pour mes petits : Edouard, Myriam, Stéphane De Cesco et Stéphane n°2.

Un grand merci aux PATGS du service, Marc, Mohammed, Georges et Jessica, qui nous permettent de travailler de bonnes conditions, sans oublier, Michel sans qui le service ne tournerait pas aussi bien. Une pensée tout particulière pour Rita d'Orazio qui a été d'une aide inestimable pour la bonne réalisation de ce travail en faisant toujours au plus vite pour les relevés des spectres RMN.

Un merci tout particulier à Anne, Eveline, François et Jean pour m'avoir accueilli au labo et fais découvrir la culture belge.

Je remercie également l'ensemble de mes collègues de chimie générale et tout particulièrement, Clément, avec qui j'ai eu le plaisir d'encadrer de nombreux TP dans la bonne humeur.

Je souhaite bon courage à l'équipe du Pr. G. Evano : Céline et Cédric, j'espère que vous avez réussi à trouver vos marques.

J'adresse également mes remerciements à tous les étudiants qui ont croisé ma route et qui, sans le savoir, ont contribué à ce travail.

Enfin, je souhaite tout particulièrement à remercier mes amis et ma famille pour tout ce qu'ils m'ont apportés. Quentin, Charlotte, Laurent et bien entendu Emilie qui ont rendu ses années d'études inoubliables. Il n'y a pas de mots pour vous dire tout ce que vous m'avez apporté. Et bien sûr, il y a tous mes amis que j'ai rencontrés ici en Belgique. Tout d'abord, Ben, mon premier ami belge, tu es la gentillesse incarnée et je crois que tu es l'une des plus belles rencontres de cette aventure. Merci pour tout. Axel, notre MacGyver, je te remercie pour toute ta gentillesse et tous tes petits coups de pouce. Merci à Ben, Alice, Axel, Laurie, Thom, Delphine, Hélène et Jeremy pour toutes les soirées que nous avons passées ensemble et qui m'ont permis de me changer les idées quand j'en avais besoin. Une spéciale dédicace pour Thom, il saura pourquoi.

Je terminerai par remercier ma famille sans qui je n'aurais pas pu faire tout ça. Sans vous, je ne serais pas arrivée jusque-là. Je remercie tout spécialement, ma grande sœur préférée, qui a toujours cru en moi et qui a toujours été fière de moi. Au moment d'écrire ces quelques lignes, j'ai une pensée tout particulière pour mes neveux adorés : Malik, Hilal et Noam. Mes petits schtroumpfs, vous êtes de vrais rayons de soleil. Enfin, je finirai par remercier mes parents pour leurs encouragements, leur soutien inconditionnel et pour m'avoir toujours poussé à aller le plus loin possible. Mais surtout, je les remercie

### *Remerciements*

pour tout ce qu'ils m'ont appris, les valeurs qu'ils m'ont inculquées, tout ce qui fait de moi ce que je suis et dont je suis fière. Ce travail est avant tout pour eux.

## Résumé

Ce travail s'inscrit dans le cadre de la chimie supramoléculaire, domaine s'intéressant à l'étude d'édifices moléculaires liés par des interactions non-covalentes, fréquemment rencontrés dans le monde du vivant. Afin de mieux comprendre les phénomènes de complexation, de nombreux récepteurs moléculaires synthétiques ont été développés depuis ces cinquante dernières années. Dans le cadre de la reconnaissance moléculaire, les calix[6]arènes s'avèrent être des plateformes idéales puisqu'ils sont aisément fonctionnalisables et possèdent une cavité hydrophobe propice à l'inclusion de petites molécules organiques. D'ailleurs de nombreux récepteurs calix[6]aréniques ont déjà été développés et ont été étudiés pour leur aptitude à complexer des molécules neutres, des anions, des paires d'ions ou des ions métalliques. Cependant, ils souffrent de certaines limitations puisqu'ils ne sont pas hydrosolubles et sont difficilement post-fonctionnalisables limitant de ce fait leur applicabilité. Nous nous sommes donc intéressés à la synthèse de récepteurs calix[6]aréniques fonctionnalisés ainsi qu'à l'étude de leurs propriétés réceptrices vis-à-vis d'entités chargées ou de molécules neutres. Les études de ces systèmes ont été réalisées essentiellement par spectroscopie de Résonance Magnétique Nucléaire (RMN).

Dans le cadre de ce travail, des récepteurs ditopiques mono- et trisfonctionnalisés de type calix[6]cryptamide ont tout d'abord été développés. Ces récepteurs présentent un motif trenamide qui constitue un second site de reconnaissance, distinct mais proche du premier formé par la cavité calix[6]arénique. Ces récepteurs se sont révélés capables de complexer les molécules neutres polaires ainsi que des entités chargées avec une grande sélectivité en milieu aprotique mais également en présence d'un solvant protique. Le chapeau trenamide étant relativement contraint et bien préorganisé, il assure un fort effet chélate et permet une sélectivité de taille pour l'anion fluorure. La proximité des deux sites de reconnaissance ainsi que la sélectivité pour l'anion fluorure permettent à ces récepteurs de reconnaître des ammoniums sous forme de paires d'ions de contact uniquement avec le fluorure comme partenaire anionique. Les résultats obtenus ont démontré que l'introduction de fonctionnalisations soit au niveau du chapeau trenamide, à proximité du site de reconnaissance, soit au niveau du petit col du calix[6]arène n'inhibait pas les propriétés de complexation de ces récepteurs. Les premiers essais d'introduction de groupes hydrosolubilisants ont alors été réalisés et se sont révélés très prometteurs. En effet, l'introduction de groupements PEG sur un calix[6]cryptamide trisfonctionné a permis de démontrer l'aptitude de ce récepteur à complexer des molécules neutres en milieu aqueux ( $\text{CD}_3\text{OD}/\text{D}_2\text{O}$ ).

Dans un second temps, des récepteurs mono- et trisfonctionnalisés de type calix[6]tren ont été développés. Les études préliminaires réalisées ont permis de mettre en évidence que, comme le calix[6]tren non fonctionné, ces récepteurs étaient capables de complexer de petites molécules organiques lorsqu'ils sont polarisés, soit sous leur forme *per*-protonnée soit sous la forme d'un complexe métallique ( $\text{Zn}^{2+}$  ou  $\text{Cu}^{n+}$ ).

L'ensemble de ces travaux a ainsi permis de valider la stratégie de synthèse visant à introduire des bras fonctionnels sur des récepteurs ditopiques calix[6]aréniques et de démontrer que ces nouveaux récepteurs fonctionnalisés conservaient des propriétés de reconnaissance. Ces travaux permettent donc d'envisager de multiples applications pour ce type de récepteurs.

## Summary

This work falls within the field of supramolecular chemistry, a field concerned with the study of molecular structures linked by non-covalent interactions. Such weak interactions are frequently encountered in the living world and in particular in molecular recognition processes. In order to better understand and exploit these recognition processes, many synthetic molecular receptors have been developed over the last fifty years. In this regard, calix[6]arenes have proved to be ideal platforms because they can be easily functionalized and they possess a hydrophobic cavity suitable for the inclusion of small organic molecules. Hence, many calix[6]arene based receptors have been studied for their ability to complex neutral molecules, anions, ion pairs or metal ions. However, most of these receptors suffer from major limitations that limit their applicability: they are not water soluble and hardly post-functionalizable. In the frame of this thesis, we were therefore interested in the synthesis of functionalized calix[6]arene based receptors and in the study of their host-guest properties toward charged species or neutral molecules. Studies of these host-guest systems have been carried out mainly by Nuclear Magnetic Resonance spectroscopy (NMR).

First, mono- and trifunctionalized ditopic receptors based on a calix[6]cryptamide skeleton were synthesized. These receptors possess two binding sites in close proximity: a trenamide subunit and the calix[6]arene cavity. They have proved to be capable of complexing neutral polar molecules as well as charged species with high selectivity in aprotic solvents but also in a protic environment. The trenamide cap being relatively constrained and well pre-organized, it provides a strong chelate effect and allows a selectivity of size for the fluoride anion. Remarkably, the proximity of the two recognition sites allow these receptors to recognize ammonium ions in the form of contact ion pairs but only with a fluoride anion as the partner. The results have shown that the introduction of functionalizations at the trenamide cap or at the narrow rim of the calix[6]arene do not inhibit the complexation properties of these receptors. First attempts in order to introduce water-solubilizing groups have been undertaken and promising results have been obtained. Indeed, the introduction of PEG groups on a trifunctionalized calix[6]cryptamide has led to a receptor able to complex neutral molecules in an aqueous environment ( $\text{CD}_3\text{OD}/\text{D}_2\text{O}$ ).

In a second step, mono- and trifunctionalized receptors derived from calix[6]tren have been synthesized. Preliminary studies have highlighted that, similarly to the parent calix[6]tren, these receptors are able to complex small organic molecules when they are polarized either in their *per*-protonated form or in the form of a metal complex ( $\text{Zn}^{2+}$  or  $\text{Cu}^{n+}$ ).

All this work validates the synthetic strategy that consists of introducing functional arms on ditopic calix[6]arene based receptors and opens new perspectives for the elaboration and study of molecular receptors in an aqueous environment.

## *Abréviations et symboles*

- A : Accepteur  
A<sup>-</sup> : Anion  
ADN : Acide désoxyribonucléique  
AcNH<sub>2</sub> : Acétamide  
AcO<sup>-</sup> : Acétate  
APTS : acide *p*-toluènesulfonique  
ARN : Acide ribonucléique  
ax : Axial  
BARF : Tétrakis[3,5-bis(trifluorométhyl)phényl]borate  
Boc : *t*-butoxycarbonyle  
(Boc)<sub>2</sub>O : Di-*t*-butyldicarbonate  
C<sup>+</sup> : Cation  
cap : chapeau  
CCM : Chromatographie sur Couche Mince  
CIS : Complexation Induced Shift  
COSY : Correlation Spectroscopy  
CTV : cyclotrivératrilène  
D : Donneur  
DBU : 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène  
*dec.* : decomposition  
DH-Imi : 1,3-dihydroimidazol-2-one  
DMF : Diméthylformamide  
DMSO : Diméthylsulfoxyde  
Dopa : Dopamine  
E<sub>int</sub> : étalon interne  
éq : Equatorial  
ESI : Electrospray Ionization  
EtCN : propionitrile  
*e.d.* : excès diastéréoisomérique  
EtNH<sub>3</sub><sup>+</sup> : Ethylammonium  
EtOH : Ethanol  
G : invité  
H : Hôte  
HBTU : *O*-(1*H*-benzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tétraméthyluronium hexafluorophosphate  
HexNH<sub>3</sub><sup>+</sup> : Hexylammonium  
HMBC : Heteronuclear Multiple-Bonds Correlation spectroscopy  
HRMS : High Resolution Mass Spectroscopy  
HSQC : Heteronuclear Single Quantum Correlation spectroscopy  
Imi : Imidazolidin-2-one

### *Abréviations et symboles*

- in : dedans  
IR : Infra-rouge  
ITC : Isothermal Titration Calorimetry  
K : Constante d'équilibre  
L : Substrat  
LCO : Laboratoire de Chimie Organique  
M : Métal  
Me<sub>2</sub>NH<sub>2</sub><sup>+</sup> : Diméthylammonium  
MeCN : Acétonitrile  
MeOH : Méthanol  
Mimi : (±)-4-methylimidazolidin-2-one  
mp : melting point  
MPC : Méthyl *p*-nitrophénylcarbonate  
MS : Mass Spectroscopy  
*n*-BuNH<sub>2</sub> : *n*-Butylamine  
NMR : Nuclear Magnetic Resonance  
NTA : NitriloTriacetic Acid  
NOESY : Nuclear Overhauser Enhancement Spectroscopy  
out : dehors  
*p*- : para-  
PEG : PolyEthylène Glycol  
Pic : Picrate  
PrNH<sub>2</sub> : Propylamine  
PrNH<sub>3</sub><sup>+</sup> : Propylammonium  
PyBOP : Benzotriazol-1-yl-oxy-tris-pyrrolidino-phosphonium hexafluorophosphate  
Pyro : Pyrrolidin-2-one  
quant. : Quantitatif  
Rdt : Rendement  
RMN : Résonance Magnétique Nucléaire  
rt : Room Temperature  
RX : Rayons X  
Ta : Température ambiante  
tac : Triazacyclohexane  
TBA : Tétra-*n*-butylammonium  
TBTU : O-(1H-benzotriazol-1-yl)-N,N'-tétraméthyluronium tétrafluoroborate  
*t*Bu : Tert-butyle  
TEA : Triéthylamine  
TFA : Acide trifluoroacétique  
Tf<sub>2</sub>O : Anhydride trifluorométhanesulfonique

### *Abréviations et symboles*

THF : Tétrahydrofurane

TLC : thin-layer chromatography

TMA : Tétraméthylammonium

tmpa : Tris[6-méthyl-(2-pyridylméthyl)]amine

tren : Tris(2-aminoéthyl)amine

Trypt : Tryptamine

Ts : Tosyle

⊃ : Inclus

RMN <sup>1</sup>H : Résonance Magnétique Nucléaire du proton

RMN <sup>13</sup>C : Résonance Magnétique Nucléaire de l'isotope 13 du carbone

RMN <sup>19</sup>F : Résonance Magnétique Nucléaire de l'isotope 19 du fluor

δ : Déplacement chimique

ppm : partie par million

s : singulet, s<sub>b</sub> : singulet large, d : doublet, t : triplet, t<sub>b</sub> : triplet large, q : quadruplet, m : massif.

S : Solvant

w : Eau

G : Graisse

Afin de différencier les composés issus de la littérature de ceux synthétisés au cours de ce travail, leur numéro sera précédé d'une lettre ("A" pour les composés présentés dans le Chapitre 1, "B" pour les composés présentés dans le Chapitre 2, ...).

## Table des matières

<b>Chapitre I : Introduction.....</b>	<b>1</b>
<b>1. Généralités sur les calix[n]arènes.....</b>	<b>5</b>
1.1. Présentation générale.....	5
1.2. Mobilité conformationnelle.....	7
1.3. Les calix[4]arènes .....	8
1.4. Les calix[6]arènes .....	9
1.5. Rigidification des <i>p-t</i> Bucalix[6]arènes.....	10
1.5.1. La chimie de coordination.....	10
1.5.2. L'auto-assemblage .....	11
1.5.3. Introduction de ponts covalents intramoléculaires .....	14
<b>2. Complexation d'anions et de paires d'ions.....</b>	<b>16</b>
2.1. Intérêts et challenges de la complexation d'anions et de paires d'ions.....	16
2.2. Récepteurs neutres complexant les anions .....	24
2.2.1. Récepteurs possédant des fonctions amide .....	24
2.2.2. Récepteurs possédant des fonctions urée .....	29
2.3. Récepteurs complexant les paires d'ions .....	31
2.3.1. Récepteurs possédant un motif tren.....	34
2.3.2. Récepteurs calix[6]aréniques .....	36
2.4. Précédents du Laboratoire .....	36
<b>3. Complexation d'ions métalliques .....</b>	<b>41</b>
3.1. Complexation de métaux alcalins .....	42
3.2. Complexation de métaux de transition (Cu, Zn, ...) .....	44
3.2.1. Modèles enzymatiques à base de calix[6]arènes : première et seconde génération de complexes entonnoirs.....	47
3.2.2. Modèles enzymatiques à base de calix[6]arènes : les calix[6]azacryptants. ....	50
<b>4. Un récepteur polyvalent : le calix[6]tren .....</b>	<b>51</b>
4.1. Complexation d'ammoniums.....	51
4.2. Complexation de molécules neutres.....	52
4.3. Complexation d'ions métalliques .....	53
<b>5. Objectifs.....</b>	<b>55</b>
<b>Chapitre II : Synthèse et étude de calix[6]cryptamides.....</b>	<b>58</b>
<b>1. Introduction sur les calix[6]cryptamides.....</b>	<b>59</b>

## Table des matières

1.1.	Mise au point de la synthèse des calix[6]cryptamides .....	59
1.2.	Etudes par spectroscopie RMN des propriétés hôte-invité d'un calix[6]cryptamide.....	62
<b>2.</b>	<b>Synthèse et étude conformationnelle de nouveaux calix[6]cryptamides .....</b>	<b>66</b>
2.1.	Synthèse du tripode trisacide <b>2</b> .....	67
2.2.	Synthèse des calix[6]cryptamides <b>5</b> et <b>6</b> .....	68
2.3.	Etude conformationnelle des calix[6]cryptamides <b>5</b> , <b>6</b> et <b>B7</b> . .....	69
<b>3.</b>	<b>Propriétés hôte-invité des récepteurs <b>5</b>, <b>6</b> et <b>B7</b>.....</b>	<b>75</b>
3.1.	Complexation de molécules neutres.....	75
3.2.	Complexation d'anions .....	85
3.3.	Complexation de paires d'ions de contact .....	93
<b>4.</b>	<b>Conclusion .....</b>	<b>111</b>

### **Chapitre III : Synthèse et étude de calix[6]cryptamides fonctionnalisés...113**

<b>1.</b>	<b>Objectifs.....</b>	<b>114</b>
<b>2.</b>	<b>Synthèse de calix[6]cryptamides mono- et trisfonctionnalisés .....</b>	<b>116</b>
2.1.	Chapeau tris-acide monofonctionnalisé : le NTA-lysine .....	116
2.2.	Synthèse d'un tripode trisacide monofonctionnalisé .....	116
2.3.	Synthèse du calix[6]cryptamide monofonctionnalisé .....	117
2.4.	Calix[6]arène trisfonctionnalisé précédemment synthétisé au Laboratoire .....	118
2.5.	Synthèse d'intermédiaires-clés 1,3,5-trisfonctionnalisés .....	121
2.6.	Synthèse de calix[6]cryptamides trisfonctionnalisés .....	125
<b>3.</b>	<b>Propriétés hôte-invité des composés (<b>S</b>)-<b>8</b>, <b>15</b> et <b>16</b> .....</b>	<b>126</b>
3.1.	Complexation de molécules neutres.....	126
3.1.1.	Etude par spectroscopie RMN du récepteur ( <b>S</b> )- <b>8</b> .....	126
3.1.2.	Etude par spectroscopie RMN des récepteurs <b>15</b> et <b>16</b> .....	131
3.2.	Complexation d'anions .....	138
3.3.	Complexation de paires d'ions.....	140
3.3.1.	Etude par spectroscopie RMN du récepteur ( <b>S</b> )- <b>8</b> .....	140
3.3.2.	Etude par spectroscopie RMN des récepteurs <b>15</b> et <b>16</b> .....	144
<b>4.</b>	<b>Post-fonctionnalisation du calix[6]cryptamide <b>15</b> .....</b>	<b>147</b>
4.1.	Synthèse .....	147
4.2.	Etude des propriétés hôte-invité du calix[6]cryptamide <b>19</b> .....	150

## Table des matières

4.2.1. Etudes par spectroscopie RMN $^1\text{H}$ en milieu aprotique ( $\text{CDCl}_3$ ).....	150
4.2.2. Etudes par spectroscopie RMN $^1\text{H}$ en milieu protique ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) voire en milieu aqueux ( $\text{CD}_3\text{OD}/\text{D}_2\text{O}$ ).....	152
<b>5. Conclusion .....</b>	<b>161</b>
<b><u>Chapitre IV : Calix[6]trens fonctionnalisés.....</u></b>	<b>163</b>
<b>1. Introduction et objectifs .....</b>	<b>164</b>
<b>2. Synthèse .....</b>	<b>166</b>
2.1. Mise au point de la réaction de réduction .....	166
2.2. Réduction des calix[6]cryptamides ( <i>S</i> )-8 et 15.....	169
<b>3. Etudes préliminaires des récepteurs (<i>S</i>)-21 et 22 sous leur forme polycationique .....</b>	<b>172</b>
<b>4. Etudes préliminaires de complexation d'ions métalliques par les calix[6]trens (<i>S</i>)-21 et 22.....</b>	<b>176</b>
4.1. Complexation du zinc par le calix[6]tren ( <i>S</i> )-21.....	178
4.2. Complexation du zinc par le calix[6]tren 22.....	179
<b>5. Conclusion .....</b>	<b>180</b>
<b><u>Chapitre V : Conclusion générale et Perspectives.....</u></b>	<b>182</b>
<b><u>Chapitre VI : Experimental Section.....</u></b>	<b>187</b>
<b>1. Instrumentation .....</b>	<b>188</b>
1.1. NMR spectroscopy.....	188
1.2. Mass spectroscopy.....	188
1.3. Infrared spectroscopy .....	188
1.4. Specific rotation .....	188
1.5. Modelisation.....	188
1.6. Reactions by microwave .....	189
1.7. X-ray structure.....	189
<b>2. Chemicals.....</b>	<b>190</b>
<b>3. Determination of association constants .....</b>	<b>191</b>

## *Table des matières*

3.1.	Estimation of the association constants $K$ toward neutral molecules.....	191
3.2.	Determination of the association constants $K$ toward neutral molecules.....	191
3.3.	Determination of the relative affinities of the neutral molecules $K_{G1/G2}$ through $^1\text{H}$ NMR competitive binding studies.....	191
3.4.	Determination of the association constants $K$ toward anions $\text{X}^-$ .....	191
3.5.	Estimation of the overall binding constants $\beta_2$ toward ion pairs.....	192
3.6.	Estimation of error .....	192
<b>4.</b>	<b>Syntheses.....</b>	<b>193</b>
<b><u>Chapitre VII : Bibliographie.....</u></b>		<b>217</b>
<b><u>Chapitre VIII : Annexes.....</u></b>		<b>228</b>

## **Chapitre I : Introduction**

Depuis la fin des années 1960, la chimie supramoléculaire a pris un essor considérable. En 1980, J.-M. Lehn invente ce terme de chimie supramoléculaire et le définit comme suit : "Au-delà de la chimie moléculaire, fondée sur la liaison covalente, s'étend ainsi un domaine qu'on peut nommer supramoléculaire : la chimie des interactions moléculaires, des associations de deux ou plusieurs espèces chimiques, les complexes, et de la liaison intermoléculaire".<sup>1</sup> Ce domaine de la chimie s'intéresse donc aux "supermolécules" qui sont des entités complexes et organisées, formées par l'association d'au moins deux espèces chimiques liées ensemble par des interactions non-covalentes. La chimie supramoléculaire est pluridisciplinaire car elle combine notamment la chimie organique et inorganique pour la synthèse des précurseurs de supermolécules, mais aussi la chimie physique et la modélisation informatique pour comprendre le comportement et les propriétés de ces systèmes supramoléculaires.

Deux catégories principales peuvent être discernées : la chimie hôte-invité et l'auto-assemblage. La différence entre les deux repose essentiellement sur la taille et sur la forme des entités mises en jeu ainsi que de l'édifice formé.<sup>2</sup>

La chimie hôte-invité correspond à l'étude d'une molécule de taille importante, appelée hôte, qui est capable d'encapsuler une molécule de plus petite taille, nommée invité, via des interactions non-covalentes (Figure 1.1a). Dans ce cas-ci, l'édifice formé est alors appelé complexe. Ainsi en 1986, D. Cram définit l'hôte comme étant une molécule synthétique dont les sites de reconnaissance convergent vers l'intérieur du complexe hôte-invité. *A contrario*, l'invité possède des sites de reconnaissance arrangés de manière divergente.<sup>3</sup>

L'auto-assemblage, quant à lui, correspond à l'association spontanée et réversible d'au moins deux composés pour former un agrégat lié de manière non-covalente (Figure 1.1b). Dans ce cas-ci, il n'y a pas de différence significative de taille entre les diverses entités mises en jeu et aucune ne peut être considérée comme l'hôte par rapport aux autres. Il est à noter que des édifices auto-assemblés liés de manière covalente peuvent exister notamment par formation de liaisons disulfure.

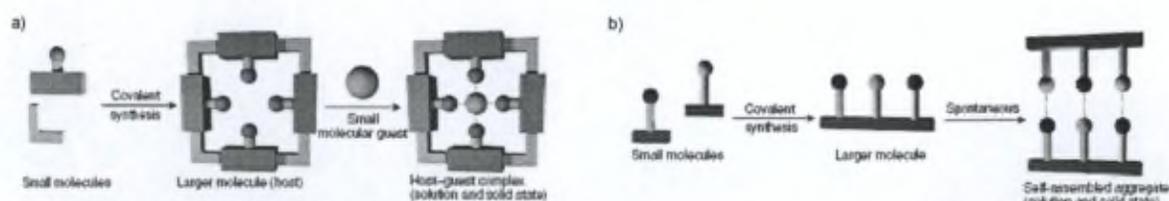


Figure 1.1. Deux types de systèmes supramoléculaires : a) système hôte-invité ; b) système auto-assemblé. Figure reprise de la référence 2.

<sup>1</sup> J.-M. Lehn, Leçon inaugurale au Collège de France, 1980.

<sup>2</sup> J. W. Steed, D. R. Turner, J. Wallace, *Core Concepts in Supramolecular Chemistry and Nanochemistry* 2007, John Wiley & Sons, Ltd.

<sup>3</sup> D. J. Cram, *Angew. Chem., Int. Ed.* 1986, 25, 1039-1057.

D'une manière générale, les interactions intermoléculaires qui entrent en jeu sont plus faibles que les liaisons covalentes qui, elles, sont comprises entre 150 et 450 kJ.mol<sup>-1</sup>. Les interactions non-covalentes sont, quant à elles, comprises entre 2 kJ.mol<sup>-1</sup> pour les forces de dispersion et 300 kJ.mol<sup>-1</sup> pour les interactions ion-ion. Comme le montre le Tableau 1.1, les interactions permettant la création de systèmes supramoléculaires sont diverses et variées.

Tableau 1.1. Interactions mises en jeu en chimie supramoléculaire. D signifie donneur et A, accepteur.

Interaction	Force (kJ.mol <sup>-1</sup> )	Remarques
Ion-ion	200-300	Non-directionnelle
Ion-dipôle	50-200	Directionnelle
Dipôle-dipôle	5-50	Directionnelle
Liaison hydrogène D-H <sup>+</sup> ...A	Forte : 60-120	Angle de la liaison : 175-180 ° Longueur de la liaison D <sup>+</sup> A : 2,2-2,5 Å
	Modérée : 16-60	Angle de la liaison : 130-180 ° Longueur de la liaison D <sup>+</sup> A : 2,5-3,2 Å
	Faible : < 12	Angle de la liaison : 90-150 ° Longueur de la liaison D <sup>+</sup> A : 3,2-4 Å
Interactions aromatiques :		
Interaction π-π	0-50	
Interaction π-cation	5-80	
Forces de Van der Waals	< 5	Non-directionnelle
Liaison de coordination (Métal-ligand)	200-350	
Effet hydrophobe	< 40	

La chimie hôte-invité repose sur le concept de clé-serrure défini par Emil Fischer en 1894 à partir de ses travaux sur l'élaboration de substrats pour enzymes.<sup>4</sup> Il décrit l'enzyme comme une serrure et le substrat comme une clé. Le substrat, et par extension l'invité, doit avoir une taille et une forme complémentaire au site de liaison de l'enzyme et donc plus généralement de l'hôte. A la fin des années 1950, D. Koshland introduit le concept d'adaptation induite ("*induced fit*") qui vient compléter le concept de complémentarité décrit par Fischer et qui prend en compte la flexibilité du substrat.<sup>5,6</sup> L'essor de la chimie hôte-invité peut donc s'expliquer par les similitudes avec le monde naturel puisque les interactions, qui interviennent dans les processus enzymatiques notamment, sont les mêmes que celles

<sup>4</sup> E. Fischer, *Ber. Deutsch Chem. Ges.* **1894**, 27, 2985-2993.

<sup>5</sup> D. E. Koshland Jr., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1958**, 44, 98-104.

<sup>6</sup> a) F. W. Lichtenthaler, *Angew. Chem., Int. Ed.* **1994**, 33, 2364-2374 ; b) D. E. Koshland, Jr, *Angew. Chem., Int. Ed.* **1994**, 33, 2375-2378.

impliquées dans la reconnaissance moléculaire. L'étude de systèmes hôte-invité permet ainsi une meilleure compréhension des processus biologiques. De nombreux types de récepteurs tels que les cyclodextrines,<sup>7</sup> les cucurbit[n]uriles,<sup>8</sup> les résorcin[n]arènes,<sup>7d,9,10</sup> les cyclotrivératrilènes (CTV),<sup>11</sup> les cryptophanes<sup>11,12</sup> et les calix[n]arènes<sup>7d,10</sup> sont utilisés en chimie hôte-invité car ces molécules cages peuvent inclure des molécules organiques (Figure 1.2). Ces composés synthétiques possèdent une cavité pouvant permettre l'inclusion d'entités invitées et sont donc connus sous le nom de cavitands.<sup>13</sup>

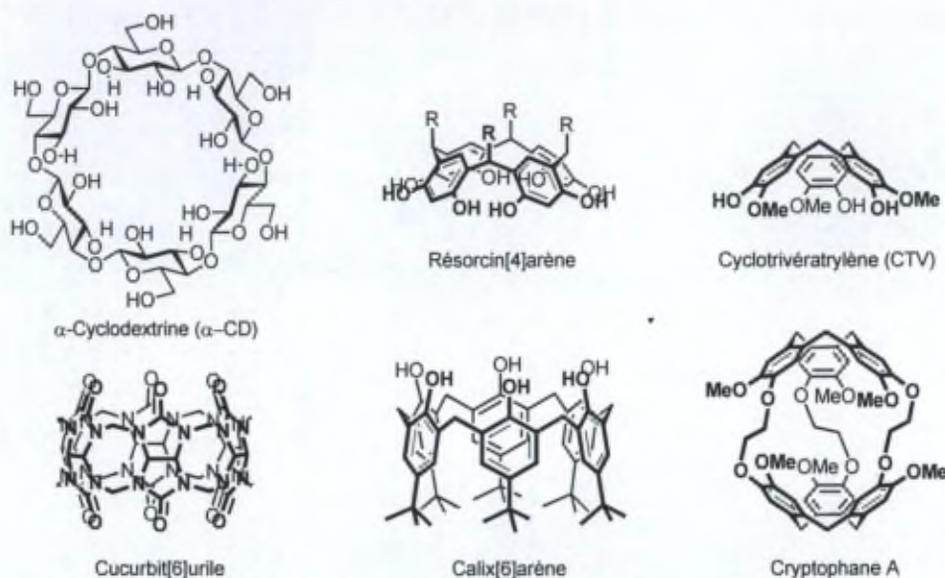


Figure 1.2. Différents types de cavitands utilisés en reconnaissance moléculaire.

D'un point de vue physico-chimique, la complexation d'un invité (G) par une molécule hôte (H) est un processus en équilibre qui peut être schématisé comme suit :



L'équilibre représenté ci-dessus illustre le cas le plus simple à savoir la formation d'un complexe hôte-invité  $H \supset G$  de stœchiométrie 1:1. La constante d'équilibre  $K$ , appelée également constante d'association, d'affinité ou de complexation, est déterminée par l'équation suivante :

<sup>7</sup> a) Pour une revue sur les cyclodextrines : *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 1741-2076 ; b) R. Guo, L. D. Wilson, *Curr. Org. Chem.* **2013**, *17*, 14-21 ; c) V. T. Perchyonok, T. Oberholzer, *Curr. Org. Chem.* **2012**, *16*, 2365-2378 ; d) D. W. Fitzpatrick, H. J. Ulrich, *Macrocyclic Chemistry* **2010**.

<sup>8</sup> J. Lagona, P. Mukhopadhyay, S. Chakrabarti, L. Isaacs, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 4844-4870.

<sup>9</sup> a) D. M. Rudkevich, J. Rebek Jr., *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, *9*, 1991-2005 ; b) A. Jasat, J. C. Sherman, *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 931-967.

<sup>10</sup> W. Sliwa, C. Kozłowski, *Calixarenes and resorcinarenes: synthesis, properties and applications* **2009**, Wiley-VCH: Weinheim.

<sup>11</sup> a) A. Collet, *Tetrahedron* **1987**, *43*, 5725-5759 ; b) A. Collet, J.-P. Dutasta, B. Lozach, J. Canceill, *Top. Curr. Chem.* **1993**, *165*, 103-129 ; c) M. J. Hardie, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 516-527.

<sup>12</sup> T. Brotin, J.-P. Dutasta, *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 88-130.

<sup>13</sup> D. J. Cram, *Science* **1983**, 1177-1183.

$$K = \frac{[H \cdot G]}{[H] \times [G]}$$

Les concentrations utilisées sont celles des différentes espèces présentes à l'équilibre. Les constantes d'association peuvent être calculées de manière expérimentale notamment en effectuant un titrage suivi par spectroscopie de résonance magnétique nucléaire (RMN) ou par calorimétrie de titration isotherme (ITC). Le titrage consiste généralement en des ajouts successifs de petites quantités d'invité G à une solution du récepteur H.

## 1. Généralités sur les calix[n]arènes

### 1.1. Présentation générale

Les calix[n]arènes sont des macrocycles ou oligomères cycliques constitués de n unités phénoliques (4 à 20) parasubstituées et reliées par un pont méthylénique. Ils tirent leur nom du mot *calice* signifiant "vase" en référence à leur structure tridimensionnelle en forme de coupe (Figure 1.3).<sup>14</sup>



Figure 1.3. Comparaison d'un calix[4]arène avec un vase grec. Figure reprise de la référence 14.

En 1872, Adolf von Bayer, qui travaillait sur des colorants, fut le premier à effectuer la réaction entre le résorcinol et le formaldéhyde. Il obtint une résine brun-rouge dont il ne put déterminer la structure.<sup>15</sup> En 1902, Léo Baekeland fit la même expérience mais cette fois-ci en chauffant le milieu réactionnel : il obtint un polymère dur et cassant, commercialisé sous le nom de Bakélite.<sup>16</sup>

<sup>14</sup> C. D. Gutsche, *Calixarenes-An Introduction*. 2<sup>nd</sup> Edition 2008, Stoddart, J. F., Ed. The Royal Society of Chemistry, Cambridge, U.K.

<sup>15</sup> A. von Bayer, *Ber.* 1872, 5, p25, 280 et 1094.

<sup>16</sup> a) C. D. Gutsche, *Calixarenes in the nanoworld* 2007, Eds. ; Vicens, J., Harrowfield, L. , Springer, Dordrecht, Chap 1 ; b) L. H. Baekeland, US Patent 942,699,1908.

Puis, dans les années 1940, Zinke et son équipe effectuèrent la réaction entre le *p-t*Buphénol et le formaldéhyde en présence d'hydroxyde de sodium.<sup>17</sup> Cette réaction donna naissance à un solide cristallin à point de fusion élevé. Le produit obtenu fut décrit comme un mélange d'oligomères cycliques. Ce n'est que dans les années 1970, grâce aux travaux de Gutsche, que trois des composants de la mixture obtenue par Zinke furent identifiés comme étant un mélange de tétramères, d'hexamères et d'octamères cycliques.<sup>18</sup> Dans les années 1980, Gutsche a ensuite mis au point la synthèse des *p-t*Bucalix[4], [6] et [8]arènes à partir du *p-t*Buphénol et du formaldéhyde, les rendant ainsi aisément accessibles sur une large échelle avec des rendements respectifs de 49, 88 et 65% (Schéma 1.1).<sup>19,20,21</sup> Le nombre de noyaux *p-t*Buphénol qui s'associent est fonction des conditions opératoires (base utilisée, température).

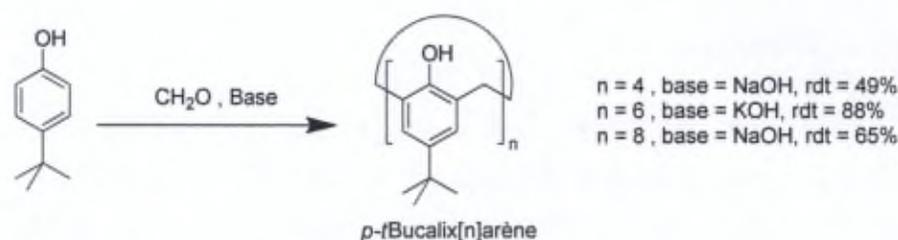


Schéma 1.1. Synthèse des *p-t*Bucalix[*n*]arènes.

Le groupement *t*Bu en position para est nécessaire à l'obtention de calixarènes facilement purifiables en une étape avec de bons rendements. Dans la littérature, quelques rares exemples de *p*-arylcalixarènes ont été décrits cependant les rendements sont moins bons.<sup>22</sup>

Depuis le début des années 1990, de nombreuses études ont portées sur les calix[4] et [6]arènes aussi bien au niveau moléculaire (modifications structurales) qu'au niveau supramoléculaire (conception de récepteurs moléculaires par exemple).<sup>23,24</sup> Au niveau industriel, un calix[4]couronne est actuellement utilisé pour l'extraction du césium radioactif des solutions de produits de fission des centrales nucléaires issues du procédé Purex.<sup>25</sup>

<sup>17</sup> A. Zinke, E. Ziegler, *Chem. Ber.* **1941**, *B74*, 1729-1736.

<sup>18</sup> Pour un historique sur les débuts des calixarènes, voir : T. Kappe, *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* **1994**, *19*, 3-15.

<sup>19</sup> C. D. Gutsche, M. Iqbal, *Org. Synth.* **1990**, *68*, 234-237.

<sup>20</sup> C. D. Gutsche, B. Dhawan, M. Leonis, D. Stewart, *Org. Synth.* **1990**, *68*, 238-242.

<sup>21</sup> J. H. Munch, C. D. Gutsche, *Org. Synth.* **1990**, *68*, 243-246.

<sup>22</sup> Voir par exemple : C. D. Gutsche, P. F. Pagoria, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 5795-5802.

<sup>23</sup> C. D. Gutsche, *Calixarenes Revisited, Monographs in Supramolecular Chemistry 1998*, Stoddard, J. F., Ed. The Royal Society of Chemistry, Cambridge, U.K.

<sup>24</sup> L. Mandolini, R. Ungaro, *Calixarenes in Action 2000*, Imperial College Press.

<sup>25</sup> J. F. Dozol, V. Böhmer, M. A. McKervey, F. Lopez Calahorra, D. N. Reinhoudt, M. J. Schwing, R. Ungaro, G. Wipff, *New macrocyclic extractants for radioactive waste treatment: ionizable crown ethers and functionalized calixarenes*, Contract F12W-CT-0062, EUR 17615 EN (1997). J. F. Dozol, F. Arnaud, V. Böhmer, A. Costero, J. de Mendoza, J. F. Desreux, M. J. Schwing, R. Ungaro, F. C. J. M. Van Veggel, G. Wipff, *Extraction and selective separation of long lived nuclides by functionalized macrocycles*, Contract F14W-CT-960022, EUR 19605 EN (2000).

Il faut noter que d'autres familles de composés peuvent également être obtenues en mettant le formaldéhyde en réaction avec d'autres dérivés aréniques substitués par des groupes hydroxyle. Des oligomères cycliques présentant une cavité ont ainsi été obtenus comme les résorcinarènes dans le cas du résorcinol et les cyclotrivrétrylènes (CTV) dans le cas du vétratol (Figure 1.4). Ces deux familles de composés sont également largement étudiées.<sup>10,11</sup>

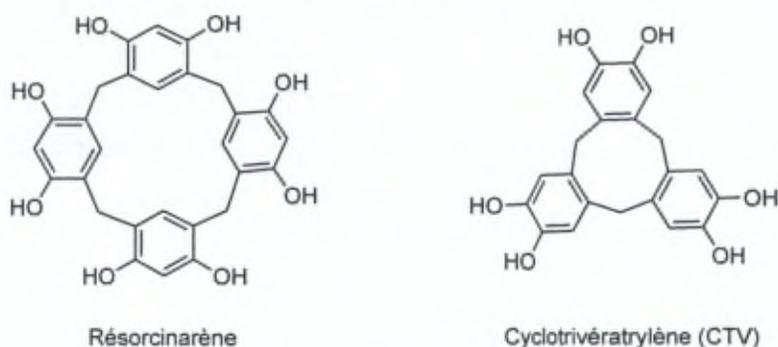


Figure 1.4. Structures des résorcinarènes et des cyclotrivrétrylènes.

## 1.2. Mobilité conformationnelle

Les calixarènes ont la particularité d'avoir une grande flexibilité due à la rotation des cycles benzéniques autour des ponts méthyléniques et peuvent donc adopter plusieurs conformations. La plus courante est la conformation cône, une conformation où tous les groupements hydroxyle pointent dans la même direction. Deux régions peuvent alors être distinguées : le "petit col" situé au niveau des groupes hydroxyle et le "grand col" correspondant aux groupements *t*Bu en position para des noyaux aromatiques (Figure 1.5).

Les unités phénoliques peuvent subir une rotation autour de l'anneau défini par le plan moyen du calixarène selon deux modes différents : via le basculement des groupes hydroxyle (Figure 1.5, voie 1) ou via le basculement des groupes *t*Bu (Figure 1.5, voie 2).

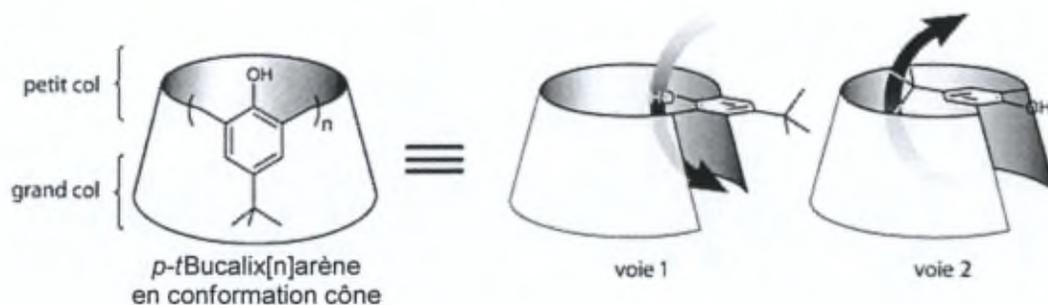


Figure 1.5. Les deux modes d'inversion des unités phénoliques pour les *p*-*t*Bucalix[*n*]arènes.

Le passage d'une conformation cône à l'autre, c'est-à-dire lorsque toutes les unités phénoliques se sont inversées, s'appelle l'inversion cône-cône (Figure 1.6). Lors de cette inversion, les protons axiaux des ponts méthyléniques interchangent leur position avec les protons équatoriaux et *vice versa*. En RMN  $^1\text{H}$ , lorsque cette inversion est rapide à l'échelle de temps spectrale, les protons méthyléniques ne sont pas différenciés et apparaissent sous la forme d'un singulet. Par contre, lorsque cette inversion est lente à l'échelle de temps spectrale, les protons axiaux et équatoriaux apparaissent sous la forme de deux doublets avec une constante de couplage de l'ordre de 15 Hz. Le proton le plus blindé correspond à celui en position équatoriale puisqu'il est placé dans le cône d'anisotropie des noyaux aromatiques du calixarène ; le proton le plus déblindé correspond au proton axial.

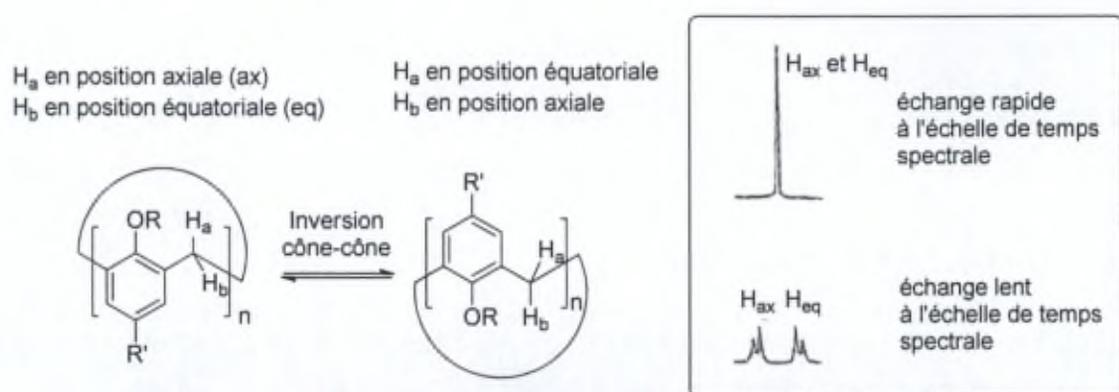


Figure 1.6. Inversion cône-cône pour les calix[n]arènes.

### 1.3. Les calix[4]arènes

En solution, les calix[4]arènes peuvent adopter quatre conformations remarquables (Figure 1.7). Du fait du faible diamètre du petit col, l'inversion cône-cône ne peut se faire que par la voie 1 (Figure 1.5) et l'alkylation des fonctions hydroxyle par un substituant de taille supérieure à un éthyle suffit à bloquer cette interconversion.

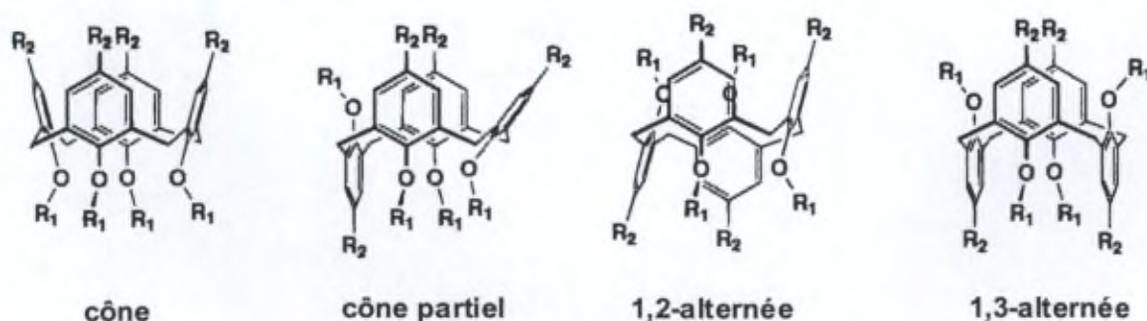


Figure 1.7. Les quatre conformations remarquables des calix[4]arènes.

Les calix[4]arènes sont plus facilement immobilisables en conformation cône que leurs analogues de degré oligomérique supérieur et ils présentent moins de problèmes de régiosélectivité que les calix[6] et [8]arènes lors de leur fonctionnalisation. C'est pour cela que la chimie des calix[4]arènes a connu un essor considérable.<sup>24</sup>

Cependant, la taille réduite de leur cavité ( $\sim 5$  Å de diamètre intérieur)<sup>23</sup> ne permet pas le développement d'une chimie hôte-invité importante et seule la complexation d'ions métalliques ou de très petites molécules organiques est possible. Par conséquent, ils ont donc surtout été utilisés comme plate-forme moléculaire pour la préorganisation d'un site de reconnaissance à l'extérieur de la cavité.<sup>26</sup>

#### 1.4. Les calix[6]arènes

Malgré une cavité plus grande ( $\sim 8$  Å de diamètre) et donc plus propice au développement d'une chimie hôte-invité, les calix[6]arènes ont été beaucoup moins étudiés que les calix[4]arènes. En effet, ces composés sont plus difficilement fonctionnalisables sélectivement et sont également beaucoup plus flexibles puisque, même dans le cas des *p*-tBucalix[6]arènes, l'inversion cône-cône est toujours possible quel que soit le substituant sur le petit col.<sup>27</sup> Dans le cas des calix[6]arènes, huit conformations remarquables sont possibles (Figure 1.8).

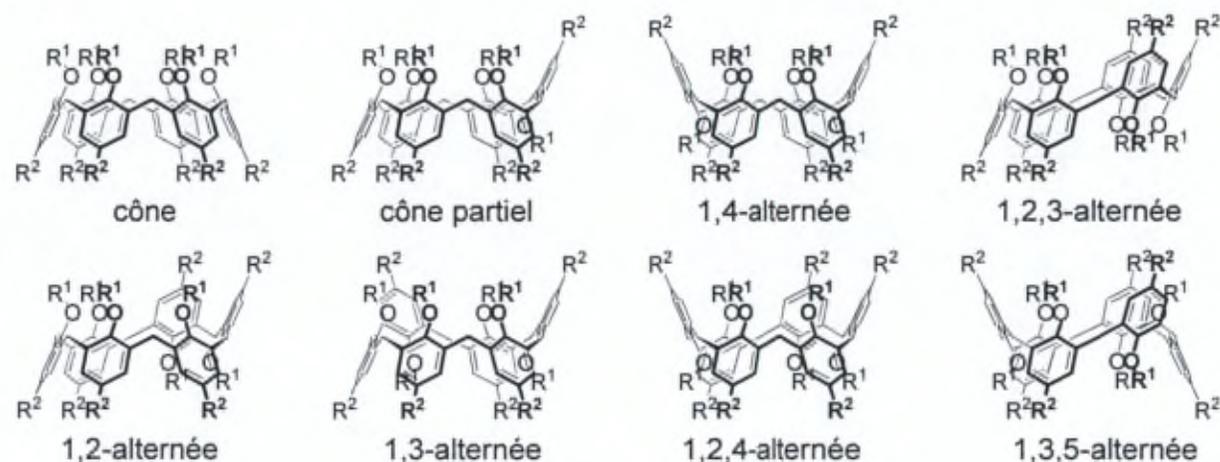


Figure 1.8. Les huit conformations remarquables des calix[6]arènes.

La grande mobilité conformationnelle des calix[6]arènes peut être un inconvénient en reconnaissance moléculaire et des stratégies pour les rigidifier en conformation cône ont donc

<sup>26</sup> D. M. Rudkevich, *Calixarenes 2001* 2001, Eds. Asfari, Z., Böhmer, V., Harrowfield, J., Vicens, J. Kluwer, Dordrecht, Chap 8.

<sup>27</sup> A. Ikeda, S. Shinkai, *Chem. Rev.* 1997, 97, 1713-1734.

été développées afin de les utiliser en chimie hôte-invité. En effet, cette conformation est celle qui présente *a priori* la cavité la plus adaptée à l'inclusion d'un invité.

### 1.5. Rigidification des *p-t*Bucalix[6]arènes

Comme indiqué ci-dessus, la rigidification des *p-t*Bucalix[6]arènes en conformation cône s'avère plus difficile que celle des calix[4]arènes. En effet, l'introduction de groupes encombrants au niveau du petit col ne bloque pas l'inversion cône-cône puisque le basculement des groupes *t*Bu (Figure 1.5, voie 2) est toujours possible.

Afin de bloquer les calix[6]arènes dans cette conformation, trois stratégies de rigidification ont été développées : la coordination de métaux ou d'anions,<sup>28</sup> l'auto-assemblage<sup>29,30</sup> et l'introduction de ponts covalents intramoléculaires.<sup>31,32</sup>

#### 1.5.1. La chimie de coordination

Cette stratégie de rigidification a été développée par l'équipe du Pr. O. Reinaud (Université R. Descartes, Paris V).<sup>33</sup> Lorsque le calix[6]arène est fonctionnalisé sur le petit col en positions 1,3,5-alternées par trois bras azotés coordinants, il est capable de stabiliser un ion métallique (e.g. Cu, Zn) et est alors contraint dans une conformation cône. Les complexes obtenus (dits *entonnoirs*) présentent un site de coordination orienté vers l'intérieur de la cavité permettant l'inclusion de molécules neutres au sein de la cavité (Figure 1.9). Ces systèmes représentent de véritables mimes des complexes de Michaelis des métallo-protéines<sup>34</sup> où la sélectivité du processus d'inclusion est contrôlée par la cavité hydrophobe du calixarène. Ce type de complexes sera présenté plus en détail ultérieurement.

<sup>28</sup> Voir par exemple : a) O. Sénèque, M.-N. Rager, M. Giorgi, O. Reinaud, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 6183-6189 ; b) O. Sénèque, M.-N. Rager, M. Giorgi, O. Reinaud, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 8442-8443 ; c) M. Hamon, M. Ménand, S. Le Gac, M. Luhmer, V. Dalla, I. Jabin, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7067-7071.

<sup>29</sup> A. Arduini, L. Domiano, L. Oglioni, A. Pochini, A. Secchi, R. Ungaro, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7866-7868.

<sup>30</sup> a) U. Darbost, M. Giorgi, N. Hucher, I. Jabin, O. Reinaud, *Supramol. Chem.* **2005**, *17*, 243-250 ; b) U. Darbost, X. Zeng, M. Giorgi, I. Jabin, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 10552-10560 ; c) S. Le Gac, J. Marrot, O. Reinaud, I. Jabin, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 3123-3126 ; d) S. Le Gac, M. Luhmer, O. Reinaud, I. Jabin, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 10721-10730.

<sup>31</sup> Y. Chen, S. Gong, *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* **2003**, *45*, 165-184.

<sup>32</sup> a) S. Le Gac, X. Zeng, O. Reinaud, I. Jabin, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1204-1210 ; b) S. Le Gac, X. Zeng, C. Girardot, I. Jabin, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 9233-9236 ; c) M. Ménand, I. Jabin, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 673-676.

<sup>33</sup> Voir par exemple : a) S. Blanchard, L. Le Clainche, M.-N. Rager, B. Chansou, J.-P. Tuchagues, A. F. Duprat, Y. Le Mest, O. Reinaud, *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, *37*, 2732-2735 ; b) S. Blanchard, M.-N. Rager, A. F. Duprat, O. Reinaud, *New J. Chem.* **1998**, 1143-1146 ; c) O. Sénèque, M. Giorgi, O. Reinaud, *Chem. Commun.* **2001**, 984-985 ; d) Y. Rondelez, G. Bertho, O. Reinaud, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 1044-1046.

<sup>34</sup> O. Reinaud, Y. Le Mest, I. Jabin, *Calixarenes in the Nanoworld 2006*, J. Vicens and J. Harrowfield, Eds. Springer-Verlag, Chap 13.

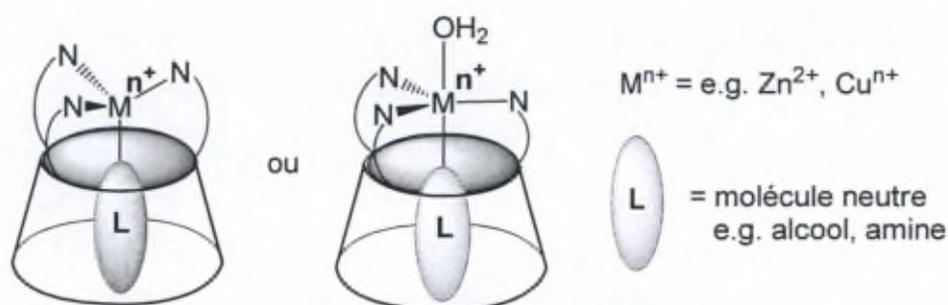


Figure 1.9. Représentations schématisées des complexes entonnoirs.

Selon un principe similaire, un nouveau type de récepteurs a été récemment développé au Laboratoire de Chimie Organique de l'ULB (LCO). Dans ce cas, le petit col est fonctionnalisé par des bras possédant des fonctions urée et la rigidification du *p*-*t*Bucalix[6]arène est obtenue par complexation d'un anion. Outre la rigidification de la structure, cette complexation permet également de polariser le récepteur et de le préorganiser pour la complexation d'un ammonium au sein de la cavité (Figure 1.10).<sup>28c</sup> Le composé **A1** représente un rare exemple de récepteur pour paires d'ions de contact, la force motrice de la complexation étant l'établissement d'une interaction ionique entre les deux ions complexés.

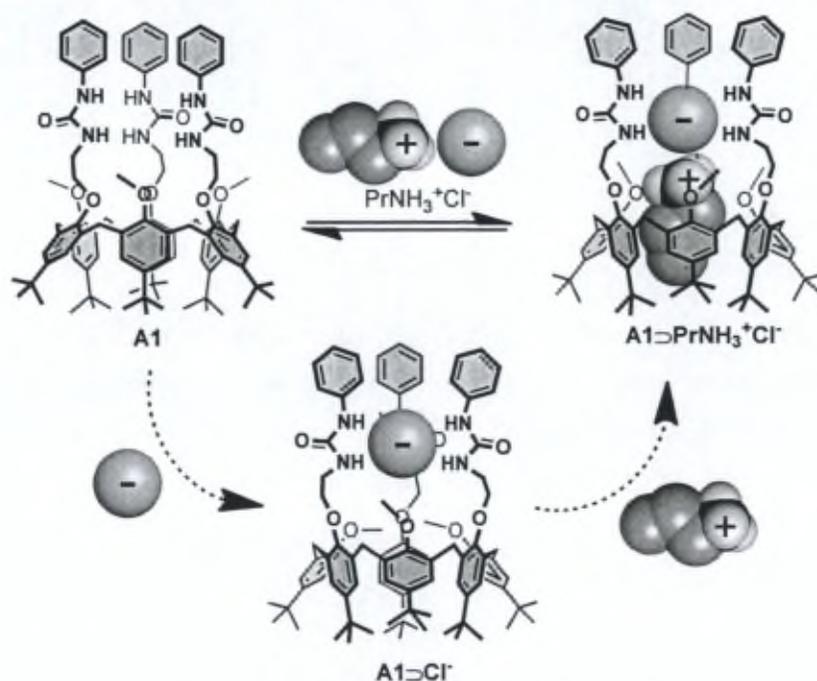


Figure 1.10. Rigidification du *p*-*t*Bucalix[6]arène via la complexation d'un anion.

### 1.5.2. L'auto-assemblage

Dans les systèmes biologiques, les édifices auto-assemblés sont largement présents et les résidus ammonium et carboxylate du squelette protéique sont souvent utilisés dans des processus de reconnaissance de substrat. Notre Laboratoire s'est également intéressé à

l'élaboration des systèmes auto-assemblés à partir de *p*-tBucalix[6]arènes possédant trois fonctions ammonium primaire ou trois fonctions carboxylate (Figure 1.11).<sup>30,35</sup> Ces récepteurs auto-assemblés présentent des propriétés hôte-invité vis-à-vis des molécules neutres polaires ou des ammoniums.

En effet, le calix[6]trisamine protonné  $4.3H^+$  par l'acide trifluoroacétique (TFA) est bloqué en conformation cône et présente une certaine affinité pour les molécules neutres polaires telles que les alcools, les urées ou les amides dans le  $CDCl_3$ . La structure RX de l'*endo*-complexe avec le DMF montre que les bras ammonium sont auto-assemblés avec les contre-ions trifluoroacétate via un réseau de liaisons hydrogène (Figure 1.11 à gauche).

Le calix[6]trisacide **A2**, quant à lui, forme l'*endo*-complexe avec l'un des contre-ions ammonium générés en présence d'un excès d'amine. Cet édifice est alors stabilisé par deux autres contre-ions ammonium en *exo* (Figure 1.11 à droite).

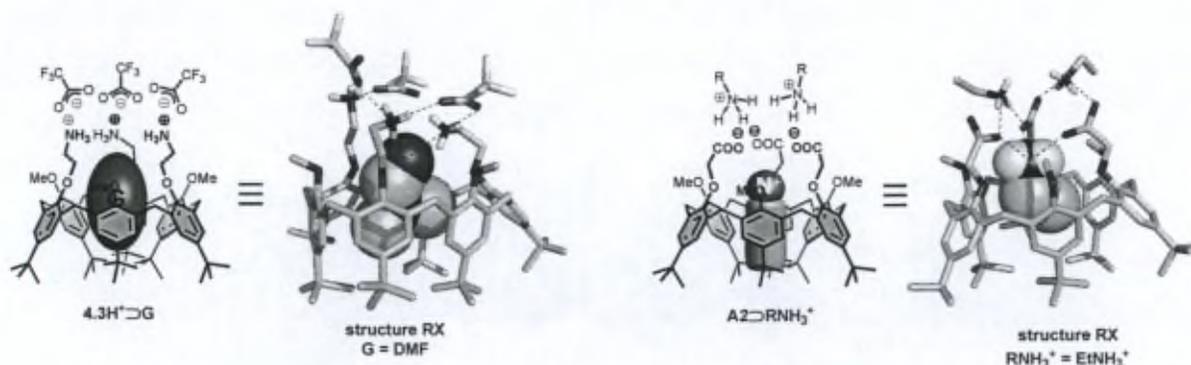


Figure 1.11. Récepteurs auto-assemblés développés au Laboratoire.

Notre Laboratoire a également développé des édifices auto-assemblés plus sophistiqués où le calix[6]trisammonium est stabilisé par un tripode de type tricarboxylate (Figure 1.12).<sup>30c,d,35b,36</sup> Les récepteurs **A4** et **A5** notamment présentent une deuxième cavité permettant la reconnaissance d'une seconde molécule invitée par un mode de complexation différent.

<sup>35</sup> a) S. Le Gac, M. Giorgi, I. Jabin, *Supramol. Chem.* **2007**, *19*, 185-197 ; b) S. Le Gac, J.-F. Picron, O. Reinaud, I. Jabin, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 2387-2396.

<sup>36</sup> D. Coquière, S. Le Gac, U. Darbost, O. Sénèque, I. Jabin, O. Reinaud, *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 2485-2500.

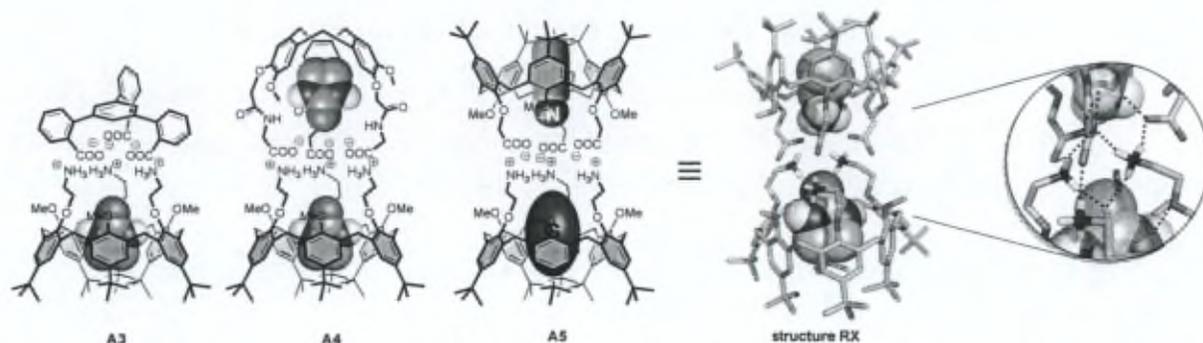


Figure 1.12. Récepteurs auto-assemblés composés d'un calix[6]arène triscationique et d'un chapeau tricarboxylate.

D'autres exemples de récepteurs calix[6]aréniques auto-assemblés ont été décrits dans la littérature notamment à partir de calix[6]arènes fonctionnalisés sur le grand col par des fonctions acide carboxylique ou par des fonctions urée, l'association des deux sous-unités passant par l'établissement de liaisons hydrogène (Figure 1.13).<sup>37,38</sup> La formation des capsules **A6a-b** est observée par RMN <sup>1</sup>H lorsque le spectre est relevé dans un solvant aprotique peu polaire (CDCl<sub>3</sub>). L'inclusion d'une molécule d'iodure de *N*-méthylpyridinium ou d'iodure de *N*-méthylpicolinium a été mise en évidence au sein de ces capsules. Pour les systèmes auto-assemblés **A7a-c**, des études hôte-invité ont montré que la taille de la cavité formée est suffisamment importante pour permettre l'encapsulation de molécules organiques comme du dichlorométhane, du benzène ou du fluorobenzène. Une structure RX de la capsule a également été obtenue montrant l'encapsulation de deux molécules d'eau non liées.<sup>39</sup>

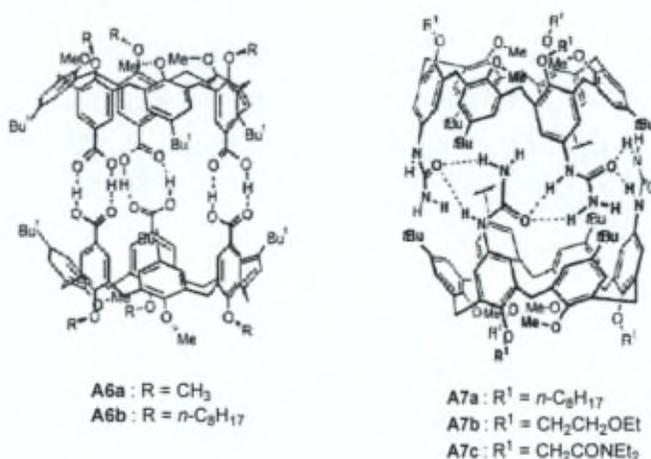


Figure 1.13. Récepteurs calix[6]aréniques auto-assemblés via le grand col. Figures reprises des références 37 et 38.

<sup>37</sup> A. Arduini, L. Domiano, L. Ogliosi, A. Pochini, A. Secchi, R. Ungaro, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7866-7868.

<sup>38</sup> J. J. González, R. Ferdani, E. Albertini, J. M. Blasco, A. Arduini, A. Pochini, P. Prados, J. de Mendoza, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 73-80.

<sup>39</sup> A. Arduini, R. Ferdani, A. Pochini, A. Secchi, F. Ugozzoli, G. M. Sheldrick, P. Prados, J. J. González, J. de Mendoza, *J. Sup. Chem.* **2002**, *2*, 85-88.

### 1.5.3. Introduction de ponts covalents intramoléculaires

La troisième stratégie de rigidification consiste à fixer des ponts covalents intramoléculaires sur le petit col.<sup>26,40</sup> Ainsi, des dipodes reliant les positions 1-2,<sup>41</sup> 1-3<sup>42</sup> ou 1-4<sup>43</sup> et des tétrapodes<sup>44</sup> ont été décrits dans la littérature (Figure 1.14).

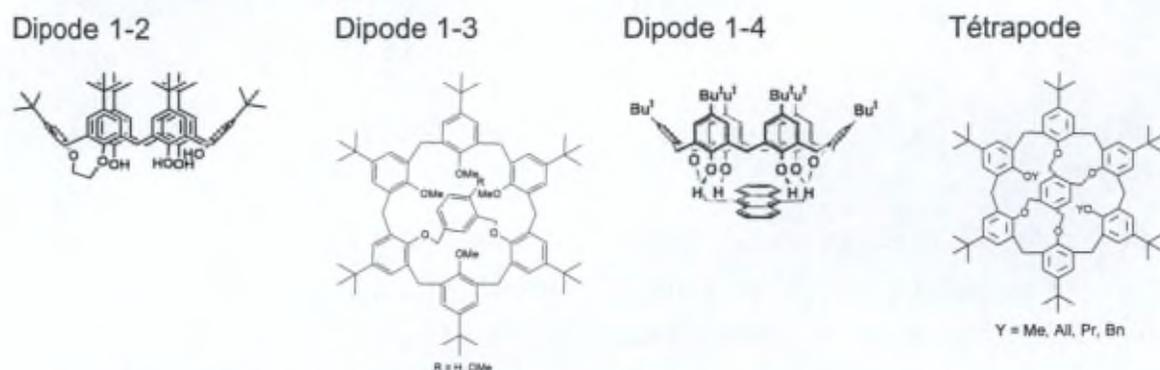


Figure 1.14. Exemples de calix[6]arènes rigidifiés par des ponts covalents.

La fixation de tripodes sur le petit ou sur le grand col de calix[6]arènes a également été réalisée. Ces calix[6]arènes dits chapeautés représentent un vrai challenge synthétique du fait de la flexibilité conformationnelle du calix[6]arène ; les plus intéressants étant ceux liés au calix[6]arène par les positions 1,3,5.<sup>45</sup> La plupart ont été obtenus par réaction de macrocyclisation [1+1] mais Reinhoudt et *al.* ont également décrit un exemple de fermeture intramoléculaire (composés **A8a-g** ; Figure 1.15).<sup>46</sup> Ces composés ont pour la majorité été synthétisés afin de rigidifier le calix[6]arène dans une conformation cône. Par contre, bien que potentiellement intéressants, quasiment aucun de ces composés n'a fait l'objet d'études en reconnaissance moléculaire. Certains ont tout de même été étudiés en vue de l'extraction d'alkylammoniums<sup>47</sup> ou de la complexation de métaux alcalins.<sup>14,48</sup>

<sup>40</sup> Y. Chen, S. Gong, *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* **2003**, *45*, 165-184.

<sup>41</sup> J. Li, Y. Chen, X. Lu, *Tetrahedron* **1999**, 10365-10374.

<sup>42</sup> a) H. Otsuka, K. Araki, H. Matsumoto, T. Harada, S. Shinkai, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 4862-4867 ; b) H. Otsuka, S. Shinkai, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 4271-4275.

<sup>43</sup> S. Kanamathareddy, D. C. Gutsche, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 6572-6579.

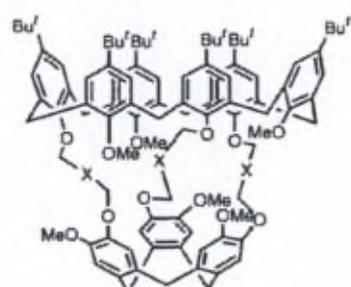
<sup>44</sup> K. C. Nam, Y. J. Choi, D. S. Kim, J. M. Kim, J. C. Chun, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6441-6443.

<sup>45</sup> a) J. S. Li, Y.-Y. Chen, X. R. Lu, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 485-490 ; b) Y. Zhang, H. Yuan, Z. Huang, J. Zhou, Y. Kawanishi, J. Schatz, G. Maas, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 4161-4165 ; c) H. Otsuka, K. Araki, H. Matsumoto, T. Harada, S. Shinkai, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 4862-4867 ; d) K. Araki, K. Akao, H. Otsuka, K. Nakashima, F. Inokushi, S. Shinkai, *Chem. Lett.* **1994**, 1251-1254.

<sup>46</sup> R. G. Janssen, W. Verboon, J. P. M. Van Duynhoven, E. J. J. Van Velzen, D. N. Reinhoudt, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 6555-6558.

<sup>47</sup> Y. Cheng, J. Li, Z. Zhong, X. Lu, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 15183-15188.

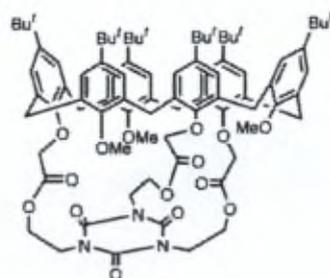
<sup>48</sup> F. Arnaud-Neu, M. A. McKerverey, M.-J. Schwing-weill, *Calixarenes 2001* **2001**, Eds. Asfari, Z., Böhmer, V., Harrowfield, J., Vicens, J. Kluwer, Dordrecht, Chap 21.



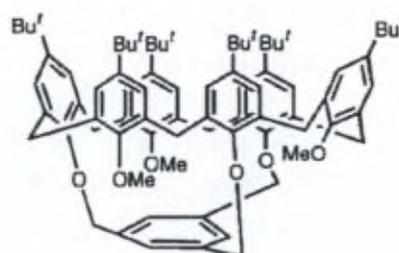
A8a-g

X

- |     |  |
|-----|--|
| a : | -  |
| b : | CH <sub>2</sub>                                  |
| c : | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>                  |
| d : | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>                  |
| e : | (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>                  |
| f : | CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub>                 |
| g : | (CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> |



A9



A10

Figure 1.15. Exemples de calix[6]arènes rigidifiés par un tripode.

Notre Laboratoire s'est particulièrement intéressé au développement de calix[6]arènes rigidifiés par fixation de tripodes en position 1,3,5 et a étudié leurs potentielles propriétés réceptrices. Ainsi, une nouvelle classe de récepteurs, nommée les calix[6]azacryptants, a été développée (Figure 1.16).<sup>49</sup> Ces récepteurs, obtenus par des réactions de macrocyclisation [1+1] ou [1+3] à partir du calix[6]1,3,5-triméthylé **A11**, possèdent tous un chapeau azacryptant qui ferme la cavité au niveau du petit col. Ceci leur confère des propriétés hôte-invité remarquables vis-à-vis des molécules neutres, des ammoniums ou des ions métalliques. Ces propriétés réceptrices seront développées dans la suite de ce chapitre et illustrées par l'exemple du calix[6]tren **20**.

<sup>49</sup> a) I. Jabin, O. Reinaud, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 3416-3419 ; b) U. Darbost, M. Giorgi, O. Reinaud, I. Jabin, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 4879-4884 ; c) X. Zeng, N. Hucher, O. Reinaud, I. Jabin, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 6886-6889 ; d) E. Garrier, S. Le Gac, I. Jabin, *Tetrahedron: Asym.* **2005**, *16*, 3767-3771 ; e) X. Zeng, D. Coquière, A. Alenda, E. Garrier, T. Prangé, Y. Li, O. Reinaud, I. Jabin, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 6393-6402 ; f) S. Le Gac, X. Zeng, C. Girardot, I. Jabin, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 9233-9236.

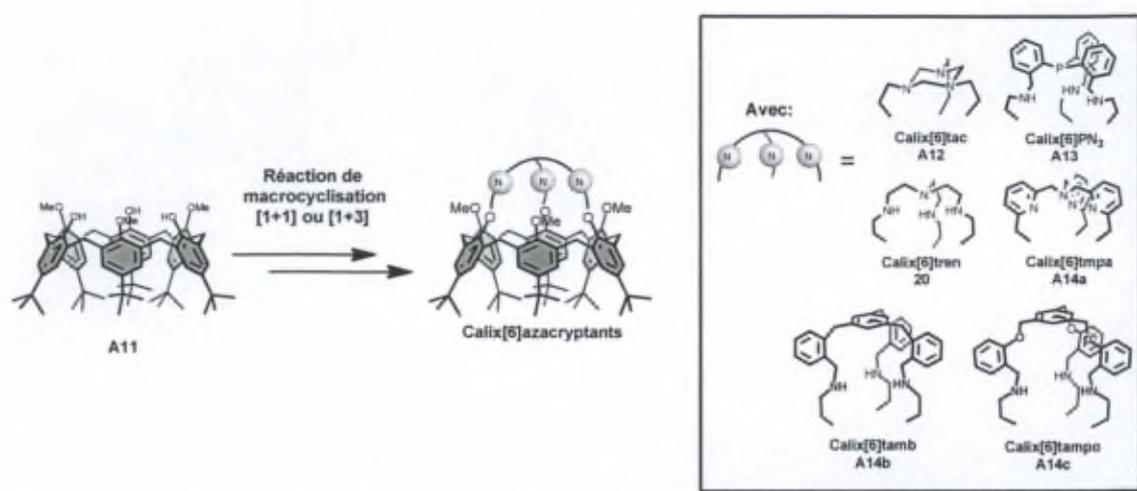


Figure 1.16. Exemples de calix[6]azacryptants.

La rigidification du calix[6]arène par fixation d'un tripode sur le grand col a également été décrite de manière sporadique dans la littérature.<sup>50</sup> Ces composés ont fait l'objet d'études hôte-invité vis-à-vis des ammoniums.

## 2. Complexation d'anions et de paires d'ions

### 2.1. Intérêts et challenges de la complexation d'anions et de paires d'ions

Historiquement, la chimie supramoléculaire s'est attachée à développer des récepteurs pour cations (ions métalliques et ammoniums). Ainsi, depuis les premiers travaux de Pedersen et Lehn, un grand nombre d'exemples de ce type de récepteurs ont été décrits dans la littérature.<sup>51</sup> Par la suite, des récepteurs capables de complexer des anions ont également été développés. La reconnaissance et le transport d'anions représentent un enjeu important car ces entités sont omniprésentes dans la Nature et sont indispensables au maintien de la vie telle que nous la connaissons. En effet, les anions sont présents dans approximativement 70 % des sites enzymatiques, jouent un rôle structural essentiel dans de nombreuses protéines et sont cruciaux dans la manipulation et le stockage de l'information génétique puisque l'ADN et l'ARN sont des polyanions. Les anions sont également impliqués dans la régulation de la pression osmotique ou dans l'activation de processus de transduction du signal. De plus, certains anions, comme les phosphates et les nitrates, provenant de l'activité humaine constituent un risque majeur de pollution.

<sup>50</sup> a) M. Takeshita, S. Nishio, S. Shinkai, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4032-4034 ; b) A. Arduini, R. Ferdani, A. Pochini, A. Secchi, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 8573-8577.

<sup>51</sup> C. J. Pedersen, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 7017-7036.

La mauvaise régulation des différents mécanismes de transport d'anions peut entraîner de graves conséquences. Par exemple, les perturbations du flux d'anions à travers la membrane cellulaire sont de plus en plus reconnues comme étant un facteur primaire de nombreuses maladies comme la mucoviscidose. D'un autre côté, certaines espèces anioniques peuvent être administrées directement comme dans le cas du fluorure pour prévenir les caries dentaires (bénéfique à très faibles doses).

Ces entités étant ubiquitaires et impliquées dans de nombreux processus, les chimistes se sont intéressés au développement de récepteurs synthétiques pour anions et paires d'ions.<sup>52</sup> Cependant, leur conception représente un véritable défi par rapport à l'élaboration de récepteurs de cations et cela pour plusieurs raisons. Tout d'abord, comparativement aux cations isoélectroniques équivalents, les anions possèdent une **taille plus importante**. De plus, les anions peuvent être sensibles au pH et perdre leur charge en se protonnant en milieu acide. Il est donc essentiel de contrôler **la fenêtre de pH** lors des études de complexation. Cela peut également être un problème lors de l'utilisation de récepteurs déprotonnables comme des récepteurs possédant des fonctions ammonium primaire à tertiaire voire des groupes neutres (urée, amide). Enfin, les espèces anioniques possèdent des **géométries diverses** et par conséquent, un haut degré de complémentarité est requis pour obtenir des récepteurs sélectifs pour un anion en particulier (Figure 1.17). Le problème est donc de synthétiser des récepteurs avec un design sophistiqué où le site de reconnaissance peut s'adapter à la géométrie de l'anion visé. Pour y parvenir, les chimistes ont utilisé différents concepts tels l'effet chélate, l'effet macrocyclique et l'effet de complémentarité. Il est donc nécessaire que le récepteur soit préorganisé et puisse présenter de multiples sites pouvant interagir avec l'invité. Cette préorganisation de l'hôte permet ainsi d'éviter une trop grande réorganisation conformationnelle autour de l'invité lors de la complexation et donc de minimiser le coût entropique. De plus, elle évite le rapprochement défavorable des sites d'interactions. Le site de reconnaissance doit également être protégé du milieu extérieur et avoir une taille adéquate afin d'assurer la complémentarité avec l'anion visé.

---

<sup>52</sup> Pour des exemples de récepteurs d'anions, voir : a) J. L. Sessler, P. A. Gale, W.-S. Cho, *Anion Receptor Chemistry* **2006**, Stoddard, J. F., Ed. The Royal Society of Chemistry, Cambridge, U.K. ; b) C. R. Bondy, S. J. Loeb, *Coord. Chem. Rev.* **2003**, *240*, 77-99 ; c) P. A. Gale, *Coord. Chem. Rev.* **2003**, *240*, 191-221 ; d) G. W. Bates, P. A. Gale, *Struct. Bond* **2008**, *129*, 1-44 ; e) E. A. Shokova, V. V. Kovalev, *Russ. J. Org. Chem.* **2009**, *45*, 1275-1314 ; f) P. Ballester, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 3810-3830 ; g) M. Wenzel, J. R. Hiscock, P. A. Gale, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 480-520.

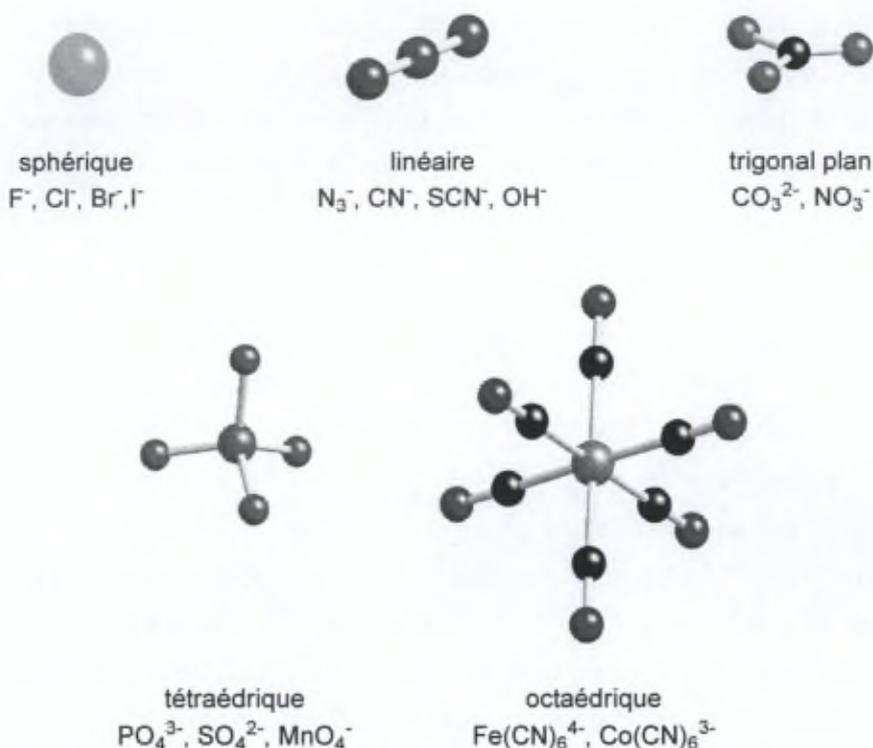


Figure 1.17. Diverses géométries des anions. Figure reprise de la référence 52a.

Jusqu'à présent, nous avons envisagé l'association entre un hôte et son invité comme s'ils ne subissaient aucune autre influence. Or, ce n'est pas le cas dans les systèmes réels car il existe des interactions compétitives entre les invités potentiels et les molécules de solvant environnantes. Ces molécules de solvant étant beaucoup plus nombreuses que celles de l'hôte et de l'invité, elles peuvent donc avoir un effet très prononcé sur la complexation. Lorsque des espèces sont en solution, elles sont entourées de molécules de solvant qui interagissent avec elles. Les interactions électrostatiques dominent généralement les autres forces impliquées dans les phénomènes de reconnaissance et sont particulièrement importantes dans la stabilisation des anions en solution. La **nature du solvant** joue donc un rôle crucial dans le contrôle de l'interaction avec l'anion mais aussi dans la sélectivité. Le récepteur d'anions est en compétition directe avec le solvant puisque la reconnaissance de l'anion implique la désolvatation préalable des espèces impliquées. Par exemple, un récepteur neutre se liant à un anion par liaisons hydrogène concurrencera difficilement un solvant protique polaire qui forme une couche de solvation autour de l'anion cible. Le choix du solvant peut donc avoir des conséquences significatives sur la complexation de l'invité. Par conséquent, la complexation d'entités anioniques par des récepteurs neutres est généralement étudiée en milieu aprotique.

Le récepteur est également en compétition avec le **contre-ion associé** à l'anion par interaction ionique. En effet, la complexation de l'anion implique une séparation de charge en rompant cette interaction. La force de cette interaction est régie par la loi de Coulomb :

$$F = \frac{q_1 q_2}{4\pi\epsilon r^2}$$

où F est la force d'attraction,  $q_1$  et  $q_2$  les charges des ions,  $\epsilon$  la constante diélectrique du solvant et r la distance séparant les charges.

D'après cette équation, la force de l'interaction dépend donc à la fois du solvant (via la constante diélectrique) et de la distance entre les deux partenaires de la paire d'ions. La constante diélectrique est donc une donnée caractéristique de la capacité d'un solvant à séparer les charges (Tableau 1.2). Les solvants apolaires, de faible constante diélectrique, sont des solvants dans lesquels l'interaction entre les deux ions est particulièrement forte et ne favorisent donc pas la séparation de charges.

Tableau 1.2. Constantes diélectriques de quelques solvants usuels.

solvant	constante diélectrique $\epsilon$
<b>Solvants aprotiques apolaires :</b>	
CHCl <sub>3</sub>	4,81
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	8,93
<b>Solvants aprotiques polaires :</b>	
Acétone	20,7
DMF	37,0
MeCN	37,5
DMSO	46,7
<b>Solvants protiques :</b>	
MeOH	32,7
H <sub>2</sub> O	78,4

Afin de réduire cette interaction entre les deux partenaires chargés, il est possible de jouer sur la **nature du contre-ion**. En utilisant un contre-ion stériquement encombré, la distance entre les deux entités chargées est plus importante et la dissociation de la paire d'ions est facilitée. Dans ce sens, les sels de *n*-tétrabutylammonium sont couramment utilisés pour étudier la complexation d'anions. De la même manière, lorsque c'est la complexation d'un

cation qui est envisagée, les sels de picrate sont fréquemment utilisés pour leur caractère peu coordonnant.

L'**hydrophilie** de l'anion (c'est-à-dire l'aptitude de l'anion à être hydraté) peut également influencer la sélectivité du récepteur. A la fin du 19<sup>ème</sup> siècle, lors de ses travaux sur l'influence de différents sels sur la solubilité des protéines, Hofmeister a découvert une série de sels ayant un impact non seulement sur la solubilité des protéines mais également sur la stabilité de leurs structures secondaire et tertiaire.<sup>53,54</sup> Il a également mis en évidence que les anions avaient un effet plus important que les cations et il les a classés comme suit (par ordre croissant d'hydrophilie) :

Anions organiques < ClO<sub>4</sub><sup>-</sup> < SCN<sup>-</sup> < I<sup>-</sup> < salicylate < NO<sub>3</sub><sup>-</sup> < Br<sup>-</sup> < Cl<sup>-</sup> < HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> < H<sub>2</sub>PO<sub>4</sub><sup>-</sup> < F<sup>-</sup>, SO<sub>4</sub><sup>2-</sup> < HPO<sub>4</sub><sup>2-</sup>

L'hydrophilie de l'anion peut avoir une grande importance sur la complexation notamment dans le cas d'extraction de l'entité anionique d'une phase aqueuse.

Dans le cadre de ce travail, nous nous sommes intéressés plus spécifiquement à la complexation de l'anion fluorure. Le fluorure est une espèce un peu particulière du fait de sa petite taille et de sa haute densité de charge ce qui lui permet d'être particulièrement bien reconnu par des récepteurs permettant l'établissement de liaisons hydrogène. En outre, comparativement aux autres halogénures, il peut se comporter comme une base de Brønsted [basicité (pK<sub>a</sub>): F<sup>-</sup> (3,2) > Cl<sup>-</sup> (-7) > Br<sup>-</sup> (-9,5) > I<sup>-</sup> (-10)].<sup>55</sup> De plus, l'importante solvatation de cet anion lui confère un comportement différent de celui des autres halogénures. En effet, son enthalpie d'hydratation est parmi les plus importantes pour une espèce monochargée (de l'ordre de 100 kcal.mol<sup>-1</sup>). L'intérêt de développer des récepteurs complexant les fluorures a connu un essor grandissant ces dernières années.<sup>56</sup> L'anion fluorure a longtemps été considéré comme bénéfique pour l'Homme et a d'ailleurs été additionné à l'eau de ville dans de nombreux pays pour éviter les caries dentaires. Cependant, même si le fluorure n'est pas néfaste jusqu'à une concentration de 1 ppm, il semble toxique à plus haute dose. Au fil des années, la forte concentration de l'anion fluorure dans l'environnement et dans l'eau potable a été liée à l'apparition de plusieurs types de pathologies chez l'Homme, tels que l'ostéoporose, des troubles neurologiques et métaboliques, et plus récemment, le cancer.<sup>57</sup> Certaines études ont également rapporté l'effet du fluorure sur la biochimie des organismes. Il semble que la synthèse d'ADN et l'activité de certaines enzymes, ainsi que le métabolisme des nutriments,

<sup>53</sup> F. Hofmeister, *Arch. Exp. Pathol. Pharmacol.* **1888**, *24*, 247-260.

<sup>54</sup> Pour une revue sur le sujet, voir : P. Lo Nostro, B. W. Ninham, *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 2286-2322.

<sup>55</sup> Valeurs de pK<sub>a</sub> à 25°C dans l'eau : P. Ayotte, M. Hébert, P. Marchand, *J. Chem. Phys.* **2005**, *123*, 184501/1-184501/8.

<sup>56</sup> a) M. Cametti, K. Rissanen, *Chem. Commun.* **2009**, 2809-2829 ; b) M. Cametti, K. Rissanen, *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 2016-2038.

<sup>57</sup> a) B. Spittle, *Fluoride* **2011**, *44*, 117-124 ; b) O. Barbier, L. Arreola-Mendoza, L. Del Razo, *Chem.-Biol. Interact.* **2010**, *188*, 319-333.

puissent être gravement influencés par la présence de fluorure.<sup>58</sup> Une étude récente révèle que de nombreuses bactéries possèdent des structures d'ARN qui répondent sélectivement au fluorure par déclenchement de l'expression de gènes et permettent ainsi de limiter le problème de la toxicité cellulaire du fluorure.<sup>59</sup> De plus, le fluorure a également une importance dans les applications industrielles, en particulier dans la production d'acier et le raffinage de l'aluminium, et il est largement utilisé comme réactif en synthèse organique.<sup>60</sup> De ce fait, une contamination par les fluorures a souvent été détectée à proximité de sites industriels. Il y a donc un besoin croissant de systèmes capables de reconnaître et détecter ces entités.

Historiquement, la reconnaissance d'anions a débuté par les travaux de Simmons et Park avec l'élaboration de plusieurs récepteurs macrobicycliques possédant deux fonctions ammonium permettant la reconnaissance d'ions halogénure (Figure 1.18a).<sup>61</sup> Par la suite, de nombreux récepteurs chargés positivement ont été développés. Ainsi, Schmidtchen a synthétisé des récepteurs "cage" tétraédriques possédant des fonctions ammonium quaternaire à chaque sommet (Figure 1.18b).<sup>62</sup> La reconnaissance d'un anion spécifique par ces récepteurs passe par des interactions électrostatiques mais également par une complémentarité de taille entre l'anion et la cavité du récepteur. Cette stratégie apparaît comme étant la plus pertinente pour complexer fortement les anions puisque les interactions mises en jeu sont de type ion-ion, interactions les plus fortes des interactions non-covalentes. Cependant, ce type de récepteurs souffre d'un manque de sélectivité du fait du caractère non-directionnel de ces interactions. Des récepteurs chargés positivement alliant ces interactions à des liaisons hydrogène ont également été synthétisés afin d'augmenter la sélectivité de ces récepteurs. Nous pouvons citer par exemple le cryptant hexaprotonné synthétisé par l'équipe de Lehn et présentant une sélectivité pour les anions linéaires tels que l'ion azoture (Figure 1.18c).

<sup>58</sup> a) M. Zhang, A. Wang, T. Xia, P. He, *Toxicol. Lett.* **2008**, *179*, 1-5 ; b) T. Wurtz, S. Houari, N. Mauro, M. MacDougall, H. Peters, A. Berdal, *Toxicology* **2008**, *249*, 26-34.

<sup>59</sup> J. L. Baker, N. Sudarsan, Z. Weinberg, A. Roth, R. B. Stockbridge, R. R. Breaker, *Science* **2012**, *335*, 233-235.

<sup>60</sup> J. H. Clark, *Chem. Rev.* **1980**, *80*, 429-452.

<sup>61</sup> a) C. H. Park, H. E. Simmons, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 2428-2429 ; b) C. H. Park, H. E. Simmons, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 2429-2431 ; c) C. H. Park, H. E. Simmons, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 2431-2432.

<sup>62</sup> a) F. P. Schmidtchen, *Angew. Chem., Int. Ed.* **1977**, *16*, 720-721 ; b) F. P. Schmidtchen, *Chem. Ber.* **1980**, *113*, 864-874 ; c) F. P. Schmidtchen, *Chem. Ber.* **1981**, *114*, 597-607 ; d) F. P. Schmidtchen, G. Muller, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1984**, 1115-1116.

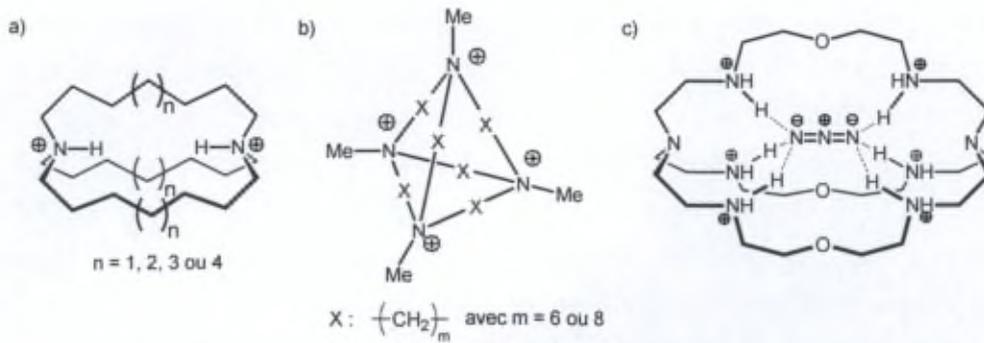


Figure 1.18. a) Récepteurs développés par Simmons et Park ; b) Récepteurs développés par Schmidtchen ; c) Récepteur hexaprotonné complexant un ion azoture.

Comme nous venons de le voir, ces récepteurs chargés positivement souffrent de plusieurs limitations pour assurer une bonne sélectivité vis-à-vis d'une cible spécifique :

- Les interactions permettant la reconnaissance de l'anion sont non-directionnelles (interactions électrostatiques).
- Les récepteurs protonnés ne sont pas utilisables dans une large gamme de pH.
- Ces récepteurs étant chargés positivement, ils sont associés à des contre-ions qui peuvent éventuellement interagir avec le site de reconnaissance et donc être en compétition avec l'anion à complexer.

Pour pallier à ces différents problèmes, des récepteurs neutres ont ainsi été développés. Parmi tous les groupes fonctionnels capables de complexer des anions, les fonctions amide et les fonctions urée ou thiourée sont les plus communément employées dans le design de récepteurs neutres. La reconnaissance de l'anion passe alors par des interactions hydrogène, certes plus faibles que les interactions ioniques mais qui présentent l'avantage d'être directionnelles, ce qui peut conduire à une meilleure complémentarité pour un anion donné et donc à une meilleure sélectivité (Figure 1.19). Une des limitations majeures de ces systèmes est qu'ils sont généralement peu efficaces dans des solvants protiques.

Le défi actuel est de synthétiser des récepteurs capables de présenter une sélectivité accrue pour un invité anionique en particulier et qui puissent assurer une reconnaissance en milieu aqueux.

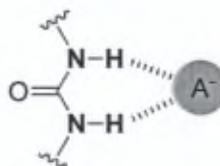


Figure 1.19. Mode de reconnaissance des anions  $A^-$  par des fonctions urée.

Le premier récepteur neutre capable de complexer des anions (**A15**) a été rapporté en 1986 par Pascal Jr et *al.* (Figure 1.20).<sup>63</sup> Ce récepteur présente trois fonctions amide avec les groupes NH dirigés vers le centre du récepteur. Ceci forme un site de reconnaissance de type donneur de liaisons hydrogène pour les anions de petite taille. Les études RMN <sup>1</sup>H et <sup>19</sup>F préliminaires réalisées dans le DMSO-*d*<sub>6</sub> suggèrent qu'il y a une interaction avec le fluorure en solution.

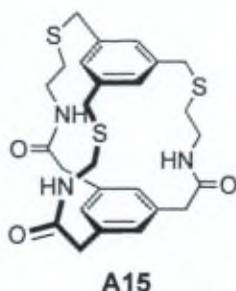


Figure 1.20. Structure du premier récepteur neutre pour anions.

Même si le développement de récepteurs d'anions synthétiques est encore récent comparativement à celui des récepteurs de cations, de nombreux exemples ont été décrits dans la littérature depuis les vingt dernières années.<sup>52</sup> La liste des exemples présentés ci-après n'est donc pas exhaustive et se limite à des récepteurs neutres, possédant un motif dérivé du tris(aminoéthyl)amine (tren) ou une cavité calix[6]arénique. Ces deux sous-unités, le tren et le calix[6]arène, sont celles qui ont fait l'objet de ce travail de thèse et présentent chacune de multiples avantages. Tout d'abord, le calix[6]arène est une plateforme "aisément" fonctionnalisable qui possède une cavité suffisamment grande pour accueillir des molécules neutres ou chargées. La sous-unité tren, quant à elle, est également facilement fonctionnalisable au niveau de ces fonctions amine primaire. Par ailleurs, la structure tripodale et la faible distance entre les atomes d'azote conduit généralement à un fort effet chélate et donc à des constantes d'association plus élevées. Enfin, l'atome d'azote apical constitue un site acido-basique intéressant permettant de moduler finement les propriétés de reconnaissance en fonction du pH.

<sup>63</sup> R.A. Pascal, Jr, J. Spergel, D. Van Engen, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 4099-4102.

## 2.2. Récepteurs neutres complexant les anions

### 2.2.1. Récepteurs possédant des fonctions amide

#### 2.2.1.1. Récepteurs possédant un motif dérivé du tren

Les équipes de Reinhoudt<sup>64</sup> et Beer<sup>65</sup> ont synthétisé une série de récepteurs trisamide et sulfonamide à partir du tren présentant une sélectivité pour l'anion dihydrogénophosphate (Figure 1.21).

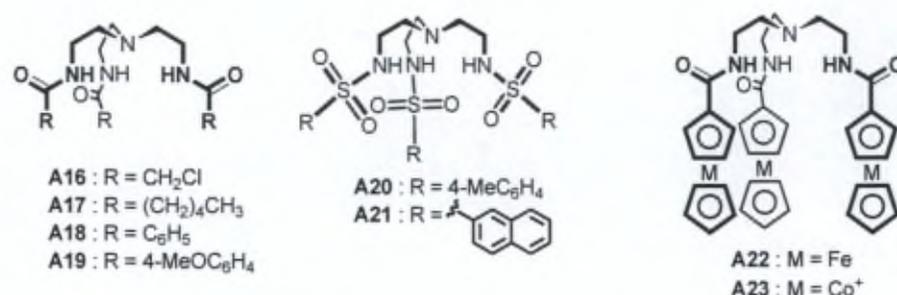


Figure 1.21. Récepteurs développés par Reinhoudt et Beer pour la reconnaissance d'anions.

Les constantes d'association ont été déterminées avec des sels de *n*-tétrabutylammonium TBA<sup>+</sup>X<sup>-</sup> (X<sup>-</sup> = H<sub>2</sub>PO<sub>4</sub><sup>-</sup>, HSO<sub>4</sub><sup>-</sup>, Cl<sup>-</sup>) dans l'acétonitrile par conductométrie pour les composés **A16-21** (Tableau 1.3). Tous les récepteurs montrent une sélectivité pour l'anion dihydrogénophosphate (H<sub>2</sub>PO<sub>4</sub><sup>-</sup> > Cl<sup>-</sup> > HSO<sub>4</sub><sup>-</sup>). Les composés **A22** et **A23** présentent une sélectivité similaire. Par exemple, le récepteur **A22** est capable de détecter l'anion dihydrogénophosphate en présence d'un excès dix fois supérieur de chlorure et d'hydrogénosulfate.

Tableau 1.3. Constantes d'association  $K$  (M<sup>-1</sup>) des récepteurs **A16-21** pour les anions H<sub>2</sub>PO<sub>4</sub><sup>-</sup>, HSO<sub>4</sub><sup>-</sup> et Cl<sup>-</sup> déterminées par conductométrie dans CH<sub>3</sub>CN.

Récepteur	H <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> <sup>-</sup>	HSO <sub>4</sub> <sup>-</sup>	Cl <sup>-</sup>
<b>A16</b>	6100	170	1740
<b>A17</b>	280	31	290
<b>A18</b>	870	56	100
<b>A19</b>	510	73	190
<b>A20</b>	3500	79	540
<b>A21</b>	14200	38	1600

<sup>64</sup> S. Valiyaveetil, J. F. J. Engbersen, W. Verboom, D. N. Reinhoudt, *Angew. Chem., Int. Ed.* **1993**, 32, 900-901.

<sup>65</sup> P. D. Beer, *Acc. Chem. Rec.* **1998**, 31, 71-80.

D'autres récepteurs dérivés du tren (**A24-26**) ont été décrits plus récemment (Figure 1.22).<sup>66</sup> Deux de ces composés (**A24** et **A25**) présentent une importante sélectivité pour le fluorure par rapport au chlorure. Par exemple, pour le composé **A24**, les titrages réalisés par RMN <sup>1</sup>H dans le DMSO-*d*<sub>6</sub> montrent que la constante pour le fluorure est de l'ordre de 11480 M<sup>-1</sup> alors qu'elle n'est plus que de 195 M<sup>-1</sup> pour le chlorure. Le composé **A26** quant à lui ne permet aucune discrimination entre ces deux anions. Les auteurs ont ainsi mis en évidence que la position du substituant nitro joue un rôle majeur sur la sélectivité. Öztürk *et al.* ont récemment développé des récepteurs tripodaux (**A27** et **A28**) à partir de l'acide nitrilotriacétique (Figure 1.22).<sup>67</sup> Les études menées dans le DMSO-*d*<sub>6</sub> montrent une nette sélectivité des deux récepteurs **A27** et **A28** pour les anions dihydrogénophosphate et benzoate par rapport aux autres anions testés (HSO<sub>4</sub><sup>-</sup>, ClO<sub>4</sub><sup>-</sup>, PF<sub>6</sub><sup>-</sup> et Br<sup>-</sup>).

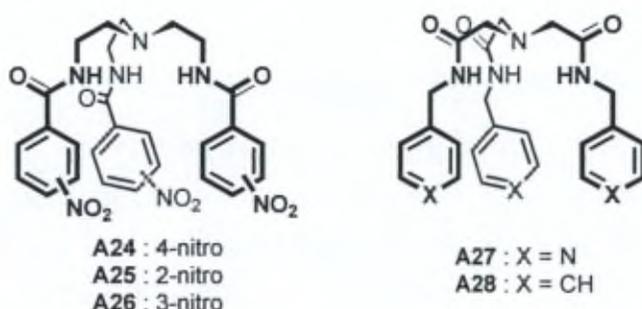


Figure 1.22. Exemples récents de récepteurs anioniques possédant un motif trenamide.

L'équipe de K. Bowman-James a également développé de nombreux récepteurs d'anions et notamment deux composés (**A29** et **A30**) possédant des motifs trenamide (Figure 1.23a).<sup>68</sup> Les études menées par spectroscopie RMN dans le DMSO-*d*<sub>6</sub> ont montré que ces composés possèdent une importante sélectivité vis-à-vis de l'anion fluorure comparativement aux autres anions testés (Figure 1.23b pour le récepteur **A30**).

<sup>66</sup> a) P. S. Lakshminarayanan, E. Suresh, P. Ghosh, *Inorg. Chem.* **2006**, *45*, 4372-4380 ; b) I. Ravikumar, P. S. Lakshminarayanan, P. Ghosh, *Inorg. Chim. Acta* **2010**, *363*, 2886-2895.

<sup>67</sup> G. Öztürk, M. Çolak, M. J. Toğrul, *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* **2010**, *68*, 49-54.

<sup>68</sup> a) S. O. Kang, J. M. Llinares, D. Powell, D. VanderVelde, K. Bowman-James, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 10152-10153 ; b) S. O. Kang, D. VanderVelde, D. Powell, K. Bowman-James, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 12272-12273 ; c) S. O. Kang, V. W. Day, K. Bowman-James, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 277-283.

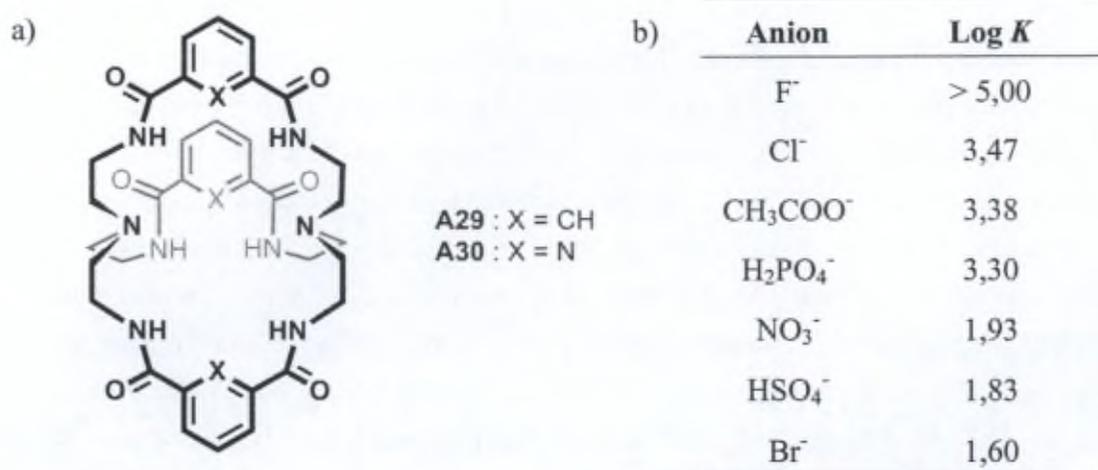


Figure 1.23. a) Récepteurs développés par l'équipe de K. Bowman-James ; b) Constantes d'association déterminées pour le récepteur A30 vis-à-vis de différents anions dans le DMSO-*d*<sub>6</sub>.

Les structures RX obtenues pour les complexes A29⊃F<sup>-</sup> et A30⊃F<sup>-</sup> montrent que le fluorure est encapsulé au centre des récepteurs et interagit avec les six protons amide convergents vers le centre de la cavité (Figure 1.24). Les longueurs des liaisons hydrogène sont similaires pour tous les protons amide et sont comprises entre 2,84 et 2,89 Å. Dans, le cas du complexe A29⊃F<sup>-</sup> des interactions supplémentaires de type CH...F<sup>-</sup> peuvent également stabiliser le fluorure (Figure 1.24a).

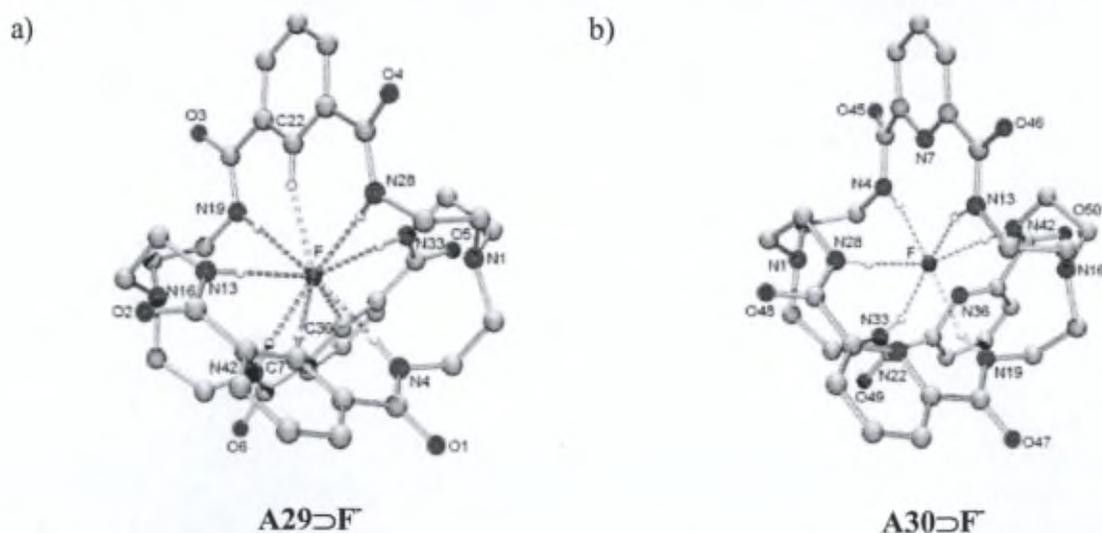


Figure 1.24. Structures RX des complexes a) A29⊃F<sup>-</sup> et b) A30⊃F<sup>-</sup>. Figure reprise de la référence 68c.

Les spectres <sup>1</sup>H et <sup>19</sup>F relevés dans le DMSO-*d*<sub>6</sub> apportent également de nombreuses informations. En effet, le spectre RMN <sup>1</sup>H montre que les protons amides sont fortement déblindés et apparaissent sous la forme d'un doublet avec une constante de couplage

importante de l'ordre de 27 Hz pour le récepteur **A30** (couplage  $^1J\ ^1\text{H}-^{19}\text{F}$  correspondant à la liaison hydrogène  $\text{NH}\cdots\text{F}^-$ ), ce qui confirme l'interaction de ces protons avec le fluorure. Les auteurs ont également mis en évidence une deutériation partielle des récepteurs, facilitée par le fluorure. En effet, le spectre RMN  $^{19}\text{F}$  montre une série de multiplets allant du singulet au septuplet correspondant aux différents états de deutériation du complexe  $\text{A30}\cdots\text{F}^-$  c'est-à-dire du complexe non deutérié pour le septuplet jusqu'au complexe totalement deutérié pour le singulet (Figure 1.25 pour le spectre RMN  $^{19}\text{F}$ ). En accord avec le spectre RMN  $^1\text{H}$ , la constante de couplage  $^1J\ ^1\text{H}-^{19}\text{F}$  déterminée sur le spectre RMN  $^{19}\text{F}$  est de 27 Hz. Des travaux apparentés ayant été effectués dans le cadre de cette thèse, ces résultats seront approfondis par la suite.

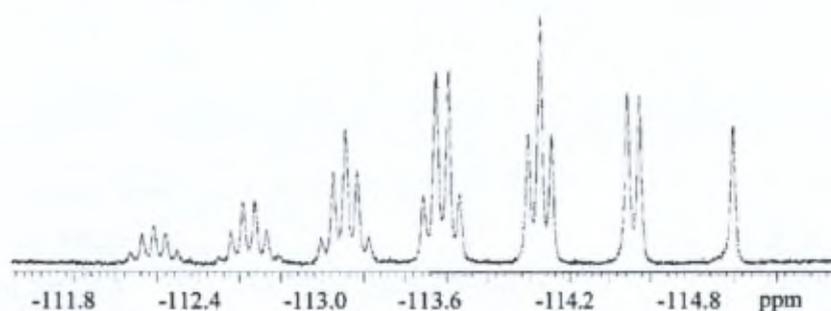


Figure 1.25. Spectre RMN  $^{19}\text{F}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ , 298 K) du récepteur **A30** en présence de 2 éq. de  $\text{TBA}^+\text{F}^-$  après chauffage à 150 °C pendant 1h dans le  $\text{DMSO}-d_6$  suivi d'un stockage à 25 °C pendant dix jours. Figure reprise de la référence 68b.

### 2.2.1.2. Récepteurs à base de calix[6]arènes

Les calixarènes sont des plateformes idéales pour le développement de récepteurs d'anions. Si de nombreux exemples ont été développés à partir de calix[4]arènes, très peu ont par contre été décrits à partir de calix[6]arènes. Cependant, en 2006, S. Zhang et *al.* ont décrit deux nouveaux récepteurs calix[6]aréniques **A31** et **A32** fonctionnalisés par quatre bras possédant des fonctions amide (Figure 1.26).<sup>69</sup> Ils ont étudiés leur aptitude à complexer des anions ( $\text{NO}_3^-$ ,  $\text{Br}^-$ ,  $\text{HSO}_4^-$ ,  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{H}_2\text{PO}_4^-$ ,  $\text{AcO}^-$ ,  $\text{F}^-$ ) dans le  $\text{CDCl}_3$  notamment par RMN  $^1\text{H}$ . Ils ont ainsi pu mettre en évidence que seuls les anions acétate et fluorure entraînaient un déblindage significatif des signaux des protons amide et donc étaient reconnus par ces récepteurs grâce à l'établissement de liaisons hydrogène. D'autres modifications apparaissent sur les spectres RMN  $^1\text{H}$  après ajout de ces anions indiquant que la complexation de l'anion induit un changement conformationnel du calix[6]arène. Les constantes d'association déterminées dans le  $\text{CDCl}_3$  montrent que le récepteur **A31** possède une meilleure affinité pour le fluorure comparativement aux autres anions (pour le récepteur **A31** :  $238\ \text{M}^{-1}$  pour  $\text{AcO}^-$  et  $326\ \text{M}^{-1}$  pour  $\text{F}^-$  ; pour le récepteur **A32** :  $222\ \text{M}^{-1}$  pour  $\text{AcO}^-$  et  $176\ \text{M}^{-1}$  pour  $\text{F}^-$ ).

<sup>69</sup> S. Zhang, A. Palkar, L. Echegoyen, *Langmuir* **2006**, 22, 10732-10738.

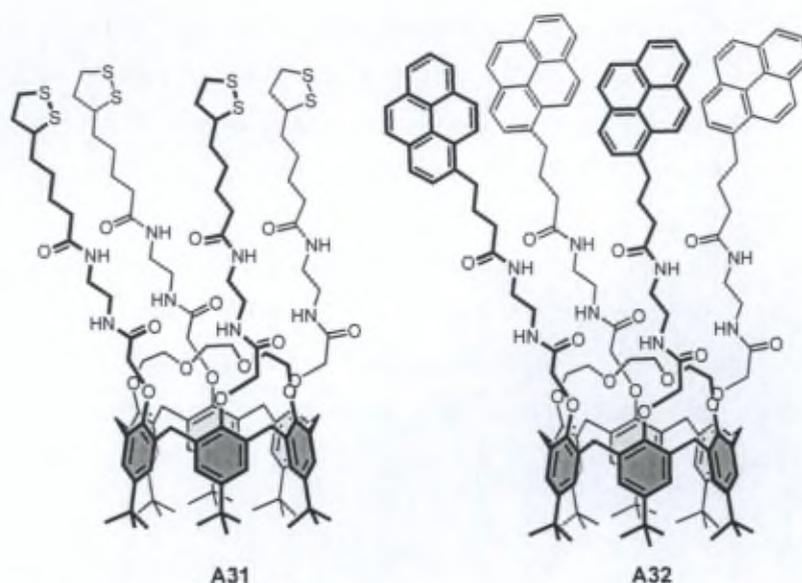


Figure 1.26. Exemples de récepteurs calix[6]aréniques utilisés pour la reconnaissance d'anions.

Un autre exemple concernant un calix[6]arène dont le site de reconnaissance est cette fois-ci sur le grand col a été décrit dans la littérature (Figure 1.27a).<sup>70</sup> Les études réalisées par spectroscopie RMN <sup>1</sup>H dans un mélange CDCl<sub>3</sub>/DMSO-*d*<sub>6</sub> 10:1 montrent que le récepteur A33 possède une sélectivité pour le fluorure par rapport aux autres halogénures avec une constante d'association supérieure à 10<sup>5</sup> M<sup>-1</sup> (Figure 1.27b). En effet, lors des titrages réalisés, seul l'ajout de fluorure induit un déblindage important du proton amide, attestant de la forte interaction de ce dernier avec le fluorure.

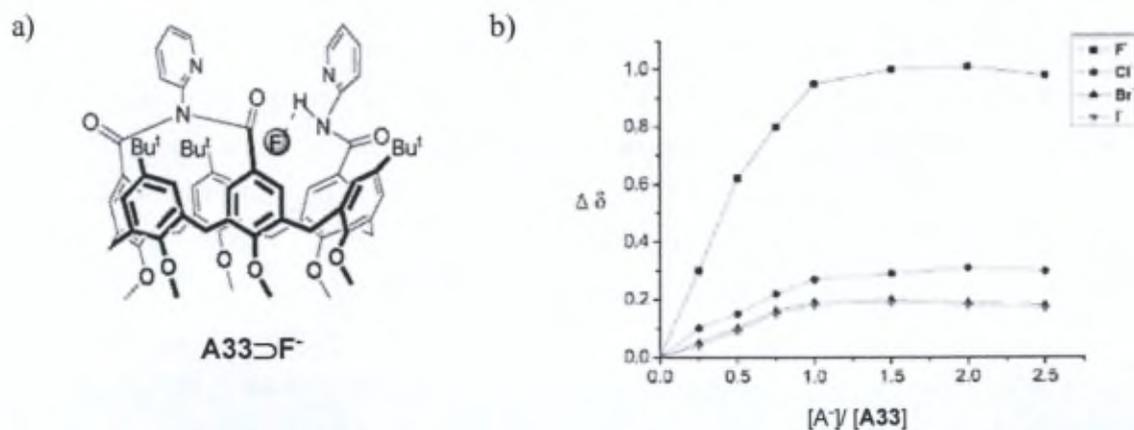


Figure 1.27. a) Mode d'interaction proposé pour la reconnaissance du fluorure par le récepteur A33 ; b) Courbes de titrage obtenues par RMN <sup>1</sup>H dans un mélange CDCl<sub>3</sub>/DMSO-*d*<sub>6</sub> 10:1 pour les différents halogénures (A).

<sup>70</sup> J. H. Mai, J. M. Liu, S. Y. Li, H. F. Jiang, *Chin. Chem. Lett.* **2009**, *20*, 1191-1194.

## 2.2.2. Récepteurs possédant des fonctions urée

### 2.2.2.1. Récepteurs possédant un motif dérivé du tren

De nombreux récepteurs possédant des fonctions urée et un motif tren ont été développés et leur aptitude à complexer des anions a été étudiée.<sup>71</sup> Une forte affinité pour les ions carbonate a été démontrée pour le récepteur **A34** par P. Ghosh et *al.* (Figure 1.28).<sup>72</sup> Les titrages réalisés par RMN <sup>1</sup>H dans le DMSO-*d*<sub>6</sub> par ajouts progressifs de carbonate de *n*-tétraéthylammonium montrent la formation du complexe 2:1 (**A34**)<sub>2</sub>:anion en solution avec une constante de complexation log  $\beta_2$  de 4,04. La formation du complexe 2:1 a été confirmée par cristallographie et ces résultats montrent que l'anion est coordonné via six liaisons hydrogène avec les protons urée (distances N...O comprises entre 2,71 et 3,35 Å). Récemment, le récepteur **A35** a été synthétisé et a montré un comportement similaire à celui du récepteur **A34** vis-à-vis de l'anion carbonate dans le DMSO-*d*<sub>6</sub> (Figure 1.28).<sup>73</sup> Les auteurs ont également mis en évidence la capacité de ce composé à fixer le CO<sub>2</sub> atmosphérique en présence d'hydroxyde ou de fluorure.

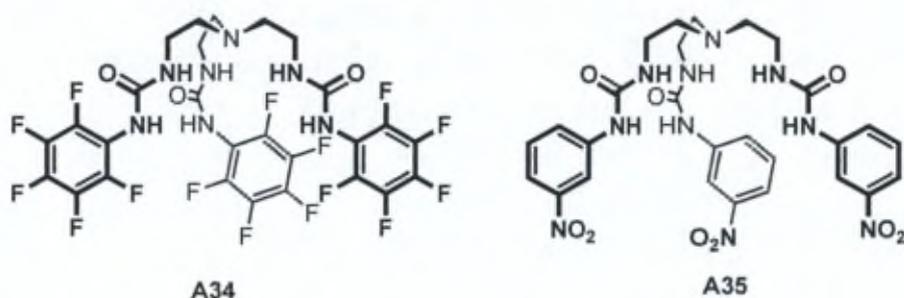


Figure 1.28. Récepteurs d'anions possédant un motif trenurée.

Outre leur capacité à complexer des anions, certains composés tels que les récepteurs **A36**<sup>74</sup> et **A37**<sup>75</sup> (Figure 1.29) ont été étudiés en tant qu'organo-gélifiants<sup>76</sup> ou pour le transport membranaire.<sup>77</sup>

<sup>71</sup> a) D. A. Jose, D. K. Kumar, B. Ganguly, A. Das, *Inorg. Chem.* **2007**, *46*, 5817-5819 ; b) M. Li, B. Wu, C. Jia, X. Huang, Q. Zhao, S. Shao, X.-J. Yang, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 2272-2280 ; c) R. Custelcean, P. Remy, P. V. Bonnesen, D. Jiang, B. A. Moyer, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 1866-1870.

<sup>72</sup> a) P. S. Lakshminarayanan, I. Ravikumar, E. Suresh, P. Ghosh, *Chem. Commun.* **2007**, 5214-5216 ; b) I. Ravikumar, P. Ghosh, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 1082-1084.

<sup>73</sup> S. K. Dey, R. Chutia, G. Das, *Inorg. Chem.* **2012**, *51*, 1727-1738.

<sup>74</sup> C. Raposo, M. Almaraz, M. Martín, V. Weinrich, M. L. Mussóns, V. Alcázar, M. C. Caballero, J. R. Morán, *Chem. Lett.* **1995**, 759-760.

<sup>75</sup> F. Werner, H.-J. Schneider, *Helv. Chim. Acta* **2000**, *83*, 465-478.

<sup>76</sup> M. de Loos, A. G. J. Ligtenbarg, J. van Esch, H. Kooijman, A. L. Spek, R. Hage, R. M. Kellogg, B. L. Feringa, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 3675-3678.

<sup>77</sup> a) N. Busschaert, P. A. Gale, C. J. E. Haynes, M. E. Light, S. J. Moore, C. C. Tong, J. T. Davis, J. W. A. Harrell, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 6252-6254 ; b) N. Busschaert, M. Wenzel, M. E. Light, P. Iglesias-Hernández, R. Pérez-Tomás, P. A. Gale, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 14136-14148.

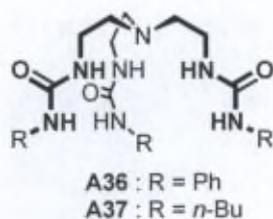


Figure 1.29. Structures des récepteurs A36 et A37.

### 2.2.2.2. Récepteurs à base de calix[6]arènes

Très peu d'exemples de récepteurs calix[6]aréniques possédant des fonctions urée sont décrits dans la littérature pour la complexation d'anions (Figure 1.30). Parmi les exemples répertoriés (A38-A40), l'étude des récepteurs A38 et A39 dans le  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$  a montré une nette sélectivité de A38 pour l'anion chlorure par rapport aux autres anions testés ( $\text{H}_2\text{PO}_4^- > \text{Br}^- > \text{CH}_3\text{COO}^- > \text{HSO}_4^-$ ).<sup>78</sup> En effet, la constante d'association déterminée pour le chlorure est de l'ordre de  $2030 \text{ M}^{-1}$  alors qu'elles sont inférieures à  $830 \text{ M}^{-1}$  pour les autres anions. Par contre, l'alkylation des phénols par un méthyle entraîne une perte de la sélectivité ainsi que de très faibles constantes de complexation pour les anions ( $K = 50 \text{ M}^{-1}$  et  $60 \text{ M}^{-1}$  pour  $\text{Cl}^-$  et  $\text{H}_2\text{PO}_4^-$  respectivement). Ces résultats suggèrent que les quatre protons urée ainsi que les protons phénol participent à la reconnaissance de l'anion. Le récepteur A40 montre, quant à lui, une sélectivité dans le  $\text{CDCl}_3$  pour les ions bromure par rapport aux ions chlorure suggérant que le site de reconnaissance formé par les fonctions urée est plus adapté à la taille de l'anion bromure.<sup>79</sup> Les auteurs ont également mis en évidence une forte affinité de ce récepteur pour les anions tricarboxylate.

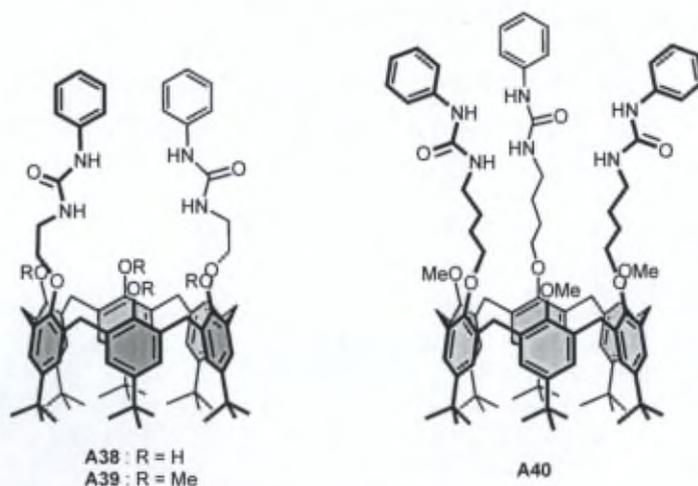


Figure 1.30. Exemples de récepteurs calix[6]aréniques possédant des fonctions urée.

<sup>78</sup> K. C. Nam, D. S. Kim, Y. S. Yang, *Bull. Korean Chem. Soc.* **1998**, *19*, 1133-1136.

<sup>79</sup> J. Scheerder, J. F. J. Engbersen, A. Casnati, R. Ungaro, D. N. Reinhoudt, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 6448-6454.

Enfin, deux autres exemples récents de récepteurs calix[6]aréniques possédant deux groupements pyrène ont été décrits (Figure 1.31).<sup>80</sup> L'étude de ces récepteurs réalisée dans l'acétonitrile par RMN <sup>1</sup>H et fluorescence a mis en évidence une sélectivité du récepteur **A41a** pour les ions hydrogénosulfate et dihydrogénophosphate.

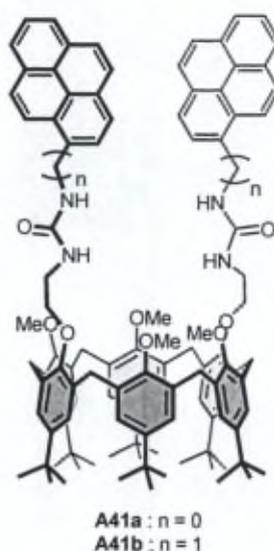


Figure 1.31. Récepteurs calix[6]aréniques possédant un motif pyrène.

### 2.3. Récepteurs complexant les paires d'ions

De nombreux scientifiques s'intéressent à la reconnaissance de paires d'ions, c'est-à-dire à la reconnaissance simultanée d'un cation et d'un anion.<sup>81</sup> Pour cela, plusieurs stratégies peuvent être envisagées :

- la stratégie "dual host" qui implique deux récepteurs différents, un pour chaque entité (Figure 1.32a). Cette stratégie a été la première développée car elle est la plus facile à mettre en œuvre.
- la synthèse de récepteurs hétéroditopiques (c'est-à dire des récepteurs possédant deux sites de reconnaissance de nature différente permettant de complexer deux entités différentes) avec deux sites de reconnaissance distants permettant de reconnaître des paires d'ions dissociées (Figure 1.32b). La complexation préalable d'une des deux entités peut engendrer une modification du second site de reconnaissance et moduler les phénomènes de complexation. Ces processus dits allostériques peuvent conduire à une coopérativité positive ou négative.

<sup>80</sup> N. J. Jeon, B. J. Ryu, K. D. Park, Y. J. Lee, K. C. Nam, *Bull. Korean Chem. Soc.* **2010**, *31*, 3809-3811.

<sup>81</sup> Pour des revues récentes sur les différents types de récepteurs de paires d'ions, voir : a) S. K. Kim, J. L. Sessler, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 3784-3809 ; b) A. J. McConnell, P. D. Beer, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 5052-5061.

- la synthèse de récepteurs hétéroditopiques avec deux sites de reconnaissance distincts mais proches permettant la reconnaissance de paires d'ions de contact (Figure 1.32c). Cette stratégie est de loin la plus adéquate pour la complexation de paires d'ions car l'interaction ionique entre les deux entités chargées est maintenue au sein du récepteur.

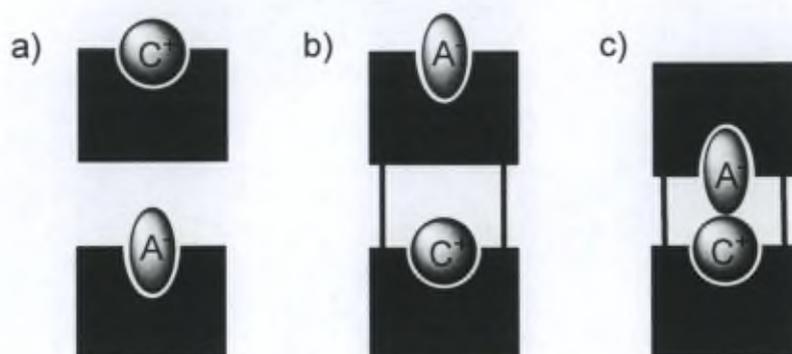


Figure 1.32. Différents modes de reconnaissance de paires d'ions : a) stratégie "dual-host" ; b) reconnaissance d'une paire d'ions dissociée avec deux sites de reconnaissance distincts ; c) reconnaissance d'une paire d'ions de contact. Sur le schéma, l'anion est représenté par A<sup>-</sup>, le cation par C<sup>+</sup>.

La reconnaissance de paires d'ions est plus compliquée que la reconnaissance d'anions ou de cations seuls en raison du nombre d'équilibres possibles (Schéma 1.2).<sup>82</sup> L'équilibre de complexation de la paire d'ions dissociée ( $\beta_2$ ) peut être schématisé de la façon suivante :



Cet équilibre peut être décomposé en deux équilibres successifs, correspondant dans chaque cas à un mode de reconnaissance différent :

- soit le récepteur complexe d'abord le cation ( $K_1$ ) puis, dans un second temps, l'anion ( $K_1'$ )
- soit le récepteur reconnaît l'anion ( $K_3$ ) et par la suite le cation ( $K_3'$ )
- soit la première étape de cet équilibre correspond à la formation de la paire d'ions associée ( $1/K_{\text{diss}}$ ) et la seconde étape est la reconnaissance de la paire d'ions comme une seule entité ( $K_2$ ).

Dans les solvants apolaires, la séparation de charges n'est pas favorable. Ainsi, dans de tels solvants, la complexation de la paire d'ions non dissociée peut être favorisée ( $K_2$ ).

<sup>82</sup> Pour une publication récente sur les différents effets mis en jeu lors de la complexation de paires d'ions dans les solvants organiques, voir : H. W. Gibson, J. W. Jones, L. N. Zakharov, A. L. Rheingold, C. Slobodnick, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 3192-3206.

La constante d'association globale  $\beta_2$  est égale au produit des constantes correspondant à ces équilibres ( $\beta_2 = K_1 \times K_1' = K_3 \times K_3' = K_2 / K_{\text{diss}}$ ).

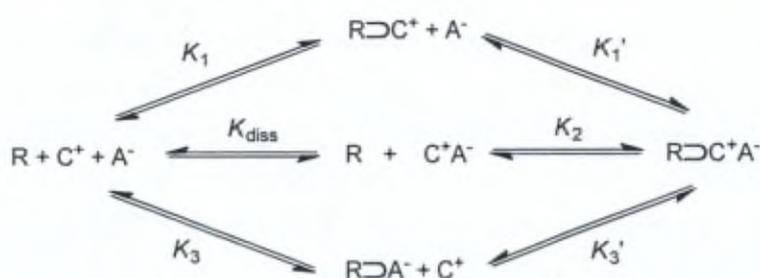


Schéma 1.2. Diagramme simplifié des divers équilibres coexistant lors de la complexation de paires d'ions.

La coopérativité peut jouer un rôle important dans les phénomènes de complexation lorsqu'il y a plusieurs sites de reconnaissance.<sup>83</sup> La **coopérativité** est une propriété d'un récepteur possédant au moins deux sites de reconnaissance et dont la complexation d'une première entité modifie son affinité pour une seconde entité. Trois situations peuvent se présenter :

- La situation la plus simple est celle de non-coopérativité. Dans ce cas, la complexation de chaque ion est indépendante l'une de l'autre ( $K_1 = K_3'$  et  $K_3 = K_1'$ ). Ceci est généralement le cas lorsque les deux sites de complexation sont rigides et éloignés l'un de l'autre.
- Le second cas est celui la coopérativité négative (anti-coopérativité). Dans ce cas-ci, la complexation d'un des deux ions défavorise voire inhibe la reconnaissance de la seconde entité ( $K_1 > K_3'$  ou  $K_3 > K_1'$ ).
- Enfin, il y a le cas de la coopérativité positive où la complexation de la première entité augmente l'affinité du récepteur pour la seconde ( $K_1 < K_3'$  et  $K_3 < K_1'$ ). On peut alors définir un facteur de coopérativité comme suit :

$$\text{facteur de coopérativité} = \frac{K_3'}{K_1} \left( \text{ou} \frac{K_1'}{K_3} \right)$$

Il est à noter que la coopérativité (positive ou négative) est généralement due à un réarrangement conformationnel du second site de reconnaissance ; on parle alors de coopérativité allostérique et la première entité complexée porte le nom de molécule effectrice (ou effecteur).

<sup>83</sup> Pour des publications récentes sur la coopérativité, voir : a) S. Roelens, A. Vacca, O. Francesconi, C. Venturi, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 8296-8302 ; b) C. A. Hunter, H. L. Anderson, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 7488-7499.

L'avantage de récepteurs hétéroditopiques par rapport à des récepteurs monotopiques a notamment été démontré par B. Smith *et al.* (Figure 1.33).<sup>84</sup> La complexation d'un ion peut être fortement réduite lorsque son contre-ion est fortement associé. Par exemple, la complexation d'un anion par le récepteur **A42** est inhibée par la présence de métaux alcalins dans le DMSO-*d*<sub>6</sub> (particulièrement en présence d'ions Na<sup>+</sup>). Cette inhibition de la reconnaissance de l'anion peut être diminuée par modification du récepteur en incluant un éther couronne permettant la complexation simultanée du contre-ion. Ainsi, les auteurs ont mis en évidence la complexation de l'anion acétate par le récepteur **A43** avec un facteur de coopérativité de 7,5 en présence de Cs<sup>+</sup>.

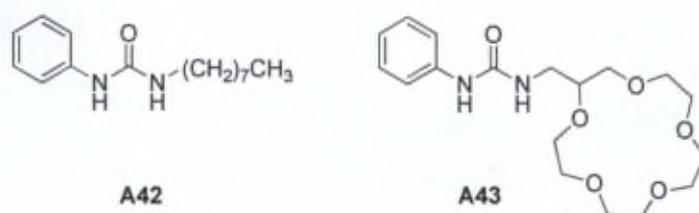


Figure 1.33. Récepteurs **A42** et **A43** développés par B. Smith *et al.*

La reconnaissance d'une paire d'ions peut être augmentée de manière drastique lorsque c'est la paire d'ions associée qui est complexée. Ceci est favorable d'un point de vue énergétique puisque l'interaction électrostatique entre les deux entités chargées est maintenue ou reformée au sein du complexe. Cette stratégie est donc la plus performante mais aussi la plus difficile à mettre en œuvre. En effet, elle nécessite généralement la synthèse de récepteurs hétérotopiques plus sophistiqués puisqu'ils doivent posséder deux sites de complexation à proximité l'un de l'autre.

### 2.3.1. Récepteurs possédant un motif tren

En 1999, P. Beer *et al.* ont décrit un récepteur neutre **A44** dérivé du tren possédant deux types de sites de reconnaissance distincts (Figure 1.34a) :<sup>85</sup>

- trois fonctions amide permettant de complexer un anion
- trois éthers couronnes permettant la reconnaissance d'un cation métallique.

Le récepteur **A44** reconnaît très faiblement les anions (Cl<sup>-</sup>, I<sup>-</sup> et ReO<sub>4</sub><sup>-</sup>) et est capable d'extraire le sel de picrate de certains métaux alcalins avec une préférence pour le sodium (Na<sup>+</sup> > K<sup>+</sup> > Cs<sup>+</sup>). Par contre, les auteurs ont mis en évidence qu'en présence de picrate de sodium, les constantes d'association dans le CDCl<sub>3</sub> pour les différents anions étaient bien plus importantes démontrant ainsi une coopérativité positive des deux phénomènes de complexation (Figure 1.34b).

<sup>84</sup> R. Shukla, T. Kida, B. D. Smith, *Org. Lett.* **2000**, 2, 3099-3102.

<sup>85</sup> P. D. Beer, P. K. Hopkins, J. D. McKinney, *Chem. Commun.* **1999**, 1253-1254.

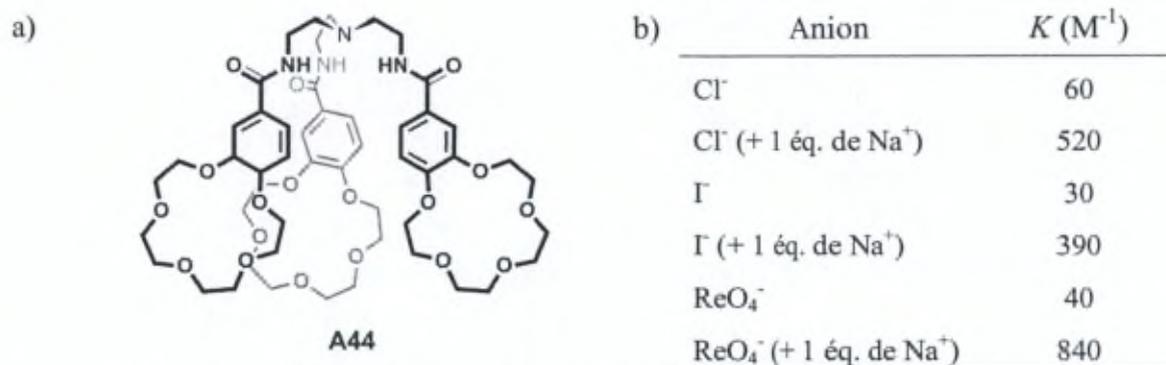


Figure 1.34. a) Structure du récepteur **A44** ; b) Constantes d'association du récepteur **A44** pour différents anions dans le  $CDCl_3$ .

Récemment, J.-P. Dutasta et *al.* ont publié la synthèse d'un triamide-hémicryptophane **A45** (Figure 1.35a).<sup>86</sup> Ce récepteur peut à la fois reconnaître des anions, des cations ainsi que des paires d'ions associées.<sup>87</sup> En effet, les auteurs ont mis en évidence la complexation d'anions par ce récepteur avec des constantes d'association faibles dans le  $CDCl_3$ . Par contre, les constantes d'association pour les anions sont nettement plus importantes lorsqu'un équivalent de tétraméthylammonium ( $TMA^+$ ) est présent montrant ainsi l'effet de coopérativité (Figure 1.35b). Les auteurs ont également mis en évidence la reconnaissance d'espèces zwitterioniques avec une sélectivité pour la taurine ( $K = 14000 M^{-1}$  dans un mélange  $CD_3CN/D_2O$  9:1).<sup>88</sup>

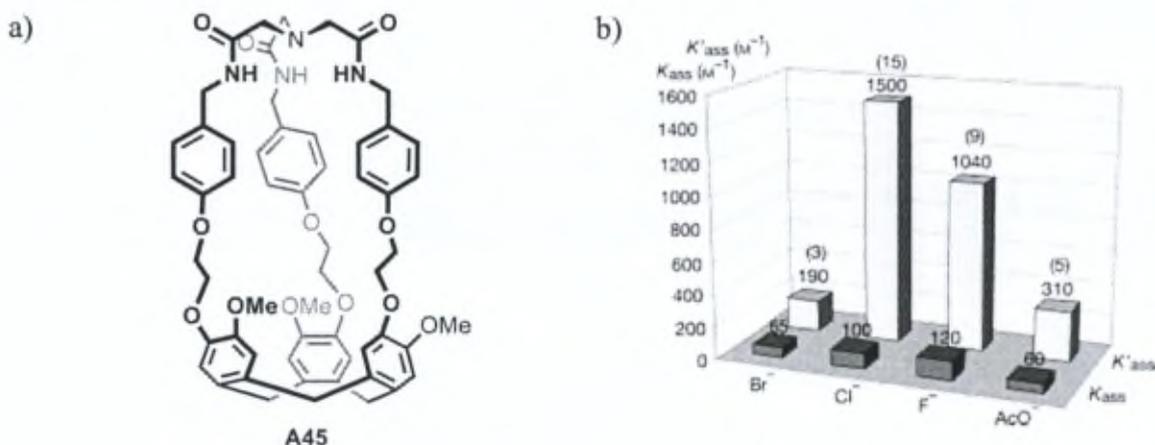


Figure 1.35. a) Structure du récepteur **A45** ; b) Comparaison des constantes d'association dans le  $CDCl_3$  pour les complexes  $A45 \supset A^-$  (gris foncé) et  $[A45 \supset TMA^+] \supset A^-$  (gris clair) où  $A^-$  correspond à l'anion. Le facteur de coopérativité est indiqué entre parenthèses. Figure reprise de la référence 86.

<sup>86</sup> P. D. Raytchev, O. Perraud, C. Aronica, A. Martinez, J.-P. Dutasta, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 2099-2102.

<sup>87</sup> O. Perraud, V. Robert, A. Martinez, J.-P. Dutasta, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 4177-4182.

<sup>88</sup> O. Perraud, V. Robert, A. Martinez, J.-P. Dutasta, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 13405-13408.

### 2.3.2. Récepteurs calix[6]aréniques

Mis à part les récepteurs développés par notre Laboratoire, il n'existe que très peu d'exemples de récepteurs calix[6]aréniques synthétisés en vue de la complexation de paires d'ions. Seulement deux exemples sont répertoriés dans la littérature par l'équipe de A. Pochini qui a synthétisé des calix[6]arènes substitués par des fonctions urée sur le grand col (A46 et A47 ; Figure 1.36a).<sup>38,89</sup> Ces récepteurs peuvent former des rotaxanes et des pseudorotaxanes avec des molécules de viologènes ou des diazapyréniuns, la molécule cationique invitée étant stabilisée par le calix[6]arène via des liaisons hydrogène et des interactions  $\pi$ -cationiques (Figure 1.36b). D'autre part, les fonctions urée interviennent en reconnaissant le contre-ion anionique. Ceci représente donc des exemples de reconnaissance de paires d'ions dissociées.<sup>90</sup>

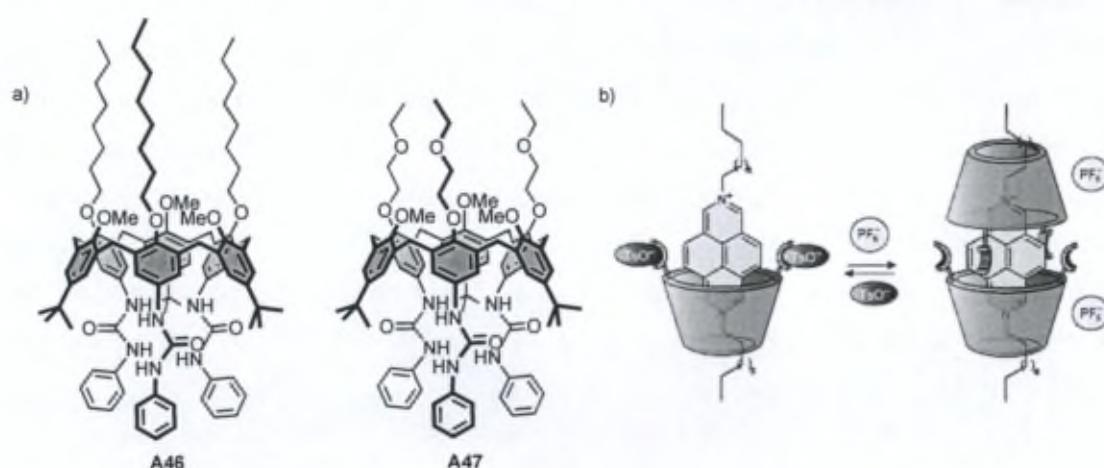


Figure 1.36. a) récepteurs calix[6]aréniques développés par A. Pochini et al. ; b) deux types de complexes formés par le récepteur A47. Figure reprise de la référence 90d.

### 2.4. Précédents du Laboratoire

Le LCO s'est intéressé à la complexation d'anions et de paires d'ions et a synthétisé de nombreux récepteurs à base de calix[6]arènes. Une nouvelle famille de récepteurs possédant des fonctions amide a ainsi été développée, les calix[6]cryptamides ; ces composés seront présentés dans le Chapitre 2. Notre équipe a également décrit de nombreux récepteurs possédant des fonctions urée et présentant des propriétés intéressantes vis-à-vis de la complexation des anions et des paires d'ions. Le premier exemple développé au LCO, le calix[6]TACurée A48, a permis de mettre en évidence la complexation de paires d'ions

<sup>89</sup> A. Arduini, F. Calzavacca, A. Pochini, A. Secchi, *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 793-799.

<sup>90</sup> a) A. Arduini, R. Ferdani, A. Pochini, A. Secchi, F. Uguzzoli, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 3453-3456 ; b) A. Credi, S. Dumas, S. Silvi, M. Venturi, A. Arduini, A. Pochini, A. Secchi, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5881-5887 ; c) A. Arduini, F. Ciesa, M. Fragassi, A. Pochini, A. Secchi, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 278-281 ; d) M. Semeraro, A. Arduini, M. Baroncini, R. Battelli, A. Credi, M. Venturi, A. Pochini, A. Secchi, S. Silvi, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 3467-3475.

dissociées (Figure 1.37).<sup>91</sup> En effet, l'inclusion du propylammonium est observée au sein de la cavité et l'anion chlorure est reconnu par une des fonctions urée formant ainsi un complexe calixarène/anion de stoechiométrie 1:1.

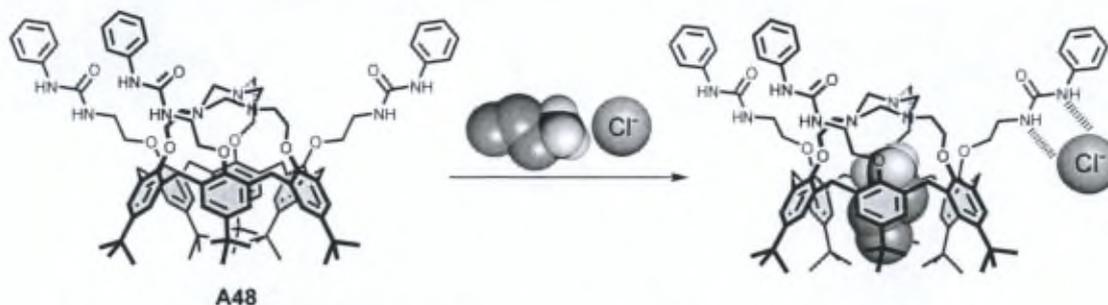


Figure 1.37. Reconnaissance de paires d'ions dissociées par le calix[6]TACurée A48.

Afin de reconnaître des paires d'ions de contact, deux récepteurs **A1** et **A49** ont été synthétisés, présentant deux sites de complexation distincts mais proches (Figure 1.38).<sup>28c</sup> L'affinité de ces récepteurs pour les ammoniums ou les anions a alors été évaluée par RMN <sup>1</sup>H. Pour ces deux récepteurs (**A1** et **A49**), les titrages réalisés dans le CDCl<sub>3</sub> par ajouts de sels de *n*-tétrabutylammonium (TBA<sup>+</sup>X<sup>-</sup> où X<sup>-</sup> = Cl<sup>-</sup>, Br<sup>-</sup>, I<sup>-</sup>, AcO<sup>-</sup> et HSO<sub>4</sub><sup>-</sup>) révèlent une forte affinité pour les anions acétate et hydrogénosulfate (Tableau 1.4). La complexation d'ammonium tel que le propylammonium n'est pas observée en présence d'un contre-ion peu coordonnant tel que le picrate Pic<sup>-</sup>. Par contre, l'ajout consécutif de chlorure ou de bromure (sous la forme de son sel de *n*-tétrabutylammonium TBA<sup>+</sup>X<sup>-</sup>) permet d'obtenir quasi-quantitativement les complexes **A1**⊃PrNH<sub>3</sub><sup>+</sup>X<sup>-</sup> et **A49**⊃PrNH<sub>3</sub><sup>+</sup>X<sup>-</sup>. Ceci démontre clairement que la complexation de la paire d'ions est un processus en deux étapes où la reconnaissance de l'anion préorganise le récepteur permettant ainsi la complexation de l'ammonium (Figure 1.38). Comme décrit précédemment, ces récepteurs sont des exemples de rigidification du calix[6]arène par chimie de coordination puisque la complexation de l'anion permet de structurer le calix[6]arène dans une conformation cône présentant ainsi une cavité bien définie, propice à l'inclusion de l'ammonium. Ces récepteurs peuvent donc être utilisés soit comme récepteurs d'anions soit comme récepteurs pour paires d'ions de contact.

Tableau 1.4. Constantes d'association des récepteurs **A1** et **A49** vis-à-vis de différents anions dans le CDCl<sub>3</sub>.

anion	log <i>K</i>	
	<b>A1</b>	<b>A49</b>
Br <sup>-</sup>	2,2	3,3
I <sup>-</sup>	< 2	3,1
AcO <sup>-</sup>	3,9	> 5
HSO <sub>4</sub> <sup>-</sup>	4,3	> 5

<sup>91</sup> S. Le Gac, M. Ménand, I. Jabin, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5195-5198.

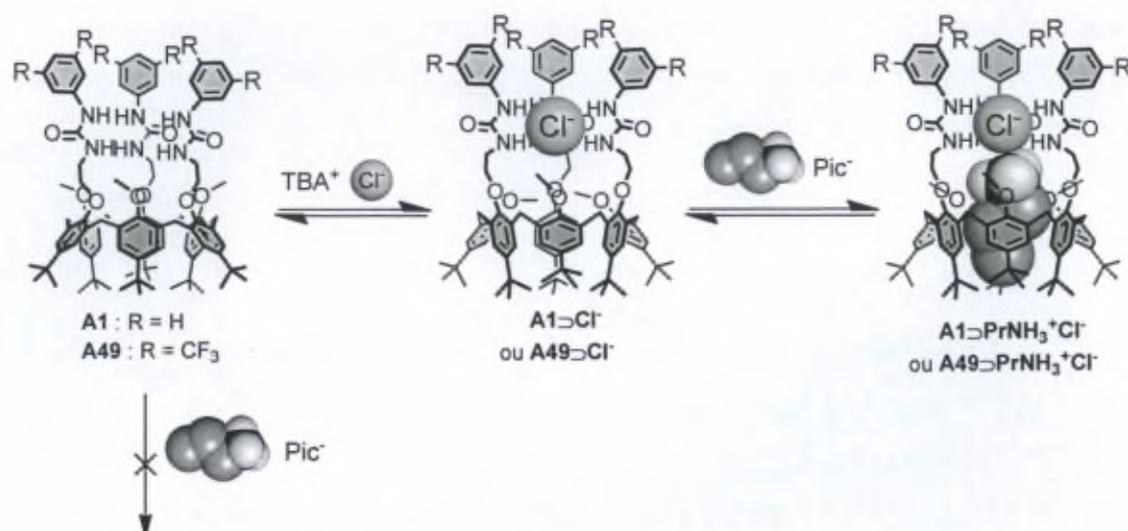


Figure 1.38. Récepteurs calix[6]urées pour la reconnaissance de paires d'ions de contact.

Plus récemment, des récepteurs plus sophistiqués ont été synthétisés, les calix[6]crypturées **A50** et **A51** (Figure 1.39).<sup>92,92,93</sup> Comme les récepteurs précédemment décrits (**A1** et **A49**), les calix[6]crypturées **A50** et **A51** possèdent deux sites de reconnaissance distincts mais proches pour la complexation de paires d'ions de contact. En plus de ces deux sites, ces récepteurs ont été surmontés d'un chapeau tripodal. Le greffage de ce type de chapeaux sur le petit col apporte de multiples avantages :

- Une rigidification conformationnelle du récepteur en conformation cône majoritaire et l'empêchement de l'inversion cône-cône
- une préorganisation du site de reconnaissance formé par les fonctions urée
- un contrôle de la stœchiométrie (1:1) au niveau de la reconnaissance de l'anion
- un effet chélate important avec l'anion permettant d'augmenter les constantes d'association, d'induire des processus d'adaptation induite (*induced fit*) et d'envisager la complexation des anions dans des solvants protiques
- une protection de l'anion par rapport au milieu extérieur
- dans le cas de ces deux chapeaux, une modulation des propriétés hôte-invité par un stimulus externe (i.e. acide-base) grâce à l'atome d'azote apical qui peut être protonné.

<sup>92</sup> M. Ménand, I. Jabin, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 2159-2169.

<sup>93</sup> D. Cornut, J. Marrot, J. Wouters, I. Jabin, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 6373-6384.

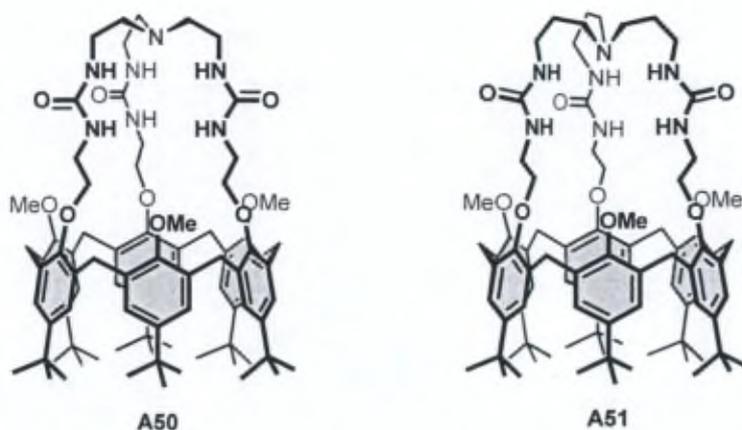


Figure 1.39. Récepteurs calix[6]crypturés A50 et A51.

Au sein de chaque classe d'invités possibles (molécules neutres, anions, paires d'ions), le récepteur A50 est capable d'en discriminer certains avec une importante sélectivité. En effet, le récepteur A50 peut reconnaître :

- les molécules neutres possédant des groupes donneurs et accepteurs de liaisons hydrogène aussi bien lorsqu'il est protonné ou sous la forme de récepteur neutre ( $K_{\text{Imi/Pyro}} = \text{ca. } 50$  dans le  $\text{CDCl}_3$ ),<sup>94,95</sup>
- l'anion chlorure ( $K = 48300 \text{ M}^{-1}$  pour le chlorure ;  $K < 2000 \text{ M}^{-1}$  pour les autres anions testés),<sup>96</sup>
- et les ammoniums linéaires associés au fluorure ou au chlorure ( $K > 1,6 \times 10^9 \text{ M}^{-2}$  pour la complexation du  $\text{PrNH}_3^+\text{Cl}^-$  et  $K > 2,3 \times 10^6 \text{ M}^{-2}$  pour la complexation du  $\text{TMA}^+\text{Cl}^-$ ).<sup>97</sup>

De plus, la protonation du récepteur permet d'inhiber ses propriétés de reconnaissance vis-à-vis des anions et des paires d'ions qui peuvent être restaurées par ajout de base (Figure 1.40). En effet, lorsque le récepteur A50 est mis en présence de plusieurs invités (Imi,  $\text{PrNH}_3^+\text{Cl}^-$  et  $\text{TMA}^+\text{Cl}^-$ ) en milieu acide (PicH) dans un mélange  $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$  98:2 (Figure 1.40 inset a), seul le complexe  $\text{A50.H}^+\text{Imi}$  est observé par RMN  $^1\text{H}$ . L'ajout d'une faible quantité de base (2 éq. de DBU) permet alors de former quantitativement le complexe  $\text{A50}\text{PrNH}_3^+\text{Cl}^-$  grâce à la déprotonation du chapeau (Figure 1.40 inset b). Une addition successive d'un large excès de base (25 éq. DBU) entraîne la formation du complexe  $\text{A50}\text{TMA}^+\text{Cl}^-$  grâce à la déprotonation de l'ammonium primaire (Figure 1.40 inset c). Il est

<sup>94</sup> Imi est l'abréviation de l'imidazolidin-2-one et Pyro est l'abréviation de la pyrrolidin-2-one.

<sup>95</sup> Affinité relative calculée à 293 K et définie comme  $K_{\text{Imi/Pyro}} = ([\text{Imi}]_{\text{in}} \times [\text{Pyro}]_{\text{libre}}) / ([\text{Imi}]_{\text{libre}} \times [\text{Pyro}]_{\text{in}})$

<sup>96</sup> Constantes déterminées à 243 K dans le  $\text{CD}_3\text{CN}$  et définies comme  $K = [\text{A50}\text{X}^-] / [\text{A50}] \times [\text{X}^-]$  où X<sup>-</sup> est l'anion testés ( $\text{Cl}^-$ ,  $\text{Br}^-$ ,  $\text{I}^-$ ,  $\text{CN}^-$ ,  $\text{N}_3^-$ ,  $\text{AcO}^-$  ou  $\text{NO}_3^-$ ).

<sup>97</sup> Constantes déterminées à 298 K dans le  $\text{CDCl}_3$  et définies comme  $K > [\text{A50}\text{C}^+\text{Cl}^-] / [\text{A50}] \times [\text{C}^+] \times [\text{Cl}^-]$  où C<sup>+</sup> représente l'ammonium.

ensuite possible de restaurer proprement les différents complexes ( $A50 \supset PrNH_3^+Cl^-$  et  $A50.H^+ \supset Imi$ ) par ajout progressif d'acide (Figure 1.40 inset d et e).

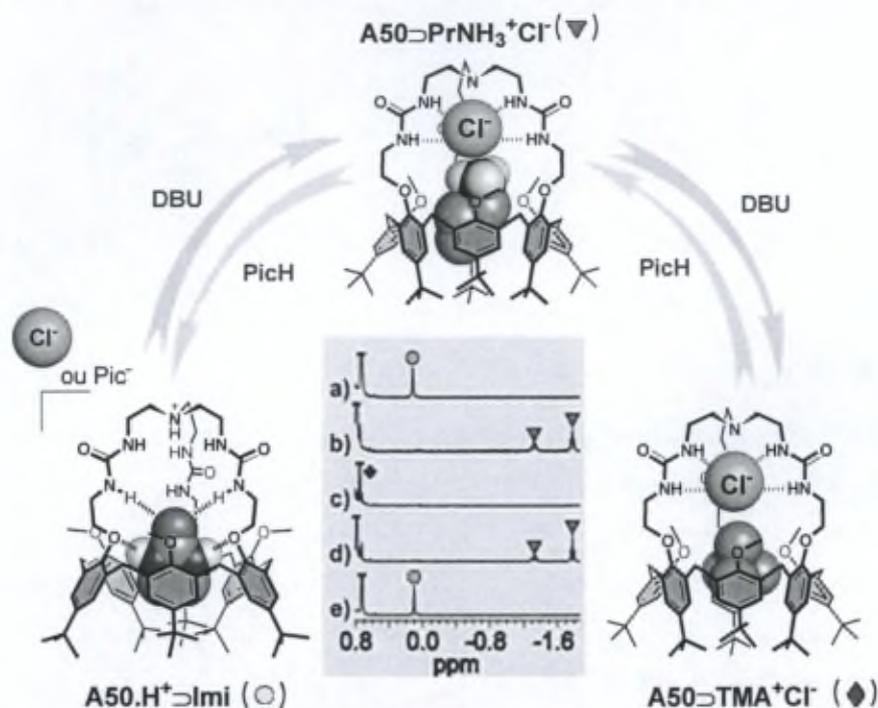


Figure 1.40. Propriétés réceptrices du calix[6]crypturée **A50**. Inset : spectres RMN  $^1H$  (400 MHz, 298 K,  $CDCl_3/CD_3OD$  98:2) de : a) un mélange de **A50**, de **PicH** (1 éq.), de  $TMA^+Cl^-$  (2,5 éq.), de  $PrNH_3^+Cl^-$  (15 éq.) et d'**Imi** (2,5 éq.) ; b) après addition de **DBU** (2 éq.) ; c) après addition de **DBU** (25 éq.) ; d) après addition de **PicH** (12 éq.) et e) après addition de **PicH** (22 éq.). ● : **Imi** inclus ; ▽ :  $PrNH_3^+$  inclus ; ◆ :  $TMA^+$  inclus.

Bien que proche structurellement de **A50**, le récepteur **A51** présente des propriétés hôte-invité différentes et s'est révélé être encore plus polyvalent. En effet, il possède une nette sélectivité pour l'anion sulfate mais il peut également complexer des ammoniums par différents modes de reconnaissance et cela, en fonction du contre-ion. En présence d'ammoniums primaires et secondaires avec un contre-ion peu coordinant comme le picrate, le récepteur **A51** se protonne dans un premier temps puis inclus ensuite un équivalent d'ammonium au sein de sa cavité pour former le complexe dicationique  $A51.H^+ \supset R_1R_2NH_2^+$ . Par contre, avec des contre-ions coordinaux monochargés  $X^-$  (par exemple :  $Cl^-$ ) et dichargés  $X^{2-}$  (par exemple :  $SO_4^{2-}$ ), le complexe neutre  $A51 \supset R_1R_2NH_2^+X^-$  et le complexe cascade  $A51.H^+ \supset R_1R_2NH_2^+X^{2-}$  sont respectivement formés.

Les résultats obtenus pour ces différents récepteurs sont très encourageants puisque la complexation d'anions et de paires d'ions est clairement mise en évidence avec de bonnes

constantes d'association. L'ensemble de ces résultats montre l'intérêt d'optimiser le design des récepteurs afin d'augmenter les processus de reconnaissance.

### 3. Complexation d'ions métalliques

L'élaboration de récepteurs capables de complexer des ions métalliques a également suscité un grand intérêt et cela pour plusieurs raisons :

- Les cations métalliques ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Fe}^{n+}$ ,  $\text{Cu}^{n+}$ , ...) interviennent dans de nombreux systèmes biologiques. Comme les anions, les cations sont ubiquitaires et interviennent dans de nombreux processus physiologiques et notamment au niveau des canaux ioniques présents dans les membranes cellulaires. Par exemple, la transmission du signal nerveux est assurée par un contrôle du gradient de concentration de  $\text{Na}^+$  grâce aux canaux ioniques sodiques présents au niveau des synapses. L'activité catalytique de certaines enzymes est liée à la présence d'un cofacteur métallique au cœur du site actif. La mise au point de récepteurs synthétiques modèles pouvant conduire à une meilleure compréhension des mécanismes de fonctionnement de ces métallo-enzymes est un sujet d'étude important notamment dans le but de développer de nouveaux catalyseurs.
- L'un des problèmes environnementaux majeurs est la pollution des eaux et des sols par les métaux lourds toxiques tels que le plomb ou le mercure. Les récepteurs à cations métalliques permettent donc de les détecter dans l'environnement mais aussi de les doser et, le cas échéant, de les éliminer.
- Les récepteurs de cations peuvent également être utiles au niveau industriel (séparation sélective d'ions métalliques) ou au niveau médical (radiothérapie, traitement d'intoxication aux métaux lourds).

Ainsi de nombreux types de récepteurs ont vu le jour tels que les éthers couronnes (Figure 1.41a et b)<sup>98</sup> ou bien les cryptants développés par J.-M. Lehn (Figure 1.41c et d).<sup>99</sup>

---

<sup>98</sup> a) C. J. Pedersen, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 89, 7017-7026 ; b) C. J. Pedersen, *Angew. Chem., Int. Ed.* **1988**, 27, 1021-1027.

<sup>99</sup> a) B. Dietrich, J. M. Lehn, J. P. Sauvage, *Tetrahedron Lett.* **1969**, 2885-2888 ; b) B. Dietrich, J. M. Lehn, J. P. Sauvage, *Tetrahedron* **1973**, 29, 1629-1645 ; c) B. Dietrich, J. M. Lehn, J. P. Sauvage, *Tetrahedron* **1973**, 29, 1647-1658.

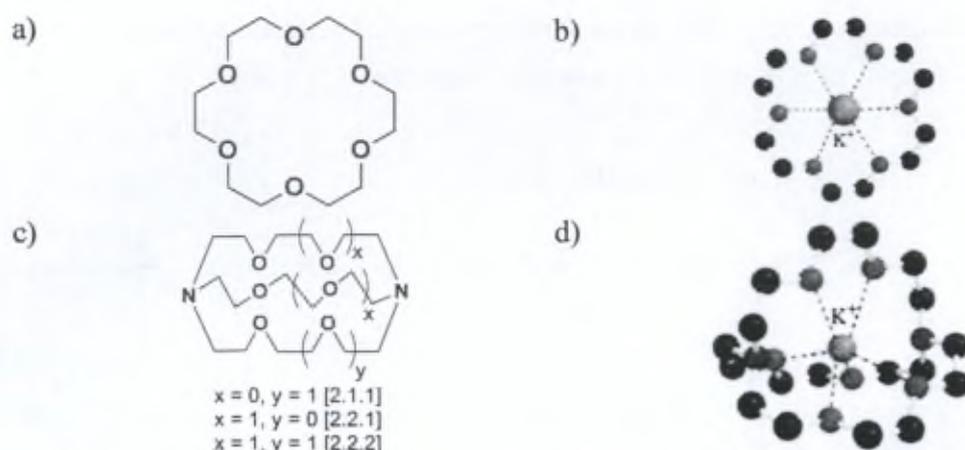


Figure 1.41. a) exemple d'éther couronne (18C6) ; b) structure RX du complexe potassique de l'éther couronne 18C6 ; c) exemples de cryptants développés par J.-M. Lehn ; d) structure RX du complexe potassique d'un cryptant [2.2.2] développé par J.-M. Lehn. Structures RX reprises de la référence 100.

Les calixarènes apparaissent comme des plateformes idéales pour la mise au point de récepteurs de cations car ils sont aisément fonctionnalisables par des groupements chélatants. Ainsi, il a été démontré qu'ils peuvent être utilisés en radiothérapie ou en imagerie médicale comme transporteurs d'ions artificiels ou comme mimes des métallo-enzymes.<sup>101</sup> De plus, leur cavité peut être utilisée avantageusement pour mimer des canaux ioniques ou des sites enzymatiques.

### 3.1. Complexation de métaux alcalins

De nombreux exemples de calix[6]arènes complexant des métaux alcalins sont décrits dans la littérature.<sup>101</sup> Par exemple, il a été montré que les calix[6]hexaesters **9** et **A52** peuvent extraire les métaux alcalins  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  et  $\text{Cs}^+$  (Figure 1.42).<sup>102</sup>

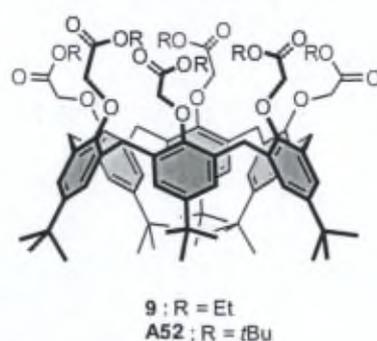


Figure 1.42. Calix[6]hexaesters utilisés pour la complexation de métaux alcalins.

<sup>100</sup> P. A. Gale, *Phil. Trans. R. Soc. Lond. A* **2000**, 358, 431-453.

<sup>101</sup> Pour une revue sur la complexation d'ions métalliques par les calixarènes, voir : D. T. Schühlea, J. A. Petersa, J. Schatz, *Coord. Chem. Rev.* **2011**, 255, 2727-2745

<sup>102</sup> H. Otsuka, K. Araki, S. Shinkai, *Tetrahedron* **1995**, 51, 8757-8770.

Le composé **9** a montré deux modes de reconnaissance différents. Dans le cas du potassium, le cation est reconnu par interaction avec les oxygènes de quatre unités phénoliques (Figure 1.43a). Par contre, dans le cas du complexe  $9 \supset \text{Cs}^+$ , le spectre RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) montre une espèce de symétrie  $C_6$  à Ta qui se transforme en une espèce de symétrie  $C_{3v}$  à basse température (243 K) avec une inter-conversion entre les deux conformations équivalentes possibles (Figure 1.43b). L'équivalent calixarénique sans groupement *t*Bu sur le grand col présente le même comportement vis-à-vis du césium.<sup>103</sup>

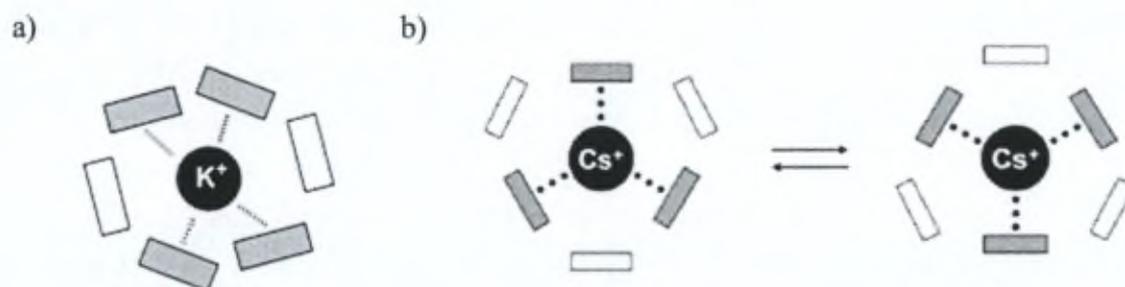


Figure 1.43. a) Mode de reconnaissance du potassium par le récepteur **9** ; b) Mode de reconnaissance du césium par le récepteur **9**.

L'aptitude de calix[6]arènes 1,3,5-trifonctionnalisés sur le petit col à complexer des métaux alcalins a également été démontrée.<sup>42a</sup> Shinkai et ses collaborateurs ont notamment synthétisé le récepteur **A10** qui s'est révélé être nettement sélectif pour le césium par rapport aux autres métaux alcalins (Figure 1.44).<sup>104</sup> Dans ce cas, en plus d'interagir avec les oxygènes du petit col du cali[6]arène, le césium est stabilisé par des interactions cation- $\pi$  avec le chapeau.

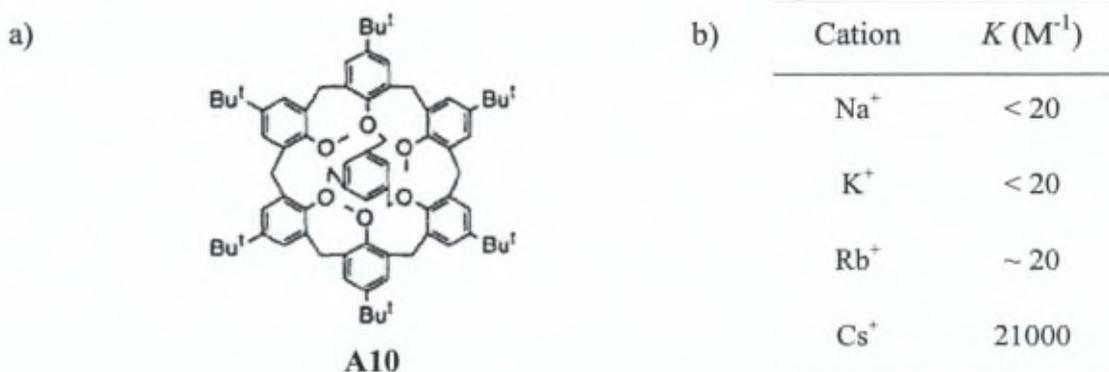


Figure 1.44. a) Structure du récepteur **A10** développé par Shinkai et al. ; b) Constantes d'association de ce récepteur vis-à-vis des métaux alcalins dans le THF.

<sup>103</sup> K.-C. Chung, K.-S. Song, K. N. Kim, J. Cho, S.-K. Chang, S. Ahn, *Bull. Korean Chem. Soc.* **2007**, *28*, 1871-1873.

<sup>104</sup> H. Otsuka, Y. Suzuki, A. Ikeda, K. Araki, S. Shinkai, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 423-446.

D'une manière générale, de nombreux exemples de calix[6]arènes complexant des cations alcalins ont montré une sélectivité pour le césium. Ceci est certainement dû à la taille adéquate de la couronne formée par les oxygènes du petit col lorsque le calix[6]arène est en conformation cône.

### 3.2. Complexation de métaux de transition (Cu, Zn, ...)

Les métaux de transition sont également impliqués dans des processus biologiques et notamment dans le fonctionnement de nombreuses enzymes puisqu'environ 30 % contiennent des métaux de transition sous forme cationique au sein de leur site actif. Chez certaines protéines, cet ion métallique a un rôle structural mais peut également augmenter les processus de reconnaissance ou agir comme un catalyseur en induisant une transformation sélective d'un substrat organique (Tableau 1.5). La structure de nombreuses protéines a été établie par diffraction des rayons X et il apparaît que le site actif des enzymes mononucléaires à zinc<sup>105</sup> ou à cuivre<sup>106</sup> est généralement constitué de plusieurs résidus histidine (habituellement au nombre de trois).

Tableau 1.5. Exemples de métallo-enzymes : cofacteur et rôle de l'enzyme.

Enzyme	cofacteur métallique	rôle du cofacteur	rôle de l'enzyme
anhydrase carbonique	zinc	catalytique	réaction d'hydratation du CO <sub>2</sub> en H <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (réaction réversible)
carboxypeptidase	zinc	catalytique	hydrolyse de la liaison peptidique du résidu C-terminal
alcool déshydrogénase	zinc	structural	oxydation des alcools en aldéhydes ou cétones
galactose oxydase	cuivre	catalytique	oxydation du galactose et de ces dérivés en l'aldéhyde correspondant
nitrite réductase à cuivre	cuivre	catalytique	réduction des nitrites en monoxyde d'azote (enzyme bactérienne)

La structure tridimensionnelle adoptée par la protéine permet d'isoler le site actif du milieu extérieur. L'accès à ce site est assuré par un couloir hydrophobe qui contrôle la liaison des molécules exogènes ainsi que la réactivité de l'ion métallique. Les réactions catalysées par les enzymes représentent de vrais modèles pour les chimistes puisque ces réactions sont réalisées

<sup>105</sup> W. N. Lipscomb, N. Sträter, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 2375-2433.

<sup>106</sup> J. P. Klinman, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 2541-2561.

dans des conditions douces (température, quantités stœchiométriques...) et sont extrêmement spécifiques. Un enjeu capital est donc de comprendre le fonctionnement de ces enzymes afin de pouvoir reproduire ces réactions avec la même efficacité et la même spécificité. Comme les enzymes naturelles sont difficilement manipulables et instables en dehors des milieux biologiques, les chimistes se sont rapidement orientés vers l'élaboration de composés modèles mimant le site actif de l'enzyme.

La construction d'un bon modèle de site actif d'une métallo-enzyme requiert trois éléments essentiels :

- un récepteur polydenté pour mimer la géométrie et la nature des acides aminés impliqués dans la sphère de coordination de l'ion métallique,
- un environnement approprié pour isoler le centre métallique et contrôler la nucléarité du système,
- un site protégé et libre permettant la coordination et l'échange d'un substrat externe.

Le motif trishistidine, fréquemment rencontré dans le cas des enzymes à cuivre ou à zinc, a orienté la recherche vers le développement de mimes synthétiques possédant trois atomes d'azote (tripodes  $N_3$ ), reproduisant ainsi la première sphère de coordination du métal (Figure 1.45a).

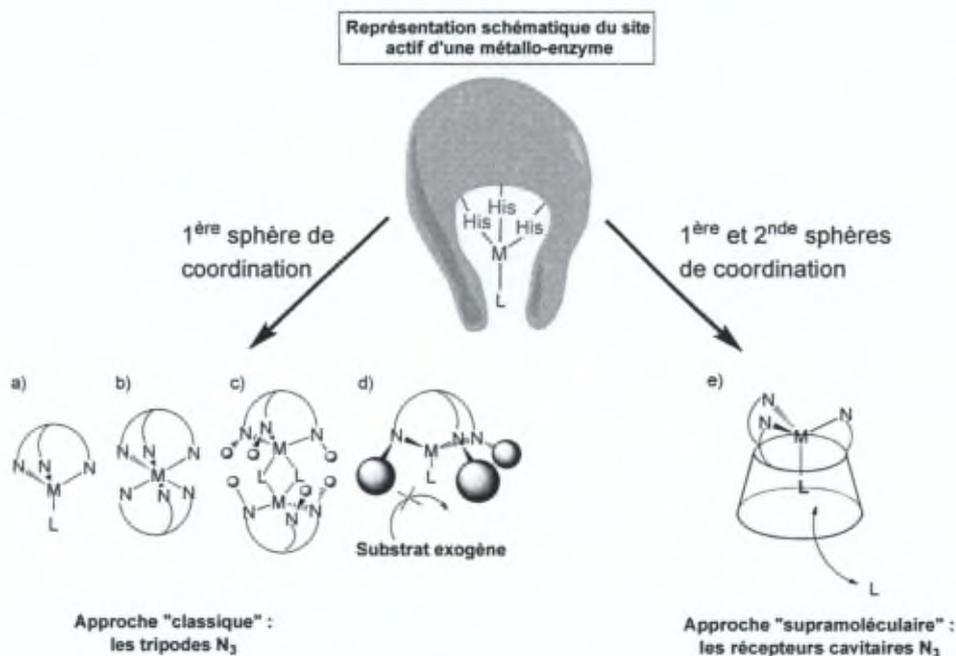


Figure 1.45. Modélisation du site actif des enzymes mononucléaires par des systèmes tripodaux. L = ligand ; M = ion métallique.

De nombreux exemples de récepteurs trisazotés ont ainsi été décrits dans la littérature.<sup>107</sup> Cette approche, largement développée, souffre cependant de certaines limitations. En effet, la complexation de l'ion métallique aboutit généralement à la formation d'un complexe hexacoordiné (deux récepteurs pour un ion métallique, Figure 1.45b). L'introduction de groupes encombrants pour y remédier ne permet pas d'obtenir de bons modèles car si l'encombrement stérique est modéré des édifices polynucléaires sont obtenus (Figure 1.45c) et s'il est important cela empêche tout substrat exogène d'accéder au centre métallique (Figure 1.45d).

L'approche supramoléculaire apparaît donc comme une alternative intéressante. En effet, des systèmes supramoléculaires combinant un site de coordination à une cavité mimant le couloir hydrophobe apparaissent comme de bons candidats pour modéliser le site actif de métallo-protéines (Figure 1.45e). C'est la stratégie qui a été adoptée et développée par l'équipe du Pr O. Reinaud dont les travaux sont pionniers dans ce domaine de recherche<sup>34,108</sup> Comme nous le verrons plus en détail dans la suite de ce chapitre, l'équipe du Pr O. Reinaud a utilisé des calix[6]arènes comme plateformes macrocycliques possédant une cavité. D'autres récepteurs à base de cyclodextrines,<sup>7</sup> de cyclotrivrétrylènes (CTV),<sup>11</sup> de résorcinarènes<sup>9</sup> ou de calixarènes ont également été développés. Récemment, l'hémicryptophane **A53** a été synthétisé à partir d'une sous-unité CTV et d'un chapeau tren (Figure 1.46).<sup>109</sup> Ce composé est capable de complexer le zinc et, lors d'études cinétiques de la réaction d'hydrolyse du MPC (méthyl *p*-nitrophénylcarbonate) catalysée par le zinc, les auteurs ont pu mettre en évidence que la cavité formée par le CTV permettait d'augmenter l'activité catalytique.<sup>109,110</sup>

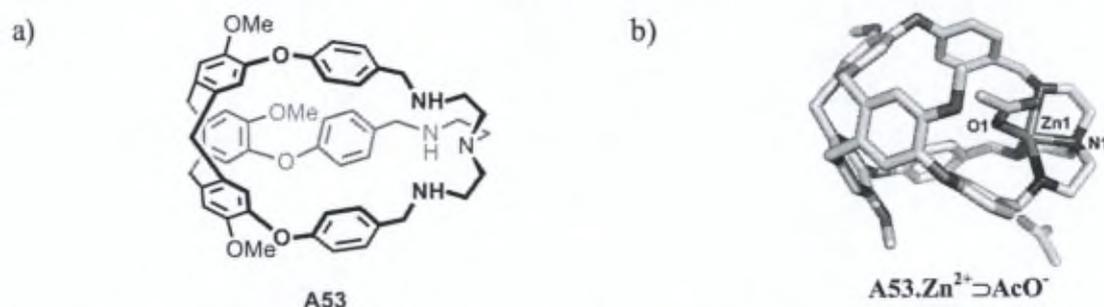


Figure 1.46. a) Structure de l'hémicryptophane **A53** ; b) structure RX du complexe zincique **A53.Zn<sup>2+</sup>·AcO<sup>-</sup>**.

<sup>107</sup> a) S. Trofimenko, *Scorpionates* **1999**, Imperial College Press London ; b) K. Wieghardt, P. Chaudhury, *Prog. Inorg. Chem.* **1988**, *35*, 329-426 ; c) W. B. Tolman, *Acc. Chem. Res.* **1997**, *30*, 227-237.

<sup>108</sup> S. Le Gac, I. Jabin, O. Reinaud, *Bioinspiration and Biomimicry in Chemistry*, **2012**, Swiegers, G. Ed., Wiley-VCH, Chap 12.

<sup>109</sup> Y. Makita, K. Sugimoto, K. Furuyoshi, K. Ikeda, S.-I. Fujiwara, T. Shin-ike, A. Ogawa, *Inorg. Chem.* **2010**, *49*, 7220-7222.

<sup>110</sup> a) Y. Makita, K. Sugimoto, K. Furuyoshi, K. Ikeda, S.-I. Fujiwara, T. Shin-ike, A. Ogawa, *Supramol. Chem.* **2011**, *23*, 269-272 ; b) Y. Makita, K. Ikeda, K. Sugimoto, T. Fujita, T. Danno, K. Bobuatong, M. Ehara, S.-I. Fujiwara, A. Ogawa, *J. Organomet. Chem.* **2012**, *706-707*, 26-29.

### 3.2.1. Modèles enzymatiques à base de calix[6]arènes : première et seconde génération de complexes entonnoirs

Comme nous l'avons vu précédemment, l'équipe du Pr. O. Reinaud a développé des calix[6]arènes capables de complexer des cations métalliques tels que le zinc et le cuivre (Figure 1.47). Les complexes obtenus, dits *entonnoirs*, sont de vrais modèles structuraux des sites enzymatiques des métallo-protéines à cuivre ou à zinc.

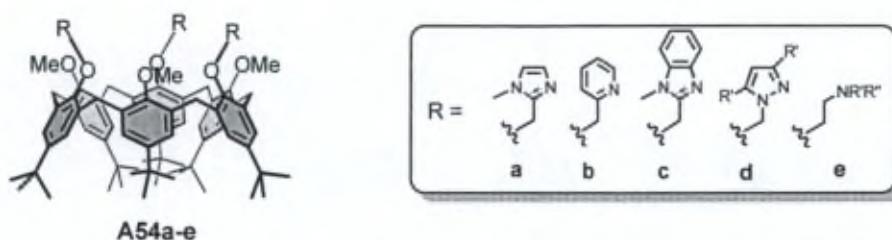


Figure 1.47. Première génération de récepteurs  $N_3$  à base de calix[6]arène.

Des études de complexation du zinc par ces récepteurs, et notamment le récepteur calix[6]triséimidazole **A54a**, ont été réalisées par spectroscopie RMN  $^1H$ . Le complexe zinc-aqua du calixarène **A54a** a été obtenu et caractérisé par structure RX (Figure 1.48a-c). Le complexe ainsi formé est de géométrie tétraédrique avec le zinc complexé par les trois bras imidazole et présentant un quatrième site de coordination orienté vers l'intérieur de la cavité. La stabilité de ce complexe est due à la seconde sphère de coordination. En effet, la molécule d'eau est stabilisée par liaisons hydrogène avec les atomes d'oxygène du petit col du calix[6]arène ainsi que par une seconde molécule d'eau située au cœur de la cavité. Ce complexe montre de remarquables similitudes avec le site enzymatique de l'anhydrase carbonique (Figure 1.48c versus d).

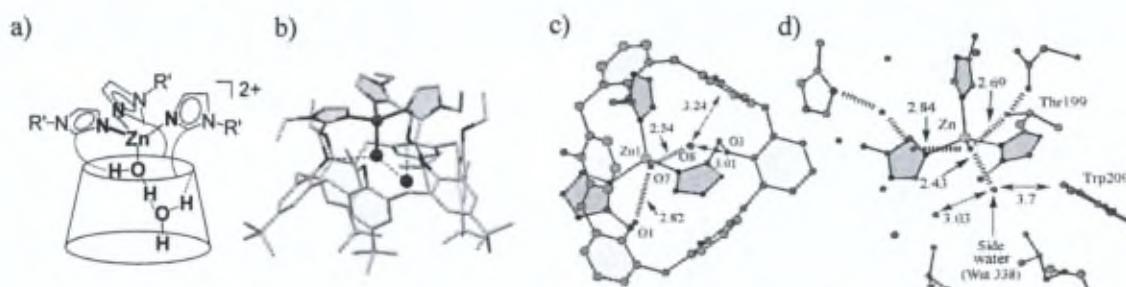


Figure 1.48. a) Schématisation du complexe zinc-aqua de **A54a** ; Structures RX : b) de **A54a.Zn<sup>2+</sup>·(H<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>** (vue de côté) ; c) de **A54a.Zn<sup>2+</sup>·(H<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>** (vue de dessus) ; d) du site actif de l'anhydrase carbonique II. Figure reprise de la référence 108.

La sélectivité de la complexation de molécules organiques au sein de la cavité est liée (i) à l'affinité pour le zinc de l'atome donneur de l'invité et (ii) à la complémentarité entre le récepteur et l'invité. Ainsi, avec les amines primaires, la coordination au centre métallique est

stœchiométrique et quantitative. Les amides et les alcools sont aussi d'excellents invités, meilleurs que les nitriles. La coordination des aldéhydes est moindre mais détectée. Par contre, les cétones et les éthers ne sont pas détectés au sein de la cavité. L'encombrement stérique au niveau de l'atome coordinant de l'invité et au niveau de la position en  $\alpha$  est le facteur majeur de la sélectivité (Figure 1.49). Les affinités relatives pour différents invités ont été calculées par rapport à l'éthanol dans le  $\text{CDCl}_3$  et sont indiquées sur la Figure 1.49.

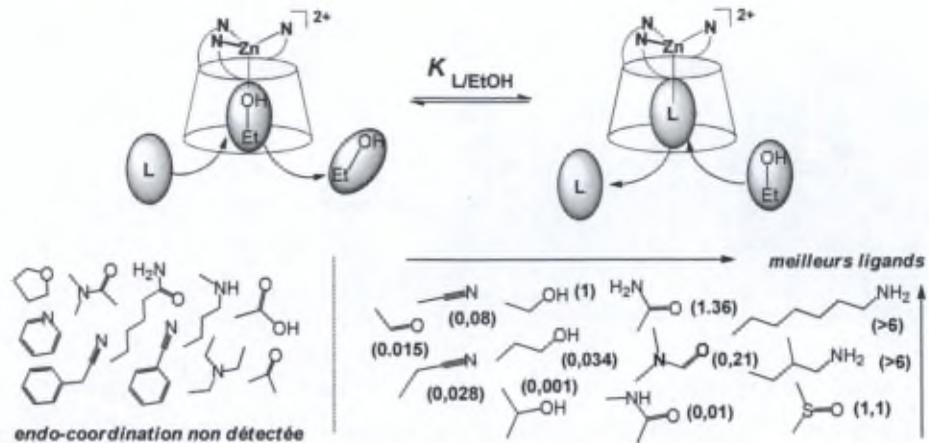


Figure 1.49. Schématisation de l'échange de ligands au sein du complexe zincique. Les affinités relatives  $K_{L/EtOH}$  sont données entre parenthèses. Figure reprise de la référence 108.

Les complexes zinciques se sont par ailleurs révélés chiraux car les bras azotés adoptent une conformation en hélice lorsqu'ils sont coordonnés au métal (Figure 1.50). En solution, les deux énantiomères sont en équilibre. L'hélicité est transmise à la cavité du calix[6]arène qui est distordue et, par conséquent, induit un environnement chiral qui est ressenti par l'invité inclus.

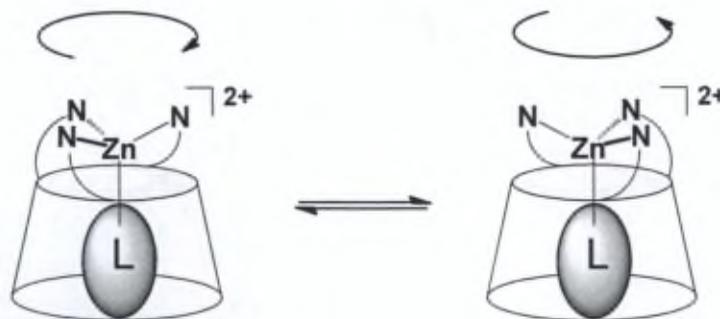


Figure 1.50. Equilibre entre les deux énantiomères hélicoïdaux des complexes entonnoirs.

L'aptitude de ces récepteurs à complexer le cuivre a également été évaluée. Puisque les cupro-enzymes sont basées sur des processus redox  $\text{Cu}^{2+}/\text{Cu}^+$ , les complexes calixaréniques cuivreux et cuivriques ont été étudiés. Les complexes cuivreux obtenus adoptent une géométrie tétraédrique (Figure 1.51a) alors que les complexes cuivriques, de coordination 5, sont dans une géométrie pyramidale à base carrée (Figure 1.51b). Dans les deux cas, l'inclusion de molécules neutres telles que des nitriles a été mise en évidence au sein de la

cavité. Quel que soit l'état d'oxydation du cuivre, la poche hydrophobe du calix[6]arène contrôle l'échange de l'invité. Dans le cas des complexes cuivriques, une molécule d'eau complète la coordination de l'ion métallique en *exo*. Les complexes de cuivre présentent des propriétés redox différentes en fonction de la nature des bras coordinants. Dans tous les cas, les complexes cuivreux sont résistants à l'oxydation de l'air et cela en dépit de leur site labile. Ceci est en contraste avec les systèmes modèles classiques qui subissent une dimérisation rapide en complexes Cu (II) dinucléaires lors de l'exposition au dioxygène.

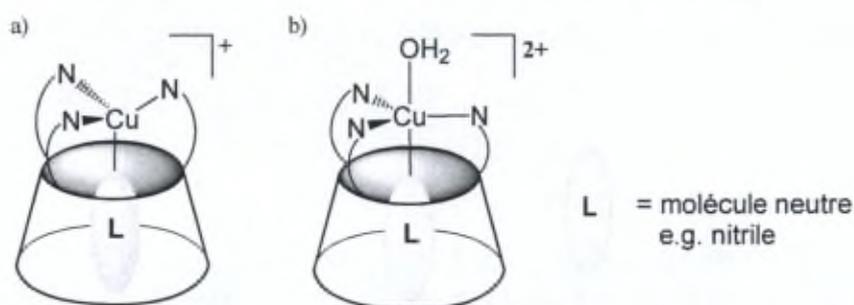


Figure 1.51. Représentations schématiques des complexes entonnoirs a) cuivreux et b) cuivriques.

Il est à noter qu'une seconde génération de récepteurs  $N_3$  a été développée en introduisant un quatrième groupement donneur Z sur l'un des trois bras azotés (Figure 1.52). Ce quatrième groupe donneur remplace le ligand aqua présent dans le cas des complexes cuivriques de première génération (Figure 1.51b) et peut participer à l'oxydation du substrat, offrant ainsi un bon modèle fonctionnel d'enzyme à cuivre telle que la galactose oxydase.

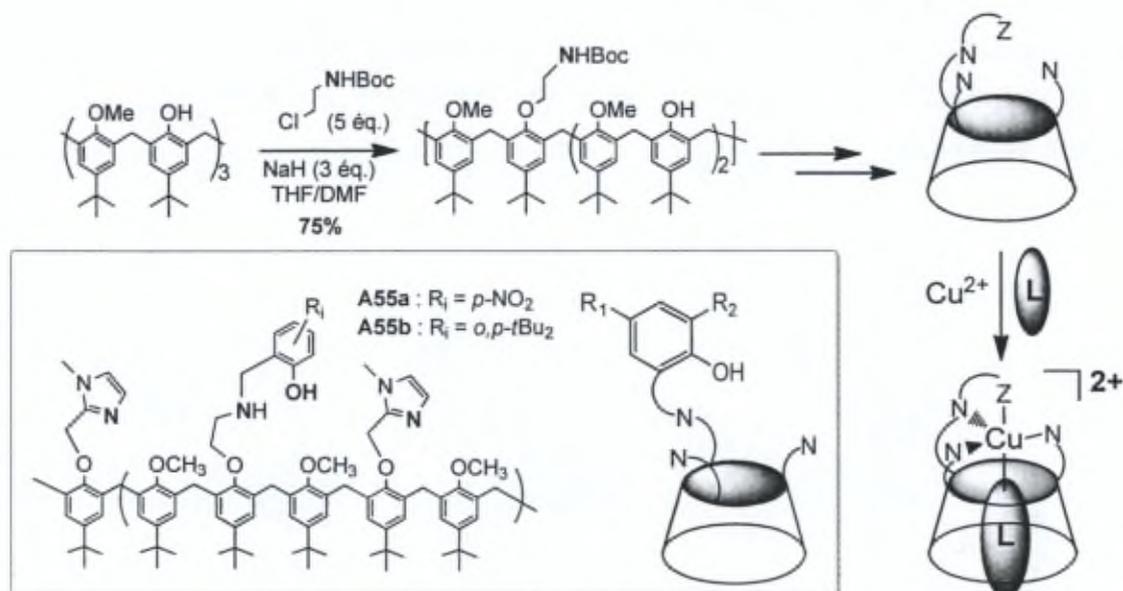


Figure 1.52. Seconde génération de calix[6]modèles : les récepteurs  $N_3Z$ .

### 3.2.2. Modèles enzymatiques à base de calix[6]arènes : les calix[6]azacryptants.

En dépit de leurs propriétés remarquables, les deux premières générations présentent un certain nombre de limitations. La flexibilité du calix[6]arène, associée à un effet chélate faible, affaiblit la complexation des ions métalliques. De plus, l'interaction d'anions avec le centre métallique (à l'extérieur de la cavité) peut conduire à un réarrangement structural du complexe et la formation d'espèces poly-nucléaires. Un tel comportement représente donc un obstacle pour l'étude de la réactivité intrinsèque d'un site enzymatique mononucléaire.

Par conséquent, le développement d'une troisième génération de récepteurs était nécessaire. En étroite collaboration avec l'équipe du Pr O. Reinaud, une nouvelle famille de récepteurs dont les trois bras de coordination sont reliés de façon covalente entre eux a été élaborée par l'équipe du Pr I. Jabin. Le chapeau trisazoté présente alors un important effet chélate et assure un contrôle de la nucléarité du système et favorise la liaison avec un substrat exogène via la cavité polyaromatique. Ces nouveaux récepteurs, les calix[6]azacryptants, ont été obtenus par des réactions de macrocyclisation [1+1] ou [1+3] avec de bons rendements (leur synthèse a été présentée précédemment Figure 1.16).<sup>49</sup> Les calix[6]azacryptants se sont révélés être des récepteurs originaux puisqu'ils peuvent accueillir au sein de leur cavité des molécules organiques très diverses. En effet, ils sont bien sûr capables de former des complexes *entonnoirs* avec un ion métallique complexé au niveau du chapeau et présentant un site de coordination orienté vers la cavité (Figure 1.53a)<sup>111</sup> mais ils peuvent également reconnaître des ammoniums (Figure 1.53b)<sup>49b,c,e</sup> ainsi que des molécules neutres lorsqu'ils sont sous leur forme protonnée (Figure 1.53c).<sup>49d,e</sup> Cette polyvalence au niveau des modes de reconnaissance est très rare dans la littérature et peut être mise à profit pour élaborer des *switchs* moléculaires.

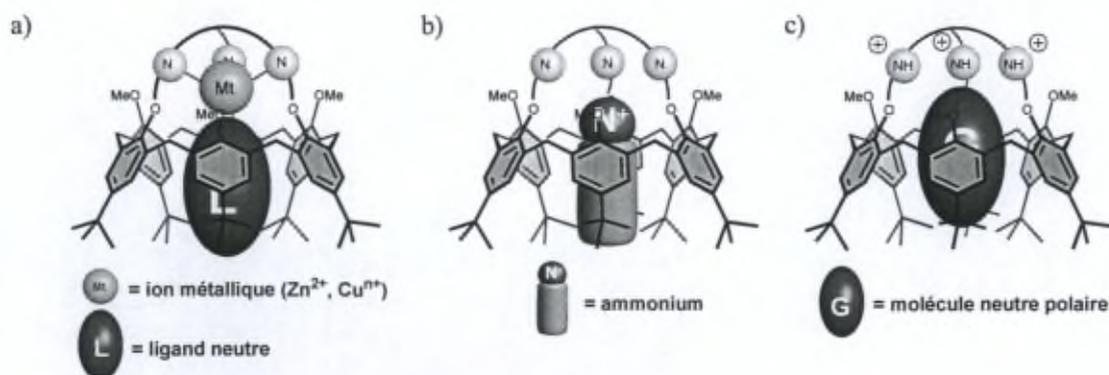


Figure 1.53. Propriétés hôte-invité des calix[6]azacryptants.

<sup>111</sup> a) G. Izzet, X. Zeng, D. Over, M. Giorgi, I. Jabin, Y. Le Mest, O. Reinaud, *Inorg. Chem.* **2007**, *46*, 375-377 ;  
 b) N. Le Poul, B. Douzich, J. Zeitouny, G. Thiabaud, H. Colas, F. Conan, N. Cosquer, I. Jabin, C. Lagrost, P. Hapiot, O. Reinaud, Y. Le Mest, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 17800-17807.

## 4. Un récepteur polyvalent : le calix[6]tren

Un des exemples de calix[6]azacryptants les plus étudiés est celui du calix[6]tren **20**. Ce récepteur combine une cavité rigidifiée en conformation cône et un chapeau trisazoté de motif tren.<sup>49a</sup> Ceci lui confère des propriétés réceptrices exceptionnelles notamment en raison de la présence d'une fonction amine tertiaire en position apicale.

### 4.1. Complexation d'ammoniums

Le calix[6]tren est capable d'accueillir des ammoniums sous sa forme neutre.<sup>112</sup> Lors de l'addition de sels de picrate d'ammoniums primaires ou secondaires à une solution de calix[6]tren **20** dans le chloroforme, un mélange de deux espèces est observé en RMN <sup>1</sup>H : le calix[6]tren mono-protonné **20.H<sup>+</sup>** et l'*endo*-complexe avec un équivalent d'ammonium inclus au sein de la cavité (Figure 1.54). Cette compétition entre l'inclusion d'un petit ammonium invité et la protonation du récepteur est due à la forte basicité du chapeau tren. Dans tous les cas, cet équilibre entre les deux espèces peut être déplacé totalement vers la formation de l'*endo*-complexe par ajout d'un excès de l'amine correspondante.

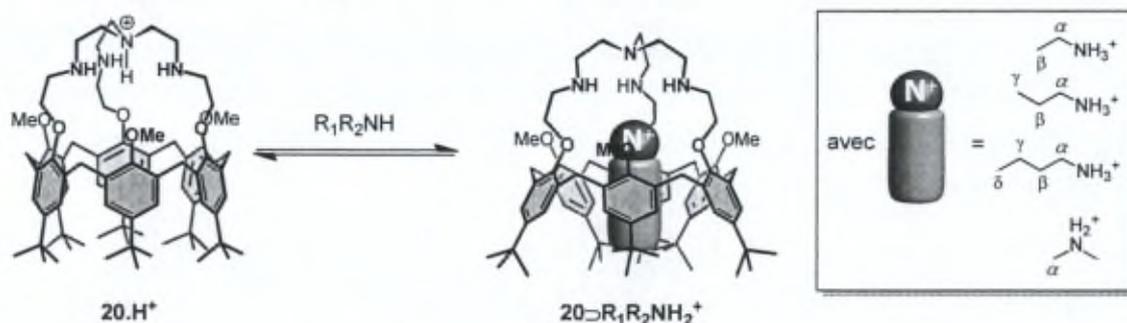


Figure 1.54. Complexation d'ammoniums par le calix[6]tren **20**.

La meilleure affinité a été observée pour le propylammonium et les CISs<sup>113</sup> des invités confirment leur position au cœur de la cavité (Tableau 1.6). La reconnaissance s'effectue par liaisons hydrogène avec l'ammonium mais également par des interactions CH- $\pi$  entre les aromatiques de la cavité du calixarène et la partie organique de l'ammonium.

<sup>112</sup> U. Darbost, M.-N. Rager, S. Petit, I. Jabin, O. Reinaud, *J. Am. Chem.Soc.* **2005**, *127*, 8517-8525.

<sup>113</sup> CIS signifie "Complexation Induced Shift" c'est-à-dire la modification du déplacement chimique des protons de l'invité induit par sa complexation.

Tableau 1.6. Affinités relatives du récepteur **20** pour différents ammoniums dans le  $CDCl_3$  et valeurs des CISs observés.

Picrate d'ammonium	Affinité relative	CIS (ppm) <sup>[a]</sup>			
		$\alpha$	$\beta$	$\gamma$	$\delta$
$EtNH_3^+Pic^-$	1	-2,47	-2,61	-	-
$PrNH_3^+Pic^-$	2,95	nd	-2,00	-3,17	-
$n-BuNH_3^+Pic^-$	0,11	-1,55	-1,34	-3,43	-2,88
$Me_2NH_2^+Pic^-$	0,05	-2,59	-	-	-

[a] CISs mesurés à 298 K et définis selon  $\Delta\delta = \delta(G_{in}) - \delta(G_{libre})$ . Les positions  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  et  $\delta$  sont définies sur la Figure 1.54.

#### 4.2. Complexation de molécules neutres

Le calix[6]tren **20** est totalement insensible aux espèces neutres. Par contre, sous sa forme *per*-protonnée ( $4H^+$ ), il s'est révélé être un remarquable récepteur de molécules neutres polaires.<sup>112</sup> Il est capable de reconnaître des molécules telles que des urées, des amides, des alcools, des nitriles, des aldéhydes, etc. Les *endo*-complexes sont observés après ajout de quelques équivalents d'invités **G** dans le chloroforme (Figure 1.55). Dans tous les cas, l'intégration des signaux dans la zone des champs forts indique que les complexes formés sont de stœchiométrie 1:1.

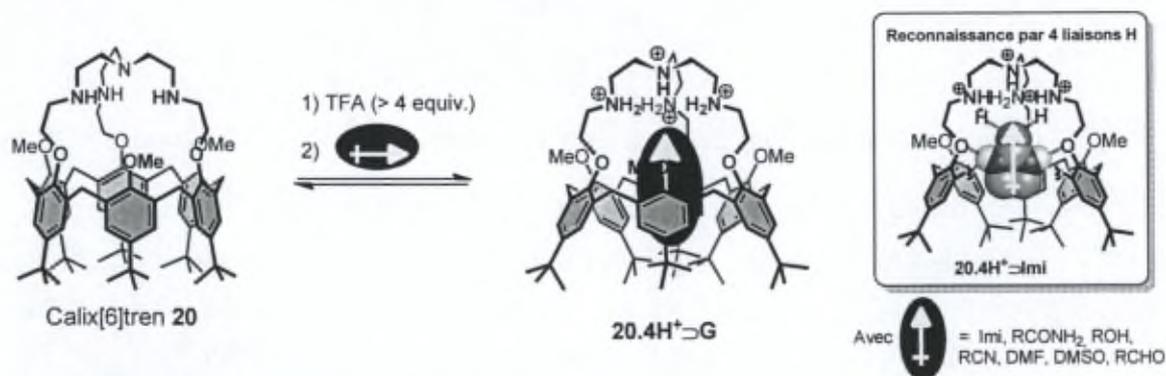


Figure 1.55. Reconnaissance de molécules neutres polaires par le dérivé tétracationique du calix[6]tren  $20.4H^+$ .

Les affinités relatives déterminées pour les différents invités révèlent une nette sélectivité pour la molécule d'Imi (Tableau 1.7). Ceci montre que l'affinité pour l'invité augmente avec le nombre de groupes donneurs et accepteurs de liaisons hydrogène de l'invité ainsi qu'avec son moment dipolaire. En effet, dans le cas de l'Imi, une complémentarité de type ADDA-

DAAD<sup>114</sup> (soit quatre interactions hydrogène) est observée entre le récepteur et son invité (Figure 1.55). En plus des interactions hydrogène, ces complexes sont stabilisés par une interaction dipôle-charge entre l'invité polaire et le chapeau protonné du récepteur mais également par des interactions CH- $\pi$ .

Tableau 1.7. Affinités relatives  $K_{G/DMF}$  du récepteur **20** pour différents invités dans le  $CDCl_3$  et leur moment dipolaire  $\mu$ .

Invité G	$K_{G/DMF}$	$\mu$ (D)
Imi	500	3,9
DMF	1	3,9
AcNH <sub>2</sub>	0,6	3,7
EtOH	0,14	1,7

### 4.3. Complexation d'ions métalliques

Le calix[6]tren **20** est également capable de complexer différents ions métalliques tels que  $Zn^{2+}$  et  $Cu^{n+}$ .<sup>115</sup> Dans tous les cas, l'ion métallique est complexé au niveau du chapeau tren et présente un site de coordination orienté vers l'intérieur de la cavité permettant ainsi la reconnaissance d'une large gamme de molécules neutres au sein de la cavité (amines, alcools, nitriles, amides, ...) (Figure 1.56).

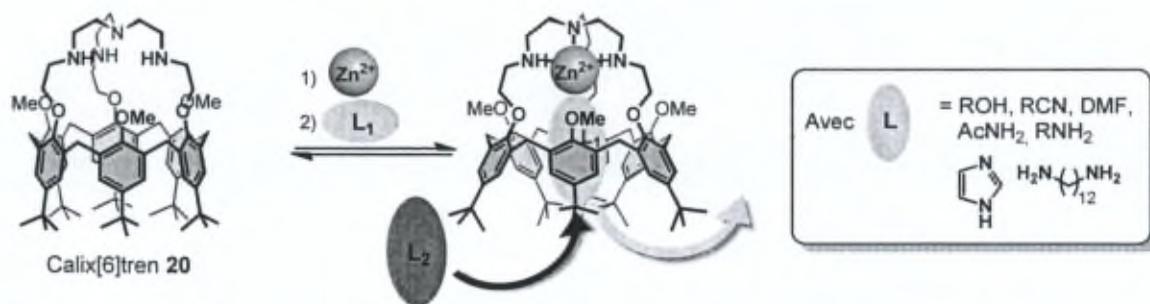


Figure 1.56. Complexation de  $Zn^{2+}$  et de molécules neutres par le calix[6]tren **20**.

La structure RX obtenue pour le complexe  $20.Zn^{2+} \supset EtOH$  montre que le zinc est penta-coordiné (Figure 1.57a). Cette structure montre également que, contrairement aux complexes "entonnoirs" parents décrits précédemment, le complexe zincique du calix[6]tren n'adopte pas

<sup>114</sup> D et A signifient respectivement des groupes donneurs et accepteurs de liaisons hydrogène.

<sup>115</sup> a) U. Darbost, X. Zeng, M.-N. Rager, M. Giorgi, I. Jabin, O. Reinaud, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2004**, 4371-4374 ; b) G. Izzet, B. Douziech, T. Prangé, A. Tomas, I. Jabin, Y. Le Mest, O. Reinaud, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2005**, *102*, 6831-6836 ; c) G. Izzet, J. Zeitouny, H. Akdas-Killig, Y. Frapart, S. Ménage, B. Douziech, I. Jabin, Y. Le Mest, O. Reinaud, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 9514-9523.

une conformation en hélice. En effet, au niveau du chapeau tren, deux des bras s'orientent dans un sens opposé au dernier rendant asymétrique ( $C_1$ ) l'ensemble de la structure hôte-invité. Les études en solution montrent également que la coordination du zinc conduit à une asymétrie qui est ressentie par la molécule invitée. En effet, des protons diastéréotopiques sont observés dans le cas d'invités tels que EtOH, EtCN ou PrNH<sub>2</sub> (Figure 1.57b).

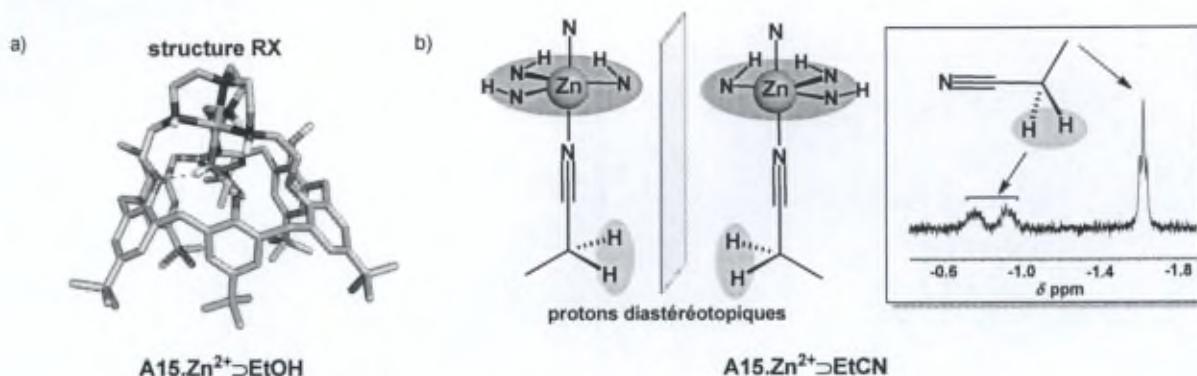


Figure 1.57. a) structure RX de  $20.Zn^{2+} \supset EtOH$  ; b) Diastéréotopie des protons de l'invité inclus.

Grâce au fort effet chélate et à la protection du centre métallique par la cavité et le chapeau, le complexe zincique du calix[6]tren s'est révélé extrêmement résistant à l'ajout de base. Ainsi, l'interaction avec des invités relativement basiques (comme l'imidazole, la benzylamine et la dodécyldiamine) a pu être observée dans des conditions expérimentales qui induisent une décoordination dans le cas des composés parents non chapeautés. Ainsi, le complexe zincique du calix[6]tren peut être considéré comme plus performant que les complexes *entonnoirs* de première et deuxième générations.

En conclusion, le calix[6]tren s'est révélé être un récepteur extrêmement polyvalent. Le chapeau tren étant basique, il permet de polariser le récepteur calixarénique par protonation. De plus, l'unité tren offre un site de reconnaissance pour un ion métallique qui est alors fortement complexé au niveau du petit col grâce à l'effet chélate. Ces récepteurs polarisés ( $20.4H^+$  et  $20.Zn^{2+}$ ) sont en mesure de complexer des espèces neutres au coeur la cavité avec une sélectivité élevée qui dépend de la nature de la polarisation. Dans le cas des complexes métalliques, les systèmes sont très résistants et représentent donc une amélioration importante par rapport aux premières générations de complexes "entonnoirs". Enfin, l'affinité de l'hôte varie en fonction de la façon dont le récepteur est polarisé. Par exemple, le calix[6]tren *per*-protonné  $20.4H^+$  se lie fortement à l'Imi tandis que la coordination de cet invité n'a pas été observée avec le complexe zincique. Tous ces résultats évoquent les processus de reconnaissance moléculaire rencontrés dans les systèmes naturels. En effet, les enzymes sont des catalyseurs hautement sélectifs qui lient leur substrat dans des géométries bien définies et,

dans de nombreux cas, la reconnaissance implique des groupements cationiques  $\text{NH}_3^+$  appartenant à des résidus Lys ou Arg. Dans l'ensemble, ces résultats valident donc l'approche biomimétique qui consiste à associer une cavité hydrophobe à proximité d'une sous-unité cationique pour construire des récepteurs efficaces pour les espèces neutres.

## 5. Objectifs

Comme nous venons de le voir, l'étude de la complexation d'anions, de paires d'ions et d'ions métalliques a connu un essor considérable depuis plusieurs années. Cet intérêt est motivé par le besoin grandissant de systèmes de reconnaissance efficaces tant au niveau biologique qu'au niveau environnemental. Cependant, l'élaboration de tels récepteurs permettant la reconnaissance spécifique d'invités notamment en milieu aqueux représente un véritable défi d'un point de vue synthétique.

Les récepteurs calixaréniques développés par le groupe du Pr O. Reinaud et au LCO se sont révélés performants pour la complexation d'espèces neutres ou chargées. Parmi ces récepteurs, le calix[6]tren est l'un des plus emblématiques de cette polyvalence. Cependant, ces récepteurs présentent l'inconvénient de ne pas être hydrosolubles. Le fait qu'ils ne puissent pas être utilisés en milieu aqueux limite leur intérêt notamment comme mimes enzymatiques ou pour des applications en milieu biologique ou environnemental. De plus, ils sont difficilement fonctionnalisables, ce qui limite leur applicabilité. En effet, l'introduction d'un ou plusieurs groupes fonctionnels peut permettre d'envisager :

- le greffage de ces récepteurs sur surface et leur études par électrochimie (étude des propriétés oxydo-réductrices, mesure d'impédance...),
- l'introduction de fluorophores afin d'étudier les phénomènes de complexation par spectroscopie de fluorescence,
- l'introduction groupes hydrosolubilisants pour étudier les propriétés de ces récepteurs dans l'eau.

Afin de répondre à ces limitations, l'objectif général de ce travail est de synthétiser de nouveaux récepteurs combinant une sous-unité calix[6]arénique et une sous-unité tren tout en étant fonctionnalisés soit par un bras d'accroche soit par des groupes hydrosolubilisants. Une fois synthétisés, les propriétés réceptrices de ces composés vis-à-vis de molécules neutres ou chargées (anions, paires d'ions de contact, molécules organiques neutres et cations métalliques) seront étudiées.

Le premier objectif est donc de développer des voies de synthèse efficaces permettant l'obtention de calix[6]trens fonctionnalisés. Pour ce faire, la stratégie envisagée consistait à s'appuyer sur une sous-unité calix[6]arénique présentant trois fonctions amine primaire et à

réaliser une macrocyclisation de type [1+1] avec un dérivé tren trisacide. Ensuite, les fonctions amide des nouveaux composés calix[6]cryptamides seront réduites en amines secondaires afin d'obtenir des calix[6]trens possédant des bras fonctionnels (Figure 1.58). Nous avons donc choisi d'introduire les fonctionnalisations soit au niveau du chapeau tren (Figure 1.58, voie 1) soit à la place des groupements OMe (Figure 1.58, voie 2).

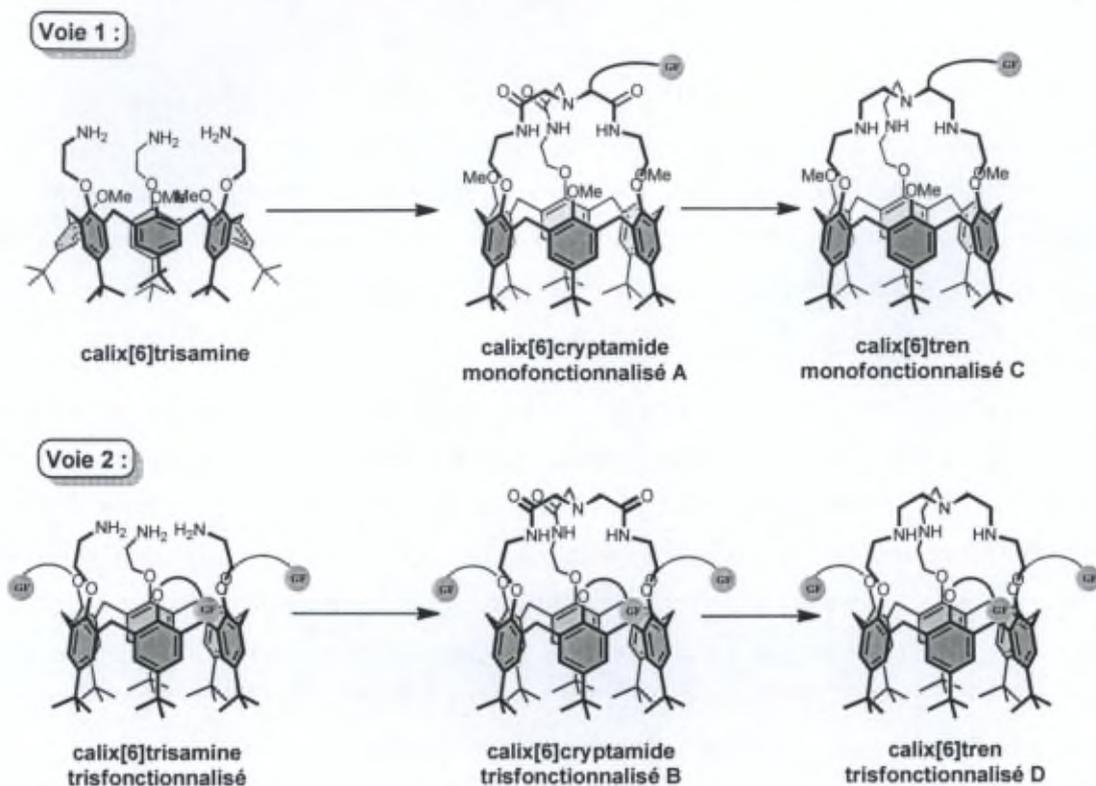


Figure 1.58. Stratégies de synthèse envisagées pour obtenir des calix[6]trens fonctionnalisés. GF = groupes fonctionnels.

Afin de valider la voie de synthèse envisagée, nous avons tout d'abord voulu tester cette stratégie sur des sous-unités non fonctionnalisées, donnant ainsi un calix[6]cryptamide "modèle" qui, après réduction, nous permettra d'obtenir le calix[6]tren de référence (Figure 1.59).

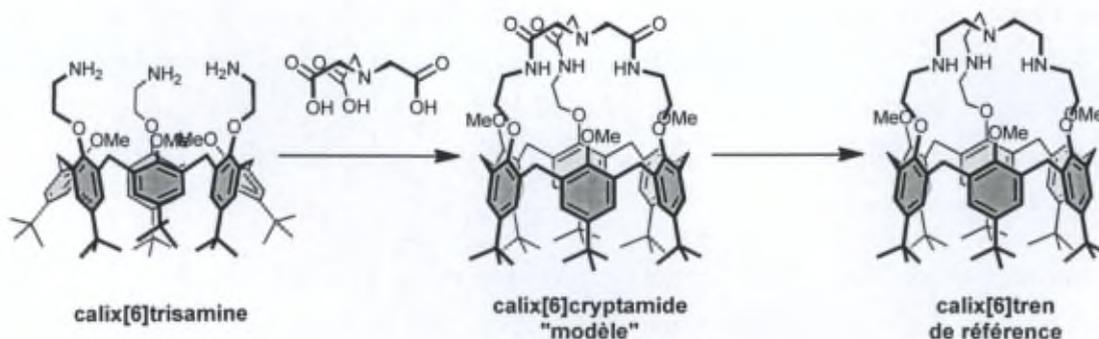


Figure 1.59. Validation de la stratégie de synthèse.

Après la mise au point des différentes étapes de synthèse, il sera envisagé d'étudier les propriétés hôte-invité de ces différents récepteurs. Dans un premier temps, les calix[6]cryptamides obtenus (i.e. le composé "modèle" ainsi que les composés A et B) seront étudiés afin d'évaluer leur capacité à complexer diverses molécules neutres ou chargées (anions, paires d'ions ou molécules neutres). Ces études seront, dans un premier temps, réalisées en solvant organique puis, dans un second temps, en milieu aqueux après greffage du composé A sur surface et après introduction de groupes hydrosolubilisants sur le composé B.

Par la suite, l'étude des calix[6]trens C et D sera entreprise afin d'évaluer leur affinité vis-à-vis des ions métalliques notamment. Tout comme pour les composés A et B, ces études seront réalisées aussi bien en solvant organique qu'en milieu aqueux (après accrochage du composé C sur surface ou après hydrosolubilisation du composé D).

**Chapitre II : Synthèse et étude de  
calix[6]cryptamides**

## 1. Introduction sur les calix[6]cryptamides

Comme il a été mentionné précédemment, une nouvelle classe de récepteurs moléculaires, appelés les calix[6]cryptamides,<sup>116</sup> a été développée au sein du LCO. Ces récepteurs disposent d'un chapeau possédant trois fonctions amide idéales pour la complexation d'anions et de paires d'ions.

### 1.1. Mise au point de la synthèse des calix[6]cryptamides

Le premier cryptamide a été obtenu par réaction de macrocyclisation [1+1] entre le calix[6]trisamine **4** et un CTVtris-acide dont les fonctions COOH ont été activées par la formation au préalable du dérivé tris-chlorure d'acide correspondant (Schéma 2.1).<sup>117</sup> La réaction du CTVtris-chlorure d'acide avec le calix[6]trisamine **4** a été effectuée dans des conditions de haute dilution afin de favoriser les réactions intramoléculaires. Le calix[6]cryptamide désiré **B1** a été obtenu après purification avec un faible rendement de 15%.

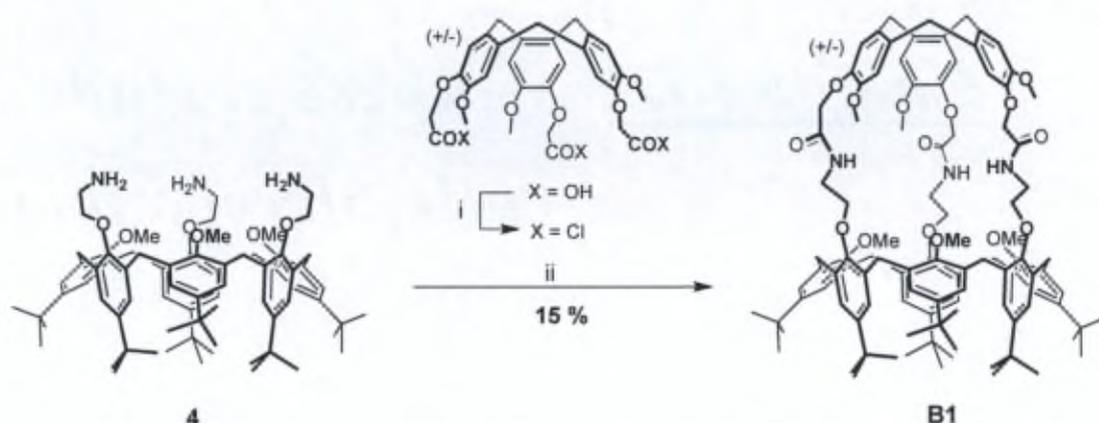


Schéma 2.1. Synthèse du premier calix[6]cryptamide. i)  $(\text{COCl})_2$ , DCM ; ii) TEA, toluène, haute dilution ( $[4] \sim 2 \times 10^{-3} \text{ M}$ ),  $0^\circ\text{C}$  puis  $T_a$ , 15%.

Afin d'améliorer le rendement, une autre voie d'activation des fonctions acide a ensuite été envisagée. L'utilisation d'un agent de couplage peptidique<sup>117,118</sup> tel que l'HBTU<sup>119</sup> ou le PyBOP,<sup>120</sup> (Figure 2.1), s'est alors avérée être une alternative efficace.

<sup>116</sup> S. Le Gac, I. Jabin, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 548-557.

<sup>117</sup> Pour une revue récente sur la formation de liaisons amide, voir : C. A. Montalbetti, V. Falque, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 10827-10852.

<sup>118</sup> Pour des revues sur les agents de couplage peptidique, voir: a) S.-Y. Han, Y.-A. Kim, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 2447-2467 ; b) A. El-Faham, F. Albericio, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 6557-6602 ; c) T. I. Al-Warhi, H. M. A. Al-Hazimi, A. El-Faham, *J. Saudi Chem. Soc.* **2012**, *16*, 97-116.

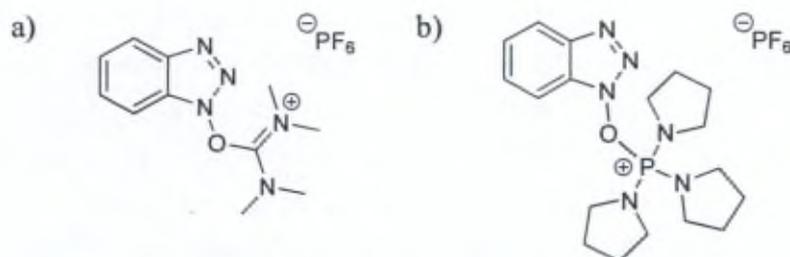


Figure 2.1. Structure d'agents de couplage peptidique a) HBTU ; b) PyBOP.

L'optimisation des conditions de réaction a révélé que la nature du substituant de l'hétérocycle benzotriazole de l'agent de couplage (uronium ou phosphonium) ainsi que les solvants utilisés n'ont que peu d'influence sur le rendement de la réaction (de 41 à 46 %) (Tableau 2.1). Par contre, lorsque la réaction est menée aussi bien à forte concentration qu'à haute dilution (Tableau 2.1, entrées 3 et 5), les rendements obtenus sont faibles et les spectres RMN  $^1\text{H}$  des mélanges réactionnels révèlent la présence d'un grand nombre d'espèces. Le meilleur rendement a donc été obtenu lorsque le calix[6]trisamine **4** est mis en réaction avec la sous-unité tris-acide dans un mélange  $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{NO}_2$  4:1 à une concentration de  $10^{-2}$  M (Tableau 2.1, entrée 2). Il est à noter qu'un autre agent de couplage a été envisagé, le carbonyldiimidazole (CDI), mais il n'a pas permis d'obtenir le produit désiré (Tableau 2.2, entrée 6).

Tableau 2.1. Optimisation de la réaction de couplage entre le calix[6]trisamine **4** et le CTVtris-acide.

Entrée	Solvant	Conc. (Mol/L)	conditions de réaction <sup>[a]</sup>	Rdt (%)
1	$\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{NO}_2$ 4:1	$10^{-2}$	HBTU, 2 h	42
2	$\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{NO}_2$ 4:1	$10^{-2}$	PyBOP, 2 h	46
3	$\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{NO}_2$ 4:1	$10^{-1}$	PyBOP, 15 h	< 10
4	$\text{CHCl}_3/\text{DMF}$ 2:1	$10^{-2}$	HBTU, 2 h	41
5	$\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{NO}_2$ 4:1	$4.10^{-4}$	HBTU, 15 h	< 5
6	$\text{CHCl}_3/\text{DMF}$ 99:1	$10^{-2}$	CDI	-

[a] Toutes les réactions ont été effectuées à 50 °C, en présence de 6 éq. d'agent de couplage et de 6 éq. de TEA.

<sup>119</sup> *O*-(1*H*-benzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tétraméthyluronium hexafluorophosphate. Voir : V. Dourtoglou, J.-C. Ziegler, B. Gross, *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 1269-1272 ; I. Abdelmoty, F. Albericio, L. A. Carpino, B. M. Foxman, S. A. Kates, *Lett. Pept. Sci.* **1994**, *1*, 57-67.

<sup>120</sup> Benzotriazol-1-yl-oxy-tris-pyrrolidino-phosphonium hexafluorophosphate. Voir : J. Coste, D. Le-Nguyen, B. Castro, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 205-208.

Les conditions optimisées ont alors été appliquées à d'autres tripodes tris-acides afin de développer une nouvelle famille de récepteurs moléculaires de grande diversité au niveau du chapeau (Schéma 2.2). Toutes les réactions ont été menées à 50 °C en présence de 6 éq. d'agent de couplage et 6 éq. de TEA et les produits ont été isolés avec des rendements de 13 à 58 % après purification par chromatographie sur gel de silice. De plus, la réaction "inverse" a été réalisée entre le calix[6]trisacide **B6** et la sous-unité tren dans les mêmes conditions ; le produit désiré **B7** a été obtenu avec un rendement de 28 %.

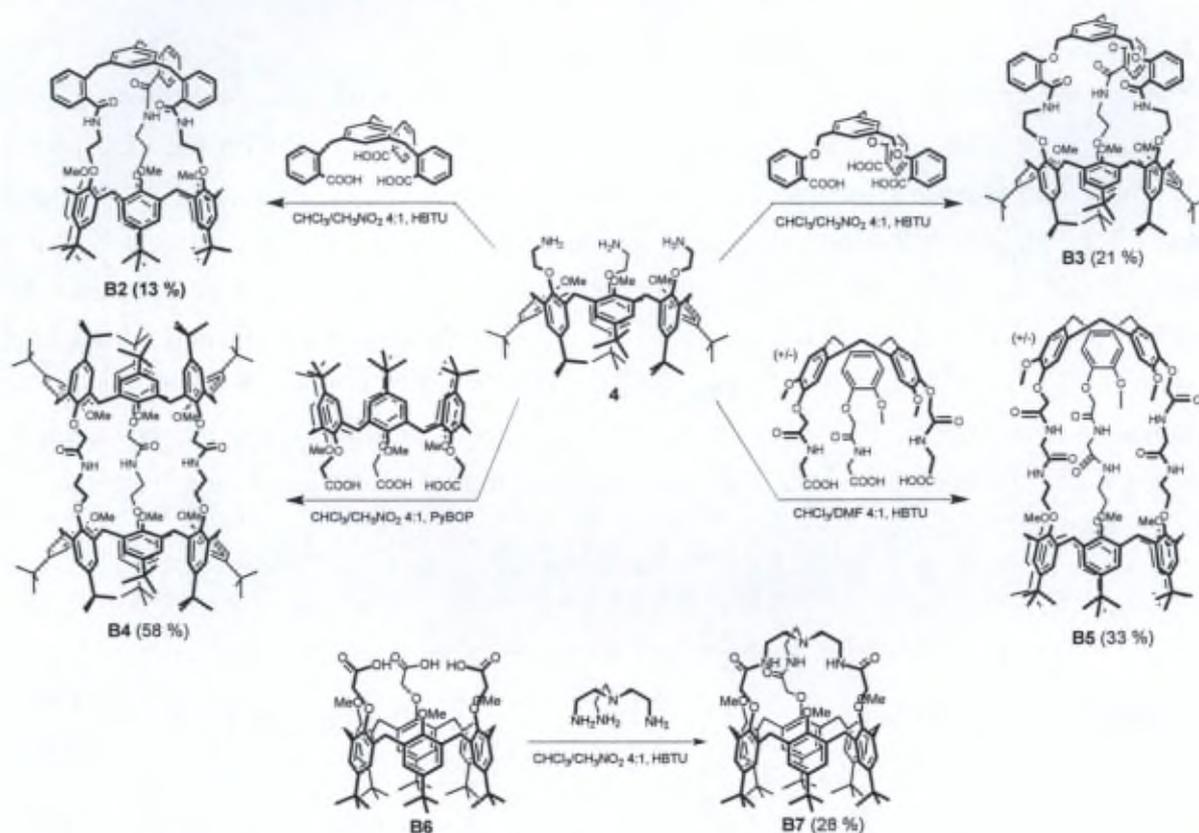


Schéma 2.2. Synthèse des calix[6]cryptamides.

Les propriétés conformationnelles de ces composés ont été étudiées par RMN <sup>1</sup>H dans le CDCl<sub>3</sub> et les spectres montrent qu'ils sont présents dans une conformation cône de symétrie C<sub>3</sub> ou C<sub>3v</sub> selon les composés. Dans tous les cas, et même à haute température (330 K), les protons ArCH<sub>2</sub> apparaissent sous la forme de doublets ce qui indique que l'inversion cône-cône est empêchée par la présence du chapeau covalent. De plus, le déplacement chimique des groupes méthoxy de ces calixarènes indique que ces groupements sont orientés partiellement ou complètement vers l'intérieur de la cavité.

## 1.2. Etudes par spectroscopie RMN des propriétés hôte-invité d'un calix[6]cryptamide

Des études de complexation par spectroscopie RMN dans le  $\text{CDCl}_3$  ont été réalisées sur l'un des calix[6]cryptamides, le récepteur **B5**, afin de tester ses propriétés réceptrices (Figure 2.2).

Ainsi, l'ajout d'un léger excès d'imidazolidin-2-one (Imi  $\sim 2$  éq.) a conduit à l'apparition d'un signal dans les champs forts ( $\delta = 0,05$  ppm) correspondant à l'inclusion d'un équivalent d'Imi,<sup>121</sup> et donc à la formation de l'*endo*-complexe **B5**⊃Imi (Figure 2.2a et b). Une constante d'association de l'ordre de  $12800 \text{ M}^{-1}$  a pu être déterminée.<sup>122</sup> Cette inclusion s'accompagne d'un changement conformationnel important de l'hôte puisque ce dernier passe d'une conformation droite à une conformation cône aplatie avec les groupements OMe expulsés en dehors de la cavité du calixarène ( $\delta_{\text{OMe}} = 3,72$  ppm) (voir structures présentées Figure 2.2).

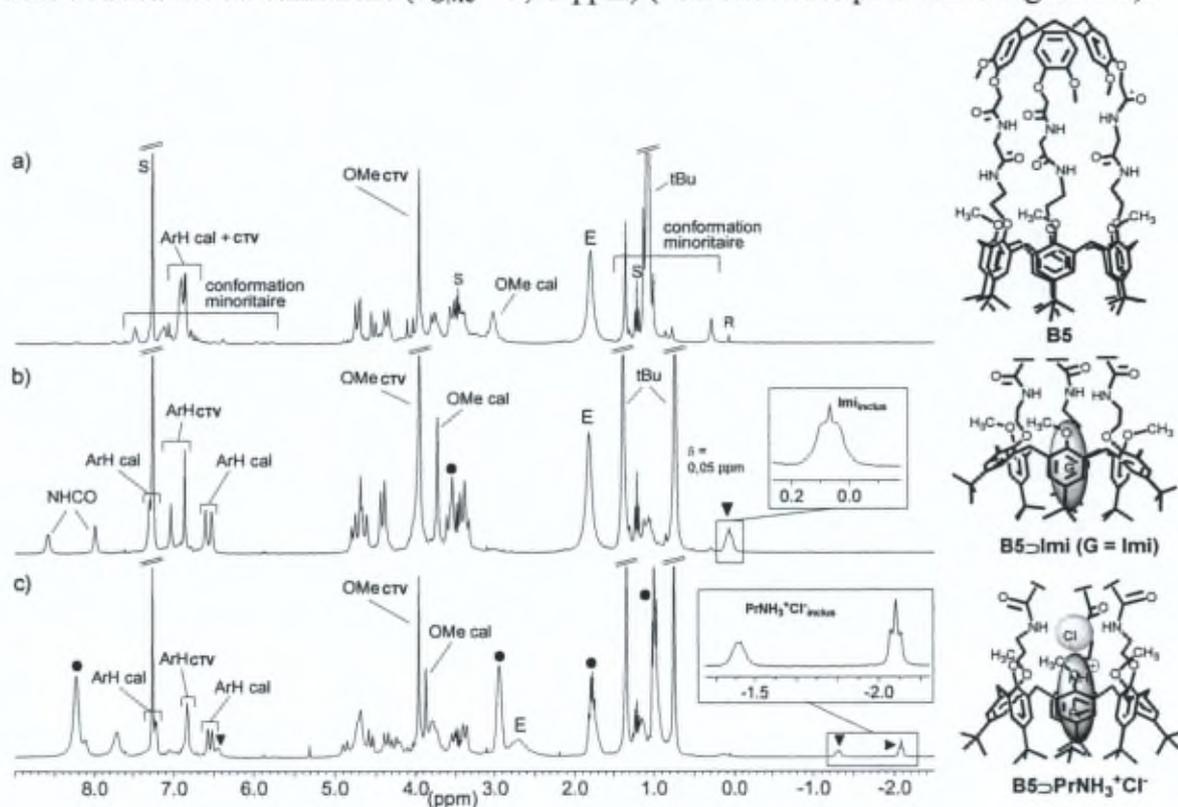


Figure 2.2. Spectres RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz). a) cryptamide **B5** à 294 K ; b) + 2 éq. d'Imi, à 294 K ; c) + 15 éq. de  $\text{PrNH}_3^+\text{Cl}^-$  à 263 K. ● : invité libre, ▼ : invité inclus. S : solvant, E : eau, R : référence.

Le CIS des protons  $\text{CH}_2$  de l'Imi est de 3,47 ppm ce qui indique une inclusion de cet invité au coeur de la cavité du calixarène. Il a été proposé que le mode de reconnaissance de cet

<sup>121</sup> Ceci a été démontré via une expérience RMN 2D NOESY.

<sup>122</sup> Cette constante a été calculée à 263 K et définie selon  $K = [\text{B5}\supset\text{Imi}]/[\text{B5}]\times[\text{Imi}]$ . L'erreur est estimée à  $\pm 15\%$ .

invité passe par l'établissement de liaisons H d'une part entre le groupe C=O de l'Imi et les protons NH des bras amide<sup>123</sup> et d'autre part entre les protons NH de l'Imi et les atomes d'oxygène phénoliques du calixarène (Figure 2.3). Ce mode de reconnaissance à quatre liaisons hydrogène de type DAAD-ADDA a été confirmé par une structure RX obtenue avec un composé similaire.<sup>124</sup>

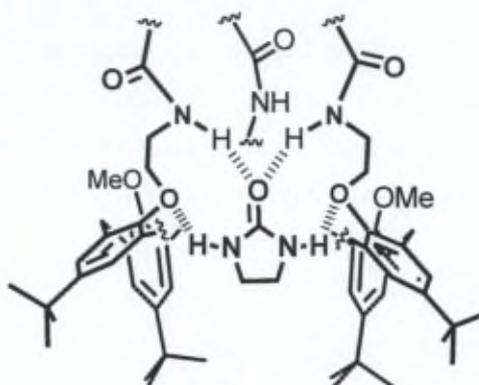


Figure 2.3. Complexation de type DAAD-ADDA entre l'Imi et le calix[6]cryptamide.

L'affinité de ce récepteur envers d'autres molécules neutres polaires a également été évaluée à basse température (263 K) (Schéma 2.3). Lors de l'addition d'un excès d'invités tels que l'éthanol, le DMSO ou le DMF, seul ce dernier a été détecté à l'état de traces au sein de la cavité du calixarène. Par contre, l'ajout d'un excès de pyrrolidin-2-one (Pyro) a conduit de manière quantitative à l'*endo*-complexe **B5**Pyro ce qui suggère que ce récepteur est sélectif de molécules possédant des sites à la fois donneurs et accepteurs de liaisons H, comme les amides et les urées. En effet, une interaction de l'invité avec les atomes d'oxygène phénoliques et avec les fonctions NHCO des bras du calixarène est indispensable. Par rapport à l'Imi, une constante d'association plus faible a cependant été trouvée pour cet invité ( $K = 250 \text{ M}^{-1}$ ).<sup>125</sup>

Il a également été observé que la chiralité du chapeau CTV était transmise à la cavité du calix[6]arène et était ressentie par la molécule invitée ( $G = \text{Imi}$ , 263 K, Figure 2.2b). Les propriétés de ce récepteur en reconnaissance chirale ont alors été testées. Ainsi, l'addition d'un excès de ( $\pm$ )-4-méthylimidazolidin-2-one (Mimi)<sup>126</sup> à 263 K a conduit à la formation de deux complexes d'inclusion diastéréoisomères. Les signaux de la molécule de Mimi incluse au sein de chacun de ces deux *endo*-complexes sont bien séparés et leur intégration a permis de

<sup>123</sup> Ces protons subissent un déplacement vers les champs faibles d'environ 1,1 ppm après l'*endo*-complexation de l'Imi, ce qui est en accord avec leur implication dans l'établissement de liaisons H (Figure 2.3).

<sup>124</sup> S. Le Gac, J. Marrot, O. Reinaud, I. Jabin, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 3123-3126.

<sup>125</sup> Cette constante a été calculée à 263 K et définie selon  $K = [\text{B5} \rightarrow \text{Pyro}] / [\text{B5}] \times [\text{Pyro}]$ . L'erreur est estimée à  $\pm 15 \%$ .

<sup>126</sup> Pour la préparation de ce composé, voir : S. Cortes, H. Kohn, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 2246-2254.

déterminer un *e.d.* de 45 % (Figure 2.4) malgré le fait que la source de chiralité soit relativement éloignée de la cavité du calixarène. Ce résultat est remarquable car il constitue à ce jour l'*e.d.* le plus élevé concernant la reconnaissance chirale intra-cavité avec des calix[6]arènes.<sup>127</sup>

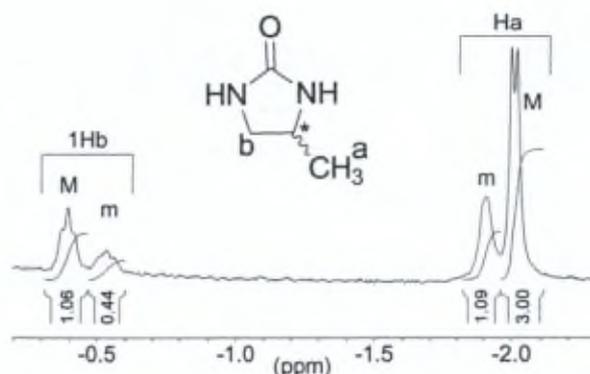


Figure 2.4. Spectre RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 263 K) de l'*endo*-complexe **B5** $\supset$ *Mimi* (zone des champs forts). *M* = diast. Majoritaire ; *m* = diast. minoritaire.

Enfin, l'aptitude de ce récepteur à complexer des sels d'ammoniums a également été étudiée (Schéma 2.3). Ainsi, l'addition d'un excès de  $\text{RNH}_3^+\text{Cl}^-$  ( $\text{R} = \text{Et}$  ou  $\text{Pr}$ ) à une solution de récepteur dans le  $\text{CDCl}_3$  entraîne la formation de l'*endo*-complexe correspondant **B5** $\supset$  $\text{RNH}_3^+\text{Cl}^-$  (Figure 2.2c pour **B5** $\supset$  $\text{PrNH}_3^+\text{Cl}^-$ ). Une constante d'association de  $230 \text{ M}^{-1}$  a pu être déterminée à 263K pour le  $\text{PrNH}_3^+\text{Cl}^-$ . Comme dans le cas de molécules neutres, l'inclusion de l'invité s'accompagne d'un changement conformationnel du récepteur qui expulse ses groupements OMe en dehors de la cavité ( $\delta_{\text{OMe}} = 3,95 \text{ ppm}$  à 263 K pour **B5** $\supset$  $\text{PrNH}_3^+\text{Cl}^-$ ) (Schéma 2.3).

<sup>127</sup> Pour les deux seuls autres exemples de reconnaissance énantiosélective intra-cavité avec des calix[6]arènes, voir : U. Darbost, X. Zeng, M. Giorgi, I. Jabin, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 10552-10560. E. Garrier, S. Le Gac, I. Jabin, *Tetrahedron: Asymm.* **2005**, *16*, 3767-3771.



Il est à noter que des études de complexation, de l'anion "seul" d'une part et de l'ammonium "seul" d'autre part, ont été réalisées en utilisant des contre-ions peu coordinants (tétra-*n*-butylammonium et picrate). L'ajout de chlorure de tétra-*n*-butylammonium n'entraîne que peu de modifications du spectre RMN  $^1\text{H}$  du récepteur. De même, l'ajout de picrate de propylammonium à une solution de calix[6]cryptamide **B5** dans le  $\text{CDCl}_3$  ne permet pas de détecter l'inclusion de l'ammonium seul. Ceci montre un remarquable phénomène de coopérativité positive puisque l'anion chlorure n'est complexé qu'en présence d'un ammonium inclus au sein de la cavité et *vice-versa*.

En conclusion, ces travaux montrent que le couplage peptidique est une stratégie de synthèse efficace pour réaliser des réactions de macrocyclisation [1+1] entre deux unités tripodales. Ainsi, une nouvelle gamme de composés, les calix[6]cryptamides, a été développée et ces ligands se sont révélés très intéressants du fait qu'ils possèdent deux sites de reconnaissance distincts mais proches : un site de reconnaissance au niveau du chapeau grâce aux trois fonctions amide convergentes et une cavité bien définie. De manière très intéressante, deux nouveaux modes de reconnaissance originaux ont été mis en évidence avec un des ligands calix[6]cryptamide qui s'est révélé particulièrement polyvalent quant à la nature des molécules pouvant être reconnues. Ainsi, l'*endo*-complexation de molécules neutres polaires a été réalisée au sein du calixarène. Dans ce cas, l'originalité du processus de reconnaissance provient du fait que contrairement aux exemples déjà connus, le récepteur est efficace sans que l'addition d'une entité chargée soit nécessaire pour "polariser la cavité". Par ailleurs, un remarquable exemple de reconnaissance chirale intra-cavité a été obtenu avec ce composé puisque l'*e.d.* mesuré est à ce jour le plus élevé décrit avec un calix[6]arène (*e.d.* = 45 %). L'*endo*-complexation de sels d'ammoniums a également été réalisée avec succès avec ce calix[6]cryptamide **B5**, ceci via un processus original de reconnaissance puisque c'est la paire d'ions associée qui est reconnue par le récepteur.

## 2. Synthèse et étude conformationnelle de nouveaux calix[6]cryptamides

Le premier objectif de ce travail était de valider la stratégie envisagée consistant en deux étapes : une réaction de macrocyclisation [1+1] entre une sous-unité calix[6]arénique et un dérivé tren trisacide, suivie d'une étape de réduction des fonctions amide. La première étape de macrocyclisation devait aboutir à la synthèse d'un calix[6]cryptamide modèle **5** (Figure 2.6). Comme nous venons de le voir, les composés de type calix[6]cryptamide, possédant une cavité reliée par des ponts amide, présentent des propriétés originales du fait du caractère à la

fois donneur et accepteur de liaisons H des fonctions amide. Les composés précédemment obtenus au Laboratoire ont ainsi été utilisés aussi bien pour la complexation de paires d'ions que celle de molécules neutres. De ce fait, il nous a semblé intéressant d'étudier les propriétés de reconnaissance du composé **5**. Le calix[6]cryptamide modèle **5** que nous avons envisagé de synthétiser présente un chapeau moins flexible que celui des composés présentés ci-dessus, cela devrait augmenter les processus de complexation ainsi que la sélectivité. Afin de mesurer l'influence de la taille du site de reconnaissance formé par les fonctions amide, il a également été envisagé de synthétiser le calix[6]cryptamide **6** (Figure 2.6). De plus, les chapeaux choisis possèdent un azote apical permettant d'envisager un contrôle acide-base des propriétés hôte-invité.

Afin d'effectuer cette réaction de macrocyclisation [1+1], nous avons choisi d'utiliser la stratégie de synthèse déjà développée au LCO consistant à faire réagir une unité trisacide avec le calix[6]trisamine **4** en présence d'un agent de couplage peptidique (Figure 2.6).

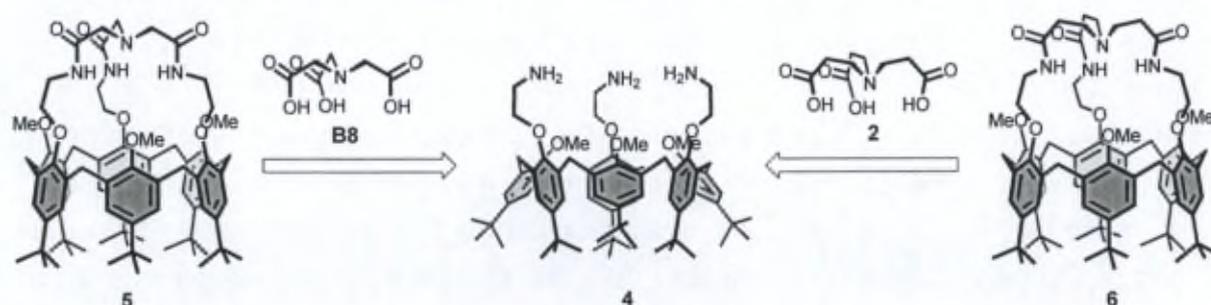


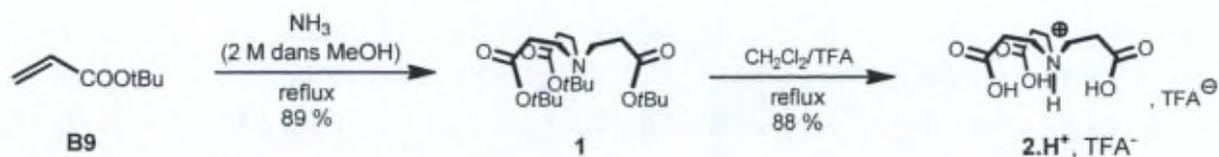
Figure 2.6. Schémas rétrosynthétiques des calix[6]cryptamides **5** et **6**.

### 2.1. Synthèse du tripode trisacide **2**

La sous-unité trisacide **2** n'étant pas commerciale, nous avons au préalable réalisée sa synthèse (Schéma 2.4).

Le tripode trisacide **2** a été synthétisé en deux étapes avec un rendement global de 78 %. Le composé trisester **1** a été obtenu par une réaction d'aza-Mickaël entre l'ammoniac et l'acrylate de *tert*-butyle **B9** avec un rendement de 89 %. Le spectre RMN  $^1\text{H}$  du composé **1** est conforme à la littérature.<sup>128</sup> La déprotection des fonctions ester du composé **1** a ensuite été réalisée en condition acide dans le dichlorométhane en présence de 15 équivalents d'acide trifluoroacétique (TFA). Le composé trisacide désiré **2** a été isolé sous la forme de son sel de TFA ( $2\cdot\text{H}^+$ ) avec un rendement de 88 %.

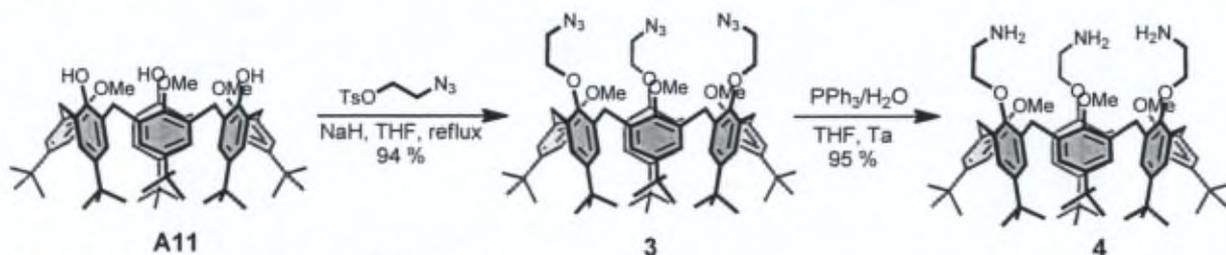
<sup>128</sup> T. R. Krishna, S. Jain, U. S. Tatu, N. Jayaraman, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 4281-4288.

Schéma 2.4. Synthèse du tripode trisacide  $2.H^+$ ,  $TFA^-$ .

## 2.2. Synthèse des calix[6]cryptamides 5 et 6

La synthèse du calix[6]trisamine intermédiaire **4** a été réalisée selon une voie de synthèse développée au Laboratoire (Schéma 2.5).<sup>129</sup>

Le calix[6]trisazido **3** a été synthétisé avec un rendement 94 % par alkylation du 1,3,5-triméthoxycalix[6]arène **A11** commercial en utilisant un excès de 2-azidoéthyl-4-méthylbenzenesulfonate<sup>130</sup> en présence de NaH. Le produit est isolé après précipitation dans l'éthanol froid avec un rendement de 94 %. Le calix[6]trisazido **3** est ensuite réduit par la réaction de Staudinger en présence de triphénylphosphine et d'eau. Le produit est alors dissous dans un minimum d'acétonitrile et purifié par précipitation de sa forme protonnée par le TFA en ajoutant de l'éther. Le calix[6]trisamine **4** est ensuite obtenu après lavage basique (NaOH 1M) avec un rendement de 95 %.

Schéma 2.5. Synthèse du calix[6]trisamine **4**.

Une fois cet intermédiaire clé obtenu, les réactions de macrocyclisation avec les sous-unités trisacide ont été réalisées selon le mode opératoire optimal mis au point lors de la synthèse des précédents calix[6]cryptamides (Schéma 2.6).

Ainsi, le calix[6]trisamine **4** a été mis en réaction avec le tripode trisacide **B8** ou **2** en présence d'un excès d'un agent de couplage, le TBTU,<sup>131</sup> et d'un excès de triéthylamine (TEA) pour donner respectivement les calix[6]cryptamides **5** et **6**. De manière à favoriser la

<sup>129</sup> M. Ménand, I. Jabin, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 673-676.

<sup>130</sup> Ce composé était disponible au Laboratoire. Pour sa synthèse, voir : a) A. Mattiuzzi, *Thèse de doctorat 2012*, Université Libre de Bruxelles ; b) Z. P. Demko, K. B. Sharpless, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 4091-4094. Pour la caractérisation de ce composé, voir : B. Carboni, M. Vaultier, R. Carrié, *Tetrahedron* **1987**, *43*, 1799-1810.

<sup>131</sup> *O*-(1*H*-benzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tétraméthyluronium tétrafluoroborate ; ce composé diffère de l'HBTU par la nature de son contre-ion. Au cours de travaux précédents, il avait été montré que le contre-ion n'avait pas d'influence sur la réaction de macrocyclisation.

réaction de macrocyclisation [1+1], la réaction a été effectuée dans des conditions diluées avec une concentration de l'ordre de  $10^{-3}$  M. L'avancement des réactions a été suivi par RMN  $^1\text{H}$  en présence de quelques équivalents d'imidazolidin-2-one (Imi). En effet, comme nous le verrons par la suite, dans les deux cas l'ajout d'Imi permet d'obtenir une signature RMN fine et caractéristique d'un calix[6]arène de symétrie  $C_{3v}$  incluant l'Imi au sein de sa cavité. Le composé **5** a été obtenu après purification par chromatographie sur silice avec un rendement de 54 % et le composé **6** a, quant à lui, été isolé par précipitation dans un mélange  $\text{H}_2\text{O}/\text{EtOH}$  (1:1) avec un rendement de 43 %.

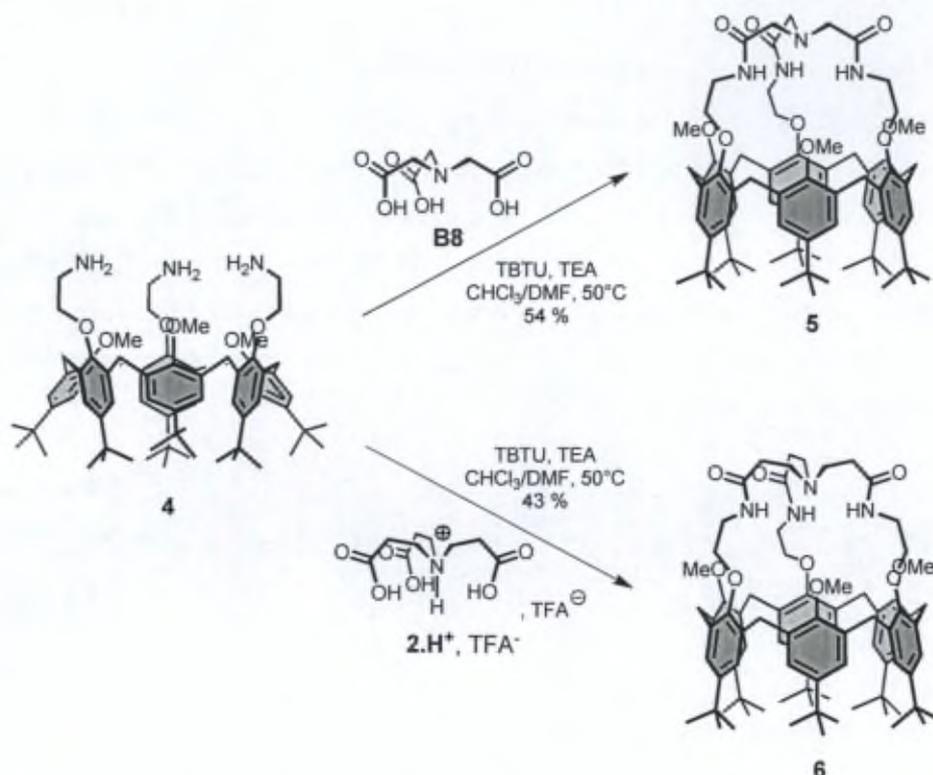


Schéma 2.6. Synthèse des calix[6]cryptamides **5** et **6**.

### 2.3. Etude conformationnelle des calix[6]cryptamides **5**, **6** et **B7**.

Les composés **5** et **6** ont été caractérisés par RMN  $^1\text{H}$  dans le  $\text{CDCl}_3$  à 298 K et les signaux ont été attribués grâce à des analyses RMN 2D (COSY, HSQC, HMBC) (Tableau 2.2). Dans le cas du composé **5**, une étude comparative a été menée avec le régioisomère **B7** qui avait déjà été synthétisé au Laboratoire (Schéma 2.2).<sup>132</sup>

<sup>132</sup> Pour la synthèse de ce composé, voir : S. Le Gac, *Thèse de doctorat 2006*, Université du Havre.

Tableau 2.2. Attribution des différents signaux observés sur les spectres RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz, 298 K) des récepteurs **5**, **B7** et **6**.

	$\delta$ (ppm)		
	<b>5</b>	<b>B7</b>	<b>6</b>
CONH	7,85 ( $s_b$ )	7,70 ( $s_b$ )	7,56 ( $s_b$ )
ArH <sub>out</sub> <sup>[a]</sup>	7,05(s)	7,20 (s)	7,15 (s)
ArH <sub>in</sub> <sup>[a]</sup>	6,89(s)	6,90 (s)	6,73 (s)
ArCH <sub>2</sub> <sub>ax</sub>	4,35 (d, $J = 14,6$ Hz)	4,41 (d, $J = 15,0$ Hz)	4,40 (d, $J = 14,8$ Hz)
ArCH <sub>2</sub> <sub>eq</sub>	3,49 (d, $J = 14,6$ Hz)	3,43 (d, $J = 15,0$ Hz)	3,41 (m)
OMe	2,96 (s)	3,15 (s)	3,42 (m)
OCH <sub>2</sub>	3,91 ( $s_b$ )	4,34 (s)	3,58 ( $s_b$ )
CH <sub>2</sub> NHCO	3,56 ( $s_b$ )	3,40 ( $s_b$ )	3,53 ( $s_b$ )
NCH <sub>2</sub>	3,31 (s)	2,81 ( $s_b$ )	2,78 ( $s_b$ )
CH <sub>2</sub> CO	-	-	2,36 ( $s_b$ )
<i>t</i> Bu <sub>out</sub>	1,16 (s)	1,22 (s)	1,25 (s)
<i>t</i> Bu <sub>in</sub>	1,05 (s)	0,97 (s)	0,87 (s)

[a] "out" signifie dehors et "in" signifie dedans. Ceci indique donc la position de ces protons par rapport à la cavité : les protons dits "out" sont plutôt orientés vers l'extérieur de la cavité et les protons dits "in" sont plutôt orientés vers l'intérieur de la cavité.

Les spectres RMN  $^1\text{H}$  des calix[6]cryptamides **5**, **6** et **B7** relevés dans le  $\text{CDCl}_3$  sont caractéristiques d'une espèce de symétrie  $C_{3v}$  rigidifiée en conformation cône (Figure 2.7). Les protons méthyléniques qui pontent les noyaux aromatiques (ArCH<sub>2</sub>) apparaissent sous la forme de deux doublets différenciés indiquant que l'inversion cône-cône est lente sur l'échelle de temps spectrale. Une étude de température variable réalisée par RMN  $^1\text{H}$  (de 263 K à 308 K) ne montre pas de coalescence des signaux de ces protons ce qui révèle que, sur cet intervalle de température, l'inversion cône-cône est toujours lente sur l'échelle de temps spectrale. Il est alors raisonnable de penser que l'introduction du chapeau inhibe cette inversion. Le déplacement chimique des protons OMe nous renseigne sur la conformation adoptée par le calix[6]arène. Lorsque le signal est fortement blindé (environ 2 ppm), cela indique que ces protons sont orientés vers l'intérieur de la cavité. Ce blindage est dû aux cônes d'anisotropie des unités aromatiques. Par contre, lorsque les groupements OMe sont orientés vers l'extérieur, leur déplacement chimique a une valeur d'environ 3,5 ppm voire plus. Lorsque le déplacement chimique est compris entre 2 et 3,5 ppm, cela traduit l'auto-inclusion par alternance d'un ou deux des groupements méthoxy ; cette auto-inclusion étant rapide sur l'échelle de temps spectrale, un seul signal moyenné apparaît pour les trois groupements OMe. Ainsi, on peut supposer qu'un groupement OMe est auto-inclus dans le cas des composés **5** et **B7** ( $\delta_{\text{OMe}} = 2,96$  et 3,15 ppm respectivement) tandis que les groupements OMe sont plutôt

orientés vers l'extérieur dans le cas du composé **6** ( $\delta_{\text{OMe}} = 3,42$  ppm). Il est à noter que, dans le cas du composé **6**, une espèce minoritaire est présente (Figure 2.7c). Comme nous le verrons par la suite, cette espèce minoritaire correspond *a priori* à une autre conformation du composé **6** puisque l'ajout d'un invité **G** à une solution de ce récepteur permet d'obtenir une seule espèce calixarénique correspondant à l'*endo*-complexe **6**⊃**G**.

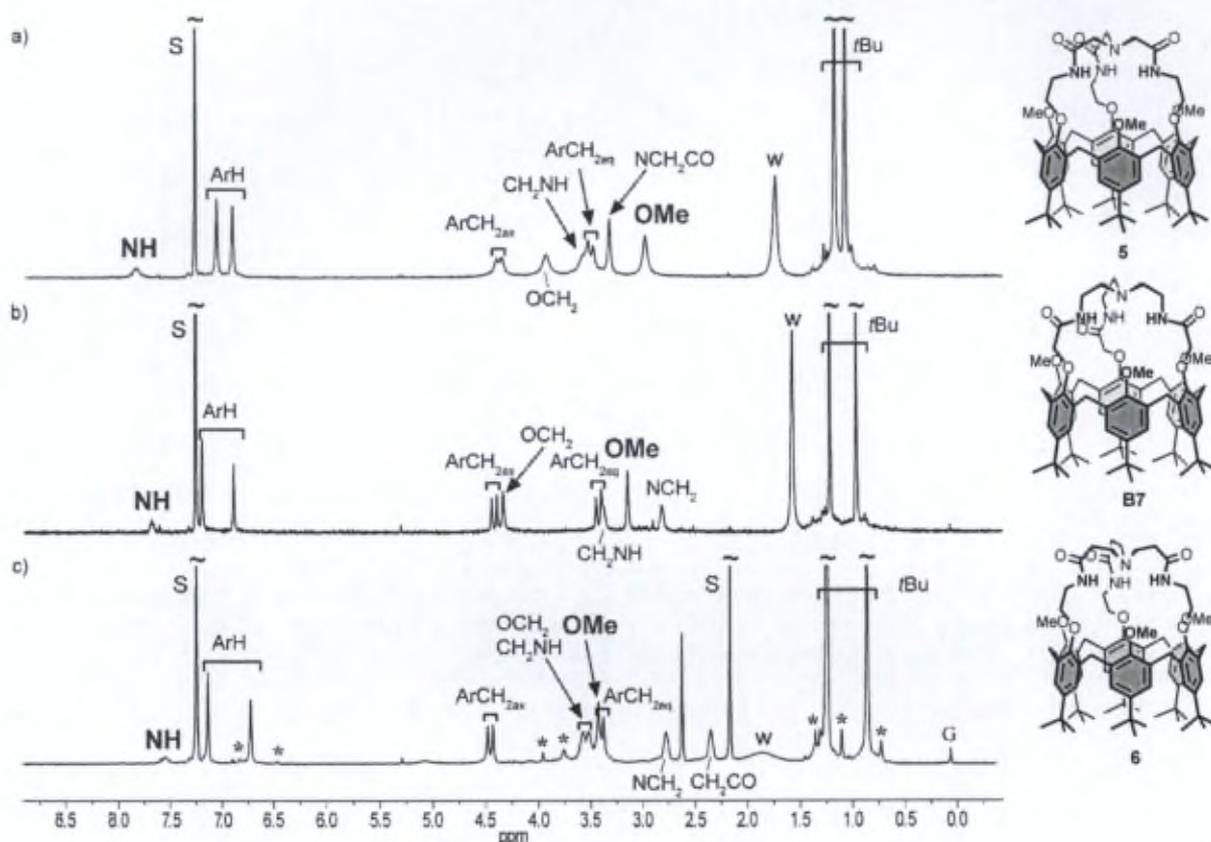


Figure 2.7. Spectres RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, 298 K) dans le  $\text{CDCl}_3$ . a) calix[6]cryptamide **5**; b) calix[6]cryptamide **B7**; c) calix[6]cryptamide **6**. \*: conformation minoritaire, S : solvant, w : eau, G : graisse.

Contrairement aux composés **6** et **B7**, le composé **5** présente une affinité pour l'eau. En effet, lors de l'ajout de petites quantités d'eau à une solution de **5** dans le  $\text{CDCl}_3$  on observe un blindage du signal des protons OMe ainsi qu'un faible déblindage du signal des protons amide. Ceci indique que, dans les solvants apolaires tel que le  $\text{CDCl}_3$ , ce composé est capable d'interagir faiblement avec l'eau via des liaisons hydrogène au niveau des fonctions amide du chapeau. Les mêmes changements sont observés lorsque l'on diminue la température d'enregistrement des spectres RMN  $^1\text{H}$  ( $\Delta\delta_{\text{NH}} = 0,63$  ppm de 308 K à 263 K) ce qui suppose que le processus de complexation de l'eau est exothermique (Figure 2.8). Un tel comportement dans le  $\text{CDCl}_3$  a déjà été relaté dans la littérature pour d'autres systèmes hôte-

invité<sup>133</sup> et également au sein de notre Laboratoire notamment avec les calix[6]crypturées **A50** et **A51**.<sup>92,93</sup>

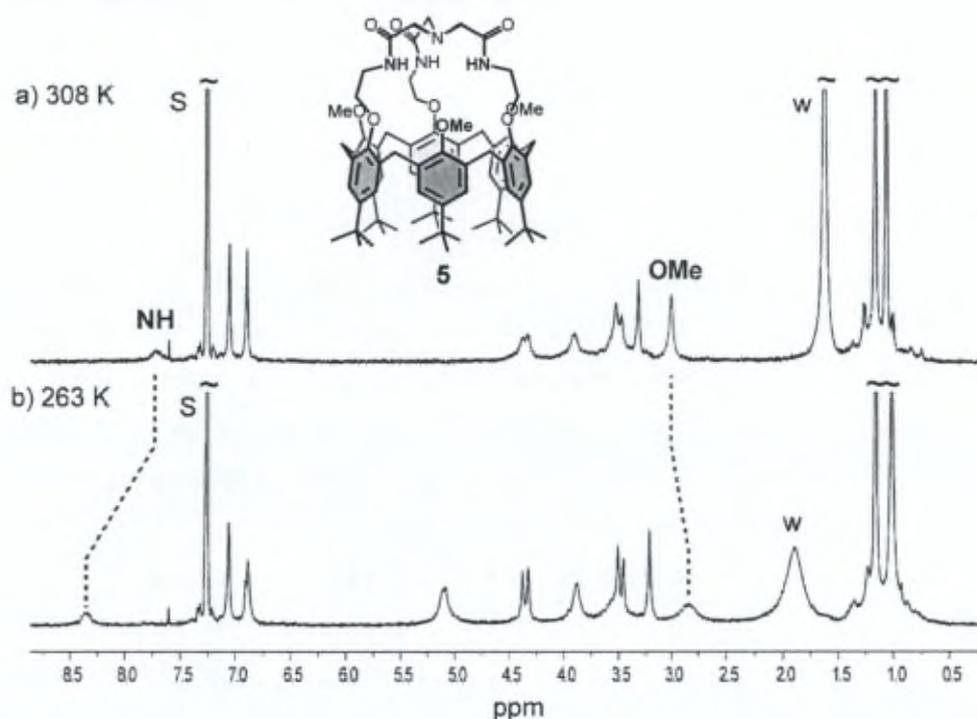


Figure 2.8. Spectres RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz) dans le  $\text{CDCl}_3$ . a) calix[6]cryptamide **5** à 308 K ; b) calix[6]cryptamide **5** à 263 K. S : solvant, w : eau.

Pour les composés **5**, **6** et **B7**, lorsque les spectres sont relevés dans un mélange  $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{CN}$  2:1, un déblindage du signal des groupements méthoxy est observé ( $\delta_{\text{OMe}} = 3,60$  ; 3,53 et 3,51 ppm pour **5**, **6** et **B7** respectivement). Comme nous le verrons par la suite, ce changement de conformation ainsi que l'expulsion des groupements OMe indiquent la complexation du  $\text{CD}_3\text{CN}$  au sein de la cavité. Au contraire, en présence d'un solvant protique ( $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ , 3:2), le cryptamide **5** adopte une conformation cône où les groupements méthoxy sont orientés vers l'intérieur de la cavité ( $\delta_{\text{OMe}} = 2,53$  ppm) ce qui suggère qu'il n'y a pas complexation du méthanol.

Enfin, les dérivés protonnés **5.H<sup>+</sup>**, **6.H<sup>+</sup>** et **B7.H<sup>+</sup>** ont été obtenus par ajout de différents acides à une solution de **5**, **6** ou **B7** dans le  $\text{CDCl}_3$ . La protonation de l'amine tertiaire du chapeau est clairement visible grâce à un déblindage significatif du signal des protons  $\text{NCH}_2$  qui constituent donc une sonde efficace de l'état de protonation. De manière surprenante, il a été observé que les récepteurs se comportent de manière différente en fonction de l'acide ajouté à la solution de récepteur :

<sup>133</sup> J. C. Adrian Jr., C. S. Wilcox, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 678-680.

- La protonation du calix[6]cryptamide **5** par l'acide *p*-toluènesulfonique (APTS) ou l'acide méthanesulfonique aboutit à une signature RMN différente de celle observée avec le TFA notamment au niveau des signaux des protons ArH ou des protons OMe (Figure 2.9). Dans le cas des acides sulfoniques, la conformation adoptée par le calixarène est droite alors que dans le cas du TFA, elle est aplatie. De manière très surprenante, l'ajout d'un large excès d'acide picrique (PicH > 20 éq.) n'entraîne, quant à lui, quasiment aucun changement.
- L'ajout d'acide picrique (~ 2 éq.) à une solution de **6** dans le CDCl<sub>3</sub> entraîne la disparition de l'espèce calixarénique en RMN <sup>1</sup>H ainsi que la formation concomitante d'un précipité. Par contre, l'ajout d'acide méthanesulfonique (~ 15 éq.) entraîne la formation de l'espèce **6.H<sup>+</sup>** qui adopte une conformation cône aplatie de symétrie C<sub>3v</sub>. Un déblindage significatif du signal des protons NCH<sub>2</sub> confirme la protonation du récepteur ( $\Delta\delta_{\text{NCH}_2} = +0,73$  ppm) et les groupements OMe subissent un important blindage ( $\Delta\delta_{\text{OMe}} = -1,14$  ppm). Leur déplacement chimique ( $\delta_{\text{OMe}} = 2,25$  ppm) atteste de leur orientation vers l'intérieur de la cavité. Dans le cas de ce composé, la différence de contre-ion entraîne une solubilité différente de l'espèce protonnée.
- Dans le cas du récepteur **B7**, l'ajout d'acide méthanesulfonique entraîne l'apparition d'une nouvelle espèce dont la signature RMN, mal définie, suggère que le calixarène adopte une conformation cône droite ; les protons ArH d'une part, et les protons *t*Bu d'autre part, apparaissent sous la forme d'un singulet large. Par contre, l'ajout d'acide trifluoroacétique permet d'obtenir l'espèce **B7.H<sup>+</sup>** qui dans ce cas-ci, adopte une conformation cône aplatie. Un signal, intégrant pour un proton, apparaît dans la zone des champs faibles ( $\delta = 10,78$  ppm) et il correspond au proton NH<sup>+</sup>. L'ajout d'acide picrique à une solution de **B7** n'a pas été testé.

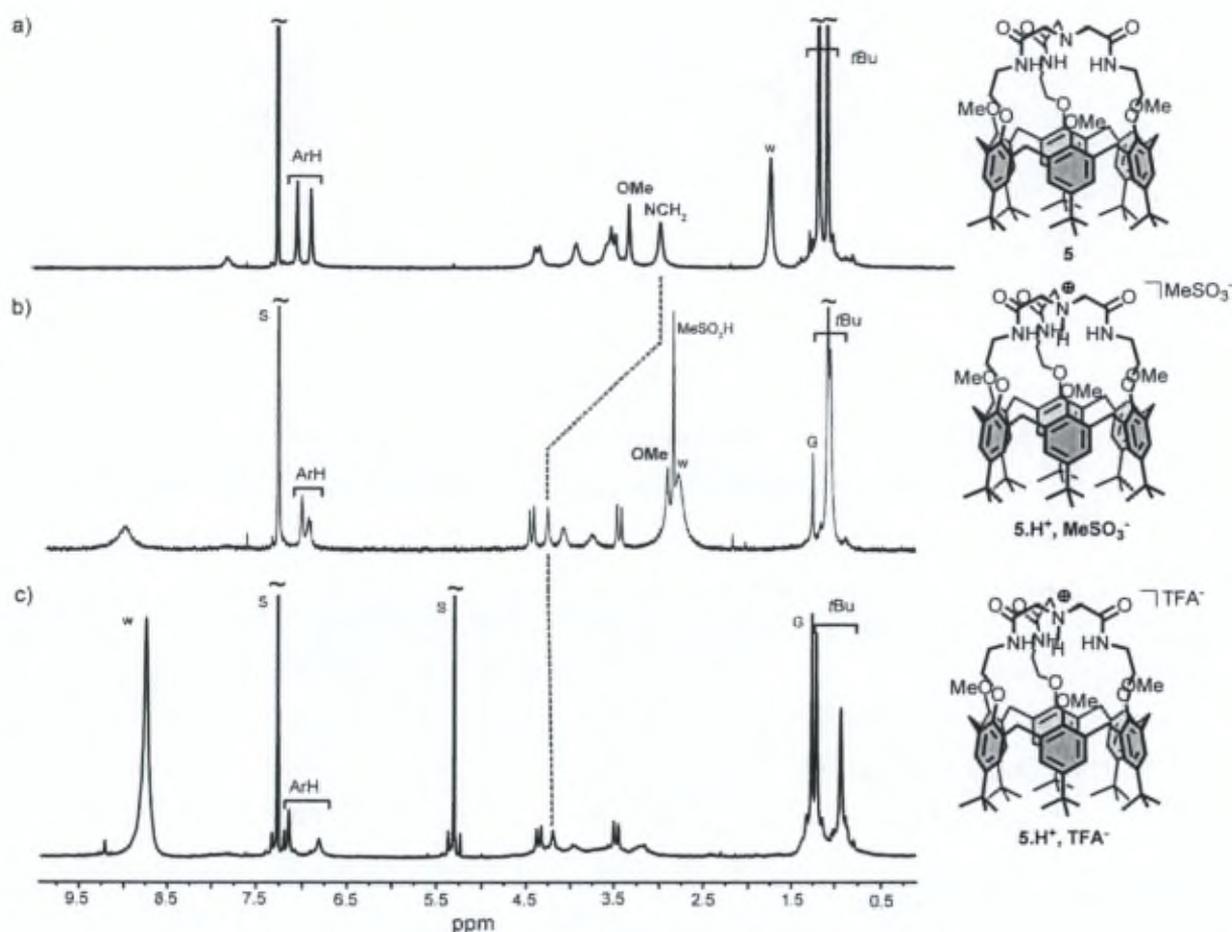


Figure 2.9. Spectres RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, 298 K) dans le  $\text{CDCl}_3$ . a) **5** ; b)  $5.\text{H}^+$  obtenu après ajout de 5 éq. de  $\text{MeSO}_3\text{H}$  ; c)  $5.\text{H}^+$  obtenu après ajout de 5 éq. de TFA.

Tous ces résultats montrent que, contrairement aux autres récepteurs calix[6]aréniques déjà étudiés au laboratoire,<sup>92,134</sup> La nature du contre-ion généré lors de la protonation par un acide fort influe sur la protonation et la conformation adoptée par le calix[6]cryptamide protonné. En effet, par exemple dans le cas du récepteur **5**, la protonation s'avère extrêmement difficile lorsque l'anion associé est peu coordonnant tel que le picrate. Ceci peut être rationalisé par la formation d'un cycle stabilisé par une liaison hydrogène intramoléculaire entre le  $\text{NH}^+$  et le carbonyle d'une voire deux des fonctions amide (Figure 2.10, rationalisation par la formation d'un cycle à 5 chaînons dans le cas du récepteur **5**). Dans l'hypothèse de la formation de tels cycles, le proton NH de la fonction amide engagée dans ce cycle n'est plus orienté vers l'axe  $C_3$  de la molécule mais vers l'extérieur et peut alors complexer le contre-ion en *exo*. Il est donc possible que la protonation des calix[6]cryptamides **5**, **6** et **B7** dans un solvant apolaire tel que le  $\text{CDCl}_3$  dépende de la force de cette *exo*-interaction entre l'espèce protonnée et le contre-ion associé. De même, la nature du contre-ion et donc la force de son *exo*-complexation semblent influencer sur la conformation adoptée par le récepteur.

<sup>134</sup> U. Darbost, M.-N. Rager, S. Petit, I. Jabin, O. Reinaud, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8517-8525.

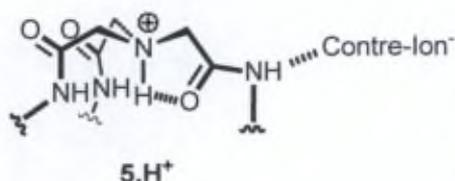


Figure 2.10. Hypothèse proposée dans le cas de la protonation du récepteur 5.

### 3. Propriétés hôte-invité des récepteurs 5, 6 et B7

Les propriétés hôte-invité de ces récepteurs ont été étudiées notamment par spectroscopie RMN ; le calcul des différentes constantes est expliqué en détail dans la partie expérimentale.

#### 3.1. Complexation de molécules neutres

Dans un premier temps, les propriétés réceptrices du calix[6]cryptamide **5** vis-à-vis des molécules neutres ont été étudiées par RMN  $^1\text{H}$  dans le  $\text{CDCl}_3$  à 298 K. Pour cela, des titrages ont été réalisés par ajouts successifs de petites quantités d'invités **G** à une solution de récepteur **5** (Schéma 2.7). Tout d'abord, ce récepteur ne présente aucune affinité pour les petits alcools (MeOH ou EtOH) ni même pour les amines ( $\text{PrNH}_2$ ). Par contre, l'inclusion d'invités de type urée ou amide tels que l'imidazolidin-2-one (Imi), la pyrrolidin-2-one (Pyro), la ( $\pm$ )-4-methylimidazolidin-2-one (Mimi),<sup>126</sup> la 1,3-dihydro-imidazol-2-one (DH-Imi) et le DMF a été mise en évidence.

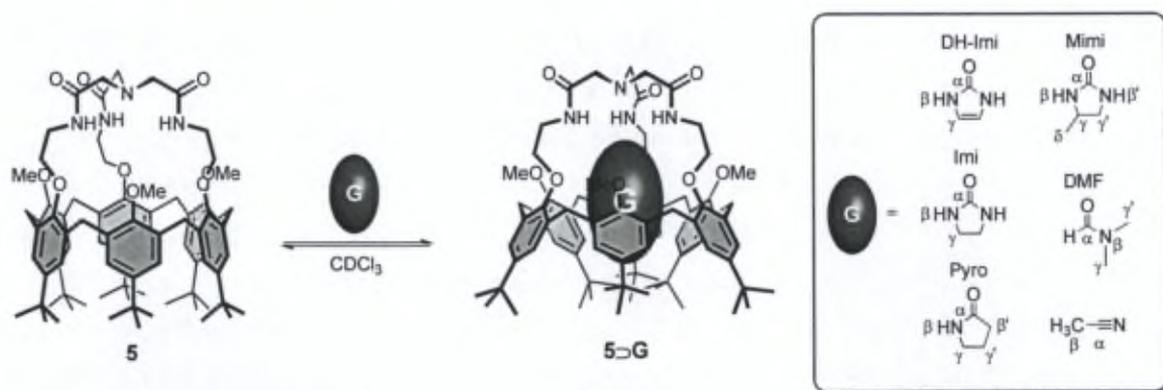


Schéma 2.7. Propriétés hôte-invité du cryptamide 5 vis-à-vis des molécules neutres.

En effet, dans le cas d'invités de type amide ou urée, des ajouts successifs d'invité à une solution du récepteur **5** entraînent à la fois l'apparition d'un nouveau jeu de signaux correspondant au complexe **5.G** et la disparition progressive des signaux correspondant au récepteur **5** (Figure 2.11). La signature RMN du complexe **5.G** est notamment caractérisée par des signaux dans la zone des champs forts correspondant à l'invité inclus. L'intégration de

ces signaux indique que la stœchiométrie hôte-invité est de 1:1. La présence simultanée des signaux correspondant aux deux espèces **5** et **5**⊃**G** indique que les échanges hôte-invité sont lents à l'échelle de temps spectrale (Figure 2.11b).

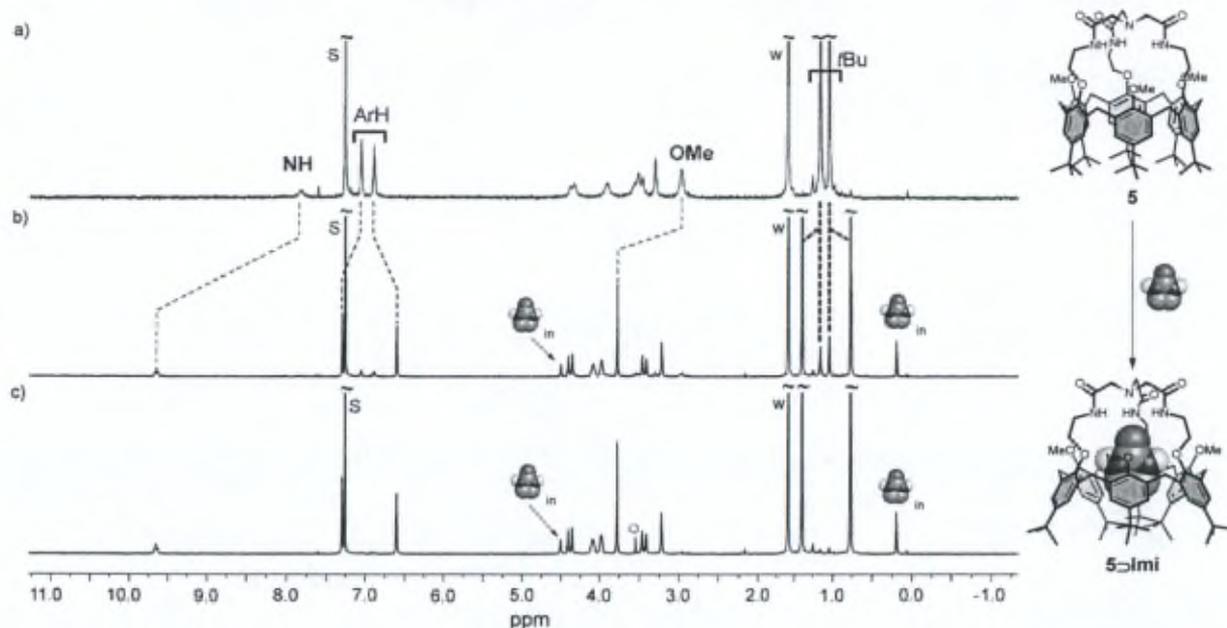
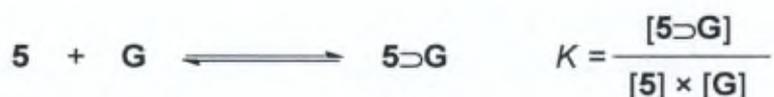


Figure 2.11. Spectres RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz, 298 K). a) **5** ; b) après ajout de 0,75 éq. d'Imi ; c) après ajout de 1,25 éq. d'Imi.  $\circ$  : Imi libre. S : solvant, w : eau.

Dans le cas d'un échange lent à l'échelle de temps spectrale, la constante d'association  $K$  peut être calculée par simple intégration des signaux correspondant à chacune des espèces.



Cependant, comme nous l'avons vu précédemment, le récepteur **5** est légèrement sensible à la quantité d'eau présente dans le  $\text{CDCl}_3$ . Ainsi, en solvant aprotique apolaire, le récepteur **5** est en équilibre avec l'*endo*-complexe  $\mathbf{5}\supset(\text{H}_2\text{O})_n$ . Ce problème peut cependant être contourné si l'on compare les invités les uns par rapport aux autres en les mettant en compétition dans un même tube RMN. Nous avons donc choisi d'étudier différents invités par comparaison avec le DMF. Les affinités relatives  $K_{\text{G/DMF}}$  sont calculées selon la formule suivante et sont présentées dans le Tableau 2.3 :



D'une manière générale, les valeurs des affinités relatives montrent une meilleure sélectivité pour les invités de type urée (Tableau 2.3, Imi et DH-Imi). Ceci n'est pas surprenant puisque,

comme décrit précédemment (*vide supra* Figure 2.3), la reconnaissance s'effectue par des liaisons hydrogène et celles-ci sont plus nombreuses dans le cas des invités de type urée que dans le cas des invités de type amide. La nette sélectivité pour le DH-Imi par rapport à l'Imi peut s'expliquer par une interaction supplémentaire de type  $\pi$ - $\pi$ .

Tableau 2.3. Affinités relatives ( $K_{G/DMF}$ ),  $\Delta\delta_{OMe}$  et  $\Delta\delta_{NH}$  du récepteur et CISs dans le cas de **5**⊃**G**.

Invité G	<b>5</b> ⊃ <b>G</b> dans CDCl <sub>3</sub>					
	$\Delta\delta_{OMe}$ du récepteur	$\Delta\delta_{NH}$ du récepteur	$K_{G/DMF}^{[a]}$	$\beta$	CIS (ppm) <sup>[b]</sup>	
					$\gamma$	$\delta$
DH-Imi	0,81	2,08	8130 <sup>[c]</sup>	-	-3,43	-
Imi	0,81	1,89	1070 <sup>[d]</sup>	+0,06	-3,35	-
Pyro	0,79	1,78	63	-1,00 (H <sub><math>\beta</math>'</sub> )	-3,54 (H <sub><math>\gamma</math></sub> ) -3,19 (H <sub><math>\gamma</math>'</sub> )	-
Mimi	0,81	1,93	5	+0,10 <sup>[e]</sup>	-3,40 <sup>[e]</sup>	-2,94
DMF	0,83	1,40	1	-	-2,93 <sup>[e]</sup>	-
MeCN	0,13 <sup>[f]</sup>	-0,85 <sup>[f]</sup>	0,04 <sup>[f]</sup>	-3,13 <sup>[f]</sup>	-	-

[a] Affinités relatives déterminées à 298 K et définies selon  $([5\text{⊃}G] \times [DMF]) / ([G] \times [5\text{⊃}DMF])$ . Erreurs estimées à  $\pm 15\%$ ; [b] CIS mesurés à 298 K et définis selon  $\Delta\delta = \delta(G_{in}) - \delta(G_{libre})$ . Les positions  $\beta$ ,  $\gamma$  et  $\delta$  sont définies sur le Schéma 2.7; [c] Déterminée grâce à une étude comparative avec l'Imi; [d] Déterminée grâce à une étude comparative avec la Pyro; [e] Valeur moyennée pour les différents signaux (H <sub>$\beta$</sub>  et H <sub>$\beta$ '</sub> ou H <sub>$\gamma$</sub>  et H <sub>$\gamma$ '</sub>); [f] Déterminée à 253 K.

Pour les invités de type urée ou amide, la formation des complexes **5**⊃**G** entraîne, dans tous les cas, un affinement des spectres RMN <sup>1</sup>H. Ces spectres apportent de nombreuses informations sur la conformation adoptée par le calixarène mais également sur le mode d'interaction avec l'invité.

- L'écartement important entre les deux singulets des ArH ( $\Delta\delta_{ArH} > 0,45$  ppm) et également ceux des *t*Bu ( $\Delta\delta_{tBu} > 0,46$  ppm) montre que le calix[6]cryptamide **5** adopte une conformation cône aplatie.
- Le déplacement chimique des groupements méthoxy ( $\delta_{OMe} > 3,76$  ppm) indique que l'inclusion d'un invité entraîne leur expulsion vers l'extérieur de la cavité (Figure 2.13b et c; Tableau 2.3). Une analyse RMN 2D (HMBC) montre plusieurs corrélations qui permettent de déterminer sans équivoque la conformation adoptée par le calixarène. En effet, des corrélations <sup>3</sup>J sont observées entre le carbone quaternaire portant le groupement OMe ( $\delta = 152,9$  ppm) et les protons de ce groupement ( $\delta = 3,78$  ppm) d'une part et entre ce même carbone quaternaire et le proton aromatique le plus blindé ( $\delta = 6,60$  ppm) d'autre part (Figure 2.12). Ceci atteste que ces deux types de protons sont portés par la même unité aromatique

(l'unité anisole) et donc que le groupement *t*Bu de l'unité anisole est orienté vers l'intérieur de la cavité (cf. structure Figure 2.12).

- Le blindage subi par les protons des invités inclus (CISs) indique que ces derniers sont positionnés au cœur de la cavité (Tableau 2.3) et subissent l'influence des cônes d'anisotropie des unités aromatiques.
- Les protons CONH sont, quant à eux, fortement déblindés ( $\Delta\delta_{\text{NH}} > 1,4$  ppm) ce qui suggère une forte liaison hydrogène avec l'atome d'oxygène du carbonyle de l'invité (Tableau 2.3).

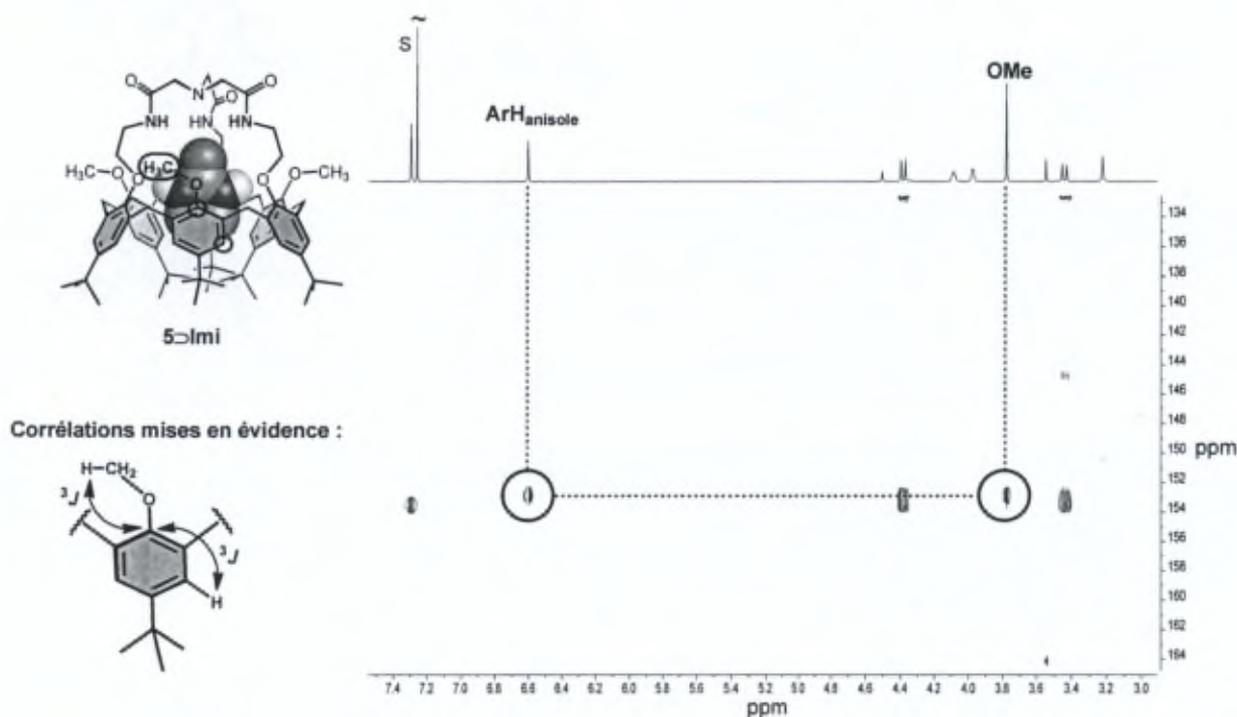


Figure 2.12. Spectre HMBC ( $\text{CDCl}_3$ , 298 K, 400 MHz) de **5>Imi**.

Il est également à noter que, dans le cas d'un invité chiral tel que la ( $\pm$ )-4-methylimidazolidin-2-one (Mimi), les signaux des protons ArH anisole et des protons ArCH<sub>2ax</sub> sont dédoublés suggérant que ces protons diastéréotopiques sont à proximité du centre asymétrique de l'invité (Figure 2.13c). De plus, le proton aromatique de l'unité anisole est moins blindé que dans le cas des autres complexes **5>G**. Ceci suggère que ces unités sont moins orientées vers l'intérieur de la cavité, sans doute à cause de l'encombrement stérique dû au groupement méthyle porté par l'invité (cf. structure Figure 2.13c). Cet encombrement stérique peut également expliquer la plus faible reconnaissance de cet invité ( $K_{\text{Mimi/DMF}} = 5$ ) par rapport aux autres invités de type urée testés ( $K_{\text{Imi/DMF}} = 1070$  et  $K_{\text{DH-Imi/DMF}} = 8130$ ).

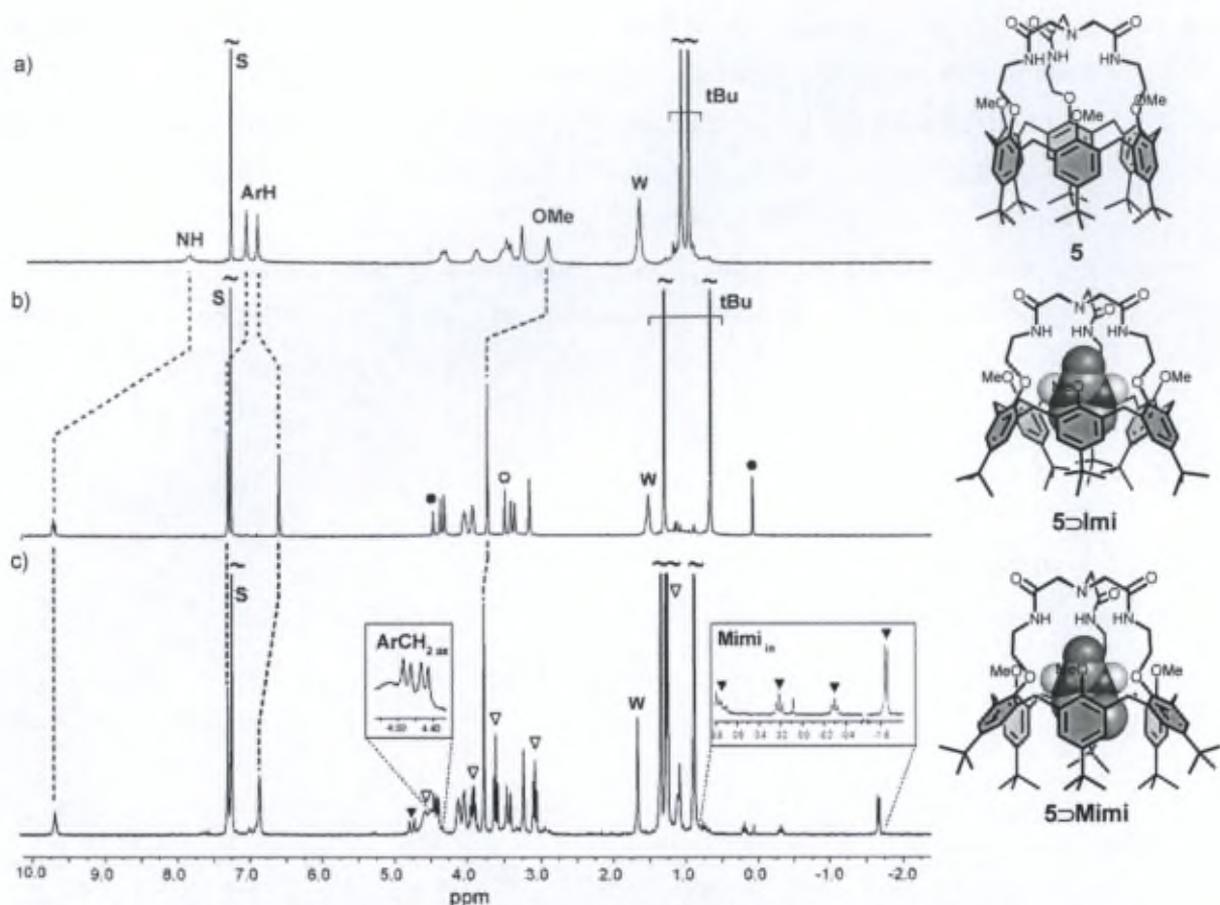


Figure 2.13. Spectres RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz, 298 K). a) **5** ; b) **5⊃Imi** obtenu après ajout de 1,5 éq. d'Imi ; c) **5⊃Mimi** obtenu après ajout de 9,5 éq. de Mimi.  $\circ$  : Imi libre,  $\bullet$  : Imi inclus,  $\nabla$  : Mimi libre,  $\blacktriangledown$  : Mimi inclus. S : solvant, w : eau.

Toutes ces données montrent que, comme les calix[6]crypturées **A50** et **A51** et le calix[6]cryptamide **B5** déjà étudiés au LCO, le calix[6]cryptamide **6** peut inclure au sein de sa cavité des invités neutres polaires grâce à la formation de liaisons hydrogène avec les protons NH du chapeau mais également grâce à des interactions CH- $\pi$  avec les aromatiques du calix[6]arène. Il présente donc une grande sélectivité pour les invités à la fois donneurs et accepteurs de liaisons hydrogène comme les amides et les urées.

Ces hypothèses ont été confirmées par des analyses de diffraction des rayons X ainsi que des modélisations pour l'Imi comme invité (Figure 2.14). Les cristaux du complexe **5⊃Imi** ont été obtenus dans un mélange chloroforme/pentane par évaporation lente du pentane.<sup>135,136</sup>

<sup>135</sup> Ces cristaux ont été obtenus et étudiés à l'Université de Jyväskylä (Finlande) par l'équipe du Pr. K. Rissanen.

<sup>136</sup> Pour plus de détails, voir la partie expérimentale.

Les modélisations ont, quant à elles, été réalisées via le logiciel mopac.<sup>136,137</sup> En accord avec les études réalisées par spectroscopie RMN, la modélisation réalisée ainsi que la structure RX du complexe **5**⊃**Imi** montrent que le récepteur **5** adopte une conformation cône aplatie avec les groupements *t*Bu des unités anisole orientés vers l'intérieur de la cavité et les groupements OMe expulsés vers l'extérieur. Dans les deux cas, les distances calculées entre N<sub>hôte</sub>-O<sub>Imi</sub> d'une part et N<sub>Imi</sub>-O<sub>hôte</sub> d'autre part ainsi que les angles de liaison montrent clairement les interactions hydrogène qui se créent lors de la reconnaissance de l'invité et confirment le type de reconnaissance DAAD-ADDA (Tableau 2.4). De plus, l'invité réside bien au cœur de la cavité lui permettant ainsi de former des interactions complémentaires de type CH- $\pi$  avec les unités aromatiques (distances de l'ordre de 3,5 Å) et il est orienté selon l'axe C<sub>3</sub>. Autrement dit, la structure obtenue par diffraction des rayons X et celle obtenue par modélisation sont relativement proches si ce n'est les angles des liaisons hydrogène qui diffèrent en raison d'une orientation légèrement différente de l'Imi selon l'axe C<sub>3</sub>.

Tableau 2.4. Distances et angles des liaisons hydrogène du complexe **5**⊃**Imi**.

	Structure RX		Modélisation	
	Distance D...A Å	Angle D-H...A	Distance D...A Å	Angle D-H...A
N <sub>hôte</sub> -O <sub>Imi</sub>	2,87	167,4 °	2,84	149,8 °
	2,97	170,8 °	2,86	155,7 °
N <sub>Imi</sub> -O <sub>hôte</sub>	2,91	151,8 °	2,80	134,4 °
	3,16	97,9 °	2,82	143,0 °

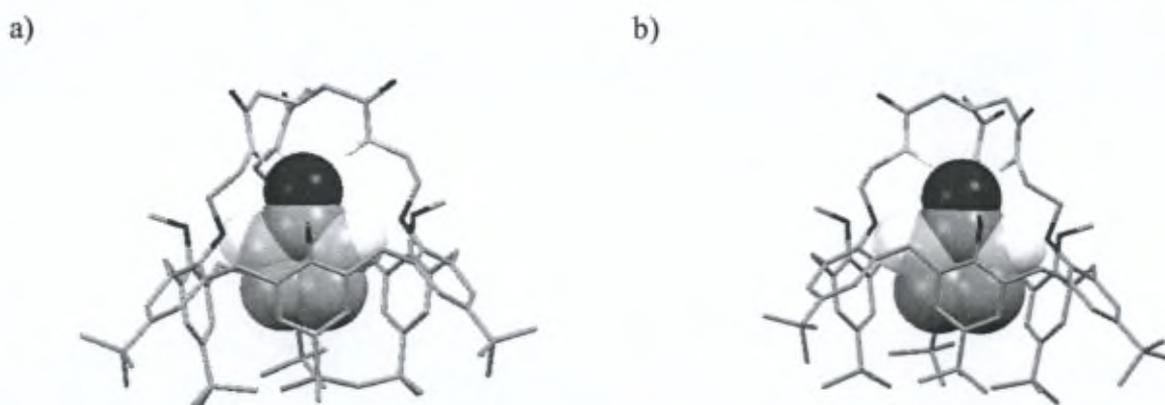


Figure 2.14. Structures de **5**⊃**Imi** obtenues par : a) diffraction aux rayons X (les molécules de solvants ont été omises pour plus de clarté) ; b) par modélisation. A l'exception de ceux impliqués dans des interactions hydrogène, les hydrogènes ont été omises pour plus de clarté. Le récepteur est représenté en mode "capped sticks" et la molécule invitée est représentée en mode "spacefill".

<sup>137</sup> Les modélisations ont été réalisées à l'Université de Namur (FUNDP, Belgique) par l'équipe du Pr. J. Wouters.

La complexation d'acétonitrile par le récepteur **5** a également été observée dans le  $\text{CDCl}_3$ . Dans ce cas-ci à 298 K, l'échange "in-out" de l'acétonitrile est rapide à l'échelle de temps spectrale et un seul jeu de signaux est observé correspondant à une moyenne entre le récepteur **5** et le complexe  $5 \supset \text{CH}_3\text{CN}$  (Figure 2.15). Le titrage réalisé montre que le complexe  $5 \supset \text{CH}_3\text{CN}$  adopte une conformation inhabituelle, différente de celles observées avec les autres invités neutres (cf structure Figure 2.15). En effet, lors du titrage, les signaux des protons aromatiques "se croisent", indiquant un changement conformationnel. Les protons des unités anisole (attribués par HMBC) se déblindent progressivement ce qui signifie que les protons de ces unités aromatiques sont orientés vers l'extérieur de la cavité (Figure 2.15). Les protons des groupements OMe sont, quant à eux, également déblindés et sont donc expulsés à l'extérieur de la cavité lors de l'inclusion de la molécule d'acétonitrile. Une telle conformation a déjà été observée<sup>138</sup> et peut être attribuée à un mode de reconnaissance différent de la molécule d'acétonitrile par rapport aux autres molécules neutres (Imi, etc.). En effet, le blindage des protons amide ( $\Delta\delta_{\text{NH}} = -0,85$  ppm) indique *a priori* que ces protons ne sont pas engagés dans une liaison hydrogène avec l'acétonitrile inclus (Tableau 2.3). Il faut noter qu'un tel mode de reconnaissance avec l'acétonitrile sans aucune liaison hydrogène a déjà été observé dans un cas similaire.<sup>139</sup>

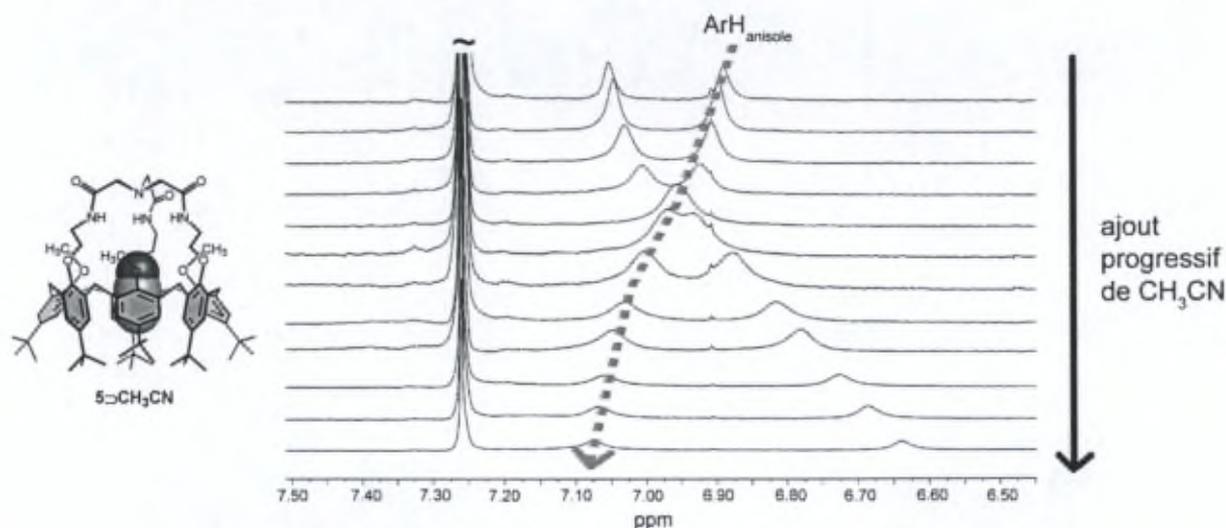


Figure 2.15. Titrage RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, 298K) réalisé par ajouts successifs d'acétonitrile à une solution de **5** dans le  $\text{CDCl}_3$ .

Par contre à basse température ( $< 273$  K), l'échange "in-out" de l'acétonitrile est lent à l'échelle de temps spectrale (Figure 2.16). L'affinité relative pour l'acétonitrile par rapport au DMF a ainsi pu être déterminée à 253 K dans le  $\text{CDCl}_3$  ( $K_{\text{CH}_3\text{CN}/\text{DMF}} = 0,04$ ) par simple

<sup>138</sup> X. Zeng, D. Coquière, A. Alenda, E. Garrier, T. Prangé, Y. Li, O. Reinaud, I. Jabin, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 6393-6402.

<sup>139</sup> U. Darbost, M. Giorgi, N. Hucher, I. Jabin, O. Reinaud, *Supramol. Chem.* **2005**, *17*, 243-250.

intégration des signaux des différentes espèces (i.e. DMF et  $\text{CH}_3\text{CN}$  "libres" ainsi que les complexes  $5\supset\text{DMF}$  et  $5\supset\text{CH}_3\text{CN}$ ) ; cette valeur relativement faible peut être expliquée par le mode de reconnaissance différent de la molécule d'acétonitrile, reconnaissance ne faisant pas intervenir d'interactions fortes. La valeur du blindage subi par les protons de l'acétonitrile lors de son inclusion ( $\Delta\delta_{\text{CH}_3\text{CN}} = -3,13$  ppm) est similaire à ce qui est observé avec des systèmes apparentés<sup>140</sup> et confirme la présence de l'invité au cœur de la cavité (Tableau 2.3).

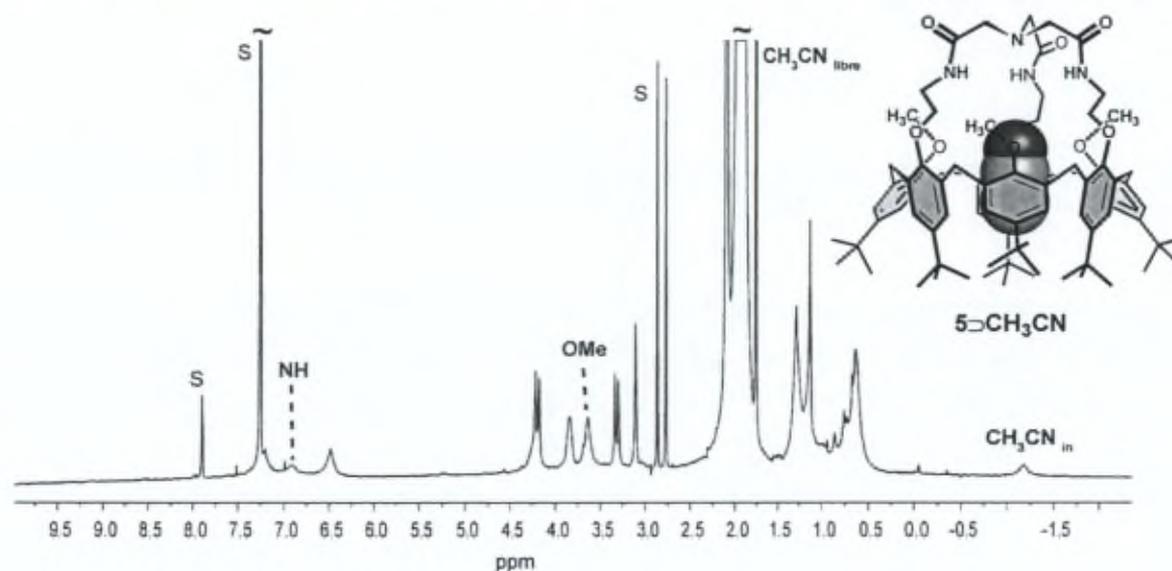


Figure 2.16. Spectre RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz, 263 K) du complexe  $5\supset\text{CH}_3\text{CN}$ .

De manière intéressante, il a été montré que l'inclusion d'un invité neutre peut être contrôlée par un stimulus externe, à savoir l'ajout d'acide ou de base (Figure 2.17). L'ajout progressif de  $\text{MeSO}_3\text{H}$  ou d'APTS aux complexes hôte-invité  $5\supset\text{G}$  entraîne la formation de l'espèce  $5\cdot\text{H}^+$  et l'échange entre les deux espèces est lent à l'échelle de temps spectrale. Une fois l'espèce  $5\cdot\text{H}^+$  obtenue quantitativement après ajout de quelques équivalents d'acide (6 éq. de  $\text{MeSO}_3\text{H}$ ), il est possible de restaurer le complexe  $5\supset\text{G}$  par ajout de base telle que le 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène (DBU, 26 éq.) (Figure 2.17).

<sup>140</sup> U. Darbost, O. Sénèque, Y. Li, G. Bertho, J. Marrot, M.-N. Rager, O. Reinaud, I. Jabin, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 2078-2088.

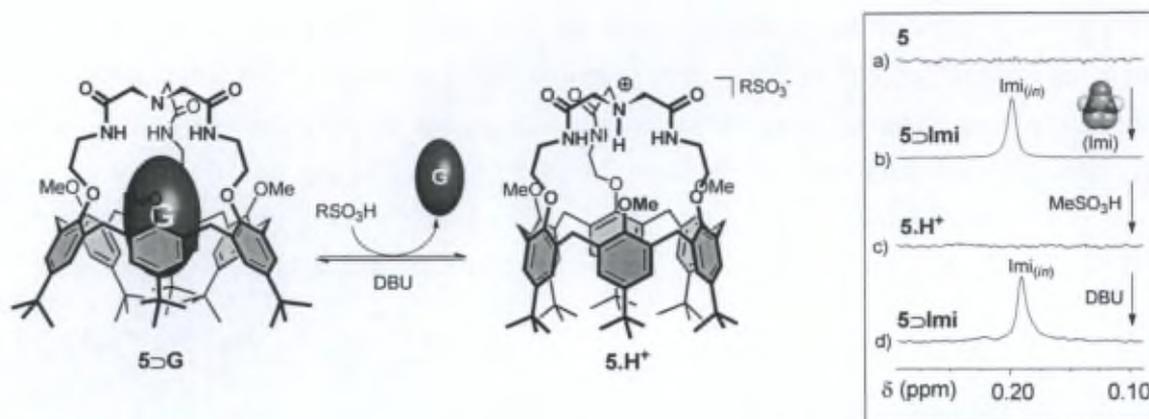


Figure 2.17. Contrôle acido-basique des propriétés hôte-invité de **5**. Inset : zone des champs forts des spectres RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz, 298 K) de a) **5** ; b) +Imi (1,5 éq.) ; c) + $\text{MeSO}_3\text{H}$  (6 éq.) ; d) +DBU (26 éq.).

Le comportement du calix[6]cryptamide **5** en présence d'acide est assez inhabituel puisque, pour la plupart des récepteurs calix[6]aréniques,<sup>32a,b,49a,b,e,91,141</sup> la protonation permet d'observer une augmentation significative des propriétés de reconnaissance vis-à-vis des molécules neutres polaires grâce une interaction charge-dipôle supplémentaire. Comme décrit précédemment dans le cas du récepteur **5**, ceci peut s'expliquer par la formation d'un cycle à 5 chaînons stabilisé par une liaison hydrogène intramoléculaire entre le  $\text{NH}^+$  et le carbonyle d'une des fonctions amide et l'*exo*-complexation du contre-ion (*vide supra*, Figure 2.10). La formation d'un tel cycle entraîne une déstructuration du chapeau et le site de reconnaissance formé par les fonctions amide convergentes n'existe plus puisque le proton NH de la fonction amide engagé dans ce cycle n'est plus orienté vers l'axe  $\text{C}_3$  de la molécule ; l'*endo*-complexation de molécules neutres par interactions hydrogène n'est alors plus possible. Le proton  $\text{NH}^+$  peut donc être considéré comme un inhibiteur allostérique qui induit une réorganisation conformationnelle du site de reconnaissance formé par le chapeau, empêchant ainsi la complexation de la molécule neutre.

Contrairement au composé **5**, les calix[6]cryptamides **6** et **B7** montrent une faible reconnaissance des invités neutres. Pour le composé **B7**, seule l'inclusion de l'Imi a pu être observée dans le  $\text{CDCl}_3$  avec une constante d'association extrêmement faible ( $K < 10 \text{ M}^{-1}$ , CIS ( $\text{H}\gamma$ ) = -3,18 ppm). De même, le composé **6** présente une faible affinité pour les invités neutres polaires de type urée avec une constante d'association de l'ordre de  $25 \text{ M}^{-1}$  pour l'Imi (CIS ( $\text{H}\gamma$ ) = -3,36 ppm) et de  $600 \text{ M}^{-1}$  pour DH-Imi.

La structure obtenue par modélisation<sup>136,137</sup> montre que, dans ce cas, le chapeau cryptamide adopte une conformation plus déformée et aplatie pour établir une liaison hydrogène avec

<sup>141</sup> D. Coquière, S. Le Gac, U. Darbost, O. Sénèque, I. Jabin, O. Reinaud, *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 2485-2500.

l'invité (Figure 2.18). Ceci entraîne un positionnement différent de la molécule d'Imi par rapport au complexe  $5 \supset \text{Imi}$ . Ces différences de conformation peuvent expliquer la plus grande chaleur de formation pour  $B7 \supset \text{Imi}$  (-1755.5 kJ/mol vs. -1824.8 kJ/mol dans le cas  $5 \supset \text{Imi}$ ).



	Distance D...A Å	Angle D-H...A
N <sub>hôte</sub> -O <sub>Imi</sub>	2,95	165,4 °
	2,98	157,8 °
N <sub>Imi</sub> -O <sub>hôte</sub>	2,77	135,2 °
	2,81	130,1 °

Figure 2.18. Structure du complexe  $B7 \supset \text{Imi}$  obtenue par modélisation. A l'exception de ceux impliqués dans des interactions hydrogène, les hydrogènes ont été omis pour plus de clarté. Le récepteur est représenté en mode "capped sticks" et la molécule invitée est représentée en mode "spacefill".

Enfin, l'affinité des récepteurs **5** et **6** vis-à-vis des molécules neutres a également été évaluée par spectroscopie RMN  $^1\text{H}$  en présence d'un solvant protique, le méthanol- $d_4$ .

De manière très intéressante, même si les constantes d'association sont faibles, les *endo*-complexes  $5 \supset \text{G}$  ont pu être observés par spectroscopie RMN  $^1\text{H}$  en présence d'un large excès de méthanol (mélange  $\text{CD}_3\text{OD}/\text{CDCl}_3$  3:2). Dans tous les cas, la complexation de l'invité est en échange lent à l'échelle de temps spectrale et les constantes d'association ont pu être déterminées (Tableau 2.5 ; entrées 1 et 2). A titre de comparaison, la constante d'association avec l'Imi pour le récepteur **5** est bien plus importante que celle observée dans le cas du calix[6]crypturée **A50** dans les mêmes conditions de solvants (Tableau 2.5 ; entrées 2 versus 3). Ceci suggère donc une meilleure complémentarité entre l'Imi et le chapeau tripodal très rigide du composé **5**. Il est également à noter que, contrairement à ce qui a été observé dans le  $\text{CDCl}_3$ , le récepteur **5** présente une meilleure affinité pour la molécule d'Imi comparativement à celle de DH-Imi (Tableau 2.5 ; entrées 1 versus 2). Ceci peut être expliqué par une solvation plus importante de la molécule de DH-Imi par le méthanol.

Pour le composé **6**, la complexation de molécules neutres a été étudiée dans un mélange  $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$  3:2. La constante d'association pour l'Imi est estimée inférieure à  $10 \text{ M}^{-1}$  (Tableau 2.5 ; entrée 4). Ce résultat n'est pas surprenant puisque ce récepteur présentait déjà peu d'affinité pour les molécules neutres dans un solvant aprotique ( $K = 25 \text{ M}^{-1}$  dans le  $\text{CDCl}_3$ ) et confirme donc la faible capacité de ce récepteur à reconnaître de tels invités.

Dans tous les cas, les CIS calculés indiquent l'inclusion de l'invité au sein de la cavité (Tableau 2.5).

Tableau 2.5. Constantes d'association avec des molécules neutres en présence de solvants protiques

entrée	Récepteur	CDCl <sub>3</sub> /CD <sub>3</sub> OD v/v	Invité G	K (M <sup>-1</sup> ) <sup>[a]</sup>	CIS (ppm) <sup>[b]</sup> γ
1	<b>5</b>	2:3	DH-Imi	71	-3,37
2	<b>5</b>	2:3	Imi	430	-3,24
3	<b>A50</b>	2:3	Imi	10	-3,26
4	<b>6</b>	3:2	Imi	< 10	-3,33

[a] Constantes d'association déterminées à 298 K et définies selon  $([H \rightarrow G])/([H] \times [G])$  où H est le récepteur. Erreurs estimées à  $\pm 15\%$  ; [b] CIS mesurés à 298 K et définis selon  $\Delta\delta = \delta(G_{in}) - \delta(G_{libre})$ . Les positions γ sont définies sur le Schéma 2.7.

### 3.2. Complexation d'anions

Dans un second temps, des études RMN <sup>1</sup>H et de spectrométrie de masse ont été réalisées pour tester l'affinité de ces récepteurs vis-à-vis des anions (X<sup>-</sup>) par ajout de sels de tétra-*n*-butylammonium (TBA<sup>+</sup>X<sup>-</sup>).

Tout d'abord, pour les composés **5** et **6**, une étude comparative a été menée par ESI-MS (Figure 2.19). L'injection du composé **5** ( $[5] = 3,90 \times 10^{-5} \text{ mol.L}^{-1}$ ) et d'un mélange équimolaire de cinq sels de tétra-*n*-butylammonium (F<sup>-</sup>, Cl<sup>-</sup>, Br<sup>-</sup>, NO<sub>3</sub><sup>-</sup> et AcO<sup>-</sup>) ( $[Anion] = 3,90 \times 10^{-4} \text{ mol.L}^{-1}$ ) dans le chloroforme ou l'acétonitrile entraîne l'apparition de seulement deux pics correspondant à  $[5+F]^-$  et  $[5-H]^-$  (Figure 2.19a, b et d). De même, l'injection du composé **6** ( $[6] = 3,78 \times 10^{-5} \text{ mol.L}^{-1}$ ) et d'un mélange équimolaire de quatre sels de tétra-*n*-butylammonium (F<sup>-</sup>, Cl<sup>-</sup>, NO<sub>3</sub><sup>-</sup> et SO<sub>4</sub><sup>2-</sup>) ( $[Anion] = 3,78 \times 10^{-4} \text{ mol.L}^{-1}$ ) dans le chloroforme entraîne l'apparition de seulement deux pics correspondant à  $[6+F]^-$  et  $[6-H]^-$  (Figure 2.19c et e).

Les études réalisées par ESI-MS semblent donc indiquer une remarquable sélectivité pour l'anion fluorure dans le cas des composés **5** et **6**.

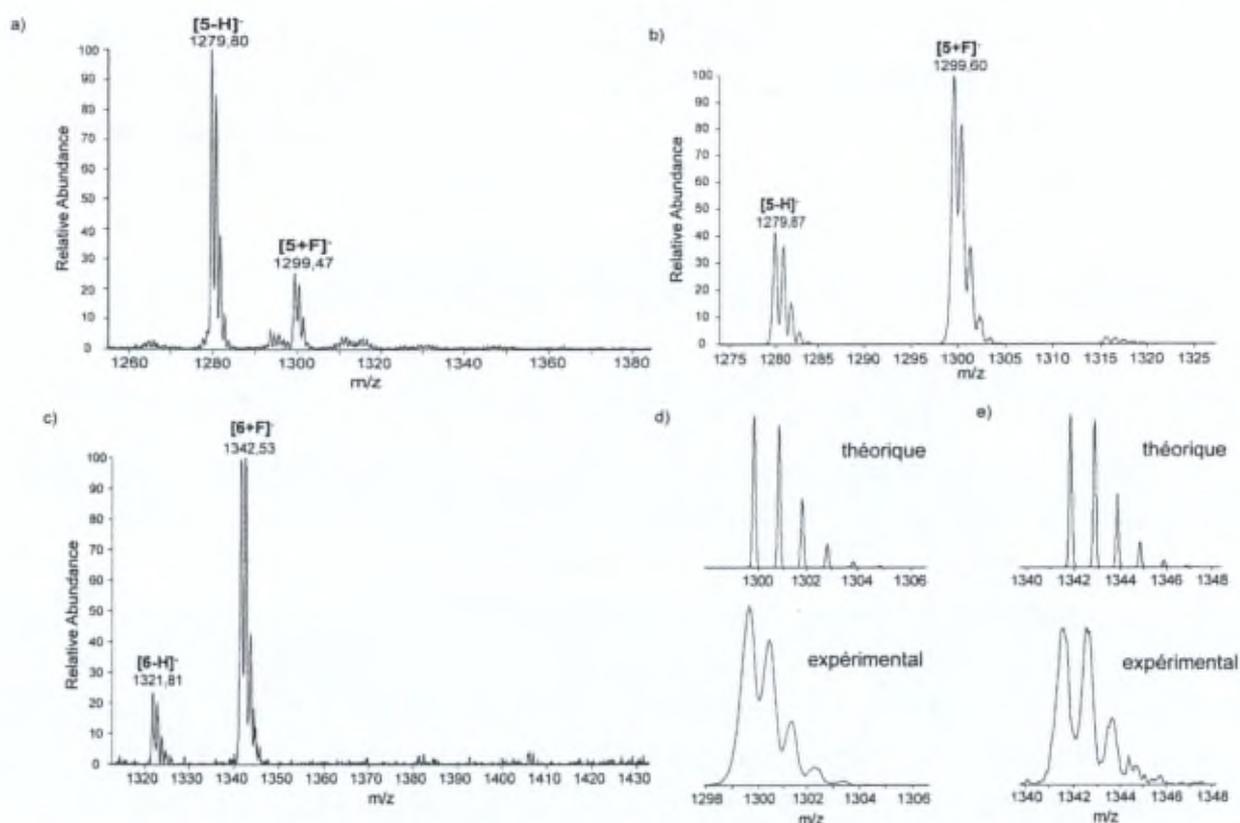


Figure 2.19. Etude comparative de complexation d'anions par ESI-MS (mode négatif). a) **5** en présence d'un mélange équimolaire de quatre sels de tétra-*n*-butylammonium (F<sup>-</sup>, Br<sup>-</sup>, NO<sub>3</sub><sup>-</sup> et AcO<sup>-</sup>) dans le CHCl<sub>3</sub>; b) **5** en présence d'un mélange équimolaire de deux sels de tétra-*n*-butylammonium (F<sup>-</sup> et Cl<sup>-</sup>) dans le CHCl<sub>3</sub>; c) **6** en présence d'un mélange équimolaire de quatre sels de tétra-*n*-butylammonium (F<sup>-</sup>, Cl<sup>-</sup>, NO<sub>3</sub><sup>-</sup> et SO<sub>4</sub><sup>2-</sup>) dans le CHCl<sub>3</sub>; d) profils isotopiques théorique et expérimental de [5+F]<sup>-</sup>; e) profils isotopiques théorique et expérimental de [6+F]<sup>-</sup>.

Aux vues de ces résultats, la complexation d'anions a ensuite été étudiée par spectroscopie RMN <sup>1</sup>H. Pour le composé **B7**, l'ajout d'un large excès de fluorure, de chlorure ou d'acétate à une solution du récepteur **B7** dans le CDCl<sub>3</sub> n'entraîne aucune modification du spectre RMN <sup>1</sup>H, ce qui confirme les faibles propriétés de complexation de ce récepteur. Pour le composé **6**, malgré les résultats prometteurs obtenus par ESI-MS, la complexation du fluorure n'a cependant pas pu être mise en évidence par RMN <sup>1</sup>H dans le CDCl<sub>3</sub>. Ce résultat est en contradiction avec les résultats obtenus par ESI-MS qui semblaient mettre en évidence une sélectivité du récepteur **6** pour l'anion fluorure. Ceci peut s'expliquer par les différences notables entre les deux techniques :

- Dans le cas de l'ESI-MS, l'échantillon est analysé en phase gazeuse et seules les espèces chargées sont mises en évidence. De plus, cette technique n'est pas quantitative et ne permet pas d'obtenir des informations sur le mode de reconnaissance d'une espèce chargée par le récepteur. Ainsi, une *exo*- et une *endo*-complexation ne peuvent être distinguées.

- Dans le cas de la spectroscopie RMN, l'échantillon est analysé en solution. L'analyse du spectre RMN peut mettre en évidence les interactions entre le récepteur et l'invité et peut donc permettre de caractériser le mode de reconnaissance (notamment distinguer une *exo*-complexation d'une *endo*-complexation). Par ailleurs, cette technique est quantitative.

Les études réalisées par ESI-MS ne permettent donc pas d'affirmer sans équivoque que le pic  $[6+F]$  correspond à une complexation du fluorure au sein du chapeau trisamide (*endo*-complexation).

Par contre, dans le cas du composé **5**, la complexation d'anions a également été observée par spectroscopie RMN  $^1\text{H}$ . L'ajout progressif de différents sels de tétra-*n*-butylammonium ( $\text{F}^-$ ,  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{AcO}^-$ ,  $\text{MeSO}_3^-$  ou  $\text{NO}_3^-$ ) à une solution du composé **5** dans le  $\text{CDCl}_3$  entraîne un déblindage plus ou moins important des signaux correspondant aux protons  $\text{OCH}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{NH}$  et  $\text{CONH}$  ainsi qu'un blindage des signaux correspondant aux protons  $\text{OMe}$ . Les signaux des protons  $\text{ArH}$  et *t*Bu inter-changent leur position révélant ainsi que l'interaction de l'anion avec le récepteur entraîne également un changement conformationnel important. Les unités anisole sont alors orientées vers l'extérieur de la cavité et les groupements  $\text{OMe}$  évoluent vers l'intérieur (Figure 2.20 pour la complexation du fluorure). Le déblindage des protons  $\text{CONH}$  indique qu'ils sont engagés dans une interaction hydrogène avec l'anion.

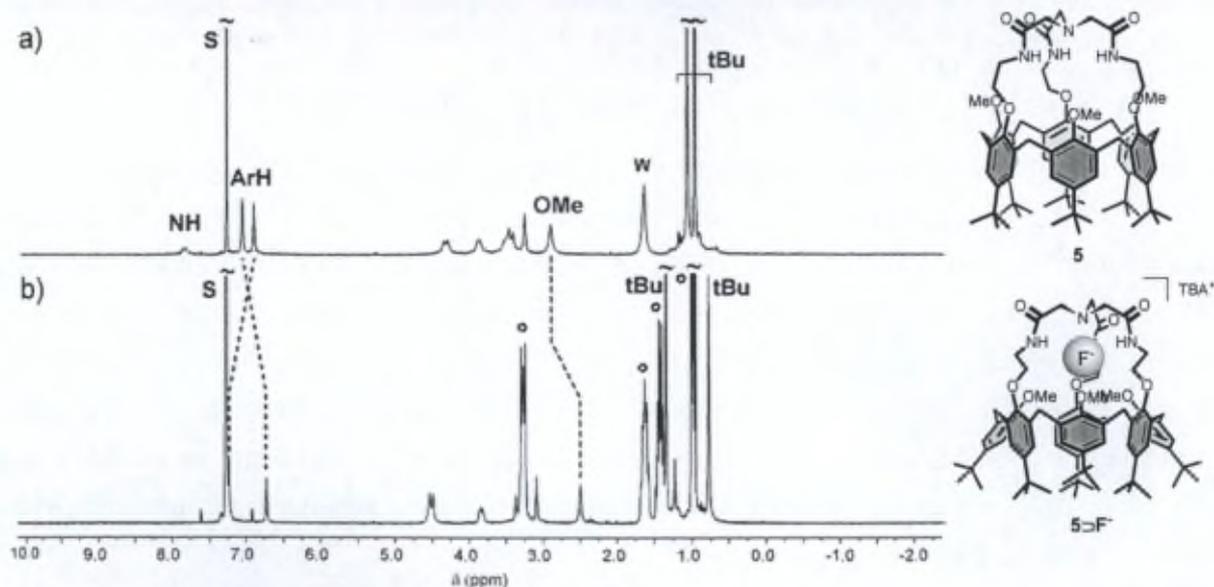


Figure 2.20. Spectres RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz, 298 K) de a) **5** et b) **5.F** obtenu après ajout de 7,1 éq. de TBAF.  $\circ$  : TBA $^+$ . S : solvant.

Au cours des différents titrages, plusieurs observations concernant le signal des protons  $\text{CONH}$  peuvent être faites :

- Le signal devient large et mal défini.

- La valeur d'intégration de ce signal est inférieure à celle attendue (3H).
- Le déblindage de ce signal est plus ou moins important en fonction de l'anion ajouté à la solution de récepteur **5** (Tableau 2.6).

Même si toutes ces observations vont dans le même sens, de grandes différences sont à noter lors de l'étude de la complexation du fluorure. En effet, au fur et à mesure du titrage de l'anion fluorure à 298K, le signal des protons NH s'élargit jusqu'à disparaître mais à basse température (243 K), l'échange entre **5** et **5**⊃F<sup>-</sup> devient lent à l'échelle de temps spectrale ( $K \sim 600 \text{ M}^{-1}$ )<sup>142</sup> et un signal large apparaît à 12,55 ppm. Le déblindage du signal de ces protons ( $\Delta\delta_{\text{NH}} = 4,05 \text{ ppm}$ ) est donc beaucoup plus prononcé que celui observé dans le cas des autres anions ( $\Delta\delta_{\text{NH}} < 1,09 \text{ ppm}$ ). La largeur apparente de ce signal peut être attribuée au couplage scalaire entre ces protons et l'anion fluorure combiné à une deutériation partielle des groupements amide. En effet, ceci a déjà été décrit dans la littérature pour des récepteurs complexant le fluorure par interaction hydrogène<sup>68c,143</sup> et a été confirmé pour ce récepteur par des études RMN dans le cas de la complexation de paires d'ions (*vide infra*). Comparativement aux autres anions, l'important déblindage observé pour le signal des protons CONH lors du titrage des fluorures indique une forte interaction hydrogène entre ces protons et l'anion fluorure et semble suggérer un mode de reconnaissance différent pour cet anion.

Les constantes d'association  $K$  ont été déterminées par titrage par spectroscopie RMN <sup>1</sup>H à 298 K dans le CDCl<sub>3</sub> (Tableau 2.6). D'un point de vue pratique, de petites quantités d'une solution concentrée de l'anion (TBA<sup>+</sup>X<sup>-</sup>) ont été ajoutées dans le tube RMN contenant une solution diluée de l'hôte (10<sup>-3</sup> M). Dans tous les cas, la reconnaissance de l'anion est en échange rapide à l'échelle de temps spectrale. Après chaque ajout, le spectre RMN <sup>1</sup>H relevé représente un spectre moyenné entre les deux espèces **5** et **5**⊃X<sup>-</sup>. Pour chaque proton, le déplacement chimique observé ( $\delta_{\text{obs}}$ ) est donc une moyenne entre le déplacement chimique de ce proton dans le cas du récepteur seul et celui du proton correspondant du complexe **5**⊃X<sup>-</sup> ; ce déplacement chimique peut être exprimé ainsi :

$$\delta_{\text{obs}} = \delta_{\text{H}} \times (1-\chi) + \delta_{\text{H}\supset\text{G}} \times \chi$$

Où  $\delta_{\text{H}}$  correspond au déplacement chimique du récepteur seul ;  $\delta_{\text{H}\supset\text{G}}$  correspond au déplacement chimique du complexe formé et  $\chi$  correspond à la fraction molaire en complexe **H**⊃**G** ( $\chi = [\text{H}\supset\text{G}]/[\text{H}]_{\text{Tot}}$  avec  $[\text{H}]_{\text{Tot}} = [\text{H}] + [\text{H}\supset\text{G}]$ ).

<sup>142</sup> Cette constante a été calculée à 243 K et définie selon  $K = [\text{5}\supset\text{F}]/[\text{5}]\times[\text{F}]$ .

<sup>143</sup> a) C. J. Woods, S. Camiolo, M. E. Light, S. J. Coles, M. B. Hursthouse, M. A. King, P. A. Gale, J. W. Essex, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 8644–8652 ; b) I. Ibon Alkorta, J. Elgueroa, G. S. Denisovb, *Magn. Reson. Chem.* **2008**, *46*, 599-624.

Les constantes d'association  $K$  ont été déterminées à l'aide d'un ajustement non-linéaire par la méthode des moindres carrés d'un profil de complexation de type 1:1. L'erreur sur la constante d'association est estimée par la déviation standard de  $K$  donnée par l'ajustement (10 %). Néanmoins, il est à signaler que, contrairement aux études de complexation de molécules neutres, le problème de l'interaction du récepteur seul avec une ou plusieurs molécules d'eau ne peut être contourné par des études comparatives de deux anions puisque les équilibres de complexation sont en échange rapide à l'échelle de temps spectrale. De plus, certains sels de tétra-*n*-butylammonium sont hydratés. Cependant, l'interaction du récepteur avec l'eau semblant être relativement faible, elle a été négligée.

Les constantes d'association  $K$  ont ainsi pu être déterminées pour les différents anions et confirment les observations faites par ESI-MS. En effet, même si les constantes d'association obtenues sont relativement faibles dans tous les cas, la constante d'association déterminée pour l'anion fluorure est plus importante ( $K = 360 \text{ M}^{-1}$  pour l'anion fluorure versus  $K \leq 100 \text{ M}^{-1}$  pour les autres anions) (Tableau 2.6). Ces résultats montrent donc une nette sélectivité du récepteur **5** pour l'anion fluorure comparativement aux autres anions testés.

Tableau 2.6. Constantes d'association  $K$  de  $5 \rightarrow X$  dans le  $\text{CDCl}_3$  et dans un mélange  $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{CN}$  2:1

Anion	$5 \rightarrow X$ dans le $\text{CDCl}_3$		$5 \rightarrow X$ dans le $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{CN}$ 2:1
	$\Delta\delta_{\text{NH}}$ (ppm)	$K (\text{M}^{-1})^{[c]}$	$K (\text{M}^{-1})$
F <sup>-</sup>	+4,05 <sup>[a]</sup>	~360	~500
Cl <sup>-</sup>	+0,61	~25	non détecté
AcO <sup>-</sup>	+0,79	<10	
NO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	+0,34	<10	
MeSO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	nd <sup>[b]</sup>	<10	
SO <sub>4</sub> <sup>2-</sup>	+1,09	~100	

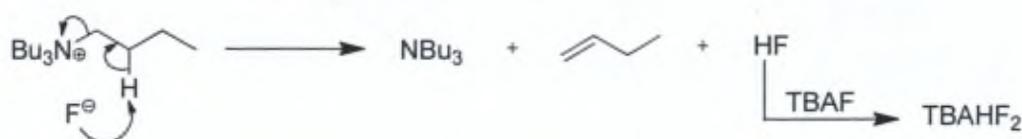
[a] déterminé à 243 K ; [b] non déterminé ; [c] Erreurs estimées à  $\pm 10\%$ .

Il faut également souligner que la courbe de titrage obtenue avec l'anion fluorure présente une allure particulière de type sigmoïdale en début de titrage (Figure 2.21). Ce comportement a déjà été relaté dans la littérature lors de l'étude de la complexation des fluorures en utilisant le sel de tétra-*n*-butylammonium comme source d'anion et peut être attribué à la formation de

HF<sub>2</sub><sup>-</sup>. En effet, le fluorure de tétra-*n*-butylammonium peut générer des anions HF<sub>2</sub><sup>-</sup> en présence d'eau selon l'équilibre suivant :<sup>144</sup>



Même si cette réaction est thermodynamiquement défavorable, elle ne peut être évitée puisque de petites quantités d'eau sont généralement présentes dans les solvants organiques. De plus, le fluorure de tétra-*n*-butylammonium est commercial seulement sous forme de sel trihydraté afin d'éviter la décomposition du TBAF par élimination de Hofmann.<sup>145</sup>



La présence de l'anion HF<sub>2</sub><sup>-</sup> est donc inévitable et est d'ailleurs identifiable par l'apparition d'un triplet sur le spectre RMN <sup>1</sup>H à 16,1 ppm dans le CDCl<sub>3</sub> avec une constante de couplage entre l'hydrogène et le fluor de l'ordre de 20 Hz.<sup>146</sup>

L'allure sigmoïdale de la courbe en début de titrage semble donc due à la formation de HF<sub>2</sub><sup>-</sup> qui est favorisé en condition diluée.<sup>147</sup> Ceci entraîne une erreur sur la valeur de la constante de complexation qui est alors minorée. Cependant, dans le cas de la complexation du fluorure par le récepteur **5**, l'allure sigmoïdale de la courbe en début de titrage n'est pas très prononcée et la valeur de la constante d'association peut être considérée comme correcte.

<sup>144</sup> H. Sun, S. G. DiMagno, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 2050-2051.

<sup>145</sup> R. K. Sharma, J. L. Fry, *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 2112-2114.

<sup>146</sup> X.-F. Shang, X.-F. Xu, H. Lin, J. Shao, H.-K. Lin, *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* **2007**, 58, 275-281.

<sup>147</sup> M. Goursaud, P. De Bernardin, A. Dalla Cort, K. Bartik, G. Bruylants, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 3570-3574.

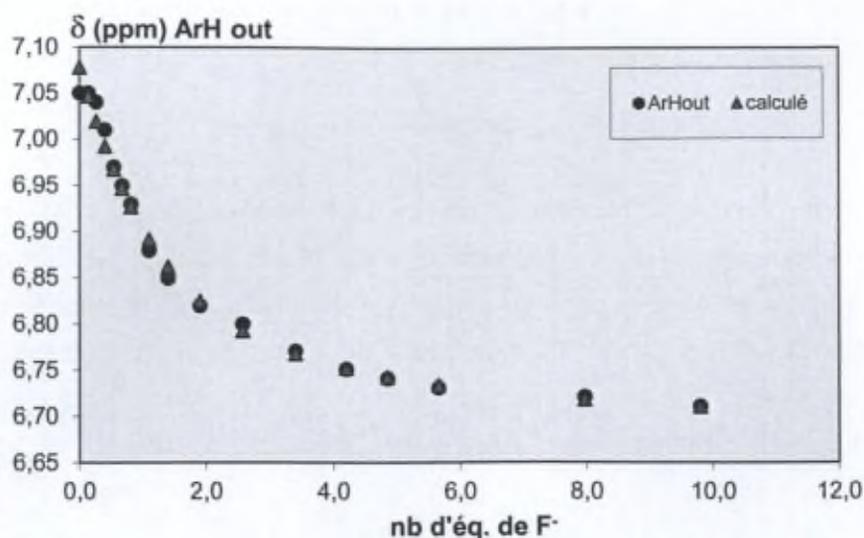


Figure 2.21. Courbe de titrage de  $5 \rightleftharpoons F^-$  réalisée par RMN  $^1H$  dans le  $CDCl_3$  (300MHz, 298 K).

Des titrages d'anions ont également été réalisés dans un mélange  $CDCl_3/CD_3CN$  2:1. En effet, comme nous l'avons dans l'introduction, l'acétonitrile est un solvant aprotique polaire de constante diélectrique importante ce qui permet une meilleure séparation de charge du sel de tétra-*n*-butylammonium  $TBA^+X^-$  et donc une meilleure disponibilité de l'anion. Par contre, la complexation de l'anion est en compétition avec la complexation du  $CD_3CN$ . Dans le cas du fluorure, une constante apparente a pu être déterminée et est de l'ordre de  $500 M^{-1}$ . Dans le cas du chlorure, aucune reconnaissance n'est observée dans ce mélange de solvants. Ceci n'est pas surprenant puisque dans le  $CDCl_3$  cet anion n'est que faiblement reconnu. De même, la complexation du fluorure par le récepteur **5** a été testée en présence d'un solvant protique. Pour des questions de solubilité du récepteur, l'étude a été réalisée dans un mélange  $CD_3OD/CDCl_3$  3:2. Malheureusement, la complexation du fluorure n'a pas pu être observée dans ce mélange, ceci est sans doute dû à la forte solvataion de l'anion dans un solvant protique comme le méthanol.

Ces différents résultats RMN confirment la complexation de l'anion au niveau des fonctions amide du chapeau grâce à des liaisons hydrogène qui s'accompagne d'une auto-inclusion concomitante des groupements OMe. Mais ces résultats suggèrent également un mode de reconnaissance différent pour le fluorure par rapport aux autres anions. Etant donné la petite taille du site de reconnaissance formé par les trois groupements amide convergents, il semble que seul l'anion fluorure puisse être encapsulé au sein du chapeau cryptamide (Schéma 2.8). Dans le cas des autres anions, la reconnaissance s'effectuerait à l'extérieur du chapeau par liaison hydrogène avec *a priori* une seule des fonctions amide. Ceci expliquerait le manque d'affinité de ce récepteur pour les autres anions ainsi que le faible déblindage subi par le signal des protons amide. Cette hypothèse a été confirmée par les résultats obtenus dans le cas de la complexation de paires d'ions (*vide infra*).

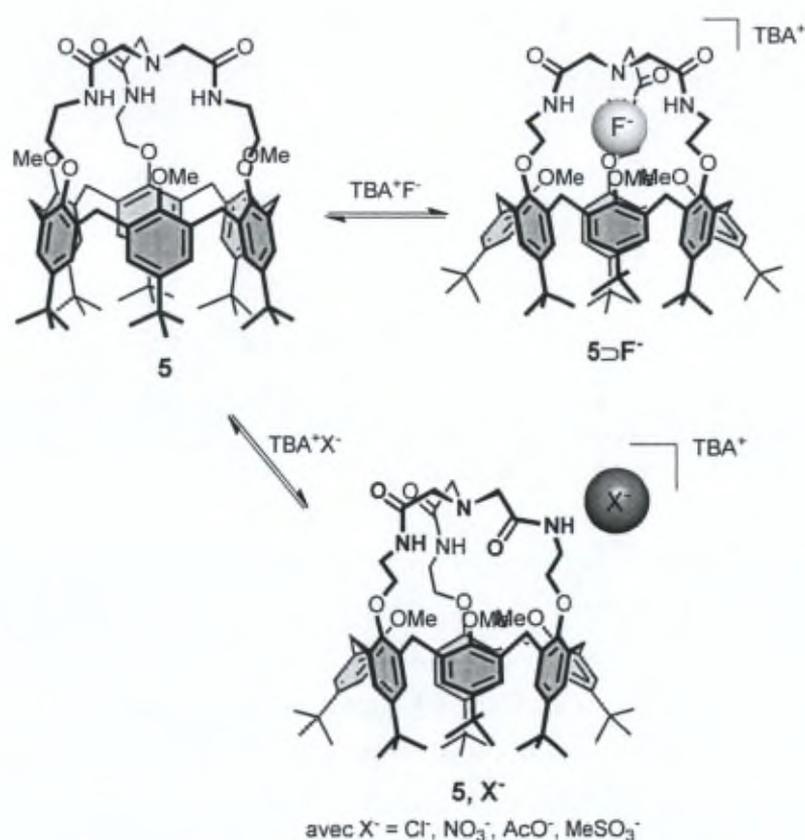
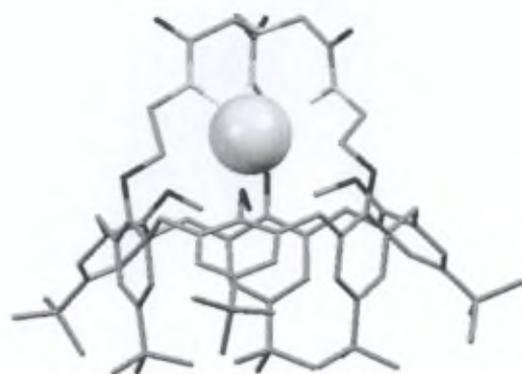


Schéma 2.8. Structures supposées des complexes du récepteur 5 avec les anions.

La modélisation réalisée<sup>136,137</sup> pour la structure de  $5 \supset F^-$  montre l'encapsulation du fluorure au niveau du chapeau trenamide ainsi que l'orientation des groupements OMe vers l'intérieur de la cavité (Figure 2.22). La distance moyenne  $N_{(amide)} \cdots F^-$  est de 3,01 Å et les atomes d'hydrogène des fonctions amide entourent le fluorure avec un angle  $N-H \cdots F^-$  compris entre 146,0 ° et 165,0 °. Ceci suggère de fortes interactions hydrogène entre les fonctions amide et l'anion. De plus, les distances calculées  $C_{(OMe)} \cdots F^-$  suggèrent que les groupements méthoxy participent à la stabilisation de l'anion via de faibles interactions  $CH \cdots F^-$ .<sup>68b,148</sup>

<sup>148</sup> Pour des exemples d'interactions  $CH \cdots Cl^-$  or  $CH \cdots F^-$ , voir : a) R. Taylor, O. Kennard, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 5063-5070 ; b) Y. Li, A. H. Flood, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 2649-2652.



	Distance D...A Å	Angle D-H...A
N <sub>hôte</sub> -F <sup>-</sup>	2,89	152,8 °
	3,03	165,0 °
	3,11	146,0 °
C <sub>hôte</sub> -F <sup>-</sup>	2,98	152,8 °
	3,12	167,2 °
	3,14	160,8 °

Figure 2.22. Structure de  $5\supset F^-$  obtenue par modélisation. A l'exception de ceux impliqués dans des interactions hydrogène, les hydrogènes ont été omis pour plus de clarté. Le récepteur est représenté en mode "capped sticks" et la molécule invitée est représenté en mode "spacefill".

Finalement, l'aptitude du récepteur **5** à complexer des anions sous sa forme protonnée a été évaluée par spectroscopie RMN dans le  $CDCl_3$ . Effet, nous pouvions attendre un renforcement de la complexation de l'anion fluorure avec un récepteur chargé positivement. Mais, de manière similaire à ce qui a été constaté avec les invités neutres, une coopérativité négative est observée lors de l'addition d'acide ( $MeSO_3H$ ) à une solution de  $5\supset F^-$ . En effet, l'ajout d'acide (ca. 15 éq.) conduit à la libération de l'anion fluorure encapsulé et à la formation de l'espèce  $5.H^+$ . L'ajout d'un excès de base (150 éq. de DBU) permet de déplacer à nouveau l'équilibre vers la formation de l'endo-complexe  $5\supset F^-$ .

### 3.3. Complexation de paires d'ions de contact

La complexation par les récepteurs **5**, **6** et **B7** d'un ammonium seul ou associé à un anion au niveau du chapeau a été étudiée par RMN  $^1H$  (Schéma 2.9).

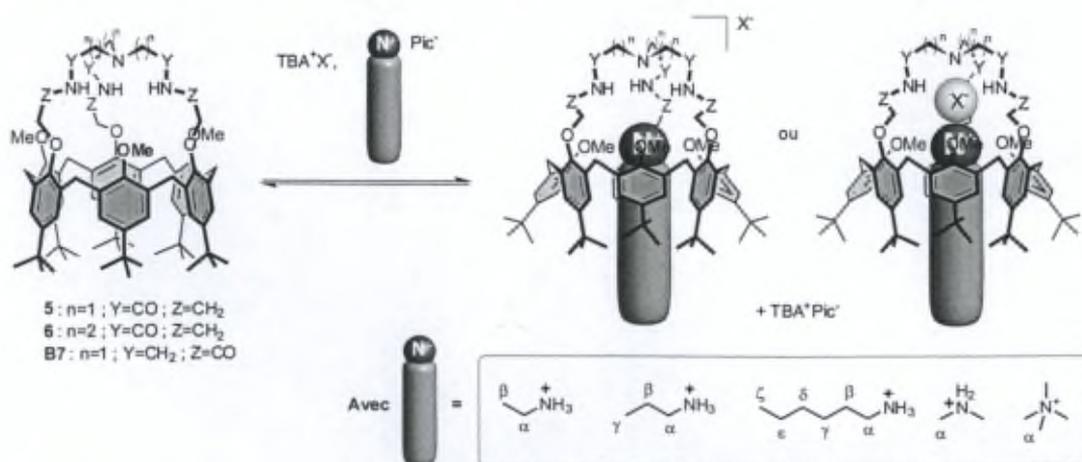


Schéma 2.9. Complexation de paires d'ions par les calix[6]cryptamides **5**, **6** et **B7**.

3.3.1. Complexation de paires d'ions de contact de type  $\text{RNH}_3^+\text{F}^-$ 3.3.1.1. Cas des ammoniums primaires à courte chaîne ( $\text{R} = \text{Et}$  ou  $\text{Pr}$ )

Tout d'abord, l'ajout d'un excès de sels d'ammonium primaire  $\text{RNH}_3^+$  ( $\text{R} = \text{Et}$  ou  $\text{Pr}$ ) associés à un anion peu coordonnant tel que le picrate ( $\text{Pic}^-$ ) à une solution du composé **5** dans le  $\text{CDCl}_3$  ne modifie pas le spectre RMN  $^1\text{H}$  du composé **5** (Figure 2.23a et b pour l'ajout d' $\text{EtNH}_3^+\text{Pic}^-$ ). L'addition de plusieurs sels de tétra-*n*-butylammonium  $\text{TBA}^+\text{X}^-$  ( $\text{X}^- = \text{Cl}^-$ ,  $\text{AcO}^-$ ,  $\text{MeSO}_3^-$ ,  $\text{NO}_3^-$  ou  $\text{SO}_4^{2-}$ ) à cette solution n'a également que peu d'effets sur le spectre (Figure 2.23 c et d pour l'ajout de  $\text{TBA}^+\text{X}^-$  à une solution de **5** et d' $\text{EtNH}_3^+\text{Pic}^-$ ). En effet, l'ajout de différents anions n'entraîne qu'une faible *exo*-complexation des anions (**5**, $\text{X}^-$ , cf. structure Figure 2.23). Il est à noter que dans le cas de l'étude avec le picrate d'éthylammonium, l'ajout de différents sels de tétra-*n*-butylammonium  $\text{TBA}^+\text{X}^-$  permet d'augmenter la solubilité du picrate d'éthylammonium. Dans ce cas-ci, une légère inclusion de l'ammonium est alors observée (**5**⊃ $\text{EtNH}_3^+$ , $\text{X}^-$ , cf. structure Figure 2.23). Par contre, l'ajout de  $\text{TBA}^+\text{F}^-$  permet la formation quantitative d'une nouvelle espèce, également de symétrie  $\text{C}_{3v}$ , correspondant au composé complexant la paire d'ions (Figure 2.23 pour **5**⊃ $\text{EtNH}_3^+\text{F}^-$ ).

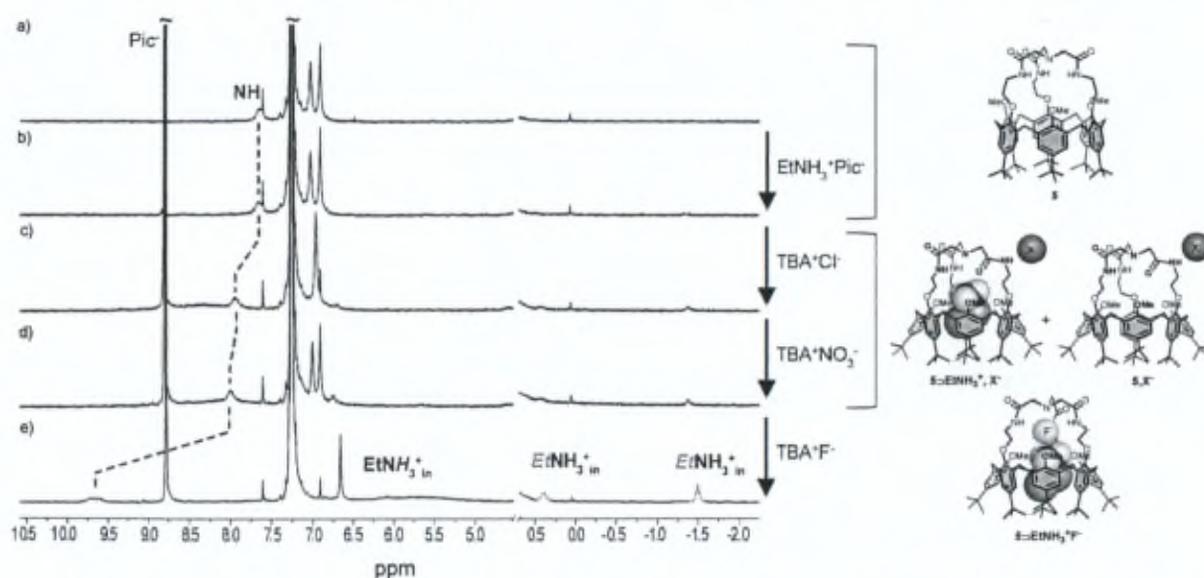


Figure 2.23. Spectres RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz, 298 K) de a) **5**; b) + $\text{EtNH}_3^+\text{Pic}^-$  (8 éq.); c) + $\text{TBA}^+\text{Cl}^-$  (8 éq.); d) + $\text{TBA}^+\text{NO}_3^-$  (8 éq.); e) + $\text{TBA}^+\text{F}^-$  (8 éq.).

Aux vues de ces résultats, les complexes ternaires **5**⊃ $\text{RNH}_3^+\text{F}^-$  ont été étudiés par spectroscopie RMN  $^1\text{H}$  afin de déterminer l'affinité du récepteur **5** pour les paires d'ions de contact de type  $\text{RNH}_3^+\text{F}^-$ . Ces complexes **5**⊃ $\text{RNH}_3^+\text{F}^-$  ont été obtenus par ajout de petites quantités d'une solution concentrée de fluorure ( $\text{G}_1$ ) et de l'ammonium ( $\text{G}_2$ ) dans le tube RMN contenant une solution diluée de l'hôte ( $10^{-3}$  M) jusqu'à disparition totale du récepteur

**5** libre. Les sels d'ammonium fluorure n'étant généralement pas commerciaux et difficiles à synthétiser, l'anion fluorure est ajouté sous la forme de son sel de tétra-*n*-butylammonium ( $\text{TBA}^+\text{F}^-$ ) et l'ammonium est, quant à lui, ajouté sous la forme de sel de picrate  $\text{RNH}_3^+\text{Pic}^-$ .

Lors de l'ajout progressif d'invités, deux signatures RMN distinctes sont observables sur le spectre RMN  $^1\text{H}$  :

- L'une correspond au complexe  $5\supset\text{RNH}_3^+\text{F}^-$ .
- L'autre est un spectre moyenné entre le spectre du récepteur seul **5** et celui du complexe  $5\supset\text{F}^-$ . Il est à noter que cette signature "moyennée" est très proche de celle du récepteur **5** ce qui suggère que l'équilibre entre **5** et  $5\supset\text{F}^-$  est fortement déplacé vers le récepteur seul.

Après ajout de quelques équivalents des différents invités ( $> 4$  éq.), l'équilibre peut être totalement déplacé vers le complexe  $5\supset\text{RNH}_3^+\text{F}^-$ .

Les complexes ternaires  $5\supset\text{RNH}_3^+\text{F}^-$  présentent des signaux dans la zone des champs forts correspondants à l'inclusion de 1 éq. de  $\text{RNH}_3^+$  et le calixarène adopte une conformation cône aplatie ( $\Delta\delta_{\text{ArH}} > 0,54$  ppm ; Tableau 2.7) avec les groupements OMe pointant vers l'extérieur de la cavité (Tableau 2.7 et Figure 2.24 pour  $5\supset\text{PrNH}_3^+\text{F}^-$ ). De plus, le signal des protons amide subit un déblindage significatif ( $\Delta\delta_{\text{NH}} > 1,69$  ppm ; Tableau 2.7) attestant de l'interaction hydrogène avec le fluorure mais il est nettement moins important que dans le cas de la complexation du fluorure seul ce qui sous-entend l'interaction de l'anion avec l'ammonium inclus au sein de la cavité.

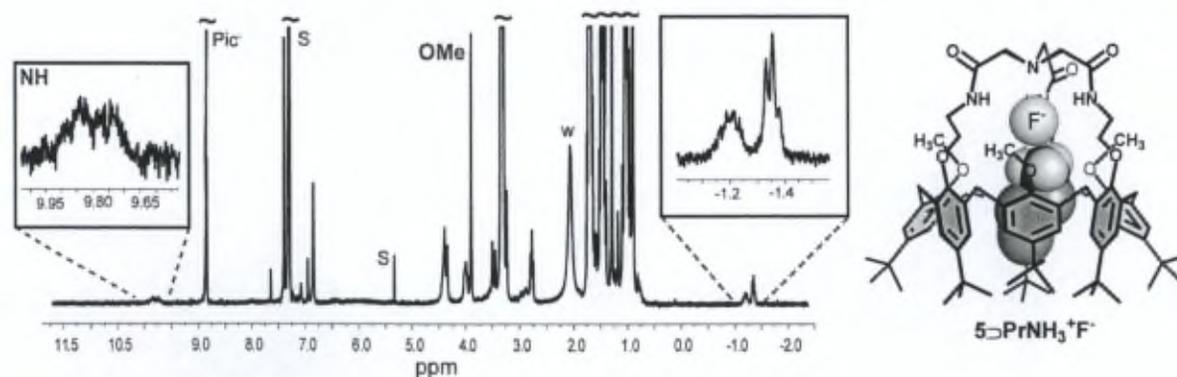
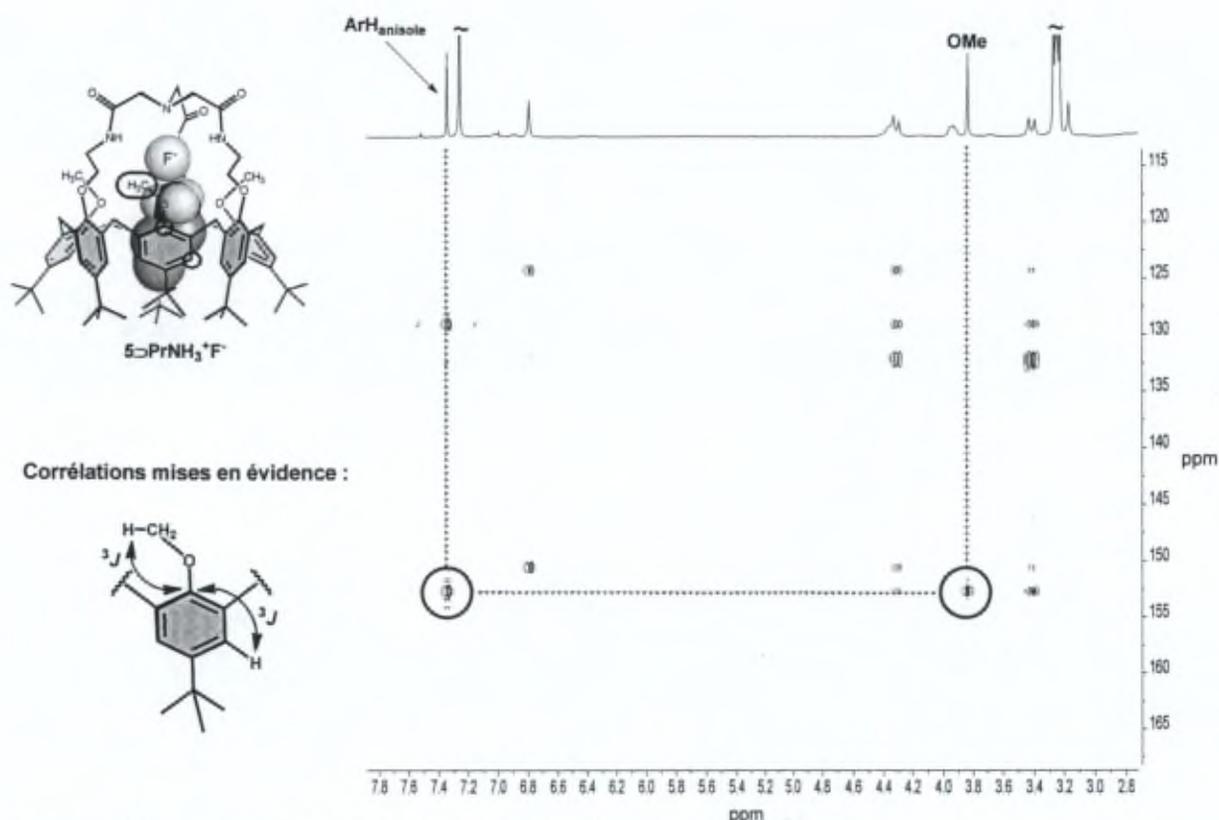


Figure 2.24. Spectre RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz, 298 K) de  $5\supset\text{PrNH}_3^+\text{F}^-$  obtenu après ajout de 4 éq. de TBAF et 4 éq.  $\text{PrNH}_3\text{Pic}$ .

Tableau 2.7. Déplacement chimique  $\delta$  (ppm) de certains signaux d'intérêt de  $5\text{C}_1\text{G}_2$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz, 298K).

$5\text{C}_1\text{G}_2$	$\delta$ (ppm)			
	$\text{ArH}_{\text{out}}$	$\text{ArH}_{\text{in}}$	OMe	CONH
$5\text{CEtNH}_3^+\text{F}^-$	7,30	6,68	3,82	9,54
$5\text{CPrNH}_3^+\text{F}^-$	7,34	6,80	3,84	9,80

Les études RMN 2D (HMBC) réalisées ont révélées que le calixarène adopte la conformation cône aplatie inverse à celle qu'il adopte lors de la complexation de molécules neutres. En effet, le spectre HMBC du complexe  $5\text{CPrNH}_3^+\text{F}^-$  dans le  $\text{CDCl}_3$  montre un couplage scalaire  $^3J$  entre le proton aromatique le plus déblindé et le carbone quaternaire portant le groupement OMe, indiquant ainsi que les groupements *t*Bu des unités anisole sont orientés vers l'extérieur de la cavité (cf structure Figure 2.25).

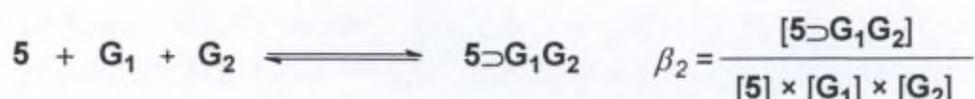
Figure 2.25. Spectre HMBC ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz, 298 K) de  $5\text{CPrNH}_3^+\text{F}^-$ .

Comme décrit dans l'introduction, dans le cas de la complexation d'une paire d'ions par un récepteur, de nombreux équilibres peuvent intervenir (*vide supra*, Schéma 1.2). Le

phénomène de complexation d'une paire d'ions résulte de deux équilibres successifs et plusieurs cas sont possibles :

- Complexation de l'anion suivie de celle du cation,
- Complexation du cation suivie de celle de l'anion,
- Association des deux entités chargées suivie de la complexation de la paire d'ions comme une seule entité.

La constante de complexation  $\beta_2$  de la paire d'ions est alors égale au produit des constantes de chaque équilibre et peut être schématisée de la façon suivante :



Les constantes de complexation  $\beta_2$  ont pu être déterminées par des études RMN  $^1\text{H}$  à 298 K dans le  $\text{CDCl}_3$ .

Comme il est difficile d'identifier quels sont les équilibres qui interviennent, des constantes de complexation  $\beta_2$  minorées ont été déterminées en déplaçant totalement l'équilibre vers la formation des complexes  $5 \supset \text{EtNH}_3^+ \text{F}^-$  et  $5 \supset \text{PrNH}_3^+ \text{F}^-$  (Tableau 2.8). Elles sont de  $4,6 \times 10^5 \text{ M}^{-2}$  pour le complexe  $5 \supset \text{EtNH}_3^+ \text{F}^-$  et de  $6,3 \times 10^5 \text{ M}^{-2}$  pour le complexe  $5 \supset \text{PrNH}_3^+ \text{F}^-$ . Les quantités d'invités ( $G_1$  et  $G_2$ ) ajoutées peuvent être contrôlées par intégration des signaux des contre-ions associés.

Tableau 2.8. Constantes de complexation  $\beta_2$  et CISs de la paire d'ions  $\text{RNH}_3^+ \text{F}^-$  complexée.

Paire d'ions	$\beta_2$ (en $\text{M}^{-2}$ ) <sup>[a]</sup>	$5 \supset \text{RNH}_3^+ \text{F}^-$ dans $\text{CDCl}_3$		
		CIS(ppm) <sup>[b]</sup>		
		$\alpha$	$\beta$	$\gamma$
$\text{EtNH}_3^+ \text{F}^-$	$> 4,6 \times 10^5$	-2,68	-2,90	-
$\text{PrNH}_3^+ \text{F}^-$	$> 6,3 \times 10^5$	-2,01	-2,86	-2,32

[a] Constantes d'association déterminées à 298 K. Constante d'association minorée définie selon  $\beta_2 > ([5 \supset G_1 G_2]) / ([5] \times [G_1] \times [G_2])$  où la concentration en  $5 \supset G_1 G_2$  est estimée à 95 % et celle de 5 à 5 %. Erreurs estimées à 15% ; [b] CISs mesurés à 298 K et définis selon  $\Delta\delta = \delta(G_{in}) - \delta(G_{libre})$ . Les positions  $\alpha$ ,  $\beta$  et  $\gamma$  sont définies sur le Schéma 2.9.

Des études RMN  $^1\text{H}$  ont également été menées dans d'autres solvants. Ainsi, le complexe ternaire  $5 \supset \text{PrNH}_3^+ \text{F}^-$  est stable en présence d'un solvant dissociant tel que l'acétonitrile. Dans un mélange  $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{CN}$  2:1, une constante apparente de l'ordre de  $4800 \text{ M}^{-2}$  a pu être

déterminée. Cette valeur modérée est à mettre relation avec le fait que le complexe  $5 \supset \text{PrNH}_3^+ \text{F}^-$  est en compétition avec le complexe  $5 \supset \text{CD}_3\text{CN}$ , largement favorisé dans ces conditions puisque l'acétonitrile est le solvant. Par contre, lorsque du  $\text{CD}_3\text{OD}$  est ajouté à une solution du complexe ternaire  $5 \supset \text{PrNH}_3^+ \text{F}^-$  dans le  $\text{CDCl}_3$ , seul 50 % du complexe subsiste en présence d'une modeste quantité de solvant protique, à savoir dans un mélange  $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$  12:1.

Comme dans le cas de la complexation de molécules neutres par le récepteur **5**, il est possible de provoquer la libération de la paire d'ions grâce à la protonation de l'azote apical du chapeau par ajout de  $\text{MeSO}_3\text{H}$  (Figure 2.26).

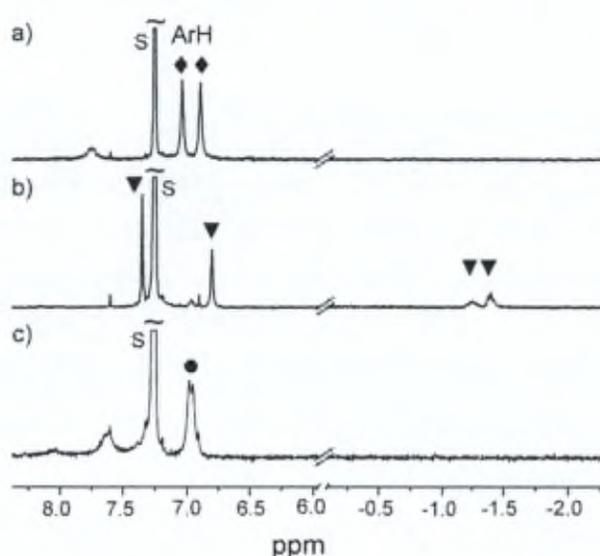


Figure 2.26. Spectres RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz, 298 K). a) **5** ; b) après ajout de 7 éq. de TBAF et 6 éq. de  $\text{PrNH}_3\text{Pic}$  ; c) après ajout de 17 éq. de  $\text{MeSO}_3\text{H}$ . ♦ : **5** ; ▼ :  $5 \supset \text{PrNH}_3^+ \text{F}^-$  ; ● :  $5 \cdot \text{H}^+$ . S : solvant.

Concernant la conformation adoptée par le calixarène, les conclusions déduites des études RMN ont également été confirmées par modélisation<sup>136,137</sup> de la structure de  $5 \supset \text{PrNH}_3^+ \text{F}^-$  (Figure 2.27). En effet, la courte distance calculée entre le fluorure et l'azote chargé de l'ammonium ( $d_{\text{N}^+ \dots \text{F}^-} = 2,09 \text{ \AA}$ ) atteste de la forte interaction électrostatique au niveau de la paire d'ions. L'ammonium est également stabilisé par des interactions  $\text{CH}-\pi$  avec les noyaux aromatiques du calix[6]arène ( $d_{\text{C} \dots \text{C}=\text{C}} = \text{ca. } 3,7 \text{ \AA}$ ). En plus de la forte interaction avec le cation, la modélisation montre que le fluorure est lié par interactions hydrogène aux trois groupements amide convergents donneurs de liaisons hydrogène ( $d_{\text{Namide} \dots \text{F}^-} = \text{ca. } 2,94 \text{ \AA}$ ).



	Distance D <sup>⋯</sup> A Å	Angle D-H <sup>⋯</sup> A
	2,82	144,2 °
N <sub>hôte</sub> -F <sup>-</sup>	3,08	155,4 °
	2,91	164,0 °
O <sub>hôte</sub> -N <sup>+</sup>	3,16	119,3 °
N <sup>+</sup> -F <sup>-</sup>	2,09	-

Figure 2.27. Structure du complexe  $5\supset\text{PrNH}_3^+\text{F}^-$  obtenue par modélisation. A l'exception de ceux impliqués dans des interactions hydrogène, les hydrogènes ont été omis pour plus de clarté. Le récepteur est représenté en mode "capped sticks" et les molécules invitées sont représentées en mode "spacefill".

Des études similaires ont été menées sur les composés **6** et **B7** mais elles se sont révélées nettement moins fructueuses. En effet, dans le cas du composé **6**, aucune inclusion d'ammoniums primaires n'a pu être observée et cela en absence ou en présence d'un anion (F<sup>-</sup> ou Cl<sup>-</sup>). Dans le cas du composé **B7**, l'inclusion du *n*-propylammonium a pu être mise en évidence en présence de fluorure mais l'équilibre n'est pas totalement déplacé vers la formation du complexe ternaire  $\text{B7}\supset\text{PrNH}_3^+\text{F}^-$  et cela même après ajout d'un large excès de  $\text{PrNH}_3^+\text{Pic}^-$  (16 éq.) et de  $\text{TBA}^+\text{F}^-$  (16 éq.). La constante de complexation  $\beta_2$  est estimée à  $1665 \text{ M}^{-2}$ .<sup>149</sup> Ce complexe est également observé dans un mélange  $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{CN}$  2:1 et la constante de complexation  $\beta_2$  est de l'ordre de  $500 \text{ M}^{-2}$ .<sup>149</sup>

Les résultats obtenus avec les paires d'ions de contact de type  $\text{RNH}_3^+\text{F}^-$  mettent une nouvelle fois en évidence que les caractéristiques structurales du composé **5** lui confèrent des propriétés réceptrices remarquables.

### 3.3.1.2. Cas des ammoniums primaires à longue chaîne (*R* = Hex, Dopa<sup>150</sup> ou Trypt<sup>150</sup>)

Dans le cas des *p-t*Bucalix[6]arènes, l'inclusion d'invités possédant une chaîne alkyle supérieure au propyle est généralement exclus du fait que les groupements *t*Bu ferment l'entrée du grand col lorsque le calix[6]arène adopte une conformation aplatie.

<sup>149</sup> Cette constante a été calculée à 298 K et définie selon  $\beta_2 = [\text{B7}\supset\text{PrNH}_3^+\text{F}^-]/[\text{B7}]\times[\text{PrNH}_3^+]\times[\text{F}^-]$ . L'erreur est estimée à  $\pm 15\%$ .

<sup>150</sup> Dopa signifie 3,4-O-diméthyl-dopamine et Trypt signifie tryptamine.

Néanmoins, le complexe ternaire  $5 \supset \text{HexNH}_3^+ \text{F}^-$  a été observé par RMN  $^1\text{H}$  dans le  $\text{CDCl}_3$  en ajoutant du picrate d'hexylammonium et du fluorure de tétra-*n*-butylammonium au récepteur **5** (Figure 2.28). Dans le cas du complexe  $5 \supset \text{HexNH}_3^+ \text{F}^-$ , le coût énergétique dû à l'écartement de l'axe  $C_3$  des groupements *t*Bu est largement compensé par la forte interaction électrostatique au niveau de la paire d'ions de contact. Cependant, l'équilibre n'a pas été totalement déplacé et cela même après ajout d'un large excès de ces deux sels (i.e. 70 éq). De ce fait, deux signatures RMN distinctes sont observées sur le spectre RMN  $^1\text{H}$  (Figure 2.28) : l'une correspond au complexe  $5 \supset \text{HexNH}_3^+ \text{F}^-$  et l'autre peut être identifiée comme une signature moyennée de deux espèces, **5** et  $5 \supset \text{F}^-$ , en échange rapide à l'échelle de temps spectrale. Il est à signaler que l'équilibre entre les espèces **5** et  $5 \supset \text{F}^-$  est fortement déplacé vers le récepteur **5** seul. Le complexe  $5 \supset \text{HexNH}_3^+ \text{F}^-$  a été caractérisé par RMN 2D et une expérience COSY a permis d'identifier les protons alkyle de l'ammonium inclus au sein de la cavité (Figure 2.28, inset).

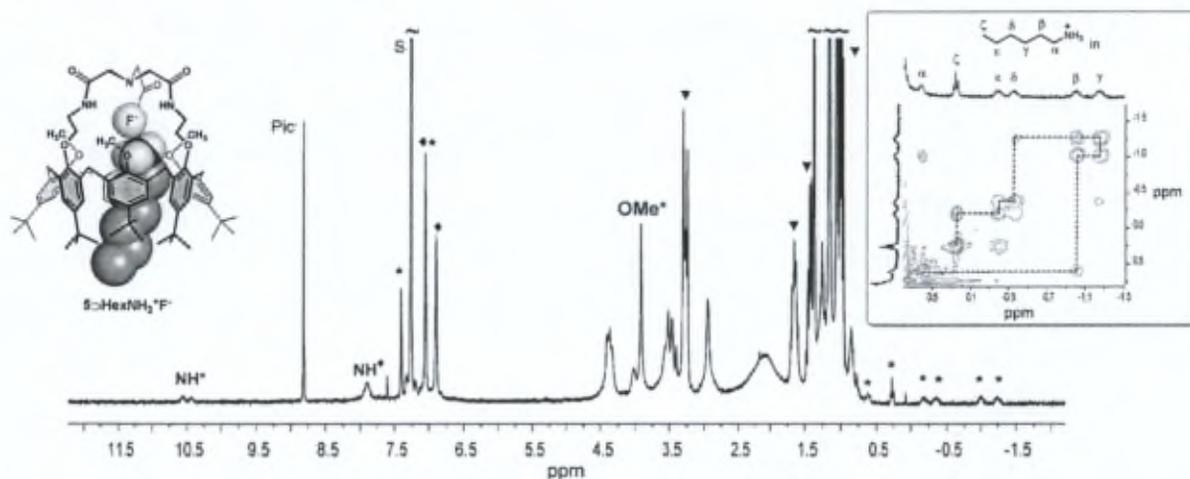


Figure 2.28. Spectre RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz, 298 K) après ajout de 3,5 éq. de TBAF et 3,5 éq. de  $\text{HexNH}_3\text{Pic}$  à une solution du récepteur **5**. \* :  $5 \supset \text{HexNH}_3^+ \text{F}^-$  ; ◆ : spectre moyenné de **5** et  $5 \supset \text{F}^-$  ; ▼ :  $\text{TBA}^+$  ; S : solvant. Inset : zone des champs forts du spectre COSY ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz, 298 K).

L'inclusion d'un ammonium primaire à longue chaîne linéaire modifie la conformation adoptée par le calixarène par rapport aux ammoniums à chaîne plus courte. Ceci se traduit par un blindage moins important du proton aromatique dit " $\text{ArH}_{\text{in}}$ " alors que le déplacement chimique du signal du proton aromatique dit " $\text{ArH}_{\text{out}}$ " est quasi-identique dans tous les cas (Tableau 2.9). Ce plus faible écartement des protons aromatiques dans le cas du complexe  $5 \supset \text{HexNH}_3^+ \text{F}^-$  indique que la conformation cône est moins aplatie que dans le cas des complexes  $5 \supset \text{EtNH}_3^+ \text{F}^-$  et  $5 \supset \text{PrNH}_3^+ \text{F}^-$ . La cavité du calixarène est donc ouverte permettant ainsi à la chaîne alkyle de sortir de la cavité.

Tableau 2.9. Déplacement chimique  $\delta$  (ppm) de certains signaux d'intérêt de  $5\text{D}G_1G_2$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz, 298K).

$5\text{D}G_1G_2$	$\delta$ (ppm)			
	$\text{ArH}_{\text{out}}$	$\text{ArH}_{\text{in}}$	OMe	CONH
$5\text{DEtNH}_3^+\text{F}^-$	7,30	6,68	3,82	9,54
$5\text{DPrNH}_3^+\text{F}^-$	7,34	6,80	3,84	9,80
$5\text{DHexNH}_3^+\text{F}^-$	7,40	7,05	3,91	10,50

De plus, le signal des protons CONH est plus déblindé dans le cas du complexe  $5\text{DHexNH}_3^+\text{F}^-$  ce qui suggère que l'interaction hydrogène entre ces protons et le fluorure est plus forte (Tableau 2.9). Ceci semble donc indiquer que l'orientation différente de cette unité aromatique a également une influence sur le chapeau en rapprochant les fonctions amide de l'axe  $C_3$  de la molécule et permettant une meilleure complexation de l'anion fluorure.

Une constante de  $1550 \text{ M}^{-2}$  a été déterminée en négligeant la faible complexation du récepteur **5** avec le fluorure. Cette constante est beaucoup plus faible que celles calculées dans le cas de  $\text{EtNH}_3^+$  ou du  $\text{PrNH}_3^+$ .

On peut observer que le blindage des protons de l'invité les plus éloignés de la fonction ammonium est moins important que celui des protons de l'invité à proximité de la fonction ammonium (Tableau 2.10). Ceci indique que ces protons subissent moins l'effet des cônes d'anisotropie des unités aromatiques.

Tableau 2.10. Constante de complexation  $\beta_2$  et CISs de la paire d'ions  $\text{HexNH}_3^+\text{F}^-$  complexée.

$5\text{DHexNH}_3^+\text{F}^-$ dans $\text{CDCl}_3$						
$\beta_2$ (en $\text{M}^{-2}$ ) <sup>[a]</sup>	CIS(ppm) <sup>[b]</sup>					
	$\alpha$	$\beta$	$\gamma$	$\delta$	$\epsilon$	$\zeta$
1550	-2,13	-2,58	-2,69	-1,63	-1,48	-0,60

[a] Constante d'association déterminée à 298 K et définie selon  $\beta_2 = ([5\text{D}G_1G_2])/([5] \times [G_1] \times [G_2])$ . Erreurs estimées à  $\pm 15\%$ ; [b] CIS mesurés à 298 K et définis selon  $\Delta\delta = \delta(\text{G}_{\text{in}}) - \delta(\text{G}_{\text{libre}})$ . Les positions  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ ,  $\epsilon$  et  $\zeta$  sont définies sur le Schéma 2.9

Toutes ces observations montrent la capacité de ce récepteur à s'adapter à la taille de l'invité. Ainsi, l'*endo*-complexation des différentes paires d'ions ( $\text{RNH}_3^+\text{F}^-$ ) met en évidence un remarquable phénomène d'adaptation induite de la structure calixarénique grâce à sa haute flexibilité.

Par contre, la complexation de sels de fluorure dérivés de 3,4-O-diméthyl-dopamine ou tryptamine n'a pas été observée et cela même en présence d'un large excès d'invités. Ceci révèle donc un contrôle de la sélectivité assuré par la cavité du récepteur.

### 3.3.2. Complexation de paires d'ions de contact de type $R_2NH_2^+F^-$ et $R_4N^+F^-$

La complexation d'ammoniums secondaire et quaternaire a ensuite été étudiée par RMN  $^1H$  dans le  $CDCl_3$ .

Pour le récepteur **5**, comme dans le cas des ammoniums primaires, l'inclusion d'ammoniums secondaire ou quaternaire au sein de la cavité n'est pas observée lors de l'ajout de sels de picrate ( $Me_2NH_2^+Pic^-$  et  $TMA^+Pic^-$ ). Par contre, l'ajout consécutif de fluorure de tétra-*n*-butylammonium  $TBA^+F^-$  entraîne la formation des *endo*-complexes  $5\supset Me_2NH_2^+F^-$  et  $5\supset TMA^+F^-$ . Cela montre que la complexation d'ammoniums n'est pas possible avec un anion peu coordinant comme le picrate et confirme le processus coopératif décrit précédemment avec, comme seul partenaire anionique, l'anion fluorure.

Tout comme dans le cas du complexe  $5\supset PrNH_3^+F^-$ , des études RMN 2D (HMBC) ont été réalisées afin de déterminer la conformation adoptée par le calixarène. Le spectre HMBC du complexe  $5\supset TMA^+F^-$  montre un couplage scalaire  $^3J$  entre le carbone quaternaire portant le groupement OMe et le proton aromatique le plus déblindé (Figure 2.29). Ceci confirme que, comme dans le cas des paires d'ions de contact de type  $RNH_3^+F^-$ , l'inclusion d'un ammonium quaternaire en présence de fluorure ( $TMA^+F^-$ ) induit une conformation cône aplatie du calixarène avec les groupements *t*Bu des unités anisole orientés vers l'extérieur de la cavité (cf structure Figure 2.29).

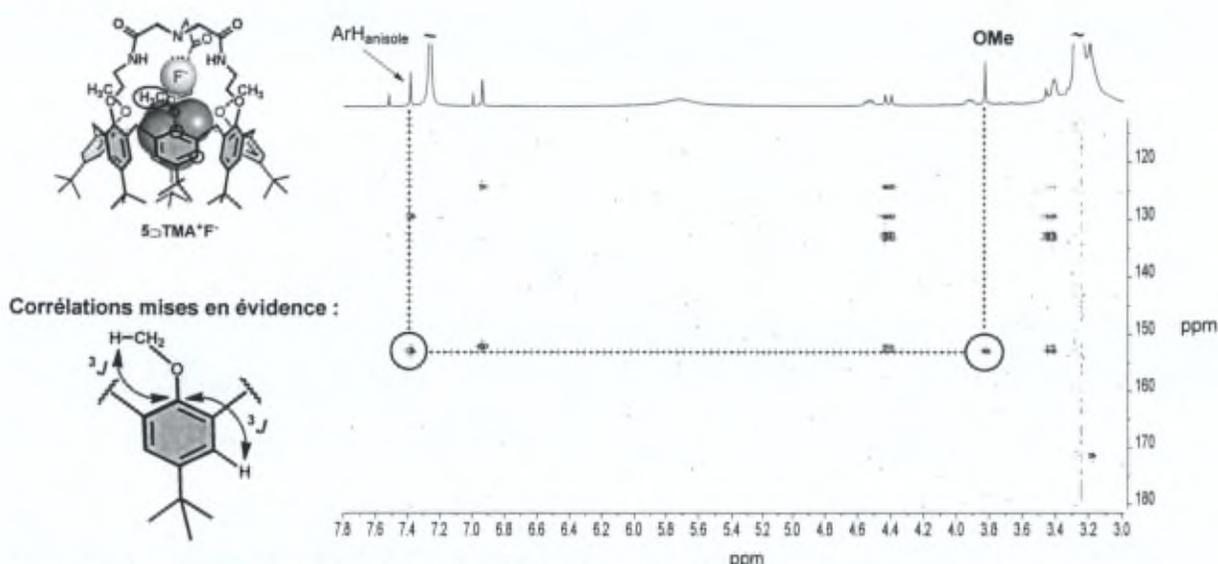


Figure 2.29. Spectre HMBC ( $CDCl_3$ , 400 MHz, 298 K) de  $5\supset TMA^+F^-$ .

De la même manière que pour les paires d'ions de contact de type  $\text{RNH}_3^+\text{F}^-$ , des constantes de complexation minorées ont été déterminées ; elles sont respectivement de  $4,9 \times 10^4 \text{ M}^{-2}$  pour le complexe  $5\text{DMe}_2\text{NH}_2^+\text{F}^-$  et de  $3,2 \times 10^5 \text{ M}^{-2}$  pour le complexe  $5\text{DTMA}^+\text{F}^-$  (Tableau 2.11). Dans les deux cas, les CISs indiquent une inclusion de l'ammonium au sein de la cavité.

Tableau 2.11. Constantes de complexation et CISs de  $5\text{DG}_1\text{G}_2$

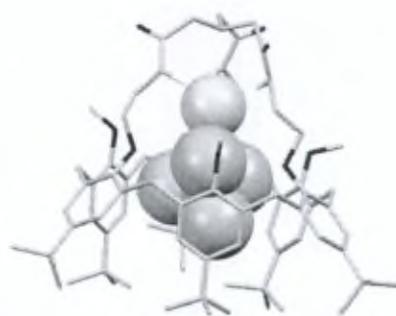
Paire d'ions $\text{G}_1\text{G}_2$	$5\text{DG}_1\text{G}_2$ dans $\text{CDCl}_3$	
	$\beta_2$ (en $\text{M}^{-2}$ ) <sup>[a]</sup>	CIS (ppm) <sup>[b]</sup> $\alpha$
$\text{Me}_2\text{NH}_2\text{F}$	$> 4,9 \times 10^4$	-2,55
TMAF	$> 3,2 \times 10^5$	-2,54

[a] Constantes d'association minorées déterminées à 298 K et définies selon  $K > ([5\text{DG}_1\text{G}_2])/([5] \times [\text{G}_1] \times [\text{G}_2])$  où la concentration en  $5\text{DG}_1\text{G}_2$  est estimée à 95 % et celle de  $5$  à 5 % ; [b] CIS mesurés à 298 K et définis selon  $\Delta\delta = \delta(\text{G}_m) - \delta(\text{G}_{\text{libre}})$ . Les positions  $\alpha$  sont définies sur le Schéma 2.10.

Il est à noter que, dans le cas du complexe  $5\text{DTMA}^+\text{F}^-$ , le déplacement chimique des protons amide est nettement plus important que dans le cas des autres complexes ( $\delta_{\text{NH}} = 12,34$  ppm, 9,66 ppm, 9,73 ppm, 10,50 ppm et  $\sim 9,79$  ppm, pour  $5\text{DTMA}^+\text{F}^-$ ,  $5\text{DEtNH}_3^+\text{F}^-$ ,  $5\text{DPrNH}_3^+\text{F}^-$ ,  $5\text{DHexNH}_3^+\text{F}^-$  et  $5\text{DMe}_2\text{NH}_2^+\text{F}^-$  respectivement). Ceci est compatible avec une forte interaction de ces protons avec le fluorure permettant ainsi de le stabiliser et de contrebalancer la plus faible interaction électrostatique entre l'anion et l'ammonium quaternaire. En effet, pour des raisons stériques, la distance entre les deux partenaires de la paire d'ions de contact, c'est-à-dire le fluorure et l'azote chargé de l'ammonium quaternaire, est *a priori* plus grande que dans le cas d'un ammonium primaire.

Comme décrit précédemment, dans le cas du complexe  $5\text{DTMA}^+\text{F}^-$ , il est également possible de provoquer la libération de la paire d'ions grâce à la protonation de l'azote apical du chapeau par ajout d'un excès de  $\text{MeSO}_3\text{H}$  (4éq.).

L'interaction plus importante entre les fluorure et les fonctions amide dans le cas de  $5\text{DTMA}^+\text{F}^-$  est confirmé par la modélisation obtenue<sup>136,137</sup> pour ce complexe. En effet, la distance  $\text{N}^+\cdots\text{F}^-$  calculée est de 3,64 Å contre 2,09 Å pour le complexe  $5\text{DPrNH}_3^+\text{F}^-$  (Figure 2.30). De plus, la modélisation du complexe  $5\text{DTMA}^+\text{F}^-$  montre l'inclusion du  $\text{TMA}^+$  au cœur de la cavité, ce qui est compatible avec la valeur du CIS du méthyle de l'ammonium obtenue par spectroscopie RMN  $^1\text{H}$  ( $\Delta\delta_{\text{TMA}^+} = -2,54$  ppm).



	Distance D...A	Angle D-H...A
	2,86	151,1 °
$N_{\text{hôte}}-F^-$	3,07	151,6 °
	2,86	153,4 °
$N^+-F^-$	3,64	-

Figure 2.30. Modélisation du complexe  $5-TMA^+F^-$ . A l'exception de ceux impliqués dans des interactions hydrogène, les hydrogènes ont été omis pour plus de clarté. Le récepteur est représenté en mode "capped sticks" et les molécules invitées sont représentées en mode "spacefill".

L'ensemble des résultats obtenus lors des études de complexation de paires d'ions met en évidence les propriétés hôte-invité remarquables du récepteur **5** puisque :

- Contrairement aux autres récepteurs déjà synthétisés au LCO, seul **l'anion fluorure** peut être *endo*-complexé au niveau du chapeau.
- De plus, la proximité des deux sites de complexation permet la reconnaissance de **la paire d'ions de contact** qui est reconnu par le récepteur **5**.

Ainsi, ce récepteur s'est révélé être hautement sélectif aux paires d'ions de type Ammonium $^+F^-$  puisque seule la complexation de la paire d'ions de contact avec le fluorure comme partenaire anionique est observée. Cette remarquable sélectivité est clairement due à la petite taille du site de reconnaissance formé par les groupements CONH convergents du chapeau cryptamide.

Ce composé se révèle donc être un récepteur hétéroditopique capable de reconnaître des paires d'ions de contact grâce à un processus coopératif (Schéma 2.10). La première étape consiste en la complexation de l'anion qui induit un changement conformationnel du calixarène qui préorganise la cavité. La seconde étape correspond à l'inclusion de l'ammonium au sein de la cavité ce qui engendre l'expulsion des groupements OMe à l'extérieur.

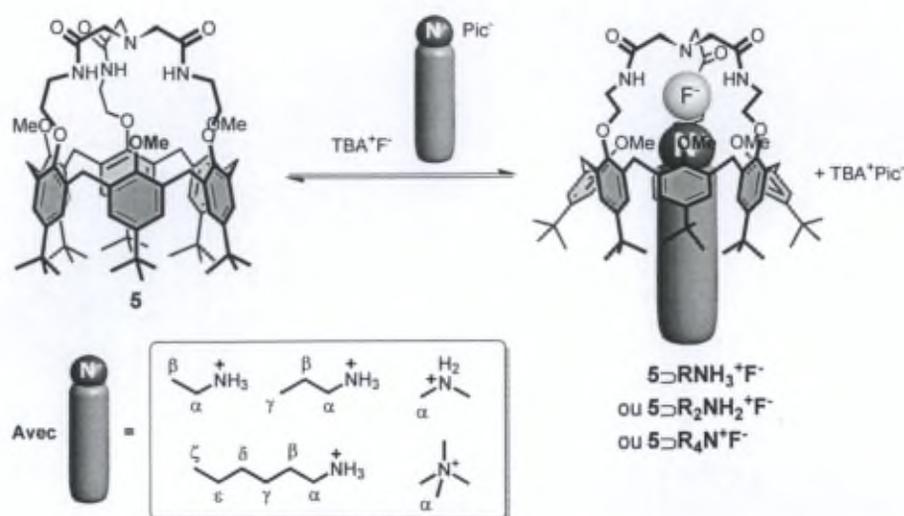


Schéma 2.10. Propriétés hôte-invité du calix[6]cryptamide **5** vis-à-vis des paires d'ions de contact.

Enfin, même si le composé **6** ne présente aucune affinité pour les paires d'ions de contact de type  $RNH_3^+ F^-$ , ce récepteur a été mis en présence d'ammonium quaternaire ( $TMA^+$ ) en absence et en présence d'anion fluorure. De manière surprenante, dans ce cas-ci, la complexation d'ammonium quaternaire ( $TMA^+$ ) a pu être mise en évidence en absence d'anion dans le  $CDCl_3$ . En effet, contrairement au récepteur **5**, l'ajout de  $TMA^+$  associé à un anion peu coordinant ( $Pic^-$  ou  $BARF^{-151}$ ) entraîne la formation quantitative d'une nouvelle espèce de symétrie  $C_{3v}$  correspondant à  $6 \supset TMA^+$  (Figure 2.31). Par contre, l'ajout consécutif de TBAF n'entraîne aucune modification du spectre RMN  $^1H$ . Le récepteur **6** est donc capable de reconnaître le tétraméthylammonium sans l'anion fluorure.

Le complexe  $6 \supset TMA^+$  présente une conformation cône aplatie où les groupements OMe sont orientés vers l'extérieur de la cavité ( $\delta_{OMe} = 4,00$  ppm) ainsi qu'un signal à 0,74 ppm correspondant à l'inclusion d'un équivalent de  $TMA^+$  ( $CIS_{TMA^+} = -2,70$  ppm). Lors de la complexation du  $TMA^+$ , les protons CONH subissent un important blindage ( $\Delta\delta_{NH} = -0,86$  ppm). Ceci confirme que ces protons ne sont pas engagés dans une liaison hydrogène. La complexation du  $TMA^+$  est en échange lent à l'échelle de temps spectrale et une constante d'association minorée de  $69500 M^{-1}$  a été déterminée.<sup>152</sup>

<sup>151</sup> BARF signifie tétrakis[3,5-bis(trifluorométhyl)phényl]borate.

<sup>152</sup> Cette constante a été calculée à 298 K et définie selon  $K > [6 \supset TMA^+]/[6] \times [TMA^+]$ . L'erreur est estimée à  $\pm 15\%$ .

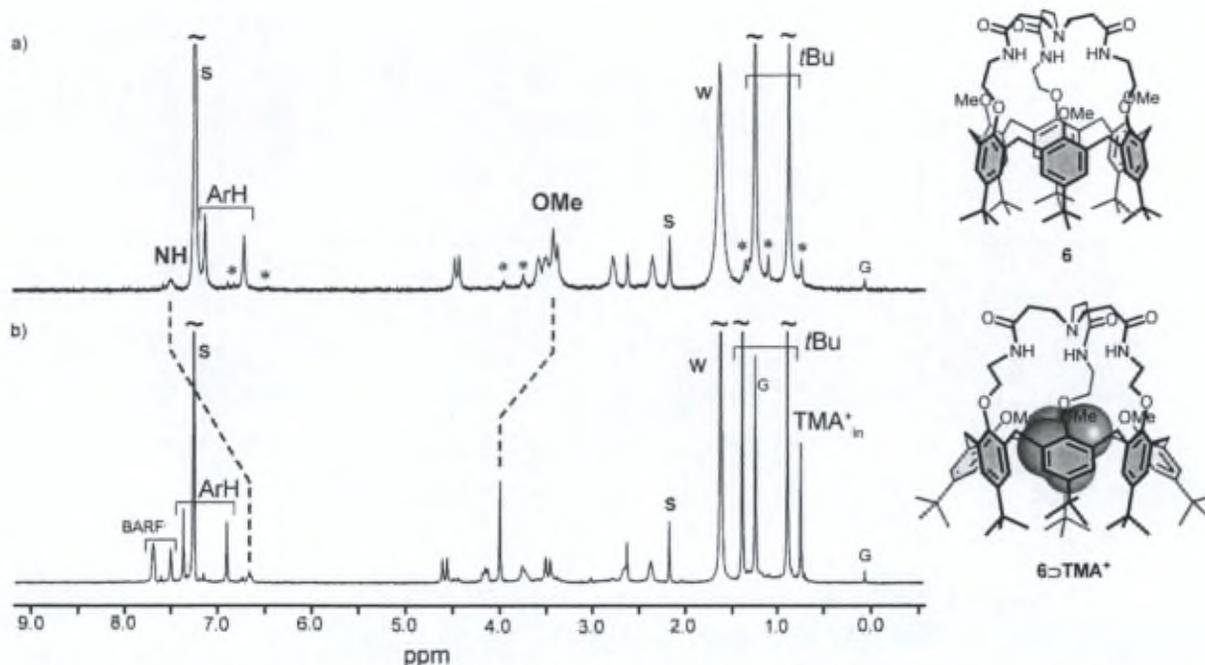


Figure 2.31. Spectres RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz, 298 K) de : a) **6** ; b) **6>TMA<sup>+</sup>** obtenu après ajout de 1,1 éq. de TMABARF. \* : conformation minoritaire. S : solvant ; w : eau ; G : graisse.

Ces résultats mettent en évidence un mode de reconnaissance différent pour le récepteur **6**.

La complexation du  $\text{TMA}^+$  par le composé **6** a également été observée en présence d'un large excès de  $\text{CD}_3\text{OD}$ . En effet, dans un mélange  $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$  3:2, la formation quasi-quantitative du complexe **6>TMA<sup>+</sup>** est obtenue après ajout de 7,5 éq. de TMABARF (Figure 2.32). Le complexe **6>TMA<sup>+</sup>** présente un spectre RMN  $^1\text{H}$  quasi-identique à celui relevé dans le  $\text{CDCl}_3$  ( $\text{CIS}_{\text{TMA}^+} = -2,43$  ppm). Dans ce mélange de solvants, la complexation de l'ammonium est également en échange lent à l'échelle de temps spectrale et une constante d'association de  $350 \text{ M}^{-1}$  a pu être calculée.<sup>152</sup>

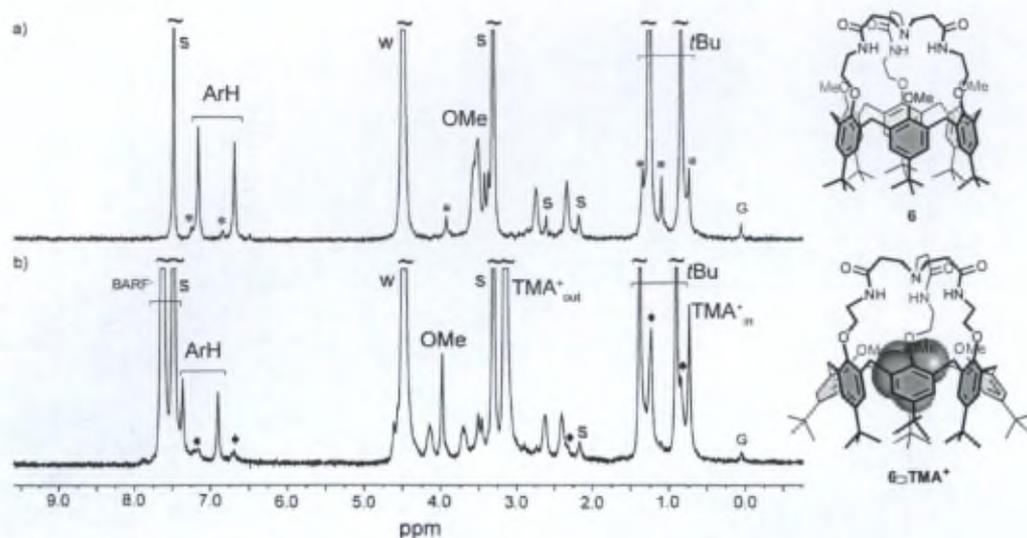


Figure 2.32. Spectres RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$  3:2, 300 MHz, 298 K) de a) **6** ; b) + TMABARF (7,5 éq.). \* : espèce minoritaire ; ♦ : récepteur **6**. S : solvant ; w : eau ; G : graisse.

Comme dans le cas du récepteur **5**, les propriétés réceptrices du composé **6** peuvent être modulées par ajout d'acide. En effet, l'ajout progressif de  $\text{MeSO}_3\text{H}$  au complexe  $\mathbf{6} \supset \text{TMA}^+$  entraîne la formation de l'espèce  $\mathbf{6} \cdot \text{H}^+$ . L'ajout consécutif de base permet de restaurer le complexe  $\mathbf{6} \supset \text{TMA}^+$ . L'inclusion de l'ammonium peut donc être contrôlée par un stimulus externe, à savoir l'ajout d'acide ou de base.

### 3.3.3. Mise en évidence de l'effet du fluorure sur les protons CONH du composé **5**

Des études plus poussées ont été menées par RMN  $^1\text{H}$  et  $^{19}\text{F}$  afin de mettre en évidence l'effet du fluorure sur les protons CONH du composé **5**. En effet, nous avons vu précédemment que, dans le cas de la complexation du fluorure seul et de la complexation de la paire d'ions ( $\text{RNH}_3^+\text{F}^-$  et  $\text{R}_4\text{N}^+\text{F}^-$ ), le signal des NH amide possède une signature complexe (Figure 2.33).

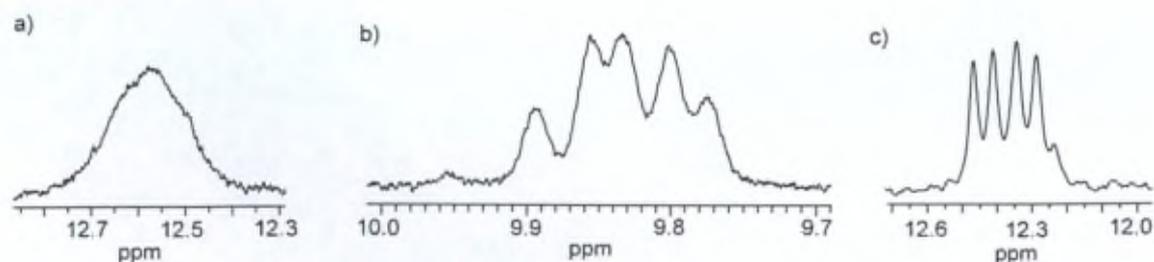


Figure 2.33. Spectres RMN  $^1\text{H}$  de la région des NH amide dans le  $\text{CDCl}_3$ , a) complexe  $\mathbf{5} \supset \text{F}^-$  (600 MHz, 243 K) ; b) du complexe  $\mathbf{5} \supset \text{PrNH}_3^+\text{F}^-$  (600 MHz, 243 K) ; c) du complexe  $\mathbf{5} \supset \text{TMA}^+\text{F}^-$  (400 MHz, 298 K).

Le cas du complexe ternaire  $5\text{-}>\text{TMA}^+\text{F}^-$  a été étudié plus en détails (Figure 2.34). Premièrement, le signal des protons amide présente une signature compliquée qui est simplifiée en trois singulets lorsque le spectre RMN  $^1\text{H}$  est relevé avec un découplage  $^{19}\text{F}$  (Figure 2.34a et b). De même, le spectre RMN  $^{19}\text{F}$  de ce complexe montre une série de multiplets et un singulet aux alentours de -90 ppm (Figure 2.34e) qui se transforment en quatre singulets lorsque le spectre est relevé avec un découplage  $^1\text{H}$  (Figure 2.34f). Ces expériences révèlent donc un couplage scalaire entre les N-H amide et le fluorure et confirment que l'anion est localisé entre les protons N-H du chapeau cryptamide.

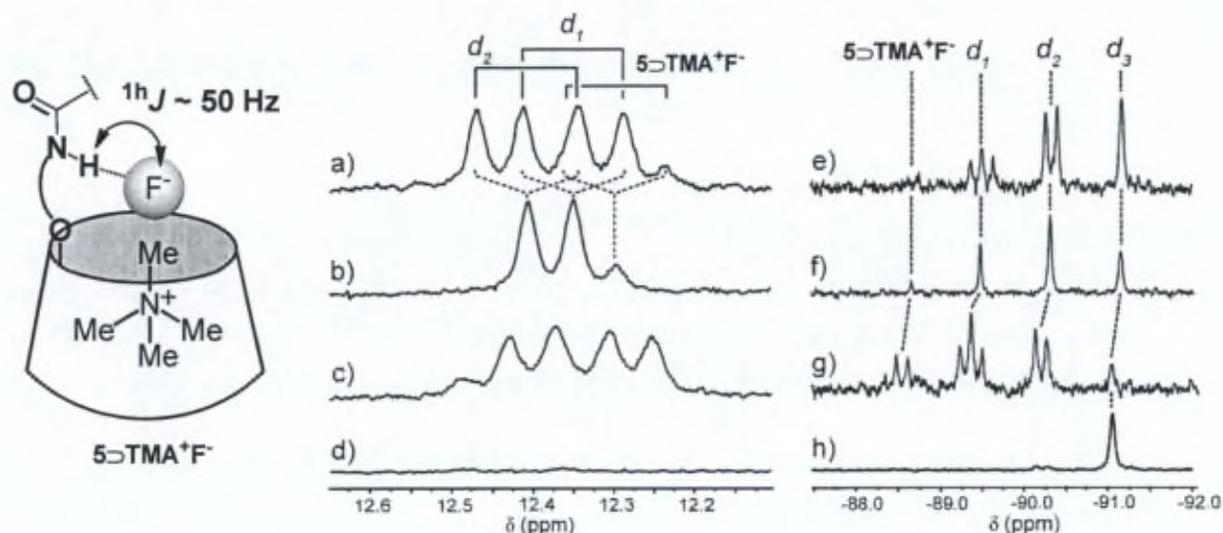


Figure 2.34. Spectres RMN (298 K) du complexe  $5\text{-}>\text{TMA}^+\text{F}^-$  dans le  $\text{CDCl}_3$ : a) spectre RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz) de la région des NH amide ; b) spectre RMN  $^1\text{H}$  découplé  $^{19}\text{F}$  (400 MHz) de la région des NH amide ; c) après addition d'environ 100 éq. de MeOH ; d) après 16 h ; e) spectre RMN  $^{19}\text{F}$  (376 MHz) ; f) spectre RMN  $^{19}\text{F}$  découplé  $^1\text{H}$  (376 MHz) ; g) après addition d'environ 100 éq. de MeOH ; h) après 16h.  $d_1$ ,  $d_2$  et  $d_3$  font référence à  $5\text{-}>\text{TMA}^+\text{F}^-d_1$ ,  $5\text{-}>\text{TMA}^+\text{F}^-d_2$  et  $5\text{-}>\text{TMA}^+\text{F}^-d_3$  respectivement.

De plus, les signatures complexes observées, pour les protons NH amide (Figure 2.34a) d'une part et pour le fluorure complexé (Figure 2.34e) d'autre part, peuvent être attribuées sans ambiguïté à une deutériation partielle des protons amide. En solution, ces protons labiles peuvent être échangés par un deutérium provenant de la décomposition du  $\text{CDCl}_3$ . En effet, en présence de dioxygène, le chloroforme se décompose et libère de l'acide chlorhydrique (Schéma 2.11).



Schéma 2.11. Décomposition du chloroforme ( $\text{CDCl}_3$ ) à la lumière en présence de dioxygène.

Le processus de deutériation des fonctions amide est facilité par le fluorure, anion relativement basique (Schéma 2.12).

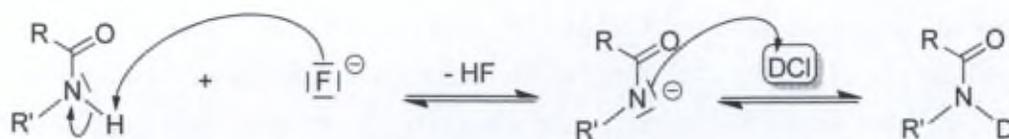


Schéma 2.12. Deutérioration des fonctions amide en présence de fluorure.

Ce processus de deutérioration de récepteurs amide, facilité par la présence du fluorure, a déjà été reporté dans la littérature notamment par Bowman-James *et al.* Dans le cas du complexe  $5\supset\text{TMA}^+\text{F}^-$ , nous sommes donc en présence de quatre espèces : le complexe  $5\supset\text{TMA}^+\text{F}^-$  non deutérié et les complexes mono-, di- et tri-deutériés nommés respectivement  $5\supset\text{TMA}^+\text{F}^-d_1$ ,  $5\supset\text{TMA}^+\text{F}^-d_2$  et  $5\supset\text{TMA}^+\text{F}^-d_3$ . Les attributions des différents complexes sont indiquées sur la Figure 2.34.

Cette rationalisation a été confirmée lors de l'ajout de MeOH (environ 100 éq.) où l'on observe, dans tous les cas (spectres  $^1\text{H}$  et  $^{19}\text{F}$ ), une diminution des signaux correspondant aux espèces les plus deutériées au profit des espèces les moins deutériées (Figure 2.34c et g). Après 16 h, on observe une quasi-totale disparition du signal des NH amide en RMN  $^1\text{H}$  et un seul signal en RMN  $^{19}\text{F}$  correspondant à l'espèce totalement deutériée  $5\supset\text{TMA}^+\text{F}^-d_3$ .

Le couplage scalaire  $^1\text{h}J$  mesuré à 298 K entre les protons NH amide et le fluorure est de l'ordre de 50 Hz pour le complexe  $5\supset\text{TMA}^+\text{F}^-$  ; cette valeur est en accord avec les valeurs rapportées dans la littérature pour les calix[4]pyrroles ou les récepteurs poly-amide.<sup>153</sup> La constante de couplage étant inversement proportionnelle à la distance, cette importante constante de couplage indique une grande proximité du fluorure avec les protons NH des fonctions amide et atteste donc de la très forte interaction hydrogène entre eux.

De la même manière, des études RMN  $^1\text{H}$  et  $^{19}\text{F}$  ont été réalisées sur le complexe  $5\supset\text{PrNH}_3^+\text{F}^-$  dans le  $\text{CDCl}_3$  à  $-30\text{ }^\circ\text{C}$  et dans un mélange  $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{CN}$  2:1 à différentes températures. Le couplage scalaire  $^1\text{h}J$  entre le fluorure et les protons amide a également été mis en évidence (Figure 2.35 dans le  $\text{CDCl}_3$ ) ; dans ce cas-ci, il est de l'ordre de 30 Hz ce qui confirme que l'interaction des protons amide avec l'anion est moins importante que dans le cas du complexe  $5\supset\text{TMA}^+\text{F}^-$ . De plus, un couplage entre le fluorure et le propylammonium (aussi bien libre qu'inclus) de l'ordre de 30 Hz est également mis en évidence. En effet, les protons de l'ammonium apparaissent sous forme de doublets sur le spectre  $^1\text{H}$  qui se simplifient en singulets lorsque le spectre  $^1\text{H}$  est relevé avec un découplage  $^{19}\text{F}$  (Figure 2.35a et b). Il est à noter que deux signaux différents apparaissent pour les protons  $\text{NH}_3^+$  de l'ammonium inclus ( $\delta = 6,31$  et  $7,04$  ppm ; ces signaux ont été attribués par une expérience COSY). Cette importante différence peut être attribuée à l'interaction hydrogène de l'un des

<sup>153</sup> S. Camiolo, P. A. Gale, *Chem. Commun.* **2000**, 1129-1130.

protons  $\text{NH}_3^+$  de l'ammonium inclus avec un oxygène du petit col. De même, les spectres RMN  $^{19}\text{F}$  présentent plusieurs multiplets correspondant au complexe  $5\text{PrNH}_3^+\text{F}^-$  partiellement deutérié qui se simplifient en singulets lorsque le spectre RMN  $^{19}\text{F}$  est relevé avec un découplage  $^1\text{H}$  (Figure 2.35c et d). Ainsi, quatre espèces peuvent être observées sur le spectre  $^{19}\text{F}$  (Figure 2.35c) dont un quintuplet identifié comme correspondant au complexe  $5\text{PrNH}_3^+\text{F}-d_2$ . Ce signal confirme l'interaction entre le fluorure et l'ammonium inclus, validant l'hypothèse de reconnaissance de paires d'ions de contact. Comme dans le cas du complexe  $5\text{PrTMA}^+\text{F}^-$ , les proportions de ces différentes espèces plus ou moins deutériées évoluent au cours du temps au profit des espèces les plus deutériées (Figure 2.35e et f).

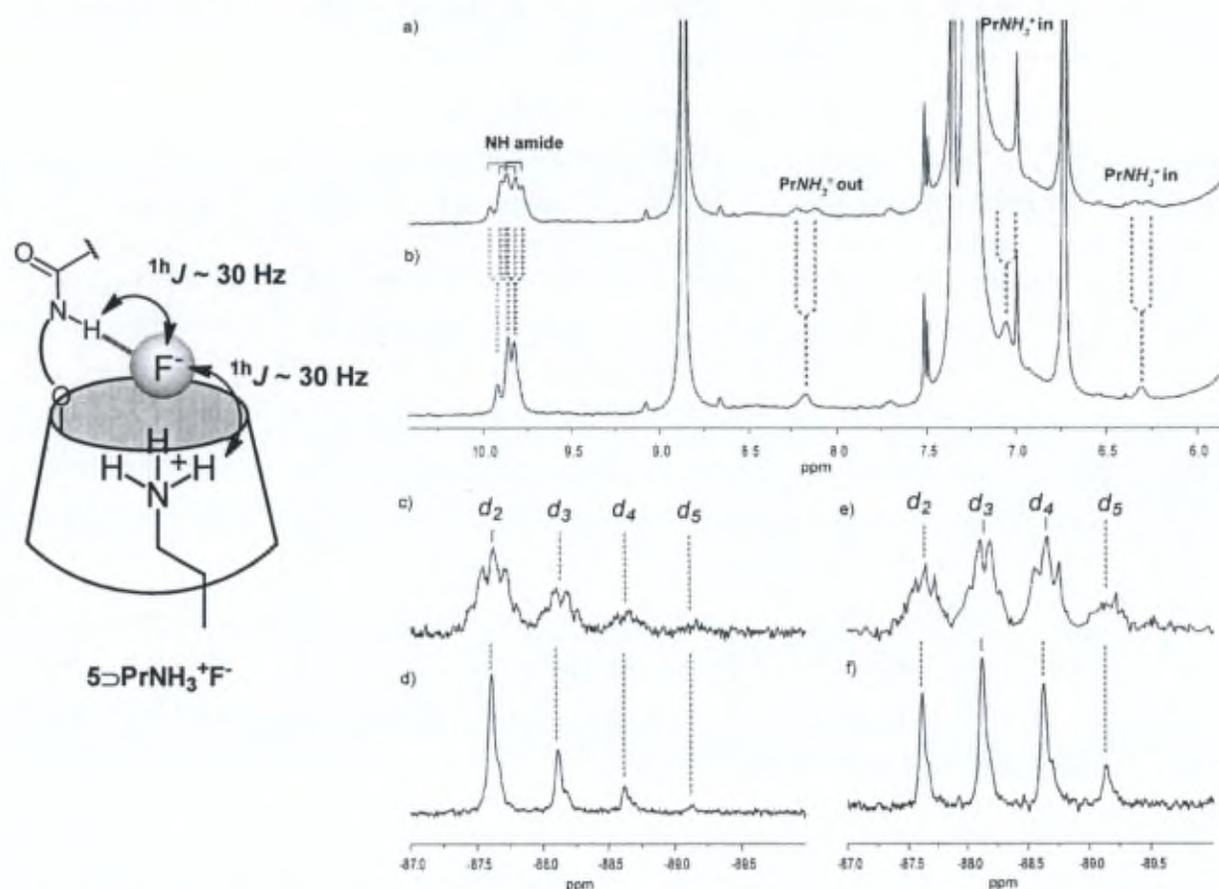


Figure 2.35. Spectres RMN (243 K) du complexe  $5\text{PrNH}_3^+\text{F}^-$  dans le  $\text{CDCl}_3$ . a) spectre RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz) ; b) spectre RMN  $^1\text{H}$  découplé  $^{19}\text{F}$  (400 MHz) ; c) spectre RMN  $^{19}\text{F}$  (376 MHz) ; d) spectre RMN  $^{19}\text{F}$  découplé  $^1\text{H}$  (376 MHz) ; e) spectre RMN  $^{19}\text{F}$  (376 MHz) après une nuit ; f) spectre RMN  $^{19}\text{F}$  découplé  $^1\text{H}$  (376 MHz) après une nuit.  $d_2$ ,  $d_3$ ,  $d_4$  et  $d_5$  sont référence à  $5\text{PrNH}_3^+\text{F}-d_2$ ,  $5\text{PrNH}_3^+\text{F}-d_3$ ,  $5\text{PrNH}_3^+\text{F}-d_4$  et  $5\text{PrNH}_3^+\text{F}-d_5$  respectivement.

Ces résultats mettent en évidence la présence de l'anion fluorure au niveau du chapeau et confirment que l'anion est reconnu par le récepteur grâce à l'établissement d'interactions hydrogène avec les fonctions amide du chapeau. De plus, l'interaction entre l'anion fluorure et

l'ammonium au sein de la cavité est clairement démontrée. Ceci confirme donc sans ambiguïté la complexation de paires d'ions de contact par le récepteur **5**.

## 4. Conclusion

En conclusion, deux nouveaux calix[6]cryptamides **5** et **6** ont été synthétisés avec succès via une réaction de macrocyclisation [1+1] avec de bons rendements. Malgré leur forte similarité structurale, ces composés présentent des propriétés de reconnaissance très différentes. En effet, le composé **6** ne présente que peu d'affinité pour les molécules neutres ou pour les anions (l'interaction avec le fluorure n'a pu être observée que par des études ESI-MS). Vis-à-vis des ammoniums, seul le tétraméthylammonium peut être inclus au sein du récepteur **6** mais la reconnaissance du cation ne se fait que par des interactions CH- $\pi$  avec la cavité aromatique sans que le site trisamide n'intervienne. La reconnaissance du TMA<sup>+</sup> peut cependant être contrôlée par un stimulus externe, à savoir la protonation du récepteur.

En revanche, le composé **5** s'est révélé être un récepteur hétéroditopique très polyvalent présentant des propriétés hôte-invité remarquables non seulement vis-à-vis des molécules neutres mais également envers les espèces chargées. Ces propriétés sont dues à la combinaison de deux sites distincts : un chapeau trisamide et une cavité hydrophobe capable d'inclure des invités organiques. Les caractéristiques communes à tous ces récepteurs sont :

- une proximité des deux sites de reconnaissance qui permet des processus coopératifs dans le cas de l'inclusion des paires d'ions de contact,
- une capacité à effectuer des processus d'adaptation induite ("*induced fit*") qui impliquent une importante réorganisation conformationnelle de la cavité,
- et un site de protonation potentiel au niveau du chapeau qui permet un contrôle acide-base des propriétés de complexation.

Cependant, comparativement aux autres récepteurs déjà étudiés au Laboratoire (calix[6]cryptamides **B1-5** et calix[6]crypturées **A50** et **A51**), le récepteur **5** possède un chapeau azacryptant plus petit et moins flexible. Cette différence structurale lui confère un effet chélate plus important vis-à-vis des anions et une meilleure préorganisation du site de reconnaissance formé par les trois fonctions amide convergentes.

Ainsi, le calix[6]cryptamide **5** possède plusieurs caractéristiques uniques :

- l'inclusion de molécules neutres est observée en présence d'une quantité appréciable de solvants protiques,
- le fluorure est le seul anion qui peut être encapsulé dans la petite poche délimitée par les fonctions amide convergentes du chapeau,

- un ammonium n'est détecté dans la cavité que lorsque le fluorure est présent dans le chapeau.

A notre connaissance, le calix[6]cryptamide **5** est le premier récepteur présentant une telle sélectivité pour les paires d'ions de contact avec le fluorure comme partenaire anionique.

Enfin, la protonation du chapeau aboutit à la formation du récepteur **5.H<sup>+</sup>**. Le récepteur ainsi chargé positivement ne présente aucune affinité pour les molécules neutres ou chargées. Ce comportement contraste avec celui observé pour la plupart des récepteurs déjà décrits comme le calix[6]crypturée **A50** où la protonation du chapeau augmente les propriétés de reconnaissance des molécules neutres. Cette différence de comportement peut être rationalisée par la formation d'une liaison hydrogène intramoléculaire au niveau du chapeau.

D'un point de vue biomimétique, le composé **5** peut être vu comme un récepteur qui possède :

- un site de reconnaissance préorganisé, protégé par un couloir hydrophobe pouvant s'adapter à la taille de l'invité par des processus d'adaptation induite,
- une régulation allostérique des processus de complexation où le proton  $\text{NH}^+$  peut être considéré comme un inhibiteur allostérique,
- une grande sélectivité basée sur la complémentarité électronique, géométrique et de taille avec l'invité.

Malgré les structures similaires des trois calix[6]cryptamides **5**, **6** et **B7**, seul le composé **5** s'est révélé être un récepteur polyvalent, présentant des propriétés hôte-invité remarquables aussi bien vis-à-vis des molécules neutres que chargées. Cette comparaison illustre comment de faibles différences structurales au niveau du site de reconnaissance peuvent modifier de manière drastique les propriétés de reconnaissance d'un récepteur.

**Chapitre III : Synthèse et étude de  
calix[6]cryptamides fonctionnalisés**

## 1. Objectifs

Les résultats présentés dans le chapitre précédent ont permis de valider la première étape de la voie de synthèse envisagée et ont montré que le calix[6]cryptamide **5** possédait des propriétés réceptrices remarquables. Nous avons donc ensuite envisagé d'introduire une ou plusieurs fonctionnalisations sur ce composé. Le composé **5** ne présentant pas de fonctions aisément accessibles pour une éventuelle fonctionnalisation, nous avons choisi de la réaliser avant l'étape de macrocyclisation. En effet, le récepteur **5** ne présente que peu de sites de fonctionnalisation puisqu'au niveau du chapeau, les fonctions amide ainsi que l'amine tertiaire ne peuvent être modifiées sans risquer d'altérer les propriétés de complexation du composé **5**. De même, la fonctionnalisation au niveau du petit col passerait par le retrait sélectif des groupements méthyle. Cette voie, *a priori* délicate, est en cours d'étude par un autre chercheur au sein du LCO.

Les intérêts de fonctionnaliser ce type de composés calix[6]cryptamide sont multiples puisque la fonctionnalisation permet de lever certaines limitations des composés déjà existants et d'envisager leur application. En effet, cela pourrait permettre :

- d'immobiliser ces composés sur une surface,
- d'introduire des groupes hydrosolubilisants afin d'étudier les propriétés hôte-invité de ces composés dans l'eau,
- d'introduire des fluorophores permettant la détection d'espèces présentes à faible concentration par spectroscopie de fluorescence,
- mais également d'ouvrir la cavité en remplaçant les groupements *t*Bu et ainsi d'analyser l'affinité de ces calix[6]arènes vis-à-vis d'invités de taille plus importante.

Différents sites de fonctionnalisation sont alors envisageables sur le calix[6]arène (Figure 3.1) :

- soit au niveau du chapeau,
- soit au niveau du petit col du calix[6]arène,
- soit au niveau du grand col.

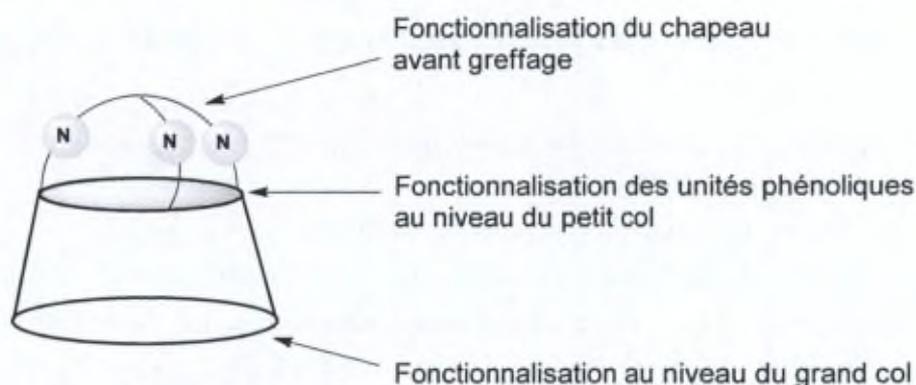


Figure 3.1. Sites de fonctionnalisation possibles.

Nous avons concentré nos efforts sur les deux premières stratégies. Pour introduire une fonctionnalisation au niveau du chapeau, nous avons envisagé de réaliser une réaction de macrocyclisation entre le calix[6]trisamine **4** et un tripode trisacide portant une chaîne fonctionnalisée (Figure 3.2). Pour la fonctionnalisation au niveau du petit col, nous avons choisi de réaliser une réaction de macrocyclisation entre un calix[6]trisamine 1,3,5-trisprotégé et le tripode trisacide **B8** (Figure 3.2).

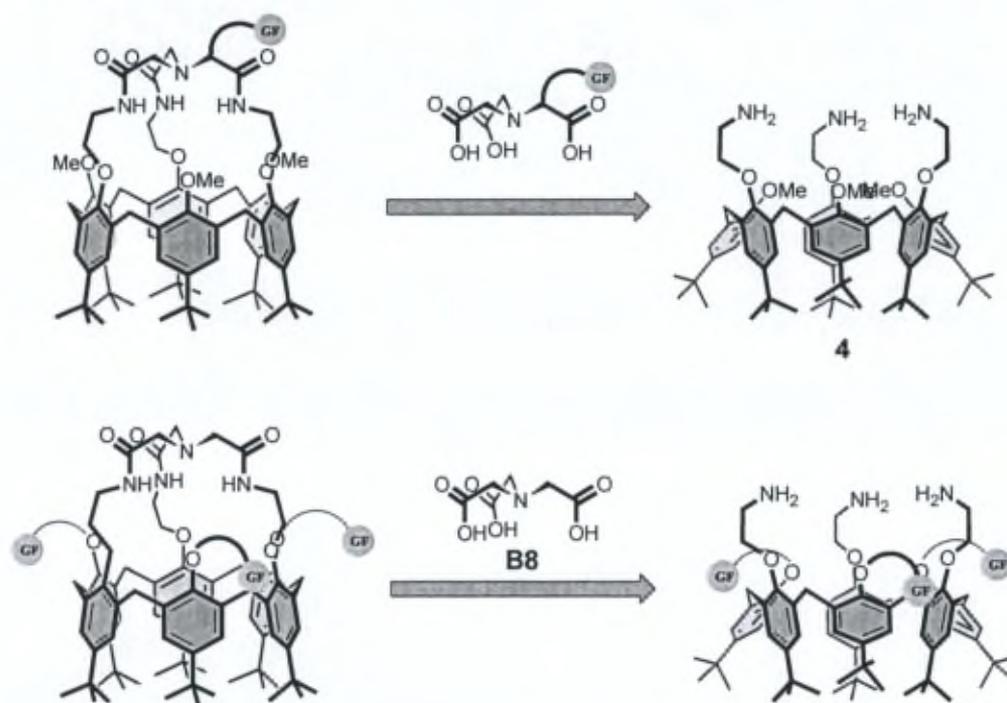


Figure 3.2. Schéma rétrosynthétique des calix[6]cryptamides fonctionnalisés. GF : groupes fonctionnels.

## 2. Synthèse de calix[6]cryptamides mono- et trifonctionnalisés

### 2.1. Chapeau tris-acide monofonctionnalisé : le NTA-lysine

Afin de synthétiser un calix[6]cryptamide monofonctionnalisé au niveau du chapeau, un composé commercial a attiré notre attention : le  $N_{\alpha},N_{\alpha}$ -bis(carboxyméthyl)-L-lysine (**S**)-**C1** (NTA-lysine) (Figure 3.3a). A notre connaissance, aucune réaction de macrocyclisation avec ce composé n'avait été rapportée dans la littérature mais il est largement utilisé comme ligand pour certains métaux tel que  $Ni^{2+}$  et la reconnaissance de marqueurs polyhistidines (Figure 3.3b).<sup>154,155</sup> Récemment, une équipe japonaise a également mis en évidence l'augmentation de l'activité anti-tumorale d'un aptamère d'ADN en présence de ce composé.<sup>156</sup>

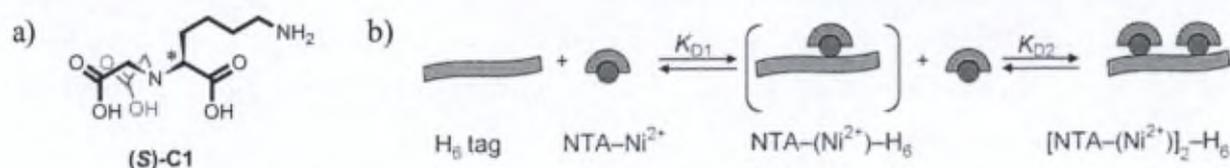


Figure 3.3. a) Structure du NTA-lysine (**S**)-**C1** ; b) Titration d'un marqueur polyhistidines par le complexe NTA-Lysine. $Ni^{2+}$ . Figure reprise de la référence 155.

Le composé (**S**)-**C1** semble donc être une sous-unité idéale pour obtenir un calix[6]cryptamide monofonctionnalisé.

### 2.2. Synthèse d'un tripode trisacide monofonctionnalisé

En vue de la réaction de macrocyclisation avec le calix[6]1,3,5-trisamine **4**, la fonction amine du tripode trisacide (**S**)-**C1** (NTA-lysine) a, au préalable, était protégée par un groupement Boc conduisant ainsi au composé (**S**)-**7**.

Il faut noter que la synthèse de ce composé avait déjà été décrite avec un rendement de 65 % à partir du composé (**S**)-**C2** et d'acide 2-bromoacétique (Schéma 3.1).<sup>155</sup>

<sup>154</sup> a) V. Balland, C. Hureau, A. M. Cusano, Y. Liu, T. Tron, B. Limoges, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 7186-7192 ; b) T. André, A. Reichel, K.-H. Wiesmüller, R. Tampé, J. Piehler, R. Brock, *Chem. Bio. Chem.* **2009**, *10*, 1878-1887 ; c) R. A. Graff, T. M. Swanson, M. S. Strano, *Chem. Mater.* **2008**, *20*, 1824-1829

<sup>155</sup> M. Brellier, B. Barlaam, C. Mioskowski, R. Baati, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 12689-12701.

<sup>156</sup> Y. Takafugi, J.-I. Jo, Y. Tabata, *J. Biomater. Sci. Polym. Ed.* **2011**, 1179-1195.

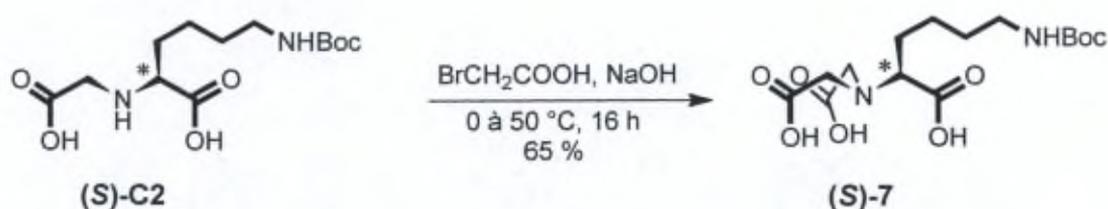


Schéma 3.1. Voie de synthèse du composé (S)-7 décrite dans la littérature.

Il est à souligner que le composé (S)-C1 est un dérivé de la lysine naturelle et qu'il est donc optiquement pur, de configuration absolue *S*. Les produits qui découlent de ce composé sont donc optiquement purs et dans le cadre de ce travail, les produits obtenus sont également tous de configuration absolue *S*.

Le NTA-lysine (S)-C1 en solution dans un mélange THF/H<sub>2</sub>O en présence de Boc<sub>2</sub>O et de TEA a permis d'obtenir, de manière quantitative, le composé (S)-7 (Schéma 3.2). Il faut noter que le spectre RMN <sup>1</sup>H du trisacide (S)-7 indique la présence de 1,8 éq de TEA. Hormis les signaux correspondants à la TEA, les déplacements chimiques des protons du composé (S)-7 sont semblables à ceux décrits dans la littérature. L'étape suivante nécessitant également l'ajout de TEA, le composé (S)-7 n'a pas subi de plus amples purifications.

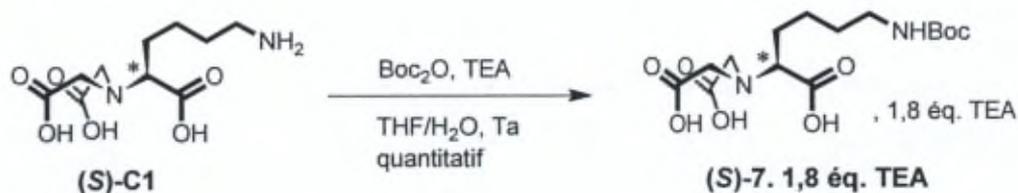


Schéma 3.2. Synthèse du chapeau trisacide protégé (S)-7.

### 2.3. Synthèse du calix[6]cryptamide monofonctionnalisé

Aux vues des résultats obtenus précédemment pour le composé 5, nous avons appliqué les mêmes conditions réactionnelles pour obtenir le calix[6]cryptamide monofonctionnalisé. Le calix[6]trisamine 5 a été mis en réaction avec le tripode trisacide (S)-7, 1,8  q. TEA en présence d'un excès d'un agent de couplage, le TBTU, et d'un excès de TEA. Le composé optiquement pur (S)-8 a été obtenu après purification par chromatographie sur silice avec un rendement de 35 % (Schéma 3.3).

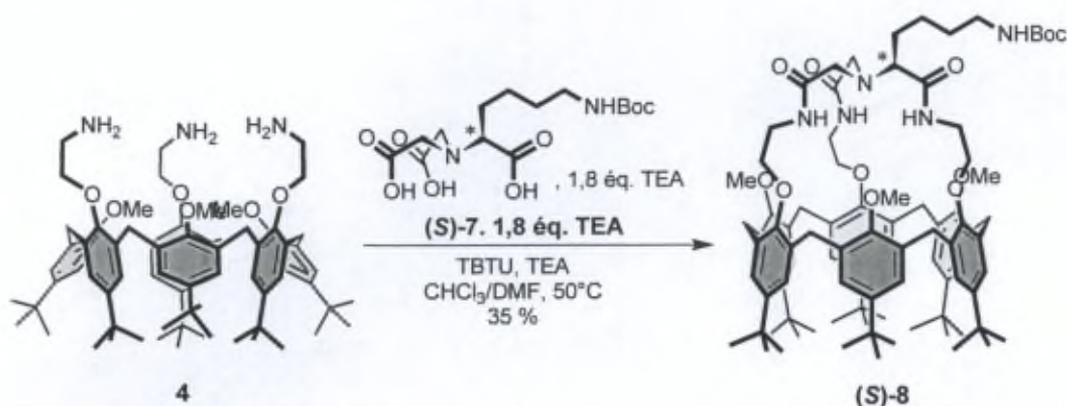


Schéma 3.3. Synthèse du calix[6]cryptamide (S)-8.

Le récepteur (S)-8 a été caractérisé par RMN  $^1\text{H}$  en présence de quelques équivalents d'Imi car le ligand seul présente un spectre RMN  $^1\text{H}$  large et non interprétable à Ta. Le spectre RMN  $^1\text{H}$  du récepteur a également été relevé à basse température (243 K) mais aucun affinement des signaux n'a été observé. Par contre, après ajout d'un invité neutre tel que l'Imi, une signature RMN bien définie est observée dans le  $\text{CDCl}_3$  à Ta. Ceci est dû à la formation de l'*endo*-complexe (S)-8 $\supset$ Imi. Il faut signaler que la présence d'un centre asymétrique au niveau du chapeau complique le spectre RMN  $^1\text{H}$  mais les signaux ont cependant pu être attribués par des analyses RMN 2D (COSY, HSQC, HMBC). Le spectre RMN  $^1\text{H}$  du complexe (S)-8 $\supset$ Imi sera détaillé par la suite.

#### 2.4. Calix[6]arène trisfonctionné précédemment synthétisé au Laboratoire

En vue d'obtenir un calix[6]cryptamide trisfonctionné au niveau du petit col, une plateforme calixarénique récemment développée au Laboratoire nous a paru idéale : le calix[6]hexaamine protégé sélectivement en position 1,3,5 **13** (Figure 3.4).<sup>157</sup>

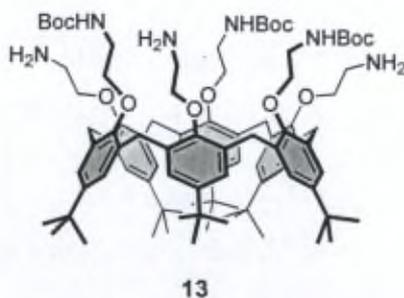


Figure 3.4. Plateforme calix[6]arénique utilisable pour la trisfonctionnalisation.

<sup>157</sup> S. Le Gac, J. Marrot, I. Jabin, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 3316-3322.

Ce composé a été obtenu via une stratégie de synthèse originale combinant la chimie de coordination et la chimie hôte-invité. Cette stratégie avait été envisagée grâce à des résultats précédemment obtenus au LCO sur le calix[6]trisamine **4**.<sup>140</sup> Lorsque ce dernier est mis en réaction avec un équivalent de  $Zn(ClO_4)_2 \cdot 6H_2O$  et un équivalent de KOH dans un mélange DCM/MeOH, la formation d'un complexe zincique est observée (Figure 3.5). Ce complexe a été identifié par spectroscopie RMN et par structure RX comme étant un complexe dinucléaire **C3** constitué de deux sous-unités calix[6]aréniques complexant chacune un ion  $Zn^{2+}$ , ces deux atomes de zinc étant reliés par un même ligand hydroxo. De plus, chaque calixarène contient au sein de sa cavité une molécule de méthanol issue de la synthèse. Cet invité n'est pas coordonné à l'atome de zinc mais est stabilisé par une liaison hydrogène avec un oxygène phénolique du récepteur. Le ligand hydroxo peut aisément être échangé par ajout d'espèces fortement coordinantes  $L'$  ( $L' = AcO^-$ ,  $PhCOO^-$ ,  $BuNH_2$ ) menant ainsi à la formation d'un complexe mononucléaire **C4**.

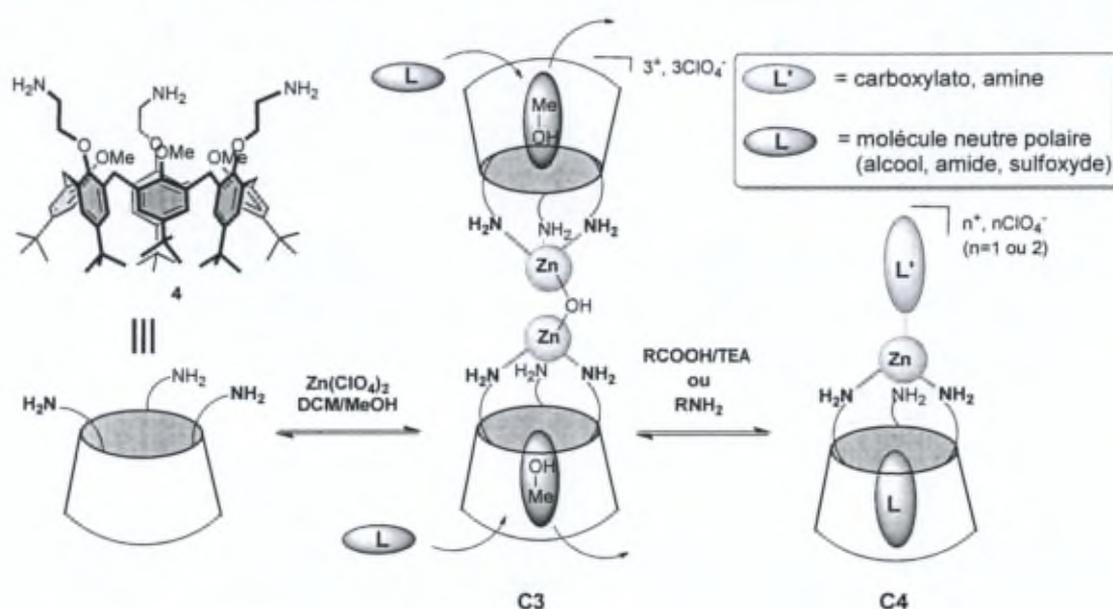


Figure 3.5. Complexation du zinc par le calix[6]trisamine **4**.

Suite à ces résultats, le calix[6]hexaamine **11** a été mis en réaction avec un équivalent de  $Zn(ClO_4)_2 \cdot 6H_2O$  en présence de trois équivalents de TEA dans un mélange DCM/MeOH 4:1 ; le même type de complexe dinucléaire **12** est alors formé avec un rendement de 84 %. Le spectre HRMS ainsi que l'analyse par diffraction des rayons X confirment la formation du complexe dimérique **12** de symétrie  $C_{2h}$  avec une molécule de MeOH inclus dans chaque cavité. L'étude par spectroscopie RMN  $^1H$  dans le  $CDCl_3$  montre que le complexe dimérique **12** de symétrie  $C_{2h}$  persiste en solution. La dimérisation est assurée par la coordination d'un bras amine d'une des sous-unités sur le centre métallique de l'autre (Figure 3.6).

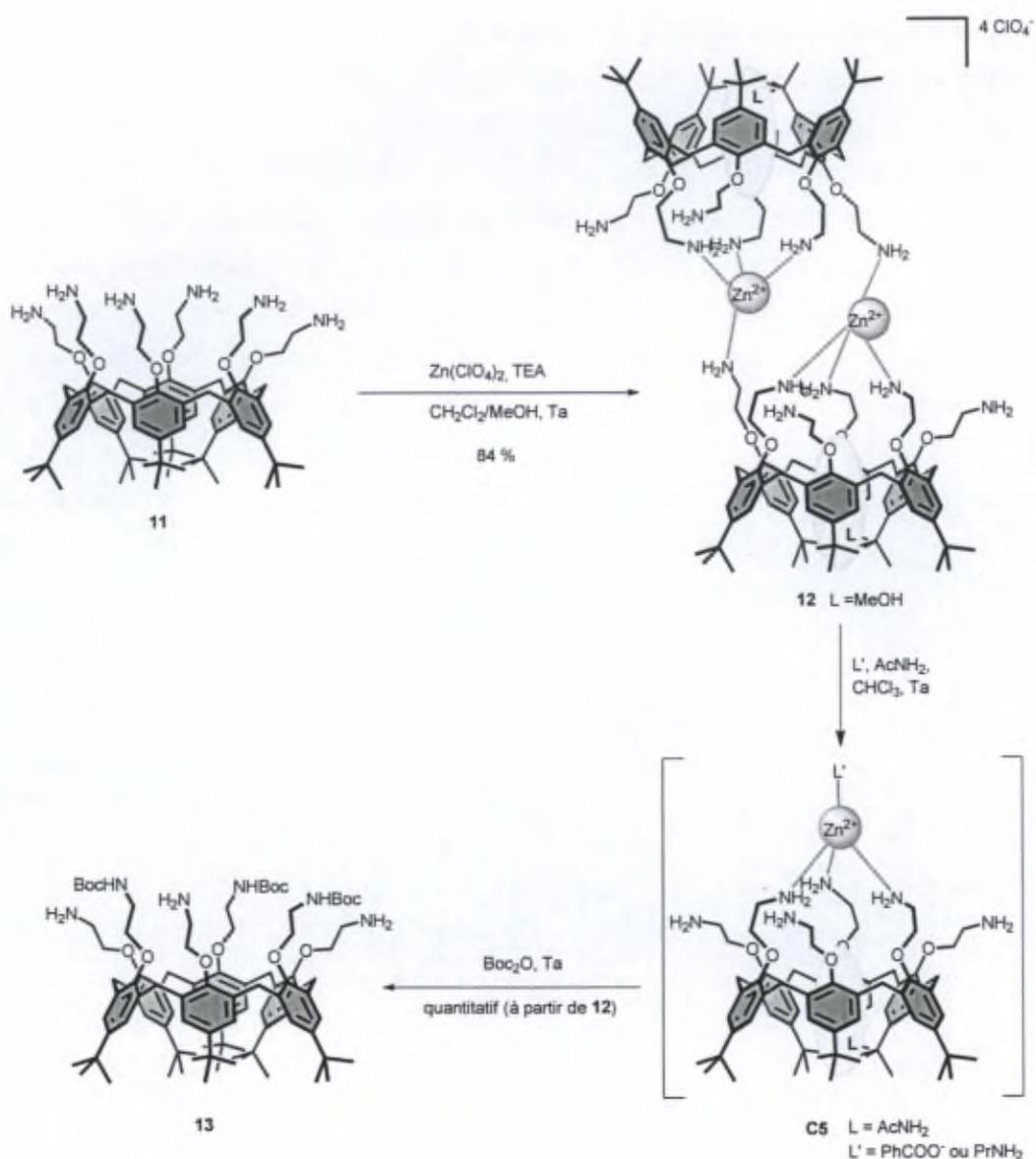


Figure 3.6. Stratégie pour obtenir un calix[6]arène 1,3,5-trisfonctionnalisé.

Comme dans le cas du complexe zincique **C3**, la molécule de MeOH présente au sein de la cavité du calixarène peut être remplacée par un autre invité (ex : AcNH<sub>2</sub>) et l'ajout d'un excès de PrNH<sub>2</sub> ou d'un mélange PhCOOH/TEA entraîne la dissociation du dimère au profit du complexe mononucléaire **C5** de symétrie C<sub>3v</sub>. Dans les deux cas, le zinc est coordonné par trois bras amine alternés ainsi que par un quatrième ligand en *exo*, soit la propylamine soit le benzoato. Ces complexes se sont révélés d'excellents candidats pour la tris-protection sélective par un groupement Boc des bras non coordonnés.

Ainsi, le complexe mononucléaire **C5** ( $L = \text{AcNH}_2$  ;  $L' = \text{PhCOO}^-$ ) est formé *in situ* par addition d'un mélange  $\text{PhCOOH/TEA/AcNH}_2$  (respectivement 2,5 ; 5 et 15 équivalents par sous-unité calixarénique) à une solution du complexe **12** dans le chloroforme. Ensuite, un léger excès de  $\text{Boc}_2\text{O}$  (3,5 éq. par sous-unité calixarénique) est ajouté donnant quantitativement l'hexaamine 1,3,5-trisprotégée désirée **13**.

Il a été mis en évidence que les trois partenaires constituant le complexe zincique sont nécessaires pour que la réaction de protection soit efficace :

- Le **zinc** joue un double rôle puisqu'il permet de protéger trois des fonctions amine mais également de structurer le calix[6]arène dans une conformation cône aplatie. Ceci oriente les trois autres fonctions amine vers l'extérieur pour une réaction sélective.
- Le **ligand externe** sur le zinc permet de "cliver" le complexe  $C_{2h}$  **12** et de former le complexe de départ **C5**.
- La **molécule invitée** a également un rôle crucial puisqu'elle permet de stabiliser le complexe **C5**.

## 2.5. Synthèse d'intermédiaires-clés 1,3,5-trisfonctionnalisés

Tout d'abord, la synthèse du calix[6]hexaamine **11** a été réalisée en 3 étapes avec un rendement global de 63 % (Schéma 3.4). Ce composé est déjà connu dans la littérature<sup>158</sup> mais une autre voie de synthèse plus efficace a été développée au LCO. Ainsi, le calix[6]hexaester **9** a été préparé à partir du calix[6]arène **C6** selon une réaction décrite dans la littérature qui utilise un excès de bromoacétate d'éthyle et de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  dans l'acétone au reflux.<sup>159</sup> Il a été isolé avec un rendement de 89 % après une purification par empâtage dans l'hexane. La réaction de ce composé **9** avec l'ammoniac dans le méthanol a permis d'obtenir le calix[6]hexaamide **10** avec un rendement de 95 %. La réduction du calix[6]arène **10** a ensuite été effectuée par le  $\text{BH}_3$  (30 éq.) dans le THF au reflux et le calix[6]hexaamine **11** a été purifié par précipitation de son sel de trifluoroacétate dans un mélange acétonitrile/éther. Après un traitement basique ( $\text{NaOH}$ ), le composé **11** a été obtenu avec un rendement de 74 %.

<sup>158</sup> N. J. Wolf, E. M. Georgiev, A. T. Yordanov, B. R. Whittlesey, H. F. Koch, D. M. Roundhill, *Polyhedron* **1999**, *18*, 885-896.

<sup>159</sup> F. Arnaud-Neu, E. M. Collins, M. Deasy, G. Ferguson, S. J. Harris, B. Kaitner, A. J. Lough, M. A. McKervey, E. Marques, B. L. Ruhl, M. J. Schwing-Weill, E. M. Seward, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8681-8691.

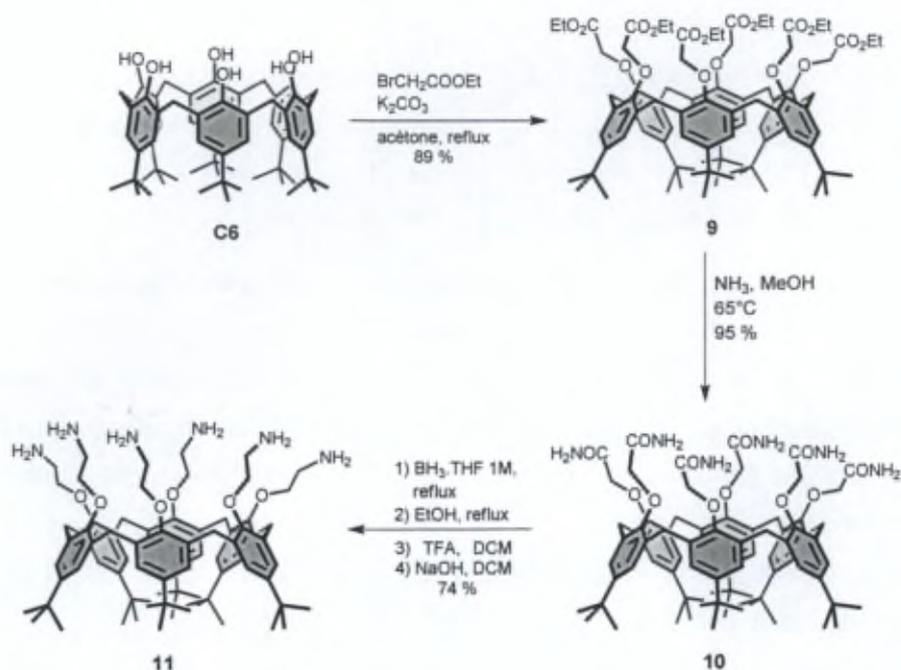


Schéma 3.4. Synthèse du calix[6]hexaamine 11.

Le complexe zincique **12** a ensuite été obtenu avec un rendement de 84 %. A la différence de ce qui était décrit dans la littérature et afin d'éviter tout risque lié à l'utilisation des sels de perchlorate,<sup>160</sup> le perchlorate de zinc a été remplacé par le triflate de zinc sans que cela n'entraîne aucune baisse du rendement. Enfin, comme décrit précédemment, le complexe dimérique **12** en solution dans le chloroforme en présence d'acétamide, d'acide benzoïque et de TEA a permis de former *in situ* un complexe monomérique incluant l'acétamide où le zinc est stabilisé par un ligand extérieur, le benzoato. Ce complexe présente trois fonctions amine disponibles qui sont alors protégées par addition de  $\text{Boc}_2\text{O}$ . L'hexaamine 1,3,5-trisprotégée **13** est isolée après un lavage basique avec un rendement quantitatif (Schéma 3.5).

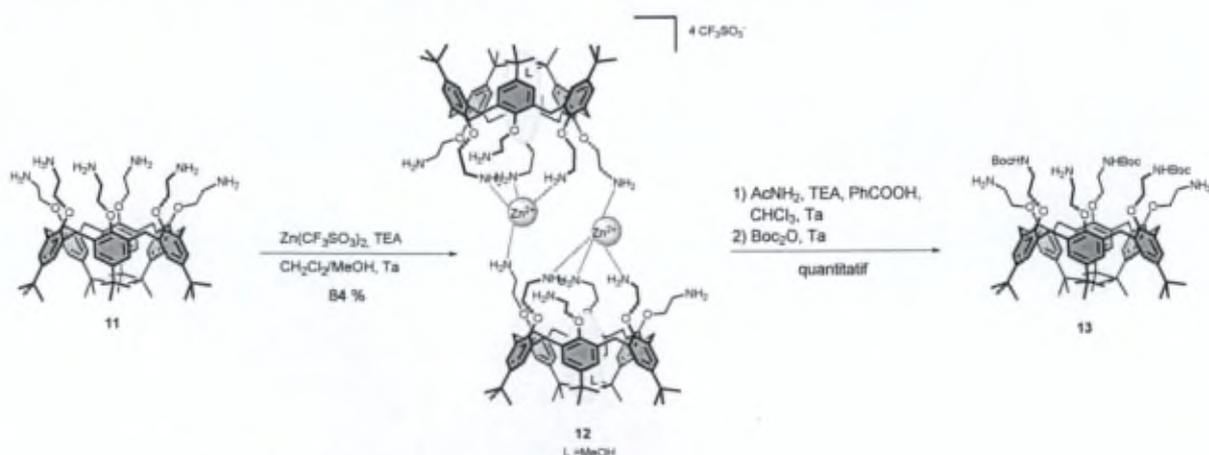


Schéma 3.5. Synthèse de l'hexaamine 1,3,5-trisprotégée 13.

<sup>160</sup> Les sels de perchlorate sont potentiellement explosifs.

Nous avons ensuite envisagé de synthétiser un second intermédiaire trisamine 1,3,5-trisfonctionné à partir de l'hexaamine 1,3,5-trisprotégée **13**. Nous avons alors choisi d'introduire des fonctions azoture à la place des fonctions amine "libres" et de déprotéger par la suite les trois fonctions protégées par un groupement Boc. Notre choix s'est porté sur des fonctions azoture car elles peuvent aisément être modifiées via une réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire de type Huisgen avec un alcyne.

Afin d'obtenir le nouveau calix[6]arène trisfonctionné **14**, une solution de TfN<sub>3</sub> est fraîchement préparée à partir d'anhydride triflique (Tf<sub>2</sub>O) en présence de NaN<sub>3</sub> dans de l'acétonitrile à 0 °C. Cette solution est alors ajoutée à une solution de l'hexaamine 1,3,5-trisprotégée **13**, en présence de TEA et d'une quantité catalytique de CuSO<sub>4</sub> dans du toluène.<sup>161</sup> Il faut noter que le TfN<sub>3</sub> doit être manipulé avec précaution en raison de sa potentielle explosivité.<sup>162</sup> Après un lavage basique pour détruire l'excès de TfN<sub>3</sub>, le brut réactionnel est ensuite mis dans un mélange DCM/TFA 5:3 afin de déprotéger les fonctions amine et le composé **14** est alors isolé après lavage basique avec un rendement quantitatif (Schéma 3.6).

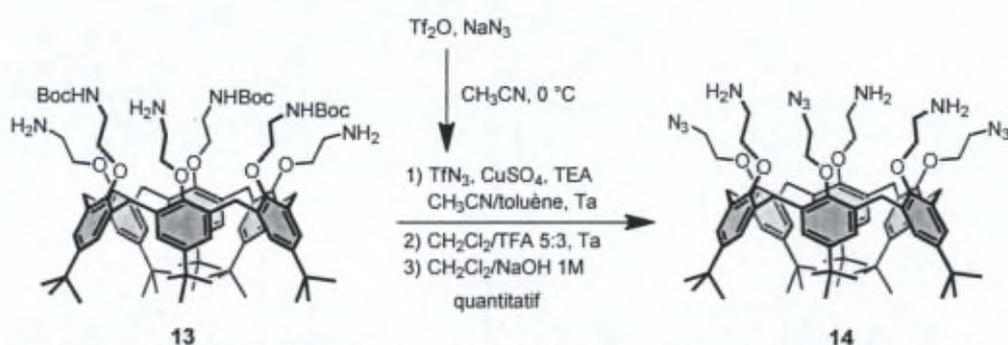


Schéma 3.6. Synthèse du second intermédiaire calix[6]trisamine 1,3,5-trisfonctionné **14**.

Le produit **14** a été caractérisé par RMN <sup>1</sup>H à 330 K dans le CDCl<sub>3</sub> (Figure 3.8a). L'écartement entre les signaux des protons aromatiques d'une part ( $\Delta\delta_{\text{ArH}} = 0,19$  ppm) et celui entre les signaux des protons *t*Bu d'autre part ( $\Delta\delta_{\text{tBu}} = 0,16$  ppm) suggère que ce composé est dans une conformation cône droite. Or, du fait de l'encombrement stérique généré par les six groupements introduits au niveau du petit col, il semble plus probable que ce composé adopte une conformation cône aplatie. Cette pseudo-conformation droite observée par spectroscopie RMN <sup>1</sup>H suggère plutôt un équilibre rapide à l'échelle de temps spectrale entre les deux conformations cône aplaties possibles (Figure 3.7). De plus, les protons correspondant aux méthylènes pontants (ArCH<sub>2</sub>) ne sont pas différenciés, ce qui indique que l'inversion cône-cône est rapide à l'échelle de temps spectrale.

<sup>161</sup> Pour une référence décrivant l'utilisation de TfN<sub>3</sub>, voir : R. B. Yan, Y. Wu, L.-H. Zhang, X.-S. Ye, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 8993-8995.

<sup>162</sup> a) M. E. Biffin, J. Miller, D. B. Paul, *The chemistry of the azido group* **1971**, John Wiley & Sons, Ltd, Chap 2 ; b) S. Bräse, K. Banert, *Organic Azides, Syntheses and Applications* **2010**, John Wiley & Sons, Ltd.



Figure 3.7. Equilibre entre les deux conformations cône aplaties du composé **14**.

De manière très intéressante, après ajout d'acide trifluoroacétique, le récepteur sous sa forme protonnée **14.3H<sup>+</sup>** est capable de complexer une molécule d'Imi (Figure 3.8b). Le récepteur adopte alors une conformation cône aplatie ( $\Delta\delta_{\text{ArH}} = 0,72$  ppm et  $\Delta\delta_{\text{tBu}} = 0,64$  ppm) avec un équivalent d'Imi situé au cœur de la cavité calix[6]arénique ( $\text{CIS}_{\text{Imi}} = -3,19$  ppm). Dans ce cas-ci, l'inversion cône-cône est lente sur l'échelle de temps spectrale et les protons correspondant aux méthylènes pontants apparaissent alors sous la forme de deux doublets. Il est également à noter qu'un signal large apparaît à 8,59 ppm correspondant aux protons  $\text{NH}_3^+$ .

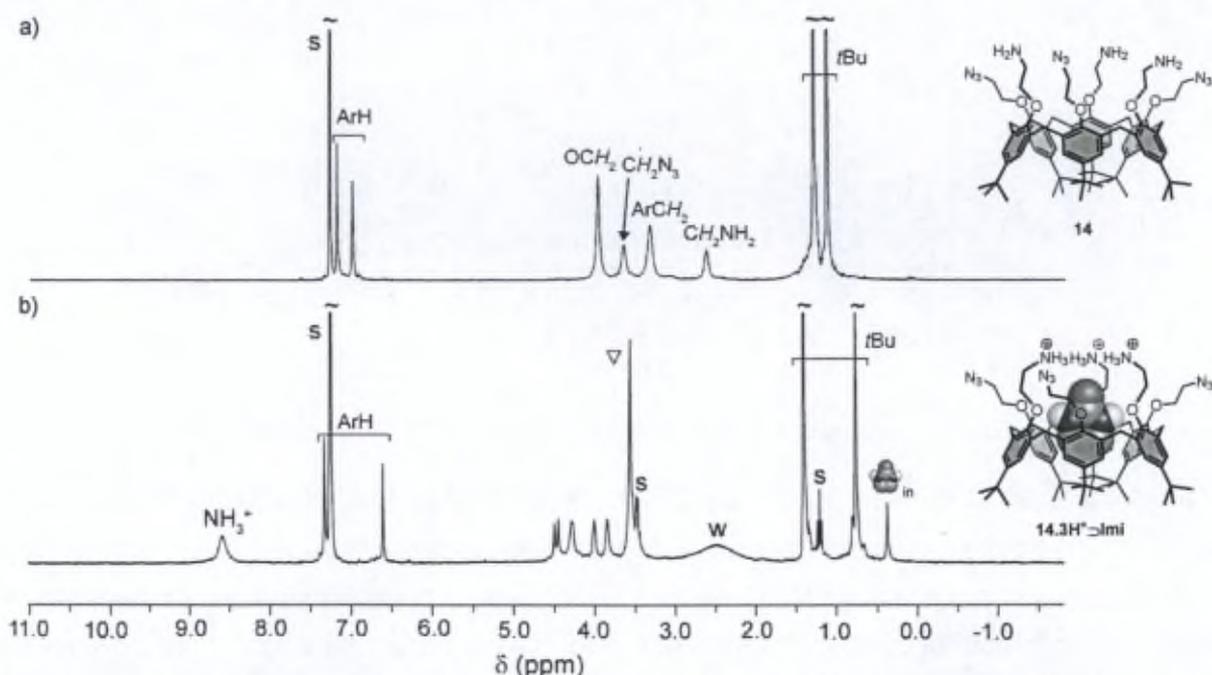


Figure 3.8. Spectres RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de a) **14** (330 K) et de b) **14.3H<sup>+</sup>·Imi** obtenu après ajout d'un excès de TFA et de 6 éq. d'Imi (298 K).  $\nabla$  : Imi libre. S : solvant ; w : eau.

Cette capacité du composé **14** à complexer les molécules neutres polaires sous sa forme *per*-protonnée est similaire au comportement du calix[6]trisamine **4** (Schéma 3.7).<sup>30a</sup> En effet, le calix[6]trisamine **4** est capable de reconnaître des molécules neutres polaires (G) après protonation par du TFA (> 3 éq.). La stabilité du complexe **4.3H<sup>+</sup>·G** est assurée par plusieurs facteurs :

- Une forte interaction dipôle-charge entre le chapeau tricationique et la molécule invitée qui est orientée le long de l'axe  $C_3$  du récepteur ce qui optimise l'orientation de son dipôle de manière unidirectionnelle vers les trois charges positives du chapeau,
- Une stabilisation de la molécule invitée au cœur de la cavité calix[6]arénique grâce à l'établissement d'interactions CH- $\pi$  entre les unités aromatiques du calix[6]arène et l'invité,
- Un réseau d'interactions hydrogène entre l'invité, le chapeau trisammonium, les contre-ions ainsi que les oxygènes du petit col,
- D'importantes interactions charge-charge entre les bras ammoniums et leur contre-ions.

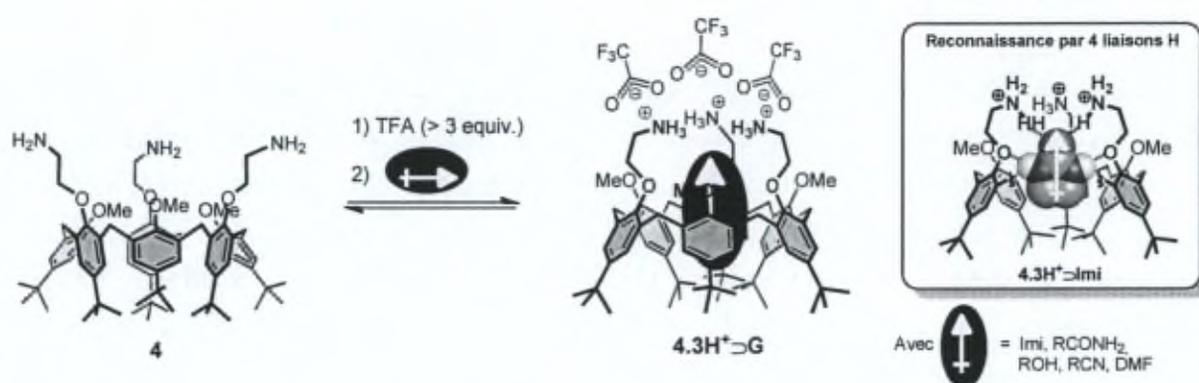


Schéma 3.7. Reconnaissance de molécules neutres polaires par le calix[6]trisamine per-protonné  $4.3H^+$ .

Il semble donc que le composé **14** possède les mêmes capacités de complexation des molécules neutres polaires que le calix[6]trisamine **4** avec un mode de reconnaissance similaire.

## 2.6. Synthèse de calix[6]cryptamides trisfonctionnalisés

Une fois les deux intermédiaires calix[6]trisamine 1,3,5-trisfonctionnalisés synthétisés **13** et **14**, la réaction de macrocyclisation [1+1] a été réalisée dans les mêmes conditions que précédemment. Le calix[6]trisamine 1,3,5-trisfonctionnalisé **13** ou **14** a été mis en réaction avec le tripode trisacide **B8** en présence d'un excès de TBTU et de TEA. Le composé **15** a été isolé par précipitation dans un mélange H<sub>2</sub>O/EtOH 1:1 et filtration avec un rendement de 76 %. Le composé **16 a**, quant à lui, été obtenu après purification par chromatographie sur silice avec un rendement de 38 % (Schéma 3.8).

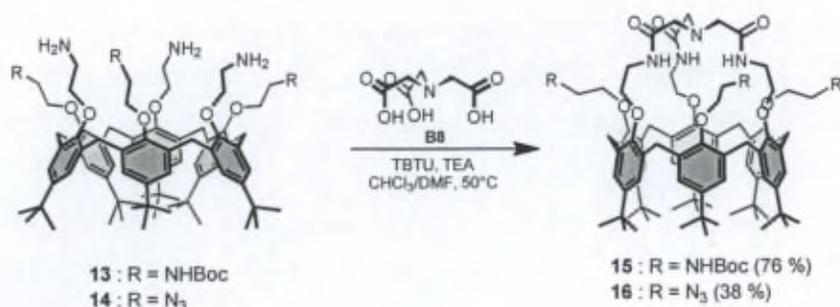


Schéma 3.8. Synthèse des calix[6]cryptamides trisfonctionnalisés **15** et **16**. Les rendements sont indiqués entre parenthèses.

Les récepteurs **15** et **16** ont été caractérisés par RMN <sup>1</sup>H dans le CDCl<sub>3</sub> en présence de quelques équivalents d'Imi afin d'obtenir un spectre fin et interprétable. Les spectres seront détaillés par la suite.

Il est à noter que des problèmes de reproductibilité ont été observés lors des réactions de macrocyclisation pour ces deux composés. En effet, un produit secondaire est formé dans des quantités variables lors de la réaction. Les deux produits ont un rapport frontal (R<sub>f</sub>) très proche en chromatographie sur couche mince (CCM) mais ce produit secondaire a tout de même pu être isolé par chromatographie sur colonne et une étude par ESI-MS révèle qu'il possède la même masse que le produit souhaité. Cependant, le spectre RMN <sup>1</sup>H de ce produit est très large quel que soit la température de relevé du spectre (263 K à 330 K) et il n'a donc pas pu être identifié. De même, il ne présente aucune propriété hôte-invité. Ceci semble suggérer que ce produit est un isomère du produit souhaité, bloqué dans une conformation inappropriée pour la complexation d'invités.

### 3. Propriétés hôte-invité des composés (S)-8, 15 et 16

#### 3.1. Complexation de molécules neutres

L'aptitude des récepteurs (S)-8, 15 et 16 à complexer des molécules neutres a d'abord été étudiée afin d'évaluer l'influence des divers groupes fonctionnels sur les propriétés hôte-invité des calix[6]cryptamides. Des études similaires à celles réalisées avec le calix[6]cryptamide **5** ont donc été réalisées par spectroscopie RMN <sup>1</sup>H avec ces trois nouveaux récepteurs.

##### 3.1.1. Etude par spectroscopie RMN du récepteur (S)-8

Tout comme le composé parent **5**, lors d'études par spectroscopie RMN dans le CDCl<sub>3</sub> à 298 K, le récepteur (S)-8 a montré une forte affinité pour les invités neutres de type urée et amide tels que l'Imi, la Pyro ou la Mimi (Schéma 3.9). Par contre, le récepteur (S)-8 n'a montré aucune affinité pour des molécules apolaires (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) ou des alcools (MeOH, EtOH).

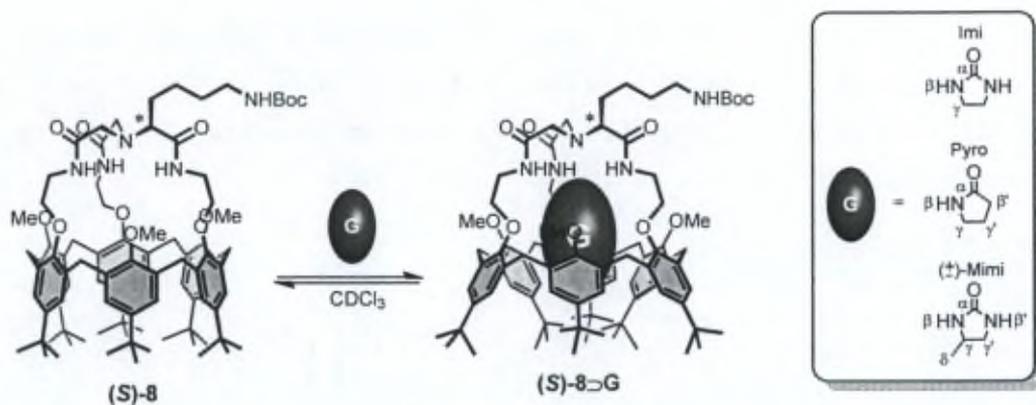


Schéma 3.9. Propriétés hôte-invité du calix[6]cryptamide **(S)-8** vis-à-vis des molécules neutres. **G** = molécules neutres invitées.

Le spectre RMN  $^1\text{H}$  du récepteur **(S)-8** est large et mal défini à Ta dans le  $\text{CDCl}_3$  (Figure 3.9a). L'ajout d'un excès des différents invités (**G**) à une solution de **(S)-8** dans le  $\text{CDCl}_3$  permet de former le complexe **(S)-8** $\supset$ **G** correspondant. Dans tous les cas, les échanges hôte-invité sont lents sur l'échelle de temps spectrale et les spectres RMN  $^1\text{H}$  des complexes **(S)-8** $\supset$ **G** sont fins et interprétables à Ta (Figure 3.9b et Tableau 3.1 pour l'Imi comme invité). L'affinement des signaux du récepteur **(S)-8** en présence d'un invité permet de faire plusieurs observations quant à la conformation qu'il adopte lors de la reconnaissance de molécules neutres (Figure 3.9b pour l'Imi comme invité) :

- dans tous les cas, le spectre RMN  $^1\text{H}$  est caractéristique d'une espèce asymétrique. Ainsi, nous pouvons noter que les protons des groupements OMe sont différenciés et apparaissent sous la forme de trois singulets. Les autres groupes de protons ( $\text{ArH}_{\text{in}}$  et  $\text{out}$ ,  $\text{ArCH}_{2\text{ax}}$  et  $\text{eq}$ ,  $t\text{Bu}_{\text{in}}$  et  $\text{out}$  ...) présentent également une différenciation de leurs signaux ;
- l'écartement entre les protons  $\text{ArH}_{\text{in}}$  et  $\text{out}$  d'une part ( $\Delta\delta_{\text{ArH}} > 0,40$  ppm) et celui entre les protons  $t\text{Bu}_{\text{in}}$  et  $\text{out}$  d'autre part ( $\Delta\delta_{t\text{Bu}} > 0,43$  ppm), montrent que la sous-unités calix[6]arénique du complexe **(S)-8** $\supset$ **G** adopte une conformation cône aplatie ;
- les déplacements chimiques des groupements OMe ( $\delta_{\text{OMe}} > 3,74$  ppm) indiquent que ces groupements sont expulsés vers l'extérieur de la cavité ;
- la présence dans les champs forts de signaux correspondant aux protons alkyles de l'invité atteste de l'inclusion de l'invité au cœur du calix[6]arène. L'intégration de ces signaux confirme que le complexe formé **(S)-8** $\supset$ **G** est bien de stœchiométrie 1:1 ;
- les signaux correspondant aux protons amide apparaissent quant à eux sous forme de deux signaux dans un rapport 2:1 et sont fortement déblindés ( $\delta_{\text{CONH}} > 9,33$  ppm) ce qui atteste de l'importante interaction de ces protons avec le carbonyle de l'invité par interactions hydrogène.

Des observations similaires ont été faites lors de la formation des complexes  $5 \supset G$  ce qui suggère que le récepteur  $(S)-8$  adopte une conformation semblable à celle du récepteur  $5$  lors de la complexation de molécules neutres polaires (pour une comparaison de  $5 \supset Imi$  et  $(S)-8 \supset Imi$ , voir Tableau 3.1).

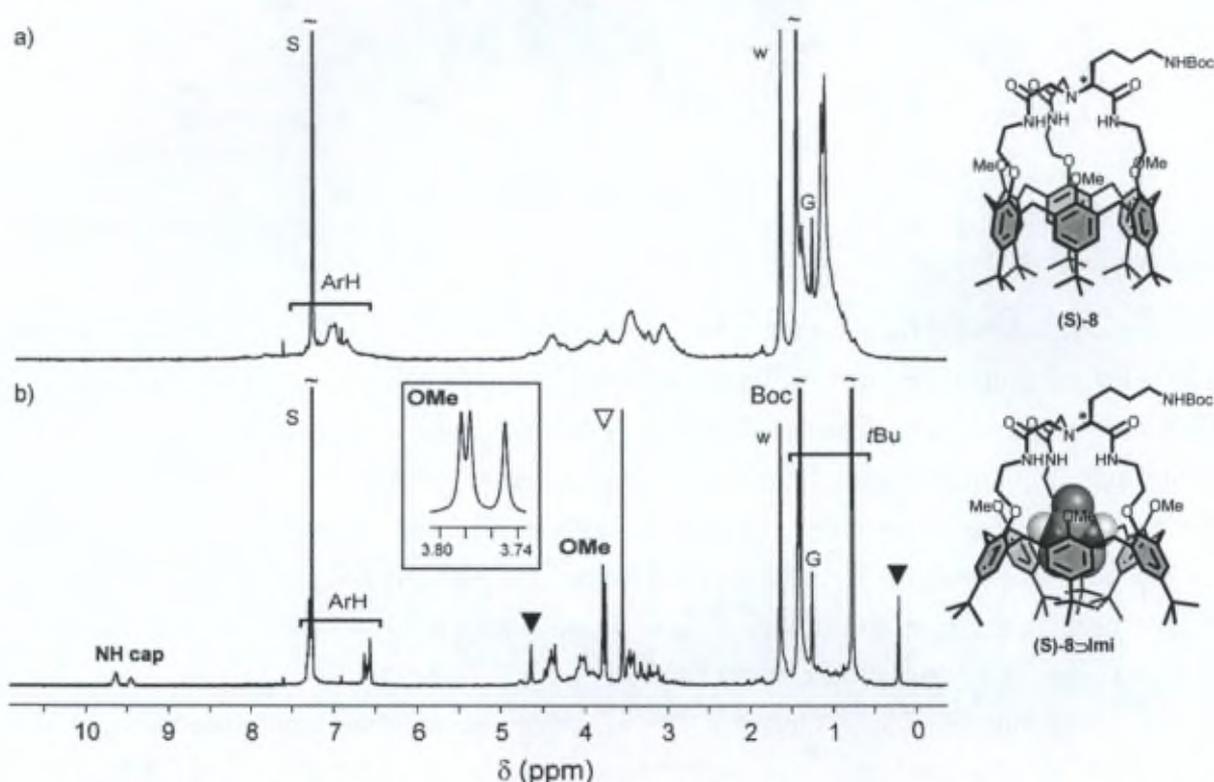


Figure 3.9. Spectres RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ , 300 MHz, 298 K) de a)  $(S)-8$  et b)  $(S)-8 \supset Imi$  obtenu après addition de 4 éq. d' $Imi$ .  $\nabla$ :  $Imi$  libre ;  $\blacktriangledown$ :  $Imi$  inclus. S : solvant ; w : eau ; G : graisse.

L'affinement des signaux du récepteur  $(S)-8$  en présence d'un invité G a permis de caractériser par spectrométrie RMN  $^1H$  ce composé sous la forme de son complexe  $(S)-8 \supset G$ . Les différents signaux du complexe  $(S)-8 \supset Imi$  ont pu être attribués par des analyses RMN 2D (COSY, HSQC, HMBC) (Tableau 3.1).

Tableau 3.1. Attribution des différents signaux observés sur les spectres RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 298 K) des complexes 5⊃Imi (300 MHz) et (S)-8⊃Imi (600MHz).

	δ (ppm)			
	5⊃Imi	(S)-8⊃Imi <sup>[a]</sup>		
Signaux communs aux deux récepteurs	CONH	9,65	9,45/9,63	
	ArH <sub>out</sub>	7,30	7,27-7,30	
	ArH <sub>in</sub>	6,60	6,52-6,65	
	ArCH <sub>2</sub> <sub>ax</sub>	4,38	4,34-4,47	
	ArCH <sub>2</sub> <sub>eq</sub>	3,45	3,39-3,49	
	OMe	3,78	3,75/3,77/3,78	
	OCH <sub>2</sub> <sub>cap</sub>	3,98	3,84-4,22	
	CH <sub>2</sub> NHCO	4,09	3,84-4,22	
	NCH <sub>(2)</sub> CONH	3,22	3,09/3,18-3,27/3,27-3,37	
	<i>t</i> Bu <sub>out</sub>	1,40	1,32-1,47	
	<i>t</i> Bu <sub>in</sub>	0,77	0,76/0,77/0,78	
	Signaux propres au complexe (S)-8⊃Imi	NHBoc	-	4,75
		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NHBoc	-	3,15
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NHBoc		-	1,51-1,65	
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NHBoc		-	1,35	
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NHBoc		-	1,85-1,94/1,51-1,65	
<i>t</i> Bu NHBoc		-	1,41	
Signaux de l'invité	NH <sub>Imi in</sub>	4,51	4,64	
	CH <sub>2</sub> <sub>Imi in</sub>	0,20	0,21	

[a] La multiplicité des signaux ainsi que les éventuelles constantes de couplage sont détaillées dans la partie expérimentale.

Comme dans le cas du récepteur 5, des études comparatives entre différents invités ont été réalisées et les affinités relatives ont été calculées par rapport à la Pyro (Tableau 3.2). Les résultats obtenus avec le récepteur (S)-8 sont cohérents avec ceux observés lors de l'étude du récepteur 5 puisque le récepteur (S)-8 montre une affinité plus importante pour les invités de type urée (e.g. Imi) comparativement aux invités de type amide (e.g. Pyro). Comme dans le cas du récepteur 5, l'affinité moindre pour la molécule de Mimi peut être expliquée par l'encombrement stérique de l'invité. Les valeurs des CISs des invités, calculées dans le cas des deux types d'*endo*-complexes (5⊃G et (S)-8⊃G), sont similaires et indiquent donc que les molécules invitées occupent une position semblable dans les deux cas, c'est-à-dire au cœur du

calixarène (Tableau 3.2). Enfin, l'affinité pour l'Imi a été estimée comme étant supérieure à  $2 \times 10^3 \text{ M}^{-1}$  dans le cas du récepteur (S)-8 dans le  $\text{CDCl}_3$  à 298K.<sup>163</sup>

Tableau 3.2. Affinités relatives  $K_{G/\text{Pyro}}$  et valeurs de CISs pour les endo-complexes 5>G et (S)-8>G.

Invité G	$K_{G/\text{Pyro}}^{[a]}$	5		(S)-8		
		CIS (ppm) <sup>[b]</sup>		CIS (ppm) <sup>[b]</sup>		
		$\gamma$	$\delta$	$\gamma$	$\delta$	
Imi	17	-3,35	-	18	-3,33	-
Pyro	1	-3,54	-	1	-3,57	-
		-3,19	-		-3,13	-
(±)-Mimi	0,08	-3,40	-2,94	0,15	-3,10	-2,93
					-3,42	

[a] Affinités relatives déterminées à 298 K et définies selon  $([\text{H}\supset\text{G}] \times [\text{Pyro}]) / ([\text{G}] \times [\text{H}\supset\text{Pyro}])$  où H correspond à 5 ou (S)-8. Erreurs estimées à  $\pm 15\%$  où H correspond à 5 ou (S)-8 ; [b] CIS mesurés à 298 K et définis selon  $\Delta\delta = \delta(\text{G}_{\text{in}}) - \delta(\text{G}_{\text{libre}})$ . Les positions  $\gamma$  et  $\delta$  sont définies sur le Schéma 3.9.

Il faut souligner que le calix[6]cryptamide (S)-8 possède un centre asymétrique au niveau du chapeau et il est donc *a priori* possible qu'il puisse discriminer un invité chiral au sein de sa cavité. Ainsi, lors de l'ajout d'un invité chiral tel que (±)-Mimi à une solution du récepteur (S)-8 dans le  $\text{CDCl}_3$ , deux doublets d'égale intensité apparaissent dans la zone des champs forts (Figure 3.10). Ces signaux correspondent au groupement méthyle de l'invité inclus et suggèrent la formation des deux complexes diastéréoisomères (S)-8 $\supset$ (+)-Mimi et (S)-8 $\supset$ (-)-Mimi dans un rapport d'environ 1:1. Cette absence de reconnaissance chirale peut être attribuée à la trop grande distance entre les deux centres asymétriques.

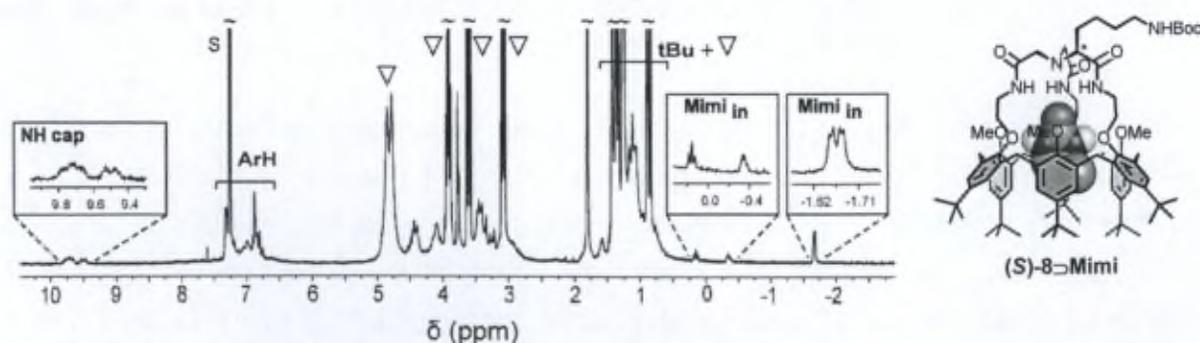


Figure 3.10. Spectre  $\text{RMN}^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz, 298 K) de (S)-8Mimi. ▽ : Mimi libre ; S : solvant.

<sup>163</sup> Constante d'association minorée définie selon  $K > ([(\text{S})\text{-8}\supset\text{Imi}]) / ([(\text{S})\text{-8}] \times [\text{Imi}])$  où la concentration en (S)-8 $\supset$ Imi est estimée à 95 % et celle de (S)-8 à 5 %.

Comme dans le cas du composé parent **5**, il est possible de contrôler les propriétés de reconnaissance du récepteur **(S)**-**8** par un stimulus externe (Figure 3.11). En effet, l'ajout de quelques équivalents de MeSO<sub>3</sub>H au complexe **(S)**-**8**⊃**Imi** entraîne l'expulsion de l'invité et la protonation du récepteur **(S)**-**8**. Le complexe peut être restauré par ajout de base telle que le DBU. Comme décrit précédemment dans le Chapitre 2, il est possible que l'incapacité de **(S)**-**8**.H<sup>+</sup> à complexer les molécules neutres soit due à la formation d'un cycle à 5 chaînons par liaisons hydrogène entre le NH<sup>+</sup> et le carbonyle d'au moins une des fonctions amide.

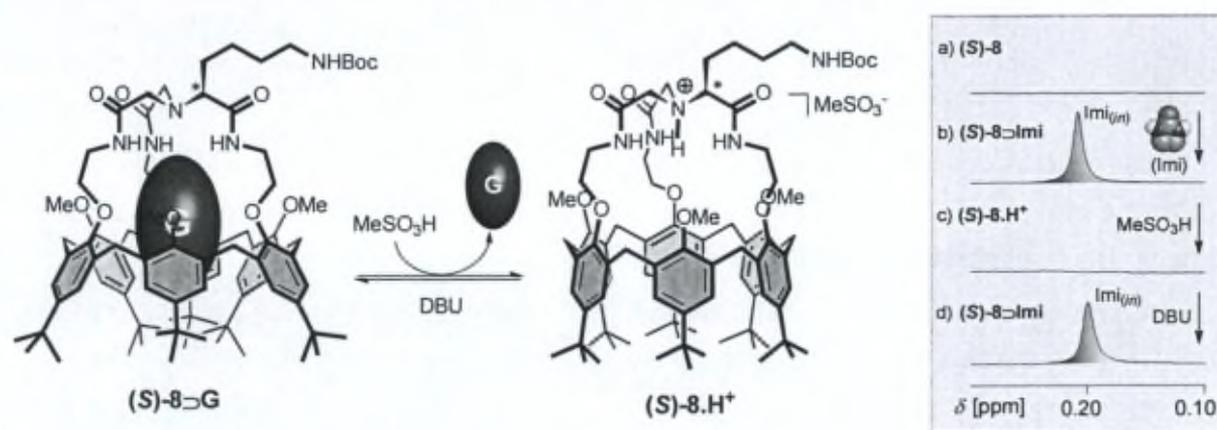


Figure 3.11. Contrôle acide-base des propriétés hôte-invité du récepteur **(S)**-**8**. Inset : Région des champs forts des spectres RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, 298 K) de a) **(S)**-**8** ; b) +**Imi** (5 éq.) ; c) +MeSO<sub>3</sub>H (ca. 7 éq.) ; d) +DBU (ca. 10 éq.).

L'ensemble de ces résultats révèle que le récepteur **(S)**-**8** a un comportement similaire à celui du calix[6]cryptamide **5** vis-à-vis des molécules neutres polaires. Ceci démontre clairement que l'introduction d'un bras fonctionnel, au niveau du chapeau et à proximité du site de reconnaissance, n'altère pas les propriétés réceptrices du calix[6]cryptamide ni sa sélectivité pour les invités de type molécules neutres polaires.

### 3.1.2. Etude par spectroscopie RMN des récepteurs **15** et **16**

Afin d'évaluer l'influence de l'introduction de bras fonctionnels au niveau du petit col sur les propriétés réceptrices des calix[6]cryptamides trisfonctionnalisés **15** et **16**, la complexation de molécules neutres polaires par ces récepteurs a été étudiée par spectroscopie RMN dans le CDCl<sub>3</sub> à 298 K (Schéma 3.10).

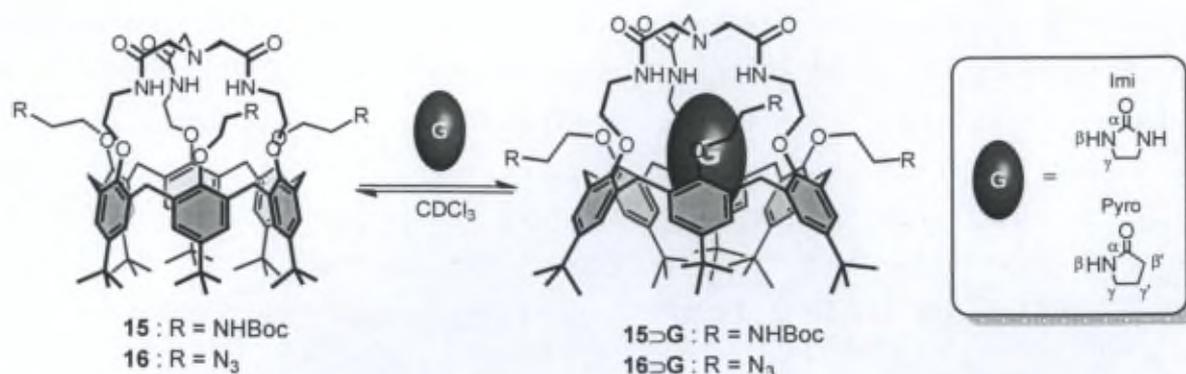


Schéma 3.10. Propriétés hôte-invité des calix[6]cryptamides **15** et **16** vis-à-vis des molécules neutres. *G* = molécules neutres invitées.

Le spectre RMN <sup>1</sup>H du récepteur **15** est large et mal défini à Ta dans le CDCl<sub>3</sub> (Figure 3.12a). Le spectre RMN <sup>1</sup>H du récepteur **16** semble mieux défini mais montre la coexistence de deux espèces calixaréniques (Figure 3.12c) :

- l'une, majoritaire et caractéristique d'une espèce de symétrie C<sub>3v</sub> en conformation cône aplatie ( $\Delta\delta_{ArH} = 0,75$  ppm et  $\Delta\delta_{tBu} = 0,62$  ppm),
- et l'autre, minoritaire.

Dans les deux cas, l'ajout de quelques équivalents d'Imi permet d'obtenir une seule espèce correspondant à l'*endo*-complexe **15**⊃**Imi** ou **16**⊃**Imi** dont le spectre RMN <sup>1</sup>H est fin à Ta dans le CDCl<sub>3</sub> (Figure 3.12b et d respectivement). Les spectres RMN <sup>1</sup>H montrent que les *endo*-complexes adoptent la même conformation cône aplatie de symétrie C<sub>3v</sub> que les *endo*-complexes **5**⊃**G** ( $\Delta\delta_{ArH} = 0,74$  ppm et  $\Delta\delta_{tBu} = 0,64$  ppm pour **15**⊃**Imi** ;  $\Delta\delta_{ArH} = 0,72$  ppm et  $\Delta\delta_{tBu} = 0,64$  ppm pour **16**⊃**Imi**). De même, l'invité occupe une position similaire au sein de la cavité ( $\delta_{Imi\ in} = 0,23$  et  $0,24$  ppm pour **15** et **16** respectivement) et le signal fortement déblindé correspondant aux protons amide suggère un mode de reconnaissance identique, à savoir des interactions hydrogène entre les protons amide du chapeau et le carbonyle de l'invité ( $\delta_{NH} = 9,60$  et  $9,63$  ppm pour **15** et **16** respectivement).

Il est important de souligner que la présence d'une seule espèce calix[6]arénique (l'*endo*-complexe **16**⊃**Imi**) lors de l'ajout d'Imi à une solution de **16** suggère que l'espèce minoritaire observée lors du relevé du spectre du composé **16** est une conformation minoritaire du récepteur, en échange lent à l'échelle de temps spectrale avec la conformation de symétrie C<sub>3v</sub>.

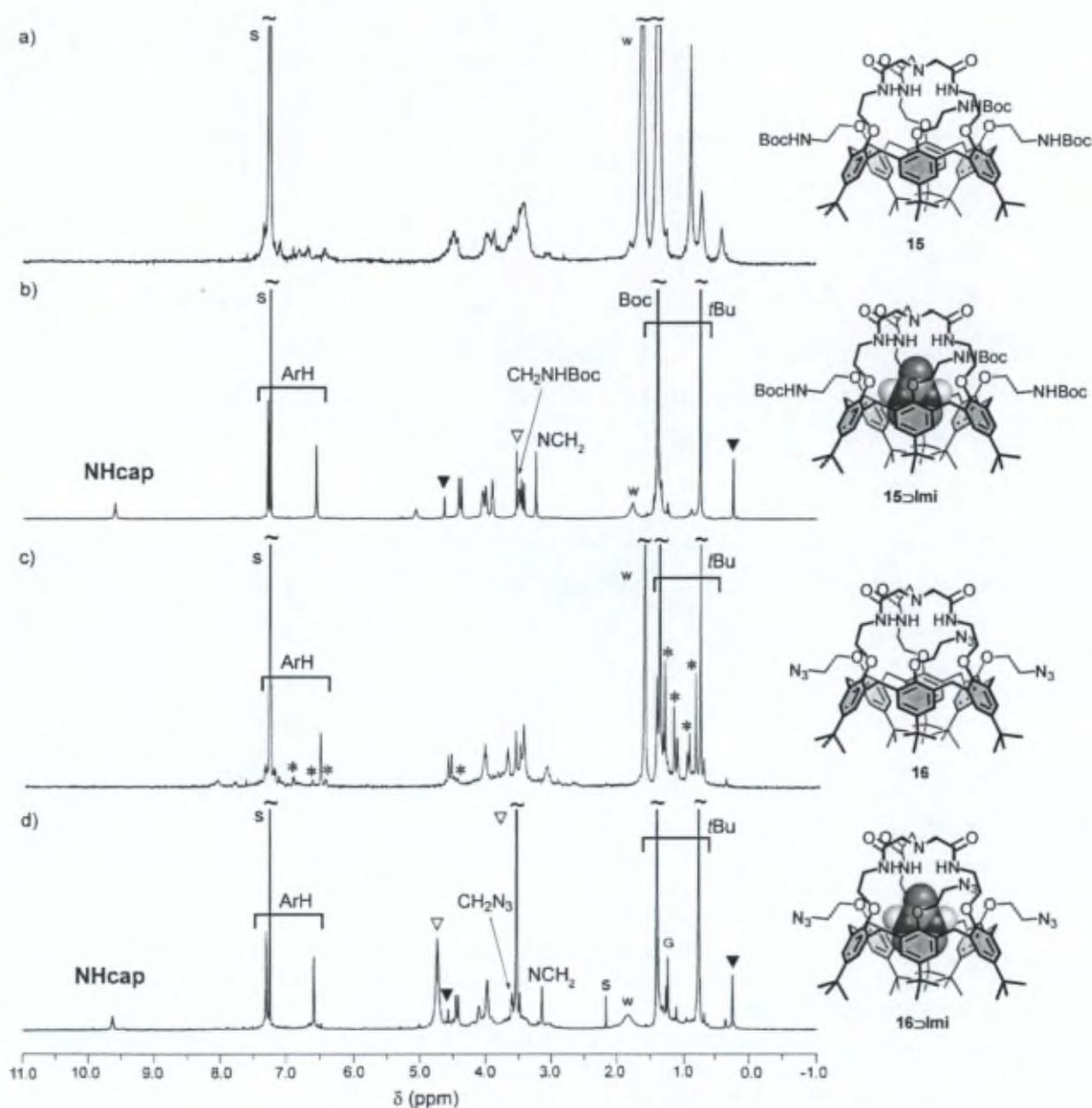


Figure 3.12. Spectres RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 298 K) de a) **15** (300 MHz) ; b) **15>Imi** obtenu après ajout de 2 éq. d'**Imi** (400 MHz) ; c) **16** (300 MHz) ; d) **16>Imi** obtenu après ajout de 20 éq. d'**Imi** (400 MHz).  $\nabla$  : **Imi** libre ;  $\blacktriangledown$  : **Imi** inclus. \* : conformation minoritaire. S : solvant ; w : eau ; G : graisse.

Les spectres RMN  $^1\text{H}$  des *endo*-complexes **15>Imi** et **16>Imi** étant fins à Ta dans le  $\text{CDCl}_3$ , les récepteurs **15** et **16** ont été caractérisés sous cette forme grâce à des analyses RMN 2D (COSY, HSQC, HMBC) (Tableau 3.3).

Tableau 3.3. Attribution des différents signaux observés sur les spectres RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz, 298 K) des complexes  $15\supset\text{Imi}$  et  $16\supset\text{Imi}$ .

	$\delta$ (ppm)	
	$15\supset\text{Imi}$	$16\supset\text{Imi}$
CONH	9,60 (s <sub>b</sub> )	9,63 (t <sub>b</sub> )
ArH <sub>out</sub>	7,30 (s)	7,31 (s)
ArH <sub>in</sub>	6,56 (s)	6,59 (s)
NHBoc	5,07 (s <sub>b</sub> )	-
ArCH <sub>2</sub> <sub>ax</sub>	4,40 (d, $J = 15,1$ Hz)	4,44 (d, $J = 16,0$ Hz) <sup>[a]</sup>
ArCH <sub>2</sub> <sub>eq</sub>	3,44 (d, $J = 15,1$ Hz)	3,51 (d, $J = 16,0$ Hz) <sup>[a]</sup>
OCH <sub>2</sub> <sub>bras</sub>	3,91 (s <sub>b</sub> )	3,97 <sup>[a]</sup>
OCH <sub>2</sub> <sub>chapeau</sub>	4,02 (s <sub>b</sub> )	3,99 <sup>[a]</sup>
CH <sub>2</sub> NHCO	4,05 (s <sub>b</sub> )	4,11 (s <sub>b</sub> )
NCH <sub>2</sub> CONH	3,24 (s)	3,14 (s)
CH <sub>2</sub> NHBoc	3,50 (s <sub>b</sub> )	-
CH <sub>2</sub> N <sub>3</sub>	-	3,60 (t <sub>b</sub> )
<i>t</i> Bu <sub>out</sub>	1,39 (s)	1,41 (s)
<i>t</i> Bu Boc	1,39 (s)	-
<i>t</i> Bu <sub>in</sub>	0,75 (s)	0,77 (s)
NH <sub>Imi in</sub>	4,64 (s)	4,57 (s)
CH <sub>2</sub> <sub>Imi in</sub>	0,23 (s)	0,24 (s)

[a] déterminé par des analyses RMN 2D

Afin de confirmer que l'introduction de bras fonctionnels sur le petit col ne modifie pas l'aptitude de ce type de composés cryptamide à complexer des molécules neutres, le récepteur **15** a été mis en présence de différents invités. Aucune reconnaissance n'est observée lorsque le récepteur **15** est mis en présence d'invités de type alcools ou alcanes. Par contre, comme dans le cas des récepteurs précédemment décrits (**5** et (**S**)-**8**), le calix[6]cryptamide **15** possèdent une grande affinité pour les molécules neutres polaires de types urée et amide (Tableau 3.4). Ceci n'est pas surprenant et peut s'expliquer comme précédemment par le nombre de liaisons hydrogène établies entre le récepteur et l'invité. Bien qu'aucune étude similaire n'ait été réalisée avec le récepteur **16**, il est raisonnable de penser qu'il adopte le même comportement que le composé **15** puisque ces deux calix[6]cryptamides sont très proche structurellement.

Les fortes valeurs des CISs des invités révèlent leur position au cœur du calixarène (Tableau 3.4). Enfin, l'affinité pour l'Imi a été estimée comme étant supérieure à  $2 \times 10^3 \text{ M}^{-1}$  dans le cas du récepteur **15** dans le  $\text{CDCl}_3$  à 298 K.<sup>164</sup>

Tableau 3.4. Affinités relatives  $K_{G/\text{Pyro}}$  et valeurs de CISs déterminées dans le  $\text{CDCl}_3$ .

<b>15</b> ⊃ <b>G</b>		
Invité G	$K_{G/\text{Pyro}}$ [a]	CIS (ppm) <sup>[b]</sup> (ppm)
		$\gamma$
Imi	15	-3,32
Pyro	1	-3,54 -3,13

[a] Affinités relatives déterminées à 298 K et définies selon  $([\mathbf{15} \supset \mathbf{G}] \times [\text{Pyro}]) / ([\mathbf{G}] \times [\mathbf{15} \supset \text{Pyro}])$ . Erreurs estimées à  $\pm 15\%$ ; [b] CIS mesurés à 298 K et définis selon  $\Delta\delta = \delta(\text{G}_{\text{in}}) - \delta(\text{G}_{\text{libre}})$ . Les positions  $\gamma$  et  $\delta$  sont définies sur le Schéma 3.10.

Comme dans le cas du récepteur **5**, les spectres RMN  $^1\text{H}$  des calix[6]cryptamides **15** et **16** relevés dans un mélange  $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{CN}$  montrent une signature fine caractéristique d'une espèce calix[6]arénique en conformation cône aplatie et de symétrie  $C_{3v}$  (Figure 3.13). Par analogie avec les précédents résultats, il est raisonnable de penser que, dans ce mélange de solvants, ce sont les *endo*-complexes **15**⊃ $\text{CD}_3\text{CN}$  et **16**⊃ $\text{CD}_3\text{CN}$  qui sont observés par spectroscopie RMN  $^1\text{H}$ ; les différents signaux ont été attribués par des analyses RMN 2D (COSY, HSQC, HMBC). Il est à noter que, dans le cas du composé **15**, une espèce minoritaire coexiste avec l'espèce de symétrie  $C_{3v}$ . Les analyses RMN 2D ont permis d'attribuer certains des signaux de cette espèce minoritaire et notamment le signal à 0,21 ppm qui correspond aux protons d'un groupement *t*Bu et le signal 5,56 ppm qui correspond à un proton aromatique. Le blindage de ces protons est dû aux cônes d'anisotropie des unités aromatiques ce qui indique que ces protons sont situés dans la cavité. Cette espèce minoritaire correspond donc au récepteur **15** qui inclut un groupement *t*Bu d'une des unités aromatiques au sein de la cavité.

<sup>164</sup> Constante d'association minorée définie selon  $K > ([\mathbf{15} \supset \text{Imi}] / ([\mathbf{15}] \times [\text{Imi}]))$  où la concentration en **15**⊃Imi est estimée à 95 % et celle de **15** à 5 %.

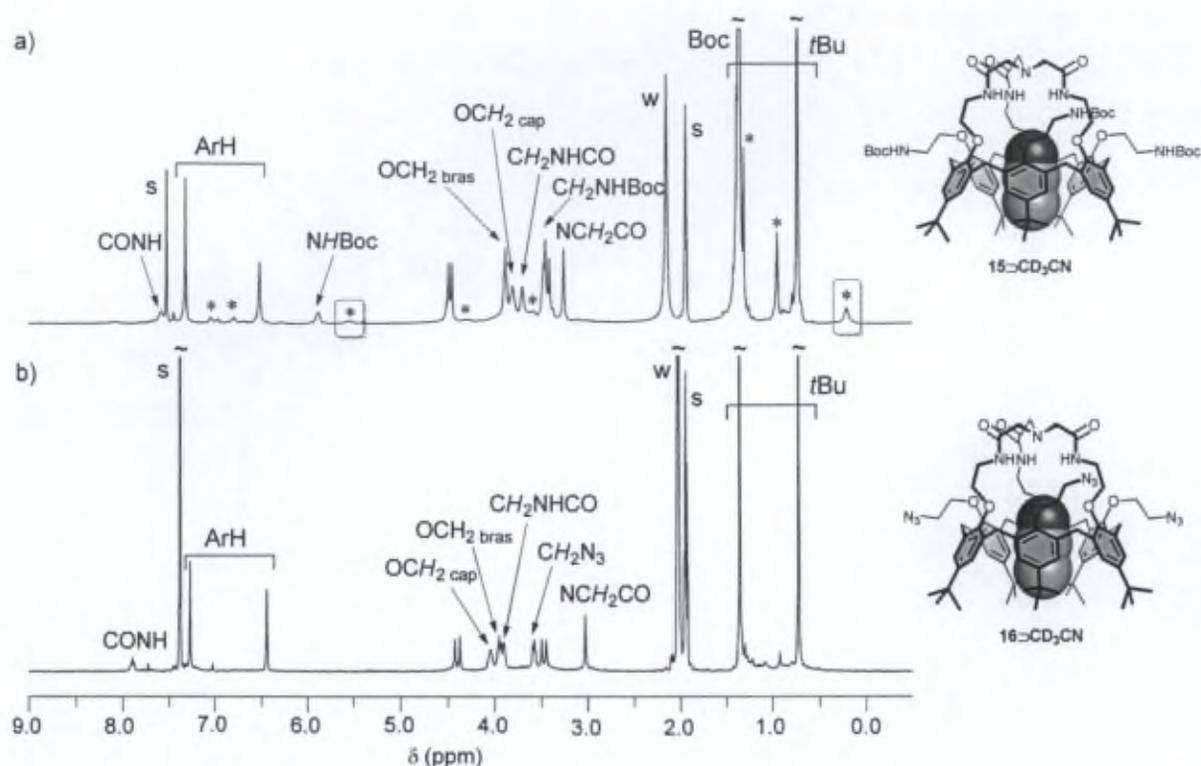


Figure 3.13. Spectres RMN  $^1\text{H}$  (298 K) de a) **15** dans un mélange  $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{CN}$  1:2 (400 MHz) et de b) **16** dans un mélange  $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{CN}$  2:1 (300 MHz). \* : conformation minoritaire. S : solvant ; w : eau.

De manière intéressante, une analyse par RMN 2D de type HMBC a révélé que le récepteur **15** n'a pas le même comportement que le composé parent **5** dans l'acétonitrile. Comme nous l'avons décrit précédemment, le calix[6]cryptamide **5** adopte une conformation inhabituelle en présence d'acétonitrile où les oxygènes des unités anisole sont orientés vers l'axe  $\text{C}_3$  du calixarène et où les groupements méthyles pointent vers l'extérieur de la cavité. Par contre, dans le cas du récepteur **15** dans un mélange  $\text{CD}_3\text{CN}/\text{CDCl}_3$  2:1, le spectre HMBC montre des couplages scalaires  $^3J$  (Figure 3.14) :

- entre les protons  $\text{OCH}_2$  du bras fonctionnel et le carbone quaternaire aromatique portant le bras ;
- et entre les protons aromatiques les plus blindés ( $\text{ArH}_{\text{in}}$ ) et ce même carbone quaternaire aromatique.

Ceci indique sans ambiguïté que la sous-unité calix[6]arénique adopte la même conformation que celle observée avec les autres molécules neutres invitées (cf structures représentées sur la Figure 3.13). Cette différence de comportement est sans doute due à l'encombrement stérique plus important des bras par rapport aux groupements OMe.

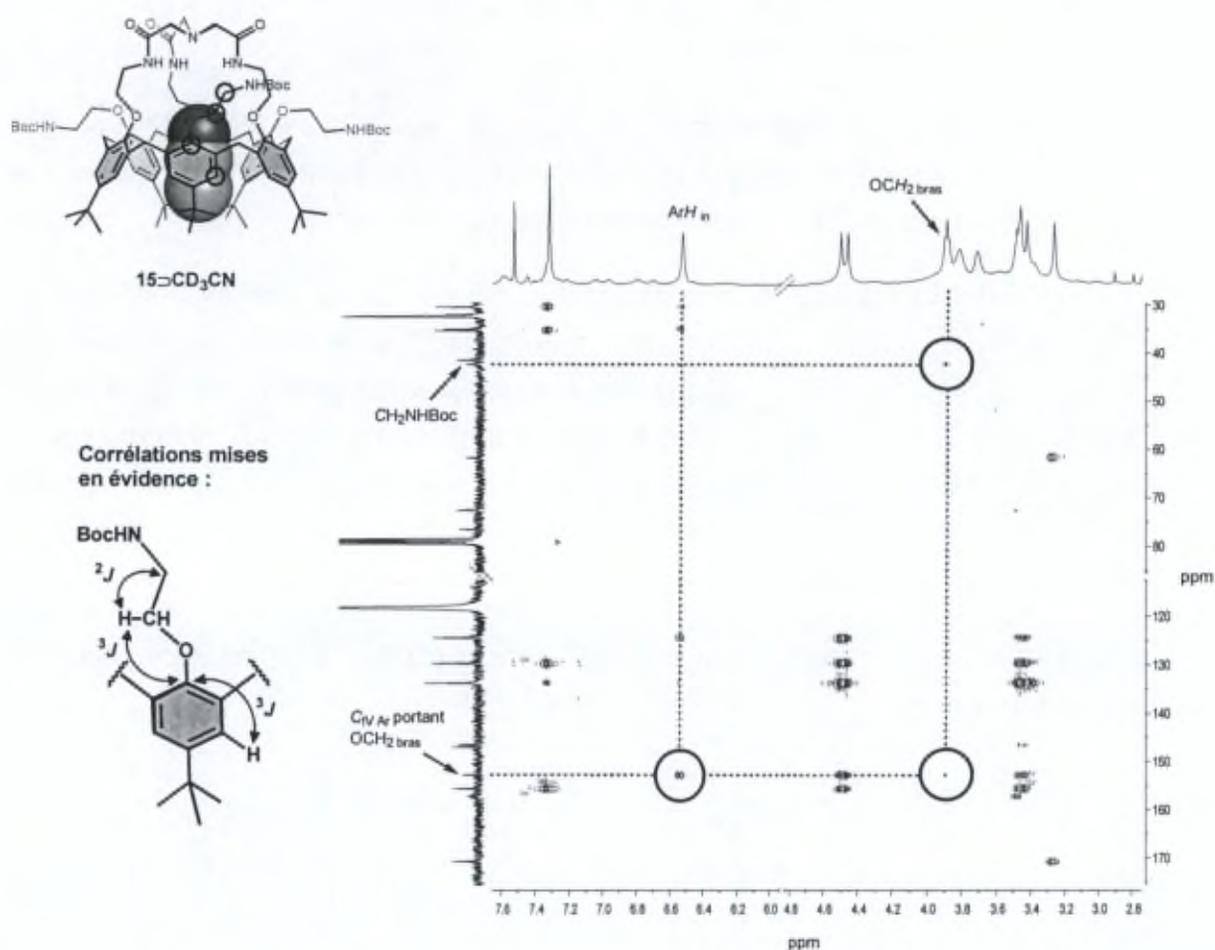


Figure 3.14. Spectre HMBC (CD<sub>3</sub>CN/CDCl<sub>3</sub> 2:1, 400 MHz, 298 K) du complexe 15 $\rightarrow$ CD<sub>3</sub>CN.

Ces résultats confirment donc que l'introduction de bras fonctionnels au niveau du petit col n'inhibent par les propriétés réceptrices du calix[6]cryptamide vis-à-vis de molécules neutres polaires. Cependant, comparativement au récepteur parent **5**, le récepteur **15** se comporte différemment lors de la complexation d'une molécule d'acétonitrile. Il semble donc que le remplacement des groupements OMe par des bras fonctionnels plus encombrants défavorise la conformation cône aplatie que le récepteur **5** adoptait dans ce cas particulier, à savoir une conformation où les oxygènes des unités anisoles pointent vers l'axe C<sub>3</sub> du récepteur et où les méthyles sont orientés vers l'extérieur. Or, cette conformation est celle adoptée par le calix[6]arène lors de la complexation de paires d'ions de contact. Cette différence de comportement semble indiquer que cette conformation n'est pas favorisée dans le cas du récepteur **15**, ce qui n'est pas très encourageant pour l'étude des propriétés de complexation vis-à-vis des paires d'ions de contact.

### 3.2. Complexation d'anions

L'aptitude des récepteurs **(S)**-8 et **15** à complexer des anions a ensuite été évaluée par spectrométrie ESI-MS et par spectroscopie RMN  $^1\text{H}$ . Le récepteur **16** étant très proche structuralement du composé **15**, les études n'ont pas été réalisées sur ce composé.

Tout d'abord, des expériences de compétition d'anions ont été réalisées par spectrométrie ESI-MS en mode négatif par ajout d'un mélange de cinq sels de tétra-*n*-butylammonium  $\text{TBA}^+\text{X}^-$  ( $\text{X}^- = \text{MeSO}_3^-, \text{AcO}^-, \text{NO}_3^-, \text{Cl}^-$  et  $\text{F}^-$ ) à une solution de récepteur **H** ( $\text{H} = \text{(S)-8}$  ou **15**; Figure 3.15). Dans le cas du récepteur **(S)**-8, seuls deux pics sont observés, correspondant à  $[(\text{S})\text{-8}\text{-H}]^-$  et  $[(\text{S})\text{-8}\text{-F}]^-$  ( $m/z = 1450,93$  et  $1470,67$ ). Par contre, dans le cas du récepteur **15**, même si les deux pics majoritaires correspondent à  $[\text{15}\text{-H}]^-$  et  $[\text{15}\text{-F}]^-$  ( $m/z = 1667,93$  et  $1687,47$ ), il est à noter que le pic correspondant à  $[\text{15}\text{-Cl}]^-$  est également observé.

Comme dans le cas du récepteur parent **5**, le récepteurs **(S)**-8 montre une nette sélectivité pour l'anion fluorure.

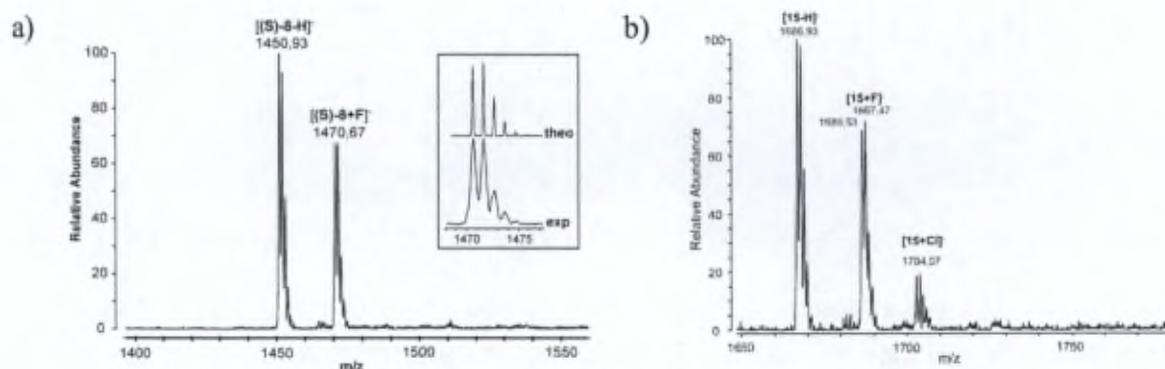


Figure 3.15. a) spectre ESI-MS de **(S)**-8 ( $[(\text{S})\text{-8}] = 3,54 \times 10^{-5}$  mol/L) en présence d'une solution équimolaire de  $\text{TBA}^+\text{F}^-$ ,  $\text{TBA}^+\text{MeSO}_3^-$ ,  $\text{TBA}^+\text{AcO}^-$ ,  $\text{TBA}^+\text{NO}_3^-$  et  $\text{TBA}^+\text{Cl}^-$  dans le  $\text{CHCl}_3$  ( $[\text{A}^-] = 3,54 \times 10^{-4}$  mol/L). Inset : profils isotopiques théorique et expérimental de  $[\text{M}+\text{F}]^-$ ; b) spectre ESI-MS de **15** ( $[\text{15}] = 3,59 \times 10^{-5}$  mol/L) en présence d'une solution équimolaire de  $\text{TBA}^+\text{F}^-$ ,  $\text{TBA}^+\text{MeSO}_3^-$ ,  $\text{TBA}^+\text{AcO}^-$ ,  $\text{TBA}^+\text{NO}_3^-$  et  $\text{TBA}^+\text{Cl}^-$  dans un mélange  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  ( $[\text{A}^-] = 3,59 \times 10^{-4}$  mol/L).  $\text{A}^-$  correspond à l'anion.

Par la suite, la complexation du fluorure par ces récepteurs a également été étudiée par spectroscopie RMN  $^1\text{H}$  dans  $\text{CDCl}_3$  par ajout progressif de  $\text{TBA}^+\text{F}^-$ .

Dans le cas du récepteur **(S)**-8, un échange hôte-invité rapide sur l'échelle de temps spectrale est observé par spectroscopie RMN  $^1\text{H}$  à 298 K lors de l'addition de fluorure de tétra-*n*-butylammonium à une solution de récepteur dans le  $\text{CDCl}_3$ . Même si des changements significatifs des déplacements chimiques du calixarène sont observés sur le spectre RMN  $^1\text{H}$ , la largeur des signaux n'a pas permis de déterminer une constante d'association. De manière intéressante, à basse température (243 K), l'échange hôte-invité devient lent sur l'échelle de

temps spectrale et un signal large apparaît à  $\sim 12,5$  ppm (Figure 3.16). Ce signal peut être attribué aux protons CONH du chapeau. Ce déplacement chimique important permet d'affirmer sans ambiguïté que le fluorure est bien complexé au niveau du chapeau via des liaisons hydrogène. Les signaux, et en particulier ceux du récepteur libre (**S**)-**8**, sont trop larges pour permettre la détermination précise de la constante d'association à basse température ; elle a pu seulement être estimée comme étant supérieure à  $2,4 \cdot 10^3 \text{ M}^{-1}$ .<sup>165</sup>

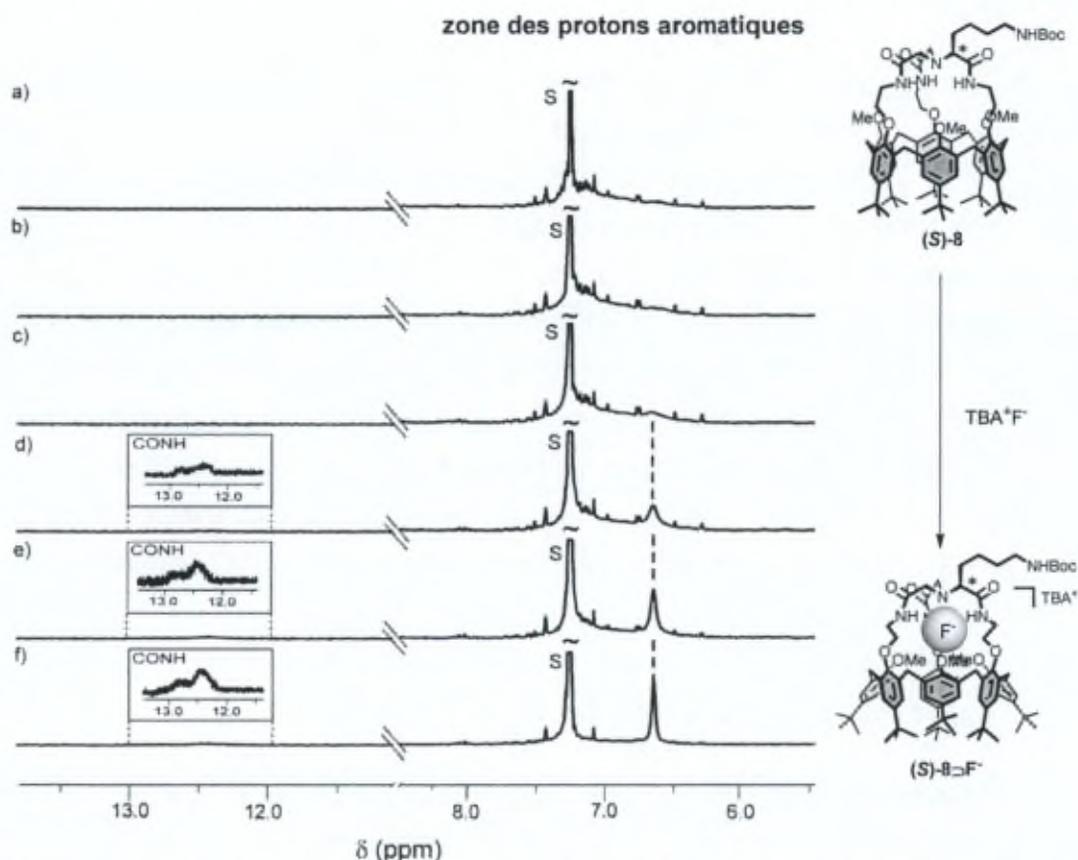


Figure 3.16. Zone des champs faibles des spectres RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz, 243 K) : a) (**S**)-**8** ; b) après ajout de 0,2 éq. de TBA<sup>+</sup>F<sup>-</sup> ; c) après ajout de 0,5 éq. de TBA<sup>+</sup>F<sup>-</sup> ; d) après ajout de 1 éq. de TBA<sup>+</sup>F<sup>-</sup> ; e) après ajout de 1,5 éq. de TBA<sup>+</sup>F<sup>-</sup> ; f) après ajout de 2,5 éq. de TBA<sup>+</sup>F<sup>-</sup>. S : solvant.

Par contre, dans le cas du récepteur **15**, l'ajout de TBA<sup>+</sup>F<sup>-</sup> (jusqu'à 5 éq.) n'entraîne aucune modification du spectre RMN <sup>1</sup>H. Ce résultat peut paraître surprenant puisque les résultats obtenus par spectrométrie ESI-MS semblaient mettre en évidence la reconnaissance de l'anion fluorure par le récepteur **15**. Cependant, comme nous l'avons vu précédemment dans le Chapitre 2, les études par ESI-MS sont réalisées afin d'orienter les études par spectroscopie RMN <sup>1</sup>H et ne permettent pas de distinguer une *endo*-complexation d'une *exo*-complexation.

Cette absence de reconnaissance de l'anion fluorure lors des études par spectroscopie RMN peut s'expliquer par la présence des bras fonctionnels au niveau du petit col. En effet, comme

<sup>165</sup> Constante d'association minorée définie selon  $K > \frac{[(\text{S})-8 \supset \text{F}^-]}{[(\text{S})-8] \times [\text{F}^-]}$  où la concentration en (**S**)-**8**⊃F<sup>-</sup> est estimée à 90 % et celle de (**S**)-**8** à 10 %.

nous l'avons vu dans le chapitre précédent pour le récepteur **5**, la complexation du fluorure entraîne un changement conformationnel du calixarène qui s'accompagne d'une inclusion des groupements OMe vers l'intérieur de la cavité. Dans ce cas-ci, le récepteur **15** ne peut pas effectuer ce changement de conformation du fait de l'encombrement stérique généré par les bras fonctionnels. Ceci avait d'ailleurs été suggéré par la conformation adoptée par le récepteur **15** lors de la complexation de l'acétonitrile.

Ces résultats montrent que l'introduction d'un bras fonctionnalisé à proximité du site de reconnaissance formé par les fonctions amide du chapeau [cas du récepteur (*S*)-**8**] ne semble pas modifier la capacité du récepteur à reconnaître l'anion fluorure avec une grande sélectivité. Ces résultats semblent également suggérer que, dans le cas des récepteurs **5** et (*S*)-**8**, la complexation de l'anion fluorure au niveau du chapeau trenamide impose une conformation donnée au calix[6]arène où les oxygènes des unités aromatiques portant le chapeau sont orientés vers l'extérieur. Ceci induit donc l'orientation des oxygènes des unités anisoles vers l'axe  $C_3$  du récepteur. Dans les deux cas, ceci induit l'orientation des groupements OMe vers l'intérieur de la cavité pour maximiser les interactions et conduire à la conformation la plus stable. Dans le cas du récepteur **15**, les groupements OMe ont été remplacés par des bras fonctionnalisés et ce récepteur ne peut donc pas stabiliser le complexe avec le fluorure.

### 3.3. Complexation de paires d'ions

La complexation de paires d'ions associées par les récepteurs (*S*)-**8**, **15** et **16** a été étudiée par spectroscopie RMN.

#### 3.3.1. Etude par spectroscopie RMN du récepteur (*S*)-**8**

Comme le récepteur **5**, le composé (*S*)-**8** n'est pas sensible à l'addition d'un excès de picrate d'éthylammonium (8 éq.) à une solution de récepteur dans le  $CDCl_3$ . L'inclusion de l'éthylammonium n'est pas non plus observée lors d'ajouts successifs de sels de tétra-*n*-butylammonium  $TBA^+X^-$  ( $X^- = Cl^-, NO_3^-$  et  $AcO^-$ ). Par contre, l'ajout subséquent de fluorure de tétra-*n*-butylammonium entraîne la formation quantitative du complexe ternaire (*S*)-**8**  $\supset EtNH_3^+F^-$  caractérisé par l'apparition de signaux dans les champs forts correspondant à l'inclusion de l'ammonium au cœur de la cavité du calixarène (Figure 3.17). Ceci confirme la remarquable sélectivité vis-à-vis du fluorure observée lors des études réalisées par ESI-MS et par spectroscopie RMN dans le cas de la complexation d'anions. Ceci s'explique par la complémentarité du chapeau avec la petite taille de l'anion.

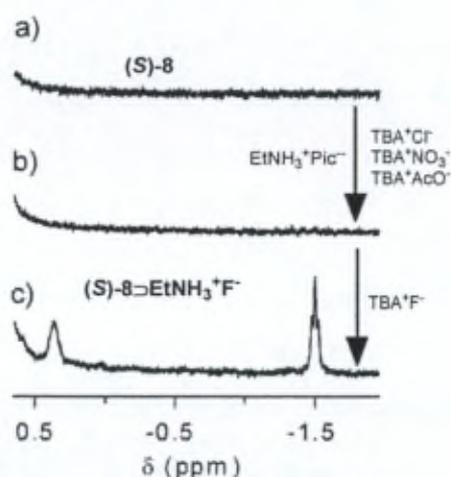


Figure 3.17. Région des champs forts des spectres RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz, 298 K) a) **(S)-8** ; b) après ajouts successifs de 8 éq. de  $\text{EtNH}_3^+\text{Pic}^-$ ,  $\text{TBA}^+\text{Cl}^-$ ,  $\text{TBA}^+\text{NO}_3^-$  et  $\text{TBA}^+\text{AcO}^-$  ; c) après ajout consécutif de 8 éq. de  $\text{TBA}^+\text{F}^-$ .

Dans le cas du récepteur **(S)-8**, le mode de reconnaissance des paires d'ions semble donc similaire à celui du récepteur **5**. La complexation d'une paire d'ions ne s'observe qu'avec un fluorure comme partenaire anionique. Le récepteur **(S)-8** adopte également une conformation identique à celle du récepteur **5** lors de la complexation d'une paire d'ions de contact, c'est-à-dire la conformation où les oxygènes des unités anisole sont orientés vers l'axe  $\text{C}_3$  du récepteur et où les groupements méthyle sont expulsés vers l'extérieur (Schéma 3.11).

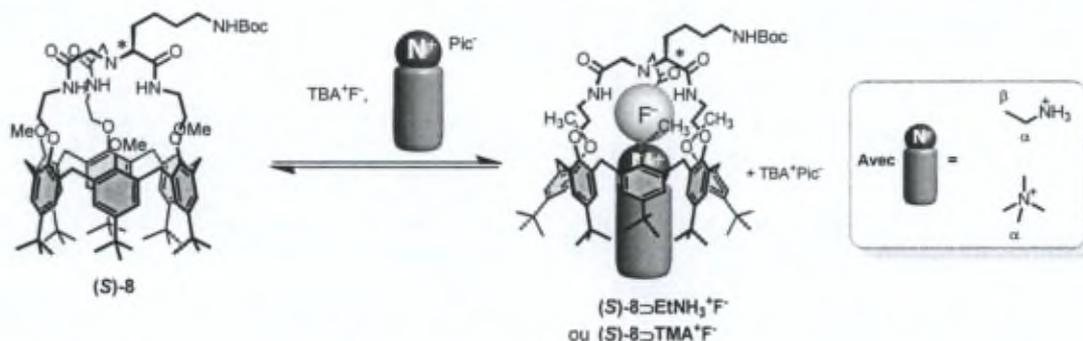


Schéma 3.11. Reconnaissance des paires d'ions par le récepteur **(S)-8**.

Le spectre RMN  $^1\text{H}$  du complexe ternaire **(S)-8 ⊃ EtNH $_3^+$ F $^-$**  montre que le calixarène adopte une conformation cône aplatie où les groupements OMe sont expulsés à l'extérieur de la cavité ( $\delta_{\text{OMe}} > 3,8$  ppm) (Figure 3.18b). De plus, les protons amide subissent un important déblindage ( $\delta_{\text{NH}} > 9,5$  ppm), significatif d'une forte interaction hydrogène avec le fluorure.

L'inclusion d'un ammonium quaternaire ( $\text{TMA}^+$ ) a également été mise en évidence en présence de fluorure dans le  $\text{CDCl}_3$  par spectroscopie RMN  $^1\text{H}$ . Dans ce cas, le déblindage des protons amide est bien plus important ( $\delta_{\text{NH}} > 12$  ppm) que celui observé lors de la formation du complexe **(S)-8 ⊃ EtNH $_3^+$ F $^-$**  (Figure 3.18c). Les mêmes observations ont été

faites en comparant les complexes  $5\text{C}\text{RNH}_3^+\text{F}^-$  ( $\delta_{\text{NH}} < 10,5$  ppm) et le complexe  $5\text{C}\text{TMA}^+\text{F}^-$  ( $\delta_{\text{NH}} > 12,3$  ppm). Ceci peut être rationalisé de la même manière c'est-à-dire que, dans le cas du complexe  $(S)\text{-}8\text{C}\text{TMA}^+\text{F}^-$ , l'interaction des protons amide avec le fluorure est plus forte. Ceci peut être attribué à une interaction électrostatique moindre entre la paire d'ions de contact du fait de l'encombrement stérique de l'ammonium quaternaire. En effet, la distance entre le fluorure et la charge localisée sur l'atome d'azote est plus grande dans le cas de l'ammonium quaternaire  $\text{TMA}^+$  et le fluorure est donc essentiellement stabilisé par les liaisons hydrogène avec les protons amide du chapeau. Dans les deux cas  $[(S)\text{-}8\text{C}\text{EtNH}_3^+\text{F}^-$  et  $(S)\text{-}8\text{C}\text{TMA}^+\text{F}^-]$ , une signature RMN compliquée est observée pour les protons amide (Figure 3.18b et c). Comme nous l'avons décrit dans le chapitre précédent, ceci est dû à la fois la deutériation partielle de ces protons échangeables et au couplage scalaire  $^1\text{h}J$  avec le fluorure, ce qui confirme la localisation de l'anion au centre du site de reconnaissance du chapeau.

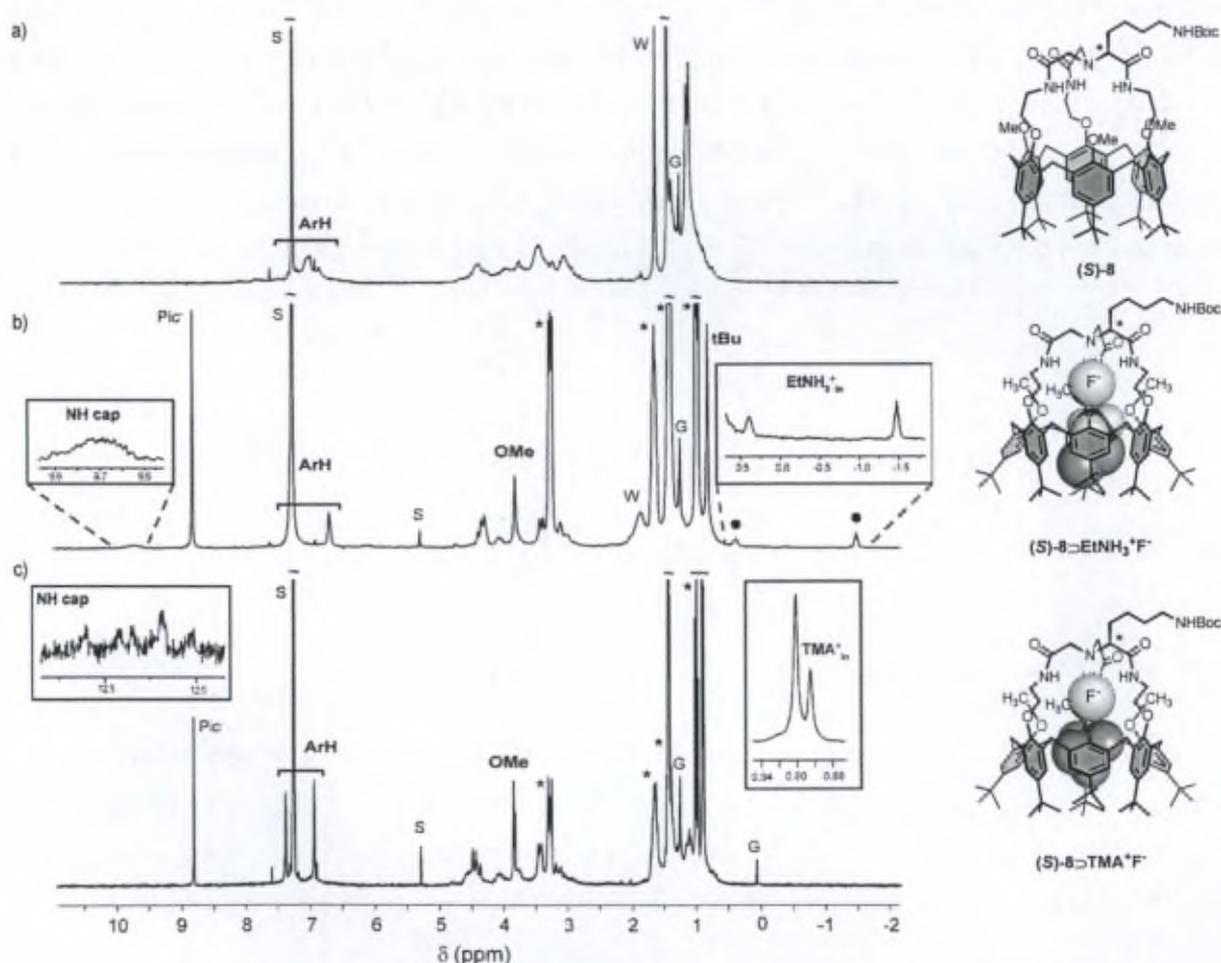
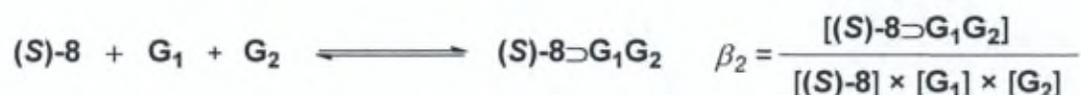


Figure 3.18. Spectres RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz, 298 K) de a)  $(S)\text{-}8$  ; b)  $(S)\text{-}8\text{C}\text{EtNH}_3^+\text{F}^-$  obtenu après ajout de 8 éq. de  $\text{EtNH}_3^+\text{Pic}^-$  et 8 éq. de  $\text{TBA}^+\text{F}^-$  à une solution de  $(S)\text{-}8$  ; c)  $(S)\text{-}8\text{C}\text{TMA}^+\text{F}^-$  obtenu après ajout de 2 éq. de  $\text{TMA}^+\text{Pic}^-$  et 3 éq. de  $\text{TBA}^+\text{F}^-$  à une solution de  $(S)\text{-}8$ . • :  $\text{EtNH}_3^+$  inclus. \* :  $\text{TBA}^+$ . S : solvant ; W : eau ; G : graisse.

Dans le cas des deux complexes [(S)-8⊃EtNH<sub>3</sub><sup>+</sup>F<sup>-</sup> et (S)-8⊃TMA<sup>+</sup>F<sup>-</sup>], les CISs calculés pour les ammoniums indiquent leur localisation au cœur de la cavité calixarénique (Tableau 3.5). De la même manière que dans le Chapitre 2, des constantes minorées β<sub>2</sub> pour la complexation simultanée de l'ammonium et du fluorure ont pu être estimées par spectroscopie RMN par intégration des différentes espèces mises en jeu.



Elles sont supérieures à 6 × 10<sup>4</sup> M<sup>-2</sup> et 1,5 × 10<sup>6</sup> M<sup>-2</sup> dans le cas de (S)-8⊃EtNH<sub>3</sub><sup>+</sup>F<sup>-</sup> et de (S)-8⊃TMA<sup>+</sup>F<sup>-</sup> respectivement (Tableau 3.5). Comme dans le cas du récepteur 5, les constantes de complexation sont élevées ce qui indique une importante reconnaissance des paires d'ions avec le fluorure comme partenaire anionique.

Tableau 3.5. Constantes de complexation β<sub>2</sub> et CISs des complexes 5⊃G<sub>1</sub>G<sub>2</sub> et (S)-8⊃G<sub>1</sub>G<sub>2</sub> dans le CDCl<sub>3</sub>.

Paire d'ions G <sub>1</sub> G <sub>2</sub>	β <sub>2</sub> (en M <sup>-2</sup> ) <sup>[a]</sup>	(S)-8⊃G <sub>1</sub> G <sub>2</sub>		5⊃G <sub>1</sub> G <sub>2</sub>		
		CIS (ppm) <sup>[b]</sup> α	β	β <sub>2</sub> (en M <sup>-2</sup> ) <sup>[a]</sup>	CIS (ppm) <sup>[b]</sup> α	β
EtNH <sub>3</sub> F	> 6 × 10 <sup>4</sup>	-2,63	-2,76	> 4,6 × 10 <sup>5</sup>	-2,68	-2,90
TMAF	> 1,5 × 10 <sup>6</sup>	-2,54	-	> 3,2 × 10 <sup>5</sup>	-2,54	-

[a] Constantes d'association minorées déterminées à 298 K et définies selon β<sub>2</sub> > ([H⊃G<sub>1</sub>G<sub>2</sub>])/([H]×[G<sub>1</sub>]×[G<sub>2</sub>]) où la concentration en H⊃G<sub>1</sub>G<sub>2</sub> est estimée à 95 % et celle de H à 5 % avec H correspondant aux récepteurs 5 ou (S)-8 ; [b] CIS mesurés à 298 K et définis selon Δδ = δ(G<sub>un</sub>) - δ(G<sub>libre</sub>). Les positions α et β sont définies sur le Schéma 3.11.

Ces résultats montrent que l'introduction d'un bras fonctionnel au niveau du chapeau à proximité du site de complexation ne semble pas modifier pas les propriétés de reconnaissance du calix[6]cryptamide vis-à-vis des paires d'ions de contact.

### 3.3.2. Etude par spectroscopie RMN des récepteurs 15 et 16

Même si la complexation de l'anion fluorure par les récepteurs 15 et 16 n'a pas pu être mise en évidence par spectroscopie RMN  $^1\text{H}$ , leur aptitude à reconnaître des paires d'ions de contact a été étudiée.

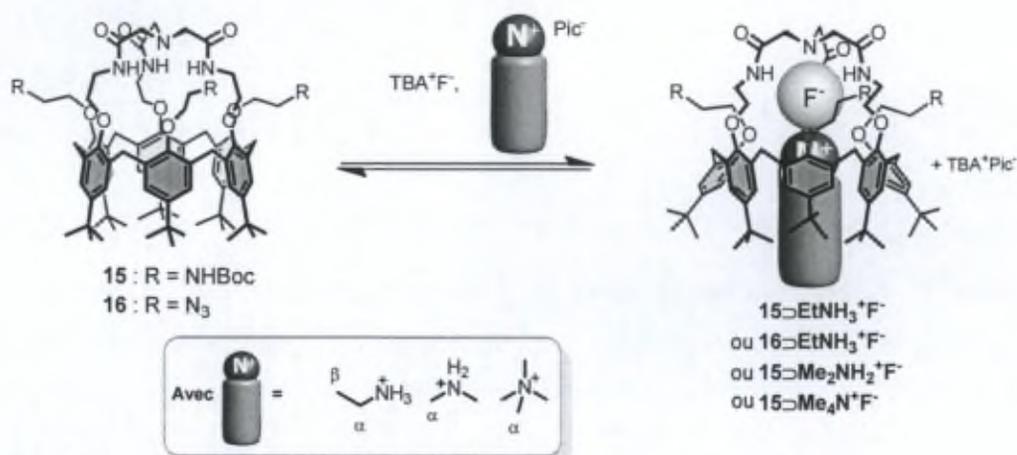


Schéma 3.12. Reconnaissance des paires d'ions par les récepteurs 15 et 16.

Comme dans le cas des récepteurs déjà décrits [récepteurs 5 et (S)-8], l'ajout d'un excès de picrate d'éthylammonium (> 5 éq.) à une solution de récepteur 15 ou 16 dans le  $\text{CDCl}_3$  n'entraîne aucune modification du spectre RMN  $^1\text{H}$  (Figure 3.19a et b dans le cas du composé 15). Par contre, l'addition consécutive de fluorure de tétra-*n*-butylammonium (> 5 éq.) permet d'obtenir un spectre RMN  $^1\text{H}$  fin et interprétable (Figure 3.19c et d). Cette espèce fine est caractéristique d'une espèce calix[6]arénique de symétrie  $C_{3v}$  en conformation cône aplatie. L'apparition de signaux dans la zone des champs forts permet d'affirmer l'inclusion de l'ammonium ( $\text{EtNH}_3^+$ ) au sein de la cavité du récepteur. De plus, dans les deux cas, un signal large apparaît à un déplacement chimique d'environ 10,8 ppm qui peut être attribué au déplacement chimique des protons CONH du récepteur. Cet important déplacement chimique permet de conclure sans ambiguïté que l'anion fluorure est également complexé au niveau du chapeau du récepteur.

Ainsi, ces études mettent clairement en évidence la capacité des récepteurs trisfonctionnalisés 15 et 16 à complexer les paires d'ions de contact de type  $\text{RNH}_3^+\text{F}^-$ .

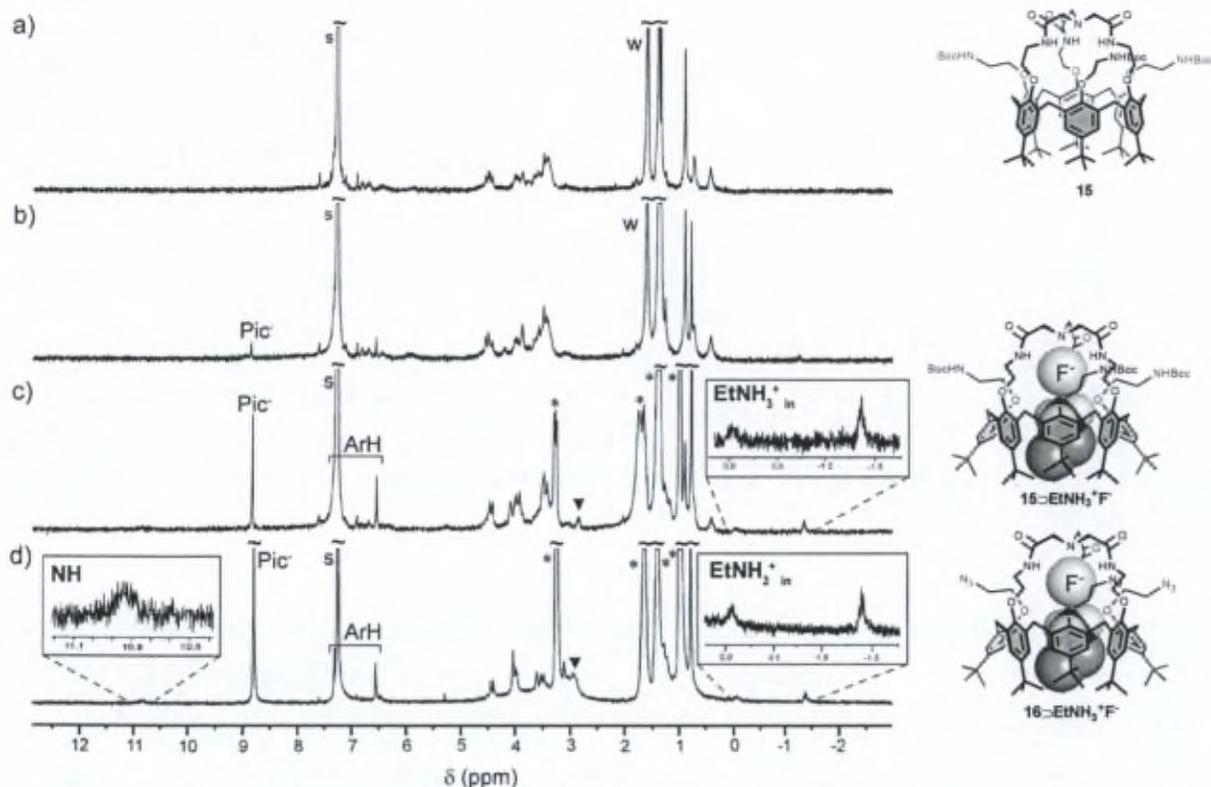


Figure 3.19. Spectres RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz, 298 K) de a) **15** ; b) **15** après ajout de 5 éq. d' $\text{EtNH}_3^+\text{Pic}^-$  ; c) **15** après ajout de 5 éq. d' $\text{EtNH}_3^+\text{Pic}^-$  et après ajout de 5 éq. de  $\text{TBA}^+\text{F}^-$  ; d) **16** après ajout de 10 éq. d' $\text{EtNH}_3^+\text{Pic}^-$  et 11 éq de  $\text{TBA}^+\text{F}^-$ . \* :  $\text{TBA}^+$  ; ▼ :  $\text{EtNH}_3^+$  libre. S : solvant ; w : eau.

De manière très intéressante, la complexation de différentes paires d'ions de contact (de type  $\text{R}_2\text{NH}_2^+\text{F}^-$  et  $\text{R}_4\text{N}^+\text{F}^-$ ) a pu également être mise en évidence par spectroscopie RMN  $^1\text{H}$  dans le  $\text{CDCl}_3$  dans le cas du récepteur **15**. Les *endo*-complexes  $\text{15} \supset \text{Me}_2\text{NH}_2^+\text{F}^-$  et  $\text{15} \supset \text{TMA}^+\text{F}^-$  adoptent une conformation similaire à celle de l'*endo*-complexe  $\text{15} \supset \text{EtNH}_3^+\text{F}^-$ . Le récepteur **16** se comportant comme le composé **15** vis-à-vis des paires d'ions de contact de type  $\text{RNH}_3^+\text{F}^-$ , la complexation de paires d'ions de contact de type  $\text{R}_2\text{NH}_2^+\text{F}^-$  et  $\text{R}_4\text{N}^+\text{F}^-$  n'a pas été testée.

Dans tous les cas, des constantes de complexation minorées  $\beta_2$  ont été déterminées par spectroscopie RMN  $^1\text{H}$  dans le  $\text{CDCl}_3$  de la même manière que précédemment (Tableau 3.6). Ces résultats montrent que ces récepteurs (**15** et **16**) possèdent une importante affinité pour les paires d'ions de contact avec l'anion fluorure comme partenaire anionique. Les valeurs de CISs de l'ammonium inclus au sein de la cavité sont semblables à celles déjà observées lors de la complexation de paires d'ions de contact par les récepteurs **5** et (**S**)-**8** (Tableau 3.6 *versus* Tableau 3.5). Ceci indique que, dans tous les cas, l'ammonium complexé occupe une position similaire au cœur de la cavité calix[6]arénique.

Tableau 3.6. Constantes de complexation minorées  $\beta_2$  pour les *endo*-complexes  $15\supset G_1G_2$  et  $16\supset G_1G_2$  calculées dans  $CDCl_3$  et valeurs des CISs des ammoniums inclus.

Paire d'ions $G_1G_2$	$15\supset G_1G_2$			$16\supset G_1G_2$		
	$\beta_2$ (en $M^{-2}$ ) <sup>[a]</sup>	CIS (ppm) <sup>[b]</sup>		$\beta_2$ (en $M^{-2}$ ) <sup>[a]</sup>	CIS (ppm) <sup>[b]</sup>	
		$\alpha$	$\beta$		$\alpha$	$\beta$
EtNH <sub>3</sub> F	$> 4,6 \times 10^5$	-2,92	-2,56	$> 3,1 \times 10^4$	-2,95	-2,58
Me <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> F	$> 1,8 \times 10^4$	-2,61	-	nd <sup>[c]</sup>		
TMAF	$> 1,7 \times 10^3$		-	nd <sup>[c]</sup>		

[a] Constantes d'association minorées déterminées à 298 K et définies selon  $\beta_2 > ([H\supset G_1G_2])/([H] \times [G_1] \times [G_2])$  où la concentration en  $H\supset G_1G_2$  est estimée à 95 % et celle de  $H$  à 5 % avec  $H$  correspondant aux récepteurs **15** ou **16** ; [b] CIS mesurés à 298 K et définis selon  $\Delta\delta = \delta(G_{in}) - \delta(G_{libre})$ . Les positions  $\alpha$  et  $\beta$  sont définies sur le Schéma 3.12 ; [c] non déterminé.

La complexation de la paire d'ions de contact EtNH<sub>3</sub><sup>+</sup>F<sup>-</sup> a également été mise en évidence en présence d'un excès d'acétonitrile (i.e. CD<sub>3</sub>CN/CDCl<sub>3</sub> 1:1). Ainsi, l'ajout d'EtNH<sub>3</sub><sup>+</sup>Pic<sup>-</sup> et de TBA<sup>+</sup>F<sup>-</sup> entraîne l'apparition de signaux fins correspondant à l'*endo*-complexe  $15\supset EtNH_3^+F^-$ . Ce complexe est en échange lent avec l'espèce de départ, c'est-à-dire l'*endo*-complexe  $15\supset CD_3CN$  ; une constante apparente  $\beta_2$  de l'ordre de 450 M<sup>-2</sup> a pu être déterminée par intégration des différentes espèces mises en jeu et peut être exprimée comme suit :

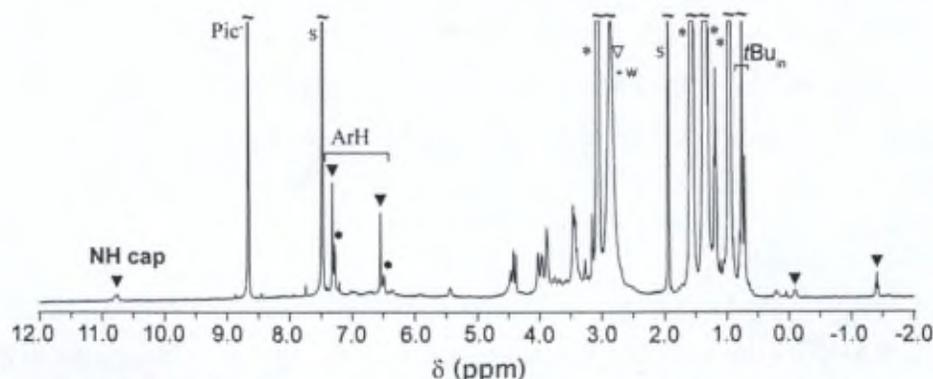


Figure 3.20. Spectre RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>CN/CDCl<sub>3</sub> 1:1, 400 MHz, 298 K) de **15** en présence de 14 éq. d'EtNH<sub>3</sub><sup>+</sup>Pic<sup>-</sup> et 14 éq. de TBA<sup>+</sup>F<sup>-</sup>. ▼ : *endo*-complexe  $15\supset EtNH_3^+F^-$  ; ● : *endo*-complexe  $15\supset CD_3CN$  ; ▽ : EtNH<sub>3</sub><sup>+</sup> libre. \* : TBA<sup>+</sup>. S : solvant ; w : eau.

Les résultats obtenus avec les récepteurs **15** et **16** avec les paires d'ions sont assez surprenants. En effet, la conformation du récepteur **15** en présence d'acétonitrile laissait sous-entendre qu'il ne pouvait pas adopter la conformation adéquate pour complexer les paires d'ions de contact. Ces résultats indiquent donc que le remplacement des groupements OMe par des chaînes alkyles n'inhibent pas les propriétés hôte-invité de ce type de récepteur

calix[6]cryptamide. De même, ils conservent une sélectivité pour les paires d'ions de contact avec l'anion fluorure comme partenaire anionique. Cependant, il est à noter que la conformation des récepteurs **15** et **16** lors de la complexation de paires d'ions de contact n'a pas pu être déterminée par une analyse RMN 2D (HMBC) puisque la largeur des signaux correspondant aux OCH<sub>2</sub> n'a pas permis de mettre en évidence des corrélations entre ces protons et les carbones quaternaires des unités aromatiques.

## 4. Post-fonctionnalisation du calix[6]cryptamide **15**

En vue d'étudier ces composés dans des solvants protiques voire en milieu aqueux, nous avons ensuite envisagé d'introduire des groupes hydrosolubilisants sur le calix[6]cryptamide **15**. Notre choix s'est porté sur des groupements polyéthylène glycol (PEG), groupements largement utilisés en chimie organique pour leurs propriétés hydrosolubilisantes.<sup>166</sup> Pour cela, nous avons choisi d'introduire ces substituants par réaction entre un PEG-COOH commercial **C7** et les amines primaires présentes sur le petit col du calix[6]arène (Schéma 3.13). L'introduction de groupements PEG a été envisagée afin d'obtenir un récepteur hydrosoluble neutre et ainsi d'éviter la présence de contre-ions qui pourraient éventuellement interagir avec le récepteur.

### 4.1. Synthèse

Afin d'introduire des motifs PEG sur le calix[6]cryptamide trisfonctionnalisé (Schéma 3.13), le PEG-COOH commercial **C7** a été préalablement activé en chlorure d'acyle. Le composé **C7** a été mis en réaction avec du chlorure d'oxalyle à 65 °C dans le toluène. Après 6 h, le produit **17** (PEG-COCl) a été obtenu après évaporation du solvant sans autre purification. Le composé PEG-COCl **17** a été caractérisé par RMN <sup>1</sup>H et le spectre relevé dans CDCl<sub>3</sub> est conforme à la littérature.<sup>167</sup>

Ensuite, les amines primaires du calix[6]cryptamide **15** ont été déprotégées en milieu acide (TFA). Après un lavage basique (NaOH 1M), le produit **18** a été isolé de manière quantitative. Enfin, le calix[6]cryptamide **19** a été mis en réaction avec le PEG-COCl **17** en présence de TEA dans le DMF. Le milieu réactionnel est chauffé à 70 °C. L'avancement de la réaction a été suivi par spectroscopie RMN <sup>1</sup>H dans le CDCl<sub>3</sub> en présence de quelques équivalents d'Imi. Après 22 h à 70 °C, la réaction est terminée et le solvant a été évaporé. Des tests de solubilité ont alors été réalisés directement sur le brut réactionnel. Malheureusement, le produit formé

<sup>166</sup> G. Caldwell, E. W. Neuse, A. G. Perlwitz, *J. Appl. Polym. Sci.* **1997**, *66*, 911-919.

<sup>167</sup> Y. Pan, W. T. Ford, *Macromolecules* **2000**, *33*, 3731-3738.

19 s'est avéré insoluble dans l'eau. Le brut réactionnel a donc été lavé à l'eau et le calix[6]cryptamide 19 a alors été isolé par centrifugation avec un rendement de 76 %.

Les tests de solubilité ont montré que le composé 19 était soluble dans des solvants aprotiques comme le chloroforme mais également dans des solvants protiques comme le méthanol voire en milieu aqueux dans un mélange méthanol/eau.

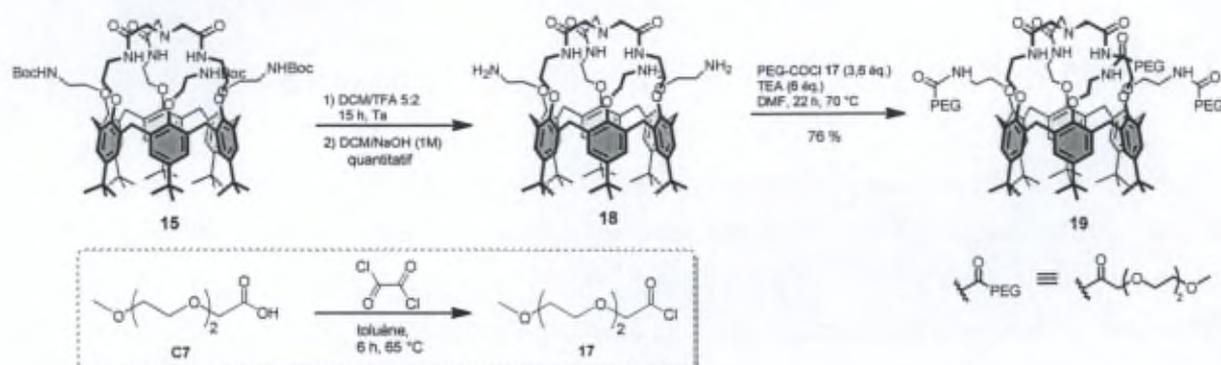


Schéma 3.13. Schéma de synthèse du calix[6]cryptamide 19.

Les spectres RMN  $^1\text{H}$  des composés calix[6]aréniques 18 et 19 sont difficilement interprétable à Ta dans le  $\text{CDCl}_3$  et semblent suggérer la coexistence de plusieurs espèces conformationnelles. Ces récepteurs ont donc été caractérisés par RMN  $^1\text{H}$  en présence de quelques équivalents d'Imi afin de déplacer les équilibres vers une seule espèce (l'*endo*-complexe avec l'Imi) et d'obtenir un spectre fin et interprétable à Ta, caractéristique d'une espèce de symétrie  $C_{3v}$  (Figure 3.21 et Tableau 3.7).

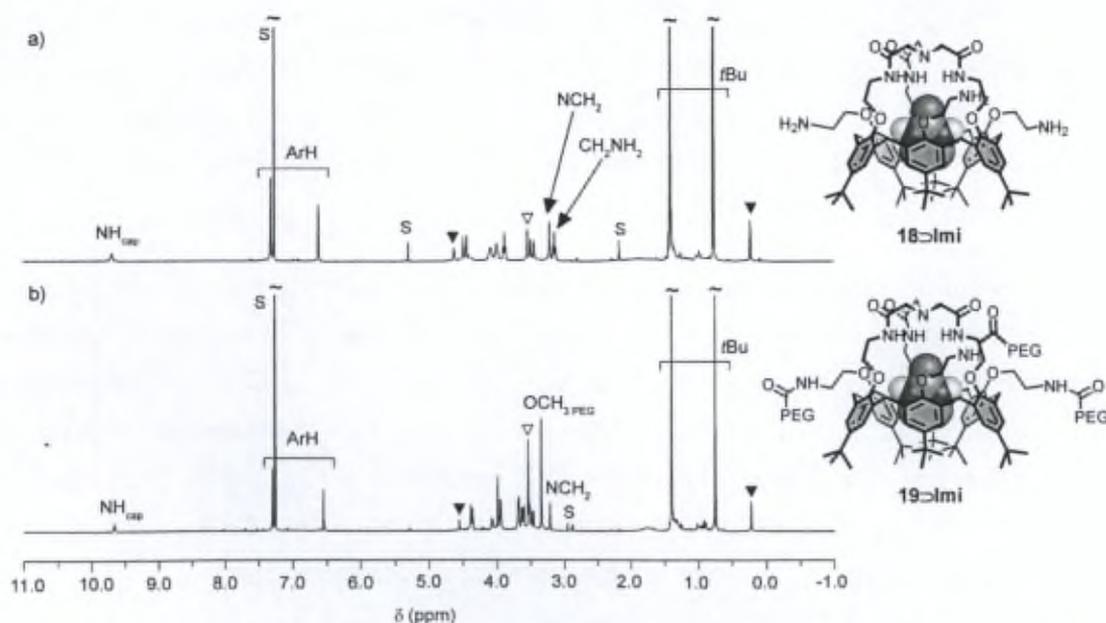
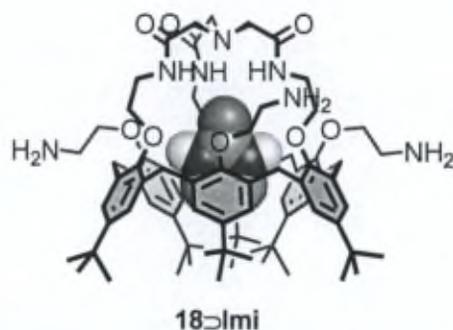


Figure 3.21. Spectre RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 298 K) de a)  $18 \gg \text{Imi}$  (300 MHz) et b)  $19 \gg \text{Imi}$  (600 MHz).  $\nabla$  : Imi libre, S : solvant.

Tableau 3.7. Déplacements chimiques des signaux des complexes a) **18**Imi (300 MHz, 298 K) et b) **19**Imi (600 MHz, 298 K) dans le CDCl<sub>3</sub>.

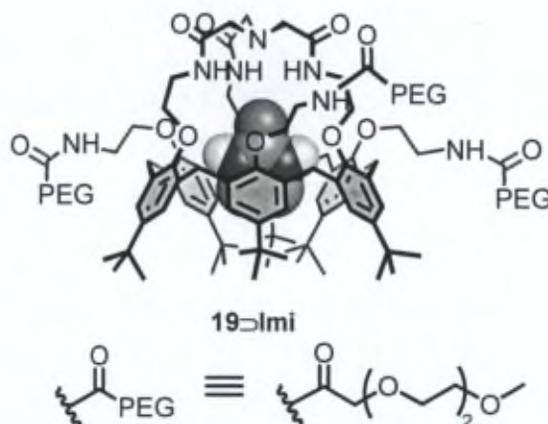
a)

	δ (ppm) de <b>18</b> Imi
CONH <sub>chapeau</sub>	9,69 (s <sub>b</sub> )
CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> bras	non observé
ArH <sub>out</sub>	7,31 (s)
ArH <sub>in</sub>	6,61(s)
ArCH <sub>2ax</sub>	4,45 (d, <i>J</i> = 15,1 Hz)
CH <sub>2</sub> NHCO	4,09 (s <sub>b</sub> )
ArOCH <sub>2</sub> chapeau	4,00 (s <sub>b</sub> )
ArOCH <sub>2</sub> bras	3,88 (t <sub>b</sub> , <i>J</i> = 5,6 Hz)
ArCH <sub>2eq</sub>	3,46 (d, <i>J</i> = 15,1 Hz)
NCH <sub>2</sub> CONH	3,21 (s)
CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> bras	3,13 (t <sub>b</sub> , <i>J</i> = 5,6 Hz)
<i>t</i> Bu <sub>out</sub>	1,40 (s)
<i>t</i> Bu <sub>in</sub>	0,77 (s)
NH <sub>Imi in</sub>	4,62 (s)
CH <sub>2</sub> Imi in	0,23 (s)



b)

	δ (ppm) de <b>19</b> Imi
CONH <sub>chapeau</sub>	9,67 (t <sub>b</sub> , <i>J</i> = 6,3 Hz)
CONH <sub>PEG</sub>	7,30 <sup>[a]</sup>
ArH <sub>out</sub>	7,30 (s)
ArH <sub>in</sub>	6,56 (s)
ArCH <sub>2ax</sub>	4,38 (d, <i>J</i> = 15,1 Hz)
CH <sub>2</sub> NHCO <sub>chapeau</sub>	4,08 (s <sub>b</sub> )
OCH <sub>2</sub> CONH <sub>bras PEG</sub>	4,00 (s)
ArOCH <sub>2</sub> chapeau et bras	3,93-3,98 (m)
CH <sub>2</sub> NHCO <sub>bras PEG</sub> + OCH <sub>2</sub> bras PEG	3,50-3,72 (m)
ArCH <sub>2eq</sub>	3,47 (d, <i>J</i> = 15,1 Hz)
OCH <sub>3</sub> PEG	3,34 (s)
NCH <sub>2</sub> CONH	3,21 (s)
<i>t</i> Bu <sub>out</sub>	1,40 (s)
<i>t</i> Bu <sub>in</sub>	0,75 (s)
NH <sub>Imi in</sub>	4,56 (s)
CH <sub>2</sub> Imi in	0,23 (s)



[a] déterminé par des analyses RMN 2D

#### 4.2. Etude des propriétés hôte-invité du calix[6]cryptamide 19

Aux vues des résultats obtenus avec les tests de solubilité, les propriétés réceptrices du calix[6]cryptamide **19** vis-à-vis des molécules neutres polaires ont été étudiées par spectroscopie RMN  $^1\text{H}$  dans différents solvants :  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CD}_3\text{OD}$  et  $\text{CD}_3\text{OD}/\text{D}_2\text{O}$  2:1 (Schéma 3.14). Afin de mesurer l'influence du solvant et notamment l'effet d'une importante quantité d'eau sur les propriétés réceptrices du calix[6]cryptamide **19**, des études similaires ont été réalisées à la fois dans le  $\text{CDCl}_3$  et dans le mélange  $\text{CD}_3\text{OD}/\text{D}_2\text{O}$  2:1. En outre, ceci a permis de comparer les résultats avec ceux obtenus avec le calix[6]cryptamide parent **5** et ainsi d'évaluer l'influence de l'introduction de fonctionnalisations sur le petit col.

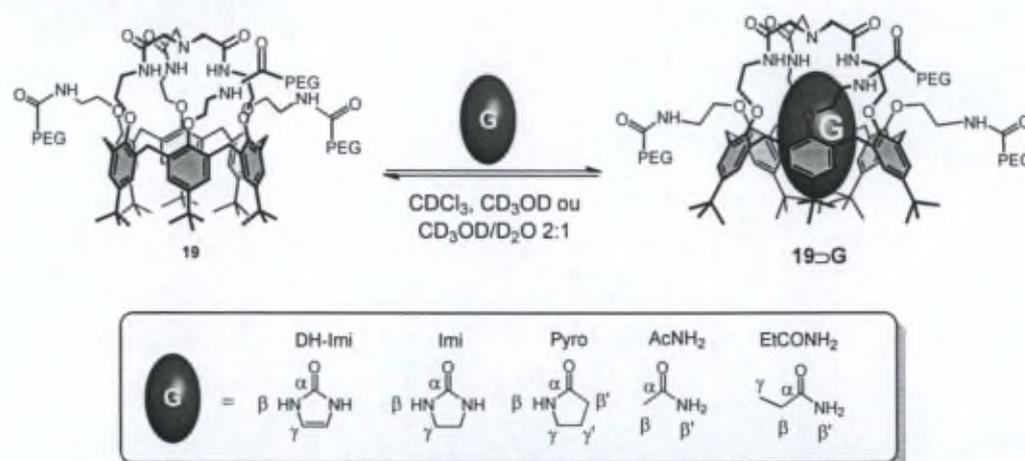


Schéma 3.14. Comparaison des propriétés hôte-invité du calix[6]cryptamide **19** dans différents solvants.

Afin d'évaluer les propriétés réceptrices du calix[6]cryptamide **19** vis-à-vis des molécules neutres polaires, cinq invités différents ont été testés à la fois en milieu aprotique et en milieu aqueux. Pour nous affranchir de l'interaction du calix[6]cryptamide **19** avec l'eau en milieu aprotique, des calculs d'affinités relatives ont été réalisées par rapport à la Pyro.

##### 4.2.1. Etudes par spectroscopie RMN $^1\text{H}$ en milieu aprotique ( $\text{CDCl}_3$ )

Dans tous les cas, les échanges hôte-invité sont lents à l'échelle de temps spectrale et tous les *endo*-complexes **19-G** présentent un spectre RMN  $^1\text{H}$  caractéristique d'une espèce de symétrie  $\text{C}_{3v}$  en conformation cône aplatie ( $\Delta\delta_{\text{ArH}} > 0,73$  ppm et  $\Delta\delta_{\text{tBu}} > 0,59$  ppm).

Comme dans le cas du récepteur **5**, les affinités relatives calculées dans le  $\text{CDCl}_3$  révèlent une nette sélectivité du récepteur **19** pour les invités de type urée par rapport aux invités de type amide (Figure 3.22 pour  $K_{\text{Imi/Pyro}}$  et Tableau 3.8). Les valeurs des affinités relatives sont semblables à celles obtenues pour le calix[6]cryptamide **5** dans les mêmes conditions ce qui indique que l'introduction de bras fonctionnels sur le petit col ne modifie pas cette sélectivité.

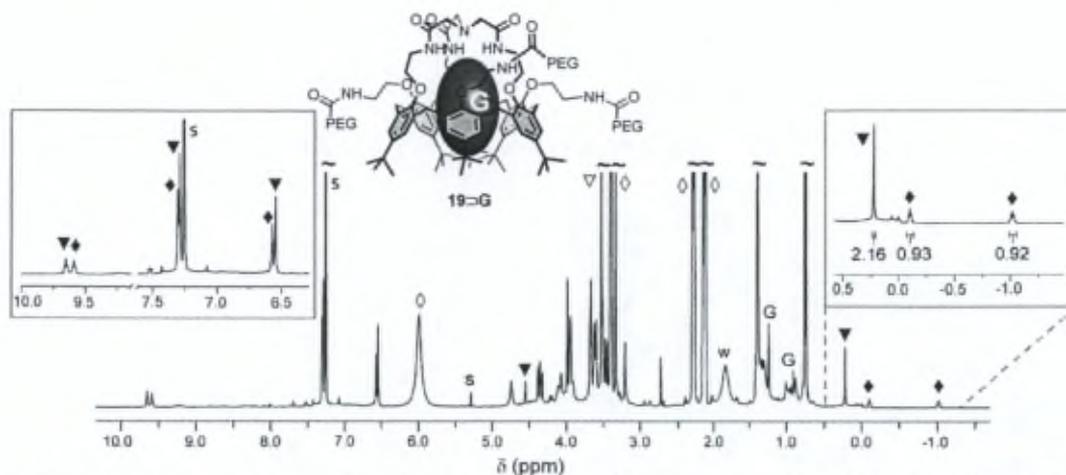


Figure 3.22. Etude comparative de complexation Imi/Pyro par le calix[6]cryptamide **19** : Spectre RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 600 MHz, 298 K) obtenu après ajout de 48 éq. de Pyro et de 3,5 éq. d'Imi.  $\blacktriangledown$  : endo-complexe  $19\supset\text{Imi}$  ;  $\nabla$  : Imi libre ;  $\blacklozenge$  : endo-complexe  $19\supset\text{Pyro}$  ;  $\diamond$  : Pyro libre. S : solvant ; w : eau ; G : graisse.

De plus, les valeurs de CISs calculées pour les signaux correspondant à l'invité inclus sont semblables pour les deux récepteurs (**5** et **19**) (Tableau 3.8). Ceci montre que, dans les deux cas, l'invité occupe une position similaire au sein de la cavité. De même, le déplacement chimique des protons amide ( $\delta_{\text{NH}}$ ) est quasiment identique pour un même invité ce qui confirme une interaction similaire avec cet invité quel que soit le récepteur (**5** ou **19**). Il est à noter que dans le cas d'invités de type amide primaire ( $\text{AcNH}_2$  et  $\text{EtCONH}_2$ ), le signal des protons amide est moins déblindé que dans les cas des autres invités testés. Ceci suggère une moindre interaction entre le récepteur **19** et ces invités, pouvant expliquer les faibles affinités relatives.

Tableau 3.8. Affinités relatives  $K_{G/\text{Pyro}}$ , déplacement chimique des protons amide et valeurs de CISs pour les complexes  $5\supset\text{G}$  et  $19\supset\text{G}$ .

Invité G	$19\supset\text{G}$ in $\text{CDCl}_3$			$5\supset\text{G}$ dans $\text{CDCl}_3$		
	$K_{G/\text{Pyro}}^{[a]}$	$\delta_{\text{NH}}$ ppm	CIS ppm <sup>[b]</sup>	$K_{G/\text{Pyro}}^{[a]}$	$\delta_{\text{NH}}$ ppm	CIS ppm <sup>[b]</sup>
DH-Imi	114	9,80	-3,37 ( $\text{H}_\gamma$ )	129	9,84	-3,43 ( $\text{H}_\gamma$ )
Imi	19	9,65	-3,31( $\text{H}_\gamma$ )	17	9,65	+0,06 ( $\text{H}_\beta$ ) -3,35 ( $\text{H}_\gamma$ )
Pyro	1	9,59	-3,60 ( $\text{H}_\gamma$ ) -3,16 ( $\text{H}_\gamma$ )	1	9,55	-1,00 ( $\text{H}_\beta$ ) -3,54 ( $\text{H}_\gamma$ ) -3,19 ( $\text{H}_\gamma$ )
$\text{AcNH}_2$	0,05	8,90	-2,13 ( $\text{H}_\beta$ )	nd <sup>[c]</sup>	-	-
$\text{EtCONH}_2$	0,003	9,18	-3,13 ( $\text{H}_\gamma$ )	nd <sup>[c]</sup>	-	-

[a] Affinités relatives déterminées à 298 K et définies selon  $([\text{H}\supset\text{G}]\times[\text{Pyro}])/([\text{G}]\times[\text{H}\supset\text{Pyro}])$ . Erreurs estimées à  $\pm 15\%$ . H correspond aux récepteurs **5** ou **19**. ; [b] CIS mesurés à 298 K et définis selon  $\Delta\delta = \delta(G_{\text{in}}) - \delta(G_{\text{libre}})$ . Les positions  $\beta$  et  $\gamma$  sont définies sur le Schéma 3.14 ; [c] non déterminé.

Ces résultats mettent en évidence que la force de complexation croît avec le nombre d'interactions mises en jeu ainsi qu'avec la force de ces interactions (Tableau 3.9).

Tableau 3.9. Interactions possibles mises en jeu lors de la complexation de molécules neutres par les récepteurs **5** et **19**.

Invité <b>G</b>	$K_{G/Pyro}$	$\mu$ (D)	nb de liens H	interaction $\pi$ - $\pi$
DH-Imi	114	4,23	4	oui
Imi	19	3,86	4	non
Pyro	1	3,79	3	non
AcNH <sub>2</sub>	0,05	3,76	3	non
EtCONH <sub>2</sub>	0,003	3,55	3	non

#### 4.2.2. Etudes par spectroscopie RMN <sup>1</sup>H en milieu protique (CD<sub>3</sub>OD) voire en milieu aqueux (CD<sub>3</sub>OD/D<sub>2</sub>O)

Tout d'abord, quelques études ont été réalisées en milieu protique (CD<sub>3</sub>OD) afin de voir si le composé **19** conservait des propriétés de complexation dans ce type de solvant. Le récepteur **19** présente un spectre RMN <sup>1</sup>H difficilement interprétable dans le CD<sub>3</sub>OD et qui suggère la coexistence d'un mélange d'espèces : l'une de symétrie C<sub>3v</sub> et l'autre suggérant l'auto-inclusion d'un groupement *t*Bu (Figure 3.23a). Par contre, l'ajout d'un excès d'Imi permet d'obtenir une seule signature fine et qui est caractéristique de l'*endo*-complexe **19**⊃**Imi** de symétrie C<sub>3v</sub> (Figure 3.23b). La formation d'une seule espèce après ajout d'Imi indique que les deux espèces identifiées sur le spectre RMN <sup>1</sup>H du récepteur seul sont en équilibre. L'apparition d'un signal à 0,31 ppm correspondant aux protons de la molécule d'Imi incluse au cœur de la cavité permet d'attester de la formation de l'*endo*-complexe **19**⊃**Imi**. Ceci a d'ailleurs été confirmé par des analyses RMN 2D (HSQC). L'écartement entre les signaux des protons aromatiques d'une part ( $\Delta\delta_{ArH} = 0,75$  ppm) et celui entre les signaux des protons *t*Bu d'autre part ( $\Delta\delta_{tBu} = 0,62$  ppm) montrent que le calix[6]arène adopte une conformation cône aplatie semblable à celle décrite précédemment pour les récepteurs calix[6]cryptamide lors de la complexation de molécules neutres quel que soit le solvant. Une constante minorée de 330 M<sup>-1</sup> a pu être déterminée pour l'Imi dans le CD<sub>3</sub>OD.<sup>168</sup>

Cette constante d'association, bien que faible, révèle la remarquable capacité de ce récepteur à complexer les molécules neutres polaires et cela même dans un solvant protique.

<sup>168</sup> Cette constante a été calculée à 298 K et définie selon  $K = [\mathbf{19}\supset\mathbf{Imi}]/[\mathbf{19}]\times[\mathbf{Imi}]$ .

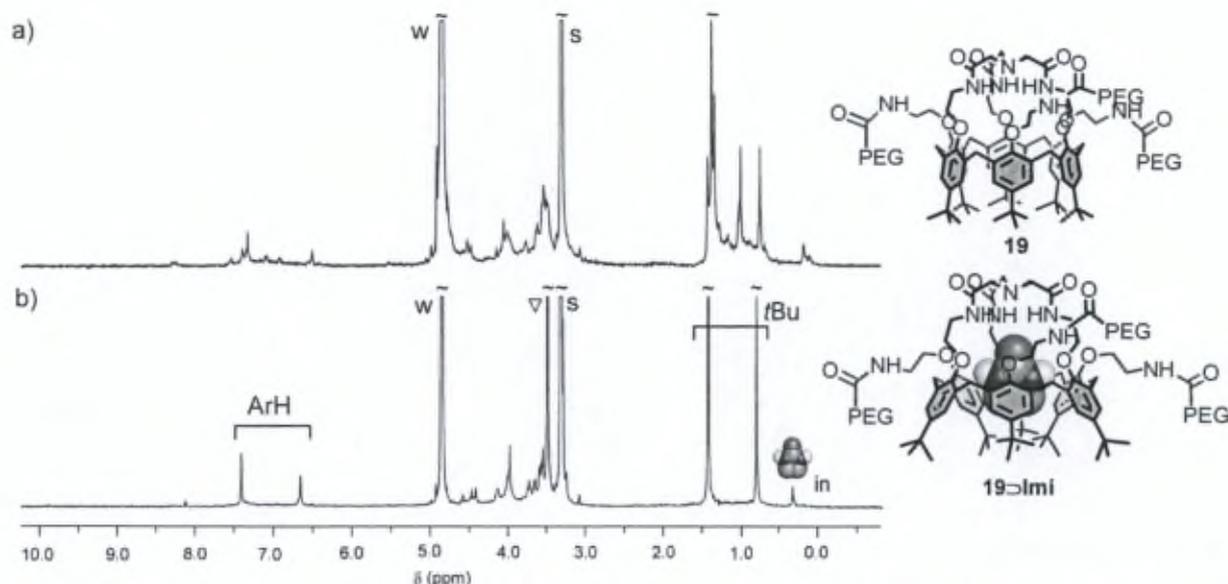


Figure 3.23. Spectres RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 MHz, 298 K) de a) **19** ; b) **19>Imi** obtenu après ajout de 65 éq. d'Imi.  $\nabla$  : Imi libre. S : solvant ; w : eau.

Une étude comparative entre l'Imi et la Pyro a également été réalisée et montre une nette sélectivité pour l'Imi (Tableau 3.10). Ceci est en accord avec les résultats obtenus dans le  $\text{CDCl}_3$  pour les récepteurs calix[6]cryptamides étudiés qui présentent une sélectivité pour les invités de type urée par rapport aux invités de type amide. Dans tous les cas, les CIS calculés indiquent l'inclusion de l'invité au cœur de la cavité (Tableau 3.10).

Tableau 3.10. Affinités relatives  $K_{G/\text{Pyro}}$  et valeurs de CISs

Invité G	<b>19&gt;G</b>	
	$K_{G/\text{Pyro}}^{[a]}$	CIS (ppm) $^{[b]}$ $\gamma$
Imi	11	-3,17
Pyro	1	-3,40 ( $\text{H}\gamma$ ) -3,19 ( $\text{H}\gamma'$ )

[a] Affinités relatives déterminées à 298 K et définies selon  $([\mathbf{19>G}] \times [\text{Pyro}]) / ([\text{G}] \times [\mathbf{19>Pyro}])$ . Erreurs estimées à  $\pm 15\%$  ; [b] CIS mesurés à 298 K et définis selon  $\Delta\delta = \delta(\text{G}_{\text{in}}) - \delta(\text{G}_{\text{libre}})$ . Les positions  $\gamma$  sont définies sur le Schéma 3.14.

Le récepteur **19** a ensuite été étudié dans un mélange  $\text{CD}_3\text{OD}/\text{D}_2\text{O}$  2:1 par spectroscopie RMN  $^1\text{H}$ . Dans ce mélange de solvants, le composé **19** présente un spectre RMN  $^1\text{H}$  caractéristique d'une espèce calix[6]arénique de symétrie  $\text{C}_{3v}$  (Figure 3.24). Il est à noter la coexistence d'une espèce minoritaire. Les signaux sont relativement larges mais ils ont pu être attribués par des analyses RMN 2D (COSY, HSQC, HMBC) (Tableau 3.11).

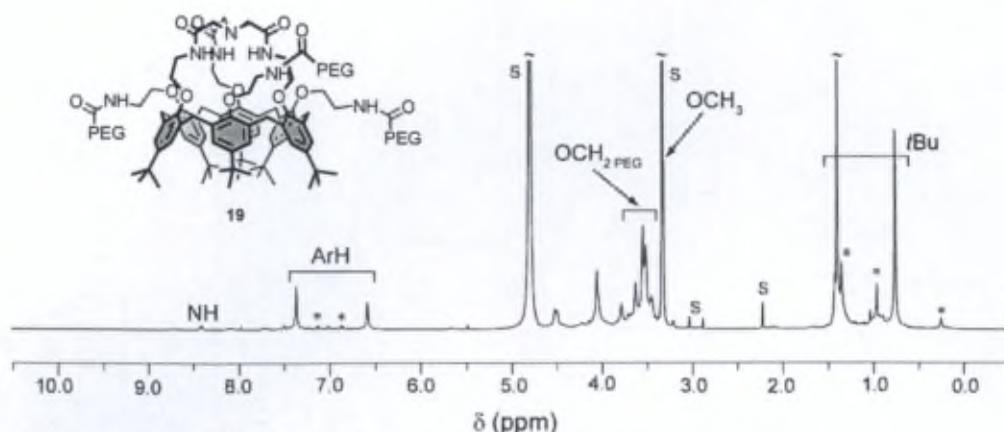
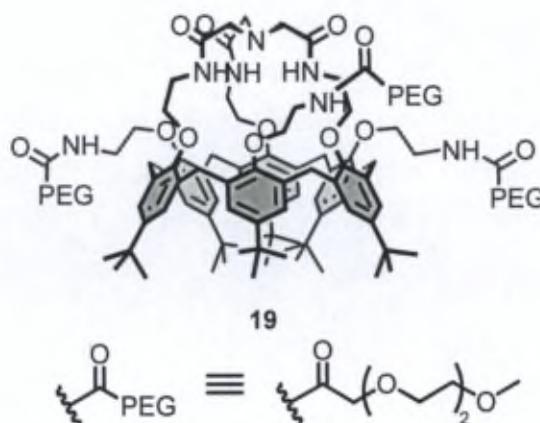

 Figure 3.24. Spectres RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}/\text{D}_2\text{O}$  2:1, 600 MHz, 298 K) de **19**.

 Tableau 3.11. Déplacements chimiques des signaux du récepteur **19** (600 MHz, 298 K) dans un mélange  $\text{CD}_3\text{OD}/\text{D}_2\text{O}$  2:1.

	$\delta$ (ppm) de <b>19</b> <sup>[a]</sup>
CONH <sub>chapeau</sub>	8,39
CONH <sub>bras PEG</sub>	non observé
ArH <sub>out</sub>	7,33
ArH <sub>in</sub>	6,55
ArCH <sub>2ax</sub>	4,50
OCH <sub>2</sub> CONH <sub>bras PEG</sub>	3,97-4,09
ArOCH <sub>2</sub> chapeau et bras	
CH <sub>2</sub> NHCO <sub>chapeau et bras</sub> + OCH <sub>2</sub> PEG	3,39-3,81
ArCH <sub>2eq</sub>	3,52
NCH <sub>2</sub> CONH	3,50
OCH <sub>3</sub> PEG	3,29
tBu <sub>out</sub>	1,37
tBu <sub>in</sub>	0,73



[a] Aux vues de la largeur des signaux, leur multiplicité n'a pas été déterminée.

Dans ce mélange de solvant, le déplacement chimique des protons  $\text{CH}_2$  en  $\alpha$  de l'azote apical ( $\delta_{\text{NCH}_2} = 3,50$  ppm) est similaire aux déplacements chimiques observés dans le  $\text{CDCl}_3$  pour ces mêmes protons dans le cas de tous les récepteurs calix[6]cryptamide synthétisés au cours de ce travail. Ceci indique que, dans ce mélange de solvant, le récepteur **19** est sous sa forme neutre (non protonnée). L'ajout d'un excès de base ( $> 15$  éq. de TMAOH) à une solution de récepteur **19** dans un mélange  $\text{CD}_3\text{OD}/\text{D}_2\text{O}$  2:1 n'entraîne d'ailleurs aucune modification du déplacement chimique de ce proton ce qui confirme que le récepteur n'est pas protonné. Dans ce mélange de solvants, le récepteur **19** adopte une conformation cône aplatie ( $\Delta\delta_{\text{ArH}} = 0,78$  ppm et  $\Delta\delta_{\text{tBu}} = 0,64$  ppm). Ce type de composé ayant une certaine affinité pour l'eau, il

est raisonnable de penser que, dans l'eau comme solvant, le récepteur **19** inclus une ou plusieurs molécules d'eau au sein de sa cavité.

Les mêmes études d'affinité relative que celles réalisées dans le  $\text{CDCl}_3$  ont alors été réalisées dans un mélange  $\text{CD}_3\text{OD}/\text{D}_2\text{O}$  2:1. D'un point de vue expérimental, les études réalisées dans le  $\text{CDCl}_3$  ont été reprises dans un mélange  $\text{CD}_3\text{OD}/\text{D}_2\text{O}$  2:1 après évaporation à sec du solvant directement dans le tube RMN. Pour chaque étude, des ajouts supplémentaires d'invités (G et/ou Pyro) ont été effectués afin d'observer les deux *endo*-complexes **19**⊃G et **19**⊃Pyro et ainsi de calculer l'affinité relative pour les deux invités mis en compétition.

Comme précédemment, dans tous les cas, les échanges hôte-invité sont lents à l'échelle de temps spectrale et tous les *endo*-complexes **19**⊃G observés présentent un spectre RMN  $^1\text{H}$  caractéristique d'une espèce de symétrie  $C_{3v}$  en conformation cône aplatie ( $\Delta\delta_{\text{ArH}} > 0,74$  ppm et  $\Delta\delta_{\text{tBu}} > 0,57$  ppm). De plus, le déplacement chimique des protons amide ( $\delta_{\text{NH}} > 9,82$  ppm) indique qu'ils sont engagés dans une interaction hydrogène et donc que le mode de reconnaissance des molécules neutres est identique à celui observé en milieu aprotique ( $\text{CDCl}_3$ ).

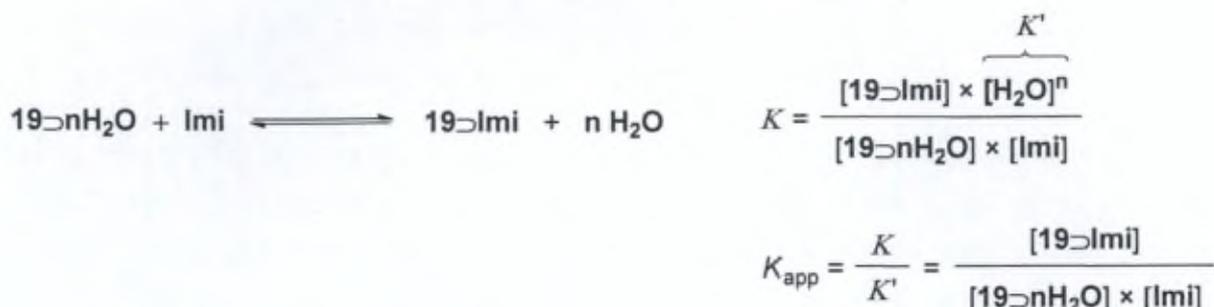
L'inclusion d'invités de type amide primaire n'a pas pu être mise en évidence et cela même après ajout d'un large excès d'invité. Dans le cas des trois autres invités (DH-Imi, Imi et Pyro), les affinités relatives  $K_{\text{G/Pyro}}$  ont pu être calculées et révèlent que le récepteur **19** ne discrimine plus de manière significative les différents invités dans un environnement aqueux (Tableau 3.12). Ceci peut s'expliquer par une plus importante solvation des molécules invitées. De plus, dans ce mélange de solvants, la complexation de l'un ou l'autre invité est également en compétition avec la complexation d'une ou plusieurs molécules d'eau. L'eau étant un solvant, cet équilibre est largement favorisé.

Tableau 3.12. Affinités relatives  $K_{\text{G/Pyro}}$ ,  $\delta_{\text{NH}}$  et valeurs de CISs pour les *endo*-complexes **19**⊃G.

Invité G	<b>19</b> ⊃G dans $\text{CDCl}_3$		<b>19</b> ⊃G dans $\text{CD}_3\text{OD}/\text{D}_2\text{O}$ 2:1	
	$K_{\text{G/Pyro}}^{[\text{a}]}$	$K_{\text{G/Pyro}}^{[\text{a}]}$	$\delta_{\text{NH}}$ ppm	CIS ppm <sup>[b]</sup>
DH-Imi	114	0,46	10,04	-3,51
Imi	19	3	9,89	-3,27
Pyro	1	1	9,82	-3,45 ( $\text{H}_\beta$ ), -3,29 ( $\text{H}_\gamma$ )
AcNH <sub>2</sub>	0,05	non détectée	-	-
EtCONH <sub>2</sub>	0,03	non détectée	-	-

[a] Affinités relatives déterminées à 298 K et définies selon  $([\text{19}\supset\text{G}]\times[\text{Pyro}])/([\text{G}]\times[\text{19}\supset\text{Pyro}])$ . Erreurs estimées à  $\pm 15\%$  ; [b] CIS mesurés à 298 K et définis selon  $\Delta\delta = \delta(\text{G}_m) - \delta(\text{G}_{\text{libre}})$ . Les positions  $\beta$  et  $\gamma$  sont définies sur le Schéma 3.14.

Dans ce mélange de solvants, le récepteur **19** présente la meilleure affinité pour l'invité Imi. Nous avons donc choisi de déterminer la constante d'association apparente ( $K_{app}$ ) pour cet invité. En effet, comme précisé auparavant, dans ce mélange de solvants, le récepteur **19** inclut sans doute une ou plusieurs molécules d'eau. L'eau étant un des deux solvants, sa concentration peut être considérée comme constante ( $K'$ ) et une constante d'association apparente ( $K_{app}$ ) peut alors être déterminée comme indiquée ci-dessous :



Afin de déterminer la constante d'association apparente du récepteur **19** pour l'Imi, un titrage a été réalisé par additions successives d'une solution d'invité de concentration connue à une solution de récepteur dans un mélange CD<sub>3</sub>OD/D<sub>2</sub>O 2:1. La solution titrante d'Imi contenait un étalon interne ( $E_{int}$ ) permettant de vérifier la quantité d'invité introduite après chaque ajout par intégration. Notre choix d'étalon interne s'est porté sur le DMSO pour plusieurs raisons :

- Le DMSO est soluble dans ce mélange de solvants,
- Le signal de ces protons ne chevauche aucun autre signal,
- Son point d'ébullition élevé élimine tout risque d'évaporation ( $T_{eb} = 190 \text{ °C}$ ),
- Le récepteur **19** ne présente aucune affinité pour cette molécule dans ce mélange de solvants (CD<sub>3</sub>OD/D<sub>2</sub>O 2:1).

L'ajout progressif d'Imi entraîne l'apparition de nouveaux signaux correspondant à l'*endo*-complexe **19**⊃**Imi** ainsi que la disparition des signaux correspondant au récepteur **19** (Figure 3.25a, b et c). Ainsi, une constante d'association apparente de l'ordre de 300 M<sup>-1</sup> a pu être déterminée par intégration des différentes espèces mises en jeu.<sup>169</sup>

<sup>169</sup> Cette constante a été calculée à 298 K et définie selon  $K = [19 \supset Imi] / [19] \times [Imi]$ .

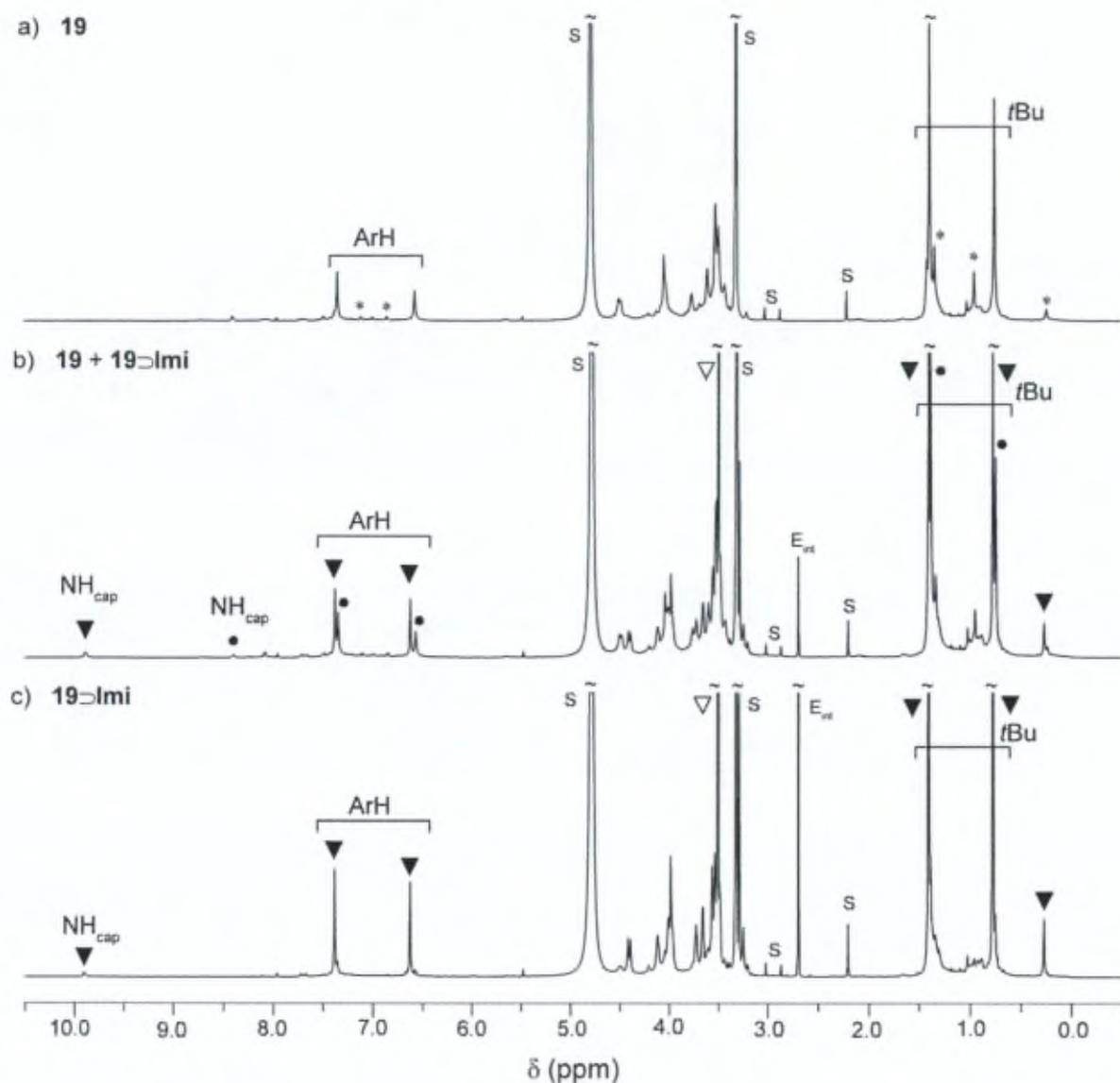
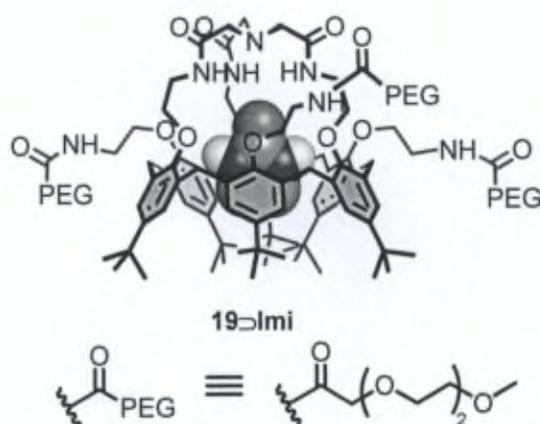


Figure 3.25. Spectres RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD/D<sub>2</sub>O 2:1, 600 MHz, 298 K) de a) **19** ; b) **19** après ajout de 4 éq. d'Imi ; c) **19** après ajout de 18 éq. d'Imi. \* : conformation minoritaire ; • : **19** ; ▼ : **19⊃Imi** ; ▽ : Imi libre. S : solvant ; E<sub>int</sub> : étalon interne = DMSO.

L'endo-complexe **19⊃Imi** a été caractérisé par des analyses RMN 2D (HSQC, COSY) (Tableau 3.13).

Tableau 3.13. Déplacements chimiques des signaux  $19\text{Imi}$  (600 MHz, 298 K) dans un mélange  $\text{CD}_3\text{OD}/\text{D}_2\text{O}$  2:1.

	$\delta$ (ppm) de $19\text{Imi}$
$\text{CONH}_{\text{chapeau}}$	9,90 (s <sub>b</sub> )
$\text{CONH}_{\text{bras PEG}}$	non observé
$\text{ArH}_{\text{out}}$	7,38 (s)
$\text{ArH}_{\text{in}}$	6,62 (s)
$\text{ArCH}_2_{\text{ax}}$	4,39 (d, $J=15,1$ Hz)
$\text{CH}_2\text{NHCO}_{\text{chapeau}}$	4,11 (s <sub>b</sub> )
$\text{OCH}_2\text{CONH}_{\text{bras PEG}}$	3,98 (s <sub>b</sub> )
$\text{ArOCH}_2_{\text{chapeau et bras}}$	3,94-4,02 (m)
$\text{CH}_2\text{NHCO}_{\text{bras PEG}}$	3,73 (s <sub>b</sub> )
$\text{ArCH}_2_{\text{eq}} + \text{OCH}_2_{\text{bras PEG}}$	3,45-3,68 (m)
$\text{OCH}_3_{\text{PEG}}$	3,28 (s)
$\text{NCH}_2\text{CONH}$	3,24 (s <sub>b</sub> )
$i\text{Bu}_{\text{out}}$	1,40 (s)
$i\text{Bu}_{\text{in}}$	0,77 (s)
$\text{NH}_{\text{Imi in}}$	non observé
$\text{CH}_2_{\text{Imi in}}$	0,26 (s)



La formation de l'*endo*-complexe  $19\text{Imi}$  est clairement identifiée notamment par l'apparition d'un signal dans la zone des champs forts à 0,26 ppm. L'important CIS du signal de ces protons ( $\text{CIS}_{\text{Imi}} = -3,27$  ppm) atteste de la position de la molécule invitée au cœur de la cavité calix[6]arénique. Une analyse RMN 2D (HSQC) a montré que ce signal correspond aux protons alkyle de la molécule invitée. Une expérience NOESY 1D a également été réalisée afin de montrer que les protons alkyle de la molécule incluse sont bien en échange avec ceux de l'invité libre (Figure 3.26). De plus, des effets NOE sont également observés entre les protons alkyle de l'invité et les protons calix[6]aréniques. Ainsi, la proximité des protons alkyle de l'Imi inclus avec notamment les protons aromatiques et les protons *i*Bu est clairement mise en évidence.

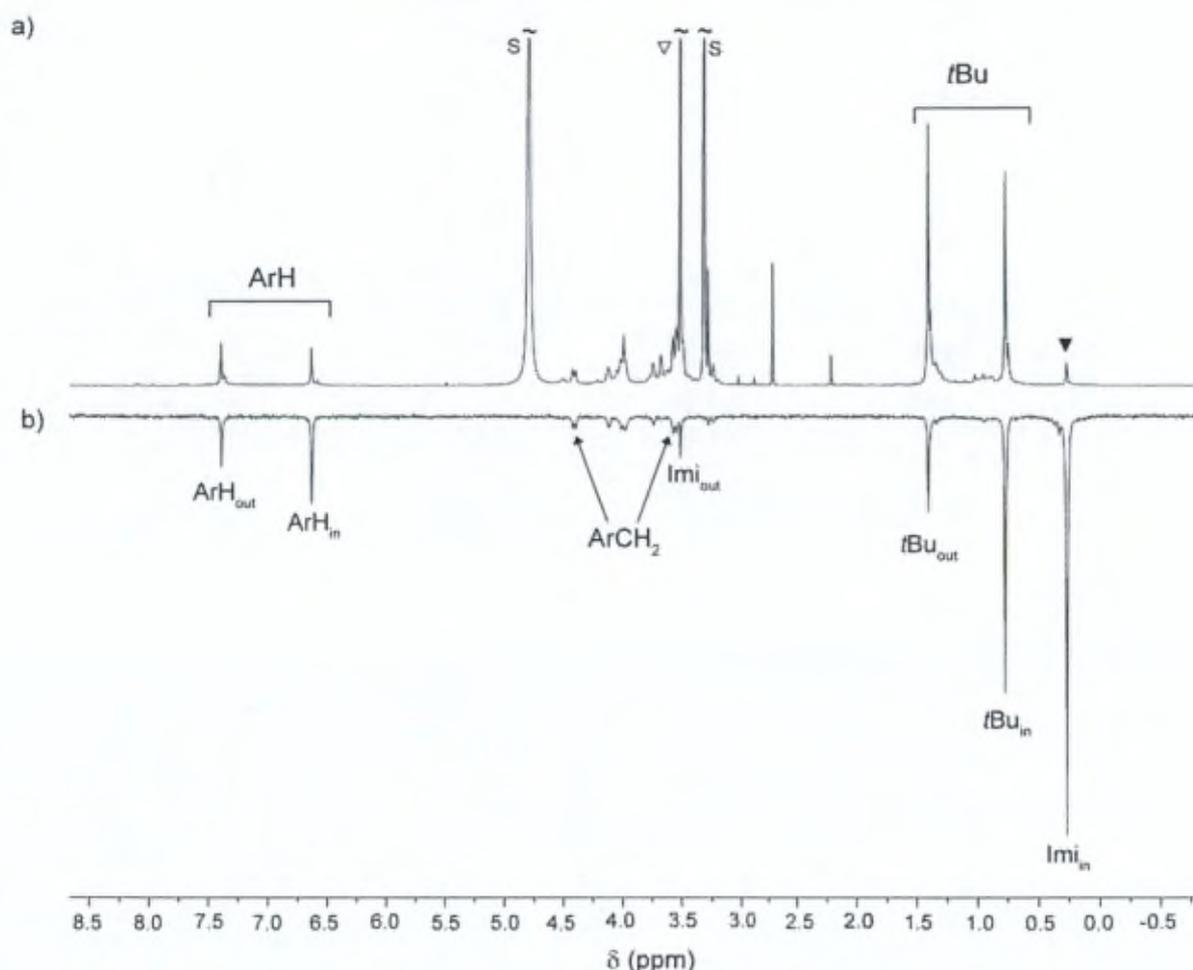


Figure 3.26. Spectres RMN de l'endo-complexe  $19\supset\text{Imi}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}/\text{D}_2\text{O}$  2:1, 600 MHz, 298 K) : a) Spectre RMN  $^1\text{H}$ ; b) Spectre NOESY 1D. ▽ : Imi inclus ; ▿ : Imi libre. S: solvant.

De manière très surprenante, dans ce mélange de solvants, l'endo-complexe  $19\supset\text{Imi}$  est très stable en présence d'une importante quantité d'acide ( $\text{D}_2\text{SO}_4$ ). Ainsi, après ajout de 450 éq. d'acide, deux tiers du récepteur **19** est sous sa forme protonnée  $19.\text{H}^+$  et un tiers de l'endo-complexe  $19\supset\text{Imi}$  persiste (Figure 3.27, a et b). De même, l'étude inverse a été réalisée. Pour cela, le récepteur **19** a tout d'abord été protonné par ajout d'un excès de  $\text{D}_2\text{SO}_4$  (20 éq.) (Figure 3.27c). L'analyse RMN 2D (HSQC) a permis de confirmer la formation de l'espèce  $19.\text{H}^+$  grâce à l'observation du déblindage des protons en position  $\alpha$  du site de protonation ( $\text{NCH}_2$ ). L'ajout successif d'un excès d'Imi (30 éq.) à cette solution de  $19.\text{H}^+$  permet de former le complexe  $19\supset\text{Imi}$  (Figure 3.27d). Une analyse RMN 2D (HSQC) a permis de confirmer que le récepteur **19** est sous sa forme non protonnée lorsqu'il complexe l'Imi. Ceci suggère que la complexation de l'Imi est très favorable et que le complexe  $19\supset\text{Imi}$  est très stable.

L'ensemble de ces résultats est très intéressant et ouvre de nombreuses perspectives puisque ce récepteur est l'un des rares exemples de *p*-*t*Bucalix[6]arènes possédant des propriétés réceptrices en milieu aqueux.

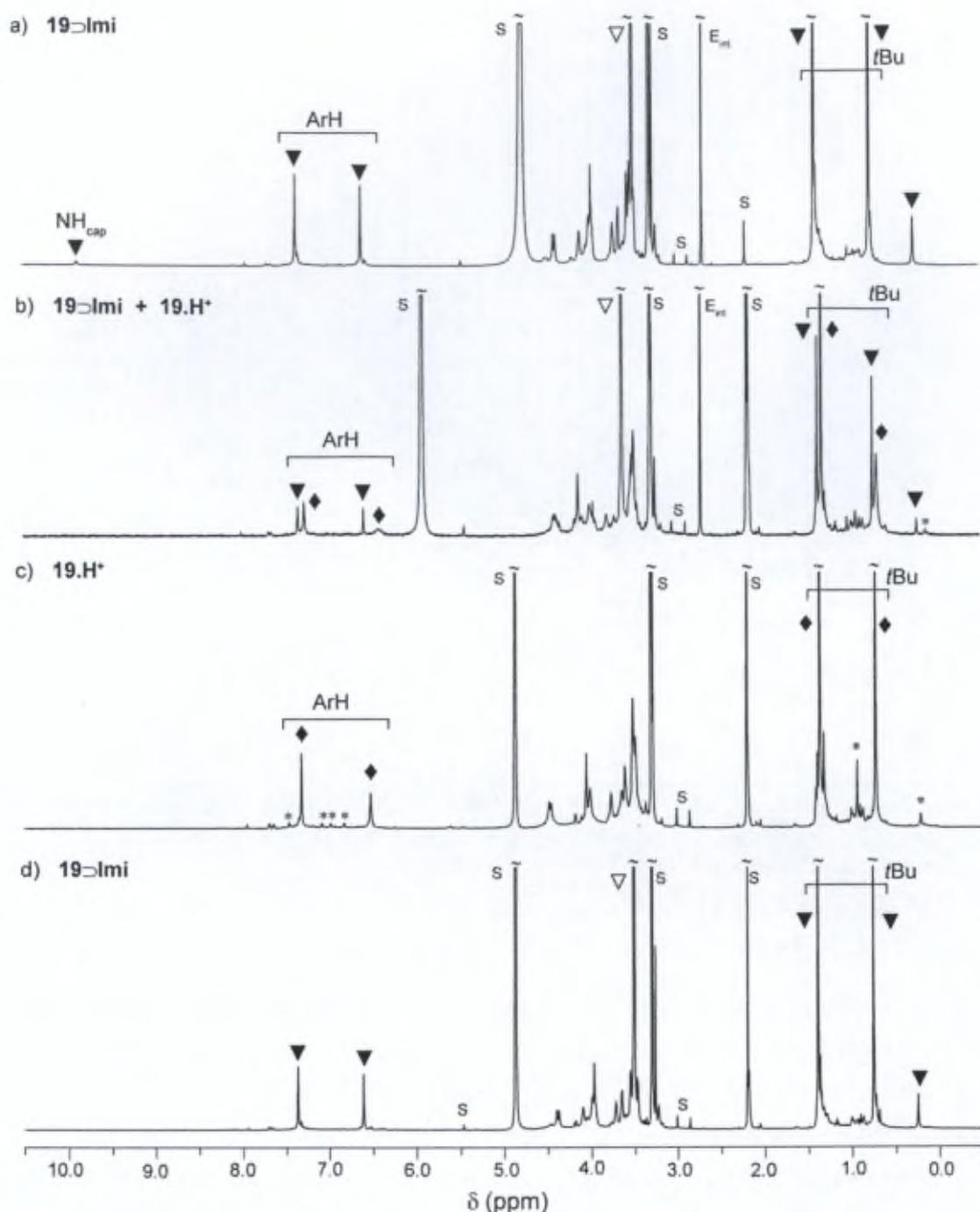


Figure 3.27. Spectres RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}/\text{D}_2\text{O}$  2:1, 600 MHz, 298 K) de a) **19** après ajout de 18 éq. d'Imi ; b) **19** après ajout de 18 éq. d'Imi et 450 éq. de  $\text{D}_2\text{SO}_4$  ; c) **19** après ajout de 20 éq. de  $\text{D}_2\text{SO}_4$  ; d) **19** après ajout de 20 éq. de  $\text{D}_2\text{SO}_4$  et 30 éq. d'Imi.  $\nabla$  : **19**+Imi ;  $\nabla$  : Imi libre ;  $\blacklozenge$  : **19.H<sup>+</sup>** ; \* : conformation minoritaire. S : solvant ;  $E_{\text{int}}$  : étalon interne = DMSO.

Les propriétés réceptrices du calix[6]cryptamide **19** vis-à-vis des paires d'ions de contact ont également été évaluées dans un mélange  $\text{CD}_3\text{OD}/\text{D}_2\text{O}$  2:1. Malheureusement, dans ce mélange de solvants, le récepteur **19** ne présente aucune affinité pour les paires d'ions de

contact de type  $\text{RNH}_3^+\text{F}^-$  ou de type  $\text{R}_4\text{N}^+\text{F}^-$ . Cette absence de reconnaissance de paires d'ions de contact peut être attribuée à l'importante solvataion des ions fluorure en milieu aqueux.

## 5. Conclusion

La synthèse de nouveaux récepteurs de type calix[6]cryptamide possédant des bras fonctionnalisés a été réalisée avec succès. Les fonctionnalisations ont pu être introduites sur diverses positions du calix[6]cryptamide parent **5**. Ainsi, trois nouveaux composés calix[6]cryptamides ont été obtenus avec de bons rendements :

- un récepteur présentant un bras fonctionnalisé au niveau du chapeau trenamide [récepteur **(S)**-**8**],
- et deux récepteurs trisfonctionnalisés au niveau du petit col du calix[6]arène (récepteurs **15** et **16**).

Au cours de la synthèse d'un des deux récepteurs calix[6]cryptamide trisfonctionnalisés (composé **16**), une nouvelle plateforme calix[6]arénique trisfonctionnalisée en position 1,3,5 (composé **14**) a été obtenue avec un rendement quantitatif à partir de l'hexamine 1,3,5-protégée **13**. Outre son intérêt pour la synthèse du calix[6]cryptamide **16**, ce composé ouvre de nouvelles perspectives puisqu'il pourrait être utilisé comme substrat de départ pour la synthèse d'autres types de composés comme des calix[6]azacryptants par exemple.

L'étude des propriétés réceptrices de ces trois composés [**(S)**-**8**, **15** et **16**] a confirmé la remarquable polyvalence de ces récepteurs déjà mise en évidence lors de l'étude du composé parent **5**. En effet, tous ces composés présentent :

- une importante **affinité pour les molécules neutres polaires** grâce à une reconnaissance par interactions hydrogène
- une **capacité à complexer les ammoniums uniquement en présence d'anions fluorure** grâce à la proximité des deux sites de complexation qui permet la reconnaissance de **paires d'ions de contact**
- un **site de protonation** qui permet de contrôler les propriétés hôte-invité.

Les études réalisées sur ces composés montrent que les constantes d'association pour les différents types d'invités sont semblables à celles obtenues dans le cas du composé parent **5**. Ainsi, ces résultats révèlent que l'introduction de fonctionnalisations, aussi bien au niveau du chapeau qu'au niveau du petit col du calix[6]arène, ne diminue pas les propriétés réceptrices du calix[6]cryptamide ni sa sélectivité. Il est cependant à noter que l'introduction de bras fonctionnels au niveau du petit col du calix[6]arène inhibe la complexation d'anion par ce type

de composés. Cette absence de reconnaissance d'anions par ces récepteurs (**15** et **16**) peut être expliquée par l'incapacité de ces composés à adopter la conformation adéquate à la complexation d'un anion seul.

Enfin, en vue d'étudier ce type de composés en milieu protique, un nouveau récepteur, le composé **19**, a été synthétisé. L'introduction de substituants polyéthylène glycol au niveau du petit col du calix[6]arène permet de solubiliser ce calix[6]cryptamide dans un mélange méthanol/eau. De manière remarquable, il a été mis en évidence que le récepteur **19** est toujours capable de reconnaître des molécules neutres polaires dans ce mélange de solvants. Ce composé fait partie des rares exemples de *p-t*Bucalix[6]arènes non seulement solubles en milieu protique en présence d'un large excès d'eau et conservant des propriétés réceptrices. Par contre, la reconnaissance de paires d'ions de contact n'a pas pu être mise en évidence à cause d'une trop grande solvation des ions par le milieu protique.

L'objectif fixé, à savoir la fonctionnalisation du calix[6]cryptamide **5** et l'étude de ce récepteur en milieu protique, a donc été pleinement rempli sans altération des propriétés hôte-invité du récepteur. Ces nouveaux composés ouvrent donc de nouvelles perspectives comme :

- l'immobilisation sur surfaces pour le composé monofonctionnalisé (**5**)-**8**
- ou l'introduction des substituants hydrosolubilisants (PEG à longue chaîne, sucres...) pour les composés trisfonctionnalisés **15** et **16** afin de les étudier dans l'eau.

**Chapitre IV : Calix[6]trens  
fonctionnalisés**

## 1. Introduction et objectifs

Comme nous l'avons vu dans le chapitre 1, une nouvelle classe de récepteurs, les calix[6]azacryptants, a été développée par notre équipe en collaboration avec l'équipe du Pr. O. Reinaud (Université Paris-Descartes, Paris). Le but est d'obtenir des mimes synthétiques performants du site enzymatique des métallo-protéines. Un des calix[6]azacryptants les plus étudiés est le calix[6]tren **20** qui s'est avéré être un récepteur extrêmement polyvalent (Schéma 4.1). En effet, il présente des propriétés réceptrices remarquables<sup>112,115</sup> puisqu'il est capable de reconnaître :

- des ammoniums primaires ou secondaires,
- des molécules neutres lorsqu'il est sous forme *per*-protonnée,
- et également des ions métalliques tels que  $Zn^{2+}$  ou  $Cu^{n+}$ .

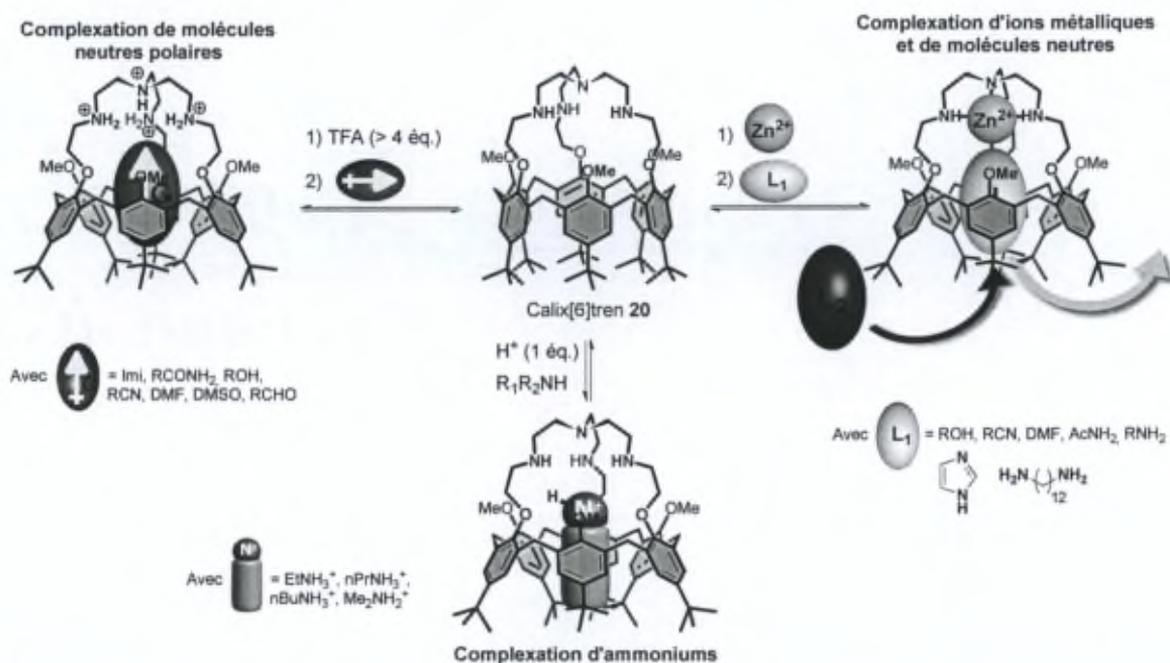


Schéma 4.1. Propriétés réceptrices du calix[6]tren **20**.

Un calix[6]tren chiral énantiopur (**S**)-**D1** a également été synthétisé au Laboratoire.<sup>49d</sup> Il a été mis en évidence que, comme le calix[6]tren **20**, ce récepteur était capable de complexer des molécules neutres polaires sous sa forme *per*-protonnée (Schéma 4.2). De manière très intéressante, des études réalisées par spectroscopie RMN <sup>1</sup>H ont montré l'apparition de signaux correspondant à des protons diastéréotopiques dans le cas d'invités achiraux tels que l'Imi ou le DMSO. Ceci démontre de manière explicite que la chiralité du récepteur est ressentie par la molécule invitée. Dans un second temps, les propriétés réceptrices de ce récepteur (**S**)-**D1** vis-à-vis de molécules neutres chirales ont été étudiées. Les études réalisées

par spectroscopie RMN  $^1\text{H}$  ont clairement mis en évidence une discrimination entre les deux énantiomères des invités chiraux testés. En effet, une fois le récepteur **(S)-D1** *per*-protonné (par ajout de TFA), l'ajout consécutif d'un mélange racémique d'invité chiral (i.e.  $(\pm)$ -propane-1,2-diol (PPD) ou  $(\pm)$ -Mimi) entraîne dans les deux cas la formation d'un mélange des deux *endo*-complexes diastéréoisomériques dans les proportions d'environ 2:1 (**(S)-D1.4H<sup>+</sup>⊃(+)-PPD** et **(S)-D1.4H<sup>+</sup>⊃(-)-PPD** ou **(S)-D1.4H<sup>+</sup>⊃(+)-Mimi** et **(S)-D1.4H<sup>+</sup>⊃(-)-Mimi**).

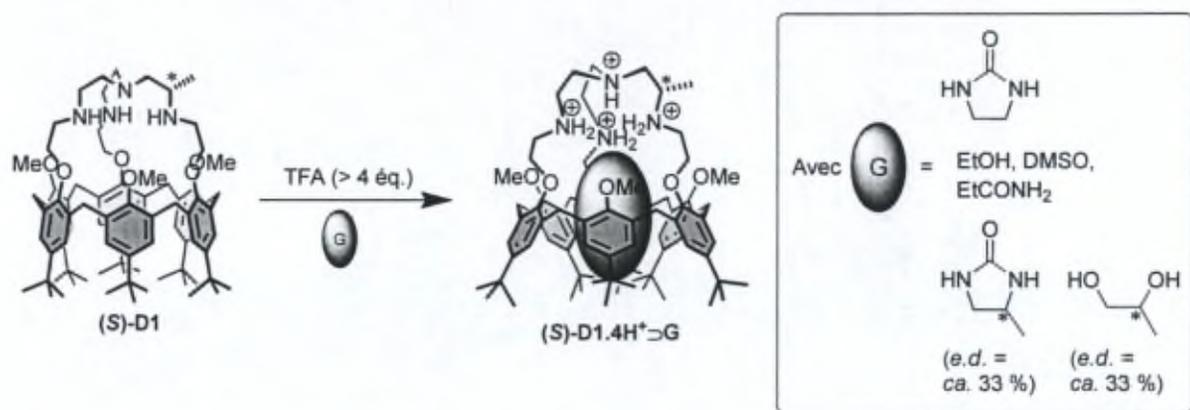


Schéma 4.2. Reconnaissance de molécules neutres polaires par le dérivé tétracationique **(S)-D1.4H<sup>+</sup>**. Les excès diastéréomériques (e.d.) pour les invités chiraux sont indiqués entre parenthèses.

Suite aux résultats précédemment obtenus au cours de cette thèse, nous avons donc envisagé de réduire les fonctions amide des calix[6]cryptamides préalablement synthétisés afin de d'obtenir des calix[6]trens fonctionnalisés soit au niveau du chapeau soit au niveau du petit col du calix[6]arène (Figure 4.1). Les calix[6]trens ainsi obtenus présenteraient donc des bras fonctionnalisés permettant d'envisager plusieurs applications pour ces composés :

- leur greffage sur support via le bras fonctionnel au niveau du chapeau
- leur étude en milieu aqueux après introduction de groupes hydrophiles sur les bras fonctionnalisés

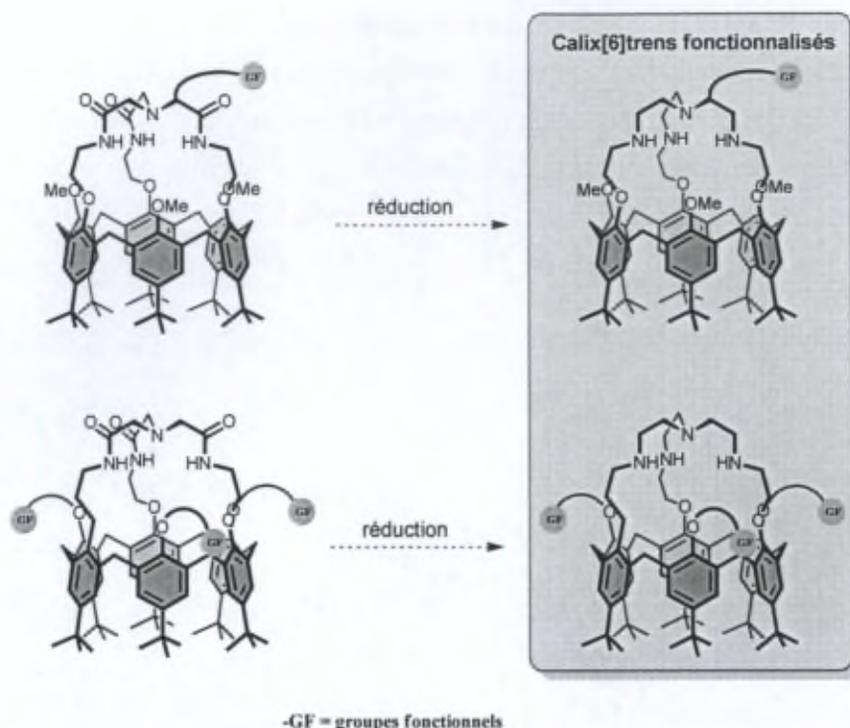


Figure 4.1. Réduction des calix[6]cryptamides fonctionnalisés en vue de l'obtention des calix[6]trens fonctionnalisés.

## 2. Synthèse

### 2.1. Mise au point de la réaction de réduction

Afin de mettre au point cette étape de réduction des fonctions amide des calix[6]cryptamides, différents essais ont été réalisés sur le calix[6]cryptamide parent **5** (Schéma 4.3). Deux agents réducteurs différents ont été envisagés,  $\text{BH}_3$  et  $\text{LiAlH}_4$ , tous deux connus pour réduire les fonctions amide et en amine.<sup>170,171</sup>

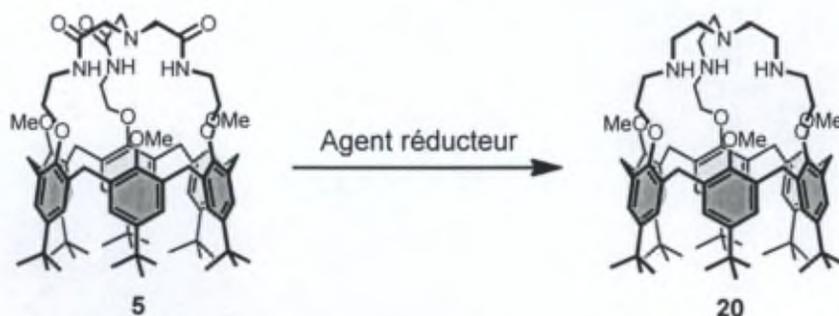


Schéma 4.3. Synthèse du calix[6]tren **20** par réduction du calix[6]cryptamide **5**.

<sup>170</sup> E. R. Burkhardt, K. Matos, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2617-2650.

<sup>171</sup> N. M. Yoon, H. C. Brown, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 2927-2938.

Les différents essais ont été réalisés dans un réacteur sur 5 à 20 mg de calix[6]cryptamide **5**. Les réactions ont été suivies par analyse ESI-MS.

Les premiers essais ont été réalisés dans le THF en présence de 30 éq. de  $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$  (1M) (Tableau 4.1, entrées 1 et 2). Ce mode opératoire est couramment utilisé au Laboratoire pour la réduction d'amide en amine sur les composés calix[6]aréniques. La réaction a été chauffée à reflux pendant plusieurs jours (1 à 7 jours) et son avancement a été suivi par analyse ESI-MS. Un mélange de produits mono-, di- et tri-réduits est observé et cela même après plusieurs jours de réaction (Figure 4.2a après 5 jours de réaction). Après 7 jours de réaction à reflux, la réaction a été chauffée à 90 °C pendant 3 jours ; le calix[6]tren **20** a alors été observé très majoritairement par analyse ESI-MS ainsi que par spectroscopie RMN  $^1\text{H}$  en présence de quelques équivalents de TFA et d'Imi.

Afin de réduire le temps de réaction, d'autres alternatives ont alors été envisagées. Différents essais ont alors été réalisés par chauffage aux micro-ondes en présence de 40 éq. de  $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$  (1M) (Tableau 4.1, entrée 3). Dans tous les cas, quel que soit le temps de chauffage (1 h à 4 h), un mélange de produits mono-, di- et tri-réduits est observé par analyse ESI-MS (Figure 4.2b). Il est à noter que l'ajout supplémentaire de  $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$  (1M) (20 à 30 éq.) n'entraîne aucune évolution de la réaction et les proportions des différents produits formés ne semblent pas changer.

Un autre agent réducteur a alors été envisagé, le  $\text{LiAlH}_4$ . Après 1 jour, en présence de 9 éq. de  $\text{LiAlH}_4$  au reflux du diéthyléther, un mélange de produits mono-, di- et tri-réduits est observé (Tableau 4.1, entrée 4). Par contre, si la réaction est poursuivie (2 ou 3 jours), on observe une dégradation du produit avec l'apparition d'un pic en ESI-MS de  $m/z$  inférieur ( $m/z$  1225,80) à celui du calix[6]tren (Tableau 4.1, entrée 5 et Figure 4.2c). Ceci suggère la perte d'un groupement méthyle.

Nous avons donc choisi d'ajouter directement la solution de  $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$  (1M) sur le calix[6]cryptamide **6** solide et de chauffer la réaction à 90 °C (Tableau 4.1, entrées 6 et 7). Après une journée de réaction, un mélange de produits di- et tri-réduits est observé par ESI-MS. Le spectre RMN  $^1\text{H}$  relevé après traitement, en présence de quelques équivalents de TFA et d'Imi, montre que le produit tri-réduit, c'est-à-dire le calix[6]tren souhaité **20**, est majoritaire. Après 2 jours de réaction, le calix[6]tren **20** est observé quasi-exclusivement par analyse ESI-MS (Figure 4.2d).

Tableau 4.1. Différentes conditions de réaction pour la réduction du calix[6]cryptamide 5.

Entrée	Agent réducteur	Nombre d'équivalents <sup>[b]</sup>	Solvant	Chauffage	Temps de réaction	Produit
1	BH <sub>3</sub> <sup>[a]</sup>	30 éq.	THF	reflux	1 j	mélange
2	BH <sub>3</sub> <sup>[a]</sup>	30 éq.	THF	reflux puis 90 °C	7 j puis 3 j	<b>20</b>
3	BH <sub>3</sub> <sup>[a]</sup>	40 éq.	-	micro-ondes <sup>[c]</sup>	1 h à 4 h	mélange
4	LiAlH <sub>4</sub>	9 éq.	Et <sub>2</sub> O	reflux	1 j	mélange
5	LiAlH <sub>4</sub>	9 éq.	Et <sub>2</sub> O	reflux	3 j	dégradation
6	BH <sub>3</sub> <sup>[a]</sup>	45 éq.	-	90 °C	1 j	mélange
7	BH <sub>3</sub> <sup>[a]</sup>	45 éq.	-	90 °C	2 j	<b>20</b>

[a] en solution dans le THF (1M) ; [b] nombre d'équivalents ajoutés par rapport au calix[6]cryptamide 5 ; [c] réaction réalisées en mode standard : température fixe (78 °C) et puissance maximale 300 Watt.

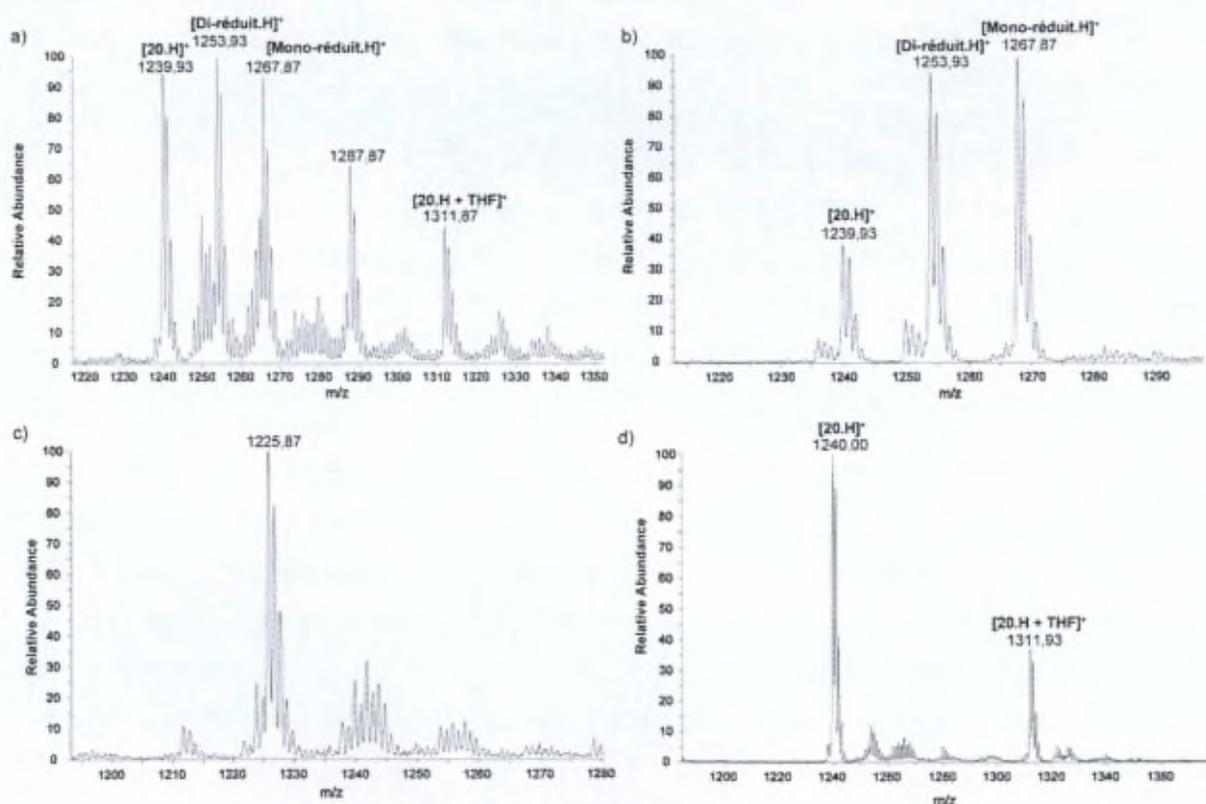


Figure 4.2. Suivis de l'avancement des réactions par ESI-MS (mode positif, CH<sub>3</sub>OH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). a) Réduction par BH<sub>3</sub>.THF (1M) après 5 jours à reflux ; b) Réduction par BH<sub>3</sub>.THF (1M) par micro-ondes après 2h ; c) Réduction par LiAlH<sub>4</sub> après 3 jours à reflux ; d) Réduction par BH<sub>3</sub>.THF (1M) après 2 jours à 90 °C.

Les conditions optimales de réaction semblent donc être celles décrites à l'entrée 7 du Tableau 4.1. Cet essai semblant très prometteur, un traitement à l'éthanol a été réalisé à 90 °C pendant deux jours pour détruire l'excès de  $\text{BH}_3$  ainsi que les complexes du bore. Le solvant a ensuite été évaporé sous vide partiel et repris dans du dichlorométhane. Un lavage basique ( $\text{NaOH}$  1M) a alors été réalisé. La phase organique a ensuite été évaporée et le calix[6]tren **20** a été isolé par précipitation dans l'acétonitrile. Le produit a été caractérisé par RMN  $^1\text{H}$  sous sa forme *per*-protonnée par ajout d'un excès de TFA et en présence d'Imi (Figure 4.3).

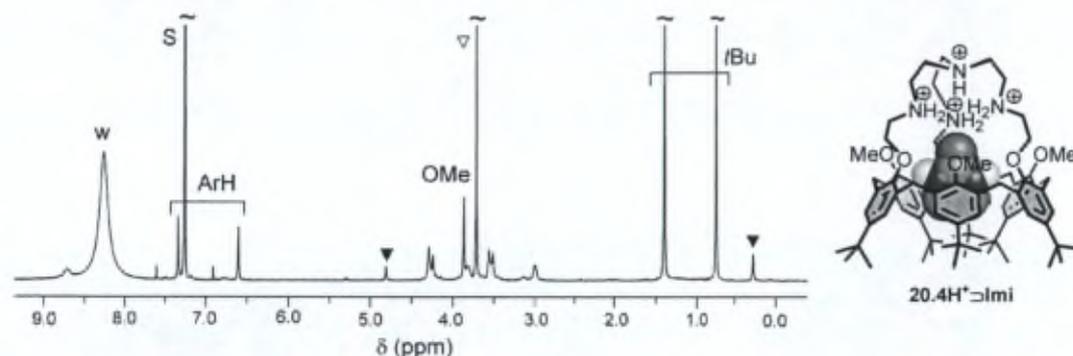


Figure 4.3. Spectre RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz, 298 K) de **20** en présence d'un excès de TFA et de 6 éq. d'Imi.  $\nabla$  : Imi libre ;  $\blacktriangledown$  : Imi inclus. S : solvant ; w : eau.

Les essais ayant été réalisés sur petites quantités et plusieurs prélèvements ayant été effectués au cours des réactions, aucun rendement n'a été calculé. Cependant, le suivi de la réaction par analyse ESI-MS semble indiquer que le produit peut être isolé avec un bon rendement. De plus, le spectre RMN  $^1\text{H}$  du calix[6]tren **20** obtenu (Figure 4.3) montre une bonne pureté.

## 2.2. Réduction des calix[6]cryptamides (*S*)-**8** et **15**

Les conditions de réaction optimisées précédemment ont alors été utilisées pour la réduction des calix[6]cryptamides (*S*)-**8** et **15** (Schéma 4.4). Dans les deux cas, il a été constaté via différents essais que le nombre d'équivalents de  $\text{BH}_3$  pouvait être diminué sans que cela ne modifie ni le temps de réaction ni le rendement. Il est à noter qu'en présence de  $\text{BH}_3$  les groupements Boc sont réduits en un groupement méthyle.<sup>172</sup>

Ainsi, une solution de  $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$  (1M ; 30 éq.) a été ajoutée aux calix[6]cryptamides (*S*)-**8** ou **15** à 0 °C. Après retour à  $T_a$ , le milieu réactionnel est chauffé à 90 °C pendant 2 jours. Comme décrit précédemment, un traitement à l'éthanol est effectué pendant 2 jours. Après un

<sup>172</sup> J. C. Amedio Jr., P. J. Bernard, M. Fountain, G. Van Wagenen Jr., *Synth. Commun.* **1999**, *29*, 2377-2391.

lavage basique (NaOH, 1M), les produits souhaités (**S**)-21 et 22 ont été isolés par précipitation dans l'acétonitrile avec des rendements respectifs de 61 % et de 75 %.

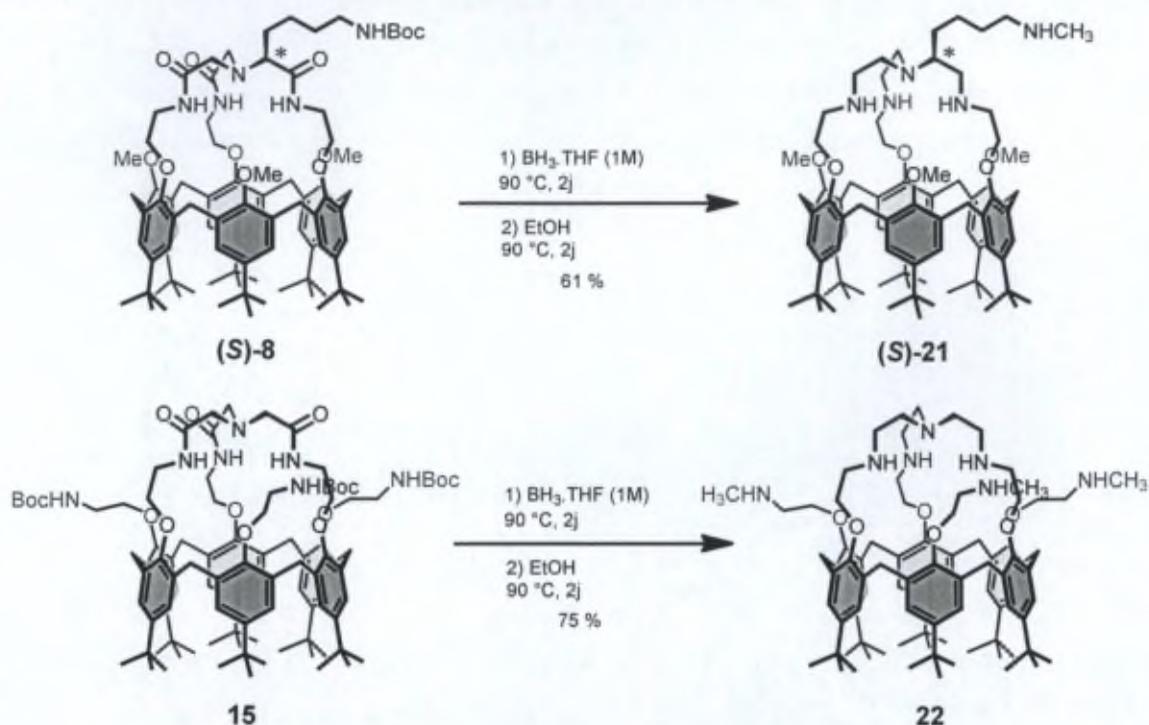


Schéma 4.4. Synthèse des calix[6]trens fonctionnalisés (**S**)-21 et 22.

De manière surprenante, nous avons rencontré un problème de reproductibilité de la réaction lorsque nous avons travaillé sur des quantités supérieures à 100 mg. Pour pallier à ce problème, différents essais de réduction ont été réalisés sur le calix[6]cryptamide (**S**)-8.

Ainsi, il a été montré qu'il était nécessaire de mettre le calix[6]cryptamide en solution avant d'effectuer l'ajout de la solution de  $\text{BH}_3\text{.THF}$  (1M). En effet, en diluant le milieu réactionnel par un facteur 2 et en appliquant les mêmes conditions de réaction, le calix[6]tren (**S**)-21 a été obtenu de manière reproductible avec un rendement de 79 % au départ d'une quantité appréciable de calix[6]cryptamide (**S**)-8 (i.e. 185 mg).

Des conditions similaires ont également été appliquées sur le calix[6]cryptamide (**S**)-8 après déprotection de la fonction amine (Schéma 4.5). Ceci permet de conserver la fonction amine primaire sur le bras d'accroche et donc de nettement différencier la réactivité du chapeau tripodal et du bras d'accroche. Ainsi, le composé (**S**)-8 a tout d'abord été déprotégé en milieu acide avec un rendement quantitatif. Le produit obtenu (**S**)-23 a ensuite été réduit selon les conditions décrites précédemment [30 éq.  $\text{BH}_3\text{.THF}$  (1M) ajoutés à une solution de (**S**)-23 dans le THF] et le calix[6]tren (**S**)-24 a été isolé après précipitation dans l'acétonitrile avec un rendement de 70 %.

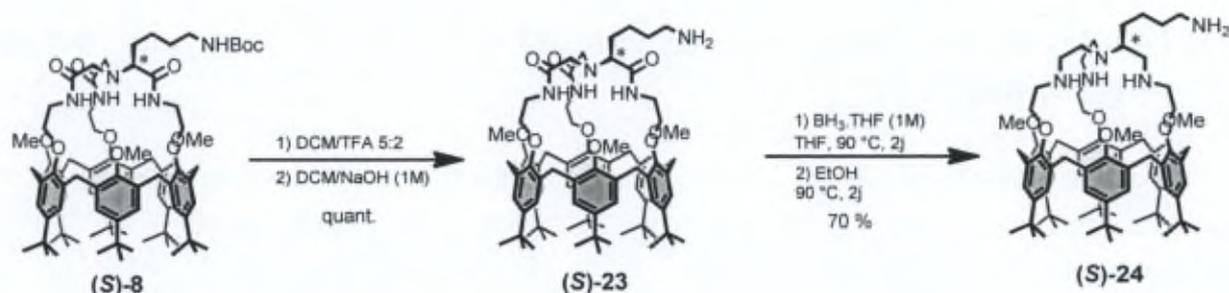
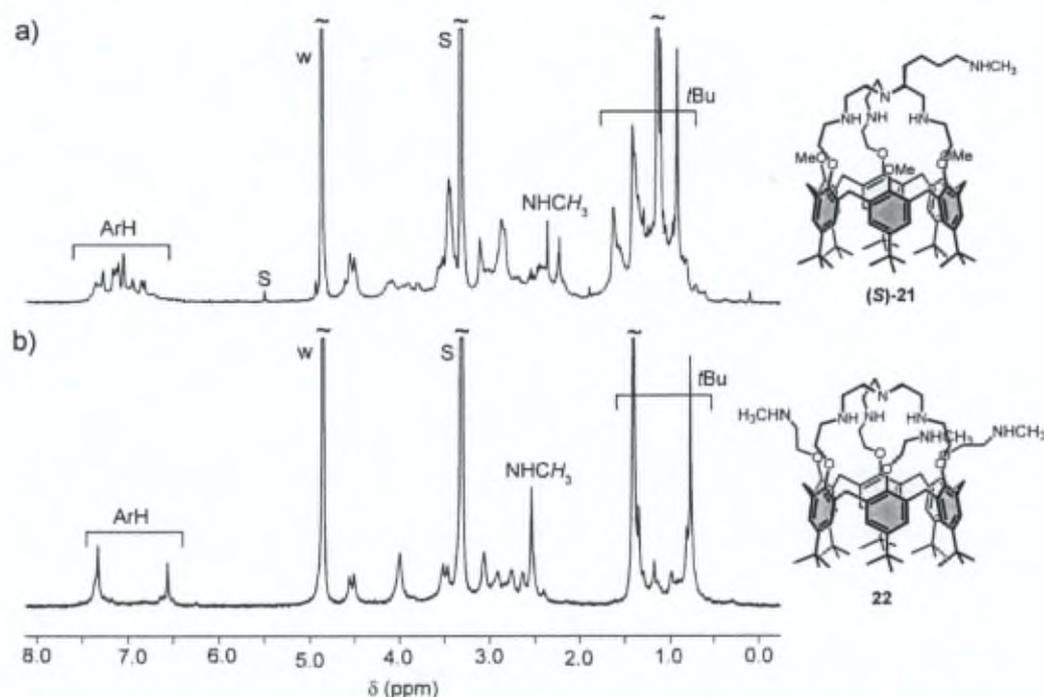


Schéma 4.5. Schéma de synthèse du calix[6]tren (S)-24.

Le spectre RMN <sup>1</sup>H du composé (S)-21, relevé dans le CD<sub>3</sub>OD, est large et complexe (Figure 4.4a). Ceci est en partie dû au fait que (S)-21 est asymétrique en raison du centre stéréogénique présent au niveau du chapeau. Ainsi nous pouvons observer que les protons ArH et tBu sont tous différenciés. Afin de vérifier la pureté de ce composé par spectroscopie RMN <sup>1</sup>H, le spectre du récepteur (S)-21 a été relevé dans le CDCl<sub>3</sub> après ajout d'un excès de TFA et de quelques équivalents d'Imi (*vide infra*). Le complexe (S)-21.5H<sup>+</sup>⊃Imi ainsi formé a été caractérisé par spectroscopie RMN 2D (COSY, HSQC). Le spectre RMN <sup>1</sup>H du composé 22 dans le CD<sub>3</sub>OD est, quant à lui, caractéristique d'une espèce calix[6]arénique de symétrie C<sub>3v</sub> en conformation cône aplatie (Figure 4.4b). Ce composé a été caractérisé par spectroscopie RMN 2D (COSY, HSQC). Le composé (S)-24 présente un spectre RMN <sup>1</sup>H semblable à celui du composé (S)-21 dans le CD<sub>3</sub>OD. De même, dans le CDCl<sub>3</sub>, en présence de TFA et d'Imi, l'*endo*-complexe (S)-24.5H<sup>+</sup>⊃Imi est observé par spectroscopie RMN <sup>1</sup>H. Néanmoins, les signaux RMN de ce complexe sont trop larges pour être clairement identifiés.


 Figure 4.4. Spectres RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 300 MHz, 298 K) de a) (S)-21 et b) 22. S : solvant ; w : eau.

### 3. Etudes préliminaires des récepteurs (S)-21 et 22 sous leur forme polycationique

De manière très intéressante, tout comme le calix[6]tren parent **20**, les composés (S)-21 et 22 sont capables de reconnaître des molécules neutres polaires (tel que l'Imi) sous leur forme *per*-protonnée.

Tout d'abord, la capacité du calix[6]tren (S)-21 à complexer des molécules neutres polaires sous sa forme *per*-protonnée a été étudiée par spectroscopie RMN  $^1\text{H}$  dans le  $\text{CDCl}_3$  (Schéma 4.6).

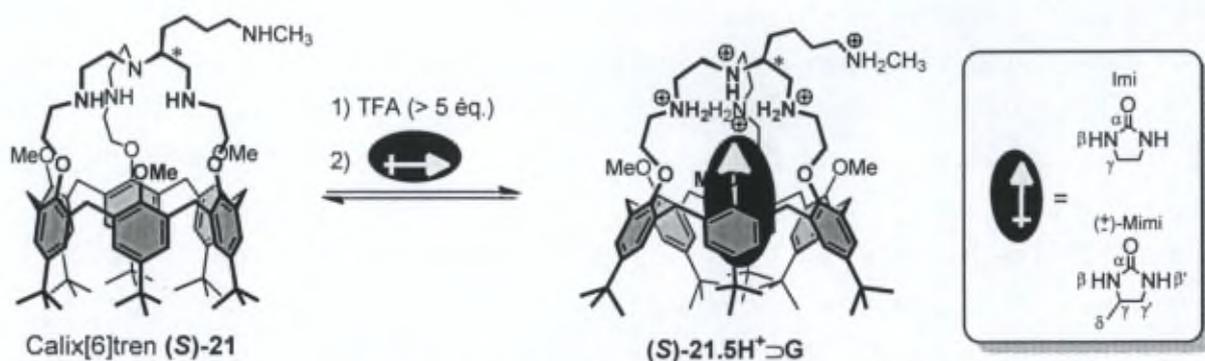


Schéma 4.6. Reconnaissance de molécules neutres polaires par le dérivé polycationique du calix[6]tren (S)-21.

Ainsi, l'ajout d'un excès de TFA et d'Imi à une solution du récepteur (S)-21 dans le  $\text{CDCl}_3$  permet d'obtenir de manière quantitative le complexe (S)-21.5H $^+$ ⊃Imi (Figure 4.5).

Les spectres RMN  $^1\text{H}$  et HSQC de l'*endo*-complexe (S)-21.5H $^+$ ⊃Imi montrent clairement que :

- Les protons aromatiques sont différenciés et apparaissent sous la forme de deux groupes distincts de signaux ( $\delta_{\text{ArH in}} = 6,45\text{-}6,73$  ppm et  $\delta_{\text{ArH out}} = 7,25\text{-}7,40$  ppm). Les mêmes observations peuvent être faites pour les protons des groupements *t*Bu ainsi que pour les protons correspondant aux méthylènes pontants. Cette signature RMN  $^1\text{H}$  peut être attribué à la présence d'un centre asymétrique.
- L'écartement entre les deux groupes de protons aromatiques d'une part ( $\Delta\delta > 0,52$  ppm) et entre les deux groupes de protons *t*Bu d'autre part ( $\Delta\delta > 0,65$  ppm) indique sans ambiguïté que l'*endo*-complexe (S)-21.5H $^+$ ⊃Imi adopte une conformation cône aplatie (voir représentation Figure 4.5).
- Les protons OMe sont également différenciés et les signaux correspondant à ces protons sont déblindés ce qui indique que ces groupements sont orientés vers l'extérieur de la cavité.

Par ailleurs, l'apparition de signaux dans la zone des champs forts atteste de l'inclusion d'une molécule d'Imi. L'attribution de ces signaux a été confirmée par une analyse RMN 2D (HSQC) et le CIS important indique que la molécule invitée est située au cœur de la cavité ( $CIS_{Imi \text{ in moyenné}} = -3,41 \text{ ppm}$ ). Les protons alkyles de la molécule invitée se présentent sous la forme de signaux caractéristiques de protons diastéréotopiques ( $\delta_{Imi \text{ in}} = 0,23 \text{ et } 0,30 \text{ ppm}$ ). Ceci indique clairement que la chiralité du récepteur est ressentie par la molécule invitée. Comme indiqué précédemment, un tel comportement a déjà été observé dans le cas du récepteur (**S**)-**D1**.

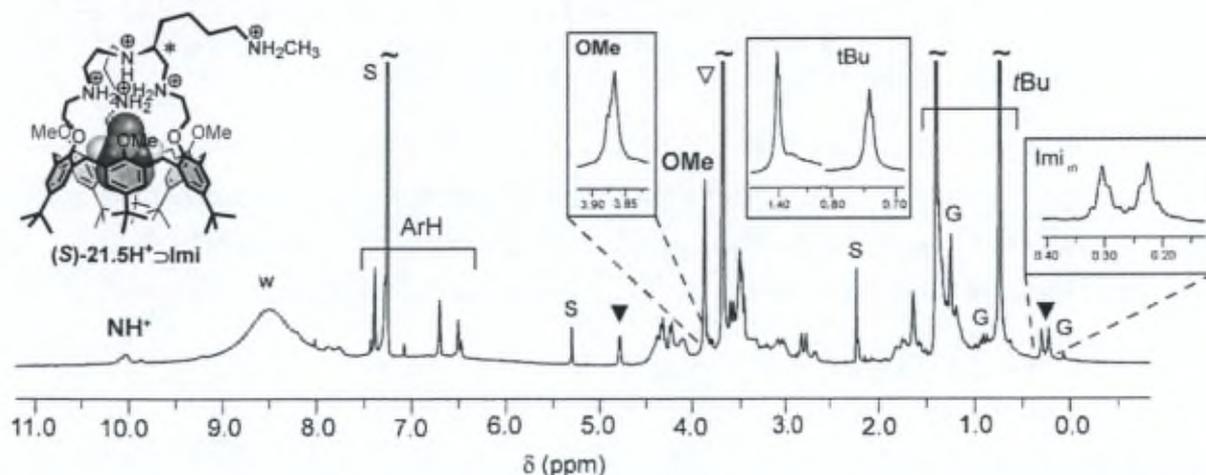


Figure 4.5. Spectre RMN  $^1H$  (CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz, 298 K) de (**S**)-**21** en présence de 13 éq. de TFA et 20 éq. d'Imi. ▽ : Imi libre ; ▼ : Imi inclus. S : solvant ; w : eau ; G : graisse.

Afin de comparer le récepteur (**S**)-**21** au calix[6]tren (**S**)-**D1**, les propriétés hôte-invité de (**S**)-**21.5H<sup>+</sup>** vis-à-vis de molécules neutres chirales ont été évaluées par spectroscopie RMN  $^1H$ . Une fois le récepteur (**S**)-**21** protonné *in situ* par ajout d'un excès de TFA, un mélange racémique de ( $\pm$ )-Mimi a été ajouté à une solution de (**S**)-**21.5H<sup>+</sup>** dans le CDCl<sub>3</sub>. Ceci entraîne l'apparition dans la zone des champs forts de deux doublets dans des proportions d'environ 2:1 (Figure 4.6). Ces signaux correspondent au groupement méthyle de chaque énantiomère inclus et indiquent de manière explicite la formation d'un mélange des deux *endo*-complexes diastéréoisomériques ((**S**)-**21.5H<sup>+</sup>**⊃(+)-**Mimi** et (**S**)-**21.5H<sup>+</sup>**⊃(-)-**Mimi**) avec un *e.d.* d'environ 33 %.

Ce résultat est similaire à celui obtenu dans le cas (**S**)-**D1**. Dans les deux cas, cet *e.d.* moyen est dû à la grande distance qui sépare les deux carbones asymétriques.

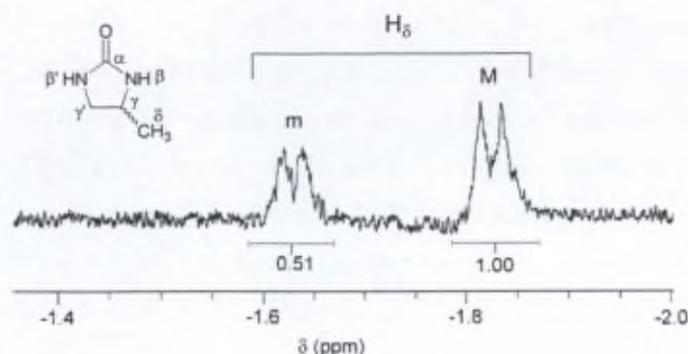


Figure 4.6. Spectre RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz, 298 K) des endo-complexes  $(S)\text{-}21.5\text{H}^+\text{-}(+)\text{-Mimi}$  et  $(S)\text{-}21.5\text{H}^+\text{-}(-)\text{-Mimi}$  (Zone des champs forts).  $M$  = diastéréoisomère majoritaire ;  $m$  = diastéréoisomère minoritaire.

De la même manière, l'inclusion de molécules neutres polaires par le récepteur **22** sous sa forme *per*-protonnée a été mise en évidence. Ainsi après ajout de quelques équivalents de TFA, l'inclusion d'une molécule d'Imi est observée au cœur de la cavité et cela même en présence d'un large excès de solvant protique tel que le méthanol (Figure 4.7).

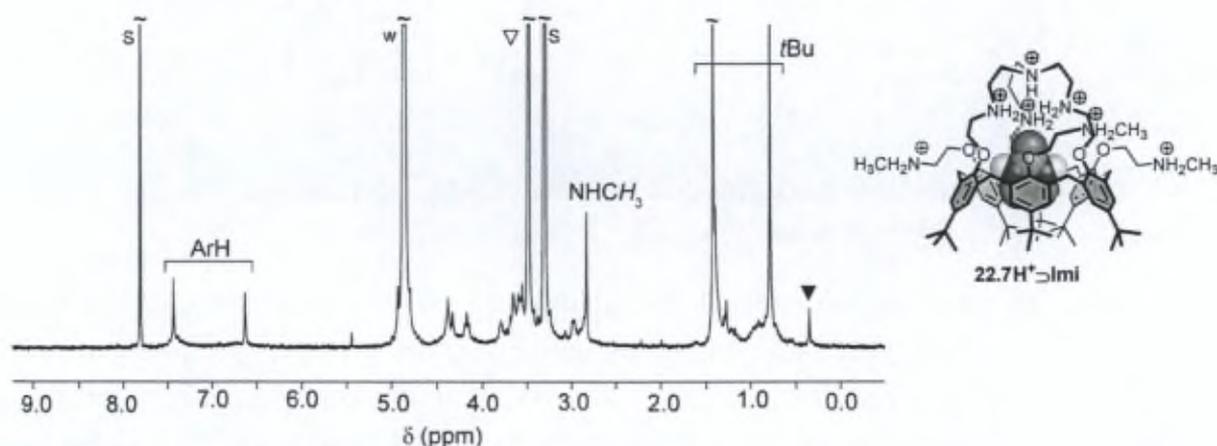


Figure 4.7. Spectre RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}/\text{CDCl}_3$  4:1, 300 MHz, 298 K) de **22** en présence d'un excès de TFA et d'Imi.  $\nabla$  : Imi libre ;  $\blacktriangledown$  : Imi inclus.  $S$  : solvant ;  $w$  : eau.

Aux vues de ces résultats très intéressants en milieu protique, nous avons ensuite envisagé d'étudier par spectroscopie RMN  $^1\text{H}$  les composés  $(S)\text{-}21$  et **22** dans un mélange  $\text{CD}_3\text{OD}/\text{DCl}$  ( $\text{DCl}$  à 20 % dans  $\text{D}_2\text{O}$ ) afin de voir s'ils conservent leurs propriétés réceptrices vis-à-vis des molécules neutres en présence d'une importante quantité d'eau.

Pour ce faire, les récepteurs  $(S)\text{-}21$  et **22** ont été mis en solution dans le  $\text{CD}_3\text{OD}$  et des ajouts progressifs de  $\text{DCl}$  ont ensuite été effectués. Ainsi, le composé *per*-protonné  $(S)\text{-}21.5\text{H}^+$  est soluble dans un mélange  $\text{CD}_3\text{OD}/\text{DCl}$  5:1 alors que le composé  $22.7\text{H}^+$  est quant à lui soluble dans un mélange  $\text{CD}_3\text{OD}/\text{DCl}$  2:1. Ce résultat est en soit déjà très intéressant puisque, comparativement, le calix[6]tren **20** n'est pas soluble dans le  $\text{CD}_3\text{OD}$  et sous sa

forme per-protonnée, il est soluble qu'en présence d'une faible quantité d'eau (mélange CD<sub>3</sub>OD/DCl 6:1). Des ajouts consécutifs d'Imi ont ensuite été effectués et dans tous les cas, l'inclusion d'une molécule d'Imi au cœur de la cavité a été observée. La solubilité de ces composés croît avec le nombre de fonctionnalisations et peut donc être attribuée sans ambiguïté à l'augmentation du nombre de fonctions amine protonnée.

Le composé (*S*)-**21.5H**<sup>+</sup> présente un spectre RMN <sup>1</sup>H large et mal défini à Ta dans un mélange CD<sub>3</sub>OD/DCl 5:1. Par contre, après ajout d'un excès d'Imi, le complexe (*S*)-**21.5H**<sup>+</sup>⊃Imi formé présente un spectre RMN <sup>1</sup>H fin, similaire à celui obtenu dans le CDCl<sub>3</sub> (Figure 4.8). De la même manière dans ce mélange de solvant, l'*endo*-complexe (*S*)-**21.5H**<sup>+</sup>⊃Imi adopte une conformation cône aplatie et les groupements OMe sont expulsés à l'extérieur de la cavité. De même, les protons alkyles de la molécule invitée se présentent sous la forme de deux signaux ( $\delta_{\text{Imi in}} = 0,24$  et  $0,34$  ppm) ce qui indique que la chiralité du récepteur est transmise à la molécule invitée.

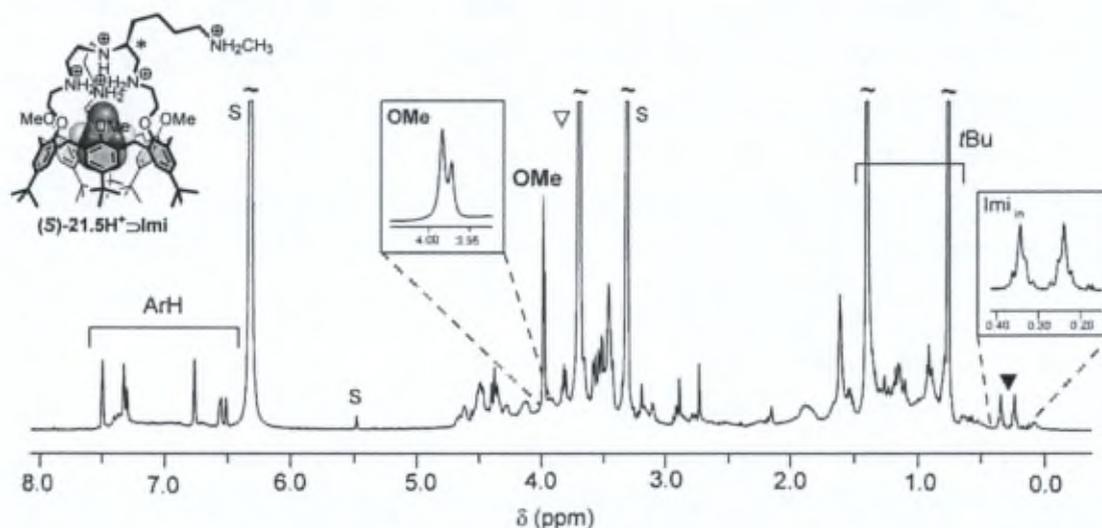


Figure 4.8. Spectre RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD/DCl 5:1, 600 MHz, 298 K) de (*S*)-**21** en présence de 68 éq. d'Imi. ∇ : Imi libre ; ▼ : Imi inclus. S : solvant.

Dans le cas du récepteur **22**, l'ajout d'un excès d'Imi à une solution du composé **22** dans un mélange CD<sub>3</sub>OD/DCl 2:1 entraîne l'apparition d'un signal dans la zone des champs forts pouvant correspondre aux protons alkyles de la molécule invitée. Cependant, le spectre RMN <sup>1</sup>H étant très large et mal défini à Ta, l'*endo*-complexe **22.7H**<sup>+</sup>⊃Imi n'a pas pu être caractérisé. L'étude de ce composé reste donc à approfondir.

Ces résultats préliminaires obtenus pour les récepteurs (*S*)-**21** et **22** révèlent que l'introduction des bras fonctionnels aussi bien au niveau du chapeau que du petit col n'induit pas de perte des propriétés réceptrices vis-à-vis des molécules neutres. De plus, l'introduction de fonctions amine supplémentaires permet d'augmenter la solubilité de ces composés sous

leur forme *per*-protonnée dans des solvants protiques en présence d'une importante quantité d'eau tout en conservant leurs propriétés réceptrices. Ces deux récepteurs font donc partie des rares exemples de *p-t*Bucalix[6]cryptants solubles dans un mélange méthanol/eau.

#### 4. Etudes préliminaires de complexation d'ions métalliques par les calix[6]trens (S)-21 et 22

Les propriétés réceptrices des calix[6]trens (S)-21 et 22 vis-à-vis d'ions métalliques tel que le zinc ont été évaluées par spectroscopie RMN  $^1\text{H}$  dans un mélange  $\text{CD}_3\text{CN}/\text{CDCl}_3$ .

Comme expliqué dans l'introduction générale, lors de la complexation d'un ion  $\text{Zn}^{2+}$  par le calix[6]tren 20, les atomes d'azote des fonctions amine coordinantes deviennent des centres stéréogéniques. Ainsi dans le cas des complexes zinciques du calix[6]tren 20 ( $20.\text{Zn}^{2+}\supset\text{L}$  avec  $\text{L} = 4^{\text{ème}}$  ligand inclus dans la cavité), quatre stéréoisomères peuvent coexister :

- un couple d'énantiomères homochiraux (RRR et SSS) où tous les atomes d'azote ont la même configuration ; dans ce cas-ci, le complexe zincique formé est de symétrie  $C_3$  (Figure 4.9a),
- un couple d'énantiomères hétérochiraux (SRR et RSS) où deux des trois atomes d'azote ont la même configuration et le troisième atome d'azote a la configuration inverse ; dans ce cas-ci, le complexe zincique formé est de symétrie  $C_1$  (Figure 4.9b)

Il est à noter que dans le cas du calix[6]tren 20, le couple d'énantiomères homochiraux n'est jamais observé. Le spectre RMN  $^1\text{H}$  du complexe zincique relevé dans le  $\text{CD}_3\text{CN}$  ( $20.\text{Zn}^{2+}\supset\text{CD}_3\text{CN}$ ) est caractéristique d'une espèce asymétrique ( $C_1$ ) avec notamment tous les protons ArH différenciés (12 singulets sont observés sur le spectre RMN  $^1\text{H}$ ). C'est donc le couple d'énantiomères hétérochiraux qui est observé par spectroscopie RMN  $^1\text{H}$ .

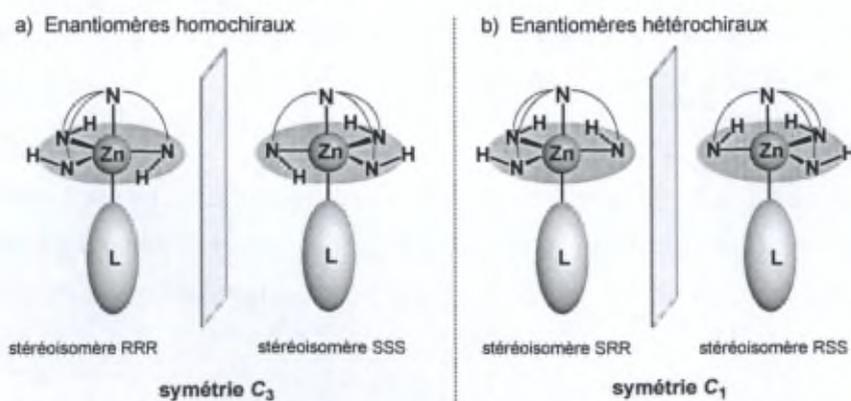
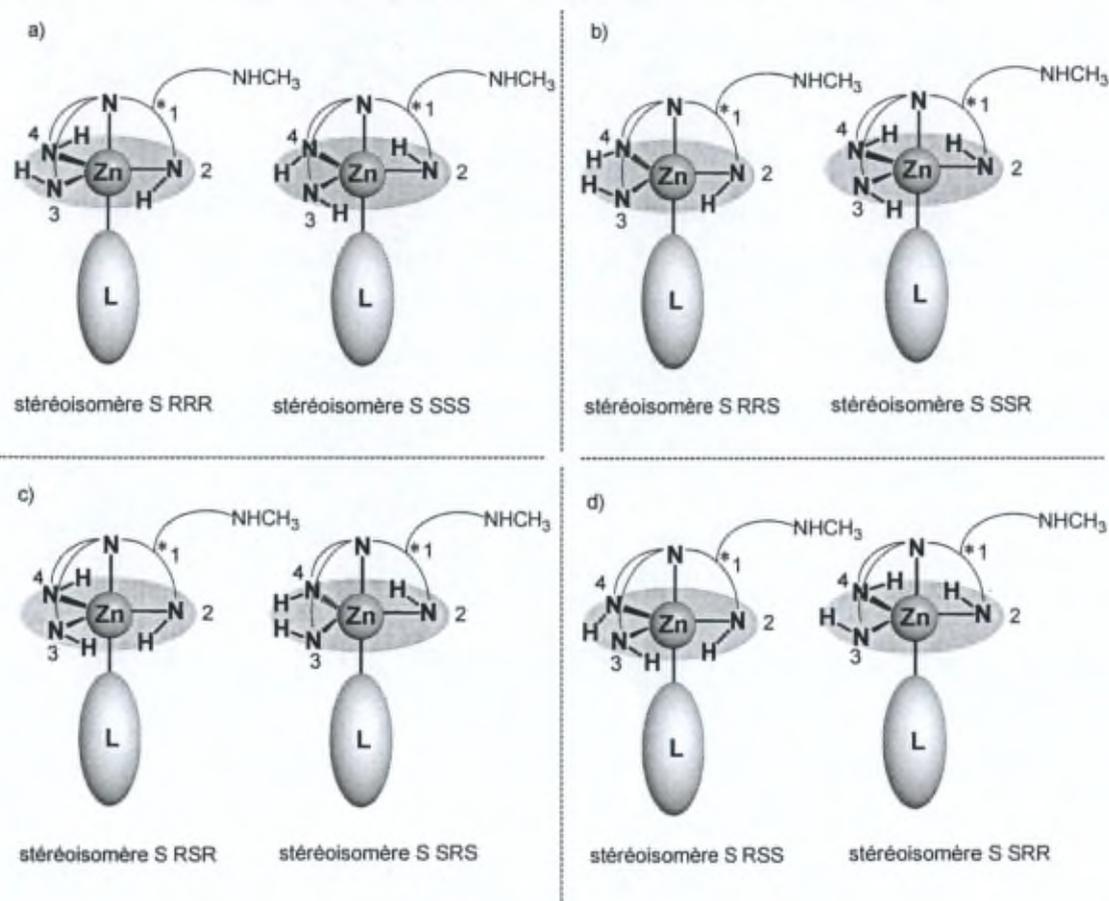


Figure 4.9. Représentation schématique des quatre stéréoisomères possibles du complexe zincique  $20.\text{Zn}^{2+}\supset\text{L}$ .

Dans le cas du calix[6]tren énantio pur (*S*)-**21**, la présence d'un carbone asymétrique augmente le nombre de stéréoisomères possibles lors de la complexation d'un ion  $Zn^{2+}$  puisque les fonctions amine coordinantes ne sont plus équivalentes. Ainsi, huit diastéréoisomères du complexe (*S*)-**21**. $Zn^{2+} \supset L$  sont possibles (Figure 4.10).



	$C^*(1)$	NH (2)	NH (3)	NH (4)	$C^*(1)$	NH (2)	NH (3)	NH (4)
a)	S	R	R	R	S	S	S	S
b)	S	R	R	S	S	S	S	R
c)	S	R	S	R	S	S	R	S
d)	S	R	S	S	S	S	R	R

Figure 4.10. Les huit diastéréoisomères possibles du complexe (*S*)-**21**. $Zn^{2+} \supset L$ .

Tout comme le complexe **20**. $Zn^{2+} \supset L$ , le complexe zincique **22**. $Zn^{2+} \supset L$  peut présenter quatre stéréoisomères : un couple d'énantiomères homochiraux et un couple d'énantiomères hétérochiraux.

## 4.1. Complexation du zinc par le calix[6]tren (S)-21

Dans le cas du calix[6]tren (S)-21, des ajouts successifs de perchlorate de zinc ont été réalisés. Le spectre RMN  $^1\text{H}$  du récepteur (S)-21 est large à Ta dans le mélange  $\text{CD}_3\text{CN}/\text{CDCl}_3$  1:1 (Figure 4.11a). L'ajout de  $\text{Zn}^{2+}$  entraîne une modification du spectre RMN  $^1\text{H}$  avec une signature caractéristique d'une espèce calix[6]arénique asymétrique (Figure 4.11b, c et d) semblable à celle observée pour le complexe  $20.\text{Zn}^{2+}$ .

En effet, comme cela a été expliqué ci-dessus, la complexation du zinc au niveau du chapeau azoté entraîne potentiellement la formation de huit diastéréoisomères au total. La grande complexité du spectre RMN  $^1\text{H}$  est due à la présence de plusieurs diastéréoisomères asymétriques ( $C_1$ ). Il est à noter que l'ajout d'un excès de perchlorate de zinc ( $> 1$  éq.) ne modifie pas le spectre RMN  $^1\text{H}$  ce qui confirme la stœchiométrie 1:1 du complexe zincique (S)-21. $\text{Zn}^{2+} \rightleftharpoons \text{CD}_3\text{CN}$  (Figure 4.11d versus e).

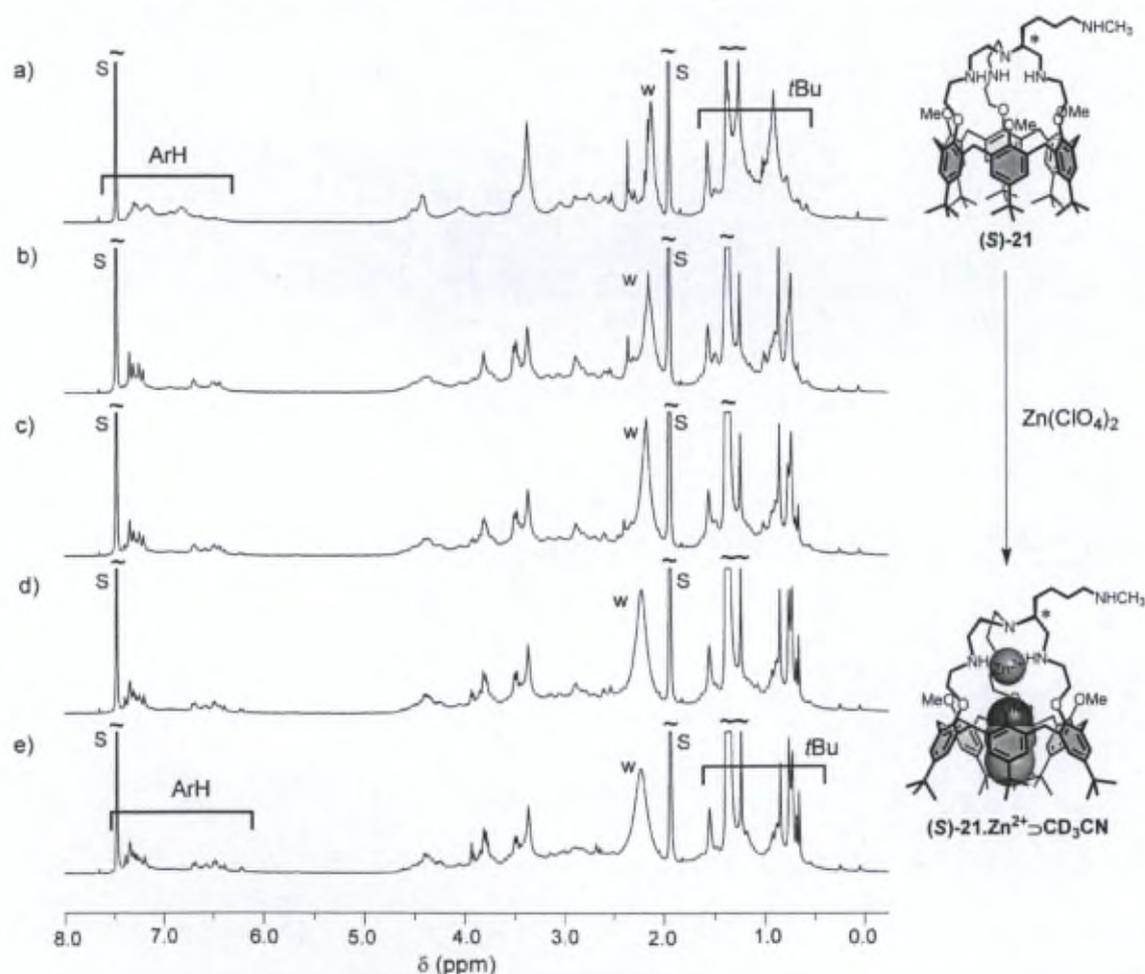


Figure 4.11. Spectres RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{CN}/\text{CDCl}_3$  1:1, 600 MHz, 298 K) de a) (S)-21 ; b) + 0,4 éq. de  $\text{Zn}(\text{ClO}_4)_2$  ; c) + 0,7 éq. de  $\text{Zn}(\text{ClO}_4)_2$  ; d) + 1 éq. de  $\text{Zn}(\text{ClO}_4)_2$  ; e) + 1,2 éq. de  $\text{Zn}(\text{ClO}_4)_2$ . S : solvant ; w : eau.

L'inclusion de molécules neutres au sein de la cavité a également été mise en évidence. L'ajout de propylamine permet de former un nouveau complexe  $[(S)\text{-}21.\text{Zn}^{2+}\supset\text{PrNH}_2]$ , l'inclusion d'une molécule de propylamine pouvant être affirmée sans ambiguïté grâce à l'apparition de signaux dans la zone des champs forts (Figure 4.12b). De manière très intéressante, nous pouvons remarquer distinctement deux triplets dans des proportions différentes ( $\delta = -1,95$  et  $-1,98$  ppm) qui se superposent (Figure 4.12b). Ces signaux, correspondant aux protons méthyle de la propylamine incluse, permettent de mettre en évidence sans ambiguïté la coexistence d'au moins deux diastéréoisomères du complexe  $(S)\text{-}21.\text{Zn}^{2+}\supset\text{PrNH}_2$ .

### Zone des protons aromatiques

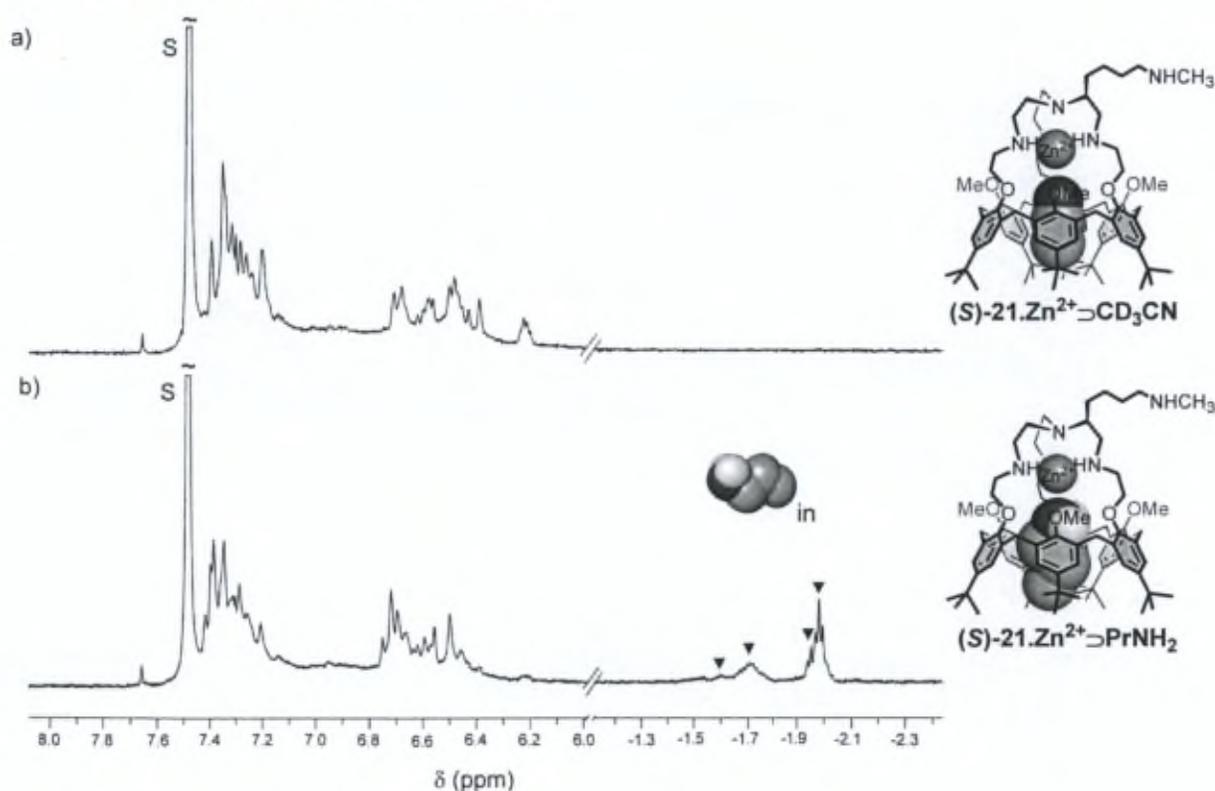


Figure 4.12. Spectres RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{CN}/\text{CDCl}_3$  1:1, 600 MHz, 298 K) de a)  $(S)\text{-}21$  en présence de 1,2 éq. de  $\text{Zn}(\text{ClO}_4)_2$ ; b) après ajout de 1 éq. de  $\text{PrNH}_2$ .  $\blacktriangledown$  :  $\text{PrNH}_2$  incluse. S : solvant.

## 4.2. Complexation du zinc par le calix[6]tren 22

De la même manière, la complexation du zinc par le calix[6]tren **22** a pu être mise en évidence par spectroscopie RMN  $^1\text{H}$ . Un essai préliminaire a été réalisé par ajout d'un excès de perchlorate de zinc à une solution de calix[6]tren **22** dans un mélange  $\text{CD}_3\text{CN}/\text{CDCl}_3$  2:1. Dans ce mélange de solvant, le spectre RMN  $^1\text{H}$  du récepteur **22** est caractéristique d'une

espèce de symétrie  $C_{3v}$  (Figure 4.13a). Par contre, l'addition d'un excès de  $Zn(ClO_4)_2$  entraîne une modification drastique du spectre (Figure 4.13b). L'apparition de nombreux signaux dans la zone des protons aromatiques indique clairement la perte de symétrie du récepteur **22**. Cette dissymétrie peut être attribuée sans ambiguïté à la coordination du zinc au niveau du chapeau azoté et donc à la formation du complexe  $22.Zn^{2+} \rightarrow CD_3CN$ .

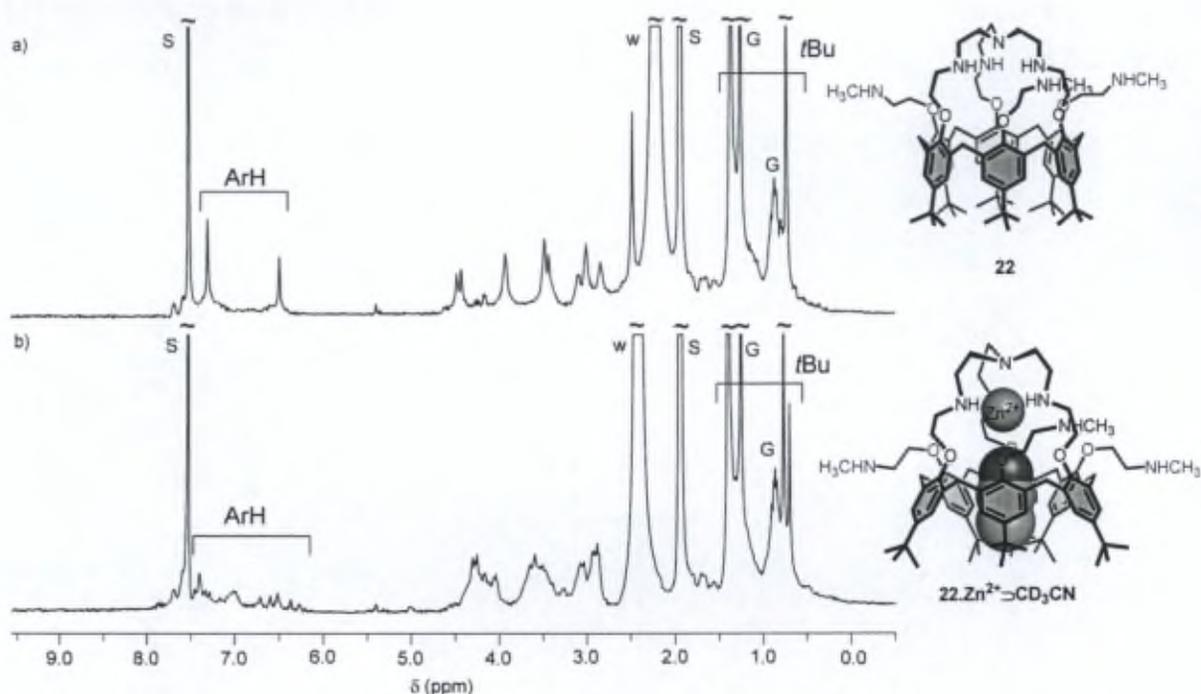


Figure 4.13. Spectres RMN  $^1H$  ( $CD_3CN/CDCl_3$  2:1, 300 MHz, 298 K) de a) **22** ; b) **22** en présence d'un excès de  $Zn(ClO_4)_2$ . S : solvant ; w : eau ; G : graisse.

## 5. Conclusion

L'objectif fixé a été pleinement atteint puisque les réductions des calix[6]cryptamides ont été réalisées avec succès. Après de nombreux essais, les conditions optimales de réaction ont pu être déterminées à partir du calix[6]cryptamide **6** pour obtenir le calix[6]tren **20**.

Les mêmes conditions de réaction ont été appliquées aux calix[6]cryptamides et de nouveaux composés calix[6]trens, fonctionnalisés soit au niveau du chapeau soit au niveau du petit col, ont pu être obtenus avec succès (Figure 4.14). Les problèmes de reproductibilité de la réaction ont également pu être résolus. Ainsi, trois nouveaux calix[6]trens ont été synthétisés avec de bons rendements.

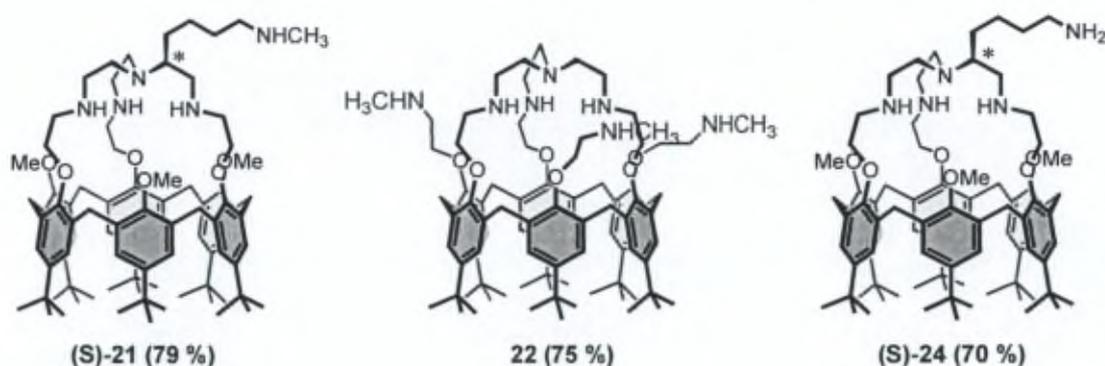


Figure 4.14. Nouveaux composés calix[6]trens synthétisés (S)-21, 22 et (S)-24. Les rendements sont indiqués entre parenthèses.

Des études préliminaires ont été réalisées par spectroscopie RMN  $^1\text{H}$  afin d'évaluer les propriétés réceptrices de ces composés. Il a été démontré que, comme le calix[6]tren parent **20**, ces récepteurs peuvent :

- complexer des molécules neutres polaires sous leur forme *per*-protonnée aussi bien en milieu aprotique que protique
- coordiner des ions métalliques tel que le zinc en incluant un ligand neutre dans leur cavité.

Il a donc clairement été mis en évidence que les différentes fonctionnalisations n'induisent pas la perte des propriétés hôte-invité de ce type de récepteurs.

De manière très intéressante, un échange de ligand au cœur de la cavité a été réalisé dans le cas du complexe (S)-21. $\text{Zn}^{2+}$ . En échangeant le  $\text{CD}_3\text{CN}$  par une molécule de propylamine, il a été mis en évidence la coexistence d'au moins deux diastéréoisomères du complexe (S)-21. $\text{Zn}^{2+} \supset \text{PrNH}_2$ .

L'ensemble de ces résultats s'est révélé très prometteur et offre de nombreuses perspectives. Ces travaux sont d'ailleurs d'ores et déjà poursuivis dans le cadre d'une thèse en collaboration avec le Pr O. Reinaud (Université Paris Descartes, France). Ainsi, les propriétés réceptrices de ces composés pourront être approfondies et la complexation d'autres ions métalliques ( $\text{Cu}^{\text{II}}$ ) pourra être testée. De plus, les fonctions amine terminale des différents bras fonctionnels permettent d'envisager :

- soit l'immobilisation de ces composés sur surface et leur étude par électrochimie en milieu organique et aqueux
- soit l'introduction de groupes hydrosolubilisants en vue de leur étude en milieu aqueux.

**Chapitre V : Conclusion générale  
*et Perspectives***

Ces travaux ont tout d'abord permis de valider la stratégie de synthèse envisagée en deux étapes qui consistait en :

- une réaction de macrocyclisation [1+1] entre une sous-unité calix[6]arénique et un tripode trisacide permettant ainsi d'obtenir un calix[6]cryptamide modèle **5**,
- une étape de réduction permettant d'accéder au calix[6]tren de référence **20**.

Cette stratégie de synthèse a ensuite été transposée à d'autres sous-unités et a permis d'obtenir avec succès d'une part des calix[6]cryptamides fonctionnalisés et d'autre part des calix[6]trens fonctionnalisés. Différents bras fonctionnels ont ainsi été introduits soit au niveau du chapeau soit au niveau du petit col du calix[6]arène. Une fois les réactions optimisées, l'ensemble de ces nouveaux récepteurs a été étudié afin d'évaluer leurs propriétés réceptrices.

### Synthèse et études de nouveaux calix[6]cryptamides

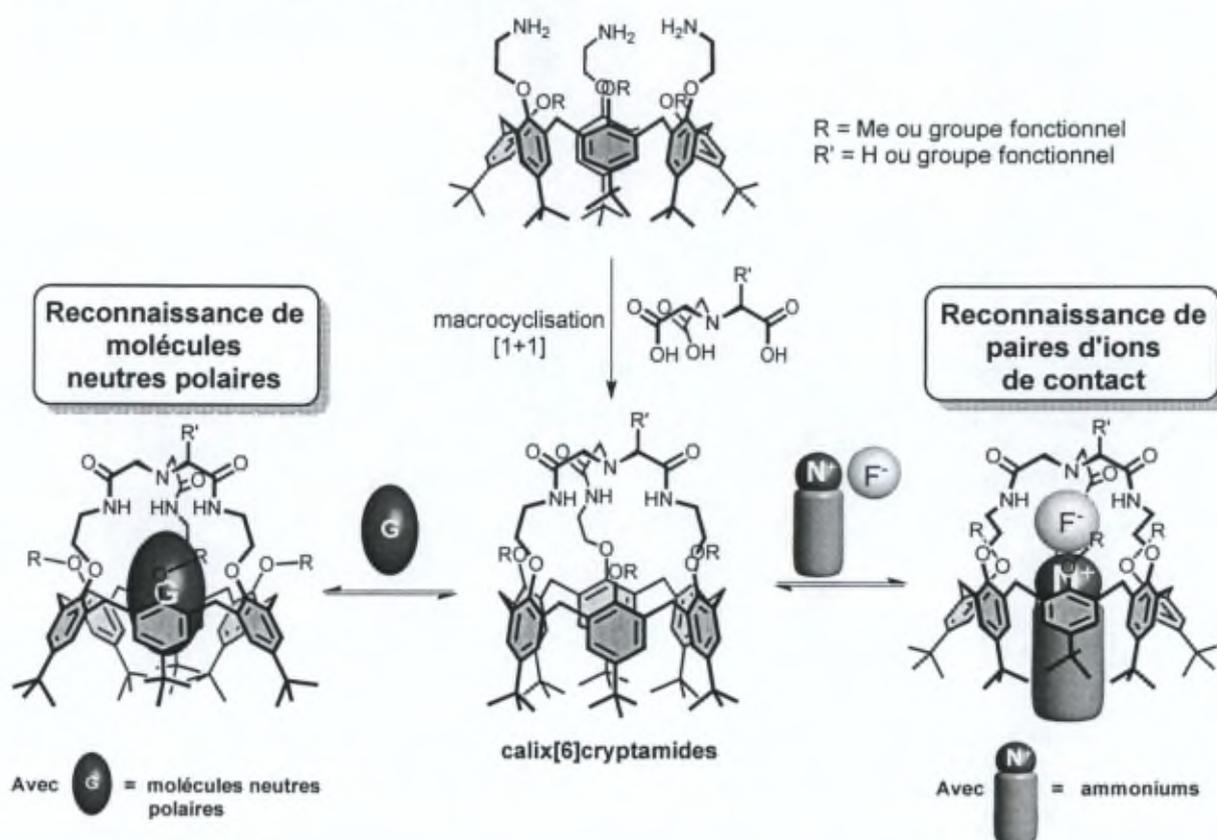
Ces travaux ont donc permis de développer de nouveaux récepteurs ditopiques de type calix[6]cryptamide par réaction de macrocyclisation [1+1]. Ces récepteurs ont pour caractéristiques communes :

- deux sites de reconnaissance distincts mais proches, l'un formé par la cavité calix[6]arénique et l'autre constitué par trois fonctions amide au niveau du chapeau,
- un chapeau azacryptant relativement contraint,
- un site de protonation au niveau du chapeau.

Les études réalisées par spectroscopie RMN ont permis de mettre en évidence que ces caractéristiques structurales confèrent aux calix[6]cryptamides synthétisés au cours de ce travail des propriétés réceptrices remarquables en milieu aprotique ( $\text{CDCl}_3$ ). Ainsi, il a été démontré que ces récepteurs sont très polyvalents puisqu'ils peuvent complexer aussi bien des molécules neutres polaires que des espèces chargées, et ce, avec une grande sélectivité. Le chapeau azacryptant offre ainsi un site de reconnaissance relativement réduit en taille et bien préorganisé ce qui assure donc un fort effet chélate et une sélectivité de taille pour l'anion fluorure. La proximité des deux sites de reconnaissance permet de mettre en évidence l'inclusion de paires d'ions de contact avec le fluorure comme seul partenaire anionique. Enfin, le site de protonation au niveau du chapeau permet d'assurer un contrôle acido-basique des propriétés réceptrices de ces composés. De manière remarquable, ces récepteurs conservent également des propriétés réceptrices en présence d'un solvant protique comme le méthanol.

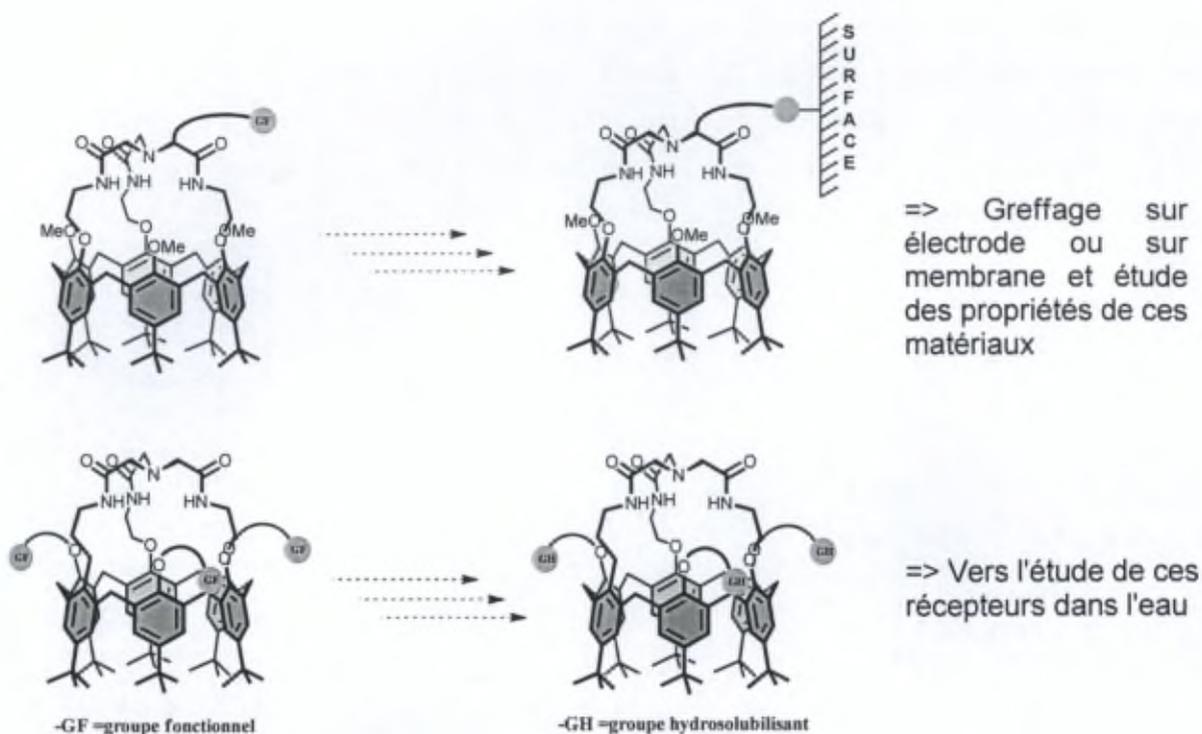
Cependant, la faible solubilité du calix[6]cryptamide parent synthétisé (récepteur **5**) en milieu protique limite l'étude de ce récepteur dans de tels solvants. Les récepteurs

calix[6]cryptamides fonctionnalisés représentent donc une avancée majeure vers l'étude de tels systèmes en milieu protique permettant d'entrevoir de prochaines études en milieu aqueux. Par ailleurs, l'étude de ces systèmes fonctionnels a démontré que l'introduction de bras fonctionnels soit au niveau du chapeau soit au niveau du petit col n'inhibe pas les propriétés d'*endo*-complexation de ces récepteurs.



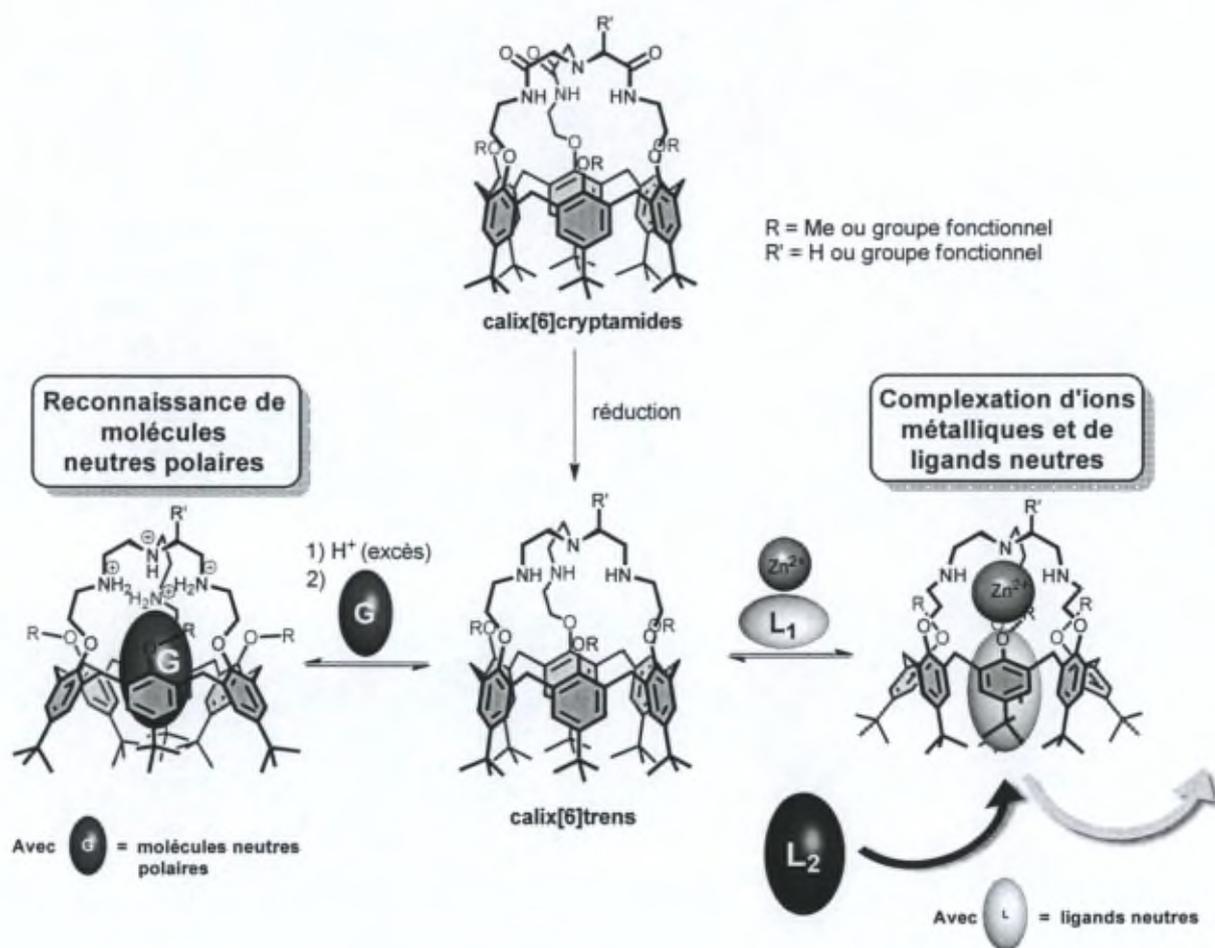
Par la suite, les premiers essais d'introduction de groupes hydrosolubilisants sur un des calix[6]cryptamides trisubstitués se sont révélés très prometteurs. En effet, l'introduction de groupements PEG sur le petit col du calix[6]arène a permis d'obtenir un récepteur soluble dans un mélange méthanol/eau 2:1. De manière remarquable, il a été démontré que ce récepteur, bien que neutre, pouvait reconnaître des molécules neutres en milieux aqueux.

Ces travaux ouvrent donc de nouvelles perspectives dans plusieurs domaines d'application. Ainsi, il pourra être envisagé de greffer ce type de composé sur surface afin d'étudier leurs propriétés de reconnaissance notamment par électrochimie. Par ailleurs, afin d'étudier ces composés dans l'eau, il pourra être envisagé d'introduire d'autres substituants hydrosolubilisants comme des groupements PEG à plus longue chaîne ou bien encore des sucres.



## Synthèse et études de nouveaux calix[6]trens

Dans la continuité de ce travail, la réduction des fonctions amide des calix[6]cryptamides fonctionnalisés a été réalisée avec succès afin d'obtenir des calix[6]trens fonctionnalisés par une fonction amine terminale. Des calix[6]trens mono- et trifonctionnalisés ont ainsi été obtenus avec de bons rendements. De la même manière que pour les calix[6]cryptamides fonctionnalisés, les études préliminaires réalisées par spectroscopie RMN révèlent que l'introduction de fonctionnalisations soit au niveau du chapeau soit au niveau du petit col n'altère pas les propriétés réceptrices de ces composés. Ainsi, il a pu être mis en évidence que ces récepteurs peuvent toujours complexer, sous leur forme *per*-protonnée, des molécules neutres polaires ainsi que des ions métalliques tels que le zinc au niveau du site poly-azoté formé par le chapeau. De plus, ces composés présentent une meilleure solubilité en solvant protique que le calix[6]tren parent **20** et conservent leurs propriétés réceptrices dans ce type de solvants, permettant d'entrevoir de futures applications en phase aqueuse.



Ces nouveaux calix[6]trens ouvrent également de nouvelles perspectives et le calix[6]tren monofonctionnalisé au niveau du chapeau fait d'ores et déjà l'objet d'études plus approfondies aussi bien en solution qu'après accrochage sur surface.

L'ensemble de ce travail a donc abouti à la conception et à la réalisation de nouveaux récepteurs moléculaires ditopiques fonctionnalisés. Il a clairement été démontré que l'introduction de bras fonctionnels sur divers sites du calix[6]cryptant n'inhibait pas les propriétés réceptrices de ce dernier vis-à-vis d'entités chargées ou de molécules neutres permettant donc d'envisager à moyen terme diverses applications pour ce type de récepteurs.

**Chapitre VI : Experimental  
Section**

## 1. Instrumentation

### 1.1. NMR spectroscopy

The  $^1\text{H}$  NMR,  $^{13}\text{C}$  NMR and 2D NMR were performed with a Bruker Avance-300 instrument, a Varian VNMRS 400 and a Varian VNMRS 600. The chemical shifts are expressed in ppm and determined in comparison of the deuterated solvent used as internal reference ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CD}_3\text{CN}$ ,  $\text{CD}_3\text{OD}$  and  $\text{D}_2\text{O}$ ).  $\text{CDCl}_3$  was filtered over a short column of basic alumina in order to remove traces of  $\text{DCl}$ . Most of  $^1\text{H}$  NMR signals were attributed through 2D NMR analyses (COSY, HSQC, HMBC).

The  $^{19}\text{F}$  NMR spectra were recorded at 376 MHz and  $\text{CFCl}_3$  was used as internal reference.

### 1.2. Mass spectroscopy

The ESI-MS spectra were recorded with an ESI-MS apparatus (Finnigan LCQ-Deca Thermoquest) equipped with an ion-trap using the following settings: flow rate:  $10\ \mu\text{L}\cdot\text{min}^{-1}$ , spray voltage: 5 kV, capillary temperature:  $160\ ^\circ\text{C}$ , capillary voltage: 10 V, tube lens offset voltage: -5 V.

The HR-MS spectra were recorded with a Water Q-TOF 2 spectrometer (at the University of Mons) and with a Q-TOF 6520 Agilent Technology spectrometer (at the Organic Pharmaceutic Chemistry Lab).

### 1.3. Infrared spectroscopy

FT-IR spectra were recorded with a Bruker IFS-25 on pellets of potassium bromide.

### 1.4. Specific rotation

Specific optical rotations were measured on an automatic polarimeter (ATAGO AP-100, Analis) and were based on the equation  $[\alpha] = (100 \cdot \alpha_{\text{read}}) / (l \cdot c)$  where the concentration  $c$  is in  $\text{g}/100\ \text{mL}$  and the path length  $l$  is in decimeters. The units of specific rotation,  $(\text{deg}\cdot\text{mL})/\text{g}\cdot\text{dm}$ , and the units of concentration are implicit and are not included with the reported value.

### 1.5. Modelisation

The the energy minimized structures were realized by Pr Johan Wouters [University of Namur (FUNDP), Belgium].

Starting geometries were constructed via the Builder module of *InsightII* (Accelrys) and optimized using the PM6 hamiltonian<sup>173</sup> via the semi-empirical *MOPAC2009* software (*Stewart Computational Chemistry*).

---

<sup>173</sup> J. J. P. Stewart, *J. Mol. Mod.* **2007**, *13*, 1173-1213.

### 1.6. Reactions by microwave

The reactions realized by microwave radiation were performed with a CEM focused MicrowaveTMSynthesis System, Model Discover (300 watts).

### 1.7. X-ray structure

X-ray structure of **5-Imi** was obtained by Pr. K. Rissanen [University of Jyväskylä (Finlande)].

X-ray crystals were grown in a mixture CHCl<sub>3</sub>/pentane by slow evaporation of pentane. X-ray data was collected on an Agilent SuperNova Dual diffractometer with Atlas detector at T = 123.00(10) K, using mirror monochromatized Cu-K $\alpha$  radiation ( $\lambda$  = 1.54184 Å). CrysAlisPro software was used for data collection, integration and reduction.

Crystal data: C<sub>89.4</sub>H<sub>123.6</sub>Cl<sub>7.2</sub>N<sub>6</sub>O<sub>10</sub>, M<sub>w</sub> = 1697.62; Space group P 2<sub>1</sub>/n; cell lengths: a = 15.2163(4) Å, b = 29.5270(15) Å, c = 20.3699(10) Å; cell angles:  $\alpha$  = 90.00 °,  $\beta$  = 92.916(3),  $\gamma$  = 90.00; cell volume: V = 9140.18 Å<sup>3</sup>; Z = 4, Z' = 0; R factor = 8.09 %.

## 2. Chemicals

Most of the reactions were performed under an inert atmosphere. Anhydrous  $\text{CHCl}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  and MeOH were obtained from Acros. Anhydrous DMF was obtained through distillation over a mixture of  $\text{MgSO}_4$ , 4Å molecular sieves and silica gel under argon. Anhydrous THF was obtained from distillation on Na/benzophenone. Acetonitrile was distilled from  $\text{CaH}_2$  under an inert atmosphere. Acetone was obtained from distillation on  $\text{CaSO}_4$ . All the solvents and reagents for the syntheses were at least reagent grade quality and were used without further purification.

Analytical thin-layer chromatography (TLC) was performed on silica gel 60 with fluorescent indicator UV254 TLC plates. Silica gel (230-400 mesh) was used for flash chromatography purifications.

**Safety note. Caution!** Although we have not encountered any problem, it is noted that small azide derivatives are potentially explosive and should be handled with appropriate precautions.

### 3. Determination of association constants<sup>174</sup>

#### 3.1. Estimation of the association constants $K$ toward neutral molecules

Association constants  $K$  for the host-guest systems were estimated according to the following procedure: suitable aliquots of a solution of guest  $G$  were added to a solution of receptor  $H$  ( $\sim 10^{-3}$  M) in such a way that the corresponding  $^1H$  NMR spectra revealed the total disappearance of the free receptor. The concentration of the undetectable species and the concentration of  $H \supset G$  were estimated to be respectively 5% and 95% of the starting host concentration. Association constants  $K$  was estimated according to the following equation:  $K > [H \supset G]/([H] \times [G])$ .

#### 3.2. Determination of the association constants $K$ toward neutral molecules

To a solution containing the receptor  $H$  ( $\sim 10^{-3}$  M) was added the guest  $G$  in such a ratio that a  $^1H$  NMR spectrum showed the resonances of both calixarene species,  $H$  and  $H \supset G$  besides the signals corresponding to the free guest. Integration of the signals of the calixarene species,  $H$  and  $H \supset G$  and of the free guest allowed us to calculate the association constant  $K$  according to the following equation:  $K = [H \supset G]/([H] \times [G])$ .

#### 3.3. Determination of the relative affinities of the neutral molecules $K_{G1/G2}$ through $^1H$ NMR competitive binding studies

To a solution containing the receptor  $H$  ( $\sim 10^{-3}$  M) were successively added a first guest  $G_1$  ( $> 1$ equiv.) and a second guest  $G_2$  ( $> 1$ equiv.) in such a ratio that a  $^1H$  NMR spectrum showed the resonances of both complexes  $H \supset G_1$  and  $H \supset G_2$  besides the signals corresponding to the free guests ( $G_1$  and  $G_2$ ). Integration of the signals of the included guests, i.e.  $G_{1in}$  and  $G_{2in}$ , and of the free guests, i.e.  $G_{1free}$  and  $G_{2free}$ , allowed us to calculate the relative affinity  $K_{G1/G2}$ , defined as  $([G_{1in}] \times [G_{2free}])/([G_{1free}] \times [G_{2in}])$ .

#### 3.4. Determination of the association constants $K$ toward anions $X$

The association constants  $K$  were determined according to the following procedure: suitable aliquots of a solution containing the anion salt ( $TBA^+X^-$ ) were added to a solution of receptor  $H$  ( $\sim 10^{-3}$  M). The corresponding  $^1H$  NMR spectra revealed one set of signals for the complex  $H \supset X^-$  and for the free receptor in fast exchange on the NMR time scale. Thus, the association constants  $K$  were determined by nonlinear least-square-fitting of 1:1 binding profile to the chemical shift of either the OMe or the ArH protons. The error on the association constant was estimated as the standard deviation of the association constant values provided by the fitting (10%).

<sup>174</sup> For reviews on the determination of association constants, see: a) K. Hirose, *J. Incl. Phenom. Macro.* **2001**, *39*, 193-209 ; b) P. Thordarson, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 1305-1323.

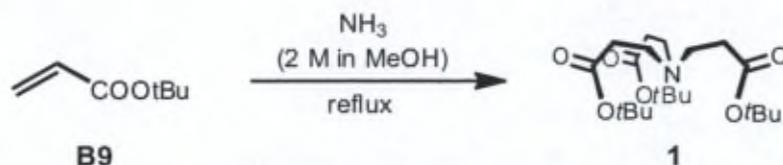
### 3.5. Estimation of the overall binding constants $\beta_2$ toward ion pairs

Overall binding constants  $\beta_2$  were estimated according to the following procedure: suitable aliquots of a solution of  $G_1G_2$  ( $G_1 = F^-$  and  $G_2 = \text{ammonium}$ ) were added to a solution of receptor  $\mathbf{H}$  ( $\sim 10^{-3}$  M) in such a way that the corresponding  $^1\text{H}$  NMR spectra revealed the total disappearance of the free receptor. The concentration of the undetectable species and the concentration of  $\mathbf{H}\supset\mathbf{G}_1\mathbf{G}_2$  were estimated to be respectively 5% and 95% of the starting host concentration. Overall binding constants  $\beta_2$  were estimated according to the following equation:  $\beta_2 > [\mathbf{H}\supset\mathbf{G}_1\mathbf{G}_2]/([\mathbf{H}]\times[\mathbf{G}_1]\times[\mathbf{G}_2])$ .

### 3.6. Estimation of error

The association constants were calculated by integration of several signals and an average of the association constants determined was made. The error indicated corresponds to the difference between this average and the upper or lower calculated values. This value is expressed as a percentage.

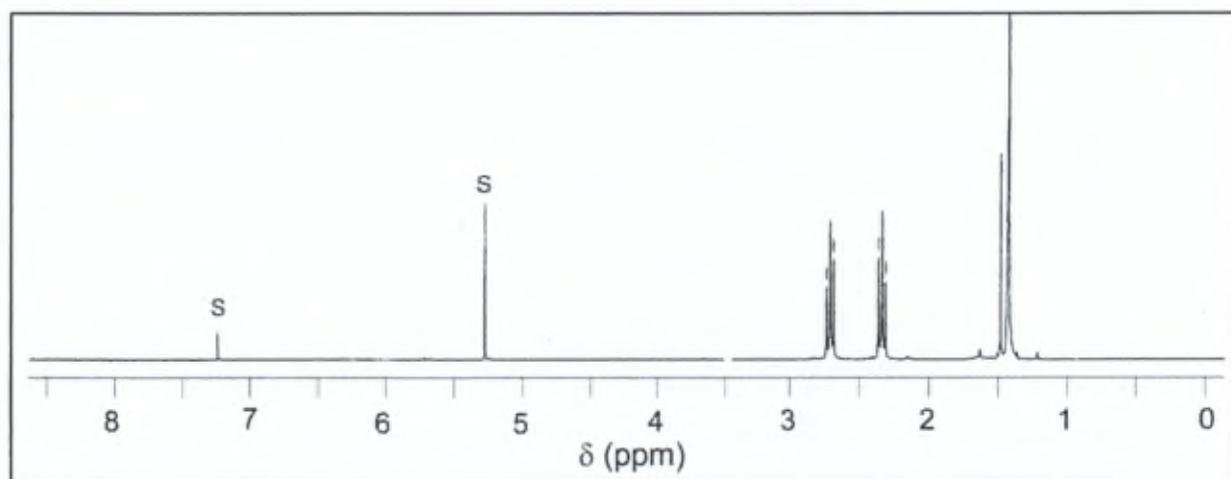
## 4. Syntheses



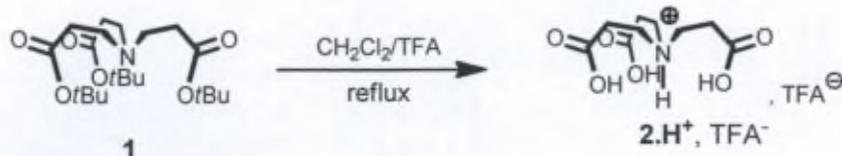
This compound was prepared according to a procedure described in the literature. (*Tetrahedron* **2005**, *61*, 4281-4288).

The reaction was performed in a sealed reactor. To a solution of ammonia in MeOH (3 mL, 2 M, 6 mmol, 1 equiv.) was added *tert*-butyl acrylate **B9** (3.5 mL, 24 mmol, 4 equiv.). The reaction mixture was stirred for 48 h at 60 °C and then the solvents were removed under reduced pressure to give a colorless viscous liquid **1** (2.15 g, 89%)

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298 K) :  $\delta_{\text{H}}$  (ppm) 1.39 (s, 27H, *t*Bu) ; 2.35 (t,  $J = 7.3$  Hz, 6H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2$ ) ; 2.71 (t,  $J = 7.3$  Hz, 6H,  $\text{NCH}_2$ ).

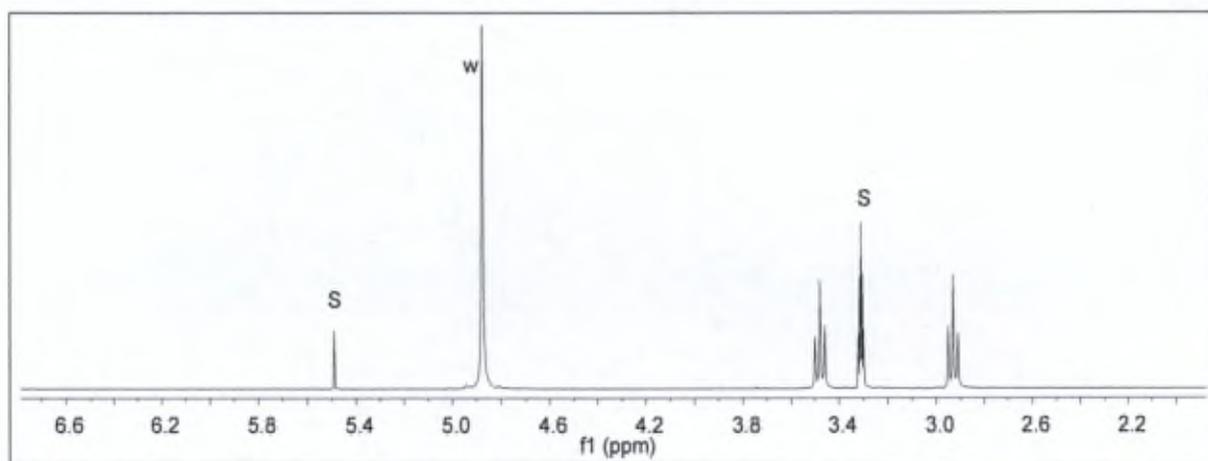


S: solvent.

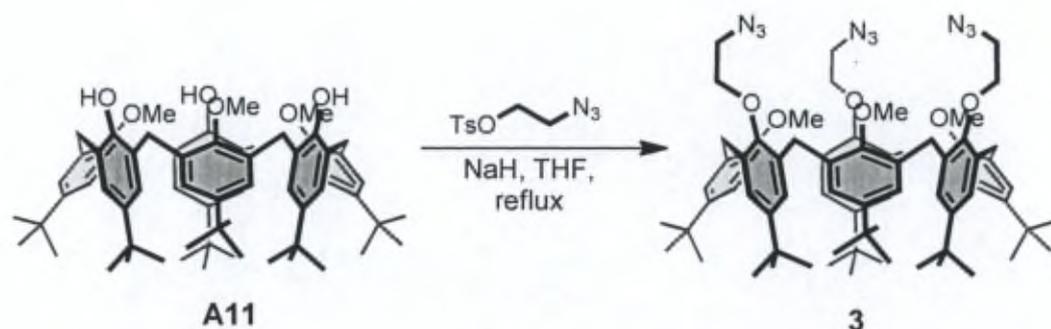


To a solution of trisester **1** (0.473 g, 1.18 mmol, 1 equiv.) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 mL) was added TFA (1.3 mL, 17.7 mmol, 15 equiv.) under an inert atmosphere. The reaction mixture was refluxed for 72 h and then the solvent was removed under reduced pressure. The crude residue was triturated with diethyl ether (2×1 mL) and the solvent was removed under reduced pressure. The obtained solid was triturated with diethyl ether; the resulting white precipitate was collected by centrifugation and dried under vacuum to give the corresponding trisacide **2.H<sup>+</sup>, TFA<sup>-</sup>** (0.359 g, 88%).

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 298 K):  $\delta_{\text{H}}$  (ppm) 2.93 (t,  $J = 6.1$  Hz, 6H,  $\text{CH}_2\text{CO}$ ),  $\delta$  3.48 (t,  $J = 6.1$  Hz, 6H,  $\text{NCH}_2$ ).



S: solvent; w: water.

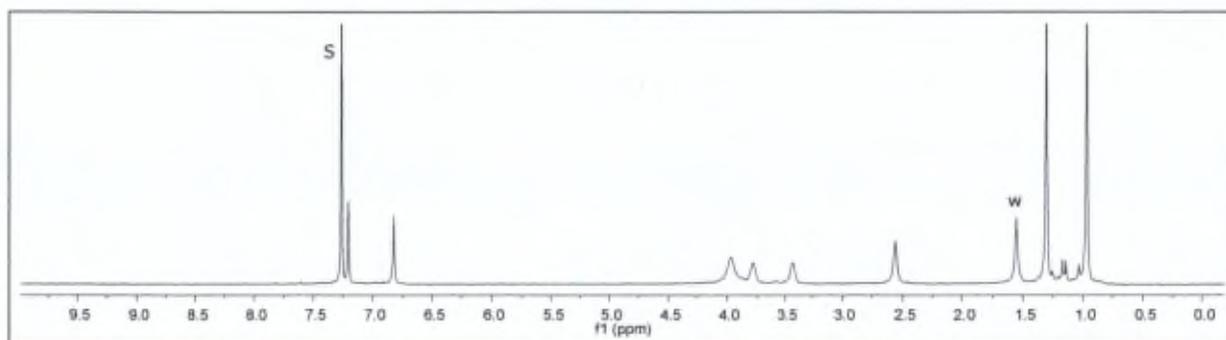


**Caution!** Although we have not encountered any problem, it is noted that small azide derivatives are potentially explosive and should be handled with appropriate precautions.

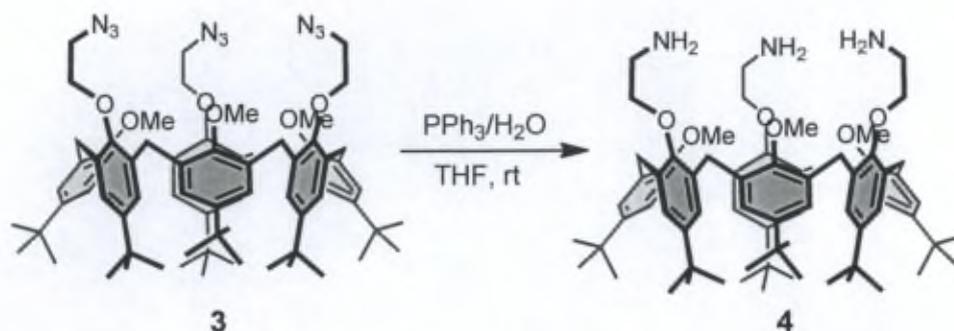
This compound was prepared according to a procedure described in the literature. (*Org. Lett.* **2009**, *11*, 673-676).

To a solution of 1,3,5-trimethoxycalix[6]arene **A11** (5.00 g, 4.92 mmol, 1 equiv.) in freshly distilled THF (140 mL) was added sodium hydride (60% in oil, 2.34 g, 59.08 mmol, 12 equiv.) and the suspension was refluxed under argon atmosphere for 2 h. Subsequently, 2-azido-1-tosylethanol (10.66 g, 44.28 mmol, 9 equiv.) was added dropwise to the yellow solution and the mixture was refluxed for 12 h under argon atmosphere. After cooling to room temperature, few drops of 10% aqueous HCl was added to the reaction mixture until pH 7 and the corresponding solution was evaporated under reduced pressure. The solid was dissolved in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (150 mL) then washed vigorously with an aqueous solution of NaOH (1M, 100 mL) over a period of 30 min. The aqueous layer was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3×80 mL) and the combined organic layers were washed with brine (100 mL), filtered on a filter w/a and evaporated under reduced pressure. Finally, the residue was suspended in cold ethanol (220 mL), sonicated for 30 minutes, filtered on a buchner funnel (glass frit) and the solid was dried under vacuum to afford the desired calix[6]trisazide **3** (5.66 g, 94%) as a white solid.

mp 130 °C (*dec.*); IR (KBr)  $\nu$  2960, 2105, 1481, 1362, 1292, 1201, 1119, 1013, 875  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 328 K):  $\delta_{\text{H}}$  (ppm) 0.97 (s, 27H, *t*Bu), 1.30 (s, 27H, *t*Bu), 2.56 (s, 9H, OMe), 3.43 (sb, 6H,  $\text{CH}_2\text{N}_3$ ), 3.78 (sb, 6H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.96 (sb, 12H, Ar $\text{CH}_2$ ), 6.82 (s, 6H, Ar $\text{H}$ ), 7.20 (s, 6H, Ar $\text{H}$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 328 K):  $\delta_{\text{C}}$  (ppm) 30.8, 31.5, 31.7, 34.3, 34.4, 51.4, 60.2, 71.2, 125.0, 127.5, 133.3, 133.7, 146.0, 146.4, 152.0, 154.8.



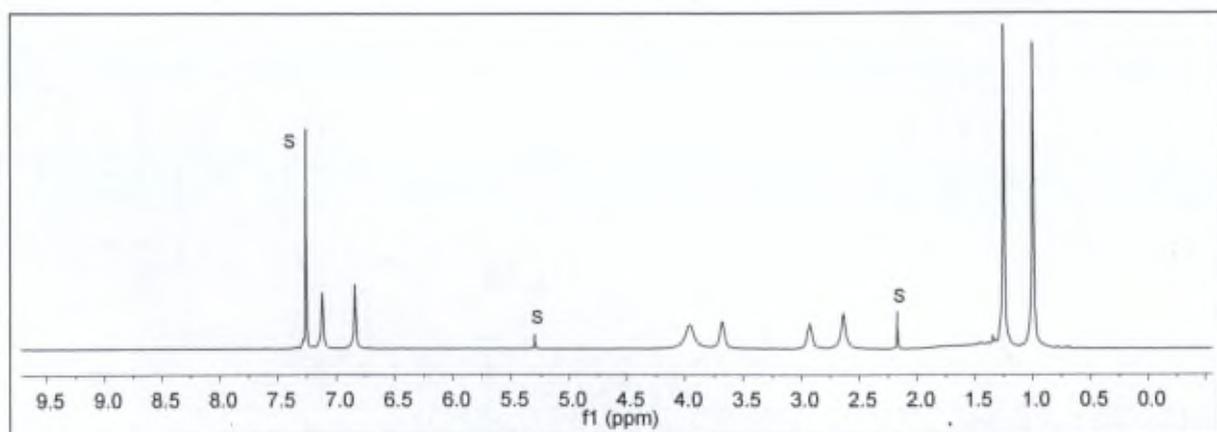
S: solvent; w: water.



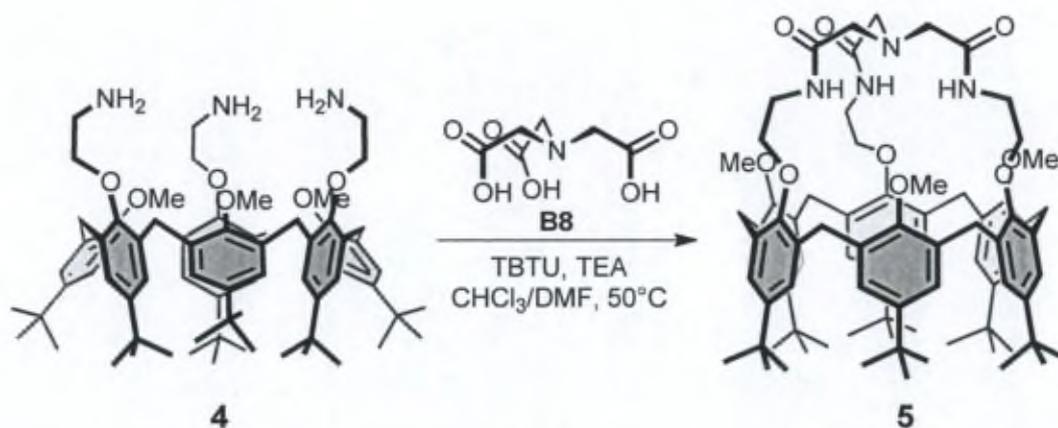
This compound was already obtained according to other synthetic strategies. (*Org. Lett.*, **2009**, 11 (3), 673-676; *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 4879-4884).

To a solution of calix[6]trisazide **3** (3.6 g, 2.95 mmol, 1 equiv.) in THF (200 mL) were added triphenylphosphine (2.55 g, 9.72 mmol, 3.3 equiv.) and H<sub>2</sub>O (1.6 mL, 88.38 mmol, 30 equiv.). Under an inert atmosphere, the reaction mixture was stirred for 14 h at 60 °C and then the solvents were removed under reduced pressure. The crude residue was suspended in EtOH/H<sub>2</sub>O 1:1 (300 mL) and refluxed for 10 min. The precipitate was isolated by hot filtration. TFA (4.6 mL) was slowly added to the crude mixture in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (150 mL). The solution was stirred for 45 min at room temperature under an inert atmosphere then concentrated to dryness. The residue was partly dissolved in CH<sub>3</sub>CN (1.8 mL) and diethyl ether (12 mL) was added at 0 °C. The precipitate was isolated by suction filtration and washed with diethyl ether. The solid was dissolved in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (300 mL) then washed vigorously with an aqueous solution of NaOH (1M, 200 mL) over a period of 30 min. The aqueous layer was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3×80 mL) and the combined organic layers were washed with water (80 mL) and concentrated under reduced pressure, yielding calix[6]trisamine **4** as a white solid (3.21 g, 95%).

mp 180 °C (*dec.*); IR (KBr)  $\nu$  3400 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K):  $\delta_{\text{H}}$  (ppm) 1.00 (s, 27H, *t*Bu); 1.25 (s, 27H, *t*Bu); 2.63 (sb, 9H, OMe); 2.93 (sb, 6H, CH<sub>2</sub>N); 3.68 (sb, 6H, CH<sub>2</sub>O); 3.96 (sb, 12H, ArCH<sub>2</sub>); 6.84 (s, 6H, ArH); 7.12 (s, 6H, ArH); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K):  $\delta_{\text{C}}$  (ppm) 30.2, 31.3, 31.5, 34.0, 34.1, 42.4, 60.1, 74.9, 125.0, 126.6, 133.1, 133.4, 145.7 (2C), 152.1, 153.9.

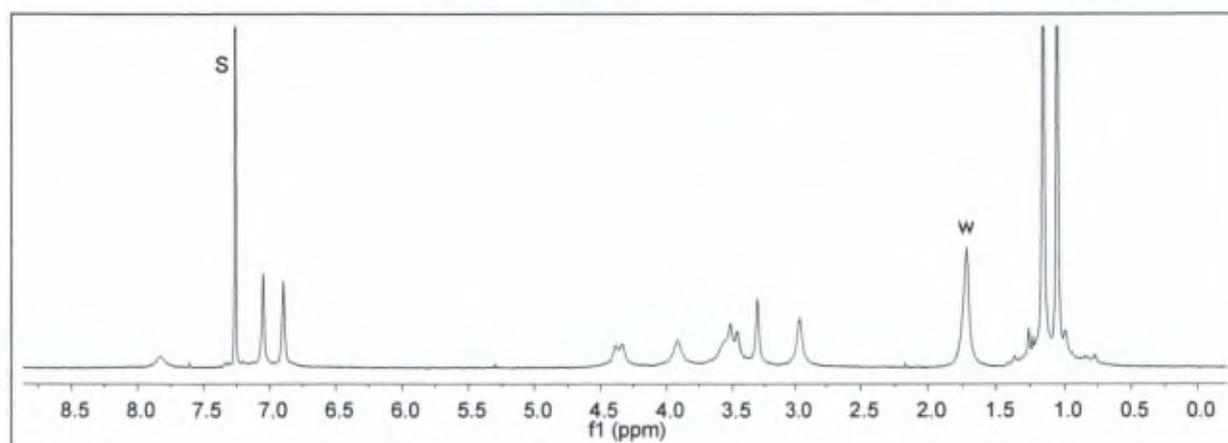


S: solvent.

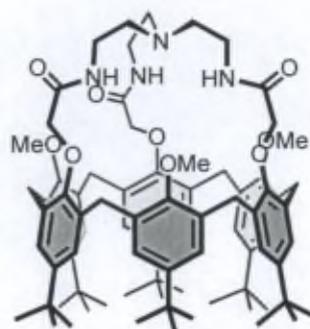


Anhydrous CHCl<sub>3</sub> (10 mL) and anhydrous DMF (5 mL) were added to calix[6]trisamine **4** (166 mg, 0.145 mmol, 1 equiv.) and nitrilotriacetic acid **B8** (28 mg, 0.145 mmol, 1 equiv.). A solution of TBTU (280 mg, 0.871 mmol, 6 equiv.) and TEA (116  $\mu$ L, 0.871 mmol, 6 equiv.) in anhydrous DMF (5 mL) was then added. The reaction mixture was stirred 15 h at 50 °C and then the solvents were removed under reduced pressure. The residue was dissolved in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL) and washed with an aqueous NH<sub>4</sub>OH solution (5%, 10 mL). The aqueous layer was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 $\times$ 10 mL) and the combined organic layers were washed with H<sub>2</sub>O (2 $\times$ 10 mL) and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by flash chromatography (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH; 95:5) yielding calix[6]cryptamide **5** (101 mg, 54%) as a white solid.

mp 170 °C (*dec.*); IR (KBr):  $\nu$  3675 to 3115, 2962, 1675, 1540, 1482, 1362, 1202, 1119, 1006 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K):  $\delta_{\text{H}}$  (ppm) 1.05 (s, 27H, *t*Bu), 1.16 (s, 27H, *t*Bu), 2.96 (s, 9H, OMe), 3.31 (s, 6H, NCH<sub>2</sub>CONH), 3.49 (d,  $J$  = 14.6 Hz, 6H, ArCH<sub>2</sub>eq), 3.56 (s<sub>b</sub>, 6H, CH<sub>2</sub>NH), 3.91 (s<sub>b</sub>, 6H, OCH<sub>2</sub>), 4.35 (d,  $J$  = 14.6 Hz, 6H, ArCH<sub>2</sub>ax), 6.89 (s, 6H, ArH), 7.05 (s, 6H, ArH), 7.85 (s<sub>b</sub>, 3H, CONH); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K):  $\delta_{\text{C}}$  (ppm) 30.9, 31.4, 31.5, 34.2, 34.3, 39.8, 60.8 (2C), 72.1, 125.9, 126.2, 132.8, 133.4, 145.9, 146.5, 154.0, 170.4; HRMS (ESI-TOF) calcd for C<sub>81</sub>H<sub>109</sub>N<sub>4</sub>O<sub>9</sub> [M+H]<sup>+</sup> 1281.8195, found 1281.8199.



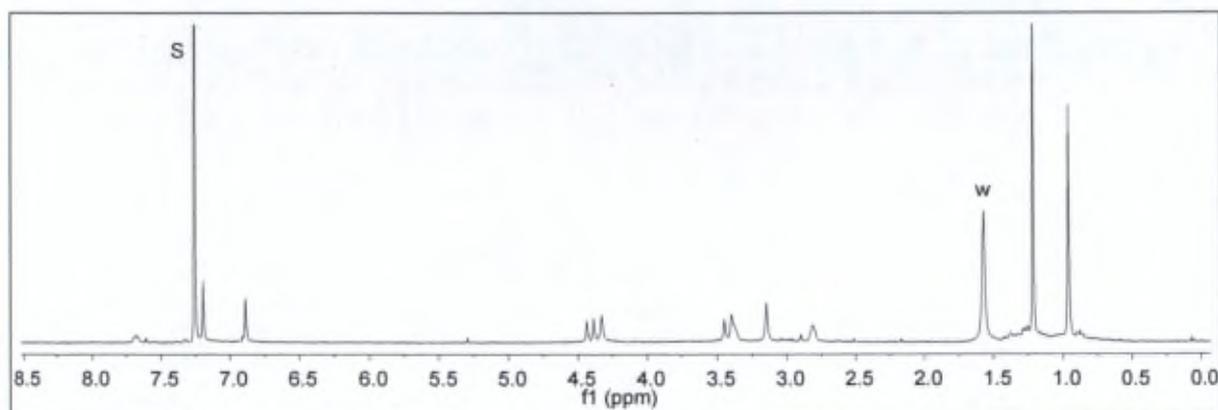
S: solvent; w: water.



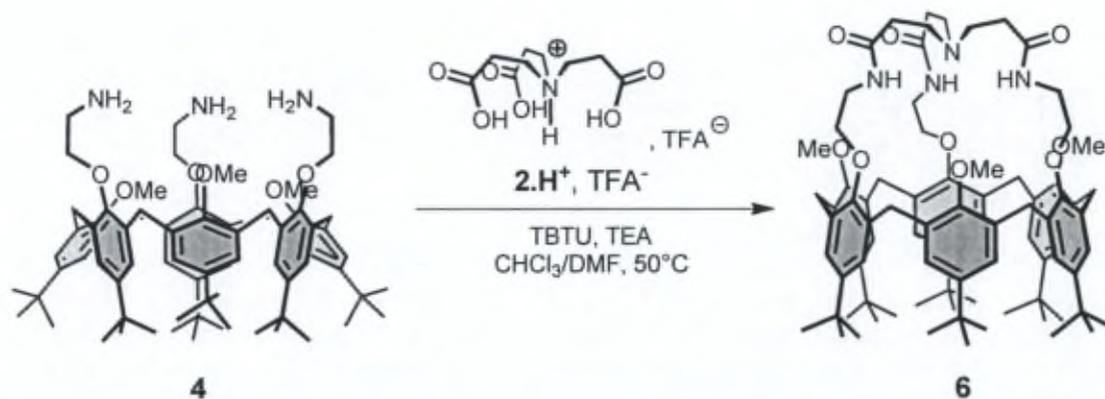
B7

A sample of this compound was available at the laboratory. The procedure to synthesis is described in the thesis of S. Le Gac (2006, University of Havre, France).

mp 175 °C (*dec.*); IR (KBr):  $\nu$  3710 to 3110, 2962, 1679, 1534, 1481, 1201  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298 K):  $\delta_{\text{H}}$  (ppm) 0.97 (s, 27H, tBu), 1.22 (s, 27H, tBu), 2.81 (sb, 6H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{NHCO}$ ), 3.15 (s, 9H, OMe), 3.40 (sb, 6H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{NHCO}$ ), 3.43 (d,  $J = 15.0$  Hz, 6H,  $\text{ArCH}_{2\text{eq}}$ ), 4.34 (s, 6H,  $\text{OCH}_2$ ), 4.41 (d,  $J = 15.0$  Hz, 6H,  $\text{ArCH}_{2\text{ax}}$ ), 6.90 (s, 6H,  $\text{ArH}$ ), 7.20 (s, 6H,  $\text{ArH}$ ), 7.70 (sb, 3H,  $\text{NHCO}$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298 K):  $\delta_{\text{C}}$  (ppm) 29.6, 31.4, 31.5, 34.2, 34.4, 39.6, 57.2, 61.5, 71.9, 126.0, 126.3, 133.0, 133.1, 146.1, 147.1, 151.3, 154.2, 169.7; HRMS (ESI-TOF) calcd for  $\text{C}_{81}\text{H}_{109}\text{N}_4\text{O}_9$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  1281.8195, found 1281.8196.

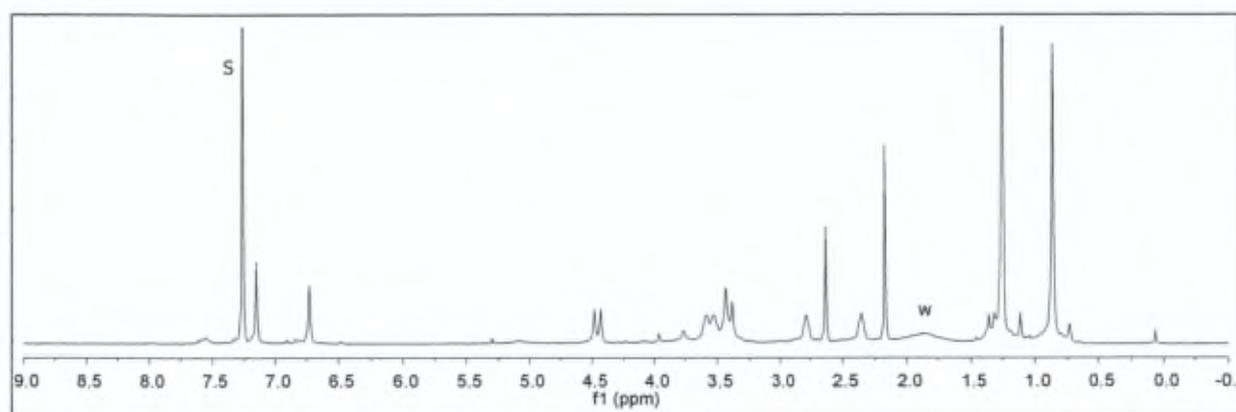


S: solvent; w: water.

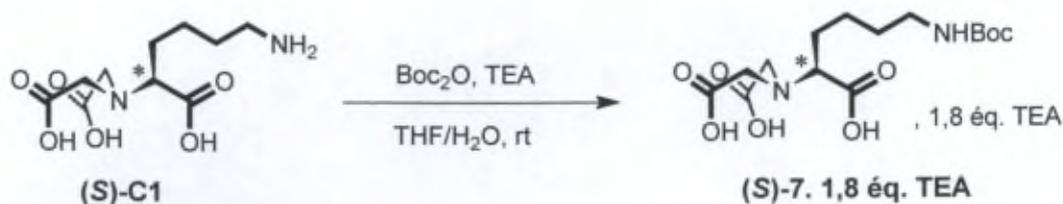


Anhydrous  $CHCl_3$  (20 mL) and anhydrous DMF (10 mL) were added to **4** (201.5 mg, 0.176 mmol, 1 equiv.) and trisacide  $2.H^+$ ,  $TFA^-$  (79.7 mg, 0.230 mmol, 1.3 equiv.). A solution of TBTU (285.7 mg, 0.890 mmol, 5 equiv.) and TEA (200  $\mu$ L, 1.42 mmol, 8 equiv.) in anhydrous DMF (10 mL) was then added. The reaction mixture was stirred 15 h at 50  $^\circ C$  and then the solvents were removed under reduced pressure. The residue was dissolved in  $CH_2Cl_2$  (40 mL) and washed with an aqueous NaOH solution (1M, 20 mL). The aqueous layer was extracted with  $CH_2Cl_2$  ( $2 \times 10$  mL) and the combined organic layers were washed with  $H_2O$  ( $2 \times 20$  mL) and concentrated under reduced pressure. The crude residue was triturated with  $H_2O/EtOH$  1:1 and the resulting white precipitate was isolated by filtration and dried under vacuum to give the calix[6]cryptamide **6** (99.6 mg, 43%).

mp 175  $^\circ C$  (*dec.*); IR (KBr):  $\nu$  3333, 2962, 1673, 1482, 1201, 1121, 1017  $cm^{-1}$ ;  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ , 298 K):  $\delta_H$  (ppm) 0.87 (s, 27H, *t*Bu), 1.25 (s, 27H, *t*Bu), 2.36 (s, 6H,  $CH_2CONH$ ), 2.78 (s, 6H,  $NCH_2$ ), 3.35-3.47 (m, 15H,  $ArCH_{2eq}+OMe$ ), 3.53 (sb, 6H,  $CH_2NH$ ), 3.58 (sb, 6H,  $OCH_2$ ), 4.40 (d,  $J = 14.8$  Hz, 6H,  $ArCH_{2ax}$ ), 6.73 (s, 6H,  $ArH$ ), 7.15 (s, 6H,  $ArH$ ), 7.56 (sb, 3H,  $CONH$ );  $^{13}C$  NMR (75 MHz,  $CDCl_3$ , 298 K):  $\delta_C$  (ppm) 30.9, 31.4, 31.5, 34.2, 34.3, 39.8, 60.8 (2C), 72.1, 125.9, 126.2, 132.8, 133.4, 145.9, 146.5, 154.0, 170.4; HRMS (ESI-TOF) calcd for  $C_{84}H_{115}N_4O_9$   $[M+H]^+$  1323.8659, found 1323.8660.

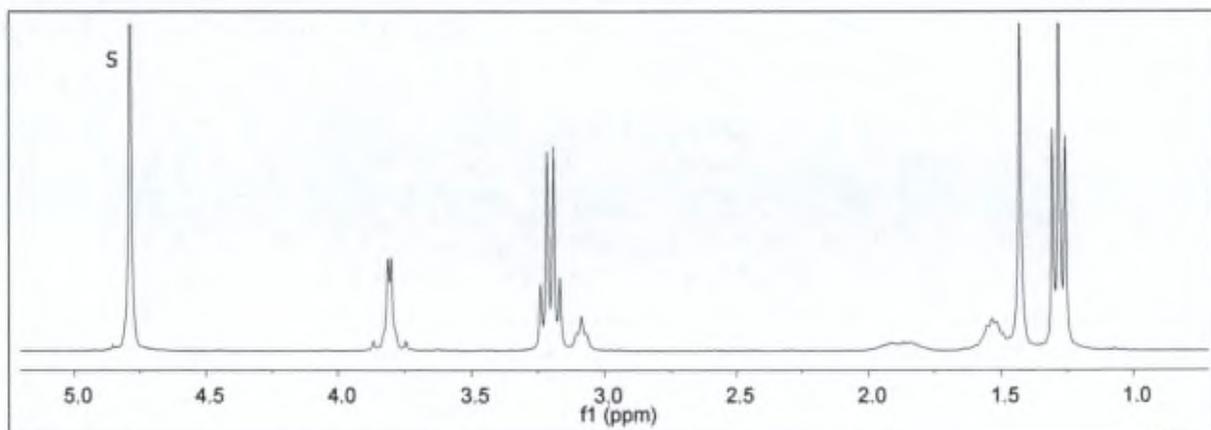


S: solvent; w: water.

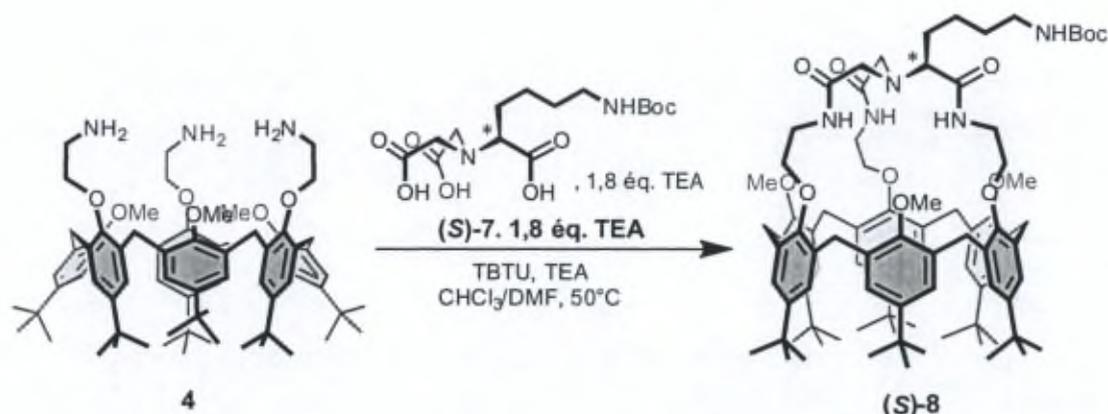


To a solution of  $N_{\alpha},N_{\alpha}$ -bis(carboxymethyl)-L-lysine hydrate (**S**-**C1**) (500 mg, 1.91 mmol, 1 equiv.) in water (15 mL) was added a solution of triethylamine (1.18 mL, 8.6 mmol, 4.5 equiv.) in THF (15 mL) followed by addition of  $\text{Boc}_2\text{O}$  (440  $\mu\text{L}$ , 2.1 mmol, 1.1 equiv.). The reaction mixture was stirred for 16 h at room temperature and then the solvents were removed under reduced pressure to give (**S**)-**7** containing 1.8 equiv. of triethylamine (1.07 g, quant. yield).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +1$  ( $c$  0.99,  $\text{H}_2\text{O}$ );  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta_{\text{H}}$  (ppm) 1.43 (s, 9H, *t*Bu), 1.46-1.61 (m, 4H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHBoc}$ ), 1.73-2.01 (m, 2H,  $\text{CHCH}_2\text{CH}_2$ ), 3.08 (tb,  $J \approx 6$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHBoc}$ ), 3.66-3.90 (m, 5H,  $\text{NCH}_2\text{COOH} + \text{NCHCOOH}$ ); ESI-MS: calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_8$   $[\text{M}-\text{H}]^-$  361.16, found 361.33.

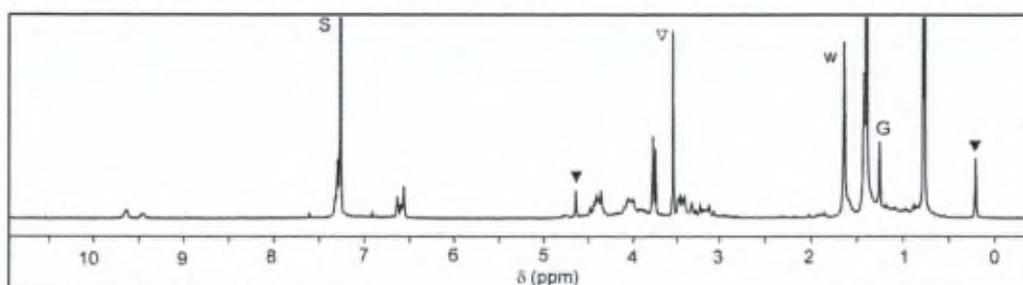


S: solvent.

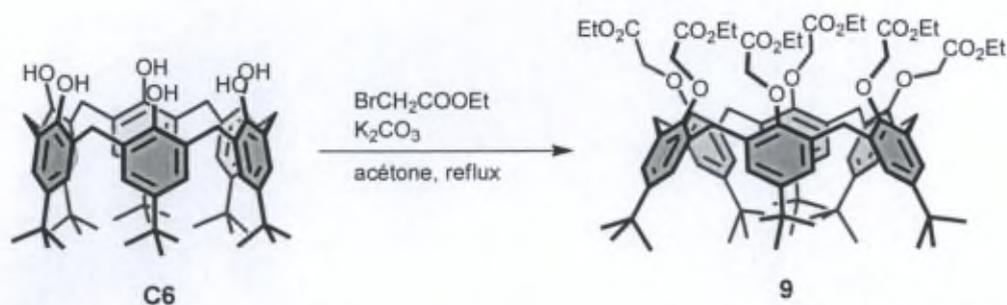


To a solution of calix[6]trisamine **4** (429 mg, 0.375 mmol, 1 equiv.) in anhydrous  $\text{CHCl}_3$  (28 mL) was added a solution of  $N_{\alpha},N_{\alpha}$ -bis(carboxymethyl)-L-Boc-lysine (**S**)-**7** (310 mg, 0.569 mmol, 1.5 equiv.) in anhydrous DMF (14 mL) followed by a solution of triethylamine (255  $\mu\text{L}$ , 1.84 mmol 5 equiv.) and TBTU (596 mg, 1.84 mmol, 5 equiv.) in anhydrous DMF (14 mL). The reaction mixture was stirred for 16 h at 50  $^\circ\text{C}$  and then the solvents were removed under reduced pressure. The residue was dissolved in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (75 mL) and washed with an aqueous  $\text{NH}_4\text{OH}$  solution (3%, 25 mL). The aqueous layer was then extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 $\times$ 25 mL) and the combined organic layers were washed with  $\text{H}_2\text{O}$  (25 mL) and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by flash chromatography (eluent:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ ; 95:5) yielding calix[6]cryptamide (**S**)-**8** as a white solid (190 mg, 35%).

mp 195  $^\circ\text{C}$  (*dec.*);  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +27.5$  ( $c$  1.02,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (KBr):  $\nu$  3345, 2961, 1676  $\text{cm}^{-1}$ ; the  $^1\text{H}$  NMR analysis of (**S**)-**8** was done in presence of Imi:  $^1\text{H}$  NMR of (**S**)-**8** $\rightarrow$ Imi (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298 K):  $\delta_{\text{H}}$  (ppm) 0.21 (s, 4H,  $\text{CH}_2$  Imi<sub>in</sub>), 0.76 (s, 9H, *t*Bu), 0.77 (s, 9H, *t*Bu), 0.78 (s, 9H, *t*Bu), 1.32-1.47 (m, 38H, *t*Bu + Boc +  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHBoc}$ ), 1.51-1.65 (m, 3H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHBoc}$  +  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHBoc}$ ), 1.85-1.94 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHBoc}$ ), 3.09 (d, 1H,  $\text{NCH}_2\text{CONH}$ ,  $J = 17.2$  Hz), 3.15 (s<sub>b</sub>, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHBoc}$ ), 3.18-3.27 (m, 2H,  $\text{NCHCONH}$  +  $\text{NCH}_2\text{CONH}$ ), 3.27-3.37 (m, 2H,  $\text{NCH}_2\text{CONH}$ ), 3.39-3.49 (m, 6H,  $\text{ArCH}_2\text{eq}$ ), 3.75 (s, 3H, OMe), 3.77 (s, 3H, OMe), 3.78 (s, 3H, OMe), 3.84-4.22 (m, 12H,  $\text{CH}_2\text{O}$  +  $\text{CH}_2\text{NH}$ ), 4.34-4.47 (m, 6H,  $\text{ArCH}_2\text{ax}$ ), 4.64 (s, 2H,  $\text{NH}$  Imi<sub>in</sub>), 4.75 (s<sub>b</sub>, 1H,  $\text{NHBoc}$ ), 6.52-6.65 (m, 6H,  $\text{ArH}$ ), 7.27-7.33 (m, 6H,  $\text{ArH}$ ), 9.45 (s<sub>b</sub>, 1H,  $\text{NCHCONH}$ ), 9.63 (s<sub>b</sub>, 2H,  $\text{NCH}_2\text{CONH}$ );  $^{13}\text{C}$  NMR of (**S**)-**8** $\rightarrow$ Imi (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298 K):  $\delta_{\text{C}}$  (ppm) 25.3 (2C), 28.6 (2C), 30.0, 31.2(6), 31.3(1), 34.1, 34.4, 38.5, 39.8, 40.3, 40.6 (2C), 41.1, 57.2, 59.6, 60.7, 60.8, 67.9, 76.4-78.8 (4C), 123.3-123.9 (6C), 128.3-128.8 (6C), 131.9-133.3 (12C), 144.9, 145.0, 145.1, 146.0, 146.1, 146.2, 153.0-154.1 (6C), 165.1, 170.7, 173.1; HRMS (ESI-TOF) calcd for  $\text{C}_{90}\text{H}_{125}\text{N}_5\text{NaO}_{11}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  1474.9273, found 1474.9285.



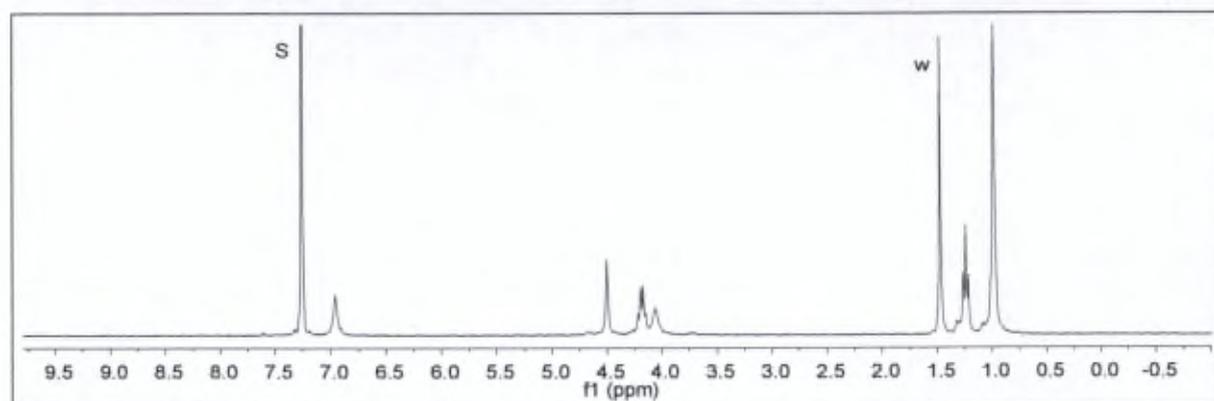
$\nabla$ : Imi out;  $\blacktriangledown$ : Imi in; S: solvent; w: water; G: grease.



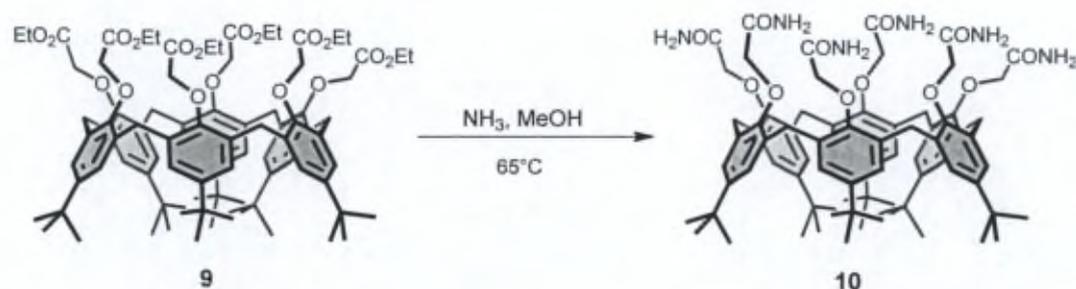
This compound was prepared according to a procedure described in the literature. (*J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8681-8691).

To a solution of calix[6]arene **C6** (20.0 g, 20.5 mmol, 1 equiv.) and  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (25.6 g, 184.9 mmol, 9 equiv.) in dry acetone (400 mL) was added ethyl bromoacetate (27.4 mL, 247.7 mmol, 12 equiv.) under inert atmosphere. The reaction mixture was stirred 24 h at reflux and then the solvents were removed under reduced pressure. The residue was dissolved in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (300 mL) and washed with water (100 mL). The aqueous layer was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2×50 mL) and the combined organic layers were concentrated under reduced pressure. The crude residue was triturated with hexane and the resulting precipitate was isolated by filtration and dried under vacuum to give the calix[6]hexaester **9** (27.2 mg, 89%).

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 330 K):  $\delta_{\text{H}}$  (ppm) 0.99 (s, 54H, *t*Bu), 1.24 (t,  $J = 7.1$  Hz, 18H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 4.06 (s, 12H,  $\text{ArCH}_2$ ), 4.18 (q,  $J = 7.1$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 4.50 (s, 12H,  $\text{OCH}_2\text{CO}$ ), 6.96 (s, 12H,  $\text{ArH}$ ).



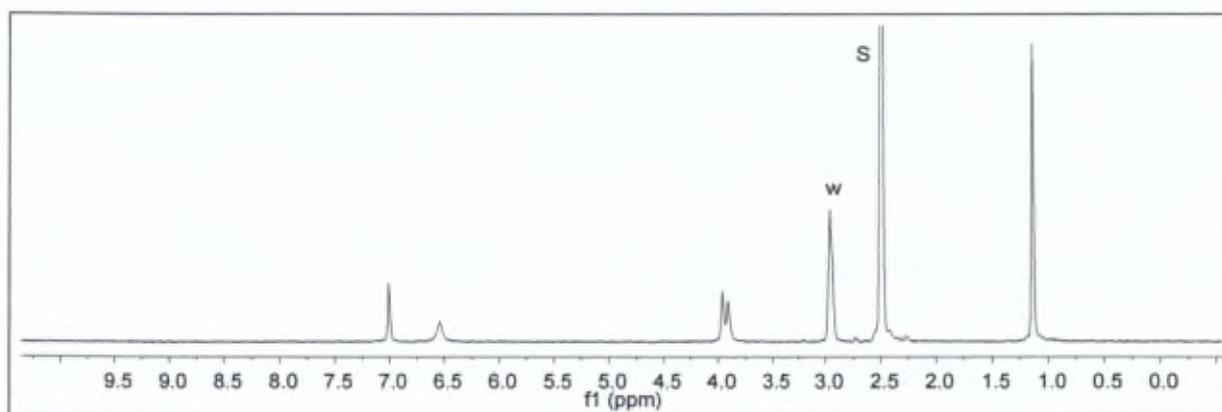
S: solvent; w: water.



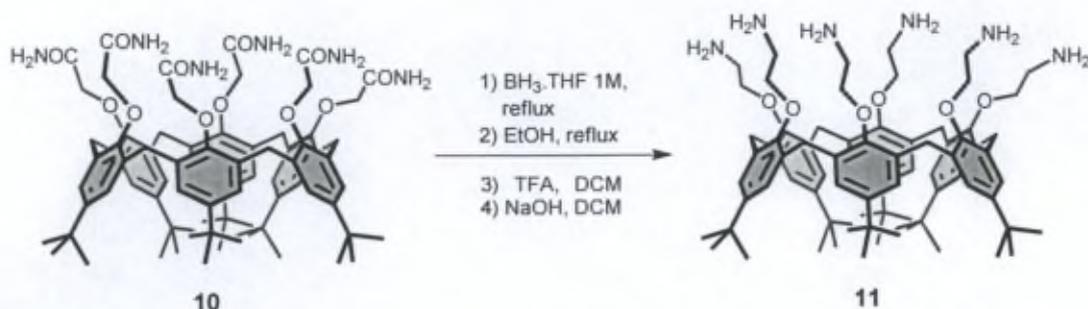
This compound was prepared according to a procedure described in the literature. (*Polyhedron* **1999**, *18*, 885-896).

The reaction was performed in a sealed reactor. A fast stream of anhydrous ammonia was bubbled into a solution of calix[6]hexaester **9** (4.4 g, 2.95 mmol) in anhydrous methanol (80 mL) over 20 min. The reactor was then sealed and the reaction mixture was stirred at 65 °C for 15 h. After cooling to 0°C, the precipitate was isolated by suction filtration and washed with cold methanol then with pentane, yielding the calix[6]hexaamide **10** as a white solid (3.7 g, 95%).

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ , 370 K):  $\delta_{\text{H}}$  (ppm) 1.15 (s, 54H, *t*Bu), 3.91 (s, 12H, ArCH<sub>2</sub>), 3.96 (s, 12H, OCH<sub>2</sub>), 6.54 (sb, 12H, CONH<sub>2</sub>), 7.01 (s, 12H, ArH).



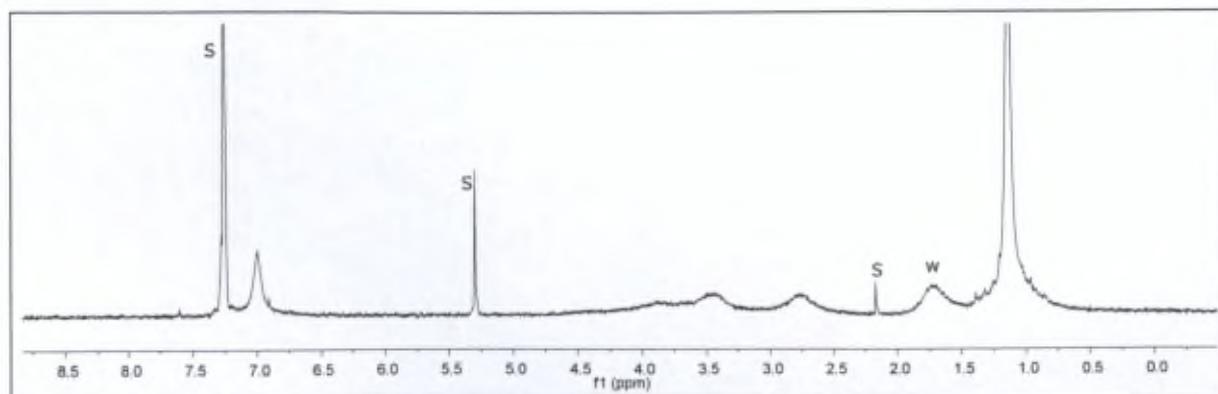
S: solvent; w: water.



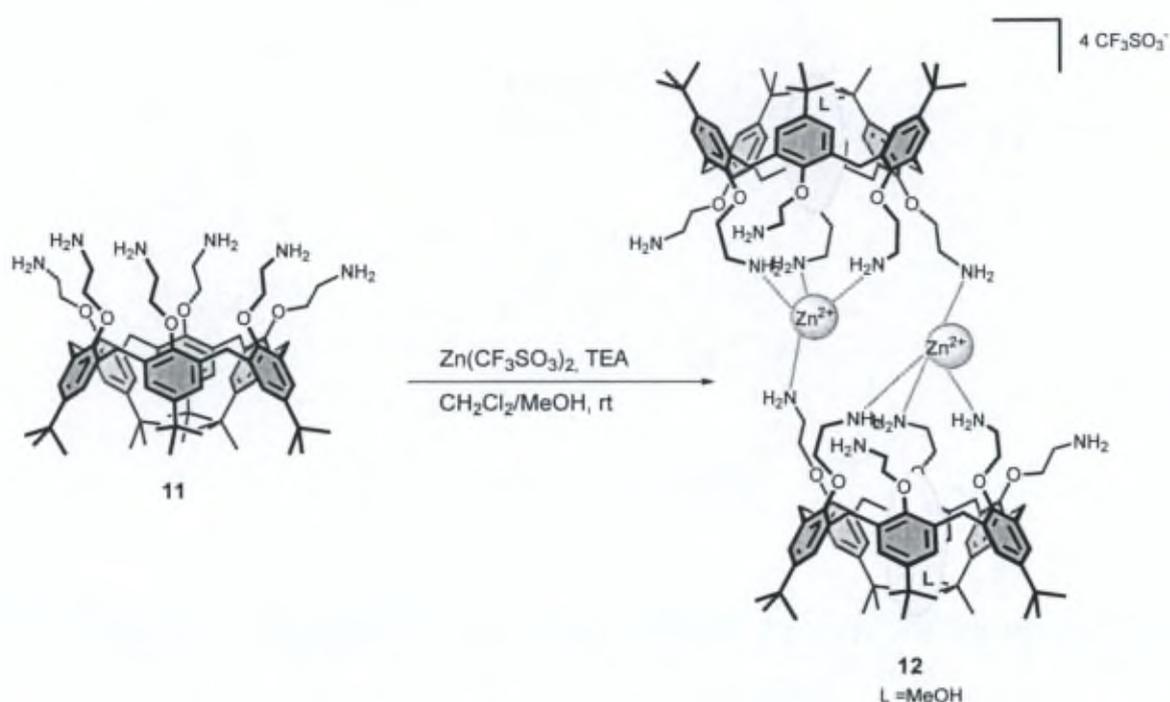
This compound was prepared according to a procedure described in the literature. (*Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 3316 – 3322)

Under inert atmosphere,  $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$  (85 mL, 1M, 84.3 mmol, 30 equiv.) was added at  $0^\circ\text{C}$  to the isolated calix[6]hexaamide **10** (3.7 g, 2.81 mmol, 1 equiv.). After the effervescence had stopped, the reaction mixture was heated at reflux for 48 h then cooled to  $0^\circ\text{C}$  and ethanol was added dropwise until the effervescence ceased. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure and the residue was dissolved in ethanol (100 mL) and refluxed under an inert atmosphere for 48 h. The ethanol was evaporated under reduced pressure and the residue was heated at  $50^\circ\text{C}$  under high vacuum for 7 h. The obtained solid was dissolved in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 mL) and washed vigorously with an aqueous solution of NaOH (1M, 100 mL) for 30 min. The aqueous layer was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 $\times$ 30 mL) and the combined organic layers were washed with water (3 $\times$ 30 mL) then concentrated under reduced pressure. TFA (3 mL) was slowly added to the crude mixture in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 mL) at  $0^\circ\text{C}$ . The solution was stirred for 45 min at room temperature under an inert atmosphere then concentrated to dryness. The residue was dissolved in the minimum amount of  $\text{CH}_3\text{CN}$  and diethyl ether was added leading to a precipitate, which was isolated by suction filtration and was washed with diethyl ether. The solid was dissolved in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (300 mL) then washed vigorously with an aqueous solution of NaOH (1M, 200 mL) over a period of 30 min. The aqueous layer was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 $\times$ 80 mL) and the combined organic layers were washed with water (80 mL) and concentrated under reduced pressure, yielding calix[6]hexamine **11** as a white solid (2.6 g, 74%).

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298 K):  $\delta_{\text{H}}$  (ppm) 1.14 (s, 54H, *t*Bu), 2.76 (sb, 12H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ ), 3.45 (sb, 6H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ ), 3.87 (sb, 12H,  $\text{ArCH}_2$ ), 7.00 ppm (s, 12H, *ArH*).



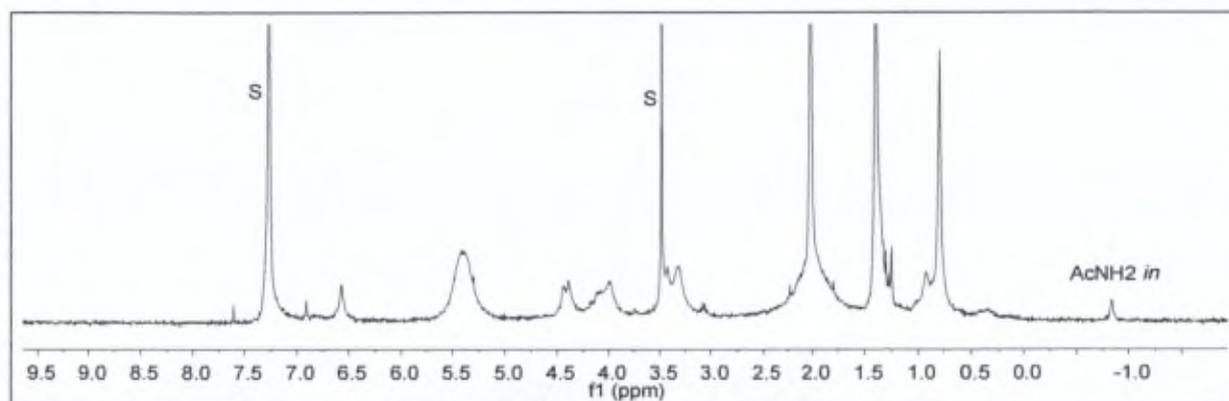
S: solvent; w: water



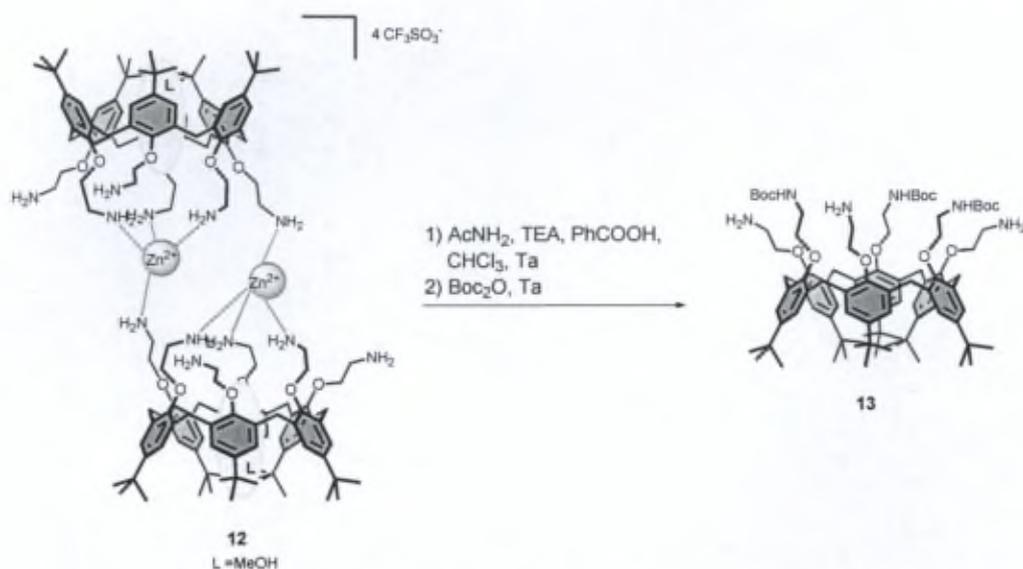
This compound was prepared according to a procedure described in the literature. (*Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 3316 – 3322)

Calix[6]hexaamine **11** (1.00 g, 0.81 mmol, 1 equiv.) and  $\text{Zn}(\text{CF}_3\text{SO}_3)_2$  (0.30 g, 0.81 mmol, 1 equiv.) were dissolved in a 4:1  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  solvent mixture (25 mL). TEA (0.35 mL, 2.52 mmol, 3.1 equiv.) was then added and the solution was stirred for 1 h at room temperature. After removal of dichloromethane under reduced pressure, the resulting precipitate was isolated by centrifugation and then washed with cold methanol ( $2 \times 1$  mL) yielding complex **12** as a white solid (1.11 g, 84%).

mp  $225^\circ\text{C}$  (*dec.*); the  $^1\text{H}$  NMR analysis of the complex was done in presence of acetamide:  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298 K):  $\delta_{\text{H}}$  (ppm) -0.84 (s, 6H,  $\text{CH}_3\text{CONH}_2$  included), 0.79 (s, 54H, *t*Bu), 1.39 (s, 54H, *t*Bu), 3.18-3.59 (m, 36H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$  +  $\text{ArCH}_2\text{eq}$ ), 3.87-4.23 (m, 24H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ ), 4.41 (d, 12H,  $\text{ArCH}_2\text{ax}$ ), 6.57 (s, 12H,  $\text{ArH}$ ), 7.26 ppm (s, 12H,  $\text{ArH}$ ).



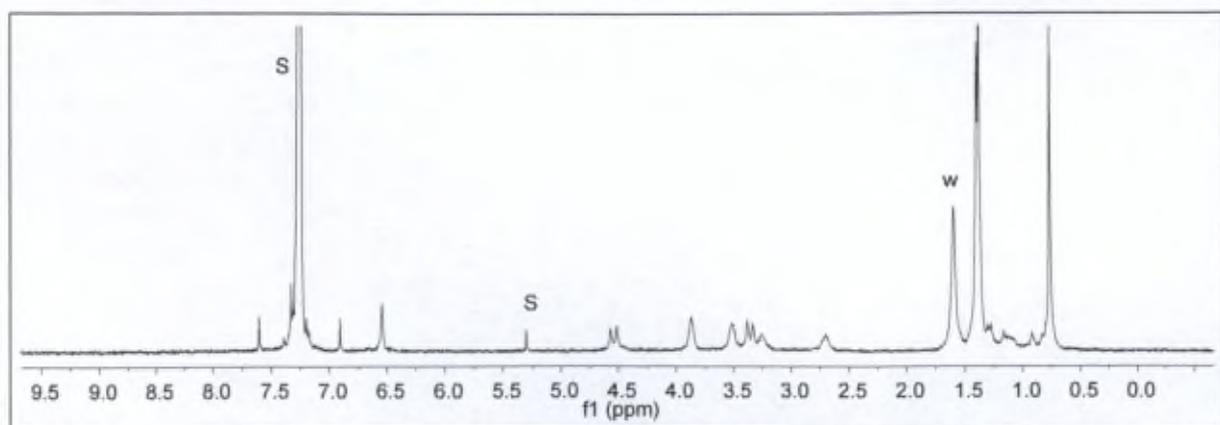
S: solvent.



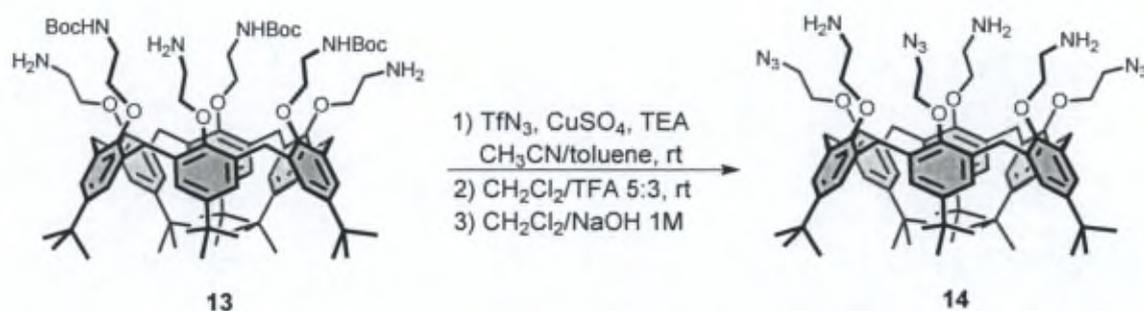
This compound was prepared according to a procedure described in the literature. (*Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 3316 – 3322)

Acetamide (0.60 g, 10.1 mmol, 30 equiv.), triethylamine (0.475 mL, 3.4 mmol, 10 equiv.) and benzoic acid (0.206 g, 1.69 mmol, 5 equiv.) were successively added to a solution of complex **12** (1.1 g, 0.34 mmol, 1 equiv.) in  $\text{CHCl}_3$  (16 mL). The mixture was stirred for 1 h at rt and  $\text{Boc}_2\text{O}$  (0.510 mL, 2.36 mmol, 7 equiv.) was added. After a further 7 h of stirring, ethylenediamine (0.680 mL, 10.1 mmol, 30 equiv.) was added to consume the excess  $\text{Boc}_2\text{O}$  and, after 20 min, the reaction mixture was diluted with  $\text{CHCl}_3$  (70 mL) and washed with an aqueous HCl solution (1M, 40 mL) for 5 min. The organic layer was washed with water (2×40 mL), with an aqueous solution of NaOH (1M, 40 mL) for 5 min and again with water (2×40 mL). The organic layer was concentrated under reduced pressure yielding **13** as a white solid (1.1 g, quant. yield).

mp 150°C (dec); IR (KBr):  $\nu$  3715–3100, 2963, 1713, 1482, 1460, 1364, 1176  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298 K):  $\delta_{\text{H}}$  (ppm) 0.77 (s, 27H, *t*Bu), 1.38 (s, 27H, *t*Bu), 1.40 (s, 27H, Boc), 2.70 (sb, 6H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ ), 3.26 (sb, 6H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ ), 3.35 (d,  $J = 15$  Hz, 6H,  $\text{ArCH}_{2\text{eq}}$ ), 3.51 (sb, 6H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NHBoc}$ ), 3.87 (sb, 6H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NHBoc}$ ), 4.54 (d,  $J = 15$  Hz, 6H,  $\text{ArCH}_{2\text{ax}}$ ), 6.55 (s, 6H,  $\text{ArH}$ ), 7.26 (s, 6H,  $\text{ArH}$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298 K):  $\delta_{\text{C}}$  (ppm) 28.7, 29.6, 31.3, 31.8, 34.1, 34.4, 41.3, 42.0, 72.1, 76.3, 79.0, 123.2, 128.3, 132.9, 133.1, 145.8, 146.1, 151.1, 153.6, 156.7.



S: solvent; w: water.

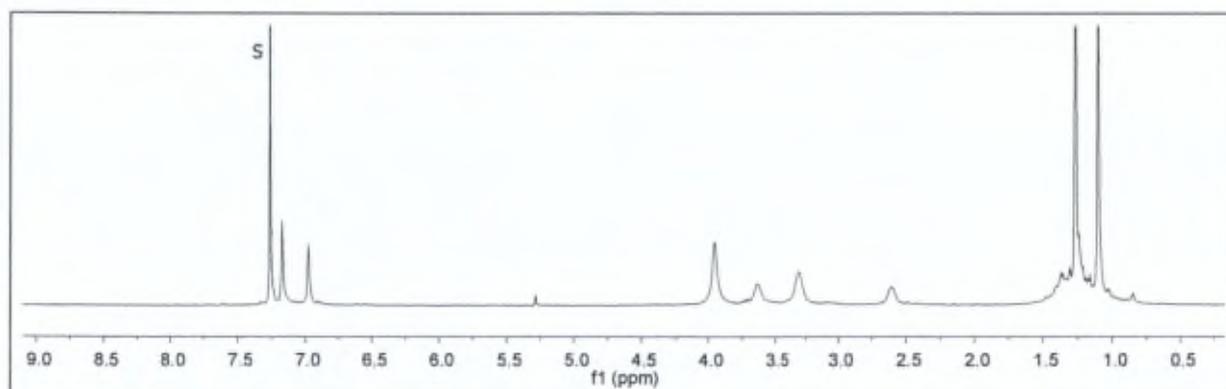


**Caution!** Although we have not encountered any problem, it is noted that small azide derivatives are potentially explosive and should be handled with appropriate precautions.

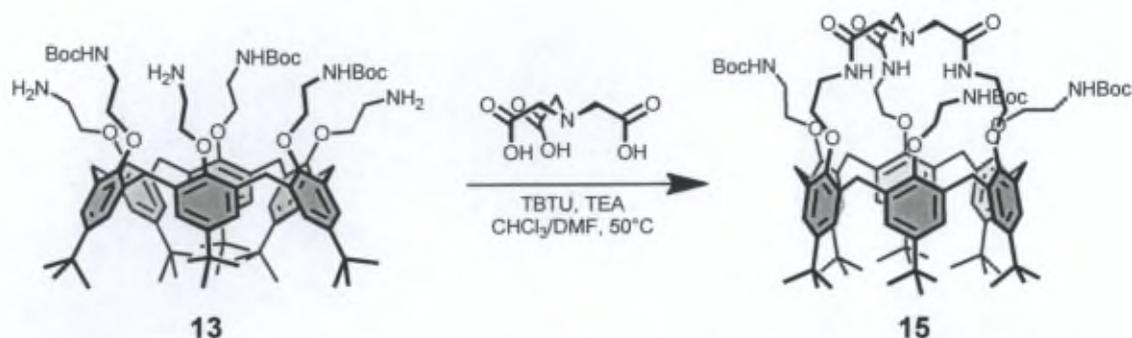
Experimental procedure for the preparation of  $\text{TfN}_3$ : A suspension of sodium azide (243 mg, 3.74 mmol, 7.2 equiv.) in  $\text{CH}_3\text{CN}$  (6 mL) was cooled in ice bath. Then trifluoromethanesulfonic anhydride (511  $\mu\text{L}$ , 3.12 mmol, 6 equiv.) was added drop by drop and the mixture was stirred for 2h at  $0^\circ\text{C}$  under an inert atmosphere to give the solution of  $\text{TfN}_3$ .

The compound **13** (796 mg, 0.52 mmol, 1 equiv.) was dissolved in toluene (4 mL) and triethylamine (439  $\mu\text{L}$ , 3.12 mmol, 6 equiv.) and  $\text{CuSO}_4$  (2.5 mg, 0.0156 mmol, 0.03 equiv.) were added. At  $0^\circ\text{C}$ , the solution containing  $\text{TfN}_3$  was added drop by drop to the reaction mixture which was stirred for 16 h at room temperature under an inert atmosphere.  $\text{CH}_3\text{CN}$  was removed under reduced pressure and an aqueous  $\text{NaOH}$  solution (1 M, 5 mL) was added to the mixture which was stirred for 1 h. The aqueous layer was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $2 \times 5$  mL) and the combined organic layers were washed with  $\text{H}_2\text{O}$  ( $2 \times 5$  mL) and concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{TFA}$  5:3 (8 mL) and the solution was stirred overnight at room temperature. Then the solvent was removed under reduced pressure. The crude residue was triturated with diethyl ether ( $3 \times 4$  mL) and the solvent was removed under reduced pressure. The resulting solid was dissolved in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 mL) and washed with  $\text{NaOH}$  (1M, 10 mL) during 1 h. The aqueous layer was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $2 \times 10$  mL) and the combined organic layers were washed with  $\text{H}_2\text{O}$  ( $2 \times 10$  mL) and concentrated under reduced pressure to give the compound **14** (680 mg, quant. yield).

mp  $160^\circ\text{C}$  (dec);  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 330 K):  $\delta_{\text{H}}$  (ppm) 1.11 (s, 27H, *t*Bu), 1.27 (s, 27H, *t*Bu), 2.61 (sb, 6H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ ), 3.31 (sb, 12H,  $\text{ArCH}_{2\text{eq}}$ ), 3.64 (sb, 6H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}_3$ ), 3.95 (sb, 12H,  $\text{OCH}_2$ ), 6.98 (s, 6H,  $\text{ArH}$ ), 7.17 (s, 6H,  $\text{ArH}$ ); HRMS (ESI-TOF) calcd for  $\text{C}_{78}\text{H}_{109}\text{N}_{12}\text{O}_6$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  1309.8588, found 1309.8596.

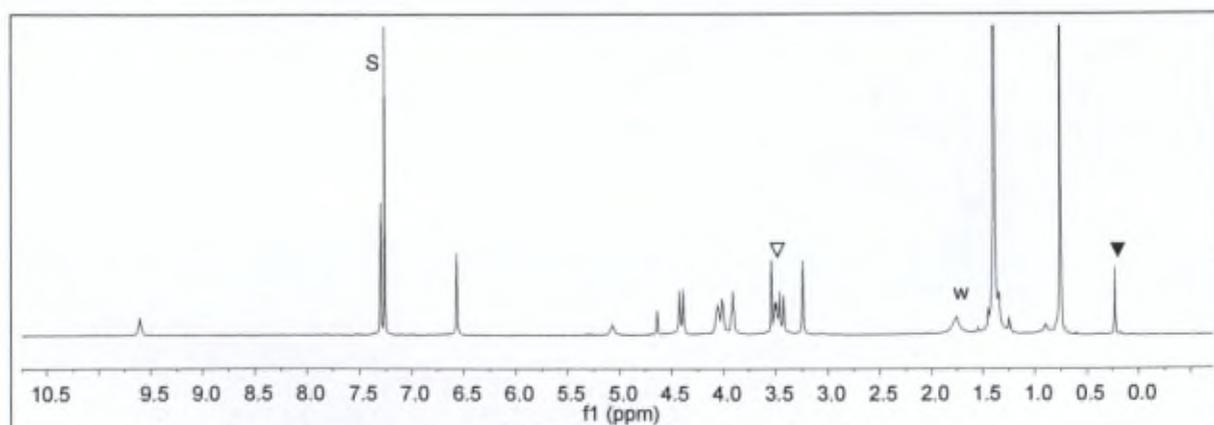


S: solvent.

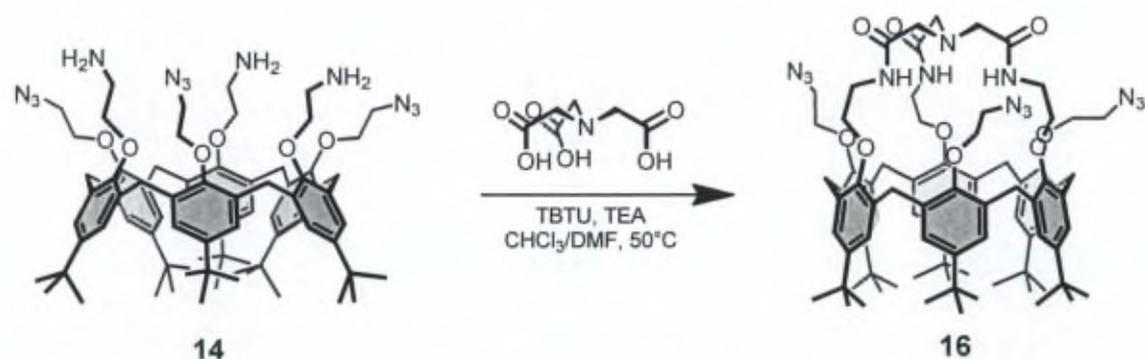


Anhydrous  $\text{CHCl}_3$  (45 mL) and anhydrous DMF (20 mL) were added to **13** (502 mg, 0.328 mmol, 1 equiv.) and nitrilotriacetic acid (156 mg, 0.816 mmol, 2.5 equiv.). A solution of TBTU (524 mg, 1.64 mmol, 5 equiv.) and TEA (220  $\mu\text{L}$ , 1.64 mmol, 5 equiv.) in anhydrous DMF (25 mL) was then added. The reaction mixture was stirred 15 h at 50  $^\circ\text{C}$  and then the solvents were removed under reduced pressure. The residue was dissolved in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 mL) and washed with an aqueous  $\text{NH}_4\text{OH}$  solution (5%, 50 mL). The aqueous layer was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $2 \times 25$  mL) and the combined organic layers were washed with  $\text{H}_2\text{O}$  ( $2 \times 50$  mL) and concentrated under reduced pressure. The crude residue was triturated with  $\text{H}_2\text{O}/\text{EtOH}$  1:1 and the resulting white precipitate was isolated by filtration and dried under vacuum to give the calix[6]cryptamide **15** (418 mg, 76%).

mp 190  $^\circ\text{C}$ ; IR (KBr):  $\nu$  3408, 2963, 1685, 1540, 1482, 1458, 1364, 1175, 1049  $\text{cm}^{-1}$ ; the NMR analysis of **15** was done in presence of Imi:  $^1\text{H}$  NMR of **15**  $\Rightarrow$  Imi (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298 K):  $\delta_{\text{H}}$  (ppm) 0.23 (s, 4H,  $\text{CH}_2$  Imi<sub>in</sub>), 0.75 (s, 27H, *t*Bu), 1.39 (s, 54H, *t*Bu + Boc), 3.24 (s, 6H,  $\text{NCH}_2\text{CONH}$ ), 3.44 (d,  $J = 15.1$  Hz, 6H,  $\text{ArCH}_2\text{eq}$ ), 3.50 (s<sub>b</sub>, 6H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NHBoc}$ ), 3.91 (s<sub>b</sub>, 6H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NHBoc}$ ), 4.02 (s<sub>b</sub>, 6H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NHCO}$ ), 4.05 (s<sub>b</sub>, 6H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NHCO}$ ), 4.40 (d,  $J = 15.1$  Hz, 6H,  $\text{ArCH}_2\text{ax}$ ), 4.64 (s, 2H,  $\text{NH}$  Imi<sub>in</sub>), 5.07 (s<sub>b</sub>, 3H,  $\text{NHBoc}$ ), 6.56 (s, 6H,  $\text{ArH}$ ), 7.30 (m, 6H,  $\text{ArH}$ ), 9.60 (s<sub>b</sub>, 3H,  $\text{NCH}_2\text{CONH}$ );  $^{13}\text{C}$  NMR of **15**  $\Rightarrow$  Imi (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298 K):  $\delta_{\text{C}}$  (ppm) 28.5, 29.3, 31.3, 31.8, 34.1, 34.5, 38.5 (Imi in), 40.8, 41.4, 60.8, 72.1, 77.5, 79.9, 123.6, 128.8, 132.1, 132.5, 145.2, 146.4, 151.9, 153.6, 156.1, 165.2 (Imi in), 170.6; HRMS (ESI-TOF) calcd for  $\text{C}_{99}\text{H}_{141}\text{N}_7\text{O}_{15}\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  1691.0383, found 1691.0387.

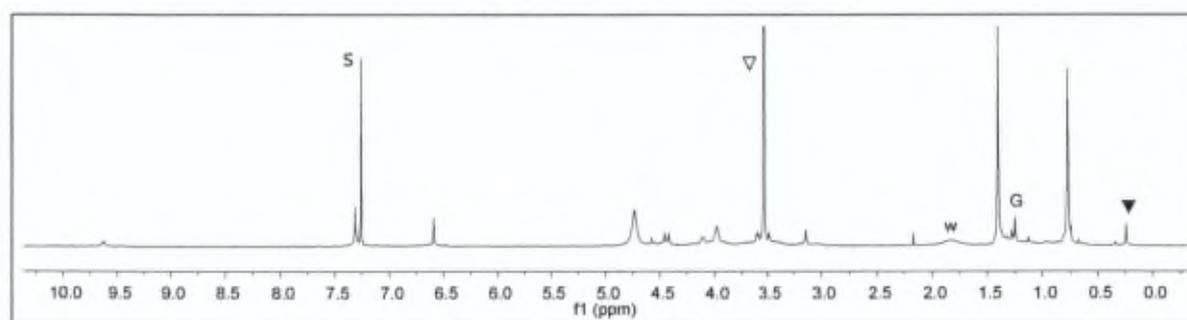


$\nabla$ : Imi out;  $\blacktriangledown$ : Imi in; S: solvent; w: water.

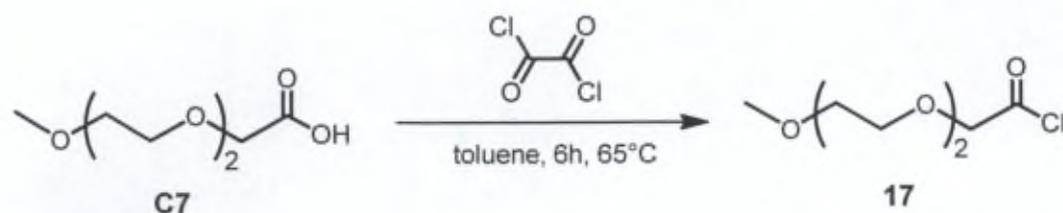


Anhydrous  $\text{CHCl}_3$  (10 mL) and anhydrous DMF (5 mL) were added to **14** (180 mg, 0.137 mmol, 1 equiv.) and nitrilotriacetic acid (26.5 mg, 0.137 mmol, 1 equiv.). A solution of TBTU (265 mg, 0.825 mmol, 6 equiv.) and TEA (110  $\mu\text{L}$ , 0.825 mmol, 6 equiv.) in anhydrous DMF (5 mL) was then added. The reaction mixture was stirred 15 h at 50  $^\circ\text{C}$  and then the solvents were removed under reduced pressure. The residue was dissolved in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 mL) and washed with an aqueous  $\text{NH}_4\text{OH}$  solution (5%, 10 mL). The aqueous layer was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $2 \times 10$  mL) and the combined organic layers were washed with  $\text{H}_2\text{O}$  ( $2 \times 10$  mL) and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by flash chromatography ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ ; 95:5) yielding calix[6]cryptamide **16** (74.5 mg, 38%) as a white solid.

mp 195  $^\circ\text{C}$  (*dec*); IR (KBr):  $\nu$  3369, 2961, 2105, 1676, 1481, 1194, 1120, 1050  $\text{cm}^{-1}$ ; the NMR analysis of **15** was done in presence of Imi:  $^1\text{H}$  NMR of **16**  $\triangleright$  Imi (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298K):  $\delta_{\text{H}}$  (ppm) 0.24 (s, 4H,  $\text{CH}_2$  Imi<sub>in</sub>), 0.77 (s, 27H, *t*Bu), 1.41 (s, 27H, *t*Bu), 3.14 (s, 6H,  $\text{NCH}_2\text{CONH}$ ), 3.46-3.56 (m, 6H,  $\text{ArCH}_{2\text{eq}}$ ), 3.97 (t<sub>b</sub>, 6H,  $\text{CH}_2\text{N}_3$ ), 3.94-4.02 (m, 12H,  $\text{OCH}_2$ ), 4.11 (s<sub>b</sub>, 6H,  $\text{CH}_2\text{NH}$ ), 4.44 (d,  $J = 16.0$  Hz, 6H,  $\text{ArCH}_{2\text{ax}}$ ), 4.57 (s, 2H,  $\text{NH}$  Imi<sub>in</sub>), 6.59 (s, 6H,  $\text{ArH}$ ), 7.31 (m, 6H,  $\text{ArH}$ ), 9.63 (t<sub>b</sub>, 3H,  $\text{NCH}_2\text{CONH}$ );  $^{13}\text{C}$  NMR of **16**  $\triangleright$  Imi (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298 K):  $\delta_{\text{C}}$  (ppm) 29.0, 31.3, 31.8, 34.1, 34.5, 38.6 (Imi in), 40.8, 51.3, 60.1, 72.1, 77.8, 123.8, 128.9, 132.1, 132.4, 145.2, 146.2, 151.8, 153.9, 165.3 (Imi in), 170.8.

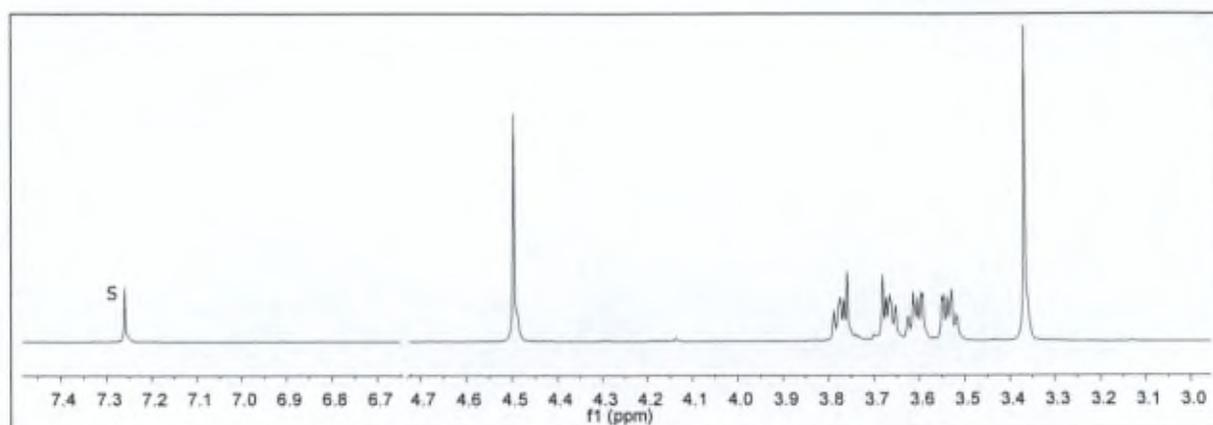


$\nabla$ : Imi out;  $\blacktriangledown$ : Imi in; S: solvent; w: water; G: grease.

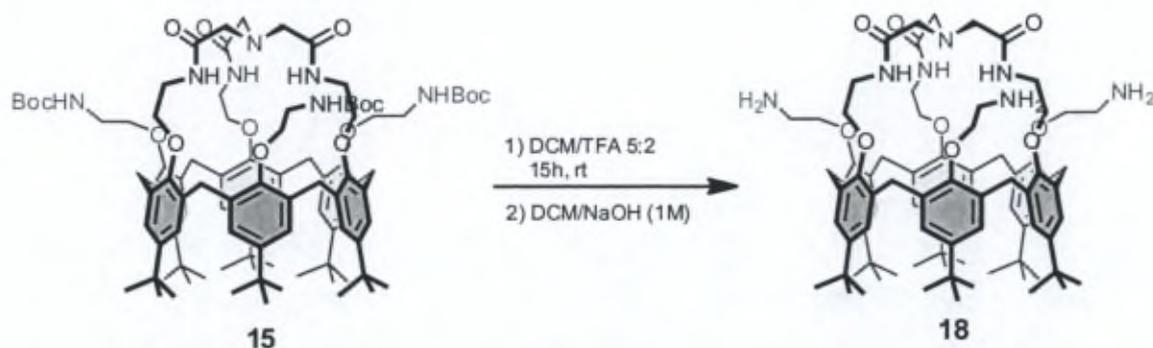


Oxalyl chloride (560  $\mu\text{L}$ , 6.5 mmol, 1 equiv.) was added to a solution of 2-[2-(2-methoxyethoxy)ethoxy]acetic acid **C7** (1 mL, 6.5 mmol, 1 equiv.) in toluene (1 mL) and the mixture was heated for 6 h at 65  $^\circ\text{C}$ . Then the solvent was removed under reduced pressure, and the residue was dried at 60  $^\circ\text{C}$  under vacuum to give a light yellow oil which was used for the next step without further purification.

$^1\text{H}$  NMR of **17** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298K):  $\delta_{\text{H}}$  (ppm) 3.37 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 3.50-3.56 (m, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 3.58-3.63 (m, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 3.64-3.69 (m, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 3.74-3.80 (m, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 4.50 (s, 2H,  $\text{OCH}_2\text{CO}$ ).

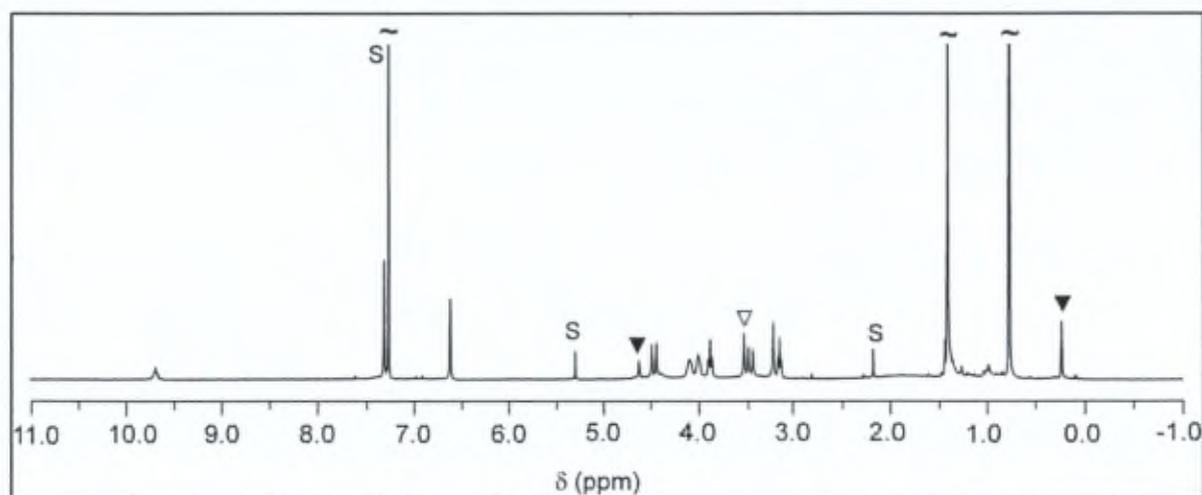


S: solvent.

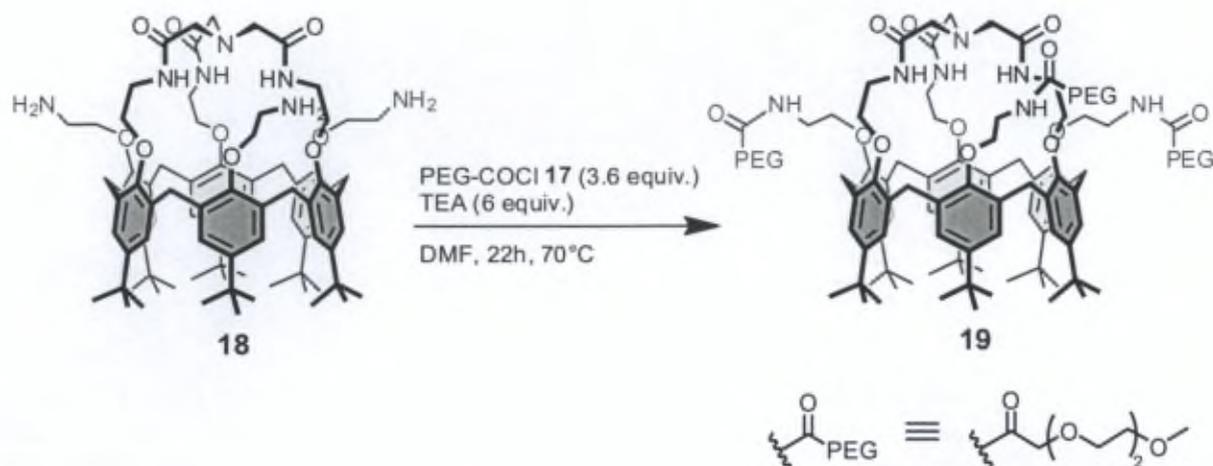


The calix[6]cryptamide **15** (100.2 mg, 0.06 mmol) was dissolved in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 mL) and TFA (2 mL) was slowly added. The reaction mixture was stirred overnight at room temperature and then the solvent was removed under reduced pressure. The crude residue was triturated with diethyl ether (3  $\times$  2 mL) and the solvent was removed under reduced pressure. The resulting solid was dissolved in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 mL) and washed with NaOH (1M, 5 mL) during 1 h. The aqueous layer was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2  $\times$  10 mL) and the combined organic layers were washed with  $\text{H}_2\text{O}$  (2  $\times$  10 mL) and concentrated under reduced pressure to give the calix[6]cryptamide **18** (82.2 mg, quant. yield).

mp 200 °C (dec); IR (KBr):  $\nu$  3360, 2959, 1672, 1477, 1459, 1199, 1121, 1051  $\text{cm}^{-1}$ ; the NMR analysis of **18** was done in presence of Imi:  $^1\text{H}$  NMR of **18**  $\Rightarrow$  Imi (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298K):  $\delta_{\text{H}}$  (ppm) 0.23 (s, 4H,  $\text{CH}_2$  Imi<sub>in</sub>), 0.77 (s, 27H, *t*Bu), 1.40 (s, 27H, *t*Bu), 3.13 (t,  $J = 5.6$  Hz, 6H,  $\text{CH}_2\text{NH}_2$ ), 3.21 (s, 6H,  $\text{NCH}_2\text{CONH}$ ), 3.46 (d,  $J = 15.1$  Hz, 6H,  $\text{ArCH}_2\text{eq}$ ), 3.88 (t,  $J = 5.6$  Hz, 6H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ ), 4.00 (s<sub>b</sub>, 6H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NHCO}$ ), 4.09 (s<sub>b</sub>, 6H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NHCO}$ ), 4.45 (d,  $J = 15.1$  Hz, 6H,  $\text{ArCH}_2\text{ax}$ ), 4.62 (s, 2H, NH Imi<sub>in</sub>), 6.61 (s, 6H, ArH), 7.31 (s, 6H, ArH), 9.69 (s<sub>b</sub>, 3H,  $\text{NCH}_2\text{CONH}$ ); HRMS (ESI-TOF) calcd for  $\text{C}_{84}\text{H}_{118}\text{N}_7\text{O}_9$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  1368.8991, found 1368.8885.



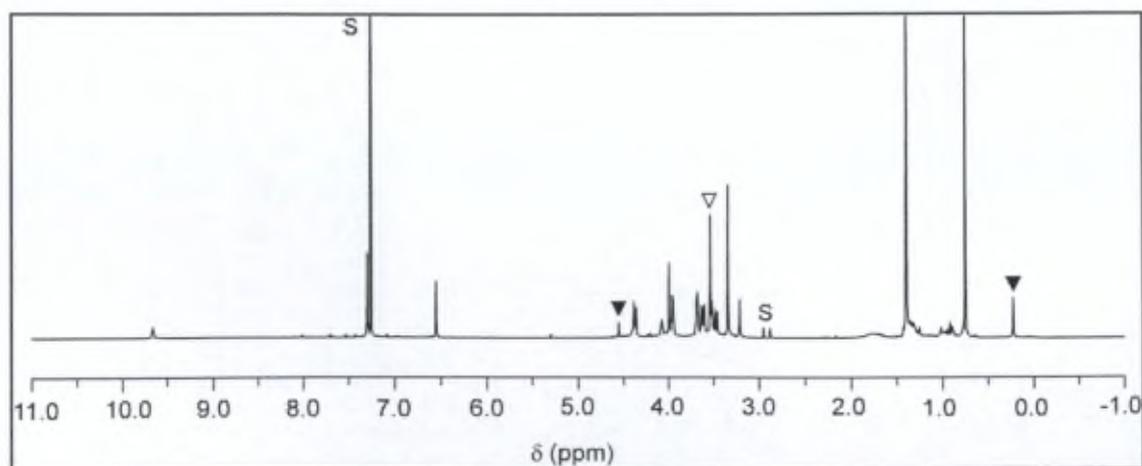
$\nabla$ : Imi out;  $\blacktriangledown$ : Imi in; S: solvent.



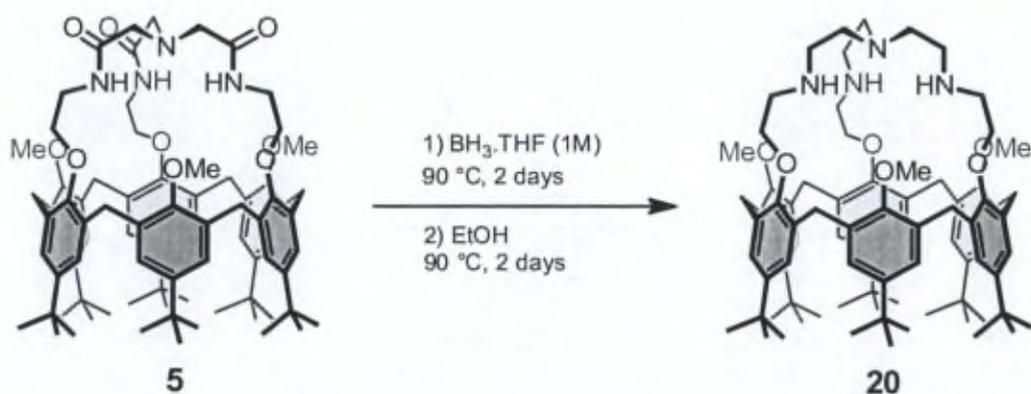
2-[2-(2-methoxyethoxy)ethoxy]acetyl chloride **17** (36.7 mg, 0.1867 mmol, 3.6 equiv.) was added at 0 °C to a solution of calix[6]cryptamide **18** (71 mg, 0.0519 mmol, 1 equiv.) and TEA (43.4  $\mu\text{L}$ , 0.3112 mmol, 6 equiv.) in anhydrous DMF (4.3 mL). The mixture was stirred at 70 °C for 22 h and then the solvent was removed under reduced pressure. The crude residue was triturated with H<sub>2</sub>O (3 $\times$ 1 mL) and the resulting white precipitate was isolated by centrifugation and dried under vacuum to give the calix[6]cryptamide **19** (73.2 mg, 76%).

mp 145 °C; IR (KBr):  $\nu$  3325, 2955, 1664, 1541, 1481, 1460, 1362, 1196, 1050  $\text{cm}^{-1}$ ; the NMR analysis of **19** was done in presence of Imi: <sup>1</sup>H NMR of **19**  $\Rightarrow$  Imi (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298K):  $\delta_{\text{H}}$  (ppm) 0.23 (s, 4H, CH<sub>2</sub> Imi<sub>in</sub>), 0.75 (s, 27H, *t*Bu), 1.40 (s, 27H, *t*Bu), 3.21 (s, 6H, NCH<sub>2</sub>CONH), 3.34 (s, 9H, OCH<sub>3</sub>), 3.47 (d,  $J = 15.0$  Hz, 6H, ArCH<sub>2</sub><sub>eq</sub>), 3.50-3.72 (m, 30H, OCH<sub>2</sub> PEG + CH<sub>2</sub>NHCO PEG), 3.93-3.98 (m, 12H, ArOCH<sub>2</sub> PEG + cap), 4.00 (s, 6H, OCH<sub>2</sub>CONH PEG), 4.08 (s<sub>b</sub>, 6H, CH<sub>2</sub>NHCO cap), 4.38 (d,  $J = 15.1$  Hz, 6H, ArCH<sub>2</sub>), 4.56 (s, 4H, NH Imi<sub>in</sub>) 6.56 (s, 6H, ArH), 7.30 (m, 9H, ArH + CONH<sub>PEG</sub>), 9.67 (s<sub>b</sub>, 3H, NCH<sub>2</sub>CONH). <sup>13</sup>C NMR of **19**  $\Rightarrow$  Imi (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K):  $\delta_{\text{C}}$  (ppm) 29.3, 31.3, 31.8, 34.1, 34.5, 38.6 (Imi in), 39.3, 40.5,\* 59.0, 60.5,\* 70.4, 70.5, 70.6, 70.2, 71.6, 72.0, 77.9, 123.7, 128.9, 132.0, 132.5, 145.1, 146.2, 152.2, 153.7, 165.4 (Imi in), 170.6, 170.7; HRMS (ESI-TOF) calcd for C<sub>105</sub>H<sub>154</sub>N<sub>7</sub>O<sub>21</sub> [M+H]<sup>+</sup> 1849.1198, found 1849.1166.

\*: determined by analyses RMN 2D (HSQC, HMBC)



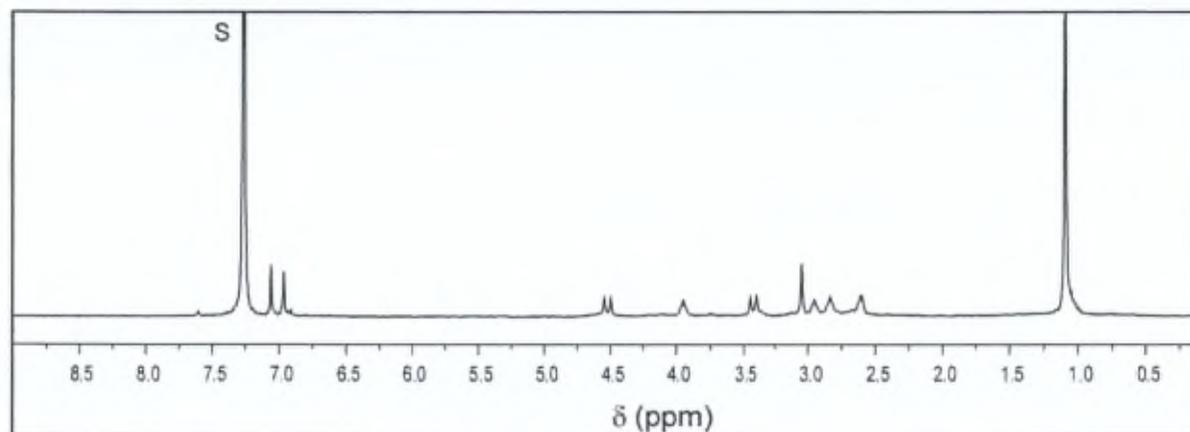
▽: Imi out; ▼: Imi in; S: solvent.



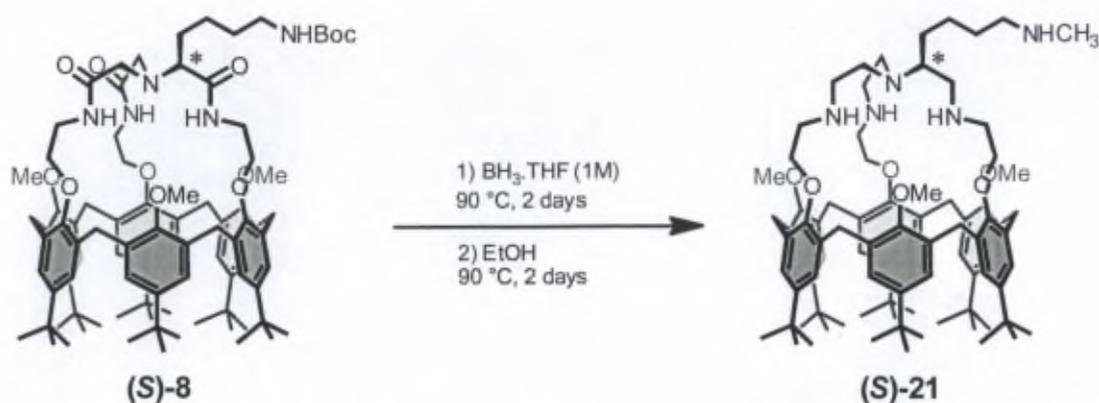
This compound was already obtained according to other synthetic strategies (*J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 3416-3419).

Under inert atmosphere, in a sealed reactor,  $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$  (370  $\mu\text{L}$ , 1M, 0.351 mmol, 45 equiv.) was added at 0 °C to the calix[6]cryptamide **5** (10 mg, 0.0078 mmol, 1 equiv.). After the effervescence had stopped, the reaction mixture was heated at 90 °C for 48 h, then cooled to 0 °C and ethanol was added dropwise until the effervescence ceased. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure and the residue was dissolved in ethanol (500  $\mu\text{L}$ ) and heated at 90 °C under an inert atmosphere for 48 h. The ethanol was evaporated under reduced pressure and the residue was heated at 50 °C under high vacuum for 8 h. The obtained solid was dissolved in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 mL) and washed vigorously with an aqueous solution of NaOH (1M, 1 mL) for 30 min. The organic layer was washed with water (2 $\times$ 1 mL). The crude residue was triturated with  $\text{CH}_3\text{CN}$  and the resulting white precipitate was isolated by centrifugation to give the calix[6]tren **20**.

$^1\text{H}$  NMR of **20** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298K):  $\delta_{\text{H}}$  (ppm) 1.09 (s, 27H, *t*Bu), 1.10 (s, 27H, *t*Bu), 2.60 (m, 6H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 2.84 (m, 6H,  $\text{CH}_2\text{NH}$ ), 2.95 (m, 6H,  $\text{CH}_2\text{NH}$ ), 3.05 (s, 9H, OMe), 3.43 (d,  $J = 14.9$  Hz, 6H,  $\text{ArCH}_2\text{eq}$ ), 3.95 (m, 6H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 4.52 (d,  $J = 14.9$  Hz, 6H,  $\text{ArCH}_2\text{ax}$ ), 6.97 (s, 6H, ArH), 7.07 (s, 6H, ArH).

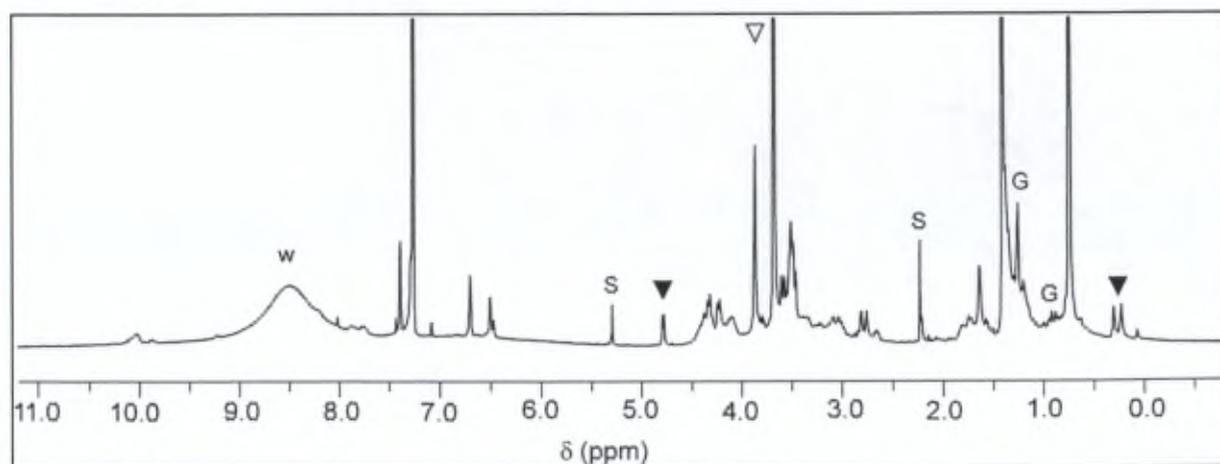


S: solvent.

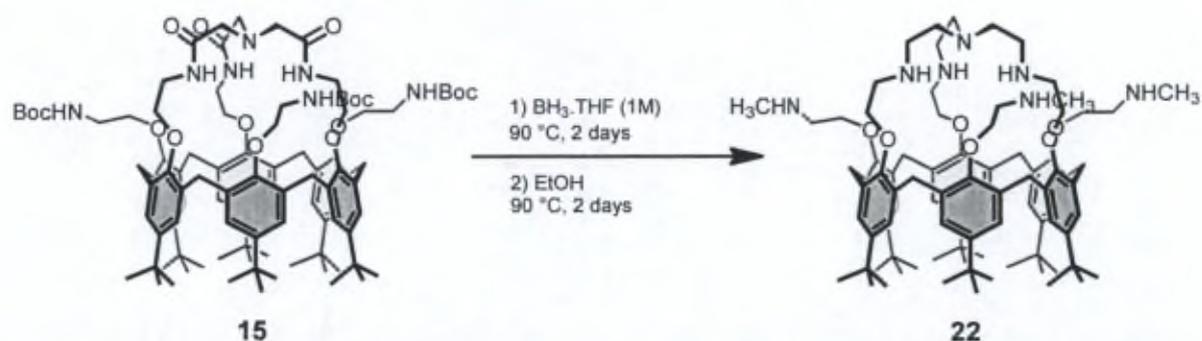


Under inert atmosphere, in a sealed reactor,  $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$  (4.45 mL, 1M, 4.459 mmol, 35 equiv.) was added at 0 °C to a solution of the calix[6]cryptamide **(S)-8** (185 mg, 0.127 mmol, 1 equiv.) in THF (5 mL). After the effervescence had stopped, the reaction mixture was heated at 90 °C for 48 h then cooled to 0 °C and ethanol was added dropwise until the effervescence ceased. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure and the residue was dissolved in ethanol (10 mL) and heated at 90 °C under an inert atmosphere for 48 h. The ethanol was evaporated under reduced pressure and the residue was heated at 50 °C under high vacuum for 5 h. The obtained solid was dissolved in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (25 mL) and washed vigorously with an aqueous solution of NaOH (1M, 10 mL) for 1 h. The aqueous layer was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2×10 mL) and the combined organic layers were washed with water (2×20 mL) then concentrated under reduced pressure. The crude residue was triturated with  $\text{CH}_3\text{CN}$  and the resulting white precipitate was isolated by centrifugation to give the calix[6]tren **(S)-21** (133.0 mg, 79%).

mp 240 °C (dec.); IR (KBr):  $\nu$  2962, 1482, 1460, 1362, 1202, 1120  $\text{cm}^{-1}$ ; the NMR analysis of **(S)-21** was done in presence of Imi and TFA:  $^1\text{H}$  NMR of **(S)-21.5H**+ $\text{Imi}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298K):  $\delta_{\text{H}}$  (ppm) 0.23 (sb, 2H, Imi<sub>in</sub>), 0.30 (sb, 2H, Imi<sub>in</sub>), 0.74 (sb, 27H, *t*Bu) 1.32-1.85 (m, 35H, *t*Bu +  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_3$ ), 2.81 (sb, 9H,  $\text{NHCH}_3$ ), 2.93-3.65 (m, 17H,  $\text{NCH}_2$  +  $\text{NCH}$  +  $\text{CH}_2\text{NH}$  +  $\text{OCH}_2$  +  $\text{ArCH}_{2\text{eq}}$ ), 3.87 (m, 9H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.04-4.50 (m, 18H,  $\text{CH}_2\text{NH}$  +  $\text{OCH}_2$  +  $\text{ArCH}_{2\text{ax}}$ ), 4.78 (sb, 1H, NH Imi<sub>in</sub>), 4.79 (sb, 1H, NH Imi<sub>in</sub>), 6.45-6.52 (m, 3H, ArH), 6.70 (s, 3H, ArH), 7.24-7.33 (m, 3H, ArH), 7.39 (s, 3H, ArH).

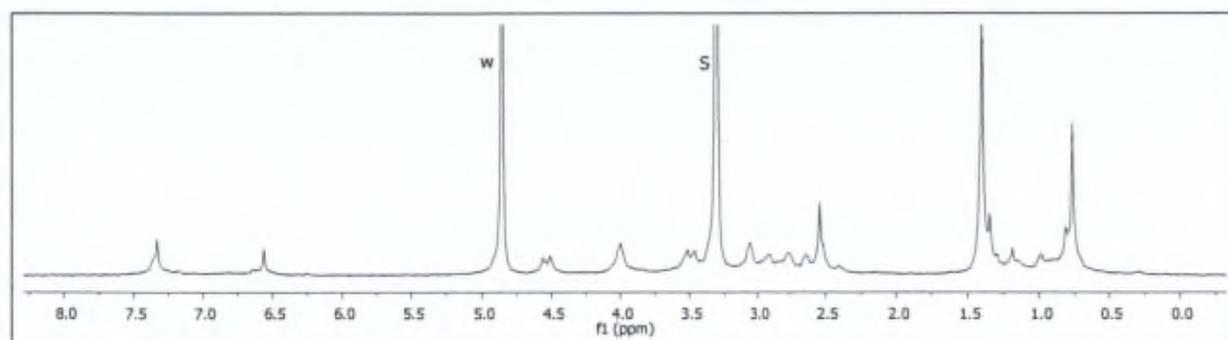


S: solvent; w: water.

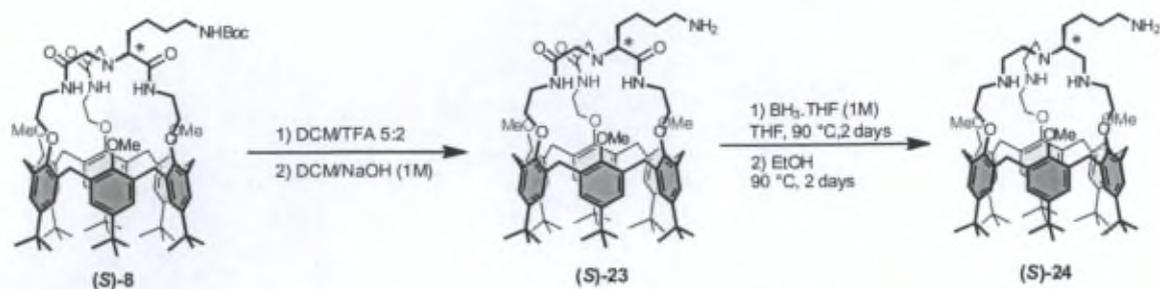


Under inert atmosphere, in a sealed reactor,  $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$  (1.8 mL, 1M, 1.77 mmol, 30 equiv.) was added at 0 °C to the calix[6]cryptamide **15** (98.7 mg, 0.0591 mmol, 1 equiv.). After the effervescence had stopped, the reaction mixture was heated at 90 °C for 48 h, then cooled to 0 °C and ethanol was added dropwise until the effervescence ceased. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure and the residue was dissolved in ethanol (2 mL) and heated at 90 °C under an inert atmosphere for 48 h. The ethanol was evaporated under reduced pressure and the residue was heated at 50 °C under high vacuum for 7 h. The obtained solid was dissolved in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 mL) and washed vigorously with an aqueous solution of NaOH (1M, 5 mL) for 20 min. The aqueous layer was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2×5 mL) and the combined organic layers were washed with water (2×10 mL) then concentrated under reduced pressure. The crude residue was triturated with  $\text{CH}_3\text{CN}$  and the resulting white precipitate was isolated by centrifugation to give the calix[6]tren **22** (61.4 mg, 75%).

mp 230 °C (dec.);  $^1\text{H NMR}$  of **22** (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 298K):  $\delta_{\text{H}}$  (ppm) 0.77 (s, 27H, *t*Bu), 1.40 (s, 27H, *t*Bu), 2.54 (s<sub>b</sub>, 9H,  $\text{NHCH}_3$ ), 2.64 (m, 6H,  $\text{CH}_2\text{NHCH}_3$ ), 2.76 (m, 6H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 2.92 (m, 6H,  $\text{CH}_2\text{NH}$ ), 3.03 (m, 6H,  $\text{CH}_2\text{NH}$ ), 3.37 (m, 6H,  $\text{OCH}_2$ ), 3.49 (d,  $J = 14.6$  Hz, 6H,  $\text{ArCH}_2\text{eq}$ ), 3.95 (m, 6H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 4.53 (d,  $J = 14.6$  Hz, 6H,  $\text{ArCH}_2\text{ax}$ ), 6.56 (s, 6H, ArH), 7.33 (s, 6H, ArH). HRMS (ESI-TOF) calcd for  $\text{C}_{87}\text{H}_{130}\text{N}_7\text{O}_6$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  1369.0077, found 1369.0074.

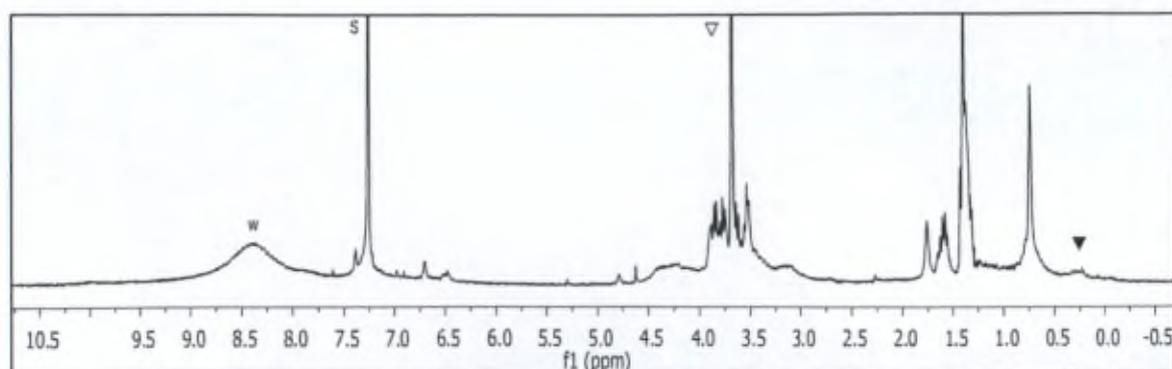


S: solvent; w: water.



The calix[6]cryptamide (**S**)-**8** (300.6 mg, 0.207 mmol) was dissolved in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 mL) and TFA (4 mL) was slowly added. The reaction mixture was stirred during 3 h at room temperature and then the solvent was removed under reduced pressure. The crude residue was triturated with diethyl ether ( $3 \times 4$  mL) and the solvent was removed under reduced pressure. The resulting solid was dissolved in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (25 mL) and washed with NaOH (1M, 10 mL) during 1 h. The aqueous layer was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $2 \times 10$  mL) and the combined organic layers were washed with  $\text{H}_2\text{O}$  ( $2 \times 10$  mL) and concentrated under reduced pressure to give the calix[6]cryptamide (**S**)-**23** (279.8 mg, quant. yield). Under inert atmosphere, in a sealed reactor,  $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$  (6 mL, 1M, 5.80 mmol, 30 equiv.) was added at  $0^\circ\text{C}$  to a solution of the calix[6]cryptamide (**S**)-**23** (261.5 mg, 0.193 mmol, 1 equiv.) in THF (8 mL). After the effervescence had stopped, the reaction mixture was heated at  $90^\circ\text{C}$  for 48 h then cooled to  $0^\circ\text{C}$  and ethanol was added dropwise until the effervescence ceased. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure and the residue was dissolved in ethanol (20 mL) and heated at  $90^\circ\text{C}$  under an inert atmosphere for 48 h. The ethanol was evaporated under reduced pressure and the residue was heated at  $50^\circ\text{C}$  under high vacuum for 7 h. The obtained solid was dissolved in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (25 mL) and washed vigorously with an aqueous solution of NaOH (1M, 10 mL) for 1 h. The aqueous layer was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $2 \times 10$  mL) and the combined organic layers were washed with water ( $2 \times 20$  mL) then concentrated under reduced pressure. The crude residue was triturated with  $\text{CH}_3\text{CN}$  and the resulting white precipitate was isolated by centrifugation to give the calix[6]tren (**S**)-**24** (177.3 mg, 70%).

mp  $235^\circ\text{C}$  (dec.); the NMR analysis of (**S**)-**24** was done in presence of Imi and TFA. The spectrum is very broad, this description is given as an indication:  $^1\text{H}$  NMR of (**S**)-**24**.  $5\text{H} \rightarrow \text{Imi}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298K):  $\delta_{\text{H}}$  (ppm) 0.13-0.39 ( $s_{\text{b}}$ , 4H, Imi<sub>in</sub>), 0.74 ( $s_{\text{b}}$ , 27H, *t*Bu) 1.21-1.84 (m, 35H, *t*Bu +  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ ), 2.90-4.57 (m, 44H,  $\text{NCH}_2$  +  $\text{NCH}$  +  $\text{CH}_2\text{NH}$  +  $\text{OCH}_2$  + OMe + Ar $\text{CH}_2$ <sub>eq and ax</sub>), 4.78 ( $s_{\text{b}}$ , 2H, NH Imi<sub>in</sub>), 6.40-6.55 (m, 3H, ArH), 6.70 (s, 3H, ArH), 7.13-7.49 (m, 6H, ArH); HRMS (ESI-TOF) calcd for  $\text{C}_{85}\text{H}_{124}\text{N}_5\text{O}_6$  [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$  1310.9546, found 1310.9557.



∇: Imi out; ▼: Imi in; S: Solvent; w: water.

## **Chapitre VII : Bibliographie**

- <sup>1</sup> J.-M. Lehn, Leçon inaugurale au Collège de France, **1980**.
- <sup>2</sup> J. W. Steed, D. R. Turner, J. Wallace, *Core Concepts in Supramolecular Chemistry and Nanochemistry* **2007**, John Wiley & Sons, Ltd.
- <sup>3</sup> D. J. Cram, *Angew. Chem., Int. Ed.* **1986**, *25*, 1039-1057.
- <sup>4</sup> E. Fischer, *Ber. Deutsch Chem. Ges.* **1894**, *27*, 2985-2993.
- <sup>5</sup> D. E. Koshland Jr., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1958**, *44*, 98-104.
- <sup>6</sup> a) F. W. Lichtenthaler, *Angew. Chem., Int. Ed.* **1994**, *33*, 2364-2374 ; b) D. E. Koshland, Jr, *Angew. Chem., Int. Ed.* **1994**, *33*, 2375-2378.
- <sup>7</sup> a) Pour une revue sur les cyclodextrines : *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 1741-2076 ; b) R. Guo, L. D. Wilson, *Curr. Org. Chem.* **2013**, *17*, 14-21 ; c) V. T. Perchyonok, T. Oberholzer, *Curr. Org. Chem.* **2012**, *16*, 2365-2378 ; d) D. W. Fitzpatrick, H. J. Ulrich, *Macrocyclic Chemistry* **2010**.
- <sup>8</sup> J. Lagona, P. Mukhopadhyay, S. Chakrabarti, L. Isaacs, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 4844-4870.
- <sup>9</sup> a) D. M. Rudkevich, J. Rebek Jr., *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, *9*, 1991-2005 ; b) A. Jasat, J. C. Sherman, *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 931-967.
- <sup>10</sup> W. Sliwa, C. Kozlowski, *Calixarenes and resorcinarenes: synthesis, properties and applications* **2009**, Wiley-VCH: Weinheim.
- <sup>11</sup> a) A. Collet, *Tetrahedron* **1987**, *43*, 5725-5759 ; b) A. Collet, J.-P. Dutasta, B. Lozach, J. Canceill, *Top. Curr. Chem.* **1993**, *165*, 103-129 ; c) M. J. Hardie, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 516-527.
- <sup>12</sup> T. Brotin, J.-P. Dutasta, *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 88-130.
- <sup>13</sup> D. J. Cram, *Science* **1983**, 1177-1183.
- <sup>14</sup> C. D. Gutsche, *Calixarenes-An Introduction. 2<sup>nd</sup> Edition* **2008**, Stoddart, J. F., Ed. The Royal Society of Chemistry, Cambridge, U.K.
- <sup>15</sup> A. von Bayer, *Ber.* **1872**, *5*, p25, 280 et 1094.
- <sup>16</sup> a) C. D. Gutsche, *Calixarenes in the nanoworld* **2007**, Eds. ; Vicens, J., Harrowfield, L. , Springer, Dordrecht, Chap 1 ; b) L. H. Baekeland, US Patent 942,699, **1908**.
- <sup>17</sup> A. Zinke, E. Ziegler, *Chem. Ber.* **1941**, *B74*, 1729-1736.
- <sup>18</sup> Pour un historique sur les débuts des calixarènes, voir : T. Kappe, *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* **1994**, *19*, 3-15.
- <sup>19</sup> C. D. Gutsche, M. Iqbal, *Org. Synth.* **1990**, *68*, 234-237.
- <sup>20</sup> C. D. Gutsche, B. Dhawan, M. Leonis, D. Stewart, *Org. Synth.* **1990**, *68*, 238-242.
- <sup>21</sup> J. H. Munch, C. D. Gutsche, *Org. Synth.* **1990**, *68*, 243-246.
- <sup>22</sup> Voir par exemple : C. D. Gutsche, P. F. Pagoria, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 5795-5802.
- <sup>23</sup> C. D. Gutsche, *Calixarenes Revisited, Monographs in Supramolecular Chemistry* **1998**, Stoddart, J. F., Ed. The Royal Society of Chemistry, Cambridge, U.K.
- <sup>24</sup> L. Mandolini, R. Ungaro, *Calixarenes in Action* **2000**, Imperial College Press.

- <sup>25</sup> J. F. Dozol, V. Böhmer, M. A. McKerverey, F. Lopez Calahorra, D. N. Reinhoudt, M. J. Schwing, R. Ungaro, G. Wipff, *New macrocyclic extractants for radioactive waste treatment: ionizable crown ethers and functionalized calixarenes*, Contract F12W-CT-0062, EUR 17615 EN (1997). J. F. Dozol, F. Arnaud, V. Böhmer, A. Costero, J. de Mendoza, J. F. Desreux, M. J. Schwing, R. Ungaro, F. C. J. M. Van Veggel, G. Wipff, *Extraction and selective separation of long lived nuclides by functionalized macrocycles*, Contract F14W-CT-960022, EUR 19605 EN (2000).
- <sup>26</sup> D. M. Rudkevich, *Calixarenes 2001* 2001, Eds. Asfari, Z., Böhmer, V., Harrowfield, J., Vicens, J. Kluwer, Dordrecht, Chap 8.
- <sup>27</sup> A. Ikeda, S. Shinkai, *Chem. Rev.* 1997, 97, 1713-1734.
- <sup>28</sup> Voir par exemple : a) O. Sénèque, M.-N. Rager, M. Giorgi, O. Reinaud, *J. Am. Chem. Soc.* 2000, 122, 6183-6189 ; b) O. Sénèque, M.-N. Rager, M. Giorgi, O. Reinaud, *J. Am. Chem. Soc.* 2001, 123, 8442-8443 ; c) M. Hamon, M. Ménand, S. Le Gac, M. Luhmer, V. Dalla, I. Jabin, *J. Org. Chem.* 2008, 73, 7067-7071.
- <sup>29</sup> A. Arduini, L. Domiano, L. Ogliosi, A. Pochini, A. Secchi, R. Ungaro, *J. Org. Chem.* 1997, 62, 7866-7868.
- <sup>30</sup> a) U. Darbost, M. Giorgi, N. Hucher, I. Jabin, O. Reinaud, *Supramol. Chem.* 2005, 17, 243-250 ; b) U. Darbost, X. Zeng, M. Giorgi, I. Jabin, *J. Org. Chem.* 2005, 70, 10552-10560 ; c) S. Le Gac, J. Marrot, O. Reinaud, I. Jabin, *Angew. Chem., Int. Ed.* 2006, 45, 3123-3126; d) S. Le Gac, M. Luhmer, O. Reinaud, I. Jabin, *Tetrahedron* 2007, 63, 10721-10730.
- <sup>31</sup> Y. Chen, S. Gong, *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* 2003, 45, 165-184.
- <sup>32</sup> a) S. Le Gac, X. Zeng, O. Reinaud, I. Jabin, *J. Org. Chem.* 2005, 70, 1204-1210 ; b) S. Le Gac, X. Zeng, C. Girardot, I. Jabin, *J. Org. Chem.* 2006, 71, 9233-9236 ; c) M. Ménand, I. Jabin, *Org. Lett.* 2009, 11, 673-676.
- <sup>33</sup> Voir par exemple : a) S. Blanchard, L. Le Clainche, M.-N. Rager, B. Chansou, J.-P. Tuchagues, A. F. Duprat, Y. Le Mest, O. Reinaud, *Angew. Chem., Int. Ed.* 1998, 37, 2732-2735 ; b) S. Blanchard, M.-N. Rager, A. F. Duprat, O. Reinaud, *New J. Chem.* 1998, 1143-1146 ; c) O. Sénèque, M. Giorgi, O. Reinaud, *Chem. Commun.* 2001, 984-985 ; d) Y. Rondelez, G. Bertho, O. Reinaud, *Angew. Chem., Int. Ed.* 2002, 41, 1044-1046.
- <sup>34</sup> O. Reinaud, Y. Le Mest, I. Jabin, *Calixarenes in the Nanoworld* 2006, J. Vicens and J. Harrowfield, Eds. Springer-Verlag, Chap 13.
- <sup>35</sup> a) S. Le Gac, M. Giorgi, I. Jabin, *Supramol. Chem.* 2007, 19, 185-197 ; b) S. Le Gac, J.-F. Picron, O. Reinaud, I. Jabin, *Org. Biomol. Chem.* 2011, 9, 2387-2396.
- <sup>36</sup> D. Coquièrre, S. Le Gac, U. Darbost, O. Sénèque, I. Jabin, O. Reinaud, *Org. Biomol. Chem.* 2009, 7, 2485-2500.
- <sup>37</sup> A. Arduini, L. Domiano, L. Ogliosi, A. Pochini, A. Secchi, R. Ungaro, *J. Org. Chem.* 1997, 62, 7866-7868.

- <sup>38</sup> J. J. González, R. Ferdani, E. Albertini, J. M. Blasco, A. Arduini, A. Pochini, P. Prados, J. de Mendoza, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 73-80.
- <sup>39</sup> A. Arduini, R. Ferdani, A. Pochini, A. Secchi, F. Ugozzoli, G. M. Sheldrick, P. Prados, J. J. González, J. de Mendoza, *J. Sup. Chem.* **2002**, *2*, 85-88.
- <sup>40</sup> Y. Chen, S. Gong, *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* **2003**, *45*, 165-184.
- <sup>41</sup> J. Li, Y. Chen, X. Lu, *Tetrahedron* **1999**, 10365-10374.
- <sup>42</sup> a) H. Otsuka, K. Araki, H. Matsumoto, T. Harada, S. Shinkai, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 4862-4867 ; b) H. Otsuka, S. Shinkai, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 4271-4275.
- <sup>43</sup> S. Kanamathareddy, D. C. Gutsche, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 6572-6579.
- <sup>44</sup> K. C. Nam, Y. J. Choi, D. S. Kim, J. M. Kim, J. C. Chun, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6441-6443.
- <sup>45</sup> a) J. S. Li, Y.-Y. Chen, X. R. Lu, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 485-490 ; b) Y. Zhang, H. Yuan, Z. Huang, J. Zhou, Y. Kawanishi, J. Schatz, G. Maas, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 4161-4165 ; c) H. Otsuka, K. Araki, H. Matsumoto, T. Harada, S. Shinkai, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 4862-4867 ; d) K. Araki, K. Akao, H. Otsuka, K. Nakashima, F. Inokushi, S. Shinkai, *Chem. Lett.* **1994**, 1251-1254.
- <sup>46</sup> R. G. Janssen, W. Verboon, J. P. M. Van Duynhoven, E. J. J. Van Velzen, D. N. Reinhoudt, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 6555-6558.
- <sup>47</sup> Y. Cheng, J. Li, Z. Zhong, X. Lu, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 15183-15188.
- <sup>48</sup> F. Arnaud-Neu, M. A. McKerverey, M.-J. Schwing-weill, *Calixarenes 2001* **2001**, Eds. Asfari, Z., Böhmer, V., Harrowfield, J., Vicens, J. Kluwer, Dordrecht, Chap 21.
- <sup>49</sup> a) I. Jabin, O. Reinaud, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 3416-3419 ; b) U. Darbost, M. Giorgi, O. Reinaud, I. Jabin, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 4879-4884 ; c) X. Zeng, N. Hucher, O. Reinaud, I. Jabin, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 6886-6889 ; d) E. Garrier, S. Le Gac, I. Jabin, *Tetrahedron: Asym.* **2005**, *16*, 3767-3771 ; e) X. Zeng, D. Coquière, A. Alenda, E. Garrier, T. Prangé, Y. Li, O. Reinaud, I. Jabin, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 6393-6402 ; f) S. Le Gac, X. Zeng, C. Girardot, I. Jabin, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 9233-9236.
- <sup>50</sup> a) M. Takeshita, S. Nishio, S. Shinkai, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4032-4034 ; b) A. Arduini, R. Ferdani, A. Pochini, A. Secchi, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 8573-8577.
- <sup>51</sup> C. J. Pedersen, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 7017-7036.
- <sup>52</sup> Pour des exemples de récepteurs d'anions, voir : a) J. L. Sessler, P. A. Gale, W.-S. Cho, *Anion Receptor Chemistry* **2006**, Stoddard, J. F., Ed. The Royal Society of Chemistry, Cambridge, U.K. ; b) C. R. Bondy, S. J. Loeb, *Coord. Chem. Rev.* **2003**, *240*, 77-99 ; c) P. A. Gale, *Coord. Chem. Rev.* **2003**, *240*, 191-221 ; d) G. W. Bates, P. A. Gale, *Struct. Bond* **2008**, *129*, 1-44 ; e) E. A. Shokova, V. V. Kovalev, *Russ. J. Org. Chem.* **2009**, *45*, 1275-1314 ; f) P. Ballester, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 3810-3830 ; g) M. Wenzel, J. R. Hiscock, P. A. Gale, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 480-520.
- <sup>53</sup> F. Hofmeister, *Arch. Exp. Pathol. Pharmacol.* **1888**, *24*, 247-260.

- <sup>54</sup> Pour une revue sur le sujet, voir : P. Lo Nostro, B. W. Ninham, *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 2286–2322.
- <sup>55</sup> Valeurs de  $pK_a$  à 25°C dans l'eau : P. Ayotte, M. Hébert, P. Marchand, *J. Chem. Phys.* **2005**, *123*, 184501/1-184501/8.
- <sup>56</sup> a) M. Cametti, K. Rissanen, *Chem. Commun.* **2009**, 2809-2829 ; b) M. Cametti, K. Rissanen, *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 2016-2038.
- <sup>57</sup> a) B. Spittle, *Fluoride* **2011**, *44*, 117-124 ; b) O. Barbier, L. Arreola-Mendoza, L. Del Razo, *Chem.-Biol. Interact.* **2010**, *188*, 319-333.
- <sup>58</sup> a) M. Zhang, A. Wang, T. Xia, P. He, *Toxicol. Lett.* **2008**, *179*, 1-5 ; b) T. Wurtz, S. Houari, N. Mauro, M. MacDougall, H. Peters, A. Berdal, *Toxicology* **2008**, *249*, 26–34.
- <sup>59</sup> J. L. Baker, N. Sudarsan, Z. Weinberg, A. Roth, R. B. Stockbridge, R. R. Breaker, *Science* **2012**, *335*, 233–235.
- <sup>60</sup> J. H. Clark, *Chem. Rev.* **1980**, *80*, 429-452.
- <sup>61</sup> a) C. H. Park, H. E. Simmons, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 2428-2429 ; b) C. H. Park, H. E. Simmons, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 2429-2431 ; c) C. H. Park, H. E. Simmons, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 2431-2432.
- <sup>62</sup> a) F. P. Schmidtchen, *Angew. Chem., Int. Ed.* **1977**, *16*, 720-721 ; b) F. P. Schmidtchen, *Chem. Ber.* **1980**, *113*, 864-874 ; c) F. P. Schmidtchen, *Chem. Ber.* **1981**, *114*, 597-607 ; d) F. P. Schmidtchen, G. Muller, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1984**, 1115-1116.
- <sup>63</sup> R.A. Pascal, Jr, J. Spergel, D. Van Engen, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 4099-4102.
- <sup>64</sup> S. Valiyaveetil, J. F. J. Engbersen, W. Verboom, D. N. Reinhoudt, *Angew. Chem., Int. Ed.* **1993**, *32*, 900-901.
- <sup>65</sup> P. D. Beer, *Acc. Chem. Rec.* **1998**, *31*, 71-80.
- <sup>66</sup> a) P. S. Lakshminarayanan, E. Suresh, P. Ghosh, *Inorg. Chem.* **2006**, *45*, 4372-4380 ; b) I. Ravikumar, P. S. Lakshminarayanan, P. Ghosh, *Inorg. Chim. Acta* **2010**, *363*, 2886-2895.
- <sup>67</sup> G. Öztürk, M. Çolak, M. J. Toğrul, *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* **2010**, *68*, 49-54.
- <sup>68</sup> a) S. O. Kang, J. M. Llinares, D. Powell, D. VanderVelde, K. Bowman-James, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 10152-10153 ; b) S. O. Kang, D. VanderVelde, D. Powell, K. Bowman-James, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 12272-12273 ; c) S. O. Kang, V. W. Day, K. Bowman-James, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 277-283.
- <sup>69</sup> S. Zhang, A. Palkar, L. Echegoyen, *Langmuir* **2006**, *22*, 10732-10738.
- <sup>70</sup> J. H. Mai, J. M. Liu, S. Y. Li, H. F. Jiang, *Chin. Chem. Lett.* **2009**, *20*, 1191-1194.
- <sup>71</sup> a) D. A. Jose, D. K. Kumar, B. Ganguly, A. Das, *Inorg. Chem.* **2007**, *46*, 5817-5819 ; b) M. Li, B. Wu, C. Jia, X. Huang, Q. Zhao, S. Shao, X.-J. Yang, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 2272-2280 ; c) R. Custelcean, P. Remy, P. V. Bonnesen, D. Jiang, B. A. Moyer, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 1866-1870.
- <sup>72</sup> a) P. S. Lakshminarayanan, I. Ravikumar, E. Suresh, P. Ghosh, *Chem. Commun.* **2007**, 5214-5216 ; b) I. Ravikumar, P. Ghosh, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 1082-1084.

- <sup>73</sup> S. K. Dey, R. Chutia, G. Das, *Inorg. Chem.* **2012**, *51*, 1727-1738.
- <sup>74</sup> C. Raposo, M. Almaraz, M. Martín, V. Weinrich, M. L. Mussóns, V. Alcázar, M. C. Caballero, J. R. Morán, *Chem. Lett.* **1995**, 759-760.
- <sup>75</sup> F. Werner, H.-J. Schneider, *Helv. Chim. Acta* **2000**, *83*, 465-478.
- <sup>76</sup> M. de Loos, A. G. J. Ligtenbarg, J. van Esch, H. Kooijman, A. L. Spek, R. Hage, R. M. Kellogg, B. L. Feringa, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 3675-3678.
- <sup>77</sup> a) N. Busschaert, P. A. Gale, C. J. E. Haynes, M. E. Light, S. J. Moore, C. C. Tong, J. T. Davis, J. W. A. Harrell, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 6252-6254 ; b) N. Busschaert, M. Wenzel, M. E. Light, P. Iglesias-Hernández, R. Pérez-Tomás, P. A. Gale, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 14136-14148.
- <sup>78</sup> K. C. Nam, D. S. Kim, Y. S. Yang, *Bull. Korean Chem. Soc.* **1998**, *19*, 1133-1136.
- <sup>79</sup> J. Scheerder, J. F. J. Engbersen, A. Casnati, R. Ungaro, D. N. Reinhoudt, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 6448-6454.
- <sup>80</sup> N. J. Jeon, B. J. Ryu, K. D. Park, Y. J. Lee, K. C. Nam, *Bull. Korean Chem. Soc.* **2010**, *31*, 3809-3811.
- <sup>81</sup> Pour des revues récentes sur les différents types de récepteurs de paires d'ions, voir : a) S. K. Kim, J. L. Sessler, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 3784-3809 ; b) A. J. McConnell, P. D. Beer, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 5052-5061.
- <sup>82</sup> Pour une publication récente sur les différents effets mis en jeu lors de la complexation de paires d'ions dans les solvants organiques, voir : H. W. Gibson, J. W. Jones, L. N. Zakharov, A. L. Rheingold, C. Slebodnick, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 3192-3206.
- <sup>83</sup> Pour des publications récentes sur la coopérativité, voir : a) S. Roelens, A. Vacca, O. Francesconi, C. Venturi, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 8296-8302 ; b) C. A. Hunter, H. L. Anderson, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 7488-7499.
- <sup>84</sup> R. Shukla, T. Kida, B. D. Smith, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3099-3102.
- <sup>85</sup> P. D. Beer, P. K. Hopkins, J. D. McKinney, *Chem. Commun.* **1999**, 1253-1254.
- <sup>86</sup> P. D. Raytchev, O. Perraud, C. Aronica, A. Martinez, J.-P. Dutasta, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 2099-2102.
- <sup>87</sup> O. Perraud, V. Robert, A. Martinez, J.-P. Dutasta, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 4177-4182.
- <sup>88</sup> O. Perraud, V. Robert, A. Martinez, J.-P. Dutasta, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 13405-13408.
- <sup>89</sup> A. Arduini, F. Calzavacca, A. Pochini, A. Secchi, *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 793-799.
- <sup>90</sup> a) A. Arduini, R. Ferdani, A. Pochini, A. Secchi, F. Ugozzoli, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 3453-3456 ; b) A. Credi, S. Dumas, S. Silvi, M. Venturi, A. Arduini, A. Pochini, A. Secchi, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5881-5887 ; c) A. Arduini, F. Ciesa, M. Fragassi, A. Pochini, A. Secchi, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 278-281 ; d) M. Semeraro, A. Arduini, M. Baroncini, R. Battelli, A. Credi, M. Venturi, A. Pochini, A. Secchi, S. Silvi, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 3467-3475.
- <sup>91</sup> S. Le Gac, M. Ménand, I. Jabin, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5195-5198.

- <sup>92</sup> M. Ménand, I. Jabin, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 2159-2169.
- <sup>93</sup> D. Cornut, J. Marrot, J. Wouters, I. Jabin, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 6373-6384.
- <sup>94</sup> Imi est l'abréviation de l'imidazolidin-2-one et Pyro est l'abréviation de la pyrrolidin-2-one.
- <sup>95</sup> Affinité relative calculée à 293 K et définie comme  $K_{\text{Imi/Pyro}} = ([\text{Imi}]_{\text{in}} \times [\text{Pyro}]_{\text{libre}}) / ([\text{Imi}]_{\text{libre}} \times [\text{Pyro}]_{\text{in}})$
- <sup>96</sup> Constantes déterminées à 243 K dans le CD<sub>3</sub>CN et définies comme  $K = [\text{A50} \rightarrow \text{X}^-] / [\text{A50}] \times [\text{X}^-]$  où X<sup>-</sup> est l'anion testés (Cl<sup>-</sup>, Br<sup>-</sup>, I<sup>-</sup>, CN<sup>-</sup>, N<sub>3</sub><sup>-</sup>, AcO<sup>-</sup> ou NO<sub>3</sub><sup>-</sup>).
- <sup>97</sup> Constantes déterminées à 298 K dans le CDCl<sub>3</sub> et définies comme  $K > [\text{A50} \rightarrow \text{C}^+\text{Cl}^-] / [\text{A50}] \times [\text{C}^+] \times [\text{Cl}^-]$  où C<sup>+</sup> représente l'ammonium.
- <sup>98</sup> a) C. J. Pedersen, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 7017-7026 ; b) C. J. Pedersen, *Angew. Chem., Int. Ed.* **1988**, *27*, 1021-1027.
- <sup>99</sup> a) B. Dietrich, J. M. Lehn, J. P. Sauvage, *Tetrahedron Lett.* **1969**, 2885-2888 ; b) B. Dietrich, J. M. Lehn, J. P. Sauvage, *Tetrahedron* **1973**, *29*, 1629-1645 ; c) B. Dietrich, J. M. Lehn, J. P. Sauvage, *Tetrahedron* **1973**, *29*, 1647-1658.
- <sup>100</sup> P. A. Gale, *Phil. Trans. R. Soc. Lond. A* **2000**, *358*, 431-453.
- <sup>101</sup> Pour une revue sur la complexation d'ions métalliques par les calixarènes, voir : D. T. Schühlea, J. A. Petersa, J. Schatz, *Coord. Chem. Rev.* **2011**, *255*, 2727-2745
- <sup>102</sup> H. Otsuka, K. Araki, S. Shinkai, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 8757-8770.
- <sup>103</sup> K.-C. Chung, K.-S. Song, K. N. Kim, J. Cho, S.-K. Chang, S. Ahn, *Bull. Korean Chem. Soc.* **2007**, *28*, 1871-1873.
- <sup>104</sup> H. Otsuka, Y. Suzuki, A. Ikeda, K. Araki, S. Shinkai, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 423-446.
- <sup>105</sup> W. N. Lipscomb, N. Sträter, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 2375-2433.
- <sup>106</sup> J. P. Klinman, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 2541-2561.
- <sup>107</sup> a) S. Trofimenko, *Scorpionates* **1999**, Imperial College Press London ; b) K. Wieghardt, P. Chaudhury, *Prog. Inorg. Chem.* **1988**, *35*, 329-426 ; c) W. B. Tolman, *Acc. Chem. Res.* **1997**, *30*, 227-237.
- <sup>108</sup> S. Le Gac, I. Jabin, O. Reinaud, *Bioinspiration and Biomimicry in Chemistry*, **2012**, Swiegers, G. Ed., Wiley-VCH, Chap 12.
- <sup>109</sup> Y. Makita, K. Sugimoto, K. Furuyoshi, K. Ikeda, S.-I. Fujiwara, T. Shin-ike, A. Ogawa, *Inorg. Chem.* **2010**, *49*, 7220-7222.
- <sup>110</sup> a) Y. Makita, K. Sugimoto, K. Furuyoshi, K. Ikeda, S.-I. Fujiwara, T. Shin-ike, A. Ogawa, *Supramol. Chem.* **2011**, *23*, 269-272 ; b) Y. Makita, K. Ikeda, K. Sugimoto, T. Fujita, T. Danno, K. Bobuatong, M. Ehara, S.-I. Fujiwara, A. Ogawa, *J. Organomet. Chem.* **2012**, *706-707*, 26-29.
- <sup>111</sup> a) G. Izzet, X. Zeng, D. Over, M. Giorgi, I. Jabin, Y. Le Mest, O. Reinaud, *Inorg. Chem.* **2007**, *46*, 375-377 ; b) N. Le Poul, B. Douziech, J. Zeitouny, G. Thiabaud, H. Colas, F.

- Conan, N. Cosquer, I. Jabin, C. Lagrost, P. Hapiot, O. Reinaud, Y. Le Mest, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 17800-17807.
- <sup>112</sup> U. Darbost, M.-N. Rager, S. Petit, I. Jabin, O. Reinaud, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8517-8525.
- <sup>113</sup> CIS signifie "Complexation Induced Shift" c'est-à-dire la modification du déplacement chimique des protons de l'invité induit par sa complexation.
- <sup>114</sup> D et A signifient respectivement des groupes donneurs et accepteurs de liaisons hydrogène.
- <sup>115</sup> a) U. Darbost, X. Zeng, M.-N. Rager, M. Giorgi, I. Jabin, O. Reinaud, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2004**, 4371-4374 ; b) G. Izzet, B. Douziech, T. Prangé, A. Tomas, I. Jabin, Y. Le Mest, O. Reinaud, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2005**, *102*, 6831-6836 ; c) G. Izzet, J. Zeitouny, H. Akdas-Killig, Y. Frapart, S. Ménage, B. Douziech, I. Jabin, Y. Le Mest, O. Reinaud, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 9514-9523.
- <sup>116</sup> S. Le Gac, I. Jabin, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 548-557.
- <sup>117</sup> Pour une revue récente sur la formation de liaisons amide, voir : C. A. Montalbetti, V. Falque, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 10827-10852.
- <sup>118</sup> Pour des revues sur les agents de couplage peptidique, voir: a) S.-Y. Han, Y.-A. Kim, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 2447-2467 ; b) A. El-Faham, F. Albericio, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 6557-6602 ; c) T. I. Al-Warhi, H. M. A. Al-Hazimi, A. El-Faham, *J. Saudi Chem. Soc.* **2012**, *16*, 97-116.
- <sup>119</sup> *O*-(1*H*-benzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tétraméthyluronium hexafluorophosphate. Voir : V. Dourtoglou, J.-C. Ziegler, B. Gross, *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 1269-1272 ; I. Abdelmoty, F. Albericio, L. A. Carpino, B. M. Foxman, S. A. Kates, *Lett. Pept. Sci.* **1994**, *1*, 57-67.
- <sup>120</sup> Benzotriazol-1-yl-oxy-tris-pyrrolidino-phosphonium hexafluorophosphate. Voir : J. Coste, D. Le-Nguyen, B. Castro, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 205-208.
- <sup>121</sup> Ceci a été démontré via une expérience RMN 2D NOESY.
- <sup>122</sup> Cette constante a été calculée à 263 K et définie selon  $K = [\text{B5} \supset \text{Imi}] / [\text{B5}] \times [\text{Imi}]$ . L'erreur est estimée à  $\pm 15$  %.
- <sup>123</sup> Ces protons subissent un déplacement vers les champs faibles d'environ 1,1 ppm après l'*endo*-complexation de l'Imi, ce qui est en accord avec leur implication dans l'établissement de liaisons H (Figure 2.3).
- <sup>124</sup> S. Le Gac, J. Marrot, O. Reinaud, I. Jabin, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 3123-3126.
- <sup>125</sup> Cette constante a été calculée à 263 K et définie selon  $K = [\text{B5} \supset \text{Pyro}] / [\text{B5}] \times [\text{Pyro}]$ . L'erreur est estimée à  $\pm 15$  %.
- <sup>126</sup> Pour la préparation de ce composé, voir : S. Cortes, H. Kohn, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 2246-2254.

- <sup>127</sup> Pour les deux seuls autres exemples de reconnaissance énantiosélective intra-cavité avec des calix[6]arènes, voir : U. Darbost, X. Zeng, M. Giorgi, I. Jabin, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 10552-10560. E. Garrier, S. Le Gac, I. Jabin, *Tetrahedron: Asymm.* **2005**, *16*, 3767-3771.
- <sup>128</sup> T. R. Krishna, S. Jain, U. S. Tatu, N. Jayaraman, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 4281-4288.
- <sup>129</sup> M. Ménand, I. Jabin, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 673-676.
- <sup>130</sup> Ce composé était disponible au Laboratoire. Pour sa synthèse, voir : a) A. Mattiuzzi, *Thèse de doctorat* **2012**, Université Libre de Bruxelles ; b) Z. P. Demko, K. B. Sharpless, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 4091-4094. Pour la caractérisation de ce composé, voir : B. Carboni, M. Vaultier, R. Carrié, *Tetrahedron* **1987**, *43*, 1799-1810.
- <sup>131</sup> *O*-(1*H*-benzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tétraméthyluronium tétrafluoroborate ; ce composé diffère de l'HBTU par la nature de son contre-ion. Au cours de travaux précédents, il avait été montré que le contre-ion n'avait pas d'influence sur la réaction de macrocyclisation.
- <sup>132</sup> Pour la synthèse de ce composé, voir : S. Le Gac, *Thèse de doctorat* **2006**, Université du Havre.
- <sup>133</sup> J. C. Adrian Jr., C. S. Wilcox, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 678-680.
- <sup>134</sup> U. Darbost, M.-N. Rager, S. Petit, I. Jabin, O. Reinaud, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8517-8525.
- <sup>135</sup> Ces cristaux ont été obtenus et étudiés à l'Université de Jyväskylä (Finlande) par l'équipe du Pr. K. Rissanen.
- <sup>136</sup> Pour plus de détails, voir la partie expérimentale.
- <sup>137</sup> Les modélisations ont été réalisées à l'Université de Namur (FUNDP, Belgique) par l'équipe du Pr. J. Wouters.
- <sup>138</sup> X. Zeng, D. Coquière, A. Alenda, E. Garrier, T. Prangé, Y. Li, O. Reinaud, I. Jabin, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 6393-6402.
- <sup>139</sup> U. Darbost, M. Giorgi, N. Hucher, I. Jabin, O. Reinaud, *Supramol. Chem.* **2005**, *17*, 243-250.
- <sup>140</sup> U. Darbost, O. Sénèque, Y. Li, G. Bertho, J. Marrot, M.-N. Rager, O. Reinaud, I. Jabin, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 2078-2088.
- <sup>141</sup> D. Coquière, S. Le Gac, U. Darbost, O. Sénèque, I. Jabin, O. Reinaud, *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 2485-2500.
- <sup>142</sup> Cette constante a été calculée à 243 K et définie selon  $K = [5 \supset F^-] / [5] \times [F^-]$ .
- <sup>143</sup> a) C. J. Woods, S. Camiolo, M. E. Light, S. J. Coles, M. B. Hursthouse, M. A. King, P. A. Gale, J. W. Essex, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 8644-8652 ; b) I. Ibon Alkorta, J. Elgueroa, G. S. Denisov, *Magn. Reson. Chem.* **2008**, *46*, 599-624.
- <sup>144</sup> H. Sun, S. G. DiMagno, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 2050-2051.
- <sup>145</sup> R. K. Sharma, J. L. Fry, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 2112-2114.
- <sup>146</sup> X.-F. Shang, X.-F. Xu, H. Lin, J. Shao, H.-K. Lin, *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* **2007**, *58*, 275-281.

- <sup>147</sup> M. Goursaud, P. De Bernardin, A. Dalla Cort, K. Bartik, G. Bruylants, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 3570-3574.
- <sup>148</sup> Pour des exemples d'interactions  $\text{CH}^{\cdots}\text{Cl}^{\cdots}$  or  $\text{CH}^{\cdots}\text{F}^{\cdots}$ , voir : a) R. Taylor, O. Kennard, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 5063-5070 ; b) Y. Li, A. H. Flood, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 2649-2652.
- <sup>149</sup> Cette constante a été calculée à 298 K et définie selon  $\beta_2 = [\text{B7} \supset \text{PrNH}_3^+ \text{F}^-] / [\text{B7}] \times [\text{PrNH}_3^+] \times [\text{F}^-]$ . L'erreur est estimée à  $\pm 15\%$ .
- <sup>150</sup> Dopa signifie 3,4-O-diméthyl-dopamine et Trypt signifie tryptamine.
- <sup>151</sup> BARF signifie tétrakis[3,5-bis(trifluorométhyl)phényl]borate.
- <sup>152</sup> Cette constante a été calculée à 298 K et définie selon  $K > [\text{6} \supset \text{TMA}^+] / [\text{6}] \times [\text{TMA}^+]$ . L'erreur est estimée à  $\pm 15\%$ .
- <sup>153</sup> S. Camiolo, P. A. Gale, *Chem. Commun.* **2000**, 1129-1130.
- <sup>154</sup> a) V. Balland, C. Hureau, A. M. Cusano, Y. Liu, T. Tron, B. Limoges, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 7186-7192 ; b) T. André, A. Reichel, K.-H. Wiesmüller, R. Tampé, J. Piehler, R. Brock, *Chem. Bio. Chem.* **2009**, *10*, 1878-1887 ; c) R. A. Graff, T. M. Swanson, M. S. Strano, *Chem. Mater.* **2008**, *20*, 1824-1829
- <sup>155</sup> M. Brellier, B. Barlaam, C. Mioskowski, R. Baati, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 12689-12701.
- <sup>156</sup> Y. Takafugi, J.-I. Jo, Y. Tabata, *J. Biomater. Sci. Polym. Ed.* **2011**, 1179-1195.
- <sup>157</sup> S. Le Gac, J. Marrot, I. Jabin, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 3316-3322.
- <sup>158</sup> N. J. Wolf, E. M. Georgiev, A. T. Yordanov, B. R. Whittlesey, H. F. Koch, D. M. Roundhill, *Polyhedron* **1999**, *18*, 885-896.
- <sup>159</sup> F. Arnaud-Neu, E. M. Collins, M. Deasy, G. Ferguson, S. J. Harris, B. Kaitner, A. J. Lough, M. A. McKervey, E. Marques, B. L. Ruhl, M. J. Schwing-Weill, E. M. Seward, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8681-8691.
- <sup>160</sup> Les sels de perchlorate sont potentiellement explosifs.
- <sup>161</sup> Pour une référence décrivant l'utilisation de  $\text{TfN}_3$ , voir : R. B. Yan, Y. Wu, L.-H. Zhang, X.-S. Ye, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 8993-8995.
- <sup>162</sup> a) M. E. Biffin, J. Miller, D. B. Paul, *The chemistry of the azido group* **1971**, John Wiley & Sons, Ltd, Chap 2 ; b) S. Bräse, K. Banert, *Organic Azides, Syntheses and Applications* **2010**, John Wiley & Sons, Ltd.
- <sup>163</sup> Constante d'association minorée définie selon  $K > ([(\text{S})\text{-8} \supset \text{Imi}]) / ([(\text{S})\text{-8}] \times [\text{Imi}])$  où la concentration en  $(\text{S})\text{-8} \supset \text{Imi}$  est estimée à 95 % et celle de  $(\text{S})\text{-8}$  à 5 %.
- <sup>164</sup> Constante d'association minorée définie selon  $K > ([\text{15} \supset \text{Imi}]) / ([\text{15}] \times [\text{Imi}])$  où la concentration en  $\text{15} \supset \text{Imi}$  est estimée à 95 % et celle de  $\text{15}$  à 5 %.
- <sup>165</sup> Constante d'association minorée définie selon  $K > ([(\text{S})\text{-8} \supset \text{F}^-]) / ([(\text{S})\text{-8}] \times [\text{F}^-])$  où la concentration en  $(\text{S})\text{-8} \supset \text{F}^-$  est estimée à 90 % et celle de  $(\text{S})\text{-8}$  à 10 %.
- <sup>166</sup> G. Caldwell, E. W. Neuse, A. G. Perlwitz, *J. Appl. Polym. Sci.* **1997**, *66*, 911-919.

- <sup>167</sup> Y. Pan, W. T. Ford, *Macromolecules* **2000**, *33*, 3731-3738.
- <sup>168</sup> Cette constante a été calculée à 298 K et définie selon  $K = [\mathbf{19} \supset \mathbf{Imi}] / [\mathbf{19}] \times [\mathbf{Imi}]$ .
- <sup>169</sup> Cette constante a été calculée à 298 K et définie selon  $K = [\mathbf{19} \supset \mathbf{Imi}] / [\mathbf{19}] \times [\mathbf{Imi}]$ .
- <sup>170</sup> E. R. Burkhardt, K. Matos, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2617-2650.
- <sup>171</sup> N. M. Yoon, H. C. Brown, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 2927-2938.
- <sup>172</sup> J. C. Amedio Jr., P. J. Bernard, M. Fountain, G. Van Wagenen JR., *Synth. Commun.* **1999**, *29*, 2377-2391.
- <sup>173</sup> J. J. P. Stewart, *J. Mol. Mod.* **2007**, *13*, 1173-1213.
- <sup>174</sup> For reviews on the determination of association constants, see: a) K. Hirose, *J. Incl. Phenom. Macro.* **2001**, *39*, 193-209 ; b) P. Thordarson, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 1305-1323.

## **Chapitre VIII : Annexes**

Pour l'instant, ce travail a fait l'objet de deux publications :

- *"An Allosteric Heteroditopic Receptor for Neutral Guests and Contact Ion Pairs with a Remarkable Selectivity for Ammonium Fluoride Salts"*  
A. Lascaux, S. Le Gac, J. Wouters, M. Luhmer, I. Jabin, *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 4607-4616.
- *"Second Generation Calix[6]trenamides: Highly Selective Graftable Receptors for Neutral Guests and Contact Ion Pairs"*  
A. Lascaux, G. Delahousse, J. Ghostin, J.-P. Bouillon, I. Jabin, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 5272-5278.

# An allosteric heteroditopic receptor for neutral guests and contact ion pairs with a remarkable selectivity for ammonium fluoride salts†

Angélique Lascaux,<sup>a</sup> Stéphane Le Gac,<sup>b</sup> Johan Wouters,<sup>c</sup> Michel Luhmer<sup>d</sup> and Ivan Jabin<sup>\*a</sup>

Received 4th June 2010, Accepted 30th June 2010

DOI: 10.1039/c0ob00211a

Two novel calix[6]cryptamides bearing a tren-based cap have been synthesized and their host–guest properties have been investigated by <sup>1</sup>H and <sup>19</sup>F NMR spectroscopy. One of them behaves as a remarkable heteroditopic receptor toward either polar neutral guests, anions or contact ion pairs. It has been shown that only F<sup>-</sup> can be encapsulated into the tris-amido cap of this host. Moreover, the fluoride anion acts as an allosteric activator by favoring the inclusion of ammonium ions into the calixarene cavity. The ammonium fluoride salts are bound as contact ion pairs and, remarkably, the calix[6]cryptamide host is reluctant to other ammonium salts. To our knowledge, such a highly cooperative and selective process toward contact ammonium fluoride salts is unique in the literature. Allosteric regulation of all the host–guest systems can also be achieved through protonation of the aza-cap. Indeed, guest release can be triggered by addition of various acids. In comparison to related calixarene-based receptors, all these unique properties are due to the smallness and the higher preorganization of the binding site provided by the convergent hydrogen bond donor groups of the tris-amido cap.

## 1 Introduction

The design of new multitopic receptors capable of binding target species with a high selectivity is an important goal in supramolecular chemistry.<sup>1</sup> Indeed, the simultaneous binding of multiple guests with an allosteric regulation of the recognition processes is a key issue for the construction of sophisticated devices.<sup>2</sup> A biomimetic approach for the elaboration of multitopic receptors consists of using bowl-shaped macrocycles displaying a hydrophobic cavity associated to a polyfunctional subunit that can recognize particular guests through specific interactions. The tripodal tris(2-aminoethyl)amine (tren) provides an attractive platform for the elaboration of such subunits. Thus, tren-based receptors displaying either cyclotrimeric (CTV),<sup>3</sup> aza-calixarene<sup>4</sup> or calixarene<sup>5</sup> scaffolds have been notably described and some of them have shown interesting host–guest properties toward either anions<sup>6,7a</sup> or neutral guests.<sup>6</sup> Besides, since the seminal work of Lehn,<sup>7</sup> many examples of aza-cryptands<sup>8</sup> or acyclic receptors<sup>9</sup> containing a tren moiety have been reported. In particular, polyamido tren-based cryptands have been used for the selective recognition of anions<sup>10</sup> and especially fluoride.<sup>11</sup> One interesting feature of the tren-based receptors is the possibility of controlling their binding properties through the protonation of the tertiary amino group. This acid–

base control can be notably exploited for the construction of switchable systems.<sup>12</sup>

In this context, we have previously described molecular receptors consisting of a *p*-*t*Bu-calix[6]arene framework constrained in a cone conformation by an aza-cryptand cap.<sup>5c,5d,13</sup> The grid-like nitrogenous cap closes the receptacle at the narrow rim, leaving a single entrance controlled by the flexible *t*Bu door. One of them, calix[6]crypturea (Fig. 1),<sup>14</sup> behaves as an heteroditopic receptor that exhibits unique host–guest properties toward polar neutral molecules, anions<sup>15,16</sup> or contact organic ion pairs.<sup>17,18</sup> It has been shown that these versatile host properties can be allosterically controlled by protonation of the capping tren moiety and sophisticated three-way supramolecular switches based on the interconversion of host–guest systems have been reported. Replacing the crypturea cap by a cryptamide moiety led to the so-called calix[6]cryptamides (as a representative example, see calix[6]CTVamide depicted Fig. 1), also able to complex neutral guests or contact organic ion pairs in a cooperative way.<sup>19,20</sup> The

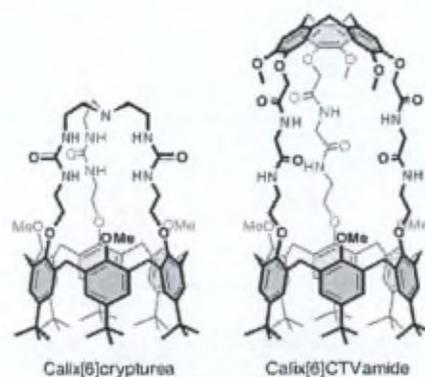


Fig. 1 Calix[6]crypturea and calix[6]CTVamide.

<sup>a</sup>Laboratoire de Chimie Organique, Université Libre de Bruxelles (U.L.B.), Av. F. D. Roosevelt 50, CP160/06, B-1050 Brussels, Belgium. E-mail: ijabin@ulb.ac.be; Fax: (+) 32-2-650-27-98; Tel: (+) 32-2-650-35-37

<sup>b</sup>Sciences Chimiques de Rennes, UMR CNRS 6226, Université de Rennes 1, 263 avenue du Général Leclerc - CS 74205, 35042 Rennes Cedex, France

<sup>c</sup>Département de Chimie, Université de Namur (FUNDP), Rue de Bruxelles 61, B5-5000 Namur, Belgium

<sup>d</sup>Laboratoire de Résonance Magnétique Nucléaire Haute Résolution, Université Libre de Bruxelles (U.L.B.), Av. F. D. Roosevelt 50, CP160/08, B-1050 Brussels, Belgium

† Electronic supplementary information (ESI) available: NMR and ESI-MS spectra. See DOI: 10.1039/c0ob00211a

remarkable properties of these two families of receptors are due to the combination in close proximity of two different binding sites, *i.e.* a tris-ureido or tris-amido cap that offers convergent hydrogen bond donor sites and a hydrophobic cavity suitable for the inclusion of organic guests.

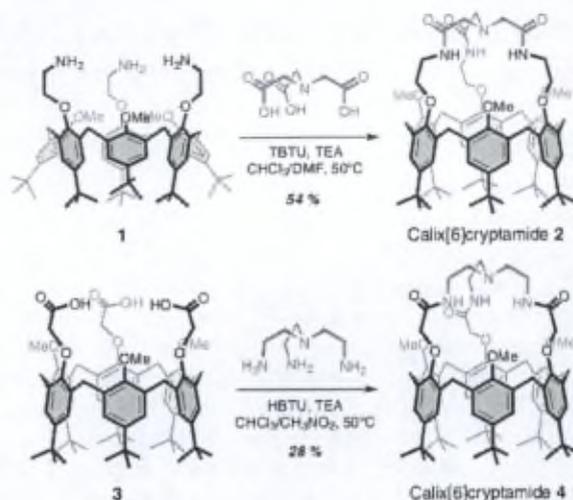
In the course of designing readily available calixarene-based receptors whose host properties can be allosterically controlled by external stimuli,<sup>21</sup> calix[6]arenes bearing a more rigid and smaller tris-amido tren moiety have been envisaged. Indeed, thanks to the higher preorganization of their binding site, such heteroditopic receptors were expected to possess reinforced and more selective recognition properties than the parent receptors.

Herein, we describe the straightforward syntheses and unique host-guest properties of two novel calix[6]cryptamides (*i.e.* **2** and **4**) that differ by the position of the carbonyl group on the tren-based cap.

## 2 Results and discussion

### 2.1 Syntheses and NMR conformational analysis of calix[6]cryptamides **2** and **4**

Both calix[6]cryptamides **2** and **4** were synthesized through [1 + 1] macrocyclization reactions between tris-carboxylic acids and tris-amines (Scheme 1). The known  $C_{3v}$  symmetrical calixarene subunits (*i.e.* **1** and **3**)<sup>22</sup> were obtained in a few steps from 1,3,5-tris-methoxycalix[6]arene and the macrocyclization reactions were performed under conditions which were reported as optimal for the synthesis of various closely related calix[6]cryptamides.<sup>19</sup> Thus, calix[6]tris-amine **1** and calix[6]tris-acid **3** were reacted respectively with nitrilotriacetic acid and tris-(2-aminoethyl)amine (tren) in the presence of an excess of coupling agent (HBTU or TBTU) and TEA at 50 °C. The reactions were monitored by <sup>1</sup>H NMR spectroscopy and the obtained calix[6]cryptamides were purified



Scheme 1 Syntheses of calix[6]cryptamides **2** and **4**.

by flash chromatography (FC). While calix[6]cryptamide **2** was isolated in 54% yield, calix[6]cryptamide **4** was only obtained in moderate yield (*i.e.* 28%).

Calix[6]cryptamides **2** and **4** were characterized by <sup>1</sup>H NMR spectroscopy in CDCl<sub>3</sub> at 298 K and all the signals were assigned through 2D NMR analyses. Both compounds display  $C_{3v}$  symmetrical patterns characteristic of averaged straight cone conformations ( $\Delta\delta_{\text{in}} < 0.26 \text{ ppm}^{2c}$ ) (see Fig. 2a for the <sup>1</sup>H NMR spectrum of **2**). In both cases, the average chemical shift of the three methoxy groups ( $\delta_{\text{OMe}} = 2.96$  and 3.15 ppm for **2** and **4**, respectively) may result from the self-inclusion of one of these groups.<sup>14</sup> In contrast with **4**, the chemical shifts of most of the signals of calix[6]cryptamide **2** were found to be slightly dependent on the amount of residual water. In particular, progressive upfield

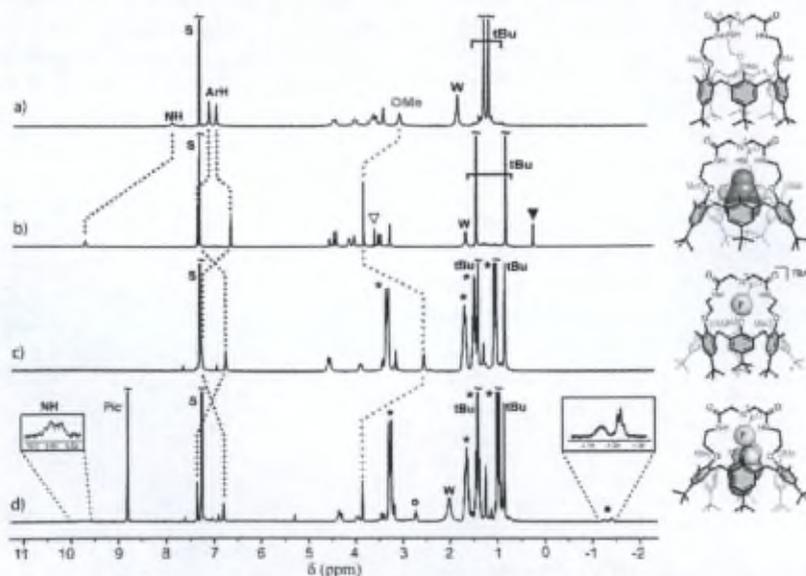


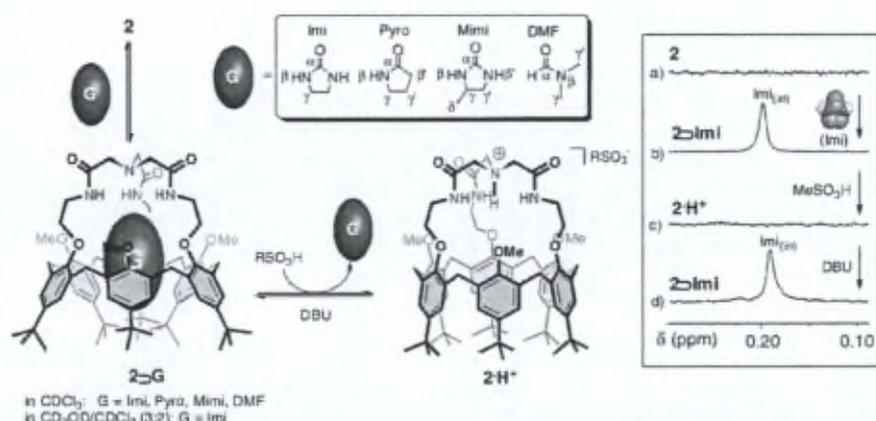
Fig. 2 <sup>1</sup>H NMR spectra (300 MHz, 298 K) of (a) **2** in CDCl<sub>3</sub>; (b) **2** + Imi in CDCl<sub>3</sub> obtained after addition of 1.25 equiv. of Imi to **2**; (c) **2** + F<sup>-</sup> in CDCl<sub>3</sub> obtained after addition of 7.1 equiv. of TBA<sup>+</sup>F<sup>-</sup> to **2**; (d) **2** + PrNH<sub>3</sub><sup>+</sup>F<sup>-</sup> in CDCl<sub>3</sub> obtained after addition of 4 equiv. of both PrNH<sub>3</sub><sup>+</sup>F<sup>-</sup> and TBA<sup>+</sup>F<sup>-</sup> to **2**. ▽: free Imi; ▼: Imi included; \*: TBA<sup>+</sup>; ○: free PrNH<sub>3</sub><sup>+</sup>; ●: PrNH<sub>3</sub><sup>+</sup> included. W: water; S: residual solvent.

shift of the OMe as well as downfield shift of the NH signals were observed upon the addition of traces of water. Similar shifts were obtained by lowering the temperature from 308 K to 263 K ( $\Delta\delta_{\text{NH}} = 0.63$  ppm).<sup>23,24</sup> Similarly to what was observed with the parent calix[6]crypturea, these data indicate that **2**, in apolar solvents such as  $\text{CDCl}_3$ , is able to weakly bind water through H-bonding interactions at the level of its cryptamide cap. When the spectra were recorded in  $\text{CD}_3\text{CN}/\text{CDCl}_3$  (1:2),<sup>25</sup> more flattened averaged cone conformations as well as a downfield shift of the OMe signals were observed in both cases ( $\delta_{\text{OMe}} = 3.60$  and 3.51 ppm for **2** and **4**, respectively).<sup>23</sup> These conformational changes are due to the complexation of  $\text{CD}_3\text{CN}$  inside the cavity with a fast host-guest exchange on the NMR time scale (*vide infra*). In contrast, in the presence of a protic solvent (*i.e.*  $\text{CD}_3\text{OD}/\text{CDCl}_3$ ; 3:2), calix[6]cryptamide **2** adopts a flattened cone conformation with the hydrophobic cavity filled by the introverted OMe groups ( $\delta_{\text{OMe}} = 2.53$  ppm).<sup>23</sup> Finally, the protonated derivatives **2-H<sup>+</sup>** and **4-H<sup>+</sup>** were obtained quantitatively after the addition of  $\text{MeSO}_3\text{H}$  (>1 equiv.) to a solution of **2** or **4** in  $\text{CDCl}_3$ . The protonation of the bridging tertiary amine was clearly apparent through the strong chemical shift of the  $\text{NCH}_2$  protons.<sup>23</sup> In contrast with **4**, when TFA or PTSA were used for the protonation of **2**, different  $C_{3v}$  symmetrical NMR patterns were obtained in each case, notably at the level of the ArH and OMe signals. Also, the NMR spectrum of **2** remained quasi-unchanged upon the addition of a large excess (*ca.* 20 equiv.) of picric acid ( $\text{PicH}$ ).<sup>26</sup> Thus, in contrast with **4** or related calix[6]arene receptors,<sup>6b,14</sup> the protonation of **2** in an apolar solvent such as  $\text{CDCl}_3$  is highly dependent on the strength of the resulting *exo*-interaction between **2-H<sup>+</sup>** and its tightly associated counteranion, the protonation being extremely difficult with the low coordinating picrate anion. It may be rationalized by the establishment of a stable five-membered intramolecular hydrogen-bonded ring between  $\text{NH}^+$  and an introverted carbonyl group, the anion being recognized by the resulting NH amido group directed toward the outside of the tris-amido cap.

## 2.2 Neutral molecule recognition

First, the host properties of calix[6]cryptamide **2** toward polar neutral guests (G) were investigated at 298 K by NMR spec-

troscopy in  $\text{CDCl}_3$ . While host **2** was reluctant to small alcohols (*i.e.* MeOH, EtOH) or amines (*i.e.*  $\text{PrNH}_2$ ), the inclusion of ureas and amides such as imidazolidin-2-one (Imi), pyrrolidin-2-one (Pyro), ( $\pm$ )-4-methylimidazolidin-2-one (Mimi)<sup>27</sup> and DMF was observed (Scheme 2, Fig. 2b for **2Imi**). In all cases, the host-guest exchanges are slow on the NMR time scale and integration of the high-field signals corresponding to the included guest indicate a 1:1 host-guest stoichiometry. The complexes **2G** display  $C_{3v}$  symmetrical flattened cone conformation with the OMe groups expelled from the cavity ( $\delta_{\text{OMe}} > 3.76$  ppm) and the complexation-induced shifts (CISs) indicate a positioning of the guest in the heart of the cavity (Table 1). Impressive downfield shifts of the NH protons of the cryptamide cap were observed upon complexation ( $\Delta\delta_{\text{NH}} > 1.4$  ppm), suggesting strong hydrogen bonding interactions with the carbonyl oxygen atom of the guest. All these NMR data show that, similarly to the parent receptors (Fig. 1), host **2** can selectively bind polar neutral guests that can interact through hydrogen bonding interactions with the NH groups of the cap as well as through CH- $\pi$  interactions with the aromatic walls of the host. One can note that, in the case of the chiral complex **2Mimi**, the NMR pattern of the  $\text{ArH}_{\text{amide}}$  and  $\text{ArCH}_x$  protons strongly suggests that these diastereotopic protons are in close proximity to the chiral center of the guest.<sup>23</sup> In the case of Imi, the association constant  $K_a$  was estimated to be  $>1 \times 10^5 \text{ M}^{-1}$ . In addition, a  $^1\text{H}$  NMR competitive binding experiment showed that the relative affinity of Imi toward host **2** is from one to three orders of magnitude higher than the other ones (Table 1). Such a high selectivity for Imi has been already described with closely related calix[6]arene based systems and has been rationalized thanks to an X-ray structure which revealed a four H bonding recognition process.<sup>28</sup> This efficient mode of recognition has been confirmed with an optimized structure of **2Imi** obtained through computer modeling (Fig. 3, top left).<sup>29</sup> The position of the guest and the conformation of calix[6]cryptamide **2** obtained after energy minimization are highly compatible with what was observed in solution by NMR spectroscopy. As mentioned above, it was also possible to detect a weak complexation of  $\text{CH}_3\text{CN}$  through its progressive addition to **2** in  $\text{CDCl}_3$  (Table 1).<sup>30</sup> To our delight, neutral host **2** was also capable of binding Imi even in the presence of a large amount of  $\text{CD}_3\text{OD}$  (*i.e.*  $\text{CD}_3\text{OD}/\text{CDCl}_3$ ;

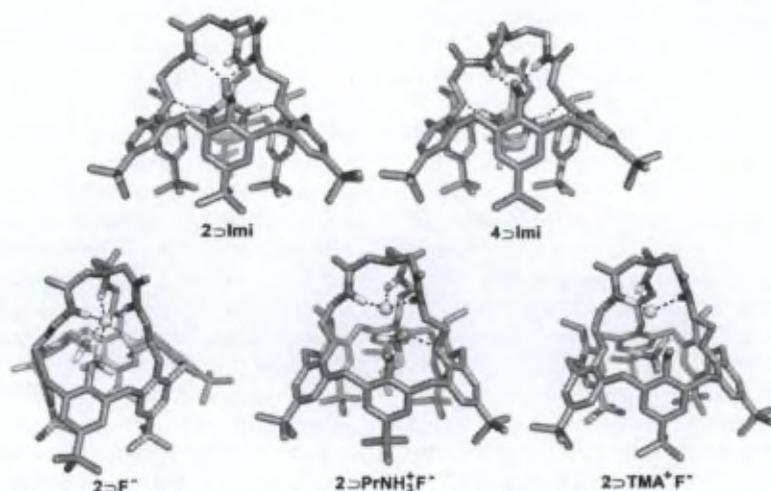


**Scheme 2** Host-guest properties of calix[6]cryptamide **2** toward neutral guests and reversible acid-triggered release of these guests. Inset: high-field region of the  $^1\text{H}$  NMR spectra ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz, 298 K) of a) **2**; b) +IMI (1.25 equiv.); c) + $\text{MeSO}_3\text{H}$  (6.2 equiv.); d) +DBU (26 equiv.).

**Table 1** <sup>1</sup>H NMR complexation-induced shifts (CISs), relative affinities ( $K_{G/DMF}$ ) and association constant ( $K_a$ ) of the neutral guests (G) in the case of **2**⊃G

<b>2</b> ⊃G in CDCl <sub>3</sub>		CIS (ppm) <sup>a</sup>			<b>2</b> ⊃G in CD <sub>3</sub> OD/CDCl <sub>3</sub> 3:2	
Guest	$K_{G/DMF}$ <sup>b</sup>	β	γ	δ	$K_a/M^{-1}$ <sup>c</sup>	CIS (ppm) <sup>d</sup>
Imi	1070 <sup>e</sup>	+0.06	-3.35	—	430	-3.24 (H <sub>γ</sub> )
Pyro	63	-1.00 (H <sub>β</sub> )	-3.54 (H <sub>γ</sub> ) -3.19 (H <sub>γ</sub> )	—	nd <sup>f</sup>	nd <sup>f</sup>
Mimi	5	+0.10 <sup>g</sup>	-3.40 <sup>g</sup>	-2.94	nd <sup>f</sup>	nd <sup>f</sup>
DMF	1	—	-2.93 <sup>g</sup>	—	nd <sup>f</sup>	nd <sup>f</sup>
MeCN	0.04 <sup>f</sup>	-3.13 <sup>f</sup>	—	—	nd <sup>f</sup>	nd <sup>f</sup>

<sup>a</sup> Relative affinity determined at 298 K and defined as  $([G_{in}] \times [DMF_{free}]) / ([G_{free}] \times [DMF_{in}])$  where the subscript "in" stands for "included". Errors estimated ±15%. <sup>b</sup> CIS measured at 298 K and defined as  $\Delta\delta = \delta(\text{complexed G}) - \delta(\text{free G})$ . The β, γ and δ positions are defined in Scheme 2. <sup>c</sup>  $K_a$  was determined at 298 K by integration of the different species in equilibrium.  $K_a$  is defined as:  $K_a = [I \cdot G] / ([I] \times [G])$ . Error estimated ±15%. <sup>d</sup> Determined through a competitive experiment with Pyro. <sup>e</sup> Not detected. <sup>f</sup> Average value of the different signals (H<sub>β</sub> and H<sub>β'</sub> or H<sub>γ</sub> and H<sub>γ'</sub>). <sup>g</sup> Determined at 253 K.

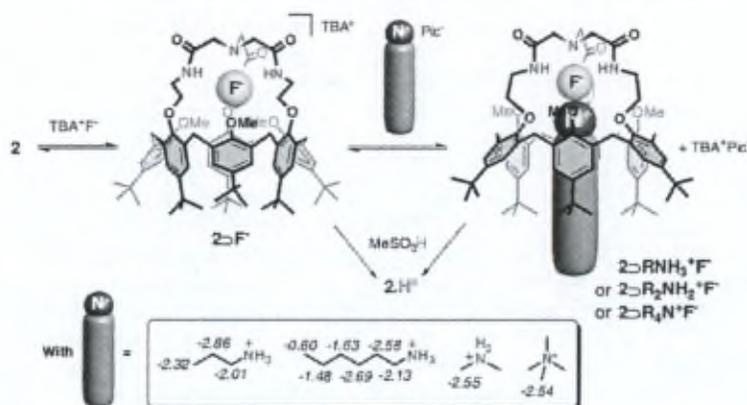


**Fig. 3** Energy minimized structures of **2**⊃Imi (top left), **4**⊃Imi (top right), **2**⊃F<sup>-</sup> (bottom left), **2**⊃PrNH<sub>3</sub><sup>+</sup>F<sup>-</sup> (bottom middle) and **2**⊃TMA<sup>+</sup>F<sup>-</sup> (bottom right). Most of the hydrogen atoms are omitted for clarity. Selected distances (Å) for **2**⊃Imi: N(host)-O(Imi): 2.84 and 2.86; N(Imi)-O(host): 2.80 and 2.82. For **4**⊃Imi: N(host)-O(Imi): 2.95 and 2.98; N(Imi)-O(host): 2.77 and 2.81. For **2**⊃F<sup>-</sup>: N(host)-F<sup>-</sup>: 2.89, 3.03 and 3.11; C(host)-F<sup>-</sup>: 2.98, 3.12 and 3.14. For **2**⊃PrNH<sub>3</sub><sup>+</sup>F<sup>-</sup>: N(host)-F<sup>-</sup>: 2.78, 2.80 and 2.99; N<sup>+</sup>(guest)-O(host): 2.96; N<sup>+</sup>(guest)-F<sup>-</sup>: 2.08. For **2**⊃TMA<sup>+</sup>F<sup>-</sup>: N(host)-F<sup>-</sup>: 2.77, 2.81 and 2.87; N<sup>+</sup>(guest)-F<sup>-</sup>: 3.28.

3:2).<sup>23</sup> The association constant ( $K_a = 430 M^{-1}$ ) is much higher than the one determined with the parent calix[6]crypturea under the same conditions (*i.e.*  $K_a = 10 M^{-1}$ ), highlighting the better complementarity between Imi and the more rigid tripodal cap of **2**. Interestingly, the progressive addition of MeSO<sub>3</sub>H or PTSA to the host-guest complexes **2**⊃G led solely to the formation of the protonated derivative **2**·H<sup>+</sup>, the exchange between the two calixarene species being slow on the NMR time scale (Scheme 2). Once **2**·H<sup>+</sup> was obtained quantitatively, it was possible to restore the complexes **2**⊃G through the further addition of a base, *i.e.* diaza(1,3)bicyclo[5.4.0]undecene (DBU) (see inset Scheme 2). This switching process shows that the complexation of neutral guests by **2** can be controlled by an external stimulus, *i.e.* the addition of acids or bases to the external medium. The reluctance of **2**·H<sup>+</sup> toward polar neutral guests is particularly unusual since, with all the closely related receptors, the protonation of the cap led to a significant enhancement of the recognition properties thanks to an additional charge-dipole interaction.<sup>6b,13,14</sup> A plausible

explanation may lie in the competing formation of the stable five-membered intramolecular hydrogen-bonded ring discussed above (*i.e.* between NH<sup>+</sup> and an introverted C=O) together with an exo-complexation of the MeSO<sub>3</sub><sup>-</sup> counteranion. On the basis of this interpretation, the NH<sup>+</sup> proton can be considered as an allosteric inhibitor that induces a conformational reorganization of the tris-amido recognition site into an insensitive form of the receptor.

In contrast with **2**, calix[6]cryptamide **4** displays poor recognition properties toward neutral guests. Indeed, only the complexation of Imi was observed in CDCl<sub>3</sub> with an extremely weak association constant ( $K_a < 10 M^{-1}$ , CIS<sub>CH<sub>2</sub></sub> = -3.18 ppm). In comparison to **2**⊃Imi, the energy minimized structure of **4**⊃Imi revealed that the cryptamide cap has to adopt a more distorted and flattened conformation in order to establish the hydrogen bonding interactions with the guest (Fig. 3, top right). As a result, the Imi molecule occupies a slightly different position in the cavity, closer to the bulky *t*Bu groups directed toward the C<sub>3</sub> axis. These conformational differences may explain the higher heat



**Scheme 3** Host-guest properties of calix[6]cryptamide **2** toward either fluoride or contact ion pairs and acid-triggered release of these guests. The reported values correspond to the  $^1\text{H}$  NMR CISs observed for the ammonium ions.

of formation obtained for  $4\supset\text{Imi}$  ( $-1755.5\text{ kJ mol}^{-1}$  vs.  $-1824.8\text{ kJ mol}^{-1}$  in the case of  $2\supset\text{Imi}$ ).

### 2.3 Anion recognition

In a second set of experiments, the aptitude of calix[6]cryptamides **2** and **4** to bind various anions ( $\text{X}^-$ ) in  $\text{CDCl}_3$  was investigated by NMR spectroscopy through the progressive addition of the corresponding tetra-*n*-butylammonium ( $\text{TBA}^+\text{X}^-$ ) salts. First, the NMR spectrum of **4** remained unchanged upon the addition of a large excess of either  $\text{F}^-$ ,  $\text{Cl}^-$  or  $\text{AcO}^-$ , confirming the poor binding properties of host **4**. In contrast, when TBA $^+$  salts of  $\text{F}^-$ ,  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{AcO}^-$ ,  $\text{MeSO}_3^-$  or  $\text{NO}_3^-$  were gradually added to a solution of **2**, a downfield shift of the  $\text{CH}_2\text{O}$ ,  $\text{CH}_2\text{NH}$  and amido protons as well as an upfield shift of the OMe signal were observed. In all cases, only one set of signals was apparent over the course of the titration, showing fast host-guest exchanges on the NMR time scale. Interestingly, the whole calixarene framework experiences a deep conformational change upon complexation of  $\text{X}^-$  since the *t*-Bu as well as the ArH signals interchange their position (Fig. 2c for  $2\supset\text{F}^-$ ). All these NMR data are compatible with (i) a binding of the anions at the level of the cryptamide cap through hydrogen bonding interactions with the amido groups, (ii) a concomitant induced fit process that involves the self-inclusion of the OMe groups (Scheme 3 for  $2\supset\text{F}^-$ ). However, strong differences were observed between fluoride and all the other tested anions (*i.e.*  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{AcO}^-$ ,  $\text{MeSO}_3^-$  and  $\text{NO}_3^-$ ):

(i) The association constants  $K_a$  were estimated through  $^1\text{H}$  NMR titrations by monitoring the CISs of appropriate signals of host **2**, *i.e.* signals displaying significant shifts upon complexation and no overlapping region.<sup>23,31</sup> Despite the low  $K_a$  in  $\text{CDCl}_3$  estimated in all cases, a high selectivity was observed for fluoride ( $K_a = \text{ca. } 300\text{ M}^{-1}$ ) in comparison to all the other anions tested ( $K_a < 25\text{ M}^{-1}$  in the case of  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{AcO}^-$ ,  $\text{MeSO}_3^-$  or  $\text{NO}_3^-$ ).<sup>22,33</sup>

(ii) ESI-MS competitive experiments showed a similar binding discrimination for fluoride. Indeed, injection of an equimolar mixture of **2** and five TBA $^+$  salts of anions (*i.e.*  $\text{F}^-$ ,  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{Br}^-$ ,  $\text{AcO}^-$  and  $\text{NO}_3^-$ ) in either  $\text{CHCl}_3$  or  $\text{CH}_3\text{CN}$  afforded quasi-exclusively the ion ( $m/z = 1299$ ) corresponding to  $[2 + \text{F}]^-$  besides  $[2 - \text{H}]^-$  and traces of other species.<sup>23</sup>

(iii) The signal of the amido NH protons became extremely broad over the course of the titration with  $\text{F}^-$ . However, the exchange process between **2** and  $2\supset\text{F}^-$  was found to be slow on the NMR time scale when the titration experiment was conducted at low  $T$  (243 K) ( $K_a = \text{ca. } 600\text{ M}^{-1}$ ) and, thus, an increasing broad signal corresponding to the amido NH protons was observed at 12.55 ppm.<sup>23</sup> This corresponds to a downfield shift ( $\Delta\delta_{\text{NH}} = 4.05\text{ ppm}$ ) which is much more pronounced than that observed for the other anions ( $\Delta\delta_{\text{NH}} < 0.79\text{ ppm}$ ). One can note that the apparent broadness of the NH signal can be due to a scalar coupling with the bound fluoride anion combined to a partial deuteration of the amido groups (*vide infra*). Such NH-F couplings have already been observed with other receptors devoted to fluoride complexation.<sup>34</sup>

Taken together, these results suggest a different mode of recognition for  $\text{F}^-$  in comparison to the other anions. Indeed, given the reduced size of the binding site formed by the three convergent NH amido groups, it seems that only the small fluoride anion can be accommodated within the cryptamide cap. All the other anions are likely recognized outside of the cap through H-bonding interactions with *a priori* only one amido group, explaining their low affinity for the receptor and the weak downfield shift of the NH amido protons. Besides, the *endo*-complexation of  $\text{F}^-$  vs. the *exo*-complexation of all the other anions was clearly confirmed by the results obtained in the case of the ion pairs (*vide infra*).

Interestingly, the energy-minimized structure of  $2\supset\text{F}^-$  shows an encapsulation of the anion inside a pocket delimited by the trisamido cap and the introverted methoxy groups (Fig. 3, bottom left). The average  $\text{N}_{(\text{amido})} \cdots \text{F}^-$  distance is 3.01 Å and the hydrogen atoms of the amido groups surround the fluoride with N-H  $\cdots$  F $^-$  angles ranging from 146.03° to 164.96°, indicating strong hydrogen bonding interactions. The calculated  $\text{C}_{(\text{OMe})} \cdots \text{F}^-$  distances may suggest that the methoxy groups participate in the anion stabilization through weak  $\text{CH} \cdots \text{F}^-$  interactions.<sup>25</sup> It is noteworthy that the binding of  $\text{F}^-$  was not observed in the presence of a large amount of protic solvent (*i.e.*  $\text{CD}_3\text{OD}/\text{CDCl}_3$ ; 3:2). Finally, while one might have expected a reinforcement of the anion coordination with a positively charged receptor, similar to what was obtained with neutral guests, a negative cooperativity was observed through the protonation of  $2\supset\text{F}^-$  with  $\text{MeSO}_3\text{H}$ . Indeed, it led to the release of the encapsulated fluoride anion and to the formation of  $2\cdot\text{H}^+$ .<sup>23</sup>

## 2.4 Ion pair recognition

The intra-cavity complexation of an ammonium ion simultaneously to the anion was then investigated by NMR spectroscopy in  $\text{CDCl}_3$ . First, the addition of an excess of  $\text{PrNH}_3^+$  associated to either a low-coordinating anion (*i.e.* picrate,  $\text{Pic}^-$ ), or to  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{AcO}^-$ ,  $\text{MeSO}_3^-$ ,  $\text{NO}_3^-$  or  $\text{SO}_4^{2-}$ , did not affect the NMR pattern of calix[6]cryptamide **2**.<sup>36</sup> However, the addition of  $\text{PrNH}_3^+\text{Pic}^-$  (4 equiv.) and  $\text{TBA}^+\text{F}^-$  (4 equiv.) gave rise to the quantitative formation of a new  $C_3$ , symmetrical species corresponding to  $2\text{PrNH}_3^+\text{F}^-$ . This ternary complex displays high-field signals corresponding to the inclusion of 1 equiv. of  $\text{PrNH}_3^+$  and a flattened cone conformation with the OMe groups pointing outside the cavity ( $\delta_{\text{OMe}} = 3.85$  ppm, Fig. 2d). Moreover, the significant high-field shift of the amido NH protons ( $\Delta\delta_{\text{NH}} = 1.30$  ppm) attests of the strong hydrogen bonding interactions with the fluoride. The energy-minimized structure of  $2\text{PrNH}_3^+\text{F}^-$  is depicted in Fig. 3 (bottom middle).<sup>37</sup> The very short distance between the fluoride and the charged nitrogen of the ammonium ion ( $d_{\text{N}^+\cdots\text{F}^-} = 2.08$  Å) confirms the presence of a strong electrostatic interaction at the level of the ion pair. The ammonium ion is further stabilized by the calixarene host through a combination of  $\text{CH}\cdots\pi$  interactions with the aromatic walls ( $d_{\text{C}\cdots\text{C}\pi} = \text{ca. } 3.8$  Å) and H-bonding interaction with a phenoxy oxygen. Such interactions between an ammonium ion and a calix[6]arene skeleton have already been observed on several XRD structures of related *endo*-complexes.<sup>13a,28</sup> Besides its strong interaction with the cation, as expected, the anion is coordinated to the convergent hydrogen bond-donor NH groups, the average  $\text{N}_{\text{umbro}}\cdots\text{F}^-$  distance being  $2.86$  Å.

Thus, similarly to the parent receptors, **2** can act as a heteroditopic receptor able to recognize a contact ion pair through a highly cooperative two-step binding process (Scheme 3). The cumulative formation constant  $\beta_2$  for the simultaneous complexation of  $\text{PrNH}_3^+$  and  $\text{F}^-$  was estimated to be  $>6.3 \times 10^5 \text{ M}^{-2}$ . Interestingly, the strong complexation of secondary and quaternary ammonium salts, *i.e.* dimethyl- and tetramethylammonium fluoride ( $\text{Me}_2\text{NH}_2^+\text{F}^-$  and  $\text{TMA}^+\text{F}^-$ , respectively), was also detected in  $\text{CDCl}_3$  ( $\beta_2 > 4.9 \times 10^4$  and  $3.2 \times 10^5 \text{ M}^{-2}$ , respectively).<sup>23</sup> In both cases, the  $^1\text{H}$  CISs indicate a deep inclusion of the ammonium ions inside the cavity (Scheme 3). The binding of the longer linear primary ammonium salt  $\text{HexNH}_3^+\text{F}^-$  was also clearly observed, the overall binding constant ( $\beta_2 = 1550 \text{ M}^{-2}$ ) being, however, lower than for  $\text{PrNH}_3^+\text{F}^-$ .<sup>23</sup> It is noteworthy that the inclusion of guests possessing an alkyl chain longer than propyl is generally precluded with *p-tBu*-calix[6]arene-based receptors since it leads to a steric clash with the introverted *tBu* groups that close the cavity of the host. In the case of  $2\text{HexNH}_3^+\text{F}^-$ , the conformational energy penalty resulting from the spreading of the *tBu* groups from the  $C_3$  axis is largely compensated by the strong electrostatic attraction that prevails at the level of the contact ion pair.<sup>38</sup> In contrast, the complexation of large primary ammonium fluoride salts derived from 3,4-*O*-dimethyldopamine or tryptamine was not observed even in the presence of a large excess of these compounds. Altogether, these results show that, similarly to the parent calix[6]crypturea, the recognition process is highly sensitive to the geometry of the ammonium ion, the calixarene cavity being selective for the smaller and most linear ones.

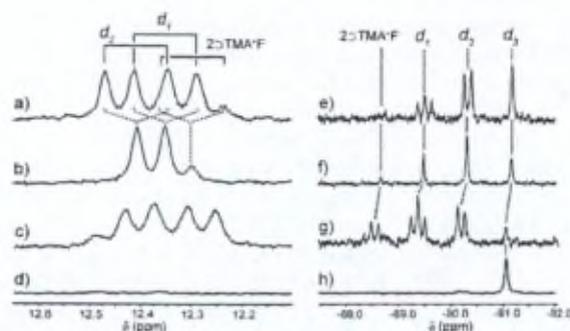
However, a major difference exists between host **2** and all the previously reported receptors since, in the case of **2**, the binding

of contact ion pairs can exclusively proceed with  $\text{F}^-$  as the anionic partner. Again, this remarkable selectivity is clearly due to the smallness of the binding site provided by the convergent NH groups of the cryptamide cap. Indeed, the tested ammonium ions can be accommodated into the cavity only if the highly energetically unfavorable dissociation of the ion pair is avoided, thus, if an anion is bound in close proximity at the level of the tris-amido cap. As shown above, only the small fluoride anion can be encapsulated inside the cap and thus can be at a suitable distance for the crucial electrostatic interaction with the ammonium ion. In other words, the fluoride acts as an allosteric activator that regulates the binding properties of the calixarene cavity.<sup>39</sup> To our knowledge, such selectivity for ammonium fluoride salts has no precedent in the literature.

In addition, similarly to what was obtained with  $\text{PrNH}_3^+\text{Pic}^-$  (*vide supra*), the intra-cavity binding of the ammonium ion was not detected with the picrate salts of  $\text{Me}_2\text{NH}_2^+$ ,  $\text{HexNH}_3^+$  and  $\text{TMA}^+$ . This shows that the complexation of these ammonium ions can not proceed with a low-coordinating anion such as picrate, thus confirming the cooperative two-step binding process depicted in Scheme 3.

Besides, it was observed that the amido NH protons of  $2\text{TMA}^+\text{F}^-$  resonate at a much higher chemical shift than the amido protons of the other ternary complexes ( $\delta_{\text{NH}} = 12.34$  ppm, 9.73 ppm, 10.50 ppm and *ca.* 9.79 ppm, for  $2\text{TMA}^+\text{F}^-$ ,  $2\text{PrNH}_3^+\text{F}^-$ ,  $2\text{HexNH}_3^+\text{F}^-$  and  $2\text{Me}_2\text{NH}_2^+\text{F}^-$ , respectively). This is compatible with stronger hydrogen bonding interactions with the fluoride anion in  $2\text{TMA}^+\text{F}^-$ , which in turn are likely to be due to a weaker contribution of the electrostatic interaction in the stabilization of the anion. Indeed, the distance between the fluoride anion and the charged nitrogen atom is expected to be larger with the quaternary  $\text{TMA}^+$  ion. This hypothesis was confirmed by an energy-minimized structure of  $2\text{TMA}^+\text{F}^-$  which shows a much longer  $d_{\text{N}^+\cdots\text{F}^-}$  distance of  $3.28$  Å (Fig. 3, bottom right).<sup>37</sup> In other words, the chemical shift experienced by the amido protons of the host upon complexation reflects the tightness of the ion pair.

Interestingly, complicated  $^1\text{H}$  NMR signal patterns were observed for the amido NH groups of the different ternary complexes. As a representative example, the amido NH region for the complex  $2\text{TMA}^+\text{F}^-$  is depicted in Fig. 4a. When the  $^1\text{H}$  NMR spectrum was recorded with  $^{19}\text{F}$  broad-band decoupling, a simpler pattern displaying three singlets of different intensities was obtained (Fig. 4b). Similarly, the  $^{19}\text{F}$  NMR spectrum of  $2\text{TMA}^+\text{F}^-$  shows a series of multiplets and one singlet around  $-90$  ppm (Fig. 4c) while, with  $^1\text{H}$  decoupling, four singlets were observed (Fig. 4f). These double resonance experiments reveal significant scalar couplings between the NH amido protons and the  $\text{F}^-$  anion of the ternary complexes, *i.e.*  $^3\text{J}$  scalar couplings across  $\text{N}\cdots\text{H}\cdots\text{F}^-$  hydrogen bonds, and thus provide further confirmation that the anion is located between these convergent NH groups. Besides, the complicated patterns observed for the NH amido groups ( $^1\text{H}$  NMR spectra) and for the  $\text{F}^-$  anion ( $^{19}\text{F}$  NMR spectra) in  $2\text{TMA}^+\text{F}^-$  can be clearly attributed to a deuteration of the exchangeable NH amido protons.<sup>40</sup> Such a deuteration process of amido-based receptors facilitated by fluoride has been already reported by Bowman-James *et al.*<sup>11</sup> Indeed,  $\text{F}^-$  is basic enough to deprotonate even weakly acidic solvents such as chloroform or DMSO. In our case, the different patterns fit with the presence of the expected complex  $2\text{TMA}^+\text{F}^-$  together with the three possible deuterated species



**Fig. 4** NMR spectra (298 K) of  $2\text{-TMA}^+\text{F}^-$  in  $\text{CDCl}_3$ : (a) amido NH region of the  $^1\text{H}$  NMR spectrum (400 MHz); (b) with  $^{19}\text{F}$  inverse-gated broad-band decoupling; (c) after addition of *ca.* 100 equiv. of MeOH; (d) after 16 h; (e)  $^{19}\text{F}$  NMR spectrum (376 MHz); (f) with  $^1\text{H}$  inverse-gated broad-band decoupling; (g) after addition of *ca.* 100 equiv. of MeOH; (h) after 16 h.  $d_1$ ,  $d_2$  and  $d_3$  refer to  $2\text{-TMA}^+\text{F}^-d_1$ ,  $2\text{-TMA}^+\text{F}^-d_2$  and  $2\text{-TMA}^+\text{F}^-d_3$ , respectively.

(i.e. the mono-, di- or tris-deuteriated complexes: respectively  $2\text{-TMA}^+\text{F}^-d_1$ ,  $2\text{-TMA}^+\text{F}^-d_2$  and  $2\text{-TMA}^+\text{F}^-d_3$ ). On the basis of this interpretation, the assignment of the different species is given in Fig. 4. This rationalization was confirmed through the addition of an excess of MeOH (*ca.* 100 equiv.) which led in both cases ( $^1\text{H}$  and  $^{19}\text{F}$  NMR spectra) to a reduction of the signals of the more deuteriated species to the benefit of the more protonated ones (Fig. 4c,g). After 16 h, a quasi-total deuteration was apparent (Fig. 4d) and, as a result, only the singlet signal of the complex  $2\text{-TMA}^+\text{F}^-d_3$  was observed in the  $^{19}\text{F}$  NMR spectrum (Fig. 4h).  $^1\text{H}$ - $^{19}\text{F}$   $^1J$  coupling constants of 50 Hz and 30 Hz were measured at 298 K for  $2\text{-TMA}^+\text{F}^-$  and  $2\text{-PrNH}_3^+\text{F}^-$ , respectively. These values are in good agreement with corresponding data for the F-complexes of related calix[4]pyrrole or poly-amido receptors.<sup>34a,41</sup> The larger coupling observed for  $2\text{-TMA}^+\text{F}^-$  agrees with stronger hydrogen bonding interactions with the fluoride anion in this complex, as discussed above.

Interestingly, at low  $T$  in  $\text{CDCl}_3$ , it was also possible to observe the  $^1\text{H}$ - $^{19}\text{F}$  coupling between the  $\text{NH}_3^+$  of the included ammonium ion and the fluoride anion of the complex  $2\text{-PrNH}_3^+\text{F}^-$  (coupling constant of *ca.* 30 Hz).<sup>21,42</sup> This scalar coupling confirms unambiguously that the ammonium fluoride salts are complexed as contact ion pairs.

Again, it was possible to trigger the release of the ion pair through the protonation of the cap of  $2\text{-PrNH}_3^+\text{F}^-$  with  $\text{MeSO}_3\text{H}$ . However, maybe because of the large amount of  $\text{MeSO}_3\text{H}$  which was necessary to displace the equilibrium toward  $2\text{-H}^+$  (24 equiv.), only a trace of the ternary complex was restored through the further addition of a large excess of DBU.<sup>23</sup> It is noteworthy that the ternary complex  $2\text{-PrNH}_3^+\text{F}^-$  survived to the presence of only a modest amount of a protic solvent (i.e.  $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ ; 12:1) but was stable in a 2:1 mixture of  $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{CN}$ .

Finally, similar NMR studies were undertaken with the calix[6]cryptamide **4** in place of **2**. Whereas a high selectivity was also observed for ammonium fluoride salts,<sup>43</sup> only a very small proportion of the ternary complex  $4\text{-PrNH}_3^+\text{F}^-$  was detected even in the presence of a large excess of  $\text{PrNH}_3^+\text{Pic}^-$  and  $\text{TBA}^+\text{F}^-$ . This result is consistent with the reduced ability of **4** to bind  $\text{F}^-$ .

### 3 Conclusion

The readily available calix[6]cryptamide **2** behaves as a heteroditopic receptor that displays versatile host-guest properties toward either charged or neutral species. Similarly to the parent calix[6]crypturea, these properties are due to the combination of two distinct binding sites, that is, a tren-based cap and a hydrophobic cavity suitable for the inclusion of organic guests. The common key features of these two receptors are: (i) a close proximity of the two binding sites that allows highly cooperative processes such as the binding of contact ion pairs, (ii) induced-fit recognition processes that involve impressive conformational reorganization of the flexible calixarene cavity, (iii) a proton-sensitive site at the level of the cap that permits acid-base control of the binding properties of the receptor. However, in comparison to all the previously studied calixarene hosts, calix[6]cryptamide **2** possesses a smaller and less flexible tripodal aza-cap. This structural difference leads to a reinforced chelate effect toward anions and a higher preorganization of the binding site provided by the convergent hydrogen bond-donor groups. As a consequence, **2** displays several unique features:

- Compared with the parent receptors, a much stronger binding of neutral guests is observed in markedly protic solvents.

- Fluoride is the only anion that can be encapsulated into the small pocket delimited by the convergent hydrogen bond donor groups of the tris-amido binding site. As a result, the tested ammonium ions were detected in the calixarene cavity only when a fluoride anion is present into the cap. To our knowledge, calix[6]cryptamide **2** is the first receptor that exhibits such a remarkable selectivity toward contact ammonium fluoride salts. It is important to underline that these results have been clearly confirmed through  $^{19}\text{F}$  NMR spectroscopy studies.

- The protonation of the aza-cap leads to a positively charged receptor  $2\text{-H}^+$  which is insensitive toward either neutral molecules or charged species. This contrasts with the parent receptors whose binding properties toward neutral guests are strongly reinforced upon the protonation of the cap. This difference of behavior can be rationalized by an intramolecular hydrogen bonding interaction at the level of the tris-amido cap that "turns off" the binding properties of  $2\text{-H}^+$ . This acid-base control of the recognition properties can be advantageously exploited for guest release processes.

From a biomimetic point of view, **2** can be seen as a receptor that displays (i) a preorganized recognition site protected by a hydrophobic corridor that can adapt its conformation to the size of the guest through induced fit processes, (ii) an allosteric regulation of the recognition processes (the fluoride anion and the  $\text{NH}^+$  proton can be considered respectively as an allosteric activator and allosteric inhibitor), (iii) a high selectivity based either on the electronic, geometric or size complementarity with the guest.

Finally, despite their strong structural similarity, the host-guest properties of calix[6]cryptamides **2** and **4** are very different, **4** possessing an extremely poor recognition ability toward either neutral or charged species. This comparison nicely illustrates how a slight structural difference at the level of the recognition site can drastically modify the host properties of a receptor.

Current efforts are now directed toward the design of water-soluble calix[6]cryptamides decorated with fluorophores in order to develop applications such as the sensing of anions or ion pairs.

## Experimental section

### General procedures

All reactions were performed under an inert atmosphere. Anhydrous  $\text{CHCl}_3$  and  $\text{CH}_3\text{NO}_2$  were obtained through distillation, respectively over  $\text{P}_2\text{O}_5$  and  $\text{CaH}_2$  under argon. Anhydrous DMF was obtained through distillation over a mixture of  $\text{MgSO}_4$ , 4 Å molecular sieves and silica gel under argon. Silica gel (230–400 mesh) was used for flash chromatography purifications.  $^1\text{H}$  NMR spectra were recorded at either 600, 400 or 300 MHz,  $^{19}\text{F}$  NMR spectra were recorded at 376 MHz and  $^{13}\text{C}$  NMR spectra were recorded at either 150, 100 or 75 MHz. Chemical shifts are expressed in ppm. Traces of residual solvent were used as internal standard in the case of  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR spectra.  $\text{CFCl}_3$  was used as internal standard in the case of  $^{19}\text{F}$  NMR spectra. In all cases,  $\text{CDCl}_3$  was filtered over a short column of basic alumina in order to remove traces of  $\text{HCl}$ . Most of the  $^1\text{H}$  NMR spectra signals were attributed through 2D NMR analyses (COSY, HSQC, HMQC, HMBC). Mass spectra were recorded on an ESI-MS apparatus equipped with an ion-trap using the following settings: flow rate:  $10 \mu\text{L min}^{-1}$ , spray voltage: 5 kV, capillary temperature:  $160^\circ\text{C}$ , capillary voltage: 10 V, tube lens offset voltage:  $-5\text{V}$ . The calix[6]tris-amine **1** and calix[6]tris-acid **3** were prepared as previously described.<sup>22</sup>

### Calix[6]cryptamide **2**

Anhydrous  $\text{CHCl}_3$  (10 mL) and anhydrous DMF (5 mL) were added to calix[6]trisamine **1** (166 mg, 0.145 mmol) and nitrilotriacetic acid (28 mg, 0.145 mmol). A solution of TBTU (280 mg, 0.871 mmol) and TEA (116  $\mu\text{L}$ , 0.871 mmol) in anhydrous DMF (5 mL) was then added. The reaction mixture was stirred for 15 h at  $50^\circ\text{C}$  and then the solvents were removed under reduced pressure. The residue was dissolved in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 mL) and washed with an aqueous  $\text{NH}_4\text{OH}$  solution (5%, 10 mL). The aqueous layer was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $2 \times 10 \text{ mL}$ ) and the combined organic layers were washed with  $\text{H}_2\text{O}$  ( $2 \times 10 \text{ mL}$ ) and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by flash chromatography ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ – $\text{MeOH}$ ; 95 : 5) yielding calix[6]cryptamide **2** (101 mg, 54%) as a white solid. m.p.  $170^\circ\text{C}$  (dec); IR (KBr):  $\nu$  3675 to 3115, 2962, 1675, 1540, 1482, 1362, 1202, 1119, 1006  $\text{cm}^{-1}$ ;  $\delta_{\text{H}}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.05 (s, 27H, tBu), 1.16 (s, 27H, tBu), 2.96 (s, 9H, OMe), 3.31 (s, 6H,  $\text{NCH}_2\text{CONH}$ ), 3.49 (d, 6H,  $\text{ArCH}_2$ ), 3.56 ( $s_{\text{b}}$ , 6H,  $\text{NCH}_2$ ), 3.91 ( $s_{\text{b}}$ , 6H,  $\text{OCH}_2$ ), 4.35 (d, 6H,  $\text{ArCH}_2$ ), 6.89 (s, 6H, ArH), 7.05 (s, 6H, ArH), 7.85 ( $s_{\text{b}}$ , 3H, CONH);  $\delta_{\text{C}}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 30.9, 31.4, 31.5, 34.2, 34.3, 39.8, 60.8 (2C), 72.1, 125.9, 126.2, 132.8, 133.4, 145.9, 146.5, 154.0, 170.4; HRMS (ESI-TOF) calcd for  $\text{C}_{81}\text{H}_{109}\text{N}_4\text{O}_9$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) 1281.8195, found 1281.8199.

### Calix[6]cryptamide **4**

Anhydrous  $\text{CHCl}_3$  (15 mL) and anhydrous  $\text{CH}_3\text{NO}_2$  (4 mL) were added to calix[6]trisacid **3** (150 mg, 0.126 mmol) and tris(2-aminoethyl)amine (19  $\mu\text{L}$ , 0.126 mmol). The mixture was heated at  $50^\circ\text{C}$  and then a solution of HBTU (287 mg, 0.757 mmol) and TEA (105  $\mu\text{L}$ , 0.757 mmol) in anhydrous  $\text{CH}_3\text{NO}_2$  (4.5 mL) was slowly added (0.5 mL every 30 min). The reaction mixture was stirred for 15 h at  $50^\circ\text{C}$  and then the solvents were removed

under reduced pressure. The residue was dissolved in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 mL) and washed with an aqueous  $\text{NaOH}$  solution (1M, 20 mL). The aqueous layer was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $2 \times 10 \text{ mL}$ ) and the combined organic layers were washed with brine (10 mL) and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by flash chromatography ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ – $\text{MeOH}$ ; 95 : 5) yielding calix[6]cryptamide **4** (46 mg, 28%) as a white solid. m.p.  $175^\circ\text{C}$  (dec); IR (KBr):  $\nu$  3710 to 3110, 2962, 1679, 1534, 1481, 1201  $\text{cm}^{-1}$ ;  $\delta_{\text{H}}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 0.97 (s, 27H, tBu), 1.22 (s, 27H, tBu), 2.81 ( $s_{\text{b}}$ , 6H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{NCO}$ ), 3.15 (s, 9H, OMe), 3.40 ( $s_{\text{b}}$ , 6H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{NCO}$ ), 3.43 (d,  $J = 15 \text{ Hz}$ , 6H,  $\text{ArCH}_{\text{eq}}$ ), 4.34 (s, 6H,  $\text{OCH}_2$ ), 4.41 (d,  $J = 15 \text{ Hz}$ , 6H,  $\text{ArCH}_{\text{ax}}$ ), 6.90 (s, 6H, ArH), 7.20 (s, 6H, ArH), 7.70 ( $s_{\text{b}}$ , 3H,  $\text{NHCO}$ );  $\delta_{\text{C}}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 29.6, 31.4, 31.5, 34.2, 34.4, 39.6, 57.2, 61.5, 71.9, 126.0, 126.3, 133.0, 133.1, 146.1, 147.1, 151.3, 154.2, 169.7; HRMS (ESI-TOF) calcd for  $\text{C}_{81}\text{H}_{109}\text{N}_4\text{O}_9$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) 1281.8195, found 1281.8196.

### Estimation of the association constant $K_a$ of **2** toward Imi in $\text{CDCl}_3$

The association constant  $K_a$  for the host–guest system in  $\text{CDCl}_3$  was estimated according to the following procedure: suitable aliquots of a  $\text{CDCl}_3$  solution of Imi were added to a solution of receptor **2** ( $2 \times 10^{-3} \text{ M}$ ) in such a way that the corresponding  $^1\text{H}$  NMR spectra recorded at 298 K revealed the total disappearance of the free receptor **2**. The concentration of the undetectable species and the concentration of **2**→Imi were estimated to be 2% and 98%, respectively, of the starting host concentration. The association constants  $K_a$  was estimated according to the following equation:  $K_a > [\text{2} \rightarrow \text{Imi}] / ([\text{2}] \times [\text{Imi}])$ .

### Estimation of the overall binding constants $\beta_2$ of **2** toward ion pairs in $\text{CDCl}_3$

Overall binding constants  $\beta_2$  in  $\text{CDCl}_3$  were estimated according to the following procedure: suitable aliquots of a  $\text{CDCl}_3$  solution of  $\text{G}_1\text{G}_2$  ( $\text{G}_1 = \text{F}^-$  and  $\text{G}_2 = \text{PrNH}_3^+$ ,  $\text{Me}_2\text{NH}_2^+$  or  $\text{TMA}^+$ ) were added to a solution of receptor **2** ( $3 \times 10^{-3} \text{ M}$ ) in such a way that the corresponding  $^1\text{H}$  NMR spectra recorded at 298 K revealed the total disappearance of the free receptor **2**. The concentration of the undetectable species and the concentration of **2**→ $\text{G}_1\text{G}_2$  were estimated to be 5% and 95%, respectively, of the starting host concentration. Overall binding constants  $\beta_2$  were estimated according to the following equation:  $K_a > [\text{2} \rightarrow \text{G}_1\text{G}_2] / ([\text{2}] \times [\text{G}_1] \times [\text{G}_2])$ .

### Determination of the overall binding constant $\beta_2$ of **2** toward $\text{HexNH}_3^+\text{F}^-$ in $\text{CDCl}_3$

To a  $\text{CDCl}_3$  solution containing **2** ( $2 \times 10^{-3} \text{ M}$ ) was added an equimolar solution of TBAF and  $\text{HexNH}_3^+\text{Pic}^-$  in such a ratio that a  $^1\text{H}$  NMR spectrum recorded at 298 K showed the resonances of both calixarene species **2** and **2**→ $\text{HexNH}_3^+\text{F}^-$  as well as the signals corresponding to the free salts (*i.e.*  $\text{TBA}^+$  and  $\text{HexNH}_3^+\text{Pic}^-$ ). Integration of the signals of the calixarene species **2** and **2**→ $\text{HexNH}_3^+\text{F}^-$  and of the free salts allowed us to calculate the overall binding constant  $\beta_2$  according to the following equation:  $\beta_2 = [\text{2} \rightarrow \text{HexNH}_3^+\text{F}^-] / ([\text{2}] \times [\text{HexNH}_3^+] \times [\text{F}^-])$ .

### Determination of the association constant $K_a$ of **2** toward Imi in CD<sub>3</sub>OD/CDCl<sub>3</sub> (3:2)

To a 3:2 CD<sub>3</sub>OD/CDCl<sub>3</sub> solution containing **2** ( $4 \times 10^{-3}$  M) was added Imi in such a ratio that a <sup>1</sup>H NMR spectrum recorded at 298 K showed the resonances of both calixarene species **2** and **2**⊃Imi as well as the signals corresponding to the free guest (Imi). Integration of the signals of the calixarene species **2** and **2**⊃Imi and of the free guest (Imi) allowed us to calculate the association constant  $K_a$  according to the following equation:  $K_a = [2\supset\text{Imi}]/([2] \times [\text{Imi}])$ .

### Determination of the relative affinities of the neutral molecules $K_{G/DMF}$ in the case of **2** through <sup>1</sup>H NMR competitive binding studies in CDCl<sub>3</sub>

To a CDCl<sub>3</sub> solution containing **2** ( $3 \times 10^{-3}$  to  $5 \times 10^{-3}$  M) were successively added DMF (> 1 equiv.) and a second guest G (> 1 equiv.) in such a ratio that a <sup>1</sup>H NMR spectrum recorded at 298 K showed the resonances of both complexes **2**⊃DMF and **2**⊃G besides the signals corresponding to the free guests (DMF and G). Integration of the signals of the included guests, i.e. DMF<sub>in</sub> and G<sub>in</sub>, and of the free guests, i.e. DMF<sub>out</sub> and G<sub>out</sub>, allowed us to calculate the relative affinity  $K_{G/DMF}$ , defined as  $([G_{in}] \times [DMF_{out}])/([G_{out}] \times [DMF_{in}])$ .

### Determination of the association constants $K_a$ of **2** toward anions X<sup>-</sup> in CDCl<sub>3</sub>

The association constants  $K_a$  were determined according to the following procedure: suitable aliquots of a CDCl<sub>3</sub> solution containing the anion salt (TBA<sup>+</sup>X<sup>-</sup>) were added to a solution of cryptamide **2** ( $3 \times 10^{-3}$  to  $5 \times 10^{-3}$  M). The corresponding <sup>1</sup>H NMR spectra recorded at 298 K revealed one set of signals for the complex **2**⊃X<sup>-</sup> and for the free receptor **2** in fast exchange on the NMR time scale. Thus, the association constants  $K_a$  were determined by nonlinear least-squares-fitting of the 1:1 binding profile to the chemical shift of either the OMe or the ArH protons. The error on the association constant was estimated as the standard deviation of the association constant values provided by the fitting (10%).

### Determination of the association constant $K_a$ of **2** toward F<sup>-</sup> in CDCl<sub>3</sub> at 243 K

The association constant  $K_a$  was determined according to the following procedure: suitable aliquots of a CDCl<sub>3</sub> solution containing the anion salt (TBA<sup>+</sup>F<sup>-</sup>) were added to a solution of cryptamide **2** ( $2 \times 10^{-3}$  M) in CDCl<sub>3</sub> in such a way that the corresponding <sup>1</sup>H NMR spectrum recorded at 243 K revealed the presence of all partners in slow exchange on the NMR time scale. The association constant  $K_a$  was calculated according to the following equation:  $K_a = [2\supset\text{F}^-]/([2] \times [\text{F}^-])$ .

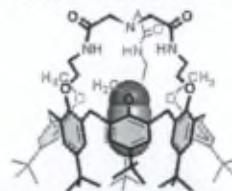
### Acknowledgements

This research was supported by the Université Libre de Bruxelles (U.L.B.). We thank Rita D'Orazio for her help in the recording of several NMR spectra.

### References

- (a) J.-M. Lehn, in *Supramolecular Chemistry*, Wiley-VCH, Weinheim, 1995; (b) J. W. Steed, D. R. Turner and K. J. Wallace, in *Core Concepts in Supramolecular Chemistry and Nanochemistry*, Wiley-VCH, Chichester, 2007; (c) J. H. Hartley, T. D. James and C. J. Ward, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2000, 3155–3184.
- For a review on synthetic allosteric receptors, see: (a) L. Kovbasyuk and R. Krämer, *Chem. Rev.*, 2004, **104**, 3161–3187; (b) see also: G. Tumcharern, T. Tuntulani, S. J. Coles, M. B. Hursthouse and J. D. Kilburn, *Org. Lett.*, 2003, **5**, 4971–4974; (c) T. Nabeshima, T. Saiki, J. Iwabuchi and S. Akine, *J. Am. Chem. Soc.*, 2005, **127**, 5507–5511 and references therein; (d) J. Scheerder, J. P. M. van Duynhoven, J. F. J. Engbersen and D. N. Reinhoudt, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 1996, **35**, 1090–1093; (e) M. Takeuchi, T. Shioya and T. M. Swager, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2001, **40**, 3372–3376; (f) U. Darbost, O. Sénéque, Y. Li, G. Bertho, J. Marrot, M.-N. Rager, O. Renaud and I. Jabin, *Chem.-Eur. J.*, 2007, **13**, 2078–2088.
- (a) D. G. Rivera and L. A. Wessjohann, *J. Am. Chem. Soc.*, 2006, **128**, 7122–7123; (b) P. D. Raytchev, O. Perraud, C. Aronica, A. Martinez and J.-P. Dutasta, *J. Org. Chem.*, 2010, **75**, 2099–2102.
- C. Kaewtong, S. Fuangwasadi, N. Muangsin, N. Chaichit, J. Vicens and B. Pulpoka, *Org. Lett.*, 2006, **8**, 1561–1564.
- (a) T. Tuntulani, S. Poompradub, P. Thavornuyitkarn, N. Jaiboon, V. Ruangpornvisuti, N. Chaichit, Z. Asfari and J. Vicens, *Tetrahedron Lett.*, 2001, **42**, 5541–5544; (b) T. Tuntulani, P. Thavornuyitkarn, S. Poompradub, N. Jaiboon, V. Ruangpornvisuti, N. Chaichit, Z. Asfari and J. Vicens, *Tetrahedron*, 2002, **58**, 10277–10285; (c) I. Jabin and O. Renaud, *J. Org. Chem.*, 2003, **68**, 3416–3419; (d) E. Garrier, S. Le Gac and I. Jabin, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2005, **16**, 3767–3771.
- (a) G. Izzet, B. Douziech, T. Prangé, A. Tomas, I. Jabin, Y. Le Mest and O. Renaud, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 2005, **102**, 6831–6836; (b) U. Darbost, M.-N. Rager, S. Petit, I. Jabin and O. Renaud, *J. Am. Chem. Soc.*, 2005, **127**, 8517–8525; (c) G. Izzet, J. Zeitouny, H. Akdas-Killig, Y. Frapart, S. Ménage, B. Douziech, I. Jabin, Y. Le Mest and O. Renaud, *J. Am. Chem. Soc.*, 2008, **130**, 9514–9523.
- (a) B. Dietrich, J.-M. Lehn and J. P. Sauvage, *Tetrahedron Lett.*, 1969, **10**, 2889–2892; (b) B. Dietrich, B. Dilworth, J.-M. Lehn, J.-P. Souchez, M. Cesario, J. Guilhem and C. Pascard, *Helv. Chim. Acta*, 1996, **79**, 569–587.
- (a) G. W. Gokel, in *Crown Ethers and Cryptands: Monographs in Supramolecular Chemistry*, ed. J. F. Stoddart, The Royal Society of Chemistry, Cambridge, 1992; (b) S. Mason, J. M. Llinares, M. Morton, T. Clifford and K. Bowman-James, *J. Am. Chem. Soc.*, 2000, **122**, 1814–1815; (c) S. O. Kang, J. M. Llinares, D. Powell, D. VanderVelde and K. Bowman-James, *J. Am. Chem. Soc.*, 2003, **125**, 10152–10153; (d) S. D. Reilly, G. R. K. Khalsa, D. K. Ford, J. R. Bruinard, B. P. Hay and P. H. Smith, *Inorg. Chem.*, 1995, **34**, 569–575.
- See for examples: (a) S. Valiyaveetil, J. F. J. Engbersen, W. Verboom and D. N. Reinhoudt, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 1993, **32**, 900–901; (b) P. D. Beer, *Acc. Chem. Res.*, 1998, **31**, 71–80; (c) P. D. Beer, P. K. Hopkins and J. D. McKinney, *Chem. Commun.*, 1999, 1253–1254; (d) S. L. Tobey, B. D. Jones and E. V. Anslyn, *J. Am. Chem. Soc.*, 2003, **125**, 4026–4027.
- For reviews on anion receptors, see: (a) J. L. Sessler, P. A. Gale, and W.-S. Cho, in *Anion Receptor Chemistry*, The Royal Society of Chemistry, Cambridge, 2006; (b) P. D. Beer and P. A. Gale, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2001, **40**, 486–516; (c) P. A. Gale, *Coord. Chem. Rev.*, 2003, **240**, 191–221; (d) K. Bowman-James, *Acc. Chem. Res.*, 2005, **38**, 671–678.
- S. O. Kang, D. VanderVelde, D. Powell and K. Bowman-James, *J. Am. Chem. Soc.*, 2004, **126**, 12272–12273.
- For general examples of acid–base switchable systems, see: (a) J. W. Lee, K. Kim and K. Kim, *Chem. Commun.*, 2001, 1042–1043; (b) J. D. Badjic, V. Balzani, A. Credi, S. Silvi and J. F. Stoddart, *Science*, 2004, **303**, 1845–1849; (c) F. Huang, K. A. Switek and H. W. Gibson, *Chem. Commun.*, 2005, 3655–3657; (d) K.-W. Cheng, C.-C. Lai, P.-T. Chiang and S.-H. Chiu, *Chem. Commun.*, 2006, 2854–2856; (e) T. Han and C.-F. Chen, *Org. Lett.*, 2007, **9**, 4207–4210; (f) J. Wu, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2008, **47**, 7470–7474; (g) H. Zhang, Q. Wang, M. Liu, X. Ma and H. Tian, *Org. Lett.*, 2009, **11**, 3234–3237.
- (a) U. Darbost, M. Giorgi, O. Renaud and I. Jabin, *J. Org. Chem.*, 2004, **69**, 4879–4884; (b) X. Zeng, N. Hucher, O. Renaud and I. Jabin, *J. Org. Chem.*, 2004, **69**, 6886–6889; (c) S. Le Gac, X. Zeng, O. Renaud and I. Jabin, *J. Org. Chem.*, 2005, **70**, 1204–1210; (d) X. Zeng, D. Coquié, A. Alenda, E. Garrier, T. Prangé, Y. Li, O. Renaud and I. Jabin,

- Chem.-Eur. J.*, 2006, **12**, 6393–6402; (e) S. Le Gac, X. Zeng, C. Girardot and I. Jabin, *J. Org. Chem.*, 2006, **71**, 9233–9236; (f) S. Le Gac, M. Ménand and I. Jabin, *Org. Lett.*, 2008, **10**, 5195–5198; (g) D. Coquière, S. Le Gac, U. Darbost, O. Sénéque, I. Jabin and O. Renaud, *Org. Biomol. Chem.*, 2009, **7**, 2485–2500.
- 14 M. Ménand and I. Jabin, *Chem.-Eur. J.*, 2010, **16**, 2159–2169.
- 15 For reviews dealing with calixarene based receptors for anions, see: (a) S. E. Matthews and P. D. Beer, in *Calixarenes 2001* (ed.: Z. Asfari, V. Böhmer, J. Harrowfield and J. Vicens), Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, 2001, pp. 421–439; (b) P. Lhoták, *Top. Curr. Chem.*, 2005, **255**, 65–95.
- 16 For references dealing with calix[6]arene based receptors for anions, see: (a) J. Scheerder, J. F. J. Engbersen, A. Casnati, R. Ungaro and D. N. Reinhoudt, *J. Org. Chem.*, 1995, **60**, 6448–6454; (b) M. Hamon, M. Ménand, S. Le Gac, M. Luhmer, V. Dalla and I. Jabin, *J. Org. Chem.*, 2008, **73**, 7067–7071.
- 17 For recent examples of calixarene based receptors for separated organic ion pairs: (a) A. Arduini, R. Ferdani, A. Pochini, A. Secchi and F. Ugozoli, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2000, **39**, 3453–3456; (b) A. Arduini, E. Brindani, G. Giorgi, A. Pochini and A. Secchi, *J. Org. Chem.*, 2002, **67**, 6188–6194; (c) D. Garozzo, G. Gattuso, A. Notti, A. Pappalardo, S. Pappalardo, M. F. Parisi, M. Perez and I. Pisagatti, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2005, **44**, 4892–4896; (d) M. D. Lankshear, N. H. Evans, S. R. Bayly and P. D. Beer, *Chem.-Eur. J.*, 2007, **13**, 3861–3870; (e) C. Gargiulli, G. Gattuso, C. Liotta, A. Notti, M. F. Parisi, I. Pisagatti and S. Pappalardo, *J. Org. Chem.*, 2009, **74**, 4350–4353; (f) M. Semeraro, A. Arduini, M. Baroncini, R. Batelli, A. Credi, M. Venturi, A. Pochini, A. Secchi and S. Silvi, *Chem.-Eur. J.*, 2010, **16**, 3467–3475.
- 18 Examples of metal-free complexation of contact ion-pairs are still rare, see: (a) S. Kubik, *J. Am. Chem. Soc.*, 1999, **121**, 5846–5855; (b) J. M. Mahoney, J. P. Davis, A. M. Beatty and B. D. Smith, *J. Org. Chem.*, 2003, **68**, 9819–9820.
- 19 S. Le Gac and I. Jabin, *Chem.-Eur. J.*, 2008, **14**, 548–557.
- 20 For reviews on polyamido-based receptors for anions, see: (a) S. O. Kang, R. A. Begum and K. Bowman-James, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2006, **45**, 7882–7894; (b) C. R. Bondy and S. J. Loeb, *Coord. Chem. Rev.*, 2003, **240**, 77–99.
- 21 For examples of acid–base controllable systems based on calixarenes, see: (a) S. Pappalardo, V. Villari, S. Slovak, Y. Cohen, G. Gattuso, A. Notti, A. Pappalardo, I. Pisagatti and M. F. Parisi, *Chem.-Eur. J.*, 2007, **13**, 8164–8173; (b) S. Silvi, A. Arduini, A. Pochini, A. Secchi, M. Tomasulo, F. M. Raymo, M. Baroncini and A. Credi, *J. Am. Chem. Soc.*, 2007, **129**, 13378–13379.
- 22 For the preparation of **1** and **3**, see respectively: (a) M. Ménand and I. Jabin, *Org. Lett.*, 2009, **11**, 673–676; (b) A. Casnati, P. Minari, A. Pochini and R. Ungaro, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1991, 1413–1414.
- 23 See the ESI†.
- 24 In the case of **4**, an extremely weak downfield shift was observed for the NH signal from 308 K to 263 K (i.e.  $\Delta\delta_{\text{NH}} = 0.09$  ppm).
- 25 Cryptamides **2** and **4** are not soluble in pure CD<sub>3</sub>CN.
- 26 In contrast, in the presence of a protic solvent [CDCl<sub>3</sub>/CD<sub>3</sub>OD (2:3)], the ions being fully solvated, the addition of a few equivalents of picric acid to **2** led to the protonated derivative 2-H<sup>+</sup>.
- 27 For the preparation of this compound, see: S. Cortes and H. Kohn, *J. Org. Chem.*, 1983, **48**, 2246–2254.
- 28 S. Le Gac, J. Marrot, O. Renaud and I. Jabin, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2006, **45**, 3123–3126.
- 29 Starting geometries were constructed via the Builder module of *InsightII (Accelrys)* and optimized using the PM6 hamiltonian (J. J. P. Stewart, *J. Mol. Mod.*, 2007, **13**, 1173–1213) via the semi-empirical *MOPAC2009* software (*Stewart Computational Chemistry*).
- 30 However, in this case the host–guest exchange was fast on the NMR time scale and thus the high-field signal of the included CH<sub>3</sub>CN molecule was only observed at low *T* (263 K). Besides, 2D NMR studies have shown that the complex 2⋯CH<sub>3</sub>CN adopts an unusual conformation with the anisole units directed toward the C<sub>3</sub> axis while the OMe groups are outside of the cavity (see the figure below). Such a conformation has already been observed in a related case and may be ascribed to a different mode of recognition of the acetonitrile molecule (i.e. absence of H-bonding interactions). See ref. 13d. See also for a similar mode of recognition of acetonitrile within the cavity of a calix[6]arene: U. Darbost, M. Giorgi, N. Hucher, I. Jabin and O. Renaud, *Supramol. Chem.*, 2005, **17**, 243–250.



2⋯CH<sub>3</sub>CN

- 31 Accurate determination of the association constant  $K_a$  ( $K_a = [1 \cdots X^-]/([1][X^-])$ ) in CDCl<sub>3</sub> is not possible because of the weak competitive binding of water. For a reference on the effects of water on H-bonding based hosts in chloroform, see: J. C. Adrian, Jr. and C. S. Wilcox, *J. Am. Chem. Soc.*, 1991, **113**, 678–680.
- 32 In CDCl<sub>3</sub>/CD<sub>3</sub>CN (2:1), the solvent CD<sub>3</sub>CN was a significant competitor for the calixarene cavity. However, an apparent association constant  $K_{app} = 160 \text{ M}^{-1}$  was determined for fluoride.
- 33 For examples of selective receptors for fluoride, see: (a) ref. 7b and 8c; (b) P. A. Gale, J. L. Sessler, V. Král and V. Lynch, *J. Am. Chem. Soc.*, 1996, **118**, 5140–5141; (c) H. Furuta, H. Maeda and A. Osuka, *J. Am. Chem. Soc.*, 2001, **123**, 6435–6436; (d) S. Camiolo and P. A. Gale, *Chem. Commun.*, 2000, 1129–1130; (e) G. W. Bates, P. A. Gale and M. E. Light, *Chem. Commun.*, 2007, 2121–2123; (f) S. Kumar, V. Luxami and A. Kumar, *Org. Lett.*, 2008, **10**, 5549–5552; (g) P. K. Panda and C.-H. Lee, *J. Org. Chem.*, 2005, **70**, 3148–3156; (h) R. A. Pascal, Jr., J. Spengel and D. Van Engen, *Tetrahedron Lett.*, 1986, **27**, 4099–4102; (i) R. Miao, Q.-Y. Zheng, C.-F. Chen and Z.-T. Huang, *Tetrahedron Lett.*, 2004, **45**, 4959–4962; (j) C. R. Cooper, N. Spencer and T. D. James, *Chem. Commun.*, 1998, 1365–1366; (k) C. Dusemund, K. R. A. S. Sandanayake and S. Shinkai, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1995, 333–334; (l) M. Shionoya, H. Furuta, V. Lynch, A. Harriman and J. L. Sessler, *J. Am. Chem. Soc.*, 1992, **114**, 5714–5722.
- 34 (a) S. O. Kang, V. W. Day and K. Bowman-James, *J. Org. Chem.*, 2010, **75**, 277–283 and references therein; (b) C. J. Woods, S. Camiolo, M. E. Light, S. J. Coles, M. B. Hursthouse, M. A. King, P. A. Gale and J. W. Essex, *J. Am. Chem. Soc.*, 2002, **124**, 8644–8652; (c) See also: I. Alkorta, J. Elguero and G. S. Denisov, *Magn. Reson. Chem.*, 2008, **46**, 599–624.
- 35 For examples of CH⋯Cl<sup>-</sup> or CH⋯F<sup>-</sup> hydrogen bonds, see: (a) ref. 11; (b) R. Taylor and O. Kennard, *J. Am. Chem. Soc.*, 1982, **104**, 5063–5070; (c) Y. Li and A. H. Flood, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2008, **47**, 2649–2652.
- 36 Except in the case of PrNH<sub>3</sub><sup>+</sup>Cl<sup>-</sup>, the propylammonium salts were formed *in situ* through the addition of PrNH<sub>3</sub><sup>+</sup>Pic<sup>-</sup> and (TBA<sup>+</sup>)<sub>n</sub>X<sup>n-</sup> (with *n* = 1 or 2; X<sup>n-</sup> = AcO<sup>-</sup>, MeSO<sub>3</sub><sup>-</sup>, SO<sub>3</sub><sup>2-</sup> and NO<sub>3</sub><sup>-</sup>).
- 37 In order to achieve convergence of the geometry optimization to chemically reasonable structures, H atoms of the amides were fixed. Similarly, position of the F<sup>-</sup> was forced to stay inside the tripodal cap of the receptor.
- 38 Similarly, the binding of large amino guests was observed with metal complexes of *p*-*t*Bu-calix[6]arenes thanks to the strong coordination link to the metal center. See: O. Sénéque, M. N. Rager, M. Giorgi and O. Renaud, *J. Am. Chem. Soc.*, 2000, **122**, 6183–6189.
- 39 For an example of anion as allosteric activator, see: M. J. Deetz and B. D. Smith, *Tetrahedron Lett.*, 1998, **39**, 6841–6844.
- 40 While CDCl<sub>3</sub> previously filtered over a short column of basic alumina has been systematically used in order to remove traces of DCl, partial deuteration occurs within the time of sample preparation.
- 41 S. Camiolo and P. A. Gale, *Chem. Commun.*, 2000, 1129–1130.
- 42 At this *T*, two signals at 6.31 ppm and 7.04 ppm were apparent for the NH<sub>3</sub><sup>+</sup> protons of the included ammonium ion of the complex 2⋯PrNH<sub>3</sub><sup>+</sup>F<sup>-</sup> (the signals of the included PrNH<sub>3</sub><sup>+</sup> were assigned through a COSY experiment, see the ESI†). This strong differentiation may be due to the H-bonding interaction between one of the NH<sub>3</sub><sup>+</sup> protons and a phenoxy oxygen of the calixarene core.
- 43 The complexation of PrNH<sub>3</sub><sup>+</sup>Cl<sup>-</sup> or PrNH<sub>3</sub><sup>+</sup>Br<sup>-</sup> by cryptamide **4** was not observed in CDCl<sub>3</sub>.

## Second Generation Calix[6]trenamides – Highly Selective Graftable Receptors for Neutral Guests and Contact Ion Pairs

Angélique Lascaux,<sup>[a]</sup> Guillaume Delahousse,<sup>[a,b]</sup> Jean Ghostin,<sup>[a]</sup> Jean-Philippe Bouillon,<sup>[b]</sup> and Ivan Jabin\*<sup>[a]</sup>

**Keywords:** Calixarenes / Host–guest systems / Receptors / Ion pairs / Fluorides / Graftable receptor

With the aim of designing graftable calix[6]tren-based receptors, calix[6]trenamides decorated with an appended functional arm were synthesized through [1+1] macrocyclization reactions between calix[6]trisamines and NTA-lysine derivatives. NMR spectroscopy and ESI-MS studies showed that one of these calix[6]trenamides, **5**, behaves as a unique het-

eroditopic receptor towards charged or neutral species. Notably, it can selectively bind contact ammonium fluoride salts through a highly cooperative process. In addition, acid–base control of its binding properties was clearly evidenced. This second generation of graftable receptors opens new perspectives in the design of sensors for charged or neutral species.

### Introduction

The design of molecular receptors able to recognize neutral or charged species with a high selectivity is an important goal in supramolecular chemistry.<sup>[1]</sup> A possible strategy consists of developing biomimetic heteroditopic receptors that combine a concave hydrophobic core and a polar polyfunctional subunit that can bind specific guests in well defined geometries thanks to directional interactions (e.g. H-bonding interactions). Tris(2-aminoethyl)amine (tren) constitutes an attractive platform for the elaboration of the polar subunit. Indeed, the chelate effect and acid–base control of the binding properties can be expected with tren itself or tren derivatives (e.g. polyamido or polyureido tren-based compounds). Thus, heteroditopic tren-based receptors displaying either cyclotrimeratrilene,<sup>[2]</sup> azacalixarene<sup>[3]</sup> or calixarene<sup>[4]</sup> scaffolds have been described and some have shown interesting host–guest properties towards anions<sup>[3,4a]</sup> and neutral guests.<sup>[5]</sup> In this context, we have previously reported molecular receptors that associate a *p*-*t*Bu-calix[6]arene framework and a tripodal aza cap.<sup>[6]</sup> The aza cap constrains the flexible calix[6]arene in a cone conformation and closes the cavity at the narrow rim, leaving a single entrance controlled by the flexible *t*Bu door. Based on this model, three families of tren-based receptors have been developed: calix[6]trens,<sup>[4c–4d]</sup> -trenurea<sup>[7]</sup> and -trenamides<sup>[8]</sup>

(Figure 1). All these receptors display versatile host–guest properties that can be controlled by the protonation of the capping tren moiety. In particular, the calix[6]trenurea and trenamides can bind polar neutral molecules, anions<sup>[9,10,11]</sup> and contact organic ion pairs in a cooperative way.<sup>[12,13]</sup> Within each family of guests, these receptors are able to discriminate between different guests with a high degree of selectivity. With the aim of designing a second generation of tren-based calix[6]arene receptors that can be grafted on to a surface, it was first necessary to develop a synthetic strategy for the introduction of an appended monofunctionalized arm (e.g. with a terminal azido or amino group) on the calix structure. For this, commercially available *N*<sup>α</sup>,*N*<sup>γ</sup>-bis(carboxymethyl)-L-lysine (NTA-lysine) was par-

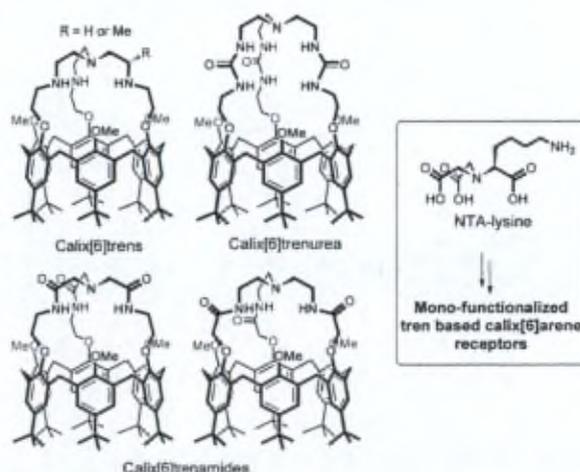


Figure 1. First generation of tren based calix[6]arene receptors and structure of the NTA-lysine.

[a] Laboratoire de Chimie Organique, Université Libre de Bruxelles (U.L.B.), Av. F. D. Roosevelt 50, CP160/06, 1050 Brussels, Belgium  
Fax: +32-2-650-27-98  
E-mail: ijabin@ulb.ac.be

[b] Sciences et Méthodes Séparatives, EA 3233, Université de Rouen, IRCOF, 76821 Mont Saint Aignan cedex, France

Supporting information for this article is available on the WWW under <http://dx.doi.org/10.1002/ejoc.201100673>.

ticularly attractive as this compound can lead to monofunctionalized trenamido capped calix[6]arenes through a [1+1] macrocyclization reaction with appropriate calix[6]tris-amino partners (Figure 1). Moreover, subsequent reduction of the amido groups could easily lead to the corresponding calix[6]tren derivatives, thus a second family of monofunctionalized receptors. To the best of our knowledge, no macrocyclization reactions have been reported with NTA-lysine, which has been mainly used as a ligand for  $\text{Ni}^{2+}$  and the recognition of polyhistidine tags.<sup>[14]</sup>

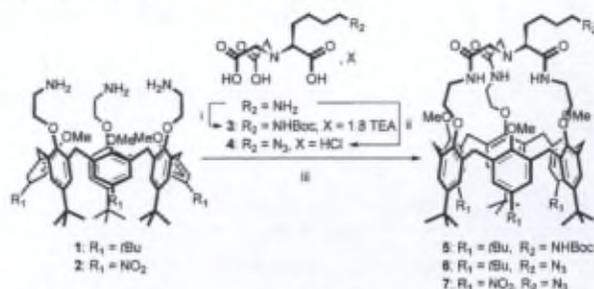
Herein, we report the syntheses of the first examples of graftable monofunctionalized calix[6]trenamides and the promising host-guest properties of one compound towards neutral molecules, anions and contact ion pairs.

## Results and Discussion

### Synthesis and Characterization of Calix[6]trenamides **5**, **6** and **7**

For the syntheses of the desired monofunctionalized calix[6]trenamides, [1+1] macrocyclization reactions in the presence of a coupling agent were envisaged. Thus, it was first necessary to protect the amino group of the NTA-lysine. In order to obtain receptors with an appended arm

bearing a terminal functional group that can be easily grafted on a surface (i.e. azido or amino), NTA-lysine was converted into tricarboxylic acids **3** and **4** in good yields (Scheme 1). We were also interested in developing receptors with an open cavity, thus the known<sup>[15]</sup>  $C_{3v}$ -symmetrical calix[6]trisamines **1** and **2** were selected.



Scheme 1. Syntheses of **5**, **6** and **7**. i:  $\text{Boc}_2\text{O}$ , TEA,  $\text{H}_2\text{O}/\text{THF}$ , quant. yield; ii: imidazole-1-sulfonyl azide hydrochloride,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{CuSO}_4$ ,  $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$ , then HCl, 64%; iii: TBTU, TEA, 50 °C,  $\text{CHCl}_3/\text{DMF}$ , 22% to 37%.

The macrocyclization reactions were performed under conditions that were reported as optimal for the synthesis of various closely related calix[6]cryptamides.<sup>[16]</sup> Thus, **1** and **2** were treated with tricarboxylic acids **3** or **4** in the

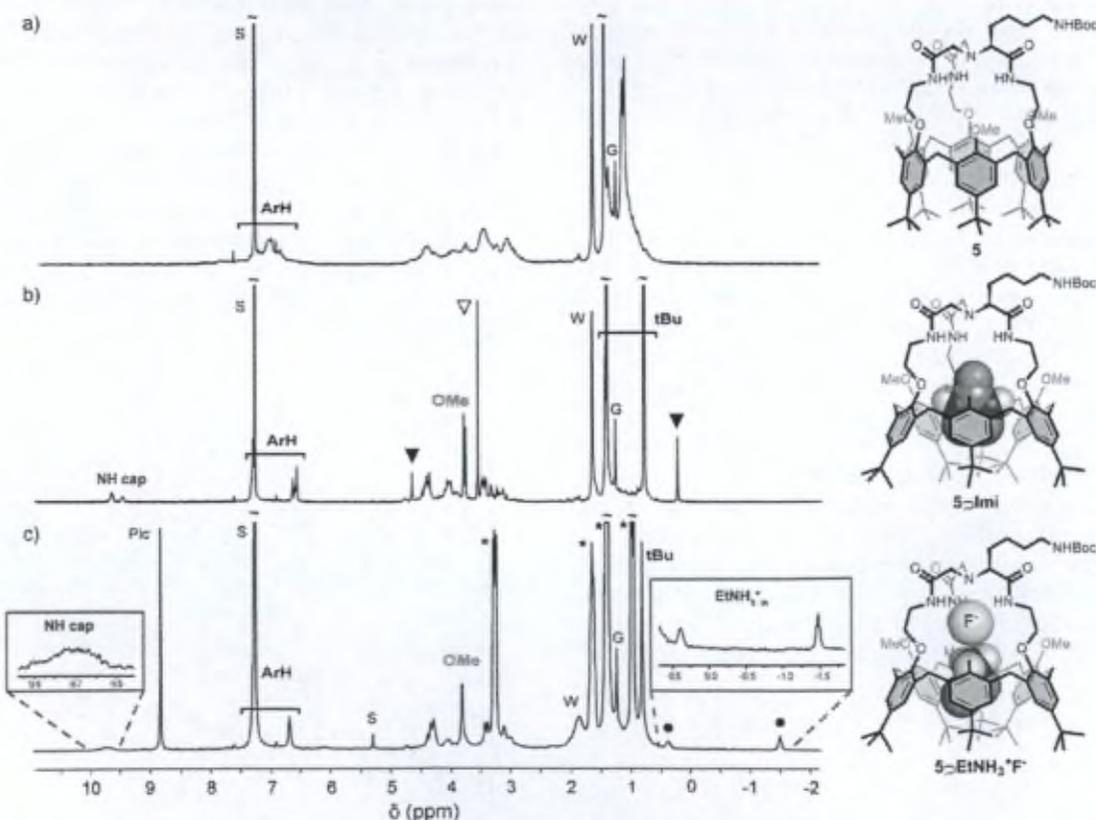


Figure 2.  $^1\text{H}$  NMR spectra (300 MHz, 298 K) of a) **5** in  $\text{CDCl}_3$ ; b) **5-Imi** in  $\text{CDCl}_3$  obtained after addition of 4 equiv. of Imi to **5**; c) **5-EtNH<sub>3</sub><sup>+</sup>F<sup>-</sup>** in  $\text{CDCl}_3$  obtained after addition of 8 equiv. of both  $\text{EtNH}_3^+\text{Pic}^-$  and  $\text{TBA}^+\text{F}^-$  to **5**.  $\nabla$ : free Imi;  $\blacktriangledown$ : Imi included;  $\bullet$ :  $\text{EtNH}_3^+$  included;  $\ast$ :  $\text{TBA}^+$ ; W: water; G: grease; S: residual peak solvent.

presence of an excess of coupling agent 2-(1*H*-benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium tetrafluoroborate (TBTU) and TEA at 50 °C. The reactions were monitored by <sup>1</sup>H NMR spectroscopy and **5**, **6** and **7** were obtained in 35, 22 and 37% yield, respectively, after flash chromatography purification. The reaction between **2** and **3** afforded a complex mixture of compounds from which it was not possible to clearly identify a capped [1+1] product.

The chiral calix[6]trenamides **5**, **6** and **7** displayed broad <sup>1</sup>H NMR pattern in CDCl<sub>3</sub> from 263 to 328 K (see Figure 2, a, for **5**). However, recording the NMR spectrum of **7** in CD<sub>3</sub>CN at 298 K led to sharper signals that could be assigned.<sup>[17]</sup> In the case of **5** and **6**, well defined NMR signatures were observed in CDCl<sub>3</sub> at 298 K in the presence of few equivalents of imidazolidin-2-one (Imi) (see Figure 2, b, for **5**).<sup>[17]</sup> As shown below, these drastic changes of the NMR pattern are due to the formation of the *endo* complexes **5**⊃Imi and **6**⊃Imi through intracavity binding of the neutral ureido guest. In all cases (i.e. **7** in CD<sub>3</sub>CN, **5**⊃Imi and **6**⊃Imi in CDCl<sub>3</sub>), the presence of the asymmetric centre on the cap led to complicated NMR spectra but it was possible to attribute all the signals thanks to 2D NMR analyses, i.e. COSY, HMBC, heteronuclear single quantum coherence (HSQC) or heteronuclear multiple quantum coherence (HMQC).<sup>[17]</sup> Noting the promising host–guest properties of these calix[6]trenamides towards Imi, preliminary binding studies towards neutral or charged species (i.e. anions and ion pairs) were undertaken with **5**.

### Neutral Molecule Recognition

The host properties of **5** towards polar neutral guests (G) were evaluated at 298 K by NMR spectroscopy in CDCl<sub>3</sub>. Although the NMR spectrum of **5** remained unchanged upon the addition of either small alcohols (i.e. MeOH) or apolar molecules (i.e. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), the inclusion of ureas and amides such as Imi, pyrrolidin-2-one (Pyro) and (±)-4-methylimidazolidin-2-one [(±)-Mimi]<sup>[18]</sup> was clearly observed (Scheme 2, Figure 2, b).<sup>[17]</sup> In all cases, the host–guest exchanges are slow on the NMR timescale, and the calixarene core of the complexes **5**⊃G displays a flattened cone conformation<sup>[19]</sup> with the OMe groups expelled from

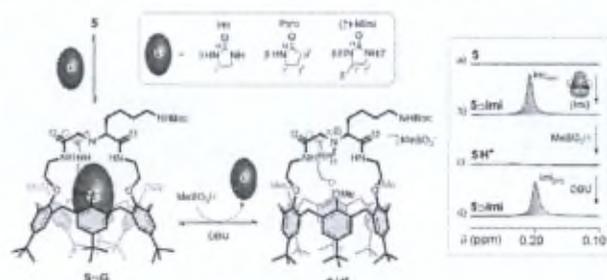
the cavity ( $\delta_{\text{OMe}} > 3.74$  ppm). Moreover, the presence of high field signals (below 0.25 ppm) corresponding to the alkyl protons of the guests are clearly apparent.<sup>[20]</sup> The complexation induced shifts (CISs) are displayed in Table 1 and show that the neutral guests are deeply included in the calixarene cavity.

Table 1. <sup>1</sup>H NMR CISs and relative affinities ( $K_{G/Pyro}$ ) of G in the case of **5**⊃G.

Guest	$K_{G/Pyro}$ <sup>[a]</sup>	CIS (ppm) <sup>[b]</sup>	
		$\gamma$	$\delta$
Imi	18	-3.33	–
Pyro	1	-3.57 ( $H_\beta$ ) -3.13 ( $H_\gamma$ )	–
(±)-Mimi	0.15	-3.10 ( $H_\beta$ ) <sup>[c]</sup> -3.42 ( $H_\gamma$ ) <sup>[c,d]</sup>	-2.93 <sup>[c]</sup>

[a] Relative affinity determined at 298 K and defined as  $([G]_{\text{in}} \times [\text{Pyro}]_{\text{free}}) / ([G]_{\text{free}} \times [\text{Pyro}]_{\text{in}})$ , subscript in = included. Errors estimated  $\pm 15\%$ . [b] CISs measured at 298 K and defined as  $\Delta\delta = \delta(\text{complexed G}) - \delta(\text{free G})$ . The  $\beta$ ,  $\gamma$  and  $\delta$  positions are defined in Scheme 2. [c] Average value of the two diastereomers. [d] Average value of the different signals ( $H_\gamma$ ).

Interestingly, significant downfield shifts of the NH protons of the trisamido cap suggest a stabilization of the neutral guests by strong H-bonding interactions ( $\delta_{\text{NH}} > 9.3$  ppm). Thus, **5** can specifically bind polar neutral molecules that possess H bond donor and acceptor groups such as amides or ureas. In the case of the chiral racemic (±)-Mimi, a ca. 1:1 mixture of two diastereomeric *endo* complexes **5**⊃(+)-Mimi and **5**⊃(-)-Mimi was observed. Indeed, two doublets of equal intensity corresponding to the methyl group of the included guest were apparent.<sup>[17]</sup> This absence of chiral recognition can be attributed to the long distance between the two stereogenic centres. In the case of Imi, the association constant,  $K_a$ , was estimated to be  $> 2 \times 10^3 \text{ M}^{-1}$ . In addition, a <sup>1</sup>H NMR competitive binding experiment showed that the relative affinity for Imi is one to two orders of magnitude higher than those obtained for the two other guests (Table 1). This result underlines the remarkable complementarity between Imi and the calixarene core in terms of size, shape and electronic structure.<sup>[21]</sup> Interestingly, the progressive addition of a few equiv. of MeSO<sub>3</sub>H to the host–guest complexes **5**⊃G led to the release of the guest and formation of the protonated derivative **5**·H<sup>+</sup> (Scheme 2).<sup>[22]</sup> The reluctance of **5**·H<sup>+</sup> towards polar neutral molecules may be due to the competing formation of a stable five-membered intramolecular hydrogen-bonded ring between NH<sup>+</sup> and an introverted C=O. In such a case, the NH<sup>+</sup> proton induced a conformational reorganization of the trisamido recognition site to become an insensitive form of the receptor. It was possible to restore **5**⊃G by the addition of a base, diaza(1,3)bicyclo[5.4.0]undecene (DBU) (inset Scheme 2). This switching process demonstrates that the complexation of neutral guests by **5** can be controlled by an external stimulus, in this case the addition of acid or base.



Scheme 2. Host–guest properties of **5** towards neutral guests and acid-triggered release of these guests. Inset: high field region of the <sup>1</sup>H NMR spectra (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, 298 K) of a) **5**; b) **5**⊃Imi (5 equiv.); c) **5**⊃Imi + MeSO<sub>3</sub>H (ca. 7 equiv.); d) **5**⊃Imi + DBU (ca. 10 equiv.).

Anion Recognition<sup>[23]</sup>

The ability of **5** to bind different anions ( $X^-$ ) was evaluated by ESI-MS competitive experiments. Injection of an equimolar mixture of five tetra-*n*-butylammonium salts  $TBA^+X^-$  ( $X^- = MeSO_3^-, AcO^-, NO_3^-, Cl^-$  and  $F^-$ ) to a solution of **5** in  $CHCl_3$  gave only two peaks ( $m/z = 1450.93$  and  $1470.67$ ) corresponding to  $[5 - H]^-$  and  $[5 + F]^-$ , respectively (Figure 3). This result indicates a highly selective binding of the fluoride anion.<sup>[24]</sup> Thus, the complexation of  $F^-$  was investigated by NMR spectroscopy in  $CDCl_3$  through the progressive addition of  $TBA^+F^-$ . At 298 K, a fast host-guest exchange on the NMR time scale was observed and, if significant changes of the calixarene resonances were clearly observed in the spectra, the breadth of the signals prevented the accurate determination of an association constant. Interestingly, at low  $T$  (243 K), the complexation process was found to be slow on the NMR time scale and it was possible to detect broad downfield signals at ca. 12.5 ppm corresponding to the amido NH protons of  $5 \supset F^-$ .<sup>[17]</sup> Such a downfield chemical shift can be unambiguously ascribed to the anion binding at the level of the trisamido cap through H-bonding interactions (Scheme 3).

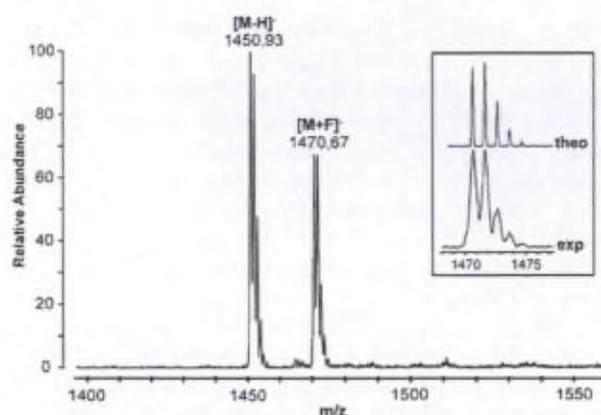
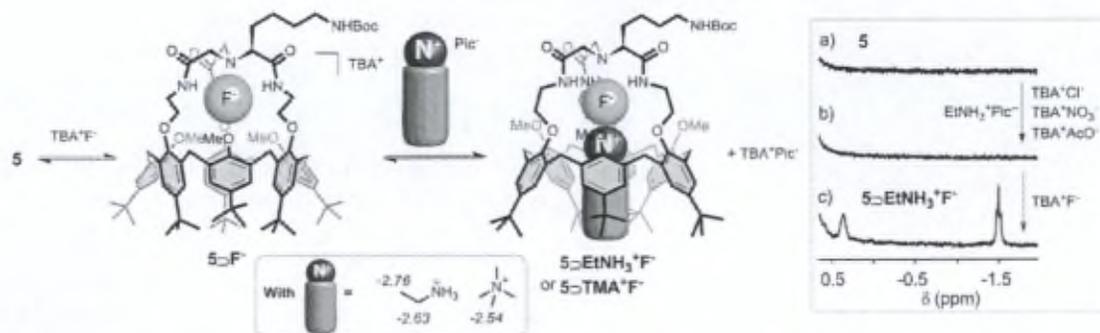


Figure 3. ESI-MS spectra of **5** in presence of an equimolar solution of  $TBA^+F^-$ ,  $TBA^+MeSO_3^-$ ,  $TBA^+AcO^-$ ,  $TBA^+NO_3^-$  and  $TBA^+Cl^-$  in  $CHCl_3$ . Inset: theoretical and experimental isotopic profiles of  $[M + F]^-$ .

Again, the signals and, in particular those of the free receptor **5**, were too broad for any precise determination of the binding constant at low  $T$ .

Ion Pair Recognition<sup>[25]</sup>

The simultaneous complexation of an ammonium ion into the cavity and of the fluoride anion by the trisamido cap was then investigated by NMR spectroscopy in  $CDCl_3$ . Although **5** was not sensitive to the addition of an excess of  $EtNH_3^+Pic^-$  (8 equiv.), the subsequent addition of  $TBA^+F^-$  (8 equiv.) led to the quantitative formation of the ternary complex  $5 \supset EtNH_3^+F^-$  (Scheme 3), which displays a flattened cone conformation with the OMe groups ejected from the cavity ( $\delta_{OMe} > 3.8$  ppm) and high field signals belonging to the included ethylammonium ion (Figure 2, c). Moreover, the significant downfield shift of the amido protons ( $\delta_{NH} > 9.5$  ppm) indicates H-bonding interactions with  $F^-$ . Interestingly, no *endo* complexation of  $EtNH_3^+$  was observed upon the successive addition of 8 equiv. of  $TBA^+Cl^-$ ,  $TBA^+NO_3^-$  and  $TBA^+AcO^-$  to a  $CDCl_3$  solution of **5** and  $EtNH_3^+Pic^-$  (8 equiv.). However, the subsequent addition of  $TBA^+F^-$  (8 equiv.) to this complex mixture afforded  $5 \supset EtNH_3^+F^-$  cleanly (inset Scheme 3), showing a remarkable size selectivity towards the smaller fluoride anion. Therefore, these observations denote that the complexation of an ammonium ion can only proceed when a fluoride anion is bound into the trisamido cap. This positive cooperativity is due to the close proximity between the cobound ions and their strong electrostatic interaction. Thus, **5** behaves as a heteroditopic receptor that can bind contact organic ion pairs according to a two-step sequence involving the initial complexation of a fluoride anion (Scheme 3). In addition, the complexation of a quaternary ammonium salt, i.e. tetramethylammonium fluoride ( $TMA^+F^-$ ), was also detected in  $CDCl_3$ .<sup>[17]</sup> In this case, the chemical shifts of the amido NH protons of  $5 \supset TMA^+F^-$  ( $\delta_{NH} > 12.0$  ppm) are much higher than those of the ternary complex  $5 \supset EtNH_3^+F^-$ . This result can be rationalized by stronger H-bonding interactions with the fluoride anion in the case of the  $TMA^+F^-$  ion pair. Indeed, the distance between the



Scheme 3. Host-guest properties of **5** towards fluoride or contact ion pairs. The reported values correspond to the  $^1H$  NMR CISs observed for the ammonium ions. Inset: high field region of the  $^1H$  NMR spectra ( $CDCl_3$ , 300 MHz, 298 K) of a) **5**; b) after the successive addition of 8 equiv. of  $EtNH_3^+Pic^-$ ,  $TBA^+Cl^-$ ,  $TBA^+NO_3^-$ ,  $TBA^+AcO^-$ ; c) after the subsequent addition of 8 equiv. of  $TBA^+F^-$ .

fluoride anion and the charged nitrogen atom should be larger with the quaternary TMA<sup>+</sup> ion and thus the anion should be mostly stabilized through H-bonding interactions. In both cases, i.e. 5⊂EtNH<sub>3</sub><sup>+</sup>F<sup>-</sup> and 5⊂TMA<sup>+</sup>F<sup>-</sup>, the CISs indicate that the ammonium ions are accommodated in the heart of the calixarene cavity (Scheme 3). Complicated signal patterns were observed for the amido NH protons of both ternary complexes and in particular for those of 5⊂TMA<sup>+</sup>F<sup>-</sup>.<sup>[17,26]</sup> Similar to those reported,<sup>[8,27]</sup> these patterns are due to scalar couplings between the NH amido protons and the F<sup>-</sup> anion of the ternary complexes, i.e. <sup>1</sup>H/<sup>19</sup>F scalar couplings across N–H...F<sup>-</sup> hydrogen bonds, and thus provide further confirmation that the anion is located between the facing NH groups. In addition, the complexity of these NMR patterns is also due to a partial deuteration of the exchangeable NH amido protons.<sup>[27]</sup> Finally, the cumulative formation constant, β<sub>2</sub>, for the simultaneous complexation of the ammonium ion and F<sup>-</sup> were estimated to be > 6 × 10<sup>4</sup> M<sup>-2</sup> and > 1.5 × 10<sup>6</sup> M<sup>-2</sup> in the case of 5⊂EtNH<sub>3</sub><sup>+</sup>F<sup>-</sup> and 5⊂TMA<sup>+</sup>F<sup>-</sup>, respectively.<sup>[17]</sup>

## Conclusions

The straightforward syntheses of the first members of a new generation of calix[6]tren based receptors were achieved successfully. These results validate the strategy that consists of using readily available derivatives of NTA-lysine for the synthesis of concave monofunctionalized receptors through [1+1] macrocyclization reactions. The binding properties of one of these heteroditopic receptors, calix[6]-trenamide **5**, were evaluated by NMR spectroscopy and ESI-MS. It was shown that **5** can selectively recognize polar neutral guests displaying H-bond donor and acceptor groups, the fluoride anion and contact ammonium fluoride salts. These versatile properties are due to (i) the close proximity of the two binding sites that allows highly cooperative processes such as the binding of contact ion pairs and (ii) a small and highly preorganized tripodal cap that can only encapsulate the fluoride anion between the facing hydrogen-bond donor amido groups. As a result, the ammonium ions can be accommodated into the calixarene cavity only when a fluoride anion is cobound to the cap. Moreover, these receptors possess a proton sensitive site at the top of the cap, i.e. the ternary nitrogen atom, which allows acid–base control of the binding properties. We believe that these results highlight the usefulness of NTA-lysine for the building of graftable molecular receptors. Current efforts are now directed towards the grafting of these promising calix[6]trenamido hosts on to a surface with the aim of developing anion and ion pair sensors as well as towards the synthesis and study of the corresponding reduced calix[6]-tren derivatives.

## Experimental Section

**General Procedures:** All reactions were performed under an inert atmosphere. Anhydrous CHCl<sub>3</sub> was obtained by distillation with

P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> under argon. Anhydrous DMF was obtained through distillation with a mixture of MgSO<sub>4</sub>, 4 Å molecular sieves and silica gel under argon. Silica gel (230–400 mesh) was used for flash chromatography purifications. <sup>1</sup>H NMR spectra were recorded at either 600, 400 or 300 MHz and <sup>13</sup>C NMR spectra were recorded at 75 MHz. Chemical shifts are expressed in ppm. Traces of residual solvent were used as internal standards in the case of <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR spectra. In all cases, CDCl<sub>3</sub> was filtered through a short column of basic alumina in order to remove traces of HCl. Most of the <sup>1</sup>H NMR spectra signals were attributed through 2D NMR analyses (COSY, HSQC, HMQC, HMBC). Mass spectra were recorded with an ESI-MS apparatus equipped with an ion-trap using the following settings: flow rate: 10 μL min<sup>-1</sup>, spray voltage: 5 kV, capillary temperature: 160 °C, capillary voltage: 10 V, tube lens offset voltage: –5 V. The calix[6]trisamines **1** and **2** were prepared as described previously.<sup>[15]</sup> The synthesis of N<sup>n</sup>,N<sup>m</sup>-bis(carboxymethyl)-L-Boc-lysine (**3**) was described previously in the literature but according to a different procedure.<sup>[11,40]</sup>

**N<sup>n</sup>,N<sup>m</sup>-Bis(carboxymethyl)-L-Boc-lysine (3):** To a solution of N<sup>n</sup>,N<sup>m</sup>-bis(carboxymethyl)-L-lysine hydrate (500 mg, 1.91 mmol) in water (15 mL) was added a solution of triethylamine (1.18 mL, 8.6 mmol) in THF (15 mL) followed by addition of Boc<sub>2</sub>O (440 μL, 2.1 mmol). The reaction mixture was stirred for 16 h at room temperature and the solvents were removed under reduced pressure to give **3** containing 1.8 equiv. of triethylamine<sup>[28]</sup> (1.07 g, quant. yield). [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +1 (c = 0.99, H<sub>2</sub>O). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, D<sub>2</sub>O): δ = 1.43 (s, 9 H, tBu), 1.46–1.61 (m, 4 H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHBoc), 1.73–2.01 (m, 2 H, CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 3.08 (br. t, J = 6 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHBoc), 3.66–3.90 (m, 5 H, NCH<sub>2</sub>COOH + NCHCOOH) ppm. ESI-MS: calcd. for C<sub>15</sub>H<sub>25</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub> [M – H]<sup>-</sup> 361.16 found 361.33.

**N<sup>n</sup>,N<sup>m</sup>-Bis(carboxymethyl)-L-azido-lysine Hydrochloride (4):** To a solution of N<sup>n</sup>,N<sup>m</sup>-bis(carboxymethyl)-L-lysine hydrate (1.00 g, 3.81 mmol) in water (35 mL) were added K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2.40 g, 17.4 mmol) and CuSO<sub>4</sub>·2H<sub>2</sub>O (10.4 mg, 0.065 mmol). When the reaction mixture became clear, a suspension of imidazole-1-sulfonyl azide hydrochloride (950 mg, 7.62 mmol) in acetonitrile (10 mL) was added. The reaction mixture was stirred overnight at room temperature and the solvents were removed under reduced pressure. The residue was dissolved in a minimum of H<sub>2</sub>O (7.5 mL) and acetonitrile was added (6 mL). Two different phases and a precipitate were observed and the upper phase was discarded. The addition of minimum water until clarity was obtained, addition of acetonitrile and removal of the upper phase was repeated three times. The lower phase was acidified to pH 2 with HCl (4 M) and acetone was added (5 mL). Two different phases and a precipitate were observed and the upper phase was collected. The addition of acetone and collection of the upper phase was repeated three times. The combined upper phases were concentrated under reduced pressure to give a white powder that corresponds to the hydrochloride salt **4** (830 mg, 64%); m.p. 180 °C (dec.). [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +2 (c = 1.05, H<sub>2</sub>O). IR (KBr): ν̄ = 3320, 2101, 1637 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, D<sub>2</sub>O): δ = 1.49–1.76 (m, 4 H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N<sub>3</sub>), 1.79–2.05 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N<sub>3</sub>), 3.37 (br. t, J = 6 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N<sub>3</sub>), 3.75–4.02 (m, 5 H, CH<sub>2</sub>COOH + CHCOOH) ppm. <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, D<sub>2</sub>O): δ = 23.2, 26.1, 27.3, 50.2, 55.1 (2 C), 67.9, 170.1 (2 C), 172.5 ppm. HRMS (ESI-TOF) calcd. for C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>K (M + K)<sup>+</sup> 327.0707 found 327.0705.

**Calix[6]trenamide 5:** To a solution of **1** (429 mg, 0.375 mmol) in anhydrous CHCl<sub>3</sub> (28 mL) was added a solution of **3** (310 mg, 0.569 mmol) in anhydrous DMF (14 mL) followed by a solution of triethylamine (255 μL, 1.84 mmol) and TBTU (596 mg, 1.84 mmol)

in anhydrous DMF (14 mL). The reaction mixture was stirred for 16 h at 50 °C and the solvents were removed under reduced pressure. The residue was dissolved in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (75 mL) and washed with an aqueous NH<sub>4</sub>OH solution (3%, 25 mL). Material in the aqueous layer was extracted into CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 × 25 mL), the combined organic layers were washed with H<sub>2</sub>O (25 mL) and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by flash chromatography (eluent: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH; 95:5) yielding **5** as a white solid (190 mg, 35%); m.p. 195 °C (dec.). [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +27.5 (c = 1.02, CHCl<sub>3</sub>). IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3345, 2961, 1676 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR of **5** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 0.21 (s, 4 H, CH<sub>2</sub> Imi<sub>in</sub>), 0.76 (s, 9 H, *t*Bu), 0.77 (s, 9 H, *t*Bu), 0.78 (s, 9 H, *t*Bu), 1.32–1.47 (m, 38 H, *t*Bu + Boc + CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHBoc), 1.51–1.65 (m, 3 H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHBoc + CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHBoc), 1.85–1.94 (m, 1 H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHBoc), 3.09 (d, *J* = 17.2 Hz, 1 H, NCH<sub>2</sub>CONH), 3.15 (br. s, 2 H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHBoc), 3.18–3.27 (m, 2 H, NCHCONH + NCH<sub>2</sub>CONH), 3.27–3.37 (m, 2 H, NCH<sub>2</sub>CONH), 3.39–3.49 (m, 6 H, ArCH<sub>eq</sub>), 3.75 (s, 3 H, OMe), 3.77 (s, 3 H, OMe), 3.78 (s, 3 H, OMe), 3.84–4.22 (m, 12 H, CH<sub>2</sub>O + CH<sub>2</sub>N), 4.34–4.47 (m, 6 H, ArCH<sub>ax</sub>), 4.64 (s, 2 H, NH Imi<sub>in</sub>), 4.75 (br. s, 1 H, NHBoc), 6.52–6.65 (m, 6 H, ArH), 7.27–7.33 (m, 6 H, ArH), 9.45 (br. s, 1 H, NCHCONH), 9.63 (br. s, 2 H, NCH<sub>2</sub>CONH) ppm. <sup>13</sup>C NMR of **5** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 25.3 (2 C), 28.6 (2 C), 30.0, 31.2 (6), 31.3 (1), 34.1, 34.4, 38.5, 39.8, 40.3, 40.6 (2 C), 41.1, 57.2, 59.6, 60.7, 60.8, 67.9, [29] 76.4–78.8 (4 C), 123.3–123.9 (6 C), 128.3–128.8 (6 C), 131.9–133.3 (12 C), 144.9, 145.0, 145.1, 146.0, 146.1, 146.2, 153.0–154.1 (6 C), 165.1, 170.7, 173.1 ppm. [30] HRMS (ESI-TOF) calcd. for C<sub>90</sub>H<sub>125</sub>N<sub>5</sub>NaO<sub>11</sub> [M + Na<sup>+</sup>] 1474.9273 found 1474.9285.

**Calix[6]trenamide 6:** To a solution of **1** (76 mg, 0.066 mmol) in anhydrous CHCl<sub>3</sub> (5 mL) was added a solution of **4** (33 mg, 0.102 mmol) in anhydrous DMF (3.5 mL) followed by a solution of triethylamine (50 μL, 0.361 mmol) and TBTU (111 mg, 0.342 mmol) in anhydrous DMF (2.5 mL). The reaction mixture was stirred for 16 h at 50 °C and the solvents were removed under reduced pressure. The residue was dissolved in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (25 mL) and washed with an aqueous NH<sub>4</sub>OH solution (3%, 5 mL). Material in the aqueous layer was then extracted into CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 × 5 mL), the combined organic layers were washed with H<sub>2</sub>O (5 mL) and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by flash chromatography (eluent: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH; 95:5) yielding **6** as a white solid (20 mg, 22%); m.p. 165 °C (dec.). [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +4 (c = 0.70, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3299, 2960, 2096, 1654 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR of **6** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 0.20 (s, 4 H, CH<sub>2</sub> Imi<sub>in</sub>), 0.75(8) (s, 9 H, *t*Bu), 0.76(8) (s, 9 H, *t*Bu), 0.77(1) (s, 9 H, *t*Bu), 1.39 (s, 27 H, *t*Bu), 1.49–1.80 (m, 5 H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N<sub>3</sub>), 1.82–1.99 (m, 1 H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N<sub>3</sub>), 3.09 (d, *J* = 16.8 Hz, 1 H, NCH<sub>2</sub>CONH), 3.16–3.36 (m, 5 H, NCHCONH + NCH<sub>2</sub>CONH + CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N<sub>3</sub>), 3.38–3.51 (m, 6 H, ArCH<sub>eq</sub>), 3.76 (s, 3 H, OMe), 3.78 (s, 6 H, OMe), 3.82–4.25 (m, 12 H, CH<sub>2</sub>O and CH<sub>2</sub>N), 4.28–4.51 (m, 6 H, ArCH<sub>ax</sub>), 4.65 (s, 2 H, NH Imi<sub>in</sub>), 6.50–6.67 (m, 6 H, ArH), 7.23–7.36 (m, 6 H, ArH), 9.48 (br. s, 1 H, NCHCONH), 9.68 (br. s, 2 H, NCH<sub>2</sub>CONH) ppm. <sup>13</sup>C NMR of **6** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 25.3, 28.4–29.6 (8 C), 31.3, 31.8, 34.1, 34.4, 38.5, 39.8, 40.2, 40.6, 51.5, 57.1, 59.5, 60.6 (7), 60.7(4), 60.7(7), 67.4, [29] 76.5–79.4 (3 C), 123.1–124.0 (6 C), 128.4–128.9 (6 C), 131.8–133.2 (12 C), 144.9, 145.0, 145.1, 146.0, 146.1, 146.2, 153.0–154.0 (6 C), 165.1, 170.6, 171.9, 172.9 ppm. HRMS (ESI-TOF) calcd. for C<sub>85</sub>H<sub>115</sub>N<sub>7</sub>NaO<sub>9</sub> [M + Na<sup>+</sup>] 1400.8654 found 1400.8640.

**Calix[6]trenamide 7:** To a solution of **2** (385 mg, 0.345 mmol) in anhydrous CHCl<sub>3</sub> (40 mL) was added a solution of **4** (180 mg, 0.554 mmol) in anhydrous DMF (25 mL) followed by a solution of triethylamine (240 μL, 1.74 mmol) and TBTU (555 mg, 1.74 mmol)

in anhydrous DMF (15 mL). The reaction mixture was stirred for 16 h at 50 °C and the solvents were removed under reduced pressure. The residue was dissolved in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 mL) and washed with an aqueous NH<sub>4</sub>OH solution (3%, 25 mL). Material in the aqueous layer was then extracted into CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 × 30 mL) and the combined organic layers were washed with H<sub>2</sub>O (30 mL) and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by flash chromatography (eluent: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH; 95:5) yielding **7** as an orange solid (170 mg, 37%). An analytical sample was obtained by semipreparative reverse phase HPLC [Inertsil ODS 5 μm (250X10) – ODS 80/20 MeOH/H<sub>2</sub>O (1 min), linear gradient from 80 to 100% (5 min)] at a flow rate 3.5 mL/min; *t*<sub>R</sub> = 11.3 min; m.p. 190 °C (dec.). [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +9 (c = 0.66, CHCl<sub>3</sub>). IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3370, 2962, 2870, 2097, 1683, 1525, 1347, 1259, 1205, 1092, 1002, 749 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>CN):  $\delta$  = 1.30 (br. s, 9 H, *t*Bu), 1.35 (br. s, 9 H, *t*Bu), 1.36 (br. s, 9 H, *t*Bu), 1.40–1.83 (m, 6 H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N<sub>3</sub>), 2.76–3.14 (m, 3 H, NCH<sub>2</sub>CONH + NCHCONH), 3.17–3.38 (m, 6 H, NCH<sub>2</sub>CONH + CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N<sub>3</sub> + CH<sub>2</sub>N), 3.40–4.10 (m, 25 H, OMe + CH<sub>2</sub>N + CH<sub>2</sub>O + ArCH<sub>eq</sub>), 4.18–4.57 (m, 6 H, ArCH<sub>ax</sub>), 6.96 (m, 1 H, ArH), 7.08 (m, 1 H, ArH), 7.22 (m, 1 H, ArH), 7.35–7.42 (m, 9 H, ArH) ppm. HRMS (ESI-TOF) calcd. for C<sub>73</sub>H<sub>89</sub>N<sub>10</sub>O<sub>15</sub> [M + H<sup>+</sup>] 1345.6509 found 1345.6500.

**Estimation of the Association Constant (*K*<sub>a</sub>) of **5** Towards Imi in CDCl<sub>3</sub>:** The association constant, *K*<sub>a</sub>, for the host–guest system in CDCl<sub>3</sub> at 298 K was estimated according to the following procedure: suitable aliquots of a CDCl<sub>3</sub> solution of Imi were added to a solution of receptor **5** (5 × 10<sup>-3</sup> M) in such a way that the corresponding <sup>1</sup>H NMR spectra recorded at 298 K revealed the total disappearance of the free receptor **5**. The concentration of the undetectable species and the concentration of **5** were estimated to be respectively 5 and 95% of the starting host concentration. *K*<sub>a</sub> was estimated according to *K*<sub>a</sub> > [5Imi]/([5] × [Imi]).

**Determination of the Relative Affinities of the Neutral Molecules (*K*<sub>rel</sub>) with **5** Through <sup>1</sup>H NMR Competitive Binding Studies in CDCl<sub>3</sub>:** To a CDCl<sub>3</sub> solution containing **5** (1.8 × 10<sup>-3</sup> to 2.4 × 10<sup>-3</sup> M) were successively added Pyro (> 1 equiv.) and a second guest *G* (> 1 equiv.) in such a ratio that a <sup>1</sup>H NMR spectrum recorded at 298 K showed the resonances of both complexes **5**Pyro and **5***G* in addition to the signals corresponding to the free guests (Pyro and *G*). Integration of the signals of the included guests, Pyro<sub>in</sub> and *G*<sub>in</sub>, and of the free guests, Pyro<sub>free</sub> and *G*<sub>free</sub>, allowed us to calculate the relative affinity *K*<sub>rel</sub> defined as ([*G*<sub>in</sub>] × [Pyro<sub>free</sub>])/([*G*<sub>free</sub>] × [Pyro<sub>in</sub>]).

**Estimation of the Overall Binding Constants ( $\beta_2$ ) of **5** Towards Ion Pairs in CDCl<sub>3</sub>:** Overall binding constants,  $\beta_2$ , in CDCl<sub>3</sub> were estimated according to the following procedure: suitable aliquots of a CDCl<sub>3</sub> solution of *G*<sub>1</sub>*G*<sub>2</sub> (*G*<sub>1</sub> = F<sup>-</sup> and *G*<sub>2</sub> = EtNH<sub>3</sub><sup>+</sup> or TMA<sup>+</sup>) were added to a solution of **5** (2.5 × 10<sup>-3</sup> M) in such a way that the corresponding <sup>1</sup>H NMR spectra recorded at 298 K revealed the total disappearance of **5**. The concentration of the undetectable species and the concentration of **5***G*<sub>1</sub>*G*<sub>2</sub> were estimated to be 5 and 95% of the starting host concentration, respectively.  $\beta_2$  were estimated according to  $\beta_2$  > [5*G*<sub>1</sub>*G*<sub>2</sub>]/([5] × [*G*<sub>1</sub>] × [*G*<sub>2</sub>]).

**Supporting Information** (see footnote on the first page of this article): 1D, 2D NMR and ESI-MS spectra.

## Acknowledgments

We thank the U. L. B. and the Région Haute-Normandie (France) for financial support (PhD grants to A. L. and G. D., respectively).

- [1] J. H. Hartley, T. D. James, C. J. Ward, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2000**, 3155–3184.
- [2] a) D. G. Rivera, L. A. Wessjohann, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 7122–7123; b) P. D. Raychev, O. Perraud, C. Aronica, A. Martinez, J. P. Dutasta, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 2099–2102.
- [3] C. Kaewtong, S. Fuangswasdi, N. Muangsinsin, N. Chaichit, J. Vicens, B. Pulpoka, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1561–1564.
- [4] a) T. Tuntulani, S. Poompradub, P. Thavornnyutikarn, N. Jaiboon, V. Ruangpornvisuti, N. Chaichit, Z. Asfari, J. Vicens, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 5541–5544; b) T. Tuntulani, P. Thavornnyutikarn, S. Poompradub, N. Jaiboon, V. Ruangpornvisuti, N. Chaichit, Z. Asfari, J. Vicens, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 10277–10285; c) I. Jabin, O. Reinaud, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 3416–3419; d) E. Garrier, S. Le Gac, I. Jabin, *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 3767–3771.
- [5] a) G. Izzet, B. Douzdech, T. Prangé, A. Tomas, I. Jabin, Y. Le Mest, O. Reinaud, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2005**, *102*, 6831–6836; b) U. Darbost, M.-N. Rager, S. Petit, I. Jabin, O. Reinaud, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8517–8525; c) G. Izzet, J. Zeitouny, H. Akdas-Killig, Y. Frapart, S. Ménage, B. Douzdech, I. Jabin, Y. Le Mest, O. Reinaud, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 9514–9523.
- [6] a) U. Darbost, M. Giorgi, O. Reinaud, I. Jabin, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 4879–4884; b) X. Zeng, N. Hucher, O. Reinaud, I. Jabin, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 6886–6889; c) S. Le Gac, X. Zeng, O. Reinaud, I. Jabin, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1204–1210; d) X. Zeng, D. Coquière, A. Alenda, E. Garrier, T. Prangé, Y. Li, O. Reinaud, I. Jabin, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 6393–6402; e) S. Le Gac, X. Zeng, C. Girardot, I. Jabin, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 9233–9236; f) S. Le Gac, M. Ménand, I. Jabin, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5195–5198; g) D. Coquière, S. Le Gac, U. Darbost, O. Sénéque, I. Jabin, O. Reinaud, *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 2485–2500.
- [7] M. Ménand, I. Jabin, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 2159–2169.
- [8] A. Lascaux, S. Le Gac, J. Wouters, M. Luhmer, I. Jabin, *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 4607–4616.
- [9] For reviews dealing with calixarene based receptors for anions, see: a) S. E. Matthews, P. D. Beer, in: *Calixarenes 2001* (Eds.: Z. Asfari, V. Böhmer, J. Harrowfield, J. Vicens), Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, **2001**, pp. 421–439; b) P. Lhoták, *Top. Curr. Chem.* **2005**, *255*, 65–95.
- [10] For references dealing with calix[6]arene based receptors for anions, see: a) J. Scheerder, J. F. J. Engbersen, A. Casnati, R. Ungaro, D. N. Reinhoudt, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 6448–6454; b) M. Hamon, M. Ménand, S. Le Gac, M. Luhmer, V. Dalla, I. Jabin, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7067–7071.
- [11] For reviews on polyamido-based receptors for anions, see: a) S. O. Kang, R. A. Begum, K. Bowman-James, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 8048; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7882–7894; b) C. R. Bondy, S. J. Loeb, *Coord. Chem. Rev.* **2003**, *240*, 77–79.
- [12] For recent examples of calixarene based receptors for separated organic ion pairs, see: a) M. D. Lankshear, N. H. Evans, S. R. Bayly, P. D. Beer, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 3861–3870; b) C. Gargiulli, G. Gattuso, C. Liotta, A. Notti, M. F. Parisi, I. Pisagatti, S. Pappalardo, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 4350–4353; c) M. Semeraro, A. Arduini, M. Baroncini, R. Batelli, A. Credi, M. Venturi, A. Pochini, A. Secchi, S. Silvi, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 3467–3475.
- [13] Examples of metal-free complexation of contact ion pairs are still rare, see: a) S. Kubik, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 5846–5855; b) J. M. Mahoney, J. P. Davis, A. M. Beatty, B. D. Smith, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9819–9820; c) M. D. Lankshear, I. M. Dudley, K.-M. Chan, A. R. Cowley, S. M. Santos, V. Felix, P. D. Beer, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 2248–2263; d) J. L. Atwood, A. Szumna, *Chem. Commun.* **2003**, 940–941.
- [14] a) V. Bolland, C. Hureau, A. M. Cusano, Y. Liu, T. Tron, B. Limoges, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 7186–7192; b) T. André, A. Reichel, K.-H. Wiesmüller, R. Tampé, J. Piehler, R. Brock, *ChemBioChem* **2009**, *10*, 1878–1887; c) R. A. Graff, T. M. Swanson, M. S. Strano, *Chem. Mater.* **2008**, *20*, 1824–1829; d) M. Brellier, B. Barlaam, C. Mioskowski, R. Baati, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 12689–12701.
- [15] For the preparation of **1** and **2**, see: a) M. Ménand, I. Jabin, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 673–676; b) S. Redon, Y. Li, O. Reinaud, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7004–7008.
- [16] S. Le Gac, I. Jabin, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 548–557.
- [17] See Supporting Information.
- [18] For the preparation of (±)-Mimi, see: S. Cortes, H. Kohn, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 2246–2254.
- [19] In all cases, two largely separated sets of signals can be observed for the *t*Bu groups.
- [20] In all cases, integration of the high field signals corresponding to the included guest indicate a 1:1 host–guest stoichiometry.
- [21] A recognition process involving a four hydrogen bond array has been evidenced through an X-ray structure of a related host–guest complex between Imi and a calix[6]arene-based host, see: S. Le Gac, J. Marrot, O. Reinaud, I. Jabin, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 3195; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3123–3126.
- [22] Note that the carbamate group was not affected under these conditions (apolar solvent, reduced time and low concentration of the different species, i.e. **5** and MeSO<sub>3</sub>H).
- [23] For reviews on anion receptors, see: a) J. L. Sessler, P. A. Gale, W.-S. Cho, in: *Anion Receptor Chemistry*, The Royal Society of Chemistry, Cambridge, U.K., **2006**; b) P. D. Beer, P. A. Gale, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 502; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 486–516; c) P. A. Gale, *Coord. Chem. Rev.* **2003**, *240*, 191–221; d) K. Bowman-James, *Acc. Chem. Res. Acc. Chem. Rec.* **2005**, *38*, 671–678.
- [24] For examples of selective receptors for fluoride, see: a) S. O. Kang, J. M. Llinares, D. Powell, D. VanderVelde, K. Bowman-James, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 10152–10153; b) P. A. Gale, J. L. Sessler, V. Král, V. Lynch, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 5140–5141; c) H. Furuta, H. Maeda, A. Osuka, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6435–6436; d) G. W. Bates, P. A. Gale, M. E. Light, *Chem. Commun.* **2007**, 2121–2123; e) S. Kumar, V. Luxami, A. Kumar, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5549–5552; f) P. K. Panda, C.-H. Lee, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3148–3156; g) R. Miao, Q.-Y. Zheng, C.-F. Chen, Z.-T. Huang, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 4959–4962; h) C. R. Cooper, N. Spencer, T. D. James, *Chem. Commun.* **1998**, 1365–1366; i) C. Dusemund, K. R. A. S. Sandanayake, S. Shinkai, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 333–334.
- [25] For a review on ion pair receptors, see: S. K. Kim, J. L. Sessler, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 3784–3809.
- [26] In the case of 5⊂EtNH<sub>3</sub><sup>+</sup>F<sup>-</sup>, the signals of the amido protons were extremely broad (see Figure 2, c).
- [27] S. O. Kang, V. W. Day, K. Bowman-James, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 277–283.
- [28] This value was obtained by integration of the signals from the <sup>1</sup>H NMR spectrum.
- [29] This signal was determined by HSQC and/or HMBC spectra.
- [30] One of the carbonyl signals was not observed in this complex <sup>13</sup>C NMR spectrum.
- [31] Despite our efforts, we were unable to obtain an assignable <sup>13</sup>C NMR spectrum of **7**, mainly because of the complexity of the structure and the breadth of the signals.

Received: May 12, 2011

Published Online: August 3, 2011

