

Université de Neuchâtel
Faculté des Sciences

**Synthèse de polyéthers linéaires et cycliques substitués par
des cyclodextrines. Applications en chromatographie
gazeuse et électrophorèse capillaire.**

Travail de thèse présenté à la Faculté des Sciences par

Manuel Tharin

*Chimiste diplômé de l'Université de Neuchâtel
pour l'obtention du titre de
Docteur ès Sciences*

IMPRIMATUR POUR LA THESE

**Synthèse de polyéthers linéaires cycliques
substitués par des cyclodextrines. Application en
chromatographie gazeuse et électrophorèse
capillaire**

de M. Manuel Tharin

UNIVERSITE DE NEUCHATEL

FACULTE DES SCIENCES

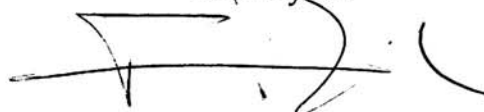
La Faculté des sciences de l'Université de
Neuchâtel sur le rapport des membres du jury,

MM. R. Tabacchi (directeur de thèse)
R. Deschenaux, S. Claude et
J.-L. Veuthey (Genève)

autorise l'impression de la présente thèse.

Neuchâtel, le 29 juillet 2002

Le doyen:



F. Zwahlen

à mes Parents

Le présent travail a été réalisé de mai 1997 à mai 2002 dans les laboratoires de Chimie Organique Analytique de l'Université de Neuchâtel, sous la direction du Professeur Raffaele Tabacchi. Je tiens à lui exprimer ma reconnaissance pour la confiance qu'il m'a accordée dans la conduite de ce travail ainsi que dans les tâches d'assistantat qui m'ont été confiées.

Je remercie tout particulièrement le Docteur Saturnin Claude, instigateur et superviseur de ce projet de recherche, dont les indispensables conseils, tant chromatographiques que synthétiques, ont permis de mener ce travail à terme. Je lui suis également infiniment reconnaissant pour les nombreuses heures investies dans la correction du présent manuscrit.

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

Les Professeurs Robert Deschenaux (Université de Neuchâtel) et Jean-Luc Veuthey (Université de Genève), pour avoir accepté d'évaluer ce travail.

Christian Ragot et Pascal Grossenbacher, pour leur patience infinie et leur importante contribution à la partie synthétique de ce projet.

Samir Cherkaoui et Jocelyne Pratt (Groupe du Prof. J.-L. Veuthey, Université de Genève), pour la conception et la conduite des analyses électrochromatographiques.

Jean-Marc Vaucher et Claire-Lise Porret-Zbinden pour leur nombreux conseils techniques et leur indispensable bonne humeur.

Le service de spectrométrie de masse de l'Université de Neuchâtel (Christine Poliart, Armelle Michel, Camille Perret et Nicolas Mottier), le service de RMN de l'Université de Neuchâtel (Heinz Bursian et Saturnin Claude) et Stephane Campidelli (DSC) pour les innombrables mesures nécessaires à l'identification des composés présentés dans ce travail.

Mes amis et collègues, pour avoir simplement été eux-mêmes et pour les moments inoubliables qu'ils m'ont permis de partager.

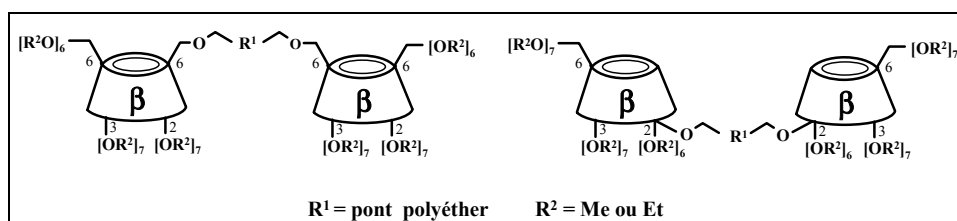
Anne, Béatrice, Jean-Jacques et Florence pour leur soutien si précieux.

Le financement de ce projet a été assuré par le Fond des Bourses de l'Industrie Chimique Bâloise, Lonza Group et le Département de l'Instruction Publique de Neuchâtel.

Résumé

La détermination univoque des compositions énantiomériques et des configurations absolues se révèle être une tâche d'importance primordiale. En effet, dans de très nombreux cas, les interactions spécifiques entre les récepteurs des systèmes vivants et les substrats considérés sont intimement liées à la chiralité de ceux-ci. Actuellement, la quasi-totalité des sélecteurs chromatographiques chiraux développés sont constitués d'une unique entité cyclodextrine dont la substitution varie selon les besoins.

Nous nous sommes proposés de réaliser des composés macromoléculaires incorporant plusieurs unités oligosaccharides, reliées de façon covalente par un pont polyéther (linéaire ou cyclique). Ceci afin d'évaluer, par comparaison avec les cyclodextrines monomères analogues, l'effet coopératif des cyclodextrines d'une même entité moléculaire d'une part, et/ou d'une cyclodextrine et du pont polyéther associé d'autre part. Ce travail décrit la synthèse et la caractérisation (RMN, MS, DSC) d'une série de nouveaux sélecteurs chiraux ainsi que l'évaluation de leurs sélectivités lorsque employés en chromatographie gazeuse et en électrophorèse capillaire.

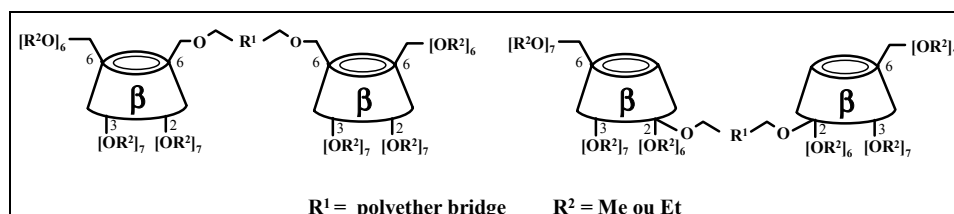


La variation de la nature du pont ainsi que des substituants sur les cyclodextrines permet de moduler les propriétés physiques (polarité, viscosité, point de fusion,...) et chromatographiques des composés cibles. La comparaison des valeurs de α pour les nouveaux sélecteurs et les cyclodextrines peralkylées analogues révèle des différences plus ou moins marquées de sélectivité, particulièrement entre colonnes pourvues ou non d'éthers couronne. Ceci étant l'indice d'une interférence du polyéther central dans le mécanisme de reconnaissance.

Summary

The univocal determination of enantiomeric compositions and absolute configurations proves to be a task of paramount importance. Indeed, in very many cases, the specific interactions between the receptors of living systems and the substrates considered are closely related to their chirality. Currently, nearly all developed chiral chromatographic selectors consist of a single cyclodextrin entity whose substitution varies according to needs.

We synthesized macromolecular compounds incorporating several oligosaccharide units, connected in a covalent way by a polyether bridge (linear or cyclic). This was done in order to evaluate, by comparison with the similar monomeric cyclodextrins, the cooperative effect of several cyclodextrins of the same molecular entity on one hand, and/or of a cyclodextrin and the associated polyether bridge on the other hand. This work describes the synthesis and characterization (NMR, MS, DSC) of a series of new chiral selectors as well as the evaluation of their selectivities when used in gas chromatography and capillary electrophoresis.



The variation of the nature of the bridge as well as the substituents on the cyclodextrins makes it possible to modulate the physical (polarity, viscosity, melting point,...) and chromatographic properties of the target compounds. The comparison of the values of α for the new selectors and the similar peralkylated cyclodextrins reveals more or less marked differences in selectivity, particularly between columns equipped or not with crown ethers. This being an indication of interference of the central polyether in the mechanism of recognition.

TABLE DES MATIERES

I	INTRODUCTION	1
I.1	GENERALITES	1
I.2	BUT DU TRAVAIL	3
II	ASPECTS THEORIQUES	5
II.1	LES ETHERS COURONNE	5
II.1.1	<i>Généralités</i>	5
II.1.2	<i>Synthèse des éthers couronne</i>	8
II.1.2.1	La méthode de haute dilution	10
II.1.2.2	La méthode du "template"	10
II.1.2.3	La méthode du contrôle de conformation	11
II.1.3	<i>Les éthers couronne en chromatographie</i>	11
II.1.3.1	Les éthers couronne en chromatographie gazeuse	11
II.1.3.2	Les éthers couronne en chromatographie liquide	14
II.2	LES CYCLODEXTRINES	17
II.2.1	<i>Généralités</i>	17
II.2.2	<i>Synthèse de cyclodextrines modifiées</i>	19
II.2.2.1	Généralités	19
II.2.2.2	Monosubstitution en position 6	22
II.2.2.3	Monosubstitution en position 2	23
II.2.2.4	Monosubstitution en position 3	25
II.2.3	<i>Synthèse de cyclodextrines pontées</i>	26
II.2.4	<i>Les cyclodextrines en chromatographie</i>	31
II.2.4.1	Les cyclodextrines en chromatographie gazeuse	31
II.2.4.2	Les cyclodextrines en électrophorèse capillaire	32
III	SYNTHESE ET CARACTERISATION DES SELECTEURS	35
III.1	ETHERS COURONNE	36
III.1.1	<i>Synthèse des précurseurs</i>	36
III.1.2	<i>Cyclisations, déprotections et sulfonations</i>	43
III.1.3	<i>Considérations structurales sur les éthers couronne obtenus</i>	49
III.2	CYCLODEXTRINES MONOFONCTIONALISEES	53
III.2.1	<i>Synthèse des mono-6-OH-perméthyl- et mono-6-OH-peréthyl-β-cyclodextrine</i>	53
III.2.2	<i>Synthèse de la mono-2-OH-perméthyl-β-cyclodextrine</i>	55
III.2.3	<i>Analyses RMN et MS des cyclodextrines monohydroxylées</i>	57
III.3	CYCLODEXTRINES PONTEES	66
III.3.1	<i>Synthèses</i>	66

III.3.2 Purifications	77
III.3.3 Caractérisations	78
III.3.3.1 Analyses par point de fusion, DSC et CCM	78
III.3.3.2 Analyses par spectroscopie IR	80
III.3.3.3 Analyses par spectrométrie de masse	81
III.3.3.4 Analyses par résonance magnétique nucléaire	84

IV EVALUATION DES SELECTEURS CHIRAUX **88**

IV.1 UTILISATION DES SELECTEURS EN CHROMATOGRAPHIE GAZEUSE	88
IV.1.1 Introduction	88
IV.1.2 Paramètres influençant la qualité des colonnes capillaires chirales	91
IV.1.2.1 Influence de la nature et de la pureté des cyclodextrines	91
IV.1.2.2 Influence de la nature du polysiloxane	93
IV.1.2.3 Influence de la solubilité du sélecteur dans le polysiloxane	94
IV.1.2.4 Influence de la concentration de sélecteur	95
IV.1.2.5 Influence de la température d'éluion	95
IV.1.2.6 Considérations sur les mécanismes de reconnaissance chirale	96
IV.1.3 Préparation des colonnes	99
IV.1.3.1 Considérations sur les sélecteurs synthétisés	99
IV.1.3.2 Désactivation de la surface du capillaire	100
IV.1.3.3 Dépôt de la phase stationnaire	101
IV.1.4 Evaluation des colonnes	102
IV.2 UTILISATION DES SELECTEURS EN ELECTROPHORESE CAPILLAIRE	120
IV.2.1 Introduction	120
IV.2.2 Principe des séparations chirales en électrophorèse capillaire	121
IV.2.3 Paramètres influençant la qualité des séparations	122
IV.2.3.1 Influence de la nature des cyclodextrines	122
IV.2.3.2 Influence de la concentration du sélecteur	122
IV.2.3.3 Influence des additifs organiques, de la nature de la solution tampon et de la température du capillaire.	123
IV.2.4 Test des sélecteurs	124

V CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES **131**

V.1 RESUME DU TRAVAIL ET CONCLUSIONS	131
V.2 PERSPECTIVES	136

VI PARTIE EXPERIMENTALE **138**

VI.1 TECHNIQUES EXPERIMENTALES	138
VI.1.1 Verrerie et produits	138
VI.1.2 Chromatographies sur couche mince	139
VI.1.3 Chromatographies sur colonnes	139
VI.1.4 Chromatographies rotatives	139
VI.1.5 Spectroscopie infrarouge	139
VI.1.6 Spectroscopie par résonance magnétique nucléaire	140
VI.1.7 Spectrométrie de masse	140
VI.1.7.1 Mode DCI	140

VI.1.7.2 Mode ESI	140
VI.1.7.3 Mode MALDI	140
VI.1.8 Points de fusion	140
VI.1.9 Calorimétrie à balayage différentiel	140
VI.1.10 Chromatographie gazeuse	141
VI.1.11 Electrophorèse capillaire	141
VI.2 SYNTHÈSES	142
VI.2.1 Précurseurs d'éthers couronne	142
VI.2.2 Ethers couronne	157
VI.2.3 Cyclodextrines monohydroxylées	166
VI.2.4 Cyclodextrines peralkylées	169
VI.2.5 Cyclodextrines pontées	170

VII BIBLIOGRAPHIE **183**

VIII ANNEXE **194**

VIII.1 LISTE DES PRODUITS SYNTHÉTISÉS	194
VIII.1.1 Précurseurs d'éthers couronne	195
VIII.1.2 Ethers couronne	196
VIII.1.3 Dérivés de cyclodextrines méthylées	197
VIII.1.4 Dérivés de cyclodextrines éthylées	198

I INTRODUCTION

I.1 GENERALITES

La détermination univoque des compositions énantiomériques et des configurations absolues se révèle être une tâche d'importance primordiale pour les chimistes et les biochimistes lors de la synthèse, la caractérisation et l'utilisation de produits optiquement actifs. Dans de nombreux cas, les interactions spécifiques entre les récepteurs des systèmes vivants et les substrats considérés sont intimement liées à la chiralité de ceux-ci. Des études biologiques démontrent qu'il peut y avoir des différences significatives dans les actions, les vitesses d'adsorption, de distribution, de métabolisme et d'excrétion entre les énantiomères d'une même substance [1,2]. La tendance consistant à développer les principes actifs de médicaments, pesticides, fongicides, herbicides, phéromones, parfums, arômes, etc. sous forme optiquement pure est actuellement accentuée par la pression des autorités chargées du contrôle et des autorisations de commercialisation.

La difficulté inhérente à la détermination d'excès énantiomériques est due au fait que les isomères montrent des propriétés identiques (à l'exception de la rotation optique) dans un environnement achiral. L'induction de la chiralité ou la résolution de mélanges racémiques requiert la présence d'un environnement chiral. Ainsi, des catalyseurs, auxiliaires ou sélecteurs chiraux se révèlent nécessaires lors de synthèses ou d'isolements de composés optiquement actifs. La formation des espèces diastéréoisomériques correspondantes implique une différence énergétique entre celles-ci, ce qui permet leur discrimination.

Ces diastéréoisomères peuvent être formés de façon covalente et leur séparation consécutive effectuée en tirant bénéfice de leurs propriétés chimiques ou physiques différentes par cristallisation, chromatographie, distillation, etc. La substance énantiomériquement pure est ensuite isolée après libération de l'auxiliaire chiral utilisé. Les séparations énantiomériques indirectes sont d'un usage fréquent, particulièrement à grande échelle, bien que la nature, la disponibilité, le coût ou la pureté optique des agents de dérivation soient quelquefois les facteurs limitants de cette stratégie.

Les méthodes de séparation énantiomériques qualifiées de "directes" sont généralement basées sur la formation de paires moléculaires diastéréoisomériques temporaires. Des interactions de type électrostatique, liaison hydrogène, *van der Waals*, π - π , dipôle-dipôle et des phénomènes d'inclusion contribuent aux processus de reconnaissance chiraux. Ces méthodes de séparation permettent donc l'accès aux composés énantiomériquement purs en évitant l'étape, parfois laborieuse, d'élimination de l'auxiliaire de séparation. La résolution directe peut s'effectuer par interaction entre le mélange énantiomérique et un sélecteur chiral, incorporé dans une phase stationnaire ou additionné dans une phase mobile.

La chromatographie en phase gazeuse (GC), l'électrophorèse capillaire (CE), l'électrochromatographie capillaire (CEC), la chromatographie liquide haute performance (HPLC), la chromatographie fluide supercritique (SFC) et la chromatographie sur couche mince (CCM) sont les techniques chromatographiques analytiques actuellement les plus employées pour la résolution d'énantiomères.

L'efficacité, la sensibilité, la vitesse d'analyse élevée et la diversité des méthodes de détection font de la chromatographie en phase gazeuse une méthode de choix pour l'analyse chirale. Toutefois, la volatilité et la stabilité thermique des échantillons sont des conditions inhérentes à cette technique qui limitent son emploi universel.

De ce fait, l'électrophorèse capillaire et la chromatographie liquide haute performance représentent des méthodes complémentaires efficaces, applicables également aux molécules peu volatiles et de stabilité thermique limitée. Les faibles solubilités de certains sélecteurs et/ou solutés dans les phases mobiles requises par ces techniques constituent un de leurs désavantages majeur.

La synthèse et la découverte des propriétés complexantes des premiers éthers couronne par *Pedersen* [3] sont à l'origine du développement de la chimie macromoléculaire. L'intérêt de tels macrocycles provient du fait que ces composés se révèlent sélectifs lors de la complexation avec une grande variété de substrats neutres ou ioniques. La modification des paramètres structurels des éthers couronne, comme la taille de la cavité, le nombre d'atomes d'oxygène, la longueur des chaînes aliphatiques les reliant ou encore la nature des substituants

sur le cycle, ont été reportées [4-8]. La sélectivité des complexations s'est révélée dépendante des paramètres sus-mentionnés ainsi que des interactions chimiques propres au couple sélecteur/soluté. Dès lors, l'expansion de ce domaine de recherche n'a cessé de croître. La multiplication des travaux relatifs à la synthèse de nouveaux macrocycles en témoigne [4]. Parmi les nombreuses applications de ces composés, on peut citer l'extraction ou la détection sélective de ions (métalliques, inorganiques ou organiques) en solution, la catalyse de réactions, la simulation de processus biologiques ou leur utilisation comme sélecteurs dans des processus chromatographiques. Leurs propriétés complexantes prononcées et le fort caractère nucléophile de la cavité se sont révélés particulièrement intéressantes lors de l'analyse de composés polaires ou d'isomères positionnels de composés aromatiques, aussi bien en chromatographie gazeuse que liquide.

Parmi les différents types de phases chirales actuellement utilisées en chromatographie chirale, les cyclodextrines et leur dérivés occupent une place prépondérante et permettent la séparation d'un nombre relativement important de mélanges d'énantiomères. La grande modularité de leurs propriétés physiques (polarité, solubilité, température de fusion, stabilité chimique,...) permet d'utiliser leurs chiralités intrinsèques dans de nombreuses techniques chromatographiques.

A ce jour, il n'existe pas de sélecteur chiral universel permettant l'analyse de tous les isomères connus. La synthèse de nouveaux sélecteurs résultant de l'association covalente d'une ou plusieurs cyclodextrines avec des polyéthers cycliques ou linéaires doit permettre d'une part d'étendre le spectre des séparations chromatographiques, et d'autre part d'apporter d'éventuels éclaircissements concernant les mécanismes de ces résolutions. Ce dernier point est de nature à permettre d'exploiter au mieux les pouvoirs séparateurs des sélecteurs existants et à venir.

I.2 BUT DU TRAVAIL

Le présent travail a pour objectif de synthétiser, puis d'évaluer la sélectivité chromatographique de nouveaux oligomères de cyclodextrines.

Actuellement, la quasi-totalité des sélecteurs chiraux développés sont constitués d'une unique entité cyclodextrine, dont la substitution varie selon les besoins. Nous nous sommes proposés de réaliser des composés macromoléculaires incorporant plusieurs unités oligosaccharides, reliées de façon covalente. Ceci afin d'évaluer, par comparaison avec les monomères analogues, l'effet coopératif pouvant résulter de la proximité de celles-ci.

L'introduction d'un pont pouvant contribuer lui-même à la sélectivité est envisagée. Les éthers couronne, de par leurs propriétés structurales particulières, montrent des sélectivités intéressantes lorsque utilisés en chromatographie. Leur incorporation dans les composés cibles doit permettre d'apprécier la contribution d'éléments externes aux cyclodextrines sur les mécanismes énantiosélectifs propres à ces sélecteurs.

La partie synthétique de ce travail a comme objectif d'obtenir des cyclodextrines modifiées de haute pureté, le but étant d'avoir à disposition des sélecteurs montrant une grande

reproductibilité. La multiplicité des produits secondaires pouvant être obtenus au cours des différentes synthèses, justifie les soins à prendre lors de la mise au point des conditions réactionnelles et des opérations de purification. La voie de synthèse convergente envisagée est la suivante :

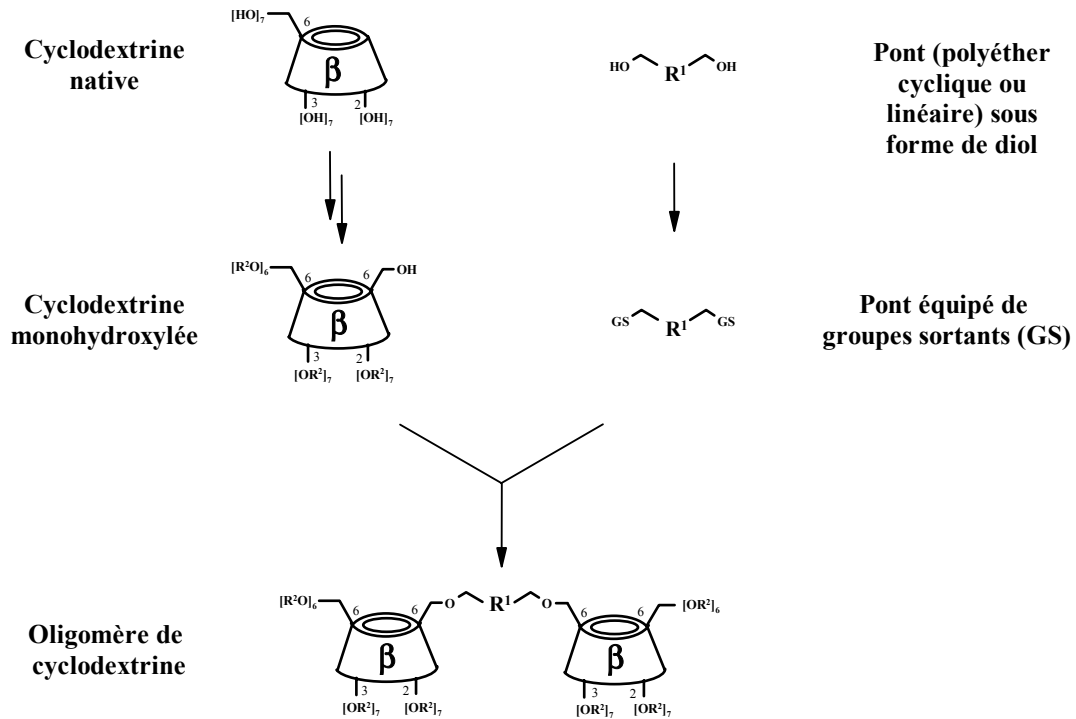


Schéma I-1 : Voie de synthèse envisagée pour l'obtention d'oligomères de cyclodextrines

L'utilisation des composés cibles comme constituants de phases stationnaires pour la GC ou comme additifs à la solution tampon en électrophorèse capillaire, doit permettre de conclure quant aux facteurs (substitution, polarité, solubilité, position de pontage) favorisant, ou au contraire limitant, leur emploi dans le cadre de l'une ou l'autre de ces techniques.

II ASPECTS THEORIQUES

II.1 LES ETHERS COURONNE

II.1.1 Généralités

Originellement, les éthers couronne ont été définis comme des composés monocycliques comprenant des atomes d'oxygène incorporés dans un squelette monocyclique carboné. Suite à l'intérêt considérable suscité par ce type de composés (prix Nobel décerné en 1987 à *Pedersen*, *Lehn* et *Cram* pour leur travaux innovateurs dans ce domaine) et à la grande diversité des dérivés synthétisés (cf. Figure II-2), cette définition a été quelque peu élargie et englobe également les macrocycles comprenant des hétéroatomes tels que l'azote ou le soufre.

La forme de couronnes de ces composés construits sur la base d'unités 1,2-éthanediol sont à l'origine de leur appellation. Selon les règles de nomenclature énoncées par *Pedersen*, le nom contient l'information sur la nature des substituants, le nombre total d'atomes composant le

macrocycle, le terme "couronne" et une référence au nombre d'oxygènes incorporés dans ce même macrocycle. Ainsi, le composé illustré ci-dessous est le dibenzéno-18-couronne-6 (ou DB18C6 sous forme abrégée).

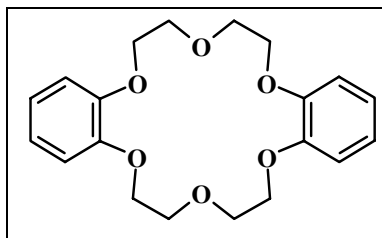


Figure II-1 : Ether dibenzéno-18-couronne-6 reporté par *Pedersen* [3]

Depuis les premières synthèses reportées par *Pedersen* [3] il y a près d'un quart de siècle, les éthers couronne ont bénéficié d'une attention particulière du fait de leur capacité à former des complexes avec de nombreux substrats, chargés ou non. L'arrangement spatial singulier des atomes donneurs crée un environnement à forte densité électronique au centre du macrocycle, ce qui lui confère un caractère nucléophile. La symétrie moléculaire conjuguée à l'alternance d'atomes d'oxygène hydrophiles et de fragments hydrocarbures lipophiles sur le cycle donne aux éthers couronne une solubilité quasi universelle. Ceci permet donc, entre autres, leur utilisation comme catalyseurs de transfert de phase.

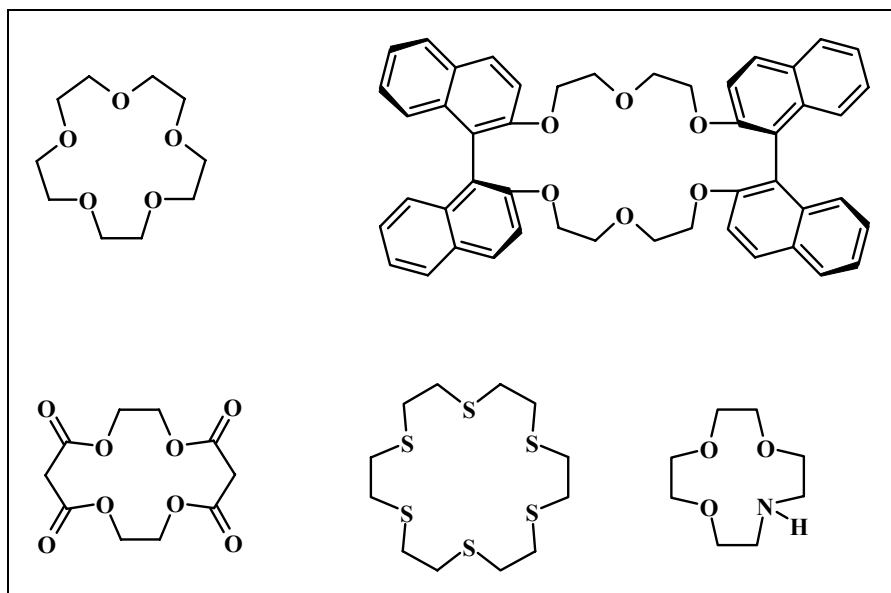


Figure II-2 : Quelques exemples d'éthers couronne

Une propriété intéressante des éthers couronne réside dans le fait que la majeure partie d'entre eux forment des complexes avec les ions métalliques, de stabilité et de sélectivité plus élevées que leurs analogues linéaires acycliques (podants). Le terme "effet macrocyclique" a été introduit pour caractériser cette particularité. Les facteurs principaux contribuant de manière

significative à cet effet sont (a) la pré-organisation favorable du ligand et (b) la diminution des répulsions dipôle-dipôle au centre de la cavité.

- (a) En assumant la pré-organisation du ligand adaptée à un substrat donné, l'étape de complexation ne nécessite alors qu'un ajustement minimal de la conformation du ligand. Ce n'est pas le cas pour l'analogie acyclique, dont l'ajustement conformationnel important est à la fois défavorable en termes d'enthalpie et d'entropie.
- (b) Dans une structure macrocyclique préorganisée, les atomes donneurs sont confinés dans un espace restreint, ce qui implique de fortes interactions dipôle-dipôle énergétiquement défavorables. L'introduction d'une entité déficiente en électrons (un cation par exemple) au sein de la cavité contribue à la réduction de celles-ci.

Des modifications judicieuses du squelette des éthers couronne, du nombre et de la nature des hétéroatomes permettent d'en moduler la sélectivité. Toutefois, si les polyéthers cycliques de petite taille (et donc de rigidité accrue) montrent des sélectivités respectives marquées pour des cations particuliers, le passage à des cavités de tailles supérieures se fait au détriment de la spécificité des complexations. En effet, les éthers couronne de taille plus importante peuvent adopter des conformations différentes en fonction de la présence d'un substrat et de la nature de celui-ci (cf. Figure II-3).

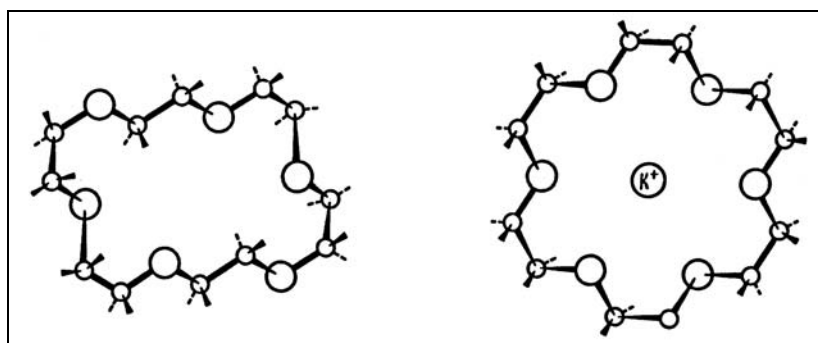


Figure II-3 : Conformations cristallines de l'éther 18-Couronne-6 à l'état libre (à gauche) et en présence d'un ion potassium (à droite) [8]

L'introduction de substituants sur une molécule d'éther couronne peut avoir plusieurs desseins. Les groupes alkyles, et spécialement ceux à longues chaînes, augmentent de manière significative la lipophilicité des macrocycles, permettant ainsi leur solubilisation et l'utilisation de leurs propriétés complexantes dans une gamme de solvants organiques plus large. L'introduction aux abords de la cavité de substituants (éthers, carboxylates,...) capables de former des liaisons de coordinations supplémentaires avec les ions métalliques génèrent ce qu'on appelle des "éthers de lariat". Généralement, les complexes métalliques de ce type de macromolécules montrent une stabilité accrue par rapport à leurs analogues non substitués.

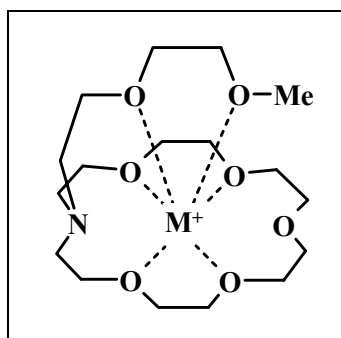


Figure II-4 : Exemple de complexation d'un ion métallique par un éther de lariat

Lehn et ses collaborateurs ont été les premiers à proposer une nouvelle classe de composés bicycliques, les cryptands, dérivés des éthers couronne [9]. La géométrie tridimensionnelle de la cavité et l'augmentation du nombre d'atomes donneurs dans ces macrocycles, induit des constantes de complexation avec des ions métalliques pouvant se révéler supérieures de deux à trois ordres de grandeur par rapport aux analogues monocycliques.

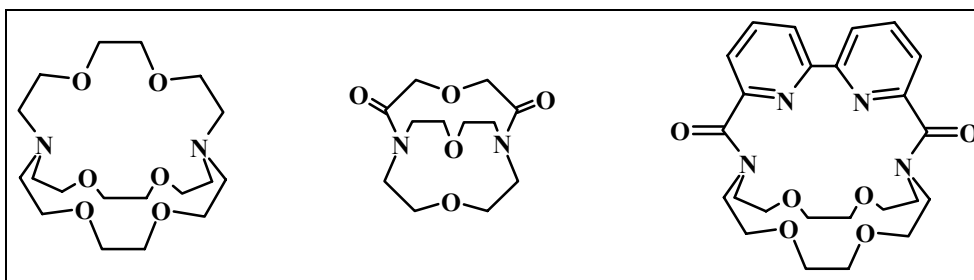


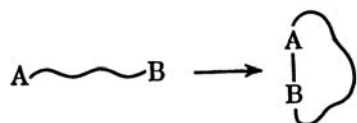
Figure II-5 : Exemples de cryptands

Les éthers couronne montrent également la faculté de former des complexes stables, avec des ions non-métalliques (cations organiques, anions organiques et inorganiques) ou des molécules organiques neutres. Comme les espèces organiques présentent généralement une complexité structurale plus élevée que les cations métalliques, les intensités des interactions ligand-soluté dépendent autant de la taille de la cavité, que de l'environnement chimique des macrocycles. La complexation de molécules neutres par un éther couronne, résulte d'une ou de la combinaison de plusieurs des interactions suivantes : liaison hydrogène, interaction hydrophobe, inclusion moléculaire et éventuellement interaction π - π (si présence de groupes aromatiques sur le ligand).

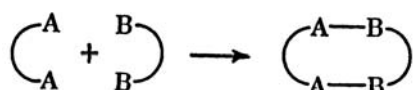
II.1.2 Synthèse des éthers couronne

La formation du cycle est une étape clé dans la synthèse des composés macrocycliques. Deux approches générales sont possibles :

1) Cyclisation d'un précurseur linéaire approprié :



2) Condensation 1 :1 de deux fragments distincts :



Bien que les deux approches soient reportées, la seconde, plus simple, s'avère être la plus courante [4]. Par ailleurs, les réactions nécessaires à la fermeture du cycle peuvent être réalisées par couplage :

- (a) de deux hétéroatomes
- (b) d'un hétéroatome et d'un atome de carbone
- (c) de deux atomes de carbone

La méthode (a) est d'un usage plutôt restreint. Celle-ci n'est reportée que dans le cas d'éthers couronne disulfides obtenus à partir de précurseurs dithiols [8].

Malgré l'abondance de techniques synthétiques relatives à la formation de squelettes carbonés sophistiqués, (c) ne semble pas être fréquemment mise en oeuvre pour l'obtention de ce type de composés.

Quasiment toutes les synthèses de polyéthers cycliques recourent à la méthode (b). De plus, la très grande majorité des macrocycles synthétisés à ce jour sont les produits de réaction d'un même type, à savoir une substitution nucléophile, où un hétéroatome riche en électrons réagit avec un atome de carbone électrophile.

Deux problèmes majeurs régissent dès lors les synthèses contrôlées de macrocycles. Premièrement, les réactivités relatives des précurseurs doivent être adaptées. Une augmentation de la nucléophilicité du fragment porteur de l'hétéroatome ou de l'électrophilicité du carbone impliqué se révèlent nécessaire. La conversion d'alcools ou de thiols dans leurs alcoolates et thiolates respectivement, ainsi que celles des amines en sels sulfonamides va dans ce sens. Le carbone électrophile est généralement activé par l'introduction en α de groupes halogénures, mésylates, triflates et très souvent tosylates. Toutefois, une trop grande activation ou l'emploi de bases trop fortes peuvent conduire à des réactions d'élimination non désirées. La mise au point des conditions réactionnelles passe donc forcément par une juste balance entre l'électrophilie et la force basique.

Le second problème consiste à limiter au maximum les oligomérisations linéaires qui peuvent concurrencer la formation du cycle. Ce processus ne peut être totalement évité, les réactifs de départ étant dans tous les cas bifonctionnalisés. Toutefois, un certain nombre de méthodes

expérimentales ont été mises au point afin de favoriser la cyclisation aux dépens de la formation d'oligomères. Elles sont brièvement expliquées ci-dessous.

II.1.2.1 La méthode de haute dilution

La synthèse de macrocycles est généralement effectuée à haute dilution. Cette méthode repose sur le fait qu'en milieu fortement dilué, une réaction intramoléculaire induisant la formation d'un macrocycle est préférée à une réaction intermoléculaire générant des polymères. Le processus de cyclisation entre deux précurseurs distincts est rarement synchrone, c'est-à-dire que les deux liaisons nécessaires pour l'obtention d'un cycle ne se forment pas simultanément. On admet plutôt en processus en deux étapes :

- une réaction *intermoléculaire* impliquant une paire de centres réactionnels,
- une réaction *intramoléculaire* entre les deux autres centres.

C'est la raison pour laquelle la méthode dite de "haute dilution" est non seulement applicable pour la fermeture de molécules linéaires bifonctionnelles, mais également pour des cyclisations de type 1 : 1.

En pratique, on ajoute simultanément les solutions des deux réactifs de départ dans un large volume de solvant agité vigoureusement. Lorsque la condensation est intramoléculaire, le précurseur linéaire est additionné lentement dans une solution très diluée de la substance initiant la cyclisation, généralement une base.

II.1.2.2 La méthode du "template"

Les réactions catalysées par un "template" sont invariablement effectuées en présence de cations métalliques. Ces derniers activent les réactifs, en les orientant favorablement les uns par rapport aux autres par complexation. L'effet "template" est employé lors de la synthèse d'éthers couronne de tailles diverses, et peut influencer fortement les rendements. Dans certains cas, l'absence d'un cation approprié dans le milieu réactionnel peut même conduire à la formation exclusive d'oligomères linéaires.

L'exemple ci-dessous illustre l'effet du cation potassium, lors de l'étape de cyclisation du composé 18-couronne-6 :

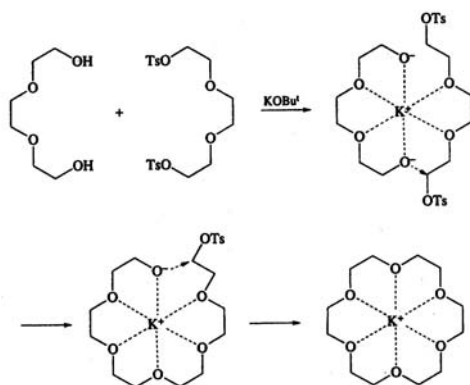


Schéma II-1 : Cyclisation de l'éther 18-couronne-6 catalysée par effet "template" [10]

La méthode souffre toutefois de quelques désavantages. Une synthèse catalysée par effet "template" fournit généralement un complexe constitué du macrocycle et d'un sel du cation métallique en question. L'isolement du ligand sous sa forme pure peut parfois se révéler être une opération difficile. De plus, des variations, même minimales, des structures des réactifs destinés à être cyclisés ont des répercussions sur les sélectivités des éthers couronne correspondants. Il est dès lors souvent difficile de prédire le "template" le plus approprié pour une réaction particulière.

II.1.2.3 La méthode du contrôle de conformation

Un certain nombre de cyclisations peuvent être effectuées dans des solutions concentrées en l'absence d'ions "template" si les conformations respectives des réactifs sont suffisamment rigides pour favoriser nettement une seule des réactions possibles. Ainsi, l'introduction de substituants sur les précurseurs peut parfois limiter la mobilité des centres réactionnels tout en les pré-orientant favorablement. L'effet est encore accru, si les distances entre les deux couples de groupes fonctionnels destinés à être condensés, sont égales. Les synthèses de porphyrines et de phtalocyanines sont basées sur ce principe.

II.1.3 Les éthers couronne en chromatographie

Les propensions à former des complexes, les hautes sélectivités mesurées pour les cations métalliques alcalins et alcalino-terreux, ont permis l'utilisation des éthers couronne dans de nombreux domaines : la catalyse de transfert de phase, la biomimétique ou encore la chimie analytique [4]. C'est certainement dans ce dernier domaine que les applications sont actuellement les plus nombreuses, et les éthers couronne sont fréquemment engagés dans des processus de mesure, d'extraction ou de séparations sélectives de ions. Parallèlement à ces multiples applications dans le domaine de la chimie des cations métalliques, les éthers couronnes se sont révélés être également une nouvelle gamme de sélecteurs efficaces pour des molécules organiques dans diverses techniques chromatographiques.

II.1.3.1 Les éthers couronne en chromatographie gazeuse

Les capacités de recouvrement remarquables et les sélectivités particulières vis-à-vis des composés polaires montrés par les phases stationnaires à base de polyéthers linéaires (polyéthylènes glycols) sont à la base de leur emploi relativement répandu en chromatographie gazeuse. Toutefois, elles souffrent d'une température minimum d'utilisation élevée (60°C) et une faible stabilité chimique (forte propension à l'oxydation). Ces limitations ont stimulé le développement de phases montrant des sélectivités similaires, les inconvénients en moins. Les éthers couronne se sont révélés être une judicieuse alternative. Différentes approches ont été proposées quant à l'utilisation de ce type de composés en chromatographie gazeuse.

Les premiers travaux relatifs à l'incorporation d'éthers couronnes dans des phases stationnaires remontent au milieu des années 80 [11]. Des composés tels que le dibenzo-18-couronne-6 ou le dicyclohexo-24-couronne-8 servent à imprégner des supports inertes (Gaschrom Q, Chromosorb, carbochromes,...) et sont utilisés dans des colonnes remplies, tandis que le 24-couronne-8 est directement appliqué sur les parois de colonnes capillaires (WCOT) [12]. Bien qu'il soit possible d'effectuer d'excellentes séparations chromatographiques de plusieurs classes de composés (alcane, alcools, composés aromatiques), l'utilisation des éthers couronne sous leur forme libre est restreinte par des problèmes d'efficacité, d'adhérence sur les supports et de dégorgeement ("bleeding").

Afin de remédier à ces limitations, *Fine et al.* [13] ont proposé le greffage *in situ* de macrocycles sur des polysiloxanes immobilisés. L'originalité de la technique réside dans le fait que les réactions de copolymérisation sont effectuées à l'intérieur même des capillaires. Cette approche, reprise par *Zeng et al.* [14] conduit à des colonnes possédant une stabilité thermique élevée permettant la résolution de mélanges de polarité étendue. Cependant, le manque de reproductibilité, le mécanisme de réaction incertain et la composition variable des polymères ainsi obtenus, se révèlent être des obstacles à un emploi généralisé de telles phases.

Le greffage préalable des éthers couronne sur les polysiloxanes avant leur mise en colonne s'est révélé être l'alternative la plus efficace. Le recours à des réactions d'hydrosilylation permet d'obtenir des phases de composition univoque de façon reproductible. En 1988, *Rouse et al.* [15] reportent la synthèse d'un polyhydrométhylsiloxane substitué par des unités 18-couronne-6 (cf. Figure II-6) ainsi que l'évaluation des propriétés chromatographiques de ce sélecteur.

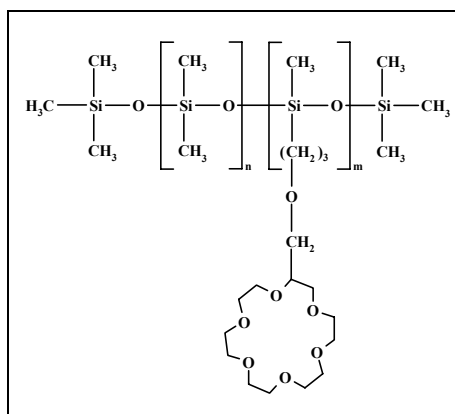


Figure II-6 : Phase stationnaire reportée par *Rouse et al.* [15]

Plusieurs autres groupes ont ensuite appliqué cette même stratégie pour fixer différents macrocycles sur le même type de polymère [16-19]. Quelques exemples des phases reportées sont illustrées ci-dessous :

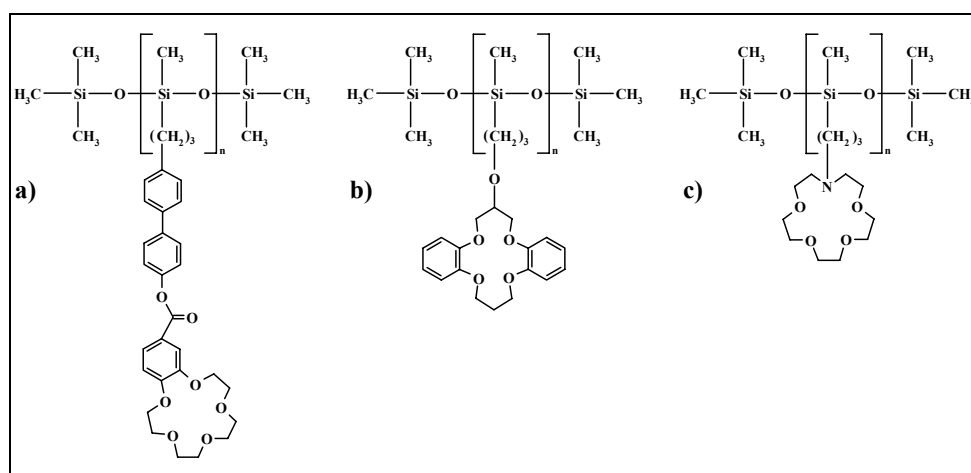


Figure II-7 : Exemples de phases stationnaires comportant des éthers couronnes greffés sur des polysiloxanes

Les phases ainsi obtenues montrent des polarités moyennes (indices de Reynolds entre 200 et 400) et leur viscosité se révèle être adéquate pour une incorporation dans les colonnes capillaires. Les hautes efficacités généralement mesurées en attestent.

La formation de liaisons hydrogène joue un rôle important dans la sélectivité des phases stationnaires comportant des éthers couronnes. Les temps de rétention accrus des composés susceptibles de former de telles liaisons (alcools, amines) en constituent la preuve indirecte.

La nature des hétéroatomes ou des substituants situés au voisinage de la cavité affectent également les sélectivités. La présence de groupements phényles sur les macrocycles, par exemple, augmente la stabilité thermique et confère une certaine polarisabilité aux phases stationnaires, permettant des interactions dipôle-dipôle induit entre le soluté et les sélecteurs. Ceci permet l'excellente résolution d'isomères positionnels de composés aromatiques polaires avec des temps d'analyse relativement réduits.

La structure de la cavité intervient également dans les processus de séparation. Il a été observé que les isomères *para* du nitrophénol ou de la nitroaniline, au contraire des isomères *ortho* et *méta*, sont parfaitement complexés par des éthers dibenzo-24-couronne-8 ou dicyclohexanol-24-couronne-8, comme le confirment leurs temps de rétention accrus. La formation potentielle de complexes "sandwich" de type 2 : 1 (éther-couronne : soluté) sur des structures suffisamment flexibles élargi encore le domaine de sélectivité à des solutés plus volumineux [17].

Enfin, le greffage d'une entité éther couronne chirale sur un polysiloxane a permis à Zhou et al. [19] de résoudre plusieurs mélanges racémiques d'alcools et amines primaires, tout en conservant une excellente sélectivité pour les isomères positionnels de composés aromatiques. Celui-ci conclut que la formation de liaisons hydrogènes et la présence de groupements aromatiques sur les solutés sont des conditions nécessaires pour pouvoir effectuer des séparations chirales avec ce type de sélecteurs.

Une approche sensiblement différente, proposée par Fu [20], consiste à diluer des β -cyclodextrines peréthylées et perméthylées dans des polysiloxanes incorporant des éthers couronne (a) et b) dans Figure II-7). Les phases mixtes ainsi obtenues combinent les

propriétés des deux types de sélecteurs (énantiosélectivité et résolution d'isomères positionnels), sans toutefois révéler d'effet coopératifs positifs entre ceux-ci.

Ce concept est repris par *Zeng* et *Liu* [21] qui reportent la synthèse d'un nouveau sélecteur constitué d'un éther couronne lié de façon covalente à une cyclodextrine perméthylée (cf. Figure II-8). La dissolution de celui-ci dans une matrice polysiloxane (OV 1701) et l'incorporation dans des colonnes capillaires permet, comme précédemment, la séparation d'isomères positionnels de composés aromatiques et d'énantiomères. Toutefois, les mélanges racémiques des solutés polaires (alcools) doivent être dérivés avant injection, indice d'une polarité importante de la phase.

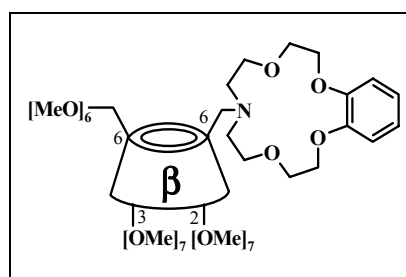


Figure II-8 : Sélecteur chiral reporté par *Zeng* et *Liu* [21]

II.1.3.2 Les éthers couronne en chromatographie liquide

Tout comme en chromatographie gazeuse, les sélecteurs à base de macrocycles permettent la séparation de composés organiques polaires en chromatographie liquide, et plus spécialement ceux susceptibles de former des liaisons hydrogènes. L'utilisation d'éthers couronne en tant que sélecteurs dans les processus chromatographiques liquide (électrophorèse capillaire, HPLC) peut se faire selon deux approches. Soit les éthers couronne sont fixés de façon covalente sur la phase stationnaire, soit ils sont additionnés sous forme libre dans la phase mobile.

Le greffage de telles entités (diazapoly(18C6), polyvinylbenzène-18C6, ...) sur des gels de silice ou des adsorbants de type poly(méthyl-métacrylates) génèrent des phases stationnaires adaptées, entre autres, à la séparation en HPLC d'isomères de composés aromatiques substitués, d'acides nucléiques et de protéines [8]. Une alternative au greffage consiste à appliquer les macrocycles sous la forme de films très fins sur des adsorbants de même type. Toutefois, les colonnes ainsi obtenues ne sont utilisables que pour une gamme limitée de polarité de phase mobile ; l'emploi de solvants lipophiles dans des proportions trop importantes entraînant la solubilisation du sélecteur. Des colonnes HPLC commerciales à base d'éthers couronne chiraux (par exemple Crownpack CR(+)[®]) sont largement utilisées pour la résolution d'acides aminés et de composés pharmaceutiques [22]. Les temps de rétention et les efficacités des séparations peuvent être modulées par adjonction de cations métalliques qui modifient les équilibres de complexation ligand-soluté.

Les macrocycles sont fréquemment utilisés en tant qu'additifs à la phase mobile, aussi bien en électrophorèse capillaire qu'en HPLC. Toutefois, les solubilités limitées de certains de ceux-ci dans les phases aqueuses peuvent parfois être un obstacle pour un tel usage, spécialement en EC. La grande affinité des amines primaires protonées (par ajustement du pH de la solution tampon) avec les éthers de type 18-couronne-6 (18C6 et dicyclohexyl-18C6, cf. Figure II-9) permet d'influencer notablement les mobilités relatives d'isomères incorporant de tels groupes et d'obtenir la séparation d'acides aminés, de peptides, d'amines aromatiques, etc [8].

Le développement d'un macrocycle chiral de taille analogue (l'acide tétracarboxylique-18-couronne-6), reporté par *Lehn* [23], a permis à *Kuhn* [24] d'étendre l'utilisation des éthers couronnes à la résolution de mélanges d'énantiomères en EC. La présence de 4 groupes carboxyliques sur le cycle, en plus d'augmenter la solubilité du sélecteur en phase aqueuse, permet de moduler la charge globale (et ainsi la sélectivité) de celui-ci par contrôle du pH de la solution tampon.

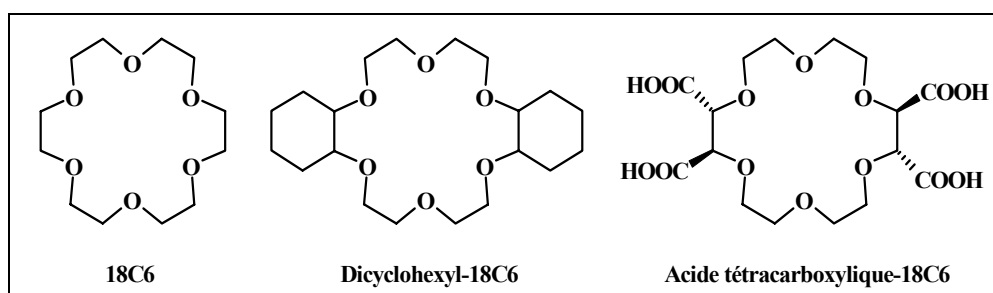


Figure II-9 : Exemples d'éthers couronne utilisés en tant qu'additifs à la phase mobile en EC

Une autre approche intéressante, proposée par *Armstrong* [25], consiste à additionner simultanément un éther couronne achiral (en fait le 18C6) et une cyclodextrine appropriée (native ou dérivée suivant les cas) à la solution tampon. Celui-ci reporte que la présence du macrocycle en solution peut affecter de manière positive (augmentation de la résolution, majeure partie des cas) ou au contraire altérer les séparations d'amines chirales observées avec la cyclodextrine comme unique sélecteur. Il explique ce phénomène par la formation de complexes trimoléculaires (soluté/18C6/cyclodextrine). La partie hydrophile de la molécule ($-NH_3^+$) est en quelque sorte masquée par interaction avec l'éther couronne et l'approche de la partie hydrophobe (contenant le centre chiral) vers la cavité de la cyclodextrine ainsi favorisée. La figure suivante illustre cette hypothèse :

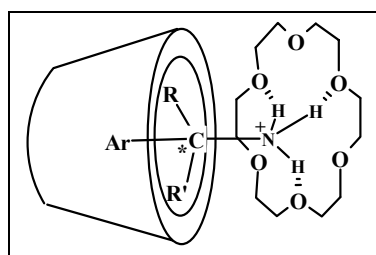


Figure II-10 : Conformation du complexe trimoléculaire proposé par *Armstrong* lors de la séparation d'amine primaires en présence de 18C6 et de cyclodextrines en EC

Ce concept se révèle particulièrement intéressant en ce sens qu'il permet d'imaginer des sélecteurs macromoléculaires constitués d'unités distinctes (comme ici cyclodextrines-éthers couronne) liées de façon covalente, fonctionnant sur le même principe de pré-orientation du soluté avant inclusion.

II.2 LES CYCLODEXTRINES

II.2.1 Généralités

Les cyclodextrines sont des oligosaccharides cycliques constitués d'unités glucopyranoses liées entre elles par des liaisons glycosidiques $\alpha(1-4)$. Elles résultent de la dégradation enzymatique de l'amidon par les cyclodextrines glucosyl transférases (CGTases), telles que *Bacillus macerans* et *Alcaliphilic bacilli*, d'origine bactérienne. Cette réaction génère le détachement d'une partie de l'hélice d'amidon accompagné d'une cyclisation. Les quantités relatives des différentes cyclodextrines ainsi obtenues dépendent non seulement du type d'enzyme utilisé mais également de l'addition de composés organiques dans le milieu réactionnel. Bien que des cyclodextrines contenant jusqu'à 12 unités glucoses aient été isolées, seules les cyclodextrines α (cyclomaltohexaose, 6 unités glucoses), β (cyclomaltoheptaose, 7 unités glucoses) et γ (cyclomaltooctaose, 8 unités glucoses), ont été l'objet d'études extensives et sont commercialement disponibles.

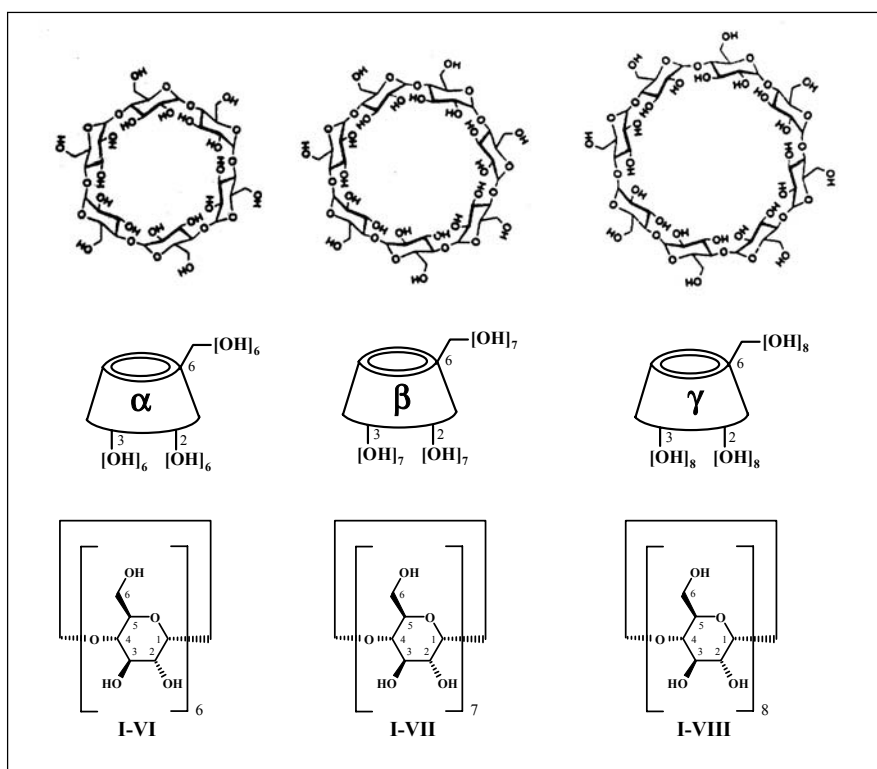


Figure II-11 : Structure chimique et représentations simplifiées des cyclodextrines natives α , β et γ

Chaque unité glucopyranose se trouve dans une conformation chaise rigide. L'arrangement macrocyclique des CD correspond à un tore, qu'elles soient sous forme solide ou en solution. La grande face du tore est occupée exclusivement par des fonctions alcools secondaires (positions 2 et 3), tandis que la petite l'est par des fonctions alcools primaires (position 6).

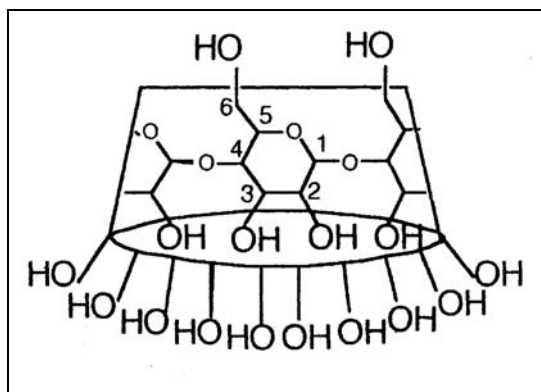


Figure II-12 : Disposition des groupes hydroxyles dans la β -cyclodextrine

Ces groupements OH situés sur les ouvertures sont responsables de l'hydrophilicité des cyclodextrines natives. La forme macrocyclique augmente la rigidité de l'édifice en favorisant la formation de ponts hydrogènes intramoléculaires entre les OH des positions 2 et 3. La rotation des groupements secondaires se trouve ainsi réduite, contrairement à celle des hydroxyles en position 6. Ces derniers restreignent partiellement l'accès à la cavité par cette face dite "primaire".

Du fait de l'absence de groupes hydroxyles à l'intérieur de la cavité, celle-ci est à la fois hydrophobe et apolaire, ce qui favorise la formation de complexes d'inclusion (par interactions hydrophobes). Il a été observé que certaines propriétés (stabilité, solubilité, toxicité, odeur,...) des molécules ainsi complexées peuvent être notablement modifiées, ce qui confère aux cyclodextrines un intérêt particulier dans les domaines pharmaceutiques [26] et analytiques [27,28] par exemple.

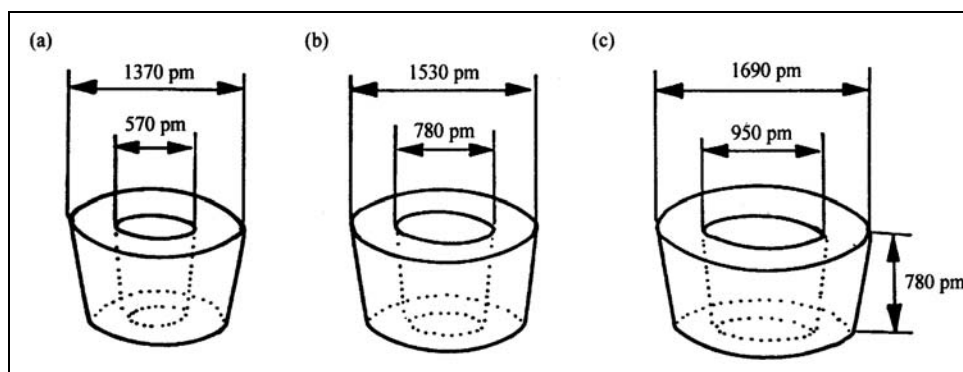


Figure II-13 : Dimensions respectives des cyclodextrines α (a), β (b) et γ (c)

	Cyclodextrines		
	α	β	γ
Nombre d'unités glucoses	6	7	8
Nombre de centres chiraux	30	35	40
Masse moléculaire	972.86	1135.01	1297.15
Volume approximatif de la cavité [nm ³]	174	262	427
pK _a (mesuré par potentiométrie) à 25°C dans H ₂ O	12.332	12.202	12.081
Solubilité dans l'eau [g CD/ 100 ml H ₂ O]	14.5	1.85	23.2
Point de fusion et de décomposition [°C]	551	572	540
Teneur max. en H ₂ O à l'état cristallin [% m/m]	11	14	11

Tableau II-1 : Caractéristiques sélectionnées des cyclodextrines natives

La grande stabilité chimique des cyclodextrines conjuguée à la possibilité de modifications sélectives font d'elles des molécules d'un grand intérêt pour les chimistes de synthèse. Ainsi elles permettent l'accès rapide et peu coûteux à des unités constructives de configuration définie et aux propriétés complexantes fort variées. Comme elles sont non-toxiques, biodégradables et solubles dans l'eau sous leur forme native, elles se prêtent à la solubilisation ou l'encapsulation de divers médicaments, parfums ou arômes [26].

L'homochiralité des cyclodextrines, due à leur constitution à partir uniquement d'unités D-glucoses, élargit considérablement leur champ d'application. Du fait de leur origine biotechnologique, seuls les isomères dextrogyres sont générés, et pas des formes racémiques ou lévogyres. Dans de nombreux cas, l'inclusion de molécules chirales dans la cavité des cyclodextrines se révèle être un processus énantiosélectif, grâce à la différence des constantes de complexation entre les énantiomères et la molécule hôte. Ceci a notamment permis l'utilisation des cyclodextrines comme auxiliaires chiraux en spectroscopie RMN [29], comme catalyseurs asymétriques de nombreux types de réactions [30] ou encore comme sélecteurs chiraux dans des procédés analytiques et/ou préparatifs (GC, HPLC, électrophorèse capillaire).

II.2.2 Synthèse de cyclodextrines modifiées

II.2.2.1 Généralités

Les cyclodextrines, à l'état natif, présentent un intérêt relatif du fait de leur polarité élevée, leur faible solubilité dans les solvants organiques et leur rigidité structurale. La modification contrôlée des hydroxyles en position 2, 3 et 6 a ouvert la voie à une multitude d'applications nouvelles.

Ces oligosaccharides cycliques montrent des propriétés de sucres non réducteurs, à l'image des unités α -D-glucoses qui les composent. Leur squelette ne comportant que des fonctions éthers, ils se révèlent stables dans une large gamme de conditions réactionnelles. Toutefois, un milieu relativement acide conduit à l'hydrolyse des liaisons glycosidiques et à l'ouverture du macrocycle. Cette réactivité particulière peut être mise à profit pour obtenir des sucres

linéaires de longueur et conformations bien définies [31,32]. Cependant, la très grande majorité des modifications chimiques des cyclodextrines sont effectuées sur les groupes alcools. Plus généralement, ceux-ci sont convertis, en fonction des utilisations projetées, dans une ou plusieurs des trois classes suivantes :

- éthers (O-C ou O-Si)
- esters (O-COR, O-SO₂-R)
- déoxy (Halogène, S-, NR₂, époxy)

La consultation de la liste quasi-exhaustive de tous les dérivés de cyclodextrines synthétisés jusqu'en 1996 [28] permet de se faire une bonne idée de l'attrait dont bénéficie ce type de composés.

Les modifications sélectives des cyclodextrines natives sont rendues laborieuses par des facteurs stériques et statistiques résultants du nombre élevé d'hydroxyles renfermés (de 18 à 24). Des dérivés homologues avec des degrés de substitution variables peuvent être obtenus lors des synthèses. Le fait que les hydroxyles présents dans les différentes positions (2, 3, 6) entrent en compétition lors des réactions accroît considérablement le problème. Un nombre important d'isomères positionnels peut être ainsi créé, d'où des opérations de purification laborieuses. Le recours à chromatographie (CCM, HPLC, GC), la RMN haute résolution et la spectrométrie de masse permet d'établir le degré de pureté des échantillons isolés.

Les facteurs principaux régissant la chimie des cyclodextrines sont les différences de nucléophilicité et d'acidité des groupes hydroxyles en fonction de leur position, et la potentielle formation de complexes avec les réactifs. Toute modification de cyclodextrine native se fait au niveau de ces groupes hydroxyles. Comme cette dernière fonction est nucléophile par nature, toute réaction initiale consiste forcément en une attaque nucléophile.

Des trois types d'OH présents dans les cyclodextrines, ceux en position 6 sont les plus basiques (de ce fait également les plus nucléophiles), ceux en 2 les plus acides, et ceux en 3 les moins réactifs. Une régiosélectivité peut donc être induite par un choix judicieux des conditions expérimentales, notamment du réactif. Ainsi, les électrophiles forts, comme le TMSCl, réagiront indistinctement avec tous les hydroxyles. Par contre, le TBDMSCl, moyennement électrophile et fortement encombré, se fixera sélectivement en position 6. Les travaux de *Cramer et al.* [33] et de *Takeo et al.* [34] constituent de bonnes illustrations de cette flexibilité comportementale.

Les hydroxyles en position 2 étant les plus acides ($pK_a \sim 12.2$) seront les premiers déprotonés [30,35-37]. L'alcoxyde ainsi formé sera plus nucléophile que les OH primaires non déprotonés. Cependant, des transferts de protons entre ces deux positions peuvent compliquer sérieusement cette stratégie de synthèse. L'optimisation des conditions réactionnelles (choix du solvant, de la base, de l'électrophile,...) peuvent permettre de conserver cette sélectivité.

L'accès sélectif aux groupements OH secondaires en position 3, les moins réactifs, se fait généralement lorsque les homologues en 2 et en 6 ont été préalablement bloqués [38].

Un autre facteur régissant la chimie des cyclodextrines est leur propension à former des complexes. Quand un réactif électrophile interagit avec la cyclodextrine, son orientation au sein du complexe peut s'avérer être un paramètre décisif pour la détermination du site réactionnel (cf. Chapitre II.2.2.3). En l'absence de ce phénomène (très grande majorité des cas), c'est la nucléophilie relative des groupes hydroxyles qui sera le facteur principal régissant la structure du produit final. Le choix du solvant influence grandement l'énergie de formation de tels complexes. Le chlorure de tosylate, par exemple, réagit avec l' α -cyclodextrine pour donner le produit tosylé en position 6, alors que la même réaction effectuée en milieu aqueux favorise la formation du produit substitué en position 2 [39]. La taille de la cavité joue également un rôle. Ceci peut être expliqué par le fait que l'orientation du complexe est influencé par le degré de pénétration de l'électrophile dans la cavité. Les cyclodextrines α , β et γ pourront générer des produits différemment substitués dans des conditions réactionnelles pourtant identiques. Même les hydroxyles en position 3, d'accès généralement difficile, peuvent être ainsi sélectivement modifiés [40].

Il est donc relativement difficile de généraliser les stratégies, et nombre de publications dans ce domaine relèvent de l'optimisation, au cas par cas, de résultats empiriques. La chimie computationnelle pourrait s'avérer être une alternative efficace au problème.

Une autre stratégie de synthèse, pour éviter la formation de produits avec des substitutions non désirées, est fréquemment utilisée. Elle est basée sur une suite de protections et déprotections successives. Il s'agit dans un premier temps de protéger sélectivement les sites de réaction non désirés. Ces derniers n'étant plus disponibles, le nucléophile est amené à réagir avec les groupements hydroxyles restés libres. Un exemple spécifique et bien connu de ce genre d'approche est la peralkylation de la face secondaire. Une protection préalable des hydroxyles des positions 6 est nécessaire, par exemple par silylation. Les OH en position 2 et 3 sont ensuite amenés à réagir avec des halogénures d'alkyles. Une déprotection de la face primaire fournit ensuite le produit désiré.

L'élaboration de structures macromoléculaires covalentes comportant des unités cyclodextrines pontées, implique inévitablement leur monofonctionalisation à un certain stade du schéma synthétique. L'abondante littérature relative à ce sujet atteste de la nécessité à pouvoir disposer de méthodes hautement sélectives. Les alternatives possibles étant nombreuses et ayant été récemment passées en revue [28,41,42], nous nous sommes attachés à décrire les plus couramment utilisées. Elles sont regroupées ci-après par la position sur laquelle a lieu la fonctionalisation unique.

II.2.2.2 Monosubstitution en position 6

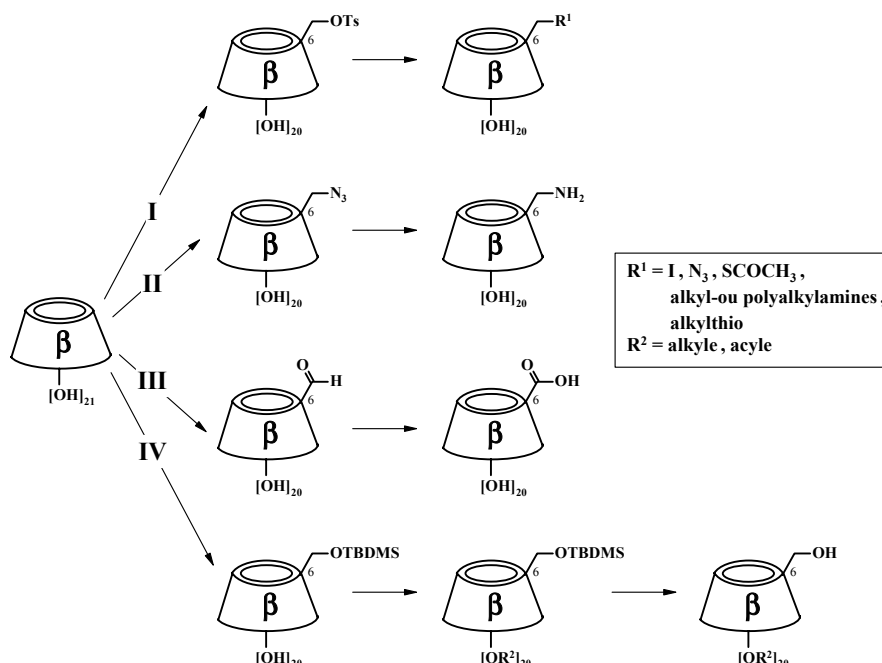


Schéma II-2 : Méthodes générales pour la monosubstitution de β -cyclodextrines en position 6

La méthode la plus utilisée pour une mono-modification de cyclodextrine consiste à introduire un tosylate sur un unique groupement hydroxyle primaire (I dans Schéma II-2). Ce composé se révèle être un intermédiaire-clé pour l'accès à de très nombreux oligosaccharides analogues monosubstitués.

La tosylation de cyclodextrines est un processus non-sélectif et produit habituellement un mélange d'oligosaccharides tosylés sur les sites primaires et secondaires ainsi que des dérivés di- et tritosylés. Cette opération requiert généralement des opérations de purification fastidieuses. Le rendement final en produit désiré est souvent limité à cause de réactions d'échange avec les ions chlorure ou d'élimination (formation d'alcènes ou de composés 3,6-anhydro). Toutefois, l'utilisation de pyridine comme solvant, au contraire du DMF par exemple, permet de diriger plus spécifiquement la réaction sur les hydroxyles en position 6. Ceci est dû à la formation d'un complexe pyridinium au sein de la cavité, qui oriente favorablement le réactif électrophile. Malgré les inconvénients relatifs à leur obtention, les monotosylates ont été largement utilisés [28] et de nombreuses améliorations des conditions réactionnelles ont été proposées. La méthode de choix [43] consiste à faire réagir la cyclodextrine native et le l'anhydride *p*-toluènesulfonique en milieu aqueux alcalin. Le rendement est de 61% après recristallisation.

Le sulfonate ainsi obtenu peut être aisément substitué par des nucléophile appropriés pour accéder aux monoiodo- [44], monoazido-, monothio- et monoamino-cyclodextrines correspondantes (II dans Schéma II-2).

Une autre approche consiste à obtenir des monoazides par des réactions de type *Vilsmeier-Hack* (II dans Schéma II-2). Celles-ci sont réalisées par chauffage de cyclodextrines natives et d'azide de sodium contenant des triphénylphosphines dans du DMF [45]. Une réduction à l'aide de triphénylphosphine en présence de NH_3 aqueux permet d'obtenir les monoamines correspondantes [45]. Ces dernières ouvrent la voie pour l'introduction de nombreuses entités macromoléculaires dans cette position.

Les dérivés monoaldéhydiques peuvent être synthétisés directement en faisant réagir les cyclodextrines natives avec le periodinane de *Dess-Martin* (III dans Schéma II-2) dans un rendement de 85-100% [46]. Leur oxydation consécutive conduit aux acides carboxyliques correspondants [47].

Les éthers alkylés de cyclodextrines ne peuvent pas être obtenus directement à partir des monotosylates parce que dans ce cas, les nucléophiles formés (les ions alcoxydes) agissent comme bases fortes et déprotonnent les hydroxyles en position 3 pour conduire à la formation de 3,6-anhydrocyclodextrines [48].

Le recours au TBDMSCl dans des conditions réactionnelles bien définies (DMF/imidazole), permet d'obtenir préférentiellement le composé monosilylé en position 6 [49] (IV dans Schéma II-2). Les alkylations ou acylations subséquentes de tous les groupes hydroxyles restés libres, suivi de l'hydrolyse de la liaison du groupe protecteur donnent, après purification sur colonne de silice, des composés ne comportant qu'un seul groupement OH sur la face primaire. Ce dernier peut alors être transformé en alcoxyde ou en un sulfonate selon le but poursuivi.

II.2.2.3 Monosubstitution en position 2

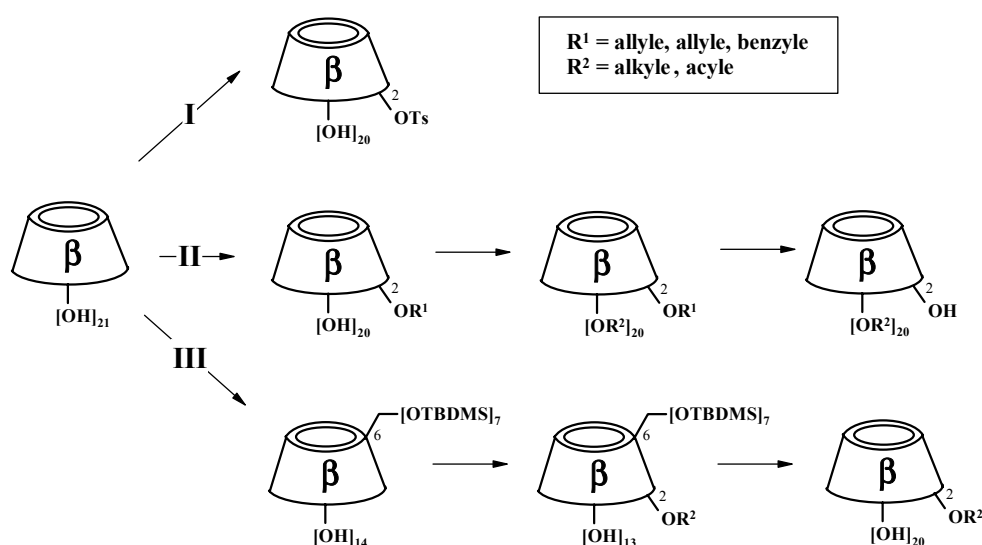


Schéma II-3 : Méthodes générales pour la monosubstitution de β -cyclodextrines en position 2

Les mono-2-tosyl-cyclodextrines sont des intermédiaires souvent utilisés. Elles sont généralement obtenues par réaction de la CD native avec le *para*-toluène-sulfonylchlorure en milieu aqueux [50] ou dans le DMF [51] en présence de bases fortes (I dans Schéma II-3). Les différents isomères positionnels formés sont séparés par chromatographie. Une synthèse sélective de la mono-2-tosyl- β -cyclodextrine a été proposée par *Breslow et al.* [52]. Elle repose sur la formation d'un complexe entre le réactif sulfoné et la cyclodextrine (cf. Figure II-14). La réaction se déroule en milieu H₂O/DMF tamponné à pH 10.

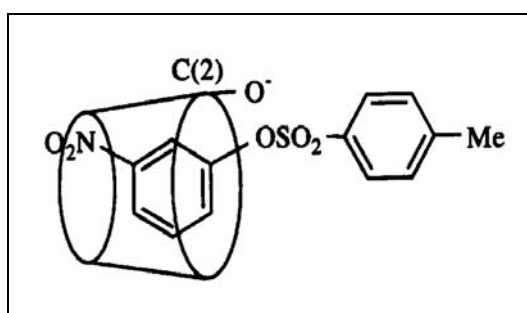


Figure II-14 : Inclusion du *m*-nitrophényl tosylate au sein de la cavité de la β -cyclodextrine native

Une alternative à cette méthode a été mise au point par *Murakami et al.* [53]. Elle résulte de la réaction entre des diols vicinaux et le dibutyloxyde d'étain, qui par activation du carbone situé en position 2, permet l'introduction sélective du tosylate dans cette position.

Les différences de pK_a entre les groupes hydroxyles peuvent être mises à profit pour réaliser la monoalkylation sélective en position 2. Les dérivés mono-2-méthyle, -éthyle, -allyle, -propyle [54] ou encore -benzyle [38] ont été préparés par ce biais à partir des cyclodextrines natives. Un défaut de base forte en milieu aqueux ou dans le DMSO se révèlent être des conditions appropriées (II dans Schéma II-3). Les dérivés monoallyle et monobenzyle peuvent être mis à profit pour l'obtention de cyclodextrines monohydroxylées. Pour ce faire, on procède à leur peralkylation ou peracylation, puis déprotège par hydrogénation catalytique [38] ou traitement avec HgCl₂ (cf. Chapitre III.2.2).

Enfin, une stratégie de synthèse indirecte, consistant à protéger préalablement les hydroxyles primaires, est couramment employée [40,55]. La complète silylation de la petite face au moyen de TBDMS, par exemple, permet de modifier spécifiquement les OH secondaires en 2 et ainsi de favoriser la monosubstitution par la mise au point de conditions réactionnelles adéquates (III dans Schéma II-3). L'hydrolyse subséquente du groupe protecteur silylé fournit la cyclodextrine désirée.

II.2.2.4 Monosubstitution en position 3

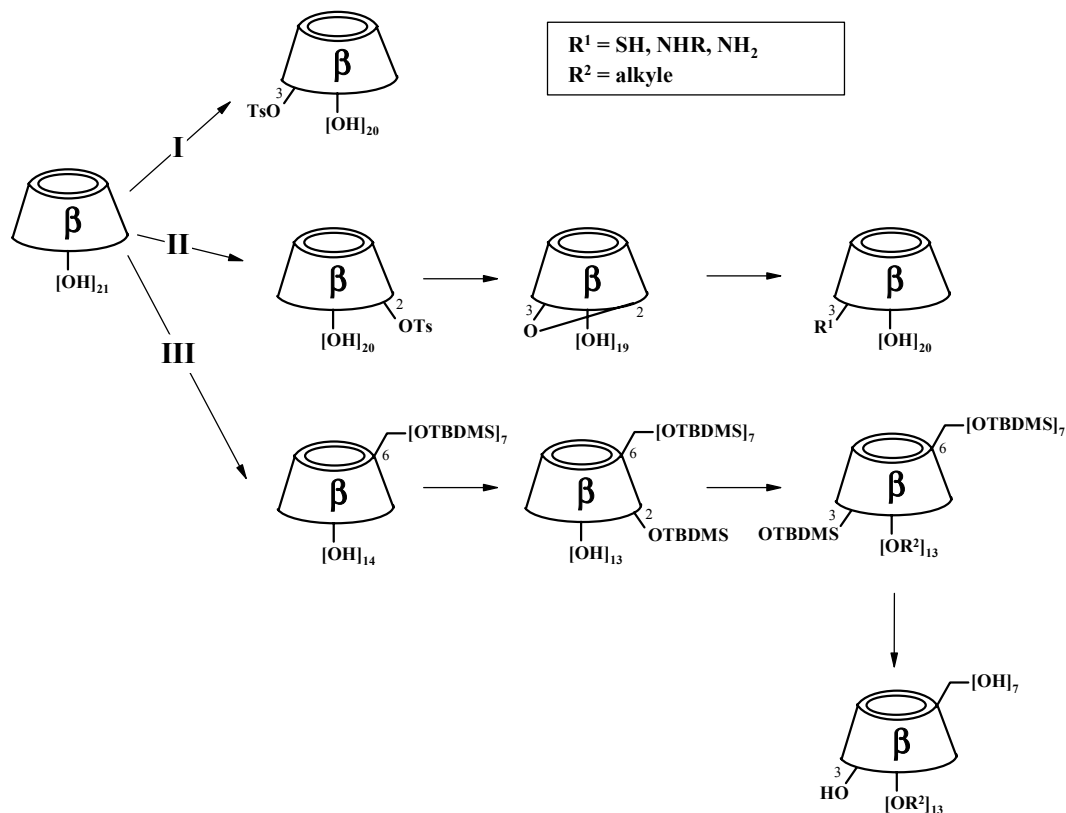


Schéma II-4 : Méthodes générales pour la monosubstitution de β -cyclodextrines en position 3

L'existence de ponts hydrogène entre les hydroxyles en 3 et les oxygènes en 2 rendent difficile l'accès direct à la position 3 des cyclodextrines. Les mono-3-sulfonates peuvent être obtenus en faisant réagir les cyclodextrines natives avec le chlorure de tosylate (I dans Schéma II-4). Il en résulte un mélange de différents isomères positionnels (2, 3, 6) que l'on sépare par chromatographie [39,50]. Deux réactifs spécifiques, le 3-nitrobenzènesulfonyle [56] et le chlorure de β -naphtalènesulfonyle [57] permettent d'obtenir des mono-3-sulfonates avec des rendements meilleurs. La formation de complexes orientés favorablement est à la base de cette sélectivité.

La majeure partie des modifications sélectives en position 3 sont effectuées par réaction d'un nucléophile sur les *manno*-mono-2,3-époxy-cyclodextrines (II dans Schéma II-4). Les intermédiaires-clé pour l'obtention de celles-ci sont généralement les mono-2-sulfonates (cf. chapitre II.2.2.3). Ils sont convertis par la suite en époxydes par élimination en milieu basique [58]. L'ouverture de ces cycles tendus par les nucléophiles appropriés, conduisent à une monosubstitution en position 3. Il est important de noter que l'unité glucopyranose sur laquelle a lieu la réaction subit une inversion de configuration au niveau des carbones situés en 2 et 3 [59,60]. Des dérivés mono-amino-3-cyclodextrines [50] ou mono-alkyl-amino-3-cyclodextrines [60] peuvent être ainsi préparés. La réaction de ions thiolates [59] sur les

mêmes *manno*-mono-2,3-epoxycyclodextrines permet de disposer de monothio-3-cyclodextrines.

Une stratégie, nécessitant plusieurs étapes, mais très élégante est proposée par *Myles* [55] (III dans Schéma II-4). La per-6-O-TBDMS- β -CD est convertie en mono-2-O-TBDMS-per-6-TBDMS- β -CD par réaction, dans la pyridine, avec un léger excès de chlorure de *tert*-butyldiméthylsilyl. La méthylation consécutive des hydroxyles libres dans des conditions fortement basiques (CH_3I , NaH, THF) induit conjointement la migration [61] de l'unique groupement silyle de la position 2 à la 3. L'hydrolyse de tous les sites silylés permet de disposer d'une cyclodextrine ne comportant qu'un seul OH secondaire, de réactivité nettement différente des primaires.

II.2.3 Synthèse de cyclodextrines pontées

Les monosubstitutions régiospécifiques décrites ci-dessus ouvrent des voies d'accès vers de nouveaux composés macromoléculaires dans lesquels des unités cyclodextrines sont liées entre elles de façon covalente. De nombreux di-, tri- et même tétramères ont été synthétisés et caractérisés au cours de ces 20 dernières années. Ces oligomères ont été utilisés comme modèles enzymatiques pour des processus biochimiques, agents de solubilisation pour des principes actifs, ou encore comme récepteurs moléculaires. L'étude de leurs propriétés complexantes et la comparaison avec celles mesurées pour les analogues monomériques indiquent que les constantes de complexation avec des substrats particuliers sont fortement accrues par la proximité de deux cyclodextrines ou plus. Selon la littérature, certains dimères montrent des sélectivités et des efficacités catalytiques d'ordre supérieur [50,62].

L'inventaire systématique des composés de ce type dépasse le cadre ce travail, nous nous contenterons de présenter seulement quelques voies d'accès vers des oligomères de cyclodextrines pontées par des espaceurs de différente nature. Les stratégies synthétiques présentées sont à mettre en relation directe avec les substitutions régiospécifiques exposées dans le chapitre précédent.

Pour les cyclodextrines pontées par la face primaire, l'activation préalable d'un seul groupement hydroxyle apparaît généralement dans les schémas rétrosynthétiques proposés. Les cyclodextrines monotosylées en 6, de par leur facilité d'obtention, sont les intermédiaires les plus souvent employés. Par exemple, *Woggon* et *al.* [44], lors de la mise au point d'un récepteur à forte constante de complexation pour le β,β -carotène, recourent à la mono-6-tosyl- β -cyclodextrine convertie ensuite en mono-6-iodo. Le dimère, une porphyrine substituée par deux β -cyclodextrines, est obtenu par condensation entre le dérivé monoiodé et les groupements phénoliques de l'unité centrale, en présence de Cs_2CO_3 dans le DMF (cf. Schéma II-5).

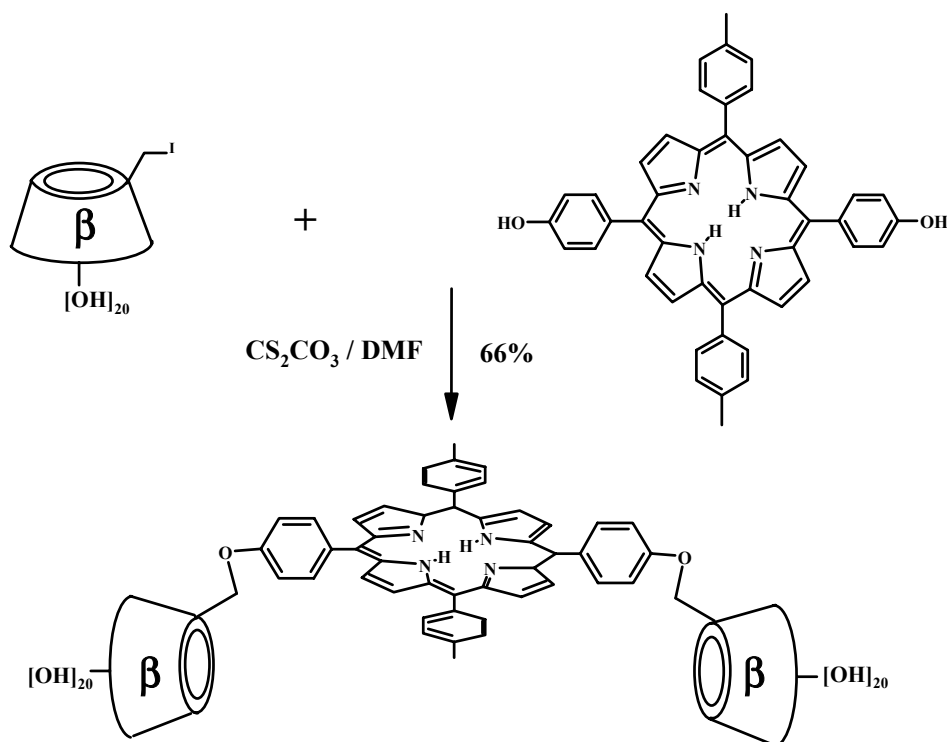


Schéma II-5 : Synthèse d'un dimère de β -cyclodextrine avec unité centrale de type porphyrine [44]

Une voie de synthèse faisant intervenir des intermédiaires identiques a permis à *Welch* [63] de greffer deux β -cyclodextrines sur le 2,6-naphtalène-dithiol au moyen de NH_4HCO_3 dans le DMF (cf. Schéma II-6).

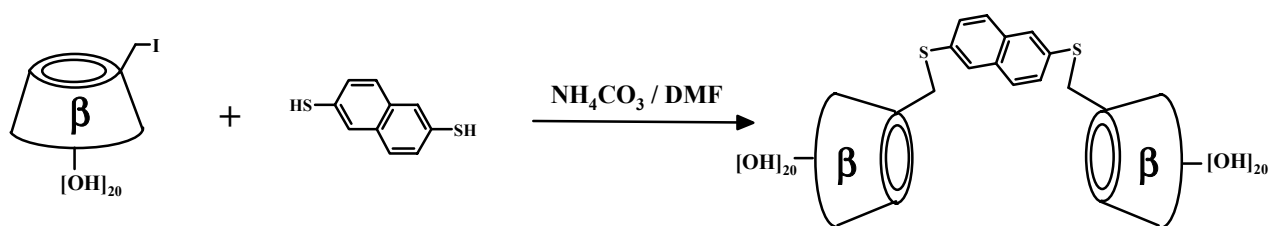


Schéma II-6 : Synthèse de dimère reportée par *Welch* [63]^{a)}

Des dérivés 6-monoaldéhydiques ont été utilisés comme précurseurs pour la synthèse d'un récepteur mixte comportant deux β -cyclodextrines et une unité calixarène [64] (cf. Schéma II-7). Il sert à la complexation d'indicateurs fluorescents.

^{a)} rendement non reporté

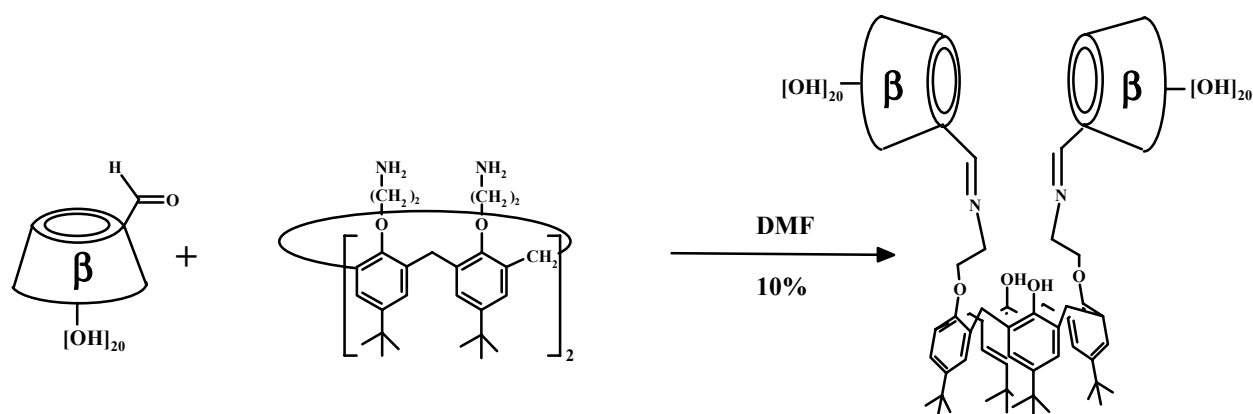


Schéma II-7 : Synthèse d'un récepteur mixte cyclodextrine-calixarène proposée par *Inoue* [64]

La littérature ne comporte que de rares exemples de synthèses de composés trimères [65,66]. *Breslow* et son groupe, auteurs de nombreuses publications relatives à la synthèse et à l'étude des propriétés complexantes d'oligomères à base de cyclodextrines [62,64,67-69] ont récemment présenté l'obtention de plusieurs trimères avec des rendements élevés [65]. Celui présenté dans la figure ci-dessous est obtenu par réaction dans le DMF d'un triester de l'acide trimésique et de la mono-6-amino-β-cyclodextrine avec un rendement de 80% (cf. Schéma II-8).

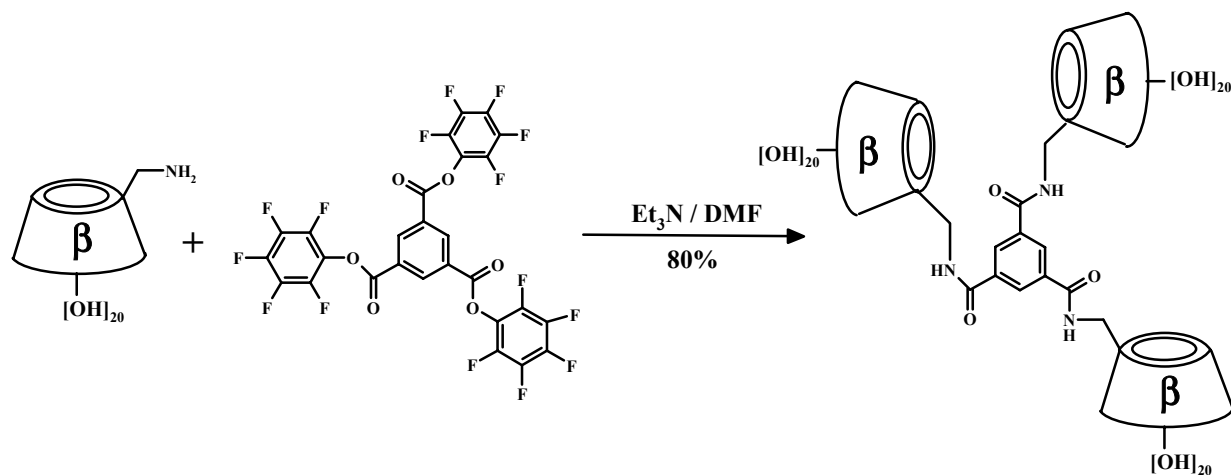


Schéma II-8 : Synthèse de trimère reporté par *Breslow* [65]

La synthèse de cyclodextrines pontées en position 2 est généralement basée sur les différences de pK_a des hydroxyles en 2, 3 et 6. Cette particularité permet d'accéder à des dimères sans recourir aux méthodes précédemment évoquées (cf. Chapitres II.2.2.2, II.2.2.3 et II.2.2.4). Ainsi, plusieurs dimères [69,70] ont été obtenus directement par réaction, dans le DMSO anhydre, de cyclodextrines natives avec des espaceurs dihalogénés, ce en présence d'un défaut de base forte (NaOH ou NaH). Toutefois, les rendements produits sont relativement faibles (10% pour **A**, 5% pour **B** et **C**, dans Figure II-15).

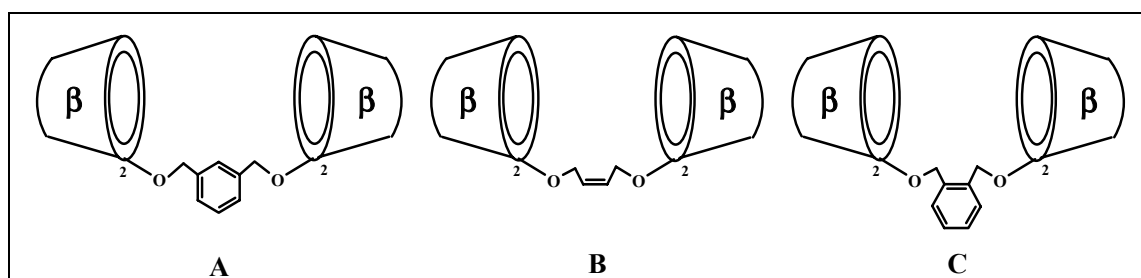


Figure II-15 : Cyclodextrines pontées par la position 2 décrites par *Ishimaru* (A) [70] et *Breslow* (B et C) [69]

Malgré les difficultés généralement rencontrées lors des modifications chimiques impliquant les hydroxyles en 3, de nombreux dimères pontés par l'intermédiaire de cette même position sont reportés dans la littérature [28,58,62,67-69,71-73]. L'ouverture relativement aisée des manno-2,3-époxydes par des entités dithiolates, décrite précédemment sous le point II.2.2.4, est généralement à la base des schémas synthétiques suivis par les différents auteurs. Toutefois, il est important de préciser que l'une des sous-unités glucopyranose subit un changement de configuration, causant ainsi non seulement une déformation de la cavité, mais également une inversion de deux centres chiraux. Ceci peut avoir une influence sur la sélectivité énantiomérique intrinsèque de tels dimères.

A titre d'illustration, est reporté dans la Schéma II-9, la synthèse réalisée par *Lawrence et al.* [58].

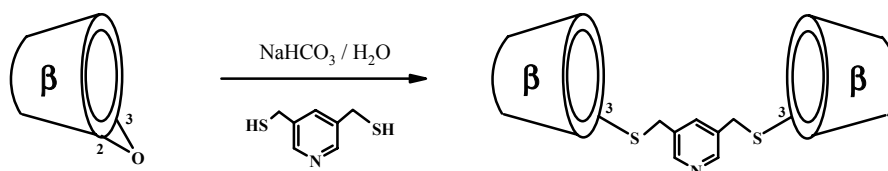


Schéma II-9 : Synthèse d'un dimère par ouverture d'une manno-2,3- β -cyclodextrine [58]

La très grande majorité des oligomères recensés dans la littérature ne comportent que des cyclodextrines perhydroxylées, ce qui leur confèrent des polarités et des températures de fusion très élevées. Ces propriétés peuvent s'avérer être un obstacle à leur utilisation dans certaines applications, comme la chromatographie en phase gazeuse, la complexation ou la catalyse en milieux non-aqueux. Les rares dimères alkylés ou silylés cités dans la littérature [74-77] sont obtenus par des synthèses convergentes à partir de cyclodextrines modifiées ne comportant qu'un seul OH libre. Le greffage sur les unités centrales s'obtient par substitution nucléophile (cf. Schéma II-10 et Schéma II-11).

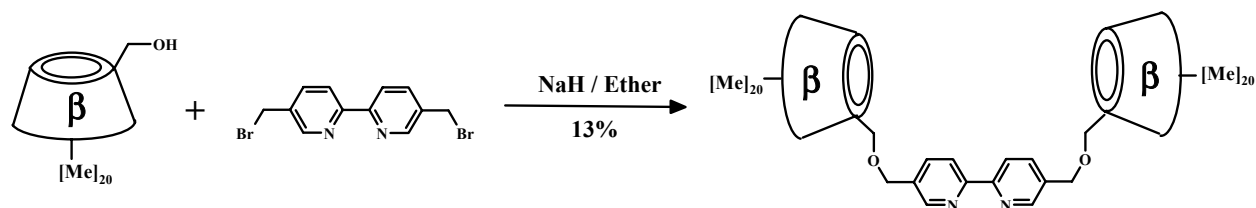


Schéma II-10 : Synthèse de dimère comportant des cyclodextrines méthylées [74,75]

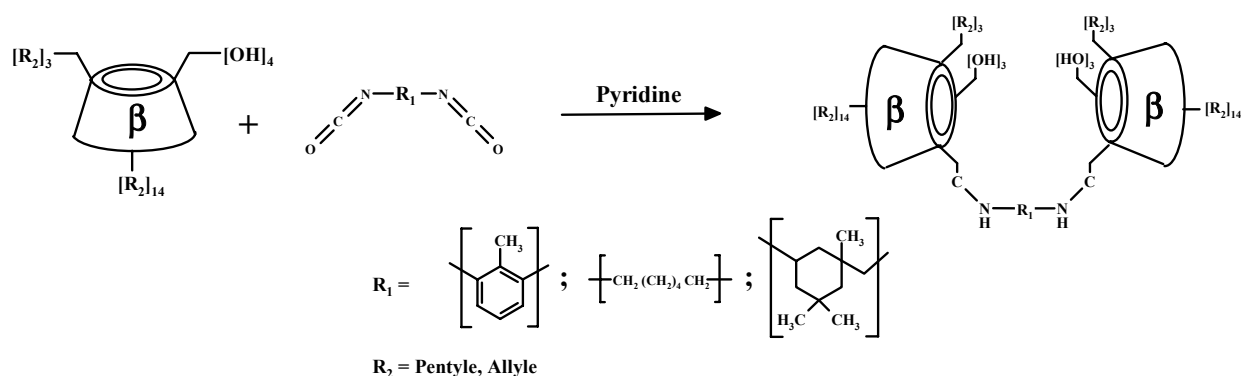


Schéma II-11 : Synthèse de dimères comportant des cyclodextrines pentylées et allylées [76]

Une alternative consistant à dimériser par métathèse des dérivés oléfiniques de cyclodextrines a été proposée par *Stoddart* [78]. Cette stratégie (cf. Schéma II-12) présente un intérêt particulier puisque permettant notamment d'accéder à des dimères pontés en 3 sans inversion de configuration comme générée par l'ouverture des 2,3-manno-époxydes (cf. Chapitre II.2.2.4).

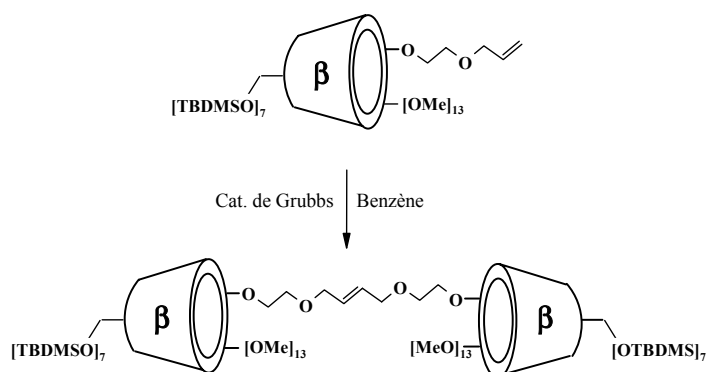


Schéma II-12 : Dimères (2,2' ou 3,3') obtenus par métathèse [78]

II.2.4 Les cyclodextrines en chromatographie

II.2.4.1 Les cyclodextrines en chromatographie gazeuse

Depuis les premières séparations chirales en GC effectuées au début des années 80 [79], les cyclodextrines sont couramment employés avec succès pour la résolution de nombreux couples d'isomères optiques de nature chimique fort variée. Ce n'est pas le cas pour les phases stationnaires chirales à base de complexes métalliques [80,81] ou d'acides aminés [81-83]. Ces dernières ne permettent la résolution que d'un nombre limité d'amines (dérivées sous forme de trifluoroacétyls), d'alcools, d'acides aminés, d'oximes ou d'esters hydroxylés énantiomères.

La séparation d'énantiomères en chromatographie gazeuse via formation de complexes d'inclusion a été reportée pour la première fois par *Koscielski et al.*, en utilisant comme phase stationnaire un mélange formamide/ α -cyclodextrine native [79]. Les faibles efficacités de ces colonnes remplies ont poussé *Juvancz* [84] à utiliser la β -cyclodextrine perméthylée fondue, appliquée sous forme de film sur les parois, dans des colonnes capillaires. Celles-ci ont permis la résolution d'un nombre appréciable de mélanges racémiques. Toutefois, leur utilisation est limitée à des températures de travail supérieures à 80°C (température à laquelle le sélecteur montre une transition de phase).

Par la suite, pour résoudre les problèmes générés par les températures minimales d'utilisation élevées de ce composé, deux stratégies ont été suivies :

- (i) *König* [85], puis *Armstrong* [86] ont synthétisé différentes cyclodextrines modifiées à bas points de fusion, notamment par l'introduction de substituants pentylés. Ceci a permis leur utilisation en tant que sélecteurs chiraux dans une gamme de température plus étendue. Elles ont été déposées sous forme de film sans dilution à l'intérieur de colonnes chromatographiques capillaires en silice fondue et ont permis la résolution de nombreux couples d'énantiomères.
- (ii) *Schurig et Nowotony* [87,88] ont dissous la β -cyclodextrine perméthylée dans des polysiloxanes modérément polaires (par exemple OV-1701) . En diluant ainsi le sélecteur chiral, l'énantiosélectivité inhérente aux cyclodextrines modifiées se combine aux propriétés chromatographiques uniques des polysiloxanes. De plus, ces phases stationnaires peuvent être utilisées dans des intervalles de température nettement plus étendus, indépendamment de leurs points de fusion ou de leurs transitions de phase éventuelles.

La combinaison des approches (i) et (ii), c'est-à-dire la dissolution de divers dérivés de cyclodextrines dans des polysiloxanes a conduit au développement de phases chirales à même de résoudre une vaste gamme de mélanges racémiques. Interviennent non seulement la grande variété des modifications chimiques apportées grâce aux progrès nombreux dans la chimie des CD [28,41], mais aussi le type de celles-ci (α , β , γ).

A titre d'illustration, l'introduction du TBDMS en position 6 par *Mosandl et coll.* [89], a permis la mise au point de sélecteurs chiraux tels que les 2,3-di-O-acétyl-6-TBDMS- β -CD et

2,3-di-O-méthyl-6-O-TBDMS- β -CD. Conjuguées à l'utilisation de polymères plus apolaires, ces cyclodextrines modifiées se sont révélées des complémentaires incontournables en matière de sélectivité. Nombre de mélanges racémiques difficiles, voire impossibles à résoudre jusque-là ont pu l'être à satisfaction.

Le greffage des sélecteurs chiraux sur le squelette des polysiloxanes et l'immobilisation de la phase stationnaire réalisés par *Schurig* et *Nowotony* [87-90] constituent une étape intéressante d'évolution dans la technologie des colonnes chirales. Celles-ci gagnent en longévité (colonnes rinçables) et parfois en sélectivité (augmentation du pourcentage de CD perméthylée limité jusque-là à 15% et influence de la structure polymérique). Les colonnes capillaires commerciales de type Chirasil-Dex[®] ou Chirasil-Dex-TFA[®] (Chrompack[®]) sont d'un usage fort répandu actuellement.

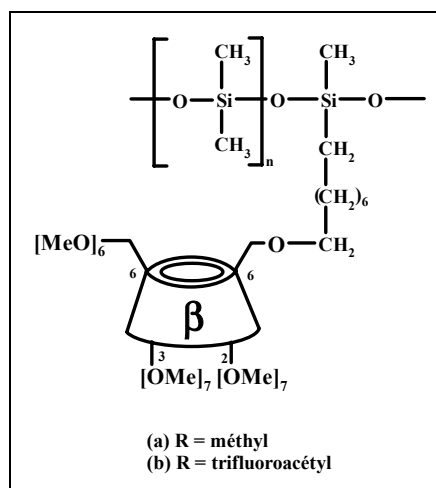


Figure II-16 : Structures chimiques des phases Chirasil-Dex[®] (a) et Chirasil-Dex-TFA[®] (b)

La synthèse et l'utilisation en chromatographie gazeuse de plusieurs dimères de cyclodextrines alkylées ont été récemment reportées par *Fu et al.* [76]. L'utilisation de ceux-ci, sous forme non diluée, comme phases stationnaires dans des colonnes capillaires a permis de mettre en évidence l'effet coopératif des unités oligosaccharides lors de la séparation de certains isomères positionnels de composés aromatiques substitués. Malheureusement, aucune indication n'est fournie quant aux propriétés énantiométriques de ces phases.

II.2.4.2 Les cyclodextrines en électrophorèse capillaire

Si la chromatographie gazeuse se révèle être une technique analytique de choix pour la résolution d'un nombre important de mélanges, son champ d'application est toutefois limité par la volatilité des échantillons. La dérivation préalable de fonctions chimiques (alcools et amines par exemple) permet parfois de contourner la difficulté sans résoudre le problème des substances de haute masse moléculaire. Parmi les méthodes analytiques (HPLC, SFC, filtration sur gel, chromatographie ionique,...) communément employées pour obvier à ces empêchements, l'électrophorèse capillaire (EC) et l'électrochromatographie capillaire (ECC)

ont prouvé être des alternatives possibles à la GC. La très grande efficacité de ces techniques à comparer aux 5000 à 20'000 plateaux théoriques de l'HPLC les rendent particulièrement adaptées à la résolution de mélanges chiraux.

Parmi les sélecteurs chiraux communément utilisés en chromatographie liquide (complexes cuivre-acides aminés, antibiotiques, éthers couronne chiraux, micelles, protéines, sucres linéaires, etc.), les cyclodextrines et leurs dérivés occupent une place prépondérante. Elles sont adaptées à la résolution d'un grand nombre de mélanges racémiques [28,91,92]. Elles permettent la séparation aussi bien de composés structurellement similaires, que d'isomères ou encore d'énantiomères. Leur usage de plus en plus répandu en électrophorèse capillaire est certainement dû à la haute résolution inhérente à cette méthode. La diversité des sélecteurs à base de CD et les quantités minimales nécessaires à la conduite des analyses constituent autant d'arguments allant dans ce sens. Enfin, un avantage certain des cyclodextrines est le fait qu'elles ne montrent aucune absorbance dans le domaine UV-visible et n'interfèrent donc pas dans le processus de détection.

Les dérivés méthylés, et plus particulièrement ceux de la β -cyclodextrine, comme la 2,3-diméthyl- β -CD ou la 2,6-diméthyl- β -CD ont permis l'analyse d'une large gamme de composés, parmi lesquels des acides aminés, des herbicides ou des composés pharmaceutiques [92]. *Koppenhoefer et al.* [91] reportent récemment la résolution d'un nombre important de principes actifs à l'aide de cyclodextrines perméthylées. Ils concluent au pouvoir de résolution accru de la β -cyclodextrine perméthylée par rapport aux homologues α et γ .

Le développement rapide de nouvelles méthodes de modification des cyclodextrines a permis de façonner non seulement la sélectivité de celles-ci dans les processus de séparation mais également leur solubilité dans les phases mobiles. Les dérivés hydroxyéthyles, hydroxypropyles, cyanoéthyles, acétyles ou sulfates, entre autres, sont couramment utilisés.

Si les cyclodextrines neutres peuvent être utilisées en EC pour la résolution de solutés sous forme anionique ou cationique, celles comportant une ou plusieurs charges se révèlent également appropriées à l'analyse de composés non ionisables. *Terabe et al.* [93] ont utilisé la carboxyméthyl- β -cyclodextrine pour la résolution de six acides aminés. A pH 7, le groupe carboxylique est ionisé et, dans ces conditions, la cyclodextrine migre dans la direction opposée au flux électroosmotique. De ce fait, la progression du soluté à travers le capillaire est retardée par la formation de complexes avec la cyclodextrine.

L'introduction de nouveaux sélecteurs pouvant exister sous forme cationique ou anionique a stimulé l'application de cette technique de séparation à de nombreux autres mélanges énantiomériques non ionisables. Ainsi des cyclodextrines comportant des groupes carboxyles, phosphates, sulfates, alkylsulfates ou méthylamino ont été utilisées avec succès. Un des inconvénients majeurs de ce type de sélecteurs réside dans la qualité insuffisante des produits commerciaux, souvent mélanges d'isomères, ce qui compromet la reproductibilité des mesures [94].

Un dérivé amphotère, la mono-(5-glutamylamino-6-déoxy)- β -cyclodextrine, a été mis au point. Sa charge, et de ce fait sa mobilité électrophorétique, peut être modulée par le choix d'une solution tampon appropriée [95].

Une nouvelle famille de sélecteurs ionisables, de substitutions exactement définies, a été introduite par *Vigh et al.* [96]. Les sels sodiques des dérivés (2,3-dihydroxy-6-sulfato)-, (2,3-acétyl-6-sulfato)- et (2,3-méthyl-6-sulphato)- β -cyclodextrine permettent la résolution de couples d'énantiomères neutres, basiques, acides et amphotères dans une large gamme de pH, ceci avec une excellente stéréosélectivité.

L'incorporation simultanée de deux types de sélecteurs dans la solution tampon permet parfois d'accroître la sélectivité des séparations. La présence conjointe de cyclodextrines neutres et chargées se révèle particulièrement adaptée à la résolution de solutés sous forme non ionisée [97]. Cependant, la majeure partie des applications décrites se basent sur une optimisation des séparations au cas par cas, sans qu'une logique stricte ne se dégage lors du choix des couples de sélecteurs.

L'essor récent de l'électrochromatographie capillaire a permis l'emploi de certains sélecteurs chiraux originellement développés pour la GC ou l'HPLC. Des cyclodextrines modifiées (principalement perméthylées) sont immobilisées (par greffage sur les parois des capillaires, sur silice ou sur des polysiloxanes) et sont alors assimilables à des phases stationnaires conventionnelles. *Schurig* [98] reporte ainsi l'utilisation de colonnes de type Chirasil-Dex[®] (cf. Figure II-16) en ECC.

III SYNTHÈSE ET CARACTÉRISATION DES SÉLECTEURS

La stratégie de synthèse mise en oeuvre dans ce travail vise à être flexible. Elle se propose de pouvoir obtenir des composés similaires dans leurs fonctions chimiques, mais dont le squelette varie. Ainsi, une évaluation ultérieure de l'influence de ces paramètres dans les processus de séparations chromatographiques pourra se faire. Une volonté particulière de récupération des sous-produits des synthèses a été appliquée, avec comme but de pouvoir avoir accès rapidement à d'autres composés.

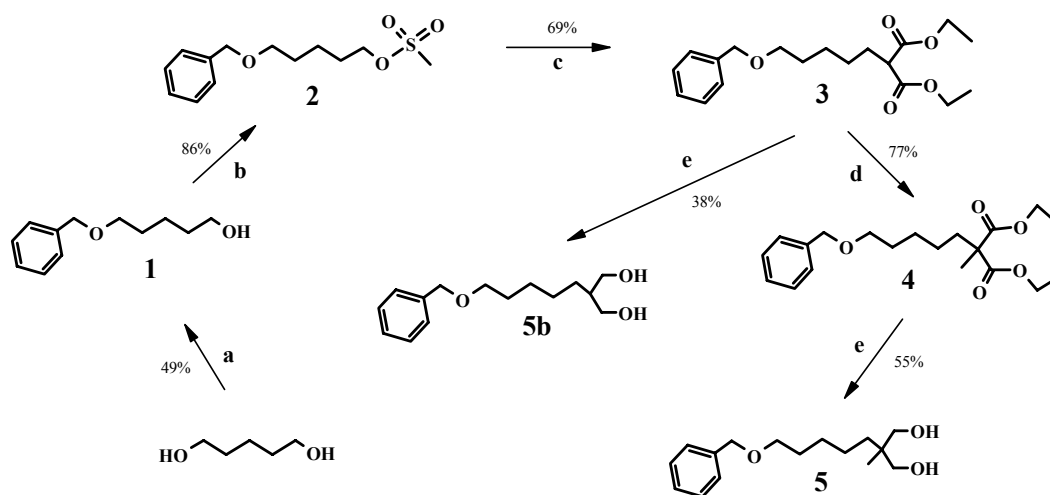
Les produits synthétisés étant destinés à être incorporés dans des phases stationnaires en chromatographie, il importait de s'en tenir à des groupes fonctionnels montrant une inertie chimique appropriée. Le fait que les composés finaux comportent uniquement des fonctions éther est conforme à cette option. En effet, celles-ci sont peu susceptibles d'être dégradées par oxydation ou hydrolyse, dans les conditions d'utilisation envisagées.

III.1 ETHERS COURONNE

III.1.1 Synthèse des précurseurs

Toute la démarche de synthèse découle de ce que les composés cibles sont la résultante d'un ou plusieurs couplages de cyclodextrines monofonctionnalisées sur une unité centrale de type éther couronne. Pour cela, il était nécessaire d'intégrer dans le schéma de rétrosynthèse, le fait que les sites de greffage ultérieurs prévus, soient chimiquement inertes dans les conditions réactionnelles nécessaires à l'élaboration de l'hétérocycle central. Notre choix s'est porté sur une protection benzyle, très stable dans les conditions basiques requises pour des synthèses d'éthers de type *Williamson*, et sélectivement hydrolysables. La décision de disposer d'espaces comportant cinq unités CH₂ reflète le souci d'aboutir à une mobilité suffisante de la structure macromoléculaire.

Le schéma réactionnel suivi pour l'obtention du diol **5**, intermédiaire commun à tous les précurseurs, est illustré ci-dessous :



a) NaH/BnCl/DMF; b) CH₃SO₂Cl/Pyridine; c) Malonate de diéthyle/K₂CO₃/(But)₄NH₄Br/ACN; d) CH₃I/NaH/THF; e) NaBH₄/EtOH/MeOH

Schéma III-1 : Synthèse du diol intermédiaire **5**

Après monobenzilation du 1,5-pentane-diol, la fonction alcool restée libre est convertie en mésylate à l'aide de chlorure de méthanesulfonate dans la pyridine. Le composé **2**, disposant ainsi d'un bon groupe sortant, peut ensuite être greffé par substitution nucléophile sur le malonate de diéthyle dont les deux protons en α des groupes esters sont relativement labiles.

Cette particularité permet, par utilisation d'une base faible telle que K_2CO_3 , d'en substituer sélectivement un par l'espaceur prévu. Le second proton est remplacé dans l'étape suivante par un groupement méthyle. Ceci s'effectue dans le THF à température ambiante par adjonction de iodométhane, après génération de l'anion correspondant avec NaH.

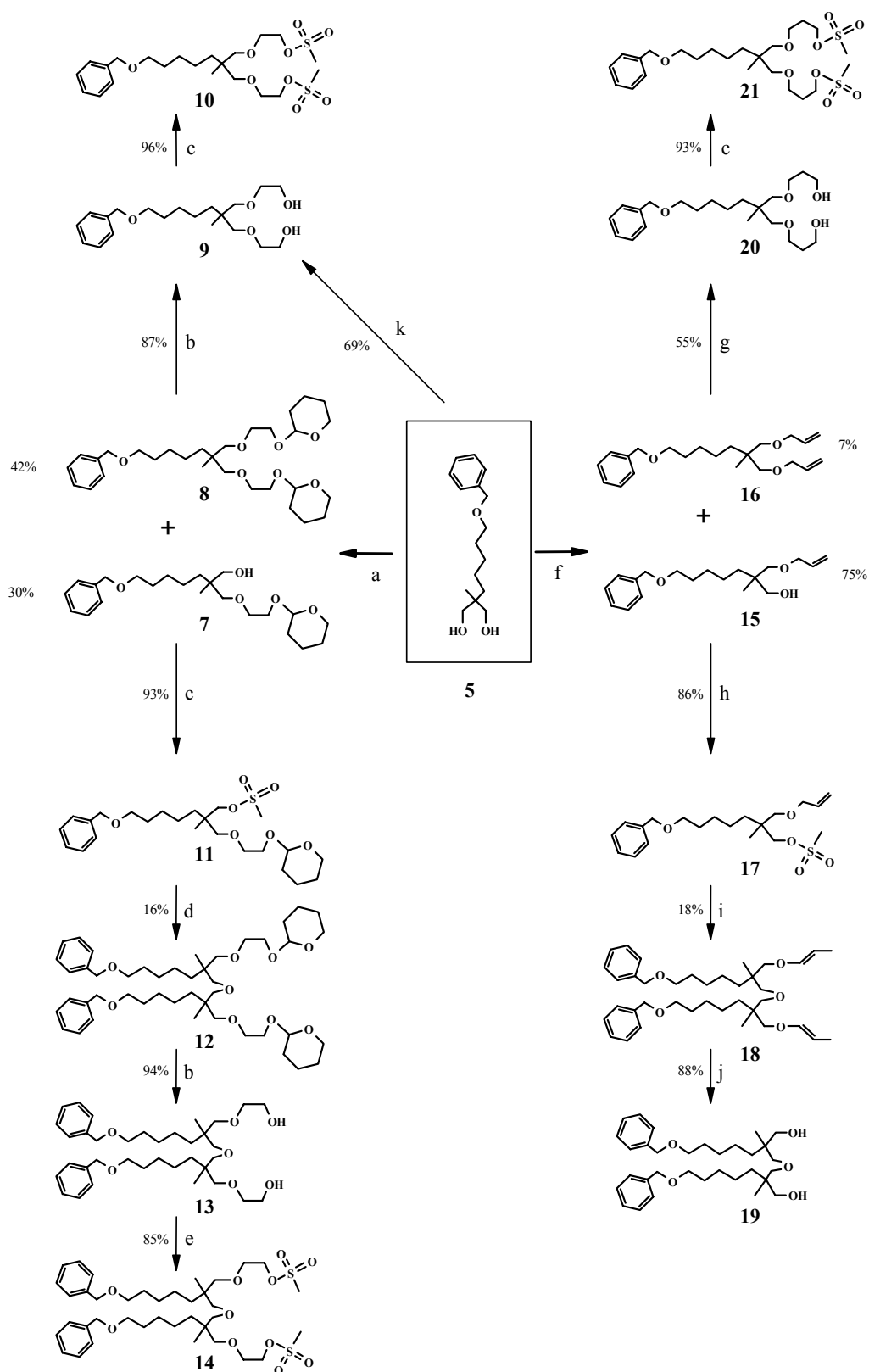
La substitution du second proton par un groupement méthyle a comme but de limiter le nombre de réactions secondaires lors d'étapes de cyclisation ultérieures impliquant le composé **5** ou certains de ses dérivés (cf. Chapitre III.1.2). Il a été en effet observé qu'en milieu réactionnel fortement basique, le proton situé sur le carbone tertiaire de composés analogues à **5b** montre une acidité suffisante pour être arraché par des bases fortes telles que NaH ou NaOH [99]. L'anion ainsi généré entre en compétition avec le nucléophile initialement prévu (le dialcoolate), et augmente la proportion de produits secondaires non désirés. Ceci a non seulement des incidences sur les rendements, mais complique considérablement les opérations de purification. Ce problème est reporté par *Kimura* [100], qui explique la limitation de certains rendements de cyclisation d'éthers couronne par la labilité (dans des conditions basiques) du proton situé sur un carbone tertiaire d'environnement chimique similaire.

La réduction des groupes esters de **4** se fait à l'aide d'un fort excès de $NaBH_4$ en milieu méthanol/éthanol [101] avec un rendement de 55%. Ce dernier serait certainement plus élevé en utilisant plutôt $LiAlH_4$, comme c'est généralement le cas dans ce type de réaction. L'option prise ici évite de travailler dans des conditions parfaitement anhydres, et permet d'effectuer la réduction sur des quantités importantes de produit tout en évitant la manipulation de réactifs potentiellement dangereux. De plus, il est ainsi également possible d'éviter les opérations de purifications intermédiaires en engageant systématiquement dans les synthèses les composés **1**, **2**, **3** et **4** sous leur forme brute. Ainsi, le rendement moindre est compensé par un gain de temps et une économie non négligeable des solvants requis pour les purifications.

Le diol **5** sert donc d'intermédiaire clé pour la synthèse de multiples précurseurs d'éthers couronne disposants d'espaceurs comportant cinq unités CH_2 . Le Schéma III-2 présente ceux synthétisés dans ce travail.

Deux voies de synthèses ont été suivies. La première, basée sur les travaux de *Bartsch, Czech et al.* [102], utilise des unités éthylène glycol protégées par un groupement tétrahydropyrane comme blocs élongateurs (partie gauche du Schéma III-2). La seconde recourt au groupe allyle qui joue alternativement le rôle de groupe protecteur et d'unité d'élongation (partie droite du Schéma III-2).

Synthèse et caractérisation des sélecteurs



- a) NaOH/6/NH₄(But)₄HSO₄/H₂O; b) HCl/MeOH/CH₂Cl₂; c) CH₃SO₂Cl/TMEDA/Toluène; d) 7/KOH/DMSO; e) CH₃SO₂Cl/Pyridine;
 f) Bromure d'allyle/NaH/THF; g) 9BBN/EtOH/NaOH/H₂O₂/THF; h) CH₃SO₂Cl/Pyridine/THF; i) 15/KOH/DMSO;
 j) HgO/HgCl₂/Acétone/H₂O; k) i-Dioxathiolane,2,2-Dioxyde/NaH/THF ii-HCl/H₂O.

Schéma III-2 : Synthèses de précurseurs d'éthers couronne à partir du diol 5

La méthode de *Bartsch, Czech et al.* consiste à appliquer la catalyse par transfert de phase pour additionner des unités éthylèneoxy sur des diols. Le réactif est obtenu par l'introduction d'un groupe tétrahydropyranyl sur le 2-chloroéthanol (cf. Schéma III-3). La réaction est catalysée par une petite quantité de pyridinium paratoluènesulfonate, comme établi par *Yoshikoshi* [103].

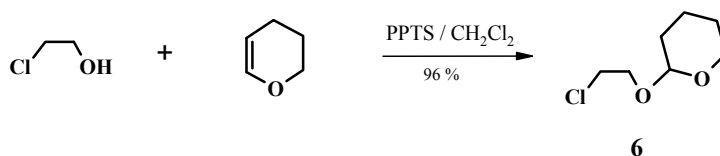


Schéma III-3 : Synthèse du 2-(2-chloro-éthoxy)-tétrahydropyranne **6**

Le haut rendement de cette réaction et la possibilité de purifier le produit par distillation permettent d'avoir accès aux grandes quantités de réactifs requises par cette méthode. Celle-ci (partie a) du Schéma III-2) consiste à mettre en contact une phase aqueuse constituée d'une solution de NaOH 50% (m/m) avec une phase organique composée du diol **5** et d'un fort excès de 2-(2-chloro-éthoxy)-tétrahydropyranne (**6**). Ce dernier sert à la fois de réactif et de solvant. L'ajout d'une quantité catalytique de tétrabutylammonium hydrogénéosulfate et un chauffage à 65°C pendant une nuit sous forte agitation permettent d'obtenir conjointement les produits **7** et **8** avec des rendements de 30% et 42%, respectivement.

Cette méthode, permettant d'obtenir deux intermédiaires distincts intéressants en une seule étape, comporte des inconvénients. Tout d'abord, on constate la formation d'une quantité non négligeable de produits secondaires, conséquence de la perte d'HCl par le réactif chloré et à la substitution du chlore par des hydroxyles libres. Toutefois, ces réactions parasites ont des cinétiques plus lentes que les alkylations désirées et ont théoriquement peu d'incidence sur les rendements. Un second inconvénient est dû au fait que les groupements protecteurs THP contiennent un centre chiral, et compliquent fortement l'interprétation des signaux RMN des produits intermédiaires **7**, **9**, **11** et **12**.

La grande stabilité du groupe tétrahydropyranne en milieu fortement basique permet de procéder au couplage de **7** et **11** (obtenu par méthylation de **7**) pour engendrer le dimère **12**. Différents systèmes base/solvant/groupe sortant ont été testés (NaH/THF/Br, NaH/THF/tosylate, NaH/THF/mésylate, NaH/DMSO/mésylate, NaH/dioxanne/mésylate, NaH/DMF/mésylate, KOH/THF/mésylate, KOH/THF/triflate). Le plus efficace s'avère être KOH/DMSO/mésylate.

Le faible rendement de cette réaction (16%) s'explique par les difficultés à faire réagir les centres de type néopentyle dans les réactions S_N2. En effet, le fort encombrement stérique induit par les présences conjointes de la chaîne carbonée et du groupe méthyle en α du centre électrophile gêne fortement l'approche de l'alcoolate (cf. Figure III-1). En contrepartie, la présence du méthyle, en lieu et place du proton initial (cf. page 37), permet d'éviter toute

réaction d'élimination qui pourrait conduire à la multiplication de produits secondaires. Les opérations de purification s'en trouvent ainsi facilitées.

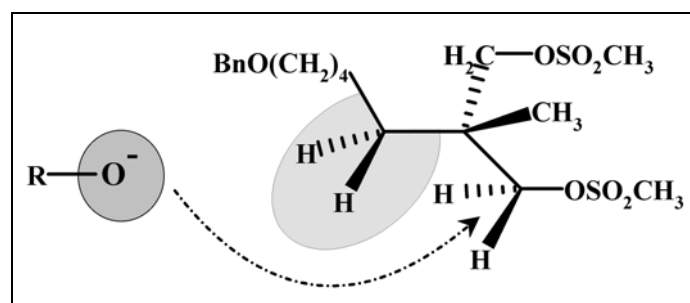


Figure III-1 : Illustration de la gêne stérique engendrée par les substituants en α du centre électrophile

L'hydrolyse des composés **8** et **12** par adjonction de quantités catalytiques de HCl dans un milieu MeOH/CH₂Cl₂ génère les diols correspondants **9** et **13**. Les hauts rendements et la facilité de mise en œuvre de ces réactions confortent le choix de cette stratégie de synthèse. Il est à noter que le diol **9** peut également être obtenu à partir de **5** avec un rendement global proche de 70%, par réaction avec un alkylsulfate cyclique commercial, le 1,3,2-dioxathiolane-2,2-dioxyde, suivi d'une hydrolyse par HCl [104], sans étape de purification intermédiaire.

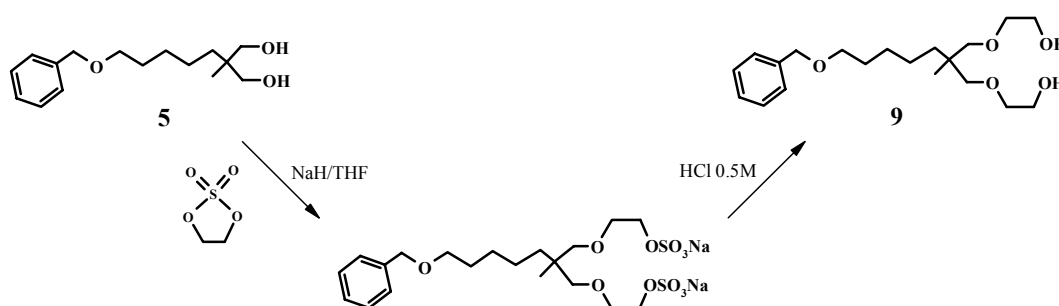


Schéma III-4 : Alternative de synthèse pour le diol **9**

La seconde voie de synthèse suivie (partie droite du Schéma III-2) est axée sur l'utilisation du groupe allyle. Celui-ci est initialement destiné à protéger sélectivement un seul hydroxyle de **5** pour obtenir ensuite un dimère du type de **18**. La réaction d'allylation a donc été optimisée pour **15** (77% de rendement). Une fois la méthylation de l'hydroxyle resté libre achevée, le couplage des monomères **15** et **17** est effectué dans les mêmes conditions que précédemment (KOH dans DMSO). Les limitations stériques évoquées plus haut pour l'assemblage des homologues **7** et **11** restent valables ici (cf. Figure III-1).

L'utilisation d'un excès suffisant de base en milieu fortement polaire permet non seulement de fusionner **15** et **17**, mais encore d'isomériser la fonction allyle en prop-1-ényle sans recourir à une étape supplémentaire. Ceci permet ensuite de déprotéger aisément **18**, avec un

rendement élevé, en recourant à la méthode développée par *Gigg et Warren* [105]. Cette dernière est basée sur l'utilisation conjointe de HgO et de chlorure de Mercure (II). La faculté de ce dernier à réagir nettement plus rapidement avec les éthers vinyliques qu'avec les doubles liaisons de nature différente, le rend particulièrement approprié ici. Le HCl libéré pendant la réaction est immédiatement capté par le HgO en suspension. Le HgCl₂ en excès, tout comme le chloromercuripropionaldéhyde (voir Schéma III-5) formé durant la réaction sont ensuite dégradés en mercure métallique par lavage avec une solution aqueuse de KI. Cette méthode de déprotection se révèle donc compatible avec les composés contenant des fonctions sensibles aux acides, les éthers par exemple.

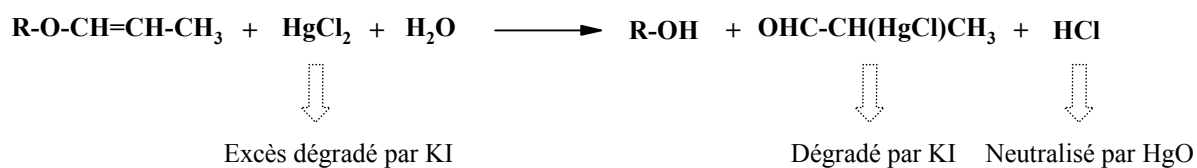


Schéma III-5 : Déallylation selon *Gigg et Warren* [105]

Le produit secondaire issu de la monoprotection de **5**, le diallyle **16**, peut être récupéré et converti à son tour en précurseur par hydroboration à l'aide de 9-Borabicyclo[3.3.1]nonane (9BBN) (cf. Figure III-2). Ce produit commercial permet d'effectuer des hydroborations régiosélectives, et, après oxydation subséquente avec H₂O₂, d'obtenir les alcools correspondants. L'important encombrement stérique du 9BBN est à la base des hautes régiosélectivités observées par *Brown et al.* [106]. Toutefois, l'application de cette procédure à **16** a fourni un rendement inférieur (55%) à ceux observés par les auteurs sur différentes oléfines (souvent quantitatifs). Une élévation de la température de réaction n'a pas d'incidence significative sur le rendement en **20**. Ceci peut s'expliquer par le fait que **16** comporte deux doubles liaisons relativement proches, ce qui peut gêner l'approche simultanée de groupes borane fortement encombrés.

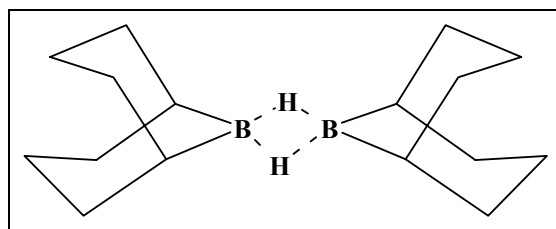


Figure III-2 : Structure du 9-Borabicyclo[3.3.1]nonane, dimère à l'état solide et en solution [106]

Pour tenter de pallier à ce problème, un essai avec le complexe trifluorure de bore/éther éthylique comme agent d'hydroboration a été accompli. L'oxydation effectuée, toutes les tentatives pour obtenir **20** sous forme pure ont échoué. Des analyses par chromatographie sur

couche mince ont révélé la présence d'une multitude de sous-produits dans le milieu réactionnel, confirmant ainsi la limitation de régiosélectivité des boranes peu encombrés.

Finalement, les diols **9**, **13** et **20** sont convertis en dimésylates, respectivement **10**, **14** et **21** selon la méthode de *Tanabe et al.* [107] (c) dans le Schéma III-2) qui présente l'avantage de limiter fortement la substitution des sulfonates formés *in situ*, par des chlorures libres. La pyridine (e) et h) dans le Schéma III-2) est remplacée ici par la tétraméthyléthylènediamine (TMEDA) en solution dans le toluène (au lieu de CH_2Cl_2 ou THF), ce qui présente l'avantage de former un sel $\text{Me}_2\text{N}(\text{CH}_2)_2\text{NMe}_2\cdot\text{HCl}$ de moindre nucléophilicité que pyridine·HCl. Conséquence : on augmente ainsi considérablement la vitesse de réaction et le produit est obtenu quantitativement après une heure à 0°C . De plus, on évite l'emploi de la pyridine, souvent difficile à éliminer lors de la purification. Toutes les mésylations effectuées selon ce procédé ont donné un rendement supérieur (minimum 90%) à celui de la méthode classique.

Les synthèses présentées jusqu'ici nous ont permis d'obtenir les précurseurs d'éthers couronne suivants :

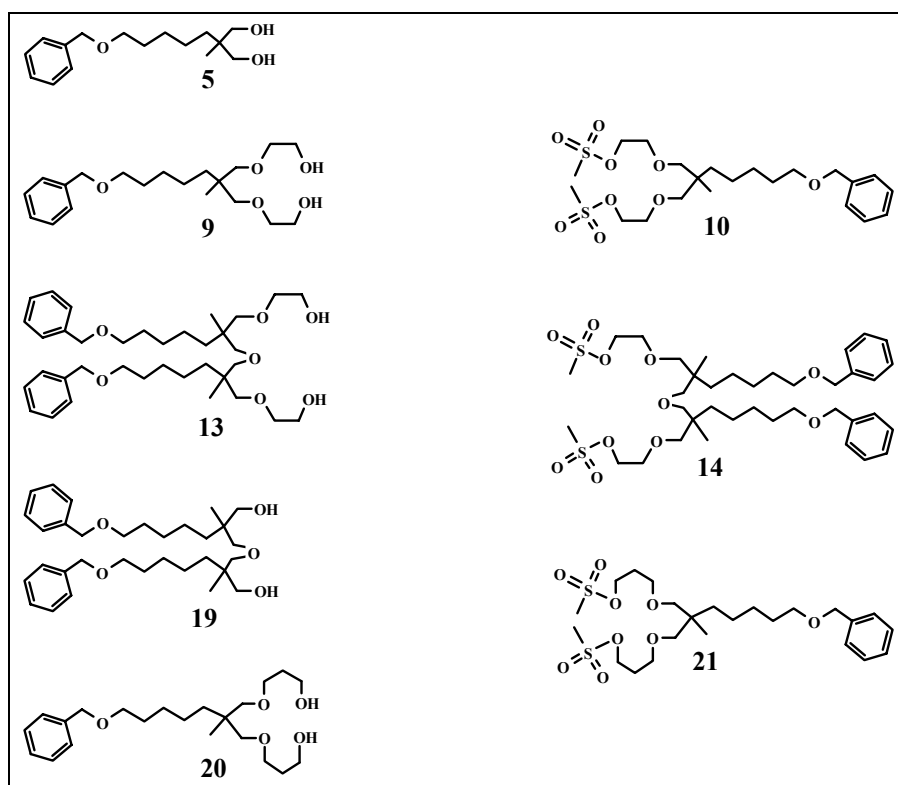


Figure III-3 : Précurseurs d'éthers couronne synthétisés

La combinaison 2 à 2 de ces composés permet l'accès à un nombre appréciable d'éthers couronne substitués. Pour les raisons stériques évoquées précédemment (cf. page 39), les analogues sulfonés de **5** et **19** n'ont pas été synthétisés.

III.1.2 Cyclisations, déprotections et sulfonations

Une fois les précurseurs synthétisés, il s'agit d'obtenir les macrocycles désirés par couplage des diols et des dimésylates appropriés.

Des études ont montré que les éthers de type 14-Couronne-4 présentent une sélectivité marquée pour les ions lithium par rapport au sodium et au potassium [6,7,99,100,108]. La cavité à forte densité électronique de ces macrocycles possède des dimensions particulièrement favorables à la formation de complexes 1 : 1 avec le lithium. Cette sélectivité est encore accentuée par la présence de substituants sur le cycle. Ceux-ci génèrent un encombrement stérique au voisinage de la cavité et limitent considérablement la formation de "complexes sandwichs" 2 : 1 (éther couronne : métal) avec les ions plus grands que le lithium [7,100,108]. Des hétéroatomes donneurs tels que l'oxygène ou l'azote, situés sur ces mêmes substituants, peuvent accroître la densité électronique au-dessus de la cavité et ainsi donner lieu à un effet de complexation coopératif avec le lithium [108].

Tous ces éléments sont réunis dans le composé **24**, ce qui nous a poussé à utiliser la méthode faisant intervenir un template (cf. Chapitre II.1.2.2), en l'occurrence le ion lithium.

Selon *Czech, Bartsch et al.* [7], des différents systèmes base/solvant/template cités dans la littérature, NaH/DMSO/LiClO₄ est celui conduisant aux rendements les plus intéressants dans le cas des éthers 14-Couronne-4 substitués. Appliqué à l'homologue ditosylé de **10**, ces conditions n'ont pas conduit à la formation de **24**. Une multitude de nouveaux produits sont apparus au cours de la réaction. Deux explications sont envisageables :

- a) le groupement tosylate est un excellent groupe sortant et favorise une élimination au lieu d'une substitution nucléophile avec **5**. Cette hypothèse est confortée par l'analyse RMN du milieu réactionnel qui montre la présence de substitutions de type vinylique alors que le ditosylate a été entièrement consommé.
- b) le grand nombre de produits formés (analyse par CCM) laisse supposer que la formation d'oligomères linéaires est favorisée au détriment des dimères cycliques désirés. Une orientation moléculaire défavorable, éventuellement due à la présence commune des espaceurs et des tosylates, peut en être cause.

Ces résultats nous ont amenés à étudier d'autres groupes sortants. Le passage au brome, de réactivité moindre, s'est avéré infructueux. Le réactif nucléophile est totalement dégradé après une nuit à température ambiante sans qu'aucune cyclisation ne soit observée. Les réactions d'élimination se révèlent à nouveau être le facteur limitant. L'analyse du milieu réactionnel

par CCM (hexane/AcEt 1/1 v/v) montre que le diol **5** n'est pas consommé au cours de la réaction.

Le mésylate s'est avéré plus prometteur. Le couplage et la cyclisation consécutive de **5** et **10**, effectués dans les conditions réactionnelles décrites par *Czech et al.* [7], ont ainsi été réalisées.

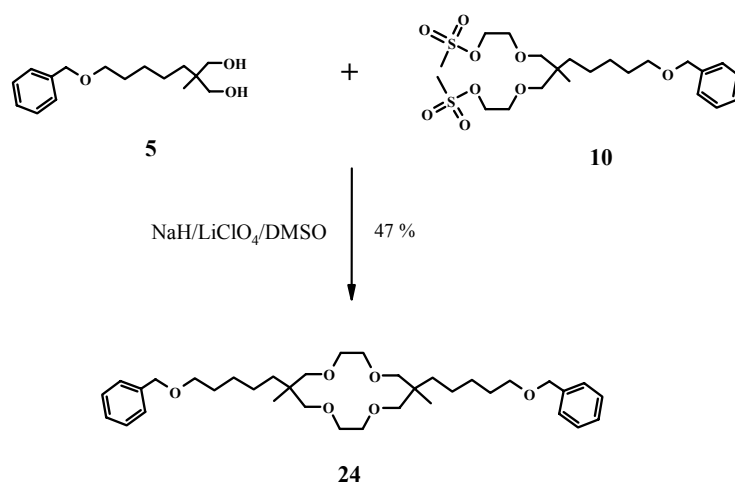


Schéma III-6 : Synthèse de l'éther de type 14-Couronne-4

Le procédé est le suivant : une suspension du diol, de NaH et de LiClO₄ dans un grand volume de DMSO (méthode de haute dilution, cf. Chapitre II.1.2.1) est agitée pendant 4 heures à température ambiante, ceci afin d'assurer la complète déprotonation de **5**. Le dimésylate **10** est alors additionné en un goutte à goutte lent, et le mélange réactionnel gardé à température ambiante pendant une nuit. La réaction suivie par CCM montre que l'éther couronne se forme dès le début de l'adjonction. **10** est totalement consommé en une nuit. Après traitement approprié, l'éther couronne **24** est purifié sur colonne de silice et isolé avec un rendement de 47%.

Forts de ce résultat, nous avons entrepris la synthèse d'éthers couronne de tailles différentes dans les mêmes conditions. Il convient de signaler qu'un intense travail de littérature n'a pas permis de déboucher sur des conditions standards d'obtention des cavités de tailles désirées. L'application d'une même méthode de synthèse sur des précurseurs pourtant similaires peut donner lieu à des résultats forts différents, voire contradictoires. Ce phénomène est mis en évidence par les travaux de *Czech* [7]. Les rendements qu'il reporte pour les cyclisations de divers éthers de type 14-Couronne-4, effectuées dans des conditions réactionnelles strictement identiques, se révèlent dépendants de la nature et de la position des substituants sur les précurseurs. Les exemples ci-dessous le prouvent :

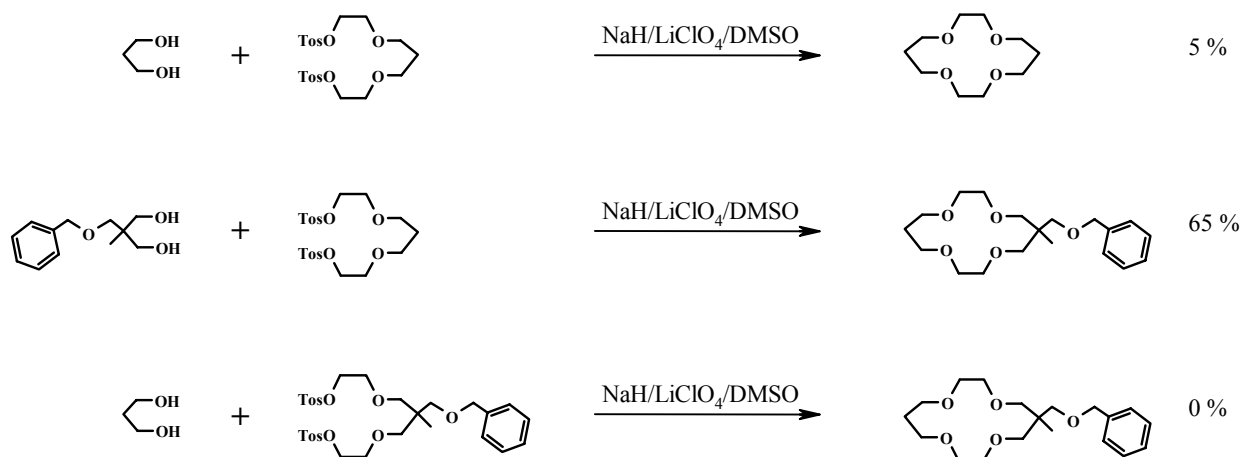


Schéma III-7 : Exemples de synthèses d'éthers 14-Couronne-4 reportées par *Czech* [7]

Les conditions de cyclisation en vue d'obtenir des éthers de lariat doivent donc être mises au point cas par cas.

Si les éthers de type 14-Couronne-4 montrent une nette préférence pour les ions lithium, il en va autrement pour les cycles de taille supérieure et le choix d'un template approprié s'avère difficile. Le squelette de la molécule est d'autant moins rigide que la cavité est large. Ainsi, la molécule peut adopter diverses conformations en fonction des substrats potentiels [8]. Comme les éventuels substituants présents sur le cycle et le solvant utilisé ont également une influence sur les sélectivités, l'entreprise se complique d'autant. Pour ces raisons, nous avons fait le choix de n'ajouter aucun cation métallique supplémentaire au milieu réactionnel pour les synthèses de cycles plus larges. Seul le contre-ion de la base utilisée, en l'occurrence le sodium, est présent.

Les éthers **34** et **31**, de type 16-Couronne-4 et 22-Couronne-6 respectivement, ont été obtenus dans des conditions identiques à celles mises au point pour **24**, mais en l'absence de LiClO_4 . Les rendements deviennent nettement inférieurs. Il est difficile de conclure si ces différences sont dues au seul fait que le template n'est pas optimisé. Une étude systématique avec plusieurs candidats (Na^+ , K^+ , Cs^+ , etc.) serait nécessaire pour chaque composé.

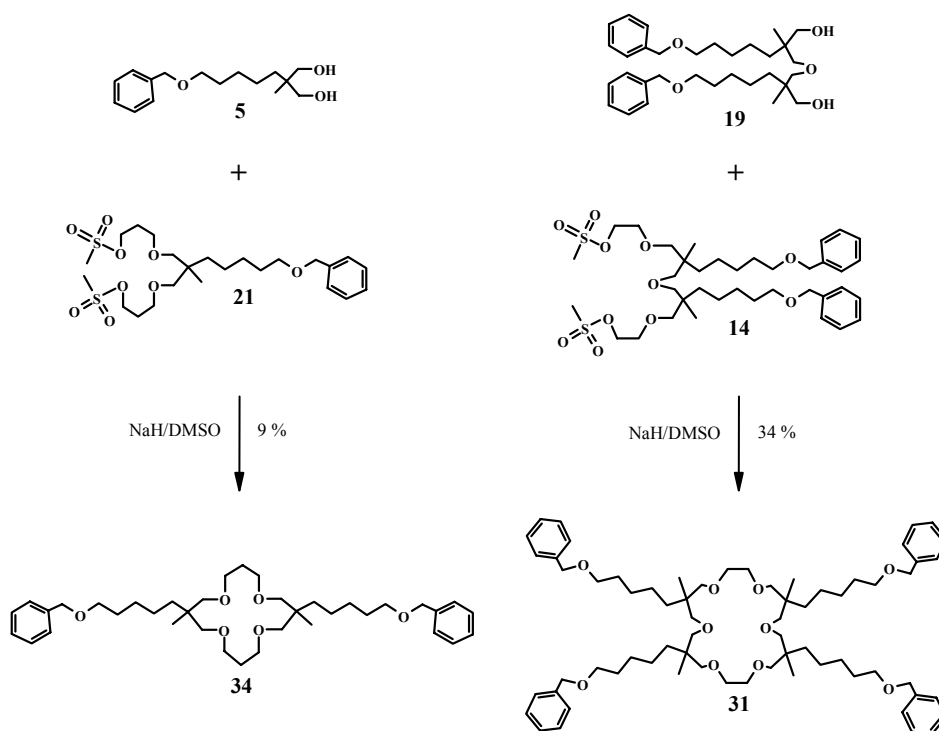


Schéma III-8 : Synthèse des éthers couronne **34** et **31**

L'application de ces conditions de cyclisation (NaH/DMSO) à d'autres couples de précurseurs (**9/10** et **19/10**) n'a pas permis l'obtention des macrocycles **28** et **33**. A température ambiante, les produits de départ ne sont pas consommés et l'élévation de la température du milieu réactionnel a systématiquement conduit à des éliminations. Différents solvants ont été utilisés dans ce type de réaction sans qu'aucun ne se révèle approprié à tous les cas. Dans le cas des composés **28** et **33**, le passage du diméthylsulfoxyde au tétrahydrofurane s'est révélé fructueux et a permis les synthèses.

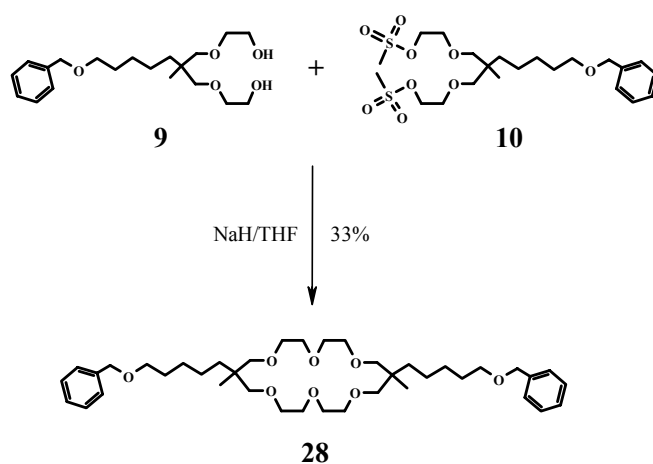


Schéma III-9 : Synthèse de l'éther couronne **28**

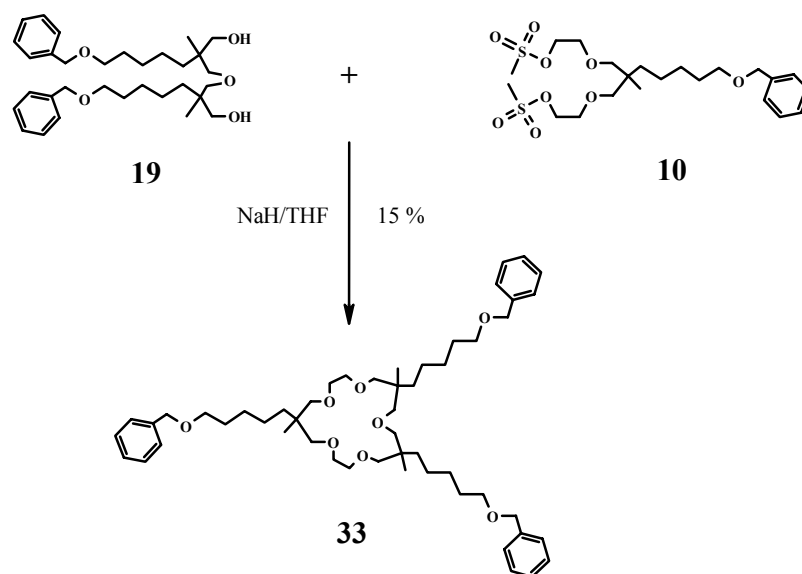


Schéma III-10 : Synthèse de l'éther couronne **33**

Les méthodes de cyclisation développées ici ont conduit à l'obtention de cinq éthers couronne de tailles différentes à partir des précurseurs à disposition. Certains des macrocycles ont été modifiés en vue de leur incorporation dans des structures supramoléculaires. Le schéma synthétique suivi ici s'est révélé suffisamment flexible pour permettre l'accession à une variété intéressante de composés en un nombre relativement réduit d'étapes, avec la possibilité de contrôler la taille des cavités et la longueur des chaînes alkyles.

Les produits **31**, **24** et **28** ont été engagés dans des étapes de déprotection et de sulfonation (cf. Schéma III-11 et Schéma III-12).

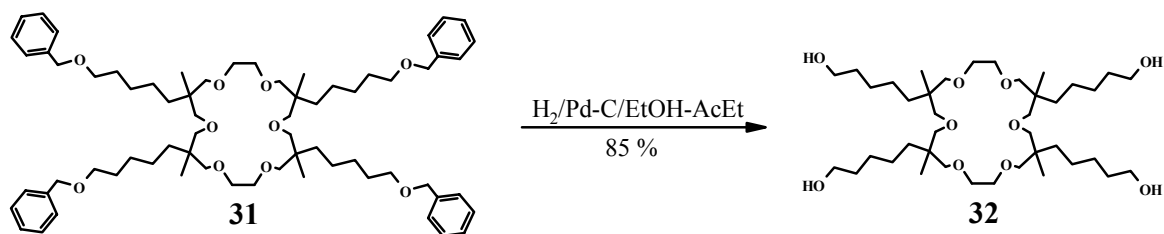


Schéma III-11 : Débenzylation de **31**

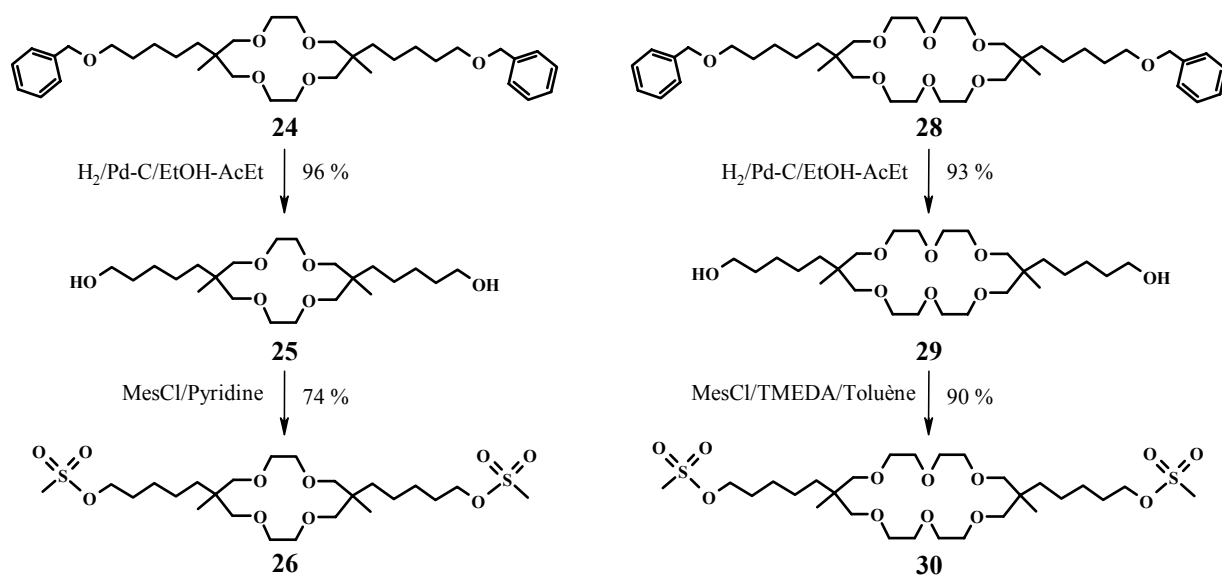


Schéma III-12 : Débenzylation et sulfonation d'éthers couronne comportant deux sites de greffage

Les débenzylation sont réalisées à 3.5 bars d'hydrogène dans un mélange EtOH/AcEt (1/1 v/v) avec Pd(0) sur charbon actif comme catalyseur. Les rendements élevés de ces réactions (85, 96 et 93% respectivement) et la purification facile des composés confortent le choix de ce groupe protecteur pour les extrémités des espaceurs. Introduit dans la première étape du schéma synthétique suivi, le benzyle s'est révélé extrêmement stable dans les différentes conditions réactionnelles appliquées.

Cette constatation nous a conduit à utiliser ce même groupe protecteur pour effectuer la synthèse d'un éther couronne ne comportant qu'un seul site de greffage. Les conditions préconisées par *Bessodes* [109] pour optimiser la monobenzilation de diols symétriques se sont révélées moins efficaces qu'espéré. En effet, après traitement de **25** avec 3 équivalents de NaH, 1 équivalent de bromure de benzyle et une quantité catalytique de 15-Couronne-5 dans le THF, l'entité monoprotégée à été obtenue avec un rendement de seulement 22%. Le fait que les deux groupes alcools soient fortement distants est peut-être la cause de cet échec relatif. *Bessodes* reporte en effet une diminution progressive de l'efficacité de sa méthode, conjointement avec l'allongement des chaînes alkyles séparant les deux groupes hydroxyles. Néanmoins, dans notre cas, le diol de départ et le composé dibenzylé peuvent être récupérés sans problèmes.

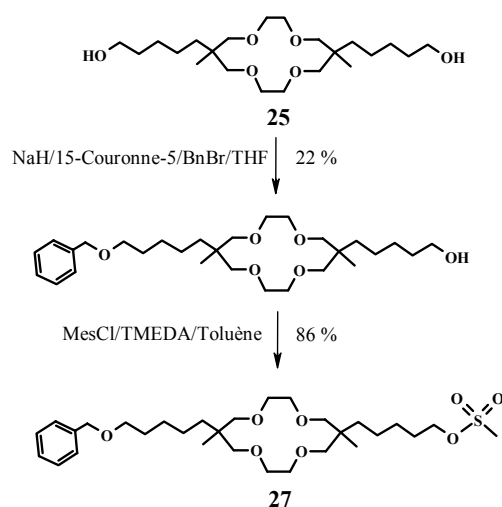


Schéma III-13 : Synthèse d'un éther couronne ne comportant qu'un seul site de greffage

Le groupe hydroxyle du composé intermédiaire est ensuite converti en mésylate. La même transformation a été effectuée sur les éthers couronne dihydroxy **25** et **29** (cf. Schéma III-12) en vue de leur greffage ultérieur sur des entités cyclodextrines. La méthode de *Tanabe* [107] (90 et 86% de rendement en **30** et **27** respectivement) s'avère être encore une fois nettement moins aléatoire que celle, classique [110], dans la pyridine (53% pour **26**).

III.1.3 Considérations structurales sur les éthers couronne obtenus

Les voies synthétiques suivies nous permettent d'anticiper que les composés macrocycliques obtenus se présentent sous forme de mélanges de stéréoisomères. Les éthers couronne **24**, **28** et **34**, de même que tous leurs dérivés différemment fonctionnalisés, sont susceptibles d'exister sous les configurations *cis* et *trans*.

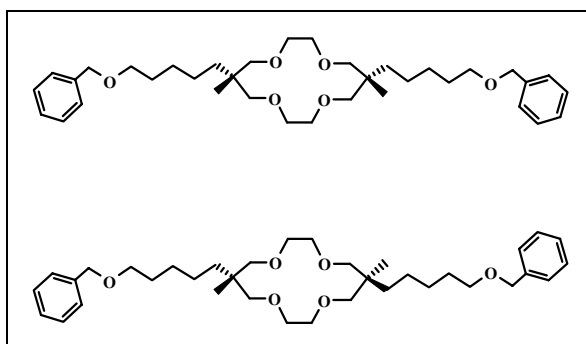


Figure III-4 : Stéréoisomères *cis* (en haut) et *trans* (en bas) de l'éther couronne **24**

En d'autres termes, les deux substituants méthyles situés sur les carbones quaternaires du cycle peuvent être orientés du même côté ou de part et d'autre de la cavité. Il ne nous a pas été

possible d'isoler, ou même de distinguer les isomères respectifs de ces composés par les techniques chromatographiques usuelles (CCM, chromatographie sur colonne ouverte, chromatographie flash).

La résonance magnétique nucléaire, dans certains cas, permet la différenciation. Ainsi, pour les diols des éthers de type 14-Couronne-4 (**25**) et 20-Couronne-6 (**29**), les spectres RMN ^{13}C montrent le dédoublement de certains pics (cf. Figure III-5). Ceci peut s'expliquer par la formation de ponts hydrogènes intramoléculaires engendrant des conformations suffisamment différenciées entre les isomères *cis* et *trans*, comme l'affirme *Parker* [108] pour un composé similaire (cf. Figure III-7). Les déplacements chimiques de certains carbones analogues situés sur des isomères distincts diffèrent parfois de seulement quelques centièmes de PPM. La comparaison des intensités de ces signaux permet de se faire une idée des proportions relatives des configurations *cis* et *trans*, souvent un rapport très proche de 1 : 1. Il ne nous a toutefois pas été possible d'attribuer le signal propre à chaque isomère. Pour les composés dibenzylés (**24**, **28**) et dimésylés (**26**, **30**), les spectres RMN ^{13}C des isomères n'engendrent aucune distinction. Ainsi, pour des éthers couronne homologues, le dédoublement éventuel de signaux, consécutif à la présence d'isomères *cis* et *trans* est dépendant de la nature des fonctions chimiques situées aux extrémités des substituants.

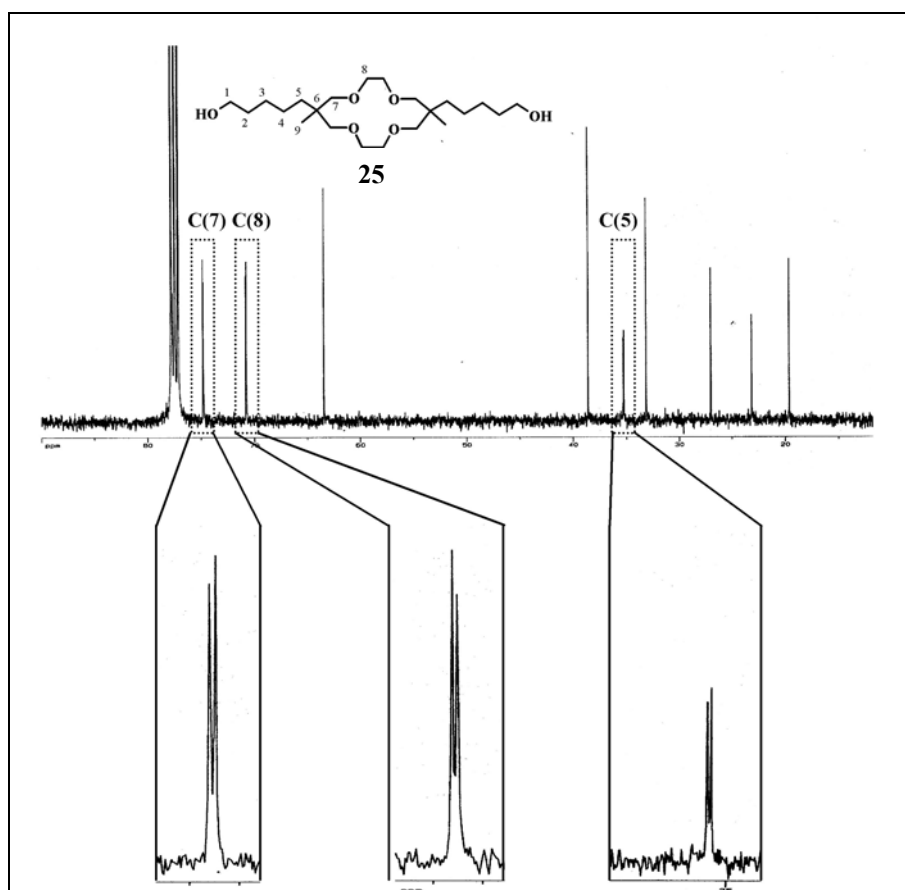


Figure III-5 : Spectre ^{13}C du mélange d'isomères *cis* et *trans* de l'éther couronne **25**

A l'image des spectres RMN ^{13}C , ceux des protons révèlent le dédoublement de certains signaux, et ce uniquement pour les dérivés hydroxylés (cf. Figure III-6). Ce fait corrobore l'existence de stéréoisomères dans un rapport 1 :1. Ainsi, l'absence ou la présence de ce dédoublement se révèle de nouveau dépendante de la nature des fonctions chimiques situées aux extrémités des substituants pentyles.

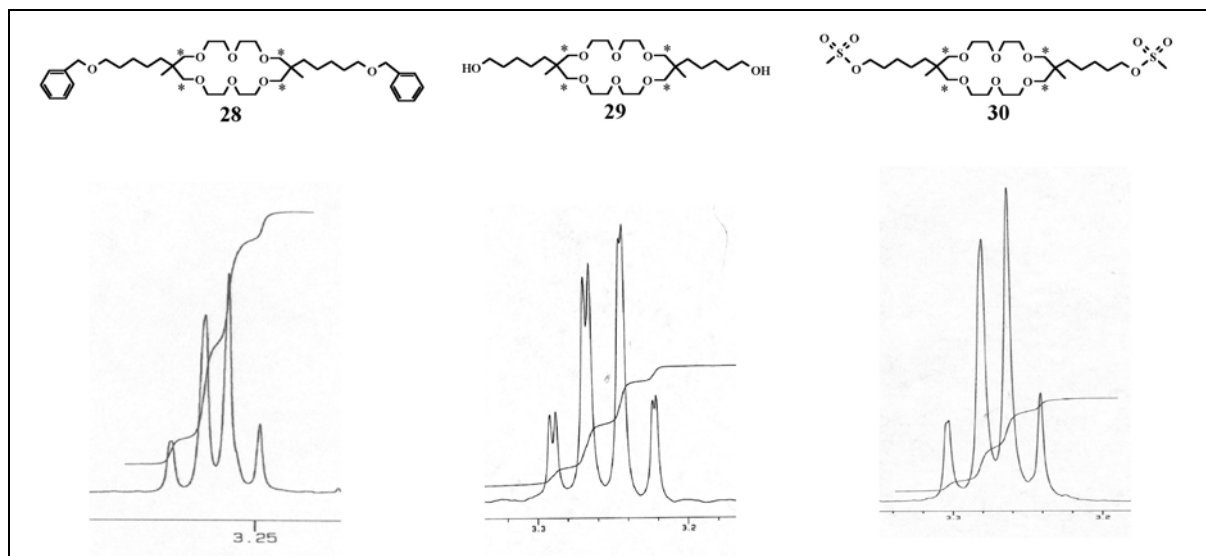


Figure III-6 : Extraits des spectres RMN ^1H pour les éthers couronne **28**, **29**, **30**. Les signaux correspondent aux protons situés sur les carbones indiqués par des astérisques

La grande mobilité des substituants est certainement un facteur empêchant l'adoption de conformations suffisamment différentes par les stéréoisomères pour en permettre l'isolement. *Czech* [7], pour des composés tétrasubstitués similaires, ne fait état que de rares cas où les proportions relatives des isomères peuvent être établies et attribuées. Pour ce faire, il recourt à une séparation chromatographique délicate, suivie d'une étude poussée par diffraction de rayons X sur des complexes cristallins avec des sels de thiocyanate de lithium. *Parker* [108], quant à lui, mentionne une séparation chromatographique de deux isomères *cis* et *trans*. Mais dans ces deux cas, les substituants sur les carbones quaternaires sont très courts, ce qui signifie l'adoption de conformations plus rigides par les différents stéréoisomères.

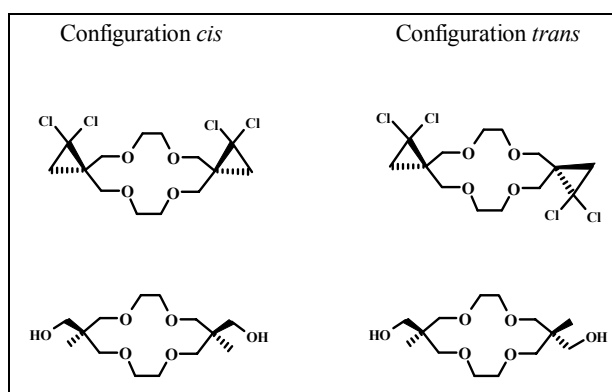


Figure III-7 : Stéréoisomères isolés par *Czech* (en haut) et *Parker* (en bas)

Le cas des éthers couronne larges **31**, **32** et **33** est plus compliqué. D'une part, le nombre de stéréoisomères possibles est accru. La complexité des spectres RMN ^1H et ^{13}C ne permet pas l'évaluation des proportions relatives de ceux-ci.

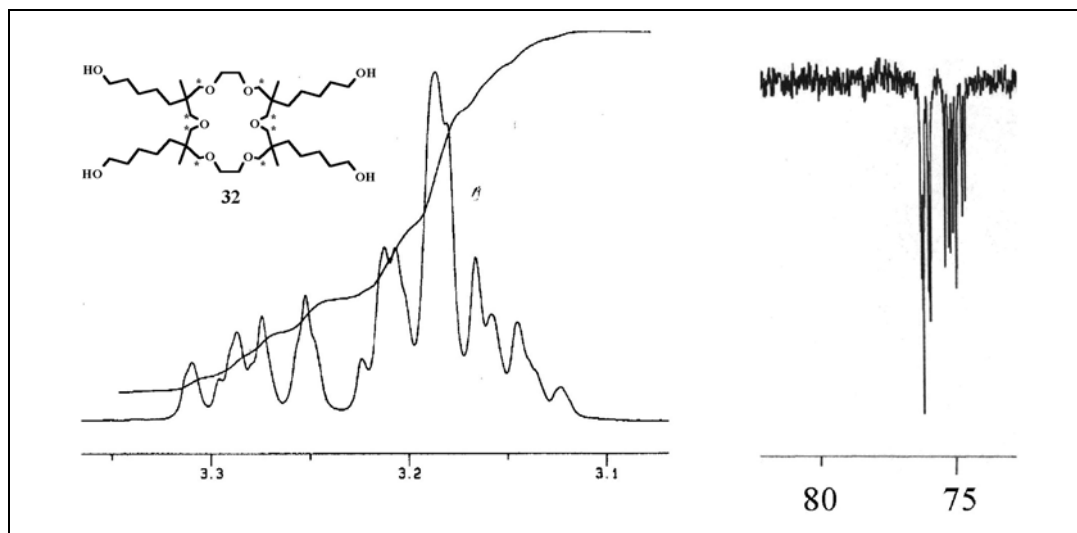


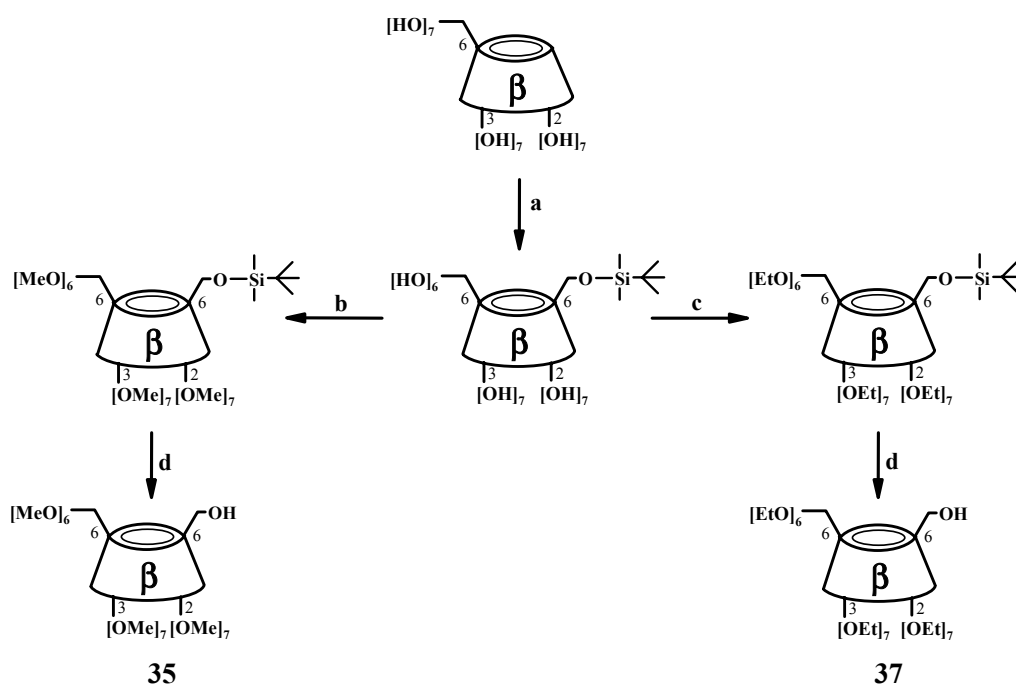
Figure III-8 : Extraits des spectres RMN ^1H (à gauche) et DEPT 135 (à droite) de l'éther couronne **32**. Les signaux sont issus des protons et carbones indiqués par des astérisques

D'autre part, les unités centrales montrent des squelettes de rigidité inférieure, comme expliqué précédemment. L'étalement des signaux RMN dus aux protons situés sur le cycle le prouve (cf. Figure III-8). Pour ces différentes raisons, l'isolement de tous les isomères respectifs s'avère quasi impossible.

III.2 CYCLODEXTRINES MONOFONCTIONALISEES

III.2.1 Synthèse des mono-6-OH-perméthyl- et mono-6-OH-peréthyl- β -cyclodextrine

Les synthèses de ces deux intermédiaires clés ont été réalisées à partir des travaux de *Bradshaw et al.* [49]. Cette méthode est largement répandue car d'une mise en œuvre relativement simple. Elle est basée sur la différence de nucléophilicité entre les hydroxyles primaires et secondaires des unités glucopyranoses.



a) TBDMSI / Imidazole / DMF b) CH₃I / NaOH / DMF c) CH₃CH₂I / NaOH / DMF d) NH₄F / EtOH

Schéma III-14 : Synthèses des cyclodextrines monohydroxylées en position 6

Le schéma réactionnel suivi est indiqué ci-dessus. Le *tert*-butyldiméthylsilyle (TBDMS) est un groupe protecteur largement utilisé dans la chimie des sucres [34]. Il peut être sélectivement introduit sur les hydroxyles primaires en position 6, en utilisant les nucléophilicités relatives des différentes positions. Les vitesses de réaction sont telles que $k_6 > k_2 \gg k_3$. Par ailleurs, le TBDMS est stable dans les conditions réactionnelles basiques requises pour l'alkylation subséquente des hydroxyles restés libres. De plus, les groupes silyls peuvent être hydrolysés dans des conditions douces par l'utilisation de NH₄F (en solution dans le méthanol à reflux) [111], évitant ainsi l'emploi d'acides qui pourraient conduire à la rupture des liaisons glycosidiques des macrocycles.

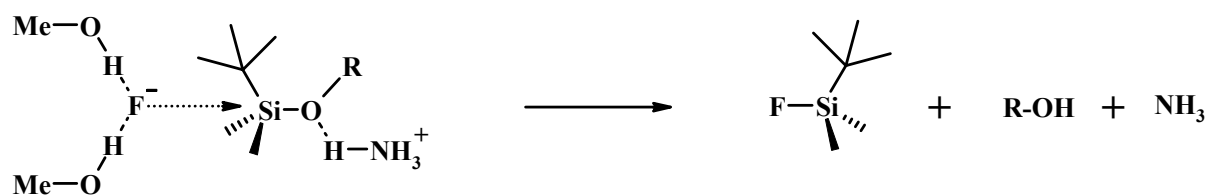


Schéma III-15 : Hydrolyse du TBDMS selon *Robins* [111]

Cette méthode est toutefois limitée par la solubilité des cyclodextrines silylées dans le méthanol. Une procédure alternative, certes moins économique, permet d'effectuer la réaction d'hydrolyse en milieu plus apolaire et peut alors être envisagée. Elle consiste en l'utilisation du fluorure de tétrabutylammonium en solution dans le THF [61,78].

Les synthèses des cyclodextrines **35** et **37** sont effectuées comme suit : à la β -cyclodextrine native préalablement séchée et mise en solution dans le DMF anhydre, on additionne en un goutte à goutte lent une solution de 2 équivalents (par cyclodextrine) de TBDMSCl dans du DMF anhydre. L'imidazole sert de catalyseur. La réaction est suivie par chromatographie sur couche mince avec un mélange éluant très polaire (ButOH / EtOH / H₂O 5/4/3 v/v/v). Une heure après la fin de l'adjonction, le milieu réactionnel n'évolue quasiment plus. La CCM comporte quatre taches distinctes : la β -cyclodextrine native non réagit ($R_f = 0.28$), un produit majoritaire ($R_f = 0.47$) et deux autres groupes de produits ($R_f = 0.59$ et 0.69) en quantités moins importantes. A ce stade, au vu des polarités, on peut présager qu'il s'agit des composés mono-, di- et trisilylés, respectivement.

Les très hautes hydrophilicités de ces produits sont un obstacle à leur isolement à ce stade de la synthèse. Conséquence : il est préférable de procéder d'abord à l'alkylation des hydroxyles libres. Ceci est d'autant plus avantageux que les réactions de méthylation et d'éthylation peuvent être conduites sans changer de solvant. Dans le cas de chaînes plus longues (propyles, butyles, etc.), il s'avère nécessaire d'effectuer la réaction en deux temps [112]. Les grandes différences de polarité entre les cyclodextrines natives et leurs homologues perpropylés, par exemple, rendent impossible la complète solubilisation des intermédiaires de réaction dans un seul et même solvant. Ceci nécessite donc un changement de polarité du milieu réactionnel après un certain degré de substitution. Le remplacement du DMF par un solvant plus lipophile (le THF par exemple) permet d'atteindre la complétion, ceci au prix d'un plus grand nombre de manipulations expérimentales.

La solution contenant les intermédiaires silylés est refroidie à 0°C, additionnée d'un excès de NaH puis laissée revenir à température ambiante pour assurer une déprotonation complète des hydroxyles libres. Après un nouveau refroidissement, on ajoute goutte à goutte en excès une solution du iodure d'alkyle désiré (méthyle ou éthyle) dans le DMF. Il est nécessaire de garder un contrôle rigoureux de la vitesse d'adjonction ainsi que de la température du milieu pour éviter tout emballement de la réaction et une décomposition de l'halogénure. L'addition terminée, le mélange réactionnel est ramené lentement à température ambiante pour assurer la complétion des alkylations.

Il est utile de rappeler que le TBDMS en position 6 est stable au cours des réactions d'alkylation, mais situé en 2, il migre en 3 [61].

Les cyclodextrines sont extraites des milieux réactionnels à l'aide de chloroforme, après neutralisation du NaH non consommé avec du méthanol. Les iodures d'alkyles en excès sont détruits par lavage avec une solution aqueuse de Na₂S₂O₃. Après concentration et séchage des phases organiques, les composés générés dans la réaction présentent de grandes similitudes de polarité. Pour contourner les difficultés de séparation, les résidus sont engagés dans l'étape de déprotection sans purification préalable.

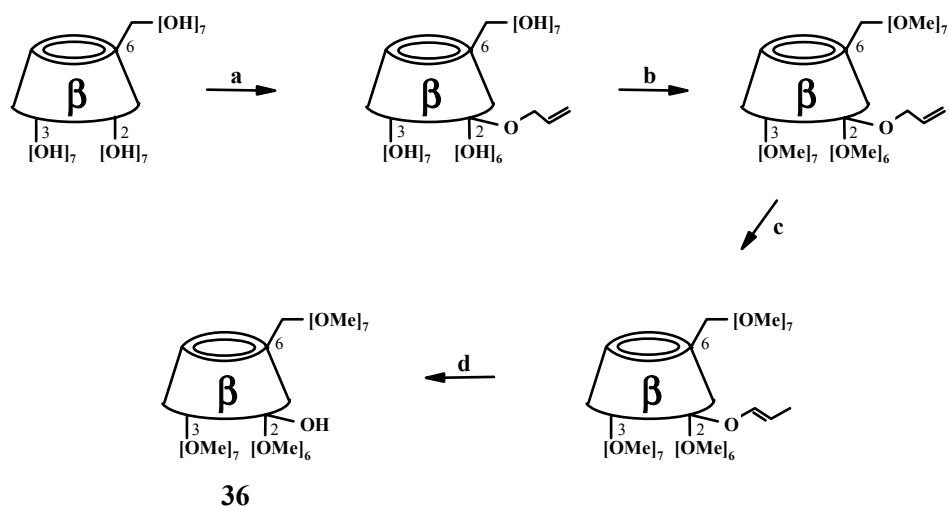
L'hydrolyse des groupes TBDMS est effectuée au reflux du méthanol en présence de fluorure d'ammonium. L'analyse par chromatographie sur couche mince révèle 4 taches majoritaires distinctes. Celles-ci correspondent, par ordre de R_f décroissant, aux cyclodextrines peralkylées, monohydroxy, dihydroxy et trihydroxy, respectivement. D'autres composés, minoritaires, de polarité plus grande sont également révélés dans le cas de la cyclodextrine peréthylée et sont dus à une alkylation incomplète des sites secondaires. Une purification délicate et répétée sur colonne de silice est réalisée, et permet d'isoler sélectivement les composés désirés.

Le rendement global est de 35% pour la cyclodextrine mono-6-hydroxy-perméthyle **35** et de 18% pour la cyclodextrine mono-6-hydroxy-peréthyle **37**. Cette différence peut s'expliquer par la moindre polarité de **37** et de ses intermédiaires, consécutive à l'introduction de groupements davantage lipophiles (éthyles au lieu de méthyles pour **35**) sur les hydroxyles libres. La solubilité réduite du précurseur silylé de **37** dans le DMF se révèle alors être un facteur limitant. La remise en réaction d'éthylation dans un solvant plus apolaire (THF par exemple) permet de réduire cet écart.

III.2.2 Synthèse de la mono-2-OH-perméthyl-β-cyclodextrine

Afin de pouvoir évaluer les conséquences sur la sélectivité chromatographique de la position d'attache des cyclodextrines dans les composés supramoléculaires envisagés, il a été décidé de synthétiser des précurseurs pouvant être greffés par la face secondaire. Pour des raisons de gêne de formation des composés d'inclusion, nous avons opté pour les homologues monohydroxylés en position 2. En effet, contrairement aux hydroxyles en 3, ceux en 2 sont orientés vers l'extérieur de la cavité des cyclodextrines et n'engendrent qu'une faible déformation de la structure macromoléculaire lorsque substitués de manière asymétrique [113]. Les analyses RMN décrites ci-après (cf. Chapitre III.2.3) le prouvent. De plus, les difficultés mentionnées dans la littérature pour accéder sélectivement à la position 3 (réactivité limitée par l'existence de ponts hydrogènes intramoléculaires) sont autant d'arguments en faveur de ce choix.

Le schéma réactionnel suivi est illustré ci-après :



a) Chlorure d'allyle / NaOH / DMSO b) CH_3I / NaOH / DMSO c) t-ButOK / DMSO d) HgO / HgCl_2 / H_2O / Acétone

Schéma III-16 : Synthèse de la mono-2-OH-perméthyl-β-cyclodextrine **36**

Alors que les différences de nucléophilicités entre les OH primaires et secondaires étaient mises à profit dans le paragraphe précédent, ce sont ici les acidités relatives des différentes positions qui sont utilisées. Les travaux de *Pitha et al.* [35-37,54] et *D'Souza et al.* [51] ont montré que les concentrations de base dans le milieu réactionnel permettent d'induire une régiosélectivité pour des réactions de type $\text{S}_{\text{N}}2$ sur les cyclodextrines. Lorsqu'une quantité limitée de base est présente, c'est principalement en position 2 que l'alkylation a lieu, tandis qu'un large excès de base favorise la réaction sur les OH primaires. Ceci résulte de la plus forte acidité des hydroxyles en position 2 ($\text{pK}_{\text{a}} = 12.35$ [51]), avec pour conséquence une déprotonation préférentielle en présence d'un défaut de base forte. L'alcoxy résultant, devenu le centre le plus nucléophile de la molécule, réagira avec l'électrophile présent. En présence d'un grand excès de base, les hydroxyles primaires et secondaires sont alors indifféremment déprotonés, et ceux situés sur la petite face, les moins encombrés, préférentiellement substitués.

Des exceptions à cette règle peuvent être observées, notamment lorsque la position activée du réactif est orientée spécifiquement vers un site de réaction a priori moins favorable, suite à une forte complexation avec la cyclodextrine (cf. page 24).

Le choix de l'allyle comme groupe protecteur résulte de son faible encombrement stérique, ce qui facilite la peralkylation ultérieure, et de la compatibilité des conditions de son enlèvement avec la chimie des éthers.

Quatre étapes successives, à partir de la β-cyclodextrine native, sans purification intermédiaire, sont nécessaires pour obtenir la cyclodextrine monohydroxylée désirée.

La première consiste à allyler un des sept hydroxyles en position 2. Pour cela, à 1 équivalent de β -cyclodextrine native anhydre dans du DMSO, on ajoute 2.5 équivalents (par cyclodextrine) d'hydroxyde de sodium finement broyé. Après une heure d'agitation à température ambiante, 1.2 équivalents (par OH) de iodure d'allyle sont ajoutés goutte à goutte. Un contrôle par CCM ($\text{CH}_3\text{CN} / \text{NH}_3 / \text{H}_2\text{O}$ 6/3/1 v/v/v) 30 minutes après la fin de l'adjonction indique la présence de trois taches majoritaires avec des R_f de 0.19, 0.33 et 0.36. Les composés avec les indices de rétentions les plus bas sont identifiés comme étant respectivement, la β -cyclodextrine native et son analogue monoallylé en position 2. La troisième tache n'est pas caractérisée.

La grande polarité des produits rendant leur purification laborieuse à ce stade, on procède à la méthylation complète de tous les hydroxyles libres. Ceci est effectué par adjonctions successives de NaOH et de iodure de méthyle en fort excès. Comme attendu, l'analyse par CCM de la composition du milieu réactionnel indique la présence de trois produits majoritaires, qui sont les analogues méthylés des composés précédents.

Pour limiter les opérations de purification, on réalise la déprotection des groupes allyles sur le résidu brut issu de la réaction précédente. La méthode choisie est identique à celle déjà décrite [105] (cf. Chapitre III.1.1). Toutefois, une isomérisation préliminaire de la fonction allyle en prop-1-ényle est nécessaire. Celle-ci est effectuée en chauffant le résidu solide dans une solution de *tert*-butanolate de potassium dans le DMSO.

L'étape finale de déprotection est effectuée par agitation de la solution des composés isomérisés dans un mélange eau/acétone en présence de HgO et HgCl₂. Après les traitements adéquats, l'isolement de la mono-2-hydroxy-perméthyl- β -cyclodextrine **36** est effectuée par chromatographie sur colonne de silice. Le rendement global de ces 4 étapes s'élève à 28%.

L'inconvénient de cette stratégie de déprotection réside dans le fait qu'elle est incompatible avec bon nombre de fonctions chimiques largement répandues dans la chimie des cyclodextrines, et plus particulièrement les esters. Dans ce cas, on peut envisager une autre alternative, plus douce, proposée par *Iyengar et al.* [114], qui repose sur l'utilisation du couple NaCNBH₃/TMSCl (à température ambiante dans l'acétonitrile). Cette méthode se révèle notamment compatible avec les esters, les éthers, les silyls et les tosylates.

III.2.3 Analyses RMN et MS des cyclodextrines monohydroxylées

L'isolement des cyclodextrines monohydroxylées sous leur forme pure est une étape clé, afin de prévenir la formation de produits indésirables lors du couplage avec les unités centrales prévues. L'introduction d'entités oligosaccharides de substitutions différentes dans le milieu réactionnel compliquerait nécessairement les purifications ultérieures. Les difficultés qui ont été rencontrées lors de ces opérations (cf. Chapitre III.3.2) confirment cette nécessité.

Les différences de polarité qu'affichent les différents composés formés lors de la synthèse de ces intermédiaires permettent de les isoler par chromatographie sur colonne de silice. Toutefois, cela nécessite un investissement en temps et en volume de solvants d'élution importants.

Les cyclodextrines perméthylées, peréthylées et leurs analogues monohydroxylés récoltés sont soumis à des analyses spectroscopiques et spectrométriques. La spectrométrie de masse se révèle être une technique de choix car elle fournit des indications précieuses quant à la composition et la pureté des échantillons obtenus. Les méthodes d'ionisation douce de type MALDI (Matrix Assisted Laser Desorption Ionisation), FAB (Fast Atom Bombardement) ou ESI (ElectroSpray Ionisation) conviennent tout particulièrement car, en principe, elles ne provoquent pas de fragmentation de l'ion moléculaire. Elles évitent ainsi de confondre les signaux issus de la rupture de liaisons et ceux correspondants à d'éventuelles impuretés. L'ionisation de type électrospray a été utilisée pour les dérivés de cyclodextrines évoqués précédemment. Les spectres de masse des composés monohydroxylés désirés figurent ci-dessous (cf. Figure III-9, Figure III-10 et Figure III-11). Leurs puretés respectives apparaissent tout à fait conformes aux exigences que nous nous étions fixées.

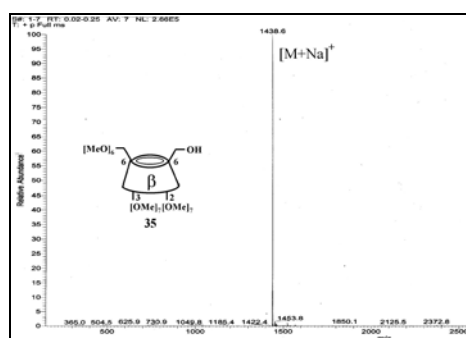


Figure III-9 : Analyse par spectrométrie de masse ESI de la mono-6-OH-perméthyl- β -cyclodextrine **35**

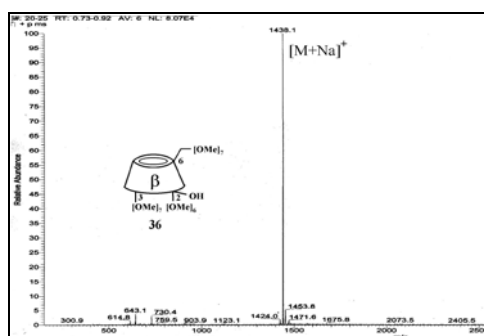


Figure III-10 : Analyse par spectrométrie de masse ESI de la mono-6-OH-peréthyl- β -cyclodextrine **37**

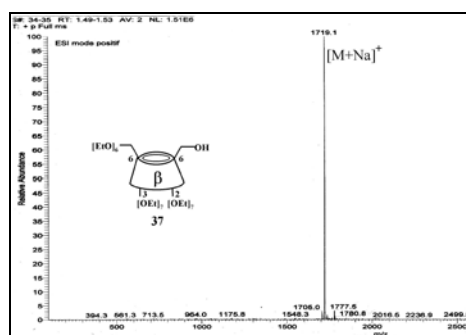
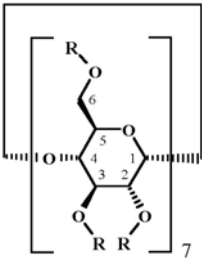


Figure III-11 : Analyse par spectrométrie de masse ESI de la mono-2-OH-perméthyl- β -cyclodextrine **36**

Les intenses signaux dus aux adduits (monochargés positifs) formés par les cyclodextrines avec les ions sodium ont permis d'établir sans équivoque, le nombre et la nature des substituants présents dans les sous-unités glucopyranoses. Cependant, aucune conclusion concernant la position de l'unique groupe hydroxyle ne peut être établie. En effet, les spectres MS des cyclodextrines mono-2-OH- et mono-6-OH-perméthyle sont en tout point identiques. Une analyse détaillée des spectres de résonance magnétique nucléaire s'avère dès lors nécessaire.

La comparaison des spectres RMN ^1H , ^{13}C , COSY, DEPT et HETCOR des composés peralkylés avec les homologues monohydroxylés fournit de précieuses informations structurales et permet de conclure de façon univoque quant à la position exacte du groupe hydroxyle. Les tableaux ci-dessous indiquent les déplacements chimiques mesurés pour les différents protons et carbones situés sur les unités glucopyranoses des cyclodextrines perméthylées et peréthylées. Ces valeurs, confirmées dans la littérature [112,115,116], servent de références pour les considérations structurales évoquées ci-après.

	β-CD perméthyle	β-CD peréthyle
δ H-C(1)	5.10, d	5.18, d
δ H-C(2)	3.16, dd	3.25, dd
δ H-C(3)	3.42-3.52, m	3.59-3.65, m
δ H-C(4)	3.54-3.61, m	3.59-3.82, m
δ H-C(5)	3.75-3.79, m	3.70-3.75, m
δ H _a -C(6)	3.82, dd	3.91, br. d
δ H _b -C(6)	3.54-3.61, m	3.40-3.57, m



I-VII
R = Me ou Et

Tableau III-1 : Déplacements chimiques (en ppm) des protons situés sur les unités glucopyranoses des cyclodextrines perméthylées et peréthylées (dans le CDCl_3)

	β-CD perméthyle	β-CD peréthyle
δ C(1)	99.33	98.78
δ C(2)	82.40	80.38
δ C(3)	82.11	80.61
δ C(4)	80.68	79.03
δ C(5)	71.27	71.43
δ C(6)	71.75	69.70

Tableau III-2 : Déplacements chimiques (en ppm) des carbones situés sur les unités glucopyranoses des cyclodextrines perméthylées et peréthylées (dans le CDCl_3)

Le passage de l'entité peralkylée au monohydroxylé a pour conséquence une perte de la symétrie C_7 . Les spectres RMN gagnent en complexité, ce qui indique un changement de conformation du macrocycle.

Une comparaison fine des spectres RMN des deux groupes de CD fournit des indications importantes concernant l'amplitude des déformations générées en fonction de la position du groupe hydroxyle. La multiplicité des signaux des protons anomériques (aux environs de 5 ppm) est à ce titre très révélatrice. Ceux-ci, nettement détachés des autres signaux, se révèlent particulièrement sensibles aux déformations que montrent les cyclodextrines lors de substitutions asymétriques.

Ainsi, dans les spectres RMN ^1H des composés monohydroxylés en 2, 3 et 6 respectivement (cf. Figure III-12), on remarque une dispersion globale des signaux par rapport à la référence perméthylée **38**. Par exemple, les trois singulets des groupes méthyles (3.62, 3.47 et 3.35 ppm) et le doublet de doublet des protons situés en α de l'anomérique (3.16 ppm) qui caractérisent le spectre **A** sont démultipliés dans les spectres **B**, **C** [117] et **D**. L'examen des protons anomériques dans ces spectres révèle une asymétrie induite plus importante quand l'hydroxyle occupe la position 3 ou 6. Si pour la mono-2-OH-perméthyl- β -cyclodextrine, un seul proton anomérique se détache nettement des six autres (rapport d'intégrale 1 :6), il en va autrement pour la mono-6-OH-perméthyl- β -cyclodextrine. Pour celle-ci, un éclatement beaucoup plus important (quatre groupes de signaux distincts entre 5.20 et 4.95 ppm) du doublet originel (5.10 ppm) de la β -cyclodextrine perméthylée, se produit.

Cette forte dispersion des signaux des protons anomériques s'observe également pour la β -cyclodextrine monohydroxylée en 3 (large multiplet entre 5.00 et 5.30 ppm). La formation d'un pont hydrogène intramoléculaire entre les positions 2 et 3 d'unités glucoses adjacentes est une cause possible de l'importante asymétrie moléculaire engendrée. En effet, des études RMN en fonction de la température ont montré que les OH en position 3 montrent un caractère donneur de proton prononcé, lors de la formation de ponts hydrogènes entre deux unités glycosidiques adjacentes [118].

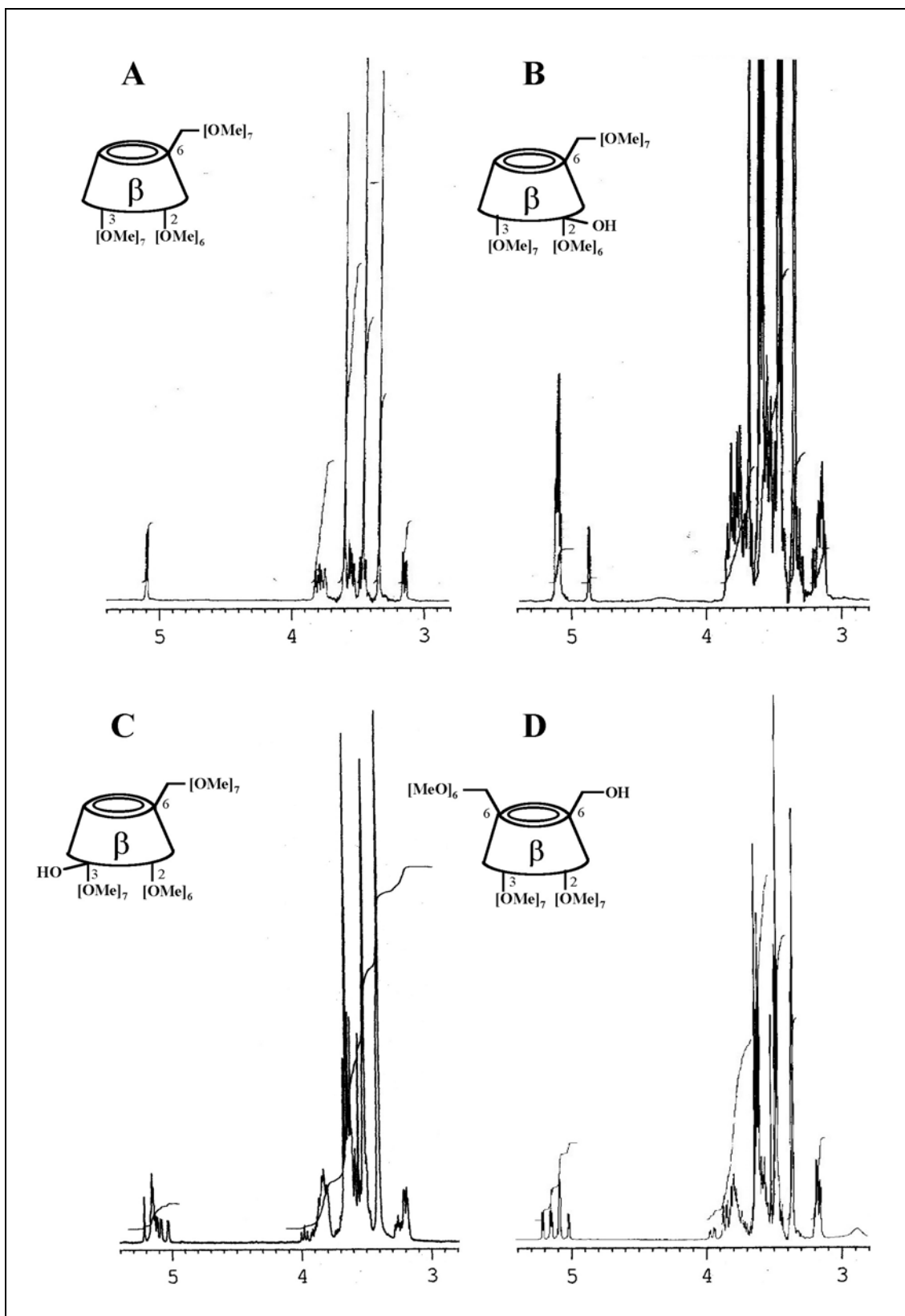


Figure III-12 : Spectres ^1H RMN pour les β -cyclodextrines perméthyle **38** (A), mono 2-OH-perméthyle **36** (B), mono-3-OH-perméthyle (C) [117] et mono-6-OH-perméthyle **35** (D)

L'analyse du spectre RMN ^1H de la mono-6-OH-peréthyle- β -cyclodextrine **37** (cf. Figure III-13) conduit aux mêmes conclusions : une grande dispersion des signaux des protons anomériques (5 groupes de signaux distincts entre 5.50 et 4.90 ppm) par comparaison au doublet (5.18 ppm) des mêmes protons dans l'analogue peréthylé.

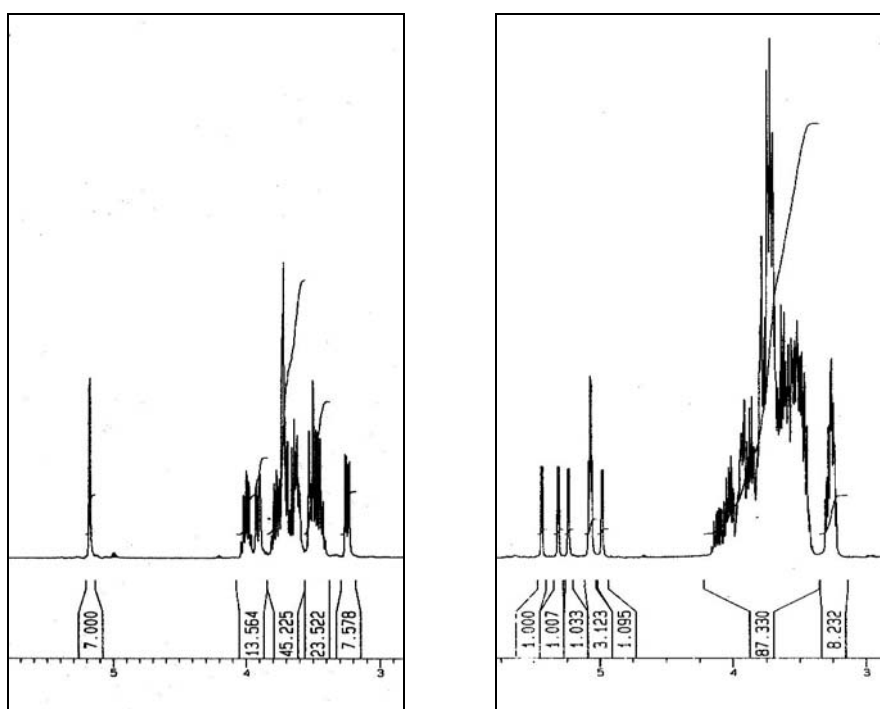


Figure III-13 : Extraits des spectres ^1H RMN pour les β -cyclodextrines peréthyle **39** (à gauche) et mono-6-OH-peréthyle **37** (à droite)

La confirmation que les hydroxyles des composés **35** et **37** sont bien situés en position 6 résulte de l'analyse combinée des spectres HETCOR SR et DEPT 135. L'augmentation de déplacement chimique attendue pour un même carbone en α d'un groupe alcool est de l'ordre de 8-10 ppm après alkylation [40]. L'examen du Tableau III-2 indique un déplacement chimique d'environ 70 ppm (71.75 et 69.70 ppm pour les cyclodextrines perméthylée et peréthylée respectivement) pour les carbones secondaires des cyclodextrines peralkylées. La présence d'un unique signal de type CH_2 autour de 60 ppm (62.00 et 61.53 ppm pour **35** et **39** respectivement) corrélé aux signaux typiques des protons situés en position 6 (3.4-3.6 et 3.8-3.9 ppm) confirme la position 6 pour l'hydroxyle (cf. Figure III-14 et Figure III-15).

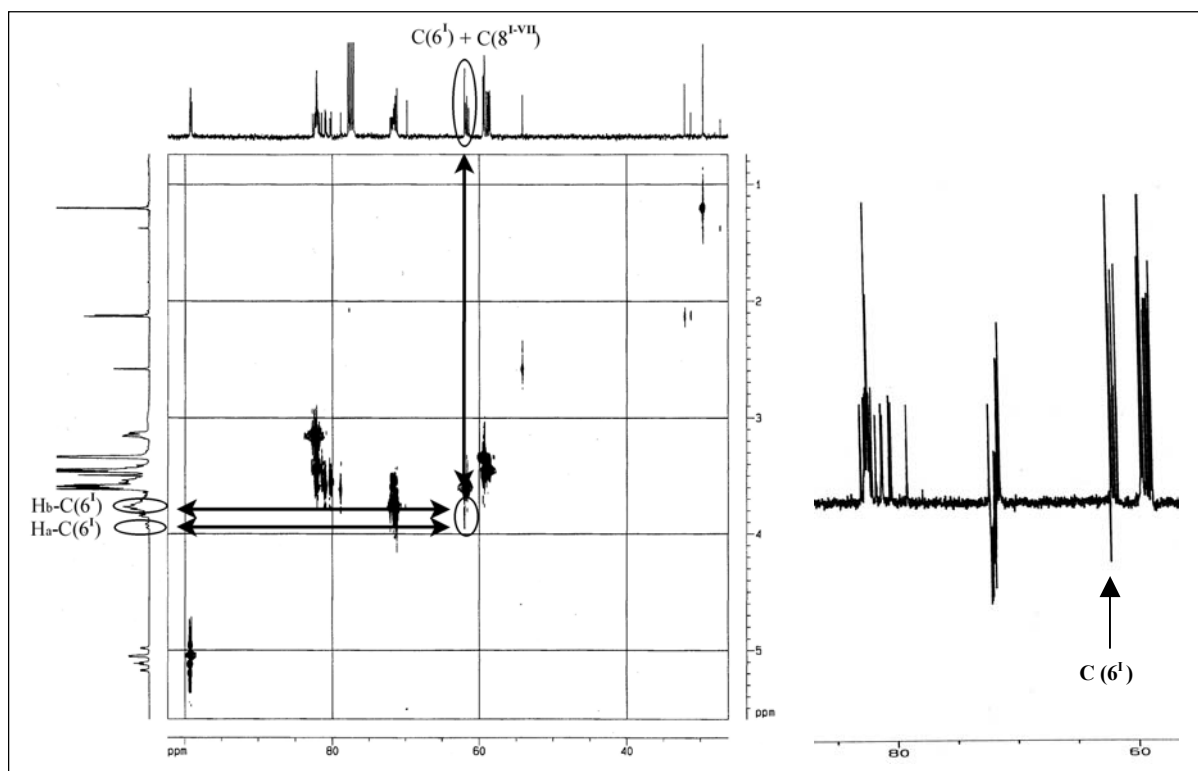


Figure III-14 : Spectres HETCOR (à gauche) et DEPT 135 (à droite) pour la mono-6-OH-perméthyle- β -cyclodextrine **35**

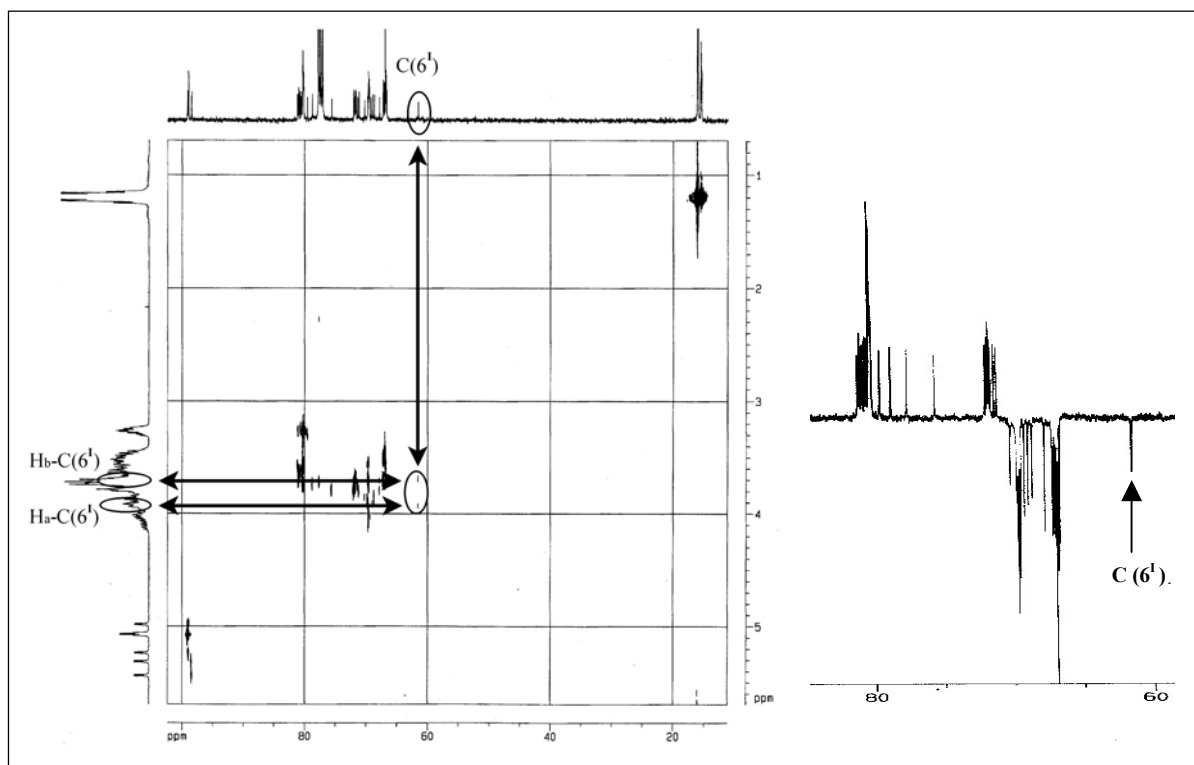


Figure III-15 : Spectres HETCOR (à gauche) et DEPT 135 (à droite) pour la mono-6-OH-peréthyle- β -cyclodextrine **37**

Par ailleurs, l'analyse détaillée du spectre DEPT 135 de la mono-6-OH-perméthyl- β -CD **35** révèle six signaux distincts (correspondant aux six carbones O-méthylés en 6) de CH₂ autour de 71 ppm (cf. Figure III-16).

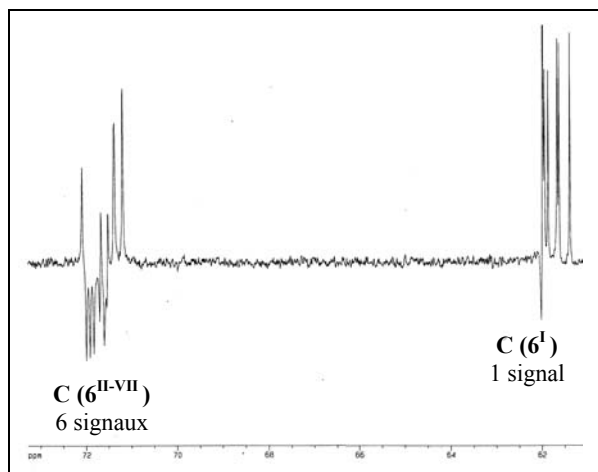


Figure III-16 . Extrait du spectre DEPT 135 pour la mono-6-OH-perméthyle- β -cyclodextrine **35**

La détermination de la position du groupe hydroxyle dans le composé **36** est un peu plus complexe. Le spectre RMN ¹H (cf. Figure III-12) indique qu'un seul proton anomérique (4.94 ppm, d, 1H) se détache nettement des 6 autres (5.10-5.14 ppm, m, 6H). On peut raisonnablement prétendre qu'il s'agit de l'anomérique situé sur l'unité glucopyranose comportant l'hydroxyle libre. Le spectre COSY 45 montre que ce même proton est uniquement couplé avec un signal autour de 3.50 ppm. Comme l'indique le spectre COSY de la cyclodextrine perméthylée **37** (cf. Figure III-17), les protons anomériques sont exclusivement couplés avec ceux situés en position 2 (dd, 3.16 ppm). Ceci implique donc qu'un seul proton de **36** situé en 2 montre un signal autour de 3.50 ppm.

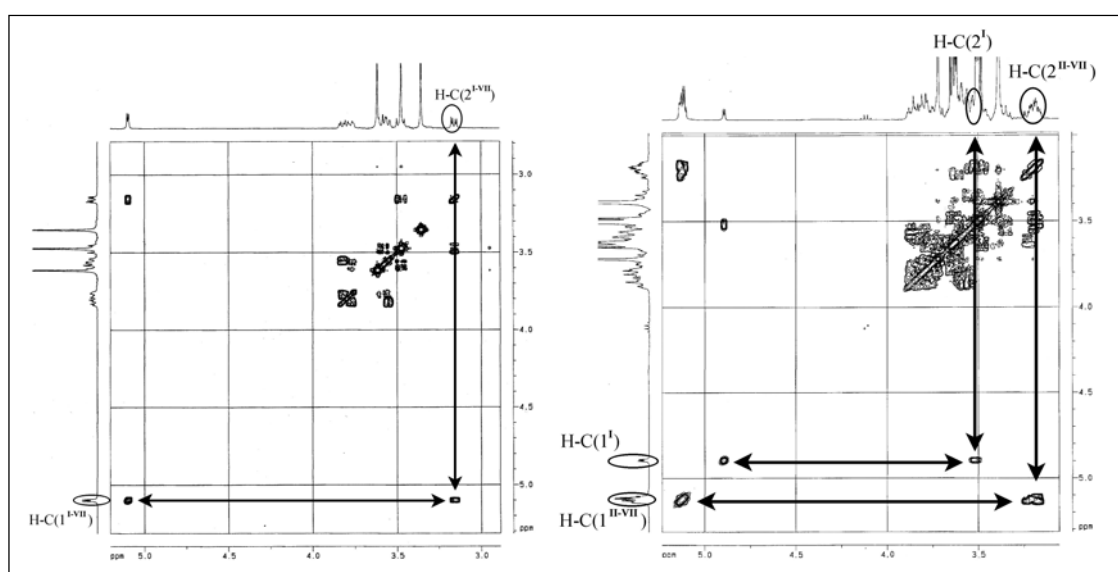


Figure III-17 : Spectres COSY 45 de la perméthyl- β -cyclodextrine **37** (à gauche) et de la mono-2-hydroxy-perméthyl- β -cyclodextrine **36** (à droite)

Ce raisonnement est confirmé par le spectre HETCOR SR de **36** (cf. Figure III-18), qui permet d'établir que le carbone corrélé à ce même signal montre un déplacement chimique de 74.54 ppm, soit environ 8 ppm de moins que les carbones situés en 2 dans la cyclodextrine perméthylée (82.40 ppm).

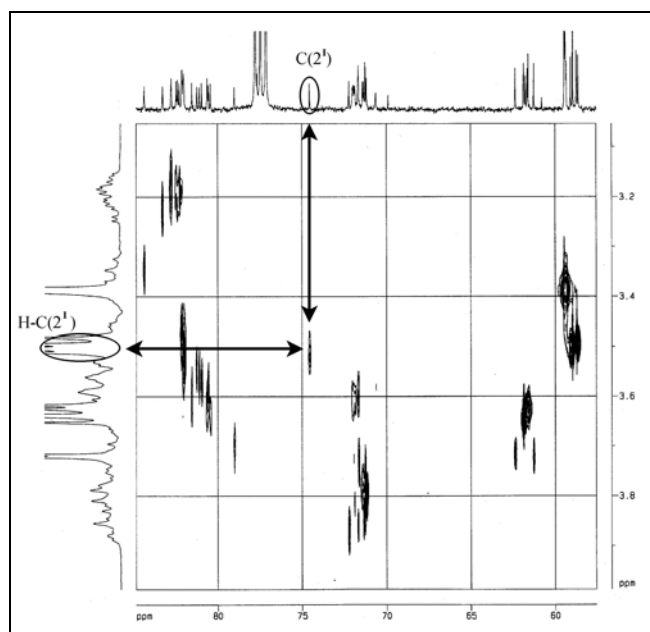


Figure III-18 . Spectre RMN HETCOR SR pour la cyclodextrine mono-2-OH-perméthyle **36**

Finalement, le spectre DEPT 135 (cf. Figure III-19) confirme la nature tertiaire de ce carbone.

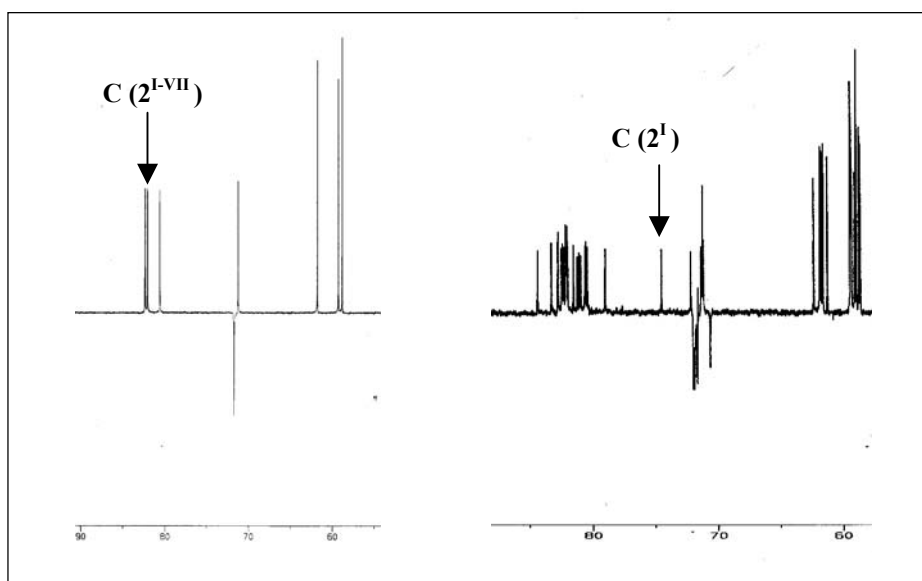


Figure III-19 : Extraits des spectres DEPT 135 pour les β -cyclodextrines perméthyle **38** (à gauche) et mono-2-OH-perméthyle **36** (à droite)

Ainsi, les analyses par spectrométrie de masse combinées à celles par spectroscopie RMN confirment les substitutions attendues.

III.3 CYCLODEXTRINES PONTEES

III.3.1 Synthèses

L'accès à des composés supramoléculaires comportant plusieurs cyclodextrines peut se faire selon trois approches différentes :

- A) On constitue d'abord le squelette de la molécule cible en créant des liaisons covalentes entre la cyclodextrine native et l'espaceur désiré, puis on procède à la substitution des groupements hydroxyles libres.
- B) On fonctionnalise sélectivement un site de la cyclodextrine native, puis réalise le couplage avec l'espaceur. Une fois le squelette du composé cible obtenu, on place, comme précédemment, les substituants désirés.
- C) On protège sélectivement un site de la cyclodextrine native, puis procède à la complète substitution des hydroxyles libres. Après hydrolyse du groupement protecteur, on couple la cyclodextrine monohydroxylée avec l'espaceur envisagé.

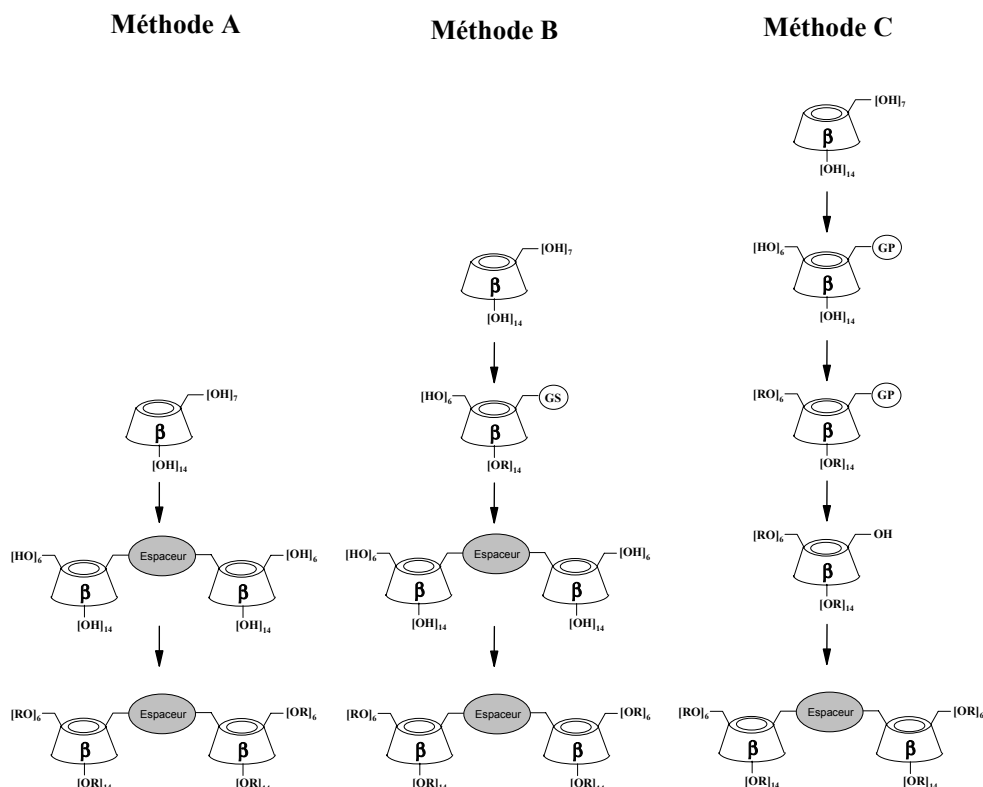


Schéma III-17 : Voies générales de synthèse de dimères constitués de β -cyclodextrines modifiées liées par la face primaire (GS = groupe sortant, GP = groupe protecteur)

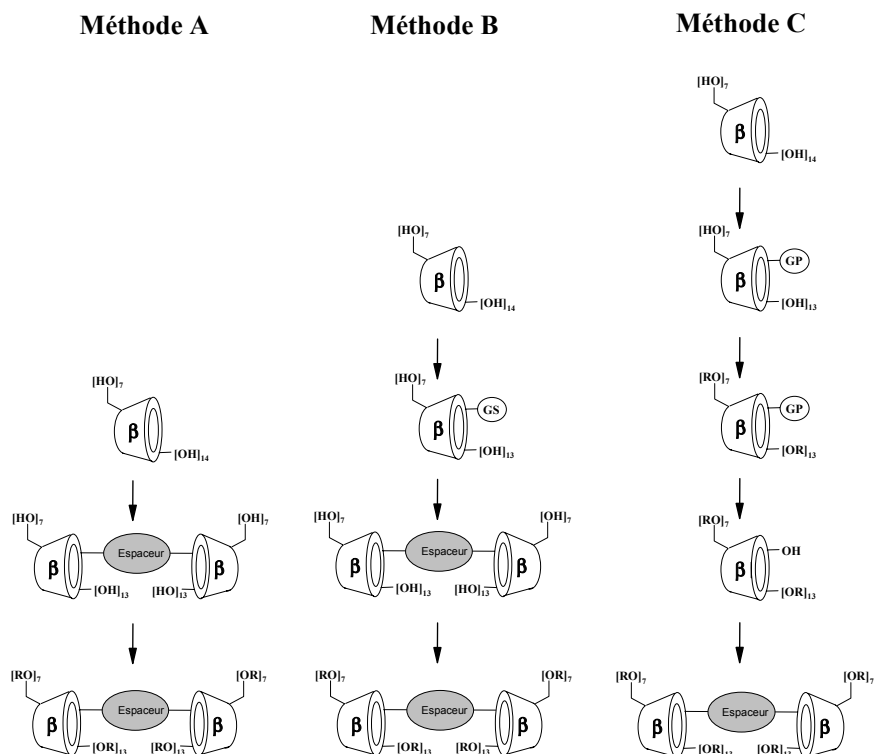


Schéma III-18 : Voies générales de synthèse de dimères constitués de β -cyclodextrines modifiées liées par la face secondaire (GS = groupe sortant, GP = groupe protecteur)

Chacun de ces procédés présente des avantages et des inconvénients :

La méthode A donne accès à un intermédiaire permettant d'atteindre de multiples sélectivités. Toutefois, le contrôle du site de greffage s'avère être une opération difficile, car nécessitant de jouer subtilement sur les différences de réactivité entre les positions 2, 3 et 6 [35,54]. On peut s'attendre à l'obtention d'isomères positionnels et à de redoutables opérations de purification étant donné la très grande polarité des composés formés. De plus, l'espaceur ainsi incorporé doit être chimiquement inerte dans les conditions requises pour la fonctionnalisation ultérieure des hydroxyles libres. A notre connaissance, les synthèses reportées par la littérature [69,70] concernant le pontage sous forme d'éther de β -cyclodextrine selon cette méthode, n'excèdent pas un rendement de 10%.

L'approche B repose sur l'activation préalable d'un hydroxyle (position 2, 3 ou 6) de la cyclodextrine, puis à le faire réagir avec l'espaceur. Il existe dans la littérature nombre de méthodes [28,41] permettant de monofonctionnaliser sélectivement l'une des 3 sortes d'hydroxyles des cyclodextrines natives, ce qui a contribué à populariser cette approche. Celle-ci permet d'augmenter notablement le rendement des réactions de pontage, en limitant le nombre de produits secondaires. L'isolement est toutefois rendu difficile par la grande polarité induite par les hydroxyles restés libres. L'obtention, par cette méthode, de dimères ou trimères pontés par le biais de fonctions amine, amide, thio ou ester est couramment reportée [42,58,63,66-69,71-73], avec des rendements pouvant atteindre 80% [65]. Cependant, les composés analogues recourant à un pontage de type éther sont rares et limités à un greffage

par la face primaire [44]. Tout comme la précédente, la présente approche nécessite que l'espaceur soit stable dans les conditions réactionnelles ultérieures.

La troisième méthode nécessite de disposer de précurseurs fonctionnalisés de telle sorte que les couplages ne puissent s'effectuer que dans des positions univoques. Un exemple est celui de cyclodextrines modifiées ne comportant qu'un seul groupement OH libre dans une position déterminée (2, 3 ou 6), tous les autres hydroxyles étant bloqués. De cette manière, on évite totalement la formation d'isomères positionnels et les purifications ultérieures sont grandement facilitées. Le désavantage majeur inhérent à cette approche est le fait que les substituants des cyclodextrines doivent être préalablement déterminés. Ceci implique qu'ils doivent être chimiquement compatibles avec les conditions réactionnelles de l'étape de pontage.

Notre choix s'est porté sur cette dernière méthode. Comme il s'agit d'un travail de prospection relatif à la mise au point des conditions nécessaires au pontage de β -cyclodextrines par des liaisons éther, nous avons opté, dans un premier temps, pour une substitution de type méthyle des oligosaccharides. Ce groupement étant extrêmement stable, il a été possible de s'affranchir d'un certain nombre de restrictions relatives aux conditions réactionnelles testées. De plus, la majorité des composés cibles ainsi obtenus étant solubles dans l'eau, on peut envisager leur usage en électrophorèse capillaire. Cependant, cette option ne permet pas de varier les substituants sur les cyclodextrines une fois les dimères et trimères respectifs isolés. En effet, les méthodes permettant l'hydrolyse des groupes O-méthyle se révèlent incompatibles avec les espaceurs envisagés (éthers couronne) et les squelettes des oligosaccharides cycliques.

La méthode C semble être privilégiée dans la littérature lorsqu'il s'agit d'obtenir des oligomères de cyclodextrines dont les groupements hydroxyles ont été substitués [75-78,119]. Les voies A et B, par contre, sont préférées dans les cas où ceux-ci apparaissent sous leur forme libre dans les molécules cibles [44,58,63-66,70-72].

Différents écueils peuvent être rencontrés lors de la synthèse de composés incorporant plusieurs cyclodextrines, et avoir une influence sur les rendements des réactions.

Ainsi, dans le cas d'espaceurs courts, l'encombrement stérique généré par l'introduction de la première CD sur le pont peut gêner la fixation de la seconde sur le site de réaction prévu. Le problème est encore accentué dans le cas de trimères, comme le signale *Breslow* [65].

Les propriétés structurales des cyclodextrines peuvent être également sources de complications. Les sites réactionnels des différentes entités sensées interagir peuvent être masqués suite à leur complexation éventuelle au sein de la cavité (cf. Figure III-20). Après le greffage de la première cyclodextrine sur l'espaceur, le second site réactionnel de celui-ci peut être ainsi désactivé (cf. Figure III-20).

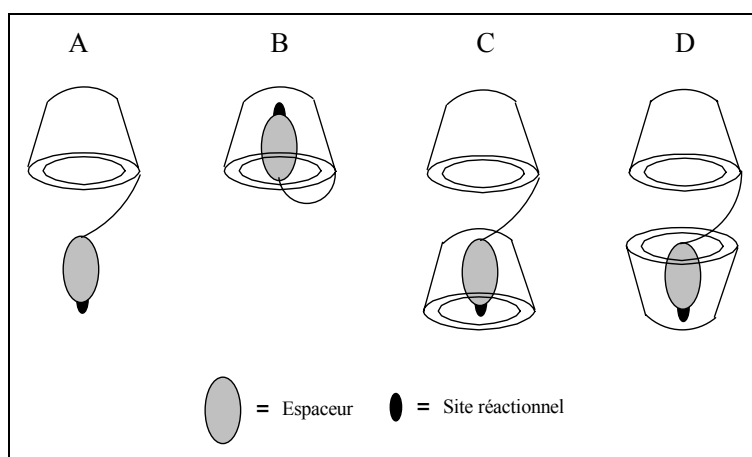


Figure III-20 : Exemples de situations où le second site réactionnel de l'espaceur est libre (A) ou masqué (B, C, D) pour la formation du dimère

Les éthers sont connus pour être stables en chromatographie gazeuse, et respecter les restrictions évoquées quant à leur incorporation dans des phases stationnaires. Tous les précurseurs synthétisés et précédemment décrits satisfont à cette exigence, de même que les liaisons générées lors du couplage de ceux-ci avec les oligosaccharides. Celui-ci peut être envisagé selon deux voies distinctes illustrées dans la figure suivante :

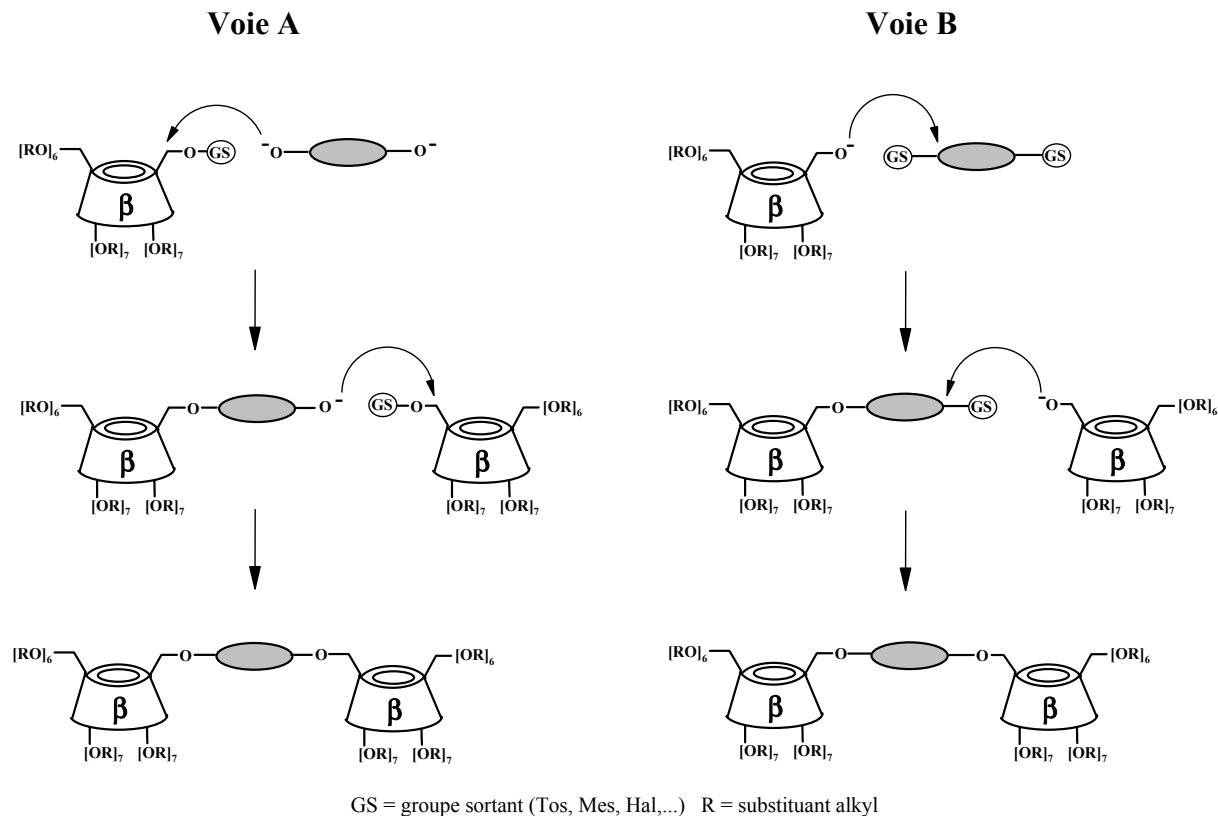


Schéma III-19 : Voies synthétiques possibles pour le pontage de β -cyclodextrines par l'intermédiaire de liaisons éther

La voie A met en interaction la cyclodextrine fonctionnalisée au moyen d'un groupe sortant, avec le pont sous forme de dialcoxyde. Cette méthode a le désavantage d'introduire une inversion de configuration du carbone électrophile de la cyclodextrine. Cet inconvénient concerne les carbones tertiaires asymétriques en 2 et 3, mais pas le site en 6 qui est un carbone secondaire [120].

La voie B consiste à utiliser des espaceurs comportant des groupes sortants à leurs extrémités et à effectuer les substitutions nucléophiles au moyen de cyclodextrines déprotonées.

Des essais préliminaires ont été effectués avec le groupe sortant situé sur la cyclodextrine (Voie A). Pour cela, sous atmosphère inerte, on ajoute goutte à goutte une de solution mono-6-mésyl-perméthyl- β -cyclodextrine au mélange réactionnel contenant l'éther couronne **25** préalablement déprotoné. Les couples base/solvant NaH/DMSO et CsOH/DMSO ont été testés successivement à température ambiante et à 65°C. Après traitements et analyses adéquats, de nouveaux produits très minoritaires sont isolés. Ils n'ont pas pu être identifiés. Seuls les réactifs de départ non consommés ainsi que de la cyclodextrine monohydroxylée figurent en quantités significatives. La présence de cette dernière est certainement due à une substitution du mésylate par des ions hydroxy provenant de la base (CsOH), ou éventuellement de traces d'eau dans le milieu. Aucune réaction ne se produit entre les deux entités par cette technique. L'encombrement généré par la présence de substituants méthoxy sur la petite face peut également gêner l'accès au site réactionnel de la cyclodextrine.

La voie B s'est révélée plus avantageuse. Les premières tentatives avec les groupes sortants sur l'éther couronne, en l'occurrence du brome, ont permis d'obtenir le composé cible. Après génération de l'alcoxyde sur la cyclodextrine à l'aide d'un excès de NaH dans le THF anhydre à reflux, le mélange réactionnel est refroidi à température ambiante. Une solution de l'espaceur dibromé dans le même solvant est alors additionnée goutte à goutte. Après 2 jours à température ambiante, aucune avancée significative n'est observée. Ce n'est qu'après la mise à reflux du mélange réactionnel qu'on observe la formation du dimère désiré **42**, mais en très faible quantité (rendement inférieur à 5% après purification). Un second produit, comportant une seule entité cyclodextrine greffée sur le pont 14-Couronne-4, est également formé. Il est identifié par spectrométrie de masse ESI, comme étant le résultat d'une réaction de déhydrobromation. La polarité moindre de celui-ci (CCM : $R_f = 0.52$ hexane/acétone 1/1 v/v) par rapport au dimère **42** ($R_f = 0.25$) et sa mise en évidence par le révélateur H₂SO₄/MeOH (adapté à la révélation des sucres) sont autant d'arguments permettant de confirmer sa nature.

Le réactif dibromé est totalement consommé après une nuit à reflux. On peut supposer, suite à la formation du composé précédent, qu'il est dégradé par des réactions d'élimination (pertes de HBr).

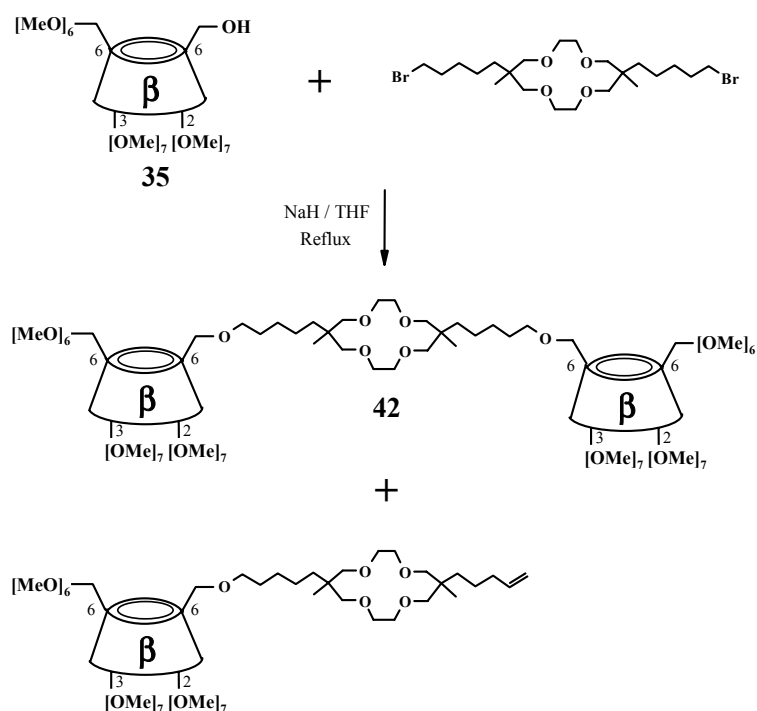


Schéma III-20 : Synthèse du dimère **42**

Les indices fournis par la présence d'une double liaison terminale sur le composé monosubstitué non désiré, et la complète consommation des réactifs de départ portant les électrophiles, laissent à penser que les réactions d'éliminations sont favorisées aux dépens des couplages désirés. Il s'avère donc nécessaire de mettre au point des conditions qui favorisent les cinétiques des substitutions nucléophiles.

La présence du groupe sortant sur l'espacement apparaissant comme la stratégie la plus favorable, nous nous sommes attachés à optimiser les conditions réactionnelles. Parmi les groupes sortants envisageables pour la synthèse d'éthers selon *Williamson*, on a souvent recouru aux sulfonates. Ils sont caractérisés par une électrophilicité élevée (triflate > tosylate > mésylate), et leur synthèse s'effectue facilement avec un rendement élevé, souvent proche du quantitatif.

L'utilisation du triflate (trifluorométhanesulfonate) comme groupe sortant, en lieu et place du brome, a permis d'effectuer le couplage à des températures plus basses (entre -50 et 0°C). Cette méthode est toutefois limitée par le fait que les intermédiaires munis de tels groupes sortants sont très réactifs. Pour ces différentes raisons, ceux-ci ne peuvent généralement pas être purifiés sur colonne de silice et sont engagés sous forme brute dans la réaction d'éthérisation suivante. Le rendement de la réaction de couplage reste toutefois faible ($< 10\%$), et la cyclodextrine monohydroxylée **35** non consommée constitue le composant majoritaire du mélange réactionnel. On peut, à ce stade, présager que les cinétiques des réactions de dégradation de l'espacement équipé des triflates sont plus favorables que celles des substitutions nucléophiles désirées.

Le retour à un groupe sortant moins labile, le mésylate, l'emploi d'une base forte de type NaOH et un solvant dissociant tel que le diméthylsulfoxyde, ont permis de favoriser la formation des liaisons désirées, diminuant ainsi la proportion de sous-produits formés.

Les résultats les plus probants ont été obtenus en appliquant la procédure suivante : la cyclodextrine monohydroxylée **35**, séchée une nuit à 80°C sous vide poussé en présence de P₂O₅, est mise en solution dans le DMSO anhydre un présence d'un excès de NaOH (20 équivalents, séché une nuit à 150°C sous vide poussé). Après 3 heures d'agitation à 60°C, une solution du dimésylate **26** dans le même solvant est ajoutée très lentement à cette température. Un suivi de réaction par CCM montre que la formation du dimère suit de près l'ajout de l'électrophile, révélant ainsi un couplage quasi instantané dès la mise en contact des deux réactifs. La réaction évolue très peu après la fin de l'addition. Après extraction à l'éther, lavage avec une solution mi-saturée de NaCl et évaporation sous pression réduite, le mélange réactionnel est engagé dans les opérations de purifications. Malgré une séparation satisfaisante par chromatographie sur couche mince [R_f = 0.34 et 0.20 (hexane/acétone 1/1 v/v) pour le dimère et la cyclodextrine monohydroxylée **35** respectivement], il s'est révélé impossible de séparer le dimère et la cyclodextrine de départ sur colonne de silice ouverte, après ajustement de la force éluante. Ceci pourrait s'expliquer par une granulométrie et/ou une porosité inconvenante de la silice. La séparation a pu être faite par chromatographie rotative sur plaque de silice [121,122] (cf. Chapitre III.3.2) avec le mélange acétone/hexane 5/4 (v/v). Le rendement s'élève à 22%.

Les résultats très encourageants obtenus par cette méthode nous ont conduit à l'appliquer pour la synthèse des dimères ci-après indiqués. Les différents précurseurs obtenus (CD et ponts) évoqués dans les chapitres précédents (cf. Chapitres III.1 et III.2), couplés deux à deux, ont permis de créer les nouvelles entités macromoléculaires, mentionnées dans les schémas suivants (Schéma III-21, Schéma III-22, Schéma III-23 et Schéma III-24).

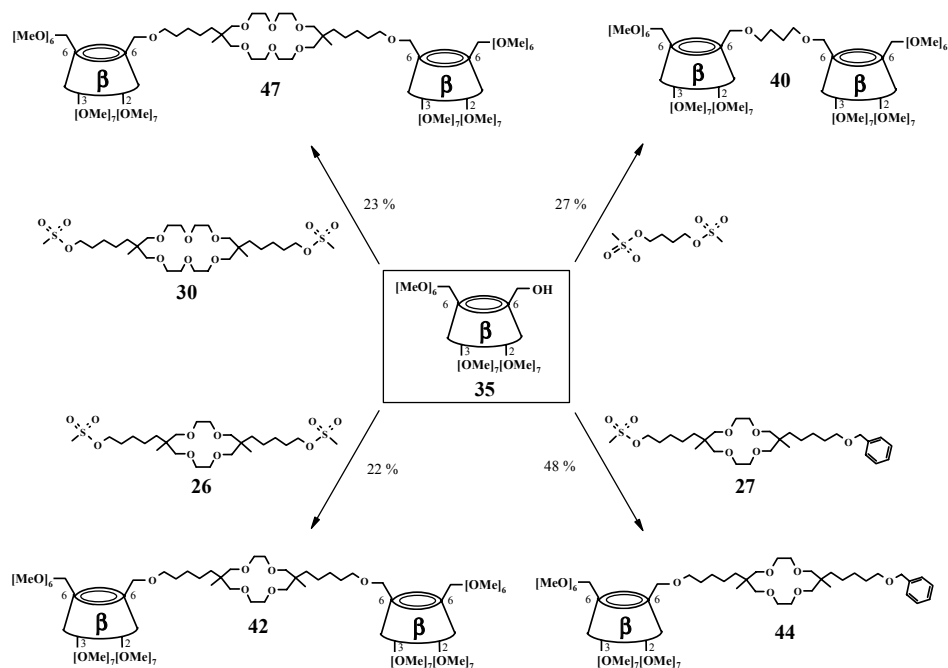


Schéma III-21 : Synthèses de nouvelles entités macromoléculaires à partir de la mono-6-hydroxy-perméthyl-β-cyclodextrine **35**

L'isolement du dimère **40** avec un rendement de réaction équivalent à 28% se révèle être un résultat particulièrement intéressant. On aurait pu craindre qu'une diminution de la taille de l'espaceur influence fortement les couplages. Toutefois, la séparation de **40** et **35** non totalement consommé, par les méthodes chromatographiques à disposition (colonne de silice ouverte, chromatographie éclair, filtration sur gel, chromatographie rotative) s'est avérée impossible. Nous avons ainsi dû recourir à la complète méthylation de la cyclodextrine monohydroxylée **35** avant de pouvoir isoler le dimère **40** sous forme pure.

Les rendements quasi équivalents obtenus pour les dimères **40**, **42** et **47** permettent de penser que la gêne stérique générée par la proximité des entités cyclodextrines n'est pas le facteur limitant dans ces synthèses. Ce résultat permet d'envisager l'obtention de nombreux dimères de cyclodextrines substituées munis de ponts relativement courts. Il serait intéressant d'effectuer d'autres essais avec des espaceurs de plus en plus réduits, afin de définir la taille en-dessous de laquelle la proximité des oligosaccharides substitués devient un obstacle aux couplages.

Le rendement supérieur (48%) obtenu lors du greffage d'une seule cyclodextrine sur un pont éther couronne (**44**) permet de conclure que l'introduction de plusieurs CD sur un même espaceur n'est pas simultanée. Les hypothèses émises, concernant les problèmes générés lors des couplages au moyen d'un pont plurifonctionnelisé (élimination, désactivation du second site réactionnel par complexation) se trouvent ainsi confirmées.

La même méthodologie se révèle appropriée à la synthèse d'homologues dont les sites de greffage sont situés sur les hydroxyles secondaires en position 2 des unités glucopyranoses (cf. Schéma III-22). Les remarques antérieures concernant les rendements des réactions se vérifient également.

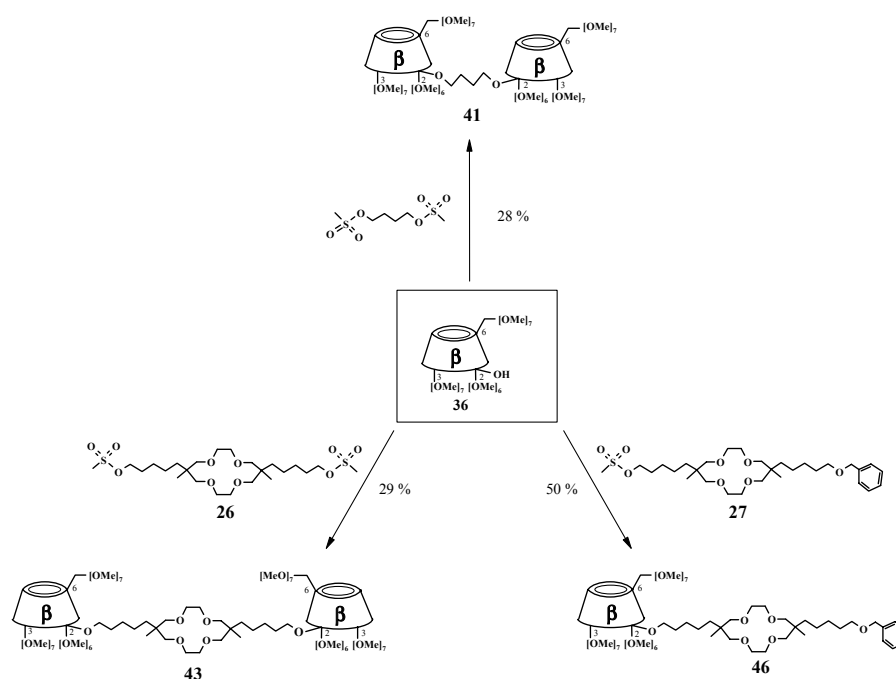


Schéma III-22 : Synthèses de nouvelles entités macromoléculaires à partir de la 2-monohydroxy-perméthyl-β-cyclodextrine **36**

Une preuve de leur validité est fournie par l'analyse par spectroscopie de masse (ESI) des produits issus de la réaction entre **26** et **36**. L'examen du mélange réactionnel par CCM (hexane/acétone 1/1 v/v) révèle 5 produits. Après isolement par chromatographie rotative avec le même système de solvants, la MS permet d'identifier les produits **a**, **b**, **c**, **d**, **e** (cf. Figure III-21). Ainsi, hydrolyse et élimination du groupe sortant se produisent effectivement en cours de réaction. Bien que la méthode soit reproductible et applicable à la synthèse de nombreux composés cibles, il faudrait se pencher de façon approfondie sur l'influence de chaque paramètre de réaction (nature du groupe partant, du solvant, de la base, concentration des réactifs, température, catalyseurs éventuels) sur la formation de ces produits secondaires.



Figure III-21 : Mise en évidence par CCM (éluant hexane/acétone 1/1 v/v) des composants majoritaires formés lors de la synthèse de **43**

Autre remarque : l'excès de base utilisé dans la réaction de couplage, bien que conduisant à la formation de certains produits indésirables, s'impose, comme le font valoir *D'Souza* [51,123] et *Ishimaru* [70]. Par ailleurs celle-ci, NaOH en l'occurrence, doit être très finement pulvérisée pour permettre une activation de l'entité nucléophile. L'importante surface ainsi engendrée assure non seulement une déprotonation efficace, mais permet également le piégeage des molécules d'eau formées *in situ*.

Les sous-produits de réaction **c**, **d** et **e**, isolés dans des proportions convenables, pourraient s'avérer être des intermédiaires intéressants. Les deux premiers, en suivant des schémas synthétiques similaires à ceux décrits jusqu'ici, permettraient d'accéder par exemple à des espaceurs substitués par deux cyclodextrines différemment substituées. Par le biais de la double liaison terminale, **e** pourrait être greffé sur du polyméthylhydrosiloxane par réaction

d'hydrosilylation [48,90]. Ce type de polymère montre des propriétés chromatographiques avantageuses (cf. Chapitre II.2.4.1).

Il est à noter que les synthèses contrôlées de **44** et **46** (cf. Schéma III-21 et Schéma III-22), vu les rendements respectifs atteignables, prouvent être des voies d'accès efficaces vers des intermédiaires ne comportant qu'une seule unité cyclodextrine. L'hydrogénation du groupement benzyle s'effectue sans difficulté sous atmosphère d'hydrogène en présence de palladium sur carbone.

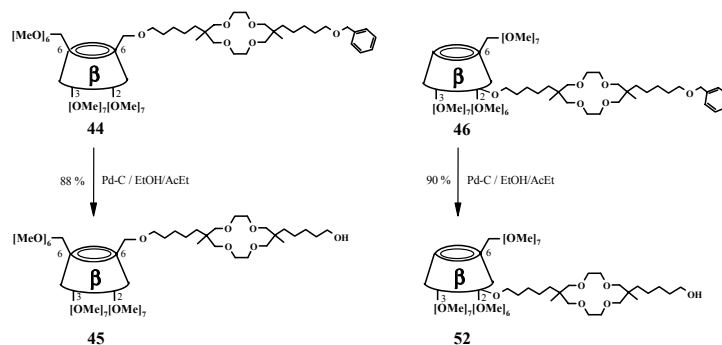


Schéma III-23 : Hydrogénations catalytiques de **44** et **46**

Contrairement à leurs homologues protégés, **45** et **52** satisfont aux critères de solubilité propres à leur utilisation en électrophorèse capillaire.

Les tests préliminaires d'utilisation en chromatographie gazeuse, tout comme le souci d'élargir la gamme de sélectivité, nous ont conduit à synthétiser les composés figurant dans le Schéma III-24.

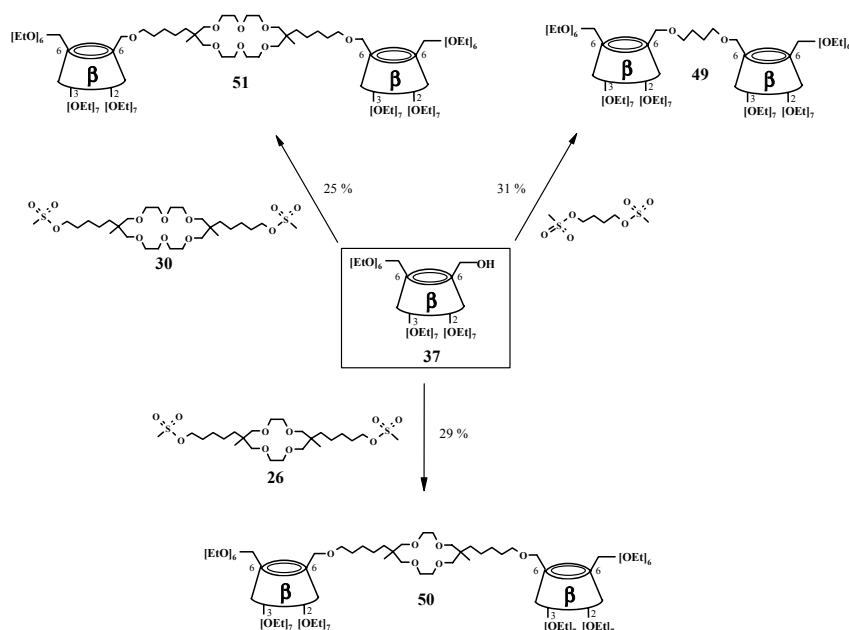


Schéma III-24 : Synthèses de nouvelles entités macromoléculaires à partir de la mono-6-hydroxy-peréthyl-β-cyclodextrine **37**

L'accroissement de la taille des substituants sur la cyclodextrine ne semble pas influencer notablement le rendement des couplages par cette méthode. Cette nouvelle famille de dérivés (CD peréthylées) s'affirme, par chromatographie sur couche mince, plus apolaire que la précédente (CD perméthylées).

Finalement, nous nous sommes penchés sur la conception d'un sélecteur comportant trois cyclodextrines terminales. Dans cette optique, un précurseur d'éther couronne obtenu précédemment, **9**, a été choisi comme réactif de départ pour la constitution du squelette de l'unité centrale. Après hydrogénation du groupement benzyle et conversion des alcools situés aux extrémités des chaînes en mésylates, nous avons procédé aux couplages.

Le rendement limité en trimère **48** tient à plusieurs facteurs :

- les problèmes d'encombrement stérique, déjà cités par *Breslow et al.* [65], ne peuvent être évités. L'approche de la troisième entité cyclodextrine est gênée par la présence des deux précédentes dans un espace relativement restreint.
- les opérations de purification sont rendues très laborieuses par les polarités similaires des sous-produits de réaction.

Ces restrictions s'ajoutent aux limitations déjà évoquées précédemment pour l'obtention des dimères.

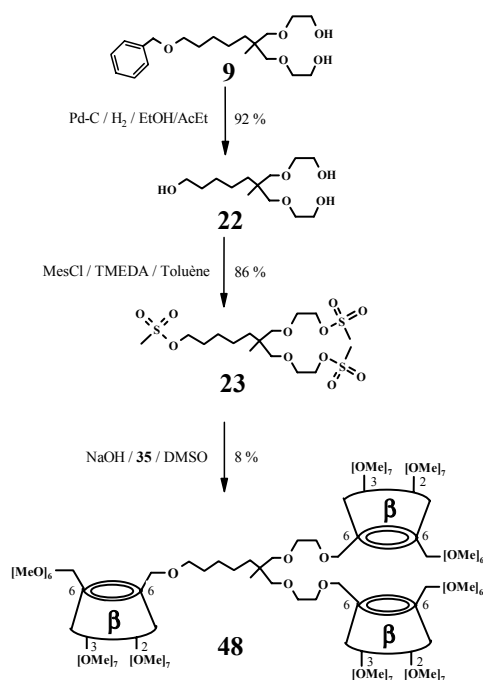


Schéma III-25 : Synthèse du récepteur trimère **48**

III.3.2 Purifications

La chromatographie sur colonne de silice avec écoulement par gravité ne permet que la purification des éthers couronne monosubstitués (**44**, **45**, **46** et **52**), ce en dépit d'optimisation de la sélectivité et de la force éluante. Le recours à la chromatographie éclair ("flash chromatography", [124]), malgré son efficacité supérieure (silice fine, pression), conduit à l'isolement d'un seul dimère (**41**). L'usage de la chromatographie sur gel (LH-20) ne débouche pas sur des résultats plus concluants.

Il y a donc lieu de mettre au point des méthodes de purification adaptées. Pour ce faire, nous avons recouru à la chromatographie rotative. Cette technique, relativement peu répandue dans la littérature [121,122], est une variante de la chromatographie sur couche épaisse. De grande efficacité, de maniement simple et de coût modeste, elle permet la séparation préparative de composés dans des proportions pouvant aller jusqu'à 400 mg.

Le Chromatotron[®], version commerciale de la technique, est illustré ci-dessous. Les paramètres (vitesse de rotation, flux d'éluant, nature de l'adsorbant, taille de l'échantillon appliqué) qui influencent la résolution ont été étudiés et reportés par *Pelletier* [125].

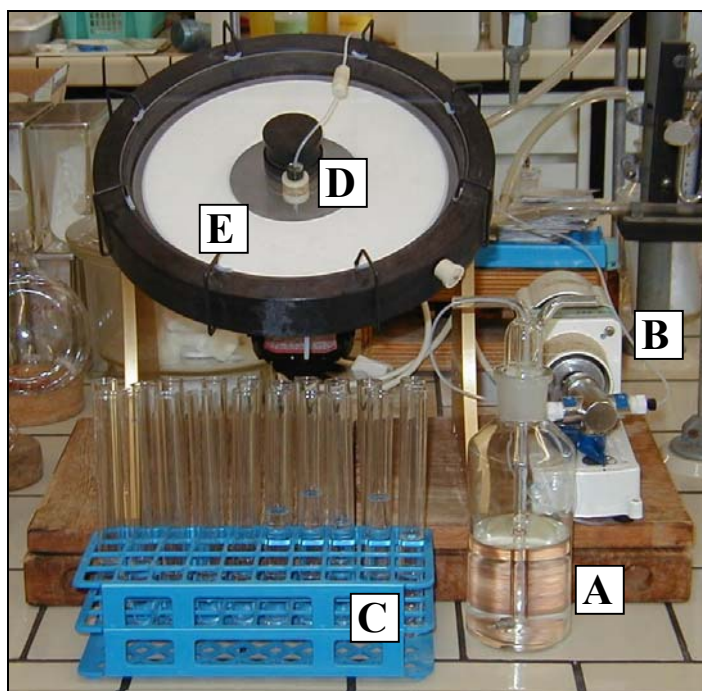


Figure III-22 : Chromatotron[®] équipé d'un réservoir d'éluant (A), d'une pompe d'alimentation (B) et d'éprouvettes collectrices (C)

Le principe de fonctionnement du Chromatotron[®], est simple. La phase stationnaire (E dans Figure III-22) consiste en un disque de verre recouvert d'une couche de silice (1-4 mm). Après application du mélange à séparer sous forme de solution concentrée au centre de la plaque en rotation, la phase mobile est distribuée au même endroit (D) par une pompe (B).

L'éluion donne lieu à des bandes concentriques de produits, séparés selon leur affinité avec l'adsorbant utilisé (silice, oxyde d'aluminium, cellulose,...). L'éluant est récupéré dans des éprouvettes (C). L'analyse par chromatographie sur couche mince des fractions collectées permet de juger de la qualité de la séparation.

Dans le cadre de ce travail, les purifications ont été effectuées sur des plaques commerciales de silice de 2mm d'épaisseur et 21 cm de diamètre, avec comme éluants les mélanges hexane/acétone pour les dimères, hexane/éthanol pour le trimère, dans des proportions adéquates. Afin d'éviter une dégradation de l'adsorbant, une pré-purification des produits sur colonne de silice (éclair ou normale) a été réalisée dans chaque cas. L'efficacité nettement supérieure par rapport aux autres méthodes de purification testées, explique le recours répété à cette technique pour l'isolement des composés décrits dans le chapitre précédent.

III.3.3 Caractérisations

Comme évoqué précédemment, la caractérisation des composés dérivés des cyclodextrines est une opération délicate. La fonctionnalisation d'un seul site de substitution engendre la modification plus ou moins importante des caractéristiques du nouveau produit (température de fusion, polarité, solubilité, complexité des spectres RMN, etc.), par rapport à l'analogue symétrique (persubstitué ou non). Les méthodes de purification choisies dans le cadre de ce travail ont permis de disposer de précurseurs de grande pureté.

Les cyclodextrines utilisées dans les couplages avec les polyéthers ne renferment qu'un site réactionnel. Les autres substituants, en l'occurrence des alkyles, sont inertes dans les conditions basiques requises par la substitution nucléophile. Ceci a pour conséquence une position d'attache des CD sur les ponts envisagés univoque, et une caractérisation facilitée des substances générées. L'analyse par spectroscopie de masse et résonance magnétique nucléaire s'en trouve grandement simplifiée.

III.3.3.1 Analyses par point de fusion, DSC et CCM

La nature même des cyclodextrines, à savoir leur forte propension à former des complexes, est un obstacle majeur à leur caractérisation. La détermination des points de fusion des cyclodextrines et de leurs dérivés est difficile. Ils fondent souvent dans un intervalle de plusieurs degrés. L'inclusion de solvants utilisés lors des synthèses ou des purifications, comme le montrent les spectres RMN (cf. Chapitre III.3.3.4), altère la mesure du point de fusion, ce malgré un séchage précautionneux des produits. La nature de ces mêmes solvants joue un rôle non négligeable. A titre d'exemple, nous avons mesuré, pour la mono-6-OH-perméthyl- β -cyclodextrine **35**, une température de fusion de 62°C alors que la littérature reporte des valeurs situées entre 86°C [74] et 100°C [48]. Des écarts pouvant atteindre plusieurs dizaines de degrés pour un même composé ont été également reportés [126,127].

Pour les mêmes raisons, la caractérisation par analyse élémentaire n'est pas une méthode de choix pour ce type de composés. Des variations de pourcentage significatives peuvent être dues à l'inclusion de molécules étrangères.

Les dérivés de cyclodextrines synthétisés dans ce travail sont caractérisés par calorimétrie différentielle (DSC). Cette technique permet de déterminer les températures associées aux transitions de phases que subissent les dérivés de CD. Après un chauffage à 200°C (20°C/min), au cours duquel on peut observer une fusion et/ou la libération d'impuretés volatiles (cf. Figure III-23), les cyclodextrines synthétisées ne cristallisent pas lorsque refroidies.

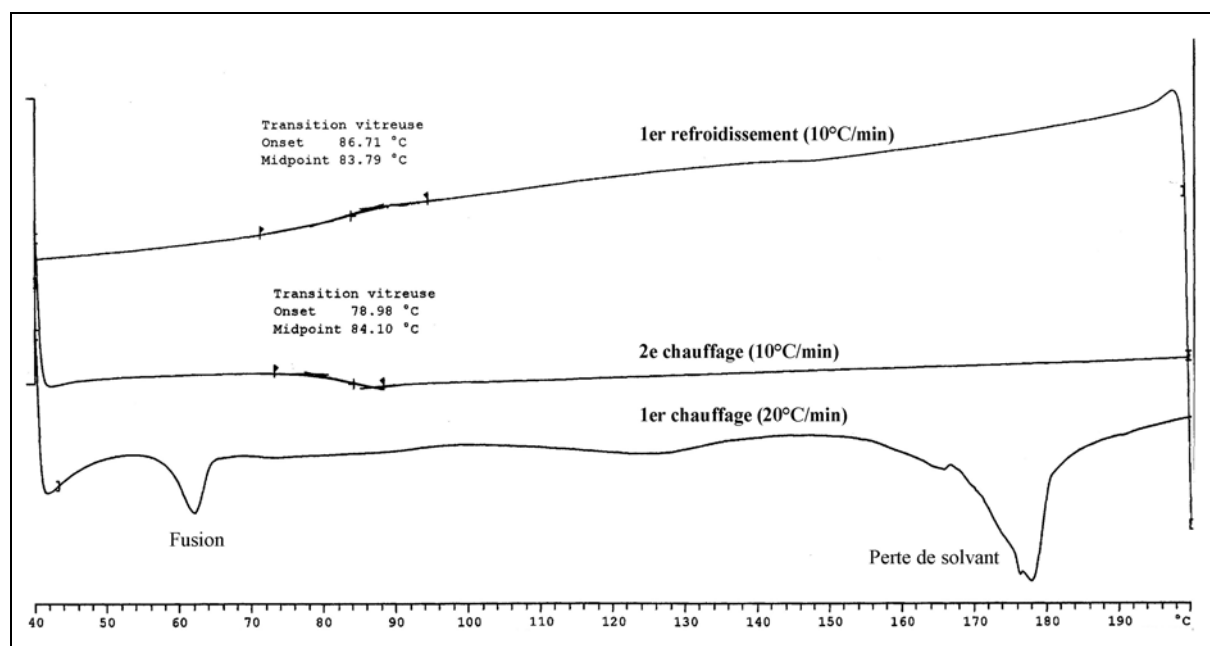


Figure III-23 : Thermogrammes DSC pour la mono-6-OH-perméthyl- β -cyclodextrine

L'absence d'un exotherme de cristallisation (lors du 1^{er} refroidissement) ou d'un endotherme de fusion (lors du 2^e chauffage) le confirme. Elles montrent cependant une transition vitreuse (t_g) reproductible, indépendante de la nature des solvants inclus dans la cavité. Ainsi, elles existent soit sous forme liquide (au-dessus de la température de transition vitreuse), soit sous forme de solide vitreux (au-dessous de celle-ci). Ce phénomène a été également reporté par Venema [127] pour la cyclodextrine perméthylée.

Les températures des transitions vitreuses (t_g) sont mesurées ("midpoint") lors du refroidissement (10°C/min) consécutif au 1^{er} chauffage et figurent dans le tableau ci-dessous :

Composé	t_g [°C]
PerMe β CD (38)	78
6-OH-PerMe β CD (35)	81
2-OH- PerMe β CD (36)	78
14C4-di-6-O-PerMe β CD (42)	80
14C4-di-2-O-PerMe β CD (43)	82
14C4-Bn-6-O-PerMe β CD (44)	55
14C4-Bn-2-O-PerMe β CD (46)	57
14C4-OH-6-O-PerMe β CD (45)	64
20C6-di-6-O-PerMe β CD (47)	86
But-di-2-O-PerMe β CD (41)	54
Tri-6-O-PerMe β CD (48)	94
PerEt β CD (39)	41
6-OH-PerEt β CD (37)	53
14C4-di-6-O-PerEt β CD (50)	58
20C6-di-6-O-PerEt β CD (51)	44
Butyl-di-6-O-PerEt β CD (49)	61

Tableau III-3 : Températures associées aux transitions vitreuses pour les dérivés de cyclodextrines

L'examen des différentes valeurs permet de conclure que, d'une manière générale, les cyclodextrines éthylées subissent des transitions vitreuses à des températures inférieures à celles de leurs analogues méthylés. Ceci permet d'augurer, pour des conditions de température identiques, une viscosité supérieure de ces dernières.

III.3.3.2 Analyses par spectroscopie IR

L'analyse par spectroscopie infrarouge ne livre que peu d'information sur les dérivés alkylés des cyclodextrines. L'absence de groupes fonctionnels autres que des éthers, conjugué à des bandes souvent larges, nombreuses et regroupées dans des intervalles restreints, rendent difficile l'interprétation (cf. Figure III-24). Par conséquent, l'IR ne constitue pas une méthode de choix pour la caractérisation de nos sélecteurs.

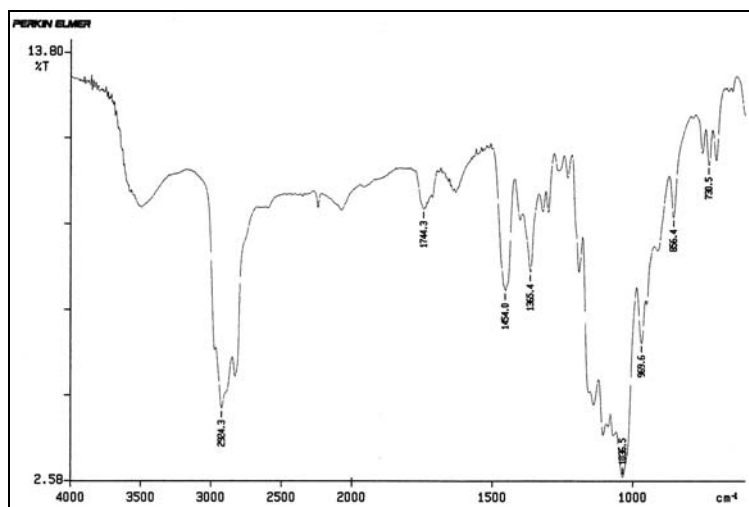


Figure III-24 : Spectre IR du trimère 48

III.3.3.3 Analyses par spectrométrie de masse

Comme décrit précédemment (cf. Chapitre III.2.3), l'analyse des macromolécules par spectroscopie de masse requiert des conditions d'ionisation douces. L'absence de toute fragmentation permet d'établir de façon univoque le nombre et la nature des différentes entités composant l'édifice, de même que la pureté du composé analysé.

L'ionisation par électrospray (ESI) s'est avérée particulièrement adaptée pour l'analyse de nos composés. Cette technique produit à la pression atmosphérique des ions multichargés $(M+zX)^{z+}$ (avec X = adduit). Elle permet d'analyser des substances de haut poids moléculaires avec des masses apparentes (m/z) conformes à la gamme de masse d'un quadrupole (dans notre cas, 0-4000). Le principe de Rayleigh (1882) est à la base de cette méthode. Celui-ci explique que la rupture d'une goutte de charge Q se produit lorsque les forces de répulsion coulombiennes deviennent supérieures aux forces de cohésion du liquide. Ce phénomène apparaît lorsque la goutte atteint un rayon limite.

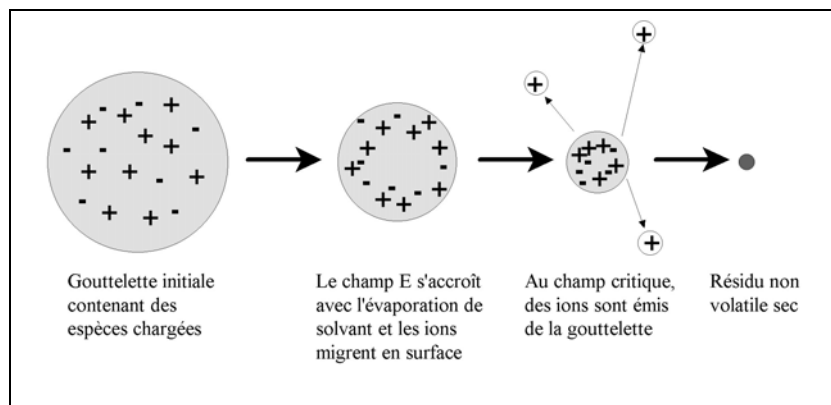


Figure III-25 : Evolution d'une gouttelette multichargée soumise aux explosions de Coulomb consécutives

L'électrospray est produit par application à pression atmosphérique d'un fort champ électrique sur un liquide traversant un tube capillaire avec un faible débit. Le champ électrique est obtenu par application d'une différence de potentiel de 3 à 6kV entre ce capillaire et la contre-électrode. Ce champ provoque, à l'extrémité du capillaire, une accumulation de charges à la surface du liquide, ce qui va conduire à la formation de gouttelettes hautement chargées.

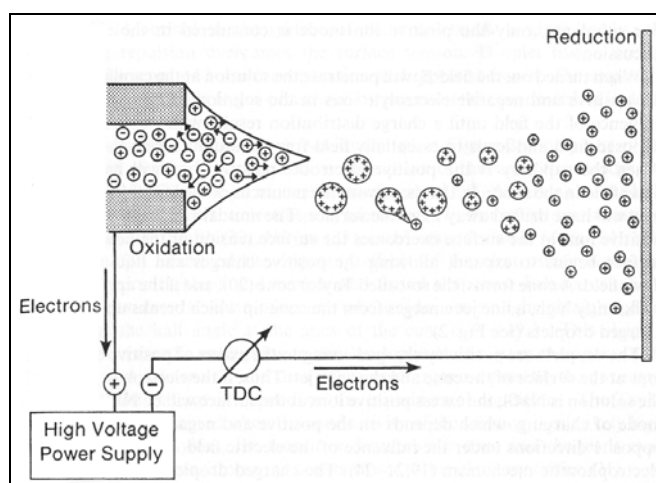


Figure III-26 : Représentation du procédé électrospray [128]

L'application d'un gaz séchant va induire l'évaporation du solvant contenu dans ces gouttelettes, et provoquer leur rétrécissement jusqu'à ce que les forces coulombiennes répulsives approchent le niveau des forces de cohésion. Les gouttelettes subissent alors une cascade de fissions, et deviennent ainsi suffisamment petites pour que le champ électrique à leur surface soit suffisant pour provoquer la désorption des ions. Ceux-ci sont multichargés s'il existe plusieurs sites ionisables sur la molécule, ou si celle-ci forme des complexes avec des adduits chargés. Entraînés par le flux de gaz jusqu'à une chambre où règne un vide partiel, ils constituent un faisceau d'ions filtrés et dirigés par des lentilles électrostatiques vers l'analyseur de masse, une trappe ionique dans notre cas.

Toutes les cyclodextrines pontées synthétisées dans ce travail ont été caractérisées au moyen de cette technique. Les produits sont introduits dans le spectromètre sous la forme d'une solution très diluée dans l'acétone. La forte propension des unités oligosaccharides et éthers couronne à former des complexes avec des ions alcalins (spécialement Na^+ et K^+) facilite grandement leur analyse. Les intensités élevées des signaux mesurés en attestent. Dans la majeure partie des cas, la présence de plusieurs cyclodextrines au sein de la macromolécule conduit à la formation d'ions dichargés aux dépens des monochargés. Il peut même arriver que ces derniers ne soient pas observés. Aucune corrélation entre la structure moléculaire et l'observation de ce phénomène n'a pu être établie. La variation des paramètres propres à l'ionisation sont certainement à la base de ces différences. Les intensités relatives des signaux mesurés pour le dimère **41** illustrent cette tendance (cf. Figure III-27).

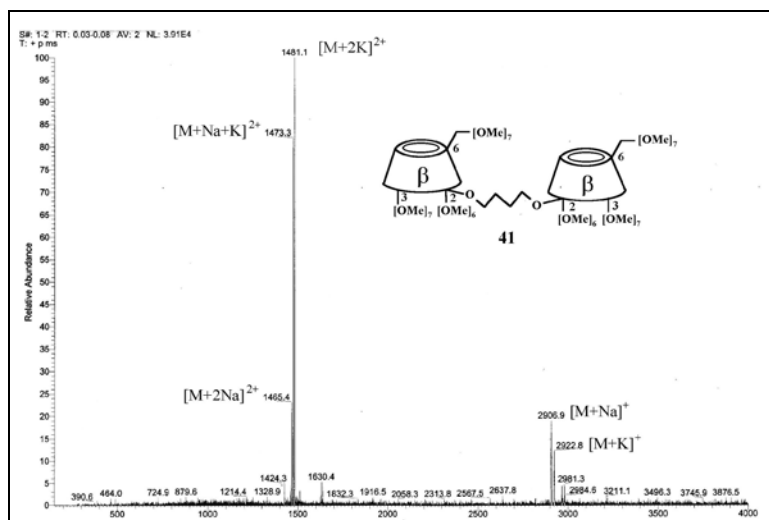


Figure III-27 : Spectre de masse du dimère **41** obtenu par la méthode ESI

L'analyse par MALDI s'est également révélée adéquate, et quelques sélecteurs ont été ainsi caractérisés. Son principe de fonctionnement est très simple mais le mécanisme de formation des ions est encore mal établi [129].

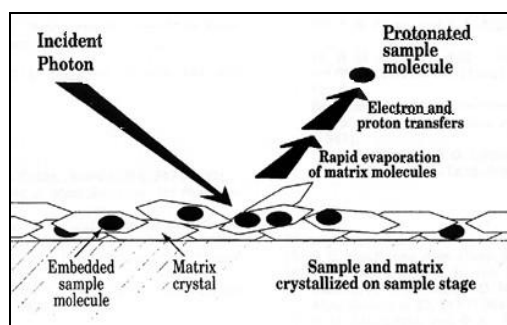


Figure III-28 : Principe de l'ionisation MALDI [129]

Principe : un échantillon solide, dispersé dans une matrice, est irradié au moyen de photons émis par un laser. Constituée de chromophores à faible enthalpie de sublimation, elle joue plusieurs rôles : induire une séparation des molécules en réduisant les forces intermoléculaires, absorber l'énergie du faisceau laser et favoriser l'ionisation par le transfert de protons. L'irradiation de l'échantillon et de son support provoquent l'apparition d'une grande quantité d'énergie dans la phase condensée par excitation électronique des molécules. Des ions, formés par transfert de protons ou d'électrons entre la matière photoexcitée et l'échantillon analysé, désorbent puis sont détectés, généralement sous la forme d'adduits avec des métaux alcalins. Dans notre cas, un analyseur à temps de vol a été utilisé.

La Figure III-29 montre le spectre de masse du dimère **42** obtenu par cette méthode. La matrice utilisée est l'acide 2,5-dihydroxybenzoïque.

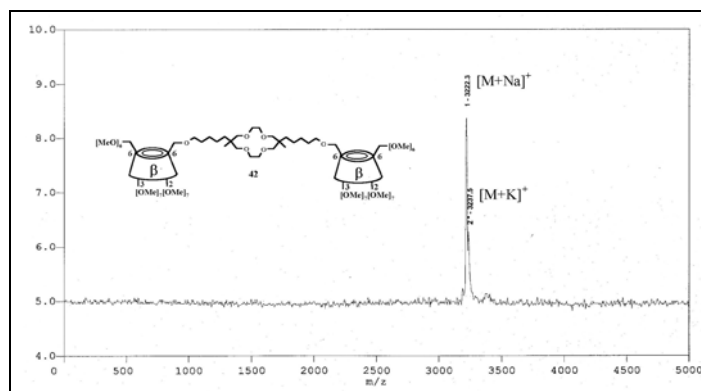


Figure III-29 : Spectre de masse du dimère **42** obtenu par la méthode MALDI

III.3.3.4 Analyses par résonance magnétique nucléaire

Si l'interprétation des spectres de masse est relativement aisée, les problèmes évoqués au chapitre III.2.3, s'agissant de la complexité des spectres RMN des cyclodextrines monosubstituées, demeurent également valables pour nos sélecteurs. Les nombreux signaux dus aux unités oligosaccharides dissymétriques se superposent, et masquent certains de ceux propres au polyéther central. Des traces de solvants piégés au sein de la cavité peuvent encore aggraver la situation.

Toutefois, la présence de signaux caractéristiques isolés permet de tirer de précieuses informations, s'agissant de la nature et du nombre de sous-unités constituant l'édifice macromoléculaire.

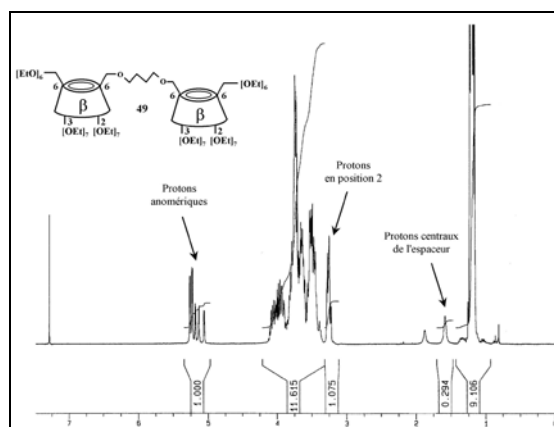


Figure III-30 : Spectre RMN ^1H du dimère **49**

Par exemple, la comparaison des valeurs d'intégrales du spectre ^1H RMN du dimère peréthylé **49** (voir figure ci-dessus) permet de confirmer un rapport 2 : 1 entre les unités cyclodextrines et le pont butyle respectivement.

Pour tous les dérivés de cyclodextrines synthétisés, les protons anomériques se détachent nettement des autres, et servent d'unité de référence pour l'intégration. Par ailleurs, ces derniers se révèlent sensibles à la position de pontage des oligosaccharides peralkylés. L'étalement des signaux est minimisé lorsque l'ancrage se fait en position 6 (cf. Figure III-31). En comparaison, les cyclodextrines pontées par la position 2 montrent une dispersion du signal légèrement plus importante. Le doublet dû au proton anomérique situé sur l'unité glucose pontée, se détache invariablement du reste du signal.

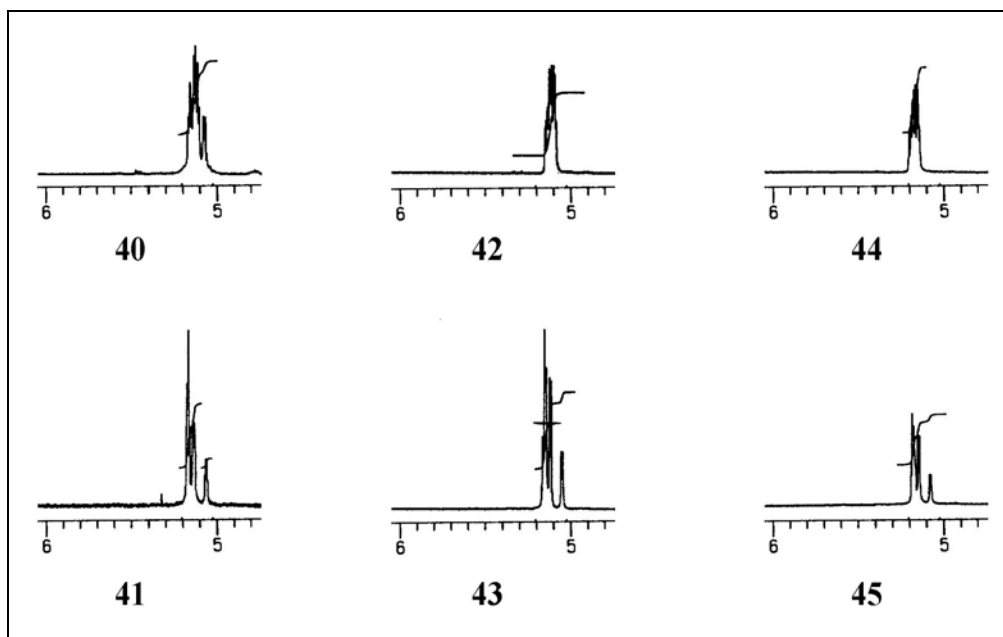


Figure III-31 : Signaux ^1H RMN des protons anomériques de cyclodextrines méthylées pontées par la position 6 (40, 42, 44) et par la position 2 (41, 43, 45)

L'analyse par RMN ^1H des CD peralkylées révèle, pour les protons anomériques, un doublet bien à l'écart (cf. Figure III-12 et Figure III-13). La multiplicité du signal de ces mêmes protons dans les composés cibles (cf. Figure III-31) atteste de l'asymétrie engendrée dans les cyclodextrines par le pont, indépendamment de la position d'attache. Ceci a pour conséquence d'induire une complexification des spectres RMN ^{13}C , suite à l'individualisation plus ou moins marquée des carbones constituant les oligosaccharides. A cela, il convient d'ajouter les signaux des carbones appartenant au pont. Il est à remarquer que l'asymétrie ainsi générée est de moindre étendue que celle observée dans les cyclodextrines monohydroxylées (cf. Figure III-12 et Figure III-31).

La superposition et la multiplicité des signaux des spectres RMN ^1H et ^{13}C ne facilitent pas leur assignation précise et systématique. Le recours à la RMN 2D (HETCOR SR et COSY 45) permet toutefois de déterminer les intervalles de déplacement chimique pour les protons ou carbones de même position sur les unités glucopyranoses. Les protons anomériques, nettement détachés des autres signaux, servent de référence pour l'interprétation des spectres COSY 45 (cf. Figure III-32).

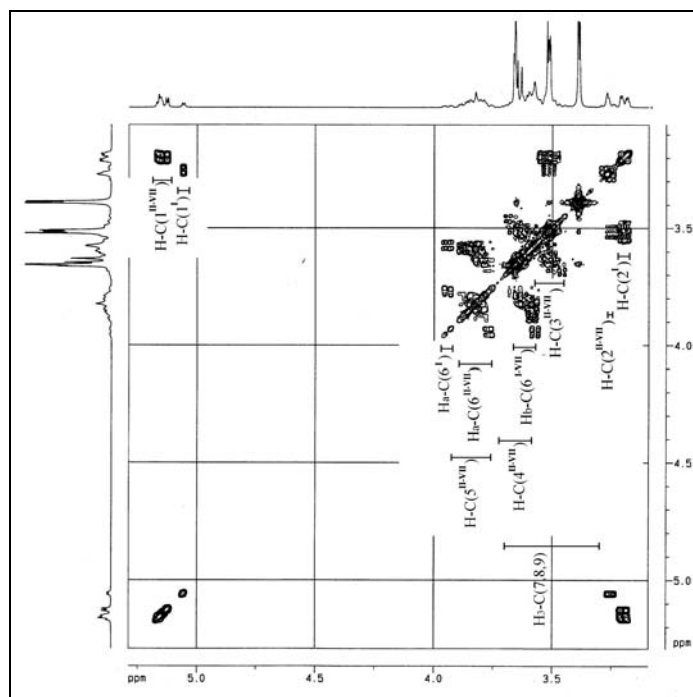


Figure III-32 : Spectre COSY 45 pour le dimère **43** et attribution des signaux RMN pour les protons situés sur la cyclodextrine méthylée

Les indications ainsi obtenues permettent d'établir, par l'interprétation des spectres HETCOR SR, les zones de déplacement des carbones situés sur les oligosaccharides (cf. Figure III-33).

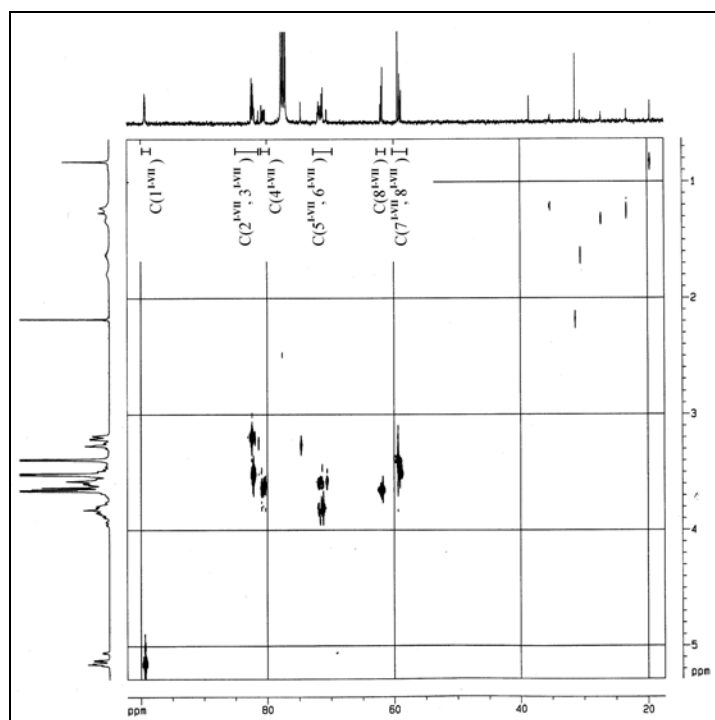


Figure III-33 : Spectre HETCOR SR pour le dimère **43** et attribution des signaux RMN pour les carbones situés sur la cyclodextrine méthylée

Dans de rares cas, les techniques RMN permettent d'identifier les carbones des unités glucopyranoses par l'intermédiaire desquels les oligosaccharides sont pontés. A titre d'illustration, l'analyse combinée des spectres COSY 45 et HETCOR SR (cf. Figure III-32 et Figure III-34), permet de déterminer le signal ^{13}C (81.32 ppm) du carbone en position 2 par l'intermédiaire duquel les cyclodextrines sont pontées dans le dimère **43**.

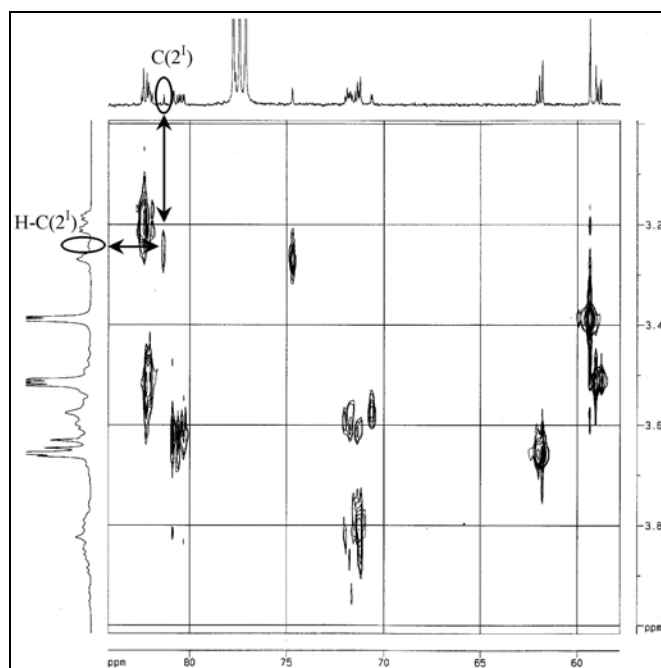


Figure III-34 : Identification, sur le spectre HETCOR SR de **43**, du carbone portant la cyclodextrine méthylée sur l'espaceur

IV EVALUATION DES SELECTEURS CHIRAUX

IV.1 UTILISATION DES SELECTEURS EN CHROMATOGRAPHIE GAZEUSE

IV.1.1 Introduction

Les premières résolutions d'isomères optiques en GC capillaire ont été reportées par *Szejtli et al.* [84] puis *Venema et al.* [127], par usage de la β -cyclodextrine perméthylée fondue sous forme pure en tant que phase stationnaire dans des colonnes en verre. L'utilisation, sous cette forme, est toutefois limitée à des températures de travail supérieures à la transition de phase observée pour ce sélecteur, soit environ 80°C (cf. Chapitre III.3.3.1). Les séparations

chromatographiques effectuées en-dessous de ce point critique sont systématiquement caractérisées par un fort élargissement des pics [127], preuve d'une efficacité insuffisante des colonnes.

Les dérivés de cyclodextrines liquides à température ambiante (pourvue par exemple de substituants pentyles) peuvent être utilisés sous leur forme pure en tant que phases stationnaires [85,86] avec des résultats tout à fait concluants. *Schurig et al.* [90,130,131], pour leur part, ont développé une stratégie alternative qui consiste à diluer les sélecteurs dans une matrice polysiloxane. Les phases stationnaires ainsi obtenues ont permis de combiner les propriétés de recouvrement et de stabilité uniques des polysiloxanes avec l'énantiosélectivité inhérente aux dérivés de cyclodextrines. Les colonnes capillaires imprégnées de telles phases présentent les avantages suivants :

- (i) diminution de la rétention excessive des solutés, ce qui réduit la durée des analyses.
- (ii) extension de la gamme de température applicable en-dessous de la transition de phase du sélecteur.
- (iii) possibilité d'adapter la polarité globale de la phase stationnaire par variation de la nature de la matrice polysiloxane.
- (iv) grande stabilité chimique des phases ainsi obtenues.
- (v) excellentes capacités de recouvrement des films de phase stationnaire.

La dilution de cyclodextrines liquides à température ambiante dans une matrice présente également des avantages en terme de stabilité [86]. Les cyclodextrines perpentylées dissoutes dans des polysiloxanes montrent une excellente stabilité thermique, et l'efficacité des colonnes demeure même après utilisation à haute température. Au contraire, les colonnes renfermant du sélecteur sous forme pure se dégradent au stockage après avoir été utilisées dans des conditions similaires. Un élargissement des pics et une absence d'énantiosélectivité lors d'utilisation ultérieures s'observent, conséquences d'une dégradation du film en gouttelettes.

La faible solubilité de certains dérivés de cyclodextrines dans les polysiloxanes ont conduit *Schurig* [90,130-132] à incorporer le sélecteur dans le squelette de la matrice de façon covalente. Les avantages de telles phases (Chirasil-Dex[®] (cf. Figure II-16)), par ailleurs immobilisées, sont les suivants :

- (i) stabilité thermique supérieure (jusqu'à 250°C en programmation de température).
- (ii) "bleeding" de la colonne réduit.
- (iii) augmentation du temps de vie de la colonne.
- (iv) augmentation possible de la concentration de sélecteur dans le cas des dérivés perméthylés.
- (v) possibilité de disposer de phases chirales de polarité moindre, permettant ainsi de réduire les temps de rétention et les températures d'élutions (ceci spécialement pour les composés polaires).
- (vi) possibilité d'immobiliser les phases sur la surface des capillaires, ce qui permet d'utiliser ces colonnes en chromatographie fluide supercritique et en électrophorèse capillaire.

Les performances des colonnes capillaires équipées de phases stationnaires Chirasil-Dex[®] sont d'efficacité supérieure à celles comprenant la β -cyclodextrine perméthylée en solution dans l'OV-1701 [130].

Quelques limitations toutefois : l'ajustement de la concentration du sélecteur et le choix de la matrice polymérique pour une séparation chirale particulière est plus aisée dans le cas où ces deux éléments sont distincts. En effet, l'introduction des sélecteurs en tant que substituants dans le polymère ne permet d'accéder qu'à des proportions discrètes de celui-ci dans la composition de la phase stationnaire. De plus, cette dernière approche nécessite la mise en œuvre d'étapes de synthèses supplémentaires, souvent délicates.

Pour ces raisons, et comme ce travail s'inscrit dans une perspective de prospection des propriétés chromatographiques d'oligomères de cyclodextrines, l'approche consistant à diluer les sélecteurs synthétisés dans des matrices polysiloxanes a été choisie.

IV.1.2 Paramètres influençant la qualité des colonnes capillaires chirales

Les facteurs influençant la qualité et la sélectivité des colonnes sont évoqués en détail ci-après. Il s'agit de:

- 1) la nature et la pureté des cyclodextrines
- 2) la nature de la matrice polysiloxane
- 3) la solubilité du sélecteur dans le polysiloxane
- 4) la concentration du sélecteur dans le polysiloxane
- 5) la température d'élution

IV.1.2.1 Influence de la nature et de la pureté des cyclodextrines

L'énantiosélectivité observée pour différents solutés dépend de la taille des cyclodextrines (α , β , γ) et de la nature des substituants.

Des interactions intermoléculaires (liaisons hydrogène et de *van der Waals*, interactions hydrophobes et dipôle-dipôle) sont nécessaires pour la formation de complexes diastéréoisomériques temporaires entre les solutés et les sélecteurs. L'analyse de composés hydrocarbonés saturés [133] démontre que les interactions de *van der Waals* peuvent se révéler suffisantes pour résoudre certains couples d'énantiomères, ceci contrairement aux autres types de phases chirales utilisées en GC (cf. Chapitre II.2.4.1). Toutefois, l'introduction de substituants comportant des groupes fonctionnels polaires favorise la stabilité des complexes entre les cyclodextrines et les substances à séparer. Les différences entre les constantes de complexation pour deux isomères optiques distincts sont dues à l'homochiralité (absence d'énantiomères) des cyclodextrines.

Les cyclodextrines perméthylées sont plus flexibles que leurs analogues natives, du fait de l'absence de ponts hydrogènes intramoléculaires entre les hydroxyles libres. La substitution de ceux-ci par des groupements méthoxy a comme effet d'encombrer l'ouverture située sur la face primaire et de gêner l'approche des solutés par cette ouverture. La face secondaire, au contraire, est élargie, avec comme conséquence un accroissement de la profondeur de la cavité au centre du macrocycle [115]. La flexibilité accrue de ces dérivés leur permet, dans une certaine mesure, d'adapter leur conformation macromoléculaire en fonction du substrat présent. La stabilité des complexes d'inclusion s'en trouve ainsi renforcée.

La littérature révèle que la β -cyclodextrine perméthylée constitue un sélecteur polyvalent [81,87,88,90,115,127,130,134-138] adapté à la séparation d'un grand nombre de mélanges énantiomériques de nature chimique et de polarité variées : hydrocarbures, acétals, éthers, esters, lactones, époxydes, acides, acides aminés, alcools, cétones, aldéhydes, amines, amides, thiols, etc. Les analogues de tailles différentes (α - et γ -perméthyle), bien que montrant des sélectivités parfois complémentaires, permettent la résolution d'un nombre plus restreint de couples énantiomériques [87,115,131].

König [113] reporte que la présence d'acyles en position 6 provoque la complète disparition de l'énantiosélectivité des cyclodextrines, quelque soit la nature des groupement situés sur la face secondaire. Cette observation est confirmée par les travaux de *Schurig* [88]. Ces auteurs notent une absence d'énantiosélectivité pour la per-O-trifluoroacétyl-, la 6-O-acétyl-2,3-di-O-pentyl- et la 6-O-butyryl-2,3-di-O-pentyl- β -CD, contrairement aux homologues per-O-méthyl-, 6-O-méthyl-2,3-ditrifluoroacétyl- et 6-O-méthyl-2,3-di-O-pentyl- β -CD. De fortes interactions dipôle-dipôle entre les groupes acyles peuvent être la cause d'une perte de flexibilité du macrocycle, nécessaire à la reconnaissance chirale.

La pureté du sélecteur chiral est un facteur important pour garantir la pertinence et la reproductibilité des résultats. La présence d'impuretés, même en concentration relativement faible, peut conduire à des différences de propriétés (polarité, efficacité, sélectivité) entre des phases supposées identiques, avec des conséquences pouvant aller jusqu'à l'inversion de l'ordre d'élution de certains pics [139]. A titre d'illustration, la figure ci-dessous montre la séparation d'un même mélange de pesticides chiraux sur des phases réputées identiques (perméthyl- β -CD) provenant de sources différentes [94].

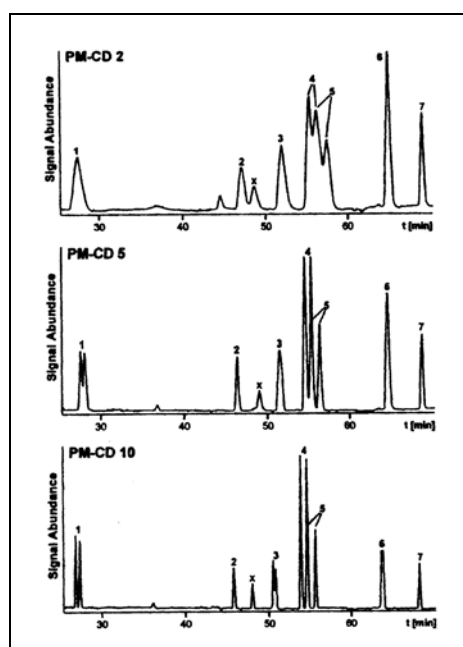


Figure IV-1 : Séparation par CGC d'un mélange de pesticides chiraux sur des phases stationnaires (20% perméthyl- β -CD dans OV-1701-OH) dont le sélecteur provient de différentes sources (PM-CD 2 et PM-CD 5 : sources commerciales / PM-CD 10 : synthétisé par les auteurs). 1 = α -HCH, 2 = U82, 3 = *trans*-heptachlor, 4 = *trans*-chlordane, 5 = *cis*-chlordane, 6 = *o,p'*-DDT, 7 = toxaphène, x = impureté. Pour les conditions expérimentales, se référer à [94]

IV.1.2.2 Influence de la nature du polysiloxane

Pour des raisons de lisibilité, les différents polymères auxquels il est fait référence dans ce chapitre sont décrits par leur nom commercial abrégé. Ils sont regroupés dans le tableau ci-dessous, avec mention de leur nature chimique et de leur polarité:

Nom commercial	Composition chimique	Remarques	Polarité^{b)}
SE-30	diméthylpolysiloxane		216
OV-1	diméthylpolysiloxane		217
OV-101	diméthylpolysiloxane		229
PS-086	85-88% diméthyl-, 12-15% diphenylpolysiloxane	terminé en OH	
SE-52	95% méthyl-, 5% phénylpolysiloxane		334
SE-54	84% méthyl-, 5% phényl-, 1% vinylpolysiloxane		337s
OV-1701-vinyl	85% méthyl-, 7% cyanopropyl-, 7% phényl-, 1% vinylpolysiloxane		781
OV-1701	86% méthyl-, 7% cyanopropyl-, 7% phénylpolysiloxane		790
OV-1701-OH	88% méthyl-, 7% cyanopropyl-, 5% phénylpolysiloxane	terminé en OH	
DC-550	50% méthyl-, 50% phénylpolysiloxane		884
OV-17	50% méthyl-, 50% phénylpolysiloxane		884
OV-225	50% méthyl-, 25% phényl-, 25% cyanopropylpolysiloxane		1813

Tableau IV-1 : Nom commercial, nature et polarité des différents polysiloxanes cités [140]

La nature chimique du polysiloxane tenant lieu de matrice pour le sélecteur chiral influence le pouvoir séparateur de la phase en question. Celui-ci, pour un même sélecteur à des concentrations identiques, varie généralement en raison inverse de la polarité de la matrice. La nature du soluté importe peu. Les interactions entre les cyclodextrines et les substituants polarisables (phényle) ou polaires (cyanopropyle, cyanoéthyle) des polysiloxanes moyennement ou faiblement polaires sont la cause de cette sélectivité moindre [141]. Ainsi, *Bicchi et al.* [142] reportent une sélectivité diminuée pour la 2,6-diméthyl-3-pentyl- β -CD par recours à l'OV-225, plutôt qu'aux polymères PS-347.5, PS-086 ou encore OV-1701. Théoriquement, les diméthylpolysiloxanes constituent des matrices de choix, pourvu que les

^{b)} indices de *Mc Reynolds*

sélecteurs envisagés présentent une solubilité suffisante dans ceux-ci (ce qui est rarement le cas).

Les phases OV-1701 (OV-1701, OV-1701-OH, OV-1701-vinyl) sont communément utilisées pour la dilution de dérivés de cyclodextrines. Toutefois, la substitution de celles-ci par des polysiloxanes de polarité moindre (PS-086, SE-52), lorsque le sélecteur le permet, conduit en général à une augmentation de la résolution. De plus, la rétention des solutés est réduite sans que la qualité des séparations en souffre. Par conséquent, il est possible de diminuer la température d'élution tout en conservant des temps d'analyse acceptables. Comme démontré par *Grob* et *Mosandl* [135] pour les γ -lactones, une diminution de la température de travail conduit à une amélioration de la sélectivité.

Différents polysiloxanes ont été testés comme matrices pour la perméthyl- β -cyclodextrine : OV-101, DC-550, OV-17 et OV-1701 [87]. Les résultats les plus probants, en ce qui concerne la forme des pics et la stabilité du film, ont été obtenus en utilisant l'OV-1701 [87]. Les colonnes renfermant cette phase stationnaire permettent la résolution d'un nombre appréciable d'isomères optiques issus de différentes classes de composés [87,88,90,115,130,134,138]. Toutefois, la complète solubilité de la β -cyclodextrine perméthylée dans l'OV-1701 est limitée à environ 15% [143]. Au-delà de cette valeur, la stabilité du film est moindre. Bien que des colonnes capillaires comprenant jusqu'à 30 % (p/p) de perméthyl- β -CD dans le même polysiloxane ont été reportées [134], celles-ci se révèlent être de qualité inférieure en termes de température minimale de travail, de stabilité thermique et de capacité de recouvrement du film.

IV.1.2.3 Influence de la solubilité du sélecteur dans le polysiloxane

La parfaite solubilité des sélecteurs dans les polysiloxanes se révèle être d'une importance capitale pour la qualité des séparations. Une solvation homogène empêche l'association réciproque des sélecteurs qui conduit généralement à des polymères trop durs, gênant ainsi la diffusion des solutés. L'éventuelle association peut parfois être diminuée par accroissement de la température d'élution. Ceci a toutefois des conséquences sur les facteurs de séparation (cf. Chapitre IV.1.2.5).

Beaucoup des dérivés de cyclodextrines ne sont que peu, voire pas du tout solubles (perméthyl- β -CD par exemple) dans des polysiloxanes apolaires. Les élargissements de pics observés à basses températures ($< 80^{\circ}\text{C}$) consécutifs à l'utilisation de méthylpolysiloxanes (SE-30, OV-1) comme matrices en constituent la preuve [89]. L'élongation des groupements alkyles situés sur les cyclodextrines en abaisse le point de fusion et en augmente la solubilité. Par exemple, une concentration de 33% en perméthyl- β -cyclodextrine dans l'OV-1701 ne montre aucun élargissement de pic pour des températures de travail relativement basses ($< 60^{\circ}\text{C}$). Il en va autrement pour la perméthyl- β -cyclodextrine, qui dans ces conditions précipite sous forme de solide [135]. Toutefois, il faut garder à l'esprit que la variation des substituants sur les cyclodextrines s'accompagne souvent de modifications de la sélectivité.

IV.1.2.4 Influence de la concentration de sélecteur

Comme évoqué plus haut, la dilution des dérivés de cyclodextrines à point de fusion relativement élevé ($>80^{\circ}\text{C}$) dans des polysiloxanes permet de diminuer la température minimale de travail pour le sélecteur considéré. Cependant, la sélectivité énantiomérique s'en trouve généralement réduite [130,135,136,141]. Pour certaines cyclodextrines liquides à température ambiante, comme la 2,6-dipentyl-3-acétyl- β -cyclodextrine, la dilution dans des polysiloxanes provoque une perte de sélectivité importante [135]. La diminution de la sélectivité (α) conséquence de la dilution du sélecteur chiral est compensée par une nette augmentation de l'efficacité (N), avec pour résultat une résolution appropriée en un temps d'analyse réduit [130,136,141].

L'augmentation de la concentration de sélecteur dans une matrice polysiloxane induit en général un accroissement de la stéréosélectivité. Toutefois, au delà d'un certain pourcentage, le gain s'affirme faible. Pour la 6-O-TBDMS-2,3-O-diMe- β -cyclodextrine dans le SE-54, par exemple, l'augmentation de la concentration au-delà de 30% a un effet négligeable sur la sélectivité [141]. Des mesures systématiques de la sélectivité en fonction de la molalité de la β -CD perméthylée dans l'OV-1701 ont montré que la dépendance de α est très prononcée pour des concentrations inférieures à 10%. Pour des pourcentages supérieurs, le gain de sélectivité est de moindre importance [130].

A ceci s'ajoute la perte d'efficacité et l'augmentation notable de la rétention, proportionnelle à la concentration du sélecteur. L'augmentation de température permet de minimiser ces phénomènes, mais au détriment de la stabilité des complexes diastéréoisomériques formés. La concentration doit donc être choisie de façon à combiner une énantiosélectivité suffisante avec des temps d'analyse raisonnables.

Dans certains cas, l'augmentation de la concentration de sélecteur peut conduire à une diminution du facteur de séparation pour certains solutés [134,143]. Ainsi, l'accroissement au-delà de 10% de la teneur en 6-O-TBDMS-2,3-O-diMe- β -CD dans l'OV-1701 induit une diminution de la sélectivité pour le β -pinène et la 2-méthyl-cyclohexanone [134]. Une tendance similaire est observée pour l'acétate de lavandulol avec la 6-O-*tert*-TBDMS-2,3-diMe-O- β -CD dans l'OV-1701-vinyl comme phase stationnaire [143].

IV.1.2.5 Influence de la température d'élution

La séparation d'énantiomères en chromatographie gazeuse résulte de la différence d'énergie libre de Gibbs $-\Delta_{R,S}(\Delta G)$ entre les complexes diastéréoisomériques formés par l'association des différents énantiomères avec les cyclodextrines. Les équilibres d'association dans la phase stationnaire sont décrits par les constantes K_R et K_S . L'équation de *Gibbs-Helmholz* s'écrit alors :

$$-\Delta_{R,S}(\Delta G) = RT \ln K_R / K_S = -\Delta_{R,S}(\Delta H) + T\Delta_{R,S}(\Delta S)$$

Équation IV-1 ^{a)}

Pour une association moléculaire 1:1 (CD : soluté), les termes $\Delta_{R,S}(\Delta H)$ et $\Delta_{R,S}(\Delta S)$ ont un effet opposé sur $\Delta_{R,S}(\Delta G)$. A la température isoénantiosélective T_{iso} , on observe la coalescence des pics des isomères R et S.

$$T_{iso} = \frac{\Delta_{R,S}(\Delta H)}{\Delta_{R,S}(\Delta S)}$$

Équation IV-2

Au-dessus de T_{iso} , l'énantiosélectivité change et cause une inversion de l'ordre d'élution. En dessous de T_{iso} , la sélectivité est gouvernée par les contributions enthalpiques $\Delta_{R,S}(\Delta H)$. Si l'on travaille à une température supérieure à T_{iso} , la sélectivité est gouvernée par les contributions entropiques $\Delta_{R,S}(\Delta S)$. Pour la majorité des mélanges énantiomériques, T_{iso} se situe au-dessus des valeurs habituellement employées en GC chirale et la sélectivité est alors dominée par le contrôle de l'enthalpie. Comme les séparations chirales reposent sur de minimes différences entre les énergies libres de *Gibbs*, des températures d'élution aussi basses que possible doivent être choisies. Ceci tout en veillant à obtenir les séparations désirées dans un intervalle de temps acceptable. Le choix de travailler avec des colonnes courtes permet de réduire la température d'élution. La perte d'efficacité (N est proportionnel à la longueur de la colonne) ainsi générée est complétée par un gain en sélectivité. Il faut toutefois garder à l'esprit que la température influe également sur la solubilité des sélecteurs dans les polysiloxanes (cf. Chapitre IV.1.2.3).

IV.1.2.6 Considérations sur les mécanismes de reconnaissance chirale

La rationalisation des mécanismes de reconnaissance chirale impliquant des cyclodextrines est difficile, car quasiment toutes les classes de composés sont susceptibles d'être résolues par cette technique. Il n'apparaît pas de dépendance logique liée à la conformation spatiale, à la taille et à la fonctionnalisation du sélecteur et des solutés. Comme la séparation d'énantiomères en chromatographie gazeuse a été également observée sur des oligosaccharides linéaires [144,145], on peut avancer que la formation de complexes d'inclusion n'est pas une condition nécessaire à l'énantiodifférentiation. Ces phases montrent cependant une sélectivité limitée et permettent la résolution d'un nombre beaucoup plus restreint de mélanges racémiques que leur analogues cycliques. Il a également été observé, pour certains solutés seulement, que la taille de la cavité des cyclodextrines n'influence pas la discrimination des différents énantiomères [115]. Pour ces composés, l'existence d'interactions additionnelles avec la phase stationnaire doit être envisagée. En plus des phénomènes d'inclusion, les dérivés des cyclodextrines peuvent également adsorber des molécules sur leur surface extérieure.

^{a)} Dans cet exemple, l'énantiomère R montre une rétention plus importante que l'énantiomère S.

S'il n'existe aucun modèle universel de mécanisme permettant d'expliquer toutes les séparations chirales observées à ce jour, de nombreux auteurs [113,132,134,138,146] s'accordent à penser que l'énantiodifférentiation résulte de la combinaison de processus de reconnaissance distincts. Les arguments allant dans le sens d'un mécanisme de reconnaissance chirale basé sur la formation de complexes d'inclusion sont les suivants :

- l'énantiosélectivité montrée par l'amylose perpentylée est limitée et bien différente que celle reportée pour la β -cyclodextrine perpentylée [144,147].
- la résolution d'isomères optiques est généralement dépendante de la taille des dérivés de cyclodextrines [87,115].
- Il a été prouvé de façon univoque que la perméthyl- α -cyclodextrine forme des complexes d'inclusions diastéréoisomériques avec des composés optiquement actifs [148].
- le composé chiral induit généralement un changement de conformation du macrocycle, indice d'une inclusion [88,149].

D'autres observations permettent de présumer l'existence d'un mécanisme de reconnaissance de nature différente :

- un très grand nombre de substances racémiques sont résolues, bien que trop volumineuses pour pénétrer à l'intérieur de la cavité des sélecteurs utilisés [139,150].
- les oligosaccharides linéaires permettent la résolution de certains couples d'énantiomères [144,145].
- les cyclodextrines comportent entre 30 et 40 centres chiraux par macrocycle, répartis sur l'ensemble de l'édifice. Des interactions énantiosélectives peuvent donc avoir lieu également à l'extérieur de la cavité.

Considérant ces différents facteurs, *König* [113] émet le postulat suivant : un segment du soluté chiral comportant au moins un centre asymétrique doit pouvoir pénétrer à l'intérieur de la cavité. La partie résiduelle de la molécule doit interagir avec le sélecteur en un point supplémentaire au moins. Ceci avec la possibilité d'induire un changement de conformation de la molécule-hôte.

Les réflexions évoquées ci-dessus s'agissant de l'éventuelle contribution d'éléments autres que la cavité des cyclodextrines lors des mécanismes de reconnaissance chirale, nous ont amenés à imaginer de nouveaux sélecteurs chromatographiques. Il est permis de postuler que la multiplication des sites de reconnaissance (cavité et surface extérieure des cyclodextrines, cavité nucléophile des éthers couronne) sur un même sélecteur peut influencer sa stéréosélectivité. L'orientation du soluté au sein de la structure macromoléculaire peut se révéler être différente de celle se produisant quand la cyclodextrine se trouve sous forme libre. On peut ainsi imaginer que certaines entités constituant le sélecteur (la cavité de l'éther couronne par exemple) peuvent orienter le soluté avant son inclusion par les oligosaccharides (cf. Figure IV-2). Ceci pourrait accroître l'énantiosélectivité du sélecteur, ou au contraire empêcher toute reconnaissance chirale. Les mécanismes régissant les séparations chirales n'étant actuellement pas totalement élucidés, l'étude de sélecteurs d'un type nouveau peut fournir des éléments pour leur compréhension.

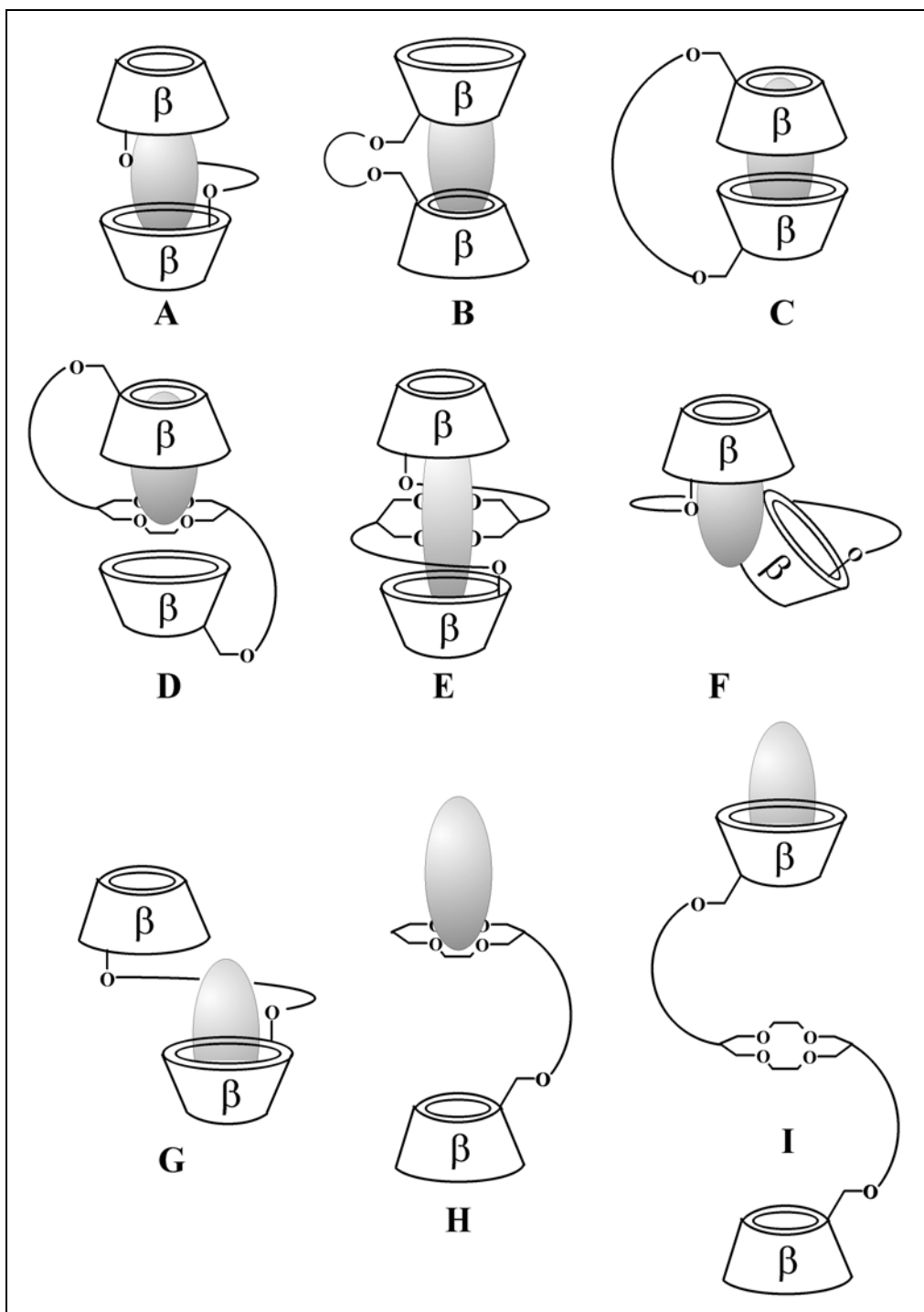


Figure IV-2 : Quelques arrangements spatiaux envisageables lors de la complexation de solutés (en gris) par des oligomères de β -cyclodextrines : double inclusion par les grandes faces (A, C), double inclusion par les petites faces (B), inclusion et interaction du soluté avec un éther couronne (D, E), inclusion et interaction avec la surface extérieure d'une cyclodextrine (F), inclusion par une seule cyclodextrine (G, I), complexation par l'éther couronne uniquement (H)

IV.1.3 Préparation des colonnes

IV.1.3.1 Considérations sur les sélecteurs synthétisés

Les sélecteurs suivants ont donc été synthétisés (cf. Chapitre III.3.1) et utilisés comme sélecteurs chiraux en chromatographie gazeuse :

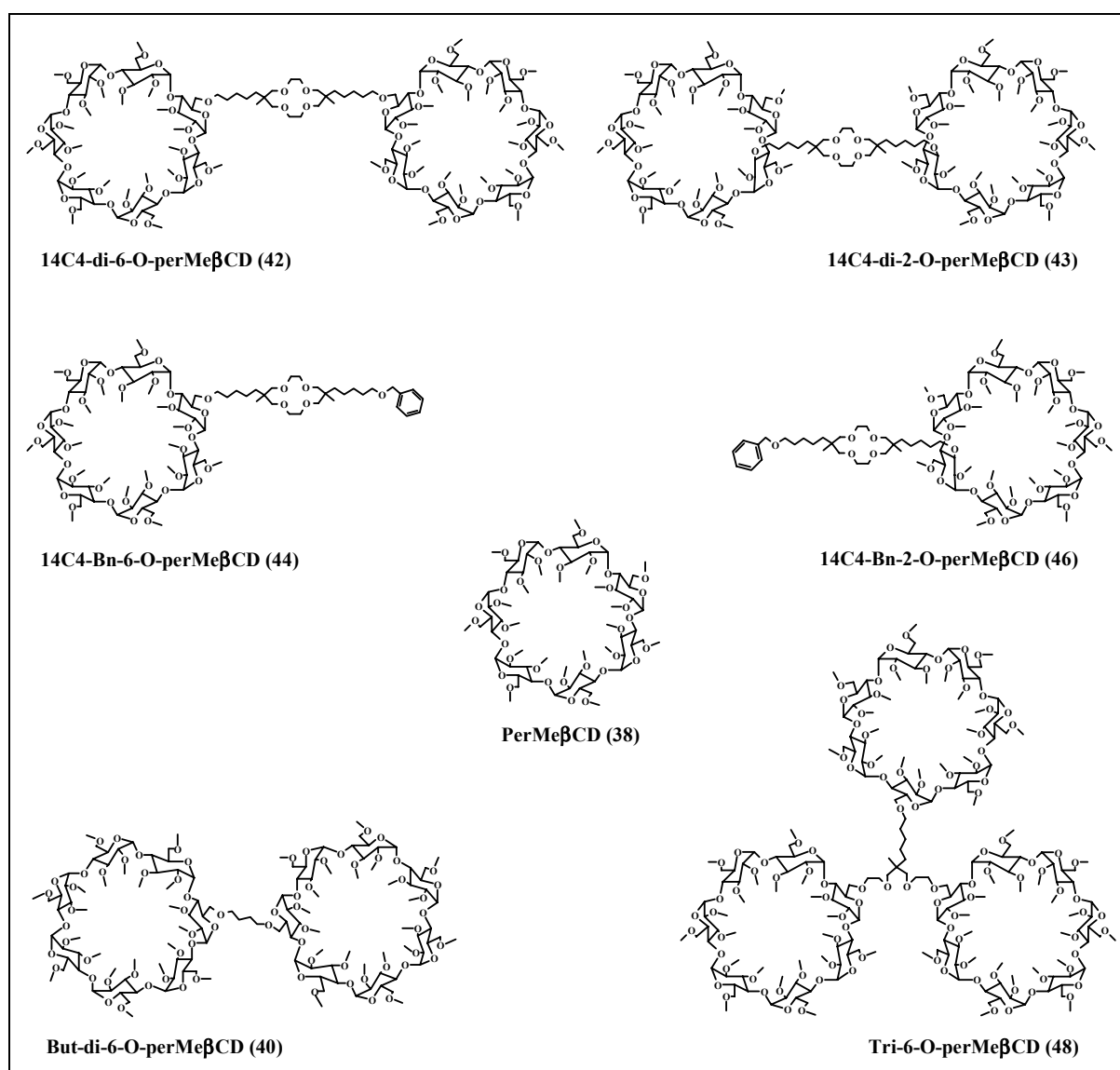


Figure IV-3 : Structures des dérivés de β -CD perméthylées testés comme sélecteurs en GC

Le choix initial de disposer de sélecteurs incorporant des cyclodextrines méthylées est motivé par les raisons suivantes:

- (i) la grande polyvalence des phases stationnaires à base de β -CD perméthylée, qui permet de résoudre un nombre très important de mélanges racémiques.
- (ii) la grande polarité des sélecteurs ainsi substitués rendant possible leur solubilisation en phase aqueuse, ce qui permet d'envisager leur utilisation en électrophorèse capillaire.
- (iii) la grande stabilité chimique des groupements O-méthyle (au contraire des acétyles) permettant un plus grand choix des conditions réactionnelles pour la mise au point des méthodes de synthèse de ces sélecteurs.

L'analyse de la polarité des produits (**38**, **40**, **42**, **43**, **44**, **46** et **48**) par CCM (silice, éluant : acétone/hexane 3/2 (v/v)) montre que celle-ci est principalement dépendante du nombre de cyclodextrines qui les composent. La présence d'un espaceur pourvu d'un éther couronne augmente sensiblement la lipophilicité. La position d'attache n'a qu'une faible influence sur celle-ci : pour des composés analogues, ceux pontés par la position 2 montrent une polarité légèrement moindre que ceux en 6. Le tableau suivant résume ces différents points :

No	Composé	R _f (silice, acétone/hexane 3/2 (v/v))
48	Tri-6-O-PerMe β CD	0.02
40	But-di-6-O-PerMe β CD	0.06
43	14C4-di-2-O-PerMe β CD	0.08
42	14C4-di-6-O-PerMe β CD	0.09
38	PerMe β CD	0.26
46	14C4-Bn-2-O-PerMe β CD	0.41
44	14C4-Bn-6-O-PerMe β CD	0.44

Tableau IV-2 : Facteurs de rétention (R_f) pour les sélecteurs comprenant des β -CD méthylées

Ces sélecteurs ont été utilisés comme phases stationnaires dans des colonnes capillaires. Le polysiloxane OV-1701 (86% méthyle, 7% cyanopropyle, 7% phénylpolsiloxane) a été employé comme matrice. Les facteurs de rétention mesurés pour les produits envisagés (cf. Tableau IV-2) suggèrent l'emploi d'un polymère relativement polaire comme diluant. Le fait que l'OV-1701 se révèle convenable pour la solubilisation de la β -CD perméthylée [87], nous a conforté dans cette option.

IV.1.3.2 Désactivation de la surface du capillaire

La variabilité de l'état de surface interne (teneur en groupes Si-OH, impuretés adsorbées d'un lot à l'autre, ceci même pour un fournisseur donné) des capillaires en silice fondue a une influence notable sur la qualité et la reproductibilité des colonnes fabriquées. Pour remédier à

cela et éviter une activité indésirable de la colonne, un traitement de la surface avant dépôt du film de phase stationnaire s'impose.

La désactivation consiste à neutraliser les sites actifs responsables du caractère acide et/ou basique des colonnes. L'accroissement de l'épaisseur du film de phase stationnaire peut servir à minimiser ces comportements. Ceci conduit cependant à une augmentation des temps de rétention et une perte d'efficacité de la colonne. Un moyen effectif de contrer ces effets indésirables consiste à bloquer les fonctions résiduelles (principalement Si-OH) sur la surface à l'aide de réactifs appropriés. Cette désactivation se révèle particulièrement importante lors de l'analyse de solutés polaires. Une désactivation inappropriée peut conduire à une adsorption réversible (provoquant la traînée des pics et ainsi une perte de résolution), voire irréversible, ou à la décomposition catalytique de certaines substances à analyser.

La désactivation est le plus souvent accomplie par silanisation à une température fonction du dérivé utilisé pour ce faire. Il s'agit de siloxanes cycliques, d'alkylhydrosiloxanes, de dialkylpolysiloxanes, etc. La littérature relative à ce sujet est abondante, tout comme la diversité des méthodes préconisées [151-153]. Il est également fait usage du polyéthylène glycol [152,154] pour les traitements de surface. L'OV-1701 et le PS-086 s'étant révélés compatibles avec une telle surface modifiée (qualité du pouvoir de recouvrement, domaine de stabilité thermique, inertie chimique), cette dernière technique a été choisie pour désactiver les colonnes réalisées dans ce travail.

IV.1.3.3 Dépôt de la phase stationnaire

Le dépôt de la phase stationnaire est fait par la méthode dynamique à partir de solutions (polymère + sélecteur chiral + solvant) de concentration adéquate pour donner l'épaisseur de film désiré.

Dans le tableau suivant sont indiqués, avec leurs paramètres physiques, les colonnes à base de cyclodextrines perméthylées préparées dans le cadre de ce travail :

Colonne No	Sélecteur chiral	Polymère	% sélecteur ^{c)}	Diamètre intérieur [mm]	Epaisseur film [μm]	Longueur [m]
1	PerMeβCD (38)	OV-1701	10	0.25	0.25	10
2	14C4-di-6-O-PerMeβCD (42)	OV-1701	10	0.25	0.25	10
3	14C4-di-2-O-PerMeβCD (43)	OV-1701	10	0.32	0.25	15
4	14C4-Bn-2-O-PerMeβCD (46)	OV-1701	20	0.25	0.25	12.5
5	14C4-Bn-6-O-PerMeβCD (44)	OV-1701	20	0.25	0.25	12.5
6	But-di-6-O-PerMeβCD (40)	OV-1701	10	0.25	0.25	10
7	Tri-6-O-PerMeβCD (48)	OV-1701	10	0.25	0.25	10

Tableau IV-3 : Caractéristiques des colonnes comprenant des sélecteurs dérivés de cyclodextrines méthylées

^{c)} exprimé en masse de sélecteur/masse de polymère

IV.1.4 Evaluation des colonnes

a) Notion d'efficacité

La largeur d'un pic en chromatographie est une fonction de l'élargissement de la bande de soluté dans la colonne. Des pics trop larges peuvent réduire la résolution de pics consécutifs proches. L'élargissement de bande est aussi une fonction du temps. Une colonne est d'autant meilleure qu'elle produit des pics fins, fait caractérisé par le nombre de plateaux théoriques N.

$$N = (t_R / \sigma)^2$$

Équation IV-3

Avec σ = écart type
 t_R = temps de rétention

σ est relié à la largeur du pic à mi-hauteur ($w_{1/2}$) par la relation

$$2.354\sigma = w_{1/2}$$

Équation IV-4

d'où

$$N = 5.54 (t_R / w_{1/2})^2$$

Équation IV-5

N est un nombre sans dimension dépendant entre autres des variables de la longueur de la colonne, de la substance examinée, des caractéristiques de la colonne (L, ID) et de la température. Une grande valeur de N correspond à une colonne de bonne efficacité.

b) Notion de hauteur de plateau théorique H

Pour permettre la comparaison des colonnes en matière d'efficacité, tout en s'affranchissant de leur longueur, il a été introduit la grandeur H (hauteur équivalente d'un plateau théorique équivalent (PTE)). H peut être modélisé par la longueur de petits segments de colonne dans lesquels des équilibres de partition de la substance entre la phase liquide et gazeuse existent pendant la traversée. N et H sont liés par la relation :

$$N = L / H$$

Équation IV-6

Avec L = longueur de la colonne

L'efficacité de nos colonnes a été évaluée à trois températures avec des solutés présentant un degré de rétention suffisant. Dans le Tableau IV-4 se trouve consigné le résultat des mesures ainsi que les valeurs du facteur de capacité k. Rappelons que k, dont l'expression est

$$k = \frac{t_R}{t_M}$$

Équation IV-7

Avec t_M = temps d'éluion d'un composé non retenu (air ou méthane)
 t_R = temps de rétention du soluté considéré

reflète le temps de séjour de la substance examinée dans la phase stationnaire, relativement à celui passé dans la phase mobile.

Col.	Sélecteur	Naphtalène 80°C		Naphtalène 95°C		Biphényle 120°C	
		k	N/m	k	N/m	k	N/m
1	PerMe β CD	22.5	1870	11.5	2480	13.5	3067
2	14C4-di-6-O-PerMe β CD	^{d)}	^{d)}	8.3	45	9.9	231
3	14C4-di-2-O-PerMe β CD	^{d)}	^{d)}	8.6	18	11.9	37
4	14C4-Bn-2-O-PerMe β CD	22.7	118	11.9	407	14.9	1722
5	14C4-Bn-6-O-PerMe β CD	19.5	103	10.6	298	13.2	1282
6	But-di-6-O-PerMe β CD	15.4	172	8.0	491	9.0	1697
7	Tri-6-O-PerMe β CD	15.6	77	8.2	380	9.6	2048

Tableau IV-4 : Mesure de l'efficacité pour les colonnes comprenant des sélecteurs dérivés de cyclodextrines méthylées. Conditions : gaz vecteur : He, Pression en tête de colonne (PTC) : 0.9 bar, injecteur : 220°C, détecteur 220°C

Pour une colonne capillaire de bonne efficacité, le nombre de plateaux théoriques équivalents par mètre se situe généralement entre 1500 et 2500. La colonne renfermant la cyclodextrine perméthylée (col. 1) est tout à fait conforme aux attentes et sert de référence. Elle se révèle adaptée à l'analyse chirale à des températures plus grandes ou égales à 70°C. On note, comme attendu (cf. Chapitre IV.1.2.5), une augmentation de l'efficacité avec la température. L'analyse du Tableau IV-1 permet de conclure que :

- toutes les colonnes réalisées avec les nouveaux sélecteurs (col. 2-7) montrent des efficacités nettement insuffisantes pour des températures inférieures à 120°C.
- pour certains sélecteurs (14C4-Bn-2-O-PerMe β CD, 14C4-Bn-6-O-PerMe β CD, But-di-6-O-PerMe β CD, Tri-6-O-PerMe β CD), on note une nette augmentation du nombre de plateaux théoriques équivalents lorsque l'on passe de 95 à 120°C. Pour ceux-ci, les efficacités mesurées à 120°C se révèlent adaptées à l'analyse chirale.
- les phases stationnaires incorporant les sélecteurs 14C4-di-6-O-PerMe β CD et 14C4-di-2-O-PerMe β CD dans l'OV-1701 sont inadaptées pour la GC, dans la gamme de température testée du moins. L'augmentation du nombre de plateaux théoriques avec la température est négligeable.

Les Figure IV-4 et Figure IV-5 permettent de comparer la géométrie des pics pour des phases ayant des facteurs de capacité (k) similaires pour le naphtalène et le biphényle :

^{d)} mesure non effectuée pour cause de largeur de pic excessive

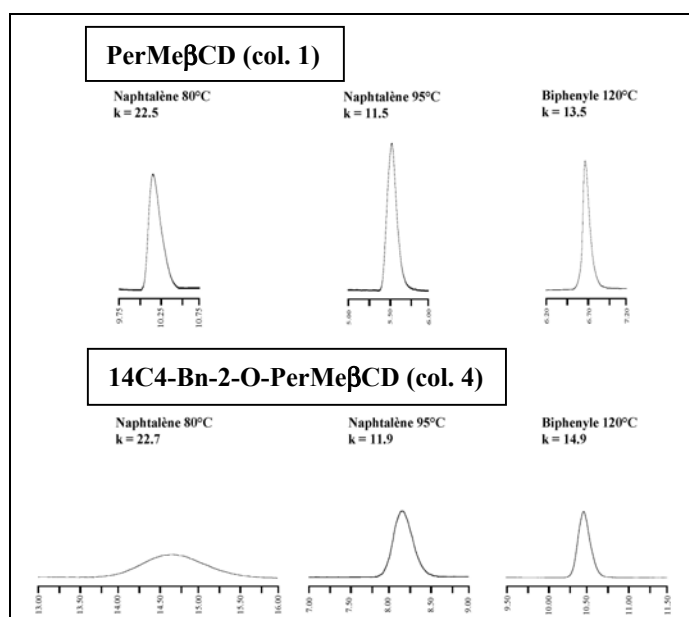


Figure IV-4 : Comparaison des efficacités pour les colonnes 1 et 4

On constate que contrairement à la colonne 1, celle renfermant le 14C4-Bn-2-O-PerMe β CD (col. 4) présente une nette augmentation d'efficacité en passant de 80°C à 120°C (118 et 1722 N/m respectivement).

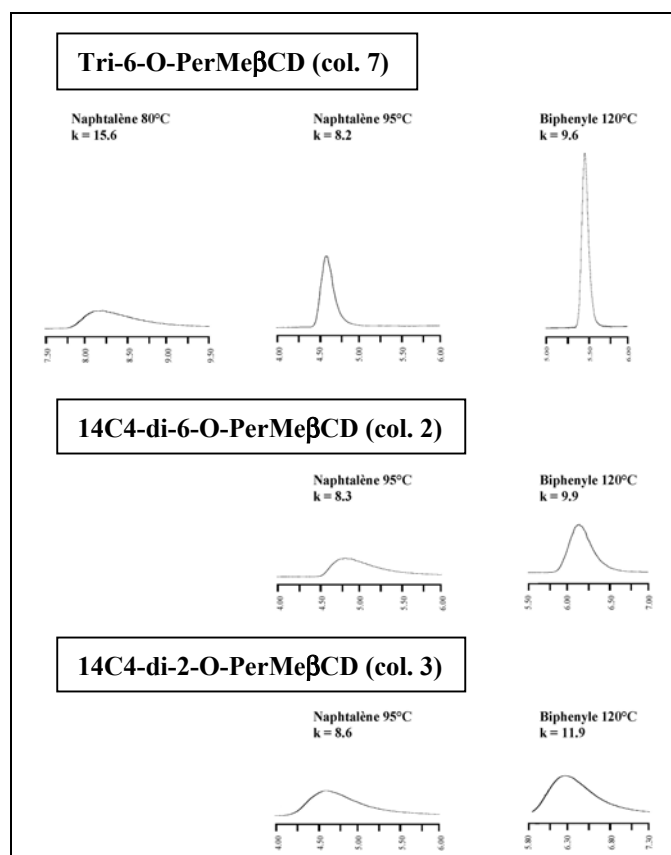


Figure IV-5 : Comparaison des efficacités pour les colonnes 2, 3 et 7

Cette évolution est encore plus marquée pour la colonne 7 (cf. Figure IV-5), qui montre une efficacité convenable à 120°C mais décevante à 80°C. Les colonnes réalisées avec les sélecteurs 14C4-di-6-O-PerMeβCD (col. 2) et 14C4-di-2-O-PerMeβCD (col. 3) se montrent invariablement insuffisamment efficaces aux deux températures mentionnées.

Les faibles efficacités aux températures inférieures à 120°C des colonnes réalisées avec les nouveaux sélecteurs (colonnes 2 à 7) permettent de penser que ceux-ci ont une solubilité insuffisante dans le polysiloxane utilisé (OV-1701). Les phases ainsi constituées sont trop "dures", et limitent par trop la diffusion des solutés. Cette constatation est en accord avec la polarité supérieure de ces sélecteurs par rapport à celle de la β-CD perméthylée (cf. Tableau IV-2). Si l'on se souvient que cette dernière n'est utilisable qu'à raison de 15% (p/p) au maximum dans l'OV-1701 pour des raisons de solubilité, et donc d'efficacité, on s'explique bien les faits expérimentaux ci-dessus. L'amélioration d'efficacité observée aux températures supérieures ou égales à 120°C résulte d'une meilleure homogénéité du film, facilitant la diffusion des solutés dans la phase stationnaire.

La hauteur d'un plateau théorique, reflet direct de l'élargissement des pics, a diverses origines que les travaux de *van Deemter* (colonnes remplies), et plus tard de *Golay* (colonnes capillaires), ont permis d'établir. Il en résulte une expression mathématique simplifiée représentant H en fonction de la vitesse moyenne (u) du gaz vecteur dont la forme s'écrit :

$$H = \frac{B}{u} + C \cdot u = \frac{B}{u} + (C_M + C_S) \cdot u$$

Équation IV-8

où B traduit la diffusion longitudinale du soluté dans la phase mobile alors que C est la somme des contributions de la résistance au transfert de masse dans la phase mobile (C_M) et stationnaire (C_S). Ces différents termes ont pour expression :

$$B = 2D_M$$

Équation IV-9

$$C_M = \frac{1 + 6k + 11k^2}{24(1+k)^2} \cdot \frac{r_c^2}{D_M}$$

Équation IV-10

$$C_S = \frac{2k}{3(1+k)^2} \cdot \frac{d_f^2}{D_S}$$

Équation IV-11

D_M est le coefficient de diffusion dans la phase mobile et dépend du soluté, de la nature du gaz vecteur et de la température de la colonne.

D_S représente le coefficient de diffusion dans la phase stationnaire. Il varie pour chaque paire soluté-phase stationnaire et dépend de la température. Pour nos colonnes (2 à 7), la diffusion au sein de la phase est gênée pour des températures inférieures à 120°C et D_S s'avère alors être systématiquement trop petit. Celui-ci contribue à accroître fortement la valeur du facteur C_S , ce qui (Équation IV-8) induit une hauteur de plateau théorique équivalente trop importante.

A ce stade, on peut signaler qu'une réduction de l'épaisseur du film de phase stationnaire (d_f) peut permettre d'atténuer cet effet, dans une certaine mesure du moins. Comme ce terme intervient au carré dans l'Équation IV-8, sa diminution montrera un effet non négligeable sur H .

La figure suivante représente graphiquement la variation H en fonction de la vitesse du gaz vecteur (u) ainsi que les contributions individuelles des termes apparaissant dans l'Équation IV-8 :

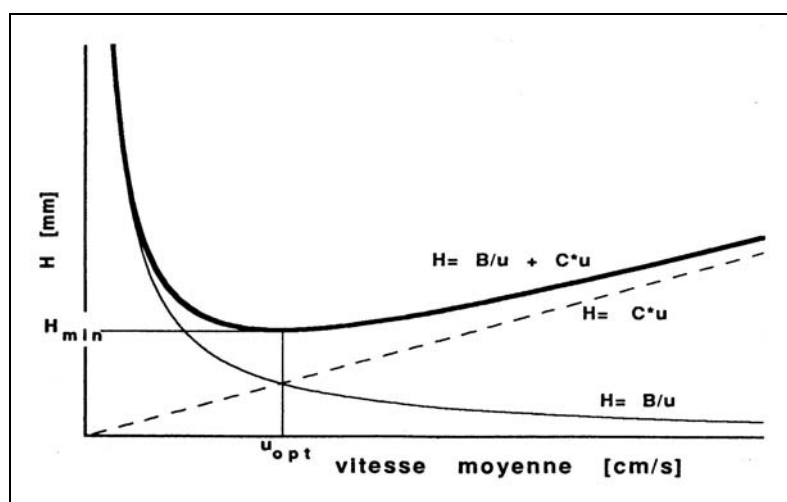


Figure IV-6 : Représentation graphique de la variation de la hauteur d'un plateau théorique en fonction de la vitesse moyenne du gaz vecteur [155]

On note qu'au dessus de la valeur de u_{opt} (flux de gaz vecteur pour laquelle la colonne montre un maximum de PTE), c'est le facteur $C \cdot u$ qui contribue presque exclusivement à la perte d'efficacité (la diffusion longitudinale dans la phase mobile devenant négligeable). La résistance au transfert de masse dans la phase liquide se révèle donc être un aspect primordial lors de la réalisation de colonne capillaires.

A l'augmentation de polarité du sélecteur discuté plus avant, il faut ajouter l'effet de la présence d'un éther couronne au sein du sélecteur chiral sur l'efficacité des colonnes à basse température ($T < 100^\circ\text{C}$), cas des colonnes 2-5. Comme observé par plusieurs auteurs [11-13,16], l'utilisation d'éthers couronne en GC génère souvent des colonnes présentant des températures minimales de travail relativement élevées. Seul leur intégration covalente dans le polysiloxane (cf. Chapitre II.1.3.1) [16-20] remédie de façon plus ou moins substantielle au problème.

La combinaison de ces deux paramètres (polarité élevée du sélecteur et présence d'un éther couronne) devrait conduire à des colonnes plus ou moins (col. 4-7), voire pas du tout (col. 2 et 3) adaptées à l'analyse en chromatographie gazeuse chirale de composés volatils. Cette prévision se trouve amplement confirmée par la chromatographie du mélange racémique des composés suivants, pour lesquels on observe une séparation chirale : 1-phényléthanol, isomenthone, α -ionone, γ -méthylionone, jasmonate de méthyle et cépionate (cf. Figure IV-7 et Figure IV-8).

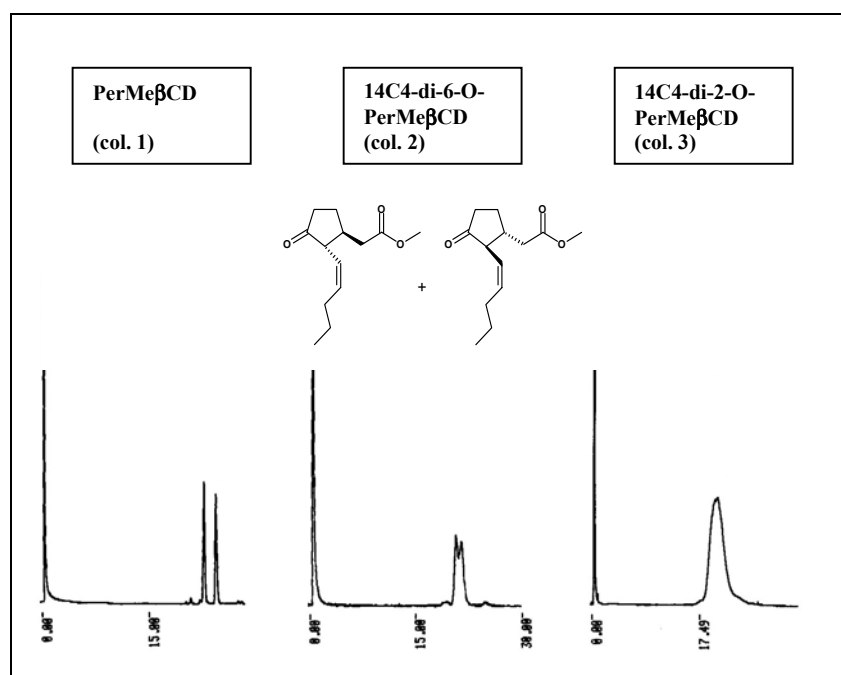


Figure IV-7 : Chromatogrammes du jasmonate de méthyle sur les colonnes 1, 2 et 3. Conditions : four : 130°C, gaz vecteur : He, PTC : 0.9 bar, injecteur : 220°C, détecteur 220°C

Il ressort que la qualité des séparations varie en raison inverse de la polarité du sélecteur chiral, et de ce fait, de son degré d'insolubilité dans la matrice polymérique. L'examen des chromatogrammes de la Figure IV-7 montre que la très faible efficacité des colonnes 2 et 3, évoquée précédemment, se traduit par un élargissement important des pics correspondants aux énantiomères du jasmonate de méthyle. La colonne 3, de par son diamètre plus grand, renferme plus de phase stationnaire que la 2 pour une même épaisseur de film (cf. Tableau IV-3). Par conséquent, en dépit d'une polarité voisine des deux sélecteurs (cf. Tableau IV-2), une moindre efficacité de 3 en résulte, d'où la différence de pouvoir séparateur obtenu.

Pour des analyses réalisées à des températures inférieures à 100°C, toutes les colonnes (2-7) renfermant nos nouveaux sélecteurs donnent des résultats en conformité avec les efficacités établies précédemment (cf. Figure IV-7, Figure IV-8 et Tableau IV-5).

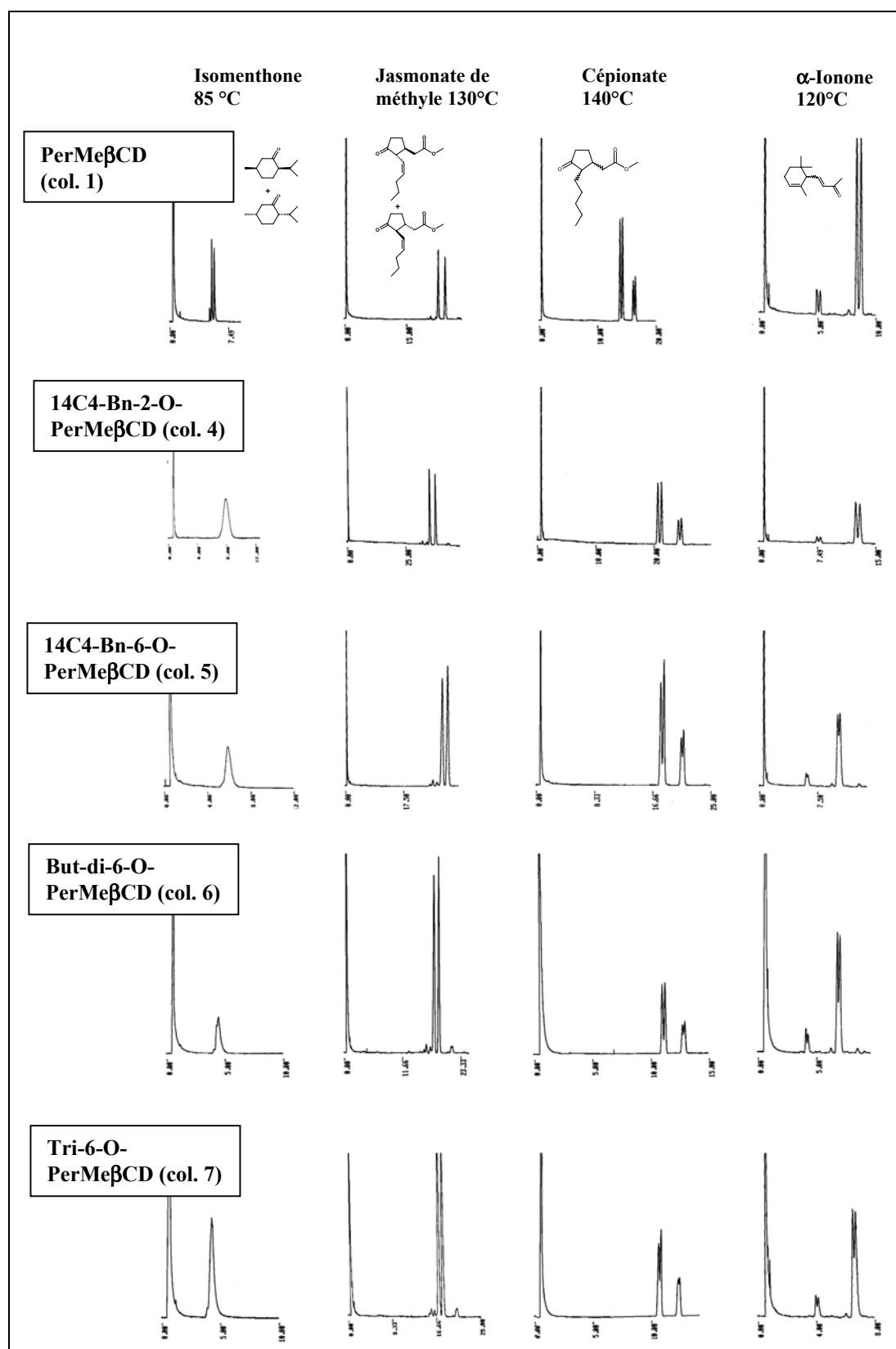


Figure IV-8 : Exemples de chromatogrammes obtenus lors de séparations chirales effectuées sur les sélecteurs comprenant des β -CD méthylés. Conditions : gaz vecteur : He, PTC : 0.9 bar, injecteur : 220°C, détecteur 220°C

A ce stade, il convient de définir une grandeur chromatographique, à savoir le facteur de séparation, communément désigné par α . Elle est utilisée pour exprimer le retard relatif à l'élution de deux pics consécutifs, sans prendre en compte la largeur de ceux-ci.

$$\alpha = \frac{k_2}{k_1} = \frac{t_{R2} - t_M}{t_{R1} - t_M} = \frac{t'_{R2}}{t'_{R1}}$$

Équation IV-12

Pour une phase stationnaire donnée, α dépend de la température, et est indépendant du type de colonne et de ses dimensions. Si l'on désire intégrer l'efficacité, il convient d'introduire la résolution, défini par l'équation :

$$R = \frac{2 \cdot (t_{R2} - t_{R1})}{w_{b1} + w_{b2}} = \frac{\Delta t_R}{w_{b2}} = \frac{\sqrt{N}}{4} \cdot \left(\frac{\alpha - 1}{\alpha} \right) \left(\frac{k}{k+1} \right)$$

Équation IV-13

Avec w_{b1}, w_{b2} = largeur des pics à leur base

R traduit la qualité de la séparation de deux pics adjacents et une résolution ligne de base se signale par une valeur de R égale ou supérieure à 1.5.

Comme en témoigne la Figure IV-9, α est le terme influençant le plus la résolution, en second vient N.

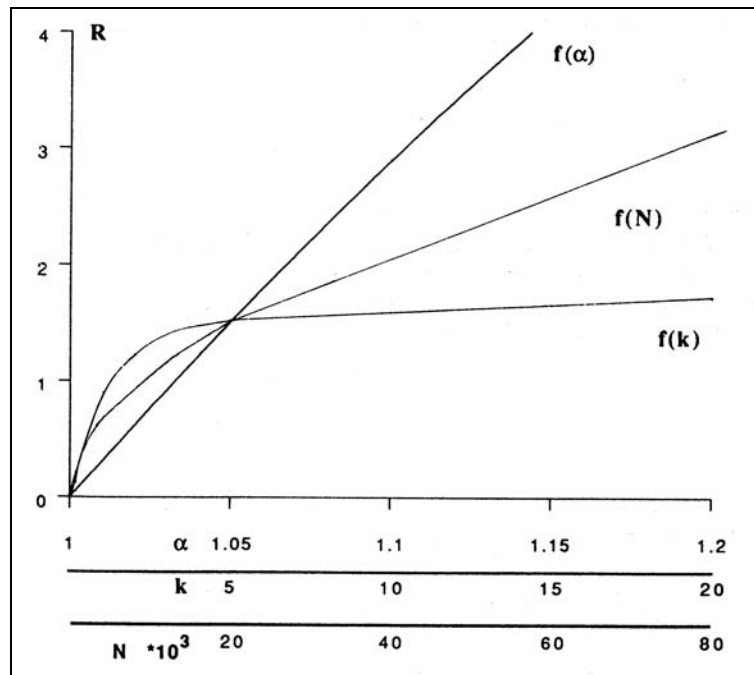


Figure IV-9 : Effet de α , N et k sur la résolution [155]

Cela justifie la référence antérieure faite à N dans l'appréciation des résultats chromatographiques et nos fréquentes invocations de α ultérieurement.

L'ensemble des résultats obtenus pour les colonnes 1-7 figure dans le tableau suivant :

Col.	Sélecteur	α						
		Isomenthone 95°C	1-Phényléthanol 110°C	α -Ionone 120°C	Jasmonate de méthyle 130°C	γ - Méthylionone 130°C	Cépionate (1 ^e paire) 140°C	Cépionate (2 ^e paire) 140°C
1	PerMe β CD	1.064	1.076	1.045	1.061	1.049	1.030	1.021
2	14C4-di-6-O-PerMe β CD	e)	e)	e)	1.038	e)	e)	e)
3	14C4-di-2-O-PerMe β CD	e)	e)	e)	1.000	e)	e)	e)
4	14C4-Bn-2-O-PerMe β CD	1.000	1.081	1.043	1.052	1.069	1.030	1.020
5	14C4-Bn-6-O-PerMe β CD	1.000	1.057	1.031	1.056	1.040	1.026	1.017
6	But-di-6-O-PerMe β CD	f)	1.070	1.036	1.053	1.038	1.023	1.016
7	Tri-6-O-PerMe β CD	1.000	1.067	1.030	1.041	1.035	1.020	1.010

Tableau IV-5 : Mesure de l'énantiosélectivité pour les colonnes comprenant des sélecteurs dérivés de cyclodextrines méthylées. Conditions : gaz vecteur : He, PTC : 0.9 bar, injecteur : 220°C, détecteur 220°C

D'autres essais de séparations ont été effectués avec les colonnes renfermant des sélecteurs méthylés (2-7). Les mélanges racémiques de nombreux composés ont été injectés sur celles-ci, sans parvenir à les résoudre, pour cause d'efficacité déficiente aux températures d'analyse requises : citronellal, citronellol, 2-octanol, isomenthol, linalool, menthol, *exo*-norbornéol, α -terpinéol, E-nérolidol, menthone, carvone, limonène, camphre, phényl-éthyl amine, acétate d'isobornyle, acétate de méthyle, acétate d'isomenthyle, γ -décylactone, γ -valérolactone.

A titre de preuve du manque d'efficacité des colonnes 2-7 à des températures inférieures à 100°C, sont présentées dans la Figure IV-10 quelques chromatogrammes obtenus.

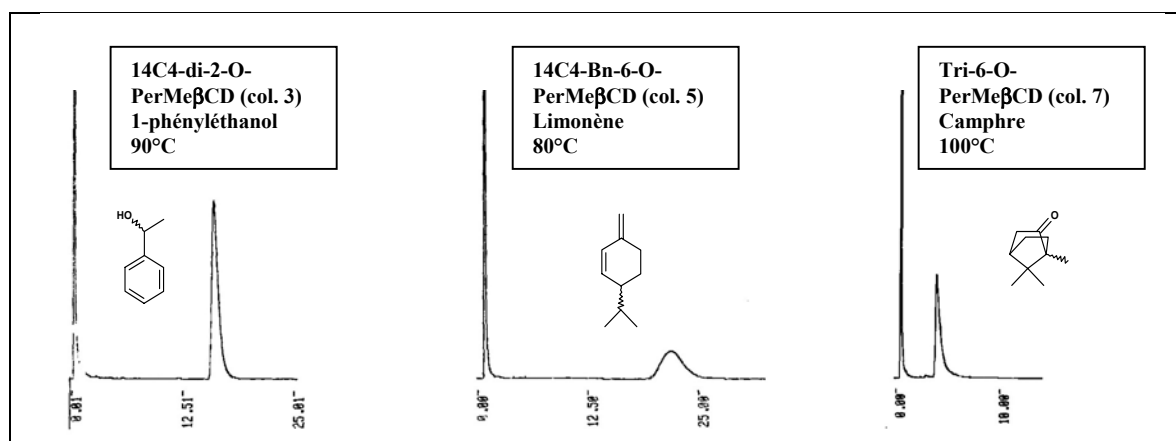


Figure IV-10 : Exemples de séparations chirales infructueuses sur les colonnes 3, 5 et 7. Conditions : gaz vecteur : He, PTC : 0.9 bar, injecteur : 220°C, détecteur 220°C

e) mesure non effectuée pour cause de largeur de pic excessive

f) début de séparation observé, mais l'intégration des pics n'a pas pu être effectuée

Il convient de rappeler que la majeure partie des produits cités dans le paragraphe précédent est analysée avec succès au moyen de la β -CD perméthylée dans l'OV-1701 [87,88,90,115,130,138].

En dépit de l'inconvénient d'efficacité, un enseignement digne d'attention ressort de l'examen du Tableau IV-5 : pour des substituants de nature identique sur les cyclodextrines, autant la nature du pont que sa position sur les oligosaccharides révèlent avoir une influence sur les sélectivités.

Afin de pallier à la mauvaise diffusion des solutés dans les phases stationnaires en question, nous avons tenté, sans succès, d'utiliser une matrice polysiloxane de polarité supérieure à l'OV-1701, à savoir l'OV-225. Une colonne réalisée avec le 14C4-di-2-O-PerMe β CD dans ce dernier a donné lieu à la formation de gouttelettes, pour des raisons d'incompatibilité énergétique entre le polymère et la surface désactivée. Pour mémoire, un bon recouvrement nécessite entre ces deux éléments la relation $E_{sp} < E_{sc}$ (E_{sp} = énergie de surface du polymère, E_{sc} = énergie de surface du capillaire désactivé).

Le choix d'un traitement de surface satisfaisant la relation précédente n'empêche pas l'émergence d'une autre difficulté. Il s'agit de l'effet de compétition entre soluté et groupement fonctionnel (phényle, cyanopropyle, cyanoéthyle) conférant la polarité au polymère, pour l'occupation de la cavité de la cyclodextrine. Il s'agit là d'un fait important ayant été l'objet de nombreux travaux (cf. Chapitre IV.1.2.2).

La faible solubilité des cyclodextrines méthylées dans la matrice s'avérant être l'obstacle majeur à leur utilisation en chromatographie gazeuse, jusqu'à 120°C du moins, nous nous sommes attachés à varier la nature des substituants. Ceci conduit à disposer de sélecteurs compatibles avec des polysiloxanes moins polaires.

Le remplacement, sur les oligosaccharides, des substituants méthyles par des éthyles étant une option permettant à la fois d'appliquer les mêmes méthodes de synthèse développées précédemment (cf. Chapitre III) tout en conférant une polarité nettement moindre aux composés cibles, nous a paru pertinent.

La synthèse de sélecteurs comportant des cyclodextrines éthylées une fois achevée (cf. Figure IV-11), ceux-ci ont été utilisés comme constituants de nouvelles phases stationnaires.

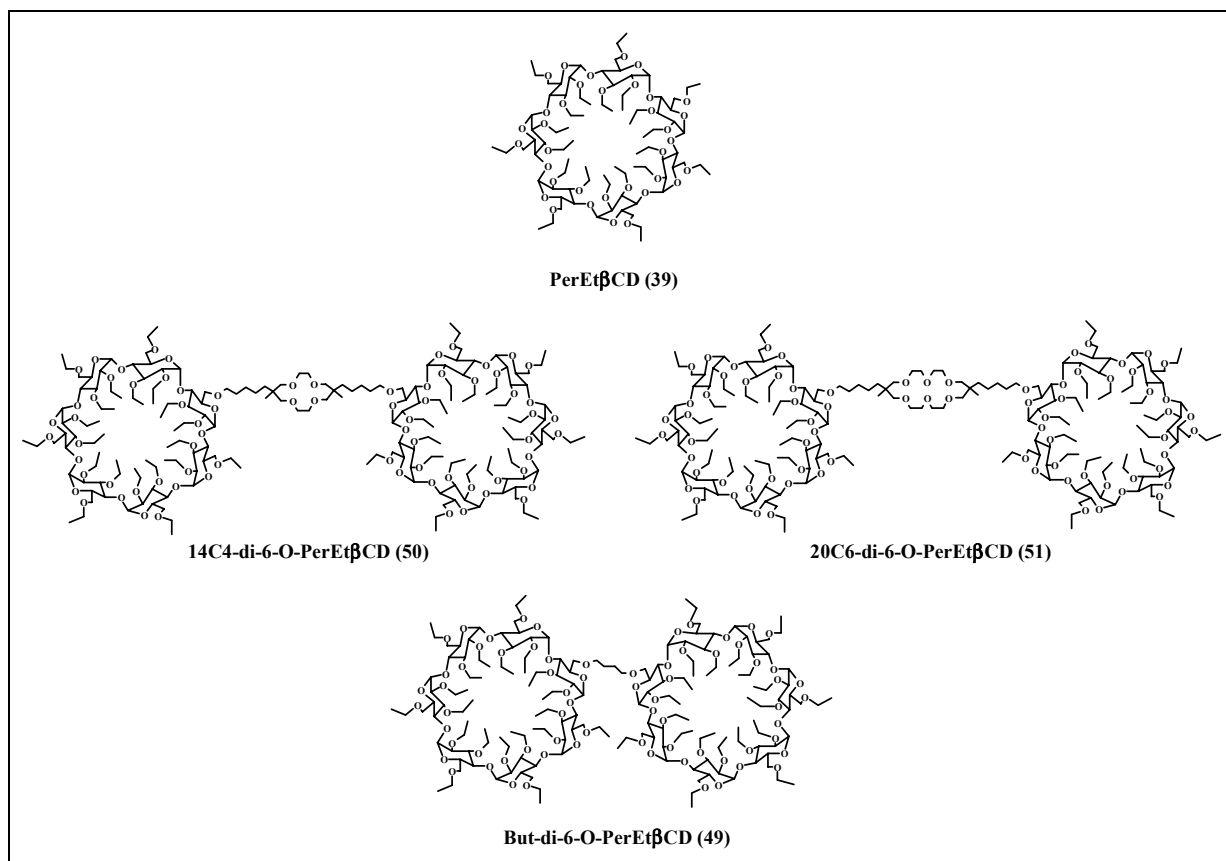


Figure IV-11 : Structures des dérivés de β-CD peréthylées testés comme sélecteurs en GC

La diminution de la polarité ainsi générée a permis d'utiliser le PS-086 (85-88% diméthyl-, 12-15% diphenylpolysiloxane) comme matrice. Ce même fait a autorisé également l'augmentation de la proportion de sélecteur dans la phase stationnaire sans perte d'efficacité. Les colonnes suivantes ont été réalisées selon la même procédure que celle décrite plus haut (cf. Chapitres IV.1.3.2 et IV.1.3.3) :

Colonne No	Sélecteur chiral	Polymère	% sélecteur ^{g)}	Diamètre intérieur [mm]	Epaisseur film [μm]	Longueur [m]
8	PerEtβCD (39)	PS-086	30	0.32	0.25	20.5
9	14C4-di-6-O-PerEtβCD (42)	PS-086	33	0.32	0.25	20.5
10	20C6-di-6-O-PerEtβCD (43)	PS-086	30	0.32	0.25	20.5
11	But-di-6-O-PerEtβCD (49)	PS-086	34	0.32	0.25	20.5

Tableau IV-6 : Caractéristiques des colonnes comprenant des sélecteurs dérivés de cyclodextrines éthylées

^{g)} exprimé en masse de sélecteur/masse de polymère

Les variations de pourcentage en sélecteur se justifient par le fait que nous nous sommes attachés à obtenir la même molalité en entités cyclodextrines (mole de CD/kg polysiloxane) pour chaque colonne. Ainsi, la comparaison des énantiosélectivités se révèle possible indépendamment des effets de concentration.

Col.	Sélecteur	Naphtalène 80°C		Naphtalène 95°C		Biphényle 120°C	
		k	N/m	k	N/m	k	N/m
8	PerEtβCD ^{h)}	13.8	1096	6.6	908	7.5	892
9	14C4-di-6-O-PerEtβCD	14.9	2456	7.6	2139	8.7	2137
10	20C6-di-6-O-PerEtβCD	14.4	2628	5.7	1953	6.5	2253
11	But-di-6-O-PerEtβCD	11.0	2063	6.8	1802	6.5	2088

Tableau IV-7 : Mesure de l'efficacité pour les colonnes comprenant des sélecteurs dérivés de cyclodextrines méthylées. Conditions : gaz vecteur : He, PTC : 0.9 bar, injecteur : 220°C, détecteur 220°C

L'analyse du Tableau IV-7 met en évidence la faible variation de l'efficacité des colonnes pour des températures allant de 80 à 120°C (les polarités respectives des produits **39**, **42**, **43** et **49** sont quasiment égales ($R_f = 0.31-0.33$ (hexane/acétone 3/1 v/v)). Contrairement aux colonnes 2-7 comportant des sélecteurs méthylés, l'homogénéité du film est établie dans toute la gamme de température testée. Le nombre élevé de plateaux théoriques équivalents par mètre, même à 80°C, permet d'escompter la résolution d'énantiomères à des températures plus basses que précédemment.

Le test de *Grob* [153,156] permet d'évaluer l'inertie des colonnes. La solution préconisée par les auteurs consiste en un mélange de 11 produits qui couvre une large gamme de fonctions chimiques et de polarité. Une traînée sur un pic est l'indice d'une activité à l'endroit de la classe de composés apparentée. Les figures IV-12 et IV-13 illustrent les chromatogrammes obtenus pour les mélanges de *Grob* II (Fluka[®]) dans des conditions expérimentales identiques. Ils révèlent une inertie chimique appropriée des colonnes réalisées. La méthode de désactivation employée apparaît tout à fait convenable.

^{h)} colonne provenant de source extérieure

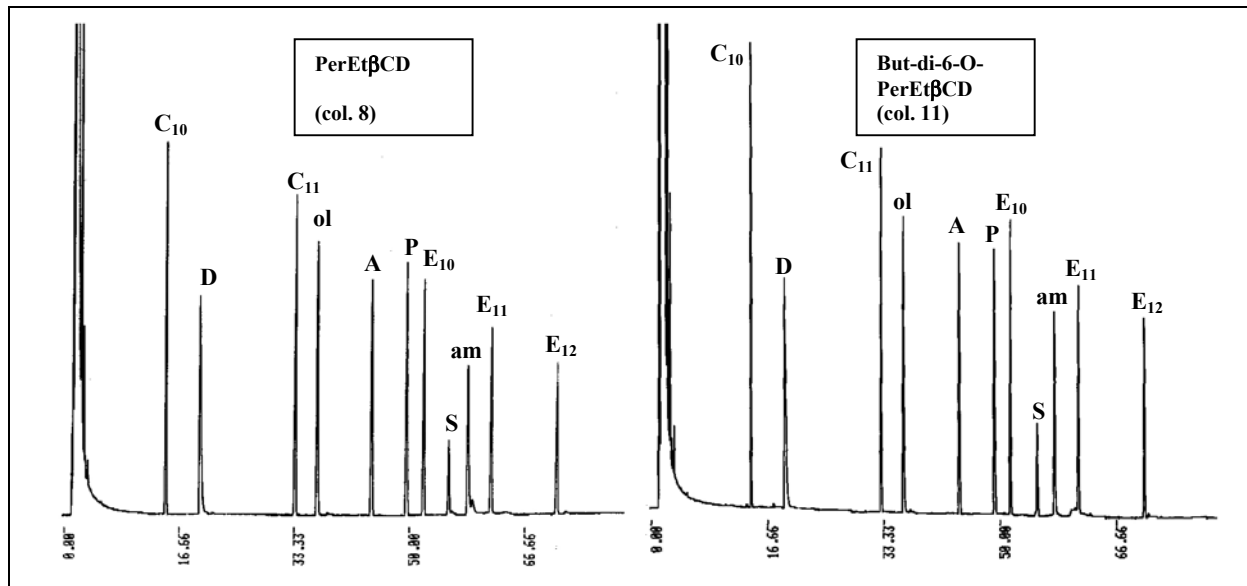


Figure IV-12 : Test de *Grob II* pour les colonnes 8 et 11. (C₁₀ décane, D : 2,3-butanediol, C₁₁ : undécane, ol : 1-octanol, A : 2,6-diméthylaniline, P : 2,6-diméthylphénol, E₁₀ : décanoate de méthyle, S : acide 2-éthylhexanoïque, am : dicyclohexylamine, E₁₁ : undécanoate de méthyle, E₁₂ : dodécanoate de méthyle). Conditions : four : 40°C ; 1.2°C/min ; 150°C ; gaz vecteur : He, PTC : 0.6 bar, injecteur : 160°C, détecteur 180°C

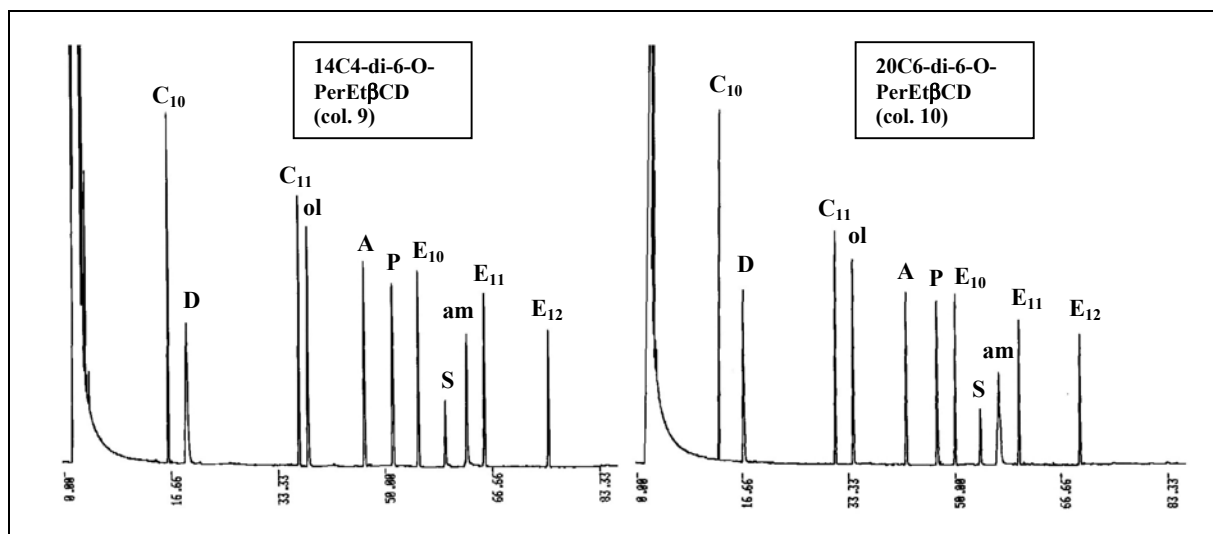


Figure IV-13 : Test de *Grob II* pour les colonnes 9 et 10. (C₁₀ décane, D : 2,3-butanediol, C₁₁ : undécane, ol : 1-octanol, A : 2,6-diméthylaniline, P : 2,6-diméthylphénol, E₁₀ : décanoate de méthyle, S : acide 2-éthylhexanoïque, am : dicyclohexylamine, E₁₁ : undécanoate de méthyle, E₁₂ : dodécanoate de méthyle). Conditions : four : 40°C ; 1.2°C/min ; 150°C ; gaz vecteur : He, PTC : 0.6 bar, injecteur : 160°C, détecteur 180°C

Le tableau ci-après révèle la fonction de chacun des constituants du mélange test :

Composé	Abréviation	Propriété testée
n-Décane	C ₁₀	Référence
n-Undécane	C ₁₁	Référence
Décanoate de méthyle	E ₁₀	Référence, efficacité
Undécanoate de méthyle	E ₁₁	Référence, efficacité
Dodécanoate de méthyle	E ₁₂	Référence, efficacité, épaisseur du film
1-Octanol	ol	Adsorption par pont-H (polysiloxane)
Butane 2,3-diol	D	Adsorption par pont H (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

Tableau IV-8 : Composition du test de Grob II [155]

La température minimale de travail n'étant pas ici un facteur limitant, un nombre appréciable de mélanges racémiques a pu être résolu sur les colonnes 8-11.

	T [°C]	PerEtβCD (col. 8)	14C4-di-6-O- PerEtβCD (col. 9)	20C6-di-6-O- PerEtβCD (col. 10)	But-di-6-O- PerEtβCD (col. 11)
Butane-1,3-diol	70	1.032	1.040	1.033	1.039
Butane-2,3-diol	70	1.058	1.048	1.057	1.067
Linalool	70	1.052	1.041	1.039	1.049
Néomenthol	70	1.041	1.034	1.035	1.046
Isomenthone	80	1.061	1.052	1.053	1.063
β-Citronellol	85	1.020	1.019	1.016	1.023
α-Ionone	90	1.032	1.025	1.026	1.033
Isomenthol	90	1.069	1.056	1.056	1.068
Nérolidol (1e paire)	90	1.030	1.027	1.028	1.032
Nérolidol (2e paire)	90	1.043	1.037	1.035	1.042
Phénylglycidate d'éthyle (1e paire)	90	1.027	1.027	1.027	1.030
Phénylglycidate d'éthyle (2e paire)	90	1.073	1.065	1.063	1.074
α-Terpinéol	90	1.037	1.033	1.035	1.042
Cépionate (1e paire)	100	1.043	1.047	1.048	1.042
γ-Méthylionone	100	1.031	1.027	1.027	1.034
N-Acétylalaninate de méthyle	100	1.102	1.087	1.080	1.098
Phényléthanol	100	1.087	1.075	1.072	1.084
Heptachlor	110	1.019	1.019	1.021	1.021
α-HCH	130	1.047	1.047	1.047	1.050
Jasmonate de méthyle	130	1.041	1.037	1.038	1.046
Heptachlor époxyde	140	1.026	1.028	1.026	1.027

Tableau IV-9 : Mesure de l'énantiosélectivité pour les colonnes comprenant des sélecteurs dérivés de cyclodextrines éthylées. Conditions : gaz vecteur : He, PTC : 0.9 bar, injecteur : 220°C, détecteur 220°C

Les résultats relatifs à la détermination de l'énantiosélectivité (α) d'un certain nombre de mélanges racémiques sont regroupés dans le Tableau IV-9. Il comporte uniquement les solutés pour lesquels a été observé une séparation chirale. Quelques chromatogrammes réalisés sont illustrés dans la figure suivante :

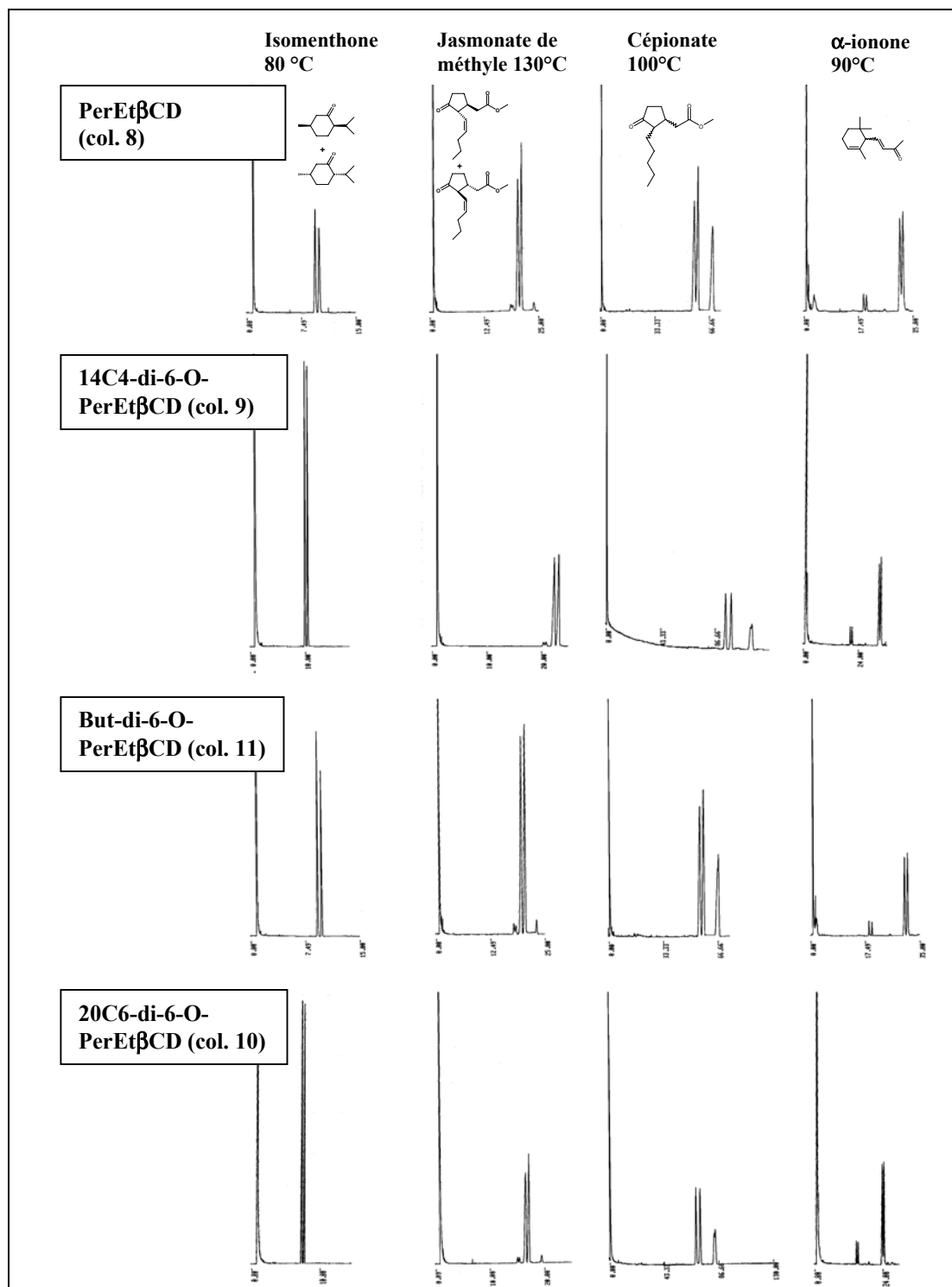


Figure IV-14 : Exemples de chromatogrammes obtenus lors de séparations chirales effectuées sur les sélecteurs comprenant des β -CD éthylés. Conditions : gaz vecteur : He, PTC : 0.9 bar, injecteur : 220°C, détecteur 220°C

Contrairement aux résultats obtenus avec les sélecteurs méthylés (cf. Figure IV-8), on note que les énantiomères de l'isomenthone sont parfaitement résolus sur toutes ces colonnes (cf. Figure IV-14), preuve d'une sélectivité appropriée. Les efficacités enregistrées permettent d'obtenir des pics étroits, condition nécessaire à une bonne séparation chirale, compte tenu des α généralement faibles dans ce type d'analyse.

D'autres exemples de séparations chirales, non réalisables sur les colonnes méthylées 2-7, figurent ci-après :

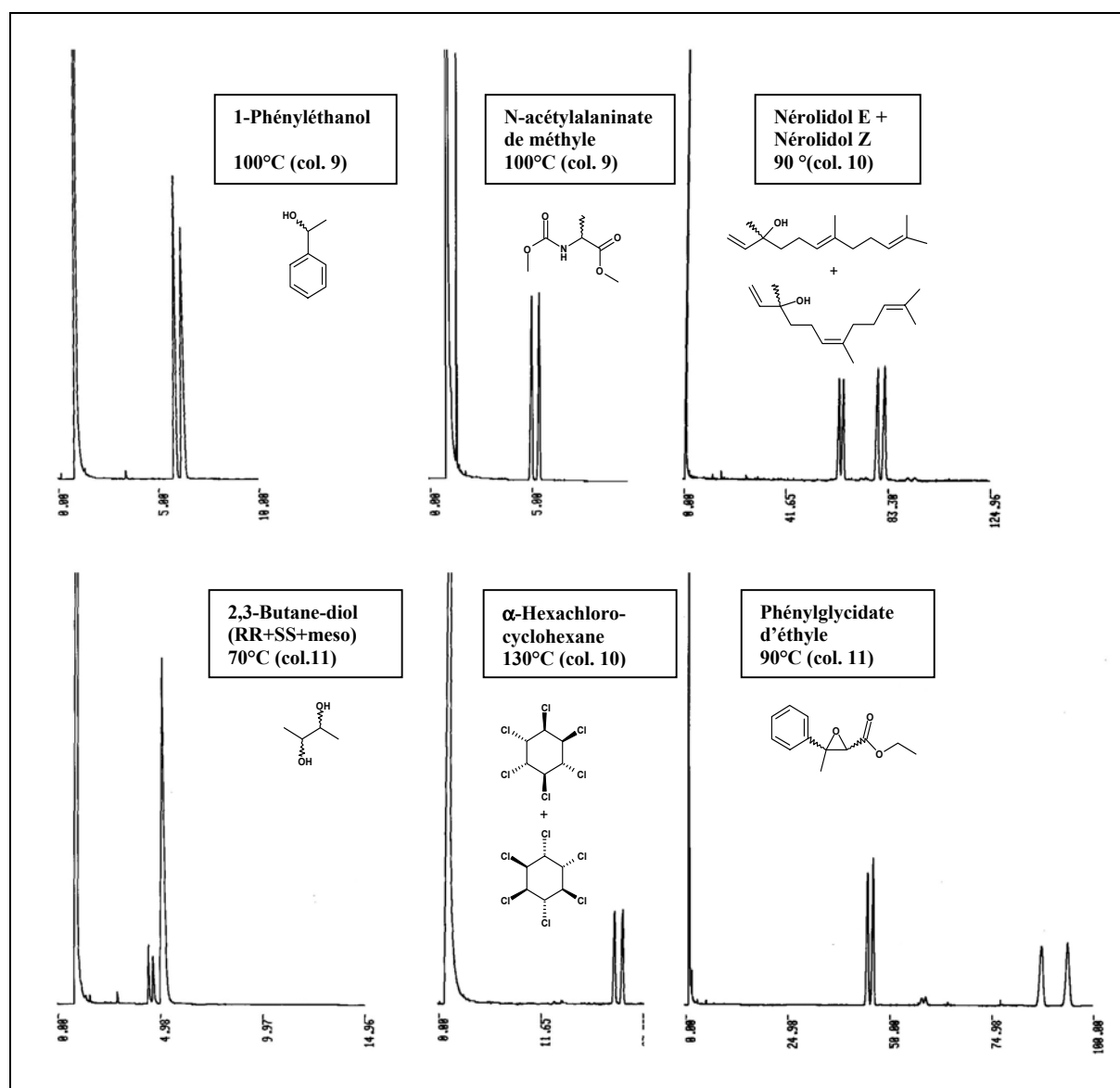


Figure IV-15 : Séparations d'énantiomères sur les colonnes 9, 10 et 11 Conditions : gaz vecteur : He, PTC : 0.9 bar, injecteur : 220°C, détecteur 220°C

Par une programmation de température, il se révèle possible de séparer une partie des énantiomères d'une série de γ -lactones (cf. Figure IV-16). La diminution de la sélectivité pour les homologues les moins volatils illustre bien l'effet négatif de la température sur les séparations (cf. Chapitre IV.1.2.5). L'accroissement de température nécessaire à l'éluion des composés de plus haut poids moléculaire se fait au détriment de la stabilité des complexes stéréosélectifs. Le recours à une colonne de film plus mince ($d_f = 0.10-0.15 \mu\text{m}$) suffirait à parfaire les séparations tout en gagnant sur le temps.

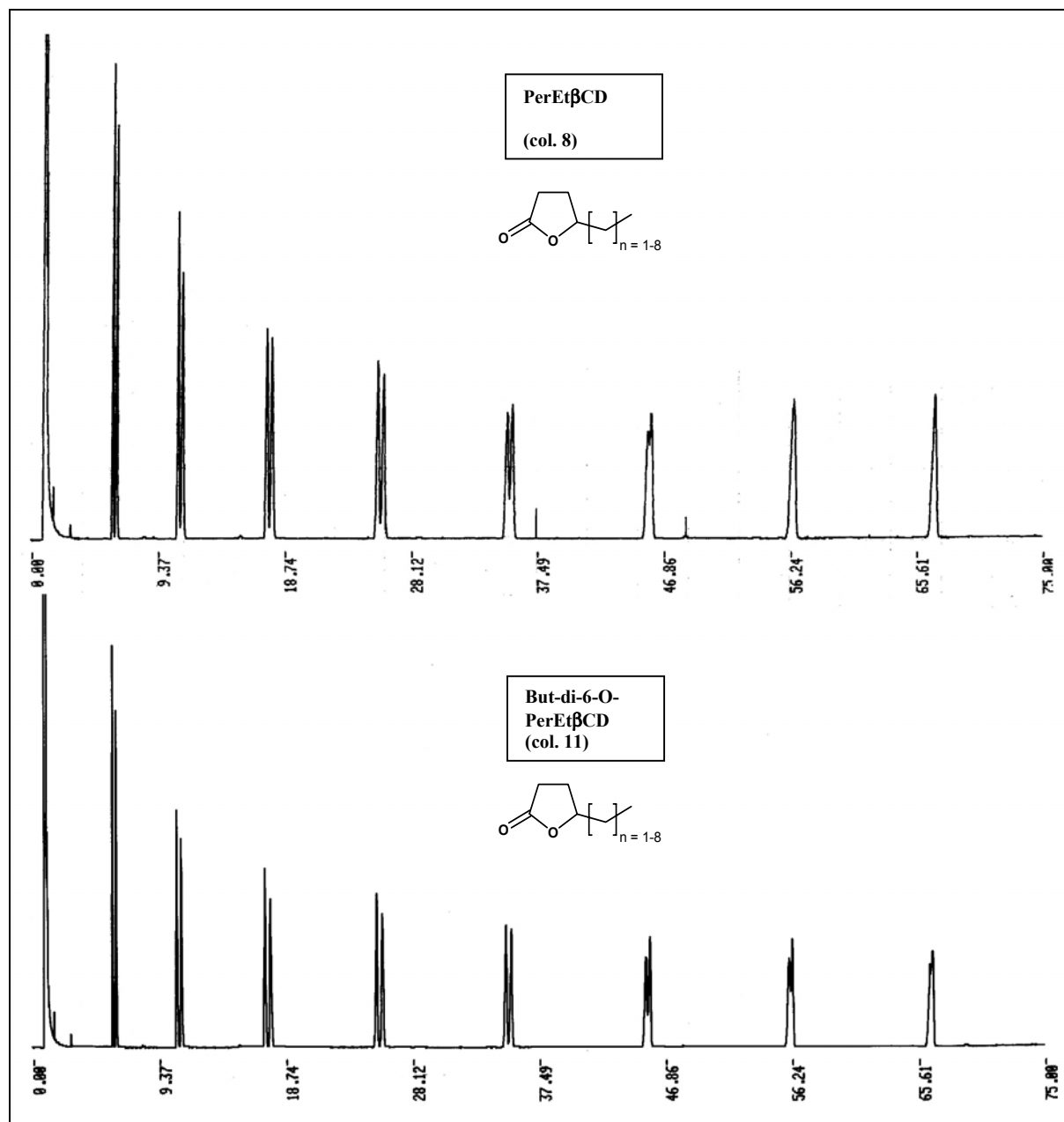


Figure IV-16 : Séparations des énantiomères de γ -lactones (C_5-C_{12}) sur les colonnes 8 et 11 Conditions : four : 70°C ; $1^\circ\text{C}/\text{min}$; 210°C , gaz vecteur : He, PTC : 0.9 bar, injecteur : 220°C , détecteur 220°C

La comparaison des valeurs de α obtenues avec les différentes colonnes (cf. Tableau IV-9) met en évidence une faible dispersion des valeurs, même si de subtiles différences existent. Le plus grand écart de sélectivité mesuré est 0.022 (entre la col. 10 et la col. 8 pour le N-acétylalaninate de méthyle). De plus, il ne nous a pas été donné de mettre en évidence un soluté, dans la gamme des produits chiraux à notre disposition, pour lequel on observe la résolution chirale sur une des colonnes spécifiquement. Tous les mélanges racémiques séparés sur la colonne 8 le sont également sur les colonnes 9, 10 et 11.

Cependant, les résultats contenus dans le Tableau IV-9 conduisent à penser que les affinités relatives de la cyclodextrine et de l'éther couronne pour le soluté sont de nature à influencer, de manière favorable ou non, le processus de séparation. Différents cas de figure tels que représentés dans la Figure IV-2 peuvent survenir. A cela, il convient d'ajouter l'adéquation ou pas, tant de la nature du pont que de sa taille. L'effet de l'espaceur est illustré pour la colonne 11 (cf. Tableau IV-9), qui génère en général des α très voisins de ceux de la colonne 8, mais toujours supérieurs à ceux des colonnes 9 et 10. Ceci est l'indice que la présence d'un éther couronne dans le sélecteur influence la reconnaissance chirale. Une preuve de l'interaction entre soluté et éther couronne est fournie par certaines variations (parfois notables) des temps de rétention observés entre les différentes colonnes. Il est utile de rappeler que celles-ci présentent les mêmes paramètres physiques et les mêmes molalités en CD.

Les difficultés d'une interprétation rigoureuse des résultats sont illustrés par les travaux de *Lipkowitz et al.*, qui se sont attachés à expliquer les facteurs régissant les séparations chirales en GC relatifs uniquement aux interactions de la β -CD perméthylée avec différents solutés volatils [149,157]. Ces travaux, réalisés en chimie computationnelle, tendent à montrer que :

- i) lors de la formation de complexes avec la cyclodextrine, les solutés de petite taille ont une nette préférence pour l'intérieur de la cavité. La raison essentielle est le fait que l'inhérente flexibilité du macrocycle lui permet d'adopter un arrangement spatial qui maximise les forces de *van der Waals* intermoléculaires (au contraire d'une complexation à l'extérieur de la cavité).
- ii) les forces de *van der Waals* intermoléculaires sont responsables, en majeure partie du moins, de la *formation de complexes* entre les solutés et les CD. Dans le cas de solutés polaires, les interactions coulombiennes contribuent également de manière significative à la stabilité de l'édifice.
- iii) les forces responsables de la *discrimination chirale* sont également les forces de *van der Waals*. Les différences d'énergies de complexation de nature électrostatiques entre les différents énantiomères sont minimales.
- iv) la région de plus haute discrimination chirale de la cyclodextrine s'avère être également l'intérieur de la cavité. Les simulations révèlent que les plus grandes différences d'énergie d'interaction entre les deux énantiomères et la molécule hôte sont mesurées à l'intérieur du macrocycle.

Cependant, il faut rester prudent lors l'interprétation des résultats. Les travaux de *Lipkowitz* concernent la β -CD perméthylée alors que certains de nos sélecteurs sont composés de cyclodextrines de substitution différente. Une analogie des mécanismes n'est toutefois pas exclue. Le développement de la chimie computationnelle et l'amélioration des modèles permettront sans doute une meilleure compréhension des phénomènes qui régissent l'énantiosélectivité.

IV.2 UTILISATION DES SELECTEURS EN ELECTROPHORESE CAPILLAIRE

IV.2.1 Introduction

S'il est communément admis que les principes régissant les séparations chirales en chromatographie liquide (LC) et gazeuse sont différents [146,149,157], les mécanismes respectifs exacts ne sont toujours pas à ce jour élucidés [158]. Les phases stationnaires chirales utilisées en GC étant généralement diluées dans une matrice de polarité moyenne à faible, on peut supposer que l'hydrophobicité de la cavité n'est pas un élément déterminant lors de la formation du complexe CD-soluté. La situation est différente en électrophorèse capillaire [162] où les phases mobiles sont habituellement aqueuses. La polarité du milieu favorise ainsi l'inclusion des solutés organiques, principalement par l'intermédiaire d'interactions hydrophobes.

Expérimentalement, deux facteurs semblent distinguer les séparations chirales en chromatographie gazeuse de celles effectuées en chromatographie liquide [146].

Premièrement, la taille des solutés ne semble avoir qu'une influence limitée sur le succès des séparations énantiomériques en GC. Des composés bien plus volumineux que l'espace disponible au sein de la cavité des cyclodextrines peuvent être résolus.

Deuxièmement, les énantiomères ne comportant pas ou peu de groupes fonctionnels peuvent être séparés en chromatographie gazeuse, alors que c'est rarement le cas en chromatographie liquide. Généralement, les séparations effectuées en LC nécessitent la présence d'entités aromatiques et de groupes susceptibles de former des liaisons hydrogènes au voisinage du centre chiral du soluté.

Considérant ces divers paramètres, on peut s'attendre à ce que la sélectivité montrée par un même composé soit dépendante de la technique mise en œuvre (LC ou GC), les contributions des forces régissant les séparations respectives étant dépendantes du milieu.

La polarité élevée de nos sélecteurs comprenant des cyclodextrines méthylées (**40**, **41**, **42**, **43**, **45**, **47**, **48**) se révèle être un avantage en électrophorèse. Ils sont solubles dans les solutions tampons employées comme phases mobiles dans le cadre de cette technique.

S'agissant du composé 14C4-Bn-6-O-PerMe β CD (**44**), insoluble en milieu aqueux, sa transformation en l'alcool correspondant (**45**) a permis d'en évaluer la sélectivité dans les conditions requises par la technique.

La lipophilicité bien plus grande des sélecteurs comportant des cyclodextrines éthylées ne permet pas leur dissolution dans des milieux aqueux. Une utilisation en électrophorèse capillaire non-aqueuse pourrait éventuellement être envisagée, vu leur complète solubilité dans le DMF, l'acétone et l'éthanol.

IV.2.2 Principe des séparations chirales en électrophorèse capillaire

Les séparations par électrophorèse capillaire s'effectuent à l'aide d'un tube capillaire (entre 10 et 100 μm de diamètre intérieur et de 40 à 100 cm de longueur), généralement en silice fondue, qui s'étend entre deux réservoirs remplis d'une solution d'électrolyte tamponnée, dans lesquels sont également plongées des électrodes de platine. L'échantillon à séparer est introduit à l'une des extrémités du tube et un potentiel de 20 à 30 kV est alors appliqué entre les deux électrodes. Les composants migrent à travers le capillaire avec des vitesses différentes et sont détectés à la seconde extrémité.

Malgré les similitudes d'appareillages utilisés en électrophorèse capillaire et électrochromatographie capillaire, les principes régissant les séparations sont fondamentalement différents. En électrophorèse, les séparations reposent sur les différences de vitesse de migration des composés sous l'influence d'un champ électrique. De ce fait, cette technique est applicable aux composés ionisés dans les conditions de pH imposées par la solution tampon. Au contraire, l'électrochromatographie ne nécessite pas la présence d'une charge sur les entités à séparer, permettant ainsi l'application de cette technique aussi bien aux composés neutres que ionisés. Le flux électroosmotique de la solution tampon agit à l'image d'un pompe qui permet la migration des divers composés à travers une seconde phase (mobileⁱ⁾ ou stationnaire^{j)}). Les affinités relatives entre cette seconde phase et les différents constituants du mélange à résoudre sont à la base des séparations observées.

Comme deux énantiomères (E_1 et E_2) possèdent des propriétés physico-chimiques semblables, il s'avère nécessaire de modifier sélectivement leur mobilités relatives, pour pouvoir observer une séparation par électrophorèse. Les composés à analyser forment des complexes stéréosélectifs avec les cyclodextrines en solution, en étant complètement ou partiellement inclus dans la cavité. Les complexes, en équilibre avec les solutés sous forme libre, possèdent donc des mobilités différentes lorsque soumis aux conditions nécessaires à la séparation par électrophorèse (cf. Figure IV-17). Les différences de constantes de complexation (K_1 et K_2) entre les énantiomères influencent donc leur mobilité relative, ce qui permet de les séparer.

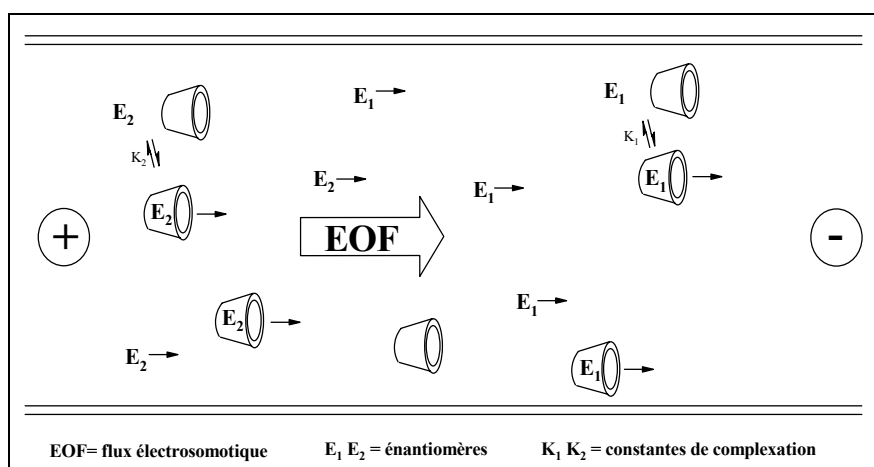


Figure IV-17 : Principe des séparations chirales en EC avec des cyclodextrines en tant que sélecteurs chiraux.

ⁱ⁾ On parle alors de chromatographie capillaire électrocinétique micellaire (MECC)

^{j)} On parle alors d'électrochromatographie sur colonne ouverte (o-ECC) ou remplie (p-ECC)

IV.2.3 Paramètres influençant la qualité des séparations

En électrophorèse capillaire, l'énantiorésolution est influencée par divers paramètres, comme la nature et la concentration des cyclodextrines, le pH et la composition du mélange électrolytique, la température du capillaire, le voltage appliqué, etc. Quelques-uns sont brièvement évoqués ci-après.

IV.2.3.1 Influence de la nature des cyclodextrines

Comme le mécanisme de complexation repose sur l'inclusion des composés dans la cavité des cyclodextrines, tant la taille de celles-ci (α , β , γ) que leurs fonctions chimiques se révèlent être des paramètres d'importance capitale lors de la résolution d'énantiomères. La faculté que montrent les cyclodextrines natives à former des complexes stéréosélectifs peut être modifiée, comme c'est souvent le cas, par transformation chimique. Les substitutions des hydroxyles libres par des groupes non chargés introduisent des sites d'interactions supplémentaires sur le sélecteur, tout en modifiant la profondeur de la cavité ainsi que les tailles des ouvertures permettant l'accès à celles-ci. En plus des interactions hydrophobes, des interactions faibles (de type π - π , dipôle-dipôle, hydrogène ou *van der Waals*) sont impliquées dans les processus de discrimination chirale des cyclodextrines natives ou de leurs dérivés.

IV.2.3.2 Influence de la concentration du sélecteur

La concentration en cyclodextrine dans la phase mobile se révèle être un paramètre important lors de la mise au point des conditions de séparations énantiomériques [163]. Souvent, même si l'addition de CD à la solution tampon occasionne une diminution de la mobilité des composés à analyser, seule une faible résolution chirale (voire aucune) est observée. La cause de cette limitation s'explique souvent par une concentration inadaptée (trop faible ou au contraire trop importante) du sélecteur. Ce phénomène a été largement étudié et il a été conclu, dans la majorité des cas, à l'existence d'une concentration optimale [C_{\max}], directement dépendante des conditions expérimentales, pour laquelle l'efficacité de la séparation est maximale. La figure ci-dessous représente un exemple typique.

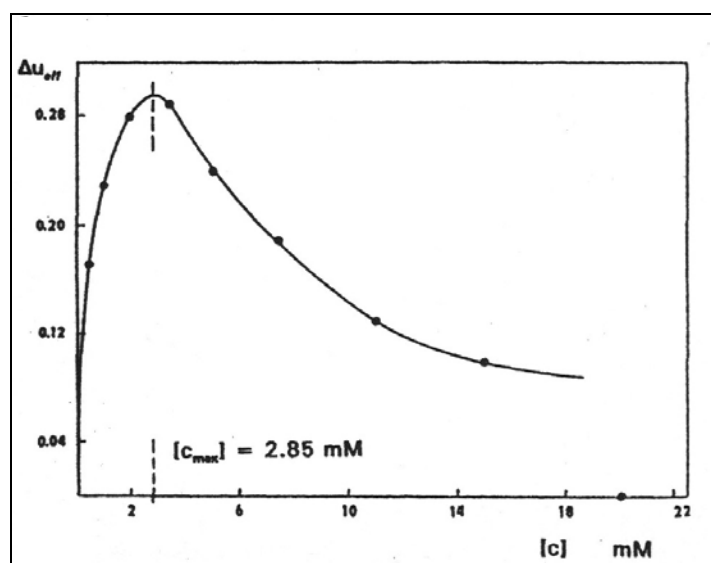


Figure IV-18 : Influence de la concentration $[C]$ du sélecteur chiral (ici β -cyclodextrine) dans la solution électrolytique sur la différence des mobilité effective $\Delta\mu_{eff}$ de deux énantiomères (N-t-BOC-L-Tryptophan et N-t-BOC-D-Tryptophan). Pour les conditions expérimentales, se référer à [159]

Il est toutefois intéressant de noter que, dans certains cas, cette concentration optimale ne peut pas être observée, à cause d'une solubilité limitée du sélecteur dans la phase mobile.

IV.2.3.3 Influence des additifs organiques, de la nature de la solution tampon et de la température du capillaire.

Si l'addition de solvants organiques polaires (tels que l'éthanol ou le méthanol) permettent souvent d'augmenter la solubilité des sélecteurs dans la phase mobile, il faut cependant signaler le fait que ceux-ci peuvent entrer en compétition avec les solutés pour la formation de complexes avec les cyclodextrines. Cet effet peut se révéler bénéfique en ce qui concerne la vitesse d'analyse, mais néfaste pour la sélectivité.

La variation de composition de la solution tampon (nature des électrolytes, pH, force ionique, etc.) est un outil puissant qui engendre des effets complexes sur un nombre important de paramètres, par exemple :

- (i) durée des analyses
- (ii) dispersion de l'électromigration
- (iii) flux osmotique
- (iv) charge des solutés
- (v) charge des sélecteurs

Des études systématiques relatives à l'influence de ces variables ont été réalisées [92,159, 164].

La température du capillaire est également une variable permettant d'influencer la qualité des séparations. Toutefois, son effet est moins prononcé que les autres paramètres précités. Une diminution de celle-ci permet d'augmenter la sélectivité, indépendamment du sélecteur considéré. Ceci pour autant que l'on n'excède pas la concentration optimale en ce dernier. La formation de complexes entre les cyclodextrines et les composés à analyser étant un phénomène faiblement exothermique, le travail à des températures élevées ou la production excessive de chaleur au sein du capillaire doivent être évités, ou du moins minimisés.

IV.2.4 Test des sélecteurs

Les composés illustrés dans la figure suivante ont été testés comme sélecteurs en électrophorèse capillaire :

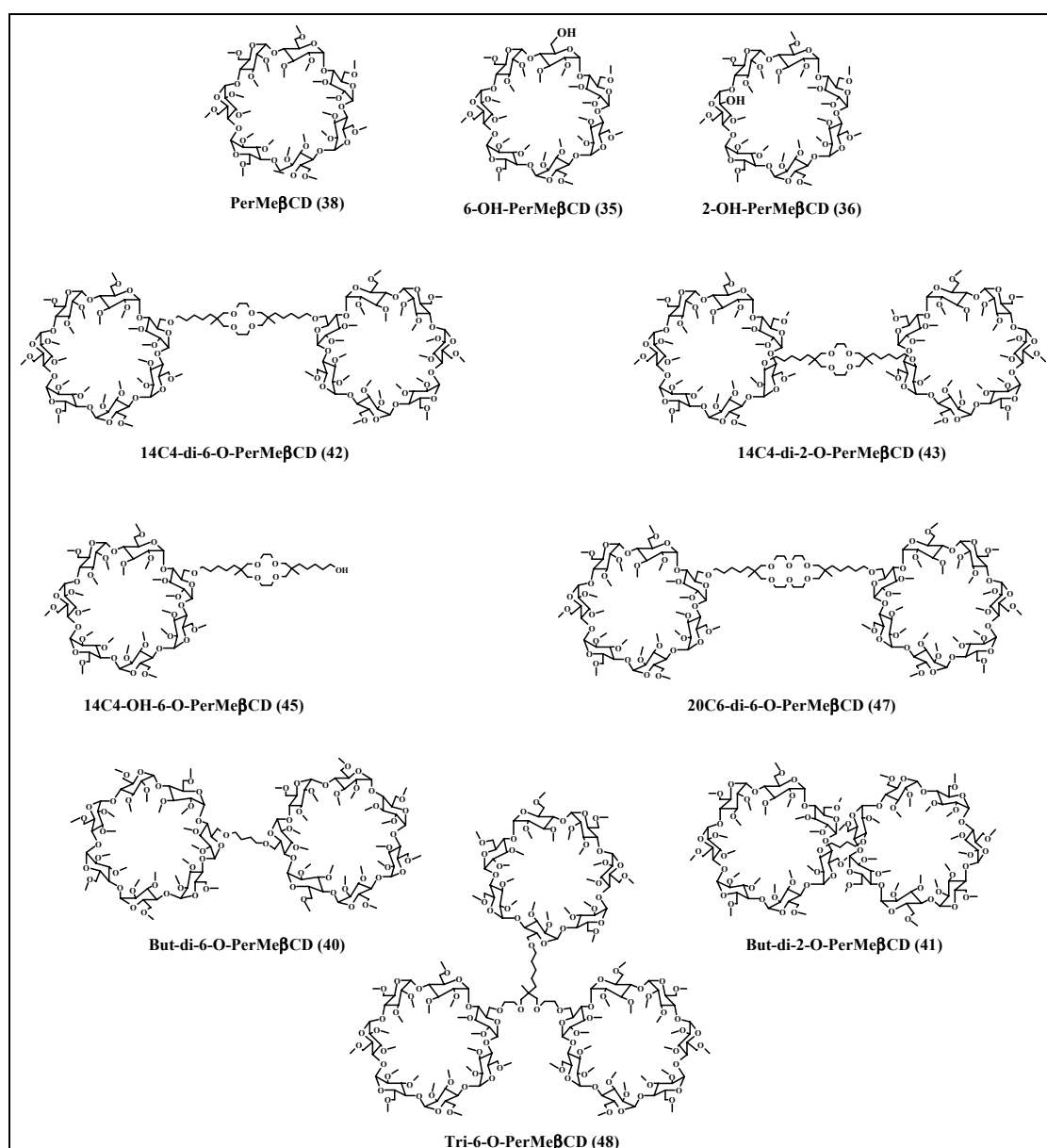


Figure IV-19 : Structures des dérivés de β -CD perméthylées testés comme sélecteurs en électrophorèse capillaire

Pour cela, ceux-ci ont été additionnés à différentes concentrations à la phase mobile, un tampon aqueux de Tris/acide phosphorique 50mM (pH 2.5). Afin de pouvoir comparer les sélectivités des différents sélecteurs, les concentrations ont été calculées de telle sorte que les molarités en entités cyclodextrines qui les composent soient égales. Ainsi l'on s'affranchit de l'effet de concentration dans la détermination de α , et peut apprécier l'existence d'un éventuel effet coopératif entre les entités oligosaccharides d'une même molécule

Les principes actifs chiraux figurant ci-dessous ont été utilisés comme solutés:

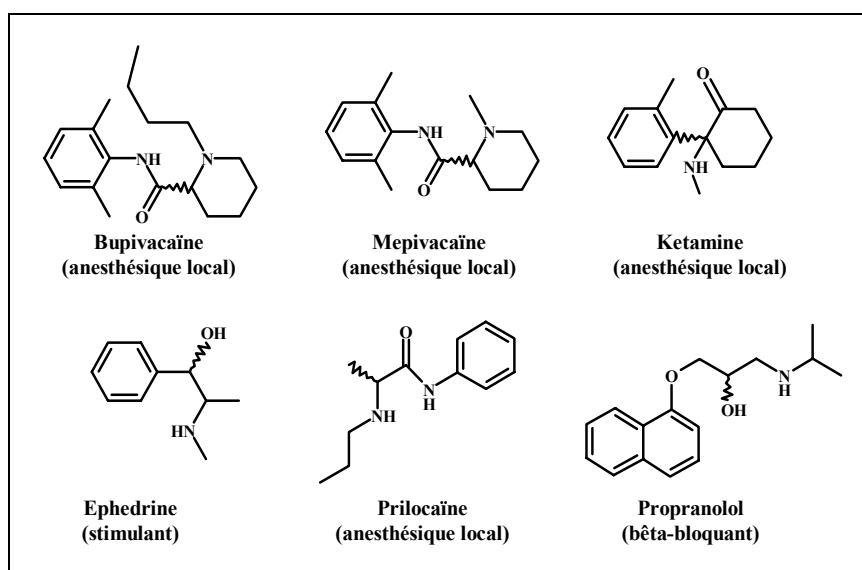


Figure IV-20 : Solutés testés en électrophorèse capillaire

Il est à noter que les séparations chirales ont été réalisées dans des conditions standards pour ce type de solutés (capillaire : 48cm x 50 μ m ID ; tampon : 50 mM Tris/acide phosphorique ; pH : 2.5 ; température : 15°C ; voltage : 15kV ; injection : 200mbar·s ; soluté : 100ppm dans l'eau ; détection : UV 200nm) et n'ont pas été optimisées.

En électrophorèse capillaire, l'énantiosélectivité est exprimée par α , qui est donnée par le rapport des mobilités (μ_1 et μ_2), mais également des temps de migration (t_{R1} et t_{R2}), des isomères respectifs :

$$\alpha = \frac{\mu_2}{\mu_1} = \frac{t_{R1}}{t_{R2}}$$

Équation IV-14

Pour deux des solutés testés, en l'occurrence la ketamine et l'ephedrine, aucune séparation chirale n'a été observée à partir des sélecteurs testés (β -CD perméthyle y compris). Le reste des résultats obtenus est regroupé dans le tableau suivant :

No	Sélecteur	α											
		Bupivacaïne			Mepivacaïne			Prilocaïne			Propranolol		
		10 mM ^{k)}	20 mM ^{a)}	60 mM ^{a)}	10 mM ^{a)}	20 mM ^{a)}	60 mM ^{a)}	10 mM ^{a)}	20 mM ^{a)}	60 mM ^{a)}	10 mM ^{a)}	20 mM ^{a)}	60 mM ^{a)}
38	PerMe β CD	-	1.009	1.020	-	1.011	1.017	-	-	1.010	1.007	1.011	1.009
35	6-OH-PerMe β CD	-	1.006	1.057	-	1.007	1.080	-	-	1.007	1.006	1.009	1.010
36	2-OH-PerMe β CD	-	1.009	1.020	-	1.009	1.022	-	-	1.009	1.008	1.011	1.012
40	But-di-6-O-PerMe β CD	1.005	1.011	1.022	-	1.010	1.020	-	-	1.009	1.011	1.015	1.019
41	But-di-2-O-PerMe β CD	-	1.011	1.024	-	1.008	1.020	-	-	1.007	1.005	1.013	^{l)}
42	14C4-di-6-O-PerMe β CD	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
43	14C4-di-2-O-PerMe β CD	-	1.008	1.027	-	-	1.015	-	-	-	1.006	1.009	^{l)}
45	14C4-OH-6-O-PerMe β CD	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
47	20C6-di-6-O-PerMe β CD	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
48	Tri-6-O-PerMe β CD	1.006	1.012	1.031	-	1.012	1.027	-	-	1.007	1.011	1.016	1.022

Tableau IV-10 : Mesure de l'énantiosélectivité en EC pour les colonnes comprenant des sélecteurs dérivés de cyclodextrines méthylées . Conditions : capillaire : 48cm x 50 μ m ID ; tampon : 50 mM Tris/acide phosphorique ; pH : 2.5 ; température : 15°C ; voltage : 15kV ; injection : 200mbar.s ; soluté : 100ppm dans l'eau ; détection : UV 200nm. *Note : pour une meilleure lisibilité, les valeurs de α équivalentes à 1.000 sont remplacées par le signe "-".*

L'analyse du Tableau IV-10 nous permet de conclure que :

- A) L'effet de la concentration est mis en évidence. Pour la majorité des sélecteurs, une concentration de 10 mM en entités cyclodextrines se révèle insuffisante pour observer une séparation chirale. Puisqu'une concentration de 60 mM engendre les valeurs de α plus élevées (exception faite de la perméthyle β -CD avec le Propranolol), des essais complémentaires seraient nécessaires pour déterminer les concentrations optimales en sélecteur pour les solutés considérés. A titre d'exemple, la figure suivante illustre l'accroissement de sélectivité pour la Bupivacaïne avec l'augmentation de la concentration en sélecteur Tri-6-O-PerMe β CD :

^{k)} concentration du sélecteur, exprimée en molarité des unités cyclodextrines qui le composent

^{l)} résultat non disponible pour cause de rétention excessive

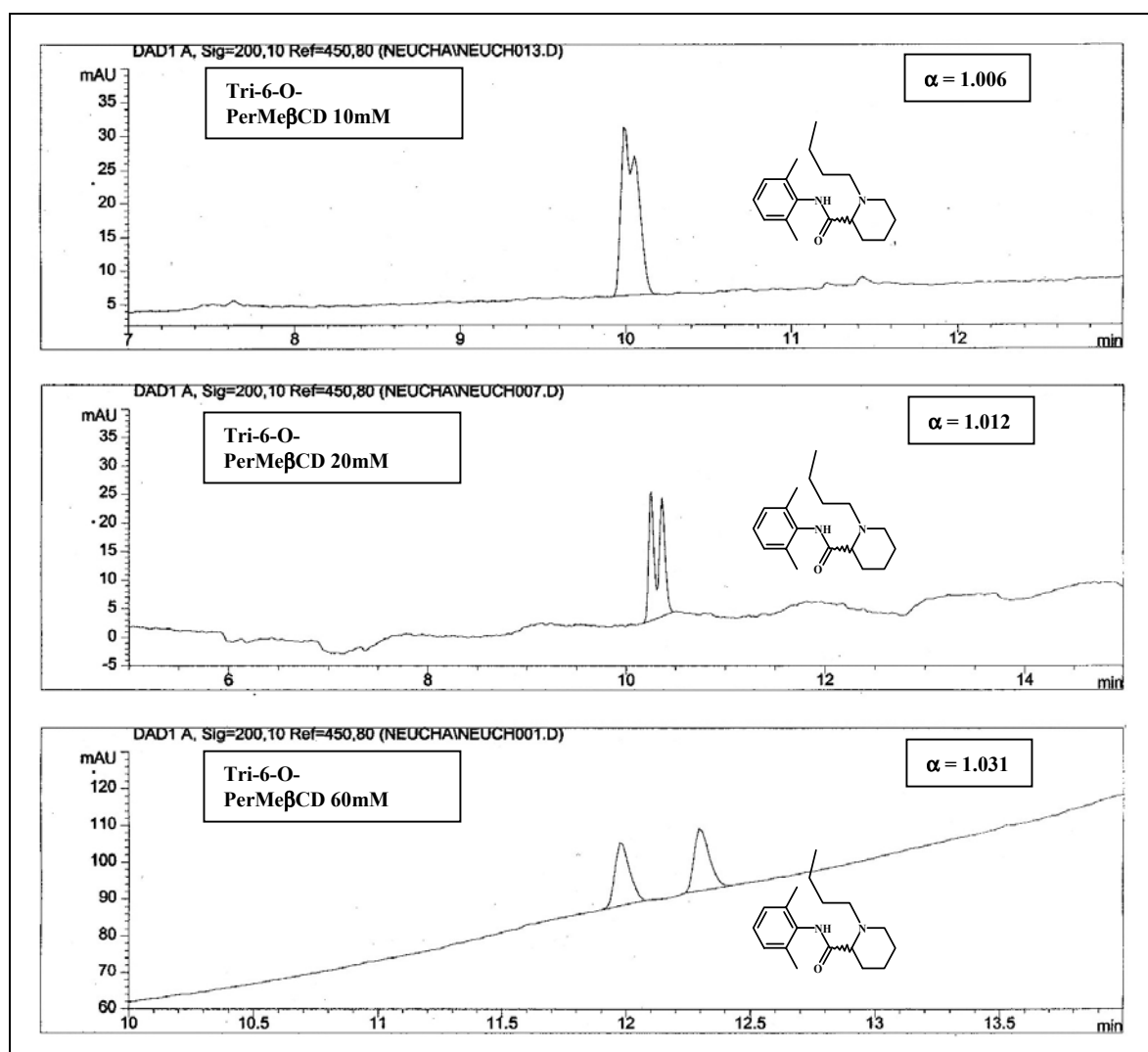


Figure IV-21 : Influence de la concentration en sélecteur Tri-6-O-PerMeβCD sur la résolution des énantiomères de la Bupivacaïne. Conditions : capillaire : 48cm x 50μm ID ; tampon : 50 mM Tris/acide phosphorique ; pH : 2.5 ; température : 15°C ; voltage : 15kV ; injection : 200mbar.s ; soluté : 100ppm dans l'eau ; détection : UV 200nm

- B) La position par l'intermédiaire de laquelle l'asymétrie est introduite sur la cyclodextrine influence la sélectivité. Les différences de α mesurées avec la 6-OH-PerMeβCD et la 2-OH-PerMeβCD pour les énantiomères de la Bupivacaïne et de la Mepivacaïne le prouve (cf. Tableau IV-10). La géométrie des oligosaccharides étant influencée par leur substitution (cf. Chapitre III.2.3), on peut présager que la taille et la forme des cavités respectives diffèrent, générant des variations de sélectivité plus ou moins importantes en fonction du soluté considéré. A titre d'exemple, les figures suivantes (Figure IV-22 et Figure IV-23) illustrent la variation de la sélectivité en fonction de la position de l'hydroxyle résiduel des composés **35** et **36** :

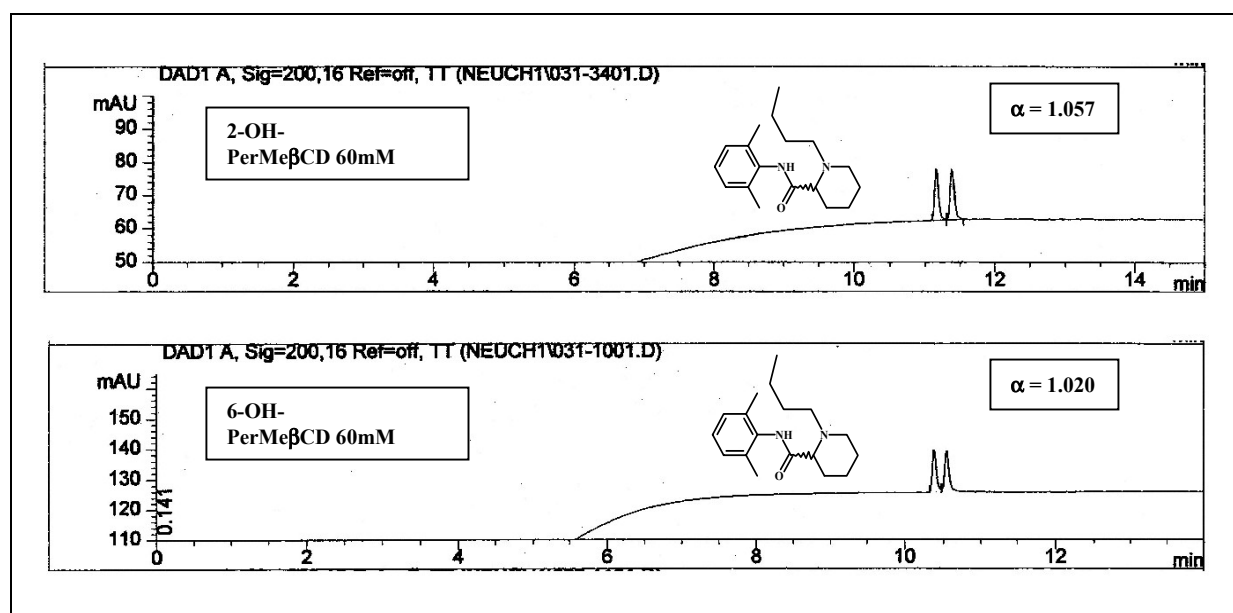


Figure IV-22 : Influence de la position des substituants sur les cyclodextrines lors de la résolution des énantiomères de la Bupivacaïne. Conditions : capillaire : 48cm x 50 μ m ID ; tampon : 50 mM Tris/acide phosphorique ; pH : 2.5 ; température : 15°C ; voltage : 15kV ; injection : 200mbar-s ; soluté : 100ppm dans l'eau ; détection : UV 200nm

- C) La présence, dans un même sélecteur, d'un éther couronne et d'une unité CD perméthylée reliée par la position 6 (sélecteurs **42**, **45** et **47**) entraîne une perte totale d'énantiosélectivité, du moins pour les solutés testés dans le cadre de ce travail. A l'inverse, l'analogue **43**, où la position 2 est celle d'attache, permet la résolution de plusieurs mélanges racémiques. Si les éthers couronne possèdent de fortes affinités pour les solutés et les orientent de façon spécifique au sein du complexe, il peut advenir que ce fait contrarie les interactions avec les cyclodextrines et empêche la reconnaissance chirale. Ce pourrait être le cas pour les macromolécules renfermant un éther couronne liée la position 6 d'une cyclodextrine. L'analyse de la Mepivacaïne et du Propranolol peut servir d'illustration de ces faits (cf. Figure IV-23 et Figure IV-24). L'attache en 2 génère une séparation, au contraire de celle en 6. L'influence de l'éther couronne dans ces cas semble établie si l'on se réfère au Tableau IV-10 qui indique des séparations à partir de macromolécules dépourvues d'éther couronne mais avec pontage en position 6 (composés **40** et **48**).

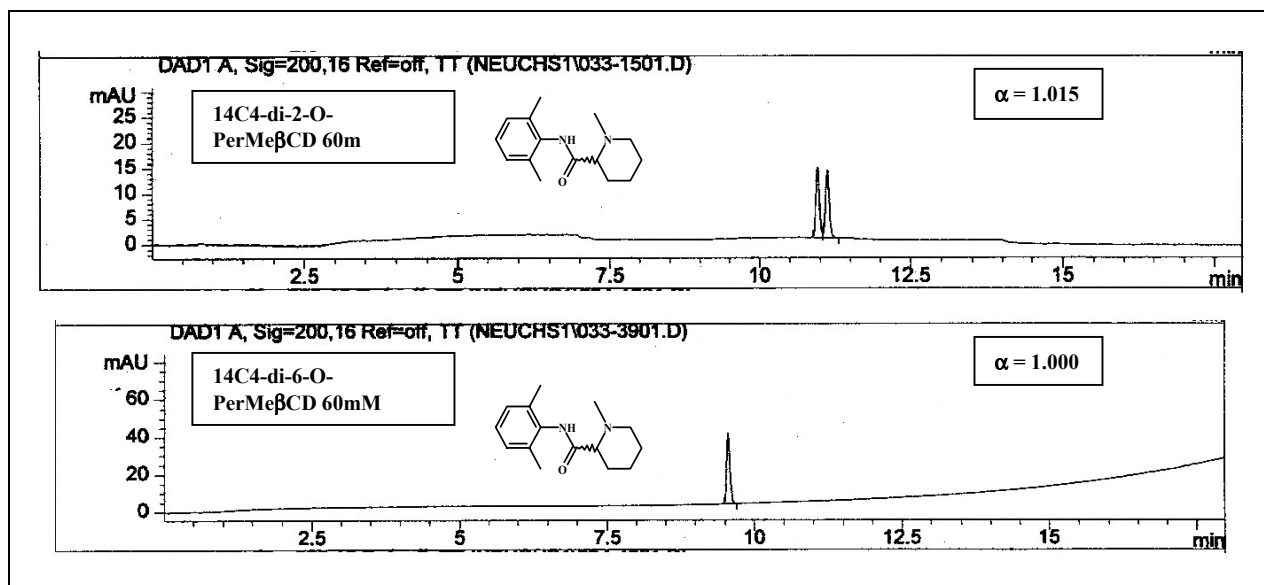


Figure IV-23 : Influence de la position des substituants sur les cyclodextrines lors de la résolution des énantiomères de la Mepivacaïne. Conditions : capillaire : 48cm x 50 μ m ID ; tampon : 50 mM Tris/acide phosphorique ; pH : 2.5 ; température : 15°C ; voltage : 15kV ; injection : 200mbar·s ; soluté : 100ppm dans l'eau ; détection : UV 200nm

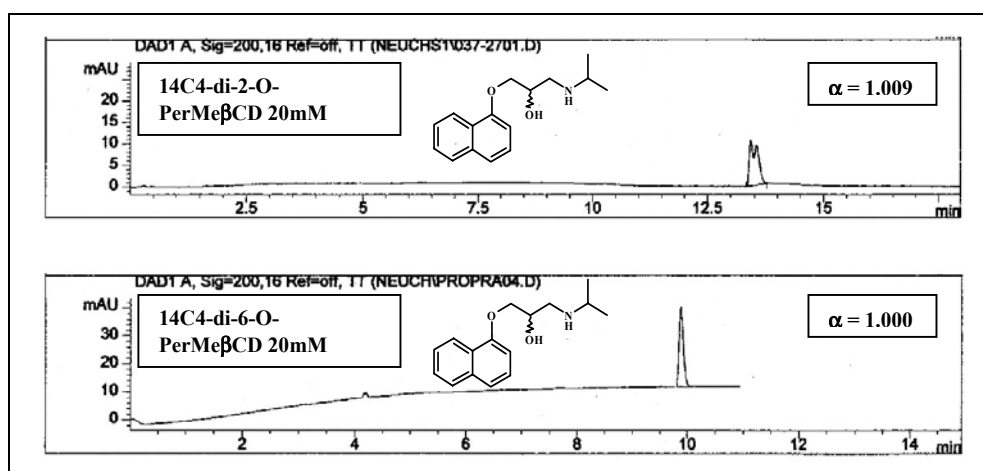


Figure IV-24 : Influence de la position des substituants sur les cyclodextrines lors de la résolution des énantiomères du Propranolol. Conditions : capillaire : 48cm x 50 μ m ID ; tampon : 50 mM Tris/acide phosphorique ; pH : 2.5 ; température : 15°C ; voltage : 15kV ; injection : 200mbar·s ; soluté : 100ppm dans l'eau ; détection : UV 200nm

- D) Pour toutes les mesures effectuées, la Tri-6-O-PerMe β CD montre une énantiosélectivité supérieure ou égale à la perméthyle β -CD (exception faite de la Prilocaine à 60 mM). On peut conclure à un effet coopératif entre les unités cyclodextrines résultant d'une mobilité structurelle accrue, ou à une orientation spatiale favorable des hétéroatomes du pont.

Il reste cependant difficile de dégager des tendances générales avec les seuls résultats à disposition. L'application des tests de sélectivité à des solutés de classes chimiques différentes se révèle nécessaire. Les mesures effectuées ici permettent toutefois d'affirmer que la nature du pont a une influence marquée sur la stéréosélectivité des sélecteurs en électrophorèse capillaire, celle-ci étant moins prononcée dans le cadre de la chromatographie en phase gazeuse (cf. Tableau IV-9). Ces faits s'affirment conformes aux observations reportées par *Duval* [160] s'agissant de la chromatographie liquide (HPLC), à savoir l'importante participation du lien entre la cyclodextrine et la silice lors du mécanisme d'énantiodifférentiation. La figure suivante illustre les différences de sélectivité générées par la variation de la nature du pont (les entités cyclodextrines étant identiques pour tous les sélecteurs) :

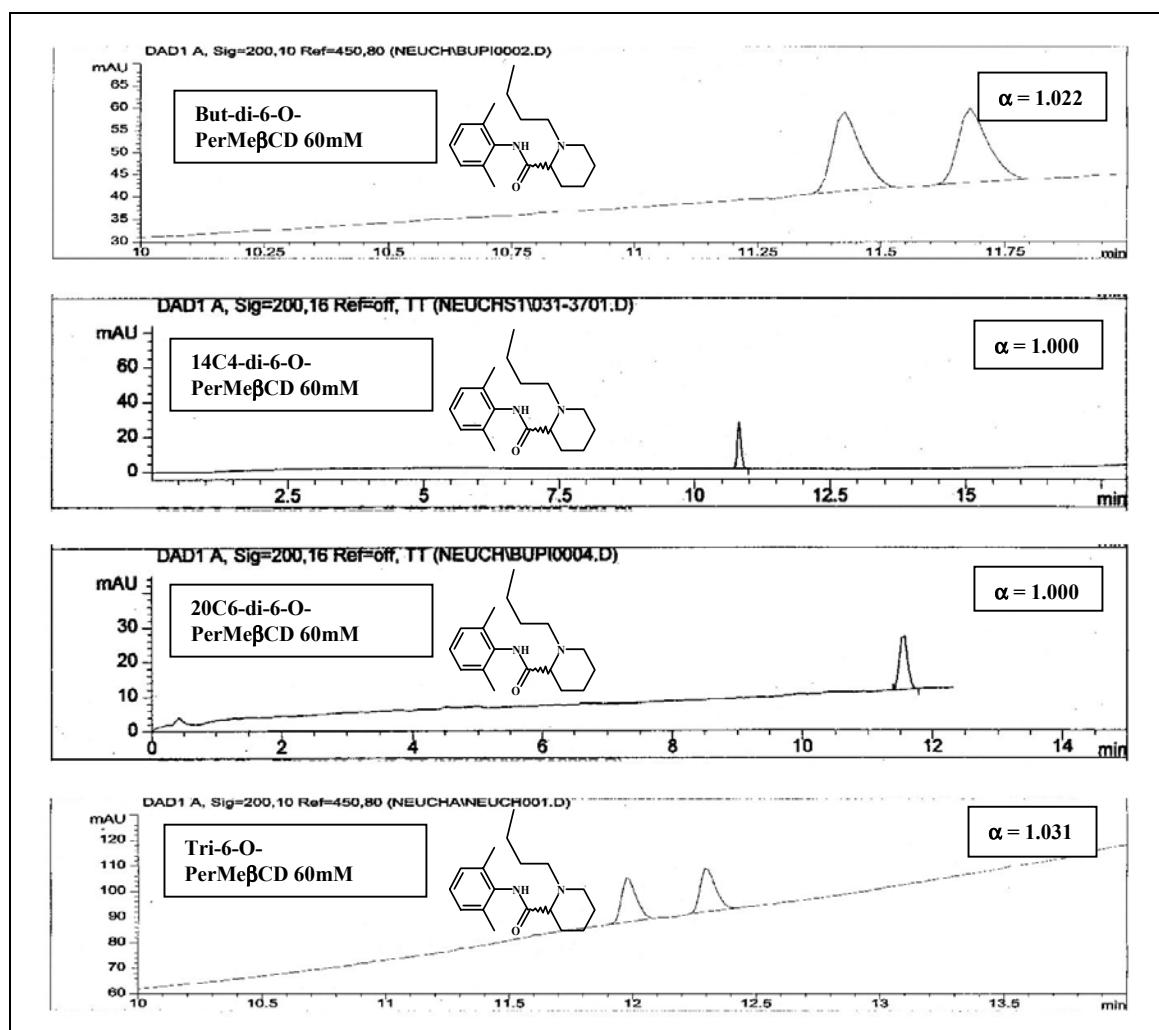


Figure IV-25 . Influence de la nature du pont lors de la résolution des énantiomères de la Bupivacaine.
Conditions : capillaire : 48cm x 50 μ m ID ; tampon : 50 mM Tris/acide phosphorique ; pH : 2.5 ; température : 15°C ; voltage : 15kV ; injection : 200mbar.s ; soluté : 100ppm dans l'eau ; détection : UV 200nm

Même si des tests supplémentaires sont indispensables, on peut déjà conclure à la potentialité de certains de nos sélecteurs (35, 36, 41, 43, 48) dans le cadre de cette technique. Les sélectivités constatées avec les composés 35 et 48 par exemple, justifient une étude plus approfondie.

V CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES

V.1 RESUME DU TRAVAIL ET CONCLUSIONS

La recherche réalisée visait à développer de nouveaux éthers couronne destinés à servir de ponts entre des cyclodextrines modifiées, et à tester les propriétés énantiosélectives des macromolécules ainsi générées en GC et en électrophorèse capillaire.

S'agissant de la synthèse, nous avons développé une méthode permettant l'obtention de divers précurseurs d'éthers couronne (cf. Figure V-1). Il devient dès lors loisible de définir à souhait la taille du squelette de ces composés.

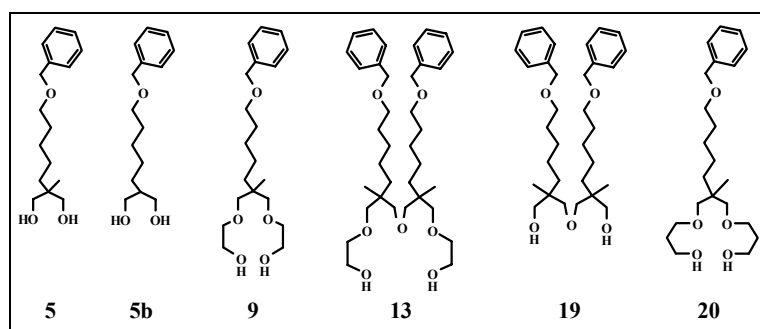


Figure V-1 : Précurseurs d'éthers couronne synthétisés

Le couplage deux à deux des unités précédentes permet, après conversion des hydroxyles en mésylates, d'obtenir tout un panel de macrocycles différents à partir d'un nombre réduit de précurseurs. Parmi les composés envisageables, ceux illustrés ci-dessous ont été synthétisés et constituent autant de substances nouvelles :

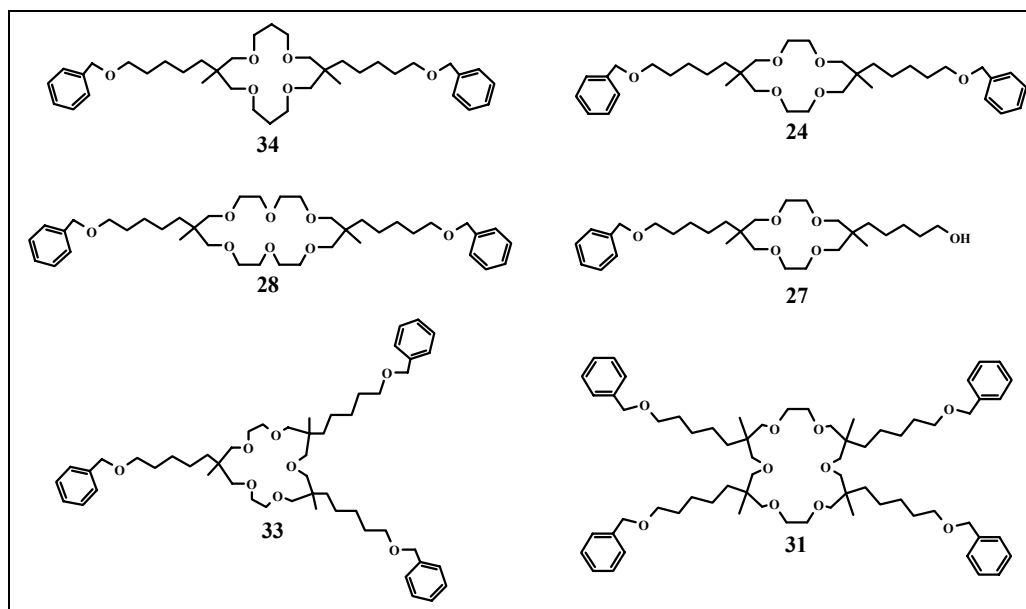


Figure V-2 : Ethers couronnes synthétisés

Trois cyclodextrines alkylées ne comportant qu'un seul groupement hydroxyle, en position 2 ou 6, ont été synthétisées (cf. Figure V-3). Elles ont été caractérisées par des méthodes spectroscopiques et par comparaison avec les données de la littérature [38,49].

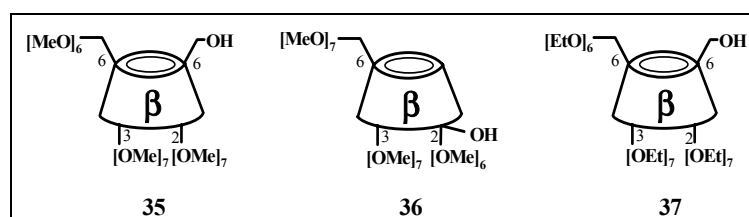


Figure V-3 : Cyclodextrines monohydroxylées synthétisées

L'accès à des cyclodextrines pontées s'est fait selon une voie de synthèse convergente où l'ultime étape consiste en le greffage des cyclodextrines monohydroxylées (perméthylées ou peréthylées) sur les ponts (éthers couronne ou polyéthers linéaires) par le biais de groupes mésylates. Cette stratégie a permis de contrôler la position d'attache sur les cyclodextrines et de limiter le nombre de produits secondaires. Les conditions réactionnelles mises au point se sont révélées adaptées à l'obtention des sélecteurs suivants :

	R ¹	R ²	Composé No
		Me	47
		Me	44
		Me	40
		Et	51
		Et	50
		Et	49
		Me	43
		Me	41
		Me	44
		Me	45
		Me	46
		Me	46b

Figure V-4 : Sélecteurs chiraux synthétisés

La méthode s'est révélée également valable pour l'obtention de composés comportant 3 entités cyclodextrines. Le trimère **48** a ainsi été synthétisé dans les mêmes conditions.

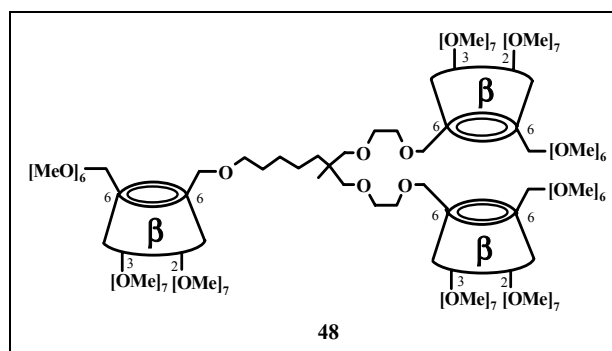


Figure V-5 : Structure du sélecteur comprenant trois entités β-cyclodextrines

Les opérations de purification des composés cibles constituent un des obstacles majeurs à leur isolement en quantités importantes. Le recours à la chromatographie rotative sur plaque de silice s'est avéré être une solution d'une mise en œuvre relativement simple, combinant une haute efficacité et une capacité suffisante pour effectuer des séparations préparatives.

Les nouveaux sélecteurs ont été caractérisés par CCM, RMN (¹H, ¹³C, DEPT 135, COSY et HETCOR SR) MS (ESI ou MALDI) et DSC. La grande complexité des spectres RMN, causée par l'asymétrie des entités cyclodextrines, rend leur totale interprétation délicate mais n'empêche pas cependant de dégager certaines propriétés structurales. Le recours à la spectrométrie de masse, avec des méthodes d'ionisation douces, a permis l'identification univoque des composés obtenus et d'en apprécier la pureté.

L'utilisation des sélecteurs comprenant des cyclodextrines méthylées en chromatographie gazeuse n'a pas fourni des résultats entièrement satisfaisants. Leur dissolution dans du polysiloxane moyennement polaire (OV-1701) génère des phases stationnaires trop dures, la résistance au transfert de masse au sein de la matrice polymérique étant élevée. La grande polarité des sélecteurs en est la cause principale. Certaines des colonnes réalisées permettent cependant d'effectuer des séparations chirales, pour des solutés requérant des températures d'élution relativement hautes (>120°C). L'analyse d'énantiomères de haute masse moléculaire, avec des colonnes courtes munies de films minces ($d_f = 0.10\text{-}0.15\ \mu\text{m}$) peut être une application possible. Le greffage, par hydrosilylation, des sélecteurs sur la structure polysiloxane est une autre alternative qui peut permettre de diminuer la température minimale de travail. Cette option nécessite des synthèses supplémentaires.

La haute polarité des sélecteurs méthylés, handicap pour une utilisation en GC, permet leur solubilisation en milieu aqueux. Ceux-ci peuvent ainsi être utilisés comme additifs chiraux à la solution d'électrolyte en électrophorèse capillaire. Plusieurs d'entre eux ont permis de séparer les énantiomères de composés présentant un principe actif. La position d'attache des cyclodextrines et la nature du pont influencent notablement la sélectivité.

La variation des substituants sur les cyclodextrines (passage de substituants O-méthyle à O-éthyle) permet d'obtenir des sélecteurs de polarité moindre, admettant l'emploi de polysiloxanes faiblement polaires (PS-086) comme diluants pour les phases stationnaires en GC. Les colonnes capillaires ainsi réalisées sont tout à fait adaptées à la chromatographie gazeuse chirale. Les efficacités mesurées sont convenables et de nombreux mélanges

racémiques peuvent être résolus. Cependant, la comparaison des valeurs de α pour les nouveaux sélecteurs et la cyclodextrine peréthylée révèle des différences plus ou moins marquées de sélectivité, particulièrement entre colonnes pourvues ou non d'éthers couronne. Ceci serait l'indice d'une interférence du polyéther central dans le mécanisme de reconnaissance. L'analyse de molécules chirales plus volumineuses permettrait certainement de mettre clairement en évidence un effet coopératif entre les différentes cyclodextrines et les éthers couronne dans les processus de séparation.

La modulation de la longueur des ponts unissant les cyclodextrines est également à envisager. Cela permettrait de mieux gérer les processus de complexation entre les macromolécules et les solutés. L'aspect coopératif des cyclodextrines d'une même entité moléculaire d'une part, et/ou d'une cyclodextrine et de l'éther couronne associé d'autre part, pourrait être ainsi mieux cerné.

V.2 PERSPECTIVES

Les voies de synthèse présentées dans ce travail permettent d'envisager l'accès à toute une nouvelle gamme de composés comprenant plusieurs cyclodextrines pontées de manière covalente. La variation des substitutions sur la cyclodextrine doit permettre de modifier les propriétés (polarité, solubilité, énantiosélectivité, etc.) des sélecteurs tout en recourant aux mêmes conditions réactionnelles développées. Le groupe benzyle (dans le cas d'une monoprotection en 6 avec le TBDMSCl) et le triméthylsilyle (dans le cas d'une monoprotection en 2 avec le bromure d'allyle) représentant des candidats potentiels pour un tel objectif (cf. Schéma V-1). Toujours dans cette optique, les récents développements en matière de modifications sélectives de cyclodextrines [41] pourraient être mis à profit.

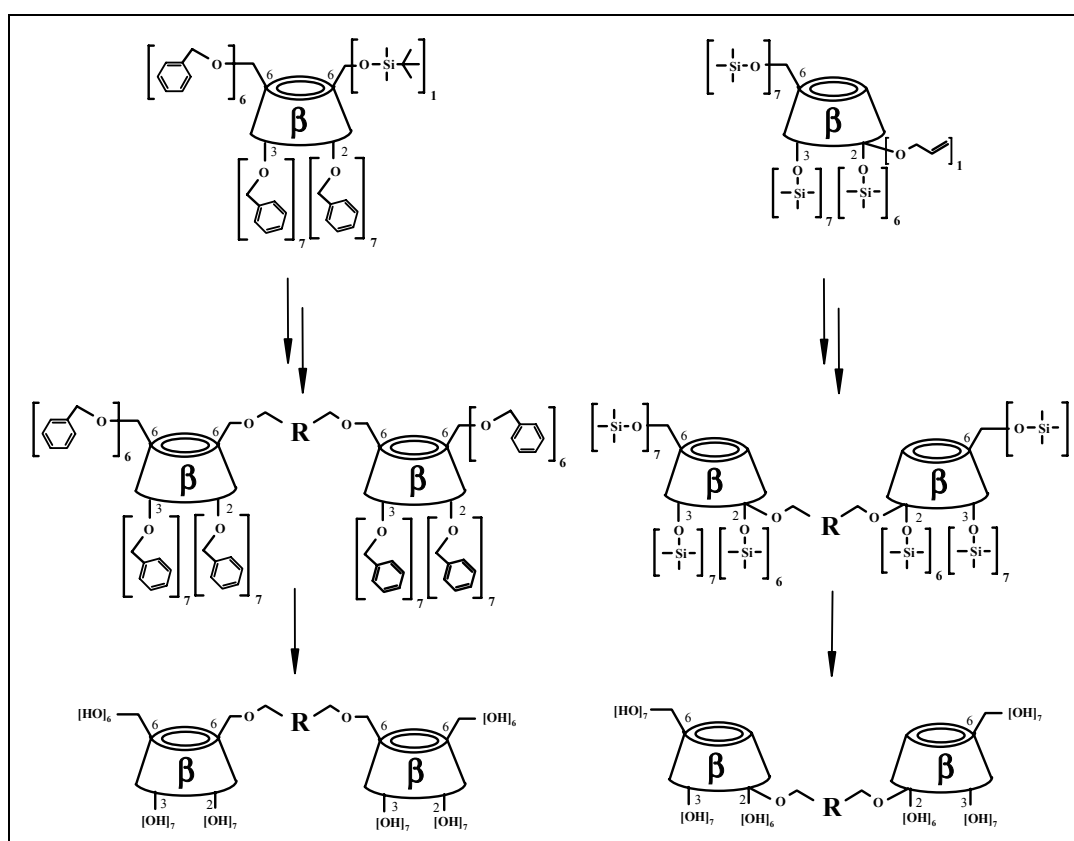


Schéma V-1 : Voies de synthèses proposées pour obtenir des dimères de β -cyclodextrines hydroxylées

Les composés mono-6-OH-PerMe β CD (**35**) et mono-2-OH-PerMe β CD (**36**) peuvent servir d'intermédiaires pour la synthèse de cyclodextrines comportant un unique groupement ionisable : sulfate, amine ou acide carboxylique par exemple. L'utilisation de tels composés en électrophorèse capillaire permettrait non seulement de séparer des solutés non chargés, mais se révélerait également être une alternative à certains sélecteurs de ce type actuellement sur le marché. Ceux-ci présentent souvent l'inconvénient d'être des mélanges d'isomères de composition mal définie [158].

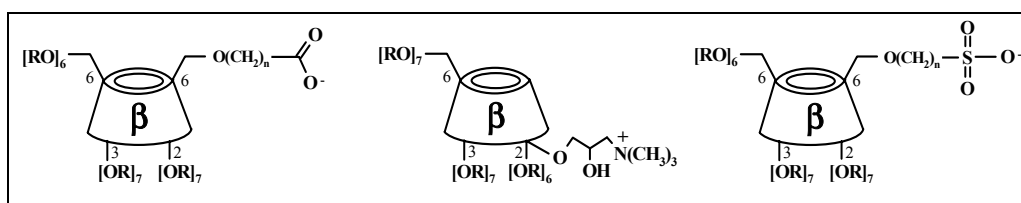


Figure V-6 : Exemples de sélecteurs ioniques envisageables pour l'électrophorèse capillaire

Les intermédiaires de même type (mono-6-OH-PerMe β CD **35**, mono-2-OH-PerMe β CD **36** et mono-6-OH-PerEt β CD **37**) peuvent servir à la réalisation d'oligomères de cyclodextrines autres que ceux réalisés ici.

La synthèse d'oligomères mixtes, avec des cyclodextrines de même nature (α , β , γ), mais de substitutions différentes (cf. Figure V-7), peut être envisagée et permettrait certainement d'étendre la gamme des solutés chiraux résolus par un unique sélecteur en GC et en électrophorèse.

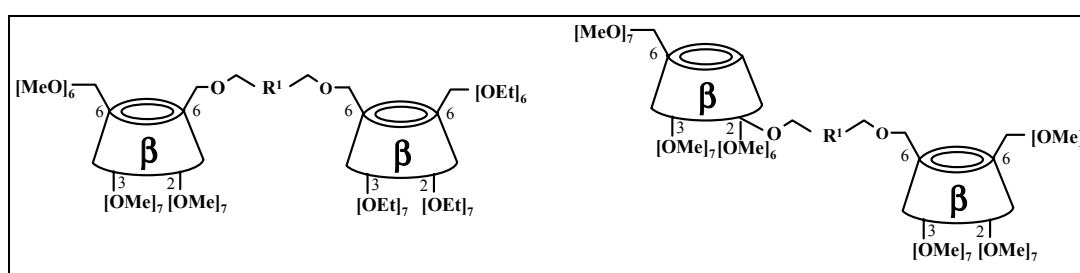


Figure V-7 : Exemples de sélecteurs comportant 2 cyclodextrines différentes

A côté des utilisations chromatographiques des composés cibles synthétisés dans ce travail, il serait intéressant d'en étudier les propriétés complexantes dans d'autres domaines. La faculté des éthers couronne à former des complexes stables avec les cations métalliques pourrait être mise à profit, pour la réalisation d'électrodes à membranes spécifiques pour certains ions [100,108] ou pour en permettre le transport à travers des membranes biologiques.

La multiplication des sites de reconnaissance sur une même macromolécule lui confère des propriétés complexantes particulières qui s'apparentent à celles que l'on trouve dans les systèmes vivants (enzymes, anticorps, etc.).

Nos composés peuvent être testés dans un but d'imitation de processus biochimiques ou de distribution retardée de principes actifs [63,71]. Les nombreux travaux dans ce domaine [100,108], notamment de Breslow [62,65,67-69], à partir de dimères et trimères de cyclodextrines encouragent en ce sens. Les résultats obtenus par ces groupes de recherche ont mis en évidence certaines capacités catalytiques de ce type de composés et permettent de présager de caractéristiques similaires pour les oligomères reportés ici. La solubilité, à la fois en phase aqueuse et dans certains solvants organiques de nos composés comportant des cyclodextrines méthylées se révèle être un avantage dans cette perspective.

VI PARTIE

EXPERIMENTALE

VI.1 TECHNIQUES EXPERIMENTALES

VI.1.1 Verrerie et produits

Les produits utilisés dans les synthèses ont été en très grande majorité fournis par les maisons Fluka (Buchs, CH), Acros (Beel, B) et Aldrich, (Buchs, CH).

Les réactions en milieu anhydre ou inerte sont effectuées sous atmosphère d'azote (Azote 45, Carbagaz, séché par passage sur H₂SO₄, KOH et tamis moléculaire) dans des montages séchés à chaud sous vide (10^{-1} mm Hg). Les solvants et réactifs anhydres utilisés dans le cadre de ces

réactions ont été séchés selon les méthodes appropriées, distillés et conservés sous atmosphère d'azote. Ils sont indiqués ci-dessous:

<u>Solvant</u>	<u>Agent déshydratant</u>
Acétonitrile	P ₂ O ₅ , K ₂ CO ₃
2-Chloroéthanol	Tamis moléculaire 4Å
Chlorure de benzyle	P ₂ O ₅
Dichlorométhane	P ₂ O ₅
Diéthyléther	CaCl ₂ , sodium
Pyridine	KOH, BaO
Tétrahydrofurane	Potassium (en présence de benzophénone)
Toluène	Potassium, tamis moléculaire 4Å

Les autres solvants et réactifs ont été utilisés sous leur forme commerciale, entre autres DMSO (puriss. sur tamis moléculaire) et DMF (puriss. sur tamis moléculaire).

Les purifications par chromatographie sont effectuées au moyen de solvants techniques (Amtech-Chimie, Carrouge, CH) distillés sur colonne vigreux.

Les cyclodextrines utilisées dans le cadre de ce travail ont été séchées sous vide (10⁻¹ mmHg) à une température comprise entre 60 et 110°C pendant au minimum 6 heures.

VI.1.2 Chromatographies sur couche mince

Toutes les chromatographies sur couche mince ont été effectuées avec des plaques de gel de silice 60 F₂₅₄ (0,2 mm d'épaisseur) sur support d'aluminium (Merck). Après élution les plaques sont révélées soit par UV (254 nm) ou par chauffage après humidification avec une solution 10 % d'acide phosphomolybdique dans l'éthanol ou 5 % d'acide sulfurique dans le méthanol.

VI.1.3 Chromatographies sur colonnes

Les colonnes préparatives ont été réalisées avec du gel de silice de granulométrie 0.006-0.020 nm (C-Gel C-560, CU Chemie) ou 0.004-0.006 nm (Silicagel 60, Fluka) dans le cas de colonnes flash.

VI.1.4 Chromatographies rotatives

Les purifications par chromatographie rotative ont été effectuées sur un appareil Chromatotron 7924 (Harrison Research) équipé d'une pompe d'alimentation KPG150 (Fluid Metering Inc.) pour la phase mobile. La phase stationnaire consiste en une plaque circulaire de silice (Silica gel GF₂₅₄, Merck) (2 mm d'épaisseur, 21 cm de diamètre) sur support de verre.

VI.1.5 Spectroscopie infrarouge

Un spectromètre Paragon 1000 FT-IR (Perkin Elmer) a été utilisé pour l'obtention des spectres IR. Les composés cristallins sont analysés sous forme de pastille de KBr (puriss p.a., Fluka) et les composés liquides sous forme de film entre deux plaques de KBr. Les bandes d'absorption sont données en nombre d'onde entre 4000 et 500 cm⁻¹ et leur intensité catégorisées avec les abréviations, *s* (pour intense), *m* (pour moyenne), et *w* (pour faible); l'abréviation *br* signifie que l'absorption est très large.

VI.1.6 Spectroscopie par résonance magnétique nucléaire

Les mesures des spectres ^1H (400 MHz) et ^{13}C (100 MHz) sont effectuées avec un spectromètre Bruker Avance 400. Elles sont réalisées à 273 K dans le chloroforme deutéré (Cambridge Isotope Laboratories, Andover, USA). Le pic du solvant sert de référence ($\delta_{\text{H}} = 7.28$ ppm et $\delta_{\text{C}} = 77.00$ ppm). 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), *quint.* (quintuplet), *m* (multiplet) et *br* (signal large) servent à caractériser la multiplicité des signaux. Les expériences supplémentaires COSY 45, DEPT 135 et HETCOR SR ont été effectuées afin d'affiner l'interprétation des spectres.

VI.1.7 Spectrométrie de masse

VI.1.7.1 Mode DCI

Les spectres de masse ont été réalisés sur un triple quadrupole Delsi-Nermag R30-10. L'énergie cinétique des électrons est de 70eV. L'échantillon est déposé sur un filament de tungstène. Celui-ci est ensuite chauffé à plus de 600°C en l'espace de quelques secondes. Le gaz réactant utilisé est l'ammoniac (Carbagaz).

VI.1.7.2 Mode ESI

L'appareil utilisé est un LCQ (Finnigan) à trappe ionique. Les échantillons sont injectés dans la source sous forme de solution très diluée dans l'acétone.

VI.1.7.3 Mode MALDI

Les spectres MALDI ont été réalisés à l'Université de Berne avec les paramètres expérimentaux suivants : matrice : acide 2,5-dihydrobenzoïque ; laser : 337 nm ; énergie : - 0.28 ; tension du détecteur : -4.5 kV .

VI.1.8 Points de fusion

Les points de fusion sont mesurés dans un capillaire à point de fusion avec un appareil Büchi B 510. Les valeurs sont corrigées à l'aide d'une courbe d'étalonnage obtenue par mesure de différentes substances de références dont les points de fusion sont compris entre 68 et 212 °C.

VI.1.9 Calorimétrie à balayage différentiel

Les mesures ont été effectuées dans une cellule de mesure Mettler® DSC 30 reliée au processeur Mettler® TA 4000. Le traitement des données utilise le programme graphique Mettler® TA72 2/5. Le système est étalonné avant chaque mesure avec un échantillon d'indium. Les échantillons (1-2 mg) sont placés dans un creuset en aluminium sous un courant d'azote comme gaz de balayage. Les températures de transition sont déterminées par la méthode des tangentes (Midpoint).

VI.1.10 Chromatographie gazeuse

Les tests d'évaluation des colonnes chromatographiques ont été effectuées sur un chromatographe Dani HR 6800 Gas Chromatograph équipé d'un injecteur split, d'un détecteur à ionisation de flamme et d'un enregistreur SIC Chromatocorder 12. Le gaz vecteur utilisé est l'hélium.

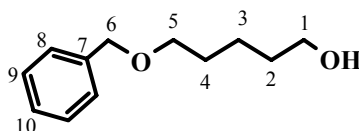
VI.1.11 Electrophorèse capillaire

Les tests d'évaluation des sélectivités chirales des sélecteurs ont été réalisées sur un appareil HP ^{3D}CE System (Hewlett-Packard[®]) équipé de détecteur à barrette d'iode. Les parois des capillaires (Agilent Technologies[®]) utilisés sont recouverts d'une couche de PVA (alcool polyvinylique) La solution tampon est obtenue par dissolution du sélecteur chiral dans une solution Tris/acide phosphorique 50 mM (pH 2.5). Les conditions sont identiques pour toutes les mesures et sont définies ainsi : capillaire : 48cm x 50 µm ; voltage : 20 kV (en 0.2 min) ; injection : 50 mbar · 4 sec ; détection : 200 nm ; soluté : 100 ppm dans l'eau.

VI.2 SYNTHÈSES

VI.2.1 Précurseurs d'éthers couronne

VI.2.1.1 5-Benzyloxy-pentan-1-ol (**1**)

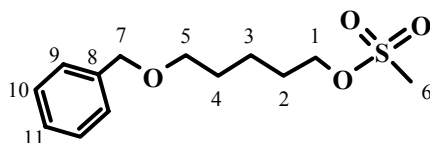


A une solution à 0°C de 10.00 g (0.0960 mole) de pentane-1,5-diol dans 48 ml de DMF anhydre, on ajoute par petites portions 3.35g (0.0768 mole) de NaH 55 % (dispersion dans huile minérale), puis goutte à goutte 8.84 ml (0.0768 mol) de chlorure de benzyle anhydre. Le mélange réactionnel est ensuite chauffé à 60°C pendant 24 heures. Après refroidissement, on le verse prudemment sur 300 ml de mélange eau-glace et extrait avec 3x250 ml d'éther. Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur Na₂SO₄, concentrées sous pression réduite et le résidu obtenu purifié par distillation (145°C / 1 mmHg).

Rendement : 7.24 g (49 %) de **1** sous la forme d'une huile transparente.

C₁₂H₁₈O₂ (194.27). Huile incolore. Eb. 145°C/1Torr. R_f (Hexane-AcOEt (2/1 v/v), UV) 0.20. IR (KBr) : 3386s, 3030s, 2936s, 2861s, 1454m, 1363m, 1099s, 1028m, 736s, 698s. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.25-7.38 (m, 5H, H-C(arom.)); 4.51 (s, 2H, H₂-C(6)); 3.64 (t, 2H, J = 6.6, H₂-C(1)); 3.49 (t, 2H, J = 6.5, H₂-C(5)); 1.53-1.70 (m, 4H, H₂-C(2, 4)); 1.41-1.51 (m, 3H, OH et H₂-C(3)). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): 138.5 C(7); 128.3 C(9); 127.6 C(8); 127.5 C(10); 72.9 C(6); 70.3 C(5); 62.8 C(1); 32.5 C(2); 29.4 C(4); 22.4 C(3). MS (DCI(NH₃)) : 212 (2, [M+NH₄]⁺), 195 (21.5, [M+H]⁺), 91 (37, [C₇H₇]⁺), 36 (32.5), 20 (100).

VI.2.1.2 Méthanesulfonate de 5-benzyloxy-pentyle (**2**)

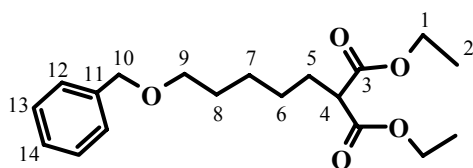


A une solution à 0°C de 5.00 g (0.0257 mole) de **1** dans 25 ml de pyridine anhydre, est ajoutée goutte à goutte une solution de 2.19 ml (0.0281 mole) de chlorure de méthanesulfonyle dans 5 ml de pyridine anhydre. Après une nuit d'agitation à cette température, on verse le mélange réactionnel sur 75 g de glace et l'acidifie avec une solution de HCl 10 % jusqu'à obtention d'un pH d'environ 2. Après extraction avec 2x25 ml de CH₂Cl₂, les phases organiques rassemblées, lavées avec 15 ml de solution NaHCO₃ 5 %, séchées sur Drierite®, sont concentrées sous pression réduite.

Rendement : 6.00 g de **2** (86 %) sous la forme d'une huile jaune.

C₁₂H₂₀O₃S (272.36). Huile jaune. *R_f* (Hexane-AcOEt (2/1 v/v), UV) 0.25. IR (KBr) : 3030*m*, 2941*s*, 2863*s*, 1496*s*, 1455*s*, 1353*s*, 1175*s*, 1110*s*, 1029*s*, 975*s*, 915*s*, 834*s*, 790*m*, 739*s*, 700*s*, 530*s*. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.26-7.38 (*m*, 5H, H-C(arom.)); 4.50 (*s*, 2H, H₂-C(6)); 4.22 (*t*, 2H, *J* = 6.5, H₂-C(1)); 3.48 (*t*, 2H, *J* = 6.3, H₂-C(5)); 2.98 (*s*, 3H, H₃-C(6)); 1.73-1.82 (*m*, 2H, H₂-C(2)); 1.62-1.70 (*m*, 2H, H₂-C(4)); 1.47-1.55 (*m*, 2H, H₂-C(3)). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) : 138.4 C(8); 128.3 C(10); 127.6 C(9); 127.5 C(11); 72.9 C(7); 69.9 C(1); 69.8 C(5); 37.3 C(6); 29.0 C(4); 28.8 C(2); 22.2 C(3). MS (DCI(NH₃)) : 290 [M+NH₄]⁺, 273 [M+H]⁺, 216, 212, 195, 108, 91 [C₇H₇]⁺, 85, 80.

VI.2.1.3 2-(5-benzyloxy-pentyl)-malonate de diéthyle (3)

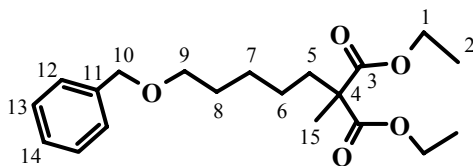


Un mélange de 5.71 g (0.0210 mole) de **2**, 3.07 g (0.0192 mole) de malonate de diéthyle, 7.96 g (0.0576 mole) de K₂CO₃ et 0.29 g (0.0009 mole) de bromure de tétrabutylammonium dans 60 ml d'acétonitrile anhydre est chauffé à reflux pendant 2 jours. Un précipité apparaît conjointement avec l'avancée de la réaction. Après refroidissement, le mélange réactionnel est filtré, concentré sous pression réduite, dissous dans 80 ml de CH₂Cl₂, lavé avec 2x40 ml d'eau, séché sur Drierite[®], puis concentré sous pression réduite. On purifie le résidu obtenu sur colonne de silice avec le mélange Hexane/MeOH (20/1 v/v) comme éluant.

Rendement : 4.45 g (69 %) de **3** sous la forme d'un liquide incolore.

C₁₉H₂₈O₅ (336.43). Huile transparente. *R_f* (Toluène-MeOH (40/1 v/v), UV) 0.51. IR (KBr) : 2981*m*, 2937*m*, 2861*m*, 1732*s*, 1454*m*, 1369*m*, 1153*s*, 1098*s*, 1030*m*, 738*m*, 699*m*. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.25-7.38 (*m*, 5H, H-C(arom.)); 4.49 (*s*, 2H, H₂-C(10)); 4.13-4.24 (*m*, 4H, H₂-C(1)); 3.45 (*t*, 2H, *J* = 6.5, H₂-C(9)); 3.31 (*t*, 1H, *J* = 7.5, H-C(4)) 1.86-1.93 (*m*, 2H, H₂-C(5)); 1.58-1.66 (*m*, 2H, H₂-C(8)); 1.18-1.45 (*m*, 4H, H₂-C(6, 7)); 1.23 (*t*, 6H, *J* = 7.1, H₃-C(2)). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) : 169.5 C(3); 138.6 C(11); 128.3 C(13); 127.6 C(12); 127.4 C(14); 72.8 C(10); 70.2 C(9); 61.2 C(1); 52.0 C(4); 29.4 C(8); 28.6 C(5); 27.1 C(6); 25.8 C(7); 14.0 C(2). MS (ESI(+)) : 359 [M+Na]⁺.

VI.2.1.4 2-(5-benzyloxy-pentyl)-2-méthyl-malonate de diéthyle (4)



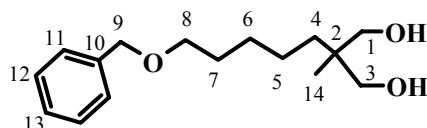
A une suspension de 1.31 g (0.0328 mole) de NaH 60 % (suspension dans huile minérale) dans 35 ml de THF anhydre est ajoutée goutte à goutte une solution de 10.00 g (0.0297 mole) de **3** dans 15 ml de THF anhydre. L'adjonction terminée, au mélange réactionnel agité pendant

30 minutes à température ambiante, on ajoute goutte à goutte 2.0 ml (0.321 mole) de iodure de méthyle. Après agitation pendant une nuit, l'excès d'hydrure est détruit avec 50 ml d'une solution saturée de NH₄Cl, puis 25 ml d'eau sont ajoutés. Après extraction avec 2x100 ml d'acétate d'éthyle, les phases organiques sont rassemblées, séchées sur Drierite[®] puis concentrées sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié sur colonne de silice avec le mélange Hexane / AcOEt (15/1 v/v) comme éluant.

Rendement : 7.98 g (77 %) de **4** sous la forme d'une huile transparente.

C₂₀H₃₀O₅ (350.45). Huile transparente. R_f (Hexane-AcOEt (6/1 v/v), UV) 0.26. IR (KBr) : 2982*m*, 2937*m*, 2861*m*, 1731*s*, 1464*m*, 1454*m*, 1370*m*, 1366*m*, 1250*s*, 1182*s*, 1120*s*, 1026*m*, 737*m*, 698*m*. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.24-7.36 (*m*, 5H, H-C(arom.)); 4.49 (*s*, 2H, H₂-C(10)); 4.16 (*q*, 4H, J = 7.1, H₂-C(1)); 3.45 (*t*, 2H, J = 6.5, H₂-C(9)); 1.83-1.88 (*m*, 2H, H₂-C(5)); 1.58-1.66 (*m*, 2H, H₂-C(8)); 1.38 (*s*, 3H, H₃-C(15)); 1.35-1.43 (*m*, 2H, H₂-C(7)); 1.23 (*t*, 6H, J = 7.1, H₃-C(2)); 1.19-1.28 (*m*, 2H, H₂-C(6)). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) : 172.4 C(3); 138.6 C(11); 128.3 C(13); 127.6 C(12); 127.5 C(14); 72.8 C(10); 70.2 C(9); 61.1 C(1); 53.6 C(4); 35.4 C(5); 29.5 C(8); 26.5 C(7); 24.1 C(6); 19.8 C(15); 14.0 C(2). MS (ESI(+)) : 373 [M+Na]⁺, 389 [M+K]⁺.

VI.2.1.5 2-(5-Benzyloxy-pentyl)-2-méthyl-propane-1,3-diol (**5**)

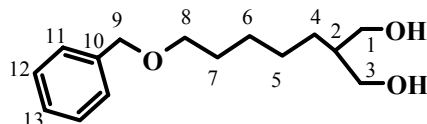


A une solution de 4.50 g (0.0128 mole) de **4** dans 60 ml d'un mélange MeOH / EtOH (1/1 v/v) sont ajoutés par petites portions 4.84 g (0.1280 mole) de NaBH₄. Après agitation pendant une nuit à reflux, on verse le mélange réactionnel refroidi sur 30 ml d'eau, l'agite pendant 1 heure à température ambiante, le filtre sur büchner et le concentre sous pression réduite. Après extraction avec 4x50 ml d'éther, les phases organiques sont rassemblées, séchées sur Drierite[®] puis concentrées sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié sur colonne de silice avec le mélange CH₂Cl₂ / AcOEt (3/1 v/v) comme éluant.

Rendement : 1.89 g (55 %) de **5** sous la forme d'un solide blanc.

C₁₆H₂₆O₃ (266.38). Solide blanc. P.f. 46°C. R_f (Hexane-AcOEt (1/1 v/v), UV) 0.14. IR (KBr) : 3327*s*, 3089*m*, 3061*m*, 3032*m*, 2946*s*, 2865*s*, 2853*s*, 1455*s*, 1369*s*, 1182*s*, 1119*s*, 1091*s*, 1077*s*, 1021*s*, 991*m*, 738*s*. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.25-7.38 (*m*, 5H, H-C(arom.)); 4.45 (*s*, 2H, H₂-C(9)); 3.51 (*d*, 2H, J = 10.6, H_a-C(1, 3)); 3.48 (*d*, 2H, J = 10.6, H_b-C(1, 3)); 3.47 (*t*, 2H, J = 6.6, H₂-C(8)); 2.60 (*br. s*, 2H, OH); 1.60-1.68 (*m*, 2H, H₂-C(7)); 1.24-1.41 (*m*, 6H, H₂-C(4, 5, 6)); 0.79 (*s*, 3H, H₃-C(14)). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) : 138.5 C(10); 128.3 C(12); 127.7 C(11); 127.5 C(13); 72.9 C(9); 70.6 C(1, 3); 70.4 C(8); 38.7 C(2); 33.7 C(4); 29.6 C(7); 27.1 C(6); 23.0 C(5); 18.4 C(14). MS (ESI(+)) : 289 [M+Na]⁺.

VI.2.1.6 2-(5-Benzyloxy-pentyl)-propane-1,3-diol (**5b**)

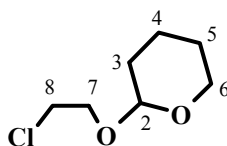


A une solution de 11.00 g (0.0327 mole) de **3** dans 300 ml de MeOH sont ajoutés par petites portions 12.37 g (0.3270 mole) de NaBH₄. Après agitation pendant 4 heures à reflux, on verse le mélange réactionnel refroidi sur 600 ml de solution saturée de NaCl. Après extraction avec 3x300 ml d'éther, les phases organiques sont lavées avec 2x300 ml de solution saturée de NaCl, séchées sur Drierite[®] puis concentrées sous pression réduite. Le résidu obtenu est recristallisé dans l'hexane.

Rendement : 4.17 g (51 %) de **5b** sous la forme d'un solide blanc.

C₁₅H₂₄O₃ (252.35). Solide blanc. P.f. 42°C. R_f (Hexane-AcOEt (1/1 v/v), UV) 0.12. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.25-7.37 (*m*, 5H, H-C(arom.)); 4.49 (*s*, 2H, H₂-C(9)); 3.77 (*dd*, 2H, J = 10.6 et 3.8, H_a-C(1, 3)); 3.61 (*dd*, 2H, J = 10.6 et 7.6, H_b-C(1, 3)); 3.46 (*t*, 2H, J = 6.5, H₂-C(8)); 2.57 (*br. s*, 2H, OH); 1.69-1.76 (*m*, 1H, H-C(2)); 1.57-1.65 (*m*, 2H, H₂-C(7)); 1.19-1.42 (*m*, 6H, H₂-C(4, 5, 6)). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) : 138.5 C(10); 128.3 C(12); 127.6 C(11); 127.5 C(13); 72.9 C(9); 70.3 C(8); 66.5 C(1 et 3); 41.9 C(2); 29.6 C(7); 27.6 C(4); 27.0 C(6); 26.4 C(5).

VI.2.1.7 2-(2-Chloro-éthoxy)-tétrahydropyranne (**6**)



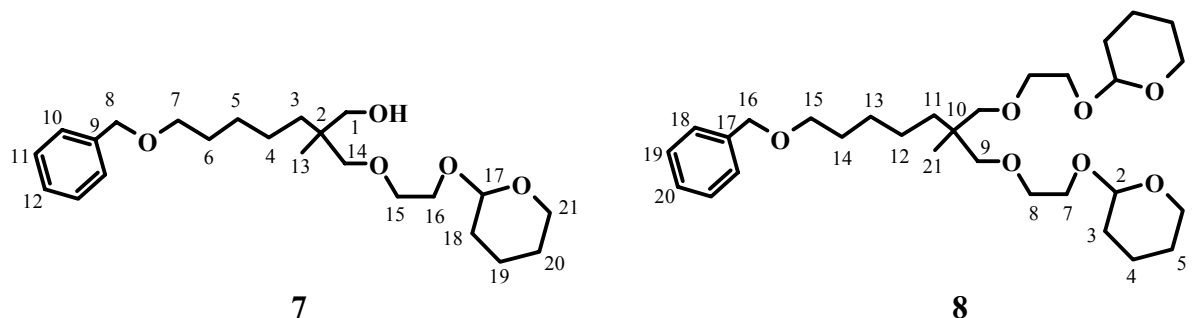
A une solution de 9.72 ml (0.1452 mol) de 2-chloroéthanol dans 200 ml de CH₂Cl₂ anhydre sont ajoutés à température ambiante 20.00 ml (0.2206 mole) de dihydro-3,4-2H-pyranne fraîchement distillé et 3.65 g (0.1452 mole) de pyridinium-toluène-4-sulfonate. Après une nuit d'agitation, on lave le mélange réactionnel avec 2x200 ml de solution NaHCO₃ 10 % puis 1x200 ml de solution saturée de NaCl, le sèche sur Na₂SO₄ et le concentre sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par distillation (35°C / 0.1 Torr).

Rendement : 22.85 g (96 %) de **6** sous la forme d'une huile transparente.

C₇H₁₃O₂Cl₁ (164.63). Huile transparente. Eb. 35°C/0.1 Torr. R_f (CH₂Cl₂-AcOEt (6/1 v/v), UV) 0.72. IR (KBr) : 2945_s, 2872_m, 1455_m, 1442_m, 1353_m, 1324_m, 1201_m, 1182_m, 1157_m, 888_m, 1136_s, 1123_s, 1078_s, 1035_s, 983_m, 968_m, 918_m, 906_m, 871_m, 666_m. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 4.67 (*t*, 1H, J=3.9, H-C(2)); 3.91-3.98 (*m*, 1H, H_a-C(7)); 3.84-3.91 (*m*, 1H, H_a-C(6)); 3.61-3.73 (*m*, 3H, H_b-C(7) et H₂-C(8)); 3.45-3.54 (*m*, 1H, H_b-C(6)); 1.47-1.87 (*m*, 6H, H₂-C(3, 4, 5)). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) : 99.4 C(2); 68.0 C(7); 62.6 C(6); 43.5 C(8); 30.8

C(3); 25.7 C(5); 19.7 C(4). MS (DCI(NH₃)) : 165 (3.4, [M]⁺), 163 (8.8, [M]⁺), 109 (7.9), 85 (23.9, [M-OCH₂CH₂Cl]⁺), 56 (100), 43 (10.2).

VI.2.1.8 7-Benzyloxy-2-méthyl-2-[2-(tétrahydropyran-2-yloxy)-éthoxyméthyl]-heptan-1-ol (7) et 2-(2-{7-Benzyloxy-2-méthyl-2-[2-(tétrahydropyran-2-yloxy)-éthoxyméthyl]-heptyloxy}-éthoxy)-tétrahydropyranne (8)



A une suspension à température ambiante de 8.00 g (0.0317 mole) de **5**, 1.09 g (0.0032 mole) de tétrabutylammonium hydrogénosulfate et 20.75 g (0.1268 mole) de **6**, sont ajoutés goutte à goutte 8.80 g (0.055 mole) d'une solution de NaOH 50 %. Après une nuit d'agitation à 65°C, on verse le mélange réactionnel sur 400 ml d'eau puis extrait avec 3x350 ml d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec 1x150ml de solution saturée de NaCl, séchées sur Drierite[®] puis concentrées sous pression réduite et le résidu obtenu purifié par deux fois sur colonne de silice avec le mélange CH₂Cl₂ / AcOEt (6/1 puis 2/1 v/v respectivement) comme éluant.

Rendement : 5.25 g (42 %) de **7** et 5.01 g (30 %) de **8** sous la forme d'huiles transparentes.

7-Benzyloxy-2-méthyl-2-[2-(tétrahydropyran-2-yloxy)-éthoxyméthyl]-heptan-1-ol (7) :
2 diastéréoisomères

C₂₃H₃₈O₅ (394.55). Huile transparente. R_f (CH₂Cl₂-AcOEt (6/1 v/v), UV) 0.17. IR (KBr) : 3407_s, 3087_m, 3062_m, 3029_m, 2936_s, 2860_s, 1478_s, 1454_s, 1362_s, 1206_m, 1120_s, 1120_s, 888_m, 871_m, 737_s, 698_s. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.25-7.38 (*m*, 10H, H-C(arom.)); 4.63-4.66 (*m*, 2H, H-C(17)); 4.50 (*s*, 4H, H₂-C(8)); 3.43-3.89 (*m*, 16H, H₂-C(1, 15, 16, 21)); 3.47 (*t*, 4H, J = 6.6, H₂-C(7)); 3.41 (*d*, 1H, J = 8.8, H_a-C(14)); 3.39 (*d*, 1H, J = 8.8, H_a-C(14)); 3.35 (*d*, 1H, J = 8.8, H_b-C(14)); 3.33 (*d*, 1H, J = 8.8, H_b-C(14)); 2.96 (*br. s*, 2H, OH); 1.23-1.88 (*m*, 28H, H₂-C(3, 4, 5, 6, 18, 19, 20)); 0.83 (*s*, 3H, H₃-C(13)); 0.82 (*s*, 3H, H₃-C(13)). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) : 139.1 C(9); 128.7 C(11); 128.0 C(10); 127.9 C(12); 99.3 C(17); 99.2 C(17); 79.6 C(14); 73.2 C(8); 71.0; 70.9; 70.8 C(7); 66.8 C(16); 66.7 C(16); 62.6 C(21); 39.0 C(2); 34.9 C(3); 34.8 C(3); 30.9 C(18); 30.1 C(6); 27.5 C(5) ; 25.8 C(20); 23.5 C(4); 19.7 C(19); 19.3 C(13). MS (ESI(+)) : 417 [M+Na]⁺.

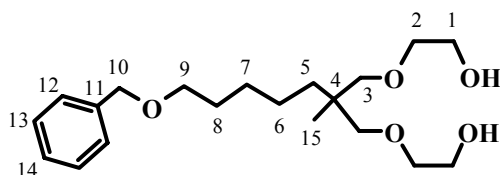
2-(2-{7-Benzyloxy-2-méthyl-2-[2-(tétrahydropyran-2-yloxy)-éthoxyméthyl]-heptyloxy}-éthoxy)-tétrahydropyranne (8) :

2 diastéréoisomères

C₃₀H₅₀O₇ (522.72). Huile transparente. R_f (CH₂Cl₂-AcOEt (6/1 v/v), UV) 0.28. IR (KBr) : 3087_w, 3063_w, 3029_w, 2937_s, 2865_s, 1453_m, 1354_m, 1201_m, 1184_m, 1124_s, 1076_s, 1036_s,

1020s, 988s, 871m, 815m, 735m, 698m. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 7.25-7.38 (m, 10H, H-C(arom.)); 4.67 (t, 2H, $J=3.5$, H-C(2)); 4.51 (s, 4H, H₂-C(16)); 3.44-3.93 (m, 24H, H₂-C(6, 7, 8)); 3.47 (t, 4H, $J=6.6$, H₂-C(15)); 3.22-3.32 (m, 8H, H₂-C(9)); 1.50-1.89 (m, 28H, H₂-C(3, 4, 5, 14)); 1.22-1.36 (m, 12H, H₂-C(11, 12, 13)); 0.86 (s, 6H, H₃-C(21)). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) : 138.6 C(17); 128.2 C(19); 127.5 C(18); 127.3 C(20); 98.6 C(2); 75.6 C(9); 72.7 C(16); 70.7 C(8); 70.4 C(15); 66.3 C(7); 61.8 C(6); 38.7 C(10); 34.7 C(11); 30.5 C(3); 29.7 C(14); 27.0 C(13); 25.4 C(5); 23.0 C(12); 19.3 C(21); 19.2 C(4). MS (ESI(+)) : 545 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

VI.2.1.9 2-[7-Benzyloxy-2-(2-hydroxy-éthoxyméthyl)-2-méthyl-heptyloxy]-éthanol (9)



Méthode a):

A une solution de 4.80 g (0.0092 mole) de **8** dans 34 ml d'un mélange MeOH / CH_2Cl_2 (1/1 v/v) est additionné à température ambiante 0.16 ml d'une solution de HCl 32 %. Après 60 minutes, on ajoute 0.78 g (0.0093 mole) de NaHCO_3 et l'agitation est maintenue pendant une heure supplémentaire. Le mélange réactionnel est concentré sous pression réduite et le résidu purifié sur colonne de silice avec l'acétate d'éthyle comme éluant.

Rendement : 2.84 g (87 %) de **9** sous la forme d'une huile transparente.

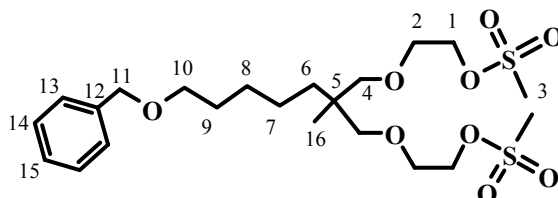
Méthode b):

A une solution à 0°C de 2.00 g (0.0079 mole) de **5** et 3.98 g (0.0321 mole) de 1,3,2-Dioxathiolane-2,2-dioxyde dans 50 ml de THF anhydre sont ajoutés par petites portions 1.40 g (0.0350 mole) de NaH 60 % (dispersion dans huile minérale). Après une heure à cette température, on laisse le mélange réactionnel revenir à température ambiante, le garde sous agitation pendant quatre jours, l'hydrolyse prudemment avec de l'eau jusqu'à transparence constante et le concentre sous pression réduite. Le résidu repris dans 50 ml de solution HCl 0.5 M est mis à reflux pendant trois heures, neutralisé à l'aide d'une solution de NaOH 2 N puis NaHCO_3 solide. Après extraction avec 2x50 ml d'acétate d'éthyle, les phases organiques sont rassemblées, lavées avec 1x30 ml de solution saturée de NaCl, séchées sur Drierite[®] puis concentrées sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié sur colonne de silice avec l'acétate d'éthyle comme éluant.

Rendement : 1.90 g (69 %) de **9** sous la forme d'une huile transparente.

$\text{C}_{20}\text{H}_{34}\text{O}_5$ (354.48). Huile transparente. R_f (AcOEt, UV) 0.21. IR (KBr) : 3406m, 3030w, 2934s, 2860s, 1454m, 1363m, 1121s, 1073s, 737m, 698m. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 7.26-7.37 (m, 5H, H-C(arom.)); 4.52 (s, 2H, H₂-C(10)); 3.71-3.74 (m, 4H, H₂-C(1)); 3.54-3.57 (m, 4H, H₂-C(2)); 3.48 (t, 2H, $J=6.5$, H₂-C(9)); 3.34 (d, 2H, $J=8.9$, H_a-C(3)); 3.28 (d, 2H, $J=8.9$, H_b-C(3)); 2.88 (br. s, 2H, OH); 1.60-1.68 (m, 2H, H₂-C(8)); 1.23-1.41 (m, 6H, H₂-C(5, 6, 7)); 0.87 (s, 3H, H₃-C(15)). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) : 138.6 C(11); 128.3 C(13); 127.6 C(12); 127.4 C(14); 75.6 C(3); 72.8 C(10); 72.3 C(2); 70.3 C(9); 61.5 C(1); 38.7 C(4); 34.9 C(5); 29.7 C(8); 27.0 C(7); 23.0 C(6); 19.5 C(15). MS (ESI(+)) : 377 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

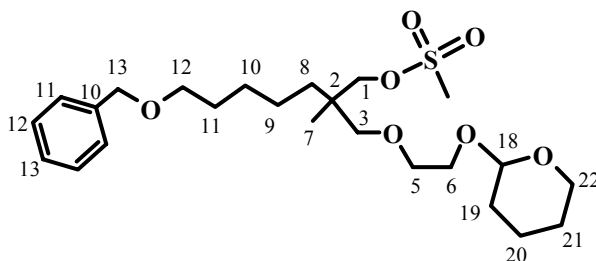
VI.2.1.10 Méthanesulfonate de 2-[7-benzyloxy-2-(2-méthanesulfonyloxy-éthoxyméthyl)-2-méthyl-heptyloxy]-éthyle (**10**)



A une solution à 0°C de 2.60 g (0.0074 mole) de **9** et 1.25 ml (0.0152 mol) de TMEDA dans 10 ml de toluène anhydre est ajoutée goutte à goutte une solution de 1.19 ml (0.0152 mole) de chlorure de méthanesulfonyle dans 5 ml de toluène anhydre. Après une heure d'agitation à cette température, on verse prudemment le mélange réactionnel sur 30 ml d'eau et extrait avec 3x30 ml d'acétate d'éthyle. Les phases organiques rassemblées, lavées avec 30 ml de solution saturée de NaCl, séchées sur Drierite[®], sont concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié sur colonne de silice avec le mélange Hexane / AcOEt (5/2 v/v) comme éluant. Rendement : 3.62 g (96 %) de **10** sous la forme d'une huile transparente.

C₂₂H₃₈O₉S₂ (510.67). Huile transparente. R_f (Hexane-AcOEt (1/1 v/v), UV) 0.28. IR (KBr) : 3086 w , 3061 w , 3028 m , 2937 s , 2861 s , 1734 w , 1479 m , 1454 s , 1412 m , 1536 s , 1244 m , 1176 s , 1126 s , 1019 s , 973 s , 927 s , 809 s , 737 s , 700 s , 529 s , 462 m . ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.26-7.38 (*m*, 5H, H-C(arom.)); 4.51 (*s*, 2H, H₂-C(11)); 4.33-4.36 (*m*, 4H, H₂-C(1)); 3.66-3.70 (*m*, 4H, H₂-C(2)); 3.47 (*t*, 2H, *J* = 6.5, H₂-C(10)); 3.29 (*d*, 2H, *J* = 8.8, H_a-C(4)); 3.25 (*d*, 2H, *J* = 8.9, H_b-C(4)); 3.04 (*s*, 6H, H₃-C(3)); 1.59-1.67 (*m*, 2H, H₂-C(9)); 1.25-1.37 (*m*, 6H, H₂-C(6, 7, 8)); 0.85 (*s*, 3H, H₃-C(16)). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) : 139.1 C(12); 128.8 C(14); 128.0 C(13); 127.9 C(15); 75.9 C(4); 73.3 C(11); 70.8 C(10); 69.7 C(1); 69.5 C(2); 39.2 C(5); 37.9 C(3); 35.1 C(6); 30.1 C(9); 27.5 C(8); 23.4 C(7); 19.7 C(16). MS (ESI(+)) (CH₃COONa) : 511 [M+H]⁺.

VI.2.1.11 Méthanesulfonate de 7-benzyloxy-2-méthyle-2-[2-(tétrahydro-pyran-2-yloxy)-éthoxyméthyl]-heptyle (**11**)



A une solution à 0°C de 3.33 g (0.0084 mole) de **7** et 1.03 ml (0.0126 mole) de TMEDA dans 10 ml de toluène anhydre est ajoutée goutte à goutte une solution de 0.98 ml (0.0126 mole) de chlorure de méthanesulfonyle dans 6 ml de toluène anhydre. Après deux heures d'agitation à

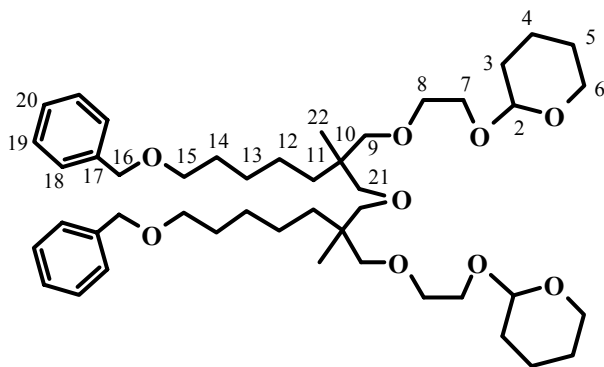
cette température, on verse prudemment le mélange réactionnel sur 70 ml d'eau et extrait avec 3x30 ml d'acétate d'éthyle. Les phases organiques rassemblées, lavées avec 2x15 ml de solution saturée de NaCl, séchées sur Drierite[®], sont concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié sur colonne de silice flash avec le mélange Hexane / Acétone (4/1 v/v) comme éluant.

Rendement : 3.72 g (93 %) de **11** sous la forme d'une huile blanchâtre.

2 diastéréoisomères

C₂₄H₄₀O₇S (472.64). Huile blanchâtre. *R_f* (Hexane-AcOEt (1/1 v/v), UV) 0.48. IR (KBr) : 3087_w, 3062_w, 3028_m, 2937_s, 2861_s, 1454_s, 1356_s, 1201_m, 1184_m, 1176_s, 1123_s, 1076_s, 1035_s, 1020_s, 956_s, 870_m, 847_s, 815_m, 739_m, 699_m, 529_s. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.26-7.37 (*m*, 10H, H-C(arom.)); 4.61-4.67 (*m*, 2H, H-C(18)); 4.51 (*s*, 4H, H₂-C(9)); 4.07 (*d*, 1H, *J* = 9.2, H_a-C(1)); 4.06 (*d*, 1H, *J* = 9.2, H_a-C(1)); 4.03 (*d*, 1H, *J* = 9.2, H_b-C(1)); 4.02 (*d*, 1H, *J* = 9.2, H_b-C(1)); 3.47 (*t*, 4H, *J* = 6.5, H₂-C(7)); 3.45-3.91 (*m*, 12H, H₂-C(16, 17, 22)); 3.29 (*d*, 1H, *J* = 9.1, H_a-C(15)); 3.28 (*d*, 1H, *J* = 9.1, H_a-C(15)); 3.23 (*d*, 1H, *J* = 9.1, H_b-C(15)); 3.22 (*d*, 1H, *J* = 9.1, H_b-C(15)); 3.01 (*s*, 6H, H₃-C(8)); 1.21-1.85 (*m*, 28H, H₂-C(3, 4, 5, 6, 19, 20, 21)); 0.93 (*s*, 6H, H₃-C(14)). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) : 139.0 C(10); 128.8 C(12); 128.0 C(11); 127.9 C(13); 99.3 C(18); 74.7 C(15); 74.6 C(15); 74.5 C(1); 74.4 C(1); 73.3 C(9); 71.1; 70.7 C(7); 66.9; 62.6; 38.7 C(2); 37.1 C(8); 34.5 C(3); 31.0; 30.1 C(6); 27.3 C(5) ; 25.8; 23.2 C(4); 19.9; 19.2 C(6). MS (ESI(+)) : 495 [M+Na]⁺.

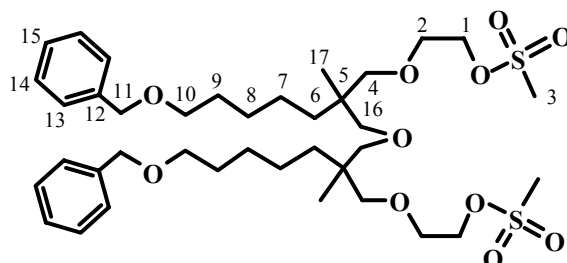
VI.2.1.12 2-[2-(7-Benzyloxy-2-{7-benzyloxy-2-[2-(tétrahydropyran-2-yloxy)-éthoxyméthyl]-2-méthyl-heptyloxyméthyl}-2-méthyl-heptyloxy)-éthoxy]-tétrahydropyranne (**12**)



A une suspension de 0.59 g (0.0015 mole) de **7** et 0.25 g (0.0045 mole) de KOH dans 15 ml de DMSO anhydre préalablement chauffée à 100°C pendant 8 heures, est ajoutée goutte à goutte une solution de 0.70 g (0.0015 mole) de **11** dans 5 ml de DMSO anhydre. Après agitation pendant 1 nuit à cette température, on verse le mélange réactionnel sur 100 ml de solution mi-saturée de NaCl et extrait avec 3x50 ml d'éther. Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec 50 ml de solution saturée de NaCl, séchées sur Drierite[®] puis concentrées sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié sur colonne de silice flash avec le mélange Hexane / AcOEt (4/1 v/v) comme éluant.

Rendement : 0.18 g (16 %) de **12** sous la forme d'une huile jaunâtre.

VI.2.1.14 Méthanesulfonate de 2-{7-benzyloxy-2-[7-benzyloxy-2-(2-méthanesulfonyloxy-éthoxyméthyl)-2-méthyl-heptyloxyméthyl]-2-méthyl-heptyloxy}-éthyle (**14**)



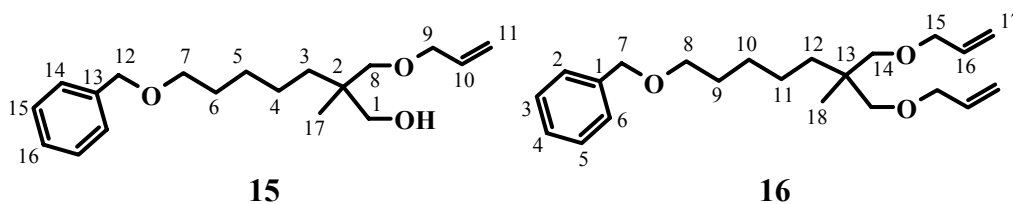
A une solution à 0°C de 0.16 g (0.0003 mole) de **13** dans 5 ml de pyridine anhydre est ajoutée goutte à goutte une solution de 0.08 ml (0.0011 mole) de chlorure de méthanesulfonyle dans 2 ml de pyridine anhydre. Après une nuit d'agitation à température ambiante, on verse le mélange réactionnel sur 50 ml d'eau, ajoute 25 ml de solution saturée de NaCl et extrait avec 4x30 ml de CH₂Cl₂. Les phases organiques rassemblées, séchées sur Drierite[®], sont concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié sur colonne de silice avec le mélange CH₂Cl₂ / AcOEt (15/1 v/v) comme éluant.

Rendement : 0.17 g (85 %) de **14** sous la forme d'une huile transparente.

2 diastéréoisomères

C₃₈H₆₂O₁₁S₂ (759.02). Huile transparente. R_f (Hexane-AcOEt (1/1 v/v), UV) 0.41. IR (KBr) : 3086_w, 3062_w, 3029_m, 2935_s, 2859_s, 1482_m, 1454_s, 1411_m, 1536_s, 1177_s, 1112_s, 1021_s, 971_s, 926_s, 808_s, 737_s, 699_s, 529_s, 462_m. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) : 7.27-7.39 (*m*, 20H, H-C(arom.)); 4.51 (*s*, 8H, H₂-C(11)); 4.33-4.36 (*m*, 8H, H₂-C(1)); 3.65-3.67 (*m*, 8H, H₂-C(2)); 3.48 (*t*, 8H, J = 6.6, H₂-C(10)); 3.23-3.30 (*m*, 8H); 3.08-3.16 (*m*, 8H); 3.04 (*s*, 12H, H₃-C(3)); 1.59-1.67 (*m*, 8H, H₂-C(9)); 1.25-1.35 (*m*, 24H, H₂-C(6, 7, 8)); 0.85 (*s*, 12H, H₃-C(17)). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) : 139.1 C(12); 128.8 C(14); 128.0 C(13); 127.9 C(15); 76.6; 75.7; 73.3 C(11); 70.9 C(10); 69.8 C(1); 69.6 C(2); 39.4 C(5); 37.9 C(3); 35.3 C(6); 30.2 C(9); 27.6 C(8) ; 23.6 C(7); 19.9 C(17). MS (ESI(+)) : 781 [M+Na]⁺.

VI.2.1.15 2-Allyloxyméthyl-7-benzyloxy-2-méthyl-heptan-1-ol (**15**) et (7-Allyloxy-6-allyloxyméthyl-6-méthyl-heptyloxyméthyl)-benzène (**16**)



A une suspension de 1.70 g (0.0390 mole) de NaH 55 % (suspension dans huile minérale) dans 35 ml de THF anhydre est ajoutée goutte à goutte une solution de 10.06 g (0.0378 mole) de **5** dans 35 ml de THF anhydre. Après une heure d'agitation à reflux, on ajoute goutte à

goutte au mélange réactionnel refroidi à température ambiante, 3.5 ml (0.0414 mole) de bromure d'allyle. Après agitation à reflux pendant une nuit, la solution est prudemment versée sur 150 ml d'eau et extraite avec 3x50 ml d'éther. Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec 1x50 ml de solution saturée de NaCl, séchées sur Drierite[®] puis concentrées sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié sur colonne de silice avec le gradient d'éluant Hexane / AcOEt (6/1, 4/1 et enfin 0/1 v/v).

Rendement : 8.67 g (75 %) de **15** et 0.86g (7 %) de **16** sous la forme d'huiles transparentes sont obtenus.

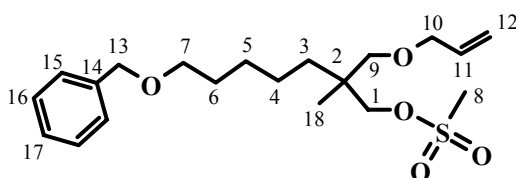
2-Allyloxymethyl-7-benzyloxy-2-méthyle-heptan-1-ol (15)

C₁₉H₃₀O₃ (306.44). Huile transparente. R_f (Hexane-AcOEt (4/1 v/v), UV) 0.37. IR (KBr) : 3454m; 3064w, 3029w, 2935s, 2858s, 1496w; 1466m, 1454m; 1420m; 1363m, 1102s, 1028s, 924m; 736m, 698s. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.25-7.35 (m, 5H, H-C(arom.)); 5.88 (ddt, 1H, J = 17.3, 10.4, 5.5, H-C(10)); 5.25 (dq, 1H, J = 17.3, 1.5, H_a-C(11)); 5.18 (dq, 1H, J = 10.4, 1.5, H_b-C(11)); 4.50 (s, 2H, H₂-C(12)); 3.95 (dt, 2H, J = 5.5, 1.5, H₂-C(9)); 3.47 (t, 2H, J = 6.6, H₂-C(7)); 3.47 (s, 2H, H₂-C(1)); 3.33 (d, 1H, J = 8.9, H_a-C(8)); 3.28 (d, 1H, J = 8.9, H_b-C(8)); 2.77 (br. s, 1H, OH); 1.60-1.68 (m, 2H, H₂-C(6)); 1.22-1.41 (m, 6H, H₂-C(3, 4, 5)); 0.83 (s, 3H, H₃-C(17)). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) : 138.7 C(13); 134.5 C(10); 128.3 C(15); 127.6 C(14); 127.4 C(16); 116.9 C(11); 78.4 C(8); 72.8 C(7); 72.4 C(9); 70.5; 70.4; C(8); 38.5 C(2); 34.4 C(3); 29.7 C(6); 27.1 C(5); 23.1 C(4); 18.9 C(17). MS (ESI(+)) : 307 [M+H]⁺.

(7-Allyloxy-6-allyloxyméthyl-6-méthyl-heptyloxyméthyl)-benzène (16)

C₂₂H₃₄O₃ (346.51). Huile transparente. R_f (Hexane-AcOEt (4/1 v/v), UV) 0.71. IR (KBr) : 3080m, 3067m, 3030m, 2936s, 2856s, 1478m; 1454m, 1420m; 1362m, 1104s, 1028m, 923s; 736m, 698m. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.27-7.39 (m, 5H, H-C(arom.)); 5.91 (ddt, 2H, J = 17.2, 10.4, 5.3, H-C(16)); 5.28 (dq, 2H, J = 17.2, 1.6, H_a-C(17)); 5.16 (dq, 2H, J = 10.4, 1.6, H_b-C(17)); 4.53 (s, 2H, H₂-C(7)); 3.97 (dt, 4H, J = 5.4, 1.6, H₂-C(15)); 3.49 (t, 2H, J = 6.6, H₂-C(8)); 3.26 (d, 2H, J = 8.9, H_a-C(14)); 3.23 (d, 2H, J = 8.9, H_b-C(14)); 1.61-1.69 (m, 2H, H₂-C(9)); 1.24-1.41 (m, 6H, H₂-C(10, 11, 12)); 0.89 (s, 3H, H₃-C(18)). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) : 139.1 C(1); 135.8 C(16); 128.7 C(3, 5); 128.0 C(2, 6); 127.9 C(4); 116.5 C(17); 75.3 C(14); 73.3 C(7); 72.6 C(15); 70.9 C(8); 39.1 C(13); 35.3 C(12); 30.2 C(9); 27.5 C(10); 23.5 C(11); 20.0 C(18). MS (ESI(+)) : 347 [M+H]⁺; 369 [M+Na]⁺.

VI.2.1.16 Méthanesulfonate de 2-allyloxyméthyl-7-benzyloxy-2-méthyl-heptyle (17)



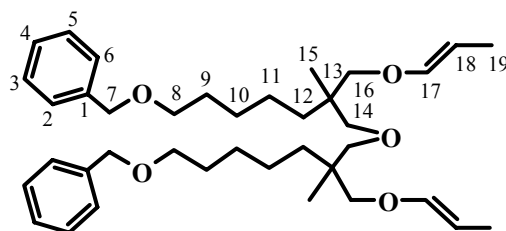
A une solution à 0°C de 0.35 g (0.0011 mole) de **15** dans 3.6 ml de pyridine anhydre et 3.0 ml de THF anhydre est ajouté goutte à goutte 0.31 ml (0.0039 mole) de chlorure de méthanesulfonyle. Après une nuit d'agitation à température ambiante, on verse le mélange réactionnel sur 10 ml d'eau puis extrait avec 3x10 ml de CH₂Cl₂. Les phases organiques

rassemblées, lavées avec 1x10 ml de solution H₂SO₄ 10%, 1x10 ml d'eau et 1x10 ml de solution saturée en NaHCO₃, séchées sur Drierite® sont concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié sur colonne de silice avec le mélange Hexane / AcOEt (4/1 v/v).

Rendement : 0.36 g (86 %) de **17** sous la forme d'une huile transparente.

C₂₀H₃₂O₅S (384.53). Huile transparente. R_f (Hexane-AcOEt (4/1 v/v), UV) 0.40. IR (KBr) : 3063_w, 3028_m, 2938_s, 2859_s, 1496_w; 1477_m; 1466_m, 1454_m; 1418_m; 1358_s, 1177_s; 1103_s, 1027_m, 956_s; 848_s; 739_s, 697_s; 529_s. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.27-7.39 (*m*, 5H, H-C(arom.)); 5.89 (*ddt*, 1H, J = 17.2, 10.4, 5.5, H-C(11)); 5.27 (*dq*, 1H, J = 17.2, 1.5, H_a-C(12)); 5.18 (*dq*, 1H, J = 10.4, 1.5, H_b-C(12)); 4.52 (*s*, 2H, H₂-C(13)); 4.08 (*d*, 1H, J = 9.2, H_a-C(1)); 4.04 (*d*, 1H, J = 9.2, H_b-C(1)); 3.96 (*dt*, 2H, J = 5.5, 1.5, H₂-C(10)); 3.48 (*t*, 2H, J = 6.5, H₂-C(7)); 3.25 (*d*, 1H, J = 9.1, H_a-C(9)); 3.20 (*d*, 1H, J = 9.1, H_b-C(9)); 2.99 (*s*, 3H, H₃-C(8)); 1.61-1.70 (*m*, 2H, H₂-C(7)); 1.25-1.43 (*m*, 6H, H₂-C(3, 4, 5)); 0.95 (*s*, 3H, H₃-C(18)). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) : 139.0 C(14); 135.1 C(11); 128.8 C(16); 128.0 C(15); 127.9 C(17); 117.1 C(12); 74.5 C(1); 73.7 C(9); 73.3 C(13); 72.6 C(10); 70.7 C(8); 38.7 C(2); 34.6 C(3); 30.1 C(6); 27.3 C(5); 23.2 C(4); 19.2 C(17). MS (ESI(+)) : 407 [M+Na]⁺; 423 [M+K]⁺.

VI.2.1.17 [7-(7-Benzyloxy-2-méthyl-2-propényloxyméthyl-heptyloxy)-6-méthyl-6-propényloxyméthyl-heptyloxyméthyl]-benzène (**18**)



Une suspension de 6.50 g (0.0212 mole) de **15**, 8.16 g (0.0212 mole) de **17** et 3.57 g (0.0636 mole) de KOH dans 120 ml de DMSO anhydre est chauffée à 110°C pendant une nuit. Après refroidissement, on verse le mélange réactionnel sur 600 ml de solution mi-saturée de NaCl et extrait avec 3x250 ml d'éther. Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec 4x250 ml de solution saturée de NaCl, séchées sur Na₂SO₄ puis concentrées sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié sur colonne de silice flash avec le mélange Hexane / AcOEt (4/1 v/v) comme éluant.

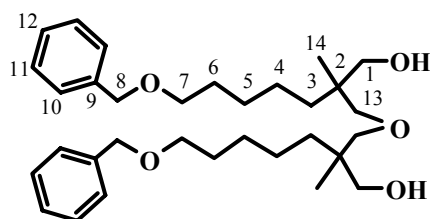
Rendement : 2.33 g (18 %) de **18** sous la forme d'une huile jaunâtre. Le produit obtenu est immédiatement engagé dans l'étape de déprotection (il se dégrade relativement vite).

2 diastéréoisomères

C₃₈H₅₈O₅ (594.87). Huile jaunâtre. R_f (Hexane-AcOEt (9/1 v/v), UV) 0.61. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.28-7.40 (*m*, 20H, H-C(arom.)); 5.95 (*dq*, 4H, J = 6.1, 1.7, H-C(17)); 4.53 (*s*, 4H, H₂-C(7)); 4.32 (*quint*, 4H, J = 6.7, H-C(18)); 3.56 (*d*, 4H, J = 9.5, H_a-C(16)); 3.52 (*d*, 4H, J = 9.5, H_b-C(16)); 3.49 (*t*, 8H, J = 6.6, H₂-C(8)); 3.18 (*d*, 4H, J = 8.8, H_a-C(14)); 3.14 (*d*, 4H, J = 8.8, H_b-C(14)); 1.55-1.70 (*m*, 4H, H₂-C(9)); 1.60 (*dd*, 8H, J = 6.8, 1.7, H₂-C(19)); 1.27-1.39 (*m*, 24H, H₂-C(10, 11, 12)); 0.89 (*s*, 12H, H₃-C(15)). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) : 147.2 C(17); 139.1 C(1); 128.8 C(3, 5); 128.0 C(2, 6); 127.9 C(4); 100.1 C(18); 77.2 C(10);

75.2 C(14); 73.3 C(7); 70.9 C(8); 39.6 C(13); 35.1 C(12); 30.2 C(9); 27.6 C(10); 23.5 C(11); 19.7 C(15); 9.6 C(19). MS (ESI(+)) : 617 [M+Na]⁺.

VI.2.1.18 7-Benzyloxy-2-(7-benzyloxy-2-hydroxyméthyl-2-méthyl-heptyloxyméthyl)-2-méthyl-heptan-1-ol (**19**)



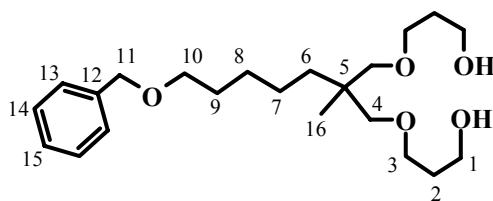
Une suspension de 1.03 g (0.0017 mole) de **18**, 1.13 g (0.0052 mole) de HgO et 0.94 g (0.0043 mole) de HgCl₂ dans 40 ml d'acétone et 2.7 ml d'eau est agitée pendant une nuit à température ambiante puis filtrée sur büchner. On clarifie précautionneusement le filtrat sur système Millipore[®], le concentre sous pression réduite, le reprend dans 200 ml de CH₂Cl₂, le lave avec 40 ml de solution saturée en iodure de potassium, le sèche sur Drierite[®], puis le concentre sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié sur colonne de silice avec le mélange Hexane / AcOEt (2/1 v/v) comme éluant.

Rendement : 0.78 g (88 %) de **19** sous la forme d'une huile transparente faiblement rougeâtre.

2 diastéréoisomères

C₃₂H₅₀O₅ (514.74). Huile rougeâtre. R_f (Hexane-AcOEt (1/1 v/v), UV) 0.30. IR (KBr) : 3396_s, 3087_w, 3063_w, 3030_m, 2933_s, 2857_s, 1495_s, 1454_s, 1363_m, 1205_m, 1112_s, 1028_s, 735_s, 697_s. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) : 7.27-7.39 (*m*, 20H, H-C(arom.)); 4.52 (*s*, 4H, H₂-C(8)); 4.51 (*s*, 4H, H₂-C(8)); 3.49 (*t*, 4H, J = 6.6, H₂-C(7)); 3.48 (*t*, 4H, J = 6.6, H₂-C(7)); 3.40-3.48 (*m*, 8H, H₂-C(1)); 3.30 (*d*, 2H, J = 8.8, H_a-C(13)); 3.28 (*d*, 2H, J = 7.1, H_a-C(13)); 3.25 (*d*, 2H, J = 7.1, H_b-C(13)); 3.23 (*d*, 2H, J = 8.8, H_b-C(13)); 2.49 (*br. s*, 4H, OH); 1.61-1.69 (*m*, 8H, H₂-C(6)); 1.24-1.42 (*m*, 24H, H₂-C(3, 4, 5)); 0.83 (*s*, 12H, H₃-C(14)). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) : 139.0 C(9); 128.8 C(11); 128.1 C(10); 127.9 C(12); 78.6 C(13); 73.3 C(8); 70.8 C(7); 69.9 C(1); 39.2 C(2); 34.9 C(3); 30.1 C(6); 27.5 C(5); 23.5 C(4); 19.4 C(14). MS (ESI(+)) : 537 [M+Na]⁺.

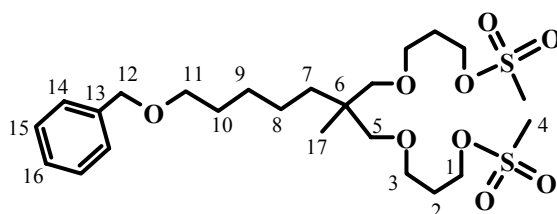
VI.2.1.19 3-[7-Benzyloxy-2-(3-hydroxy-propoxyméthyl)-2-méthyl-heptyloxy]-propan-1-ol (**20**)



A une solution à reflux de 1.82 g (0.0149 mole) de 9-borabicyclo[3.3.1]nonane dans 30 ml de THF anhydre sont ajoutés goutte à goutte 2.60 g (0.0075 mole) de **16** dans 10 ml de THF anhydre. Après une nuit à cette température, on refroidi le mélange réactionnel à 50°C puis ajoute successivement 9 ml d'EtOH, 3 ml d'une solution NaOH 6N et 6 ml de solution H₂O₂ 35 % (lent goutte à goutte). La solution est agitée 50 minutes, refroidie à température ambiante puis 5 ml d'eau sont ajoutés. On sature le milieu avec K₂CO₃ puis extrait avec 2x10 ml d'acétate d'éthyle. Les phases organiques rassemblées, séchées sur Drierite[®], sont concentrées sous pression réduite et le résidu obtenu purifié par 2 fois sur colonne de silice avec respectivement Hexane /Acétone (2/1 v/v) et Hexane/AcOEt (1/1 v/v) comme éluants. Rendement : 1.58 g (55 %) de **20** sous la forme d'une huile transparente.

C₂₂H₃₈O₅ (382.54). Huile transparente. R_f (Hexane-Acétone (1/1 v/v), UV) 0.52. IR (KBr) : 3406_s, 3087_w, 3063_w, 3029_w, 2935_s, 2860_s, 1454_s, 1364_s, 1205_m, 1115_s, 1029_s, 736_s, 698_s. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.27-7.39 (*m*, 5H, H-C(arom.)); 4.52 (*s*, 2H, H₂-C(11)); 3.77 (*t*, 4H, J = 5.5, H₂-C(1)); 3.59 (*t*, 4H, J = 5.5, H₂-C(3)); 3.48 (*t*, 2H, J = 6.6, H₂-C(10)); 3.28 (*d*, 2H, J = 8.8, H_a-C(4)); 3.23 (*d*, 2H, J = 8.8, H_b-C(4)); 3.04 (*br. s*, 2H, OH); 1.81 (*quint*, 4H, J = 5.5, H₂-C(2)); 1.60-1.68 (*m*, 2H, H₂-C(9)); 1.21-1.38 (*m*, 6H, H₂-C(6, 7, 8)); 0.85 (*s*, 3H, H₃-C(12)). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) : 139.1 C(12); 128.8 C(14); 128.0 C(13); 127.9 C(15); 76.4 C(4); 73.3 C(11); 70.9 C(3); 70.8 C(10); 62.3 C(1); 38.7 C(5); 35.5 C(6); 32.1 C(2); 30.1 C(9); 27.4 C(8); 23.4 C(7); 20.0 C(16). MS (ESI(+)) : 383 [M+H]⁺.

VI.2.1.20 Méthanesulfonate de 3-[7-Benzyloxy-2-(3-méthanesulfonyloxy-propoxyméthyl)-2-méthyl-heptyloxy]-propyle (**21**)



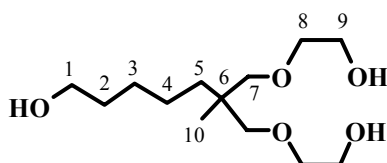
A une solution à 0°C de 0.80 g (0.0021 mole) de **20** et 0.52 ml (0.0063 mole) de TMEDA dans 5 ml de toluène anhydre est ajoutée goutte à goutte une solution de 0.49 ml (0.0063 mole) de chlorure de méthanesulfonyle dans 2.5 ml de toluène anhydre. Après deux heures d'agitation à cette température, on verse prudemment le mélange réactionnel sur 30 ml d'eau et extrait avec 3x20 ml d'acétate d'éthyle. Les phases organiques rassemblées, lavées avec 2x20 ml de solution saturée de NaCl, séchées sur Drierite[®], sont concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie "flash" sur silice avec le mélange Hexane / AcOEt (17/10 v/v) comme éluant.

Rendement : 1.05 g (93 %) de **21** sous la forme d'une huile transparente.

C₂₄H₄₂O₉S₂ (538.71). Huile transparente. R_f (Hexane-AcOEt (1/1 v/v), UV) 0.34. IR (KBr) : 3028_w, 2936_s, 2861_s, 1467_w, 1454_w, 1356_s, 1250_w, 1176_s, 1113_s, 1039_m, 951_s, 841_m, 737_m, 700_w, 529_s. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.22-7.34 (*m*, 5H, H-C(arom.)); 4.47 (*s*, 2H, H₂-C(12)); 4.28 (*t*, 4H, J = 6.3, H₂-C(1)); 3.42-3.48 (*m*, 6H, H₂-C(3, 11)); 3.17 (*d*, 2H, J = 8.8, H_a-C(5)); 3.13 (*d*, 2H, J = 8.8, H_b-C(5)); 2.95 (*s*, 6H, H₃-C(4)); 1.95 (*quint*, 4H, J = 6.1, H₂-

C(2)); 1.56-1.64 (*m*, 2H, H₂-C(10)); 1.22-1.34 (*m*, 6H, H₂-C(7, 8, 9)); 0.81 (*s*, 3H, H₃-C(17)).
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) : 139.1 C(13); 128.7 C(15); 128.0 C(14); 127.9 C(16); 75.7 C(5); 73.2 C(12); 70.8 C(11); 68.0 C(1); 66.8 C(3); 39.1 C(6); 37.5 C(4); 35.2 C(7); 30.1 C(10); 29.8 C(2); 27.5 C(9); 23.5 C(8); 19.9 C(17). MS (ESI(+)) : 561 [M+Na]⁺.

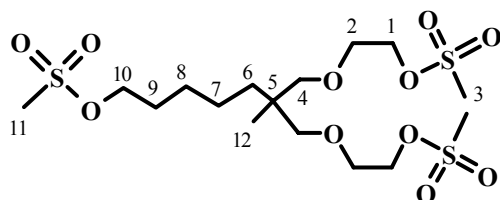
VI.2.1.21 7-(2-Hydroxy-éthoxy)-6-(2-hydroxy-éthoxyméthyl)-6-méthyl-heptan-1-ol
 (22)



Une suspension de 0.82 g (0.0023 mole) de **9** et 0.10 g (0.0001 mole) de Pd sur charbon actif (10 % Pd) dans 80 ml de mélange EtOH/AcOEt 1/1 est agitée sous atmosphère d'hydrogène à 4 bars de pression pendant une nuit à température ambiante puis filtrée sur colonne de silice avec EtOH comme éluant. Après concentration sous pression réduite, le résidu issu du filtrat est purifié sur colonne de silice avec le mélange AcOEt/Acétone (2/1 v/v) comme éluant. Rendement : 0.56 g (92 %) de **22** sous la forme d'une huile transparente.

C₁₃H₂₈O₅ (264.36). Huile transparente. R_f (AcOEt-Acétone (2/1 v/v), Acide phosphomolybdique) 0.32. IR (KBr) : 3361_s, 2933_s, 2862_s, 1458_w, 1373_w, 1123_s, 1069_s, 888_w. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) : 3.69-3.72 (*m*, 4H, H₂-C(9)); 3.62 (*t*, 2H, J = 6.6, H₂-C(1)); 3.53-3.58 (*m*, 4H, H₂-C(8)); 3.32 (*d*, 2H, J = 9.0, H_a-C(7)); 3.27 (*d*, 2H, J = 9.0, H_b-C(7)); 2.69 (*br. s*, 3H, OH); 1.53-1.61 (*m*, 2H, H₂-C(2)); 1.25-1.37 (*m*, 6H, H₂-C(3, 4, 5)); 0.86 (*s*, 3H, H₃-C(10)). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) : 76.1 C(7); 72.9 C(8); 63.1 C(1); 62.0 C(9); 39.1 C(6); 35.2 C(5); 32.9 C(2); 26.9 C(3); 23.3 C(4); 19.9 C(10). MS (ESI(+)) : 287 [M+Na]⁺.

VI.2.1.22 Méthanesulfonate de 2-[7-méthanesulfonyloxy-2-(2-méthanesulfonyloxy-éthoxyméthyl)-2-méthyl-heptyloxy]-éthyle (23)



A une suspension à 0°C de 0.52 g (0.0020 mole) de **22** et 0.73 ml (0.0089 mole) de TMEDA dans 15 ml de toluène anhydre, est ajoutée goutte à goutte une solution de 0.69 ml (0.0089 mole) de chlorure de méthanesulfonyle dans 3 ml de toluène anhydre. Après deux heures d'agitation à cette température, on verse prudemment le mélange réactionnel sur 65 ml de solution mi-saturée de NaCl, puis extrait avec 3x70 ml d'acétate d'éthyle. Les phases

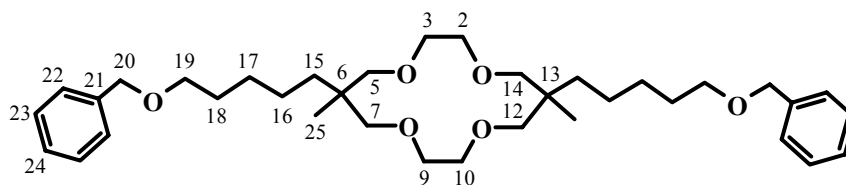
organiques rassemblées, séchées sur Drierite[®], sont concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié sur colonne de silice avec le gradient d'éluant Acétone / Hexane (2/1 puis 1/1 v/v).

Rendement : 0.84 g (86 %) de **23** sous la forme d'une huile blanchâtre.

C₁₆H₃₄O₁₁S₃ (498.62). Huile blanchâtre. *R_f* (Hexane-Acétone (1/1 v/v), Acide phosphomolybdique) 0.33. IR (KBr) : 2940_s, 2867_s, 1456_m, 1349_s, 1173_s, 1128_s, 1018_s, 974_s, 809_s, 734_m, 528_s. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) : 4.33-4.37 (*m*, 4H, H₂-C(1)); 4.23 (*t*, 2H, *J* = 6.5, H₂-C(10)); 3.68-3.73 (*m*, 4H, H₂-C(2)); 3.29 (*d*, 2H, *J* = 8.9, H_a-C(4)); 3.25 (*d*, 2H, *J* = 8.9, H_b-C(4)); 3.05 (*s*, 6H, H₃-C(3)); 3.02 (*s*, 3H, H₃-C(11)); 1.73-1.81 (*m*, 2H, H₂-C(9)); 1.24-1.41 (*m*, 6H, H₂-C(6, 7, 8)); 0.86 (*s*, 3H, H₃-C(12)). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) : 75.9 C(4); 70.5 C(10); 69.7 C(1); 69.5 C(2); 39.2 C(5); 37.9 C(3); 37.7 C(11); 34.8 C(6); 29.4 C(9); 26.6 C(8); 22.9 C(7); 19.8 C(12). MS (ESI(+)) : 521 [M+Na]⁺; 537 [M+K]⁺.

VI.2.2 Ethers couronne

VI.2.2.1 6,13-Bis(5-benzyloxy-pentyl)-6,13-diméthyl-1,4,8,11-tétraoxa-cyclotétradécane (**24**)



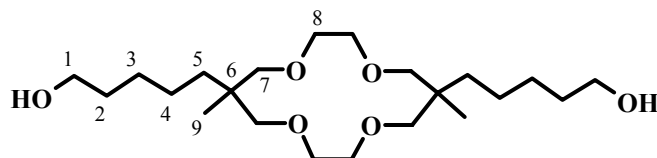
A une suspension de 1.06 g (0.0042 mole) de **5** et 1.66 g (0.0417 mole) de NaH 60 % (suspension dans huile minérale) dans 350 ml de DMSO anhydre, préalablement agitée à température ambiante pendant 4 heures, est ajoutée goutte à goutte une solution de 2.16 g (0.0042 mole) de **10** dans 80 ml de DMSO anhydre. Après agitation pendant 1 nuit à cette température, on verse le mélange réactionnel sur 1000 ml de solution mi-saturée de NaCl et extrait avec 3x200 ml d'éther. Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur Drierite[®] puis concentrées sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié sur colonne de silice avec le gradient d'éluants CH₂Cl₂ / AcOEt (25/1, 15/1 puis 10/1 v/v).

Rendement : 1.15 g (47 %) de **24** sous la forme d'un solide blanc.

2 isomères

C₃₈H₆₀O₆ (584.83). Solide blanc. P.f. 80°C. *R_f* (Hexane-AcOEt (4/1 v/v), UV) 0.42. IR (KBr) : 3024_w, 2941_s, 2910_w, 2848_s, 2792_w, 1453_m, 1368_m, 1137_s, 1121_s, 1091_m, 736_m, 697_w, 668_w. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) : 7.27-7.37 (*m*, 20H, H-C(arom.)); 4.52 (*s*, 8H, H₂-C(20)); 3.59 (*s*, 16H, H₂-C(2, 3, 9, 10)); 3.49 (*t*, 8H, *J* = 6.6, H₂-C(19)); 3.31 (*d*, 8H, *J* = 8.3, H_a-C(5, 7, 12, 14)); 3.28 (*d*, 4H, *J* = 8.3, H_b-C(5, 7, 12, 14)); 3.27 (*d*, 8H, *J* = 8.3, H_b-C(5, 7, 12, 14)); 1.61-1.69 (*m*, 8H, H₂-C(18)); 1.20-1.41 (*m*, 24H, H₂-C(15, 16, 17)); 0.84 (*s*, 12H, H₃-C(25)). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) : 138.7 C(21); 128.3 C(23); 127.6 C(22); 127.4 C(24); 74.3 C(5, 7, 12, 14); 72.8 C(20); 70.4 C(19); 70.3 C(2, 3, 9, 10); 38.2 C(6, 13); 34.8 C(15); 29.7 C(18); 27.0 C(17); 22.8 C(16); 19.2 C(25). MS (ESI(+)) : 607 [M+Na]⁺.

VI.2.2.2 5-[13-(5-Hydroxy-pentyl)-6,13-diméthyl-1,4,8,11-tétraoxa-cyclotétradéc-6-yl]-pentan-1-ol (**25**)

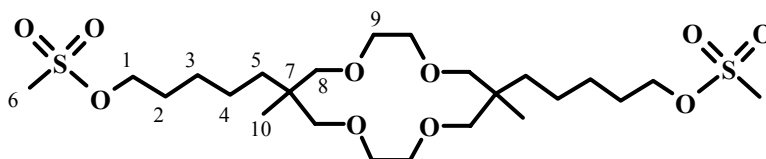


Une suspension de 0.80 g (0.0014 mole) de **24** et 0.26 g (0.0002 mole) de Pd sur charbon actif (10 % Pd) dans 100 ml de mélange EtOH/AcOEt (1/1 v/v) est agitée sous atmosphère d'hydrogène à 3.5 bar de pression pendant une nuit à température ambiante puis filtrée sur colonne de silice avec EtOH comme éluant. Après concentration sous pression réduite, le résidu issu du filtrat est purifié sur colonne de silice avec l'acétate d'éthyle comme éluant. Rendement : 0.53 g (96 %) de **25** sous la forme d'une huile transparente.

2 isomères

C₂₂H₄₄O₆ (404.58). Huile transparente. R_f (AcOEt, Acide phosphomolybdique) 0.32. IR (KBr) : 3362_s, 2931_s, 2857_s, 1741_w, 1479_s, 1465_s, 1451_s, 1371_s, 1358_m, 1294_m, 1249_m, 1133_s, 1048_s, 1013_s, 875_w, 729_w, 555_w. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) : 3.65 (*t*, 8H, J = 6.6, H₂-C(1)); 3.59 (*s*, 16H, H₂-C(8)); 3.32 (*d*, 4H, J = 8.4, H_a-C(7)); 3.31 (*d*, 4H, J = 8.4, H_a-C(7)); 3.27 (*d*, 8H, J = 8.4, H_b-C(7)); 1.56-1.63 (*m*, 8H, H₂-C(2)); 1.46 (*br. s*, 4H, OH); 1.22-1.38 (*m*, 24H, H₂-C(3, 4, 5)); 0.84 (*s*, 12H, H₃-C(9)). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) : 74.8 C(7); 74.7 C(7); 70.8 C(8); 70.7 C(8); 63.4 C(1); 38.6 C(6); 35.3 C(5); 35.2 C(5); 33.1 C(2); 27.0 C(3) ; 23.1 C(4); 19.6 C(9). MS (ESI(+)) : 427 [M+Na]⁺.

VI.2.2.3 Méthanesulfonate de 5-[13-(5-méthanesufonyloxy-pentyl)-6,13-diméthyl-1,4,8,11-tétraoxa-cyclotétradéc-6-yl]-pentyle (**26**)



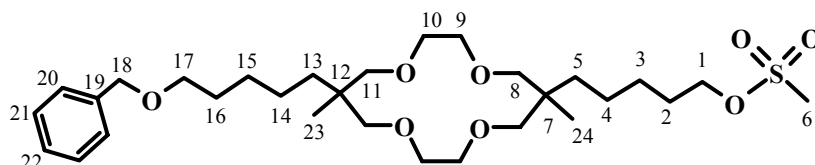
A une solution à 0°C de 0.27 g (0.0007 mole) de **25** dans 20 ml de pyridine anhydre, est ajouté goutte à goutte 0.49 ml (0.0062 mole) de chlorure de méthanesulfonyle. Après une nuit d'agitation à température ambiante, on verse le mélange réactionnel sur 100 ml de solution saturée de NaCl puis extrait avec 4x30 ml de CH₂Cl₂. Les phases organiques rassemblées, lavées avec 1x30 ml de solution H₂SO₄ 10%, 1x30 ml d'eau, 1x30 ml de solution saturée en NaHCO₃ et 1x30 ml de solution saturée de NaCl respectivement. Après séchage sur Drierite® et concentration sous pression réduite le résidu est purifié sur colonne de silice avec le mélange Hexane / AcOEt (1/1 v/v).

Rendement : 0.20 g (74 %) de **26** sous la forme d'une huile jaune.

2 isomères

$C_{24}H_{48}O_{10}S_2$ (560.77). Huile jaune. R_f (Hexane-AcOEt (1/1 v/v), Acide phosphomolybdique) 0.31. IR (KBr) : 3022 w , 2938 s , 2860 s , 1736 m , 1479 m , 1453 w , 1354 s , 1296 w , 1245 m , 1176 s , 1132 s , 1047 m , 975 s , 943 s , 826 m , 529 m . 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 4.24 (t , 8H, $J = 6.6$, H_2 -C(1)); 3.59 (s , 16H, H_2 -C(9)); 3.30 (d , 8H, $J = 8.3$, H_a -C(8)); 3.27 (d , 8H, $J = 8.3$, H_b -C(8)); 3.02 (s , 12H, H_3 -C(6)); 1.74-1.82 (m , 8H, H_2 -C(2)); 1.21-1.44 (m , 24H, H_2 -C(3, 4, 5)); 0.84 (s , 12H, H_3 -C(10)). ^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$) : 74.7 C(8); 70.7 C(9); 70.5 C(1); 38.6 C(7); 37.8 C(6); 35.1 C(5); 29.5 C(2); 26.7 C(3); 22.8 C(4); 19.6 C(10). MS (ESI(+)) : 583 $[M+Na]^+$.

VI.2.2.4 Méthanesulfonate de 5-[13-(5-benzyloxy-pentyl)-6,13-diméthyl-1,4,8,11-tétraoxa-cyclotétradéc-6-yl]-pentyle (27)



A une solution à température ambiante de 0.40 g (0.00099 mole) de **25** et 0.02 g (0.00076 mole) de hexaoxa-1,4,7,10,13,16-cyclooctadécane dans 10 ml de THF anhydre sont ajoutés 0.30 g (0.0053 mole) de KOH et 0.12 ml (0.00101 mole) de bromure de benzyle. Après 35 minutes d'agitation à cette température, on verse le mélange réactionnel sur 60 ml de solution mi-saturée de NaCl et extrait avec 2x20 ml d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec 2x20 ml de solution saturée de NaCl, séchées sur Drierite® puis concentrées sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie "flash" sur silice avec le mélange Hexane / AcOEt (4/1 v/v) comme éluant.

L'huile transparente obtenue est immédiatement dissoute dans une solution à 0°C de 0.027 ml (0.00033 mole) de TMEDA dans 2 ml de toluène anhydre. On y ajoute goutte à goutte 0.026 ml (0.00033 mole) de chlorure de méthanesulfonyle dans 2 ml de toluène anhydre. Après une heure d'agitation à cette température, on verse prudemment le mélange réactionnel sur 50 ml de solution mi-saturée de NaCl puis extrait avec 3x20 ml d'acétate d'éthyle. Les phases organiques rassemblées, lavées avec 1x30 ml de solution saturée de NaCl, séchées sur Drierite®, sont concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié sur colonne de silice avec le mélange Hexane / AcOEt (2/1 v/v).

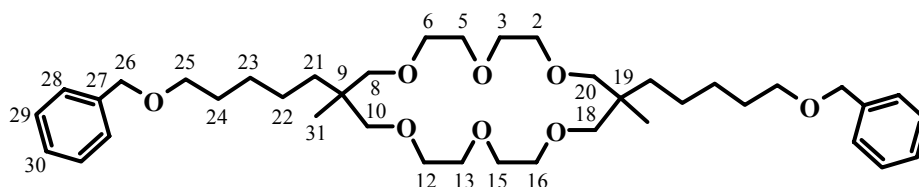
Rendement : 0.10 g (19 %) de **27** sous la forme d'une huile transparente.

2 isomères

$C_{30}H_{52}O_8S$ (572.80). Huile transparente. R_f (Hexane-AcOEt (2/1 v/v), UV) 0.24. IR (KBr) : 3027 w , 2934 s , 2855 s , 1477 m , 1452 m , 1356 s , 1176 s , 1120 s , 1046 m , 941 m , 824 w , 736 w , 736 w , 528 w . 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7.27-7.40 (m , 10H, H-C(arom)); 4.52 (s , 4H, H_2 -C(18)); 4.24 (t , 4H, $J = 6.6$, H_2 -C(1)); 3.59 (s , 16H, H_2 -C(9, 10)); 3.48 (t , 4H, $J = 6.6$, H_2 -C(17)); 3.25-3.32 (m , 16H, H_2 -C(8, 11)); 3.02 (s , 3H, H_3 -C(6)); 3.01 (s , 3H, H_3 -C(6)); 1.74-1.82 (m , 4H, H_2 -C(2)); 1.61-1.69 (m , 4H, H_2 -C(16)); 1.21-1.44 (m , 24H, H_2 -C(3, 4, 5, 13, 14, 15)); 0.85 (s , 6H); 0.84 (s , 6H). ^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$) : 139.1 C(19); 128.8 C(21); 128.0 C(20); 127.9 C(22); 74.8; 74.7; 73.3 C(18); 70.9 C(17); 70.7 C(9, 10); 70.5 C(1); 38.6 C(7, 12); 37.8

C(6); 35.3 ; 35.1 ; 30.2 C(16); 29.5 C(2); 27.5; 26.7 ; 23.2; 22.8; 19.6 C(23, 24). MS (ESI(+)) : 572 [M+Na]⁺.

VI.2.2.5 9,19-Bis(5-benzyloxy-pentyl)-9,19-diméthyl-1,4,7,11,14,17-hexaoxa-cycloicosane (**28**)



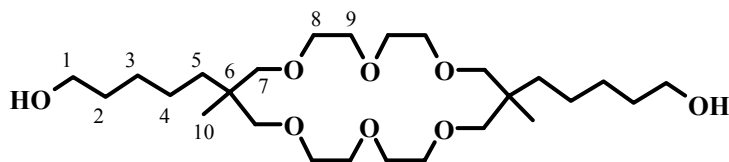
A une suspension de 0.70 g (0.0020 mole) de **9** et 0.19 g (0.0048 mole) de NaH 60 % (suspension dans huile minérale) dans 300 ml de THF anhydre préalablement agitée à reflux pendant 3 heures, est ajoutée goutte à goutte une solution de 1.02 g (0.0020 mole) de **10** dans 5 ml de THF anhydre. Après agitation pendant 1 nuit à cette température, on élimine le THF par évaporation sous pression réduite, puis verse prudemment 200 ml d'eau sur le mélange réactionnel. On y ajoute 200 ml de solution saturée de NaCl et extrait avec 3x100 ml d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec 1x100 ml de solution saturée de NaCl, séchées sur Drierite[®] puis concentrées sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie "flash" sur silice avec le mélange Hexane / AcOEt (3/1 v/v) comme éluant.

Rendement : 0.44 g (33 %) de **28** sous la forme d'une huile jaunâtre.

2 isomères

C₃₆H₅₆O₆ (672.94). Huile jaunâtre. R_f (Hexane-AcOEt 2/1, UV) 0.31. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.27-7.39 (*m*, 20H, H-C(arom)); 4.52 (*s*, 8H, H₂-C(26)); 3.55-3.68 (*m*, 32H, H₂-C(2, 3, 5, 6, 12, 13, 15, 16)); 3.48 (*t*, 8H, J = 6.6, H₂-C(25)); 3.29 (*d*, 8H, J = 8.9, H_a-C(8, 10, 18, 20)); 3.25 (*d*, 8H, J = 8.9, H_b-C(8, 10, 18, 20)); 1.60-1.68 (*m*, 8H, H₂-C(24)); 1.24-1.42 (*m*, 24H, H₂-C(21, 22, 23)); 0.84 (*s*, 12H, H₃-C(31)). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) : 139.1 C(27); 128.7 C(29); 128.0 C(28); 127.9 C(30); 75.5 C(8, 10, 18, 20); 73.3 C(26); 71.4; 70.9 C(25); 70.9 C(25); 70.8; 39.1 C(9, 18); 35.2 C(21); 30.2 C(24); 27.5 C(23) ; 23.3 C(22); 19.6 C(31). MS (ESI(+)) : 691 [M+H₃O]⁺.

VI.2.2.6 5-[19-(5-Hydroxy-pentyl)-9,19-diméthyl-1,4,7,11,14,17-hexaoxa-cycloicos-9-yl]-pentan-1-ol (**29**)

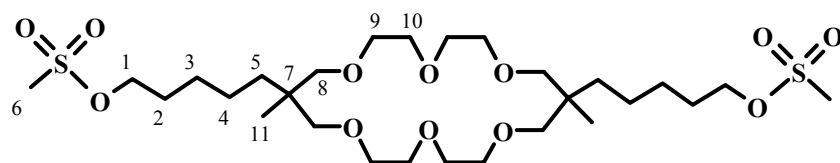


Une suspension de 0.38 g (0.0006 mole) de **28** et 0.10 g (0.0001 mole) de Pd sur charbon actif (10 % Pd) dans 50 ml de mélange EtOH/AcOEt (1/1 v/v) est agitée sous atmosphère d'hydrogène à 3.5 bars de pression pendant une nuit à température ambiante, puis filtrée sur colonne de silice avec EtOH comme éluant. Après concentration sous pression réduite, le résidu issu du filtrat est purifié sur colonne de silice avec l'acétate d'éthyle comme éluant. Rendement : 0.26 g (93 %) de **29** sous la forme d'une huile transparente.

2 isomères

$C_{26}H_{52}O_8$ (492.69). Huile transparente. R_f (Hexane-Acétone (1/1 v/v), Acide phosphomolybdique) 0.26. IR (KBr) : 3387 s , 2933 s , 2861 s , 1477 m , 1465 m , 1352 m , 1291 m , 1249 m , 1113 s , 1051 s , 886 w , 729 w . 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 3.56-3.65 (m , 32H, H_2 -C(8, 9)); 3.62 (t , 8H, $J = 6.6$, H_2 -C(1)); 3.22-3.29 (m , 16H, H_2 -C(7)); 1.86 ($br. s$, 4H, OH); 1.52-1.60 (m , 8H, H_2 -C(2)); 1.23-1.33 (m , 24H, H_2 -C(3, 4, 5)); 0.82 (s , 12H, H_3 -C(10)). ^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$) : 75.6 C(7); 75.5 C(7); 71.4; 70.9; 63.4 C(1); 63.3 C(1); 39.1 C(6); 35.1 C(5); 33.0 C(2); 27.0 C(3) ; 23.2 C(4); 19.7 C(10). MS (ESI(+)) : 515 $[M+Na]^+$.

VI.2.2.7 Méthanesulfonate de 5-[19-(5-méthanesulfonyloxy-pentyl)-9,19-diméthyl-1,4,7,11,14,17-hexaoxa-cycloicos-9-yl]-pentyle (**30**)



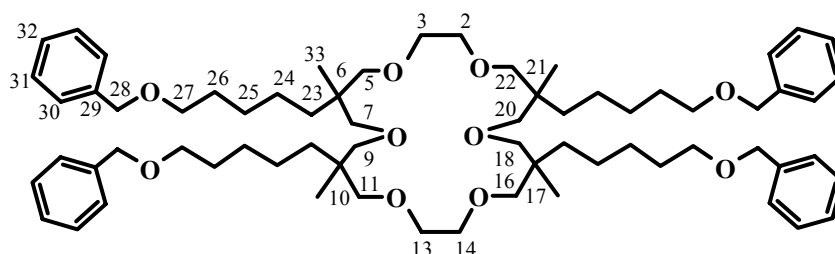
A une suspension à 0°C de 0.30 g (0.0006 mole) de **29** et 0.12 ml (0.0015 mole) de TMEDA dans 3 ml de toluène anhydre, est ajoutée goutte à goutte une solution de 0.12 ml (0.0015 mole) de chlorure de méthanesulfonyle dans 1.5 ml de toluène anhydre. Après deux heures d'agitation à cette température, on verse prudemment le mélange réactionnel sur 100 ml de solution mi-saturée de NaCl puis extrait avec 3x50 ml d'acétate d'éthyle. Les phases organiques rassemblées, lavées avec 1x50 ml de solution saturée de NaCl, séchées sur Drierite[®] sont concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié sur colonne de silice avec l'acétate d'éthyle comme éluant.

Rendement : 0.36 g (90 %) de **30** sous la forme d'une huile transparente.

2 isomères

C₂₈H₅₆O₁₂S₂ (648.86). Huile transparente. *R_f* (AcOEt, Acide phosphomolybdique) 0.52. IR (KBr) : 2936_s, 2862_s, 1474_w, 1353_s, 1249_w, 1175_s, 1113_s, 1044_w, 974_m, 942_s, 896_w, 826_w, 528_m. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) : 4.24 (*t*, 8H, *J* = 6.6, H₂-C(1)); 3.59-3.68 (*m*, 32H, H₂-C(9, 10)); 3.30 (*d*, 8H, *J* = 9.0, H_a-C(8)); 3.26 (*d*, 8H, *J* = 9.0, H_b-C(8)); 3.02 (*s*, 12H, H₃-C(6)); 1.74-1.82 (*m*, 8H, H₂-C(2)); 1.24-1.43 (*m*, 24H, H₂-C(3, 4, 5)); 0.85 (*s*, 12H, H₃-C(11)). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) : 75.4 C(8); 71.4; 70.8; 70.5 C(1) ; 39.1 C(7); 37.8 C(6); 35.0 C(5); 29.5 C(2); 26.7 C(3) ; 22.9 C(4); 19.6 C(11). MS (ESI(+)) : 671 [M+Na]⁺; 687 [M+K]⁺.

VI.2.2.8 6,10,17,21-Tétrakis-(5-benzyloxy-pentyl)- 6,10,17,21-tétraméthyl-1,4,8,12,15,19-hexaoxa-cyclodocosane (**31**)



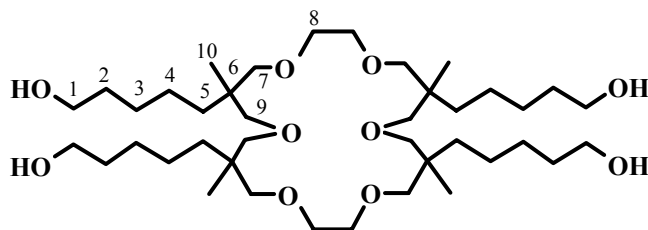
A une suspension de 0.17 g (0.00033 mole) de **19** et 0.07 g (0.00175 mole) de NaH 60 % (suspension dans huile minérale) dans 30 ml de DMSO anhydre préalablement agitée à température ambiante pendant 3 heures, est ajoutée goutte à goutte une solution de 0.14 g (0.00018 mole) de **14** dans 10 ml de DMSO anhydre. Après agitation pendant 2 jours à cette température, on verse le mélange réactionnel sur 200 ml de solution mi-saturée de NaCl et extrait avec 3x50 ml d'éther. Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur Drierite[®] puis concentrées sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié sur colonne de silice avec le gradient d'éluants CH₂Cl₂ / AcOEt (25/1 puis 15/1 v/v).

Rendement : 0.07 g (34 %) de **31** sous la forme d'une huile transparente.

4 isomères

C₆₈H₁₀₄O₁₀ (1081.56). Huile transparente. *R_f* (Hexane-AcOEt (1/1 v/v), UV) 0.46. IR (KBr) : 3087_w, 3063_w, 3029_w, 2933_s, 2856_s, 2793_m, 1495_m, 1481_m, 1454_m, 1363_m, 1203_w, 1114_s, 1028_m, 734_s, 697_s. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) : 7.27-7.39 (*m*, 80H, H-C(arom)); 4.53 (*s*, 8H, H₂-C(28)); 4.52 (*s*, 16H, H₂-C(28)); 4.51 (*s*, 8H, H₂-C(28)); 3.52 (*s*, 32H, H₂-C(2, 3, 13, 14)); 3.45-3.50 (*m*, 32H, H₂-C(27)); 3.13-3.30 (*m*, 64H, H₂-C(5, 7, 9, 11, 16, 18, 20, 22)); 1.61-1.68 (*m*, 32H, H₂-C(26)); 1.26-1.36 (*m*, 96H, H₂-C(23, 24, 25)); 0.84 (*s*, 48H, H₃-C(33)). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) : 139.1 C(29); 128.8 C(31); 128.0 C(30); 127.9 C(32); 75.9; 75.8; 75.1; 75.0; 74.9; 73.2 C(28); 71.4 C(2, 3, 13, 14); 71.0 C(27); 39.3 C(6, 10, 17, 21); 35.4 C(24); 30.3 C(26); 30.2 C(26); 27.6 C(25); 27.5 C(25); 23.5 C(24); 19.8 C(33). MS (ESI(+)) : 1099 [M+H₃O]⁺.

VI.2.2.9 5-[10,17,21-Tris-(5-hydroxy-pentyl)-6,10,17,21-tétraméthyl-1,4,8,12,15,19-hexaoxa-cyclodocos-6-yl]-pentan-1-ol (**32**)



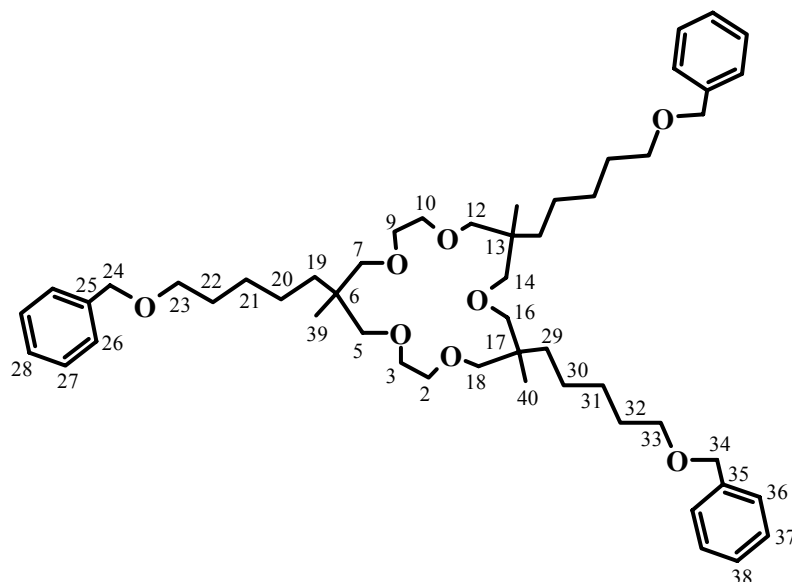
Une suspension de 0.050 g (0.00005 mole) de **31** et 0.021 g (0.00002 mole) de Pd sur charbon actif (10 % Pd) dans 20 ml de mélange EtOH/AcOEt (1/1 v/v) est agitée sous atmosphère d'hydrogène à 3.5 bars de pression pendant une nuit à température ambiante, puis filtrée sur colonne de silice avec EtOH comme éluant. Après concentration sous pression réduite, le résidu issu du filtrat est purifié sur colonne de silice avec le mélange Hexane / Acétone (1/1 v/v) comme éluant.

Rendement : 0.028 g (85 %) de **32** sous la forme d'une huile transparente.

4 isomères

C₄₀H₈₀O₁₀ (721.07). Huile transparente. R_f (Hexane-Acétone (1/1 v/v), Acide phosphomolybdique) 0.21. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 3.62-3.65 (*m*, 32H, H₂-C(1)); 3.52 (*s*, 32H, H₂-C(8)); 3.12-3.31 (*m*, 64H, H₂-C(7, 9)); 1.94 (*br. s*, 16H, OH); 1.56-1.60 (*m*, 32H, H₂-C(2)); 1.18-1.31 (*m*, 96H, H₂-C(3, 4, 5)); 0.85 (*s*, 16H, H₃-C(10)) ; 0.84 (*s*, 32H, H₃-C(10)). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) : 76.1; 76.0; 75.8; 75.8; 75.2; 75.1; 75.0; 74.9; 74.8; 74.6; 74.5; 71.5 C(8); 71.5 C(8); 71.4 C(8); 63.4 C(1); 39.3 C(6); 39.2 C(6); 35.4 C(5); 35.3 C(5); 33.3 C(2); 33.2 C(2); 33.2 C(2); 33.2 C(2); 27.4 C(3); 27.3 C(3); 27.2 C(3); 27.2 C(3); 27.1 C(3); 27.1 C(3); 23.5 C(4); 23.4 C(4); 23.3 C(4); 19.9 C(10); 19.8 C(10); 19.8 C(10); 19.7 C(10); 19.7 C(10). MS (ESI(+)) : 743 [M+Na]⁺.

VI.2.2.10 6,13,17-Tris-(5-benzyloxy-pentyl)- 6,13,17-triméthyl-1,4,8,11,15-pentaoxa-cyclooctadécane (**33**)

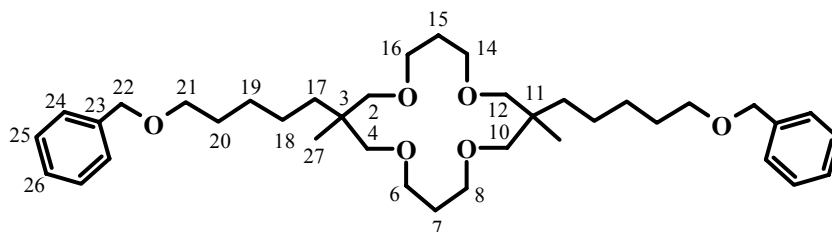


A une suspension de 0.09 g (0.00017 mole) de **19** et 0.017 g (0.00044 mole) de NaH 60 % (suspension dans huile minérale) dans 30 ml de THF anhydre, préalablement agitée à reflux pendant 3 heures est ajoutée goutte à goutte une solution de 0.09 g (0.0017 mole) de **10** dans 10 ml de THF anhydre. Après agitation pendant 3 jours à cette température, on élimine le THF par évaporation sous pression réduite. On verse prudemment 60 ml de solution saturée de NaCl sur le mélange réactionnel et extrait avec 3x30 ml d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec 1x20 ml de solution saturée de NaCl, séchées sur Drierite[®] puis concentrées sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie 'flash' sur silice avec le mélange Hexane / AcOEt (9/1 v/v) comme éluant. Rendement : 0.021 g (15 %) de **33** sous la forme d'une huile transparente.

3 isomères

C₅₂H₈₀O₈ (833.20). Huile transparente. R_f (Hexane-AcOEt (4/1 v/v), UV) 0.40. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.27-7.39 (*m*, 45H, H-C(arom)); 4.51-4.54 (*m*, 18H, H₂-C(24, 34)); 3.54-3.60 (*m*, 24H, H₂-C(2, 3, 9, 10)); 3.45-3.50 (*m*, 18H, H₂-C(23, 33)); 3.14-3.35 (*m*, 36H, H₂-C(5, 7, 13, 14, 16, 18)); 1.60-1.68 (*m*, 18H, H₂-C(22, 32)); 1.21-1.37 (*m*, 54H, H₂-C(19, 20, 21, 29, 30, 31)); 0.85 (*s*, 9H) ; 0.83 (*s*, 18H). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) : 139.1 C(25, 35); 128.7 C(27, 37); 128.0 C(26, 36); 127.9 C(28, 38); 76.0; 75.3; 73.3 C(24, 34); 72.0; 71.4; 70.9 C(23, 33); 39.3; 39.1; 35.4; 35.3; 30.2; 30.1; 27.6 ; 27.5 ; 23.5; 23.5; 23.4; 19.7; 19.7. MS (ESI(+)) : 855 [M+Na]⁺.

VI.2.2.11 3,11-Bis(5-benzyloxy-pentyl)-3,11-diméthyl-1,5,9,13-tétraoxa-cyclohexadécane (**34**)



A une suspension de 0.22 g (0.0009 mole) de **5** et 0.35 g (0.0087 mole) de NaH 60 % (suspension dans huile minérale) dans 70 ml de DMSO anhydre, préalablement agitée à température ambiante pendant 3 heures est ajoutée goutte à goutte une solution de 0.47 g (0.0009 mole) de **21** dans 15 ml de DMSO anhydre. Après agitation pendant 1 nuit à cette température, on verse le mélange réactionnel sur 300 ml de solution mi-saturée de NaCl et extrait avec 3x150 ml d'éther. Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur Drierite[®] puis concentrées sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié sur colonne de silice avec le mélange Hexane / AcOEt (20/1 v/v) comme éluant.

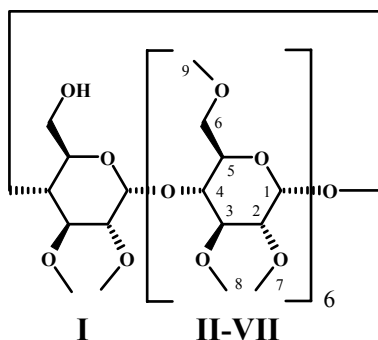
Rendement : 0.04 g (9 %) de **34** sous la forme d'un solide blanc.

2 isomères

C₃₈H₆₀O₆ (612.88). Solide blanc. R_f (Hexane-AcOEt (9/1 v/v), UV) 0.30. IR (KBr) : 3028_w, 2939_s, 2851_s, 2794_m, 1484_w, 1453_m, 1367_m, 1119_s, 1088_s, 1027_m, 736_m, 691_w. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) : 7.27-7.38 (*m*, 20H, H-C(arom)); 4.53 (*s*, 8H, H₂-C(22)); 3.49 (*t*, 8H, J = 6.6, H₂-C(21)); 3.46 (*t*, 16H, J = 5.4, H₂-C(6, 8, 14, 16)); 3.20 (*d*, 8H, J = 8.5, H_a-C(2, 4, 10, 12)); 3.16 (*d*, 8H, J = 8.5, H_b-C(2, 4, 10, 12)); 1.77 (*quint*, 8H, J = 5.4, H₂-C(7, 15)); 1.61-1.69 (*m*, 8H, H₂-C(20)); 1.20-1.40 (*m*, 24H, H₂-C(17, 18, 19)); 0.82 (*s*, 12H, H₃-C(27)). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) : 139.1 C(23); 128.7 C(25); 128.0 C(24); 127.9 C(26); 74.5 C(2, 4, 8, 14); 73.3 C(22); 70.9 C(21); 67.4 C(6, 8, 14, 16); 38.9 C(3, 11); 35.3 C(17); 30.9 C(7, 15); 30.2 C(20); 27.5 C(19); 23.1 C(18); 19.6 C(27). MS (ESI(+)) : 635 [M+Na]⁺.

VI.2.3 Cyclodextrines monohydroxylées

VI.2.3.1 Mono-6-hydroxy-2,3,6-O-perméthyl- β -cyclodextrine (**35**) [38,49]

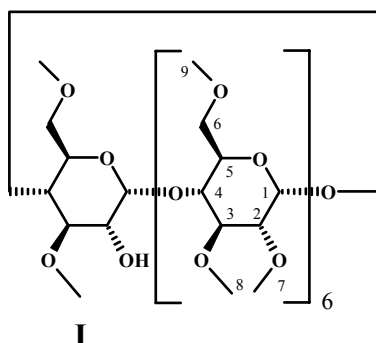


A une solution vigoureusement agitée de 1.35 g d'imidazole (0.0198 mole) dans 300 ml de DMF anhydre, sont additionnés par petites portions 15.00 g (0.0132 mole) de β -cyclodextrine, puis goutte à goutte, une solution de 3.98 g (0.0264 mole) de *tert*-butyldiméthylchlorosilane dans 60 ml de DMF anhydre. La réaction est suivie par CCM (éluant ButOH / EtOH / H₂O (5/4/3 v/v/v)) et n'évolue plus après 1 heure. On refroidit alors le mélange réactionnel avec un bain de glace, ajoute lentement 19.38 g (0.4845 mol) de NaH 60 % (suspension dans huile minérale), agit 30 minutes sous ces conditions puis une heure à température ambiante. On ajoute alors goutte à goutte, au mélange réactionnel refroidi à 0°C, 111.58 ml (1.7923 mole) de iodure de méthyle. Après une heure à 0°C puis une nuit à température ambiante, on additionne prudemment à la suspension refroidie 45 ml d'éthanol, puis 600 ml d'eau glacée et extrait avec 3x300 ml de CHCl₃. Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec 1x75 ml de solution Na₂S₂O₃ 3 % et 3x100 ml d'eau, séchées sur MgSO₄ et concentrées sous pression réduite. Le solide obtenu (séché une nuit à 80°C à 1mmHg) est mis à reflux dans 600 ml de MeOH avec 6.18 g (0.1668 mole) de fluorure d'ammonium pendant 24 heures. La solution est concentrée sous pression réduite, reprise dans l'acétate d'éthyle, filtrée sur célite et concentrée à nouveau. Le résidu obtenu est purifié sur colonne de silice avec le gradient d'éluant Hexane / Acétone [3/1, 1/1 et enfin 1/2 (v/v)].

Rendement : 6.55 g (35 %) de **35** sous la forme d'un solide blanc.

C₆₂H₁₁₀O₃₅ (1415.53). Solide blanc. R_f (Hexane-Acétone (1/1 v/v), Acide sulfurique) 0.23. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 5.18 (*d*, 1H, J = 3.9, H-C(1)); 5.13 (*d*, 1H, J = 3.9, H-C(1)); 5.12 (*d*, 1H, J = 3.9, H-C(1)); 5.05 (*d*, 3H, J = 3.4, H-C(1)); 4.99 (*d*, 1H, J = 3.5, H-C(1)); 3.94 (*dd*, J = 3.3, 12.5, H_a-C(6)); 3.28-3.98 (*m*, 94H, H-C(3^{I-VII}, 4^{I-VII}, 5^{I-VII}) H_a-C(6^{II-VII}) H_b-C(6^{I-VII}) H₃-C(7^{I-VII}, 8^{I-VII}, 9^{I-VII})); 3.13-3.18 (*m*, 7H, H-C(2^{I-VII})); 2.60 (*br. s*, 1H, OH). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) (*inter alia*) : 99.40 C(1); 99.35 C(1); 99.30 C(1); 99.15 C(1); 82.71; 82.46; 82.39; 82.32; 82.27, 82.17; 82.09; 82.01; 81.97; 81.81; 81.47; 81.03; 81.00; 80.90; 80.35; 80.20; 78.89; 72.08 C(5); 71.98 C(6); 71.91 C(6); 71.82 C(6); 71.70 C(6); 71.65 C(5); 71.59 C(6); 71.53 C(6); 71.50 C(5); 71.37 C(5); 71.18 C(5); 62.00 C(8, 6¹); 61.96 C(8); 61.88 C(8); 61.69 C(8); 61.65 C(8); 61.41 C(8); 59.49; 59.40; 59.34; 59.30; 59.07; 59.00; 58.83; 58.70; 58.62; 58.56. MS (ESI(+)) : 1438 [M+Na]⁺.

VI.2.3.2 Mono-2-hydroxy-2,3,6-O-perméthyl- β -cyclodextrine (**36**) [38,161]



A 700 ml de DMSO anhydre vigoureusement agités, sont ajoutés par petites portions 20.00 g (0.0176 mole) de β -cyclodextrine. Un léger chauffage est nécessaire pour assurer une dissolution complète. 1.76 g (0.0440 mole) de NaOH finement pulvérisé sont additionnés et la suspension est agitée pendant une heure à température ambiante. 1.81 ml (0.0211 mole) de iodure d'allyle sont ajoutés lentement goutte à goutte. Après 30 minutes d'agitation, on introduit dans le milieu réactionnel 42.25 g (1.0560 mole) de NaOH finement pulvérisé, agite pendant une nuit, additionne lentement 61.36 ml (0.9856 mole) de iodure de méthyle, agite pendant encore 24 heures. On verse le milieu réactionnel sur 500 ml d'eau et extrait avec 3x400 ml d'éther. Les phases organiques rassemblées, lavées avec 2x100 ml d'eau, séchées sur Na₂SO₄ sont concentrées sous pression réduite. Le solide obtenu (séché une nuit à 80°C à 1mmHg) est chauffé 3 heures à 85°C dans 200 ml de DMSO anhydre en présence de 1.14 g (0.0102 mole) de *tert*-butanolate de potassium. Après refroidissement, la solution est versée sur 400 ml de solution mi-saturée de NaCl, puis extraite avec 4x150 ml d'éther. Les phases organiques rassemblées, lavées avec 50 ml de solution saturée de NaCl, séchées sur Na₂SO₄, sont concentrées sous pression réduite.

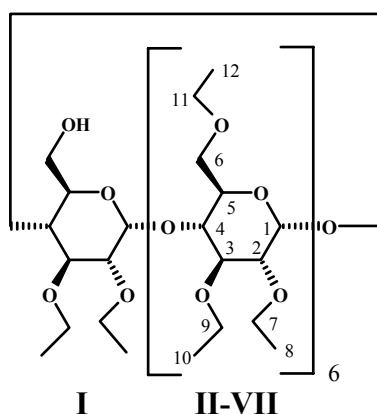
On dissout le résidu dans un mélange de 340 ml d'acétone et 25 ml d'eau, ajoute 9.76 g (0.0451 mole) de HgO et 8.60 g (0.0317 mole) de HgCl₂, agite la suspension à température ambiante pendant une nuit, la filtre sur système Millipore[®] puis concentre le filtrat sous pression réduite. Le résidu est versé sur 50 ml de solution saturée de KI et 50 ml d'eau et extrait avec 3x300 ml d'acétate d'éthyle. Les phases organiques rassemblées, lavées avec 3x300 ml de solution Na₂S₂O₃ 10 %, et 1x200 ml de solution saturée de NaCl, séchées sur Na₂SO₄, sont concentrées sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié sur colonne de silice avec le mélange Hexane / Acétone (2/1 v/v) comme éluant.

Rendement : 6.24 g (28 %) de **36** sous la forme d'un solide blanc.

C₆₂**H**₁₁₀**O**₃₅ (1415.53). Solide blanc. R_f (Hexane-Acétone (1/1 v/v), Acide sulfurique) 0.22. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 5.10-5.14 (*m*, 6H, H-C(1)); 4.89 (*d*, 1H, J = 3.4, H-C(1^I)); 4.37 (*br. s*, 1H, OH); 3.30-3.89 (*m*, 95H, H-C(3^{I-VII}), 4^{I-VII}, 5^{I-VII}) H₂-C(6^{I-VII}) H₃-C(7^{II-VII}), 8^{I-VII}, 9^{I-VII}); 3.49-3.51 (*m*, 1H, H-C(2^I)); 3.15-3.25 (*m*, 6H, H-C(2^{II-VII})). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) (*inter alia*) : 102.27 C(1^I) ; 99.99 C(1) ; 99.85 C(1) ; 99.66 C(1) ; 99.47 C(1) ; 99.17 C(1) ; 99.02 C(1) ; 84.37 ; 83.28 ; 82.78 ; 82.75 ; 82.48 ; 82.40 ; 82.30 ; 82.14 ; 82.07 ; 82.04 ; 82.01 ; 81.54 ; 81.24 ; 81.10 ; 80.96 ; 80.63 ; 80.56 ; 80.44 ; 79.02 ; 74.54 C(2^I) ; 72.21 C(5) ; 72.02 C(6) ; 71.98 C(6) ; 71.92 C(6) ; 71.86 C(6) ; 71.69 C(6) ; 71.65 C(5) ; 71.62 C(6) ; 71.41 C(5) ; 71.35 C(5) ; 71.26 C(5) ; 71.18 C(5) ; 70.64 C(6) ; 62.36 C(8) ; 61.87 C(8) ; 61.74 C(8) ;

61.63 C(8) ; 61.59 C(8) ; 61.26 C(8) ; 59.44 ; 59.40 ; 59.39; 59.36; 59.33 ; 59.08 ; 58.96 ; 58.75 ; 58.73; 58.64. MS (ESI(+)) : 1438 [M+Na]⁺.

VI.2.3.3 Mono-6-hydroxy-2,3,6-O-peréthyl-β-cyclodextrine (37) [38,49]



A une solution vigoureusement agitée de 1.22 g d'imidazole (0.0179 mole) dans 200 ml de DMF anhydre, sont additionnés par petites portions 9.08 g (0.0080 mole) de β-cyclodextrine, puis goutte à goutte, une solution de 2.5 g (0.0165 mole) de *tert*-butyldiméthylchlorosilane dans 40 ml de DMF anhydre. La réaction est suivie par CCM (éluant ButOH/EtOH/H₂O (5/4/3 v/v/v)) et n'évolue plus après 1 heure. On refroidit alors le mélange réactionnel avec un bain de glace, ajoute lentement 21.33 g (0.5333 mol) de NaH 60 % (suspension dans huile minérale), agit 30 minutes sous ces conditions puis une heure à température ambiante. On ajoute alors goutte à goutte, au mélange réactionnel refroidi, 88.00 ml (1.0889 mole) de iodure d'éthyle. Après une heure à 0°C, puis une nuit à température ambiante, on verse prudemment la suspension refroidie sur 800 ml d'eau glacée et extrait avec 3x300 ml de CHCl₃. Les phases organiques sont rassemblées, lavées successivement avec 2x200 ml de solution Na₂S₂O₃ 5 % et 2x200 ml d'eau, séchées sur MgSO₄ et concentrées sous pression réduite. Le solide obtenu (séché 8 heures à 80°C à 1mmHg) est mis à reflux dans 400 ml de MeOH avec 4.12 g (0.1123 mole) de fluorure d'ammonium pendant 24 heures. La solution est concentrée sous pression réduite, reprise dans l'acétate d'éthyle, filtrée sur célite et concentrée à nouveau. Le résidu est purifié par chromatographie "flash" sur silice avec le mélange Hexane / Acétone (9/2 v/v) comme éluant.

Rendement 2.56 g (18 %) de **37** sous la forme d'un solide blanc.

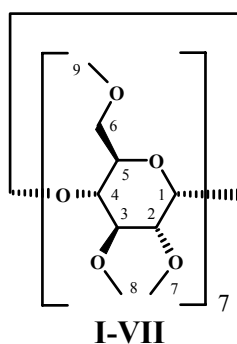
C₈₂H₁₅₀O₃₅ (1696.07). Solide blanc. R_f (Hexane-Acétone (1/1 v/v), Acide sulfurique) 0.23. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 5.44 (*d*, 1H, J = 3.9, H-C(1)); 5.32 (*d*, 1H, J = 3.6, H-C(1)); 5.24 (*d*, 1H, J = 3.6, H-C(1)); 5.05-5.09 (*m*, 3H, H-C(1)); 4.92 (*d*, 1H, J = 3.5, H-C(1)); 3.40-4.17 (*m*, 75H, H-C(3^{I-VII}, 4^{I-VII}, 5^{I-VII}), H₂-C(6^{I-VII}, 7^{I-VII}, 9^{I-VII}, 11^{II-VII})); 3.22-3.30 (*m*, 7H, H-C(2^{I-VII})); 1.14-1.26 (*m*, 60H, H₃-C(8^{I-VII}, 10^{I-VII}, 12^{II-VII})). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) (*inter alia*) : 99.15 C(1) ; 99.12 C(1) ; 99.00 C(1) ; 98.97 C(1) ; 98.50 C(1) ; 98.45 C(1) ; 81.18 ; 81.05 ; 81.01; 80.88 ; 80.79 ; 80.64, 80.52 ; 80.37 ; 80.32 ; 80.26 ; 80.22 ; 80.16 ; 79.56 C(2) ; 78.77 ; 77.63 ; 75.63 ; 72.03 C(5) ; 71.88 C(5) ; 71.79 C(5) ; 71.75 C(5) ; 71.65 C(5) ; 71.40 C(5) ; 71.19 C(5) ; 70.24 ; 69.78 ; 69.70; 69.65 ; 69.55 ; 69.52; 69.50; 69.24 ; 68.96 ; 68.67 ;

67.80 ; 67.24 ; 67.21 ; 67.13 ; 67.02 ; 66.91 ; 66.83 ; 66.79 ; 66.67 ; 61.53 C(6^I); 16.18 ; 16.13; 16.09 ; 16.02 ; 15.66 ; 15.60; 15.55; 15.51; 15.43. MS (ESI(+)) : 1719 [M+Na]⁺.

VI.2.4 Cyclodextrines peralkylées

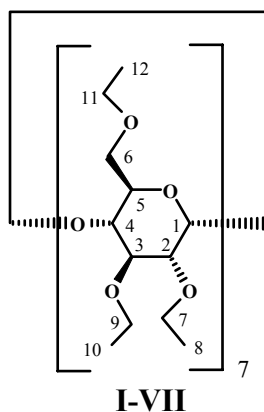
Ces composés n'ont pas été spécifiquement synthétisés mais obtenus comme produits secondaires des synthèses figurant sous les points VI.2.2.1, VI.2.2.2 et VI.2.2.3. Seules les fractions contenant les cyclodextrines persubstituées pures ont été conservées et analysées. Les rendements en ces produits n'ont donc pas été calculés.

VI.2.4.1 2,3,6-O-Perméthyl- β -cyclodextrine (38)



C₆₃H₁₁₂O₃₅ (1429.56). Solide blanc. R_f (Acétone-Hexane (3/2 v/v), Acide sulfurique) 0.30. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 5.10 (*d*, 7H, J = 3.6, H-C(1^{I-VII})); 3.82 (*dd*, 7H, J = 4.0, 10.4 ; H_a-C(6^{I-VII})); 3.75-3.79 (*m*, 7H, H-C(5^{I-VII})); 3.62 (*s*, 21H, H₃-C(8^{I-VII})); 3.54-3.61 (*m*, 14H, H-C(4^{I-VII}) H_b-C(6^{I-VII})); 3.42-3.52 (*m*, 7H, H-C(3^{I-VII})); 3.47 (*s*, 21H, H₃-C(7^{I-VII})) ; 3.35 (*s*, 21H, H₃-C(9^{I-VII})); 3.16 (*dd*, 7H, J= 3.6, 9.7; H-C(2^{I-VII})). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): 99.33 C(1^{I-VII}); 82.40 C(2^{I-VII}); 82.11 C(3^{I-VII}); 80.68 C(4^{I-VII}); 71.75 C(6^{I-VII}); 71.27 C(5^{I-VII}); 61.84 C(8^{I-VII}); 59.34 C(9^{I-VII}); 58.88 C(7^{I-VII}). MS (ESI(+)) : 1453 [M+Na]⁺.

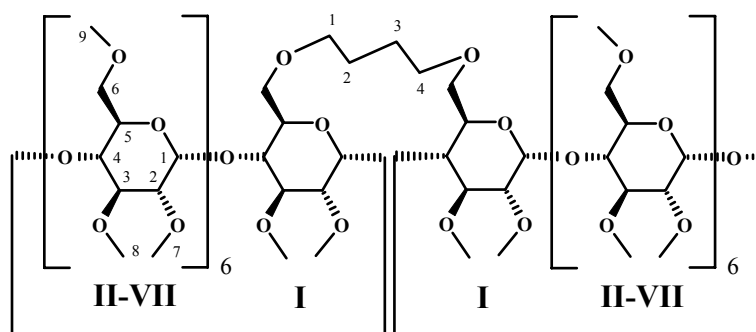
VI.2.4.2 2,3,6-O-Peréthyl- β -cyclodextrine (39) [116]



C₈₄H₁₅₄O₃₅ (1724.12). Solide blanc. R_f (Hexane-Acétone (2/1 v/v), Acide sulfurique) 0.51. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 5.18 (*d*, 7H, J = 3.5, H-C(1^{I-VII})); 3.96-4.22 (*m*, 7H, H_a-C(9^{I-VII})); 3.91 (*br. d*, 7H, J = 9.9; H_a-C(6^{I-VII})); 3.59-3.82 (*m*, 42H, H-C(3^{I-VII}, 4^{I-VII}, 5^{I-VII}) H_b-C(9^{I-VII}) H₂-C(7^{I-VII})); 3.40-3.57 (*m*, 21H, H_b-C(6^{I-VII}) H₂-C(11^{I-VII})); 3.25 (*dd*, 7H, J = 3.5, 9.7; H-C(2^{I-VII})) ; 1.14-1.22 (*m*, 63H, H₃-C(8^{I-VII}, 10^{I-VII}, 12^{I-VII})). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): 98.73 C(1^{I-VII}); 80.61 C(3^{I-VII}); 80.38 C(2^{I-VII}); 79.03 C(4^{I-VII}); 71.43 C(5^{I-VII}); 69.70 C(6^{I-VII}); 69.30 C(9^{I-VII}); 66.97 C(7^{I-VII}); 66.87 C(11^{I-VII}); 16.11; 16.07; 15.59. MS (ESI(+)) : 1457 [M+Na]⁺.

VI.2.5 Cyclodextrines pontées

VI.2.5.1 1,4-Bis-[6-O-(2,3,6-O-perméthyl-β-cyclodextrinyl)]-butane (**40**)



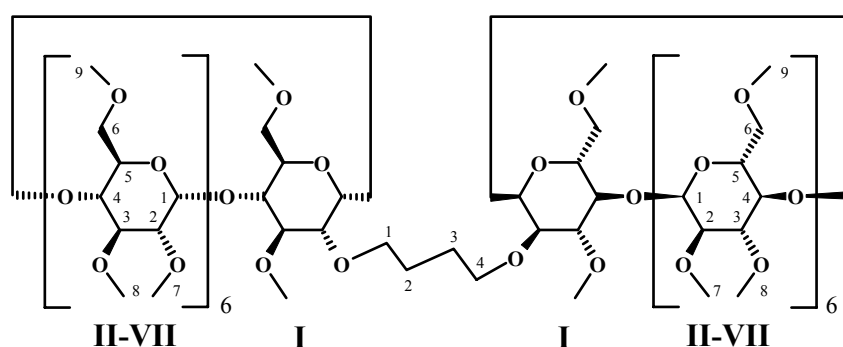
A une solution de 0.20 g (0.00014 mole) de **35** et 0.05 g (0.00125 mole) de NaOH dans 8 ml de DMSO anhydre préalablement chauffée à 60°C pendant une heure, est ajoutée goutte à goutte, sans refroidir, une solution de 0.017 g (0.00007 mole) de 1,4-Diméthanesulfonate de butyle dans 2 ml de DMSO anhydre. Après agitation pendant 3 heures à cette température, on verse le mélange réactionnel refroidi sur 200 ml de solution mi-saturée de NaCl et extrait avec 4x40 ml d'éther. Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec 1x30 ml de solution saturée de NaCl, séchées sur Drierite[®] puis concentrées sous pression réduite. Comme il n'a pas été possible, à ce stade, de séparer les composés **35** et **40**, on dissout le résidu obtenu (séché une nuit à 80°C sous 1mmHg) dans 5 ml de DMSO anhydre, ajoute 0.05 g (0.000125 mole) de NaOH, agite la suspension pendant une heure à température ambiante et additionne 0.05 ml (0.00080 mole) de iodure de méthane. Après 90 minutes, le mélange réactionnel est versé sur 80 ml de solution mi-saturée de NaCl et extrait avec 4x20 ml d'éther. Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec 3x20 ml de mélange de solutions NaCl sat. / Na₂S₂O₃ 10 % (1/1 v/v), séchées sur Drierite[®] puis concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié sur colonne de silice avec le mélange Hexane / Acétone (1/1 v/v) comme éluant puis par chromatographie rotative avec le mélange Acétone / Hexane (11/5 v/v) comme éluant.

Rendement : 0.055 g (27 %) de **40** sous la forme d'un solide blanc.

C₁₂₈H₂₂₆O₇₀ (2885.15). Solide blanc. R_f (CH₂Cl₂-EtOH (21/2 v/v), Acide sulfurique) 0.38. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 5.11-5.18 (*m*, 12H, H-C(1_{βCD})); 5.09 (*d*, 2H, J = 3.5, H-C(1_{βCD})); 3.34-3.99 (*m*, 194H, H-C(3^{I-VII}_{βCD}, 4^{I-VII}_{βCD}, 5^{I-VII}_{βCD}) H₂-C(1, 4, 6^{I-VII}_{βCD}) H₃-C(7^{I-VII}_{βCD}, 8^{I-}

$^{VII}_{\beta CD}$, $9^{II-VII}_{\beta CD}$); 3.16-3.22 (*m*, 14H, H-C($2^{I-VII}_{\beta CD}$)); 1.59-1.69 (*m*, 4H, H₂-C(2, 3)). ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl₃) (*inter alia*) : 99.36 C(1 $_{\beta CD}$); 98.99 C(1 $_{\beta CD}$); 82.59; 82.48; 82.40; 82.37; 82.28; 82.22; 82.15; 82.12; 80.93; 80.84; 80.62; 80.36; 80.09; 71.97; 71.89; 71.78; 71.67 C(5 $_{\beta CD}$); 71.64; 71.39 C(5 $_{\beta CD}$); 71.35 C(5 $_{\beta CD}$); 71.31 C(5 $_{\beta CD}$); 71.24 C(5 $_{\beta CD}$); 71.21 C(5 $_{\beta CD}$); 69.67; 62.05 C(8 $_{\beta CD}$); 61.96 C(8 $_{\beta CD}$); 61.91 C(8 $_{\beta CD}$); 61.82 C(8 $_{\beta CD}$); 61.74 C(8 $_{\beta CD}$); 59.46; 59.38; 59.34; 59.19; 59.08; 58.91; 58.79; 26.89 C(2, 3). MS (ESI(+)) : 1466 [M+2Na]²⁺; 1481 [M+2K]²⁺; 2908 [M+Na]⁺.

VI.2.5.2 1,4-Bis-[2-O-(2,3,6-O-perméthyl- β -cyclodextrinyl)]-butane (**41**)

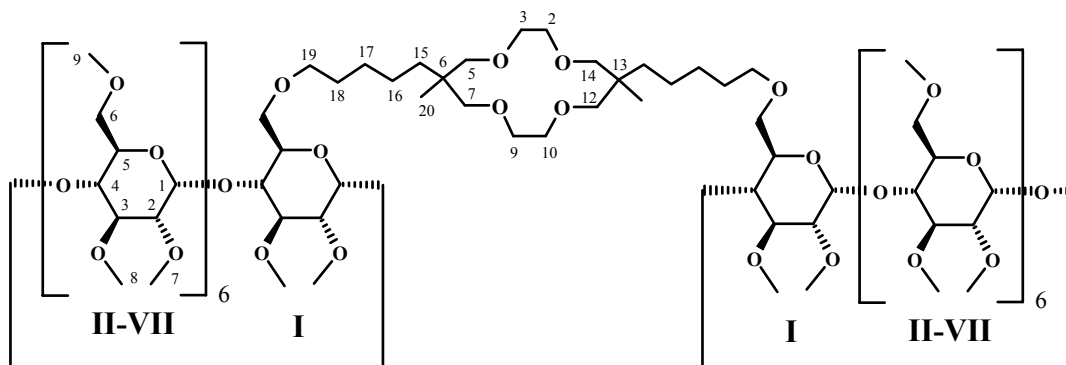


A une solution de 0.10 g (0.00007 mole) de **36** et 0.06 g (0.00150 mole) de NaOH dans 4 ml de DMSO anhydre préalablement chauffée à 60°C pendant une heure, est ajoutée goutte à goutte lentement et sans refroidir, une solution de 0.0084 g (0.000034 mole) de 1,4-Diméthanesulfonate de butyle dans 1.5 ml de DMSO anhydre. Après agitation pendant 2 heures à cette température, on verse le mélange réactionnel refroidi sur 60 ml de solution saturée de NaCl et extrait avec 3x30 ml d'éther. Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec 1x10 ml de solution saturée de NaCl, séchées sur Drierite[®] puis concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie "flash" sur silice avec le mélange Acétone / Hexane (3/2 v/v) comme éluant.

Rendement : 0.030 g (29 %) de **41** sous la forme d'un solide blanc.

C₁₂₈H₂₂₆O₇₀ (2885.15). Solide blanc. R_f (Acétone-Hexane (3/2 v/v), Acide sulfurique) 0.14. 1H -NMR (400 MHz, CDCl₃): 5.13-5.18 (*m*, 12H, H-C(1 $^{II-VII}_{\beta CD}$)); 5.07 (*d*, 2H, J = 3.5, H-C(1 $^I_{\beta CD}$)); 3.97 (*dd*, 2H, J = 3.6, 10.5, H_a-C(6 $_{\beta CD}$)); 3.35-3.91 (*m*, 192H, H-C(3 $^{I-VII}_{\beta CD}$, 4 $^{I-VII}_{\beta CD}$, 5 $^{I-VII}_{\beta CD}$) H₂-C(1, 4, 6 $_{\beta CD}$) H₃-C(7 $^{II-VII}_{\beta CD}$, 8 $^{I-VII}_{\beta CD}$, 9 $^{I-VII}_{\beta CD}$)); 3.27 (*dd*, 2H, J = 3.4, 9.5 H-C(2 $^I_{\beta CD}$)); 3.17-3.22 (*m*, 12H, H-C(2 $^{II-VII}_{\beta CD}$)); 1.63-1.85 (*m*, 4H, H₂-C(2, 3)). ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl₃) (*inter alia*) : 99.44 C(1 $_{\beta CD}$); 99.35 C(1 $_{\beta CD}$); 82.53; 82.39; 82.24; 82.16; 82.01; 81.50 C(2 $^I_{\beta CD}$); 80.91; 80.53; 80.44; 80.29; 71.92 C(5 $_{\beta CD}$); 71.72 C(5 $_{\beta CD}$); 71.60 C(5 $_{\beta CD}$); 71.39; 71.29; 71.21; 71.00 C(5 $_{\beta CD}$); 62.17 C(8 $_{\beta CD}$); 61.98 C(8 $_{\beta CD}$); 61.87 C(8 $_{\beta CD}$); 61.81 C(8 $_{\beta CD}$); 61.78 C(8 $_{\beta CD}$); 59.39; 59.16; 59.09; 59.04; 58.98; 58.88; 58.80. MS (ESI(+)) : 1466 [M+2Na]²⁺; 1474 [M+Na+K]²⁺; 1482 [M+2K]²⁺; 2908 [M+Na]⁺; 2924 [M+K]⁺.

VI.2.5.3 6,13-Bis-{5-[6-O-(2,3,6-O-perméthyl- β -cyclodextrinyl)]-pentyl}-6,13-diméthyl-1,4,8,11-tétraoxa-cyclotétradécane (**42**)

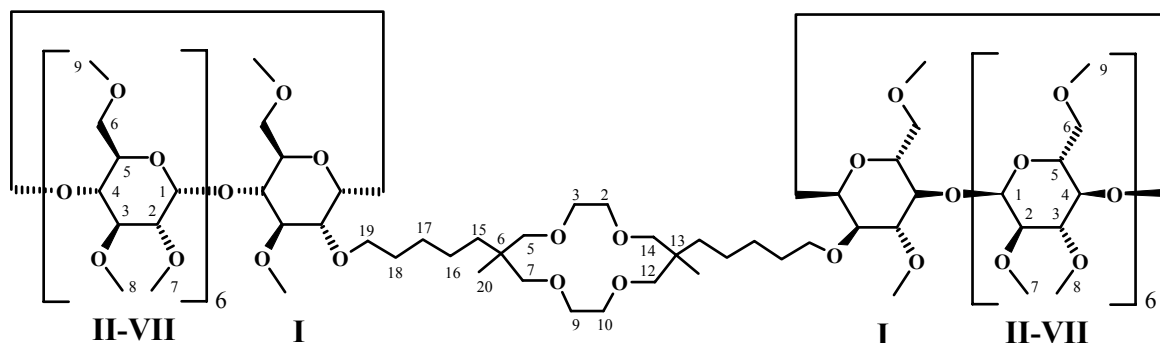


A une solution de 0.91 g (0.00064 mole) de **35** et 0.25 g (0.00625 mole) de NaOH dans 10 ml de DMSO anhydre préalablement chauffée à 60°C pendant trois heures, est ajoutée goutte à goutte lentement et sans refroidir, une solution de 0.18 g (0.00032 mole) de **26** dans 4 ml de DMSO anhydre. Après agitation pendant 3 heures à cette température, on verse le mélange réactionnel refroidi sur 100 ml de solution mi-saturée de NaCl et extrait avec 4x50 ml d'éther. Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec 1x30 ml de solution saturée de NaCl, séchées sur Drierite® puis concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié sur colonne de silice avec le mélange Hexane / Acétone (5/4 v/v) comme éluant puis par chromatographie rotative avec le mélange Acétone / Hexane (5/4 v/v) comme éluant. Rendement : 0.23 g (22 %) de **42** sous la forme d'un solide blanc.

2 isomères

$C_{146}H_{260}O_{74}$ (3199.62). Solide blanc. R_f (Acétone-Hexane (3/2 v/v), Acide sulfurique) 0.22. 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 5.09-5.16 (*m*, 28H, H-C(1^{I-VII} $_{\beta CD}$)); 3.32-3.92 (*m*, 404H, H-C(3^{I-VII} $_{\beta CD}$, 4^{I-VII} $_{\beta CD}$, 5^{I-VII} $_{\beta CD}$), H₂-C(2, 3, 9, 10, 19, 6^{I-VII} $_{\beta CD}$) H₃-C(7^{I-VII} $_{\beta CD}$, 8^{I-VII} $_{\beta CD}$, 9^{II-VII} $_{\beta CD}$); 3.21-3.27 (*m*, 16H, H₂-C(5, 7, 12, 14)); 3.18 (*m*, 28H, H-C(2^{I-VII} $_{\beta CD}$)); 1.55-1.68 (*m*, 8H, H₂-C(18)); 1.15-1.32 (*m*, 24H, H₂-C(15, 16, 17)); 0.80 (*s*, 12H, H₃-C(20)). ^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$) (*inter alia*) : 99.44 C($1_{\beta CD}$); 99.35 C($1_{\beta CD}$); 99.03 C($1_{\beta CD}$); 82.57; 82.52; 82.49; 82.43; 82.25; 82.17; 80.93; 80.89; 80.79; 80.66; 80.59; 80.45, 80.40; 74.69 C(5, 7, 12, 14); 71.99; 71.88; 71.77; 71.33 C($5_{\beta CD}$); 71.29 C($5_{\beta CD}$); 70.69; 70.66; 69.82; 61.99 C($8_{\beta CD}$); 61.93 C($8_{\beta CD}$); 61.89 C($8_{\beta CD}$); 61.83 C($8_{\beta CD}$); 61.80 C($8_{\beta CD}$); 59.43; 59.37; 59.05; 59.02; 58.90; 58.84; 38.58 C(6, 13); 35.39 C(15); 35.27 C(15); 30.23 C(18); 27.60 C(17); 27.56 C(17); 23.35 C(16); 19.60 C(20). MS (MALDI-TOF (Acide 2,5-dihydroxybenzoïque)) : 3223 [M+Na]⁺; 3339 [M+K]⁺.

VI.2.5.4 6,13-Bis-{5-[2-O-(2,3,6-O-perméthyl- β -cyclodextrinyl)]-pentyl}-6,13-diméthyl-1,4,8,11-tétraoxa-cyclotétradécane (**43**)



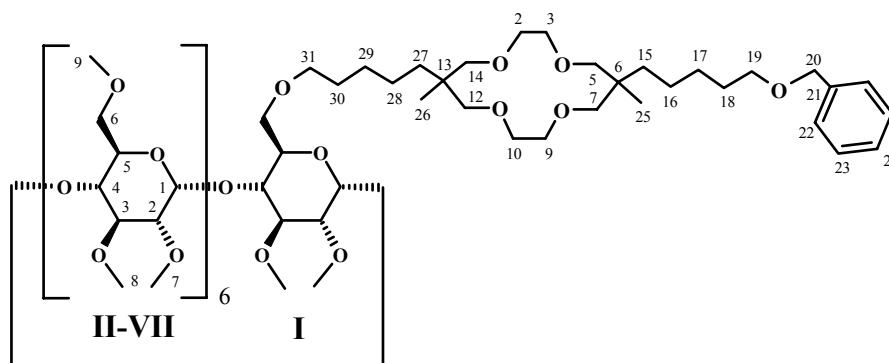
A une solution de 0.31 g (0.00022 mole) de **36** et 0.09 g (0.00225 mole) de NaOH dans 2 ml de DMSO anhydre préalablement chauffée à 55°C pendant une heure, est ajoutée goutte à goutte lentement et sans refroidir, une solution de 0.06 g (0.00011 mole) de **26** dans 1.5 ml de DMSO anhydre. Après agitation pendant 1 heure à cette température, on verse le mélange réactionnel refroidi sur 150 ml de solution mi-saturée de NaCl et extrait avec 4x50 ml d'éther. Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec 1x50 ml de solution saturée de NaCl, séchées sur Drierite[®] puis concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié sur colonne de silice avec le mélange Hexane / Acétone (1/1 v/v) comme éluant puis par chromatographie rotative avec le même éluant.

Rendement : 0.10 g (28 %) de **43** sous la forme d'un solide blanc.

2 isomères

C₁₄₆**H**₂₆₀**O**₇₄ (3199.62). Solide blanc. R_f (Acétone-Hexane (3/2 v/v), Acide sulfurique) 0.21. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 5.15-5.17 (*m*, 16H, H-C(1_{βCD})); 5.13 (*d*, *J* = 3.6, 8H, H-C(1_{βCD})); 5.06 (*d*, 4H, *J* = 3.4 H-C(1_{βCD})); 3.94 (*dd*, 4H, *J* = 3.6, 10.6, H-C(6_{βCD})); 3.30-3.90 (*m*, 400H, H-C(3^{I-VII}_{βCD}, 4^{I-VII}_{βCD}, 5^{I-VII}_{βCD}) H₂-C(2, 3, 9, 10, 19, 6_{βCD}) H₃-C(7^{II-VII}_{βCD}, 8^{I-VII}_{βCD}, 9^{I-VII}_{βCD})); 3.17-3.30 (*m*, 44H, H-C(2^{I-VII}_{βCD}) H₂-C(5, 7, 12, 14)); 1.58-1.67 (*m*, 8H, H₂-C(18)); 1.15-1.39 (*m*, 24H, H₂-C(15, 16, 17)); 0.83 (*s*, 12H, H₃-C(20)). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) (*inter alia*) : 99.39 C(1_{βCD}) ; 99.31 C(1_{βCD}) ; 82.51; 82.41; 82.23; 82.15; 82.11; 82.07 ; 81.97; 81.34 C(2^I_{βCD}) ; 80.87 ; 80.84; 80.66; 80.56, 80.48 ; 80.37 ; 80.30 ; 74.69 C(5, 7, 12, 14); 71.99; 71.88; 71.80; 71.72; 71.64; 71.48 C(5_{βCD}); 71.37 C(5_{βCD}) ; 71.28 C(5_{βCD}); 71.21 C(5_{βCD}) ; 70.66 ; 70.60 ; 62.09 C(8_{βCD}); 61.95 C(8_{βCD}) ; 61.94 C(8_{βCD}) ; 61.83 C(8_{βCD}); 61.79 C(8_{βCD}); 59.37; 59.07; 59.04 ; 58.97; 58.84; 58.80; 38.58 C(6, 13) ; 35.36 C(15); 35.26 C(15) ; 30.52 C(18) ; 27.26 C(17); 23.28 C(16); 19.60 C(20). MS (MALDI-TOF (Acide 2,5-dihydroxybenzoïque)) : 3223 [M+Na]⁺ ; 3339 [M+K]⁺.

VI.2.5.5 6-(5-Benzyloxy-pentyl)-6,13-diméthyl-13-{5-[6-O-(2,3,6-O-perméthyl- β -cyclodextrinyl)]-pentyl} -1,4,8,11-tétraoxa-cyclotétradécane (**44**)

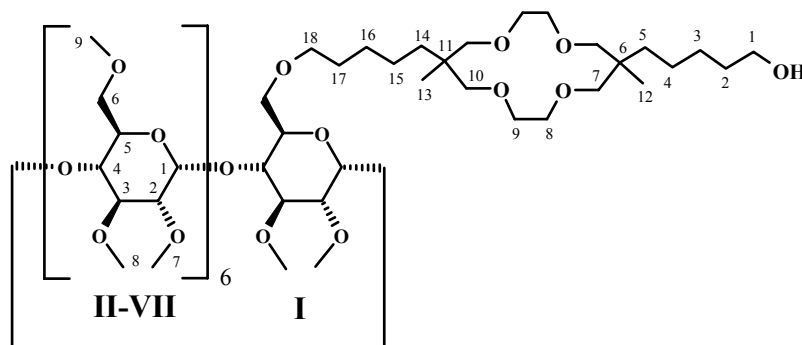


A une solution de 0.10 g (0.00007 mole) de **35** et 0.06 g (0.00150 mole) de NaOH dans 4 ml de DMSO anhydre préalablement chauffée à 60°C pendant une heure, est ajoutée goutte à goutte lentement et sans refroidir, une solution de 0.04 g (0.00007 mole) de **27** dans 3 ml de DMSO anhydre. Après agitation pendant 4 heures à cette température, on verse le mélange réactionnel refroidi sur 50 ml de solution mi-saturée de NaCl et extrait avec 4x20 ml d'éther. Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec 1x15 ml de solution saturée de NaCl, séchées sur Drierite® puis concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié sur colonne de silice avec le mélange Hexane / Acétone (3/2 v/v) comme éluant. Rendement : 0.067 g (48 %) de **44** sous la forme d'un solide blanc.

2 isomères

C₉₁H₁₅₈O₄₀ (1892.23). Solide blanc. R_f (Hexane-Acétone (3/2 v/v), Acide sulfurique) 0.19. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 7.26-7.39 (*m*, 10H, H-C(arom.)); 5.12-5.19 (*m*, 14H, H-C($1^{\text{I-VII}}_{\beta\text{CD}}$)); 4.52 (*s*, 4H, H₂-C(20)); 3.18-3.93 (*m*, 226H, H-C($3^{\text{I-VII}}_{\beta\text{CD}}$, $4^{\text{I-VII}}_{\beta\text{CD}}$, $5^{\text{I-VII}}_{\beta\text{CD}}$) H₂-C(2, 3, 5, 7, 9, 10, 12, 14, 31, $6^{\text{I-VII}}_{\beta\text{CD}}$) H₃-C($7^{\text{I-VII}}_{\beta\text{CD}}$, $8^{\text{I-VII}}_{\beta\text{CD}}$, $9^{\text{I-VII}}_{\beta\text{CD}}$)); 3.48 (*t*, 4H, $J = 6.7$, H₂-C(19)); 3.18-3.23 (*m*, 14H, H-C($2^{\text{I-VII}}_{\beta\text{CD}}$)); 1.60-1.69 (*m*, 8H, H₂-C(18, 30)); 1.21-1.40 (*m*, 24H, H₂-C(15, 16, 17, 27, 28, 29)); 0.83 (*s*, 6H); 0.82 (*s*, 6H). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) (*inter alia*) : 139.10 C(21); 128.74 C(23); 128.01 C(22); 127.87 C(24); 99.44 C($1_{\beta\text{CD}}$); 99.35 C($1_{\beta\text{CD}}$); 99.04 C($1_{\beta\text{CD}}$); 82.54; 82.51; 82.47; 82.42; 82.23; 82.14; 80.93; 80.87; 80.79; 80.66; 80.58, 80.46; 74.72 C(5, 7, 12, 14); 73.26 C(20); 72.00; 71.86; 71.78; 71.62 C($5_{\beta\text{CD}}$); 71.32 C($5_{\beta\text{CD}}$); 71.28 C($5_{\beta\text{CD}}$); 70.87; 70.70; 69.82; 62.00 C($8_{\beta\text{CD}}$); 61.95 C($8_{\beta\text{CD}}$); 61.92 C($8_{\beta\text{CD}}$); 61.83 C($8_{\beta\text{CD}}$); 61.81 C($8_{\beta\text{CD}}$); 59.44; 59.39; 59.05; 59.03; 58.92; 58.85; 38.58 C(6, 13); 35.28; 35.23; 30.22; 30.18; 27.58; 27.48; 23.33; 23.21; 19.60 C(25, 26). MS (ESI (+)): 1915 [M+Na]⁺; 1931 [M+K]⁺.

VI.2.5.6 5-(6,13-diméthyl-13-{5-[6-O-(2,3,6-O-perméthyl- β -cyclodextrinyl)]-pentyl}-tétraoxa-cyclotétradéc-6-yl)-pentan-1-ol (**45**)



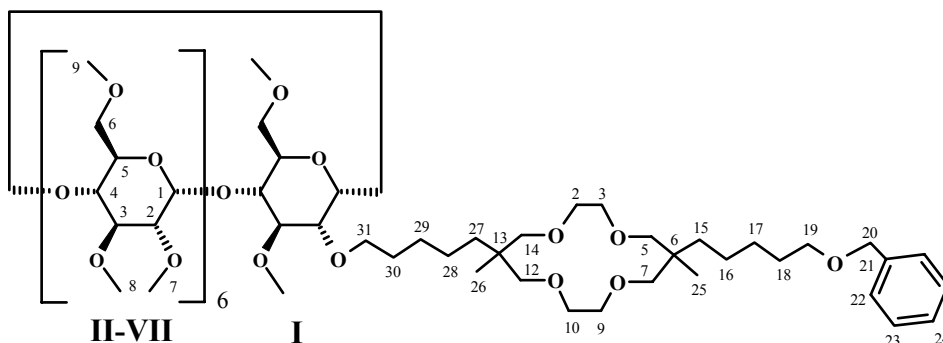
Une suspension de 0.043 g (0.000023 mole) de **44** et 0.01 g (0.000006 mole) de Pd sur charbon actif (10 % Pd) dans 40 ml de mélange EtOH/AcOEt (1/1 v/v) est agitée sous atmosphère d'hydrogène à 3 bars de pression pendant une nuit à température ambiante. On filtre sur colonne de silice avec l'acétone comme éluant. Après concentration sous pression réduite, le résidu issu du filtrat est purifié sur colonne de silice avec le mélange Acétone/Hexane (3/2 v/v) comme éluant.

Rendement : 0.035 g (88 %) de **45** sous la forme d'un solide blanc.

2 isomères

C₉₁H₁₅₈O₄₀ (1802.10). Solide blanc. R_f (Hexane-Acétone (1/1 v/v), Acide sulfurique) 0.21. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 5.10-5.17 (*m*, 14H, H-C(1^{I-VII} $_{\beta\text{CD}}$)); 3.33-3.92 (*m*, 190H, H-C(3^{I-VII} $_{\beta\text{CD}}$, 4^{I-VII} $_{\beta\text{CD}}$, 5^{I-VII} $_{\beta\text{CD}}$ H₂-C(1, 8, 9, 18, 6^{I-VII} $_{\beta\text{CD}}$) H₃-C(7^{I-VII} $_{\beta\text{CD}}$, 8^{I-VII} $_{\beta\text{CD}}$, 9^{II-VII} $_{\beta\text{CD}}$)); 3.22-3.30 (*m*, 16H, H₂-C(7, 10)); 3.16-3.21 (*m*, 14H, H-C(2^{I-VII} $_{\beta\text{CD}}$)); 1.53-1.62 (*m*, 8H, H₂-C(2, 17)); 1.15-1.36 (*m*, 24H, H₂-C(3, 4, 5, 14, 15, 16)); 0.82 (*s*, 6H); 0.81 (*s*, 6H). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) (*inter alia*) : 99.42 C($1_{\beta\text{CD}}$) ; 99.33 C($1_{\beta\text{CD}}$) ; 99.02 C($1_{\beta\text{CD}}$) ; 82.51; 82.48; 82.44; 82.39; 82.25; 82.21 ; 82.13 ; 80.91; 80.85 ; 80.76; 80.64; 80.55, 80.43 ; 74.72 C(7, 10); 71.98; 71.84; 71.75; 71.59 C($5_{\beta\text{CD}}$); 71.33 C($5_{\beta\text{CD}}$); 71.30 C($5_{\beta\text{CD}}$) ; 71.26 C($5_{\beta\text{CD}}$) ; 70.73; 70.71 ; 69.80 ; 63.36; 63.33; 62.00 C($8_{\beta\text{CD}}$) ; 61.93 C($8_{\beta\text{CD}}$); 61.90 C($8_{\beta\text{CD}}$) ; 61.84 C($8_{\beta\text{CD}}$); 61.82 C($8_{\beta\text{CD}}$) ; 61.79 C($8_{\beta\text{CD}}$) ; 59.43; 59.37; 59.03; 59.01; 58.90; 58.84; 38.57 C(6,11) ; 35.34; 35.26; 35.23 ; 33.14 C(2) ; 30.20 C(17); 27.58; 27.00 ; 23.31; 23.12 ; 19.59 C(12, 13). MS (ESI (+)) : 1825 [M+Na]⁺.

VI.2.5.7 6-(5-Benzyloxy-pentyl)-6,13-diméthyl-13-{5-[2-O-(2,3,6-O-perméthyl- β -cyclodextrinyl)]-pentyl}-1,4,8,11-tétraoxa-cyclotétradécane (**46**)



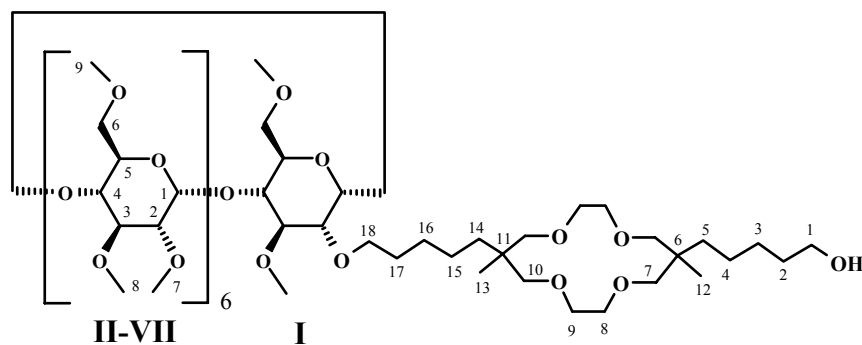
A une solution de 0.13 g (0.00009 mole) de **35** et 0.06 g (0.00150 mole) de NaOH dans 4 ml de DMSO anhydre préalablement chauffée à 60°C pendant une heure, est ajoutée goutte à goutte lentement et sans refroidir, une solution de 0.05 g (0.00009 mole) de **27** dans 3 ml de DMSO anhydre. Après agitation pendant 2 heures à cette température, on verse le mélange réactionnel refroidi sur 100 ml de solution mi-saturée de NaCl et extrait avec 5x50 ml d'éther. Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec 1x10 ml de solution saturée de NaCl, séchées sur Drierite[®] puis concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié sur colonne de silice avec le mélange Hexane / Acétone (3/2 v/v) comme éluant.

Rendement : 0.085 g (50 %) de **46** sous la forme d'un solide blanc.

2 isomères

C₉₁H₁₅₈O₄₀ (1892.23). Solide blanc. R_f (Hexane-Acétone (3/2 v/v), Acide sulfurique) 0.24. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.27-7.36 (*m*, 10H, H-C(arom.)); 5.16-5.18 (*m*, 8H, H-C(1 β CD)); 5.13 (*d*, 4H, *J* = 3.6, H-C(1 β CD)); 5.07 (*d*, 2H, *J* = 3.4, H-C(1 β CD)); 4.51 (*s*, 4H, H-C(20)); 3.95 (*dd*, 2H, *J* = 3.6, 10.5, H_a-C(6 β CD)); 3.18-3.90 (*m*, 208H, H-C(3 $^{I-VII}$ β CD, 4 $^{I-VII}$ β CD, 5 $^{I-VII}$ β CD) H₂-C(2, 3, 9, 10, 31, 6 β CD) H₃-C(7 $^{II-VII}$ β CD, 8 $^{I-VII}$ β CD, 9 $^{I-VII}$ β CD)); 3.47 (*t*, 4H, *J* = 6.6, H₂-C(19)); 3.24-3.31 (*m*, 16H, H₂-C(5, 7, 12, 14)); 3.18-3.31 (*m*, 14H, H-C(2 $^{I-VII}$ β CD)); 1.58-1.67 (*m*, 8H, H₂-C(18, 30)); 1.18-1.39 (*m*, 24H, H₂-C(15, 16, 17, 27, 28, 29)); 0.83 (*s*, 6H); 0.82 (*s*, 6H). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) (*inter alia*) : 139.10 C(21); 128.74 C(23); 128.01 C(22); 127.86 C(24); 99.40 C(1 β CD); 99.34 C(1 β CD); 82.51; 82.42; 82.24; 82.16; 82.08; 81.98; 81.35 C(2 I β CD); 80.86; 80.85; 80.66; 80.57, 80.49; 80.39; 80.30; 74.73 C(5, 7, 12, 14); 73.24 C(20); 71.99; 71.90; 71.81; 71.73; 71.64; 71.49 C(5 β CD); 71.37 C(5 β CD); 71.29 C(5 β CD); 71.22 C(5 β CD); 70.87 C(19); 70.69; 62.10 C(8 β CD); 61.96 C(8 β CD); 61.84 C(8 β CD); 61.80 C(8 β CD); 59.37; 59.05; 58.97; 58.86; 58.81; 38.59 C(6, 13); 35.29; 35.27; 30.53; 30.16; 30.11; 27.48; 27.30; 27.27; 23.29; 23.21; 19.60 C(25, 26). MS (ESI (+)): 1915 [M+Na]⁺; 1931 [M+K]⁺.

VI.2.5.8 5-(6,13-diméthyl-13-{5-[2-O-(2,3,6-O-perméthyl- β -cyclodextrinyl)]-pentyl}-tétraoxa-cyclotétradéc-6-yl)-pentan-1-ol (**46b**)



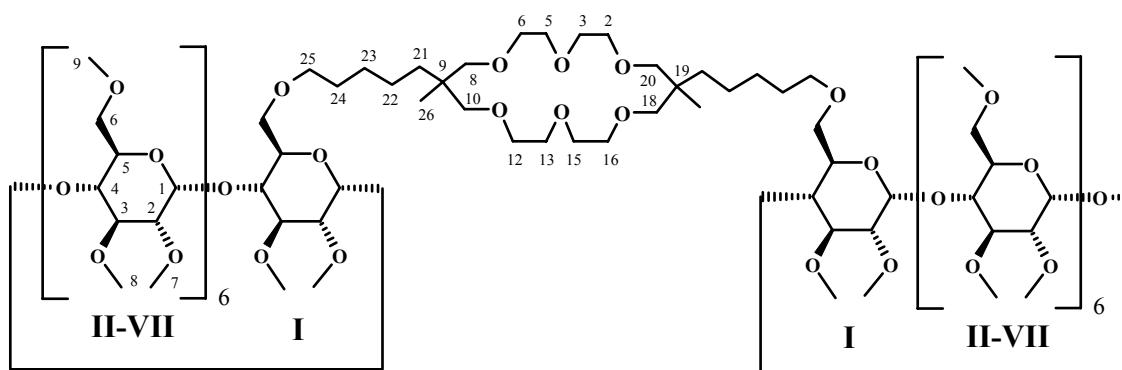
Une suspension de 0.012 g (0.000006 mole) de **46** et 0.01 g (0.000006 mole) de Pd sur charbon actif (10 % Pd) dans 20 ml de mélange EtOH/AcOEt (1/1 v/v) est agitée sous atmosphère d'hydrogène à 3 bars de pression pendant une nuit à température ambiante. On filtre sur colonne de silice avec l'acétone comme éluant. Après concentration sous pression réduite, le résidu issu du filtrat est purifié sur colonne de silice avec le mélange Acétone/Hexane (2/1 v/v) comme éluant.

Rendement : 0.010 g (90 %) de **45** sous la forme d'un solide blanc.

2 isomères

C₉₁H₁₅₈O₄₀ (1802.10). Solide blanc. R_f (Hexane-Acétone (1/2 v/v), Acide sulfurique) 0.34. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 5.13-5.18 (*m*, 12H, H-C(1 $_{\beta\text{CD}}$)); 5.07 (*d*, 2H, $J = 3.4$, H-C(1 $^{\text{I}}_{\beta\text{CD}}$)); 3.95 (*dd*, 2H, $J = 3.4, 10.4$, H_a-C(6 $_{\beta\text{CD}}$)); 3.39-3.92 (*m*, 210H, H-C(3 $^{\text{I-VII}}_{\beta\text{CD}}$, 4 $^{\text{I-VII}}_{\beta\text{CD}}$, 5 $^{\text{I-VII}}_{\beta\text{CD}}$); H₂-C(1, 8, 9, 18, 6 $_{\beta\text{CD}}$) H₃-C(7 $^{\text{II-VII}}_{\beta\text{CD}}$, 8 $^{\text{I-VII}}_{\beta\text{CD}}$, 9 $^{\text{I-VII}}_{\beta\text{CD}}$)); 3.19-3.33 (*m*, 22H, H₂-C(7, 10) H-C(2 $^{\text{I-VII}}_{\beta\text{CD}}$)); 1.58-1.64 (*m*, 8H, H₂-C(2, 17)); 1.18-1.39 (*m*, 24H, H₂-C(3, 4, 5, 14, 15, 16)); 0.84 (*s*, 6H); 0.83 (*s*, 6H). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) (*inter alia*) : 99.41 C(1 $_{\beta\text{CD}}$); 99.35 C(1 $_{\beta\text{CD}}$); 82.52; 82.43; 82.26; 82.16; 82.00; 81.35 C(2 $^{\text{I}}_{\beta\text{CD}}$); 80.89; 80.68; 80.60, 80.51; 80.42; 74.78 C(7, 10); 71.90; 71.75; 71.49 C(5 $_{\beta\text{CD}}$); 71.30 C(5 $_{\beta\text{CD}}$); 71.22 C(5 $_{\beta\text{CD}}$); 70.76 C(18); 63.41 C(1); 62.09 C(8 $_{\beta\text{CD}}$); 61.85 C(8 $_{\beta\text{CD}}$); 61.80 C(8 $_{\beta\text{CD}}$); 59.37; 59.07; 58.96; 58.86; 58.81; 35.36 C(5, 14); 35.24 C(6, 11); 33.17 C(2); 30.53 C(17); 30.11; C(3) 27.02 C(3, 16); 23.30 C(15); 23.13 C(4); 19.60 C(12, 13). MS (ESI (+)) : 1825 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

VI.2.5.9 9,19-Bis-{5-[6-O-(2,3,6-O-perméthyl- β -cyclodextrinyl)]-pentyl}-9,19-diméthyl-1,4,7,11,14,17-hexaoxa-cycloicosane (47)

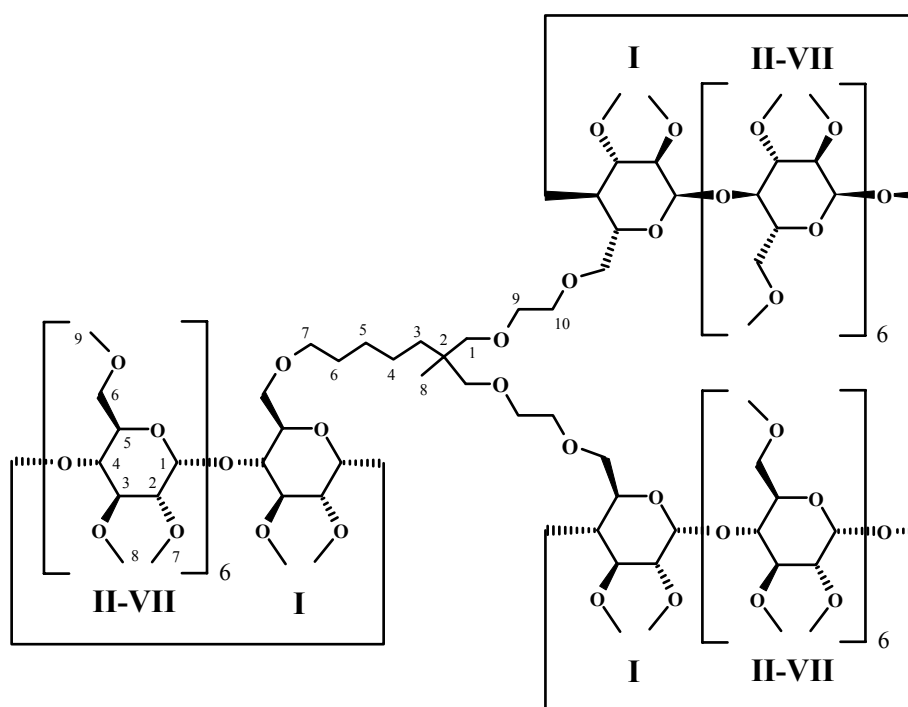


A une solution de 0.22 g (0.00016 mole) de **35** et 0.12 g (0.00300 mole) de NaOH dans 2 ml de DMSO anhydre préalablement chauffée à 60°C pendant une heure, est ajoutée goutte à goutte lentement et sans refroidir, une solution de 0.050 g (0.00008 mole) de **30** dans 1.5 ml de DMSO anhydre. Après agitation pendant 3 heures à cette température, on verse le mélange réactionnel refroidi sur 50 ml de solution mi-saturée de NaCl et extrait avec 4x50 ml d'éther. Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec 1x20 ml de solution saturée de NaCl, séchées sur Drierite[®] puis concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié sur colonne de silice avec le mélange Acétone / Hexane (11/10 v/v) comme éluant puis par chromatographie rotative avec le mélange Acétone / Hexane (15/10 v/v) comme éluant. Rendement : 0.058 g (23 %) de **47** sous la forme d'un solide blanc.

2 isomères

C₁₅₀H₂₆₈O₇₆ (3287.72). Solide blanc. R_f (Acétone-Hexane (3/2 v/v), Acide sulfurique) 0.22. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 5.11-5.17 (*m*, 28H, H-C(1^{I-VII}_{BCD})); 3.33-3.94 (*m*, 420H, H-C(3^{I-VII}_{BCD}, 4^{I-VII}_{BCD}, 5^{I-VII}_{BCD}) H₂-C(2, 3, 5, 6, 12, 13, 15, 16, 25, 6^{I-VII}_{BCD}) H₃-C(7^{I-VII}_{BCD}, 8^{I-VII}_{BCD}, 9^{I-VII}_{BCD}); 3.17-3.27 (*m*, 44H, H-C(2^{I-VII}_{BCD}) H₂-C(8, 10, 18, 20)); 1.55-1.70 (*m*, 8H, H₂-C(24)); 1.21-1.38 (*m*, 24H, H₂-C(21, 22, 23)); 0.82 (*s*, 12H, H₃-C(26)). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) (*inter alia*) : 99.43 C(1_{BCD}) ; 99.34 C(1_{BCD}) ; 99.01 C(1_{BCD}) ; 82.54; 82.49; 82.46 ; 82.40; 82.22; 82.14; 80.87; 80.78 ; 80.64; 80.57; 80.43, 80.36; 75.41 ; 75.36 ; 71.99; 71.85; 71.77; 71.61 C(5_{BCD}) ; 71.39; 71.31 C(5_{BCD}); 71.26 C(5_{BCD}); 69.78 ; 62.02 C(8_{BCD}); 61.95 C(8_{BCD}) ; 61.91 C(8_{BCD}); 61.84 C(8_{BCD}); 61.81 C(8_{BCD}); 59.45; 59.39; 59.07; 59.04; 58.92; 58.84; 39.04 C(9, 18); 35.31 C(21); 30.22 C(24); 27.58 C(23); 23.46 C(22); 19.61 C(26). MS (ESI(+)) : 1667 [M+2Na]²⁺ ; 1675 [M+Na+K]²⁺ ; 1683 [M+2K]²⁺ ; 3311 [M+Na]⁺.

VI.2.5.10 2-Méthyl-7-[6-O-(2,3,6-O-perméthyl- β -cyclodextrinyl)]-1-(2-[6-O-(2,3,6-O-perméthyl- β -cyclodextrinyl)]-éthoxy)-2-(2-[6-O-(2,3,6-O-perméthyl- β -cyclodextrinyl)]-éthoxyméthyl)-heptane (**48**)



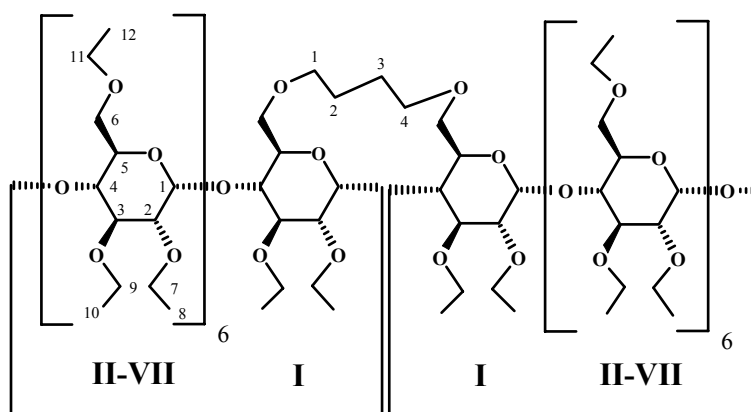
A une solution de 1.00 g (0.00071 mole) de **35** et 0.29 g (0.00725 mole) de NaOH dans 10 ml de DMSO anhydre préalablement chauffée à 60°C pendant deux heures, est ajoutée goutte à goutte lentement et sans refroidir, une solution de 0.12 g (0.00024 mole) de **23** dans 1 ml de DMSO anhydre. Après agitation pendant 2 heures à cette température, on procède à une nouvelle adjonction d'une solution de 0.12 g (0.00024 mole) de **23** dans 1 ml de DMSO anhydre. Trois heures plus tard, on verse le mélange réactionnel refroidi sur 150 ml de solution mi-saturée de NaCl et extrait avec 3x50 ml d'éther. Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec 1x50 ml de solution saturée de NaCl, séchées sur Drierite[®] puis concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié sur colonne de silice avec le mélange Hexane / Acétone (2/1 v/v) comme éluant puis par chromatographie rotative avec le mélange EtOH / Hexane (2/1 v/v) comme éluant.

Rendement : 0.080 g (8 %) de **48** sous la forme d'un solide blanc.

C₁₉₉H₃₅₂O₁₀₇ (4456.91). Solide blanc. R_f (EtOH-Hexane (2/1 v/v), Acide sulfurique) 0.22. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 5.06-5.16 (*m*, 21H, H-C(1^{I-VII}_{βCD})); 3.25-4.03 (*m*, 299H, H-C(3^{I-VII}_{βCD}, 4^{I-VII}_{βCD}, 5^{I-VII}_{βCD}); H₂-C(7, 9, 10, 6^{I-VII}_{βCD}); H₃-C(7^{I-VII}_{βCD}, 8^{I-VII}_{βCD}, 9^{II-VII}_{βCD}); 3.10-3.19 (*m*, 25H, H-C(2^{I-VII}_{βCD}); H₂-C(1)); 1.48-1.62 (*m*, 2H, H₂-C(6)); 1.10-1.32 (*m*, 12H, H₂-C(3, 4, 5)); 0.78 (*s*, 3H, H₃-C(8)). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) (*inter alia*) : 99.38 C(1_{βCD}) ; 99.33 C(1_{βCD}) ; 99.28 C(1_{βCD}) ; 98.92 C(1_{βCD}) ; 98.85 C(1_{βCD}) ; 82.56; 82.46; 82.36; 82.33; 82.24; 82.18 ; 82.11 ; 82.09 ; 80.92 ; 80.80 ; 80.74 ; 80.59 ; 80.31 ; 80.11 ; 80.06 ; 76.27

C(1); 71.99; 71.92; 71.83; 71.74; 71.69; 71.35 C(5_{βCD}); 71.28 C(5_{βCD}); 71.17 C(5_{βCD}); 70.73; 70.70; 70.02; 69.59; 62.04 C(8_{βCD}); 61.95 C(8_{βCD}); 61.89 C(8_{βCD}); 61.81 C(8_{βCD}); 61.71 C(8_{βCD}); 59.44; 59.35; 59.18; 59.15; 59.06; 58.87; 58.76; 58.73; 58.67; 39.14 C(2); 35.25 C(3); 30.33 C(6); 27.56 C(5); 23.77 C(4); 19.80 C(8). MS (ESI(+)): 2251 [M+2Na]²⁺.

VI.2.5.11 1,4-Bis-[6-O-(2,3,6-O-peréthyl-β-cyclodextrinyl)]-butane (**49**)



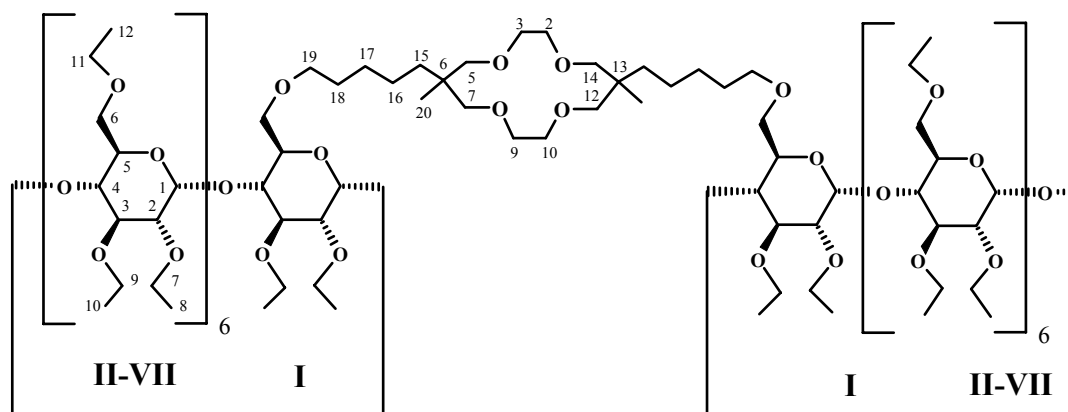
A une solution de 0.15 g (0.00009 mole) de **37** et 0.03 g (0.00075 mole) de NaOH dans 4 ml de DMSO anhydre préalablement chauffée à 60°C pendant une heure, sont ajoutés goutte à goutte, à trois heures d'intervalle, sans refroidir, 2 portions de 0.011 g (0.000045 mole) de 1,4-Diméthanesulfonate de butyle dans respectivement 1 ml de DMSO anhydre. La seconde adjonction terminée, on agite le mélange réactionnel pendant 3 heures à cette température, le verse sur 150 ml de solution mi-saturée de NaCl et extrait avec 3x40 ml d'éther. Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec 1x50 ml de solution saturée de NaCl, séchées sur Drierite[®] puis concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié sur colonne de silice avec le mélange Hexane / Acétone (4/1 v/v) comme éluant puis par chromatographie rotative avec le mélange Acétone / Hexane (4/1 v/v).

Rendement : 0.047 g (31 %) de **49** sous la forme d'un solide blanc.

2 isomères

C₁₆₈H₃₀₆O₇₀ (3446.22). Solide blanc. R_f (Hexane-Acétone (3/1 v/v), Acide sulfurique) 0.32. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 5.26 (*d*, 8H, J = 3.5, H-C(1_{βCD})); 5.23 (*d*, 8H, J = 3.5, H-C(1_{βCD})); 5.18 (*d*, 4H, J = 3.5, H-C(1_{βCD})); 5.13 (*d*, 4H, J = 3.4, H-C(1_{βCD})); 5.06 (*d*, 4H, J = 3.4, H-C(1_{βCD})); 3.32-4.13 (*m*, 308H, H-C(3^{I-VII}_{βCD}, 4^{I-VII}_{βCD}, 5^{I-VII}_{βCD}) H₂-C(1, 4, 6^{I-VII}_{βCD}, 7^{I-VII}_{βCD}, 9^{I-VII}_{βCD}, 11^{II-VII}_{βCD})); 3.22-3.29 (*m*, 28H, H-C(2^{I-VII}_{βCD})); 1.50-1.65 (*m*, 8H, H₂-C(2, 3)); 1.15-1.26 (*m*, 240H, H₃-C(8^{I-VII}_{βCD}, 10^{I-VII}_{βCD}, 12^{II-VII}_{βCD})). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) (*inter alia*) : 98.86 C(1_{βCD}); 98.73 C(1_{βCD}); 98.61 C(1_{βCD}); 80.84; 80.62; 80.53; 80.44; 80.33; 80.18; 80.10; 79.74, 79.26; 78.72; 78.64; 78.31; 78.21; 71.88 C(5_{βCD}); 71.67; 71.50 C(5_{βCD}); 71.45 C(5_{βCD}); 71.33 C(5_{βCD}); 71.29 C(5_{βCD}); 69.84 C(6_{βCD}); 69.74 C(6_{βCD}); 69.62 C(6_{βCD}); 69.44; 69.40; 69.19 C(9_{βCD}); 67.24; 67.15; 67.08; 67.05; 66.97; 66.90; 66.83; 66.72; 26.96 C(2, 3); 16.12; 16.08; 15.63. MS (ESI(+)): 1746 [M+2Na]²⁺; 1754 [M+Na+K]²⁺.

VI.2.5.12 6,13-Bis- $\{5-[6-O-(2,3,6-O\text{-peréthyl-}\beta\text{-cyclodextrinyl})]\text{-pentyl}\}$ -6,13-diméthyl-1,4,8,11-tétraoxa-cyclotétradécane (**50**)



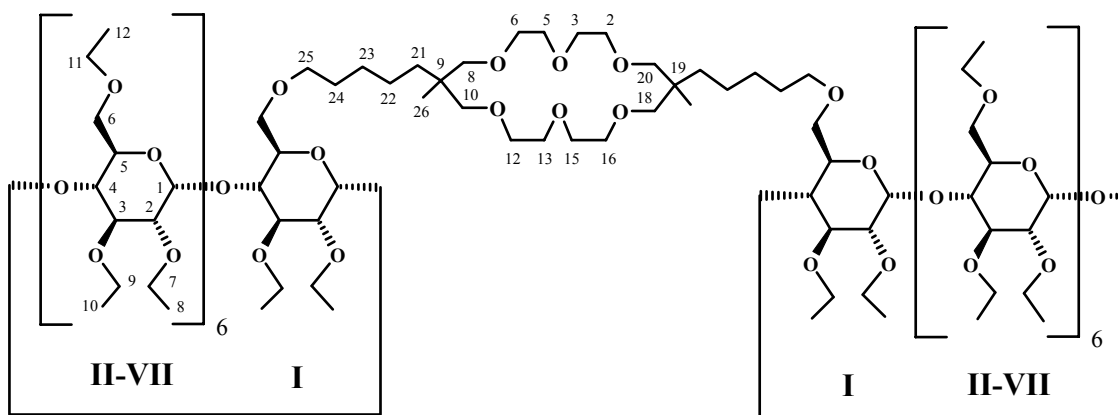
A une solution de 0.53 g (0.00031 mole) de **37** et 0.12 g (0.00300 mole) de NaOH dans 15 ml de DMSO anhydre préalablement chauffée à 60°C pendant une heure, est ajoutée goutte à goutte lentement et sans refroidir, une solution de 0.09 g (0.00016 mole) de **26** dans 2 ml de DMSO anhydre. Après agitation pendant 2 heures à cette température, on verse le mélange réactionnel refroidi sur 50 ml de solution mi-saturée de NaCl et extrait avec 4x30 ml d'éther. Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec 1x10 ml de solution saturée de NaCl, séchées sur Drierite[®] puis concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie "flash" sur silice avec le mélange Hexane / Acétone (7/2 v/v) comme éluant puis par chromatographie rotative avec le mélange Hexane / Acétone (4/1 v/v) comme éluant.

Rendement : 0.17 g (29 %) de **50** sous la forme d'un solide blanc.

2 isomères

C₁₈₆H₃₄₀O₇₄ (3760.69). Solide blanc. R_f (Hexane-Acétone (2/1 v/v), Acide sulfurique) 0.30. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 5.12-5.24 (*m*, 28H, H-C(1_{βCD})); 3.25-4.10 (*m*, 340H, H-C(3^{I-VII}_{βCD}, 4^{I-VII}_{βCD}, 5^{I-VII}_{βCD}) H₂-C(2, 3, 5, 7, 9, 10, 12, 14, 19, 6^{I-VII}_{βCD}, 7^{I-VII}_{βCD}, 9^{I-VII}_{βCD}, 11^{I-VII}_{βCD})); 3.25-3.30 (*m*, 28H, H-C(2^{I-VII}_{βCD})); 1.47-1.63 (*m*, 8H, H₂-C(18)); 1.05-1.39 (*m*, 264H, H₂-C(21, 22, 23) H₃-C(8^{I-VII}_{βCD}, 10^{I-VII}_{βCD}, 12^{II-VII}_{βCD})); 0.81 (*s*, 12H, H₃-C(20)). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) (*inter alia*) : 98.87 C(1_{βCD}) ; 98.80 C(1_{βCD}) ; 98.72 C(1_{βCD}) ; 98.63 C(1_{βCD}) ; 80.78; 80.73; 80.64; 80.60; 80.55; 80.48; 80.39 ; 80.35; 80.20; 79.66, 79.53; 79.13 ; 78.84 ; 78.61 ; 78.54 ; 74.67 C(5, 7, 12, 14); 71.96; 71.76 C(5_{βCD}); 71.50 C(5_{βCD}) ; 71.45 C(5_{βCD}); 71.40 C(5_{βCD}); 71.32 C(5_{βCD}); 70.65; 69.80 ; 69.71; 69.52 ; 69.38; 69.36 ; 69.24; 67.12; 67.06; 67.02; 66.98; 66.93; 66.89; 66.85 ; 66.78 ; 38.56 C(6, 13); 35.40 C(15); 35.29 C(15); 30.28 C(18); 27.70 C(23); 27.64 C(23); 23.38 C(16) ; 19.58 C(20) ; 16.13; 16.08; 15.62. MS (ESI(+)) : 1903 [M+2Na]²⁺ ; 1911 [M+Na+K]²⁺.

VI.2.5.13 9,19-Bis-{5-[6-O-(2,3,6-O-peréthyl- β -cyclodextrinyl)]-pentyl}-9,19-diméthyl-1,4,7,11,14,17-hexaoxa-cycloicosane (**51**)



A une solution de 0.20 g (0.00014 mole) de **37** et 0.05 g (0.00013 mole) de NaOH dans 8 ml de DMSO anhydre préalablement chauffée à 65°C pendant une heure et demie, est ajoutée goutte à goutte lentement et sans refroidir, une solution de 0.0036 g (0.00006 mole) de **30** dans 1.5 ml de DMSO anhydre. Après agitation pendant 3 heures à cette température, on verse le mélange réactionnel refroidi sur 150 ml de solution mi-saturée de NaCl et extrait avec 3x50 ml d'éther. Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec 1x30 ml de solution saturée de NaCl, séchées sur Drierite[®] puis concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié sur colonne de silice avec le mélange Hexane / Acétone (3/1 v/v) comme éluant, puis par chromatographie rotative avec le même mélange.

Rendement : 0.040 g (25 %) de **51** sous la forme d'un solide blanc.

2 isomères

C₁₉₀H₃₄₈O₇₆ (3848.79). Solide blanc. R_f (Hexane-Acétone (3/1 v/v), Acide sulfurique) 0.23. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 5.22-5.26 (*m*, 16H, H-C(1 β CD)); 5.20 (*d*, 4H, *J* = 3.5, H-C(1 β CD)); 5.16 (*d*, 4H, *J* = 3.4, H-C(1 β CD)); 5.13 (*d*, 4H, *J* = 3.4, H-C(1 β CD)); 3.33-4.09 (*m*, 340H, H-C(3^{I-VII} β CD, 4^{I-VII} β CD, 5^{I-VII} β CD) H₂-C(2, 3, 5, 6, 12, 13, 15, 16, 25, 6^{I-VII} β CD, 7^{I-VII} β CD, 9^{I-VII} β CD, 11^{II-VII} β CD)); 3.21-3.29 (*m*, 44H, H-C(2^{I-VII} β CD) H₂-C(8, 10, 18, 20)); 1.48-1.62 (*m*, 8H, H₂-C(24)); 1.17-1.39 (*m*, 264H, H₂-C(21, 22, 23) H₃-C(8^{I-VII} β CD, 10^{I-VII} β CD, 12^{II-VII} β CD)); 0.83 (*s*, 12H, H₃-C(26)). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) (*inter alia*) : 98.88 C(1 β CD) ; 98.80 C(1 β CD) ; 98.73 C(1 β CD) ; 98.63 C(1 β CD) ; 80.80; 80.75; 80.65; 80.61; 80.56; 80.48; 80.40 ; 80.35; 80.19; 79.71, 79.57; 79.15 ; 78.83 ; 78.62 ; 78.52 ; 75.36 C(8, 10, 18, 20); 71.97; 71.77 C(5 β CD); 71.47 C(5 β CD); 71.38; 71.33 C(5 β CD); 70.74; 69.80 ; 69.72; 69.55 ; 69.42; 69.39 ; 69.25; 67.15; 67.08; 67.05; 67.00; 66.91; 66.79; 39.04 C(9, 18) ; 35.33 C(21) ; 30.30 C(24) ; 27.68 C(23) ; 23.50 C(22) ; 19.61 C(26) ; 16.15; 16.10; 15.64. MS (ESI(+)) : 1947 [M+2Na]²⁺ ; 1955 [M+Na+K]²⁺ ; 3872 [M+Na]⁺.

VII BIBLIOGRAPHIE

- [1] M. J. Cope, Understanding Chirality : How Molecules that are Mirror Images of Each Other Can Act Differently in the Body. *Anal.Proc.* **1993**, *30*, 498-500.
- [2] M.F. Landoni, A. L. Soraci, P. Delatour, P. Lees, Enantioselective Behaviour of Drugs Used in Domestic Animals : a Review, *J.Vet.Pharmacol.Therap.* **1997**, *20*, 1-16.
- [3] C. J. Pedersen, Cyclic Polyethers and Their Complexes with Metal Salts, *J.Am.Chem.Soc.* **1967**, *89*, 2495-2496.
- [4] J. L. Atwood, J. E. D. Davies, D. MacNicol, F. Vögtle dans 'Comprehensive Supramoleculair Chemistry, Vol.1 : Molecular Recognition : Receptors for Cationic Guests', Ed. G.W. Gokel, Pergamon; Exeter, 1996.
- [5] B. P. Czech, R. A. Bartsch, A. Czech, B. Son, H. K. Lee, Synthesis of Lipophilic Crown Ethers with Pendant Carboxylic Acid Groups, *J.Heterocycl.Chem.* **1986**, *23*, 465-471.
- [6] B. P. Czech, R. A. Bartsch, N. K. Dalley, J. Weiming, W. Zazulak, A. Kumar, Synthesis of benzo-13-Crown-4 Derivatives, *J.Heterocycl.Chem.* **1991**, *28*, 1387-1394.

- [7] B.P. Czech, R. A. Bartsch, W. Zazulak, A. Kumar, U. Olsher, H. Feinberg, S. Cohen, G. Shoham, N. K. Dalley, Synthesis of Substituted 14-Crown-4 Compounds, *J.Heterocycl.Chem.* **1992**, *29*, 1389-1400.
- [8] Y. A. Zolotov dans 'Macrocyclic Compounds in Analytical Chemistry', John Wiley & Sons Inc., New-York, 1997.
- [9] J.-M. Lehn, A. Dietrich, J. P. Sauvage, Diaza-Polyoxa-Macrocycles et Macrobicycles, *Tetrahedron Lett.* **1969**, *34*, 2885-2888.
- [10] R. N. Greene, 18-Crown-6 : A Strong Complexing Agent for Alkali Metal Cations, *Tetrahedron Lett.* **1972**, *18*, 1793-1796.
- [11] N. V. Kovaleva, E. V. Zagorevskaya, Gas Chromatography on Monolayers of Derivatives of Porphyrins and Crown Ethers, *J.Chromatogr.* **1986**, *365*, 7-17.
- [12] A. Zlatkis, Z. Wu, A. R. J. Andrews, The GC Separation of C2-Naphtalene Isomers Using Cyclodextrins and Crown Ethers, *Chromatographia* **1992**, *34*, 163-165.
- [13] D. D. Fine, H. Z. Gearhart, H. A. Mottola, Preparation and Gas Chromatographic Characterization of some Crown-Ether Stationary Phases, *Talanta* **1985**, *32*, 751-756.
- [14] C.-Y. Wu, H. Yan, Z. Huang, Y. T. Wang, Z. R. Zeng, Preparation and Characteristics of Two New GC Stationary Phases-Dihydroxy Crown Ether Containing Polysiloxane, *Chromatographia* **1992**, *34*, 85-90.
- [15] L. M. Lee, A. C. Finlinson, B. J. Tarbet, J. C. Piston, N. M. Djordjevic, K. E. Markides, J. S. Bradshaw, C. A. Rouse, Comparison of Oligo(ethylene oxide)-Substituted Polysiloxanes with Poly(ethylene glycol) as Stationary Phases for Capillary Chromatography, *Anal. Chem.* **1988**, *60*, 901-905.
- [16] C.-Y. Wu, X.-C. Zhou, X.-R. Lu, Y.-Y. Chen, Application of Crown Ether Compounds as gas Chromatographic Stationary Phases, *J.Chromatogr.A* **1994**, *662*, 203-218.
- [17] R. N. Fu, P. Jing, W. Zhou, R. Dai, Z. Huang, C. Yanfei, Unusual Behaviour of a New Kind of Side Chain Crown Ether Polysiloxanes used in Capillary Gas Chromatography, *J.Chromatogr.A* **1996**, *752*, 189-195.
- [18] R. N. Fu, C. Huang, Z. Huang, W. Xu, Preparation of Benzo-18-Crown-6 Ether Side-Chain Polysiloxane Used as Open Tubular Column Gas Chromatographic Stationary Phase, *J.Chromatogr.A* **1993**, *653*, 173-177.
- [19] X.-C. Zhou, H. Yan, Y.-Y. Chen, C.-Y. Wu, X.-R. Lu, Chiral Crown Ether-Anchored Polysiloxanes as Capillary Gas Chromatography Stationary Phases, *J.Chromatogr.A* **1996**, *753*, 269-277.
- [20] R. N. Fu, P. Jing, R.-J. Dai, J.-L. Ge, J.-L. Gu, G. Huang, Y. Chen, Consequence of Diluting Modified β -Cyclodextrins in a Side-Chain Crown Ether Polysiloxane and in a Side-Chain Liquid-Crystalline Polysiloxane-Containing Crown Ether as Stationary Phases in Capillary Gas Chromatography, *Chromatographia* **1996**, *43*, 546-550.
- [21] Z. R. Zeng, M. Liu, Crown Ether Capped Cyclodextrin Used as Stationary Phase for Capillary Gas Chromatography, *Chromatographia* **1998**, *48*, 817-822.
- [22] H. Nishi, K. Nakamura, H. Nakai, T. Sato, Separation of Enantiomers and Isomers of Amino Compounds by Capillary Electrophoresis and High-Performance Liquid Chromatography Utilizing Crown Ethers, *J.Chromatogr.A* **1997**, *757*, 225-235.
- [23] J.-M. Lehn, J. P. Sauvage, J. P. Behr, J. M. Girodeau, R. C. Hayward, Molecular Receptors. Functionalized and Chiral Macrocyclic Polyethers Derived from Tartaric Acid, *Helv.Chim.Acta* **1980**, *63*, 2096-2111.

- [24] R. Kuhn, Enantiomeric Separation by Capillary Electrophoresis Using a Crown Ether as Chiral Selector, *Electrophoresis* **1999**, *20*, 2605-2630.
- [25] D. W. Armstrong, L. W. Chang, S. S. C. Chang, Mechanism of Capillary Electrophoresis Enantioseparations Using a Combination of an Achiral Crown Ether Plus Cyclodextrins, *J.Chromatogr.A* **1998**, *793*, 115-134.
- [26] K.-H. Frömring, Cyclodextrine : Eine Neue Hilfsstoffgruppe mit Zukunft ?, *Deutsche Apotheker Zeitung* **1987**, *41*, 2040-2044.
- [27] D. W. Armstrong, Cyclodextrins in Analytical Chemistry, *Proceedings of the Fourth International Symposium on Cyclodextrins* **1988**, 437-449.
- [28] J. L. Atwood, J. E. D. Davies, D. Macnicol, F. Vögtle dans 'Comprehensive Supramolecular Chemistry Vol.3 : Cyclodextrins', Pergamon; Exeter, 1996.
- [29] D. D. MacNicol, R. S. Rycroft, Cyclodextrins as Chiral Nuclear Magnetic Resonance Shift Reagents, *Tetrahedron Lett.* **1977**, *25*, 2173-2176.
- [30] K. Takahashi, Organic Reactions Mediated by Cyclodextrins, *Chem.Rev.* **1998**, *98*, 2013-2033.
- [31] H. Kuzuhara, N. Sakairi, L.-X. Wang, Modification of Cyclodextrins by Insertion of a Heterogeneous Sugar Unit into Their Skeletons. Synthesis of 2-Amino-2-Deoxy- β -Cyclodextrin from α -Cyclodextrin, *J.Chem.Soc., Perkin Trans.1* **1995**, 437-443.
- [32] N. Sakairi, K. Matsui, H. Kuzuhara, Acetolytic Fission of a Single Glycosidic Bond of Fully Benzoylated α -, β -, and γ -Cyclodextrins. A Novel Approach to the Preparation of Maltooligosaccharides Derivatives Regioselectively Modified at Their Nonreducing Ends, *Carbohydr.Res.* **1995**, *266*, 263-268.
- [33] F. Cramer, G. Mackensen, K. Kense, ORD-Spektren und Konformation der Glucose-Einheiten in Cyclodextrinen, *Chem.Ber.* **1969**, *102*, 494-510.
- [34] K. Takeo, K. Uemura, H. Mitoh, Selective Chemical Modification of Cyclomalto-Oligosaccharides via *tert*-ButylDimethylSilylation., *Carbohydr.Res.* **1989**, *187*, 203-221.
- [35] J. Pitha, C. T. Rao, Reactivities at the O-2, O-3, and O-6 Positions of Cycloamyloses in Hakomori Methylation, *Carbohydr.Res.* **1991**, *220*, 209-213.
- [36] J. Pitha, C. T. Rao, L. Lindberg, B. Lindberg, Distribution of Substituents in O-(2-Hydroxypropyl) Derivatives of Cyclomalto-Oligosaccharides (Cyclodextrins) : Influence of Increasing Substitution, Of the Base Used in the Preparation, and of Macrocyclic Size, *Carbohydr.Res.* **1992**, *223*, 99-107.
- [37] J. Pitha, C. T. Rao, B. Lindberg, P. Seffers, Distribution of Substituents in 2-Hydroxypropyl Ethers of Cyclomaltoheptaose, *Carbohydr.Res.* **1990**, *200*, 429-435.
- [38] H. Cousin, P. Cardinael, H. Oulyadi, X. Pannecoucke, J. C. Combret, Synthesis of the Three Isomeric Mono-2-, 3-, or 6-Hydroxy Permethylated β -Cyclodextrins and Unambiguous High Field NMR Characterisation, *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 81-88.
- [39] K. Fujita, S. Nagamura, T. Imoto, Convenient Preparation and Effective Separation of the C-2 and C-3 Tosylates of α -Cyclodextrin, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 5673-5676.
- [40] V. T. D'Souza, S. Tian, H. Zhu, P. Forgo, Selectively Monomodified Cyclodextrins. Synthetic Strategies, *J.Org.Chem.* **2000**, *65*, 2624-2630.

- [41] V. T. D'Souza, A. R. Khan, P. Forgo, J. Stine, Methods for Selective Modifications of Cyclodextrins, *Chem.Rev.* **1998**, *98*, 1977-1996.
- [42] C. J. Easton, S. F. Lincoln dans 'Modified Cyclodextrins', Imperial College Press, Singapore, 1999.
- [43] R. Bittman, H.-S. Byun, N. Zhong, An Improved Synthesis of 6-O-Monosyl-6-Deoxy- β -Cyclodextrin, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2919-2920.
- [44] W.-D. Woggon, R. R. French, J. Wirz, A Synthetic Receptor for β,β -Carotene : Towards an Enzyme Mimic for Central Cleavage, *Helv.Chim.Acta* **1998**, *81*, 1521-1527.
- [45] S. Hanessian, A. Benalil, C. Laferrière, The Synthesis of Functionalized Cyclodextrins as Scaffolds and Templates for Molecular Diversity, Catalysis, and Inclusion Phenomena, *J.Org.Chem.* **1995**, *60*, 4786-4797.
- [46] C. Bieniarz, M. J. Cornwell, J. B. Huff, A One-Step Synthesis of Cyclodextrin Monoaldehydes, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 8371-8374.
- [47] A. W. Czarnik, J. Yoon, S. Hong, K. A. Martin, A General Method for the Synthesis of Cyclodextrinyl Aldehydes and Carboxylic Acids, *J.Org.Chem.* **1995**, *60*, 2792-2795.
- [48] J. S. Bradshaw, G. Yi, B. E. Rossiter, A. Malik, W. Li, M. L. Lee, New Permethy-Substituted β -Cyclodextrin Polysiloxanes for Use as Chiral Stationary Phases in Open Tubular Column Chromatography, *J.Org.Chem.* **1993**, *58*, 4844-4850.
- [49] J. S. Bradshaw, Z. Chen, M. L. Lee, A Convenient Synthesis of Mono-6-Hydroxy Permethyated β -Cyclodextrin via *tert*-Butyldimethylsilylation, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 6831-6834.
- [50] F. Toda, H. Ikeda, Y. Nagano, Y.-Q. Du, T. Ikeda, Modifications of the Secondary Hydroxyl Side of α -Cyclodextrin and NMR Studies of Them, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 5045-5048.
- [51] V. T. D'Souza, D. Rong, A Convenient Method for Functionalization of the 2-Position of Cyclodextrins, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 4275-4278.
- [52] R. Breslow, A. Ueno, Selective Sulfonation of a Secondary Hydroxyl Group of β -Cyclodextrin, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 3451-3454.
- [53] T. Murakami, K. Harata, S. Morimoto, Regioselective Sulfonation of a Secondary Hydroxyl Group of Cyclodextrins, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 321-324.
- [54] J. Pitha, J. Jindrich, B. Lindberg, P. Seffers, K. Harata, Regioselectivity of Alkylation of Cyclomaltoheptaose (β -Cyclodextrin) and Synthesis of its Mono-2-O-methyl-, -ethyl-, -allyl-, and -propyl Derivatives, *Carbohydr.Res.* **1995**, *266*, 75-80.
- [55] D. C. Myles, S.-H. Chiu, Efficient Monomodification of the Secondary Hydroxy Groups of β -Cyclodextrin, *J.Org.Chem.* **1999**, *64*, 332-333.
- [56] K. Fujita, S. Nagamura, T. Imoto, T. Tahara, T. Koga, Regiospecific Sulfonation of Secondary Hydroxyl Groups of α -Cyclodextrin. Its Application to Preparation of 2A2B-, 2A2C, and 2A2D-Disulfonates, *J.Am.Chem.Soc.* **1985**, *107*, 3233-3235.
- [57] K. Fujita, T. Tahara, T. Imoto, T. Koga, Regiospecific Sulfonation onto C-3 Hydroxyls of β -Cyclodextrin. Preparation and Enzyme-Based Structural Assignment of 3A,3C and 3A,3D Disulfonates, *J.Am.Chem.Soc.* **1986**, *108*, 2030-2034.
- [58] D. S. Lawrence, T. Jiang, D. K. Sukumaran, S.-D. Soni, The Synthesis and Characterization of a Pyridine-Linked Cyclodextrin Dimer, *J.Org.Chem.* **1994**, *59*, 5149-5155.

- [59] R. Breslow, A. W. Czarnik, Transaminations by Pyridoxamine Selectively Attached at C-3 in β -Cyclodextrin, *J.Am.Chem.Soc.* **1983**, *105*, 1390-1391.
- [60] A. W. Czarnik, E. U. Akkaya, Synthesis and Reactivity of Cobalt(III) Complexes Bearing Primary- and Secondary-Side Cyclodextrin Binding Sites. A Tale of Two CD's, *J.Am.Chem.Soc.* **1988**, *110*, 8553-8554.
- [61] J. F. Stoddart, P. R. Ashton, S. E. Boyd, G. Gattuso, E. Y. Hartwell, R. Königer, N. Spencer, A Novel Approach to the Synthesis of Some Chemically-Modified Cyclodextrins, *J.Org.Chem.* **1995**, *60*, 3898-3903.
- [62] R. Breslow, S. D. Dong, Biomimetic Reactions Catalysed by Cyclodextrins and Their Derivatives, *Chem.Rev.* **1998**, *98*, 1997-2011.
- [63] M. J. Welch, W. B. Edwards, D. E. Reichert, D. A. d'Avignon, β -Cyclodextrin Dimers as Potential Tumor Pretargeting Agents, *Chem.Commun.* **2001**, 1312-1313.
- [64] Y. Inoue, T. Wada, H.-Y. Zhang, C.-C. You, G. Huang, L. Li, Y. Chen, Y. Liu, Cooperative Multiple Recognition by Novel Calix[4]arene-Tethered β -Cyclodextrin and Calix[4]arene-Bridged Bis(β -Cyclodextrin), *J.Org.Chem.* **2001**, *66*, 7209-7215.
- [65] R. Breslow, J. H. Atkins, D. K. Leung, Synthesis and Binding Properties of Cyclodextrin Trimers, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 6255-6258.
- [66] R.-G. Xie, D.-Q. Yuan, W.-H. Chen, M.-M. Luo, Synthesis of Novel Cyclodextrin Trimers. *Synth.Commun.* **1998**, *28*, 3845-3848.
- [67] R. Breslow, N. Greenspoon, T. Guo, R. Zarzycki, Very Strong Binding of Appropriate Substrates by Cyclodextrin Dimers, *J.Am.Chem.Soc.* **1989**, *111*, 8296-8297.
- [68] R. Breslow, S. Halfon, B. Zhang, Molecular Recognition by Cyclodextrin Dimers, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *51*, 377-388.
- [69] R. Breslow, Z. Yang, R. Ching, G. Trojandt, F. Odobel, Sequence Selective Binding of Peptides by Artificial Receptors in Aqueous Solution, *J.Am.Chem.Soc.* **1998**, *120*, 3536-3537.
- [70] Y. Ishimaru, T. Masuda, T. Iida, Synthesis of Secondary Face-to-Face Cyclodextrin Dimers Linked at Each 2-Position, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3743-3744.
- [71] D. S. Lawrence, T. Jiang, M. Li, Synthesis and Molecular Recognition Properties of a β -Cyclodextrin Tetramer, *J.Org.Chem.* **1995**, *60*, 7293-7297.
- [72] D. S. Lawrence, T. Jiang, Sugar-Coated Metalated Macrocycles, *J.Am.Chem.Soc.* **1995**, *117*, 1857-1858.
- [73] J. M. R. Nolte, F. Venema, C. M. Baselier, M. C. Feiters, Synthesis and Conformational Behaviour of Novel Cyclodextrin Hetero-Dimers, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 8661-8664.
- [74] T. Ruch dans 'Cyclodextrines Substituées par l'Entité Bipyridine : Synthèses, Complexation et Etude de Propriétés Physico-Chimiques', Thèse de Doctorat, Université de Neuchâtel, 1993.
- [75] R. Deschenaux, A. Greppi, T. Ruch, H.-P. Kriemler, F. Raschdorf, R. Ziessel, Bipyridine-Coupled Permethylated β -Cyclodextrin, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 2165-2168.
- [76] R. N. Fu, J. H. Han, Y. Q. Zhang, X. Y. Shi, Cyclodextrin Dimer Derivatives Used as Stationary Phase for Capillary Gas Chromatography, *Chromatographia* **2000**, *52*, 200-204.

- [77] Y. Kuroda, K. Sasaki, M. Nagasaka, New Cyclodextrin Dimer and Trimer : Formation of Biphenyl Excimer and their Molecular Recognition, *Chem. Commun.* **2001**, 2630-2631.
- [78] J. F. Stoddart, S.-H. Chiu, D. C. Myles, R. L. Garrel, Novel Ether-Linked Secondary Face-to-Face 2-2' and 3-3' β -Cyclodextrin Dimers, *J.Org.Chem.* **2000**, *65*, 2792-2796.
- [79] T. Koscielski, D. Sybilska, J. Jurczak, β -Cyclodextrin as a Selective Agent for the Separation of *o*-, *m*- and *p*-Xylene and Ethylbenzene Mixtures in Gas-Liquid Chromatography, *J.Chromatogr.* **1983**, *261*, 357-362.
- [80] V. Schurig, W. Bürkle, Quantitative Enantiomertrennung von *trans*-2,3-Epoxybutan durch Komplexierungschromatographie an einem Optisch Aktiven Nickel(II)-Komplex, *Angew.Chem.* **1978**, *90*, 132-133.
- [81] V. Schurig, Separation of Enantiomers by Gas Chromatography, *Journal of Chromatography A* **2001**, *906*, 275-299.
- [82] E. Gil-Av, B. Freibush, R. Charles-Sigler, Separation of Enantiomers by Gas Liquid Chromatography with an Optically Active Stationary Phase, *Tetrahedron Lett.* **1966**, *10*, 1009-1015.
- [83] H. Frank, G. J. Nicholson, E. Bayer, Chirale Polysiloxane zur Trennung von Optischen Antipoden, *Angew.Chem.* **1978**, *90*, 396-398.
- [84] Z. Juvancz, G. Alexander, J. Szejtli, Permethylated β -Cyclodextrin as Stationary Phase in Capillary Gas Chromatography, *J.High Resolut.Chromatogr.* **1987**, 105.
- [85] W. A. König, S. Lutz, P. Mischnick-Lübbecke, B. Brassat, J. Wenz, Cyclodextrins as Chiral Stationary Phases in Capillary Gas Chromatography, *J.Chromatogr.* **1988**, *447*, 193-197.
- [86] D. W. Armstrong, W. Y. Li, J. Pitha, Reversing Enantioselectivity in Capillary Gas Chromatography with Polar and Nonpolar Cyclodextrin Derivative Phases, *Anal.Chem.* **1990**, *62*, 214-217.
- [87] V. Schurig, H.-P. Nowotony, Separation of Enantiomers on Diluted Permethylated β -Cyclodextrin by High-Resolution Gas Chromatography, *J.Chromatogr.* **1988**, *441*, 155-163.
- [88] V. Schurig, H.-P. Nowotony, D. Schmalzing, D. Wistuba, Extending the Scope of Enantiomer Separation on Diluted Methylated β -Cyclodextrin Derivatives by High-Resolution Gas Chromatography, *J.High Resolut.Chromatogr.* **1989**, *12*, 383-393.
- [89] A. Mosandl, A. Dietrich, B. Maas, G. Brand, V. Karl, A. Kauzinger, Stereoisomeric Flavour Compounds, Part LX : Diluted Modified Cyclodextrins as Chiral Stationary Phases - The Influence of Polysiloxane Solvent, *J.High Resolut.Chromatogr.* **1992**, *15*, 769-772.
- [90] V. Schurig, D. Schmalzing, U. Mühleck, M. Jung, M. Schleimer, P. Mussche, C. Duvekot, J. C. Buyten, Gas Chromatographic Enantiomer Separation on Polysiloxane-Anchored Permethyl- β -Cyclodextrin (Chirasil-Dex), *J.High Resolut.Chromatogr.* **1990**, *13*, 713-717.
- [91] B. Koppenhoefer, X. Zhu, A. Jakob, S. Wuerthner, B. Lin, Separation of Drug Enantiomers by Capillary Electrophoresis in the Presence of Neutral Cyclodextrins, *J.Chromatogr.A* **2000**, *875*, 135-161.
- [92] S. Fanali, Enantioselective Determination by Capillary Electrophoresis with Cyclodextrins as Chiral Selectors, *J.Chromatogr.A* **2000**, *875*, 89-122.
- [93] S. Terabe, H. Ozaki, K. Otsuka, T. Ando, Elektrokinetic Chromatography with 2-O-Carboxymethyl- β -Cyclodextrin as a Moving "Stationary" Phase, *J.Chromatogr.* **1985**, *332*, 211-217.

- [94] M. Oehme, A. Jaus, Consequences of Variable Purity of Heptakis (2,3,6-tri-O-Methyl)- β -Cyclodextrin Determined by Liquid Chromatography-Mass Spectrometry on the Enantioselective Separation of Polychlorinated Compounds, *Journal of Chromatography A* **2001**, 905, 59-67.
- [95] F. Lelièvre, C. Gueit, P. Gareil, Y. Bahaddi, H. Galons, Use of a Zwitterionic Cyclodextrin as a Chiral Agent for the Separation of Enantiomers by Capillary Electrophoresis, *Electrophoresis* **1997**, 18, 891-896.
- [96] G. Vigh, H. Cai, V. Nguyen, A Family of Single-Isomer Chiral Resolving Agents for Capillary Electrophoresis. 3. Heptakis(2,3-Dimethyl-6-Sulfato)- β -Cyclodextrin, *Anal. Chem.* **1998**, 70, 580-589.
- [97] a) J. Crommen, M. Fillet, Ph. Hubert, Enantiomeric Separations of Drugs Using Mixtures of Charged and Neutral Cyclodextrins, *J.Chromatogr.A* **2000**, 875, 123-134. b) I. S. Lurie, Separation Selectivity in Chiral and Achiral Capillary Electrophoresis with Mixed Cyclodextrins, *J.Chromatogr.A* **1997**, 792, 297-307.
- [98] V. Schurig, D. Wistuba, Enantiomer Separation of Chiral Pharmaceuticals by Capillary Electrochromatography, *J.Chromatogr.A* **2000**, 875, 255-276.
- [99] J. Skarzewski, J. Mlochowski, Lipophilic Complexones. Part 2, *Tetrahedron* **1983**, 39, 309-312.
- [100] K. Kimura, T. Shono, S. Kitazawa, H. Yano, Lipophilic Crown-4 Derivatives as Lithium Ionophores, *J.Am.Chem.Soc.* **1984**, 106, 6978-6983.
- [101] M. S. Brown, H. Rapoport, The Reduction of Esters with Sodium Borohydride, *J.Org.Chem.* **1963**, 28, 3261-3263.
- [102] R. A. Bartsch, V. C. Cason, B. P. Czech, Phase-Transfert-Catalyzed Synthesis of Oligoethylene Glycols and Derivatives, *J.Org.Chem.* **1989**, 54, 857-860.
- [103] A. Yoshikoshi, N. Miyashita, P. A. Grieco, Pyridinium *p*-Toluenesulfonate. A Mild and Efficient Catalyst for the Tetrahydropyranilation of Alcohols, *J.Org.Chem.* **1977**, 42, 3772-3774.
- [104] H. J. Carlsen, O. Rist, Synthesis of New Geminal Surfactans, *Synth.Comm.* **1999**, 29, 749-754.
- [105] R. Gigg, C. D. Warren, The Allyl Ether as a Protecting Group in Carbohydrate Chemistry. Part II, *J.Chem.Soc.(C)* **1968**, 1903-1911.
- [106] H. C. Brown, E. F. Knights, C. G. Scouten, Hydroboration. XXXVI. A Direct Route to 9-Borabicyclo[3.3.1]nonane *via* the Cyclic Hydroboration of 1,5-Cyclooctadiène. 9-Borabicyclo[3.3.1]nonane as a Unique Selective Reagent for the Hydroboration of Olefins, *J.Am.Chem.Soc.* **1974**, 96, 7765-7770.
- [107] Y. Yoshida, K. Shimonishi, Y. Sakakura, S. Okada, N. Aso, Y. Tanabe, Facile and Practical Methods for the Sulfonylation of Alcohols Using Ts(Ms)Cl and Me₂N(CH₂)_nNMe₂ as a Key Base, *Synthesis* **1999**, 9, 1633-1645.
- [108] D. Parker, S. Faulkner, R. Katakya, A. Teasdale, Lithium Selective Ionophores Based on Pendant Arm Substituted Crown Ethers, *J.Chem.Soc., Perkin Trans.2* **1995**, 1761-1769.
- [109] M. Bessodes, C. Boukarim, A New Highly Efficient Procedure for the Monobenylation of Symmetrical Diols, *Synlett* **1996**, 1119-1120.
- [110] J. C. Florent, J. Ughetto-Monfrin, C. Monneret, Anthracyclines. 2. Isosaccharinic Acid as Chiral Template for the Synthesis of (+)-4-Demethoxy-9-Deacetyl-9-(Hydroxymethyl)Daunomycinone and (-)-4-Deoxy-Rhodomyconone, *J.Org.Chem.* **1987**, 52, 1051-1056.

- [111] M. J. Robins, W. Zhang, Removal of Silyl Protecting Groups from Hydroxyl Functions with Ammonium Fluoride in Methanol, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 1177-1180.
- [112] B. V. Burger, W. Meier-Augenstein, H. S. C. Spies, W. J. G. Burger, Conformational Analyses of Alkylated β -Cyclodextrins by NMR Spectroscopy, *Z.Naturforsch., B: Chem.Sci.* **1992**, *47*, 877-886.
- [113] W. A. König, D. Icheln, T. Runge, I. Pffor, A. Krebs, Cyclodextrins as Chiral Stationary Phases in Capillary Gas Chromatography Part VII : Cyclodextrins with an Inverse Substitution Pattern - Synthesis and Enantioselectivity, *J.High Resolut.Chromatogr.* **1990**, *13*, 702-707.
- [114] D. S. Iyengar, G. V. Rao, D. S. Reddy, G. H. Mohan, A Novel, Simple and Rapid Regeneration of Alcohols from their Allylic Ethers Using NaCNBH_3 / TMSCl , *Synth.Commun.* **2000**, *30*, 3565-3568.
- [115] W. Keim, A. Köhnes, W. Meltzow, H. Römer, Enantiomer Separation by Gas Chromatography on Cyclodextrin Chiral Stationary Phases, *J.High Resolut.Chromatogr.* **1991**, *14*, 507-529.
- [116] A. Mosandl, C. Askari, H. Hener, H.-G. Schmarr, A. Rapp, Stereodifferentiation of Some Chiral Monoterpenes Using Multidimensional Gas Chromatography, *Fresenius.J.Anal.Chem.* **1991**, *340*, 768-772.
- [117] J.-M. Vaucher, Thèse de Doctorat, Université de Neuchâtel, en cours.
- [118] D. N. Reinhoudt, E. van Dienst, B. H. M. Snellink, M. H. B. Grote Gansey, F. Venema, M. C. Feiters, J. M. R. Nolte, J. E. J. Engbersen, Selective Functionalization and Flexible Coupling of Cyclodextrins at the Secondary Hydroxyl Face, *J.Org.Chem.* **1995**, *60*, 6537-6545.
- [119] Z. Pikramenou, J. M. Haider, Metal Assembly of Cyclodextrin Recognition Sites, *Eur.J.Inorg.Chem.* **2001**, 189-194.
- [120] R. Cao, R. Villalonga, A. Frago, Superoxide Dismutase Mimetic Activity of the Metal(II) Complexes of a Dithiocarbamate Derivative of β -Cyclodextrin, *J.Carbohydr.Chem.* **1995**, *14*, 1379-1386.
- [121] K. Hostettmann, M. Hostettmann-Kaldas, O. Sticher, Rapid Preparative Separation of Natural Products by Centrifugal Thin-Layer Chromatography, *J.Chromatogr.* **1980**, *202*, 154-156.
- [122] E. Stahl, J. Müller, Parameters of Preparative Centrifugal Thin-Layer Chromatography, *Chromatographia* **1982**, *15*, 493-497.
- [123] V. T. D'Souza, T. R. Boehlow, H. Ye, D. Rong, Artificial Redox Enzymes. 1. Synthetic Strategies. *J.Org.Chem.* **1992**, *57*, 163-167.
- [124] W. C. Still, M. Kahn, A. Mitra, Rapid Chromatographic Technique for Preparative Separations with Moderate Resolution, *J.Org.Chem.* **1978**, *43*, 2923-2925.
- [125] W. Pelletier, H. K. Desai, B. S. Joshi, A. M. Panu, Separation of Diterpenoid Alkaloid Mixtures Using the Chromatotron, *Chromatographia* **1985**, *17*, 477.
- [126] M. Reggiani, B. Casu, G. R. Sanderson, Methylated Cycloamyloses (Cyclodextrins) and their Inclusion Properties, *Carbohydr.Res.* **1979**, *76*, 59-66.
- [127] A. Venema, P. J. Tolsma, Enantiomer Separation with Capillary Gas Chromatography Columns Coated with Cyclodextrins. Part I : Separation of Enantiomeric 2-Substituted Propionic Esters and Some Lower Alcohols with Permethylated β -Cyclodextrin, *J.High Resolut.Chromatogr.* **1989**, *12*, 32-34.
- [128] R. B. Cole dans 'Electrospray Ionization Mass Spectrometry : Fundamentals, Instrumentation and Applications', John Wiley & Sons Inc., New-York, 1997.

- [129] K. L. Busch, Desorption Ionization Mass Spectrometry, *J.of Mass Spectrometry* **1995**, *30*, 233-240.
- [130] V. Schurig, D. Schmalzing, M. Jung, S. Mayer, J. Rickert, Extending the Scope of Enantiomer Separations on Chirasil-Dex by GLC : Comparaison with Permethyated β -Cyclodextrin Dissolved in OV-1701, *J.High Resolut.Chromatogr.* **1992**, *15*, 723-729.
- [131] V. Schurig, M. Jung, Enantiomeric Separation by GC on Chirasil-Dex : Systematic Study of Cyclodextrin Concentration, Polarity, Immobilization, and Column Stability, *J.Microcol.Sep.* **1993**, *5*, 11-22.
- [132] V. Schurig, Z. Juvancz, K. Grolimund, Pharmaceutical Applications of a Bonded Cyclodextrin Stationary Phase, *J.Microcol.Sep.* **1993**, *5*, 459-468.
- [133] V. Schurig, H.-P. Nowotony, D. Schmalzing, Gas-Chromatographic Enantiomer Separation of Unfunctionalized Cycloalkanes on Permethyated β -Cyclodextrin, *Angew.Chem., Int.Ed.Engl.* **1989**, *28*, 736-737.
- [134] C. Bicchi, G. Artuffo, A. D'Amato, G. M. Nano, A. Galli, M. Galli, Permethyated Cyclodextrins in the GC Separation of Racemic Mixtures of Volatiles : Part 1, *J.High Resolut.Chromatogr.* **1991**, *14*, 301-305.
- [135] A. Mosandl, H.-G. Schmarr, K. Grob, H.-P. Neukom, Modified Cyclodextrins as Stationary Phases for Capillary GC : Consequences of Dilution in Polysiloxanes, *J.High Resolut.Chromatogr.* **1991**, *14*, 207-209.
- [136] V. Schurig, M. Jung, D. Schmalzing, Theoretical Approach to the Gas Chromatographic Separation of Enantiomers on Dissolved Cyclodextrin Derivatives, *J.Chromatogr.* **1991**, *552*, 43-57.
- [137] V. Schurig, Enantiomer Separation by Gas Chromatography on Chiral Stationary Phases, *Journal of Chromatography A* **1994**, *666*, 111-129.
- [138] V. Schurig, M. Jung, D. Schmalzing, M. Schleimer, C. Duvekot, J.C. Buyten, J. A. Peene, P. Mussche, CGC Enantiomer Separation on Diluted Cyclodextrin Derivatives Coated on Fused Silica Columns, *J.High Resolut.Chromatogr.* **1990**, *13*, 470-474.
- [139] M. Oehme, L. Müller, H. Karlsson, High-Resolution Gas Chromatographic Test for the Characterisation of Enantioselective Separation of Organochlorine Compounds. Application to *tert*-Butyldimethylsilyl β -Cyclodextrin, *Journal of Chromatography A* **1997**, *775*, 275-285.
- [140] J. A. Yancey, Review of Liquid Phases in Gas Chromatography, Part I : Intermolecular Forces, *J.Chromatogr.Sci.* **1994**, *32*, 349-357.
- [141] G. Schomburg, F. Kobor, 6-*tert*-Butyldimethylsilyl-2,3-Dimethyl- α -, β -, and γ -Cyclodextrins, Dissolved in Polysiloxanes, as Chiral Selectors for Gas Chromatography, *J.High Resolut.Chromatogr.* **1993**, *16*, 693-698.
- [142] C. Bicchi, G. Artuffo, A. D'Amato, V. Manzin, A. Galli, M. Galli, Cyclodextrin Derivatives for the GC Separation of Racemic Mixtures of Volatile Compounds. Part VI : The Influence of the Diluting Phase on the Enantioselectivity of 2,6-di-O-methyl-3-O-pentyl- β -Cyclodextrin, *J.High Resolut.Chromatogr.* **1993**, *16*, 209-214.
- [143] A. Mosandl, A. Dietrich, B. Maas, W. Messer, G. Bruche, V. Karl, A. Kauzinger, Stereoisomeric Flavor Compounds, Part LVIII : The Use of Heptakis(2,3-di-O-Methyl-6-O-*tert*-Butyldimethylsilyl)- β -Cyclodextrin as a Chiral Stationary Phase in Flavour Analysis, *J.High Resolut.Chromatogr.* **1992**, *15*, 590-593.

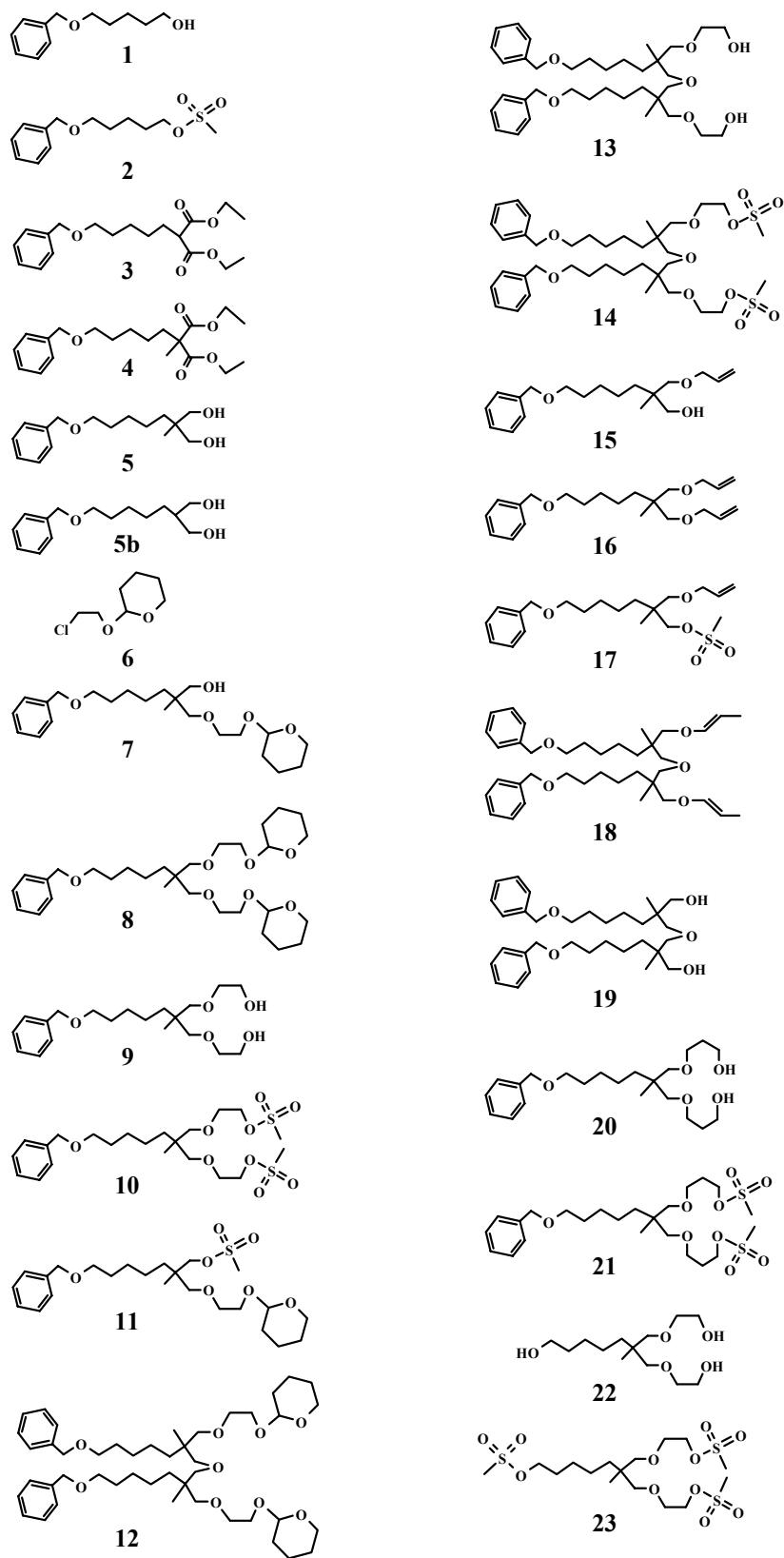
- [144] V. Schurig, H.-P. Nowotony, M. Schleimer, D. Schmalzing, Gas Chromatographic Enantiomer Separation on Per-*n*-Pentylated Amylose, *J.High Resolut.Chromatogr.* **1989**, *12*, 549-551.
- [145] V. Schurig, J. Zhu, V. Muschalek, Enantiomer Separation on Amylose Tris(*n*-Butylcarbamate) by Gas Chromatography, *Chromatographia* **1993**, *35*, 237-240.
- [146] D. W. Armstrong, A. Berthod, W. Li., Multiple Enantioselective Retention Mechanisms on Derivatized Cyclodextrin Gas Chromatographic Chiral Stationary Phases, *Anal.Chem.* **1992**, *64*, 873-879.
- [147] W. A. König, Enantioselective Gas Chromatography with Modified Cyclomalto-Oligosaccharides as Chiral Stationary Phases, *Carbohydr.Res.* **1989**, *192*, 51-60.
- [148] K. Harata, K. Uekama, M. Otagiri, F. Hirayama, The Structure of The Cyclodextrin Complex. XIX. Crystal Structures of Hexakis(2,3,6-tri-O-Methyl)- α -Cyclodextrin Complexes with (S)- and (R)-Mandelic Acid. Chiral Recognition through the Induced-Fit Conformational Change of the Macrocyclic Ring, *Bull.Chem.Soc.Jpn.* **1987**, *60*, 497-502.
- [149] K. B. Lipkowitz, R. Coner, M. A. Peterson, A. Morreale, J. Shackelford, The Principle of Maximum Chiral Discrimination : Chiral Recognition in Permethyl- β -Cyclodextrin, *J.Org.Chem.* **1998**, *63*, 732-745.
- [150] W. Vetter, V. Schurig, Enantioselective determination of Chiral Organochlorine Compounds in Biota by Gas Chromatography on Modified Cyclodextrins, *Journal of Chromatography A* **1997**, *774*, 143-175.
- [151] T. Welsh, R. Müller, W. Engenwald, G. Werner, Surface Modification of Glass Capillaries By High-Temperature Silylation, *J.Chromatogr.* **1982**, *241*, 41-48.
- [152] B. Xu, N.P.E. Vermeulen, Preparation of Wall Coated-Coated Open-Tubular Capillary Columns for Gas Chromatography, *J.Chromatogr.* **1988**, *445*, 1-28.
- [153] K. Grob dans 'Making and Manipulating Capillary Columns for Gas Chromatography', Huetig Verlag Basel, 1986.
- [154] T. Wannman, L. G. Blomberg, Some Factors Affecting the Properties of Thin Films of Carbowax 20M Intended for Deactivation of Glass Capillary Columns, *J.Chromatogr.* **1977**, *148*, 379-387.
- [155] M. Monziane in 'Méthoxyphénylpolysiloxanes : Phases Stationnaires Polarisables pour la Chromatographie Capillaire', Thèse de Doctorat, Université de Neuchâtel, 1995.
- [156] K. Grob, G. Grob, Testing Capillary Gas Chromatography Columns, *J.Chromatogr.* **1981**, *219*, 13-20.
- [157] K. B. Lipkowitz, G. Pearl, B. Coner, M. A. Peterson, Explanation of Where and How Enantioselective Binding Takes Place on Permethylated β -Cyclodextrin, a Chiral Stationary Phase Used in Gas Chromatography, *J.Am.Chem.Soc.* **1997**, *119*, 600-610.
- [158] B. Chankvetadze, G. Blaschke, Enantioseparations in Capillary Electromigration Techniques : Recent Developments and Future Trends, *Journal of Chromatography A* **2001**, *906*, 309-363.
- [159] P. Bocek, R. Vespalek, Chiral Separations in Capillary Electrophoresis, *Chem.Rev.* **2000**, *100*, 3715-3753.
- [160] R. Duval, H. Lévêque, Y. Pringent, Y. Aboul-Enein, Enantioseparation of Aminoglutethimide and Thalidomide by High Performance Liquide Chromatography or Supercritical Fluid Chromatography on Mono-2 and Mono-6-Pentenyl- β -cyclodextrin-Based Chiral Stationary Phases, *Biomedical Chromatography* **2001**, *15*, 202-206.

- [161] I. Ciucanu, W. A. König, Immobilization of Peralkylated β -Cyclodextrin on Silica Gel for High-Performance Liquid Chromatography, *Journal of Chromatography A* **1994**, 685, 166-171.
- [162] a) B. Chankvetadze dans 'Capillary Electrophoresis in Chiral Analysis', Wiley Ed., Chichester, 1997. b) P. D. Grossman, J. C. Colburn dans 'Capillary Electrophoresis, Theory and Practice', Academic Press, San Diego, 1992.
- [163] a) S. A. C. Wren, R. C. Rowe, Theoretical Aspects of Chiral Separation in Capillary Electrophoresis I : Initial Evaluation of a Model, *Journal of Chromatography A* **1992**, 603, 235-241. b) S. A. C. Wren, R. C. Rowe, Theoretical Aspects of Chiral Separation in Capillary Electrophoresis III : Application to β -blockers, *Journal of Chromatography A* **1993**, 635, 113-118. c) S. A. C. Wren, R. C. Rowe, Theory of Chiral Separations in Capillary Electrophoresis, *Journal of Chromatography A* **1993**, 636, 57-62.
- [164] S. A. C. Wren, R. C. Rowe, Theoretical Aspects of Chiral Separation in Capillary Electrophoresis II : The Role of Organic Solvent, *Journal of Chromatography A* **1992**, 609, 363-367.

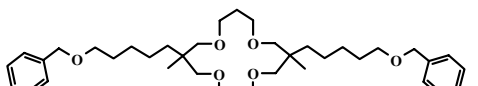
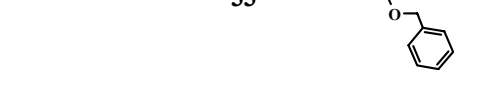
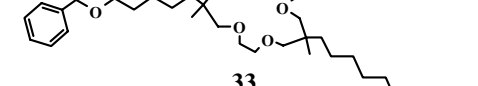
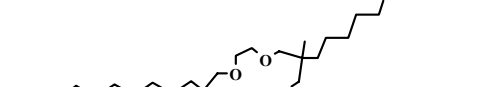
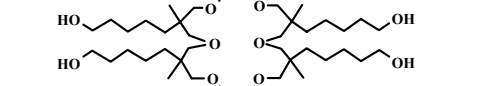
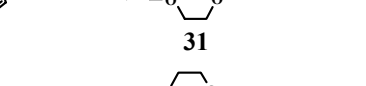
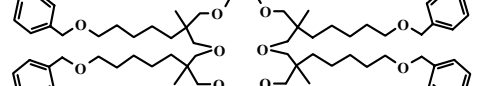
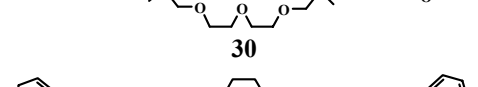
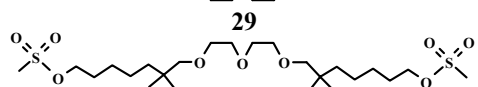
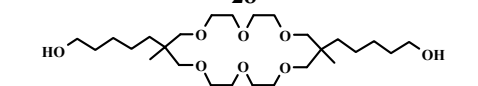
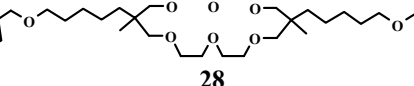
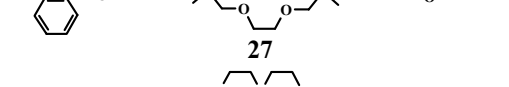
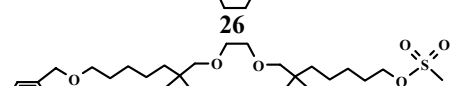
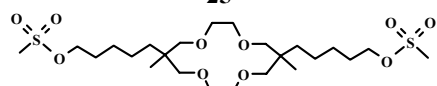
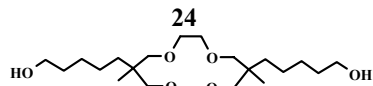
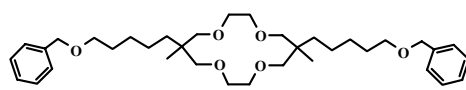
VIII ANNEXE

VIII.1 LISTE DES PRODUITS SYNTHETISES

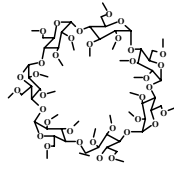
VIII.1.1 Précurseurs d'éthers couronne



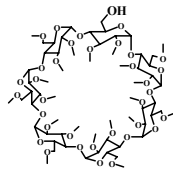
VIII.1.2 Ethers couronne



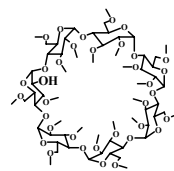
VIII.1.3 Dérivés de cyclodextrines méthylées



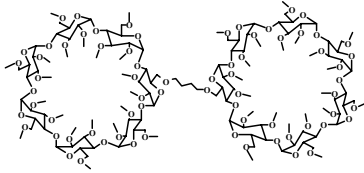
PerMeβCD (38)



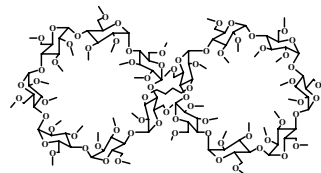
6-OH-PerMeβCD (35)



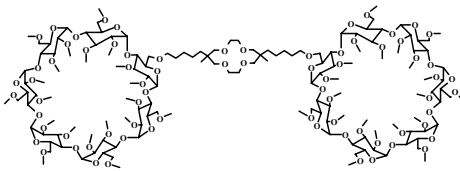
2-OH-PerMeβCD (36)



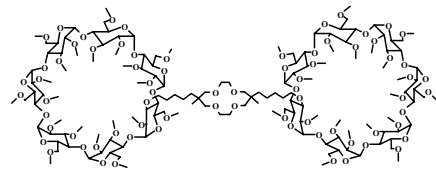
But-di-6-O-PerMeβCD (40)



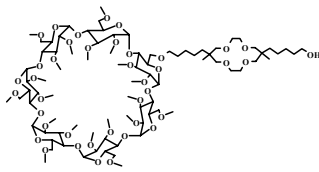
But-di-2-O-PerMeβCD (41)



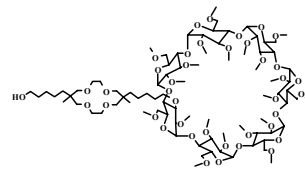
14C4-di-6-O-PerMeβCD (42)



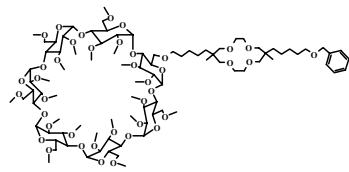
14C4-di-2-O-PerMeβCD (43)



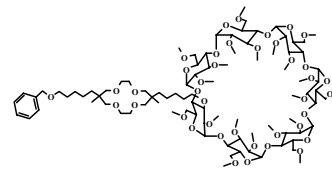
14C4-OH-6-O-PerMeβCD (45)



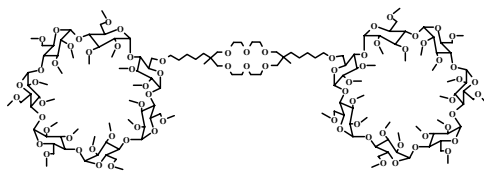
14C4-OH-2-O-PerMeβCD (46b)



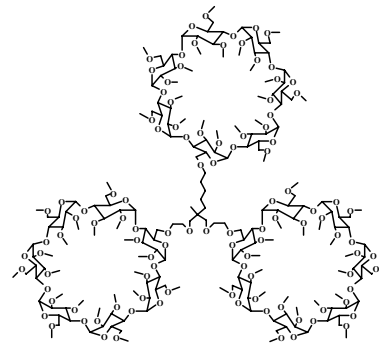
14C4-Bn-6-O-PerMeβCD (44)



14C4-Bn-2-O-PerMeβCD (46)



20C6-di-6-O-PerMeβCD (47)

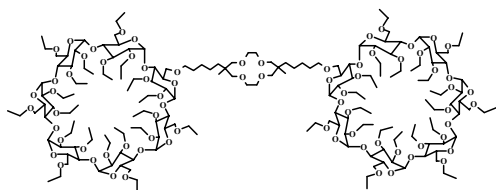


Tri-6-O-PerMeβCD (48)

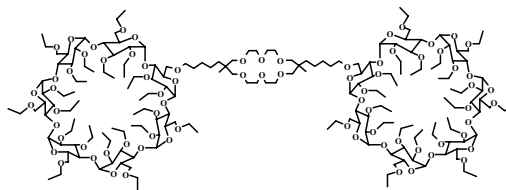
VIII.1.4 Dérivés de cyclodextrines éthylées



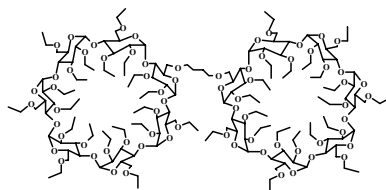
PerEtβCD (39)



14C4-di-6-O-PerEtβCD (50)



20C6-di-6-O-PerEtβCD (51)



But-di-6-O-PerEtβCD (49)