

## DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **10 septembre 2024**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Monsieur CHETOT Titouan**

Titre de la thèse : « *Synthèse et applications de cavitands dynamiques à partir de dithiophénol* »



### Résumé

Les études menées par Jean-Marie Lehn, Charles J. Pedersen et Donald J. Cram sur la reconnaissance de molécules par des macrocycles ou des cages moléculaires ont été récompensé par le prix Nobel de chimie en 1987 et ont suscité de nombreux développements dans le domaine du diagnostic médical, la thérapeutique ou même la chimie environnementale. Cet essor a permis de voir la naissance, ou la redécouverte, de nombreuses familles de macrocycles constitutionnellement statiques tels que les curcubit[n]urils, calix[n]arènes, pillar[n]arènes, ou cyclodextrines. Dans ce manuscrit, nous nous sommes intéressés à la préparation, et l'étude de la chimie hôte-invité de cavitands constitutionnellement dynamiques, tels que les dyn[n]arènes.

Ceux-ci étant des molécules parentes aux pillar[n]arènes, une première étude bibliographique englobant la préparation et la chimie hôte-invités de ces derniers a été réalisée. Les pillar[n]arènes sont des macrocycles composés d'unités 1,4 dialkoxybenzène, liées par des ponts méthylène sur leurs positions 2 et 6. Ce sont des molécules hôtes présentant des constantes d'affinité élevées ( $K_{\text{bind}} > 10^3$ ) avec grand nombre d'invités tels que des ammoniums ou des dinitriles. Malheureusement, leur préparation bien que peu onéreuse et facile à mettre en place, présente un grand nombre de limitations. Entre autres, il est difficile de produire efficacement des pillar[n]arènes de taille  $n > 6$ , ou bien d'avoir un assemblage diastéréo- ou énantiosélectif de ceux-ci. De plus, tel quel les pillar[n]arènes sont faiblement hydrosolubles, et nécessitent plusieurs post-fonctionnalisations de leur couronne pour explorer leur chimie hôte-invité dans l'eau. Ainsi dans un second temps, nous avons présenté la chimie combinatoire dynamique des liaisons disulfures comme alternative aux ponts méthylènes. En effet, vis-à-vis de ces derniers, les ponts disulfures présentent deux avantages majeurs :

- Ils peuvent se former dans l'eau à pH physiologique
- Ils offrent, la possibilité de guider leur assemblage vers un macrocycle particulier par l'utilisation d'interactions non-covalentes (comme l'effet template).

L'un dans l'autre, les liaisons disulfures permettent la formation contrôlée de macrocycle dans de l'eau en conditions douces. Les cavitands ainsi formés sont dynamiques constitutionnellement, leur valant la dénomination de dyn[n]arènes.

Nous avons mené une première étude concernant la synthèse des dyn[n]arènes, mettant en lumière leur auto-assemblage diastéréosélectif. En effet, il a été possible soit *via* l'utilisation de template, soit *via* le design rigoureux de briques achirales dithiophénols, de faire converger leurs bibliothèques combinatoires dynamiques vers un unique diastéréoisomère. Cette synthèse diastéréosélective a permis de démontrer que l'on peut contrôler jusqu'à 16 éléments stéréogènes portés par les dyn[n]arènes pendant leurs assemblages : les faces des dithiophénols, ainsi que les ponts disulfures. Pour pousser plus loin cette étude, nous avons essayé de synthétiser les hétérochiraux dyn[4]arènes octocarboxylates. Pour ce faire, une procédure expérimentale basée sur la précipitation sélective de l'homochiral dyn[3]arène hexacarboxylate a été proposée. Cette stratégie s'est avérée infructueuse, néanmoins l'ensemble de cette étude ouvre la voie à de futures travaux axées sur la synthèse énantioselective de cavitands par auto-assemblage.

Ensuite, nous avons exploré la chimie hôte-invité de l'homochiral **DR[4]** octocarboxylate à des fins applicatives. Ce dernier présentant une excellente affinité pour les polyammoniums ( $K_{\text{bind}} > 10^4$ ) a été exploité en tant que sonde chromogénique de dérivés de lysine et comme promoteur de la capture de  $\text{CO}_2$  par les polyamines.

Dans le premier cas, l'encapsulation de la *L*-LysLys ou *L*-Lys par un mélange racémique d'homochiral **DR[4]** octocarboxylate induit du dichroïsme circulaire à 318 nm. Il est donc possible de quantifier la quantité de *L*-LysLys ou *L*-Lys par ECD dans un analyte issue de milieu biologique par addition du **DR[4]** dans celui-ci. De ce fait, nous avons développé un bioessai permettant de mesurer l'activité enzymatique de la trypsine, un biomarqueur de plusieurs formes de cancer, basé sur ce procédé. Au cours de ce travail il a été démontré que l'encapsulation du dipeptide dans **DR[4]** ralentissait, voire stoppait l'activité enzymatique de la trypsine, déverrouillant la possibilité d'utiliser le cavitand à des fins thérapeutiques. Dans un second temps, nous avons étudié l'impact de l'encapsulation de polyamine par l'octocarboxylate **DR[4]** sur la capture du  $\text{CO}_2$ . Au cours du procédé de capture du  $\text{CO}_2$ , les polyamines peuvent soit réagir en tant que nucléophile et base pour former des carbamates (carbamations), soit agir de concert avec l'eau pour former des carbonates (carbonation), l'eau agissant comme nucléophile tandis que la polyamine comme une base. La carbonation et carbamation étant des réactions dynamiques et compétitives (*i.e.*, mettant en jeu les mêmes fonctions chimiques) nous avons déplacé les équilibres en faveur de la carbonation en séquestrant ses produits (*i.e.*, adduits ammonium-carbonate) avec le **DR[4]**. De plus, nous avons démontré que l'encapsulation des polyamines par **DR[4]** amplifie leur basicité, maximisant de surcroît leur capacité de capture du  $\text{CO}_2$ . Enfin, cette étude nous a permis de construire plusieurs modèles thermodynamiques et de les exploiter afin de déduire les paramètres thermodynamiques effectifs des procédés non-covalents de ceux apparents. Ce dernier point offre une méthodologie fiable pour étudier des systèmes supramoléculaires complexes et ouvre la voie vers de nouvelles stratégies pour mesurer des interactions non-covalentes dans l'eau. Nous nous sommes finalement intéressés à la chimie d'un nouveau motif : les iminodithiocines. Ce dernier est un cycle à 8 membres portant deux fonctions thioaminales liées par un pont amine. Structurellement, les iminodithiocines ont une géométrie en forme de pince moléculaire similaire aux bases de Tröger. Ces dernières sont formées à partir de dérivés d'aniline et de formaldéhyde en présence d'acide concentré, rendant leur auto-assemblage en macrocycle peu accessible. Au contraire, les iminodithiocines sont produites en faisant réagir du thiosalicylaldéhyde avec une amine primaire en solvant aqueux ou organique à un pH faiblement acide, ou physiologique.

Ainsi dans un premier temps nous avons cherché à démontrer que le pont azoté des iminodithiocines est dynamique. Pour ce faire, nous avons préalablement synthétisé deux iminodithiocines (**I-1** et **I-2**) supposément isoénergétiques à partir de la  $\beta$ -Alanine (**1**) et la GABA (**2**). Ensuite, en faisant varier la température et la nature du catalyseur utilisé nous avons établi qu'elles sont les conditions optimales d'échange du pont azoté en mettant une **I-1** en présence de **2** (et inversement). Les deux échanges tendent vers une composition 50/50 (%mol) de **I-1** et **I-2** démontrant que le pont azoté est dynamique, en solvant organique, à chaud, en présence catalytique de TFA. Surprenamment, l'échange mettant en jeu **I-1** et **2** n'a pas requis l'utilisation de catalyseur tandis que son absence bloquait l'échange mettant en jeu **I-2** et **1**. De ce fait, nous avons pu étudier le mécanisme réactionnel de l'interconversion des ponts azotés. Par la suite nous avons essayé de conduire des études similaires en solvant aqueux, mais du fait de la faible solubilité des iminodithiocines dans l'eau, il n'a pas été possible d'étudier leur dynamique. Néanmoins, nous avons pu attester de leur hydrolyse partielle en dérivé de benzaldéhyde, offrant une preuve encourageante concernant leur échange dans l'eau.

Enfin dans un dernier temps, nous avons mis au point des stratégies de synthèse afin de produire des dimercaptophthalaldéhydes comme co-monomère de poly-iminodithiocines. Pour ce faire deux méthodologies de synthèses ont été explorées : l'une basée sur le réarrangement de Newman-Kwart (NKR), et l'autre basée sur la  $S_NAr$  d'aryle dibromé. La méthodologie reposant sur le NKR permet la conversion de phénols en thiophénols après 3 étapes de synthèse. Malheureusement, cette méthodologie n'est parfois pas compatible avec certaines fonctions chimiques, instables à haute température (200-300°C). De ce fait, nous avons réutilisé une stratégie mise au point au laboratoire pour introduire des thiophénols sur des aromatiques. Celle-ci se base sur l'utilisation du 3,3'-Dithiobis(propionitrile) comme source de soufre, qui une fois réduit en solution à pH basique, est capable d'aller substituer les bromes aryliques. Puis, les propionitriles peuvent être retirés via  $E_1Cb$  en présence de base forte, tel que le CsOH. Cette méthodologie est compatible avec plusieurs fonctions chimiques tels que les esters mais aussi les aldéhydes. Dans le dernier cas, si les aldéhydes sont en positions *ortho* du thiopropionitrile, il est nécessaire de les protéger par acétalisation pour éviter une intracyclisation du propionitrile sur l'aldéhyde. En utilisant ces deux méthodologies, il a été possible de produire deux dimercaptophthalaldéhydes régioisomères : le 3,2-dimercapto-1,4-benzenedialdéhyde (*via* NKR) et le 4,6-dimercapto-1,3-benzenedialdéhyde (*via*  $S_NAr$ ). Ensuite, nous avons étudié brièvement l'auto-assemblage de ces deux co-monomères vers des poly-iminodithiocines, en présence de GABA. Nous avons pu observer la formation d'un mélange de plusieurs espèces en solution aqueuse et solvant organique, dans lesquelles le motif iminodithiocine était présent en RMN et en MS. Dans le futur ces conditions expérimentales seront optimisées afin de produire plus efficacement des poly-iminodithiocines linéaires et macrocycliques.