

# **Synthèse et application de sélecteurs chiraux à base de cyclodextrines en chromatographie gazeuse**

Thèse présentée à la Faculté des Sciences  
de l'Université de Neuchâtel

Pour l'obtention du grade de docteur ès sciences

Par

**Jean-Marc Vaucher**

*Acceptée sur proposition du jury:*

*Prof. Raffaele Tabacchi, Faculté des sciences de l'Université de Neuchâtel, directeur de thèse*

*Prof. Robert Deschenaux, Faculté des sciences de l'Université de Neuchâtel, rapporteur interne*

*Dr. Saturnin Claude, Faculté des sciences de l'Université de Neuchâtel, rapporteur interne*

*Dr. Stefan Schürch, Faculté des sciences de l'Université de Berne, rapporteur externe*

*Soutenue le 13 décembre 2006*



## IMPRIMATUR POUR LA THESE

# Synthèse et application de sélecteurs chiraux à base de cyclodextrines en chromatographie gazeuse

## Jean-Marc VAUCHER

UNIVERSITE DE NEUCHATEL

FACULTE DES SCIENCES

La Faculté des sciences de l'Université de Neuchâtel,  
sur le rapport des membres du jury

MM. R. Tabacchi (directeur de thèse),  
R. Deschenaux (co-directeur de thèse),  
S. Claude, S. Schürch (Berne)

autorise l'impression de la présente thèse.

Neuchâtel, le 18 janvier 2007

Le doyen :  
J.-P. Derendinger

UNIVERSITE DE NEUCHATEL  
FACULTE DES SCIENCES  
Secrétariat-décanat de la faculté  
Rue Emile-Argand 11 - CP 158  
CH-2009 Neuchâtel



# MOTS CLEFS

Allyle, Chiralité, Chromatographie gazeuse, Complexe, Cyclodextrines, Dimères, Métathèse, Racémique, Phase stationnaire.

## RESUMÉ

Ce travail consiste en la synthèse de cyclodextrines dimères substituées par des entités telles que acétyle, t-butyldiméthylsilyle, alkyles, ... en vue de réaliser des colonnes capillaires destinées à l'analyse chirale en chromatographie gazeuse.

L'obtention des composés dimériques a nécessité la réalisation de monomères monosubstitués par recours à des voies sélectives. Un soin particulier a été porté à l'optimisation des différentes réactions.

La réaction de métathèse, décrite comme inappropriée par certains auteurs a pu être exploitée après étude approfondie du mécanisme réactionnel. Des rendements élevés ont été obtenus.

L'usage en chromatographie gazeuse des cyclodextrines dimères synthétisées révèle un pouvoir séparateur au moins comparable à celui des cyclodextrines monomères substituées de façon identique pour un grand nombre d'énantiomères.

Dans certains cas, il est observé un accroissement notable du facteur de séparation s'agissant d'énantiomères de taille conséquente.

La littérature enseigne que les dimères de cyclodextrines sont d'un apport appréciable s'agissant de la complexation de différentes catégories de substances. Il peut être déduit de ce fait, une certaine potentialité pour cette sorte de cyclodextrine en ce qui concerne la séparation chirale de solutés volumineux.

# TITLE

Synthesis of cyclodextrin-based chiral selectors and their application in gas chromatography

# KEYWORDS

Allyl, Chirality, Complex, Cyclodextrins, Dimers, Gas chromatography, Metathesis, Racemic, Stationary phase.

# ABSTRACT

This study comprised the synthesis of cyclodextrin dimers substituted by entities such as acetyl, t-butyldimethylsilyl or alkyls in order to produce capillary columns for chiral analysis in gas chromatography.

Production of dimeric compounds required the fabrication of monosubstituted monomers using selective pathways. Particular care was taken of the optimization of the various reactions.

The metathesis reaction, considered inappropriate by certain authors, was successfully employed after a thorough study of the reaction mechanism. High yields were obtained.

For a large number of enantiomers, the use of synthetic dimeric cyclodextrins in gas chromatography revealed separating powers at least comparable to those of monomeric cyclodextrins with identical substituents.

In certain cases a significant increase in the separation factor was observed for bulky enantiomers.

According to the literature, dimeric cyclodextrins contribute favourably to the complexation of different categories of substances. It can thus be deduced that this type of cyclodextrin has a certain potential for the chiral separation of bulky solutes.

*"Vous prenez une équipe de rugby et une autre de football, vous les secouez de façon à recoller la défense de l'une avec les avants de l'autre et vous obtenez une équipe de basket plus un coeur polyphonique"*

***Définition de la Métathèse par Gérard Dupuy  
Journaliste, Libération, 5 octobre 2005***

Le présent travail a été réalisé de février 1996 à novembre 2006 dans les laboratoires de Chimie Organique Analytique de l'Université de Neuchâtel, sous la direction du Professeur Raffaele Tabacchi à qui je témoigne ma reconnaissance pour la confiance accordée dans la conduite de ce travail et les tâches d'assistantat confiées.

Je remercie le Professeur Robert Deschenaux, désigné comme responsable après la retraite du Professeur Tabacchi pour son assistance dans la conduite à terme de cette thèse.

Je remercie tout particulièrement le Docteur Saturnin Claude, pour le travail proposé, le soutien constant et les enrichissantes discussions. Que ce soit pour les questions théoriques, pratiques et analytiques, le Docteur Claude a toujours été là pour me conseiller judicieusement. Je relève tout particulièrement son enthousiasme contagieux et sa manière de partager ses connaissances.

J'adresse également mes remerciements à toutes les personnes qui ont contribué à l'aboutissement de ce travail. En particulier:

Le jury de thèse composé de MM. le prof. R. Tabacchi\*, le Dr S. Claude\*, le prof. R. Deschenaux\* (\*Université de Neuchâtel) et le Dr S. Schürch (Université de Berne).

Madame Chrystelle Leymarie (apprentie laborante) et Monsieur Jérémy Hirschy (apprenti laborant) pour leurs contributions à la partie synthèse et purification et leur intérêt manifesté tout au long de leur année passée dans le département.

Madame Claire-Lise Zbinden (laborante) pour ces très nombreux conseils techniques et pratiques.

Monsieur Andreas Saxer pour ces précieux conseils.

Les collaborateurs des services de spectrométrie de masse et de résonance magnétique nucléaire.

Le personnel du magasin et des services techniques pour l'aspect logistique.

Mon épouse Isabelle pour sa patience pendant la partie rédactionnelle et son soutien à mes côtés.

Mes parents pour leur soutien constant dans cette entreprise.

Le financement de ce projet a été partiellement assuré par le Département de l'Instruction Publique de Neuchâtel.

Un dernier remerciement va à l'entreprise Roquette Frères à Lestrem (F) pour la gracieuse mise à disposition de plusieurs kilos de cyclodextrines (produit de base indispensable à la réalisation de ce travail).



---

# SOMMAIRE

---

<b>Chapitre 1 Introduction</b> .....	<b>13</b>
1.1 Généralités.....	13
1.2 Méthodes chromatographiques et analyses configurationnelles des composés chiraux.....	15
1.3 Les phases stationnaires chirales.....	15
<b>Chapitre 2 Objectifs</b> .....	<b>17</b>
<b>Chapitre 3 Considérations théoriques</b> .....	<b>19</b>
3.1 Les cyclodextrines.....	19
3.2 Modification des cyclodextrines.....	23
3.2.1 Substitution identique de l'ensemble des trois positions.....	25
3.2.2 Modification indépendante des trois positions (voies du TBDMS).....	26
3.3 Monosubstitution des cyclodextrines.....	30
3.3.1 Position 6.....	30
3.3.2 Position 2.....	31
3.3.3 Position 3.....	33
3.3.4 Monoallylation de la position 2.....	35
3.3.5 Dimères par substitutions nucléophile (SN <sub>2</sub> ).....	37
3.4 Métathèse.....	38
3.5 Métathèse appliquée aux cyclodextrines.....	40
3.6 Mécanismes de la reconnaissance chirale.....	40
3.6.1 Mécanismes.....	40
3.6.2 Formation de complexe avec les cyclodextrines.....	41
3.7 Cyclodextrines pontées.....	42
3.7.1 Dimères et propriétés.....	42
3.7.2 Les ponts.....	44
3.7.3 Complexation par les cyclodextrines.....	46
<b>Chapitre 4 Synthèse des sélecteurs chiraux</b> .....	<b>49</b>
4.1 Cyclodextrines persubstituées.....	49
4.2 Cyclodextrines per-t-butylidiméthylsilylée en position 6.....	51
4.3 Cyclodextrines mono-fonctionnalisées (monomères).....	52
4.3.1 Optimisation de la réaction d'allylation de la cyclodextrine.....	53
4.3.2 Composés monoallylés-peralkylés et déallylation sélective.....	57
4.3.3 Composés mono-allylés en position 2 et persilylés en position 6.....	58

4.4	Cyclodextrines pontées (dimères) .....	59
4.4.1	Méthodes classiques de formation des éthers.....	59
4.4.2	Couplage par métathèse .....	60
4.4.3	Réduction de la double liaison.....	64
<b>Chapitre 5</b>	<b>Colonnes et grandeurs chromatographiques .....</b>	<b>65</b>
5.1	La séparation chirale en chromatographie gazeuse (GC).....	65
5.1.1	Les sélecteurs chiraux à base de cyclodextrine en GC .....	65
5.1.2	Paramètres gouvernant le pouvoir séparateur des colonnes capillaires chirales .....	68
5.1.3	Les mécanismes de reconnaissance chirale .....	71
5.2	Préparation des colonnes chromatographiques: généralités .....	73
5.2.1	Traitement de surface .....	73
5.2.2	La phase stationnaire chirale.....	76
5.2.3	Dépôt de la phase stationnaire.....	77
5.3	Evaluation des colonnes, grandeurs chromatographiques [107].....	78
5.4	Composition et paramètres physiques des colonnes réalisées.....	84
<b>Chapitre 6</b>	<b>Résultats et discussion .....</b>	<b>87</b>
6.1	Synthèse .....	87
6.2	Evaluation en GC de CD synthétisées, monomères et dimères .....	97
<b>Chapitre 7</b>	<b>Conclusions et perspectives.....</b>	<b>111</b>
7.1	Conclusions .....	111
7.2	Perspectives .....	112
<b>Chapitre 8</b>	<b>Partie expérimentale .....</b>	<b>113</b>
8.1	Généralités.....	113
8.2	Analyses .....	115
8.2.1	Analyses chromatographiques .....	115
8.2.2	Analyses spectrales .....	116
8.3	Synthèses .....	117
8.4	Préparation des colonnes.....	145
<b>Chapitre 9</b>	<b>Bibliographie .....</b>	<b>147</b>
Annexe 1	Abréviations.....	155
Annexe 2	Structure des molécules racémiques étudiées.....	157
Annexe 3	Résumé des molécules synthétisées et numérotation pour la RMN .....	161

# Chapitre 1

## Introduction

### 1.1 Généralités

Source d'émerveillement par les vertus bénéfiques de certaines, objet de préoccupation vu les facultés de nuisance d'autres, les substances chirales ont toujours suscité l'intérêt des chimistes.

Les rappels suivants:

- production de lumière polarisée par E.L. Malus [1] en 1808;
- découverte par J.B. Biot [2] que le plan d'oscillation d'une telle lumière est déviée par certains liquides ou composés dissous;
- établissement par J.F.W. Herschel [3] que cette propriété est caractéristique de molécules dissymétriques;

signifient les étapes décisives dans la connaissance et l'usage de cette famille si particulière de substances chimiques.

Pour exprimer l'importance de la chiralité, il convient de rappeler l'importance de la stéréochimie dans l'activité des phéromones, et que dans la nature, la plupart des chemins métaboliques sont strictement stéréospécifiques. Cette dernière remarque est généralement vraie pour les réactions enzymatiques: les protéases peuvent seulement couper les protéines et peptides constitués exclusivement de L-acides aminés.

La chiralité présente de nombreuses autres implications.

Ainsi, les biomolécules importantes et spécialement les biopolymères (protéines, polynucléotides, polysaccharides) sont toutes des substances actives. L'activité biologique est strictement liée à une certaine configuration: seule l'estrone dextrogyre présente une activité, le S-limonène possède une odeur de citron et le R-limonène celle de l'orange.

Ces faits illustrent à souhait l'importance de la configuration dans l'interaction substance chirale - récepteur chiral. Cette interaction s'affirme responsable de la différence d'activité des produits pharmaceutiques stéréoisomériques. Environ 50% des médicaments sont chiraux, mais seulement 20% possèdent la particularité d'être énantiomériquement purs.

Les causes de cet état de fait peuvent se trouver dans l'absence de méthodes efficaces de séparation et d'analyse ou l'ignorance de la différence d'activité des stéréoisomères au moment de leur introduction. Cela n'est pas sans conséquence.

L'usage de la tristement célèbre Thalidomide™, responsable d'un grand nombre de malformations physiques de nouveaux nés en est la dramatique illustration. Par ailleurs, il est bien établi par M.J. Cope et M.F. Landoni [4,5] qu'il peut y avoir des différences significatives dans les vitesses d'absorption, de distribution, de métabolisation, d'excrétion et d'actions entre les énantiomères d'une même substance.

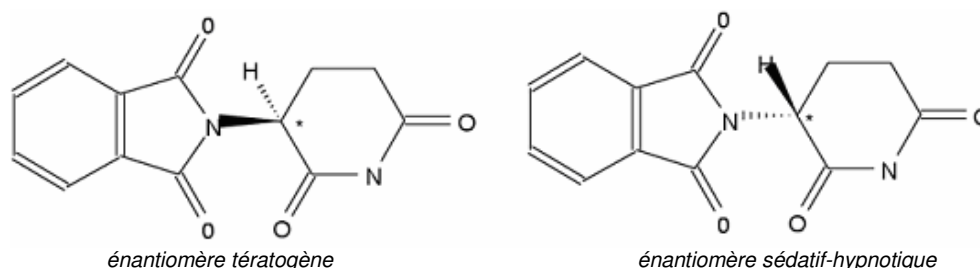


Fig. 1.1-1: énantiomères de la Thalidomide™

Il ressort de ce rappel que la détermination univoque des compositions énantiomériques et des configurations absolues demeurent un impératif pour les chimistes et les biochimistes. La législation se montre d'ailleurs de plus en plus contraignante en la matière; à preuve, la récente décision de la

communauté européenne relative aux huiles essentielles, imposant leur analyse par chromatographie gazeuse chirale [6].

La détermination d'excès énantiomériques tire sa difficulté dans le fait que les isomères affichent des propriétés identiques (point d'ébullition, de fusion, ...) à l'exception de la rotation spécifique. La résolution des mélanges racémiques, l'induction de la chiralité nécessitent la présence d'un environnement chiral.

## **1.2 Méthodes chromatographiques et analyses configurationnelles des composés chiraux**

La séparation d'énantiomères par chromatographie (gazeuse, liquide, couche mince, électrochromatographie capillaire (CEC), ...) se réalise de deux manières:

- formation de dérivés diastéréoisomériques par réaction d'une substance chirale avec un réactif chiral pur, avec la conséquence qu'ils peuvent être séparés au moyen d'une phase stationnaire généralement non chirale;
- analyse d'un mélange d'énantiomères en recourant à des phases chirales. La séparation est alors effectuée par la formation de complexes diastéréoisomériques entre les énantiomères et la phase stationnaire chirale. La différence d'énergie entre les deux complexes formés permet l'énantiodifférenciation. L'association diastéréoisomérique entre molécules de même configuration est considérée comme plus stable que celle de configuration différente. Cette remarque provient du fait que les D-énantiomères éluent avant les L-énantiomères quand sont utilisées des phases stationnaires contenant un L-aminoacide [7].

## **1.3 Les phases stationnaires chirales**

Les phases stationnaires peuvent être classées en différentes catégories.

### **a) Les phases stationnaires complexes**

Cette méthode, développée par V.S. Schürig [8], est applicable aux mélanges racémiques ne pouvant être résolus sur les phases chirales à base d'amides du fait de l'absence de fonctions chimiques pouvant conduire à une interaction diastéréoisomérique. Pour la formation de complexe optiquement actif, on recourt aux  $\beta$ -dicétones et aux métaux de transition tels que Ni, Co, Rh, Eu ou Mn.

b) **Les phases stationnaires dipeptidiques**

Ces phases dues à E. Gil-Av [9,10] renferment des aminoacides acylés et des esters dipeptidiques (fig. 1.2-1).

c) **Les phases stationnaires à base de cyclodextrines**

Introduites en 1983 par Koscielski [11], elles sont les plus utilisées en chromatographie gazeuse. Elles incorporent de nos jours une grande variété de cyclodextrines modifiées, ce qui permet la résolution d'une quantité considérable de mélanges énantiomériques. Les cyclodextrines sont généralement diluées dans un polymère adéquat, V. Schürig [12], ou plus rarement greffées sur un polysiloxane, V. Schürig [13].

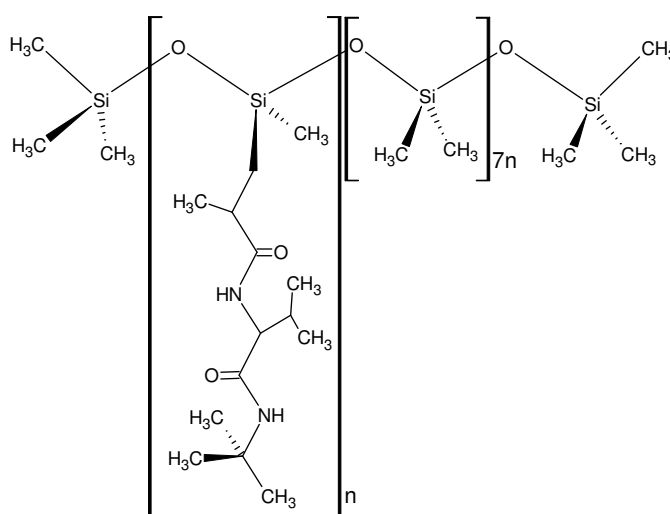


Fig. 1.3-1: structure du Chirasil-Val™

La multitude des composés chiraux rend impossible l'existence d'un sélecteur chiral universel et impose de procéder, sans cesse, à la mise au point de nouvelles phases optiquement actives.

## Chapitre 2

### Objectifs

Le but visé dans ce travail consiste en la mise au point de nouvelles phases chirales à base de cyclodextrines modifiées et, tout particulièrement, la synthèse de dimères comportant un pont hydrocarboné linéaire saturé ou insaturé. Ces dernières particularités visent à établir l'éventuel effet d'une limitation de mobilité sur les facultés séparatrices.

Une précédente thèse [14] réalisée dans notre département et portant sur la synthèse de cyclodextrines oligomériques avec pour originalité le recours à un pont renfermant des éthers couronnes (figure 2-1), a permis des conclusions et perspectives dont il est tenu compte ici.

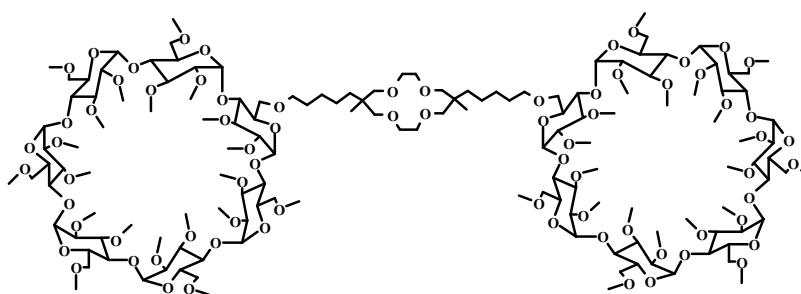


Fig. 2-1:oligomère de cyclodextrine pontée par un éther couronne

Pour des raisons qui seront exposées, le pont utilisé comporte quatre atomes de carbone. La synthèse de cyclodextrines modifiées conduisant, de façon générale, à des mélanges complexes très difficiles à purifier, un grand soin a été apporté aux choix des voies synthétiques. De la pureté des produits obtenus dépend la reproductibilité des analyses chromatographiques, vertu essentielle attendue de toute méthode d'analyse.

De façon schématique, la voie synthétique envisagée est présentée dans les figures 2-2 et 2-3.

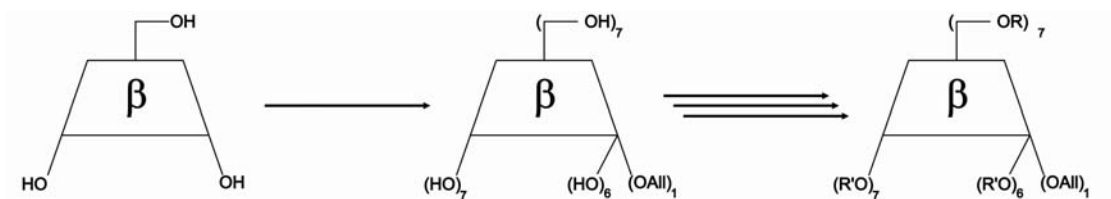


Fig. 2-2: monomères de base (cyclodextrine native, monoallyle, monoallyles substitués)

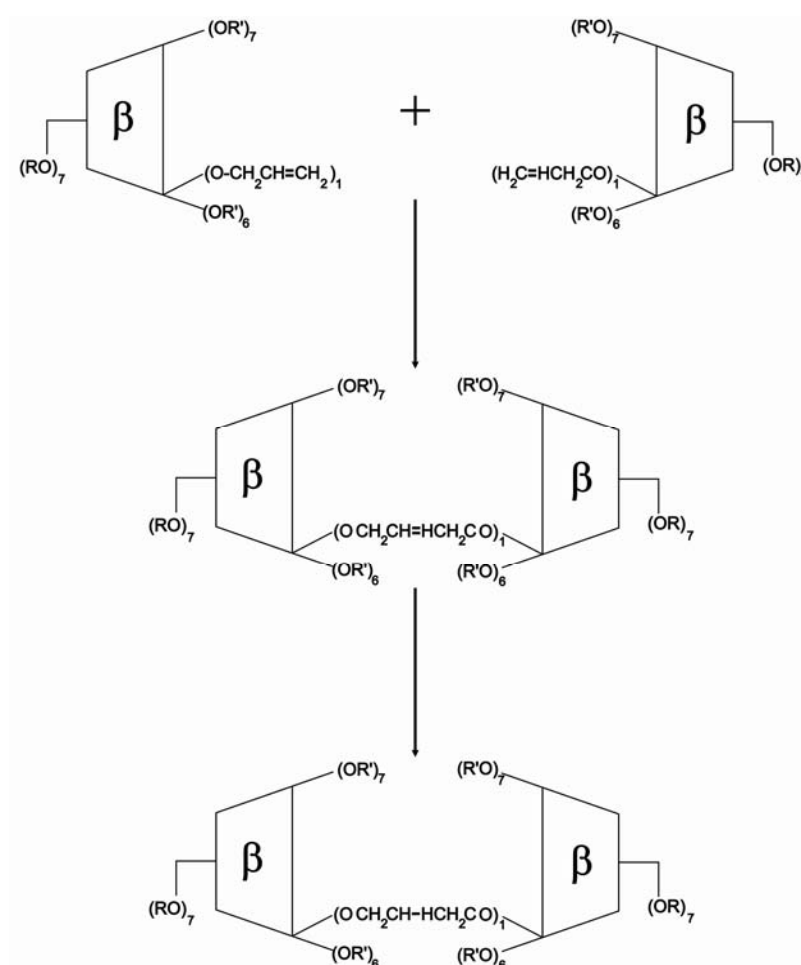


Fig. 2-3: dimères types (monomères, dimère avec insaturation du pont, dimère avec pont saturé)

## Chapitre 3

# Considérations théoriques

Avant d'en venir à la modification proprement dite des cyclodextrines, il convient de dire quelques mots de ce fascinant groupe de molécules.

### **3.1 *Les cyclodextrines***

Les cyclodextrines, aussi appelées cycloamyloses, cycloglucanes ou cyclomaltooligoses, ont été isolées en 1891 par Villiers [15] comme produit de dégradation de l'amidon par la cyclodextrine glycosyle transferase (CGTase) provenant des bactéries *Bacillus macerans* ou *megaterium*. Elles ont été caractérisées en 1904 par Shardingier [16] comme étant des oligosaccharides cycliques, et leur faculté à former des complexes d'inclusion a été établie par Freudenberg et Cramer en 1948 [17].

Les cyclodextrines (CD) sont composées d'unités glucopyranoses liées entre elles en ( $\alpha$ )-1,4 (c.f. fig. 3.1-1) et désignées par les lettres  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  quand elles comportent 6, 7 ou 8 unités respectivement.

Ces molécules présentent une rigidité structurale à cause de l'existence de liaisons hydrogène entre les hydroxyles des positions 2 et 3 d'unités glucoses adjacentes.

Conséquence, la rotation des OH secondaires est restreinte, alors que celle des OH primaires est libre, avec pour effet une diminution du diamètre effectif de la cavité sur la face primaire [18].

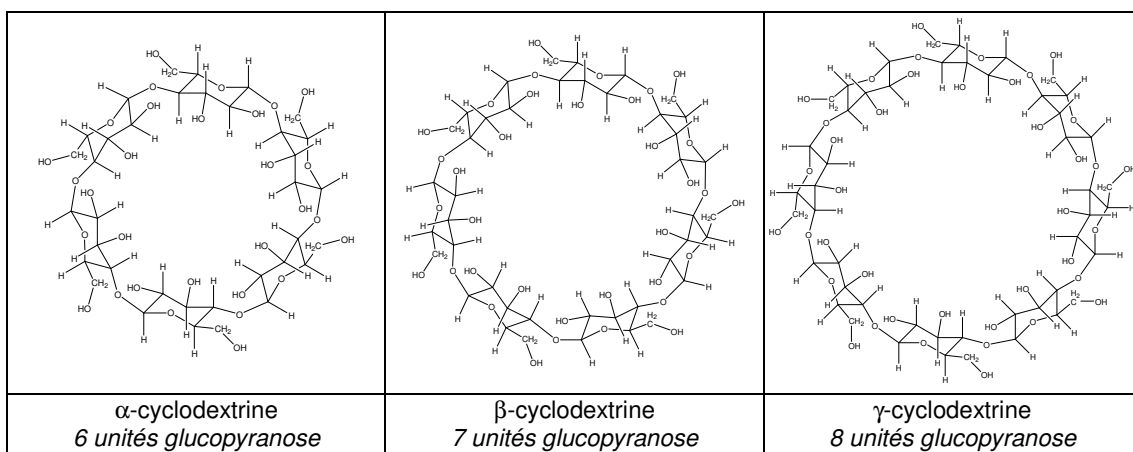


Fig. 3.1-1: cyclodextrines en formule développée

Par souci de simplification de lecture, la  $\beta$ -CD et ses dérivés sont schématisés comme suit (exemples):

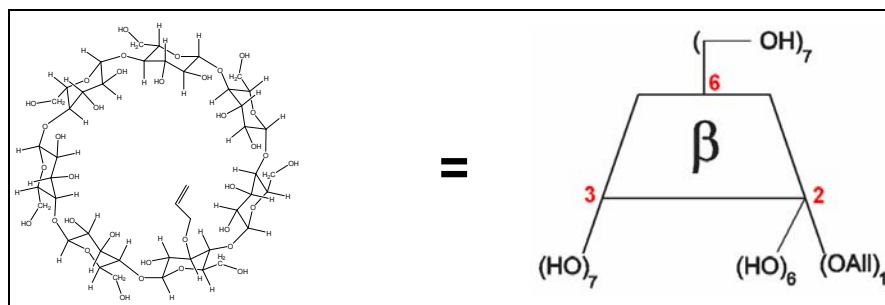


Fig. 3.1-2: représentation de monomères de cyclodextrines (structure développée, structure "tronc de cône")

Pour les monomères (fig. 3.1-2), nous définissons la convention suivante: position 6 en haut, position 3 en bas à gauche et position 2 en bas à droite.

Pour les dimères (fig. 3.1-3), la convention est la suivante: position 3 en haut, position 2 en bas, position 6 à l'extérieur (gauche et droite).

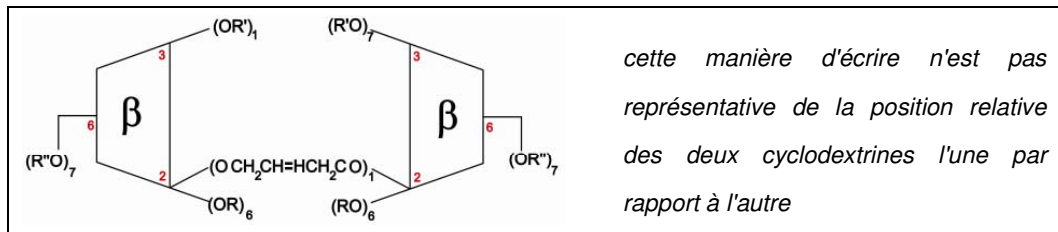


Fig. 3.1-3: représentation de dimères de cyclodextrines (structure "tronc de cône")

La figure 3.1-4, ci-après, présente les dimensions moléculaires des CD  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  et 3.1-5, les paramètres physiques.

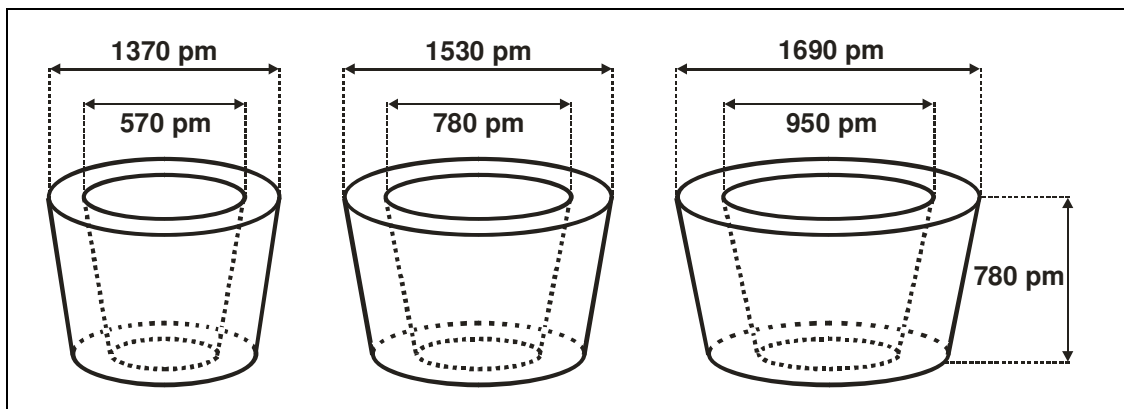


Fig. 3.1-4: taille des cyclodextrines ( $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -cyclodextrine)

Paramètres	Cyclodextrines		
	$\alpha$	$\beta$	$\gamma$
Nombre d'unités glucopyranose	6	7	8
Nombre de centre chiraux	30	35	40
Masse molaire [g/mol]	972.86	1135.01	1297.15
Volume approximatif de la cavité [nm <sup>3</sup> ]	174	262	427
pK <sub>a</sub> (mes. potentiométrique) à 25 °C dans H <sub>2</sub> O	12.332	12.202	12.081
Solubilité dans l'eau [g/100 ml H <sub>2</sub> O]	14.5	1.85	23.2
Point de fusion / décomposition [°C]	551	572	540
Teneur max. en H <sub>2</sub> O à l'état cristallin [% <sup>m</sup> /m]	11	14	17

Fig. 3.1-5: paramètres de la cyclodextrine

L'arrangement macrocyclique des CD constitue un tore aussi bien sous forme solide qu'en solution et chaque unité glucopyranose possède une conformation rigide chaise.

La petite face du tore renferme des fonctions hydroxyles (OH) primaires (position 6) et la grande face des groupes OH secondaires (positions 2 et 3). L'hydrophilie des CD résulte de la présence des multiples groupes OH sur le pourtour extérieur, et le caractère non polaire et hydrophobe de la cavité, de l'absence de ces mêmes groupes.

La figure 3.1-6 résume de façon non exhaustive, l'usage des cyclodextrines dans différents domaines [19].

Technologie alimentaire	Pharmaceutique	Domaine industriel
conservation des aliments	microencapsulation	détergents
préservation de l'odeur	anti-amertume	cosmétique
sucres candy	stabilité thermique	photographie
thé instantané	résistance à l'oxydation	tabac
sauce à salade	photostabilisation	insecticides
	augmentation de la biodisponibilité	herbicides
	solubilisation	catalyse
	abaissement de la volatilité	techniques de séparation

Fig. 3.1-6: exemples d'applications des cyclodextrines

### 3.2 Modification des cyclodextrines

Les cyclodextrines sont modifiées pour quantités de raisons [20]. Par exemple, la solubilité dans différents solvants peut être adaptée par une modification judicieuse afin de permettre l'étude des mécanismes de réactions catalysées par des enzymes. La stratégie de modification des CD dépend du but visé. A titre d'illustration, l'obtention d'une CD présentant une excellente solubilité dans l'eau est nécessaire pour la formulation de certains médicaments. La conversion des hydroxyles en sulfates permet d'atteindre cet objectif. Autre exemple, la solubilité dans les solvants organiques est obtenue par silylation des groupes OH.

Il est important de comprendre les facteurs chimiques impliqués dans les différentes méthodes de modification.

Toutes les modifications des CD se font à travers les hydroxyles [21]. Ceux-ci étant nucléophiles par nature, la réaction initiale qui dirige la régiosélectivité et l'étendue de la modification (mono-, di-, tri-, ...) est une attaque électrophile de ces positions. La figure 3.2-1 présente une vue d'ensemble des méthodes de modification des CD.

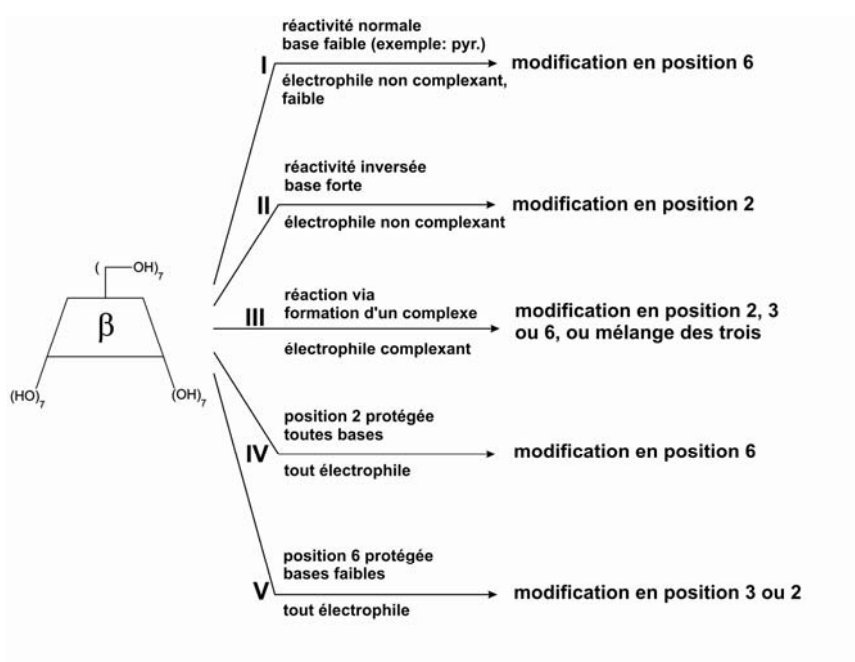


Fig. 3.2-1: voies de synthèse générale

Dans des conditions normales en présence d'une base faible, un réactif électrophile faible (TBDMSCl) attaquera la position 6 (cas no I) [22] de façon sélective. Tandis qu'un fort (TMSCl) réagira de façon non discriminante.

Les hydroxyles en position 2 étant les plus acides seront les premiers à être déprotonés. Les oxyanions ainsi formés se révèlent alors plus nucléophiles que les hydroxyles en 6 et conduisent aux CD modifiées en position 2 (cas no II).

Il ressort que deux faits sont à prendre en considération dans la chimie des CD pour leur modification:

- a) la nucléophilie des groupes OH.  
Des trois types d'hydroxyles présents, ceux de la position 6 sont les basiques (et souvent plus nucléophiles), ceux de la position 2, les plus acides (donc les premiers à être déprotonés) et ceux en 3, les plus inaccessibles. De là, toute une chimie peut être développée afin d'obtenir un grand nombre de dérivés.
- b) la possibilité de former des complexes avec les réactifs utilisés.  
Cette aptitude affecte la chimie des groupes OH. En cas de formation d'un complexe très fort avec le réactif, le produit prédominant résultant sera déterminé par l'orientation du réactif dans le complexe. Si le complexe est faible, alors le produit résultant dépendra directement de la nucléophilie relative des OH.

Il s'avère important de signaler le rôle des solvants dans les différentes réactions de modification des CD.

L'influence des solvants dans la détermination de la force et de l'orientation du complexe, entre le réactif et la CD, est aussi capitale dans la perspective d'obtenir les produits souhaités avec des rendements importants.

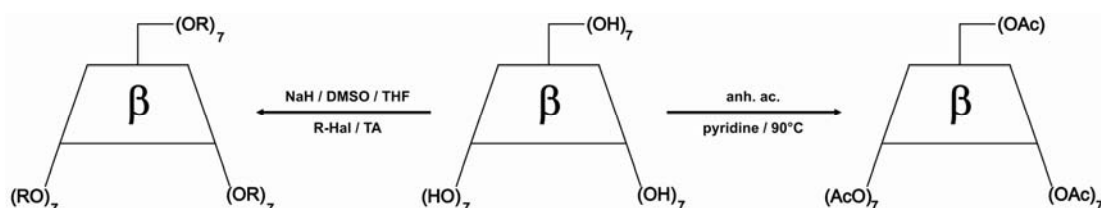
Ainsi le chlorure de tosyloxy réagit avec l' $\alpha$ -CD dans la pyridine pour donner le produit 6-tosylé; tandis qu'en milieu aqueux basique, il résulte le produit 2-tosylé [23,24].

Les solvants permettent la solubilisation des cyclodextrines et sont souvent partie prenante dans les réactions chimiques. Pour exemple [25], la déprotonation des groupes hydroxyles de la cyclodextrine par l'ion hydrure est très favorablement activée par la présence de diméthylsulfoxyde (DMSO) qui solvate mieux le cation  $\text{Na}^+$  que le THF.

Enfin, la taille de la CD a aussi un effet prononcé sur la force et l'orientation du complexe et affecte le produit de réaction. Ainsi, le chlorure de tosyloxy en milieu aqueux donne avec l' $\alpha$ -CD des dérivés substitués en 2, alors que la  $\beta$ -CD est modifiée en 6 [26].

### 3.2.1 Substitution identique de l'ensemble des trois positions

Deux voies générales permettent l'alkylation ou l'acylation de l'ensemble des groupes hydroxyles. Le schéma 3.2.1-1 les présente.



R = alkyle, Ac = acétyle, Hal = Cl, Br, I

Fig.3.2.1-1: persubstitution de la cyclodextrine

Il est à noter que pour des raisons d'encombrement stérique la substitution devient de plus en plus difficile avec l'augmentation de la longueur de la chaîne alkyle ou acyle. De plus, l'interaction de la partie hydrophobe de la chaîne avec la cavité de la cyclodextrine - elle-même hydrophobe - affecte considérablement les réactions de substitution des groupes hydroxyles. De manière générale, les quatorze premiers hydroxyles (positions 2 et 6) ne posent que peu de problèmes. Par contre, la modification complète des sept hydroxyles en position 3 s'avère parfois difficile et oblige d'isoler et de purifier sommairement les produits formés afin de compléter la réaction.

A cela s'ajoute, particulièrement pour les chaînes alkyles, une variation importante de solubilité des produits formés ce qui nécessite un ajustement du milieu réactionnel (recours à un co-solvant).

### **3.2.2 Modification indépendante des trois positions (voies du TBDMS)**

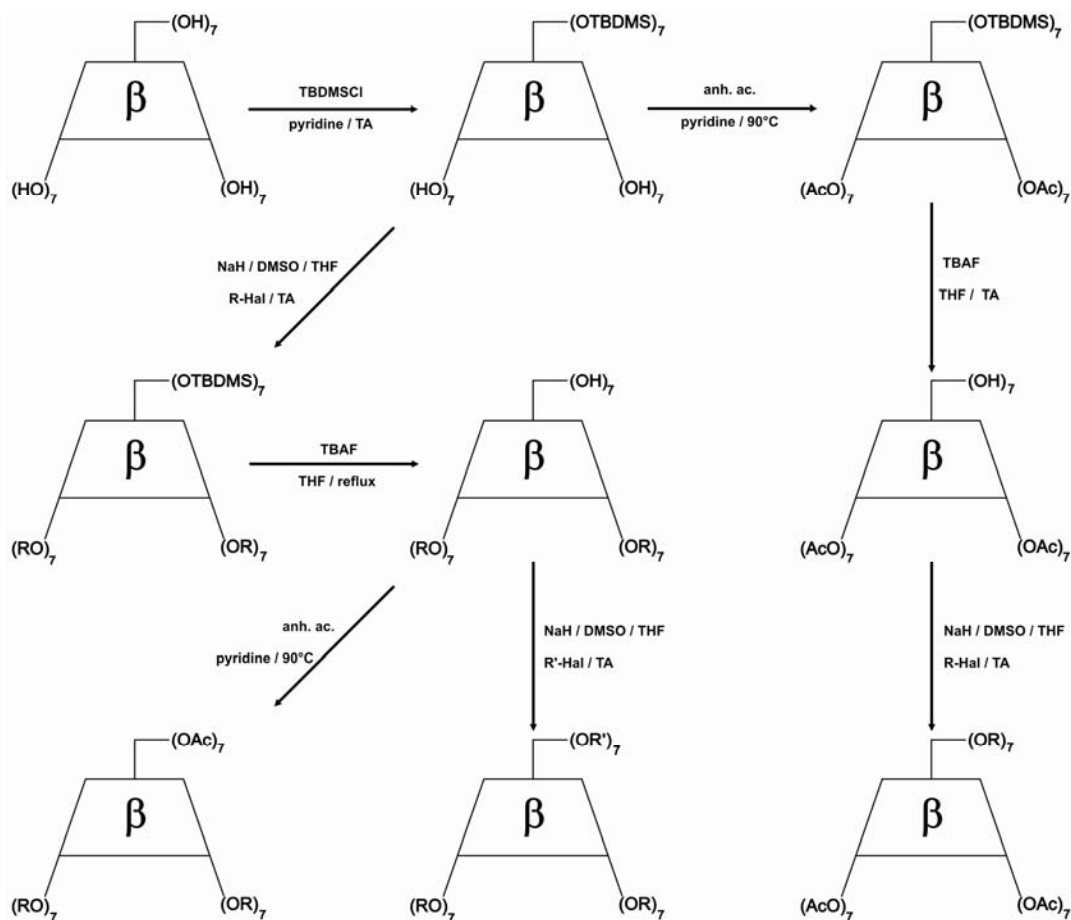
Un enchaînement de réactions de protection / déprotection conjugué à l'utilisation de groupements protecteurs pouvant être enlevés sélectivement permet d'introduire des substituants différents sur chacune des trois positions de la cyclodextrine. Parmi les nombreux groupes protecteurs connus, les plus utilisés s'agissant des CD sont le TBDMS, l'acétyle et l'allyle. Ce dernier est particulièrement idoine, comme il sera vu plus loin, pour la monoprotection en position 2 ou 3.

La fonction acétyle étant relativement peu stable en milieu basique [27], peut facilement être enlevée en milieu aqueux cyanurique sans affecter le TBDMS et les alkyles qui sont en place.

L'utilisation du TBAF ou du  $\text{NH}_4\text{F}$  permet la suppression du TBDMS sans affecter les acétyles, ni les alkyles.

Le recours au  $\text{PdCl}_2$  en milieu méthanolique abouti à l'élimination sélective de l'allyle sans toucher les acétyles, les alkyles et le TBDMS.

Les voies exposées dans le schéma 3.2.2-1 permettent d'aller rapidement (4 étapes au maximum) vers une substitution différenciée de la petite face (7 hydroxyles de la position 6) et de la grande face (14 hydroxyles des positions 2 et 3).

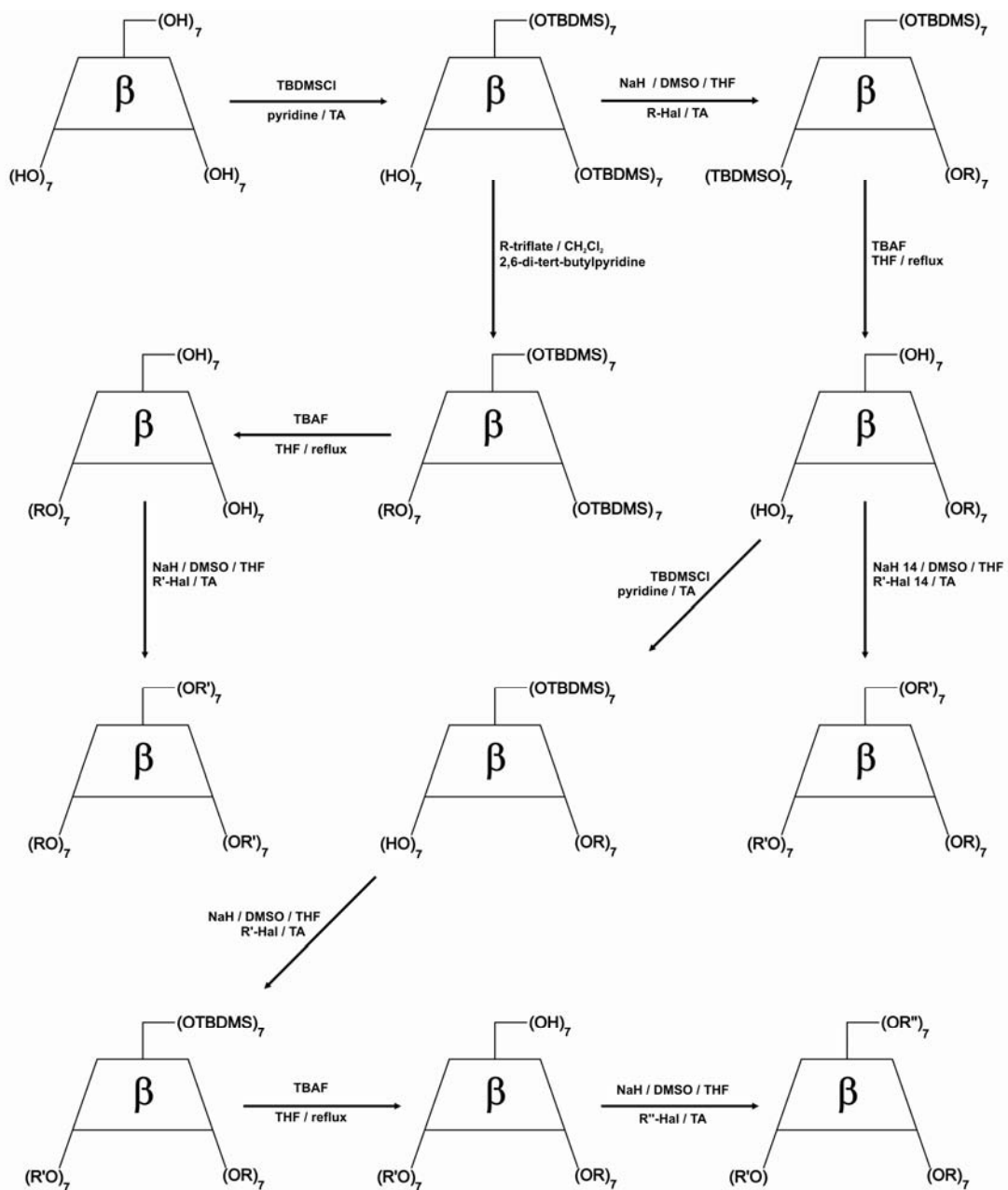


R, R' = alkyle, TBDMS = t-butylidiméthylsilyle, Ac = acétyle, Hal = Cl, Br, I

Fig. 3.2.2-1: substitution petite face - grande face de la cyclodextrine

Pour obtenir une modification différente des trois positions (fig. 3.2.2-2), sept étapes sont nécessaires.

Les alkylations peuvent nécessiter une répétition des synthèses avec purification intermédiaire et ajustement des proportions de solvants.



R, R', R'' = alkyle, TBDMS = t-butyl diméthylsilyle, Hal = Cl, Br, I

schéma 3.2.2.-2: substitution en fonction des trois positions

Cette séquence de réactions permet aussi d'obtenir une alkylation de la position 2 ou 3 uniquement. La modification de la seule position 6 peut être obtenue par déacétylation de la 6-O-peralkyl-2,3-O-peracétyl cyclodextrine.

La persilylation des positions 2 et 6 au moyen de TBDMSCI génère [28]:

- a) la possibilité d'une modification spécifique en 2 par suite de la migration intra- ou inter-glucosidique du groupe TBDMS entre 2 et 3 lors de l'alkylation;

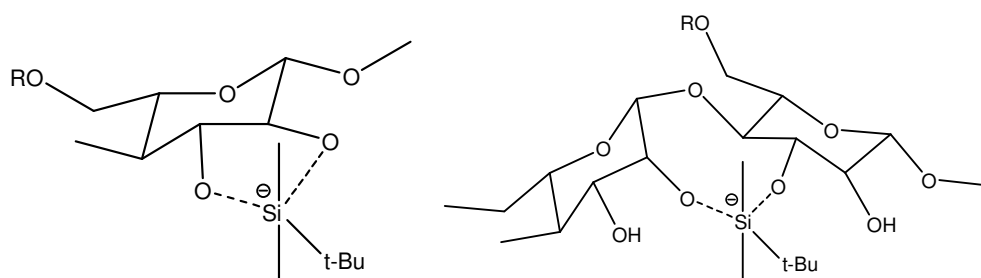


Fig. 3.2.3-3: migration intra- et inter-glucosidique du groupe TBDMS entre les positions 2 et 3 de la cyclodextrine

- b) l'introduction de substituants en 3 par recours à des R-triflates en présence de 2,6-di-t-butylpyridine.

### 3.3 Monosubstitution des cyclodextrines

#### 3.3.1 Position 6

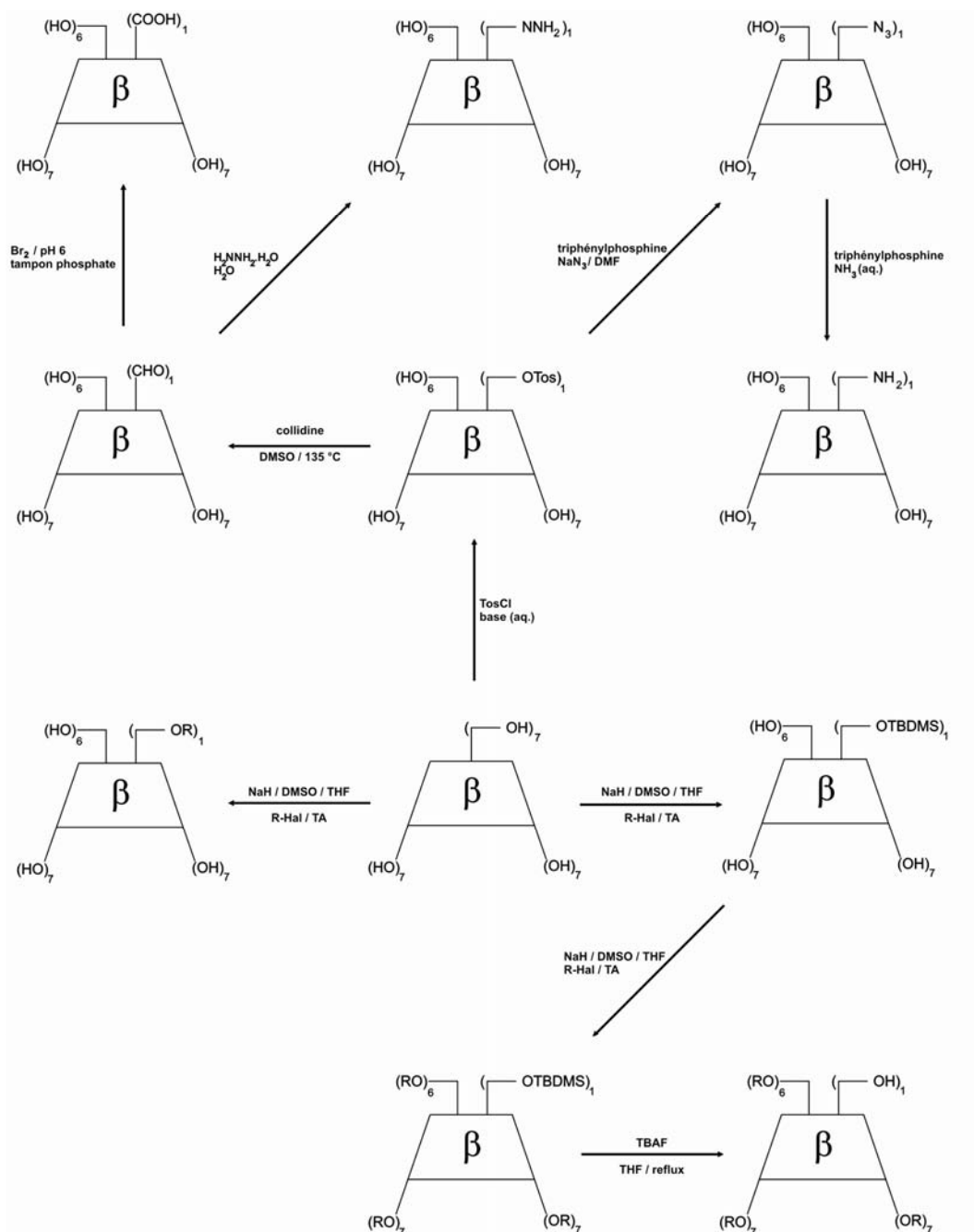


Fig. 3.3.1-1: substitutions sur la position 6

La plus utilisée des méthodes pour la monomodification des CD en position 6 consiste en une attaque par un nucléophile renfermant le groupe approprié sur la mono-6-sulfonyl-cyclodextrine.

La monotosylation de la CD est souvent un procédé non sélectif conduisant à un mélange de produits monotosylés en positions primaires et secondaires tout comme des dérivés di- ou tritosylés.

La purification de tels mélanges s'affirme laborieuse, le recours à la pyridine au lieu du DMF permet, par le biais de la formation d'un complexe pyridinium, d'orienter la réaction vers les hydroxyles en position 6.

Une amélioration de la réaction de tosylation consiste à faire réagir la CD avec l'anhydride p-toluènesulfonique en milieu alcalin aqueux; un rendement de 61% peut être obtenu [29].

Les sulfonates de CD peuvent être facilement substitués pour obtenir des monoazido-, monothio-, monoiodo-, monoaminocyclodextrines [30] (c.f. fig 3.3.1-1).

### 3.3.2 Position 2

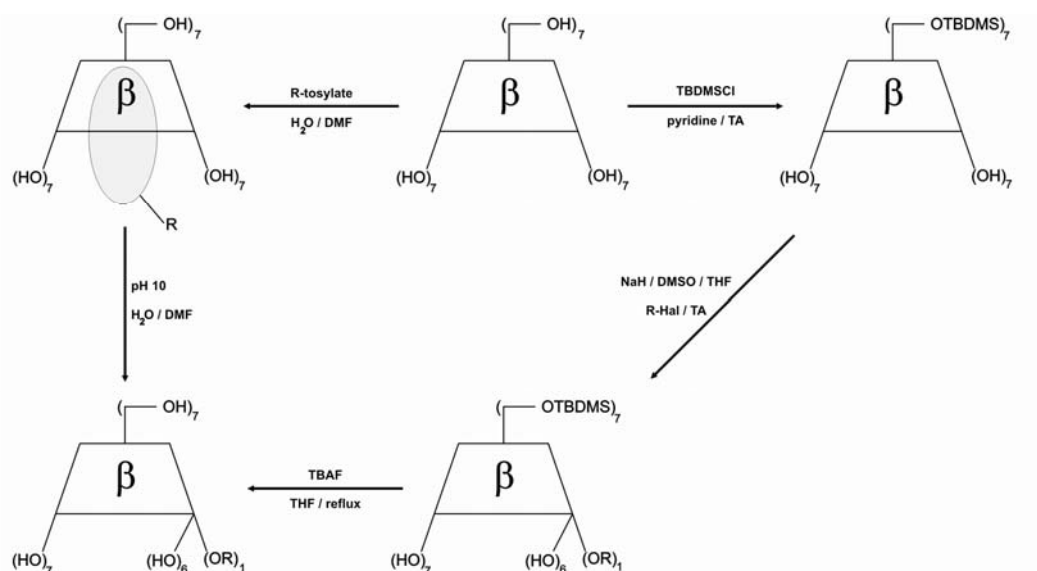


Fig. 3.3.2-1: substitutions sur la position 2

La figure 3.2.2-1 montre les possibilités de modification sélective de la position 2 qui, comme déjà relevé, possède les hydroxyles les plus acides. Cette particularité a été exploitée en utilisant le NaH en milieu anhydre comme base forte pour la tosylation sélective en 2 [26].

Une synthèse sélective de la mono-2-O-tosyl-cyclodextrine a été proposée par Breslow et Al. [31]. La réaction se déroule à pH 10 en milieu H<sub>2</sub>O / DMF et repose sur la formation d'un complexe entre la CD native et l'agent de tosylation.

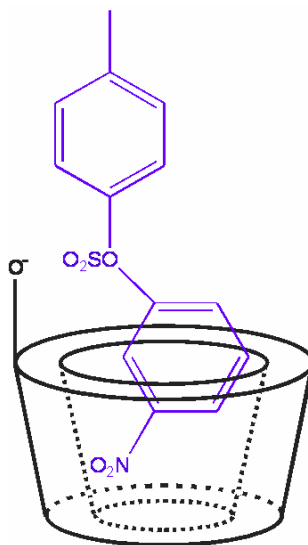


Fig. 3.3.2-2: complexation du tosylate

Le groupe sulfonate étant un bon groupe partant, son élimination affecte les rendements à travers la formation du manno-2,3-époxycyclodextrine.

La différence de pK<sub>a</sub> des hydroxyles selon leur position a été exploitée par Pitha [32] pour préparer des dérivés monoalkylés (Me, Et, All, Pr). Pour ce faire, il est recouru à une base forte, en l'occurrence NaOH, dans du DMSO.

Ce procédé sera examiné plus en profondeur ultérieurement.

La disposition du dérivé monoalkylé permet, par peracétylation suivie de la déallylation au moyen de la méthode de Liaigre et al. (PdCl<sub>2</sub> dans le méthanol) [33], d'obtenir la cyclodextrine monohydroxylée peracétylée.

### 3.3.3 Position 3

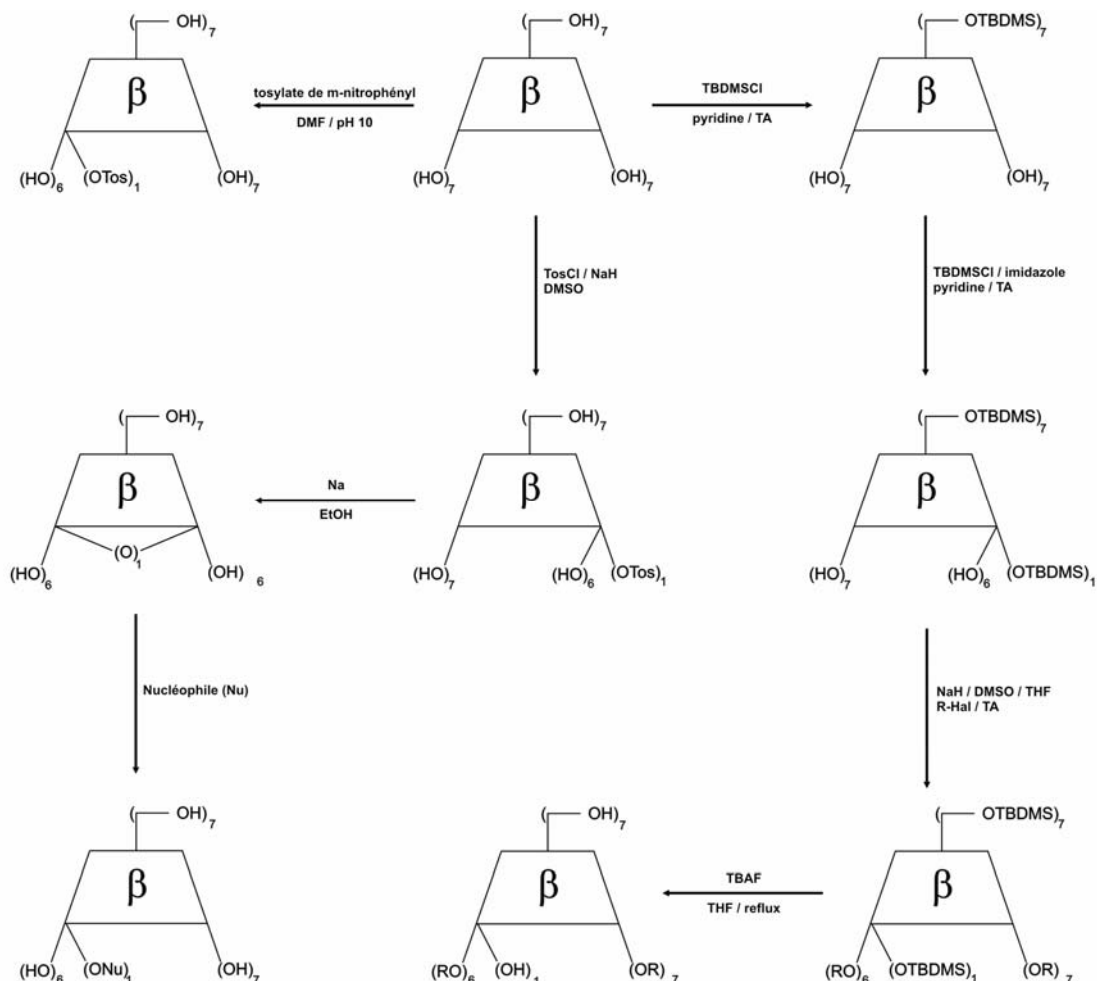


Fig. 3.3.3-1: substitutions sur la position 3

La plus grande réactivité des positions 2 et 6 de la CD rend très compliquée et difficile la monosubstitution sélective en 3. Une telle modification est réalisée la plupart du temps par réaction d'un électrophile avec la manno-2,3-époxycyclodextrine c.f. fig. 3.3.3-1).

La présence de ponts hydrogène entre les hydroxyles en 3 et les oxygènes en 2 complique l'accès à la position 3 des cyclodextrines.

La réaction du chlorure de tosyl débouche sur un mélange d'isomères positionnels (2,3,6) purifiable avec difficulté, comme déjà indiqué, par chromatographie.

Le recours au chlorure de  $\beta$ -naphtalènesulfonyle [34] ou au 3-nitrobenzènesulfonyle [35] conduit à la formation de complexes d'inclusion convenablement orientés pour donner de meilleurs rendements.

Une méthode indirecte consiste en la synthèse de la 2-mono-O-TBDMS-6-O-perTBDMS-cyclodextrine [36], et de procéder selon la figure 3.3.3-2.

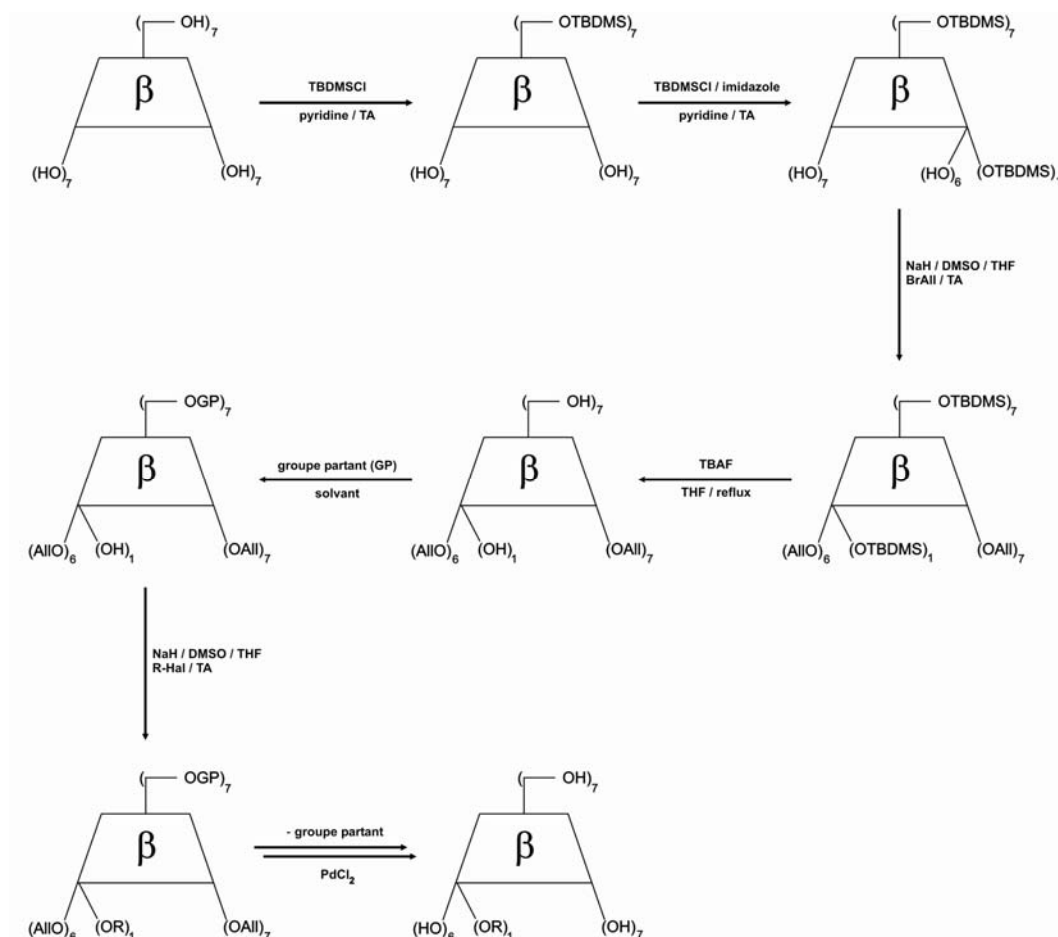


Fig. 3.3.3-2: substitutions sur la position 3 via monoallyle

Malgré le nombre d'étapes, ce procédé présente le double avantage d'un rendement convenable et d'une bonne pureté des produits.

### 3.3.4 Monoallylation de la position 2

Pour l'obtention de dimères de structure définie, il convient de diriger les réactions sur des positions précises (2, 3 ou 6). Ceci implique de pouvoir monoprotéger ces positions.

L'usage du TBDMSCI en concentration convenable pour ce faire, s'agissant de la petite face.

Pour la grande face et la position 2 qui intéresse particulièrement ici, on met à profit la plus grande acidité des hydroxyles et recourt en général à un halogénure d'allyle en milieu basique aqueux [37] .

La sélectivité dans ces conditions opérationnelles n'étant pas totale le dérivé monoallyle en position 3 est également obtenu en faible quantité.

Ce but est atteignable grâce à la mono-allylation en position 2 ou 3. Si l'utilisation du groupement TBDMS est classique pour la position 6, la sélectivité particulière de l'allyle en milieu basique aqueux pour la position 2, et dans une moindre mesure la position 3, ouvre des possibilités intéressantes sur la grande face. la figure 3.3.4-1 montre la monosubstitution en position 2 ou 3.

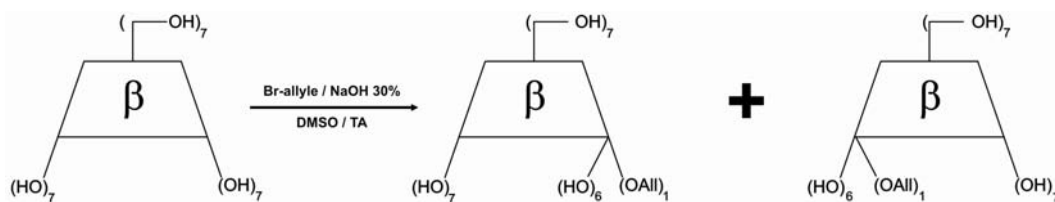
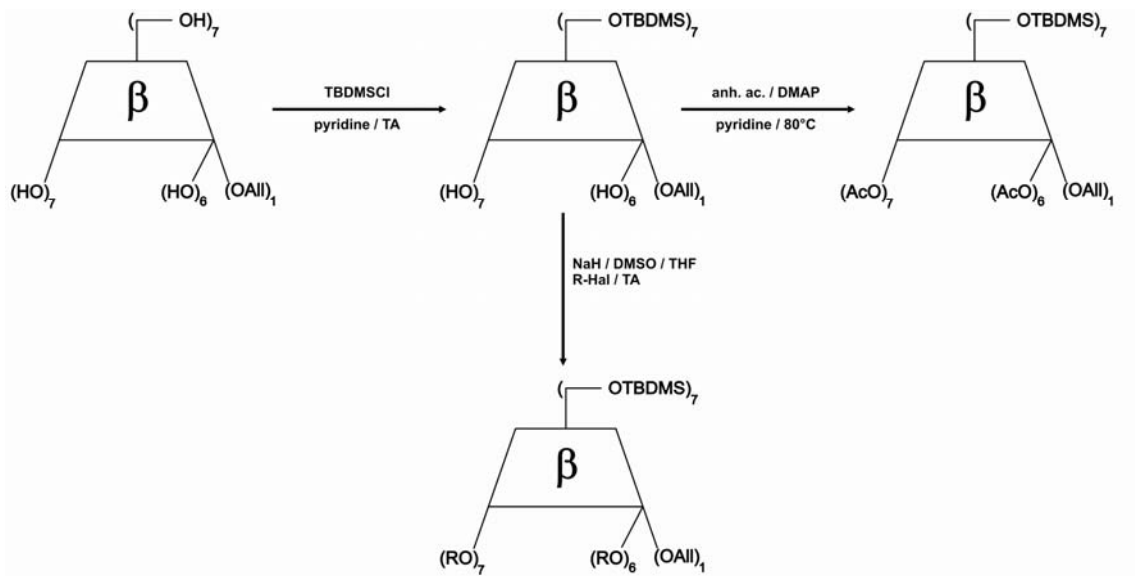


Fig. 3.3.4-1: allylation en position 2 ou 3

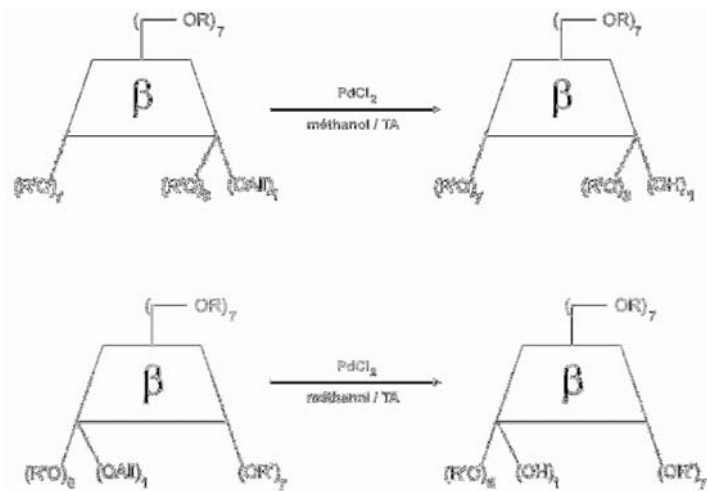
Comme l'illustre le schéma 3.3.4-2, une fois l'allylation réalisée, toutes les voies présentées restent utilisables.



R = alkyle, TBDMS = t-butyldiméthylsilyle, Ac = acétyle, All = allyle, Hal = Cl, Br, I

Fig. 3.3.4-2: monosubstitution en position 2 ou 3, substitution sur les autres hydroxyles libres

De plus, il est possible d'enlever sélectivement l'allyle (schéma 3.3.4-3) sans influencer l'acétyle ou le TBDMS.



R = alkyle, acétyle, t-butyldiméthylsilyle

R' = alkyle, acétyle

Fig. 3.3.4-3: déallylation sélective, position 2, position 3

Les réciproques sont vraies. La reformation d'un hydroxyle par déallylation permettrait la dimérisation selon les méthodes classiques, mais elle ne permet que difficilement d'établir un pont éther, recherché pour sa stabilité et l'absence de sélectivité propre. Finalement, la fonction allyle est utilisée directement par métathèse.

Finalement, la fonction allyle peut être utilisée directement pour la réalisation du pontage par métathèse.

### 3.3.5 Dimères par substitutions nucléophiles (SN<sub>2</sub>)

La littérature présente un certain nombre de synthèses de dimérisation des cyclodextrines. Généralement, il s'agit de déprotonation d'hydroxyles par des hydrures, suivi par la réaction avec des composés difonctionnels. Ces méthodes sont souvent de rendement limité et donne du sous-produit difficile à séparer (chapitre 6, fig. 6.1-4).

Parfois, quand la chaîne est trop courte, il ne se forme pas du tout de dimère. Par exemple, avec le 1,3- dibromopropane, le dimère ne s'obtient pas et il se forme invariablement la CD mono allylée par suite de déhydrohalogénéation.

Pour contourner la difficulté, dans de nombreux travaux ont réalise le pontage au moyen de fonctions amides (C-CONH-C), thioéthers (C-S-C), et esters (C-COO-C), etc. [38].

### 3.4 Métathèse

Ce phénomène découvert dans les années 1950, suite à l'analyse ultérieure des résultats de la polymérisation de l'éthylène effectuée par Karl Ziegler [39], est une réaction dans laquelle s'intervertissent des radicaux entre molécules organiques.

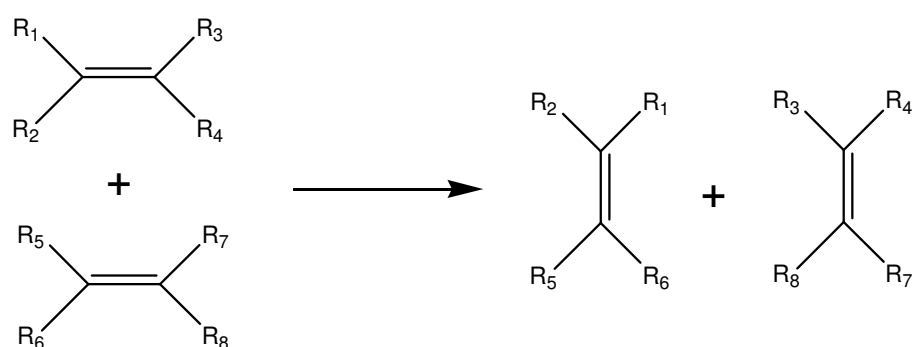


Fig. 3.4-1: principe de métathèse

Normalement conduite sur des alcènes, ce type de réactions nécessite l'utilisation de catalyseurs qui sont en général des complexes de métaux de transition tel que le nickel, le tungstène, le molybdène, le rhénium ou le ruthénium. Les premiers catalyseurs à avoir été utilisés sont des métaux de transitions sous forme de chlorures ou d'oxydes associés à des acides de Lewis:  $WCl_2/Bu_4Sn$ ,  $MoO_3/SiO_2$  ou  $Re_2O_7/Al_2O_3$ .

Les travaux d'Yves Chauvin de l'Institut français du pétrole ont permis la compréhension des mécanismes impliqués dans les métathèses. Le passage par un métallacyclobutane est une étape importante de ces réactions.

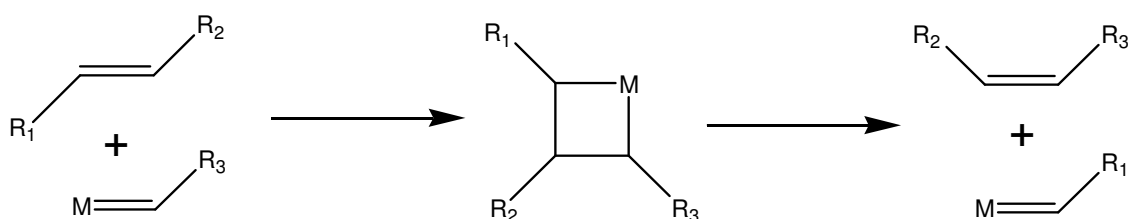


Fig. 3.4-2: formation du métallacyclobutane

Les travaux de Richard Schrock [40] et Robert Grubbs [41] ont abouti à la création de nouveaux catalyseurs.

Ceux développés par Schrock et son équipe, très efficaces dans la synthèse d'oléfines même peu réactives, sont difficiles à utiliser à cause de leurs grandes sensibilités à l'air et à l'eau. Ils nécessitent de travailler à une température supérieure à l'ambiante.

Une limitation supplémentaire intervient quand des groupements fonctionnels tels que alcools ou aldéhydes sont présents. Ces barrières sont tombées grâce aux travaux de Grubbs et son équipe.

L'isolement des premiers alkylidènes-ruthénium (catalyseurs de Grubbs de première génération) ont permis la métathèse de nombreuses oléfines, fonctionnalisées ou pas, dans des conditions douces et en présence d'eau et d'air. Par la suite, une seconde génération a été synthétisée, plus active que la première et plus stable grâce à la présence d'un hétérocycle. Ces différents catalyseurs sont présentés dans la figure suivante.

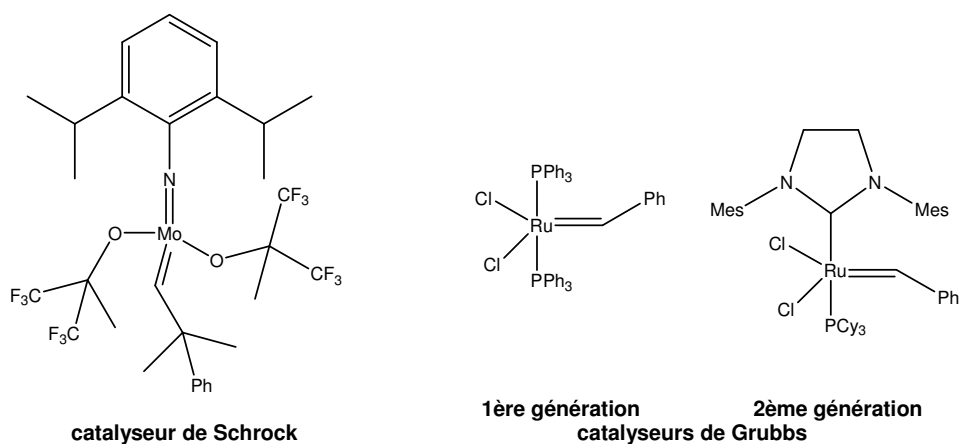


Fig. 3.4-3: catalyseurs types

Yves Chauvin, Robert Grubbs et Richard Schrock ont été honorés du Prix Nobel de chimie 2005.

### 3.5 Métathèse appliquée aux cyclodextrines

Abordé par Myles et al. [42], le couplage par métathèse a été tenté sur des cyclodextrines monoallylées avec des rendements faibles, voir nuls. Cet échec nous a interpellé au vu des réactions de même type, réalisées à partir de molécules plus simples avec des rendements important. Le schéma 3.5-1 présente la réaction de métathèse du groupe allylique (en position 2) appliquée aux cyclodextrines.

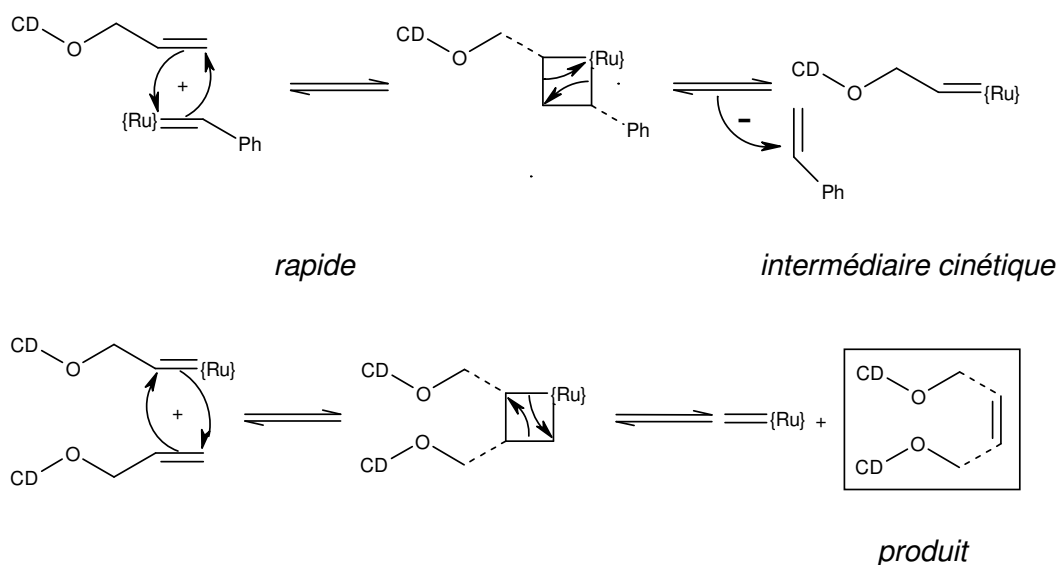


Fig. 3.5-1: principe de métathèse appliquée à la CD

Dans ce travail, il a été pris en compte les différentes limitations possibles et tenter d'y remédier par déplacement favorable des équilibres, il en sera question plus amplement dans la partie synthèse.

### 3.6 Mécanismes de la reconnaissance chirale

#### 3.6.1 Mécanismes

En fonction des substituants sur les diverses cyclodextrines, la majorité des mélanges chiraux (toutes fonctions confondues) peuvent être résolu. Les mécanismes de la reconnaissance chirale exercée par les CD sont variés et de loin pas tous élucidés. Ceci sera abordé plus en détail par la suite (chapitre 5).

### 3.6.2 Formation de complexe avec les cyclodextrines

La cavité des cyclodextrines peut participer à la formation de complexes CD-soluté, et ce, de diverses manières. La figure 3.6.2-1 montre quelques associations possibles.

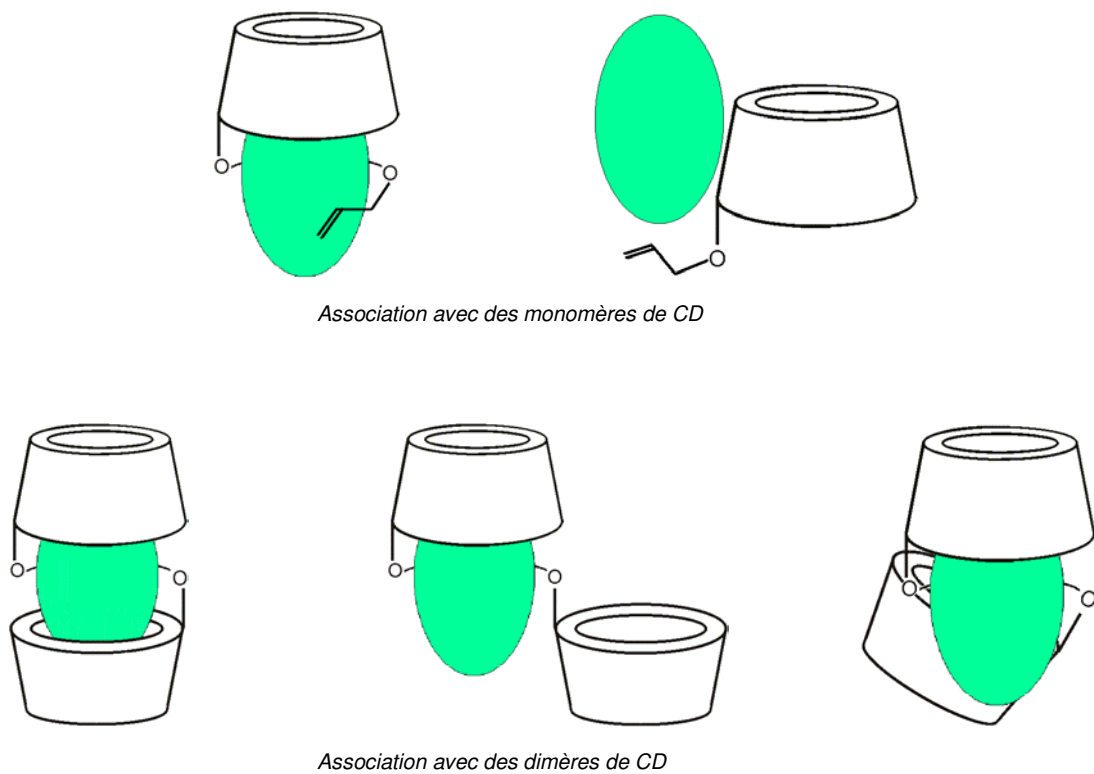


Fig: 3.6.2-1: formation de complexe de CD

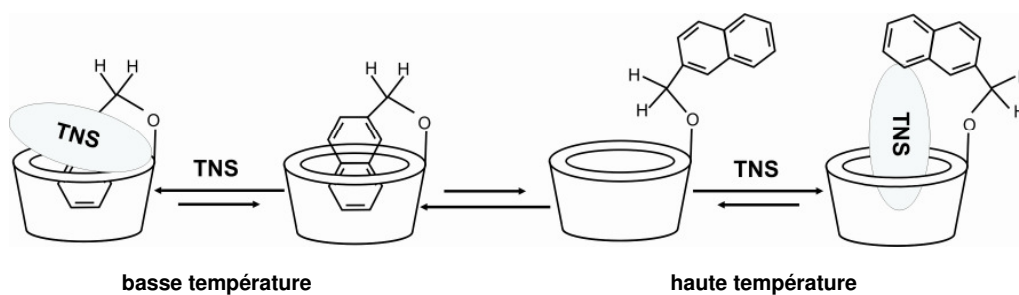


Fig. 3.6.2-2: complexation préférentielle du ligand ou du TNS en fonction de la température

Une concurrence peut s'établir entre le soluté et les substituants de la cyclodextrine elle-même. La température est un exemple de paramètre important dans cette sélectivité de complexation.

## 3.7 Cyclodextrines pontées

### 3.7.1 Dimères et propriétés

Les dimères, dont quelques exemples sont donnés ci-dessous (fig. 3.7.1-1), sont préparés en reliant deux CD par une entité difonctionnelle.

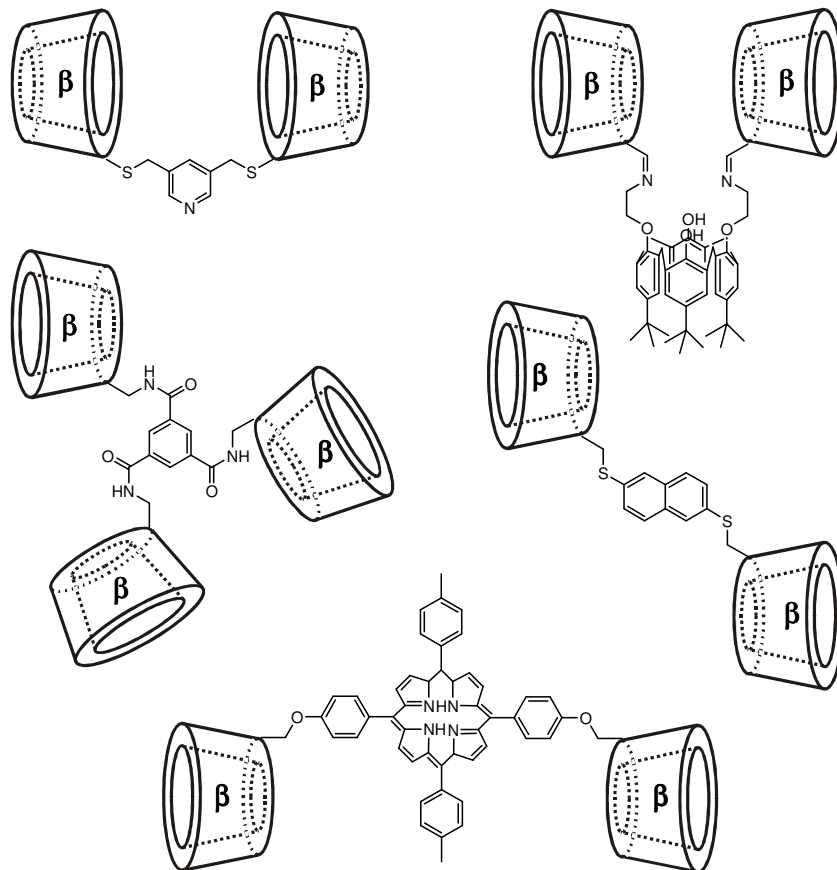


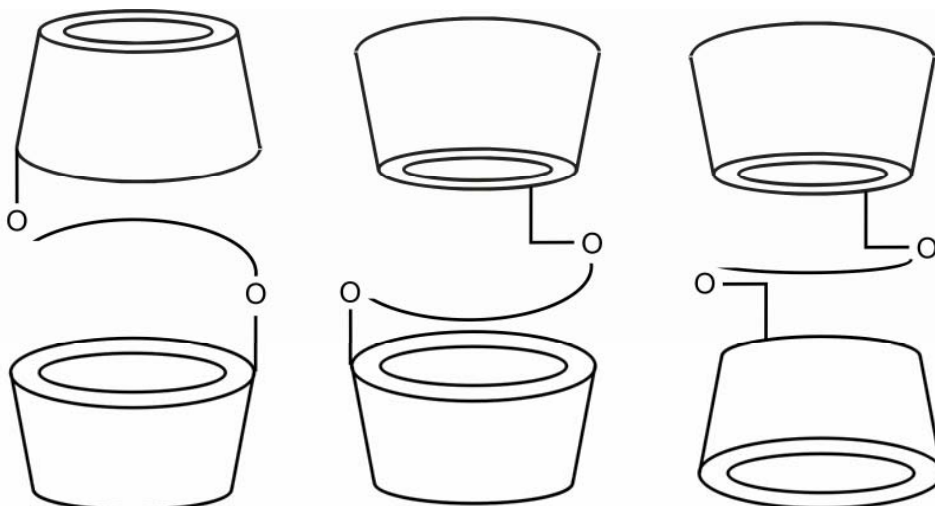
Fig. 3.7.1-1: exemples de dimères avec diverses liaisons (sulfures, amides, éthers) et nature de pont (bi-, tridentés, ...)

Il est établi qu'un dimère de cyclodextrines formant, en solution, un complexe d'inclusion avec une substance hydrophobique, donne lieu à des constantes d'inclusion pouvant être très grandes si le substrat est proprement choisi. La plus grande constante de complexation mesurée à ce jour est de  $10^{10} \text{ mol}^{-1} \times \text{L}$  [43].

En règle générale, les CD dimères en tant que modèle enzymatique présentent une efficacité catalytique et une sélectivité supérieure à la cyclodextrine simple.

L'association de deux cyclodextrines par pontage covalent a pour but d'étendre la taille de la cavité hydrophobique. Ces associations peuvent être établies de différentes manières:

- |         |   |                           |       |
|---------|---|---------------------------|-------|
| Pontage | - | petite face / petite face | (6-6) |
|         | - | petite face / grande face | (6-2) |
|         |   |                           | (6-3) |
|         | - | grande face / grande face | (2-2) |
|         |   |                           | (2-3) |
|         |   |                           | (3-3) |



*Fig. 3.7.1-2: pontages possibles (grande face - grande face / grande face - petite face / petite face - petite face)*

Certains auteurs pensent que l'association grande face - grande face est plus avantageuse que celle des petites [44].

Ces possibilités d'association illustrent l'importance de disposer de dérivés de cyclodextrines monofonctionnalisés dans les différentes positions, afin d'éviter des mélanges complexes difficiles à purifier.

Des cyclodextrines polypontées ont été également conçues. Dans ce contexte peuvent être citées, à titre d'illustration, les bipontées de Sinaÿ [45] et celle développée par Kuroda [46,47], en temps que catalyseur dans l'époxydation du cyclohexène.

### 3.7.2 Les ponts

Les ponts sont établis par le biais de fonctions:

- amines, Tabushi et al. [48];
- esters, Harada et al. [49];
- disulfures, Fujita et al. [50];
- amides, van Easton et al. [51];
- éthers, Reinhoudt [52]

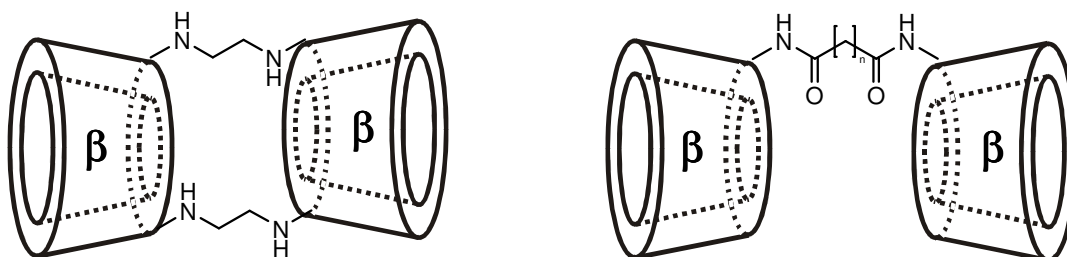


Fig 3.7.2-1: quelques dimères avec des fonctions variées [51]

Les ponts éthers sont moins utilisés étant donné les difficultés de synthèse surtout quand on les veut courts.

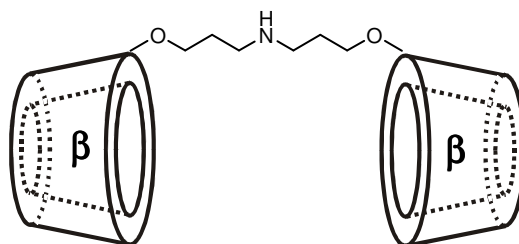


Fig 3.7.2-2: pont éther fonctionnalisé en son milieu [52]

Comme relevé par Easton [51] la synthèse des dimères débouche souvent sur des rendements faibles, inférieur à 3% dans certains cas. Toutefois, des exceptions existent comme l'ont montré Cravotto et al. [53].

Afin d'orienter la dimérisation sur la face, respectivement la position, voulue, des stratégies de protection adéquates ont été mises en oeuvre. Venema [54] propose, pour contourner la difficulté d'atteindre sélectivement la face des hydroxyles secondaires, de recourir à la persilylation réversible des hydroxyles primaires.

La longueur du pont est essentielle dans la qualité de l'interaction dimère-soluté. Elle doit être adaptée aux problèmes à résoudre.

En règle générale, plus les cavités sont proches, donc les ponts courts, plus l'association avec les deux cavités sera favorisée. Des chaînes longues feront que les deux CD se comporteront de façon individuelle.

Les caractéristiques nécessaires des ponts, dans les dimères de CD destinés à l'analyse en chromatographie gazeuse chirale, seront abordées dans le chapitre résultats et discussion.

Dernière remarque, la composition du pont influence considérablement, à longueur égale, l'effet associatif du dimère: elle est souvent définie en fonction du problème à résoudre.

Par exemple, si une CD dimère possède un groupe catalytique dans le pont, il peut être observé un effet catalytique fort dans les complexes où le groupe fonctionnel d'un soluté est correctement dirigé (fig 3.7.2-3).

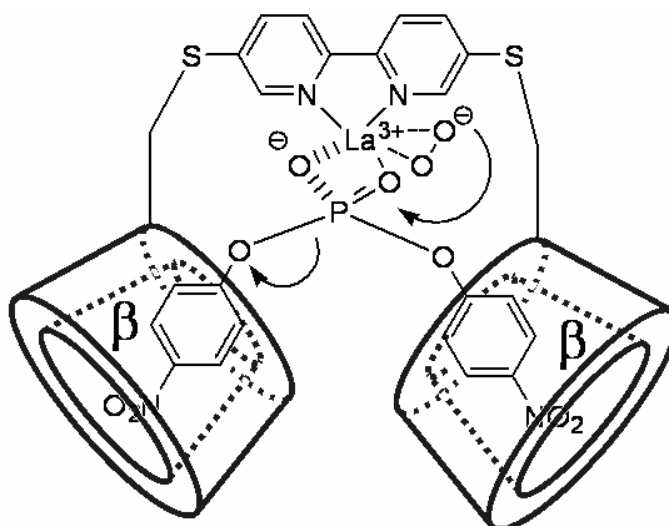


Fig. 3.7.2-3: hydrolyse d'un ester phosphorique

### 3.7.3 Complexation par les cyclodextrines

La complexation soluté-CD a fait l'objet de nombreuses études [55-58] tant qualitatives que quantitatives. Les paramètres étudiés sont, entre autres, les constantes de formation des complexes, leurs stabilités en fonction de la température et/ou des solvants utilisés.

La caractérisation des complexes est effectuée, notamment, par des méthodes de diffraction des rayons X ou de résonance magnétique nucléaire (TOCSY, ROESY, COSY, ...).

A titre d'exemples, on peut citer les travaux de Sanemasa et al. [59] concernant la mesure de constantes de formation et la modélisation (figures 3.7.3-1 et 3.7.3-2). Cette étude est intéressante, car elle démontre, en autres, que l'orientation des molécules ne se fait pas au hasard dans les cavités de CD. La taille de la cavité importe tout comme les caractéristiques du soluté.

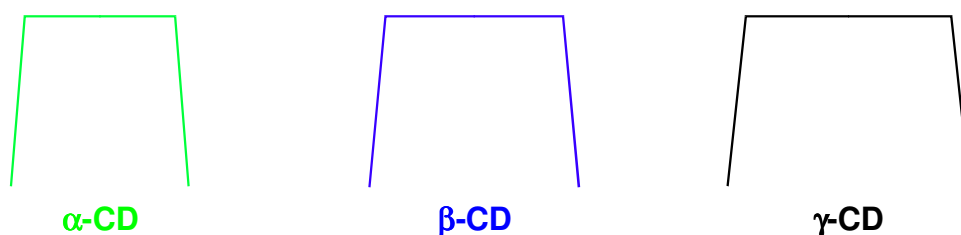


Fig. 3.7.3-1: représentation des cyclodextrines (rapport des diamètres de cavité conservé)

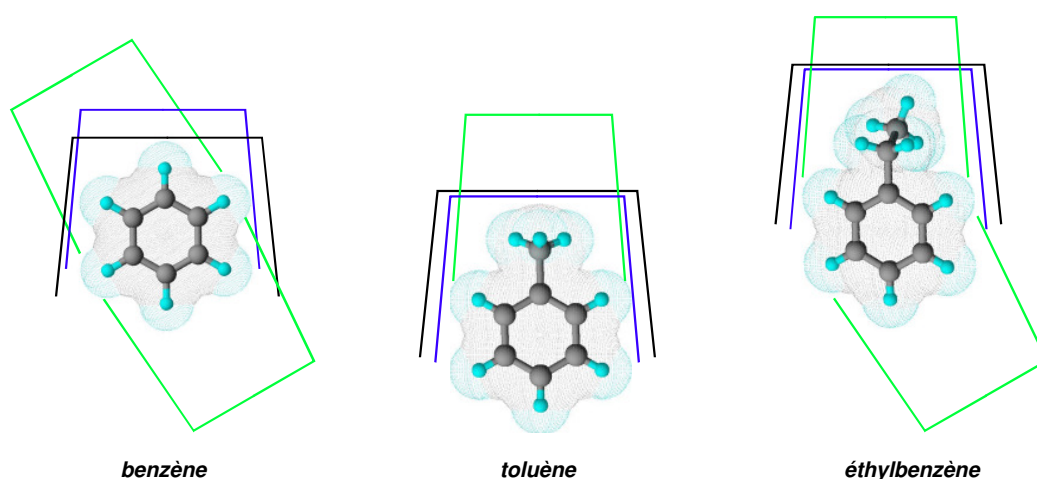


Fig. 3.7.3-2: inclusion comparative de différents hydrocarbures aromatiques dans les cyclodextrines  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$

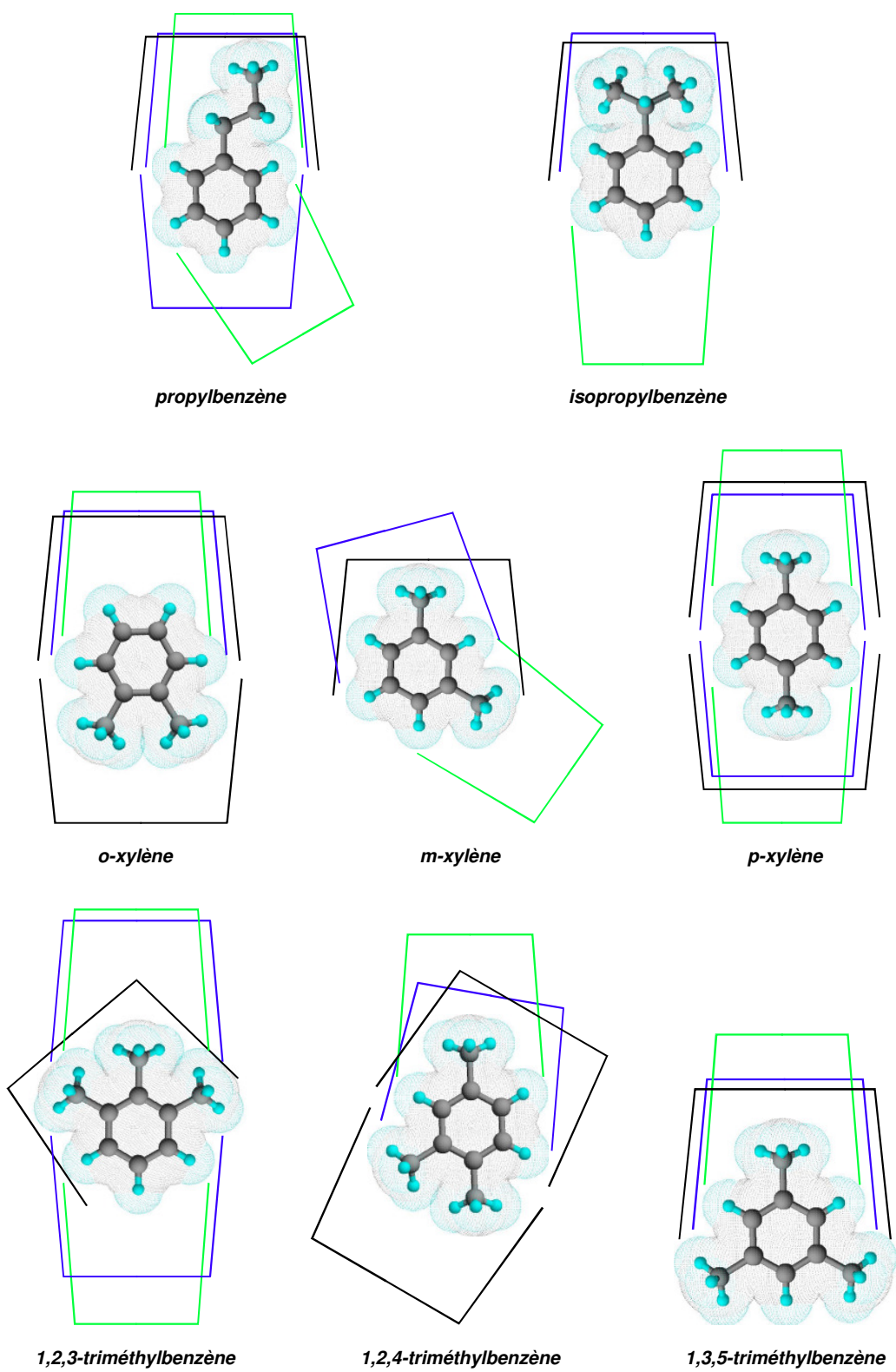


Fig. 3.7.3-2: inclusion comparative de différents hydrocarbures aromatiques dans les cyclodextrines  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  (suite)

On constate, par exemple, que deux  $\alpha$ -CD viennent coiffer le benzène, le toluène ou le xylène. Par contre, quand le soluté peut pénétrer suffisamment profondément dans la cavité, une seule cavité est impliquée.

Ceci montre, comme d'ailleurs le schéma suivant, l'importance de la taille de la molécule en rapport avec le nombre de cavités impliquées.

Un certain nombre de systèmes a été réalisé pour imiter des fonctions biologiques autres que la catalyse enzymatique. Par exemple, quand un matériel chromophorique forme un complexe avec une cyclodextrine, il peut permettre un transfert d'énergie avec d'autres chromophores attachés de façon covalente à la CD (fig. 3.7.3-3) [60].

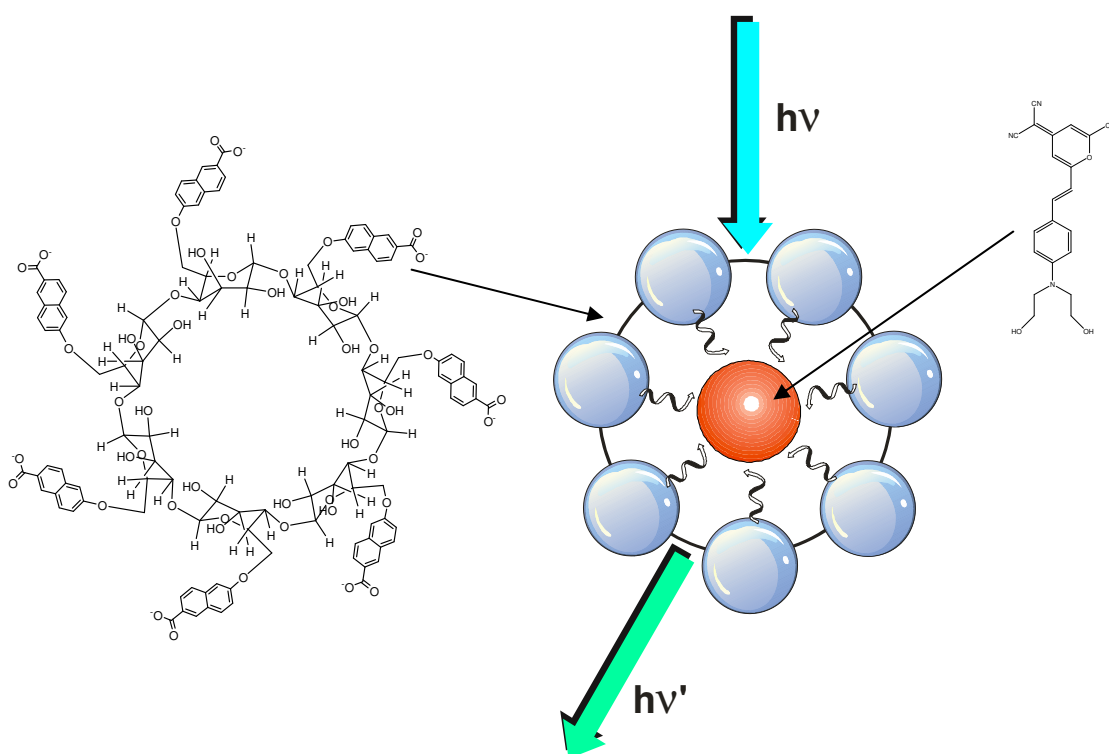


Fig. 3.7.3-3: effet d'antenne des groupements naphtalènes pour le transfert d'énergie à la merocyanine.

Ce bref rappel des propriétés complexantes des CD est loin d'être exhaustif. L'importance de cette particularité des CD est amplement illustrée par les multiples applications évoquées dans le chapitre introduction.

## Chapitre 4

# Synthèse des sélecteurs chiraux

Dans ce chapitre sont exposées les stratégies suivies pour l'élaboration des cyclodextrines modifiées objet de ce travail. Pour les synthèses décrites dans la littérature, il est fait mention des améliorations apportées à l'occasion de ce travail en matière de temps, de coût, de pureté et de rendement.

### **4.1 *Cyclodextrines persubstituées***

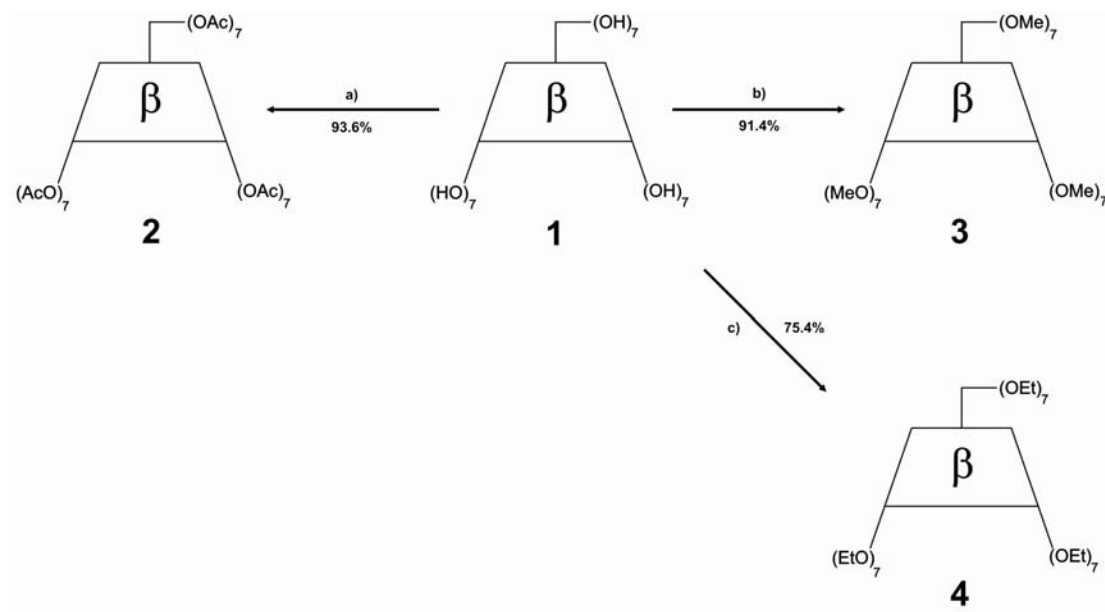
Les cyclodextrines dont tous les hydroxyles sont modifiées de manière identique sont abondamment décrits dans la littérature [61-63]. Des améliorations sont toutefois encore possibles. Si le rendement n'est guère modifiable, il en va autrement dans certains cas s'agissant de l'économie en temps et réactifs.

Un cas typique est celui de la synthèse de la CD peracétylée **2**. L'obtention de **2** à partir du composé natif **1** et d'anhydride acétique dans la pyridine est réalisée comme décrit par T.H. Chan [64]. La pyridine piège l'acide acétique libéré par l'anhydride lors de l'estérification.

Le recours à:

- une moindre quantité de réactif;
- un temps de réaction plus bref (suivi de l'évolution par ccm);
- une température plus élevée (90 °C au lieu de 60 °C);

ont permis de limiter la formation de produits de dégradation, tout en obtenant un excellent rendement. Il a résulté de ce mode de faire une purification sur colonne de silice grandement facilitée.



a) anh. ac./pyridine/DMAP; b) NaH/DMSO/Mel; c) NaH/DMSO/THF/EtBr

Fig. 4.1-1: persubstitution de la cyclodextrine

L'alkylation de **1** est effectuée, après déprotonation par l'hydrure de sodium, avec des halogénures d'alkyles (iodure de méthyle pour le composé **3** et bromure d'éthyle pour le composé **4**). L'halogénure a été introduit progressivement afin de maintenir la température en dessous de 20 °C, afin d'éviter que l'halogénure d'alkyle ne soit rapidement dégradé.

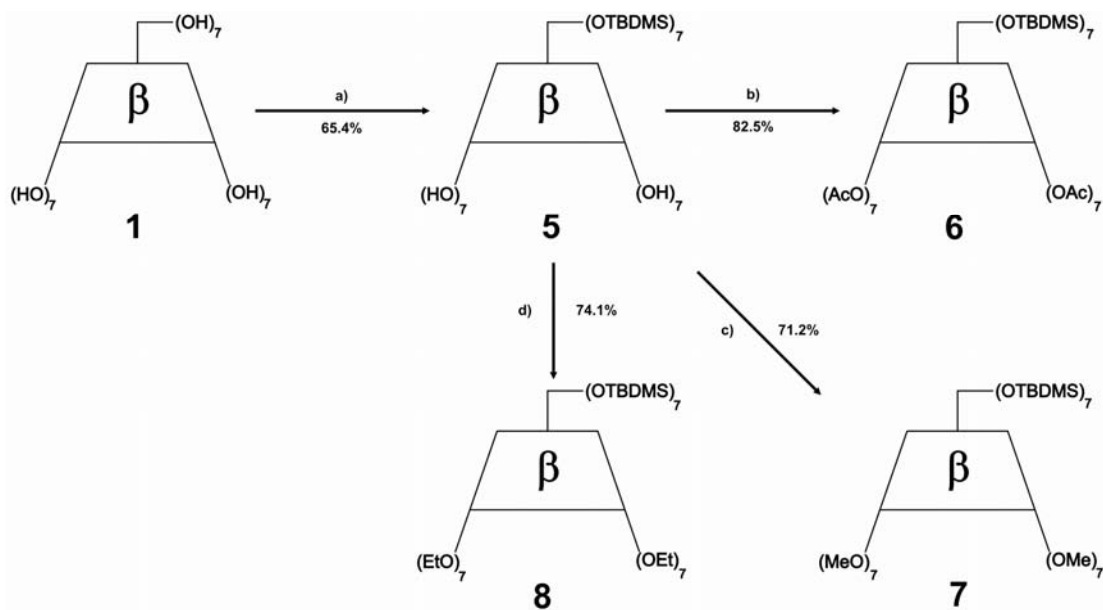
## **4.2 Cyclodextrines per-t-butyldiméthylsilylée en position 6**

La synthèse des CD persubstituées en 6 par du t-butyldiméthylsilyle (TBDMS) et comportant des substituants tels que alkyle, acétyle en positions 2 et 3 revient à Takeo [65]. Leur usage en GC chiral dû à Dietrich [66] a constitué une étape décisive dans l'analyse chromatographique des substances chirales.

La préparation de la 6-O-TBDMS- $\beta$ -CD est toujours accompagnée de la formation de trois sous-produits, dont deux (par ccm) migrant au dessus et un au dessous de la substance cible. Leur proportion est gérée par l'ajustement de la dilution du milieu réactionnel, l'usage d'un excès modéré de TBDMSCI et un suivi par ccm du déroulement de la réaction.

Dans ces conditions un rendement de 85% est atteint après une purification assez laborieuse, vu la différence de  $R_f$  entre les produits de réaction.

D'une façon générale, plus la CD contient d'hydroxyles libres, d'avantage la purification sur colonne de silice devient ardue. Une manière de résoudre le problème consiste à acétyler, purifier et désacétyler. Les bons rendements obtenables justifient amplement ces deux étapes supplémentaires.



a) TBDMSCl/pyridine; b) anh. ac./pyridine/DMAP; c) NaH/DMSO/MeI; d) NaH/DMSO/THF/EtI

Fig. 4.2-1: substitution différenciée des deux faces de la cyclodextrine

Les composés **6-8** sont synthétisés par analogie avec leurs homologues non silylés **2-4**.

### 4.3 Cyclodextrines mono-fonctionnalisées (monomères)

La préparation de CD monosubstituées en position 2 a été l'objet de nombreuses études. En témoigne par exemple les multiples travaux de Pitha et al. [67-73].

Dans le cadre de ce travail, la mono-allylation en position 2 nous intéresse particulièrement. De toutes les méthodes existantes [74,75], il a été préféré celle exposée par Pitha [73], mais avec des modifications substantielles visant à en améliorer le rendement et la purification.

### 4.3.1 Optimisation de la réaction d'allylation de la cyclodextrine

Sachant que les hautes et les basses concentrations alcalines favorisent les alkylations en 6 et 2 respectivement, qu'une haute concentration de base dans le DMSO favorise l'alkylation en 6 [73], il a été réalisé une série d'essais destinés à définir les meilleures conditions réactionnelles.

Les tableaux ci-dessous (fig. 4.3.1-1 à 4.3.1-6) représentent les démarches d'optimisation de la réaction de monosubstitution par le groupement allyle réalisées.

La ligne en grisé donne la condition optimale retenue à chaque étape. L'ordre de présentation est celui des tests effectués. Une fois le meilleur résultat établi pour un des paramètres, il est utilisé pour l'étude des paramètres suivants.

#### a) choix du solvant.

SOLVANT	efficacité	toxicité	élimination après réaction
H <sub>2</sub> O	faible	nulle	facile
DMF	bonne	élevée	très difficile
DMSO	bonne	faible	possible

Fig. 4.3.1-1

Ainsi, contrairement à Pitha, le choix du DMSO a été fait.

#### b) choix de la base

BASE	efficacité	coût
NaOH	bonne	faible
CsOH	bonne	élevé
NaHCO <sub>3</sub>	nulle	faible
TBAH	nulle	élevé

Fig. 4.3.1-2

#### c) choix de la concentration de la base

CONCENTRATION BASE	efficacité	rapidité de réaction
NaOH 20% m/v	monosubstitution favorisée	1 heure
NaOH 30% m/v	monosubstitution favorisée	15 minutes
NaOH 40% m/v	polysubstitution favorisée	<10 minutes

Fig. 4.3.1-3

**d) choix de l'ordre et de la vitesse d'ajout des réactifs**

ADJONCTION REACTIFS (VITESSE D'AJOUT)	efficacité	temps nécessaire à l'addition des réactifs
Base (rapide) puis Hal. d'alkyle (rapide)	bonne	<1 minute
Base (rapide) puis Hal. d'alkyle (lent)	bonne	>10 minutes
Hal. d'alkyle (rapide) puis Base (lent)	nulle	>10 minutes

Fig. 4.3.1-4

**e) choix de la durée de réaction**

DUREE DE REACTION	efficacité (rapport: CD native, monoallyle, polyallyles)
5'	70/30/0
10'	50/35/5
15'	50/45/5
20'	45/45/10
30'	45/45/10

Fig. 4.3.1-5

L'ensemble des résultats ci-dessus a permis de dégager un mode opérationnel avantageux.

Paramètre	Choix	Efficacité	Elimination en fin de réaction	Durée	Toxicité	Coût
Solvant	DMSO	bonne	possible	-	faible	faible
Base	NaOH	bonne	faible	-	corrosif	faible
Conc. base	30% m/v	monosubst. favorisée	facile	-	corrosif	faible
Ajout réactif	base (rapide) hal. alkyle (rapide)	bonne	facile	< 1'	moyenne à élevée	moyen
Temps de réaction	15'	50/45/5	-	15'	-	-

Fig. 4.3.1-6

La purification du milieu réactionnel, dont le détail se trouve dans la partie expérimentale, permet à ce stade d'éliminer les produits polysubstitués, de récupérer le mélange des mono-allyles (positions 2 et 3) et de recycler la cyclodextrine non réagie et le DMSO.

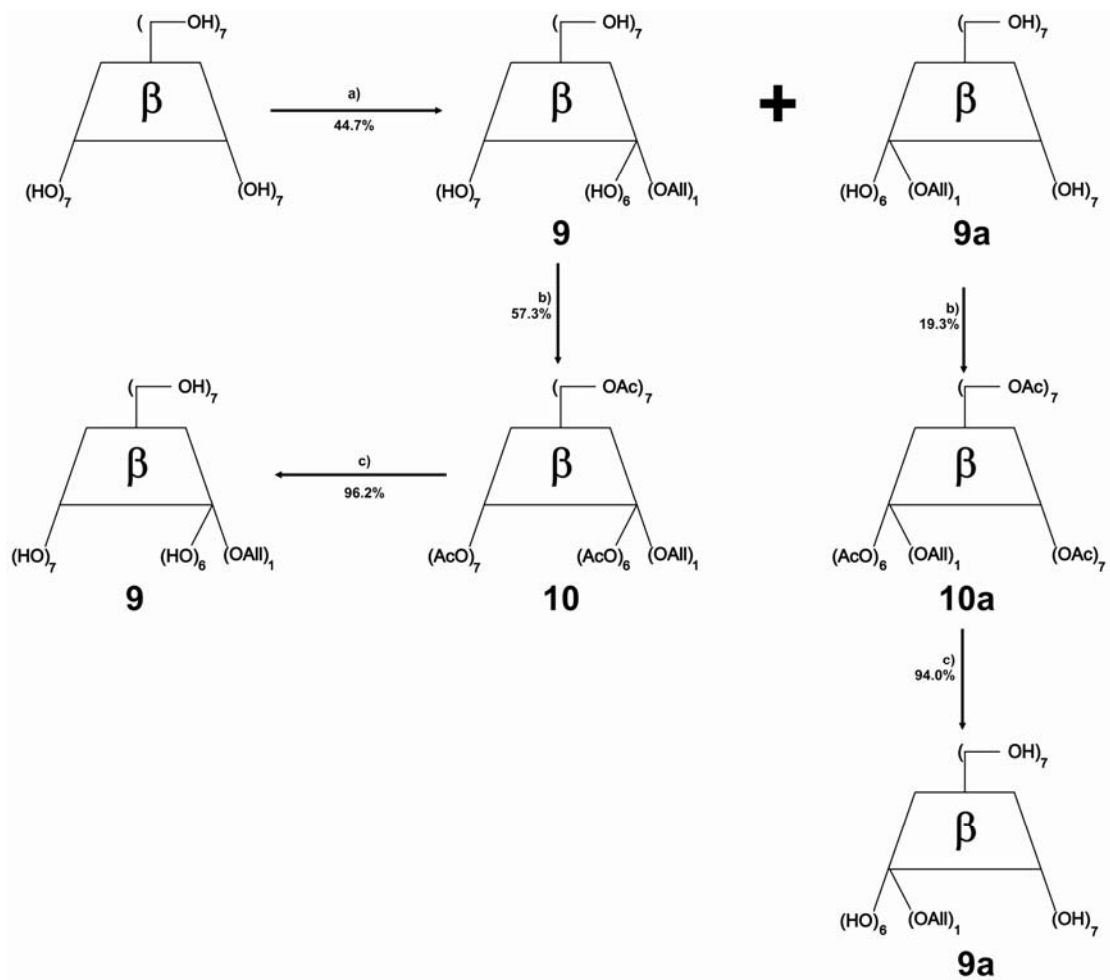
Ainsi, au 9% de rendement obtenu par Pitha, il peut être opposé les 26% en mono-2-O-allyle- $\beta$ -CD donné par notre procédé à quoi il convient d'ajouter 8% de mono-3-O-allyle- $\beta$ -CD. Le recyclage de la CD native récupérée permet sur trois cycles (réaction - isolation - recyclage) d'atteindre un rendement global en produits mono-allylés de 75%. Le détail sur la purification des produits se trouve dans la partie expérimentale.

En conclusion, la facilité de mise en oeuvre, une brève durée de réaction, le recyclage de la CD non réagie et la possibilité d'engager jusqu'à 250g de CD par synthèse, justifient amplement les efforts d'optimisation consentis. La figure 4.3.1-7 présente la voie de synthèse jusqu'aux deux cyclodextrines monoallylées pures.

La séparation du mélange de composés mono-allylés, en 2 et 3 respectivement, a nécessité sa peracétylation.

Les synthèses de **10** et **10a** suivent les mêmes conditions expérimentales que pour le composé peracétylé correspondant (**2**).

L'isolement des composés **9** et **9a** purs est le résultat de l'élimination du groupe acétyle en milieu moyennement basique au moyen d'une solution alcoolique de cyanure. La solubilité des cyclodextrines acétylées est grande dans le méthanol. A mesure de la déacétylation, cette solubilité diminue et est réajustée par ajout progressif d'eau. Le cyanure reste dans la phase liquide issue du lavage et est détoxifié par réduction en cyanate avec de l'hypochlorite de sodium.



a) NaOH 30%/DMSO/BrAll; b) anh. ac./pyridine/DMAP; c) NaCN 3%/méthanol

Fig. 4.3.1-7: obtention des CD monoallylés purs

Séparation, et évaluation approximative des rendements en dérivés allylés de cyclodextrine, par chromatographie sur couche mince.

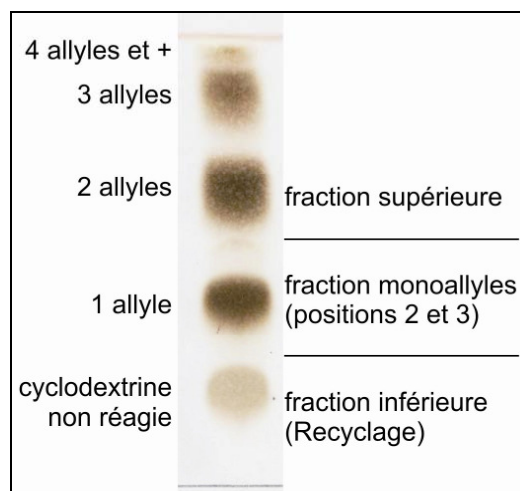


Fig. 4.3.1-8: ccm de la réaction de monoallylation

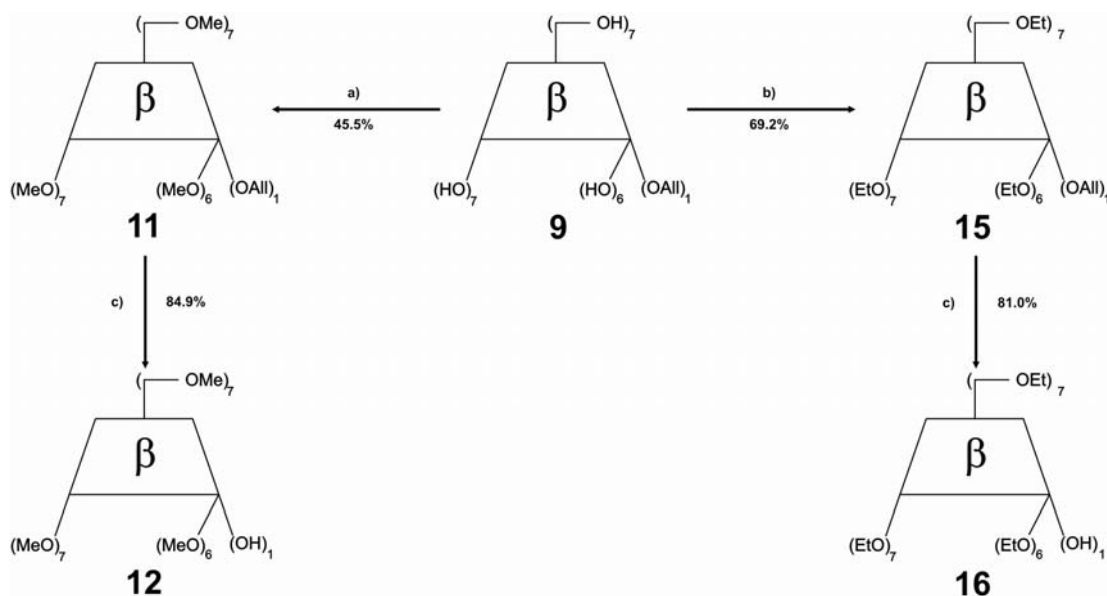
### 4.3.2 Composés monoallylés-peralkylés et déallylation sélective

Après alkylation selon les méthodes décrites pour les homologues non allylés (**3** et **4**) et avant leur utilisation pour couplage direct par métathèse, un peu des composés **11**, **11a** et **15** ont été déallylés en vue de tests de couplage avec des molécules difonctionnelles (halogènes, mésylates, triflates).

La déprotection du groupe allyle a été testée avec les méthodes standards [76-78] en deux étapes: isomérisation par le t-butoxyde de potassium, le chlorure de tris(triphénylphosphine)rhodium, etc., suivie de l'élimination du groupe propènyle en présence d'oxyde et de chlorure mercurique ou en milieu acide.

Les résultats obtenus n'ont pas été très concluants: rendements faibles ou purification à problèmes. De même, les réactions en une seule étape - tel que usage du système chlorure de palladium/chlorure cuivreux/oxygène, n'ont guère donné de meilleurs résultats. Finalement, la méthode proposée par Liaigre [79] a permis d'obtenir les résultats souhaités (**12**, **12a** et **16**; c.f. fig. 4.3.2-1).

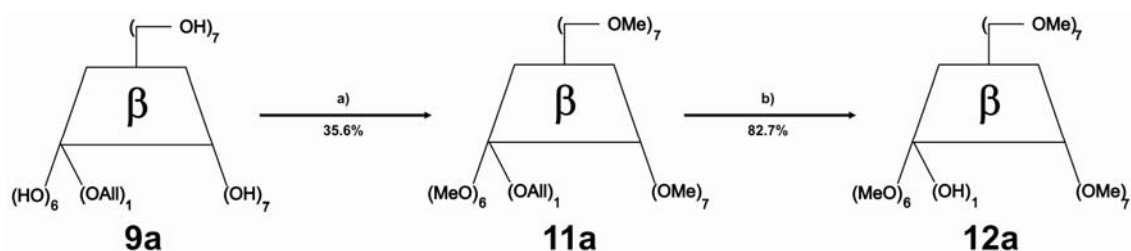
#### Position 2:



a)  $\text{NAH}/\text{DMSO}/\text{MeI}$ ; b)  $\text{NAH}/\text{DMSO}/\text{THF}/\text{EtI}$ ; c)  $\text{PdCl}_2/\text{méthanol}$

Fig. 4.3.2-1: monohydroxy en position 2, persubstitution Me, Et

### Position 3



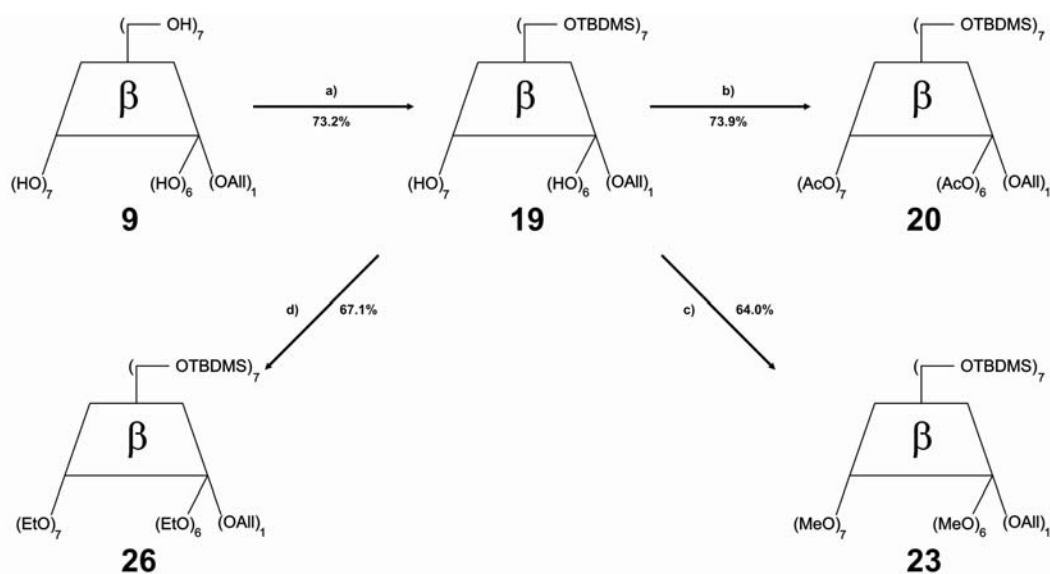
a) NaH/DMSO/Mel; b) PdCl<sub>2</sub>/méthanol

Fig. 4.3.2-2: monosubstitution en position 3

### 4.3.3 Composés mono-allylés en position 2 et persilylés en position 6

A partir de la 2-monoallylcyclodextrine **9**, l'homologue **19** silylé en position 6 a été réalisé par la méthode décrite au paragraphe 4.2. Une purification sommaire et une peracétylation des produits de réaction suivi par une purification et déacétylation, le produit **19** a été obtenu pur.

Les composés **20**, **23** et **26** ont été synthétisés par application des procédés décrit par Takeo [65], avec - si nécessaire - les modifications signalées au paragraphe 4.2.



a) TBDMSCl/pyridine; b) anh. ac./pyridine/DMAP; c) NaH/DMSO/THF/Mel; d) NaH/DMSO/THF/EtI

Fig. 4.3.3-1: monosubstitution en position 3

## 4.4 Cyclodextrines pontées (dimères)

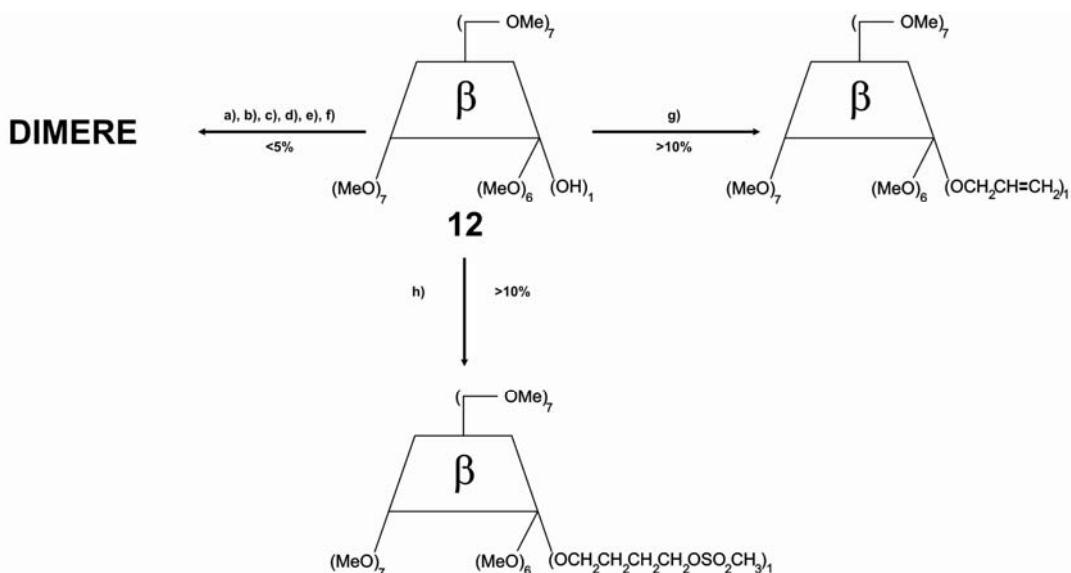
### 4.4.1 Méthodes classiques de formation des éthers

Les réactions habituelles de formation d'éthers à partir de la mono-2-hydroxy-2,3,6-O-perméthyle CD et des réactifs mentionnés dans la figure suivante, n'ont pas permis d'obtenir le dimère désiré ou n'ont débouché que sur de très faibles rendements.

Quand obtenu, le dimère était invariablement accompagné de produits secondaires quasi impossible à éliminer. Les multiples tentatives pour obvier à ces problèmes (variation de l'ordre d'ajout des réactifs, modification de la température de réaction, type de solvant, dilution) n'ont pas abouti.

Les raisons de ces échecs tiennent:

- à la déhydrofonctionnalisation partielle de la molécule devant tenir lieu de pont pour conduire à une oléfine;
- à la non réactivité de la seconde fonction du pont pour cause de pénétration dans la cavité de la CD (par suite d'un recourbement) de la chaîne fixée par une extrémité la figure 4.4.1-1 résume les essais et résultats obtenus.



a) NaH/DMSO/THF/1,4-dibromobutane; b) NaH/DMSO/THF/1,4-ditriflate de butyle; c) NaH/DMSO/THF/18-crown-6/1,4-dibromobutane; d) NaH/DMSO/THF/18-crown-6/1,4-ditriflate de butyle; e) NaOH/DMSO/1,4-dibromobutane; f) CsOH/DMSO/1,4-dibromobutane; g) NaH/DMSO/THF/1,3-dibromopropane; h) NaH/DMSO/THF/1,4-dimésylate Bu

Fig. 4.4.1-1: voies testées sans résultats probants

Ces tentatives infructueuses, conjuguées à l'absence dans la littérature de méthodes adaptables, ont conduit à envisager l'usage de métathèse.

#### 4.4.2 Couplage par métathèse

Les produits synthétisés dans ce travail et qui se prêtent à cette méthode sont les suivants:

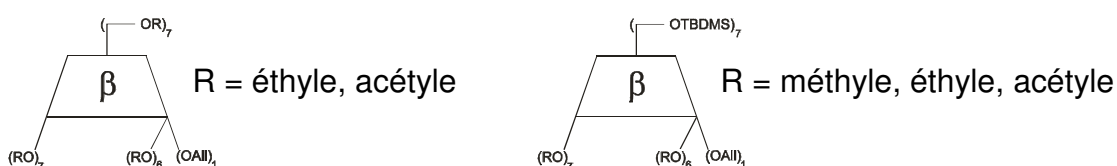
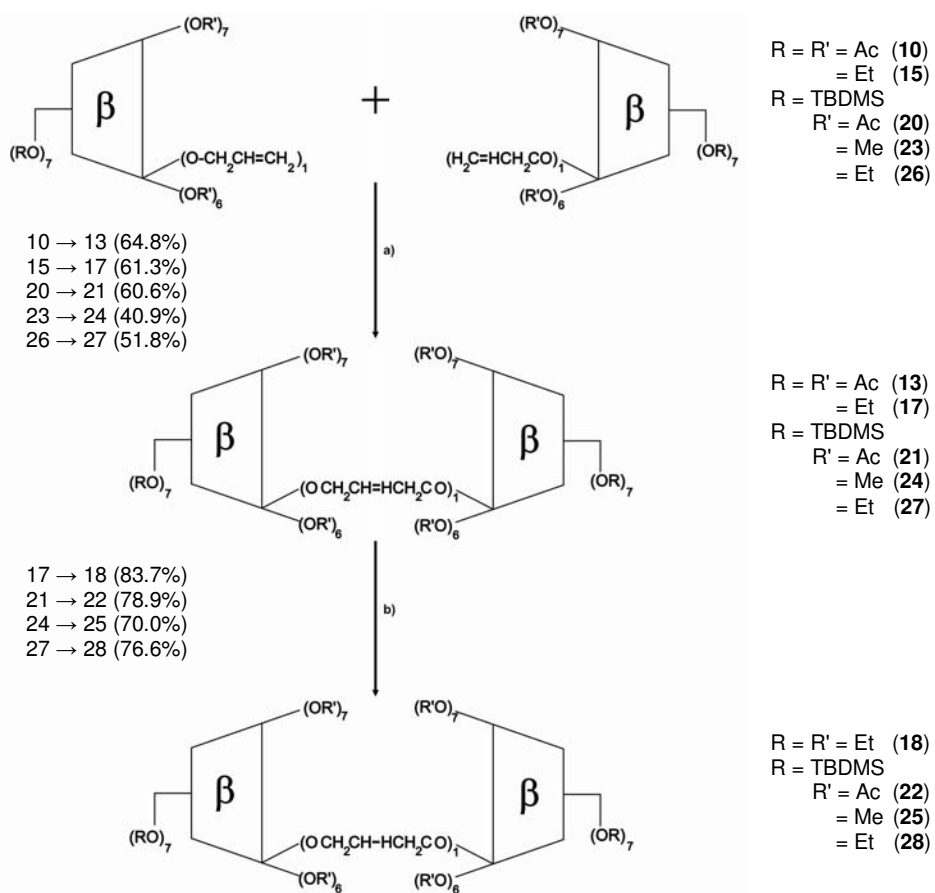


Fig. 4.4.2-1: précurseurs utilisés en métathèse

Le schéma ci-dessous représente la voie synthétique utilisée:



a) cat. de Grubbs/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Ar}$ ; b) Pd sur carbone/acétate d'éthyle

Fig. 4.4.2-2: métathèse appliquée à la dimérisation de cyclodextrines

Le couplage par métathèse de cyclodextrines mono-allylées en position 2 a été tenté par Myles [80] dans l'optique de réaliser un pont hydrocarboné à 4 atomes de carbone insaturé en son milieu. Pour une raison clairement signifiée: rendement très faible. Il déduit le manque d'intérêt de la méthode dans ce cas de figure et choisi de rallonger la chaîne car il attribue l'échec de ces tentatives à des causes d'encombrement stériques.

Pas convaincus par cet argument, nous avons décidé de revisiter les mécanismes de la réaction de métathèse établis, entre autres, par Grubbs, Crowe, Marciniak, Fürstner et leurs collaborateurs [81-84] afin de faire l'inventaire des paramètres susceptibles d'optimisation.

Au nombre de ceux-ci figurent les paramètres ci-après.

### **Concentration de la cyclodextrine**

Nous avons choisi de travailler en milieu concentré afin de favoriser la rencontre de l'intermédiaire cinétique (c.f. fig. 4.4.2-3) avec la cyclodextrine mono-allylée.

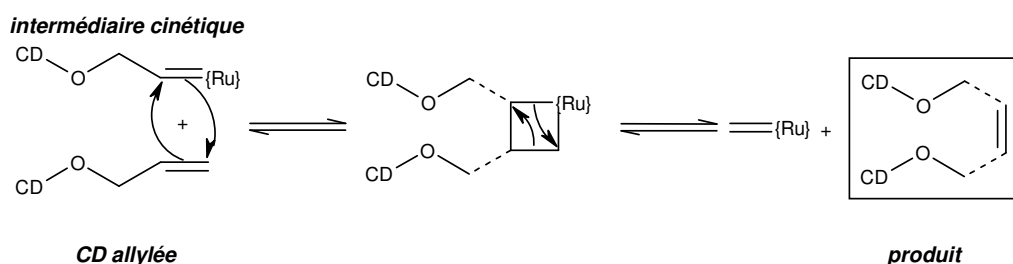


Fig. 4.4.2-3: réaction intermédiaire cinétique - cyclodextrine

### **Concentration du catalyseur**

Le catalyseur utilisé est celui de Grubbs première génération [84].

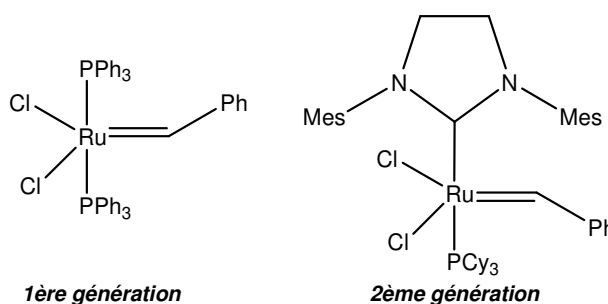


Fig. 4.4.2-4: catalyseurs de Grubbs

Une augmentation de la quantité de catalyseur a eu pour conséquence de favoriser la formation de sous-produits.

L'ajout de petites quantités additionnelles de catalyseur nous a permis d'observer une diminution de la quantité de sous-produit accompagné d'un accroissement du rendement.

### ***Nature du solvant***

Les solvants essayés sont le dichlorométhane et le 1,2-dichloréthane. Aucune incidence n'a été relevée sur le rendement, toutes les autres conditions de réaction étant maintenues. Toutefois, un dégazage préalable du solvant a permis d'observer un rendement accru. Les essais réalisés sont consignés dans le tableau (fig. 4.4.2-5).

<b>Qualité du solvant</b>	<b>Rendement</b>
non sec	< 5%
sec	5-8%
sec et déoxygené	10-20%

Fig. 4.4.2-5: rendement en fonction de la qualité de solvant

### ***Balayage du milieu réactionnel au moyen d'un gaz inerte***

Nous constatons qu'un balayage au moyen d'azote sec du milieu réactionnel génère un accroissement de la vitesse de dégradation du catalyseur: la couleur passe du violet au brun foncé.

Le remplacement de l'azote 45 par l'argon 60 à très faible teneur en oxygène ( $O_2 < 0.1$  ppm) a conduit à un rendement supérieur à 30%. Cette pratique du balayage est inédite à ce jour.

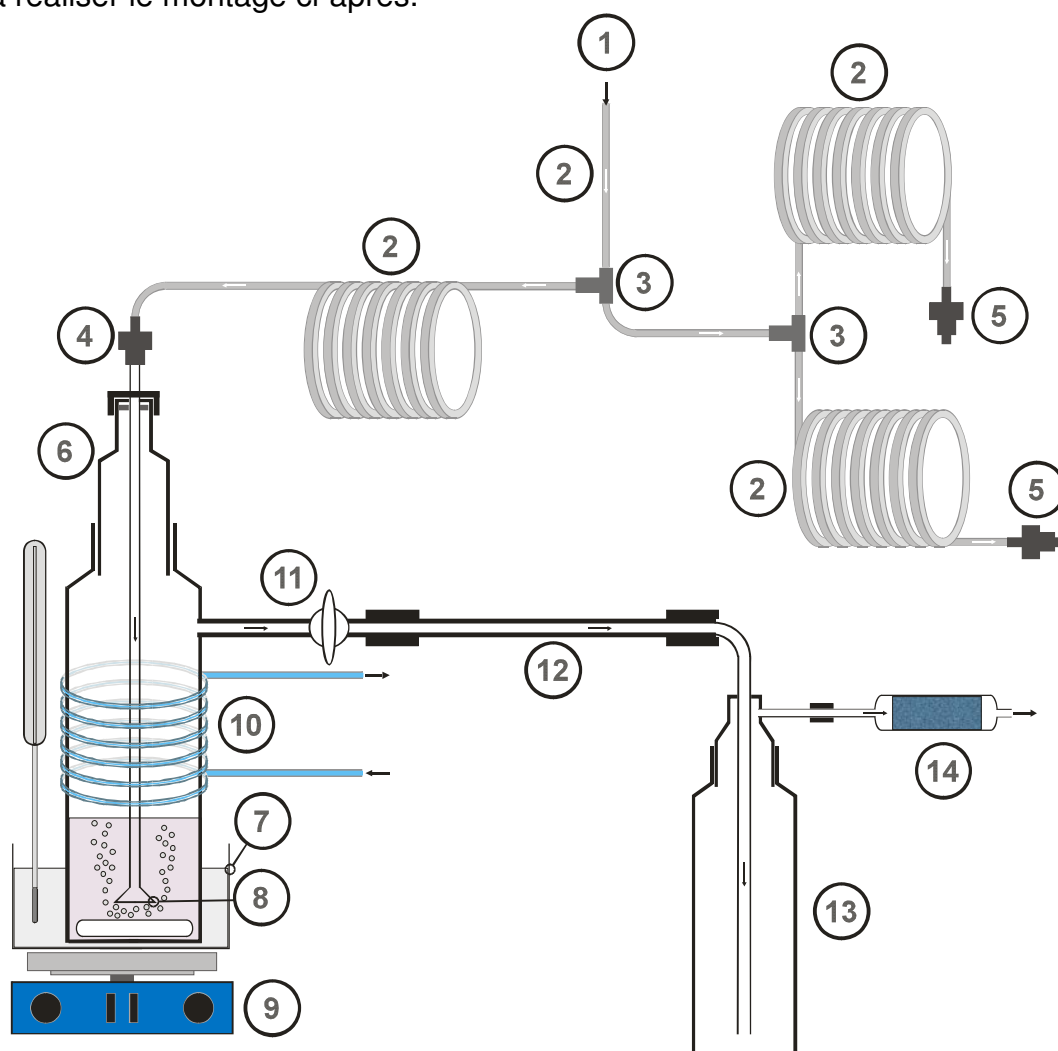
### ***Température de réaction***

Il nous a été donné de constater qu'une augmentation de la température, en favorisant l'élimination de l'éthylène généré, permet d'attendre un rendement compris entre 50 et 60% selon les réactions, tous les autres paramètres optimisés étant maintenus. Ce fait nous a conduit à choisir le 1,2-dichloréthane comme solvant étant donné son point d'ébullition.

Ce faisceau de résultats nous a conduit à définir d'une part les conditions opérationnelles suivantes:

- solvant: 1,2-dichloréthane
- température de réaction: 60 °C
- temps de réaction: 8h
- gaz de balayage: Ar 60

et à réaliser le montage ci-après.



1. cylindre Ar60 ( $O_2 < 0.1 \text{ ppm}$ )
2. tuyaux en acier souple (limitation de la perméation d' $O_2$ )
3. raccord laiton en T 1/8"
4. réduction laiton 1/4"  $\Rightarrow$  1/8"
5. réduction laiton 1/4"  $\Rightarrow$  1/8" avec bouchon 1/8"
6. fermeture Sovirel™
7. bain de paraffine thermostaté à 65 °C
8. diffuseur (verre fritté, porosité fine)

9. agitateur magnétique chauffant relié au thermomètre à contact
10. spirale de réfrigération en PVC alimentée en méthanol -15 °C (Cryomat™)
11. robinet 1 voie
12. jonction verre/PVC
13. flacon de garde
14. fermeture à silicagel

Fig. 4.4.2-6: montage dévolu aux synthèses par métathèse

Ce montage permet de maintenir constamment une surpression d'argon sec et dépourvu d'oxygène. Le choix de la tubulure en acier était nécessaire pour éviter toute perméation d'oxygène au travers des conduites.

Les spirales en tuyau acier donne de la souplesse au système et limite les risques de dégâts sur les structures en verre.

La présence des deux conduites supplémentaires permet d'alimenter les réservoirs de solvants et de prélever le catalyseur sous atmosphère inerte. Des adaptations ont été nécessaires sur les tubulures des réservoirs (connexion 1/4").

En conclusion, contrairement à l'affirmation de Myles, la réaction est faisable avec un rendement voisin de beaucoup de celles réalisées avec d'autres molécules moins encombrées.

#### **4.4.3 Réduction de la double liaison**

Parmi les différentes méthodes de réduction de doubles liaisons C=C, nous avons choisis la méthode décrite par Tanner [85]. La réaction est réalisée par de l'hydrogène sous 3 bar en présence de Pd/C à température ambiante. Ainsi, cette méthode sélective n'affecte aucun des substituants des diverses positions de la cyclodextrine.

## Chapitre 5

# Colonnes et grandeurs chromatographiques

### 5.1 *La séparation chirale en chromatographie gazeuse (GC)*

Les travaux de Gil-Av [86-88] au milieu des années 1960 constituent les premières avancées notables dans la séparation d'énantiomères en GC.

Il a été le premier à avoir séparé les énantiomères des esters N-trifluoroacétylés d'acides aminés au moyen de phases chirales constituées d'esters dipeptidiques et d'acides aminés acétylés.

#### 5.1.1 Les sélecteurs chiraux à base de cyclodextrine en GC

Renfermant un mélange d' $\alpha$ -CD formamide, les colonnes laissaient à désirer par leur durée de vie et leur efficacité.

Une première amélioration a été apportée par Juvancz [89,90] puis par Venema [91]. Ils démontrèrent que l'usage de la perméthyle- $\beta$ -CD non diluée, permettait en colonne capillaire, des séparations d'énantiomères avec une haute résolution, à température élevée ou ambiante respectivement.

Pour contourner les problèmes liés au point de fusion élevé de cette cyclodextrine, différentes méthodes ont été mises en place:

- a) la dilution de la CD dans une matrice polymérique, en l'occurrence, l'OV1701 [92,93].

Ainsi se trouvent combinées les propriétés chromatographiques reconnues des polysiloxanes et l'énantiosélectivité inhérente à la perméthyle- $\beta$ -CD.

Ce mode de faire s'est par la suite révélé convenable, pour toutes les cyclodextrines modifiées indépendamment de leur point de fusion ou de leur transition de phase.

Les colonnes ainsi conçues présentent de bonnes caractéristiques en matière de stabilité thermique, d'efficacité, de durée de vie.

- b) le recours à des cyclodextrines liquides à température ambiante: cas de la n-perpentyle- $\beta$ -CD introduite par König [6,94].

Ici pas de dilution de la CD dans un polymère.

Il doit être signalé que les colonnes renfermant le sélecteur chiral pur présentent l'inconvénient de se dégrader pendant le stockage par suite de rupture du film de phase. Ce fait génère un élargissement des pics et une perte du pouvoir séparateur.

- c) l'intégration de la CD modifiée en un certain pourcentage en temps que substituant dans un polysiloxane, réalisée par Schürig [95,96].

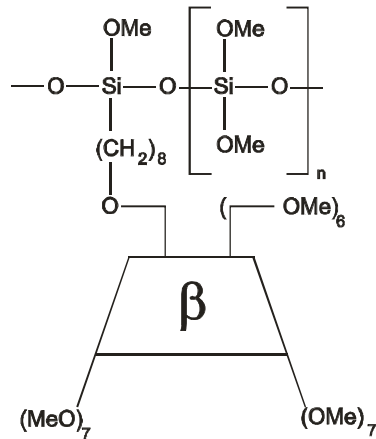


Fig. 5.1.1-1: représentation d'un polymère substitué par une CD (Chirasil-Dex™)

De telles colonnes se caractérisent par les avantages suivants:

- extension du domaine de températures utilisables en dessous de la transition de phase éventuelle du sélecteur chiral;
- possibilité d'ajuster la polarité globale de la phase stationnaire par modification du polysiloxane;
- très bon pouvoir de recouvrement du film de polymère;
- pas de rétention excessive des solutés, donc temps d'analyse réduit.

La limitation de cette technique réside dans la rigidité de la composition du polymère: pourcent de cyclodextrine fixe et non modulable à souhait comme le permet la dissolution de la CD dans une matrice polymérique.

### 5.1.2 Paramètres gouvernant le pouvoir séparateur des colonnes capillaires chirales

Plusieurs facteurs influencent la capacité séparatrice de la colonne chirale.

a) Nature ( $\alpha, \beta, \gamma$ ) des CD et des substituants.

La taille de la cyclodextrine et la présence de substituants affectent l'énantiosélectivité. A titre d'illustration, les CD perméthylées se révèlent plus flexibles que les natives de part l'absence de liaisons hydrogènes entre les hydroxyles des positions 2 et 3.

La mise en place du groupe méthyle en position 6 provoque l'obturation de la petite face, alors qu'elle entraîne l'élargissement de la grande. Conséquences, il y'a accroissement de la profondeur de la cavité hydrophobe, et amélioration de la stabilité des complexes d'inclusion.

Si le positionnement de TBDMS, Me, Et, Pr, n-Bu en position 6 confère des énantiosélectivités différentes, il en va autrement du groupe acétyle qui supprime tout pouvoir séparateur, indépendamment des modifications en 2 et 3. Ce comportement est attribué à de fortes interactions de nature dipôle-dipôle entre les groupes acyles.

La nature des substituants de la CD engendre de grandes variations de l'énantiosélectivité.

b) Composition de la matrice polymérique.

La constitution du polymère influence fortement le pouvoir séparateur du sélecteur chiral. Ainsi, la présence de biphényle dans le polymère peut conduire à la disparition du pouvoir séparateur. Ce fait résulte de l'affinité du biphényle pour la cavité hydrophobe de la CD. Conséquence: il y a obstruction et les solutés analysés ne peuvent pas engendrer de complexes avec la CD.

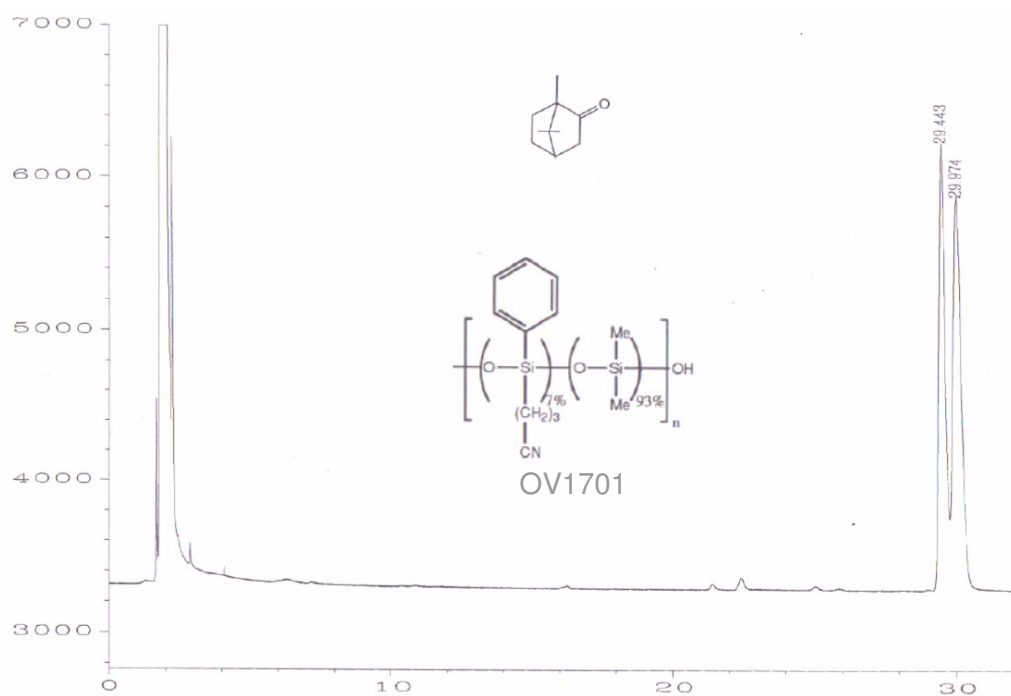
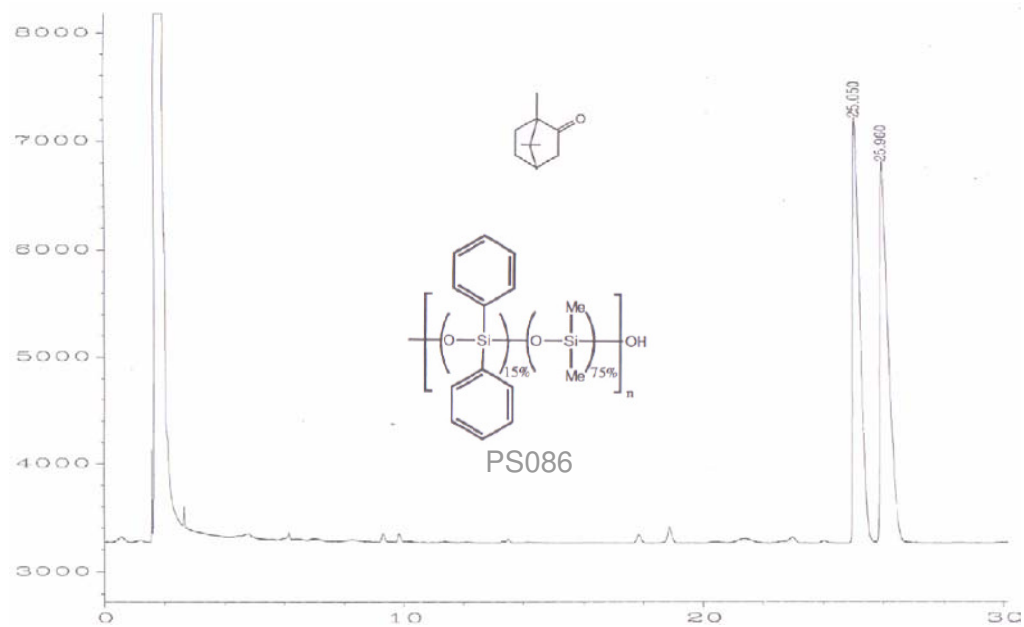


Fig. 5.1.2-1: influence de la composition du polymère, résultats non publiés (paramètres de colonne et opérationnels identiques); le sélecteur chiral utilisé est le 6-O-perTBDMS-2,3-O-perMe- $\beta$ -CD 15%*m/m* // L = 25m, ID=0.25mm, df=0.25 $\mu$ m.

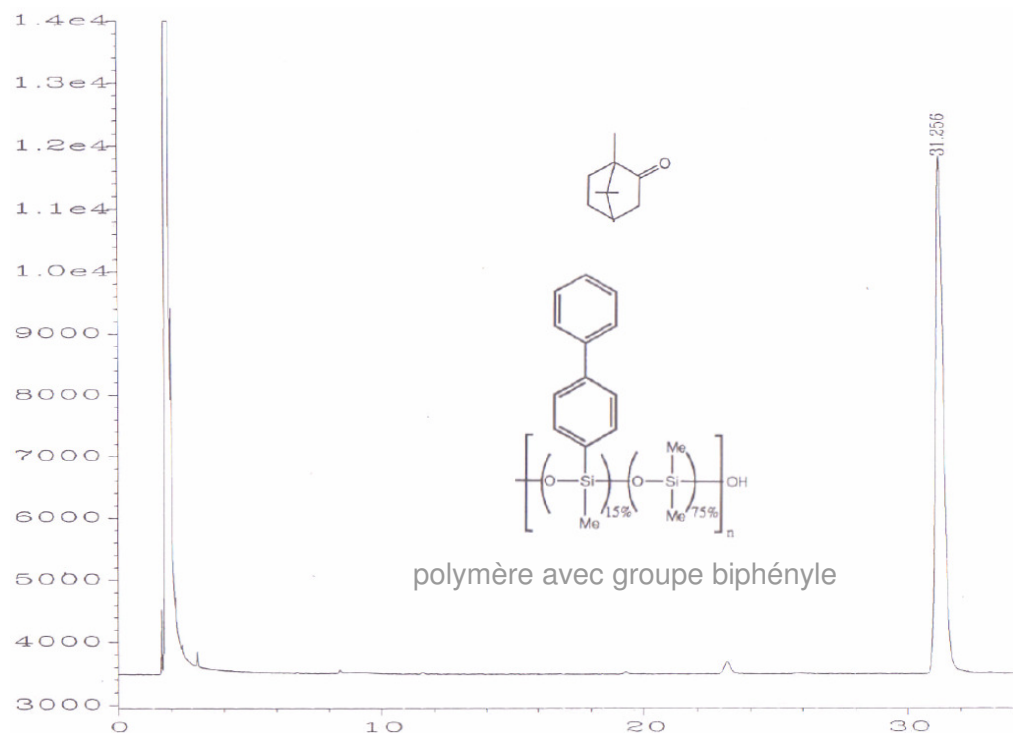


Fig. 5.1.2-1: influence de la composition du polymère, résultats non publiés (paramètres de colonne et opérationnels identiques); le sélecteur chiral utilisé est le 6-O-perTBDMS-2,3-O-perMe- $\beta$ -CD 15%*m/m* // L = 25m, ID=0.25mm, df=0.25 $\mu$ m.

En règle générale, le pouvoir séparateur s'accroît avec la diminution de la polarité du polymère, comme illustré dans les chromatogrammes précédents (fig. 5.1.2-1). La principale limitation dans le choix du polymère, réside dans le degré de solubilité de la CD dans ce dernier. Les phases communément utilisées sont: OV1701, PS086, SE52.

Nom commercial	Composition chimique
PS-086	85-88% diméthyl- 12-15% diphénylpolysiloxane
OV-1701	86% méthyl- 7% cyanopropyl- 7% phénylpolysiloxane
SE-52	95% méthyl- 5% phénylpolysiloxane

Fig. 5.1.2-2: composition de quelques phases commerciales

- c) Solubilité de la CD dans le polymère.  
Il est important de veiller à la solubilité de la CD modifiée dans le polymère afin d'assurer:

- l'homogénéité de la phase stationnaire;
- une bonne dispersion du sélecteur chiral dans la matrice polymérique, et partant, une bonne efficacité;

De la solubilité de la CD, dépend le pourcentage de cette dernière qui pourra être introduite.

- d) Pourcentage de sélecteur chiral  
Des considérations tant théoriques qu'expérimentales établissent une non dépendance linéaire entre le facteur de séparation  $\alpha$  et la concentration de la CD dans le polymère. Ainsi, un optimum est souvent atteint à de faibles concentrations et aucune amélioration notable d'énantiosélectivité n'est obtenue au delà [96].

- e) Température d'élution.  
La séparation d'énantiomères résulte de la différence d'énergie libre de Gibbs  $-\Delta_{R,S} (\Delta G)$  entre les complexes diastéréoisomériques constitués par les énantiomères et la CD. Les séparations chirales dépendant de différences minimales entre les énergies libres de Gibbs, les températures d'élution basses sont à préférer, tout en prêtant attention aux problèmes de solubilité de la CD dans le polymère, à l'efficacité de la colonne et au temps d'analyse.

### 5.1.3 Les mécanismes de reconnaissance chirale

Le fait que toutes les classes de composés chiraux, indépendamment de leur polarité, sont susceptibles d'être résolues au moyen d'une CD modifiée, rend la rationalisation de la reconnaissance chirale difficile. Il ne ressort pas de dépendance logique entre la taille, la fonctionnalité, la conformation spatiale des solutés et le sélecteur chiral ( $\alpha, \beta, \gamma$ ).

Les forces de dispersion, les liaisons hydrogènes, les interactions dipôle-dipôle, les interactions stériques semblent impliquées dans les processus de reconnaissance [97-100].

Certains auteurs clament que la séparation d'énantiomères pouvant être réalisée au moyen d'amyloses peralkylées [101], l'inclusion dans la cavité n'est pas une condition nécessaire à la reconnaissance chirale avec la CD. Pour d'autres auteurs, une forte association moléculaire ne constitue pas un préalable pour une discrimination chirale efficace [98], puisque souvent une interaction soluté-sélecteur faible peut conduire à une reconnaissance appréciable. On peut penser qu'un énantiomère est inclus dans la cavité, tandis que l'autre en est exclu pour des raisons stériques produisant ainsi un grand facteur de séparation  $\alpha$ .

Il ressort de ce bref rappel, que rien n'est tranché à ce jour concernant le mécanisme de la reconnaissance chirale par la CD.

Les arguments relatifs à la formation d'un complexe d'inclusion se résument comme suit:

- le composé chiral engendre généralement une adaptation spatiale de la cyclodextrine [102,103];
- des complexes d'inclusion diastéréoisomériques sont formés par la perméthyle- $\alpha$ -CD avec des composés actifs optiquement purs [104];
- la taille des cyclodextrines modifiées intervient dans la résolution des isomères optiques
- l'amylose perpentylée possède une énantiosélectivité différente de la perpentyle- $\beta$ -CD [105,106].

Ceux en faveur d'un autre mode de reconnaissance reposent sur le fait:

- un grand nombre de substances racémiques sont résolues bien que trop grosses pour pénétrer dans la cavité des CD [107,108].
- les cyclodextrines comportant un grand nombre de centres chiraux, des interactions énantiosélectives peuvent exister en dehors de la cavité.

König tente de concilier les deux écoles en postulant qu'il suffit qu'un segment du composé renfermant au minimum un centre asymétrique pénètre dans la cavité et interagisse. Quand à la partie résiduelle, elle doit interagir d'une autre manière, en au moins un point, avec la CD ou ses substituants, ce pouvant être associé à une adaptation spatiale du sélecteur.

## **5.2 Préparation des colonnes chromatographiques: généralités**

Afin d'éliminer toutes traces de composés résiduels pouvant provenir de la fabrication du tube, elles sont rincées au moyen de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 ml), puis chauffées à 290 °C pendant 2h sous courant d'azote expurgé d'humidité et d'oxygène.

### **5.2.1 Traitement de surface**

La face interne du tube renferme des groupes hydroxyles capables de lui conférer un caractère acido-basique de nature à engendrer l'adsorption totale ou partielle de composés. Il y a donc lieu d'éliminer ces hydroxyles afin d'obtenir des colonnes neutres.

Pour ce faire, on recourt à des organosilanes ou organosiloxanes (monomériques ou polymériques) capables à la fois de réagir avec les hydroxyles de façon covalente et de conférer à la surface modifiée une énergie superficielle supérieure à celle de la phase stationnaire. La figure 5.2.1-1 montre différentes réactions envisageables [109].

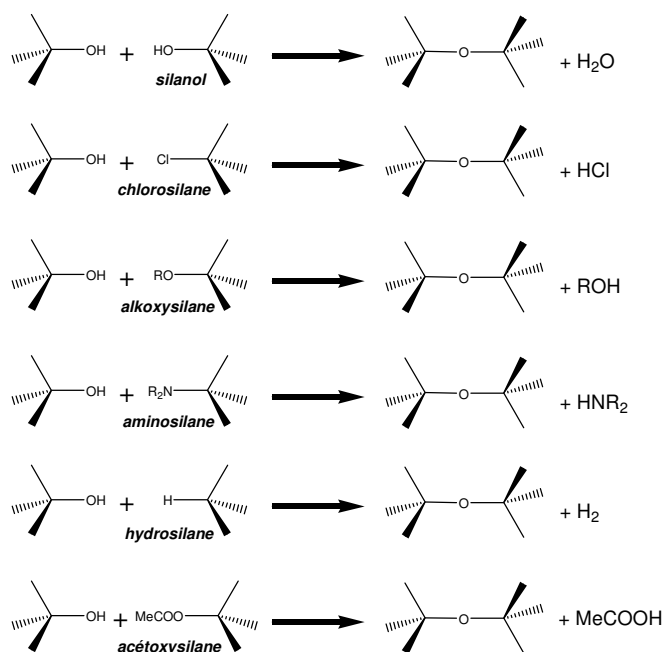


Fig. 5.2.1-1: agents de silylation

Ainsi se trouvent assuré la neutralité de la colonne, le pouvoir de recouvrement et la stabilité du film de polymère. La figure 5.2.1-2 suivante fournit une vue de la surface de la colonne avant et après modification au moyen d'agents de désactivation dont quelques exemples sont montrés.

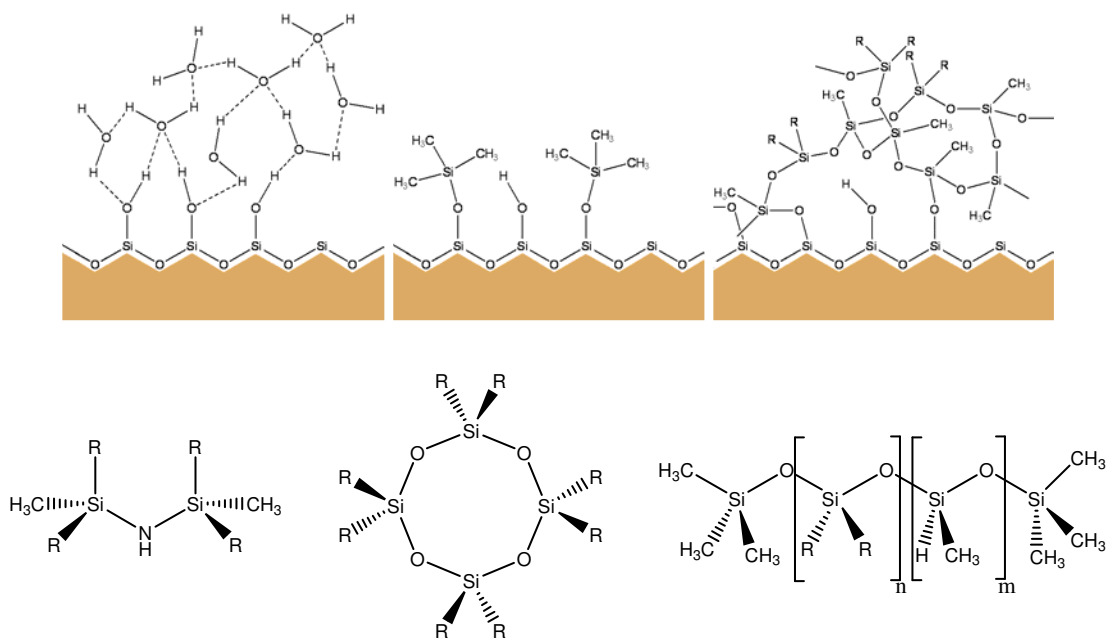


Fig. 5.2.1-2: désactivation de la surface et agents de désactivation

Les réactions de silanisation se déroulent à des températures fonctions de la réactivité des composés utilisés. La littérature relative à cette pratique est nombreuse [110-112].

Le traitement de surface doit présenter une stabilité chimique compatible avec les domaines de température de travail permis par le polymère. Faute de cela, de l'activité peut apparaître comme le montre la figure 5.2.1-3.

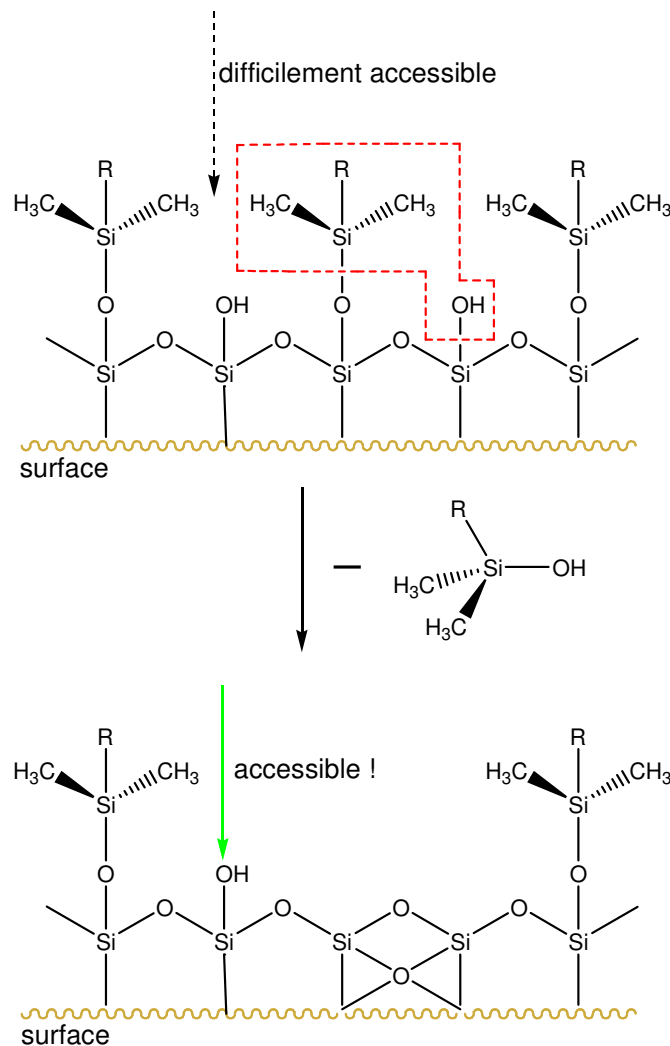


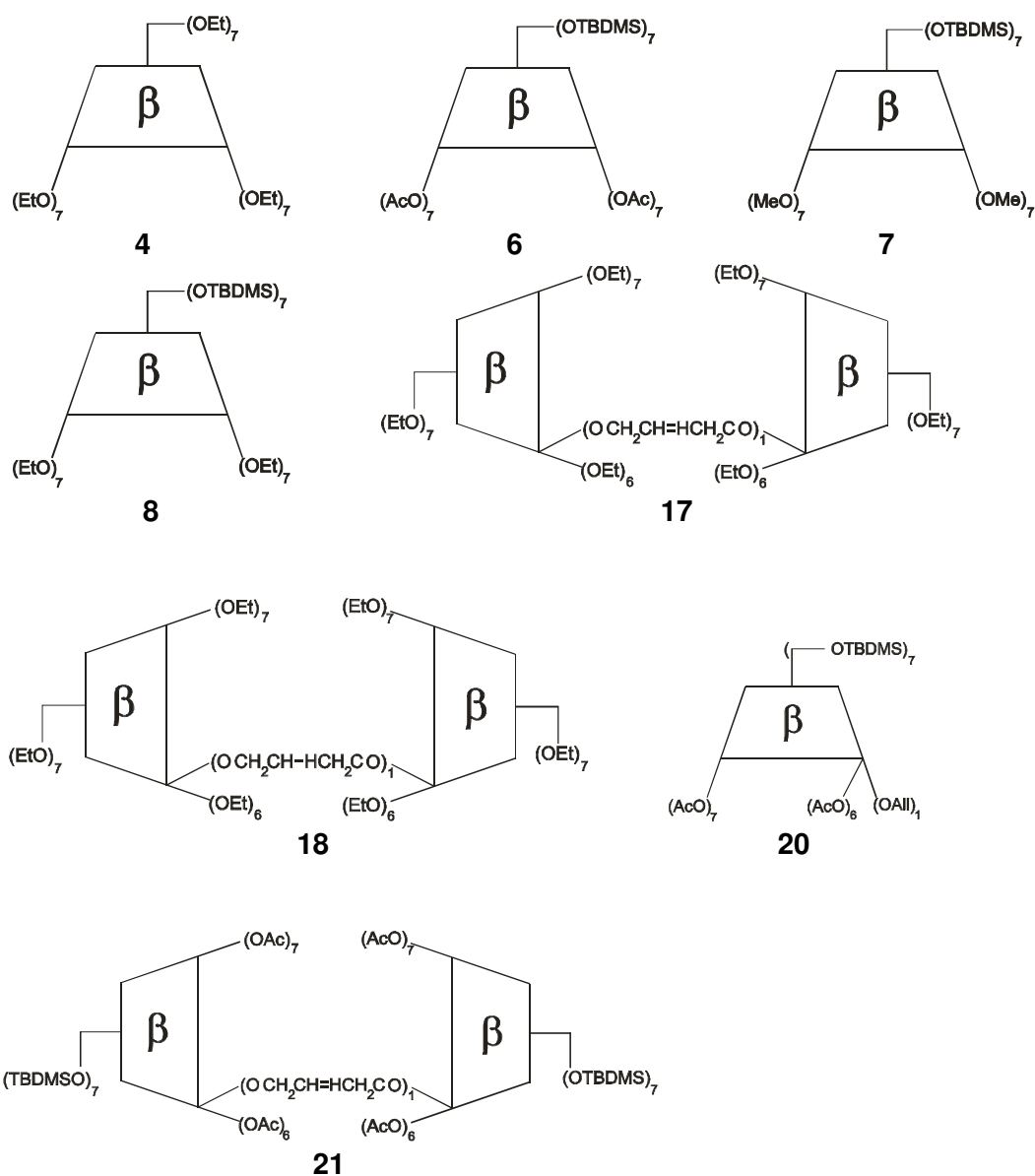
Fig. 5.2.1-3: modification du film désactivant par la chaleur

Au nombre des agents désactivants non silanisants figurent les polyéthylènes glycols (PEG). Ils permettent une bonne neutralité et se révèlent compatibles, du point de vue énergie superficielle, avec des polymères tels que l'OV1701 et le PS086, tout deux utilisés dans ce travail et dont les compositions sont données au paragraphe 5.2

## 5.2.2 La phase stationnaire chirale

Elle consiste en un polymère et une cyclodextrine représentant le récepteur chirale. Le polymère, en plus de sa participation au processus de séparation, tient lieu de solvant pour la CD.

Les CD synthétisées dans le cadre de ce travail et utilisées comme entités chirales dans les colonnes sont les suivantes:



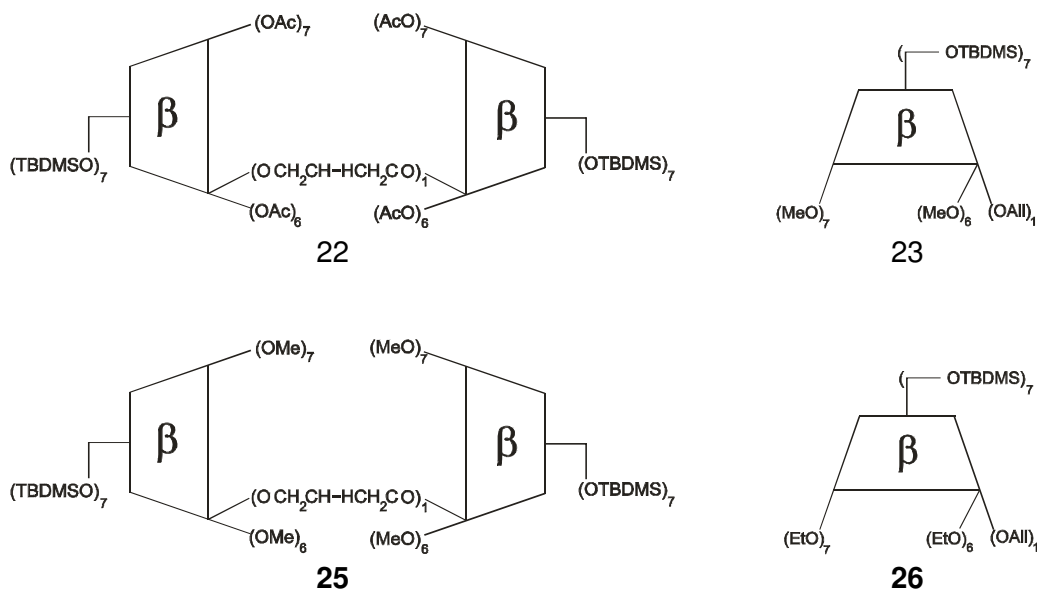


Fig. 5.2.2-1: sélecteurs chiraux retenus

### 5.2.3 Dépôt de la phase stationnaire

Le dépôt de la phase stationnaire se fait par la méthode dite statique.

Dans la colonne désactivée est introduite sous pression de gaz inerte une solution de phase (solvant + polymère + cyclodextrine) de concentration déterminée pour avoir à la fois une épaisseur de film donnée et un contenu en CD défini. La colonne est scellée à une extrémité; placée dans un bain d'eau thermostaté et un léger vide est appliqué à l'extrémité libre.

Le solvant est évaporé et la phase stationnaire déposée sous forme d'un film homogène.

Dans le tableau 5.4-1 en fin de chapitre sont mentionnées les colonnes réalisées dans le cadre de ce travail, avec indication de leurs caractéristiques.

Le calcul de l'épaisseur du film se fait au moyen de la formule

$$\text{équation no 1: } df = \frac{C_{\%} \times ID}{0.4}$$

où

- C: concentration de la phase stationnaire en g/100ml
- ID: diamètre interne du tube en mm
- df: épaisseur de film en  $\mu\text{m}$ .

### **5.3 Evaluation des colonnes, grandeurs chromatographiques [113]**

#### **Efficacité N**

Cette grandeur sert à caractériser le degré d'élargissement d'une bande de soluté dans la colonne. On la définit comme suit:

$$\text{équation no 2: } N = 5.54 \left( \frac{t_R}{w_{0.5}} \right)^2$$

et

$$\text{équation no 3: } N = 16 \left( \frac{t_R}{w} \right)^2$$

où

- N: nombre de plateaux théoriques
- w: largeur à la base du pic
- $w_{0.5}$ : largeur à mi-hauteur du pic
- $t_R$ : temps de rétention.

Plus grande est la valeur N, d'avantage la colonne engendrera des pics fins et meilleure sera la résolution de deux pics consécutifs.

### Hauteur de plateau théorique

N est reliée à la longueur de la colonne par la relation:

équation no 4: 
$$N = \frac{L}{H}$$

où H: hauteur d'un plateau théorique  
L: longueur de la colonne en m

Les grandeurs N et H étant inversement proportionnelles plus H est petit, d'avantage les pics sont fins et la résolution bonne.

Plusieurs facteurs contribuent à la valeur de H. On doit à Golay [107] une description complète de H à travers l'équation:

équation no 5: 
$$H = \frac{\beta}{u} + (C_M + C_S)u$$

avec  $\beta$ :  $2D_M$   
 $C_M$ : coefficient de résistance au transfert de masse de la phase mobile  $C_M = \frac{1}{24} \frac{1+6k+11k^2}{(1+k)^2} \frac{r_c^2}{D_M}$   
 $C_S$ : coefficient de résistance au transfert de masse de la phase stationnaire  $C_S = \frac{2}{3} \frac{k}{(1+k)^2} \frac{df^2}{D_s}$   
 $r_c$ : rayon de la colonne  
 $D_M$ : coefficient de diffusion de la phase mobile  
 $D_s$ : coefficient de diffusion de la phase stationnaire

La figure suivante (5.3-1) représente la variation de H en fonction de u (vitesse moyenne du gaz vecteur, de même que les contributions de chaque terme de l'équation.

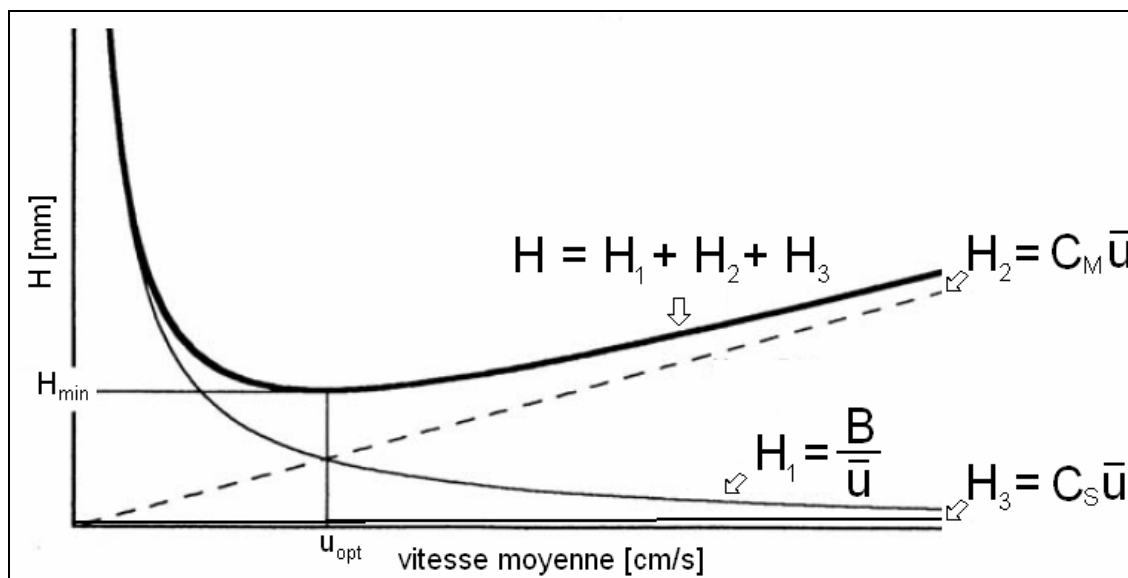


Fig. 5.3-1: courbe de van Deemter, facteurs influencent  $H$

### Facteur de capacité $k$

On le définit comme suit:

équation no 6: 
$$k = \frac{t_R - t_M}{t_M}$$

où  $t_M$ : temps mort

C'est à dire, le temps que prend une substance, en l'occurrence le méthane, n'ayant aucune interaction avec la phase stationnaire pour traverser la colonne.

### Sélectivité

La sélectivité est le facteur de séparation (rétention relative). La position relative de deux pics consécutifs est définie par:

équation no 7: 
$$\alpha = \frac{t'_{R_2}}{t'_{R_1}}$$

avec:  $t'_{R_1}$ : temps de séjour relatif du pic 1 (temps de séjour dans le polymère)

$t'_{R_2}$ : temps de séjour relatif du pic 2 (temps de séjour dans le polymère)

Cette grandeur traduit la différence d'affinité de la phase stationnaire pour les deux substances donnant lieu aux deux pics consécutifs considérés.  $\alpha$  dépend de la température et de la phase liquide. Plus  $\alpha$  est grand, plus la phase stationnaire est apte à produire facilement la séparation envisagée.

### Résolution

La résolution sert à exprimer la qualité d'une séparation et est exprimée par l'équation:

équation no 8: 
$$R = \frac{\sqrt{N}}{4} \left( \frac{k}{k+1} \right) \left( \frac{\alpha - 1}{\alpha} \right)$$

Pour obtenir une séparation ligne de base de deux pics consécutifs, on doit avoir  $R \geq 1.5$ . La figure suivante indique le degré d'influence de chacun des facteurs sur R [114].

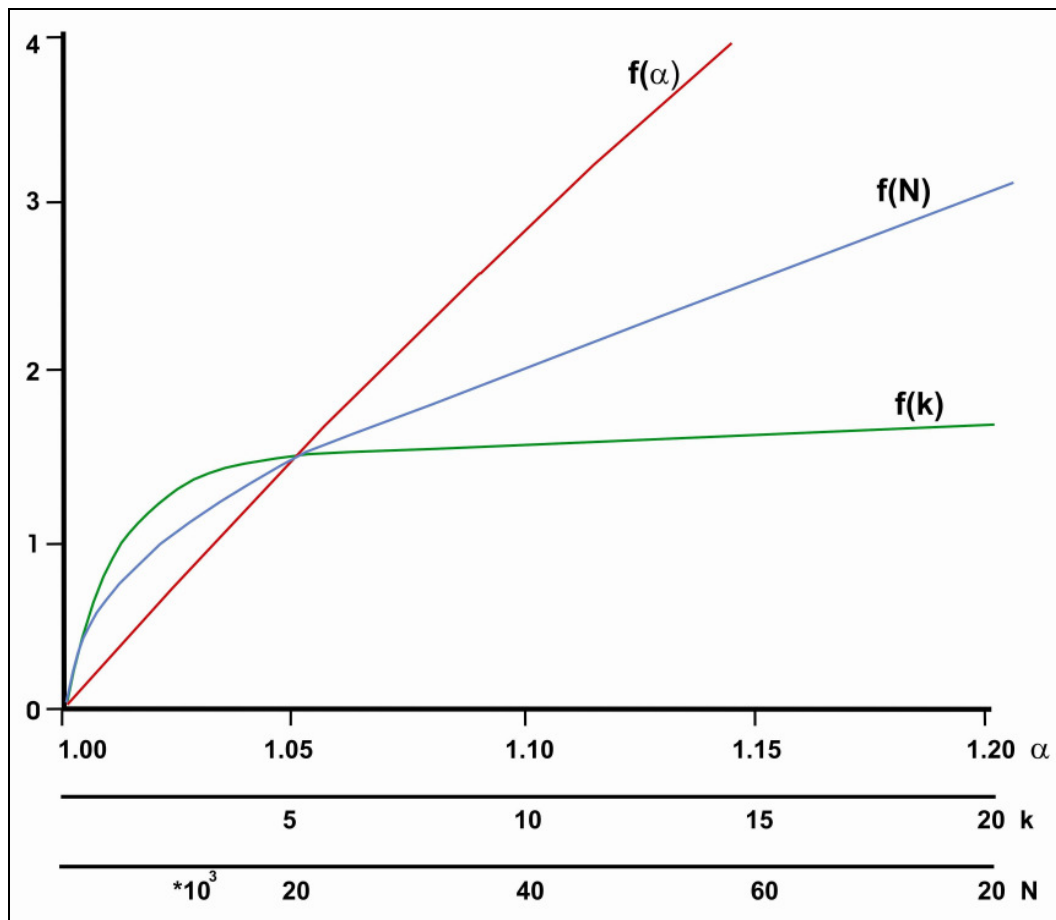


Fig. 5.3-2: facteurs influençant R

Pour avoir un grand R, il faut l'association d'un grand  $\alpha$  et d'un grand N (fig. 5.3-3).

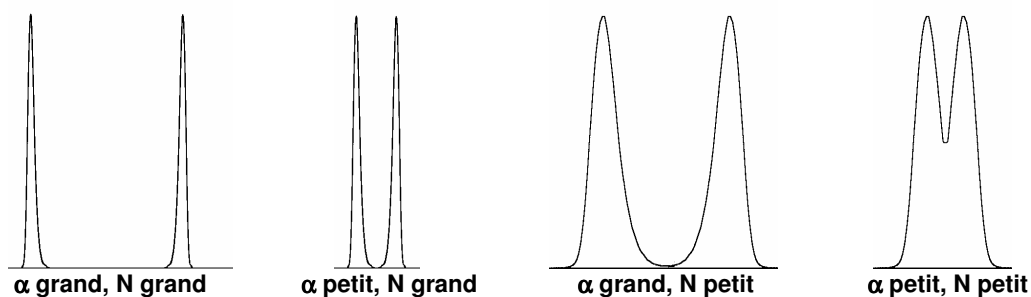


Fig. 5.3-3: influence de  $\alpha$  et N sur la résolution

Chacune des colonnes réalisées dans le cadre de ce travail a subi un double test:

- a) test de neutralité réalisé au moyen du mélange de Grob II (Fluka). Ce mélange renferme des substances dont la chromatographie permet la mise en évidence d'éventuelles imperfections de la colonne.

Le tableau suivant donne la nature des constituants du mélange test et leur fonction:

Composé	Abréviation	Propriété testée
n-décane	C <sub>10</sub>	référence
n-undécane <sup>a</sup>	C <sub>11</sub>	référence
n-dodécane <sup>b</sup>	C <sub>12</sub>	référence
décanoate de méthyle	E <sub>10</sub>	référence, efficacité
undécanoate de méthyle	E <sub>11</sub>	référence, efficacité
dodécanoate de méthyle	E <sub>12</sub>	référence. efficacité, épaisseur de film
1-octanol	ol	adsorption par pont-H (polysiloxane)
2,3-butandiol	D	adsorption par pont-H (polyglycol)
n-nonanal <sup>a</sup>	al	adsorption de carbonyle linéaire (polyglycol)
2,6-diméthylphénol	P	site fortement basique
2,6-diméthylaniline	A	site fortement acide
acide 2-éthylhexanoïque	S	site faiblement basique
dicyclohexylamine	am	site faiblement acide

<sup>a</sup>: présent uniquement dans le test I pour colonne polaire

<sup>b</sup>: présent uniquement dans le test II pour colonne apolaire

Fig. 5.3-4: composition des tests de Grob

Le chromatogramme ci-dessous présente le test réalisé sur la colonne renfermant le 2-mono-O-allyl-6-O-perTBDMS-2,3-O-peréthyle- $\beta$ -CD. Toutes les autres colonnes réalisées à partir des autres sélecteurs chiraux synthétisés ont été testées façon identique et se révèlent être de même qualité.

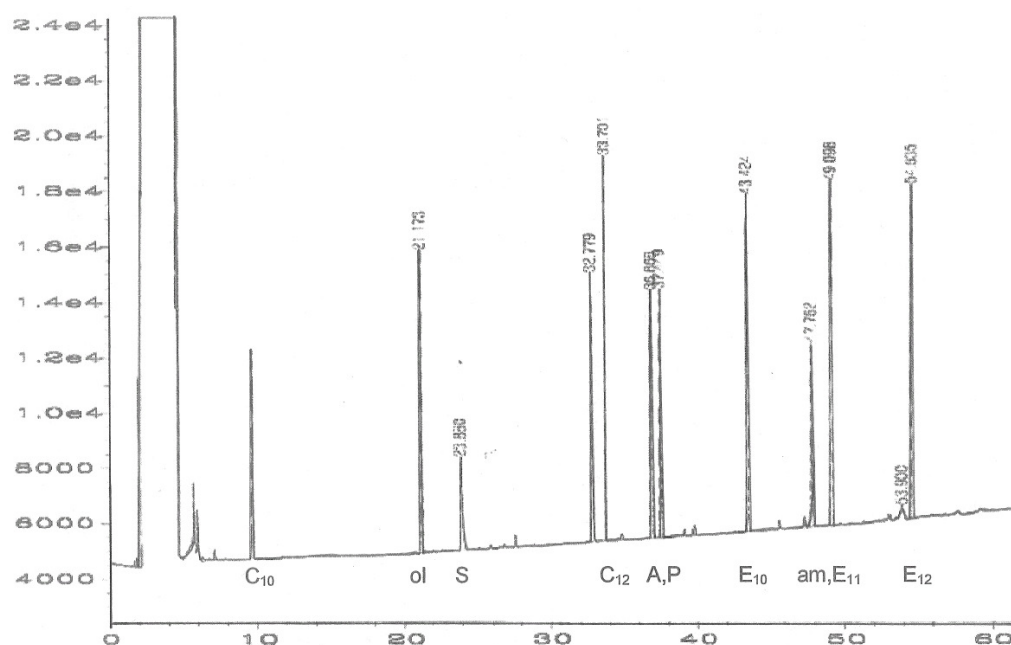


Fig. 5.3-5: chromatogramme typique du test de Grob (colonne 3)

- b) test chiral fait à partir d'un mélange constitué d'hydrocarbures linéaires et de mélanges racémiques de diverses natures. La résolution de ces substances permet de juger l'aptitude à séparer les stéréoisomères présents.

Le chromatogramme suivant présente le test chiral sur la même colonne. Toutes les autres colonnes réalisées à partir des autres sélecteurs chiraux synthétisés possèdent le même pouvoir séparateur.

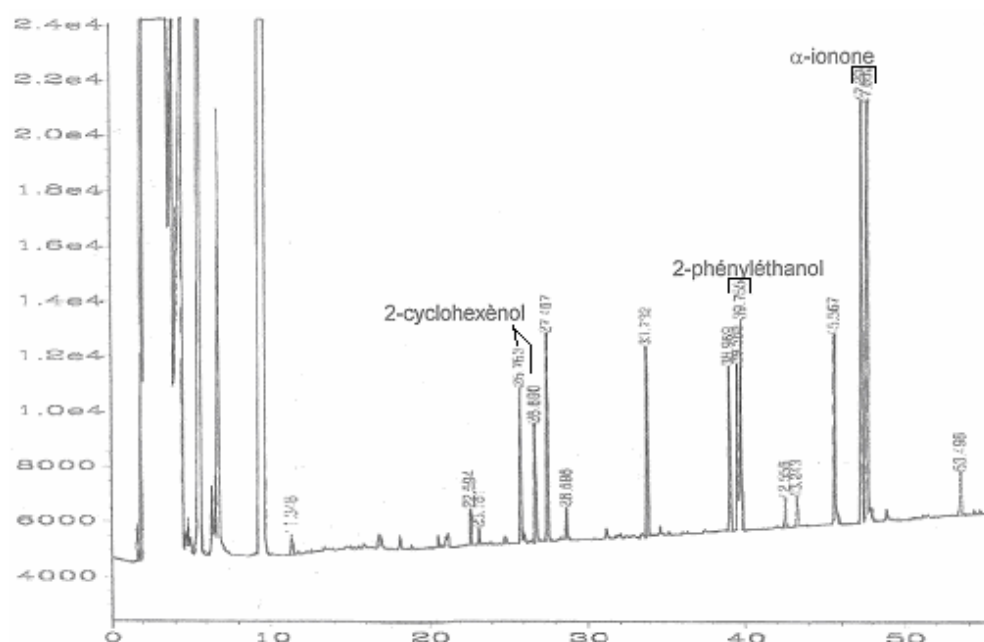


Fig. 5.3-6: chromatogramme typique, test chiral (colonne 3)

## 5.4 Composition et paramètres physiques des colonnes réalisées

Il a été synthétisé dans le cadre de ce travail, douze composés pouvant servir de récepteur chiral en chromatographie gazeuse. Le tableau 5.4-1 ci-après fournit les caractéristiques des colonnes réalisées et rappelle la structure de chacun des sélecteurs chiraux.

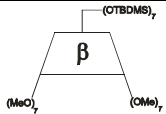
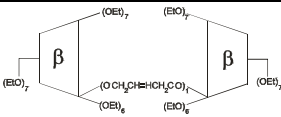
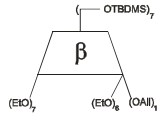
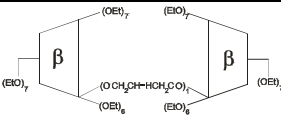
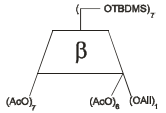
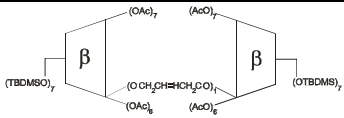
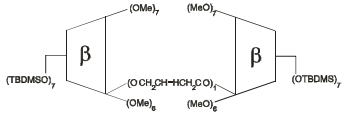
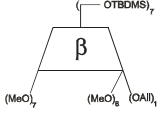
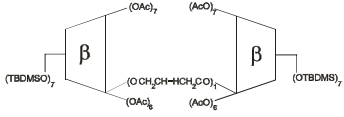
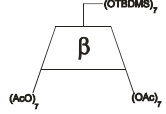
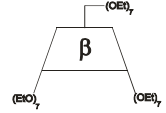
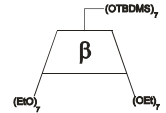
Col.	Sélecteur chiral	Polymère	Sélecteur [%]	ID [mm]	df [ $\mu\text{m}$ ]	L [m]
1		PS086	30	0.25	0.25	25
2		PS086	40	0.25	0.25	25
3		PS086	30	0.25	0.25	25
4		PS086	40	0.25	0.25	25
5		OV1701	50	0.25	0.25	25
6		OV1701	50	0.25	0.25	25
7		PS086	30	0.25	0.25	25
8		PS086	30	0.25	0.25	25
9		OV1701	50	0.25	0.25	25
10		OV1701	50	0.25	0.25	25
11		PS086	40	0.25	0.25	25
12		PS086	30	0.25	0.25	25

Fig. 5.4-1: caractéristiques des colonnes réalisées



## Chapitre 6

# Résultats et discussion

### 6.1 *Synthèse*

La littérature de ces vingt dernières années fourmille de synthèses de dimères à base de cyclodextrines [115-119]. Ce fait tient à la grande diversité des utilisations: reconnaissance moléculaire, catalyse, etc. Les propriétés attendues de ces dimères sont gérées à travers la composition et la longueur du pont. La nature de la fonction chimique servant à la constitution du pont joue également un rôle.

Dans ce travail, il a été fait le choix d'une chaîne hydrocarbonée comme lien, afin d'éviter toute interférence fonctionnelle dans le processus d'association soluté-récepteur. Il est en effet établi que la présence de certaines entités dans le pont peut générer une complexation intramoléculaire de nature à défavoriser la formation de complexes d'inclusion [120].

Ce phénomène s'observe déjà au niveau des cyclodextrines greffées sur un polysiloxane par le biais d'une chaîne aliphatique contenant, ou pas, un noyau aromatique. L'analyse de 4-phénylbutyrolactone réalisée à partir des cyclodextrines modifiées (c.f. 6.1-1) conduit à des  $\alpha$  de 1.05 et 1.08 respectivement [121].

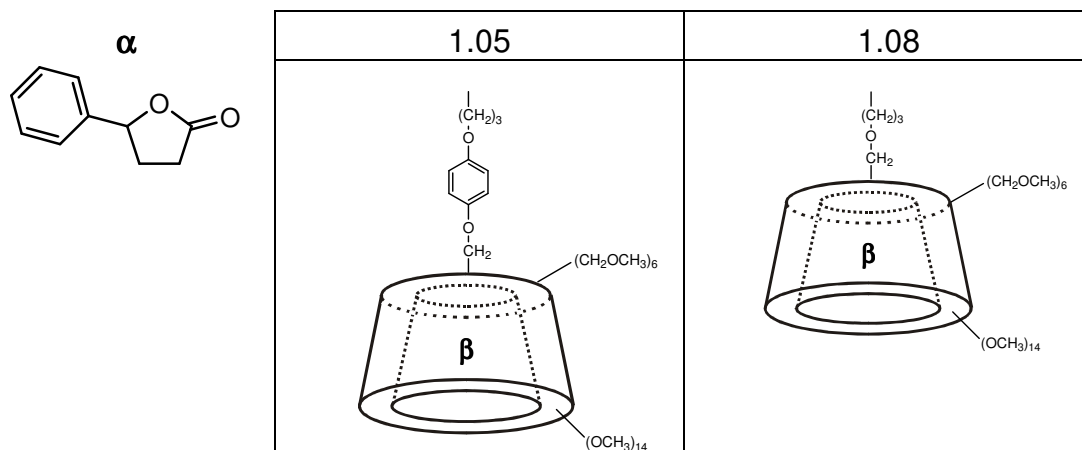


Fig. 6.1-1: cyclodextrines modifiées, avec et sans substituant phényle, incluses dans la chaîne de pontage avec le polysiloxane

Ainsi, le soluté de nature aromatique réagit plus fortement avec le groupe phénoxy qu'avec le groupe éther ce qui diminue la possibilité pour les énantiomères d'interagir avec les centres chiraux.

Le choix fait dans ce travail d'une chaîne aliphatique comme pont dans les dimères vise à introduire une flexibilité de nature à permettre une adaptation du dimère à différentes sortes de composés.

A noter que le mode d'obtention du dimère, synthèse par métathèse, conduit à un pont comportant une double liaison en son centre. Ceci induit la formation de dérivés cis/trans et l'introduction d'une certaine rigidité. Les dérivés ont été réduits, rendant possible la comparaison entre composés insaturés et saturés, s'agissant de l'interaction d'inclusion avec des substances variées.

La synthèse par métathèse à partir de CD monoallylées, conduit à un lien comportant quatre atomes de carbone. Il a été tenté de raccourcir à trois carbones par recours à la cyclodextrine monohydroxylée et des dérivés du propane (dibromo-, dimésylate, ditosylate, ditriflate), mais sans succès.

Invariablement, le résultat a été la formation de la CD monoallylée par déhydrohalogénéation ou de la CD modifiée par une chaîne monofonctionnalisée pour des raisons représentées dans le schéma suivant.

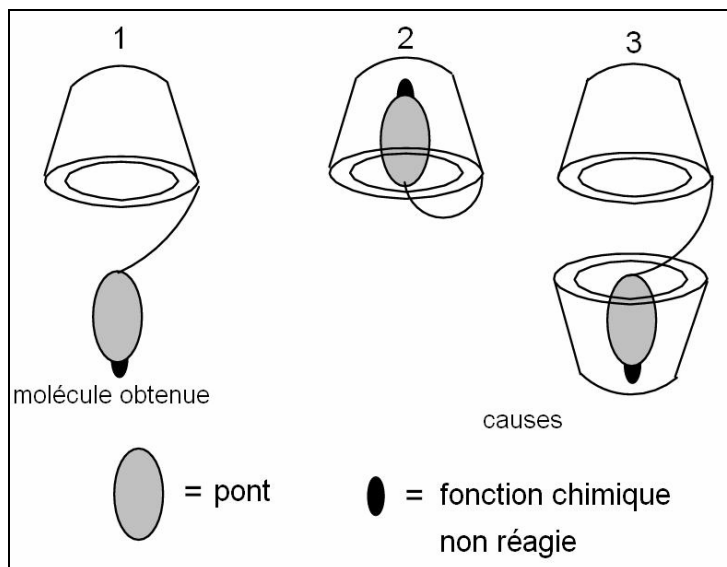


Fig.6.1-2:inclusion de la seconde fonction du pont empêchant sa réaction ultérieure

La chaîne a été souhaitée plus courte car sa longueur définit non seulement la distance entre les CD, mais aussi les orientations relatives de celles-ci et donc les caractéristiques d'inclusion pour chaque composé.

L'incidence de la longueur du pont [109] peut être observée, même dans le cas d'une CD liée à un polysiloxane au moyen de chaînes aliphatiques de différentes longueurs. Ainsi, l'analyse du 2-phénylcyclohexanol réalisée à partir des cyclodextrines suivantes (fig.: 6.1-3) débouche sur des alpha de 1.05 et 1.08 respectivement.

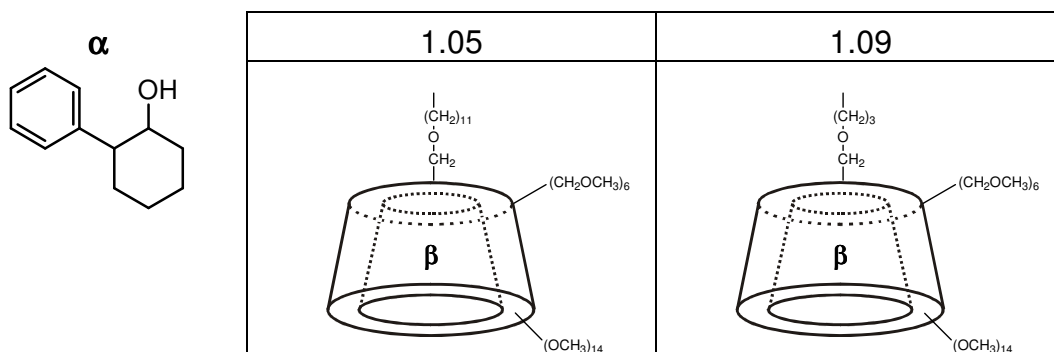


Fig.6.1-3:cyclodextrines liées au polysiloxane par des chaînes hydrocarbonées de longueurs différentes

Deux raisons expliquent la différence de sélectivité observée:

- la courte chaîne produit une certaine rigidité et ainsi la cavité de la CD est rendue plus accessible au soluté;
- la longue chaîne accroît la possibilité d'interaction du soluté avec celle-ci, et dans une certaine mesure, diminue les possibilités d'interactions du soluté avec les centres chiraux de la CD.

Quelque soit la voie de pontage envisagée, il reste indispensable de synthétiser des CD monofonctionnelles (hydroxyle, allyle, TBDMS, ...). Aucune des méthodes décrites à ce jour dans la littérature, ne permet une synthèse univoque. Invariablement, un mélange de produits est obtenu. Par exemple:

- la préparation du dérivé monosilylé s'accompagne des produits di- et trisilylés et de la CD native;
- la préparation de CD monoallylée en 2 donne lieu à la formation de monoallylé en position 2, 3 et 6 respectivement et des polyallylés [32].

Il est à noter les rendements invariablement faibles de ces synthèses affichés dans la littérature. Une bonne partie des réflexions tenues dans ce travail a consisté en l'élaboration de conditions expérimentales permettant un maximum de sélectivité et de rendement. Chaque aspect des synthèses a été visité et revisité jusqu'à l'obtention de conditions satisfaisantes pour les différents points évoqués ci-dessus.

Un grand problème dans ces synthèses réside dans la purification des produits. Les conditions plus sélectives ont permis l'obtention de mélanges moins complexes. Une technique d'isolement établie à partir d'une peracétylation des produits de réaction (c.f. chapitres synthèse et partie expérimentale) a permis l'obtention aisée des produits recherchés.

Ainsi, le rendement de la synthèse du 2-O-monoallyl- $\beta$ -CD, a pu être porté de 9% [32] à 25%, et en parallèle, la 3-O-monoallyl- $\beta$ -CD réputée difficile à préparer a pu être obtenue dans la même opération à hauteur de 9%.

La synthèse des dimères par réaction de métathèse a pu être menée à bien suite à une réflexion approfondie sur le mécanisme de réaction établi par Fürstner [84].

Au vu des résultats et des conclusions de Myles [42,74,80], la voie de la métathèse semblait vouée à l'échec. Un patient travail de contrôle de chaque aspect opérationnel (c.f. chapitre synthèse), la mise au point d'un montage adapté (c.f. chapitre synthèse) aura non seulement permis la synthèse, mais aussi d'atteindre des rendements dignes.

Les réactions impliquées sont à l'équilibre et il a fallu établir des conditions les déplaçant dans le sens favorable:

- élimination de l'éthylène

- limitation de la formation du sous-produit



Fig. 6.1-4: sous-produit de la métathèse

- régénération du catalyseur

- adjonction de petites quantités additionnelles de catalyseur à intervalles réguliers pour compenser les destructions de celui-ci

La figure 6.1-5 présente les différentes cyclodextrines réalisées.

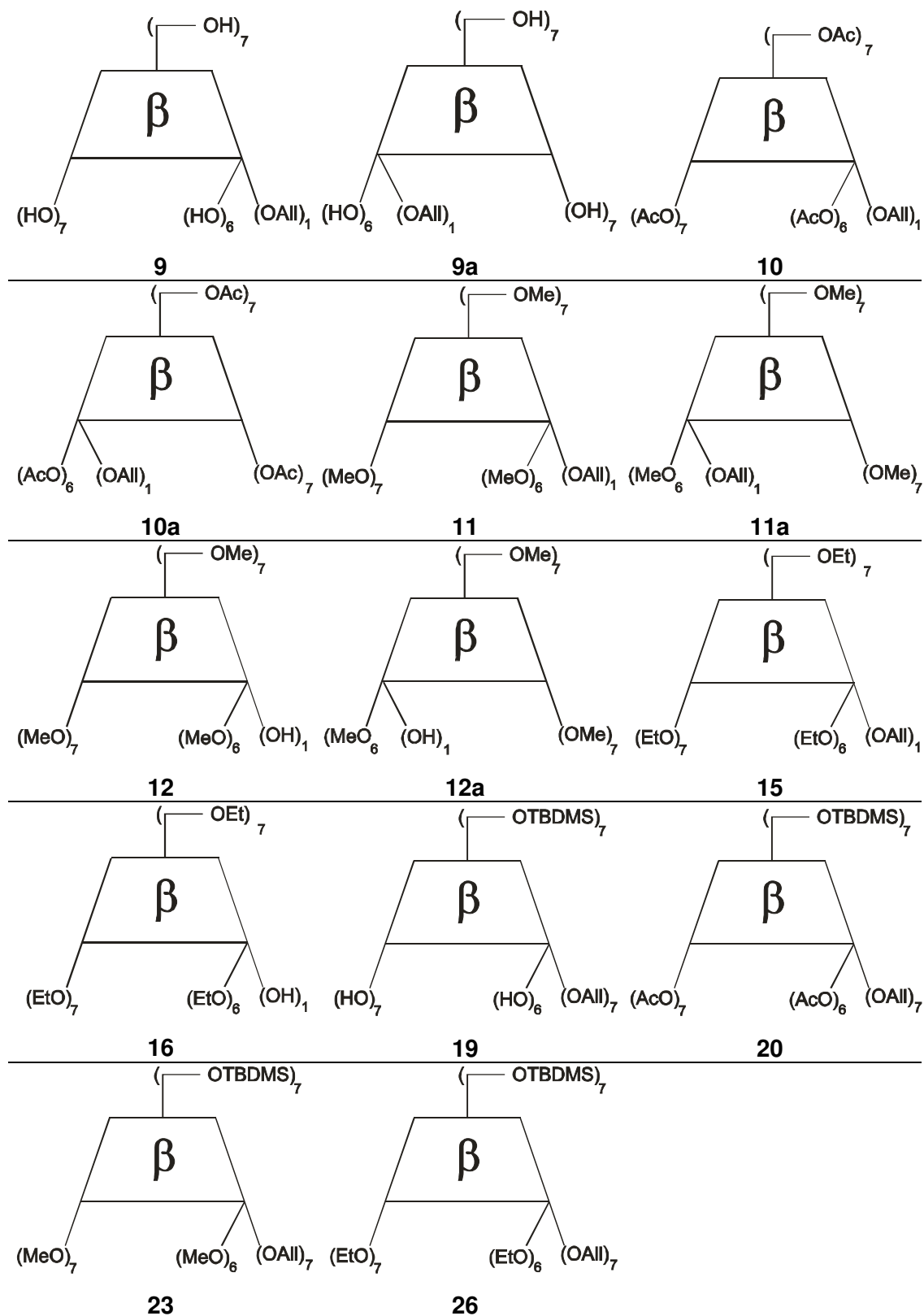


Fig. 6.1-5: molécules réalisées

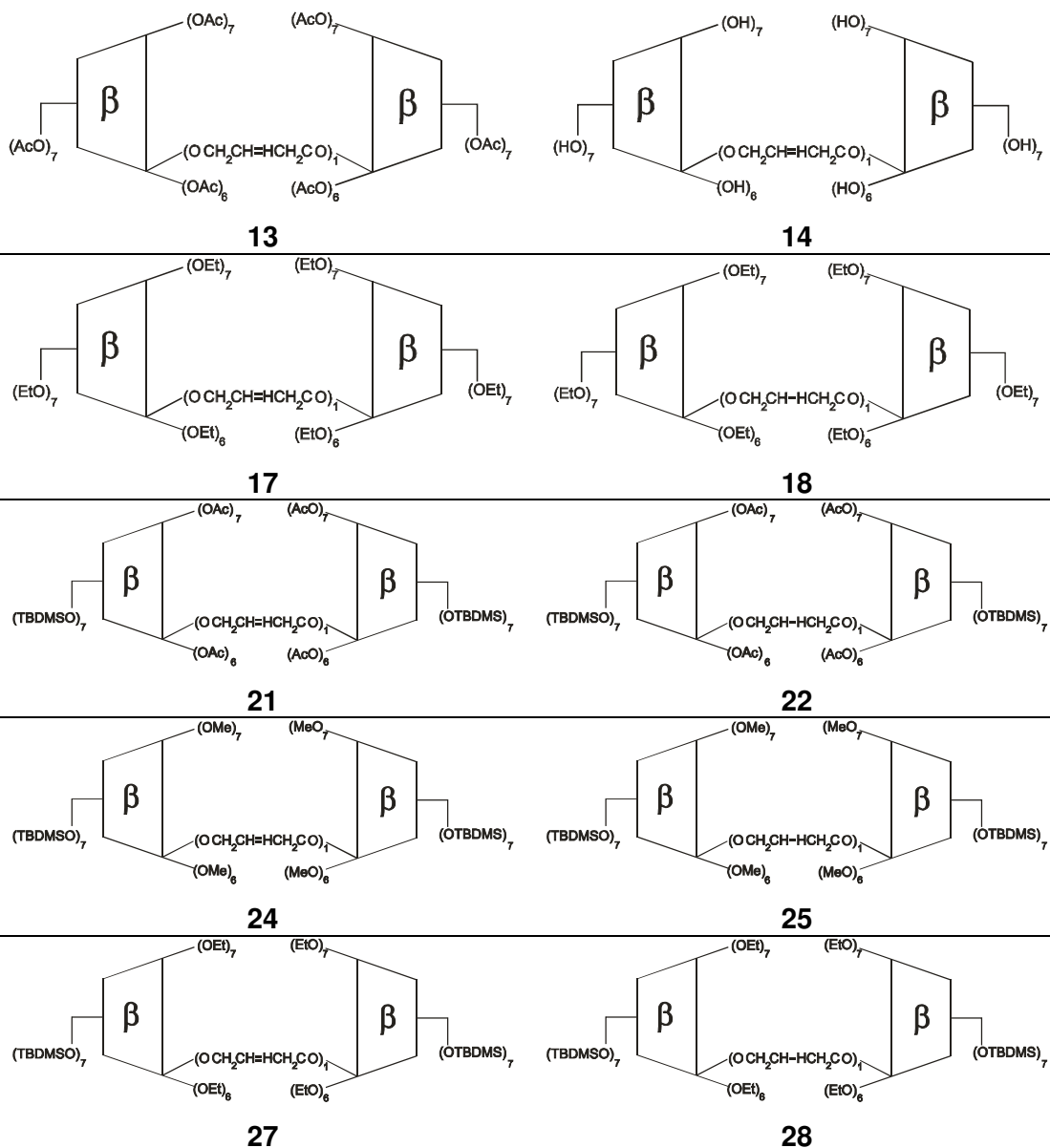


Fig. 6.1-5: molécules réalisées  
(suite)

Les produits ont été, après purification sur colonne de silice et contrôle par ccm, caractérisés par spectrométrie de masse et spectres RMN ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , DEPT-135, COSY-45, HETCOR-SR).

Les spectres RMN  $^1\text{H}$  de différentes CD modifiées synthétisées apportent de précieuses informations structurales. Ils renseignent sur la perte de symétrie et l'étendue de celle-ci, induite par la présence d'une modification différente en une position.

Une  $\beta$ -CD persubstituée de façon symétrique (substituants identiques en position 2, 3 ou 6 respectivement, ou dans toutes les positions) possèdent un axe propre d'ordre 7 (symétrie  $C_7$ ). L'existence d'un tel axe se traduit sur le spectre RMN  $^1\text{H}$  par un doublet pour le proton anomérique par suite du couplage avec le proton en  $\alpha$  ( $\text{C}_2\text{-H}$ ). Dans le cas où une asymétrie est induite le signal du proton anomérique se complique (perte de la symétrie  $C_7$ ) avec un degré de dispersion fonction de l'importance de la modification engendrée (c.f. fig. 6.1-6).

A titre d'illustration, sont présentées les parties anomériques de quelques spectres RMN  $^1\text{H}$ .

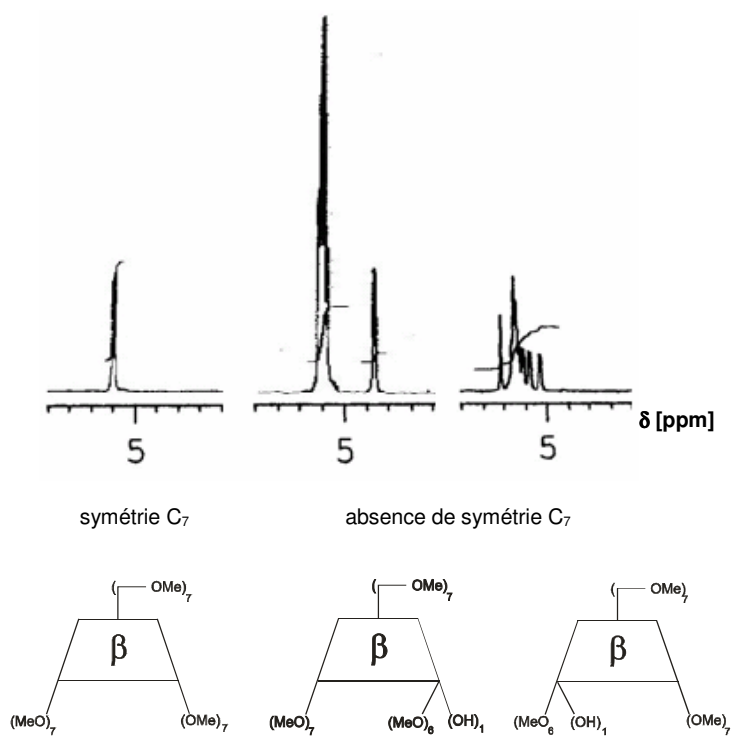


Fig. 6.1-6: modification du signal RMN  $^1\text{H}$  des protons anomériques (symétrie  $C_7$ )

La figure 6.1-7 montre à nouveau cette perte de symétrie avec le groupement allylique.

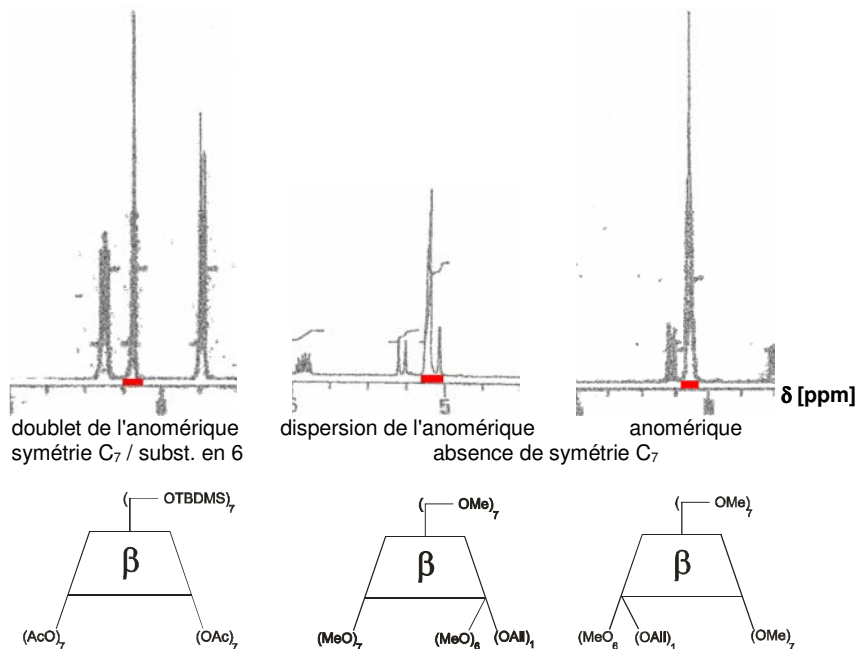


Fig. 6.1-7: modification du signal RMN  $^1\text{H}$  des protons anomériques

L'unité glucosidique (c.f. fig. 61-8) portant le substituant allyle voit son signal RMN  $^1\text{H}$  du proton anomérique se détacher fortement du reste des signaux des autres protons anomériques.

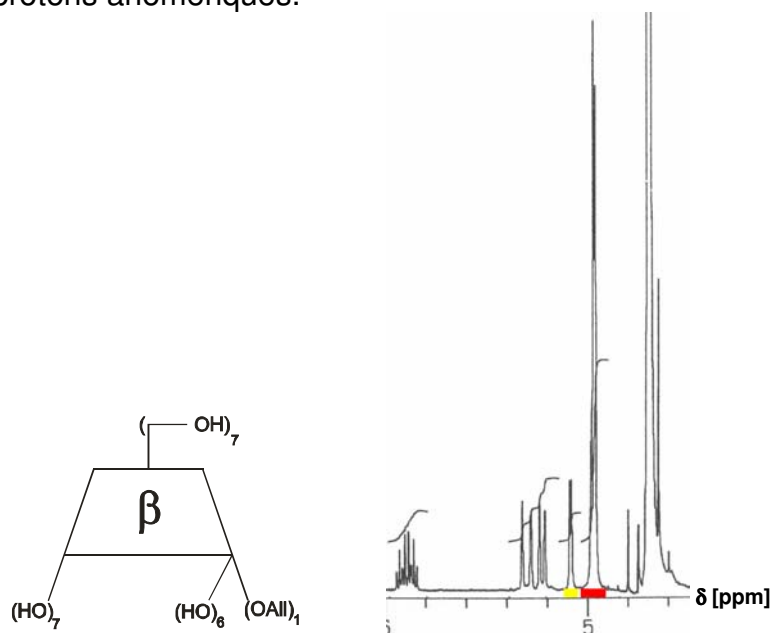


Fig. 6.1-8: détachement du signal RMN  $^1\text{H}$  pour l'anomérique de l'unité glucose supportant l'allyle (jaune)

La RMN  $^1\text{H}$  des dimères a permis de mettre en évidence la présence de produits cis et trans obtenus par la réaction de métathèse (fig. 6.1-9). Une comparaison des intégrales des signaux cis et trans permet d'avoir une approximation du rapport entre les deux isomères.

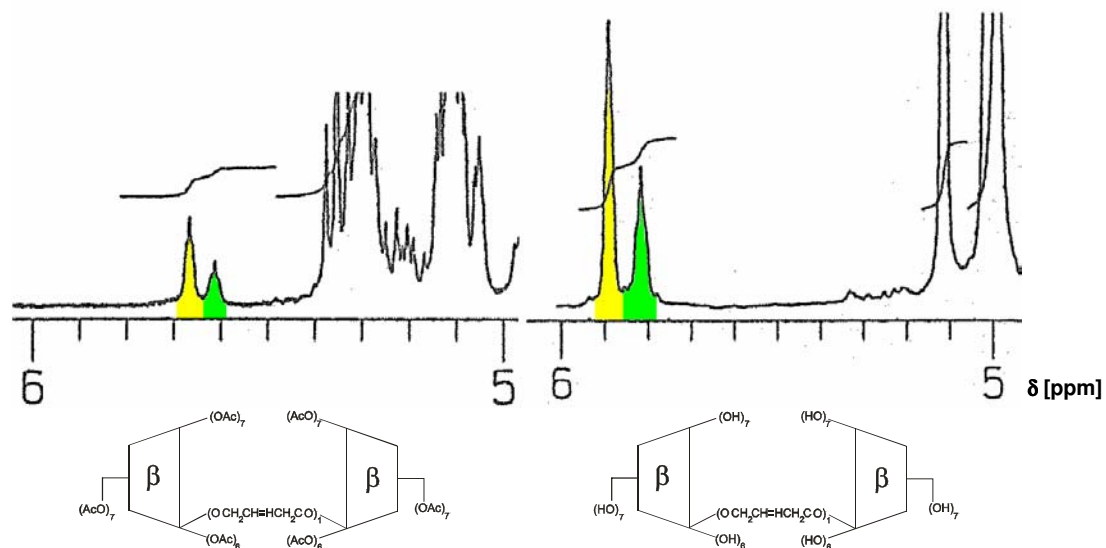


Fig. 6.1-9: rapport cis-trans pour deux dimères (~2:1)

## 6.2 *Evaluation en GC de CD synthétisées, monomères et dimères*

Les différentes CD ont été mise en colonne selon le protocole décrit dans le chapitre 5.

Les différentes colonnes ont été testées, tant du point de vue activité que de celui du pouvoir séparateur. Un exemple de tels tests a été montré au chapitre 5.

Les chromatogrammes suivants illustrent la séparation d'un certain nombre de solutés sur ces différentes colonnes. Toutes ces mesures ont été réalisées avec les mêmes conditions chromatographiques (la description exhaustive des colonnes a été faite au chapitre 5).

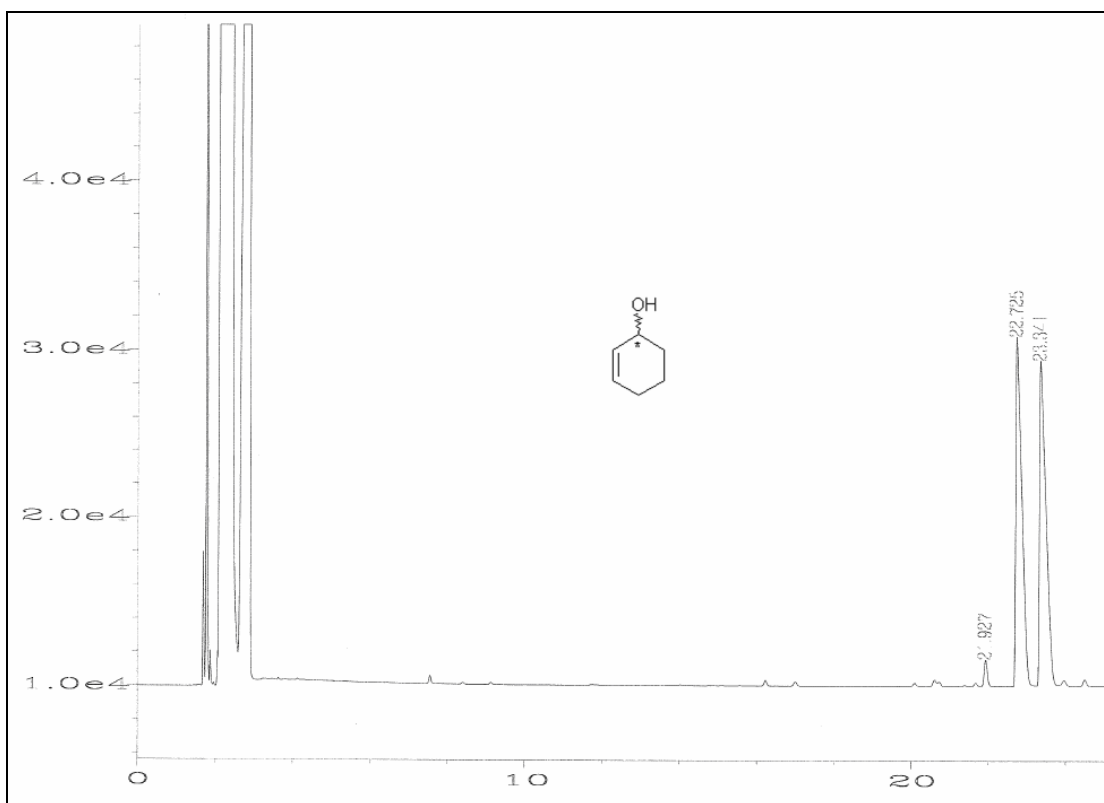
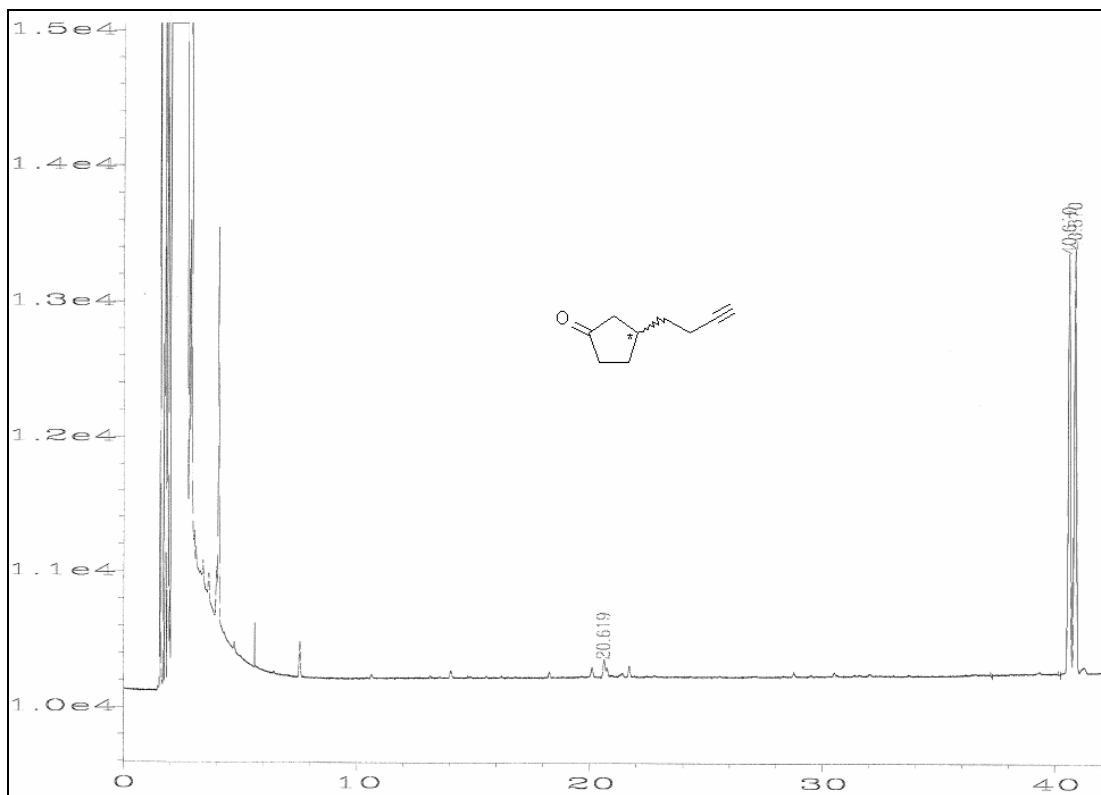
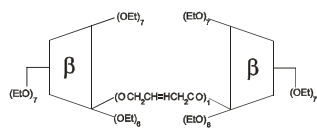
Conditions chromatographiques:

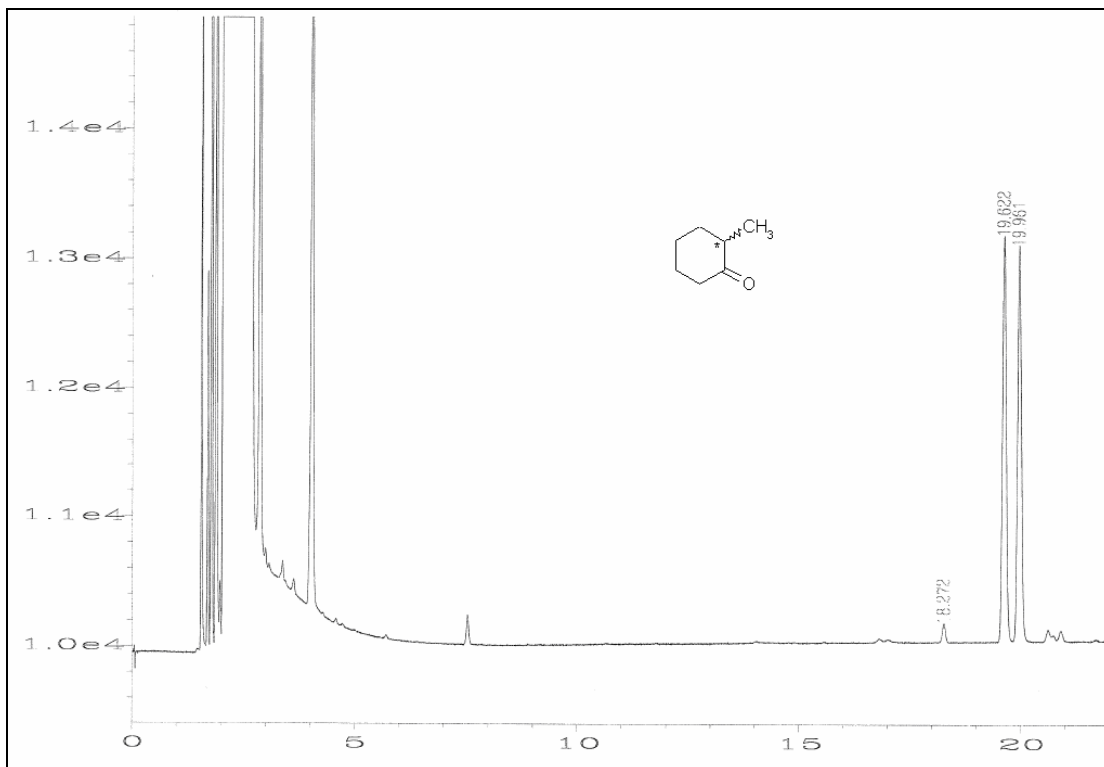
$\theta_{\text{four}}$ : programme 40 °C  $\xrightarrow{2^\circ\text{C}/\text{min}}$  140 °C

$\theta_{\text{inj}}$ : 220 °C

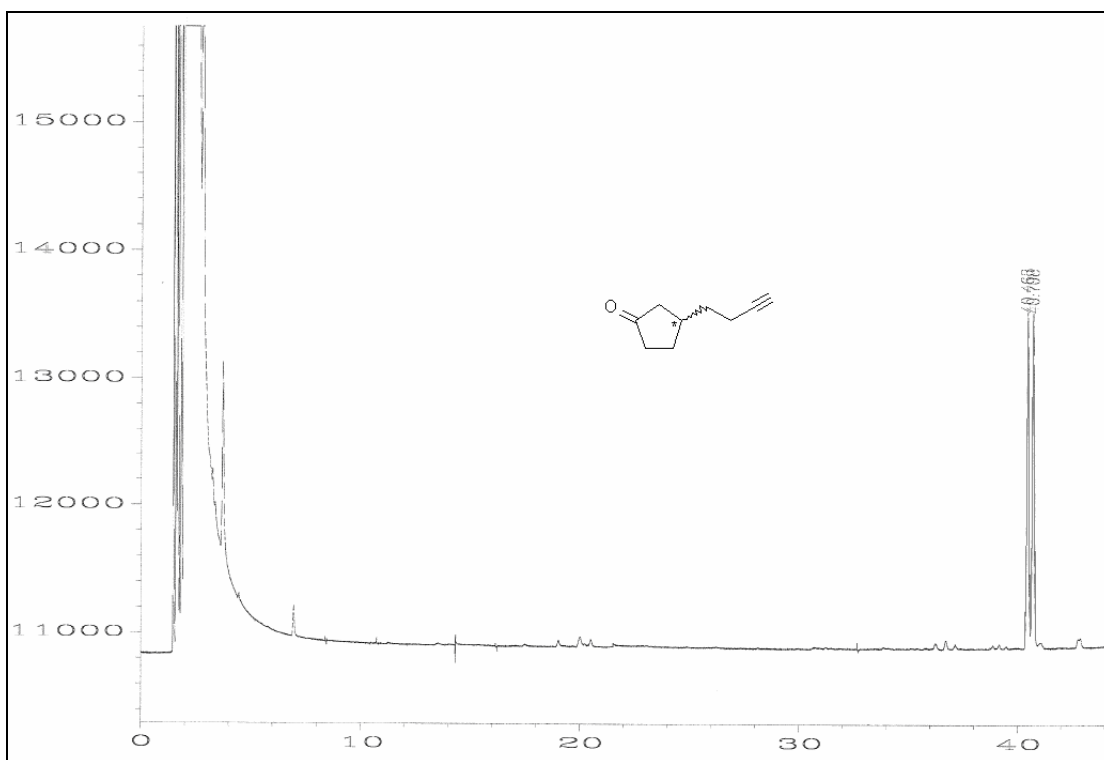
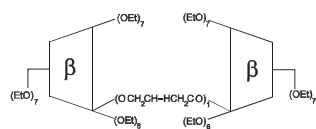
$\theta_{\text{dét}}$ : 240 °C

Colonne 2:



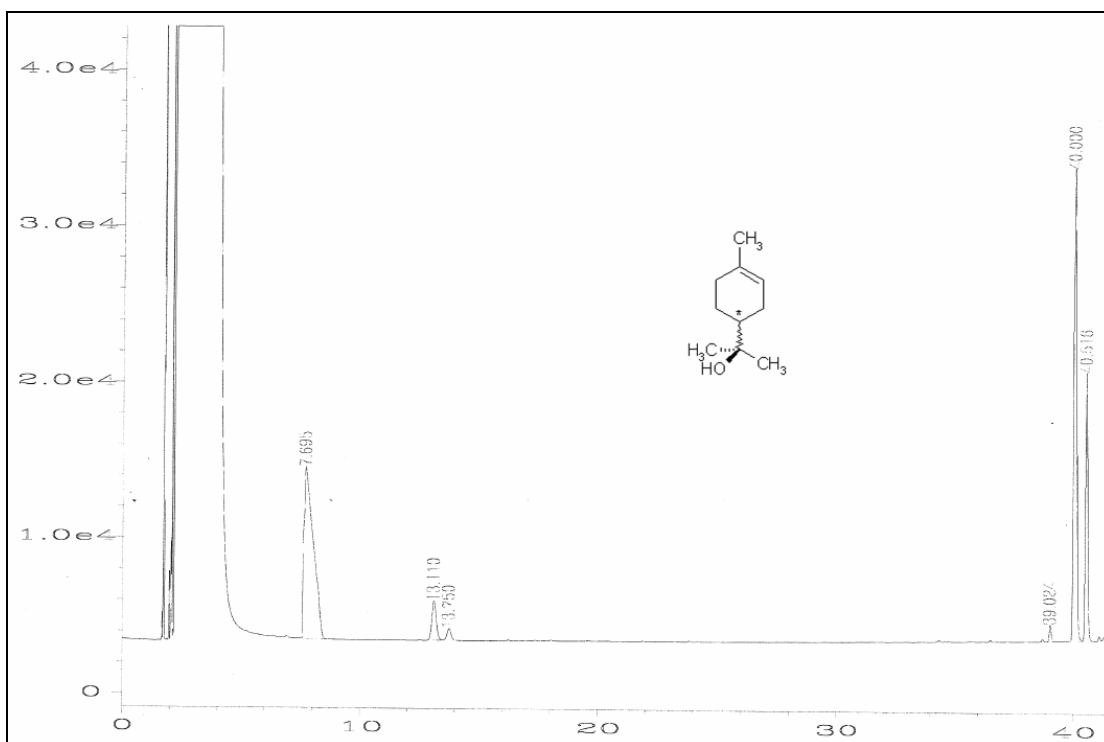
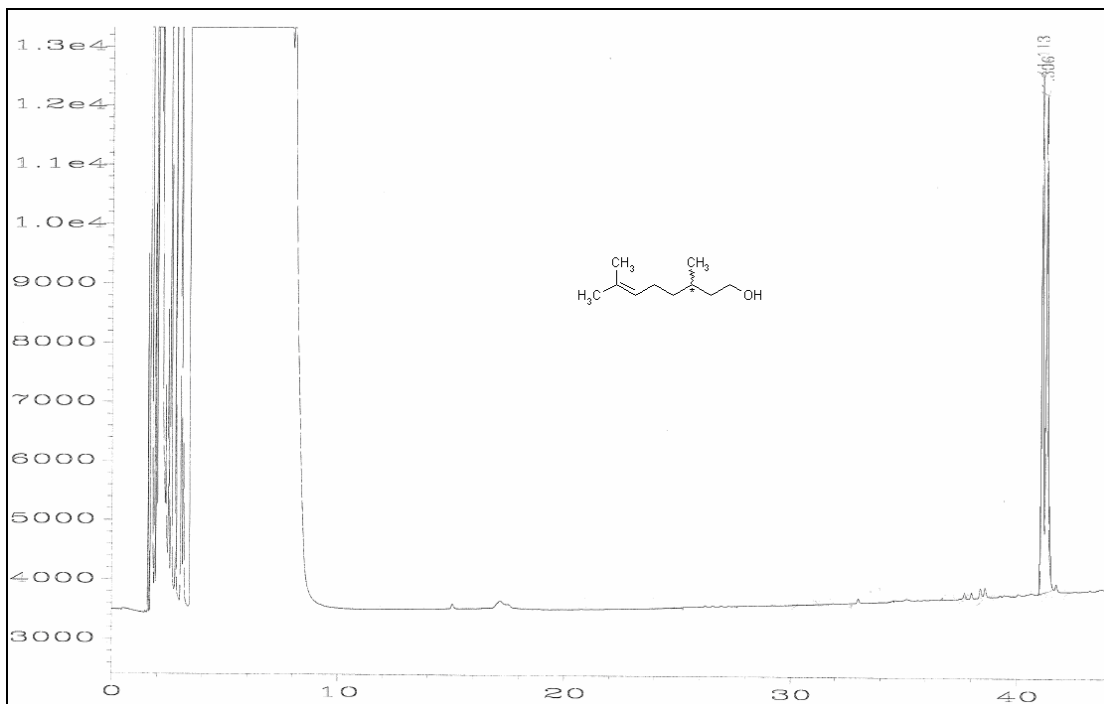
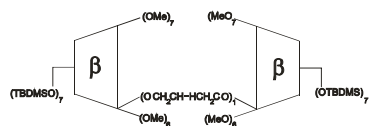


**Colonne 4:**

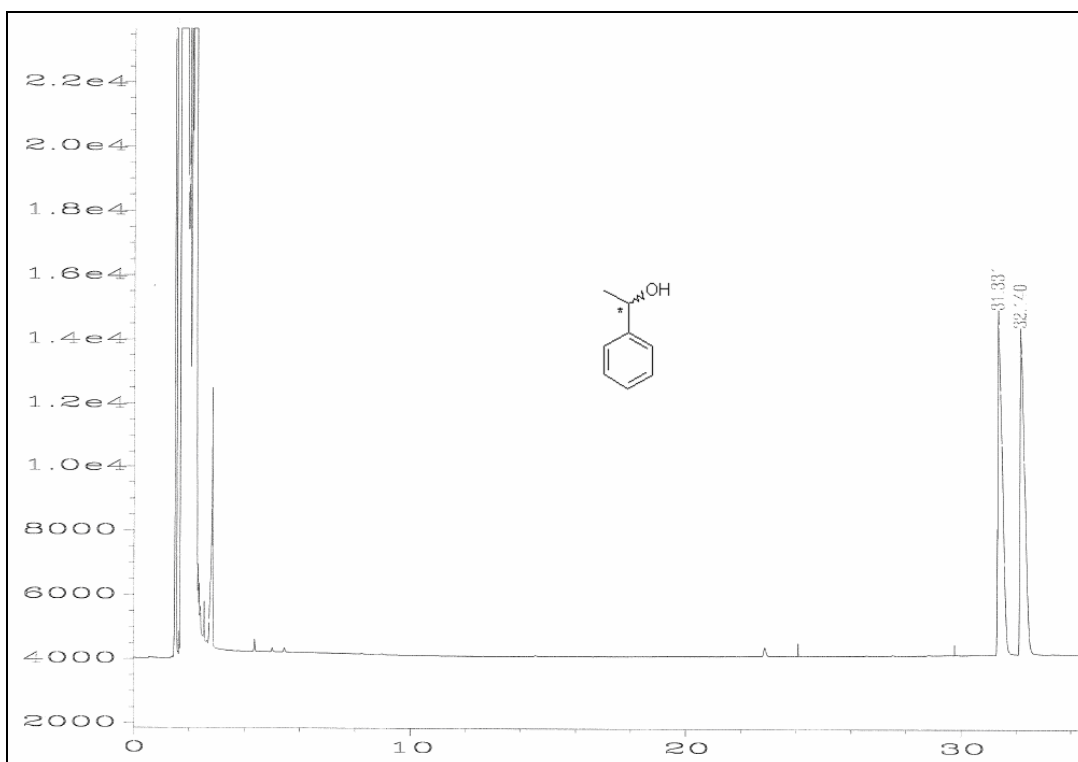
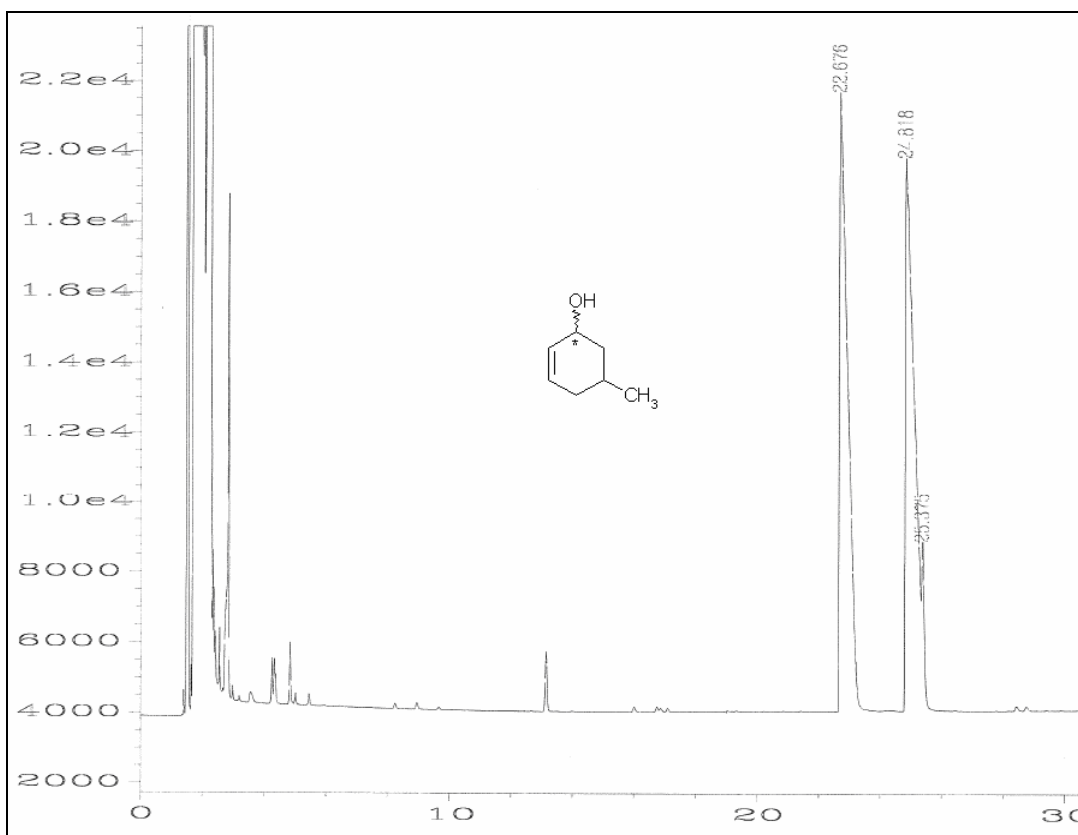
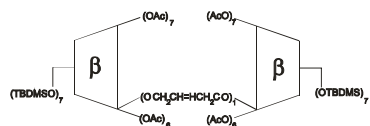


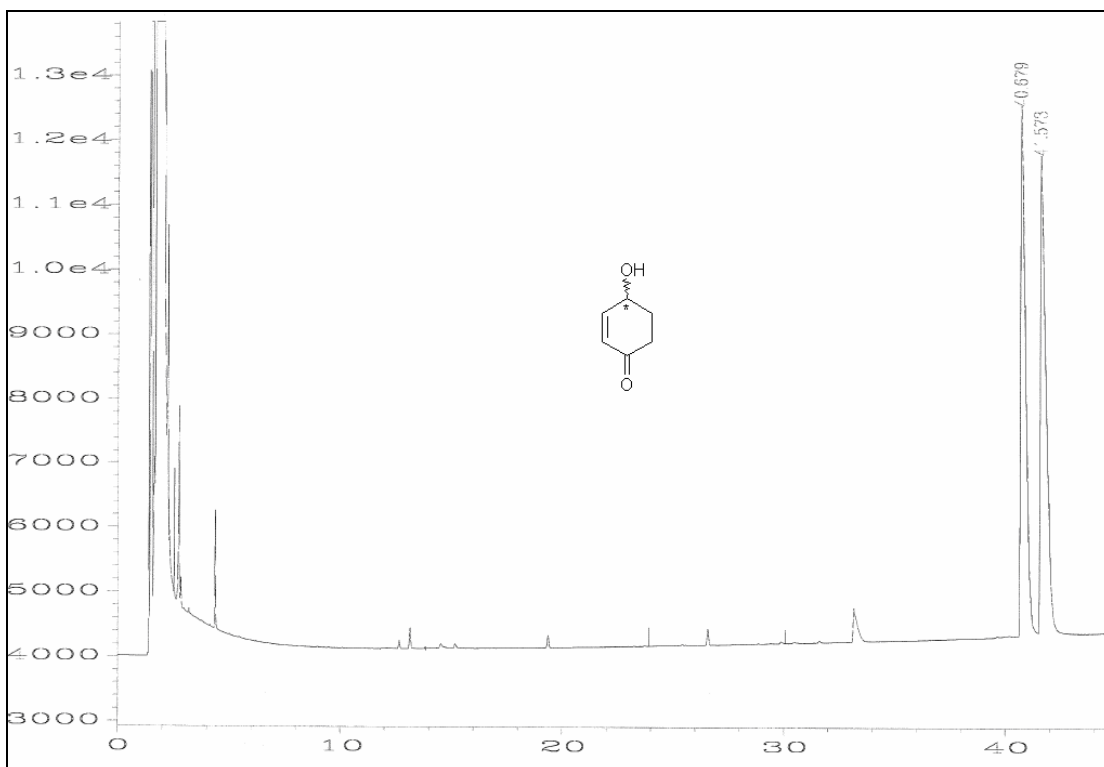


Colonne 6:

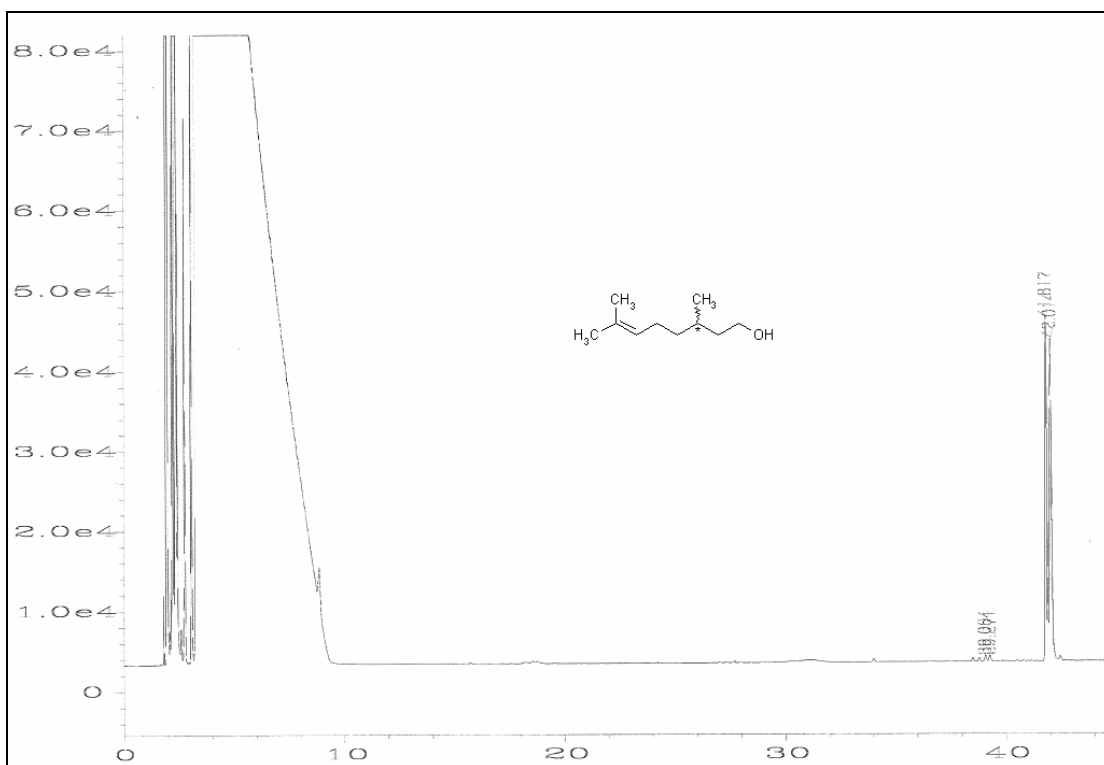
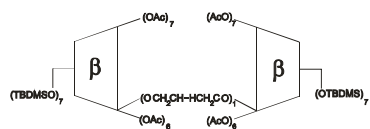


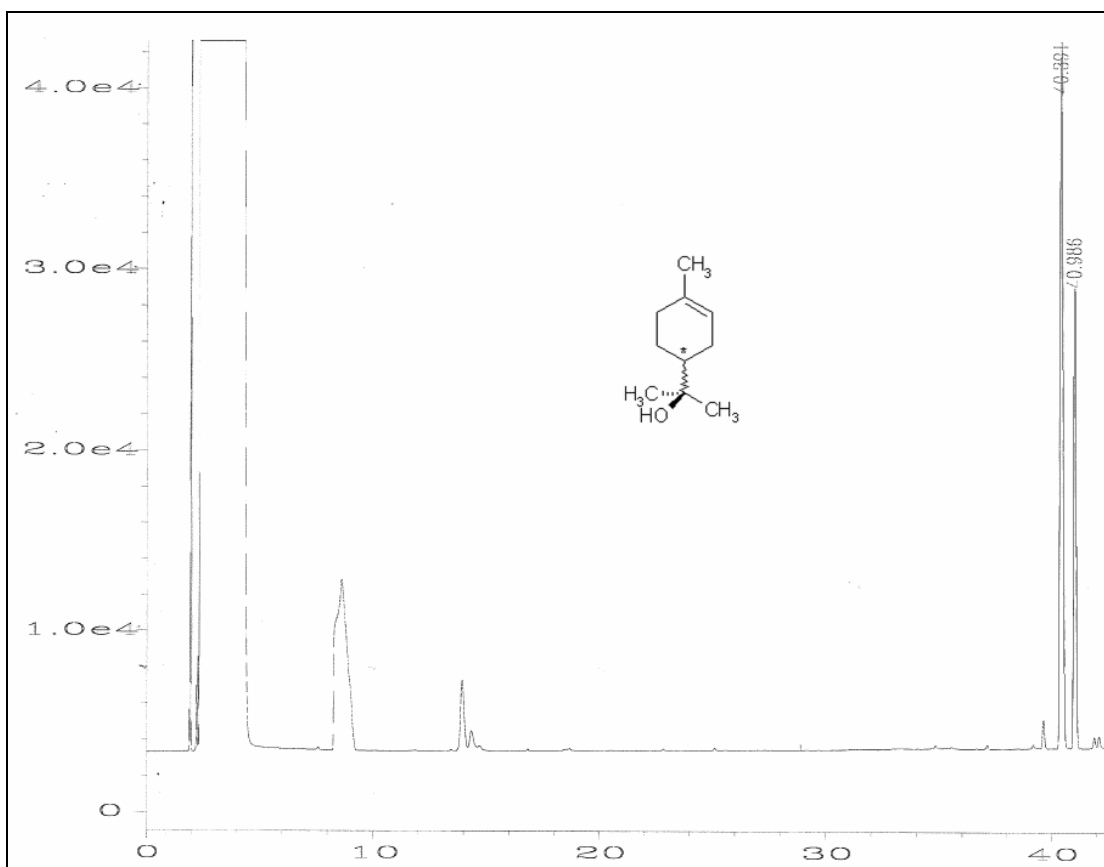
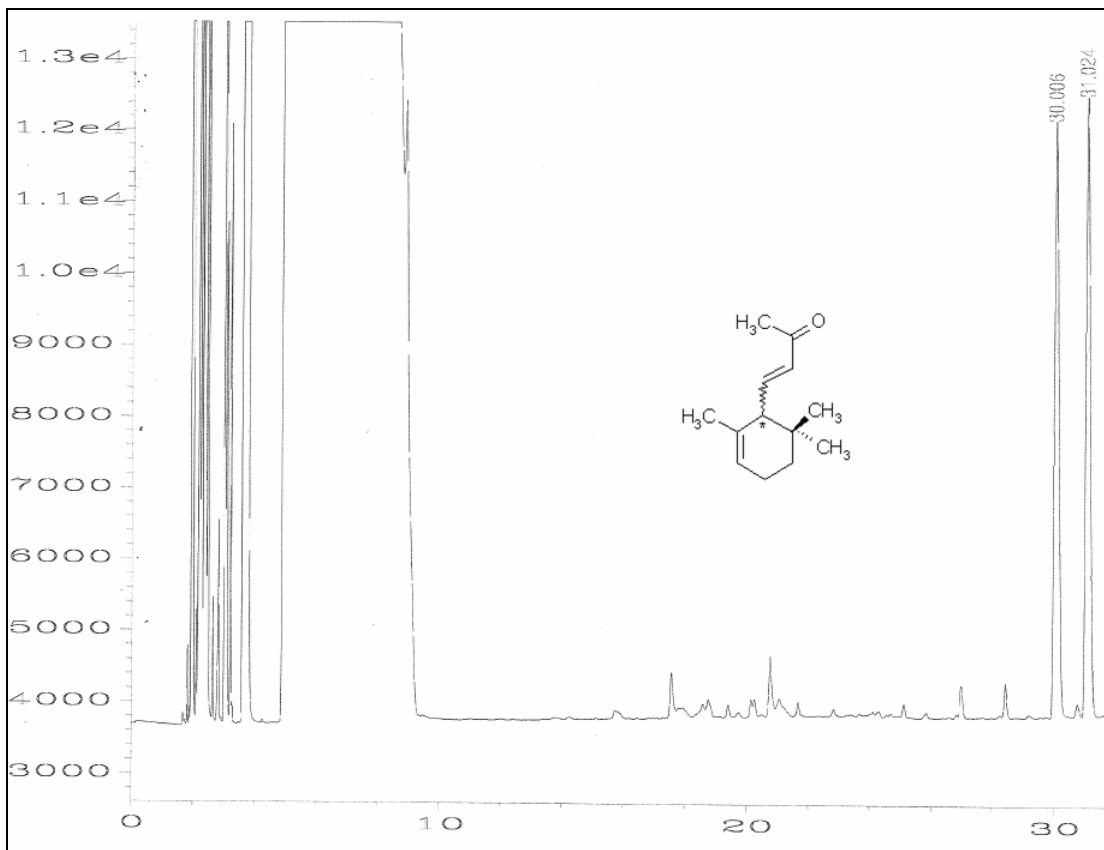
Colonne 7:





**Colonne 9:**





Il peut être constaté que ces colonnes possèdent toutes un pouvoir séparateur acceptable pour les différents échantillons analysés, sans optimisation du programme de température. De plus, au vue de la largeur des signaux, elles possèdent une bonne efficacité.

Pour réaliser une évaluation comparative des cyclodextrines dimères et monoallylées, les dérivés 6-O-TBDMS-2,3-per-O-acétyl- $\beta$ -CD [122], 6-O-TBDMS-2,3-per-O-méthyl- $\beta$ -CD [123], 6-O-TBDMS-2,3-per-O-éthyl- $\beta$ -CD [124] et 2,3,6-O-peréthyle- $\beta$ -CD ont été synthétisés et mis en colonne [125].

Le facteur de séparation  $\alpha$  représente le pouvoir séparateur d'une colonne. Il se détermine à température constante (isotherme) et nécessite pour son calcul la détermination du temps mort ( $t_M$ ) au moyen de méthane.

Pour un certain nombre de substances, nous avons procédé, sur les différentes colonnes, à la mesure des  $\alpha$ .

Les résultats obtenus figurent dans les tableaux 6.2-1 à 6.2-4.

#### Colonnes dérivées du 2,3,6-O-perEt

No	11			2			4		
	$\alpha$	$t_{R(1)}$	$t_{R(2)}$	$\alpha$	$t_{R(1)}$	$t_{R(2)}$	$\alpha$	$t_{R(1)}$	$t_{R(2)}$
2-aminoheptane	1.00	9.52	9.52	1.02	7.77	7.94	1.02	8.33	8.51
$\beta$ -citronellol	1.00	24.70	24.70	1.01	17.87	18.11	1.01	20.60	20.85
4-heptalactone	1.03	15.50	15.97	1.02	14.61	14.90	1.02	16.76	17.11
7-éthyl-1,2-diméthyl-9-oxabicyclo[3.3.1]non-2-ène	1.08	38.78	41.62	1.10	42.11	46.30	1.21	41.44	49.70
$\alpha$ -ionone	1.02	47.96	49.03	1.03	43.02	44.42	1.03	46.85	48.35
linalool	1.03	13.32	13.69	1.04	12.99	13.46	1.03	14.76	15.23
menthol	1.00	15.82	15.82	1.00	15.67	15.67	1.00	17.43	17.43
2-méthylbutyrate de butyle	1.00	13.97	13.97	1.00	12.96	12.96	1.00	13.61	13.61
2-méthylcyclohexanol	1.05	9.66	10.17	1.05	9.40	9.93	1.04	10.63	11.15
2-méthylcyclohexanone	1.04	10.15	10.54	1.05	9.76	10.21	1.05	10.78	11.27
3-octanol	1.02	21.71	22.14	1.02	23.18	23.55	1.01	25.78	26.07
1-phényléthanol	1.08	15.85	17.09	1.10	16.66	18.18	1.09	19.00	20.59
$\alpha$ -pinène	1.27	3.16	4.13	1.52	2.67	3.68	1.60	14.29	14.55
$\beta$ -pinène	1.04	6.25	6.48	1.05	5.59	5.82	1.06	2.88	4.13
$\alpha$ -terpinéol	1.04	17.39	17.99	1.04	17.06	17.76	1.04	6.26	6.58

Fig. 6.2-1:  $t_R$  [min]

### Colonnes dérivées du 6-O-perTBDMS-2,3-O-perAc

No	10			5			6			9		
	$\alpha$	$t_{R(1)}$	$t_{R(2)}$	$\alpha$	$t_{R(1)}$	$t_{R(2)}$	$\alpha$	$t_{R(1)}$	$t_{R(2)}$	$\alpha$	$t_{R(1)}$	$t_{R(2)}$
2-aminoheptane	-	-	-	-	-	-	1.03	15.83	16.31	1.03	14.43	15.88
$\beta$ -citronellol	1.02	32.68	33.41	1.03	31.07	31.98	1.03	28.48	29.27	1.02	28.0	28.71
4-heptalactone	1.06	6.32	6.66	1.08	6.30	6.75	1.09	5.88	6.32	1.09	5.74	6.16
$\alpha$ -ionone	1.09	26.37	28.65	1.07	25.30	27.06	1.06	23.24	24.68	1.08	22.85	24.55
linalool	1.05	16.02	16.75	1.03	15.25	15.62	1.05	14.15	14.74	1.05	14.22	14.88
menthol	1.00	12.49	12.49	1.00	12.49	12.49	1.01	11.72	11.79	1.00	10.65	10.65
massoialactone	1.06	33.58	35.42	-	-	-	1.05	29.14	30.56	1.06	32.55	34.29
2-méthylcyclohexanol	1.08	6.62	7.09	1.07	6.84	7.22	1.07	6.51	6.90	1.08	6.07	6.47
2-méthylcyclohexanone	1.06	17.70	18.77	1.09	17.43	18.90	1.07	16.15	17.20	1.06	16.55	17.53
3-octanol	1.03	16.97	17.45	1.03	15.57	16.01	1.03	14.89	15.27	1.03	14.61	15.06
1-phényléthanol	1.12	18.36	20.37	1.08	17.13	18.45	1.11	16.71	18.38	1.11	16.33	17.95
$\alpha$ -pinène	1.30	1.89	2.17	1.29	1.86	2.12	1.29	1.77	2.01	1.28	1.77	2.00
$\beta$ -pinène	1.05	2.46	2.53	1.05	2.39	2.46	1.06	2.26	2.33	1.05	2.24	2.31
$\alpha$ -terpinéol	1.06	15.62	16.43	1.06	15.36	16.17	1.06	14.56	15.34	1.07	13.63	14.45

Fig. 6.2-2:  $t_R$  [min]

### Colonnes dérivées du 6-O-perTBDMS-2,3-O-perMe

No	1			8			7		
	$\alpha$	$t_{R(1)}$	$t_{R(2)}$	$\alpha$	$t_{R(1)}$	$t_{R(2)}$	$\alpha$	$t_{R(1)}$	$t_{R(2)}$
2-aminoheptane	1.04	12.84	13.25	1.03	10.27	10.61	1.00	7.09	7.09
$\beta$ -citronellol	1.01	7.97	8.04	1.01	5.79	5.84	1.00	4.29	4.29
4-heptalactone	1.07	2.57	2.68	1.07	2.05	2.13	1.03	1.79	1.82
4-dodécalactone	1.05	21.73	22.78	1.05	15.25	15.97	1.02	12.22	12.47
5-décalactone	1.02	9.07	9.20	1.01	6.46	6.53	1.00	5.57	5.57
5-dodécalactone	1.02	23.58	24.08	1.02	16.46	16.87	1.01	13.75	13.87
7-éthyl-1,2-diméthyl-9-oxabicyclo[3.3.1]non-2-ène	1.11	56.74	64.09	1.13	36.16	40.49	1.05	28.03	29.23
$\alpha$ -ionone	1.06	8.89	9.37	1.06	6.18	6.49	1.03	5.86	6.01
linalool	1.07	8.94	9.48	1.06	6.32	6.64	1.03	4.32	4.42
menthol	1.01	11.85	11.94	1.01	8.42	8.49	1.00	5.39	5.39
menthone	1.04	63.89	68.76	1.04	31.90	33.02	1.02	27.98	28.62
isomenthone	1.28	63.89	81.07	1.27	29.78	37.42	1.12	28.62	31.78
2-méthylbutyrate de butyle	1.05	8.32	8.65	1.04	5.71	5.91	1.02	4.55	4.61
2-méthylcyclohexanol	1.02	10.58	10.74	1.01	7.27	7.33	1.01	4.12	4.15
2-méthylcyclohexanone	1.00	5.92	5.92	1.00	4.10	4.10	1.00	2.86	2.86
3-octanol	1.00	14.96	14.96	1.00	9.98	9.98	1.00	5.68	5.68
1-phényléthanol	1.08	10.55	11.33	1.07	7.46	7.93	1.05	4.48	4.67
$\alpha$ -pinène	1.42	2.11	2.59	1.46	1.73	2.07	1.30	1.58	1.77
$\beta$ -pinène	1.04	3.44	3.55	1.05	2.72	2.84	1.19	2.13	2.32
$\alpha$ -terpinéol	1.08	13.31	14.28	1.08	9.19	9.86	1.05	5.98	6.22

Fig. 6.2-3:  $t_R$  [min]

### Colonnes dérivées du 6-O-perTBDMS-2,3-O-perEt

Substance	12			3		
	$\alpha$	$t_{R(1)}$	$t_{R(2)}$	$\alpha$	$t_{R(1)}$	$t_{R(2)}$
2-aminoheptane	1.08	26.23	28.23	1.06	22.71	24.06
$\beta$ -citronellol	1.02	16.51	16.70	1.02	14.66	14.92
4-heptalactone	1.06	2.66	2.76	1.05	2.58	2.67
4-dodécalactone	1.05	24.17	25.39	1.05	23.24	24.24
5-décalactone	1.00	9.84	9.84	1.00	9.57	9.57
5-dodécalactone	1.01	26.11	16.38	1.00	25.61	25.61
7-éthyl-1,2-diméthyl-9-oxabicyclo[3.3.1]non-2-ène	1.24	42.94	52.96	1.09	43.12	46.88
$\alpha$ -ionone	1.03	11.29	11.61	1.03	11.19	11.45
linalool	1.10	6.44	6.96	1.08	5.95	6.34
menthol	1.00	13.27	13.27	1.00	11.77	11.77
2-méthylbutyrate de butyle	1.04	8.20	8.46	1.03	7.54	7.74
2-méthylcyclohexanol	1.15	9.48	9.78	1.16	8.27	9.65
2-méthylcyclohexanone	1.06	7.59	7.97	1.05	6.83	7.11
3-octanol	1.03	13.97	14.31	1.02	11.82	12.08
1-phényléthanol	1.12	15.24	16.88	1.10	12.85	13.97
$\alpha$ -pinène	1.26	2.60	3.01	1.23	2.61	2.97
$\beta$ -pinène	1.08	4.37	4.73	1.06	3.79	4.06
$\alpha$ -terpinéol	1.02	14.72	15.25	1.02	13.17	14.24

Fig. 6.2-4:  $t_R$  [min]

A quelques exceptions près, les valeurs obtenues pour les échantillons examinés se tiennent pour toutes les colonnes. Il est utile de rappeler que les dimères ne peuvent conduire à des valeurs de  $\alpha$  nettement différentes de celles produites par les monomères que si le soluté examiné présente les caractéristiques nécessaires (taille, position du centre chiral, polarité, etc.) pour que l'effet associatif des CD dimères se manifeste.

Faute de disposer de tels échantillons, il n'a pas été possible de poursuivre plus avant les investigations à même de mettre en évidence les avantages comparés des CD dimères.

Une exception toutefois, celle du 7-éthyl-1,2-diméthyl-9-oxabicyclo[3.3.1]non-2-ène qui sur les colonnes à base de 2,3,6-O-peréthyle- $\beta$ -CD, dimère peréthyle avec pont saturé et dimère peréthyle avec pont insaturé conduit à  $\alpha = 1.08, 1.10, 1.21$  respectivement.

L'effet associatif des deux CD dans les colonnes à base de dimères est ainsi confirmé (fig. 6.2-5).

Le dimère avec pont insaturé conduit à un  $\alpha$  nettement plus grand (fig. 6.2-5). Ceci peut être attribué à la rigidité de la structure et à la configuration cis prédominante (c.f. fig. 6.1-9).

Les chromatogrammes ci-après représentent les résultats de cette analyse.

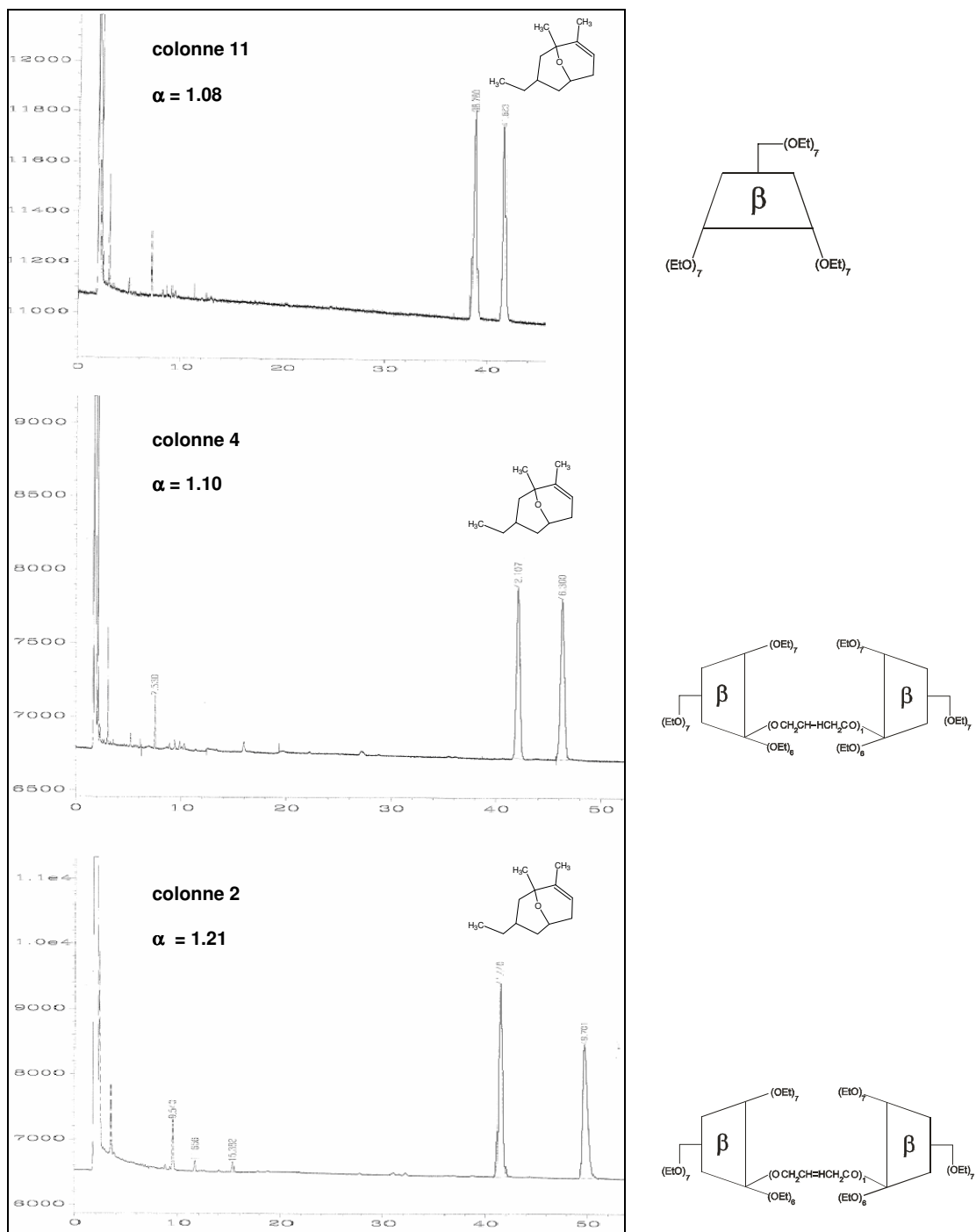


Fig. 6.2-5: effet associatif dans les dimères appliqué à la séparation de la 7-éthyl-1,2-diméthyl-9-oxabicyclo[3.3.1]non-2-ène



## Chapitre 7

# Conclusions et perspectives

### 7.1 *Conclusions*

Les synthèses entreprises dans ce travail ont été menées à terme avec des rendements qui reflètent un net progrès comparé à ceux affichés dans la littérature. Ce fait est le résultat d'examens approfondis et fructueux consentis tout au long de ce travail. Les méthodes dégagées peuvent être avantageusement mises à profits pour l'élaboration de CD tant monomères que dimères.

Les procédés de purification ont fait également l'objet de grands soins tant la pureté des produits recherchés doit être assumée pour des raisons de reproductibilité des analyses chromatographiques.

Les analyses chromatographiques en phase gazeuse réalisées confirme le pouvoir séparateur sans que l'étendue de celui-ci ne puisse être établie faute d'échantillons appropriés.

Les composés développés dans ce travail pourraient constituer de bons candidats pour l'électrophorèse capillaire (CEC).

## 7.2 Perspectives

L'importance de la résolution des mélanges racémiques continuera de promouvoir l'essor des sélecteurs chiraux. Parmi les catégories de molécules utilisées dans ce but, les cyclodextrines, pontées ou non, resteront des substances dont l'intérêt ira grandissant.

Un développement particulièrement intéressant, basé sur la métathèse, serait la création de dimères mixtes. En utilisant des mélanges de deux monomères (A et B), lors de la métathèse, trois nouveaux dimères pourraient être obtenus en une fois: A-A, B-B et A-B.

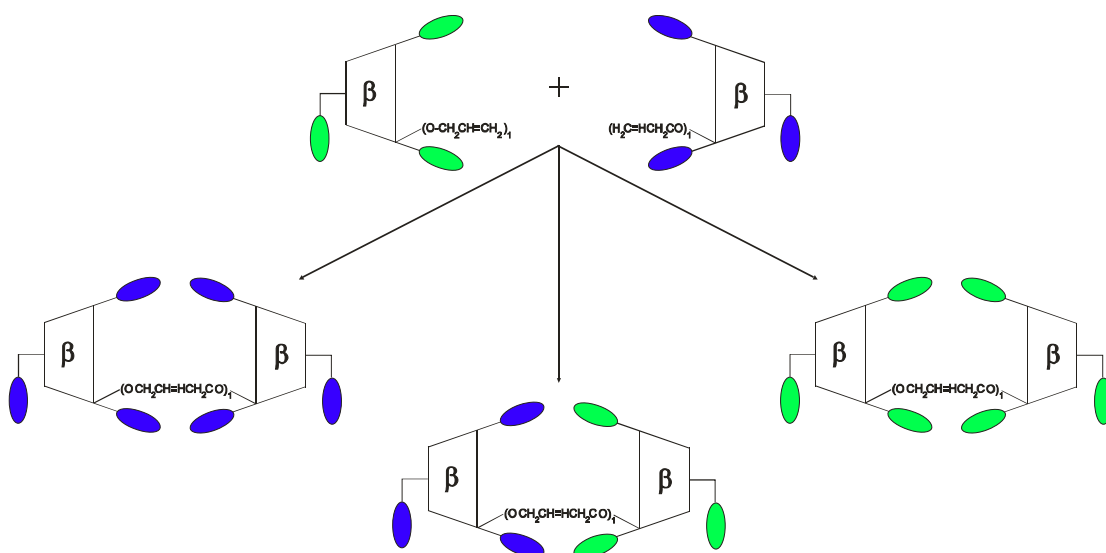


Fig. 7.2-1: dimérisation de deux monomères différents

Dans cette perspective, les problèmes de séparation pourraient être évités en utilisant comme substituant sur les CD des entités suffisamment différentes par leur polarité.

## Chapitre 8

# Partie expérimentale

### 8.1 Généralités

Les solvants courants ont été fournis par SDS et Reactolab, les réactifs par Fluka, les gaz par l'entreprise Carbagas et les cyclodextrines natives par la maison Roquette.

DMSO, DMF, THF anhydres proviennent de chez SDS. Les autres solvants anhydres utilisés ont été préparés selon des méthodes appropriées et conservés sous azote sec ou argon sec. THF et toluène (K), pyridine (KOH, BaO), hexane, heptane ( $P_2O_5$ ), méthanol et éthanol (Mg).

Le dichloréthane utilisé dans les métathèses a été distillé sur  $P_2O_5$  puis déoxygéné, dans un ballon tubulé, par solidification à la température de l'azote liquide, application d'un vide poussé et retour à température ambiante. Ce processus a été répété à cinq reprises.

Les cyclodextrines anhydrides sont obtenues par séchage préalable  $P_2O_5$  dans un dessiccateur sous vide (15 mmHg, TA, 24h) et, ensuite, par chauffage prolongé dans un dispositif approprié, sous vide en présence de  $P_2O_5$  ( $10^{-3}$  mmHg, 120 °C, 12h).

Les réactifs d'alkylation (purum, puriss) ont été déshydratés sur tamis moléculaires 4Å.

Les synthèses nécessitant une atmosphère anhydre ont été réalisées sous atmosphère d'azote sec (dessiccants:  $H_2SO_4$ , KOH,  $P_2O_5$ ) dans des montages préalablement séchés à chaud (300 °C~) sous vide poussé. Les métathèses ont été faites en absence d'oxygène sous argon (qualité: Ar 60).

Les chromatographies sur couche mince (ccm) ont été effectuées sur plaques de silice 60 F<sub>254</sub>, 0.2mm (Merck) et la révélation obtenue par vaporisation, sur la plaque, d'une solution d'acide sulfurique à 5% dans méthanol et chauffage à 200 °C.

Le dispositif de la figure 4.4.2-6 au chapitre 4 a été utilisé pour les métathèses. Il permet de travailler à chaud, sous agitation et atmosphère inerte. Un balayage continu par de l'argon favorise l'élimination de l'éthylène formé lors de la métathèse. La recondensation du solvant est assurée par une circulation externe d'un liquide réfrigérant à 2 °C.

Des quantités allant de la centaine de milligrammes jusqu'à environ cinq grammes peuvent être traitées.

## 8.2 Analyses

La qualité des produits obtenus devant être irréprochable pour garantir la reproductibilité des colonnes, une attention particulière a été portée à l'analyse des substances synthétisées.

### 8.2.1 Analyses chromatographiques

#### *Chromatographie sur couche mince (ccm)*

Toutes les chromatographies sur couche mince ont été réalisées sur plaques de gel de silice 60F<sub>254</sub> de 0.2 mm d'épaisseur sur support d'aluminium (Merck, Darmstadt, D). Après élution, les produits sont révélés par UV<sub>(254nm ou 366nm)</sub>, ou par humidification à l'acide sulfurique (5% dans le méthanol) suivi d'un chauffage à 150 °C.

#### *Chromatographie sur colonne ouverte (cc)*

La purification des produits a été réalisée sur colonnes préparatives de gel de silice de granulométrie 0.006-0.020 µm (C-gel C-560, CU Chemie).

#### *Chromatographie gazeuse (GC)*

Les évaluations des colonnes chromatographiques ont été réalisées sur des chromatographes Hewlett-Packard 5890 et 6890 avec injecteur split et détecteur à ionisation de flamme (FID). Les chromatogrammes sont enregistrés sur un SIC Chromatocorder 12 pour le HP 5890 et un système informatique HP pour le 6890. Les gaz utilisés sont l'hélium comme vecteur et l'azote comme make-up.

## 8.2.2 Analyses spectrales

### *Spectroscopie par résonance magnétique nucléaire (RMN)*

Les mesures des spectres  $^1\text{H}$  (400 MHz) et  $^{13}\text{C}$  (100 MHz), DEPT 135, COSY 45, HETCOR SR ont été effectuées avec un spectromètre Bruker Avance 400. Les solvants deutérés utilisés sont le chloroforme ( $\text{CDCl}_3$ ), le diméthylsulfoxyde ( $\text{CD}_3\text{SOCD}_3$ ) et l'eau ( $\text{D}_2\text{O}$ ). Ils proviennent de Cambridge Isotope Laboratories, Andover, USA). Le pic du solvant sert de référence interne.

Les déplacements chimiques sont donnés en ppm dans l'ordre décroissant et les constantes de couplage en Hz. Les abréviations *s* (singulet), *d* (doublet), *t* (triplet), *q* (quadruplet), *m* (multiplet), servent à caractériser la multiplicité des signaux. Les expériences complémentaires COSY 45, DEPT 135 et HETCOR SR ont permis d'affiner l'interprétation des données spectrales.

### *Spectrométrie de masse (MS)*

Les spectres ont été réalisés par ionisation électrique sous forme aérosol (Electro Spray Ionisation - ESI) au moyen d'un LCQ (Finnigan) à trappe ionique. Les échantillons sont injectés sous forme de solutions très diluées dans l'acétone ou dans l'eau. Si nécessaire, l'ionisation a été améliorée par l'adjonction d'acétate de sodium dans la solution injectée.

### 8.3 Synthèses

Afin de faciliter la compréhension des substitutions sur la cyclodextrine, nous avons retenu la numérotation en chiffre romain recommandée par l'Union Internationale pour la Chimie Pure et Appliquée (IUPAC). Systématiquement, l'ordre des positions est 2, 3 et 6.

#### *Per-2<sup>-VII</sup>,3<sup>-VII</sup>,6<sup>-VII</sup>-hydroxyl-β-cyclodextrine (1)*

Cyclodextrine native.

*ccm:* éluant: acétonitrile, eau, ammoniacque 25% 6:3:1 v/v

*Rf*<sub>1</sub>: 0.11

*colonne:* -

*analyse:* C<sub>42</sub>H<sub>70</sub>O<sub>35</sub> (1134.99). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>): 5.74-5.66 (*m*, 14H, HO(<sup>1-VII</sup>7, <sup>1-VII</sup>8)); 4.82 (*d*, 7H, HO(<sup>1-VII</sup>9)); 4.28 (*d*, 7H, J<sub>12</sub>=3.7, HC(<sup>1-VII</sup>1)); 3.72 (*dd*, 7H, J<sub>32</sub>=9.4, J<sub>34</sub>=9.4, HC(<sup>1-VII</sup>3)); 3.63 (*m*, 14H, H<sub>2</sub>C(<sup>1-VII</sup>6)); 3.61 (*m*, 7H, HC(<sup>1-VII</sup>5)); 3.40 (*dd*, 7H, J<sub>21</sub>=3.7, J<sub>23</sub>=9.4, HC(<sup>1-VII</sup>2)); 3.33 (*dd*, 7H, J<sub>43</sub>=9.4, J<sub>45</sub>=9.4, HC(<sup>1-VII</sup>4)). <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>): 101.9 C(<sup>1-VII</sup>1); 82.0 C(<sup>1-VII</sup>5); 73.0 C(<sup>1-VII</sup>4); 72.4 C(<sup>1-VII</sup>3); 72.0 C(<sup>1-VII</sup>2); 59.9 C(<sup>1-VII</sup>6).

#### *Per-2<sup>-VII</sup>,3<sup>-VII</sup>,6<sup>-VII</sup>-O-acétyl-β-cyclodextrine (2)*

A une solution de 11.4 g (10.0 mmol) de β-cyclodextrine anhydre **1** et 0.25 g de DMAP dans 150 ml de pyridine sèche, sont ajoutés 22 ml (23.5 g; 230 mmol) d'anhydride acétique sec. Le mélange réactionnel est porté, sous agitation, à 90 °C pendant 2h. La réaction terminée (contrôle par *ccm*) l'excès d'anhydride acétique et la pyridine sont éliminés sous pression réduite puis, les dernières traces de solvant et réactif, par coévaporations avec des portions de 200 ml de toluène et de cyclohexane respectivement. L'opération est répétée jusqu'à ce que le papier pH humide indique une valeur comprise entre 4.5 et 8.5. Finalement, la phase organique est déshydratée avec CaCl<sub>2</sub>.

Le solide brun-orange obtenu après évaporation du solvant est purifié sur colonne de silice.

Rdt<sub>2</sub>: 18.9 g (93.6 %, solide blanc).

*ccm*: éluant: chloroforme, méthanol 20:1 v/v

*Rf*<sub>2</sub>: 0.18

*colonne*: éluant: chloroforme, méthanol 140:1 v/v

*analyse*: C<sub>84</sub>H<sub>112</sub>O<sub>56</sub> (2017.77). MS: [M+Na]<sup>+</sup> 2040.95.

### *Per-2<sup>-VII</sup>,3<sup>-VII</sup>,6<sup>-VII</sup>-O-méthyl-β-cyclodextrine (3)*

A une solution de 8 g (7.05 mmol) de β-cyclodextrine anhydre **1** dans 650 ml de DMSO sec, on ajoute, sous forte agitation, 6.5 g d'hydrure de sodium (163 mmol) à 60% dans l'huile minérale et laisse se former l'anion pendant 2h. La suspension grise-verdâtre est refroidie à 10 °C et 11.1 ml (25.4 g, 179 mmol) d'iodure de méthyle sont ajoutés goutte-à-goutte à une vitesse permettant le contrôle de la température (réaction exothermique !). Le taux de substitution est contrôlé par *ccm*. La réaction terminée, on élimine sous vide l'excès d'iodure de méthyle, ajoute 200 ml d'un mélange HCl 2M/NaCl sat. (1:1 v/v), puis procède deux fois à l'extraction de la cyclodextrine perméthylée au moyen d'éther. Les phases étherées sont lavées individuellement une fois avec 200 ml de mélange HCl/NaCl puis, à trois reprise, avec 300 ml d'un mélange thiosulfate de sodium 10%/NaCl sat. (1:3 v/v). Les phases organiques sont réunies et séchées sur CaCl<sub>2</sub>. Après filtration et concentration, on récupère un solide jaunâtre que l'on purifie sur colonne de silice.

Rdt<sub>3</sub>: 9.2 g (91.4 %, solide blanc).

*ccm*: éluant: heptane acétone 1:1 v/v

*Rf*<sub>3</sub>: 0.22

*colonne*: éluant: heptane acétone 3:1 v/v

*analyse:* C<sub>63</sub>H<sub>112</sub>O<sub>35</sub> (1429.56). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 5.10 (*d*, 7H, J<sub>12</sub>=3.6, HC(<sup>I-VII</sup>1)); 3.82 (*dd*, 7H, H<sub>2</sub>C(<sup>I-VII</sup>6a)); 3.75-3.79 (*m*, 7H, HC(<sup>I-VII</sup>5)); 3.62 (*s*, 21H, H<sub>3</sub>C(<sup>I-VII</sup>8)); 3.54-3.61 (*m*, 14H, HC(<sup>I-VII</sup>4), H<sub>2</sub>C(<sup>I-VII</sup>6b)); 3.42-3.52 (*m*, 7H, HC(<sup>I-VII</sup>3)); 3.47 (*s*, 21H, H<sub>3</sub>C(<sup>I-VII</sup>7)); 3.35 (*s*, 21H, H<sub>3</sub>C(<sup>I-VII</sup>9)); 3.16 (*dd*, 7H, J<sub>21</sub>=3.6, HC(<sup>I-VII</sup>2)). <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 99.3 C(<sup>I-VII</sup>1); 86.7 C(<sup>I-VII</sup>4); 82.4 C(<sup>I-VII</sup>2); 82.1 C(<sup>I-VII</sup>3); 71.7 C(<sup>I-VII</sup>6); 71.3C(<sup>I-VII</sup>5); 61.8 C(<sup>I-VII</sup>8); 59.3 C(<sup>I-VII</sup>9); 58.9C(<sup>I-VII</sup>7). MS: [M+Na]<sup>+</sup> 2040.95.

*Per-2<sup>I-VII</sup>,3<sup>I-VII</sup>,6<sup>I-VII</sup>-O-éthyl-β-cyclodextrine (4)*

A une solution de 8 g (7.05 mmol) de β-cyclodextrine anhydre **1** dans 650 ml de DMSO sec, on ajoute, sous forte agitation, 6.5 g d'hydrure de sodium (163 mmol) à 60% dans l'huile minérale. On laisse se former l'anion pendant 2h, puis refroidit le mélange réactionnel à 10 °C. 14.5 ml (28.0 g, 179 mmol) d'iodure d'éthyle sont alors ajoutés goutte-à-goutte à une vitesse permettant le contrôle de la température. Après 12h, la réaction n'évolue plus, sans pour autant être complète comme le révèle les contrôles par ccm. On isole les produits formés afin de relancer la réaction. Pour ce faire, on élimine sous vide l'excès d'iodure d'éthyle, ajoute 200 ml d'un mélange HCl 2M/NaCl sat. (1:1 v/v), puis procède à une extraction au moyen d'éther par portion de 350 ml. L'opération est répétée deux fois. Les phases étherées sont lavées individuellement avec 200 ml de mélange HCl/NaCl puis, trois fois avec 300 ml d'un mélange thiosulfate de sodium 10%/NaCl sat. (1:3 v/v). On réunit les phases organiques et les sèche sur CaCl<sub>2</sub>. Après filtration et concentration, on récupère un solide jaunâtre que l'on passe sur colonne de silice (éluant heptane acétone 3:1). Le mélange constitué de plusieurs isomères (de position et de nombre de substituants) est séché avant d'être remis en solution dans un mélange DMSO sec 150 ml / THF sec 350 ml. Sous forte agitation, on ajoute 1.9 g d'hydrure de sodium (80 mmol) à 60% dans l'huile minérale pour former l'anion. 2h plus tard, la température du mélange réactionnel est abaissée à 10 °C et 7.3 ml (14.0 g, 90 mmol) d'iodure d'éthyle sont ajoutés goutte-à-goutte. Après 12h, la réaction, contrôlée par ccm, est complète et le produit peréthylé isolé de la même manière que l'intermédiaire incomplet.

Rdt<sub>4</sub>: 9.2 g (75.4 %, solide blanc).

*ccm:* éluant: heptane acétone 3:1 v/v  
*Rf*<sub>4</sub>: 0.41  
*colonnes:* éluant: heptane acétone 3:1 v/v (pour produit incomplet)  
 éluant: heptane acétone 7:1 v/v  
*analyse:* C<sub>84</sub>H<sub>154</sub>O<sub>35</sub> (1724.12). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 5.21 (d, 7H, J<sub>12</sub>=3.5, HC(<sup>I-VII</sup>1)); 4.03, 3.81 (m, 14H, H<sub>2</sub>C(<sup>I-VII</sup>7<sub>a,b</sub>)); 3.94, 3.55 (m, 14H, H<sub>2</sub>C(<sup>I-VII</sup>6<sub>a,b</sub>)); 3.77 (m, 7H, HC(<sup>I-VII</sup>4)); 3.75 (m, 7H, HC(<sup>I-VII</sup>5)); 3.75, 3.66 (m, 14H, H<sub>2</sub>C(<sup>I-VII</sup>9<sub>a,b</sub>)); 3.65 (m, 7H, HC(<sup>I-VII</sup>3)); 3.49 (m, 14H, H<sub>2</sub>C(<sup>I-VII</sup>7)); 3.28 (dd, 7H, J<sub>21</sub>=3.5, J<sub>23</sub>=9.7, HC(<sup>I-VII</sup>2)); 3.18-1.25 (*t superposé*, 21H, H<sub>3</sub>C(<sup>I-VII</sup>8, <sup>I-VII</sup>10, <sup>I-VII</sup>12)). <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 98.8 C(<sup>I-VII</sup>1); 80.6 C(<sup>I-VII</sup>3); 80.4 C(<sup>I-VII</sup>2); 79.0 C(<sup>I-VII</sup>4); 71.4 C(<sup>I-VII</sup>5); 69.7 C(<sup>I-VII</sup>6); 69.3 C(<sup>I-VII</sup>7); 67.0 C(<sup>I-VII</sup>9); 66.9 C(<sup>I-VII</sup>11); 16.1 C(<sup>I-VII</sup>10); 16.1 C(<sup>I-VII</sup>8); 15.6 C(<sup>I-VII</sup>12). MS: [M+Na]<sup>+</sup> 1746.5.

#### *Heptakis(6<sup>I-VII</sup>-O-tert-butyltriméthylsilyl)-β-cyclodextrine (5)*

A une solution, refroidie à 10°C, de 11.35 g (10.0 mmol) de β-cyclodextrine anhydre **1** dans 200 ml de pyridine sèche, on ajoute goutte à goutte une solution de 11.3 g (75.0 mmol) de *tert*-butylchlorodiméthylsilane dans 50 ml de pyridine de même qualité. Après 2 heures, on laisse revenir à température ambiante. La fin de la réaction est contrôlée par ccm et l'excès de chlorosilane hydrolysé au moyen de 5 ml de méthanol. La pyridine est enlevée par coévaporation, sous vide, avec du toluène. On élimine les sels de pyridinium du résidu par extraction avec un mélange eau/dichlorométhane (100:400 v/v). Après décantation, la phase aqueuse est supprimée et la phase organique séchée sur Drierite<sup>®</sup>. Le produit brut solide, obtenu après évaporation, est purifié sur colonne de silice.

Rdt<sub>5</sub>: 12.7 g (65.4 %, solide blanc)

*ccm:* éluant: butanone *n*-butanol eau 15:1:1 v/v  
*Rf*<sub>5</sub>: 0.57

*colonne:* éluant: butanone *n*-butanol eau 20:1:1 v/v

*analyse:* C<sub>84</sub>H<sub>168</sub>O<sub>35</sub>Si<sub>7</sub> (1934.82). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 5.06 (s, 7H, HO(<sup>1-VII</sup>8)); 5.52 (s, 7H, HO(<sup>1-VII</sup>7)); 4.85 (d, 7H, J<sub>12</sub>=3.2, HC(<sup>1-VII</sup>1)); 3.80-3.88 (m, 7H, HC(<sup>1-VII</sup>3)); 3.80-3.88 (m, 7H, H<sub>2</sub>C(<sup>1-VII</sup>6b)); 3.63 (d, 7H, H<sub>2</sub>C(<sup>1-VII</sup>6a)); 3.49-3.57 (m, 7H, HC(<sup>1-VII</sup>2), m, 7H, HC(<sup>1-VII</sup>4), m, 7H, HC(<sup>1-VII</sup>5)); 0.81 (s, 63H, H<sub>2</sub>C(<sup>1-VII</sup>11)); -0.03;-0.04 (s, 42H, H<sub>3</sub>C(<sup>1-VII</sup>9ab)). <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (*inter alia*): 102.4 C(1); 74.0 C(3); 73.7; 72.7; 62.1 C(6); 53.3; 26.3 C(11); 18.7 C(10); -4.74, -4.91 C(9a 9b). MS: [M+Na]<sup>+</sup> 1958.3.

*Heptakis(2<sup>1-VII</sup>-O-acétyl)-heptakis(3<sup>1-VII</sup>-O-acétyl)-heptakis(6<sup>1-VII</sup>-O-tert-butyl-diméthylsilyl)-β-cyclodextrine (6)*

A une solution dans 100 ml de pyridine anhydre de 4.84 g (2.5 mmol) de **5** sec, on ajoute, en une seule fois, 0.2 g de DMAP et 3.8 ml (4.1 g, 40.0 mmol) d'anhydride acétique sec. Le mélange réactionnel est porté à 90 °C pendant 2h. A la fin de la réaction, déterminée par CCM, on procède à l'élimination de l'excès d'anhydride acétique et de la pyridine sous pression réduite. Les résidus de pyridine et anhydride acétique sont éliminés de l'huile résiduelle par coévaporation successives avec du toluène, puis du cyclohexane. On réitère ces opérations jusqu'à élimination complète des traces (contrôle du pH). Le solide brun obtenu est purifié sur colonne ouverte de silice.

Rdt<sub>6</sub>: 5.2 g (82.5 %, solide blanc).

*ccm:* éluant: heptane acétone 2:1 v/v  
*Rf*<sub>6</sub>: 0.28

*colonne:* éluant: heptane acétone 6:1 v/v

*analyse:* C<sub>112</sub>H<sub>196</sub>O<sub>49</sub> Si<sub>7</sub> (2523.35). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 5.37(m, 7H, HC(<sup>1-VII</sup>3)); 5.19 (d, 7H, J<sub>12</sub>=3.6, HC(<sup>1-VII</sup>1)); 4.73 (dd, 7H, J<sub>21</sub>=3.6, J<sub>23</sub>=10.1, HC(<sup>1-VII</sup>2)); 4.06 (m, 7H, H<sub>2</sub>C(<sup>1-VII</sup>6b)); 3.87-3.94 (m, 7H, HC(<sup>1-VII</sup>4), m, 7H, HC(<sup>1-VII</sup>5)); 3.75 (m, 7H, H<sub>2</sub>C(<sup>1-VII</sup>6a)); 2.08; 2.09 (s, 21H, H<sub>3</sub>C(<sup>1-VII</sup>8), s, 21H, H<sub>3</sub>C(<sup>1-VII</sup>10)); 0.91(s, 63H, H<sub>3</sub>C(<sup>1-VII</sup>13)); 0.07(s, 42H, H<sub>3</sub>C(<sup>1-VII</sup>11)). <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (*inter alia*): 171.2 C(12); 169.9 C(9); 96.9 C(1); 75.6; 72.2; 71.9 C(3); 71.6 C(2); 62.2 C(6); 26.3 C(13); 21.3 C(10); 21.2 C(8); -4.60, -4.91 C(11a 11b). MS: [M+Na]<sup>+</sup> 2544.4.

*Heptakis(2<sup>I-VII</sup>-O-méthyl)-heptakis(3<sup>I-VII</sup>-O-méthyl)-heptakis(6<sup>I-VII</sup>-O-tert-butyl-diméthylsilyl)-β-cyclodextrine (7)*

A une solution dans 30 ml de DMSO anhydre de 400 mg (0.21 mmol) de **5**, on ajoute 75 mg d'hydrure de sodium (3.11 mmol) à 60% dans l'huile minérale et laisse, sous agitation, se former l'anion pendant 2h. La suspension grise-verdâtre est refroidie à 10 °C et on y adjoint goutte-à-goutte 0.2 ml (0.47 g, 3.30 mmol) d'iodure de méthyle. Après 12h, le taux de substitution est contrôlé par ccm. Une fois la réaction complète, on élimine sous vide l'excès d'iodure de méthyle, ajoute 10 ml d'un mélange HCl 2M/NaCl sat. (1:1 v/v), puis procède à l'extraction de la cyclodextrine au moyen d'éther, par portion de 20 ml. L'opération est répétée deux fois. Les phases étherées sont lavées individuellement encore une fois avec 10 ml de mélange HCl/NaCl puis, avec trois portions de 15 ml d'un mélange thiosulfate de sodium 10%/NaCl sat. (1:3 v/v). Les phases organiques sont réunies et séchées sur CaCl<sub>2</sub>. Après filtration et concentration, on récupère un solide jaunâtre que l'on purifie sur colonne de silice.

Rdt<sub>7</sub>: 319 mg (71.2 %, solide blanc).

ccm: éluant: heptane acétone 5:1 v/v

Rf<sub>7</sub>: 0.27

colonne: éluant: heptane acétone 15:1 v/v

analyse: C<sub>98</sub>H<sub>196</sub>O<sub>35</sub> Si<sub>7</sub> (2131.20). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 5.20 (*d*, 7H, J<sub>12</sub>=3.5, HC(<sup>I-VII</sup>1)); 4.14 (*m*, 7H, H<sub>2</sub>C(<sup>I-VII</sup>6b)); 3.56-3.77 (*m*, 7H, HC(<sup>I-VII</sup>3), *m*, 7H, HC(<sup>I-VII</sup>4), *m*, 7H, HC(<sup>I-VII</sup>5), *m*, 7H, HC(<sup>I-VII</sup>6a)); 3.69 (*s*, 21H, H<sub>3</sub>C(<sup>I-VII</sup>8)); 3.53 (*s*, 21H, H<sub>3</sub>C(<sup>I-VII</sup>7)); 3.08 (*dd*, 7H, J<sub>21</sub>=3.5, J<sub>23</sub>=9.8, HC(<sup>I-VII</sup>2)); 0.89 (*s*, 21H, H<sub>3</sub>C(<sup>I-VII</sup>11)); 0.04 (*s*, 21H, H<sub>3</sub>C(<sup>I-VII</sup>9)). <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (*inter alia*): 98.5 C(1); 82.6 C(2); 82.4; 79.1; 72.5; 62.7 C(6); 61.9 C(8); 61.9 C(8); 59.0 C(7); 26.3 C(11); 18.7 C(10); -4.8, -4.4 C(9a 9b). MS: [M+Na]<sup>+</sup> 2153.2.

*Heptakis(2<sup>I-VII</sup>-O-éthyl)-heptakis(3<sup>I-VII</sup>-O-éthyl)-heptakis(6<sup>I-VII</sup>-O-tert-butyl-diméthylsilyl)-β-cyclodextrine (8)*

A une solution de 350 mg (0.18 mmol) de **5** sec dans 15 ml de DMSO et 15 ml de THF tout deux anhydres, on ajoute 65 mg d'hydrure de sodium (2.71 mmol) à 60% dans l'huile minérale et laisse, sous agitation, se former l'anion pendant 2h. La suspension grise-verdâtre est refroidie à 10 °C et 0.25 ml (0.48 g, 3.10 mmol) d'iodure d'éthyle sont ajoutés goutte-à-goutte. Après 12h, le taux de substitution est contrôlé par ccm. Une fois la réaction complète, on élimine sous vide l'excès d'iodure d'éthyle, ajoute 10 ml d'un mélange HCl 2M/NaCl sat. (1:1 v/v), puis procède à l'extraction de la cyclodextrine au moyen d'éther, par portion de 20 ml. L'opération est répétée deux fois. Les phases étherées sont lavées individuellement encore une fois avec 10 ml de mélange HCl/NaCl puis, avec trois portions de 15 ml d'un mélange thiosulfate de sodium 10%/NaCl sat. (1:3 v/v). Les phases organiques sont réunies et séchées sur CaCl<sub>2</sub>. Après filtration et concentration, on récupère un solide jaunâtre que l'on purifie sur colonne de silice.

Rdt<sub>8</sub>: 310 mg (74.1 %, solide blanc).

ccm: éluant: heptane acétone 30:1 v/v

Rf<sub>8</sub>: 0.25

colonne: éluant: heptane acétone 150:1 v/v

analyse: C<sub>112</sub>H<sub>224</sub>O<sub>35</sub> Si<sub>7</sub> (2327.58). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 5.23 (*d*, 7H, J<sub>12</sub>=3.4, HC(<sup>I-VII</sup>1)); 4.18 (*m*, 7H, H<sub>2</sub>C(<sup>I-VII</sup>6b)); 3.54-4.09 (*m*, 7H, HC(<sup>I-VII</sup>3), *m*, 7H, HC(<sup>I-VII</sup>4), *m*, 7H, HC(<sup>I-VII</sup>5), *m*, 7H, HC(<sup>I-VII</sup>6a), *m*, 14H, H<sub>2</sub>C(<sup>I-VII</sup>7), *m*, 14H, H<sub>2</sub>C(<sup>I-VII</sup>9)); 3.15 (*dd*, 7H, J<sub>21</sub>=3.4, J<sub>23</sub>=9.9, HC(<sup>I-VII</sup>2)); 1.21-1.26 (*m*, 21H, H<sub>3</sub>C(<sup>I-VII</sup>8), *m*, 21H, H<sub>3</sub>C(<sup>I-VII</sup>10)); 0.89 (*s*, 63H, H<sub>3</sub>C(<sup>I-VII</sup>13)); 0.03 (*s*, 42H, H<sub>3</sub>C(<sup>I-VII</sup>11)). <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (*inter alia*): 98.5 C(1); 80.6 C(2); 78.0; 77.6; 72.7; 69.6, 66.9 C(7,9); 62.7 C(6); 26.3 C(13); 18.7 C(12); 16.1 C(8,10); -4.8, -4.5 C(11a,11b). MS: [M+Na]<sup>+</sup> 2349.9.

### *Mono-2'(3')-O-allyl- $\beta$ -cyclodextrine (9+9a)*

Dans 1.5L de DMSO, on dissout 230 g (176 mmol) de  $\beta$ -cyclodextrine native (hydratée) **1** puis, additionne, rapidement, sous très forte agitation, 22.7 ml (170 mmol) d'une solution de NaOH à 30% dans H<sub>2</sub>O. Après 2 minutes, 16.3 ml (194 mmol) de bromure d'allyle. L'évolution de la réaction est suivi pas ccm. On observe la formation de  $\beta$ -cyclodextrines mono- et polyallylées. Quand la formation de  $\beta$ -cyclodextrines monoallylées se révèle optimum, la réaction est bloquée en amenant le milieu à pH = 5-6 au moyen d'HCl 2M. Le mélange réactionnel est versé, sous très forte agitation, dans 5L d'acétate d'éthyle. Après 30 minutes, on laisse décanter et récupère la phase inférieure (huileuse) que l'on retraits de façon identique deux fois. La pâte résultante (phase inférieure) est solubilisée, à 60 °C, dans un minimum de méthanol. A la solution jaunâtre obtenue, on ajoute, toujours sous très forte agitation, 1L d'acétate d'éthyle préalablement refroidi à 0 °C. Le précipité solide blanc formé, très collant, est soumis à décantation. On élimine le liquide surnageant et l'opération de purification est répétée de façon identique mais, avec moitié moins d'acétate d'éthyle. Finalement, le solide blanc précipité est récupéré par filtration sur Büchner. A ce point, le solide renferme encore du DMSO.

L'analyse par ccm montre la présence de  $\beta$ -cyclodextrines native, mono- et polysubstituées. Le passage sur colonne de silice permet d'obtenir le fractionnement en fonction du degré de substitution. La séparation des isomères de position, monoallylés en 2 ou en 3, nécessite leur peracétylation. Le rendement élevé en dérivés monoallylés a été établi en ajustant les paramètres de dilution, agitation, d'ordre d'ajout des réactifs, de durée de réaction, de concentration de la base et du bromure d'allyle.

Rdt<sub>9+9a</sub>: 89.2 g (44.7%, solide blanc).

ccm:            éluant: acétonitrile, eau, ammoniacque 25% 6:3:1 v/v

*Rf*<sub>9</sub>: 0.24

*Rf*<sub>9a</sub>: 0.24

colonne:      éluant: n-propanol, éthanol, ammoniacque 25% 6:3:2 v/v

analyse:      C<sub>45</sub>H<sub>74</sub>O<sub>35</sub> (1175.06). MS: [M+Na]<sup>+</sup>: 1197.5.

*Mono-2<sup>I</sup>-O-allyl-hexakis(2<sup>II-VII</sup>-O-acétyl)-heptakis(3<sup>I-VII</sup>-O-acétyl)-heptakis(6<sup>I-VII</sup>-O-acétyl)-β-cyclodextrine (10)*

*Heptakis(2<sup>I-VII</sup>-O-acétyl)-mono-3<sup>I</sup>-O-allyl-hexakis(3<sup>II-VII</sup>-O-acétyl)-heptakis(6<sup>I-VII</sup>-O-acétyl)-β-cyclodextrine (10a)*

A une solution dans 650 ml de pyridine anhydre de 39.0 g (33.19 mmol) de mélange de **9+9a** sec, on ajoute, en une seule fois, 1.0 g de DMAP et 75 ml (80.9 g, 792.0 mmol) d'anhydride acétique sec. Le mélange réactionnel est porté à 90 °C pendant 2h. A la fin de la réaction, déterminée par CCM, on procède à l'élimination de l'excès d'anhydride acétique et de la pyridine sous pression réduite. Les résidus de ces deux substances sont éliminés de l'huile résiduelle par coévaporation successives avec du toluène, puis du cyclohexane. Ces opérations sont réitérées jusqu'à élimination complète des traces (contrôle du pH). Le solide brun obtenu est purifié sur colonne ouverte de silice.

Rdt<sub>10</sub>: 38.3 g (57.3 %, solide blanc).

Rdt<sub>10a</sub>: 12.9 g (19.3 %, solide blanc).

*ccm: éluant: chloroforme, méthanol 20:1 v/v*

*Rf<sub>10</sub>: 0.26*

*Rf<sub>10a</sub>: 0.50*

*colonne: éluant: chloroforme, méthanol 140:1 v/v*

*analyse<sub>10</sub>: C<sub>85</sub>H<sub>114</sub>O<sub>55</sub> (2015.80). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 5.83 (*ddt*, 1H, HC(8)); 3.72-3.99, 4.13-5.15, 5.28-5.40 (*m*, 7H, HC(<sup>I-VII</sup>3), *m*, 7H, HC(<sup>I-VII</sup>4), *m*, 7H, HC(<sup>I-VII</sup>5), *m*, 14H, H<sub>2</sub>C(<sup>I-VII</sup>6), *m*, 14H, H<sub>2</sub>C(<sup>I-VII</sup>7)); 5.19-5.23 (*m*, 7H, HC(<sup>I-VII</sup>1)); 4.01-4.08 (*m*, 2H, H<sub>2</sub>C(9)); 3.62-3.71 (*m*, 6H, HC(<sup>II-VII</sup>2)); 3.32 (*dd*, 1H, J<sub>21</sub>=3.3, J<sub>23</sub>=10.0, HC(<sup>I</sup>2)); 2.02-2.18 (*m*, 21H, H<sub>3</sub>C(<sup>I</sup>11, <sup>II-VII</sup>17), *m*, 21H, H<sub>3</sub>C(<sup>I</sup>13, <sup>II-VII</sup>19), *m*, 20H, H<sub>3</sub>C(<sup>II-VII</sup>15)). <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (*inter alia*): 171.4; 171.3; 171.1; 171.0; 170.9; 170.8; 169.7; 134.7 C(8); 77.8; 77.5; 77.2; 69.9; 62.9; 21.3, 21.2, 21.1 C(<sup>I</sup>11, <sup>I</sup>13, 15, <sup>II-VII</sup>17, <sup>II-VII</sup>19). MS: [M+Na]<sup>+</sup> 2037.5.*

*analyse*<sub>10a</sub>: C<sub>85</sub>H<sub>114</sub>O<sub>55</sub> (2015.80). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 5.94 (*m*, 1H, HC(10)); 5.28-5.40 (*m*, 7H, HC(<sup>I-VII</sup>1)); 2.02-2.18 (*m*, 21H, H<sub>3</sub>C(<sup>I</sup>8, <sup>II-VII</sup>15), *m*, 21H, H<sub>3</sub>C(<sup>I</sup>13, <sup>II-VII</sup>19), *m*, 20H, H<sub>3</sub>C(<sup>II-VII</sup>17)). <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (*inter alia*): 171.2; 170.9; 170.7; 170.6; 169.9; 169.8; 169.7; 135.9; 116.2 C(10); 77.9; 77.7; 77.5; 77.2; 70.0; 21.4, 21.3, 21.2, 21.1, 21.0 C(<sup>I</sup>8, <sup>I</sup>13, <sup>II-VII</sup>15, 17, <sup>II-VII</sup>19). MS: [M+Na]<sup>+</sup> 2038.1.

### *Mono-2<sup>I</sup>-O-allyl-β-cyclodextrine (9)*

A 10.0 g (4.96 mmol) de **10**, on ajoute 58 ml d'une solution méthanolique à 2% de cyanure de sodium. Après 12 heures d'agitation à température ambiante, le précipité blanc obtenu est solubilisé par adjonction goutte-à-goutte d'H<sub>2</sub>O désionisée afin d'amener la réaction à complétion. Après 6 heures supplémentaires, un contrôle par ccm montre que la réaction est terminée. La récupération du produit est réalisée par précipitation au moyen d'acétone préalablement refroidi à 0°C, et filtration sur Büchner. Un lavage avec de l'acétone froid permet l'élimination des traces d'impuretés et l'on récupère un solide parfaitement blanc.

Les traces d'impuretés restantes dans le solide sont lavées par de l'acétone froid et l'on récupère un solide parfaitement blanc. Les résidus liquides cyanurés sont regroupés et neutralisés par de l'hypochlorite de sodium 15% (transformation du cyanure en cyanate). Compte tenu de la très bonne qualité du produit, on peut l'engager sans purification supplémentaire dans les étapes suivantes.

Rdt<sub>9</sub>: 5.6 g (96.2%).

*ccm*:           *éluant*: acétonitrile, eau, ammoniacque 25% 6:3:1 v/v

*Rf*<sub>9</sub>: 0.24

*colonne*: -

*analyse:* C<sub>45</sub>H<sub>74</sub>O<sub>35</sub> (1175.06). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O): 5.86-5.93 (*ddt*, 1H, HC(<sup>l</sup>8)); 5.30 (*dd*, 1H, H<sub>2</sub>C(<sup>l</sup>9<sub>trans</sub>)); 5.22 (*dd*, 1H, H<sub>2</sub>C(<sup>l</sup>9<sub>cis</sub>)); 5.08 (*d*, 1H, J<sub>1,2</sub>=3.6, HC(<sup>l</sup>1)); 4.96-4.98 (*m*, 6H, H-C(<sup>ll-VII</sup>1)); 4.18 (*d*, 2H, H<sub>2</sub>C(<sup>l</sup>7)); 3.97 (*t*, 1H, HC(<sup>l</sup>3)); 3.76-3.89 (*m*, 27H, HC(<sup>ll-VII</sup>3, <sup>l-VII</sup>5, <sup>l-VII</sup>6)); 3.42-3.60 (*m*, 14H, HC(<sup>l-VII</sup>2, <sup>l-VII</sup>4)). <sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, D<sub>2</sub>O) (*inter alia*), 133.67 C(8); 119.92 C(9); 102.22, 102.34, 102.54 C(<sup>ll-VII</sup>1); 100.53 C(<sup>l</sup>1); 79.67, 81.58, 81.70, 82.12 C(<sup>l-VII</sup>2, <sup>l-VII</sup>4); 73.34 C(7); 71.91, 72.03, 72.17, 72.28, 73.55 C(<sup>l-VII</sup>3, <sup>l-VII</sup>5); 60.65 C(<sup>l-VII</sup>6). MS: [M+Na]<sup>+</sup>: 1197.5.

### *Mono-3<sup>l</sup>-O-allyl-β-cyclodextrine (9a)*

Le mode opératoire est celui décrit précédemment (synthèse de **9**). La réaction a été réalisée avec 2.5 g (1.24 mmol) de **10a**, et 15 ml de solution méthanolique à 2% de cyanure de sodium.

Rdt<sub>9a</sub>: 1.37 g (94.0%, solide blanc).

La très bonne pureté du produit conduit à son utilisation sans purification supplémentaire.

*ccm:* éluant: acétonitrile, eau, ammoniacale 25% 6:3:1 v/v

*Rf*<sub>9a</sub>: 0.24

*colonne:* -

*analyse:* C<sub>45</sub>H<sub>74</sub>O<sub>35</sub> (1175.06). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O): 5.92-6.01 (*ddt*, 1H, HC(<sup>l</sup>9)); 5.32 (*dd*, 1H, H<sub>2</sub>C(<sup>l</sup>10<sub>trans</sub>)); 5.23 (*dd*, 1H, H<sub>2</sub>C(<sup>l</sup>10<sub>cis</sub>)); 4.95-4.98 (*m*, 7H, HC(<sup>l-VII</sup>1)); 4.38 (*ddd*, 2H, H<sub>2</sub>C(<sup>l</sup>8)); 3.66-3.90 (*m*, 28H, HC(<sup>l-VII</sup>3, <sup>l-VII</sup>5, <sup>l-VII</sup>6)); 3.43-3.60 (*m*, 14H, HC(<sup>l-VII</sup>2, <sup>l-VII</sup>4)). <sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, D<sub>2</sub>O) (*inter alia*), 134.08 C(9); 119.71 C(10); 102.36, 102.43, 102.50, 102.58 C(<sup>l-VII</sup>2, <sup>l-VII</sup>4); 101.55 C(<sup>l</sup>1); 74.03 C(8); 72.14, 72.20, 72.24, 72.57, 72.66, 72.77, 72.81, 73.33, 73.63, 73.80, 79.16, 80.55, 81.50, 81.65, 81.75 C(<sup>l-VII</sup>2, <sup>l-VII</sup>3, <sup>l-VII</sup>4, <sup>l-VII</sup>5); 60.67 C(<sup>l-VII</sup>6). MS: [M+Na]<sup>+</sup>: 1197.5.

*Mono-2<sup>I</sup>-O-allyl-hexakis(2<sup>II-VII</sup>-O-méthyl)-heptakis(3<sup>I-VII</sup>-O-méthyl)-heptakis(6<sup>I-VII</sup>-O-méthyl)-β-cyclodextrine (11)*

A une solution dans 30 ml de DMSO sec de 550 mg (0.468 mmol) de **9** anhydre, sont ajoutés 280 mg d'hydrure de sodium (11.7 mmol) à 60% dans l'huile minérale. On laisse se former l'anion sous forte agitation pendant 2h. La suspension grise-verdâtre est refroidie à 10 °C et 800 µl (1.823 g, 12.85 mmol) d'iodure de méthyle sont ajoutés goutte-à-goutte. Après 12h et contrôle par ccm de l'évolution de la réaction, on élimine, sous vide, l'excès d'iodure de méthyle et ajoute 20 ml d'un mélange HCl 2M/NaCl sat. 1:1. On procède à l'extraction de la cyclodextrine perméthylée au moyen d'éther. L'opération est répétée deux fois. Les phases éthérées sont lavées individuellement encore une fois avec 20 ml de mélange HCl/NaCl, puis avec trois portions de 30 ml, d'un mélange thiosulfate de sodium 10%/NaCl sat. 1:3. Les phases organiques sont réunies et séchées sur CaCl<sub>2</sub>. Après filtration et concentration, on récupère un solide jaunâtre que l'on purifie sur colonne de silice.

Rdt<sub>11</sub>: 310 mg (45.5 %, solide blanc).

*ccm:* éluant: heptane acétone 1:1 v/v

*Rf*<sub>11</sub>: 0.28

*colonne:* éluant: heptane acétone 3:1 v/v

*analyse:* C<sub>65</sub>H<sub>114</sub>O<sub>35</sub> (1455.59). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 5.93 (*m*, 1H, HC(8)); 5.10-5.14 (*m*, 6H, HC(<sup>II-VII</sup>1)); 5.04 (*d*, 1H, HC(<sup>I</sup>1)); 4.16 (*m*, 2H, H<sub>2</sub>C(7)); 3.31 (*dd*, 1H, HC(<sup>I</sup>2)); 3.17 (*m*, 6H, HC(<sup>II-VII</sup>2)); 3.30-3.88, 5.26-5.31 (*m*, 7H, HC(<sup>I-VII</sup>3), *m*, 7H, HC(<sup>I-VII</sup>4), *m*, 7H, HC(<sup>I-VII</sup>5), *m*, 14H, H<sub>2</sub>C(<sup>I-VII</sup>6), *m*, 2H, H<sub>2</sub>C(9)); *m*, 3H, H<sub>3</sub>C(<sup>I</sup>10); *m*, 3H, H<sub>3</sub>C(<sup>I</sup>11), *m*, 18H, H<sub>3</sub>C(<sup>II-VII</sup>12), *m*, 18H, H<sub>3</sub>C(<sup>II-VII</sup>13), *m*, 18H, H<sub>3</sub>C(<sup>II-VII</sup>14)). <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (*inter alia*): 135.2 C(8); 116.6; 99.2 C(<sup>I</sup>1); 98.8 C(<sup>II-VII</sup>1); 81.9; 81.7; 81.6; 80.0; 71.3; 71.2; 70.8; 70.7; 61.5; 61.4; 61.3; 58.8; 58.5; 58.4; 58.3; 34.5; 29.1; 25.1. MS: [M+Na]<sup>+</sup> 1478.0.

*Heptakis(2<sup>I-VII</sup>-O-méthyl)-mono-3<sup>I</sup>-O-allyl-hexakis(3<sup>II-VII</sup>-O-méthyl)-heptakis(6<sup>I-VII</sup>-O-méthyl)-β-cyclodextrine (11a)*

A une solution de 500 mg (0.425 mmol) de **9a** anhydre dans 30 ml de DMSO sec, sont ajoutés 255 mg d'hydrure de sodium (10.6 mmol) à 60% dans l'huile minérale. Sous forte agitation, on laisse se former l'anion, pendant 2h. La suspension grise-verdâtre est refroidie à 10 °C et 700 µl (1.593 g, 11.22 mmol) d'iodure de méthyle sont ajoutés goutte-à-goutte. Après 12h et contrôle du degré d'évolution de la réaction par ccm, on élimine sous vide l'excès d'iodure de méthyle et ajoute 20 ml d'un mélange HCl 2M/NaCl sat. 1:1. On procède à l'extraction de la cyclodextrine perméthylée au moyen d'éther par portion de 40 ml. L'opération est répétée deux fois. Les phases étherées sont lavées individuellement encore une fois avec 20 ml de mélange HCl/NaCl puis, par trois portions de 30 ml, d'un mélange thiosulfate de sodium 10%/NaCl sat. 1:3. Les phases organiques sont réunies et séchées sur CaCl<sub>2</sub>. Après filtration et concentration, on récupère un solide jaunâtre que l'on purifie sur colonne de silice.

Rdt<sub>11a</sub>: 220 mg (35.6 %, solide blanc).

*ccm*: éluant: heptane acétone 5:1 v/v

*Rf*<sub>11a</sub>: 0.30

*colonne*: éluant: heptane acétone 15:1 v/v

*analyse*: C<sub>65</sub>H<sub>114</sub>O<sub>35</sub> (1455.59). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 6.05 (*ddt*, 1H, HC(9)); 5.10-5.25 (*m*, 7H, HC(<sup>I-VII</sup>1)); 4.24-4.52(*m*, 2H, H<sub>2</sub>C(10)); 3.32-3.94, 5.29-5.30(*m*, 7H, HC(<sup>I-VII</sup>3), *m*, 7H, HC(<sup>I-VII</sup>4), *m*, 7H, HC(<sup>I-VII</sup>5), *m*, 14H, H<sub>2</sub>C(<sup>I-VII</sup>6), *m*, 3H, H<sub>3</sub>C(<sup>I</sup>7); *m*, 2H, H<sub>2</sub>C(8)); *m*, 3H, H<sub>3</sub>C(<sup>I</sup>11), *m*, 18H, H<sub>3</sub>C(<sup>II-VII</sup>12), *m*, 18H, H<sub>3</sub>C(<sup>II-VII</sup>13), *m*, 18H, H<sub>3</sub>C(<sup>II-VII</sup>14)). <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (*inter alia*): 136.5 C(9); 116.3; 99.5, 99.3, 99.0 C(<sup>I-VII</sup>1); 82.5; 82.4; 82.2; 75.1 C(10); 71.8; 71.7; 71.3; 61.9; 61.8; 59.3; 58.9; 23.1. MS: [M+Na]<sup>+</sup> 1478.1.

*Mono-2<sup>I</sup>-hydroxy-hexakis(2<sup>II-VII</sup>-O-méthyl)-heptakis(3<sup>I-VII</sup>-O-méthyl)-heptakis(6<sup>I-VII</sup>-O-méthyl)-β-cyclodextrine (12)*

A 350 mg de **11** (240 μmol) dans 5 ml de méthanol (contenant 3.5% d'eau), on ajoute 12.3 mg (69.0 μmol) de chlorure de palladium. Après 24h à température ambiante sous agitation, la réaction est terminée (contrôle par ccm). Le solvant est évaporé et le résidu solide brun purifié sur colonne ouverte de silice.

Rdt<sub>12</sub>: 288 mg (84.9 %, solide blanc).

*ccm: éluant: heptane acétone 1:1 v/v*

*Rf<sub>12</sub>: 0.18*

*colonne: éluant: heptane acétone 3:1 v/v*

*analyse: C<sub>62</sub>H<sub>110</sub>O<sub>35</sub> (1415.53). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) - extrait proton anomérique: 5.13-5.18 (*m*, 6H, HC(<sup>II-VII</sup>1)); 4.91 (*d*, 1H, HC(<sup>I</sup>1)). <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>): 102.4 C(<sup>I</sup>1); 99.2, 99.1, 98.1, 98.4, 98.1 C(<sup>II-VII</sup>1). MS: [M+DMSO+H]<sup>+</sup> 1494.0.*

*Heptakis(2<sup>I-VII</sup>-O-méthyl)-mono-3<sup>I</sup>-hydroxy-hexakis(3<sup>II-VII</sup>-O-méthyl)-heptakis(6<sup>I-VII</sup>-O-méthyl)-β-cyclodextrine (12a)*

A 250 mg de **11a** (172 μmol) dans 3.5 ml de méthanol (contenant 3.5% d'eau), on ajoute 8.7 mg (49.2 μmol) de chlorure de palladium. Après 24h à température ambiante sous agitation, la réaction est terminée (contrôle par ccm). Le solvant est évaporé et le résidu solide brun purifié sur colonne ouverte de silice.

Rdt<sub>12a</sub>: 201 mg (82.7 %, solide blanc).

*ccm: éluant: heptane acétone 1:1 v/v*

*Rf<sub>12a</sub>: 0.20*

*colonne: éluant: heptane acétone 3:1 v/v*

*analyse: C<sub>62</sub>H<sub>110</sub>O<sub>35</sub> (1415.53). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) - extrait proton anomérique: 5.02-5.21 (*m*, 7H, HC(<sup>I-VII</sup>1)). MS: [M+DMSO+H]<sup>+</sup> 1494.0.*

*(E,Z)-1,4-Bis[2'-O-(per-2<sup>I-VII</sup>,3<sup>I-VII</sup>,6<sup>I-VII</sup>-O-acétyl-β-cyclodextrinyl)]-but-2-ène*  
**(13)**

La réaction est réalisée dans le dispositif décrit au chapitre 4 en début de chapitre.

A une solution dans 10 ml de dichloréthane anhydre et déoxygené de 1 g (496 μmol) de **10** sec, on ajoute sous courant d'argon 60, 70 mg (0.50 mmol) de benzylidène-bis(tricyclohexylphosphine)dichlororuthénium (catalyseur de Grubbs, première génération). Cette solution, violette foncée, est portée à 60 °C pendant 12h. Lorsque la réaction a cessé d'évoluer (contrôle ccm), on ouvre le dispositif afin de détruire le catalyseur restant par l'oxygène de l'air. Cette opération prend 2h environ. Le catalyseur passe du violet au brun à mesure qu'il se dégrade en un composé inactif. Le solvant est évaporé sous vide et le résidu brun foncé purifié sur colonne de silice.

Rdt<sub>13</sub>: 643 mg (64.8 %, solide blanc).

*ccm: éluant: chloroforme méthanol 20:1 v/v*

*Rf<sub>13</sub>: 0.30*

*colonne: éluant: chloroforme méthanol 140:1 v/v*

*analyse:* C<sub>168</sub>H<sub>224</sub>O<sub>110</sub> (4003.55). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 5.67, 5.61 (*m*, 2H, HC(8<sub>cis,trans</sub>)); 5.17-5.38 (*m*, 14H, HC(<sup>I-VII</sup>1)); 3.26-5.17 (*m*, 14H, HC(<sup>I-VII</sup>2), *m*, 14H, HC(<sup>I-VII</sup>3), *m*, 14H, HC(<sup>I-VII</sup>4), *m*, 14H, HC(<sup>I-VII</sup>5), *m*, 28H, H<sub>2</sub>C(<sup>I-VII</sup>6)); 2.06-2.13 (*m*, 6H, H<sub>3</sub>C(<sup>I</sup>10), *m*, 6H, H<sub>3</sub>C(<sup>I</sup>12), *m*, 36H, H<sub>3</sub>C(<sup>II-VII</sup>14), *m*, 36H, H<sub>3</sub>C(<sup>II-VII</sup>16), *m*, 36H, H<sub>3</sub>C(<sup>II-VII</sup>18)). <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 171.4, 171.3, 171.1, 170.9, 170.8, 170.7, 170.1, 170.0, 169.8, 169.7, 169.5, 168.0 C(<sup>I</sup>10, <sup>I</sup>12, <sup>II-VII</sup>14, <sup>II-VII</sup>16, <sup>II-VII</sup>18). MS: [M+2Na]<sup>++</sup> 2052.2.

*(E,Z)-1,4-Bis[2'-O-β-cyclodextrinyl]-but-2-ène (14)*

A 200 mg (50.0 μmol) de **13**, on ajoute 1.2 ml de solution méthanolique à 2% de cyanure de sodium. Après 12 heures d'agitation à température ambiante, le précipité blanc obtenu est solubilisé par adjonction goutte-à-goutte d'H<sub>2</sub>O désionisée afin d'amener la réaction à complétion. Après 6 heures supplémentaires, un contrôle par ccm montre que la réaction est terminée. La récupération du produit est réalisée par précipitation au moyen d'acétone, préalablement refroidi à 0°C, et filtration sur Büchner. Un lavage avec de l'acétone froid permet l'élimination des traces d'impuretés. On récupère un solide parfaitement blanc. Les résidus liquides cyanurés sont regroupés et neutralisée par de l'hypochlorite de sodium 15% (transformation du cyanure en cyanate). Compte tenu de la très bonne qualité du produit, on peut l'engager sans purification supplémentaire dans les étapes suivantes.

Rdt<sub>14</sub>: 100 mg (86.2 %, solide blanc).

*ccm: éluant: acétonitrile eau ammoniacque 25 % 6:3:1 v/v*

*Rf<sub>14</sub>: 0.07*

*colonne: éluant: n-propanol éthanol ammoniacque 25 % 6:3:2 v/v*

*analyse: C<sub>88</sub>H<sub>144</sub>O<sub>70</sub> (2322.06). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O): 5.81, 5.88 (*m*, 2H, HC(8<sub>cis,trans</sub>)); 5.11 (*m*, 2H, HC(<sup>I</sup>1)); 4.99 (*m*, 12H, HC(<sup>II-VII</sup>1)); 3.76-3.89, 4.53-4.92 (*m*, 14H, HC(<sup>I-VII</sup>3), *m*, 14H, HC(<sup>I-VII</sup>4), *m*, 14H, HC(<sup>I-VII</sup>5), *m*, 28H, H<sub>2</sub>C(<sup>I-VII</sup>6)); 4.22-4.32 (*m*, 4H, H<sub>2</sub>C(9<sub>trans,cis</sub>)); 3.45-3.66 (*m*, 14H, HC(<sup>I-VII</sup>2)). <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, D<sub>2</sub>O): 130.5 C(8<sub>trans</sub>); 130.0 C(8<sub>cis</sub>); 102.4, 102.2 C(<sup>II-VII</sup>1); 100.5 C(<sup>I</sup>1); 82.0; 81.5; 73.5; 72.6; 72.4; 72.2; 72.0; 71.9 C(9<sub>cis</sub>); 67.3 C(9<sub>trans</sub>); 60.6; 23.7. MS: [M+Na]<sup>+</sup> 2345.8.*

*Mono-2<sup>I</sup>-O-allyl-hexakis(2<sup>II-VII</sup>-O-éthyl)-heptakis(3<sup>I-VII</sup>-O-éthyl)-heptakis(6<sup>I-VII</sup>-O-éthyl)-β-cyclodextrine (15)*

A une solution dans un mélange de 300 ml de DMSO sec / THF sec 1:2 de 5.5 g (4.68 mmol) de **9** anhydre sont ajouté 2.8 g d'hydrure de sodium (117 mmol) à 60% dans l'huile minérale. On laisse se former l'anion sous forte agitation pendant 2h. La suspension grise-verdâtre est refroidie à 10 °C et 10.5 ml (20.3 g, 130 mmol) d'iodure d'éthyle sont ajoutés goutte-à-goutte. Après 12h et contrôle par ccm du degré d'évolution de la réaction, on élimine sous vide l'excès d'iodure de méthyle et ajoute 200 ml d'un mélange HCl 2M/NaCl sat. 1:1. On procède à l'extraction de la cyclodextrine perméthylée au moyen d'éther par portion de 400 ml. L'opération est répétée deux fois. Les phases étherées sont lavées individuellement encore une fois avec 200 ml de mélange HCl/NaCl puis, par trois portions de 300 ml, d'un mélange thiosulfate de sodium 10%/NaCl sat. 1:3. Les phases organiques sont réunies et séchées sur CaCl<sub>2</sub>. Après filtration et concentration, on récupère un solide jaunâtre que l'on purifie sur colonne de silice.

Rdt<sub>15</sub>: 5.6 g (69.2 %, solide blanc).

ccm: éluant: heptane acétone 3:1 v/v

Rf<sub>15</sub>: 0.47

colonne: éluant: heptane acétone 7:1 v/v

analyse: C<sub>85</sub>H<sub>154</sub>O<sub>35</sub> (1736.13). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 5.96 (*ddt*, 1H, HC(8)); 5.29, 5.14 (*ddd*, 2H, H<sub>2</sub>C(7), *ddd*, 2H, H<sub>2</sub>C(9)); 5.20 (*m*, 7H, HC(<sup>I-VII</sup>1)); 3.35-4.22 (*m*, 7H, HC(<sup>I-VII</sup>3), *m*, 7H, HC(<sup>I-VII</sup>4), *m*, 7H, HC(<sup>I-VII</sup>5), *m*, 14H, H<sub>2</sub>C(<sup>I-VII</sup>6), (*m*, 2H, H<sub>2</sub>C(<sup>I</sup>10), *m*, 2H, H<sub>2</sub>C(<sup>I</sup>12), *m*, 12H, H<sub>2</sub>C(<sup>II-VII</sup>14), *m*, 12H, H<sub>2</sub>C(<sup>II-VII</sup>16), *m*, 12H, H<sub>2</sub>C(<sup>II-VII</sup>18)); 3.33 (*dd*, 1H, J<sub>21</sub>=3.5, J<sub>21</sub>=9.4, HC(<sup>I</sup>2)). 3.26 (*dd*, 6H, J<sub>21</sub>=3.5, J<sub>21</sub>=9.8, HC(<sup>II-VII</sup>2)); 1.17-1.24 (*m*, 3H, H<sub>3</sub>C(<sup>I</sup>11), *m*, 3H, H<sub>3</sub>C(<sup>I</sup>13), *m*, 18H, H<sub>3</sub>C(<sup>II-VII</sup>15), *m*, 18H, H<sub>3</sub>C(<sup>II-VII</sup>17), *m*, 18H, H<sub>3</sub>C(<sup>II-VII</sup>19)). <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 136.0 C(8); 116.9 C(7,9); 99.0, 98.9, 98.8 C(<sup>I-VII</sup>1); 80.7; 80.6; 80.4; 71.5; 69.7; 69.3; 67.0; 66.9; 16.1; 15.6. MS: [M+Na]<sup>+</sup> 1758.1.

*Mono-2<sup>I</sup>-hydroxy-hexakis(2<sup>II-VII</sup>-O-éthyl)-heptakis(3<sup>I-VII</sup>-O-éthyl)-heptakis(6<sup>I-VII</sup>-O-éthyl)-β-cyclodextrine (16)*

A 100 mg de **15** (57.6 μmol) dans 1.5 ml de méthanol (contenant 3.5% d'eau), on ajoute 3.5 mg (19.7 μmol) de chlorure de palladium. Après 24h d'agitation à température ambiante, la réaction est terminée (contrôle par ccm). Le solvant est évaporé et le résidu solide brun purifié sur colonne ouverte de silice.

Rdt<sub>16</sub>: 79.1 mg (81.0 %, solide blanc).

*ccm*: éluant: heptane acétone 3:1 v/v

*Rf*<sub>16</sub>: 0.34

*colonne*: éluant: heptane acétone 7:1 v/v

*analyse*: C<sub>82</sub>H<sub>150</sub>O<sub>35</sub> (1696.06). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 4.92-5.44 (*m*, 7H, HC(<sup>I-VII</sup>1)); 3.40-4.17 (*m*, 7H, HC(<sup>I-VII</sup>2), *m*, 7H, HC(<sup>I-VII</sup>3), *m*, 7H, HC(<sup>I-VII</sup>4), *m*, 7H, HC(<sup>I-VII</sup>5), *m*, 14H, H<sub>2</sub>C(<sup>I-VII</sup>6), *m*, 2H, H<sub>2</sub>C(<sup>I</sup>8), *m*, 3H, H<sub>3</sub>C(<sup>I</sup>9), *m*, 2H, H<sub>2</sub>C(<sup>I</sup>10), *m*, 3H, H<sub>3</sub>C(<sup>I</sup>11), *m*, 12H, H<sub>2</sub>C(<sup>II-VII</sup>12), *m*, 18H, H<sub>3</sub>C(<sup>I</sup>13), *m*, 12H, H<sub>2</sub>C(<sup>II-VII</sup>14), *m*, 18H, H<sub>3</sub>C(<sup>I</sup>15), *m*, 12H, H<sub>2</sub>C(<sup>II-VII</sup>16), *m*, 18H, H<sub>3</sub>C(<sup>I</sup>17)). <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 102.4; 99.2, 99.1, 99.0, 98.9, 98.5, 98.4 C(<sup>I-VII</sup>1); 98.1; 80.9; 80.6; 80.4; 79.2; 69.9; 69.7; 69.4; 69.3; 69.2; 69.1; 69.0; 67.2; 67.1; 67.0; 66.9; 66.8; 66.7; 16.1; 16.0; 15.9; 15.6; 15.5. MS: [M+Na]<sup>+</sup> 1718.0.

*(E,Z)-1,4-Bis[2<sup>I</sup>-O-(per-2<sup>II-VII</sup>,3<sup>I-VII</sup>,6<sup>I-VII</sup>-O-éthyl-β-cyclodextrinyl)]-but-2-ène (17)*

La réaction est réalisée dans le dispositif décrit au chapitre 4 en début de chapitre.

A une solution dans 10 ml de dichloréthane anhydre et déoxygené de 1 g (576 μmol) de **15** sec, on ajoute sous courant d'argon 60, 70 mg (0.50 mmol) de benzylidènebis(tricyclohexylphosphine)dichlororuthénium. Cette solution, violette foncée, est portée à 60 °C pendant 12h. Lorsque la réaction a cessé d'évoluer (contrôle ccm), on ouvre le dispositif afin de détruire le catalyseur restant par l'oxygène de l'air. Cette opération prend 2h environ. Le solvant est évaporé sous vide et le résidu brun foncé purifié sur colonne de silice.

Rdt<sub>17</sub>: 608 mg (61.3 %, solide blanc).

*ccm:* éluant: heptane acétone 3:1 v/v  
*Rf*<sub>17</sub>: 0.50  
*colonne:* éluant: heptane acétone 7:1 v/v  
*analyse:* C<sub>168</sub>H<sub>304</sub>O<sub>70</sub> (3444.20). MS: [M+Na]<sup>+</sup> 3465.6.

**1,4-Bis[2'-O-(per-2<sup>l-VII</sup>,3<sup>l-VII</sup>,6<sup>l-VII</sup>-O-éthyl-β-cyclodextrinyl)]-butane (18)**

Une solution dans 2 ml d'acétate d'éthyle de 80 mg de **17** (23.2 μmol) est hydrogénée, sous agitation à température ambiante, au moyen de 10 mg de Pd/C et 3 bar d'hydrogène (volume tampon 1L). Après 12h, le Pd/C est éliminé par filtration et la solution est décolorée par passage sur colonne de silice. On obtient, après évaporation, un solide blanc.

Rdt<sub>18</sub>: 67 mg (83.7 %, solide blanc).

*ccm:* éluant: heptane acétone 3:1 v/v  
*Rf*<sub>18</sub>: 0.50  
*colonne:* éluant: heptane acétone 7:1 v/v  
*analyse:* C<sub>168</sub>H<sub>306</sub>O<sub>70</sub> (3446.22). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 5.06-5.26 (*m*, 14H, HC(<sup>l-VII</sup>1)); 3.32-4.13 (*m*, 14H, HC(<sup>l-VII</sup>3), *m*, 14H, HC(<sup>l-VII</sup>4), *m*, 14H, HC(<sup>l-VII</sup>5), *m*, 28H, H<sub>2</sub>C(<sup>l-VII</sup>6), *m*, 4H, H<sub>2</sub>C(<sup>l</sup>9), *m*, 4H, H<sub>2</sub>C(<sup>l</sup>11), *m*, 24H, H<sub>2</sub>C(<sup>l</sup>13), *m*, 24H, H<sub>2</sub>C(<sup>l</sup>15), *m*, 24H, H<sub>2</sub>C(<sup>l</sup>17), *m*, 4H, H<sub>2</sub>C(7)); 3.22-3.29 (*m*, 14H, HC(<sup>l-VII</sup>2)); 1.50-1.65 (*m*, 4H, H<sub>2</sub>C(8)); 1.15-1.26 (*m*, 6H, H<sub>3</sub>C(<sup>l</sup>10), *m*, 6H, H<sub>3</sub>C(<sup>l</sup>12), *m*, 36H, H<sub>3</sub>C(<sup>II-VII</sup>14), *m*, 36H, H<sub>3</sub>C(<sup>II-VII</sup>16), *m*, 36H, H<sub>3</sub>C(<sup>II-VII</sup>18)). <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 98.9, 98.8, 98.6 C(<sup>l-VII</sup>1); 80.8; 80.6; 80.5; 80.4; 80.3 80.2; 80.1; 79.7; 79.3; 78.7; 78.6; 78.3; 78.2; 71.9; 71.7; 71.5; 71.4; 71.3; 69.8; 69.7; 69.6; 69.4; 69.2; 67.; 67.1; 67.0; 66.9; 66.8; 66.7; 27.0; 16.1; 15.6. MS: [M+Na]<sup>+</sup> 3467.9.

*Mono-2<sup>l</sup>-O-allyl-heptakis(6<sup>l-vii</sup>-O-tert-butyl diméthylsilyl)- $\beta$ -cyclodextrine (19)*

A une solution, refroidie à 10 °C, de 5.2 g (4.41 mmol) de **9** anhydre dans 100 ml de pyridine sèche, on ajoute goutte à goutte une solution de 5 g (33.2 mmol) de *tert*-butylchlorodiméthylsilane dans 20 ml de pyridine de même qualité. Après 1 heure, on laisse revenir à température ambiante. La fin de la réaction est contrôlée par ccm et l'excès de chlorosilane neutralisé par 1 ml de méthanol. L'élimination de la pyridine est réalisée par coévaporation sous vide, avec du toluène. On élimine les sels de pyridinium du résidu par extraction avec un mélange eau/dichlorométhane 1:4 v/v. Après décantation, la phase aqueuse est éliminée et la phase organique séchée sur Drierite<sup>®</sup>. Le produit brut, sous forme d'un solide brun clair, est obtenu après évaporation du solvant. Une première purification sur colonne de silice permet d'obtenir un solide blanc contenant encore des traces d'impuretés. Pour éliminer celles-ci, il est nécessaire de procéder à l'acétylation de ce dernier pour obtenir le composé **20** qui lui est parfaitement purifiable.

Rdt<sub>19 impur</sub>: 6.4 g (73.2 %).

ccm: éluant: butanone n-butanol eau 15:1:1 v/v

Rf<sub>19</sub>: 0.64

colonne: éluant: butanone n-butanol eau 20:1:1 v/v

analyse: C<sub>87</sub>H<sub>172</sub>O<sub>35</sub>Si<sub>7</sub> (1974.89). MS: [M+Na]<sup>+</sup> 1997.1.

*Mono-2<sup>l</sup>-O-allyl-hexakis(2<sup>ll-vii</sup>-O-acétyl)-heptakis(3<sup>l-vii</sup>-O-acétyl)-heptakis(6<sup>l-vii</sup>-O-tert-butyl diméthylsilyl)- $\beta$ -cyclodextrine (20)*

1 g (0.51 mmol) de **19** impur et séché est mis en solution dans 20 ml de pyridine anhydre. On y ajoute en une seule fois, 0.1 g de DMAP et 0.8 ml (0.86 g, 8.47 mmol) d'anhydride acétique sec. Le mélange réactionnel est porté à 90 °C pendant 2h. A la fin de la réaction, déterminée par CCM, on procède à l'élimination de l'excès d'anhydride acétique et de la pyridine sous pression réduite. Les traces de pyridine et d'anhydride acétique sont éliminés de l'huile résiduelle par coévaporation successives avec du toluène, puis du cyclohexane. Ces opérations sont répétées jusqu'à élimination complète des traces (contrôle du pH). Le solide brun obtenu est purifié sur colonne ouverte de silice.

Rdt<sub>20</sub>: 951 mg (73.9 %, solide blanc).

ccm: éluant: heptane acétone 2:1 v/v

Rf<sub>20</sub>: 0.33

colonne: éluant: heptane acétone 6:1 v/v

analyse: C<sub>113</sub>H<sub>198</sub>O<sub>48</sub>Si<sub>7</sub> (2521.38). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 5.78-5.86 (ddt, 1H, HC(8)); 3.18-4.77, 5.22-5.45(m, 7H, HC(<sup>I-VII</sup>2), m, 7H, HC(<sup>I-VII</sup>3), m, 7H, HC(<sup>I-VII</sup>4), m, 7H, HC(<sup>I-VII</sup>5), m, 14H, H<sub>2</sub>C(<sup>I-VII</sup>6), m, 14H, H<sub>2</sub>C(<sup>I-VII</sup>7), m, 14H, H<sub>2</sub>C(<sup>I-VII</sup>9)); 5.06-5.21(m, 7H, HC(<sup>I-VII</sup>1)); 2.01-2.19 (s, 3H, H<sub>3</sub>C(<sup>I</sup>11), s, 18H, H<sub>3</sub>C(<sup>II-VII</sup>16), s, 18H, H<sub>3</sub>C(<sup>II-VII</sup>18)); 0.90-0.92 (m, 9H, H<sub>3</sub>C(<sup>I</sup>13), m, 54H, H<sub>3</sub>C(<sup>II-VII</sup>21)); 0.05-0.08 (m, 6H, H<sub>3</sub>C(<sup>I</sup>12), m, 36H, H<sub>3</sub>C(<sup>II-VII</sup>19)). <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 135.0 C(8), 117.8 C(7); 98.4, 97.4, 97.2, 97.0, 96.7, 96.4, 96.3 C(<sup>I-VII</sup>1); 75.0; 72.8; 72.7; 72.3; 72.1; 71.9; 71.8; 71.7; 71.5; 62.2; 62.0; 26.3; 26.2; 21.4; 21.3; 21.2; 21.1; 18.8; 18.6; -4.5; -4.6; -4.7; -4.9; -5.0. MS: [M+Na]<sup>+</sup> 2542.4.

*Mono-2'-O-allyl-heptakis(6'-<sup>II-VII</sup>-O-tert-butyl-diméthylsilyl)-β-cyclodextrine (19) pur*

1.15 g (0.456 mmol) de **20** sont mis en suspension dans 4 ml de solution méthanolique à 2 % de cyanure de sodium.

Après 18 heures d'agitation à température ambiante (contrôle par ccm), on arrête la réaction. Après concentration sous vide, on extrait le résidu au moyen d'un mélange eau/dichlorométhane 1:3 v/v. La phase organique est récupérée et séchée sur Drierite<sup>®</sup>. Le produit pur (solide blanc) s'obtient par évaporation du solvant sans aucune purification supplémentaire. La phase aqueuse cyanurée est neutralisée par de l'hypochlorite de sodium 15%.

Rdt<sub>19</sub>: 0.80 g (88.8 %).

*analyse:* C<sub>87</sub>H<sub>172</sub>O<sub>35</sub>Si<sub>7</sub> (1974.89). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 5.95 (*m*, 1H, HC(8)); 5.26(*m*, 2H, H<sub>2</sub>C(7)); 4.89(*m*, 1H, HO(<sup>I</sup>10, <sup>II-VII</sup>15)); 4.89(*m*, 7H, J<sub>12</sub>=3.6, HC(<sup>I-VII</sup>1)); 4.21-4.50(*m*, 2H, H<sub>2</sub>C(9)); 3.96(*dd*, 7H, J<sub>32</sub>=9.5, J<sub>34</sub>=8.8, H<sub>2</sub>C(9)); 3.63-3.93(*dd*, 14H, H<sub>2</sub>C(<sup>I-VII</sup>6)); 3.56(*dd*, 7H, HC(<sup>I-VII</sup>5)); 3.47-3.51(*dd*, 7H, HC(<sup>I-VII</sup>4)); 3.31(*dd*, 7H, J<sub>21</sub>=3.6, J<sub>23</sub>=9.5, HC(<sup>I-VII</sup>1)); 0.87 (*s*, 9H, H<sub>3</sub>C(<sup>I</sup>13), *s*, 54H, H<sub>3</sub>C(<sup>II-VII</sup>18)); 0.02-0.03 (*m*, 6H, H<sub>3</sub>C(<sup>I</sup>11), *m*, 36H, H<sub>3</sub>C(<sup>II-VII</sup>16)). <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 134.8 C(8), 118.7 C(7); 101.6 C(<sup>I-VII</sup>1); 82.5 C(<sup>I-VII</sup>4); 79.9 C(<sup>I-VII</sup>2); 73.6 C(<sup>I-VII</sup>3); 73.6 C(9); 72.0 C(<sup>I-VII</sup>5); 62.1 C(<sup>I-VII</sup>6); 26.3 C(<sup>I</sup>13), C(<sup>II-VII</sup>18); 18.7 C(<sup>I</sup>12), C(<sup>II-VII</sup>17); -4.7 C(<sup>I</sup>11); -4.8 C(<sup>II-VII</sup>16). MS: [M+Na]<sup>+</sup> 1997.1.

*(E,Z)-1,4-Bis[hexakis(2<sup>II-VII</sup>-O-acétyl)-heptakis(3<sup>I-VII</sup>-O-acétyl)-heptakis(6<sup>I-VII</sup>-O-tert-butyldiméthylsilyl)]-but-2-ène (21)*

La réaction est réalisée dans le dispositif décrit au chapitre 4 en début de chapitre.

A une solution dans 3 ml de dichloréthane anhydre et déoxygené de 300 mg (119 µmol) de **20** sec, on ajoute, sous courant d'argon 60, 30 mg (0.21 mmol) de benzylidènebis(tricyclohexylphosphine)dichlororuthénium. Cette solution, violette foncée, est portée à 60 °C pendant 12h. Lorsque la réaction a cessé d'évoluer (contrôle ccm), on ouvre le dispositif afin de détruire le catalyseur restant par l'oxygène de l'air. Cette opération prend 2h environ. Le solvant est évaporé sous vide et le résidu brun foncé purifié sur colonne de silice.

Rdt<sub>21</sub>: 152 mg (60.6 %, solide blanc).

*ccm:* éluant: heptane acétone 2:1 v/v

*Rf*<sub>21</sub>: 0.28

*colonne:* éluant: heptane acétone 6:1 v/v

*analyse:* C<sub>224</sub>H<sub>392</sub>O<sub>96</sub>Si<sub>14</sub> (5014.70). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) extrait: 5.63(*m*, 2H, HC(8)); 5.06-5.22 (*m*, 14H, HC(<sup>I-VII</sup>1)); 2.07-2.19 (*s*, 6H, H<sub>3</sub>C(<sup>I</sup>10), *m*, 36H, H<sub>3</sub>C(<sup>II-VII</sup>15), *m*, 36H, H<sub>3</sub>C(<sup>II-VII</sup>17)); 0.89-0.92 (*m*, 18H, H<sub>3</sub>C(<sup>I</sup>13), *m*, 88H, H<sub>3</sub>C(<sup>II-VII</sup>20)); 0.05-0.07 (*m*, 12H, H<sub>3</sub>C(<sup>I</sup>11), *m*, 72H, H<sub>3</sub>C(<sup>II-VII</sup>17)). <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 129.0 C(8); 97.5, 96.8, 96.6, 96.3, 95.9 C(<sup>I-VII</sup>1); 78.4; 75.0; 72.2; 71.8; 71.7; 71.6; 71.4; 71.2; 61.8; 25.9; 25.8; 21.0; 20.9; 20.8; 20.7; 18.3; 18.1; -5.0, -5.1; -5.2; -5.3; -5.4; -5.5. MS: [M+2Na]<sup>++</sup> 2528.9.

*1,4-Bis[hexakis(2<sup>II-VII</sup>-O-acétyl)-heptakis(3<sup>I-VII</sup>-O-acétyl)-heptakis(6<sup>I-VII</sup>-O-tert-butyl-diméthylsilyl)]-butane (22)*

140 mg de **21** (27.9 μmol), dissout dans 2 ml d'acétate d'éthyle sont hydrogénés, sous agitation à température ambiante, au moyen de 10 mg de Pd/C et 3 bar d'hydrogène. Après 12h, le Pd/C est éliminé par filtration et la solution est décolorée par passage sur colonne de silice. On obtient, après évaporation, un solide blanc.

Rdt<sub>22</sub>: 110 mg (78.9 %, solide blanc).

*ccm:* éluant: heptane acétone 2:1 v/v

*Rf*<sub>22</sub>: 0.28

*colonne:* éluant: heptane acétone 6:1 v/v

*analyse:* C<sub>224</sub>H<sub>394</sub>O<sub>96</sub>Si<sub>14</sub> (5016. [M+2Na]<sup>++</sup> 2530.1.

*Mono-2<sup>I</sup>-O-allyl-hexakis(2<sup>II-VII</sup>-O-méthyl)-heptakis(3<sup>I-VII</sup>-O-méthyl)-heptakis(6<sup>I-VII</sup>-O-tert-butyl-diméthylsilyl)- $\beta$ -cyclodextrine (23)*

A une solution de 400 mg (203  $\mu$ mol) de **19** dans 30 ml de DMSO sec, on ajoute 75 mg d'hydrure de sodium (3.11 mmol) à 60% dans l'huile minérale. On laisse se former l'anion, sous agitation, pendant 2h. La suspension grise-verdâtre est refroidie à 10 °C et 0.2 ml (0.47 g, 3.30 mmol) d'iodure de méthyle sont ajoutés goutte-à-goutte. Après 12h, un contrôle par ccm révèle si la réaction est terminée. On élimine sous vide l'excès d'iodure de méthyle et ajoute 10 ml d'un mélange HCl 2M/NaCl sat. 1:1. On procède à l'extraction de la cyclodextrine au moyen d'éther, par portion de 20 ml. L'opération est répétée deux fois. Les phases étherées sont lavées individuellement encore une fois avec 10 ml d'un mélange HCl/NaCl puis, par trois portions de 15 ml, de mélange thiosulfate de sodium 10%/NaCl sat. 1:3. Les phases organiques sont réunies et séchées sur CaCl<sub>2</sub>. Après filtration et concentration, on récupère un solide jaunâtre que l'on purifie sur colonne de silice.

Rdt<sub>23</sub>: 280 mg (64.0 %, solide blanc).

ccm: éluant: heptane acétone 5:1 v/v

Rf<sub>23</sub>: 0.34

colonne: éluant: heptane acétone 15:1 v/v

analyse: C<sub>100</sub>H<sub>198</sub>O<sub>35</sub>Si<sub>7</sub> (2157.24). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 5.97(*ddt*, 1H, HC(8)); 5.32(*ddt*, 1H, HC(9<sub>trans</sub>)); 5.20-5.22(*m*, 6H, HC(<sup>II-VII</sup>1)); 5.16(*d*, 1H, HC(<sup>I</sup>1)); 5.15(*ddt*, 1H, HC(9<sub>cis</sub>)); 4.25, 4.14(*m*, 2H, H<sub>2</sub>C(7)); 4.14, 3.65(*m*, 14H, H<sub>2</sub>C(<sup>I-VII</sup>6)); 3.47-3.86(*m*, 7H, HC(3), *m*, 7H, HC(4), *m*, 7H, HC(5)); 3.68(*s*, 21H, H<sub>3</sub>C(<sup>I</sup>10, <sup>II-VII</sup>15)); 3.53(*s*, 18H, H<sub>3</sub>C(<sup>II-VII</sup>14)); 3.23(*dd*, 1H, HC(<sup>I</sup>2)); 3.07(*m*, 6H, HC(<sup>II-VII</sup>2)); 0.88-0.89(*m*, 9H, H<sub>3</sub>C(<sup>I</sup>13), (*m*, 54H, H<sub>3</sub>C(<sup>II-VII</sup>18)); 0.04-0.05(*m*, 6H, H<sub>3</sub>C(<sup>I</sup>11), (*m*, 36H, H<sub>3</sub>C(<sup>II-VII</sup>16)); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 135.8 C(8); 116.8 C(9); 98.8, 98.5, 98.4 C(<sup>I-VII</sup>1); 82.6; 82.5; 82.4; 82.3; 80.1; 79.2; 79.1; 78.9; 78.6; 78.2; 72.5; 72.0; 62.7; 26.3; 18.7; -4.4, -4.8, -4.9 C(<sup>I</sup>11, <sup>II-VII</sup>16). MS: [M+Na]<sup>+</sup> 2179.8.

*(E,Z)-1,4-Bis[hexakis(2<sup>II-VII</sup>-O-méthyl)-heptakis(3<sup>I-VII</sup>-O-méthyl)-heptakis(6<sup>I-VII</sup>-O-tert-butyldiméthylsilyl)]-but-2-ène (24)*

La réaction est réalisée dans le dispositif décrit au chapitre 4 en début de chapitre.

A une solution dans 1.5 ml de dichloréthane anhydre et déoxygené de 150 mg (69.5  $\mu$ mol) de **23** sec, on ajoute, sous courant d'argon 60, 15 mg (0.10 mmol) de benzylidène-bis(tricyclohexylphosphine)dichlororuthénium. Cette solution, violette foncée, est portée à 60 °C pendant 12h. Lorsque la réaction a cessé d'évoluer (contrôle ccm), on ouvre le dispositif afin de détruire le catalyseur restant par l'oxygène de l'air. Cette opération prend 2h environ. Le solvant est évaporé sous vide et le résidu brun foncé purifié sur colonne de silice.

Rdt<sub>24</sub>: 61 mg (40.9 %, solide blanc).

ccm: éluant: heptane acétone 5:1 v/v

Rf<sub>24</sub>: 0.17

colonne: éluant: heptane acétone 15:1 v/v

analyse: C<sub>198</sub>H<sub>392</sub>O<sub>70</sub>Si<sub>14</sub> (4286.43). MS: [M+Na]<sup>+</sup> 2164.2.

*1,4-Bis[hexakis(2<sup>II-VII</sup>-O-méthyl)-heptakis(3<sup>I-VII</sup>-O-méthyl)-heptakis(6<sup>I-VII</sup>-O-tert-butyldiméthylsilyl)]-butane (25)*

50 mg de **24** (11.7  $\mu$ mol), dissout dans 1 ml d'acétate d'éthyle sont hydrogénés, sous agitation à température ambiante, au moyen de 5 mg de Pd/C et 3 bar d'hydrogène. Après 12h, le Pd/C est éliminé par filtration et la solution est décolorée par passage sur colonne de silice. On obtient, après évaporation, un solide blanc.

Rdt<sub>25</sub>: 35 mg (70.0 %, solide blanc).

ccm: éluant: heptane acétone 5:1 v/v

Rf<sub>25</sub>: 0.17

colonne: éluant: heptane acétone 15:1 v/v

*analyse:* C<sub>198</sub>H<sub>394</sub>O<sub>70</sub>Si<sub>14</sub> (4288.44). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) extrait: 5.21-5.23 (*m*, 14H, HC(<sup>I-VII</sup>1)); 1.27-1.36 (*m*, 6H, H<sub>3</sub>C(<sup>9</sup>), *m*, 24H, H<sub>3</sub>C(<sup>II-VII</sup>13), *m*, 24H, H<sub>3</sub>C(<sup>II-VII</sup>14)); 0.86-0.97 (*m*, 18H, H<sub>3</sub>C(<sup>12</sup>), *m*, 88H, H<sub>3</sub>C(<sup>II-VII</sup>17)); 0.04-0.08 (*m*, 12H, H<sub>3</sub>C(<sup>10</sup>), *m*, 72H, H<sub>3</sub>C(<sup>II-VII</sup>15)). <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 131.3; 129.2; 98.5 C(<sup>I-VII</sup>1); 82.5; 79.1; 72.5; 68.5; 68.2; 61.9; 59.1; 59.0; 39.1; 33.2; 32.3; 30.1; 29.8; 26.5; 26.3; 23.1; 14.5; -4.4; -4.7. MS: [M+2Na]<sup>++</sup> 2165.3.

*Mono-2<sup>I</sup>-O-allyl-hexakis(2<sup>II-VII</sup>-O-éthyl)-heptakis(3<sup>I-VII</sup>-O-éthyl)-heptakis(6<sup>I-VII</sup>-O-tert-butyl-diméthylsilyl)-β-cyclodextrine (26)*

A une solution de 400 mg (203 μmol) de **19** dans 30 ml de DMSO sec, on ajoute 75 mg d'hydrure de sodium (3.11 mmol) à 60% dans l'huile minérale. Sous agitation, on laisse se former l'anion pendant 2h. La suspension grise-verdâtre est refroidie à 10 °C et 0.3 ml (0.58 g, 3.72 mmol) d'iodure d'éthyle est ajouté goutte-à-goutte. Après 12h, un contrôle par ccm révèle que la réaction est terminée. On élimine sous vide, l'excès d'iodure d'éthyle et ajoute 10 ml d'un mélange HCl 2M/NaCl sat. 1:1. On procède à l'extraction de la cyclodextrine au moyen d'éther, par portion de 20 ml. L'opération est répétée deux fois. Les phases étherées sont lavées individuellement encore une fois avec 10 ml de mélange HCl/NaCl, puis par trois portions de 15 ml, d'un mélange thiosulfate de sodium 10%/NaCl sat. 1:3. Les phases organiques sont réunies et séchées sur CaCl<sub>2</sub>. Après filtration et concentration, on récupère un solide jaunâtre que l'on purifie sur colonne de silice.

Rdt<sub>26</sub>: 318 mg (67.1 %, solide blanc).

*ccm:* éluant: heptane acétone 40:1 v/v

*Rf*<sub>26</sub>: 0.17

*colonne:* éluant: heptane acétone 150:1 v/v

*analyse:* C<sub>113</sub>H<sub>224</sub>O<sub>35</sub>Si<sub>7</sub> (2339.59). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 5.89-6.01 (*m*, 1H, HC(8)); 5.28-5.32 (*m*, 2H, H<sub>2</sub>C(9)); 5.20-5.26 (*m*, 7H, HC(<sup>I-VII</sup>1)); 5.20-5.26 (*m*, 7H, HC(<sup>I-VII</sup>1)); 3.13-4.22 (*m*, 7H, HC(<sup>I-VII</sup>2), *m*, 7H, HC(<sup>I-VII</sup>3), *m*, 7H, HC(<sup>I-VII</sup>4), *m*, 7H, HC(<sup>I-VII</sup>5), *m*, 14H, H<sub>2</sub>C(<sup>I-VII</sup>6), *m*, 2H, H<sub>2</sub>C(<sup>I</sup>10), *m*, 12H, H<sub>2</sub>C(<sup>II-VII</sup>15), *m*, 12H, H<sub>2</sub>C(<sup>II-VII</sup>17)); 1.19-1.27 (*m*, 3H, H<sub>3</sub>C(<sup>I</sup>11), *m*, 18H, H<sub>3</sub>C(<sup>II-VII</sup>16), *m*, 18H, H<sub>3</sub>C(<sup>II-VII</sup>18)); 0.83-0.93 (*m*, 9H, H<sub>3</sub>C(<sup>I</sup>9), *m*, 54H, H<sub>3</sub>C(<sup>II-VII</sup>21)); 0.02-0.03 (*m*, 6H, H<sub>3</sub>C(<sup>I</sup>12), *m*, 36H, H<sub>3</sub>C(<sup>II-VII</sup>19)). <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 136.0; 116.3; 98.5 C(<sup>I-VII</sup>1); 80.6; 80.5; 78.1; 72.7; 69.3; 66.9; 66.7; 62.7; 31.3; 26.3; 18.7; 16.1; -4.4; -4.8. MS: [M+Na]<sup>+</sup> 2364.1.

*(E,Z)-1,4-Bis[hexakis(2<sup>II-VII</sup>-O-éthyl)-heptakis(3<sup>I-VII</sup>-O-éthyl)-heptakis(6<sup>I-VII</sup>-O-tert-butyldiméthylsilyl)]-but-2-ène (27)*

La réaction est réalisée dans le dispositif décrit précédemment. A une solution dans 2 ml de dichloréthane anhydre et déoxygené de 200 mg (85.5 μmol) de **26** sec, on ajoute, sous courant d'argon 60, 15 mg (0.10 mmol) de benzylidène-bis(tricyclohexylphospine)dichlororuthénium. Cette solution, violette foncée, est portée à 60 °C pendant 12h. Lorsque la réaction a cessé d'évoluer (contrôle ccm), on ouvre le dispositif afin de détruire le catalyseur restant par l'oxygène de l'air. Cette opération prend 2h environ. Le solvant est évaporé sous vide et le résidu brun foncé purifié sur colonne de silice.

Rdt<sub>27</sub>: 103 mg (51.8 %, solide blanc).

*ccm:* éluant: heptane acétone 40:1 v/v  
Rf<sub>27</sub>: 0.14

*colonne:* éluant: heptane acétone 150:1 v/v

*analyse:* C<sub>224</sub>H<sub>444</sub>O<sub>70</sub>Si<sub>14</sub> (4651.12). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) extrait: 5.22-5.25 (*m*, 14H, HC(<sup>I-VII</sup>1)); 1.20-1.30 (*m*, 6H, H<sub>3</sub>C(<sup>I</sup>10), *m*, 24H, H<sub>3</sub>C(<sup>II-VII</sup>15), *m*, 2 4H, H<sub>3</sub>C(<sup>II-VII</sup>17)); 0.86-0.89 (*m*, 18H, H<sub>3</sub>C(<sup>I</sup>13), *m*, 88H, H<sub>3</sub>C(<sup>II-VII</sup>20)); 0.04-0.08 (*m*, 12H, H<sub>3</sub>C(<sup>I</sup>11), *m*, 72H, H<sub>3</sub>C(<sup>II-VII</sup>18)).MS: [M+Na]<sup>++</sup> 2349.1.

*1,4-Bis[hexakis(2<sup>H-VII</sup>-O-éthyl)-heptakis(3<sup>L-VII</sup>-O-éthyl)-heptakis(6<sup>L-VII</sup>-O-tert-butyldiméthylsilyl)]-butane (28)*

60 mg de **27** (12.9  $\mu\text{mol}$ ), dissout dans 1 ml d'acétate d'éthyle sont hydrogénés, sous agitation à température ambiante, au moyen de 5 mg de Pd/C et 3 bar d'hydrogène. Après 12h, le Pd/C est éliminé par filtration et la solution est décolorée par passage sur colonne de silice. On obtient, après évaporation, un solide blanc.

Rdt<sub>28</sub>: 46 mg (76.6 %, solide blanc).

*ccm: éluant: heptane acétone 40:1 v/v*

*Rf<sub>28</sub>: 0.14*

*colonne: éluant: heptane acétone 150:1 v/v*

*analyse: C<sub>224</sub>H<sub>446</sub>O<sub>70</sub>Si<sub>14</sub> (4653.14). MS: [M+2Na]<sup>++</sup> 2351.1.*

## **8.4 Préparation des colonnes**

Le support utilisé est de la silice fondue gainée de polyimide (fused) de la maison Siemens.

Cette dernière est tout d'abord lavée par passage de chlorure de méthylène et séchée sous azote en appliquant un programme de température amenant jusqu'à 290 °C.

Le Superox-4 en solution organique est déposé par élution dynamique au travers de la colonne. Le traitement est effectué sous azote sec et la réaction est menée à terme par chauffage jusqu'à 330 °C. Deux traitements successifs sont nécessaires à obtenir une désactivation effective. Un rinçage au dichlorométhane sec suit ces opérations, afin d'éliminer les résidus du traitement. Un passage d'azote sec pendant une heure élimine finalement les vapeurs de chlorure de méthylène.

Le dépôt de la phase stationnaire est effectué par une méthode statique. Une solution dans un solvant organique très volatile d'un mélange de concentration précise de polymère et de sélecteur chiral est introduite dans la colonne. Fermée à une extrémité, un vide contrôlé est appliqué afin d'éliminer le solvant.



## Chapitre 9

# Bibliographie

- [1] E.L. Malus, *Mém. Soc. Arcueil*, **1809**, 2, 143.
- [2] J.B. Biot, *Bull. Soc. Philomath.*, **1815**, 190.
- [3] J.F.W. Herschel, *Trans Cambridge Phil. Soc.*, **1821**, 1, 43.
- [4] M.J. Cope, *Understanding Chirality: How Molecules that are Images of each Others can act differently in th Body*, *Anal. Proc. (London)*, **1993**, 30, 498.
- [5] M.F. Landoni, A.L. Soraci, P. Delatour, P. Lees, *Enantioselective Behaviour of Drugs used in domestic Animals*, *J. Vet. Pharmacol. Therap.*, **1997**, 20, 1.
- [6] Norme ISO 22972, *Huiles essentielles*. Indice de classement T75-425.
- [7] W.A. König, *Enantioselective Gas Chromatography with Modified Cyclodextrins*, **1992**, Ed. Hütig, Heidelberg.
- [8] V. Schürig, *Asymetric Synthesis*, J.D. Morrison éd., Academic Press, **1983**, vol. 1.
- [9] E. Gil-Av, B. Feilbush, R. Charles-Sigler, *Gas Chromatography, Institut of Petroleum (London)*, **1966**, 227.

- [10] E. Gil-Av, B. Feilbush, R. Charles-Sigler, *Tetrahedron Lett.*, **1966**, 1009.
- [11] T. Koschielski, D. Sybilska, J. Jurczak, *J. Chromatogr.*, **1983**, 280, 1.
- [12] V. Schürig, H.P. Nowotny, *J. Chromatogr.*, **1988**, 441, 155.
- [13] V. Schürig, D. Schmalzin, Cl. Mühleck, M. Jung, M. Schleimir, *J. High Resolut. Chromatogr.*, **1990**, 13, 713.
- [14] M. Tharin, *Thèse de Doctorat: Synthèse de Polyéthers linéaires et cycliques substitués par des Cyclodextrines. Application en Chromatographie gazeuse et Electrophorèse capillaire*, **2002**, Université de Neuchâtel.
- [15] A. Villiers, *C.R. Acad. Sci.*, **1891**, 112, 536.
- [16] F. Schardinger, *Wien. Klin. Wochensch.*, **1904**, 17, 207.
- [17] K. Freudenberg, F. Cramer, *Naturforsch. B*, 1948, 3, 464.
- [18] S. Szejtli, *Cyclodextrins and their inclusion Complexes*, Akademiai Kiadó, Budapest, **1982**.
- [19] D. Duchène (ed.), *Cyclodextrins and their industrial Uses*, Editions de la Santé, Paris, **1987**.
- [20] A.R. Khan, P. Forgo, K.J. Stine, V.T. D'Souza, *Chem. rev.*, **1996**, 98, 1977.
- [21] F. Cramer, G. Mackensen, K. Kensee, *Chem. Ber.*, **1969**, 102, 494.
- [22] K. Takeo, K. Uemura, H. Mitho, *J. Carbohydr. Chem.*, **1988**, 7, 293.
- [23] K. Fujita, S. Nagamura, T. Imoto, *Tetrahedron Lett.*, **1984**, 25, 5673.
- [24] K. Takahashi, K. Hattori, F. Toda, *Tetrahedron Lett.*, **1984**, 25, 3331.
- [25] A. Loupy, A. Haudrechy, *Effets de Milieu en Synthèse Organique*, **1996**, Ed. Masson, Paris.
- [26] D. Rong, V.T. D'Souza, *Tetrahedron Lett.*, **1990**, 31, p. 4275.
- [27] T.W. Green, P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, **1999**, Ed. John Wiley & Sons Inc., USA.
- [28] D. Icheln, B. Gehrcke, Y. Pipek, P. Mischnick, W.A. König, M.A. Dessoy, A.F. Morel, *Carbohydr. Res.* **1996**, 280, 237.
- [29] R. Bittman, H.-S. Byun, N. Zhong, *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 39, 2919.
- [30] W.-D. Woggon, R.R. French, J. Wirz, *Helv. Chim. Acta*, **1998**, 81, 1521.
- [31] R. Breslow, A. Ueno, *Tetrahedron Lett.*, **1982**, 23, 3451.

- [32] J. Jindrich, J. Pitha, B. Lindberg, P. Seffers, K. Harata, *Carbohydr. Res.* **1995**, *266*, 75.
- [33] J. Liaigre, D. Dubreuil, J.-P. Pradère, J.-F. Bouhours, *Carbohydr. Res.*, **2000**, *325*, 265.
- [34] K. Fujita, T. Tahara, T. Imoto, T. Koga, *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, *108*, 2030.
- [35] K. Fujita, S. Nagamura, T. Tahara, T. Imoto, T. Koga, *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, *107*, 3233.
- [36] P.R. Ashton, S.E. Boyd, G. Gattuso, E.Y. Hartwell, R. Königer, N. Spencer, J.F. Stoddart, *J. Org. Chem.*, **1995**, *60*, 3898.
- [37] J. Jindrich, J. Pitha, B. Lindberg, P. Seffers, K. Harata, *Carbohydr. Res.* **1995**, *266*, 75.
- [38] H. Yamamura, S. Yamada, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1999**, 2943.
- [39] G. Fink, R. Mühlhaupt, H.H. Brintzinger, *Ziegler Catalyst*, **1995**, Ed. Springer, Berlin.
- [40] R.R. Schrock, *Acc. Chem. Res.*, **1979**, *12*, 98.
- [41] M. Scholl, T.M. Trinka, J.P. Morgan, R.H. Grubb, *Tetrahedron Lett.*, **1999**, *40*, 2247.
- [42] S.H. Chiu, D.C. Myles, R.L. Garrell, J.F. Stoddart, *J. Org. Chem.*, **2000**, *65*, 2796.
- [43] R. Breslow, S. Chung, *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112*, 9659.
- [44] A. Mucci, L. Schenetti, M.A. Vandelli, F. Forni, P. Ventura, G. Salvioli, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, **1996**, 2347.
- [45] T. Lecourt, J.-M. Mallet, P. Sinaÿ, *Eur. J. Org. Chem.*, **2003**, 4553-60.
- [46] Y. Kuroda, T. Hiroshige, T. Sera, Y. Shirowa, Y. Tanaka, H. Ogoshi, *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, *111*, 1912.
- [47] Y. Kuroda, T. Hiroshige, T. Sera, H. Ogoshi, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1990**, 1594.
- [48] I. Tabushi, Y. Kuroda, K. Shimokawa, *J. Am. Chem. Soc.*, **1979**, *101*, 1614.
- [49] A. Harada, M. Furue, S.-I. Nozakura, *J. Chem. Soc.*, **1980**, *12*, 29.
- [50] K. Fujita, S. Ejima, T. Imoto, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1984**, 1277.
- [51] J.H. Coates, C.J. Easton, S.J. van Eyk, S.F. Lincoln, B.L. May, C.B. Whalland, M.L. Williams, *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1*, **1990**, 2619.

- [52] M. R. de Jong, J.F.J. Engbersen, J. Huskens, D.N. Reinhoudt, *Chem. Eur. J.*, **2000**, *6*, 4034.
- [53] G. Cravotto, C. Bicchi, S. Tagliapietra, L. Costa, S. di Carlo, C. Nervi, *Chirality*, **2004**, *16*, 526.
- [54] F. Venema, H.F.M. Melissen, P. Berthault, N. Birlirakis, A.E. Rowan, M.C. Feiters, R.J.M. Nolte, *Chem. Eur. J.*, **1998**, *4*, 2237.
- [55] H. Ikeda, M. Nakamura, N. Ise, N. Oguma, A. Nakamura, T. Ikeda, F. Toda, A. Ueno, *J. Am. Chem. Soc.*, 1996, *118*, 10980.
- [56] H. Desvaux, B. Berthault, N. Birlirakis, N. Goldman, . Piotto, *J. Magn. Res. A*, **1994**, *113*, 47.
- [57] R.A. Dunbar, F.V. Bright, *Supramol. Chem.*, **1994**, *3*, 93.
- [58] S.R. MacAlpine, M.A. Garcia-Garibay, *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 8307.
- [59] I. Sanemasa, Y. Akamine, *Bull. Chem. Soc. Jpn* **1987**, *60*, 2059.
- [60] L. Julien, J. Canceill, B. Valeur, E. Bardez, J.-M. Lehn, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1994**, *33*, 2438.
- [61] I. Ciucanu, F. Kerek, *Carbohydr. Res.*, **1984**, *131*, 209.
- [62] A.P. Croft, R.A. Bartsch, *Tetrahedron* **1983**, *39*, 1417.
- [63] T. Sato, H. Nakamura, Y. Ohno. T. Endo, *Carbohydr. Res.*, **1990**, *199*, 31.
- [64] L. Jiang, T.-H. Chan, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6035.
- [65] K. Takeo, K. Uemura, H. mitho, *Carbohydr. Res.*, **1989**, *187*, 203.
- [66] J.-M. Lehn, A. Dietrich, J.P. Sauvage, *Tetrahedron Lett.*, **1969**, *34*, 2885.
- [67] T. Irie, K. Fukunaga, J. Pitha, *Carbohydr. Res.*, **1989**, *192*, 167.
- [68] J. Pitha, C.T. Rao, *Carbohydr. Res.*, **1990**, *200*, 429.
- [69] K. Harata, C.T. Rao, J. Pitha, K. Fukunaga, K. Uekama, *Carbohydr. Res.*, **1991**, *37*.
- [70] C.T. Rao, J. Pitha, *Carbohydr. Res.*, **1991**, *220*, 209.
- [71] C.T. Rao, J. Pitha, B. Lindberg, J. Lindberg, *Carbohydr. Res.*, **1992**, *223*, 99.
- [72] J. Jindrich, J. Pitha, B. Lindberg, *Carbohydr. Res.*, **1995**, *275*, 1.
- [73] J. Jindrich, J. Pitha, B. Lindberg, P. Seffers, K. Harata, *Carbohydr. Res.*, **1995**, *266*, 75.
- [74] D.C. Myles, S.-H. Chiu, *J. Org. Chem.*, **1999**, *64*, 332.

- [75] V.T. D'Souza, D. Rong, *Tetrahedron Lett.*, **1990**, *31*, 4275.
- [76] D. Crich, J.-T. Hwang, H. Yuan, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6189.
- [77] C.A.A. van Boeckel, J.J. Oltvoort, J.H. van Boom, *Tetrahedron* **1981**, *21*, 3751.
- [78] H.B. Mereyala, S. Guntha, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *43*, 6929.
- [79] J. Liaigre, D. Dubreuil, J.-P. Pradère, J.-F. Bouhours, *Carbohydr. Res.*, **2000**, *325*, 265.
- [80] S.-H. Chiu, D.C. Myles, R.L. Garrell, J.F. Stoddart, *J. Org. Chem.*, **2000**, *65*, 2792.
- [81] P. Schwab, R.H. Grubbs, J.W. Ziller, *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, *118*, 100.
- [82] W.E. Crowe, D.R. Goldberg, *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, *117*, 5162.
- [83] B. Marciniak, M. Kujawa, C. Pietraszuk, *New J. Chem.*, **2000**, *24*, 671.
- [84] A. Fürstner, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2000**, *39*, 3012.
- [85] D. Tanner, P. Somfai, *Tetrahedron*, **1987**, *43*, 4395.
- [86] E. Gil-Av, B. Feibush, R. Charles-Sigler, *Tetrahedron Lett.*, **1966**, 1009.
- [87] E. Gil-Av, B. Feibush, R. Charles-Sigler, in A.B. Littlewood, *Gas Chromatography*, **1966**, Institute of Petroleum, London (1967), 227.
- [88] E. Gil-Av, *J. Mol. Evol.*, **1975**, 131.
- [89] Z. Juvancz, C. Alexander, J. Szejtli, *J. High Resolut. Chromatogr., Chromatogr. Comm.*, **1987**, *10*, 105.
- [90] Z. Juvancz, C. Alexander, J. Szejtli, *J. High Resolut. Chromatogr., Chromatogr. Comm.*, **1988**, *11*, 110.
- [91] A. Venema, P.J.A. Tolsma, *J. High Resolut. Chromatogr.*, **1989**, *12*, 32.
- [92] V. Schurig, H.-P. Nowotny, *J. Chromatogr.*, **1988**, *441*, 155.
- [93] V. Schurig, M. Jung, D. Schmalzing, M. Schleimner, J. Duvekot, J.C. Buyten, J.A. Peene, P. Mussche, *J. High Resolut. Chromatogr.*, **1990**, *13*, 470.
- [94] W.A. König, S. Lutz, P. Mischnick-Lübbecke, B. Brassat, G. Wenz, *J. Chromatogr.*, **1988**, 447.
- [95] V. Schurig, D. Schmalzing, M. Schleimer, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1991**, *30*, 987.
- [96] V. Schurig, D. Schmalzing, M. Jung, S. Mayer, J. Rickert, *J. High Resolut. Chromatogr.*, **1992**, *15*, 723.

- [97] P. Schreier, A. Bernreuther, M. Huffer, *Analysis of Chiral Organic Molecules*, **1995**, Ed. Walter de Gruyter, Berlin.
- [98] V. Schürig, H.-P. Nowotny, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1990**, *29*, 939.
- [99] A. Venema, H. Henderiks, R.v. Geest, *J. High Resolut. Chromatogr.*, **1991**, *14*, 677.
- [100] A. Berthold, W. Li, D.W. Armstrong, *Anal. Chem.*, **1992**, *64*, 873.
- [101] V. Schürig, H.-P. Nowotny, M. Schleimer, D. Schmalzing, *J. High Resolut. Chromatogr.*, **1989**, *12*, 549.
- [102] H. Grosenick, V. Schürig, *J. Chromatogr. A*, **1997**, *761*, 181.
- [103] G. Weseloh, C. Wolf, W.A. König, *Chirality*, **1996**, *8*, 441.
- [104] K. Harata, K. Uekama, M. Otagiri, F. Hirayama, *Bull. Chem. Soc. Jpn*, **1987**, *60*, 497.
- [105] V. Schürig, H.-P. Nowotny, M. Schleimer, D. Schmalzing, *J. High Resolut. Chromatogr.*, **1989**, *12*, 549.
- [106] W.A. König, *Carbohydr. Res.*, **1989**, *192*, 51.
- [107] M. Oehme, L. Müller, H. Karlsson, *J. Chromatogr. A*, **1997**, *775*, 275.
- [108] W. Vetter, V. Schürig, *J. Chromatogr. A*, **1997**, *774*, 143.
- [109] C.F. Poole, S.K. Poole, *Chromatography Today*, 1993, Ed. Elsevier, Amsterdam.
- [110] T. Welsh, R. Müller, W. Engenwald, G. Werner, *J. Chromatogr.*, **1982**, *241*, 41.
- [111] B. Xu, N.P.E Vermeulen, *J. Chromatogr.*, **1988**, *445*, 1.
- [112] K. Grob, *Making and Manipulating Capillary Columns for Gas Chromatography*, **1986**, Basel.
- [113] M.J.E. Golay, *Theory and Practice of Gas Liquid Partition Chromatography with Coated Capillaries*, **1958**, Ed. Academic Press, New-York.
- [114] P. Sandra, *J. High Resolut. Chromatogr.*, **1989**, *12*, 82.
- [115] F. Toda, H. Ikeda, Y. Nagano, Y.-Q. Du, T. Ikeda, *Tetrahedron Lett.*, **1990**, *31*, 5045.
- [116] R. Breslow, S.D. Dong, *Chem. Rev.*, **1998**, *98*, 1997.
- [117] M.J. Welch, W.B. Edwards, D.E. Reichert, D.A. d'Avignon, *Chem. Commun.* **2001**, 1312.

- [118] R. Breslow, Z. Yang, R. Ching, G. Trojandt, F. Odobel, *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, *120*, 3536.
- [119] Y. Ishimaru, T. Masuda, T. Iida, *Tetrahedron Lett.*, **1997**, *38*, 3743.
- [120] H. Yamamura, S. Yamada, K. Kohno, N. Okuda, S. Araki, K. Kobayashi, R. Katakai, K. Kano, M. Kawai, *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1*, **1999**, 2943.
- [121] A. Malik, H. Yun, G. Yi, J.S. Bradshaw, B.E. Rossiter, K.E. Markides, M.L. Lee, *J. Microcol. Sep.*, **1995**, *7*, 91.
- [122] A. Dietrich, B. Maas, V. Karl, P. Kreis, D. Lehmann, B. Weber, A. Mosandl, *J. High Resolut. Chromatogr.*, **1992**, *15*, 176.
- [123] A. Dietrich, B. Maas, W. Messer, G. Bruche, V. Karl, A. Kaunzinger, A. Mosandl, *J. High Resolut. Chromatogr.*, **1992**, *15*, 590.
- [124] C. Bicchi, A D'Amato, V. Manzin, A. Galli, M. Galli, *J. Chromatogr. A*, **1996**, *742 (1-2)*, 161.
- [125] M. Oehme, L. Müller, H. Karlson, *J. Chromatogr. A*, **1997**, *775 (1-2)*, 275.



## Annexe 1

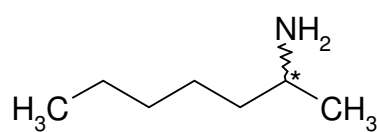
# Abréviations

Ac	acétyle
all	allyle
Bn	benzyle
catalyseur de Grubbs	benzylidène-bis(tricyclohexylphosphine)dichlororuthénium
CD	cyclodextrine
CEC	capillary electrochromatography (électrophorèse capillaire)
CM	cross metathesis, métathèse croisée
Cy	cyclohexyle
DMAP	4-(N,N-diméthylamino)pyridine
DMF	N,N-diméthylformamide
DMSO	diméthylsulfoxyde
E	entgegen = trans
Et	éthyle
GC	gas chromatography (chromatographie en phase gazeuse)
Hal	halogénure (Cl, Br, I)

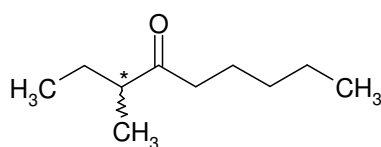
HPLC	high pressure liquid chromatography (chromatographie liquide haute pression)
Me	méthyle
Mes	mésylate, méthanesulfonate
MeOH	méthanol
MS	spectrométrie de masse
OH	hydroxyle
Ph, $\phi$	phényle
ppb	partie par billion
ppm	partie par million / déplacement chimique en RMN
Pr	propyle
R <sub>f</sub>	facteur de rétention (grandeur chromatographique)
RCM	ring closure métathesis, fermeture de cycles via métathèse
ROM	ring opening metathesis, ouverture de cycles suivie d'une métathèse
ROMP	ring opening metathesis polymerisation, polymérisation via métathèse par ouverture de cycle
RMN	résonance magnétique nucléaire
sat.	saturé
TA	température ambiante
TB, TBDMS	tert-butyldiméthylsilyle
TBDMSCI	tert-butyldiméthylchlorosilane
TMS	triméthylsilyle
TMSCI	triméthylchlorosilane
TNS	acide 6-(p-toluidinyl)-2-naphtalènesulfonique
Tos	tosyle, p-toluènesulfonyle
Z	zusammen = cis

## Annexe 2

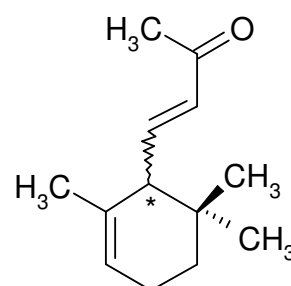
### Structure des molécules racémiques étudiées



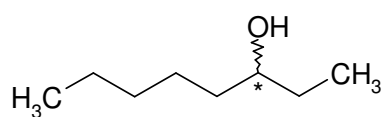
*2-aminoheptane*



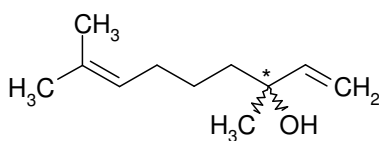
*2-butyrate de butyle*



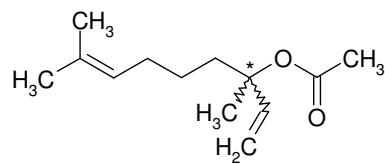
*$\alpha$ -ionone*



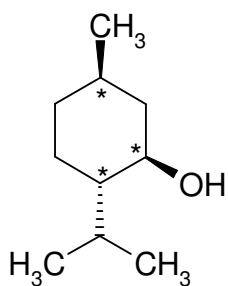
***3-octanol***



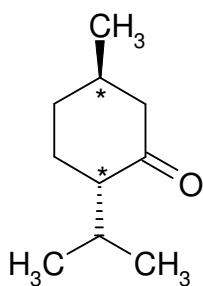
***linalool***



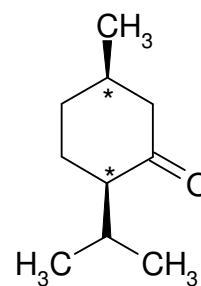
***acétate de linalyle***



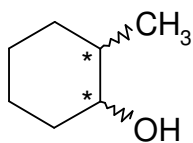
***menthol***



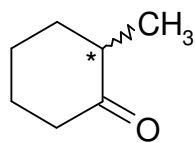
***menthone***



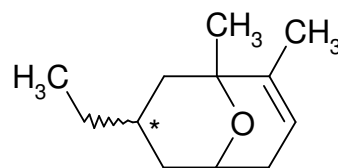
***isomenthone***



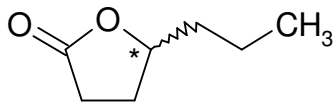
***2-méthylcyclohexanol***



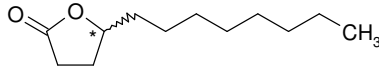
***2-méthylcyclohexanone***



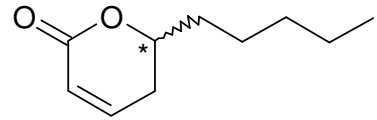
***7-éthyl-1,2-diméthyl-9-oxabicyclo[3.3.1]non-2-ène***



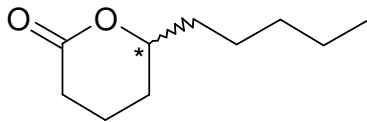
**4-heptalactone**



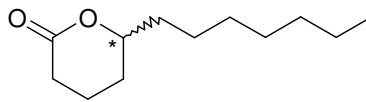
**4-dodécalactone**



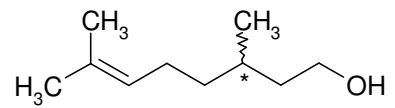
**massoialactone**



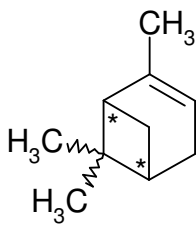
**5-décylactone**



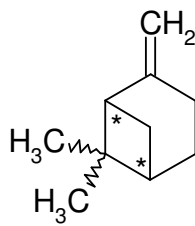
**5-dodécalactone**



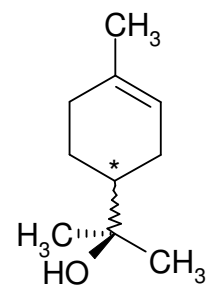
***β*-citronellol**



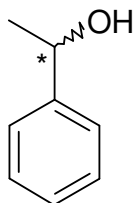
***α*-pinène**



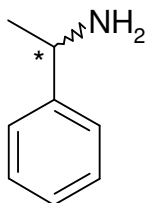
***β*-pinène**



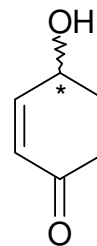
***α*-terpinéol**



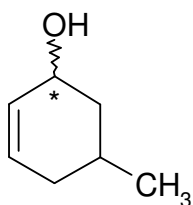
**1-phényléthanol**



**1-phényléthylamine**



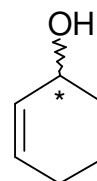
**4-oxocyclohex-2-èn-1-ol**



**3-méthylcyclohex-5-èn-1-ol**



**3-(but-4-ynyl)cyclopentanone**



**cyclohex-2-èn-1-ol**

## Annexe 3

# Résumé des molécules synthétisées et numérotation pour la RMN

Les molécules sont classées ci-après en deux groupes: monomères et dimères. Ensuite, elles sont données selon la numérotation de la partie expérimentale.

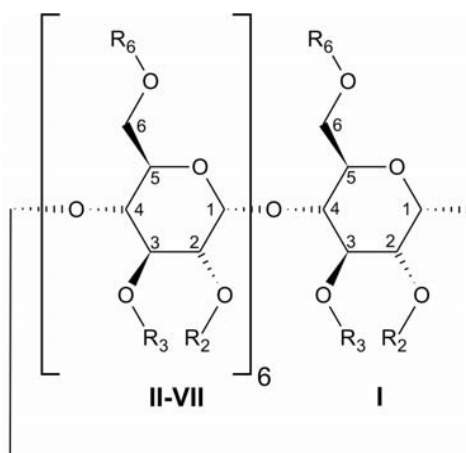
Une systématique d'écriture et de numérotation a été adoptée pour l'interprétation des spectres RMN. A savoir:

$^1\text{H}$ -RMN *Type d'expérience* (400 MHz *Fréquence*,  $\text{CDCl}_3$  *Solvant*): 5.16 *Déplacement chimique [ppm]* (*d* *multiplicité* , 1H *nb d'atomes représentés*,  $J=3.1$  *constante de couplage [Hz]*, H-C *liaison* ( $1^1$ ) *emplacement de l'atome considéré*).

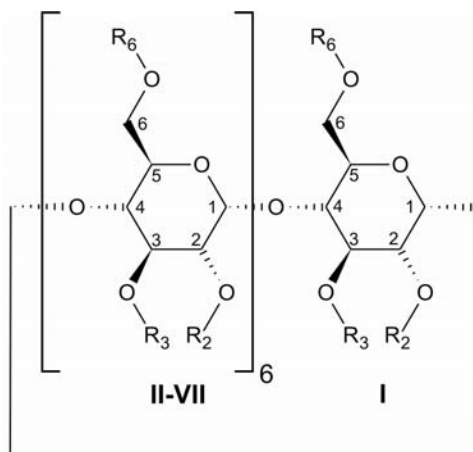
Avec pour l'emplacement de l'atome considéré:

I ou II-VII: unité glucopyranose;  
1,2,...10,...: no de la position.

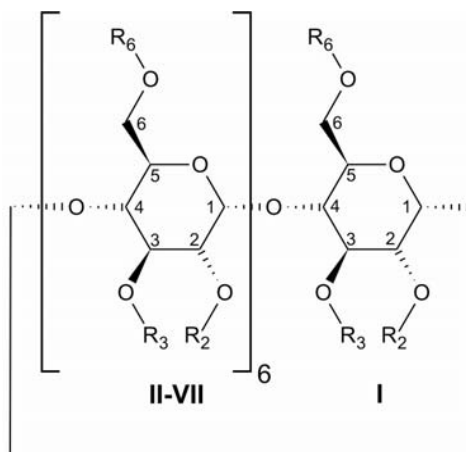
## Monomères



1:	${}^I R_2 = {}^{II-VII} R_2 = \overset{7}{H}$	${}^I R_3 = {}^{II-VII} R_3 = \overset{8}{H}$	${}^I R_6 = {}^{II-VII} R_6 = \overset{9}{H}$
2:	${}^I R_2 = {}^{II-VII} R_2 = \overset{7}{OCCH_3}$	${}^I R_3 = {}^{II-VII} R_3 = \overset{9}{OCCH_3}$	${}^I R_6 = {}^{II-VII} R_6 = \overset{11}{OCCH_3}$
3:	${}^I R_2 = {}^{II-VII} R_2 = \overset{7}{CH_3}$	${}^I R_3 = {}^{II-VII} R_3 = \overset{8}{CH_3}$	${}^I R_6 = {}^{II-VII} R_6 = \overset{9}{CH_3}$
4:	${}^I R_2 = {}^{II-VII} R_2 = \overset{7}{CH_2CH_3}$	${}^I R_3 = {}^{II-VII} R_3 = \overset{9}{CH_2CH_3}$	${}^I R_6 = {}^{II-VII} R_6 = \overset{11}{CH_2CH_3}$
5:	${}^I R_2 = {}^{II-VII} R_2 = \overset{7}{H}$	${}^I R_3 = {}^{II-VII} R_3 = \overset{8}{H}$	${}^I R_6 = {}^{II-VII} R_6 = \overset{9}{Si(CH_3)_2C(CH_3)_3}$
6:	${}^I R_2 = {}^{II-VII} R_2 = \overset{7}{OCCH_3}$	${}^I R_3 = {}^{II-VII} R_3 = \overset{9}{OCCH_3}$	${}^I R_6 = {}^{II-VII} R_6 = \overset{11}{Si(CH_3)_2C(CH_3)_3}$
7:	${}^I R_2 = {}^{II-VII} R_2 = \overset{7}{CH_3}$	${}^I R_3 = {}^{II-VII} R_3 = \overset{8}{CH_3}$	${}^I R_6 = {}^{II-VII} R_6 = \overset{9}{Si(CH_3)_2C(CH_3)_3}$
8:	${}^I R_2 = {}^{II-VII} R_2 = \overset{7}{CH_2CH_3}$	${}^I R_3 = {}^{II-VII} R_3 = \overset{9}{CH_2CH_3}$	${}^I R_6 = {}^{II-VII} R_6 = \overset{11}{Si(CH_3)_2C(CH_3)_3}$
9:	${}^I R_2 = \overset{7}{CH_2CH=CH_2}$	${}^I R_3 = \overset{10}{H}$	${}^I R_6 = \overset{11}{H}$
	${}^{II-VII} R_2 = \overset{12}{H}$	${}^{II-VII} R_3 = \overset{13}{H}$	${}^{II-VII} R_6 = \overset{14}{H}$

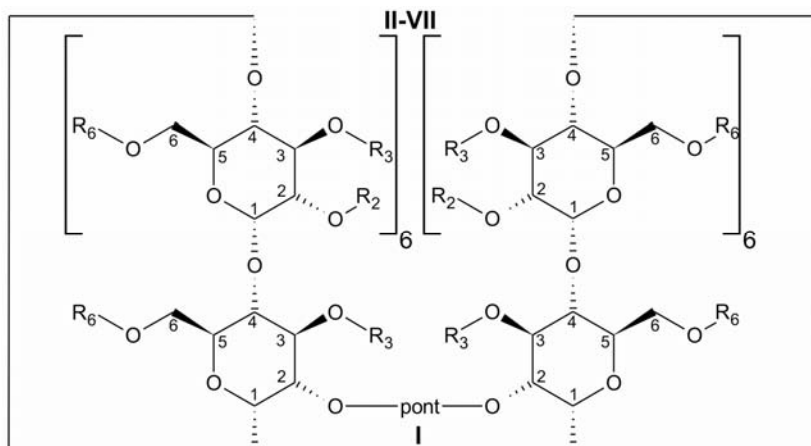


<b>9a:</b>	${}^1R_2 = H$ ${}^{II-VII}R_2 = H$	${}^8\ 9\ 10$ ${}^1R_3 = CH_2CH=CH_2$ ${}^{II-VII}R_3 = H$	${}^{11}$ ${}^1R_6 = H$ ${}^{II-VII}R_6 = H$
<b>10:</b>	${}^7\ 8\ 9$ ${}^1R_2 = CH_2CH=CH_2$ ${}^{II-VII}R_2 = COCH_3$	${}^{10}\ 11$ ${}^1R_3 = COCH_3$ ${}^{II-VII}R_3 = COCH_3$	${}^{12}\ 13$ ${}^1R_6 = COCH_3$ ${}^{II-VII}R_6 = COCH_3$
<b>10a:</b>	${}^7\ 8$ ${}^1R_2 = COCH_3$ ${}^{II-VII}R_2 = COCH_3$	${}^9\ 10\ 11$ ${}^1R_3 = CH_2CH=CH_2$ ${}^{II-VII}R_3 = COCH_3$	${}^{12}\ 13$ ${}^1R_6 = COCH_3$ ${}^{II-VII}R_6 = COCH_3$
<b>11:</b>	${}^7\ 8\ 9$ ${}^1R_2 = CH_2CH=CH_2$ ${}^{II-VII}R_2 = CH_3$	${}^{10}$ ${}^1R_3 = CH_3$ ${}^{II-VII}R_3 = CH_3$	${}^{11}$ ${}^1R_6 = CH_3$ ${}^{II-VII}R_6 = CH_3$
<b>11a:</b>	${}^7$ ${}^1R_2 = CH_3$ ${}^{II-VII}R_2 = CH_3$	${}^8\ 9\ 10$ ${}^1R_3 = CH_2CH=CH_2$ ${}^{II-VII}R_3 = CH_3$	${}^{11}$ ${}^1R_6 = CH_3$ ${}^{II-VII}R_6 = CH_3$
<b>12:</b>	${}^7$ ${}^1R_2 = H$ ${}^{II-VII}R_2 = CH_3$	${}^8$ ${}^1R_3 = CH_3$ ${}^{II-VII}R_3 = CH_3$	${}^9$ ${}^1R_6 = CH_3$ ${}^{II-VII}R_6 = CH_3$
<b>12a:</b>	${}^7$ ${}^1R_2 = CH_3$ ${}^{II-VII}R_2 = CH_3$	${}^8$ ${}^1R_3 = H$ ${}^{II-VII}R_3 = CH_3$	${}^9$ ${}^1R_6 = CH_3$ ${}^{II-VII}R_6 = CH_3$

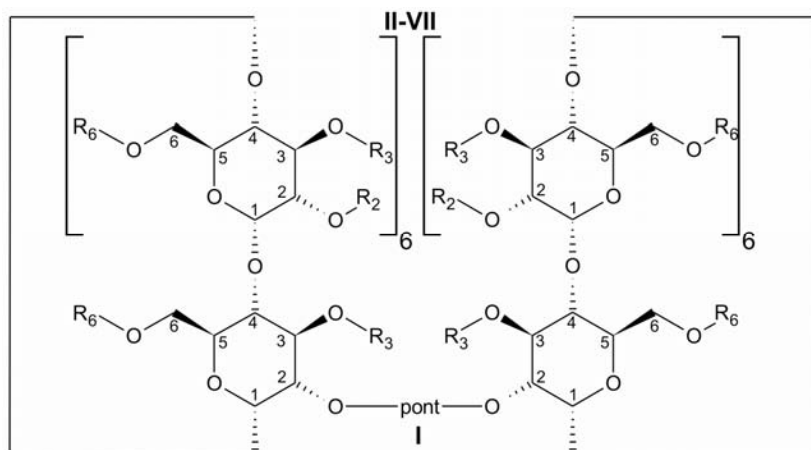


<b>15:</b>	${}^1R_2 = \overset{7}{\text{CH}_2}\overset{8}{\text{CH}}=\overset{9}{\text{CH}_2}$ ${}^{\text{II-VII}}R_2 = \overset{14}{\text{CH}_2}\overset{15}{\text{CH}_3}$	${}^1R_3 = \overset{10}{\text{CH}_2}\overset{11}{\text{CH}_3}$ ${}^{\text{II-VII}}R_3 = \overset{16}{\text{CH}_2}\overset{17}{\text{CH}_3}$	${}^1R_6 = \overset{12}{\text{CH}_2}\overset{13}{\text{CH}_3}$ ${}^{\text{II-VII}}R_6 = \overset{18}{\text{CH}_2}\overset{19}{\text{CH}_3}$
<b>16:</b>	${}^1R_2 = \text{H}$ ${}^{\text{II-VII}}R_2 = \overset{12}{\text{CH}_2}\overset{13}{\text{CH}_3}$	${}^1R_3 = \overset{8}{\text{CH}_2}\overset{9}{\text{CH}_3}$ ${}^{\text{II-VII}}R_3 = \overset{14}{\text{CH}_2}\overset{15}{\text{CH}_3}$	${}^1R_6 = \overset{10}{\text{CH}_2}\overset{11}{\text{CH}_3}$ ${}^{\text{II-VII}}R_6 = \overset{16}{\text{CH}_2}\overset{17}{\text{CH}_3}$
<b>19:</b>	${}^1R_2 = \overset{7}{\text{CH}_2}\overset{8}{\text{CH}}=\overset{9}{\text{CH}_2}$ ${}^{\text{II-VII}}R_2 = \text{H}$	${}^1R_3 = \text{H}$ ${}^{\text{II-VII}}R_3 = \text{H}$	${}^1R_6 = \overset{11}{\text{Si}}(\overset{12}{\text{CH}_3})_2\overset{13}{\text{C}}(\overset{13}{\text{CH}_3})$ ${}^{\text{II-VII}}R_6 = \overset{16}{\text{Si}}(\overset{17}{\text{CH}_3})_2\overset{18}{\text{C}}(\overset{18}{\text{CH}_3})_3$
<b>20:</b>	${}^1R_2 = \overset{7}{\text{CH}_2}\overset{8}{\text{CH}}=\overset{9}{\text{CH}_2}$ ${}^{\text{II-VII}}R_2 = \overset{15}{\text{CO}}\overset{16}{\text{CH}_3}$	${}^1R_3 = \overset{10}{\text{CO}}\overset{11}{\text{CH}_3}$ ${}^{\text{II-VII}}R_3 = \overset{17}{\text{CO}}\overset{18}{\text{CH}_3}$	${}^1R_6 = \overset{12}{\text{Si}}(\overset{13}{\text{CH}_3})_2\overset{14}{\text{C}}(\overset{14}{\text{CH}_3})$ ${}^{\text{II-VII}}R_6 = \overset{19}{\text{Si}}(\overset{20}{\text{CH}_3})_2\overset{21}{\text{C}}(\overset{21}{\text{CH}_3})_3$
<b>23:</b>	${}^1R_2 = \overset{7}{\text{CH}_2}\overset{8}{\text{CH}}=\overset{9}{\text{CH}_2}$ ${}^{\text{II-VII}}R_2 = \overset{14}{\text{CH}_3}$	${}^1R_3 = \overset{10}{\text{CH}_3}$ ${}^{\text{II-VII}}R_3 = \overset{15}{\text{CH}_3}$	${}^1R_6 = \overset{11}{\text{Si}}(\overset{12}{\text{CH}_3})_2\overset{13}{\text{C}}(\overset{13}{\text{CH}_3})$ ${}^{\text{II-VII}}R_6 = \overset{16}{\text{Si}}(\overset{17}{\text{CH}_3})_2\overset{18}{\text{C}}(\overset{18}{\text{CH}_3})_3$
<b>26:</b>	${}^1R_2 = \overset{7}{\text{CH}_2}\overset{8}{\text{CH}}=\overset{9}{\text{CH}_2}$ ${}^{\text{II-VII}}R_2 = \overset{15}{\text{CH}_2}\overset{16}{\text{CH}_3}$	${}^1R_3 = \overset{10}{\text{CH}_2}\overset{11}{\text{CH}_3}$ ${}^{\text{II-VII}}R_3 = \overset{17}{\text{CH}_2}\overset{18}{\text{CH}_3}$	${}^1R_6 = \overset{12}{\text{Si}}(\overset{13}{\text{CH}_3})_2\overset{14}{\text{C}}(\overset{14}{\text{CH}_3})$ ${}^{\text{II-VII}}R_6 = \overset{19}{\text{Si}}(\overset{20}{\text{CH}_3})_2\overset{21}{\text{C}}(\overset{21}{\text{CH}_3})_3$

## Dimères



<b>13:</b>	$\text{pont} = \overset{7}{\text{CH}_2}\overset{8}{\text{CH}}=\overset{8}{\text{CH}}\overset{7}{\text{CH}_2}$	${}^{\text{I}}\text{R}_3 = \overset{9}{\text{CO}}\overset{10}{\text{CH}_3}$	${}^{\text{I}}\text{R}_6 = \overset{11}{\text{CO}}\overset{12}{\text{CH}_3}$
	${}^{\text{II-VII}}\text{R}_2 = \overset{13}{\text{CO}}\overset{14}{\text{CH}_3}$	${}^{\text{II-VII}}\text{R}_3 = \overset{15}{\text{CO}}\overset{16}{\text{CH}_3}$	${}^{\text{II-VII}}\text{R}_6 = \overset{17}{\text{CO}}\overset{18}{\text{CH}_3}$
<b>14:</b>	$\text{pont} = \overset{7}{\text{CH}_2}\overset{8}{\text{CH}}=\overset{8}{\text{CH}}\overset{7}{\text{CH}_2}$	${}^{\text{I}}\text{R}_3 = \text{H}$	${}^{\text{I}}\text{R}_6 = \text{H}$
	${}^{\text{II-VII}}\text{R}_2 = \text{H}$	${}^{\text{II-VII}}\text{R}_3 = \text{H}$	${}^{\text{II-VII}}\text{R}_6 = \text{H}$
<b>17:</b>	$\text{pont} = \overset{7}{\text{CH}_2}\overset{8}{\text{CH}}=\overset{8}{\text{CH}}\overset{7}{\text{CH}_2}$	${}^{\text{I}}\text{R}_3 = \overset{9}{\text{CH}_2}\overset{10}{\text{CH}_3}$	${}^{\text{I}}\text{R}_6 = \overset{11}{\text{CH}_2}\overset{12}{\text{CH}_3}$
	${}^{\text{II-VII}}\text{R}_2 = \overset{13}{\text{CH}_2}\overset{14}{\text{CH}_3}$	${}^{\text{II-VII}}\text{R}_3 = \overset{15}{\text{CH}_2}\overset{16}{\text{CH}_3}$	${}^{\text{II-VII}}\text{R}_6 = \overset{17}{\text{CH}_2}\overset{18}{\text{CH}_3}$
<b>18:</b>	$\text{pont} = \overset{7}{\text{CH}_2}\overset{8}{\text{CH}_2}\overset{8}{\text{CH}_2}\overset{7}{\text{CH}_2}$	${}^{\text{I}}\text{R}_3 = \overset{9}{\text{CH}_2}\overset{10}{\text{CH}_3}$	${}^{\text{I}}\text{R}_6 = \overset{11}{\text{CH}_2}\overset{12}{\text{CH}_3}$
	${}^{\text{II-VII}}\text{R}_2 = \overset{13}{\text{CH}_2}\overset{14}{\text{CH}_3}$	${}^{\text{II-VII}}\text{R}_3 = \overset{15}{\text{CH}_2}\overset{16}{\text{CH}_3}$	${}^{\text{II-VII}}\text{R}_6 = \overset{17}{\text{CH}_2}\overset{18}{\text{CH}_3}$
<b>21:</b>	$\text{pont} = \overset{7}{\text{CH}_2}\overset{8}{\text{CH}}=\overset{8}{\text{CH}}\overset{7}{\text{CH}_2}$	${}^{\text{I}}\text{R}_3 = \overset{9}{\text{CO}}\overset{10}{\text{CH}_3}$	${}^{\text{I}}\text{R}_6 = \overset{11}{\text{Si}}(\overset{12}{\text{CH}_3})_2\overset{13}{\text{C}}(\overset{13}{\text{CH}_3})$
	${}^{\text{II-VII}}\text{R}_2 = \overset{14}{\text{CO}}\overset{15}{\text{CH}_3}$	${}^{\text{II-VII}}\text{R}_3 = \overset{16}{\text{CO}}\overset{17}{\text{CH}_3}$	${}^{\text{II-VII}}\text{R}_6 = \overset{18}{\text{Si}}(\overset{19}{\text{CH}_3})_2\overset{20}{\text{C}}(\overset{20}{\text{CH}_3})$
<b>22:</b>	$\text{pont} = \overset{7}{\text{CH}_2}\overset{8}{\text{CH}_2}\overset{8}{\text{CH}_2}\overset{7}{\text{CH}_2}$	${}^{\text{I}}\text{R}_3 = \overset{9}{\text{CO}}\overset{10}{\text{CH}_3}$	${}^{\text{I}}\text{R}_6 = \overset{11}{\text{Si}}(\overset{12}{\text{CH}_3})_2\overset{13}{\text{C}}(\overset{13}{\text{CH}_3})$
	${}^{\text{II-VII}}\text{R}_2 = \overset{14}{\text{CO}}\overset{15}{\text{CH}_3}$	${}^{\text{II-VII}}\text{R}_3 = \overset{16}{\text{CO}}\overset{17}{\text{CH}_3}$	${}^{\text{II-VII}}\text{R}_6 = \overset{18}{\text{Si}}(\overset{19}{\text{CH}_3})_2\overset{20}{\text{C}}(\overset{20}{\text{CH}_3})$



<b>24:</b>	$\overset{7}{\text{CH}_2}\overset{8}{\text{CH}}=\overset{8}{\text{CH}}\overset{7}{\text{CH}_2}$ $\text{II-VII } R_2 = \overset{13}{\text{CH}_3}$	$\overset{9}{R_3} = \text{CH}_3$ $\text{II-VII } R_3 = \overset{14}{\text{CH}_3}$	$\overset{10}{R_6} = \text{Si}(\overset{11}{\text{CH}_3})_2\overset{12}{\text{C}}(\overset{12}{\text{CH}_3})$ $\text{II-VII } R_6 = \text{Si}(\overset{15}{\text{CH}_3})_2\overset{16}{\text{C}}(\overset{17}{\text{CH}_3})$
<b>25:</b>	$\overset{7}{\text{CH}_2}\overset{8}{\text{CH}_2}\overset{8}{\text{CH}_2}\overset{7}{\text{CH}_2}$ $\text{II-VII } R_2 = \overset{13}{\text{CH}_3}$	$\overset{9}{R_3} = \text{CH}_3$ $\text{II-VII } R_3 = \overset{14}{\text{CH}_3}$	$\overset{10}{R_6} = \text{Si}(\overset{11}{\text{CH}_3})_2\overset{12}{\text{C}}(\overset{12}{\text{CH}_3})$ $\text{II-VII } R_6 = \text{Si}(\overset{15}{\text{CH}_3})_2\overset{16}{\text{C}}(\overset{17}{\text{CH}_3})$
<b>27:</b>	$\overset{7}{\text{CH}_2}\overset{8}{\text{CH}}=\overset{8}{\text{CH}}\overset{7}{\text{CH}_2}$ $\text{II-VII } R_2 = \overset{14}{\text{CH}_2}\overset{15}{\text{CH}_3}$	$\overset{9}{R_3} = \overset{10}{\text{CH}_2}\overset{10}{\text{CH}_3}$ $\text{II-VII } R_3 = \overset{16}{\text{CH}_2}\overset{17}{\text{CH}_3}$	$\overset{11}{R_6} = \text{Si}(\overset{12}{\text{CH}_3})_2\overset{13}{\text{C}}(\overset{13}{\text{CH}_3})$ $\text{II-VII } R_6 = \text{Si}(\overset{18}{\text{CH}_3})_2\overset{19}{\text{C}}(\overset{20}{\text{CH}_3})$
<b>28:</b>	$\overset{7}{\text{CH}_2}\overset{8}{\text{CH}_2}\overset{8}{\text{CH}_2}\overset{7}{\text{CH}_2}$ $\text{II-VII } R_2 = \overset{14}{\text{CH}_2}\overset{15}{\text{CH}_3}$	$\overset{9}{R_3} = \overset{10}{\text{CH}_2}\overset{10}{\text{CH}_3}$ $\text{II-VII } R_3 = \overset{16}{\text{CH}_2}\overset{17}{\text{CH}_3}$	$\overset{11}{R_6} = \text{Si}(\overset{12}{\text{CH}_3})_2\overset{13}{\text{C}}(\overset{13}{\text{CH}_3})$ $\text{II-VII } R_6 = \text{Si}(\overset{18}{\text{CH}_3})_2\overset{19}{\text{C}}(\overset{20}{\text{CH}_3})$